

化学物質に関する国際市民セミナー(地球環境基金助成事業)
赤ちゃんの胎内環境とその後の発達への影響
—科学物質の次世代影響を考える—
2014. 11. 16.
於: 東京大学医学部1号館

小さく産んで大きく育てるのは間違い？

- DOHaD -

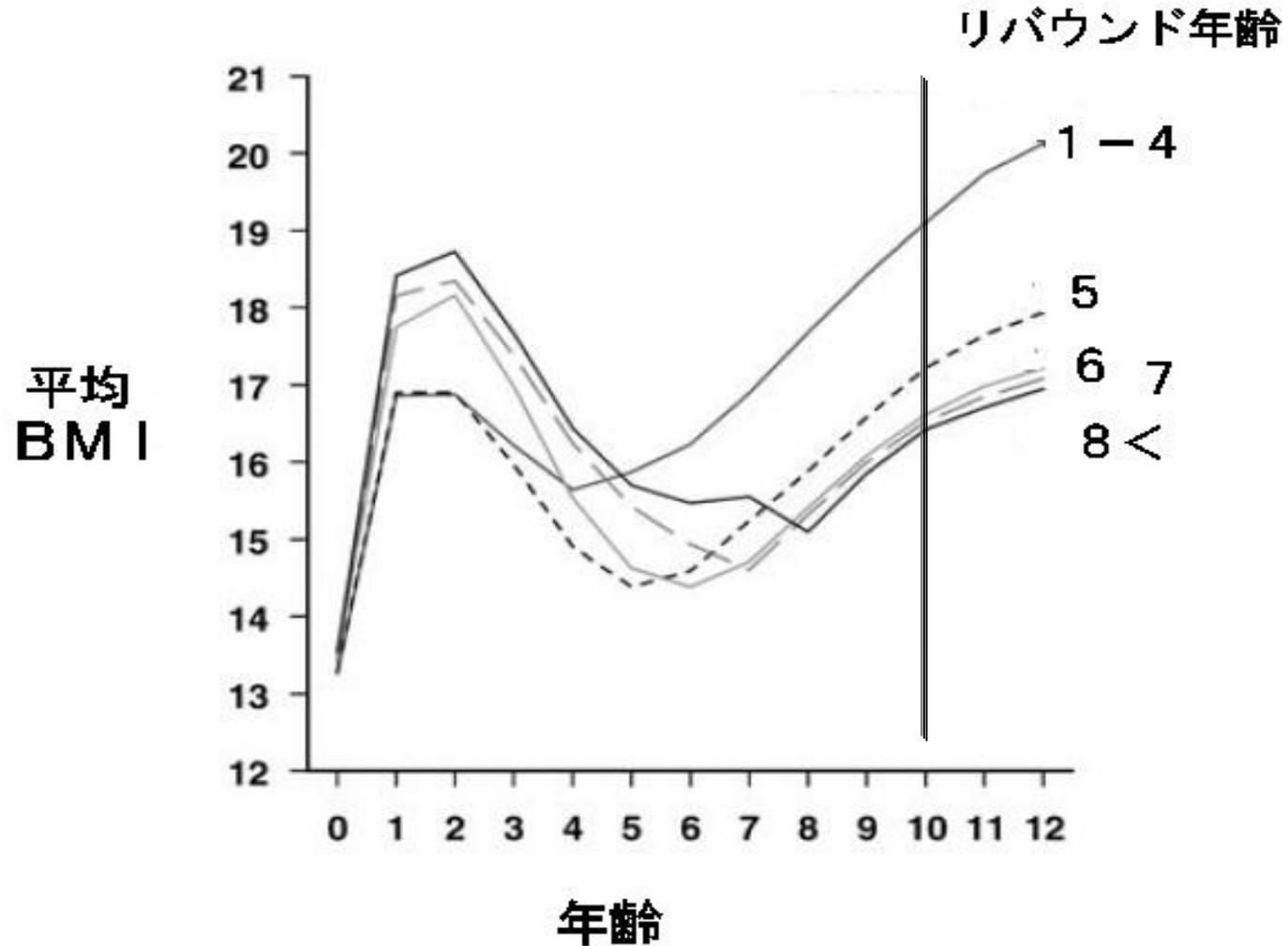
(Developmental origins of health and disease)

早稲田大学総合研究機構研究院

福岡 秀興

脂肪リバウンド年齢とBMIの推移

adiposity rebound age and BMI



脂肪リバウンド年齢と肥満及び糖尿病リスク

adiposity rebound age and DM & obesity

脂肪リバウンド年齢 (adiposity rebound age)	12歳 平均BMI	糖尿病発症率 Incidence of DM (%)
<4	20.1	8.6
5	17.9	4.4
6	17.2	3.2
7	17.1	2.2
>8	16.9	1.8
p	<0.001	<0.001

“成人病胎児期発症起源説”

DOHaD

(**Developmental Origins of Health and Disease**)

“成人病(生活習慣病)の素因は、受精時、胎芽期、胎児期、乳児期に遺伝子と環境との相互関連で形成され、出生後のマイナス生活習慣の負荷で成人病が発症する。疾病はこの二段階を経て発症する。素因とは**エピジェネティクス** 偏移である。”

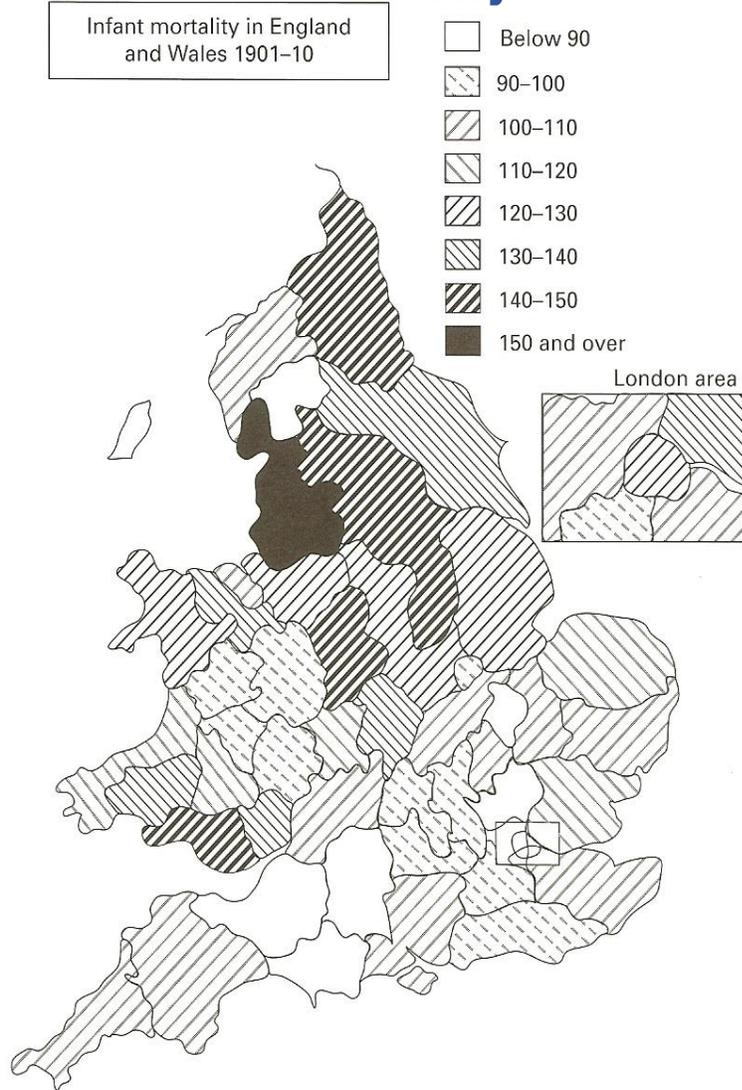
- David Barker. 1986. -

国際DOHaD学会、日本DOHaD研究会設立

(胎児プログラミング説、儉約遺伝子説、代謝メモリー説、DOHaD説、FOAD説、他)

