

小児科診療 UP-to-DATE

2018年9月19日放送

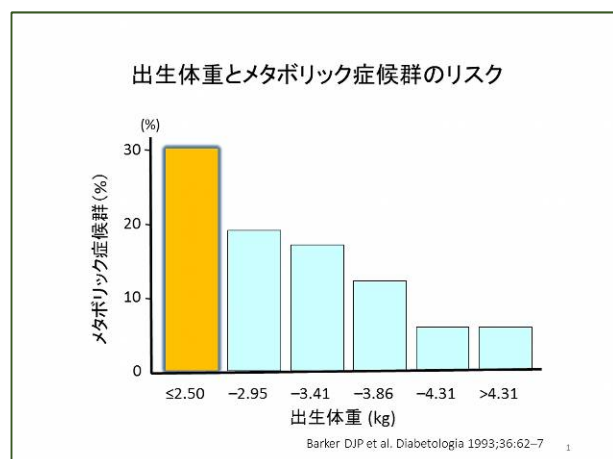
DOHaD 仮説と臨床的課題 先制医療に向けて

昭和大学病院
院長 板橋 家頭夫

最近の WHO の統計によれば、世界で年間 4,100 万人が非感染性疾患 non-communicable diseases により亡くなっており、死因の 70%を占めています。

非感染性疾患による死亡のうちで最も多いのが心血管系疾患、ついで、がん、慢性呼吸器疾患、糖尿病の順です。わが国では、これらの疾患は生活習慣病と呼ばれています。これまで非感染性疾患は、遺伝素因と生活習慣に起因すると考えられていましたが、近年になり発達期の環境も関与していることが明らかになりました。したがって、この時期にリスクを予知し、適切な介入ができれば、非感染性疾患の予防につながり、さらに医療費も抑制できることが期待されます。

まず DOHaD 仮説について説明します。DOHaD とは、developmental origins of health and disease の頭文字を採ったものです。この仮説は、以下に述べるイギリスの David Barker 博士による胎児プログラミング仮説から発展したものです。1980年代、彼らは、低出生体重児で出生した成人では、心血管系疾患による死亡率が高いことを報告しました。この調査は、イギリスのハートフォードシャー郡で1900年代初頭に出生した人々が対象となっています。この時期の低出生体重児の多くが、妊



娠中の栄養不良による胎児発育不全によるものと考えられます。さらに、メタボリック症候群も、低出生体重児出身者が最も高率に発症し、出生体重の増加に伴い段階的に低下することを報告しました。同様の結果は、各国で行われた疫学研究でも示されています。また、生後の発育と心血管系疾患による死亡リスクの関連性についての検討では、生後1~2歳まで小柄であった児が、その後小児期に急速にキャッチアップした場合に、心血管系疾患による死亡のリスクが高いことが報告されています。

このような一連の研究をもとに、Barkerらは、様々な環境要因によって細胞や組織・器官が影響を受けやすい感受期において、子宮内や生後早期の環境に端を発したプログラミングが、児のフェノタイプを変化させ非感染性疾患の源を形成するのではないかと考えました。これが、胎児プログラミング仮説（あるいは成人病胎児起源説、Barker仮説）と呼ばれるものです。非感染性疾患のリスクは、遺伝素因と生活習慣に起因するという従来の考え方から、遺伝素因、環境によるプログラミング、生活習慣の三要素による相互関係で決定されるというわけです。

胎児発育不全により低出生体重児として出生した場合、成人期に問題となる様々な異常が報告されています。それらには、いわゆる生活習慣病のみならず精神神経疾患なども含まれています。第二次世界大戦末期にナチスドイツがオランダの港を封鎖したことによっておきたオランダ飢饉において、妊娠初期に飢餓に曝露された母体を追跡調査したところ、低出生体重児の出生率が高く、生まれた児においては成人期にインスリン抵抗性や動脈硬化、高脂血症、乳がん、さらには統合失調症のリスクが高いことが報告されています。なお、低出生体重児となるのは、胎児発育不全ばかりではなく、早産も原因となりますが、最近の研究では、早産児であっても同様の問題が生じるとされています。

