

## 地域のページ

### DOHaD（ドーハッド）研究とは？

東北大学医師会理事 菅原 準一\*

みなさまは、DOHaD（ドーハッド）研究をご存じでしょうか。DOHaD = Developmental Origins of Health and Disease であり、「受精時、胎芽期、胎児期の子宮内及び乳幼児期の望ましくない環境がエピゲノム変化を起し、それが疾病素因となり、出生後の環境との相互作用によって疾病が発症する。生活習慣病等の多因子疾患はこの2段階を経て発症する。」(図1)<sup>1)</sup>、ごく簡単に申し上げれば、「胎児期や出生後早期の環境因子が、その後の疾病発症に大きな影響を及ぼしている」という「DOHaD学説」が大変注目されており、関連した疫学研究、動物実験の莫大なエビデンスが集積されてきています。

本研究の源流は、英国の助産師 Ehtel Margaret Burnside (1877 - 1953) が Hertfordshire における 1911 - 1933 年 (明治 42 - 昭和 8 年) にかけて生まれた新生児ほぼ全員 (42,974 出産, 39,764 出生 (死産を除外)) の記録を保存していたことに始まります<sup>2)</sup>。その後、David James Purslove

Barker (1938 - 2013) は、1920 年代の新生児死亡率と約半世紀後の虚血性心疾患による死亡の相関に気づきました (図 2)<sup>1)</sup>。20 世紀初頭の新生児死亡は、早産・低出生体重・母体の栄養状態と深く関連していたため、これら胎児期の暴露と成人期の循環器疾患発症との関連を解析する研究が始まり、出生時の体重と成人期の冠動脈疾患死亡率が強く関連することが報告されました<sup>3)</sup>。また、第二次世界大戦末期のオランダの冬の飢餓事件 (Dutch Hunger Winter Famine: 1944.11-1945.4) の際に、胎児期を過ごした児を追跡すると、特に妊娠早期に飢餓に直面した胎児は、その後さまざまな疾病 (耐糖能異常, 脂質・凝固異常, 虚血性心疾患, 閉塞性気道疾患, アルブミン尿など) の発症リスクが上昇することが判明いたしました<sup>4)</sup>。

さて、なぜ胎児期の暴露が成人期の疾患発症に大きな影響を与えるのでしょうか。最近では、多くの疫学研究や動物実験の成果から、多彩なメカニズムが明らかとなってきており、「発達過程