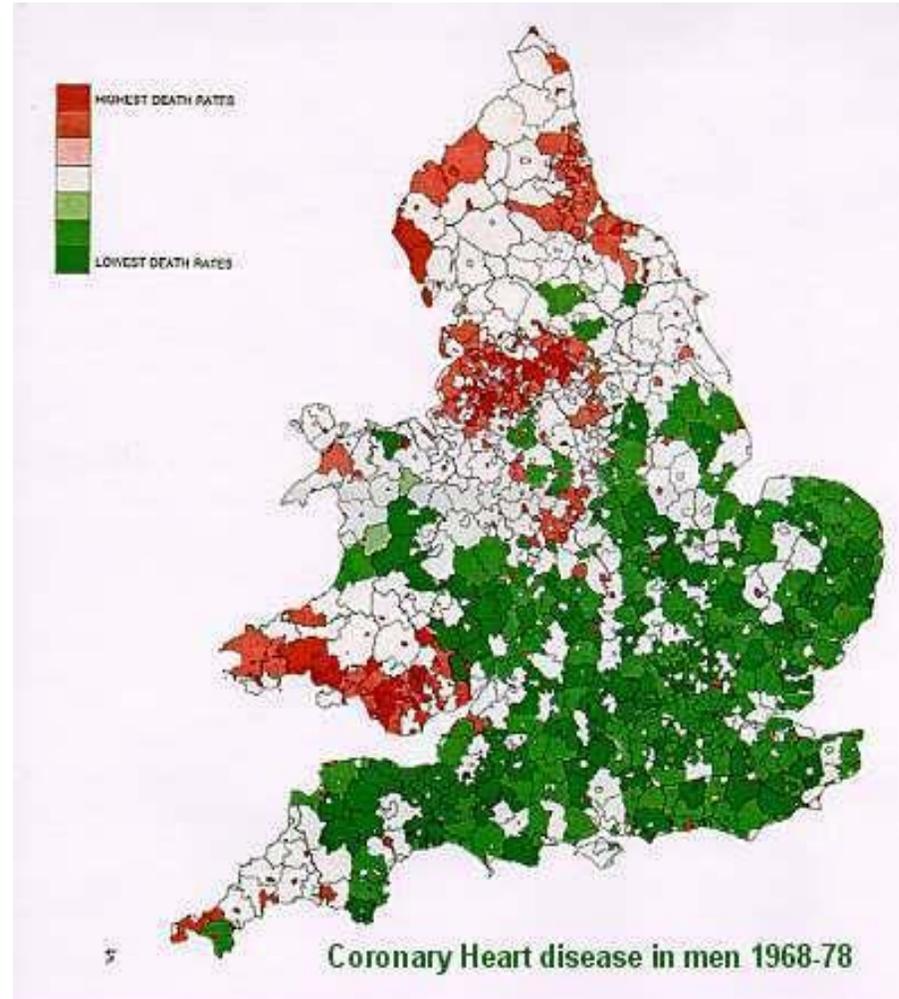
乳児死亡率 (1901-10)

Infant mortality



男性虚血性心疾患死亡率 (1968-78)

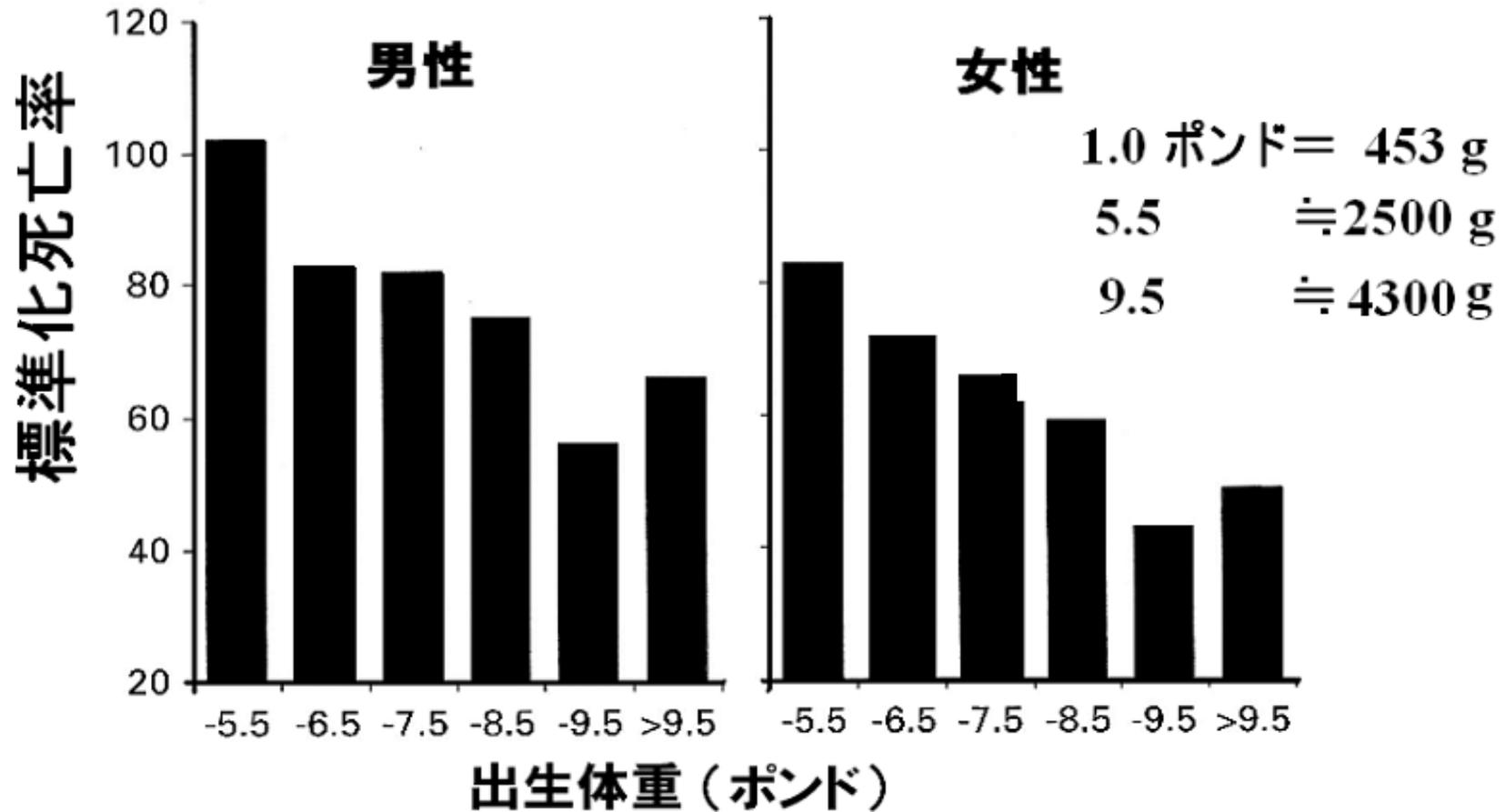
Mortality of Ischemic heart disease



Redrawn figure by DJ Barker from Review of England and Wales Atlas of Mortality from selected Diseases in England and Wales 1968-78