オランダ飢饉による妊娠中の飢餓曝露時期別の長期予後

妊娠後期	妊娠中期	妊娠初期
耐糖能の低下	耐糖能の低下	耐糖能の低下
低出生体重児	腎機能の低下	肥満(女性のみ)
	慢性閉塞性肺疾患	脂質代謝異常(動脈硬化)
		凝固能亢進(動脈硬化)
		ストレス感受性の増加
		精神疾患
		乳がん

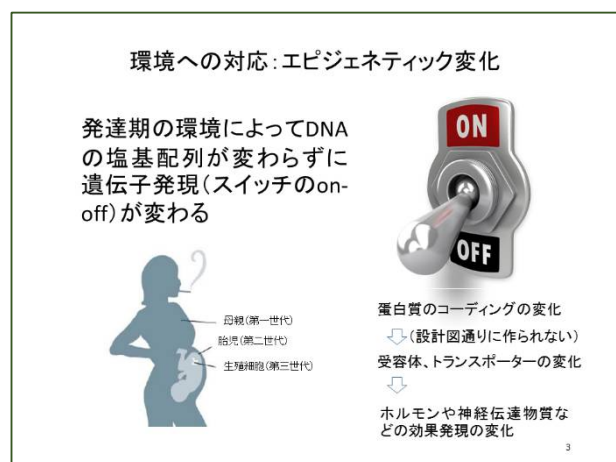
Roseboom T, et al. Early Hum Dev. 2006;82:485-491.

胎児プログラミング仮説は急速に認知されるようになったのですが、次第にその限界も指摘されるようになりました。一つは、非感染性疾患は、数世代にわたり伝播しますがこの点が十分に説明できないこと、二つ目は低出生体重児だけが非感染性疾患のリスクを持っているわけではなく、それより出生体重が大きく生まれた児にもリスクがあることが説明できないという点です。そこで登場したのが Peter Gluckman 博士と Mark Hanson 博士が提唱した DOHaD 仮説です。この仮説の概要は、「発達過程にある個体が、おかれた環境に適応するために、感受期に細胞や組織・器官の機能や構造に可塑性変化がおこる。これが、その後の環境に適合しないと様々な疾患の発生につながる。一方、適合する場合にはそのリスクは低くなる。」というものです。この仮説は、

現在多くの研究により支持されています。

DOHaD 仮説の特徴は、妊娠中や生後の発達過程の環境により、胎児や新生児・乳児がその後の環境を予測して可塑性変化を起こす点です。極端な子宮内環境の悪化があれば胎児発育不全や早産により低出生体重児となりますが、低出生体重児とならないような環境であっても、出生後の環境を予測したかのように可塑性変化を生じるとされます。さらに可塑性変化をもたらす本態が、環境によって生じたエピジェネティック変化としている点です。

エピジェネティック変化とは、遺伝子の塩基配列が変化するのではなく、遺伝子が発現するためのスイッチの On / Off が変化する状態をいいます。その結果として、可塑性変化が起こるので、このエピジェネティック変化は、環境によって誘発されやすく、DNA のメチル化や脱アセチル化、マイクロ RNA が関与します。また、エピジェネティック変化は、世代を超えて伝播するとされ、発達期の環境の影響がその後の世代に及ぶことを説明することができます。さらに、DNA 塩基配列の変化を伴う突然変異に比べて極めて高率に起こることや、蓄積性を持つため発現に時間を要することも知られています。



では、どのような環境要因が関連しているのでしょうか。代表的な要因として知られているのは、胎児期や新生児期、乳児期の栄養環境や、過剰なグルココルチコイド暴露などです。

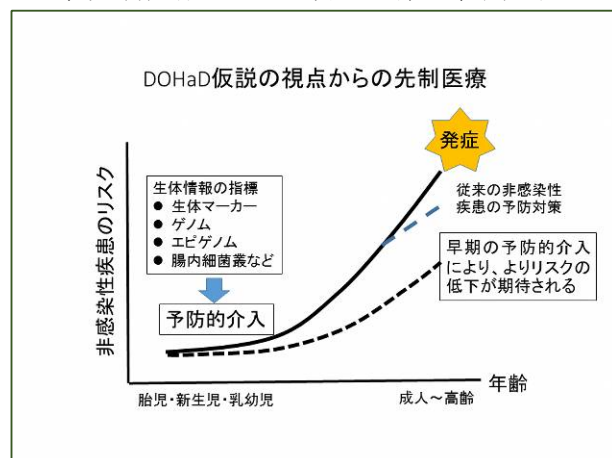
胎児の低栄養は、母体の栄養摂取不足や“やせ”、過剰な肉体労働、胎盤機能低下、高齢出産や若年出産、喫煙などによってもたらされます。これらは出生体重を低下させる方向に働きます。1980年代頃より続くわが国の平均出生体重の低下の理由として、上記要因の関与が推測されています。一方、母体の肥満や糖尿病がある場合は、出生体重が増加する方向に働き、これも児が将来非感染性疾患へと進展するリスクが高くなります。