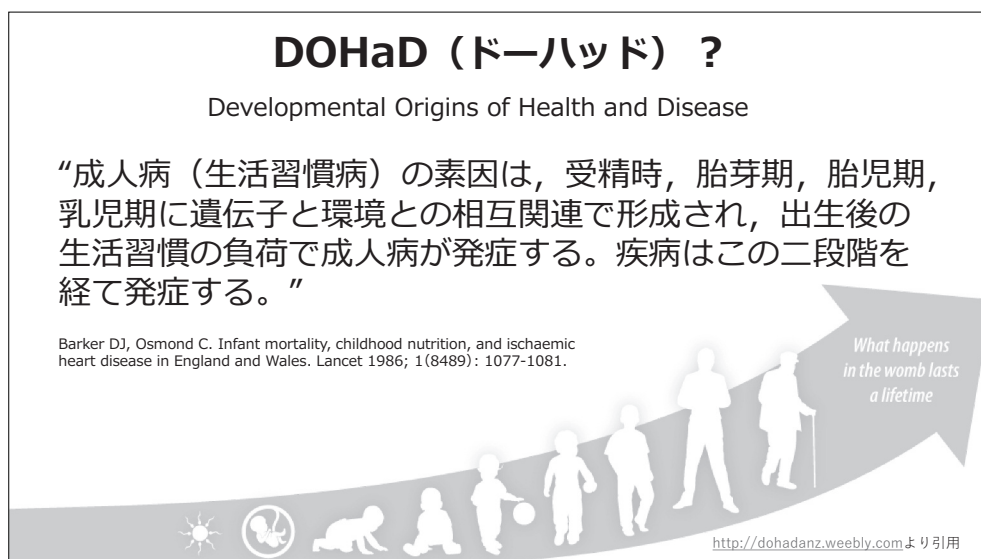


図 1

\* 東北大学大学院医学系研究科母児医科学分野教授

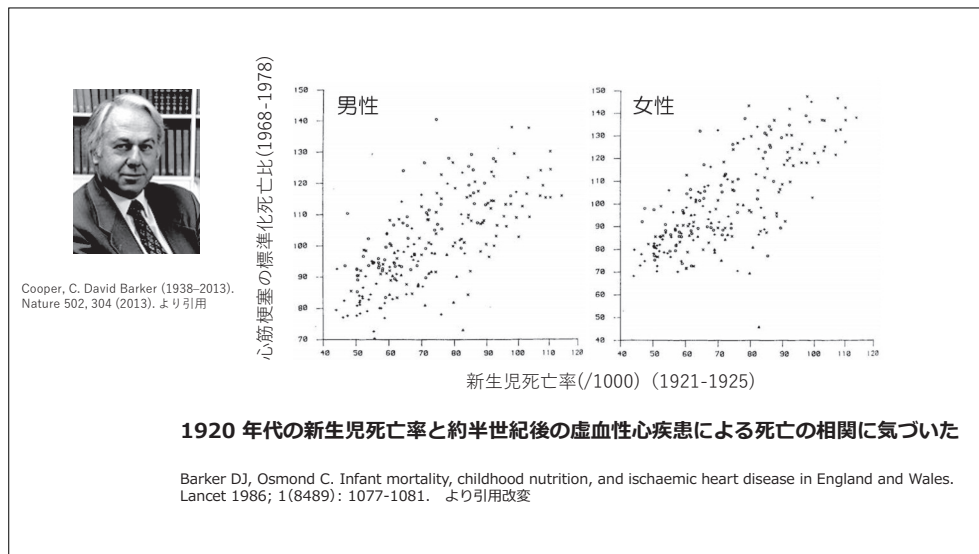


図 2

(胎児期や生後早期)における様々な環境その後の環境を予測した適応反応 (predictive adaptive response) が起こり, そのおりの環境とその後の環境との適合の程度が将来の疾病リスクに関与する」と考えられております<sup>5,6)</sup>。例えば, 低出生体重児では, その後の高血圧や慢性腎臓病の発症リスクが上昇することが分かっていますが, 子宮内胎児発育不全児では, 腎容積が3割小さい, ネフロン数が有意に少ない, ことによって, 2次的な糸球体効果が惹起され, さらに腎機能障害が進行することが示唆されています<sup>7-9)</sup>。また, 胎児期の栄養環境が膵β細胞に大きな影響を与え, その後の耐糖能異常の要因となっていることも明らかになりつつあります<sup>10)</sup>。

一方, 胎児期の環境因子がDNAメチル化プロファイルに変化を与え, 多くの重要な遺伝子発現を通して, 疾患発症と関連するメカニズムの解明が進んでいます。実際, 胎児期の栄養環境が脂質代謝や発生発達に関与する遺伝子群のメチル化に大きな影響を与えたり, 臍帯血メチル化と小児肥満, ADHD兆候・精神行動異常との関連も示唆されています<sup>11-14)</sup>。

我が国における周産期・成育期を取り巻く現状と課題を図に示しました(図3)。すなわち, 「小さく生んで大きく育てよ」という古来の社会的概念, 栄養環境の悪化(モデル体型へのあこがれ?), 初産の高齢化, 生殖補助医療の適応拡大等によっ

て, 低出生体重児が増加することで, 周産期疾患の増加——生活習慣病の増加へとつながり, 国民の健康寿命の悪化が懸念されます。そこで, 胎児期や新生児期の環境因子を改善するために, 我が国における科学的なエビデンスを積み重ね, 疾患の早期予測・介入を行うことで, 国民の長期予後を改善することが期待されています。