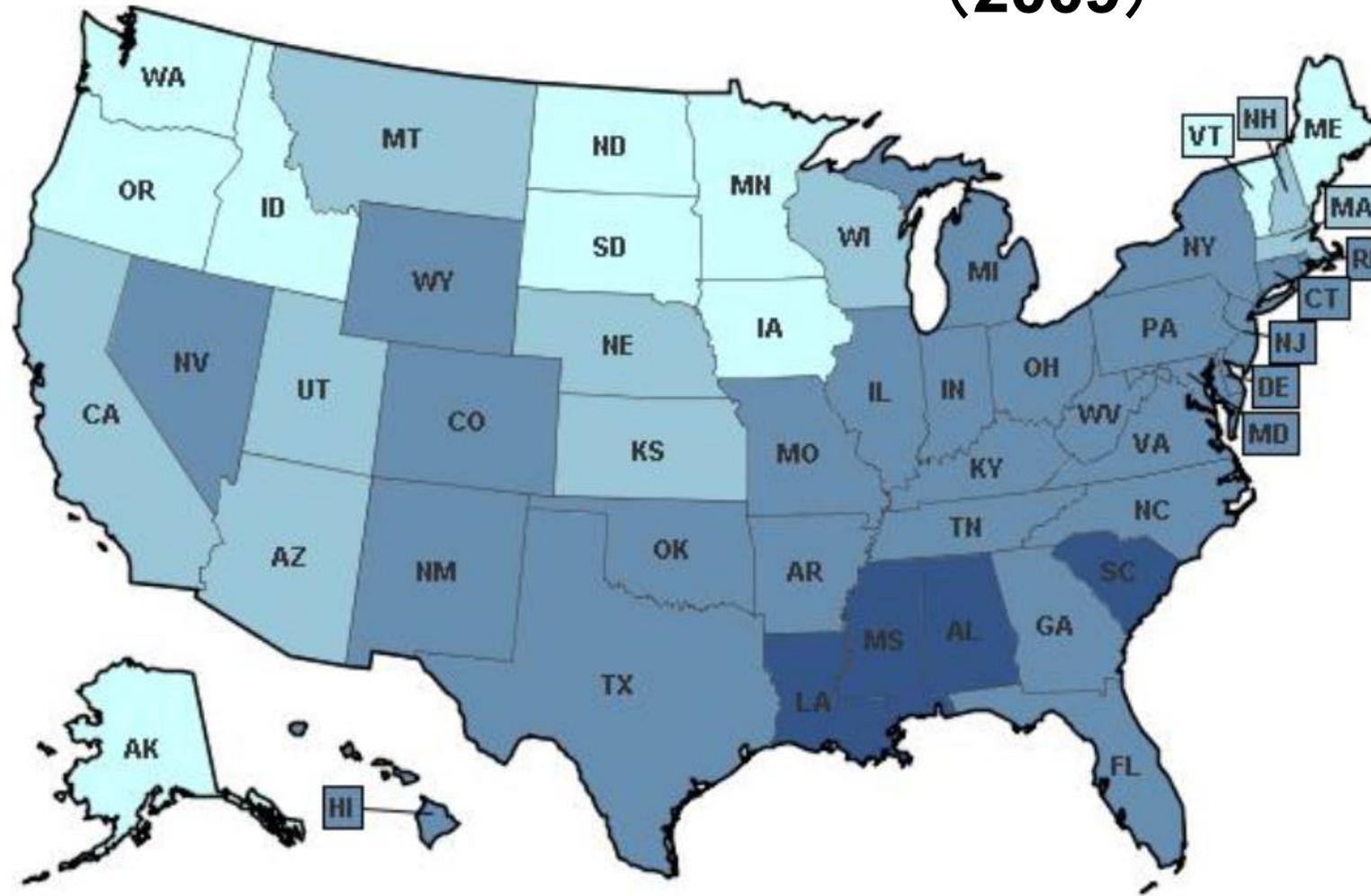
出生体重と虚血性心疾患死亡率の相関

Ischemic heart disease and birth weight



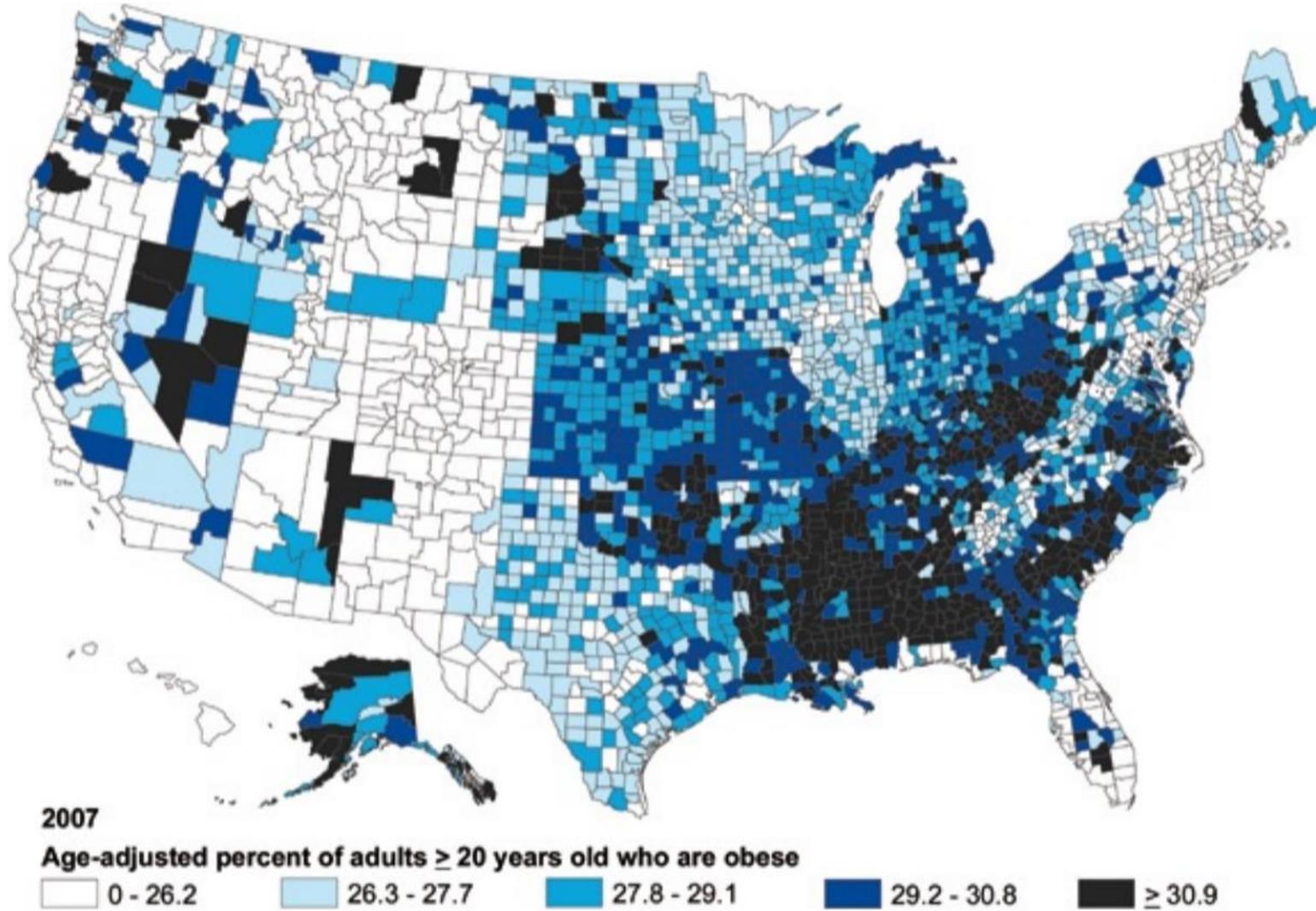
Osmond C. D. Barker, BMJ 307: 1519, 1993

低出生体重児(Low Birth weight babies)の頻度分布 (2009)



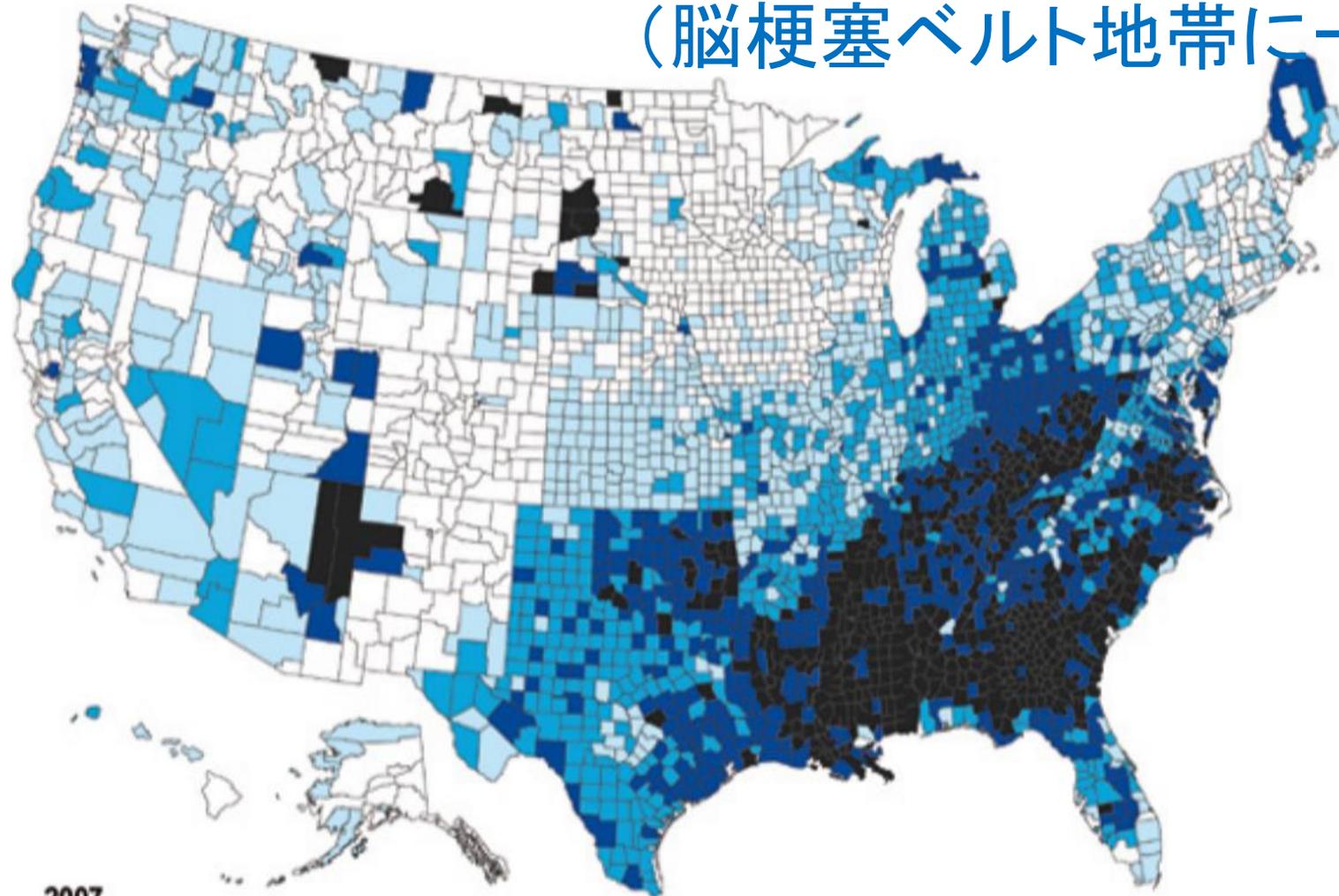
5.8% - 6.7% 6.8% - 7.8% 7.9% - 9.4% 9.5% - 12.2%