また、今年になって九州大学の小川教授らによって報告された研究成果ですが、母乳成分により、乳児期に糖脂質代謝改善作用を有する Fibroblast growth factor 21 の遺伝子が DNA の脱メチル化を受けることや、この状態が長期間、記憶・維持 (エピゲノム記憶) されて成獣期の肥満の発症抑制に関連することが動物実験によって明らかにされました。つまり乳児期の栄養がその後の肥満発生の有無に影響する可能性が示唆された研究です。

胎児の過剰なグルココルチコイド暴露は、母体への高度なストレス負荷や胎盤機能低下、子宮内感染などによってもたらされ、いわゆる生活習慣病のみならず精神神経疾患や発達障害のリスクを上昇させることが示唆されています。その他にも、帝王切開、人工栄養、抗菌薬投与などと関連して生後早期の腸内細菌叢の多様性が抑制され、その持続が非感染性疾患のリスクにつながるということが指摘されています。

DOHaD 仮説では、女性を取り巻く環境ばかりが議論されてきましたが、最近の研究では、男性側の環境が世代間に影響をもたらすことが少しずつわかってきました。つまり出生前や思春期・青年期の環境も精子の遺伝情報に変化を生じさせ、生まれてきた子どもの非感染性疾患のリスクを左右する可能性があるという点です。この領域の研究はまだ不十分ですが、注目すべき点です。

最後に DOHaD 仮説と先制医療の関連性についてお話ししたいと思います。先制医療 **preemptive medicine** とは、疾患のリスクを個別に予知し発症前に介入することにより疾患発症の遅延や予防を目指す医療です。今後の医療のあり方を示すキーワードです。先制医療では、個々の遺伝素因のみならず様々な生体情報を用いて疾患のリスクを予測し、さらにこの結果をもとに必要に応じて介入を行う精密医療 **precision medicine** を実施することになります。指標となる生体情報としては、ゲノム、エピゲノム、メタボローム、腸内細菌叢、画像検査など様々なものがあります。生活習慣病や精神神経疾患、発達障害、がんなど多くの非感染性疾患の発症起源が発達過程にあるとする DOHaD 仮説の視点でみると、先制医療としての介入時期は、出生前あるいは乳幼児期が理想かもしれません。現時点では集団での非感染性疾患のリスクをもとにした介入手段、たとえば妊娠前の適切な栄養の推進や完全母乳栄養の実践などが推奨されていますが、個別に高い精度で疾患発生リスクを予測できる生態情報は確立されていません。国内外のバースコホート研究の成果や今後の研究を待つ必要があります。



わが国の低出生体重児の出生率は 9.6%と極めて高く、OECD 加盟国のなかで常に上位を占めています。低出生体重児の出生率の高さや、平均出生体重の低下は、今後わが国において非感染性疾患患者のさらなる増加やそれによる労働人口の減少などにつながるということが懸念されます。また、日本小児科学会新生児委員会の調査では、わが国の 2010 年出生の超低出生体重児の死亡率は 12%と、先進国ではトップクラスの低さです。しかしながら、諸外国の研究や私たちの研究により、これらの児が思春期や青年期になりインスリン抵抗性を認めたり、巣状糸球体硬化症によ

る腎機能障害や高血圧、発達障害のリスクが高いことが示唆されています。

平均出生体重の低下や高い低出生体重児の出生率、さらには超低出生体重児など未熟性の強い児が当たり前に生存できるようになったわが国の現状を踏まえるならば、先制医療の導入が強く望まれるところです。しかし、先制医療には、様々な非感染性疾患のリスク予知に有用な生体情報の確立が必要で、解決すべき課題は山積しています。今後様々な領域の研究者が協働するとともに、国民や自治体、政府も一致協力しこの領域の研究を推進していくことが求められるところです。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>