東北大学では, 地域の先生方に多大なご協力をいただき, これまで多くの疫学研究が行われてきました。環境省が主導する「子どもの健康と環境に関する全国調査(エコチル調査)」は, 2010年度に開始された大規模国家プロジェクトで<sup>15)</sup>, 約10万人の子どもが参加し, 登録時に胎児であった子どもも10歳に達し, 胎児期の環境因子と新生児・小児疾患との関連が明らかになってきております。東北大学では, 2010年に医学系研究科環境遺伝医学総合研究センターが設置され, 全国14ユニットセンター中に先駆けて最初のコホート参加者登録を行い, 2014年に9,217名の参加者登録を超過達成いたしました。今後, 化学物質, 微量金属, 内分泌かく乱物質などの環境因子と多くの疾患との関連が次々に明らかになることが期待できます。一方, 東北メディカル・メガバンク機構では, 8万人規模の地域住民コホート, 7万人規模の三世代コホート調査を実施し, 15万人規模の疫学情報および生体資料を統合バイオバンクに格納し, 多くの研究者との共同研究によって最

# 地域のページ

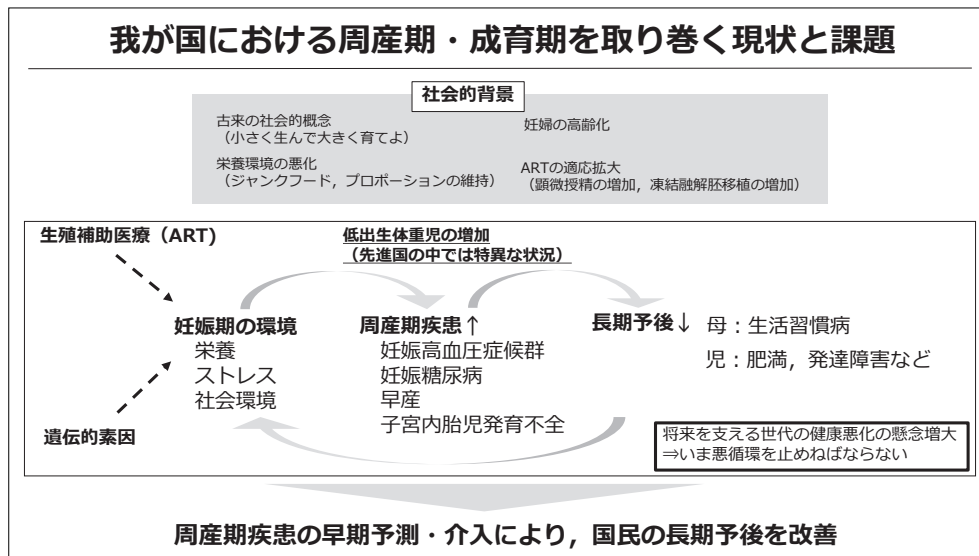


図 3

先端の個別化医療開発へまい進しています<sup>16-19)</sup>。これらの大規模な疫学研究や基礎研究の組み合わせによって、我が国のDOHaD研究をリードする多くの論文が発表されてゆきます。

今後長いスパンで、多彩な基礎・疫学研究によって、我が国独自の成果を創出することで、産科医・小児科医・内科医・疫学研究者・基礎研究者・パラメディカル・栄養士等が集うDOHaD研究を推進してゆきたいと考えています。誌面をお借り致しましての広報となり大変恐縮ですが、本年10月7日(金) - 8日(土)、長陵会館にて第9回日本DOHaD学会を主宰させていただきます。東北における初めての開催となりますので、是非ともご参加いただきますようお願い申し上げます。

## 文 献

- 1) Barker DJ, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet* 1986;1(8489):1077-1081.
- 2) Denison H J, Simmonds S J, Syddall H E, Robinson S M, Dennison E M, Cooper C, Sayer A A, Hertfordshire Cohort Study Group The Hertfordshire Cohort Study: from historical to high-tech studies of musculoskeletal ageing in men and women entering their ninth decade. *Int J Epidemiol.* 2012 Apr;41(2):386-9.