肥満(Obesity)の頻度分布(2007)



糖尿病(DM)の頻度分布(2007)

(脳梗塞ベルト地帯に一致)



2007

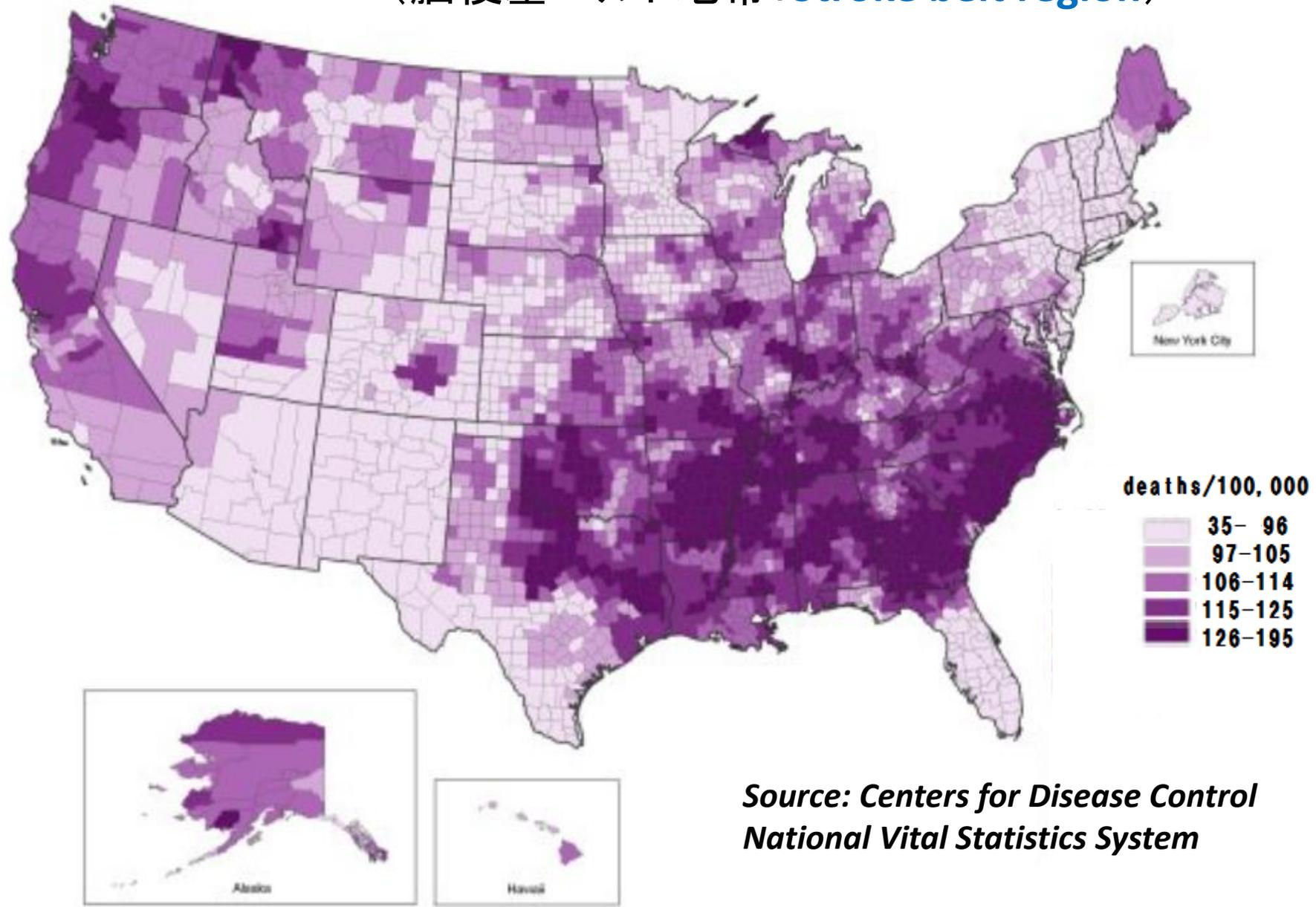
Age-adjusted percent of adults ≥ 20 years old with diabetes



CDC: National Vital Statistics System

脳梗塞死亡の頻度分布（2000－2006）

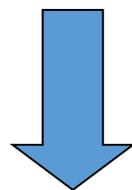
（脳梗塞ベルト地帯：**Stroke belt region**）



*Source: Centers for Disease Control
National Vital Statistics System*

オランダの冬の飢餓事件 (Dutch winter famine)

1944.11. — 1945.4.



「妊娠中の低栄養は子どもに成人病(生活習慣病)を
発症するリスクが高い」という説、考え方を

証明した悲しい事件



**Image Bank ww2: Nederlands Institute voor
Oortogsdokumentatie (11-05-1945)**

出生体重低下による発症リスクが明確な疾患

- 1) 虚血性心疾患 Ischemic heart disease
- 2) (II型)糖尿病 Type 2 DM
- 3) 本態性高血圧 Essential hypertension
- 4) メタボリック症候群 Metabolic syndrome
- 5) 脳梗塞 Stroke
- 6) 脂質異常症 Dyslipidemia
- 7) 神経発達異常 Neurodevelopmental disorder
- 8) 他
(**Non communicative disease**)

de Boo HA and JE Harding. Austral New Zealand J Obstet Gynecol. 2006; 46: 4-14.

出生体重の低下は本当に病気と関連するか? (Is lowered birth weight really related with adult diseases?)

- 遺伝子(疾患感受性遺伝子)?
specific genes?
- 環境の影響(environments)?
出生後のライフスタイルの環境影響?
(life style)?
社会経済的な環境?
(socio-economic)?
- 胎生期環境の関与(DOHaD)
(developmental stage environment)?

異出生体重一卵性双胎の代謝比較

Low birth weight and metabolic abnormalities in Discordant Monozygotic twins

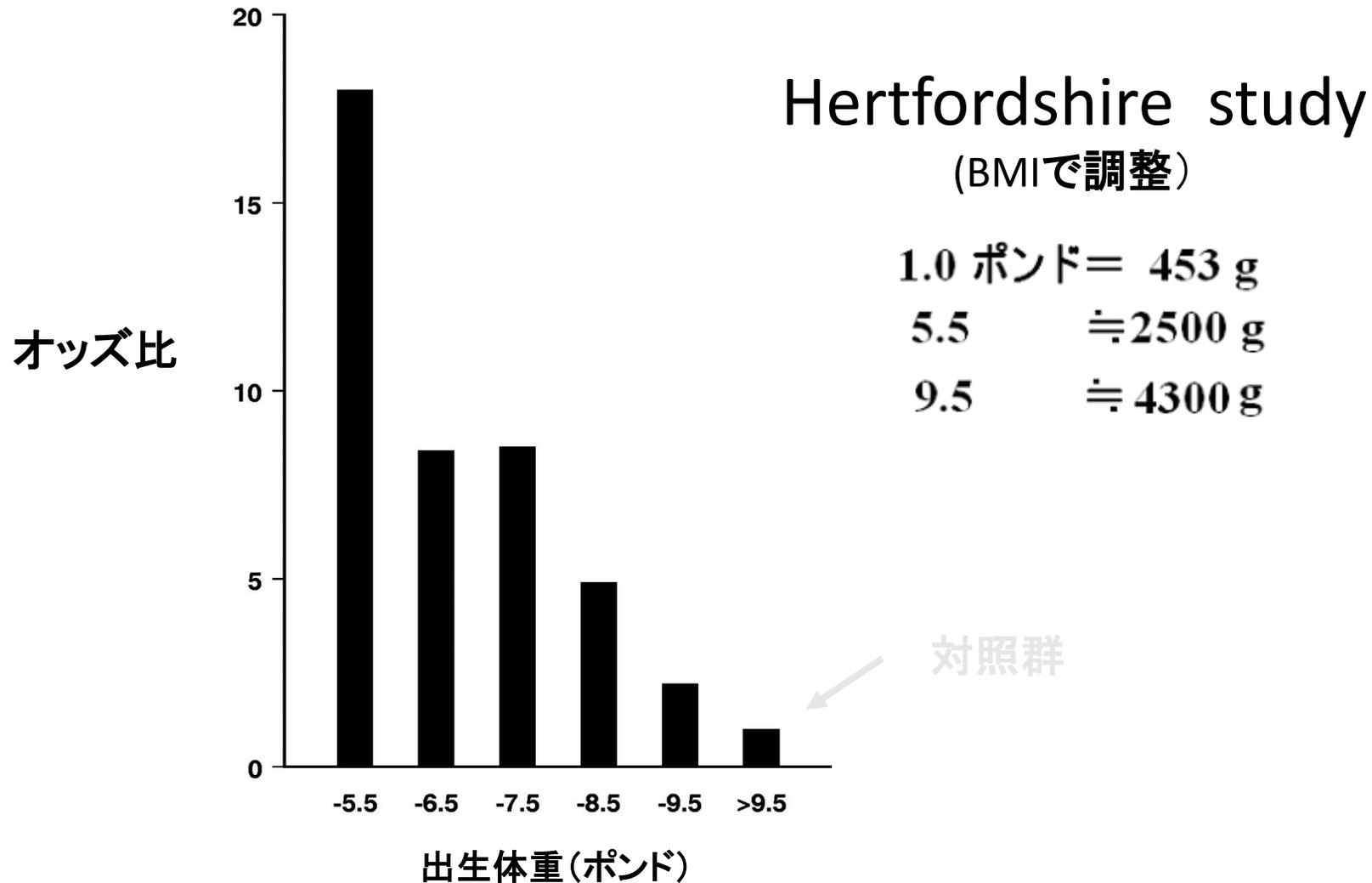
n	13		13		
	平均	(SD)	平均	(SD)	
Birth weight (kg)	2.138	(0.5)	2.631	(0.57)	***
Adult BMI	25.2	(2.6)	29.8	(3.7)	NS
TG (mmol/l)	2.6	(1.73)	1.35	(0.67)	***
T.Chol (mmol/l)	5.8	(0.91)	4.92	(0.63)	**
Fasting glucose (mmol/l)	5.59	(0.99)	4.94	(0.61)	**
Fasting IN (pmol/l)	115.2	(67.8)	49.2	(11.4)	**
IN AUC (min.pmol/l)	47682.8	(19234)	28020.9	(7043.8)	***

***: p<0.001, **: p<0.01

Bo ,S.,Diabetic . Medicine .2000; 17:365.

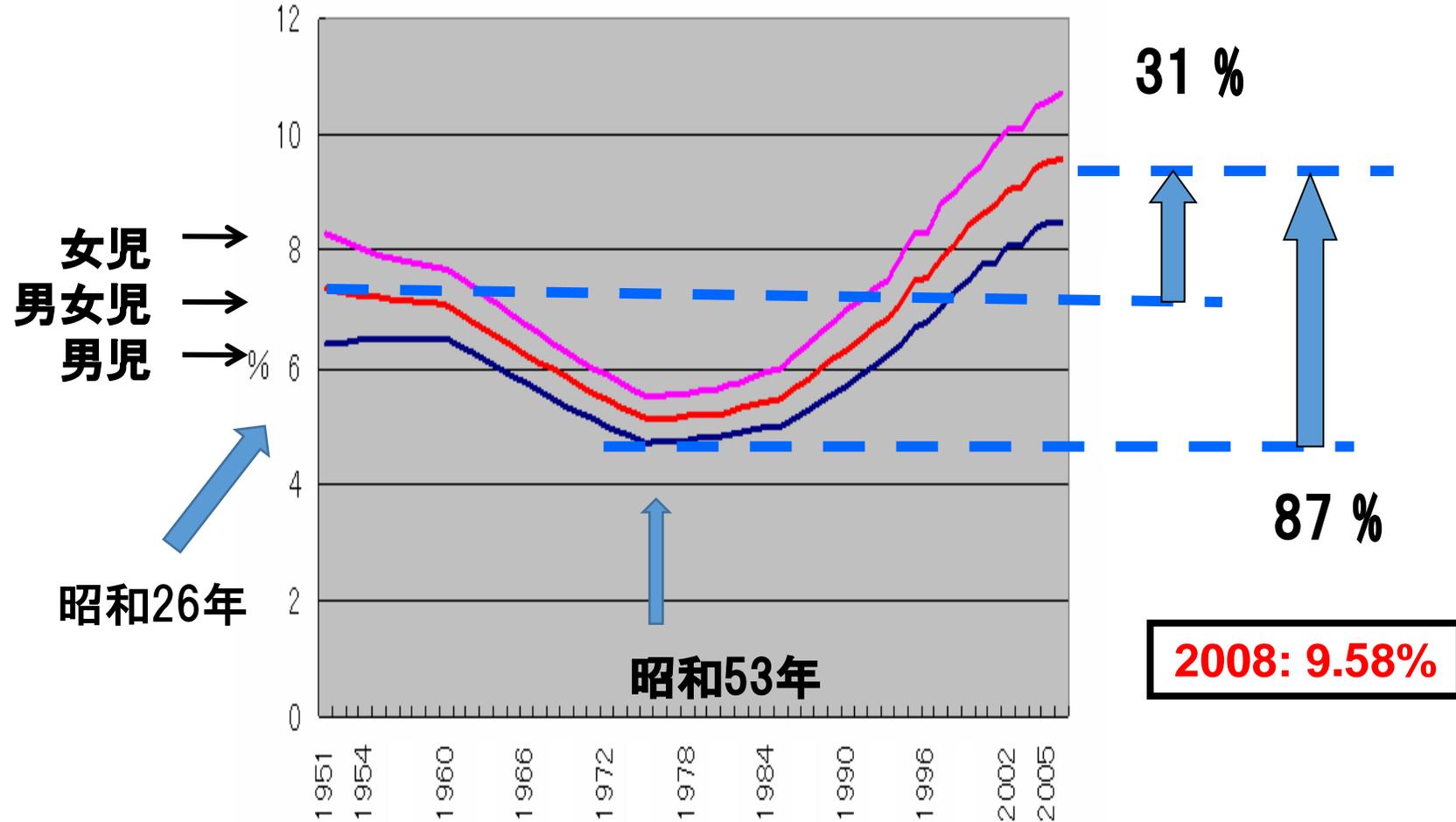
出生体重と男性メタボリック症候群発症オッズ比

Odd's ratio of male metabolic syndrome with birth weight



低出生体重児頻度の変化（1951～2006）

Jpn trend of LBW incidence (1951-2006)