- 3) Osmond C, Barker DJ, Winter PD, Fall CH, Simmonds SJ. Early growth and death from cardiovascular disease in women. *BMJ.* 1993 Dec 11;307(6918):1519-24.
- 4) Roseboom T, de Rooij S, Painter R. The Dutch famine and its long-term consequences for adult health. *Early Hum Dev* 2006;82(8):485-491.
- 5) Gluckman PD, Hanson MA. Living with the past: evolution, development, and patterns of disease. *Science* 2004;305(5691):1733-1736.
- 6) Gluckman PD, Hanson MA. Developmental origins of disease paradigm: a mechanistic and evolutionary perspective. *Pediatr Res* 2004;56(3):311-317.
- 7) Hinchliffe SA, Lynch MR, Sargent PH, Howard CV, Van Velzen D. The effect of intrauterine growth retardation on the development of renal nephrons. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99(4):296-301.
- 8) Silver LE, Decamps PJ, Korst LM, Platt LD, Castro L. Intrauterine growth restriction is accompanied by decreased renal volume in the human fetus. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188(5):1320-1325.
- 9) Brenner BM, Lawler EV, Mackenzie HS. The hyperfiltration theory: a paradigm shift in nephrology. *Kidney Int* 1996;49(6):1774-1777.
- 10) Nielsen JH, Haase TN, Jaksch C, et al. Impact of fetal and neonatal environment on beta cell function and development of diabetes. *Acta Obstet Gynecol*

- Scand 2014;93(11):1190-1122.
- 11) Heijmans BT, Tobi EW, Stein AD, et al. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105(44):17046-17049.
  - 12) Engel SM, Joubert BR, Wu MC, et al. Neonatal genome-wide methylation patterns in relation to birth weight in the Norwegian Mother and Child Cohort. *Am J Epidemiol* 2014;179(7):834-842.
  - 13) Godfrey KM, Sheppard A, Gluckman PD, Lillycrop KA, Burdge GC, McLean C, Rodford J, Slater-Jefferies JL, Garratt E, Crozier SR, Emerald BS, Gale CR, Inskip HM, Cooper C, Hanson MA. Epigenetic gene promoter methylation at birth is associated with child's later adiposity. *Diabetes*. 2011 May;60(5):1528-34.
  - 14) Walton E, Pingault JB, Cecil CA, Gaunt TR, Relton CL, Mill J, Barker ED. Epigenetic profiling of ADHD symptoms trajectories: a prospective, methylome-wide study. *Mol Psychiatry*. 2017 Feb;22(2):250-256.
  - 15) Kawamoto T, Nitta H, Murata K, et al; Working Group of the Epidemiological Research for Children's Environmental Health. Rationale and study design of the Japan environment and children's study (JECS). *BMC Public Health*. 2014 Jan 10;14:25.
  - 16) Kuriyama S, Yaegashi N, Nagami F, et al. The Tohoku Medical Megabank Project: Design and Mission. *J Epidemiol*. 2016 Sep 5;26(9):493-511.
  - 17) Sugawara J, Ochi D, Yamashita R, et al. Cohort Profile: Maternity Log Study: a Longitudinal Lifelog Monitoring and Multi-Omics Analysis for the Early Prediction of Complicated Pregnancy. *BMJ Open*. 2019 Feb 19;9(2):e025939.
  - 18) Kuriyama S, Metoki H, Kikuya M, et al; Tohoku Medical Megabank Project Study Group. Cohort Profile: Tohoku Medical Megabank Project Birth and Three-Generation Cohort Study (TMM BirThree Cohort Study): Rationale, Progress and Perspective. *Int J Epidemiol*. 2019 Aug 25.
  - 19) Hozawa A, Tanno K, Nakaya N, et al. Study profile of The Tohoku Medical Megabank Community-Based Cohort Study. *J Epidemiol*. 2020 Jan 11.
-