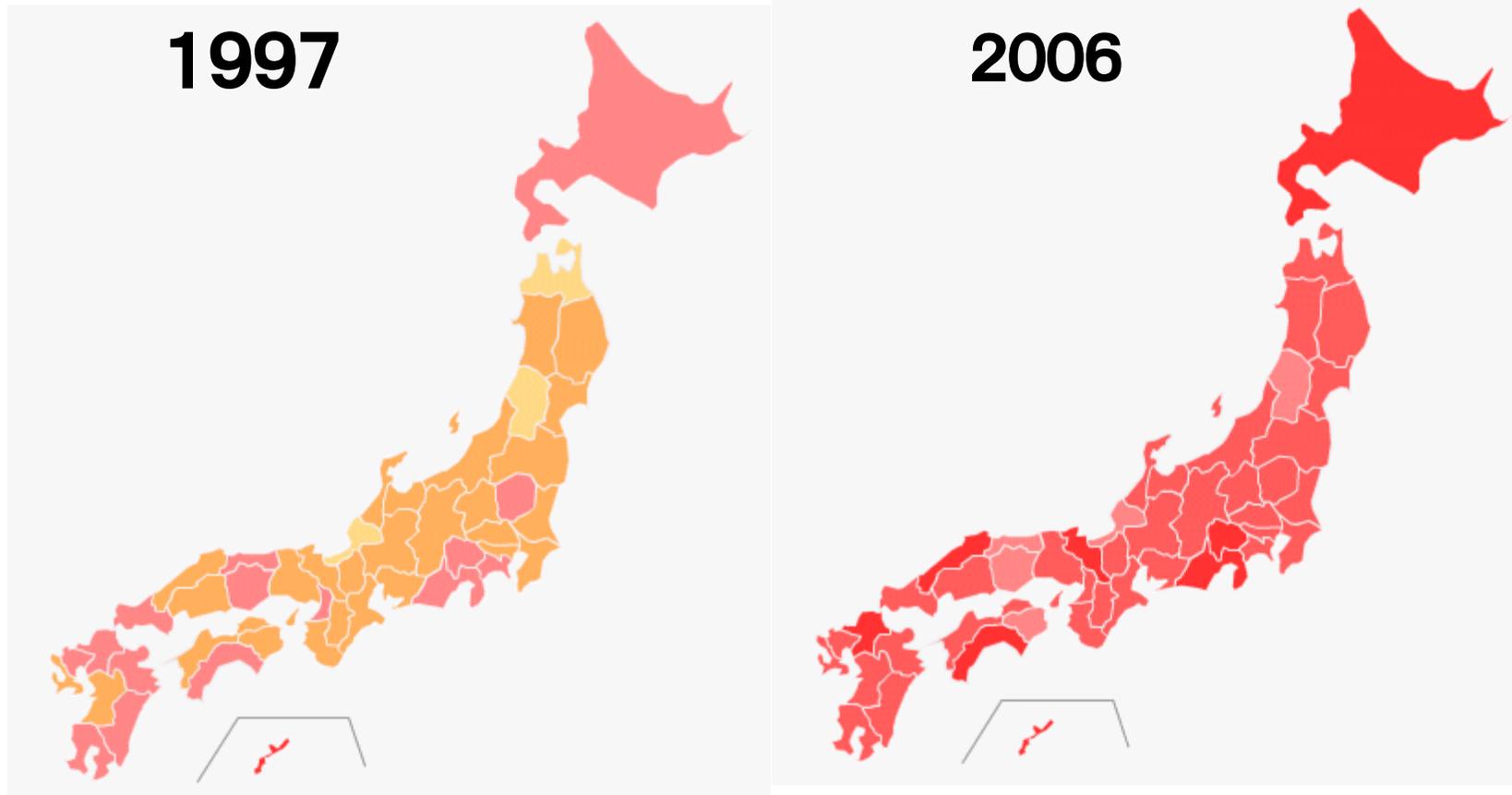


低出生体重児とは
出生体重2500g未満の児

「母子保健の主たる統計2008年版」より大貫善市氏作成改変

県毎にみたLBW頻度の推移

Incidence of Low birth weight infant in Japan



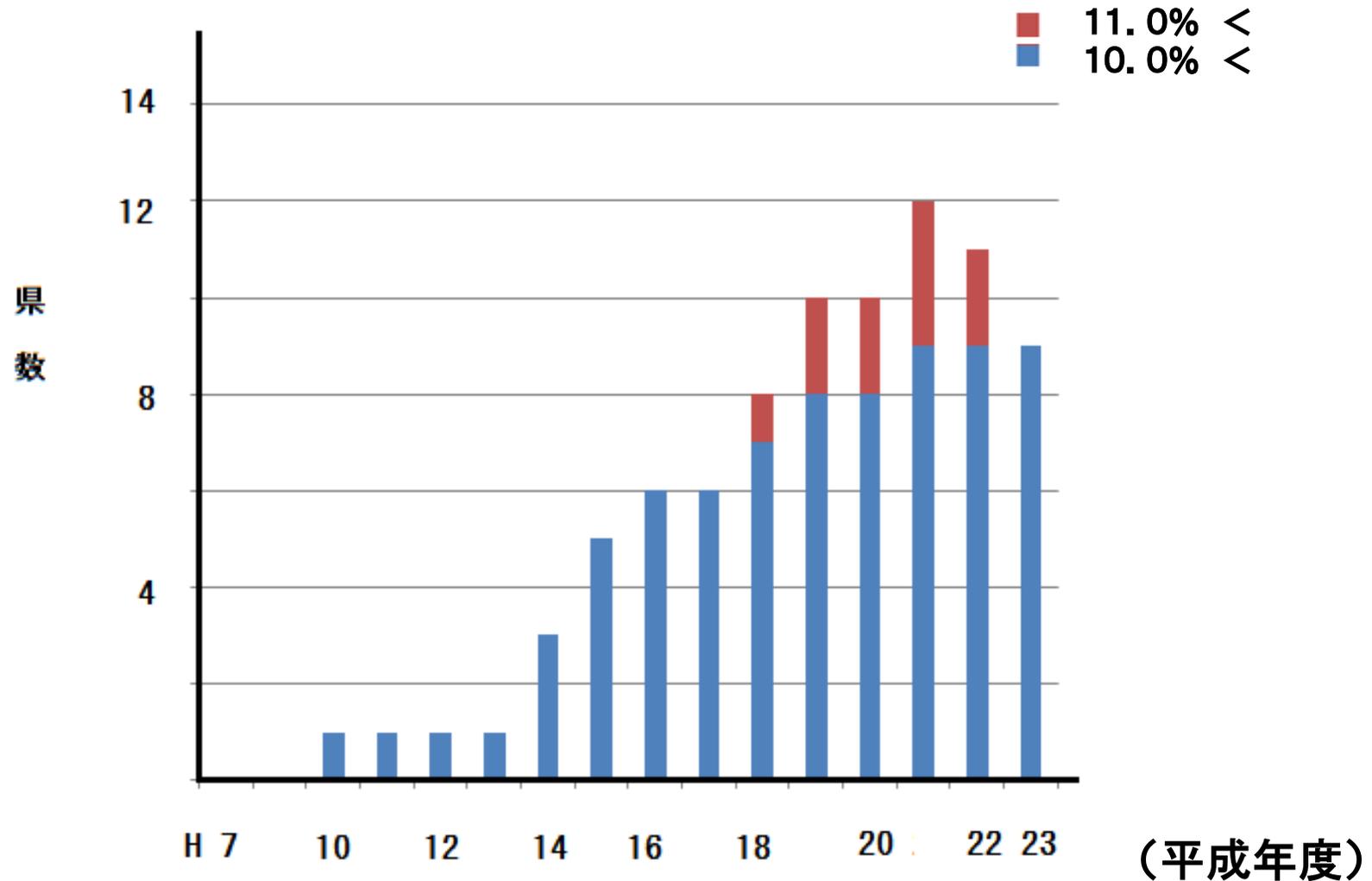
LBW (%)

■ 10.0 < ■ 9.0 - 10.0 ■ 8.0 - 9.0 ■ 7.0 - 8.0 ■ < 7.0

「母子保健の主たる統計2008年版」より大貫善市作成

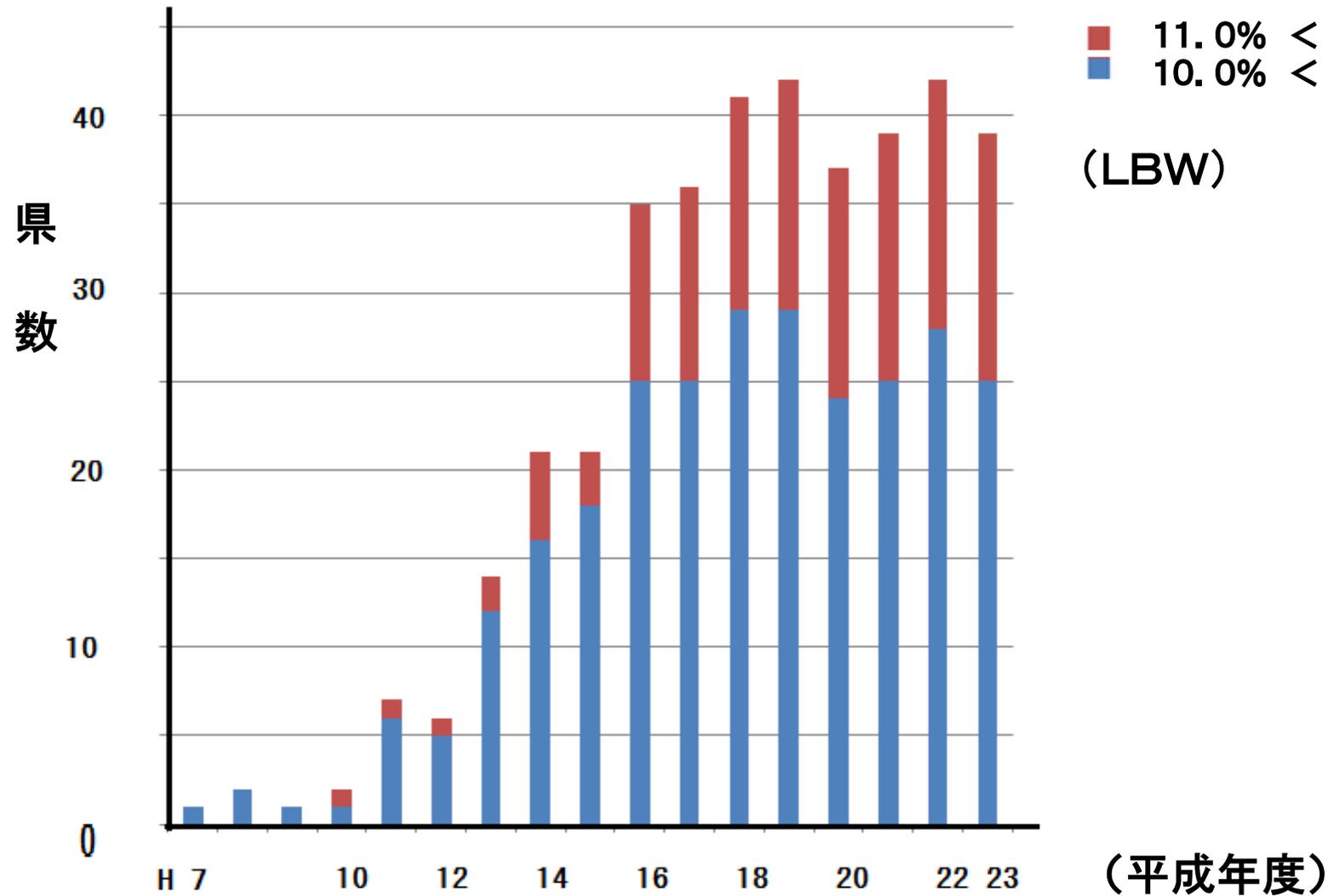
低出生体重児頻度10%超過県の推移

Number of prefectures with more than 10% of LBW



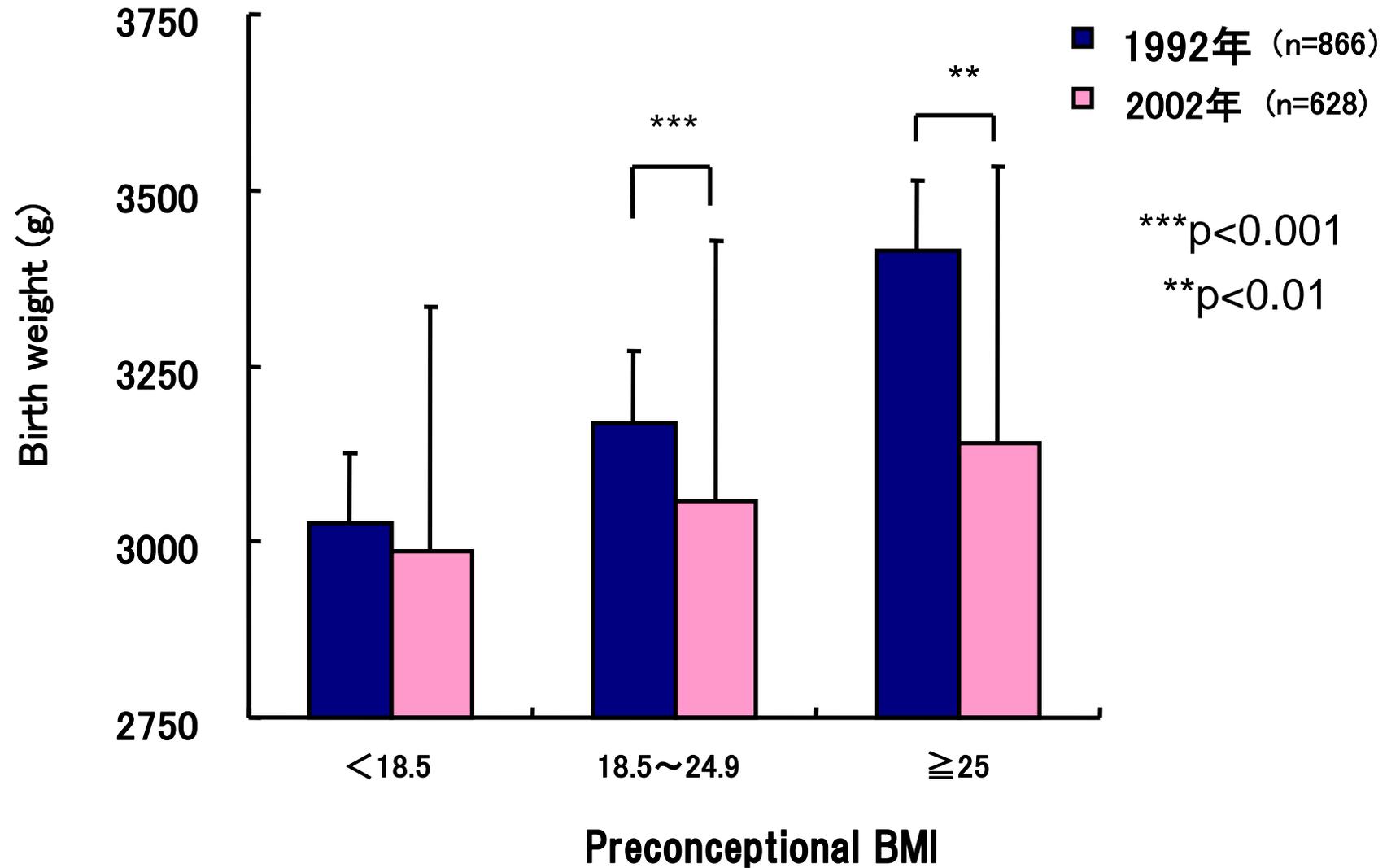
女兒低出生体重児10.0%超過県の推移

Number of prefectures with more 10% LBW in female



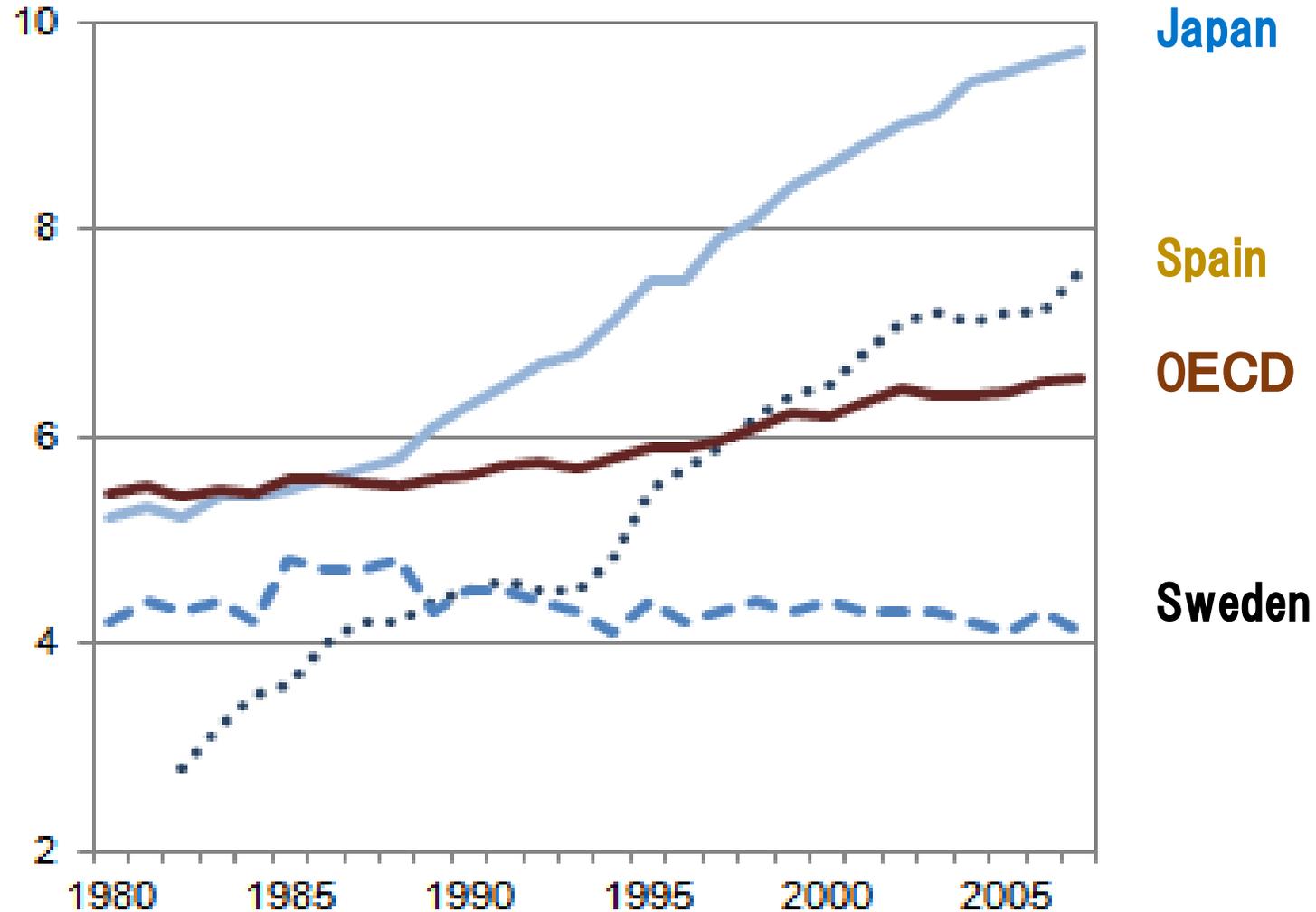
10年間の体格毎にみた出生体重変化

Change of Birth Weight in 10 years in each BMI group



低出生体重児頻度の比較及び推移(OECD)

Trends and incidences of low birth weigh infants in OECD



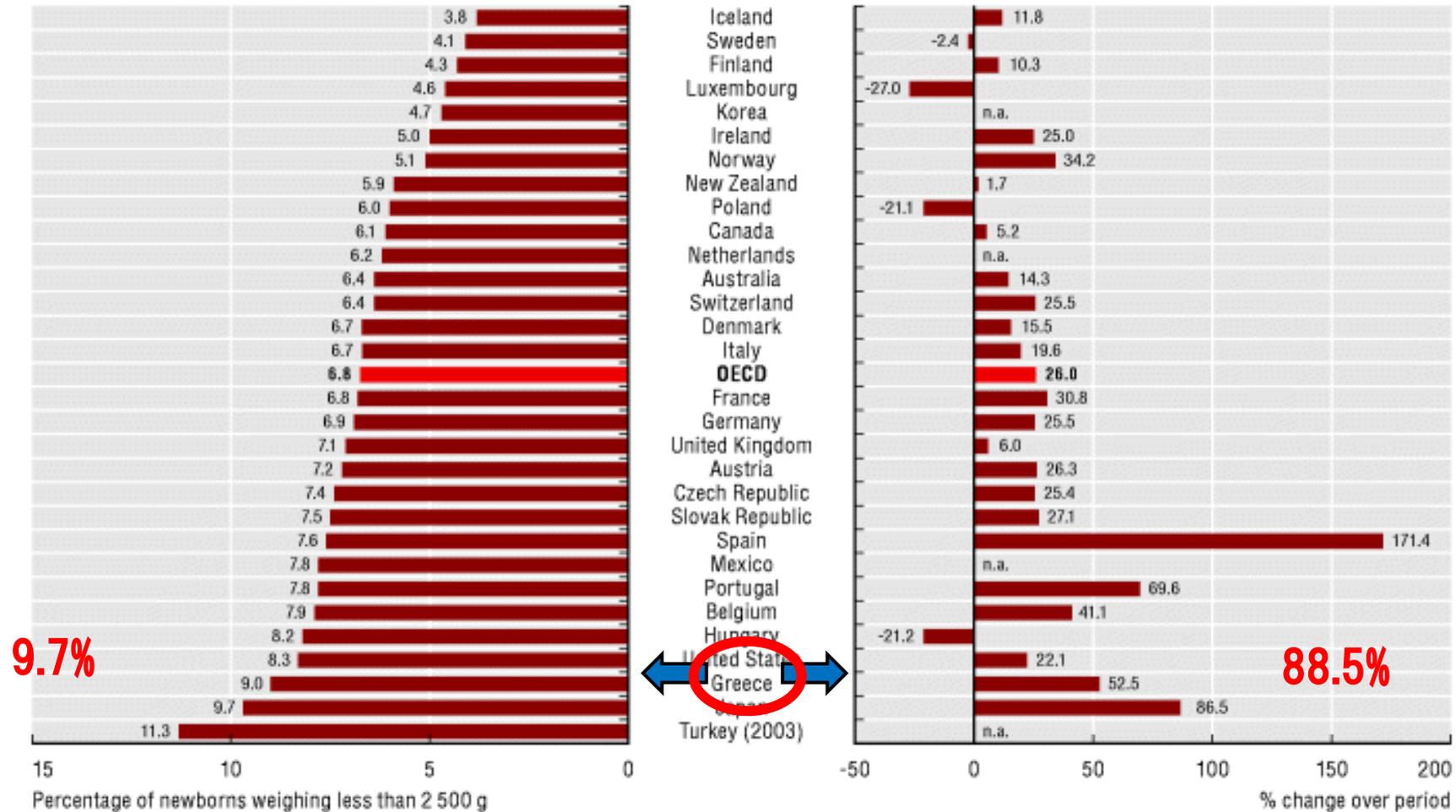
Source:OECD Health data2009

OECD加盟国の低出生体重児頻度とその変化量

LBW (%) (2007)

(1980-2007)

Figure 1.9.1. Low birth weight infants, 2007 (or latest year available)



9.7%

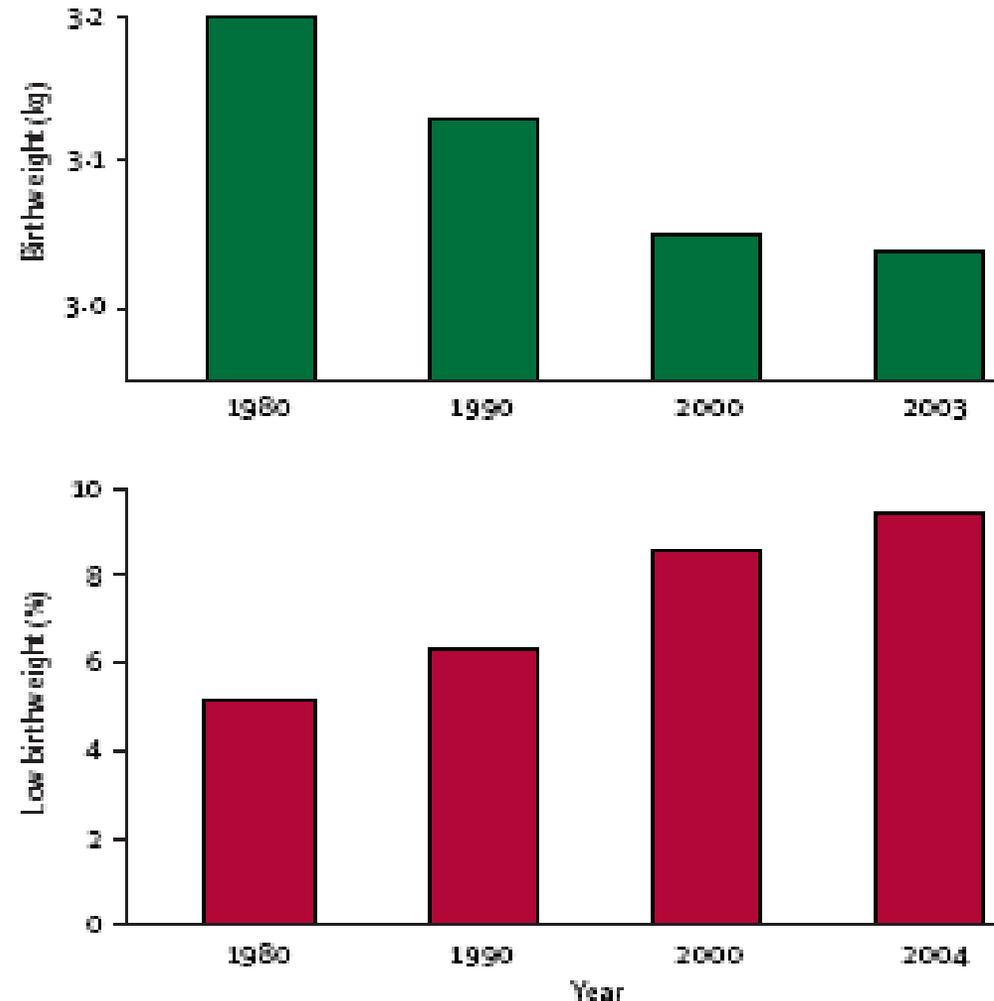
88.5%

Source: OECD Health Data 2009.

(外国からの警告)

Birth weight is falling in Japan

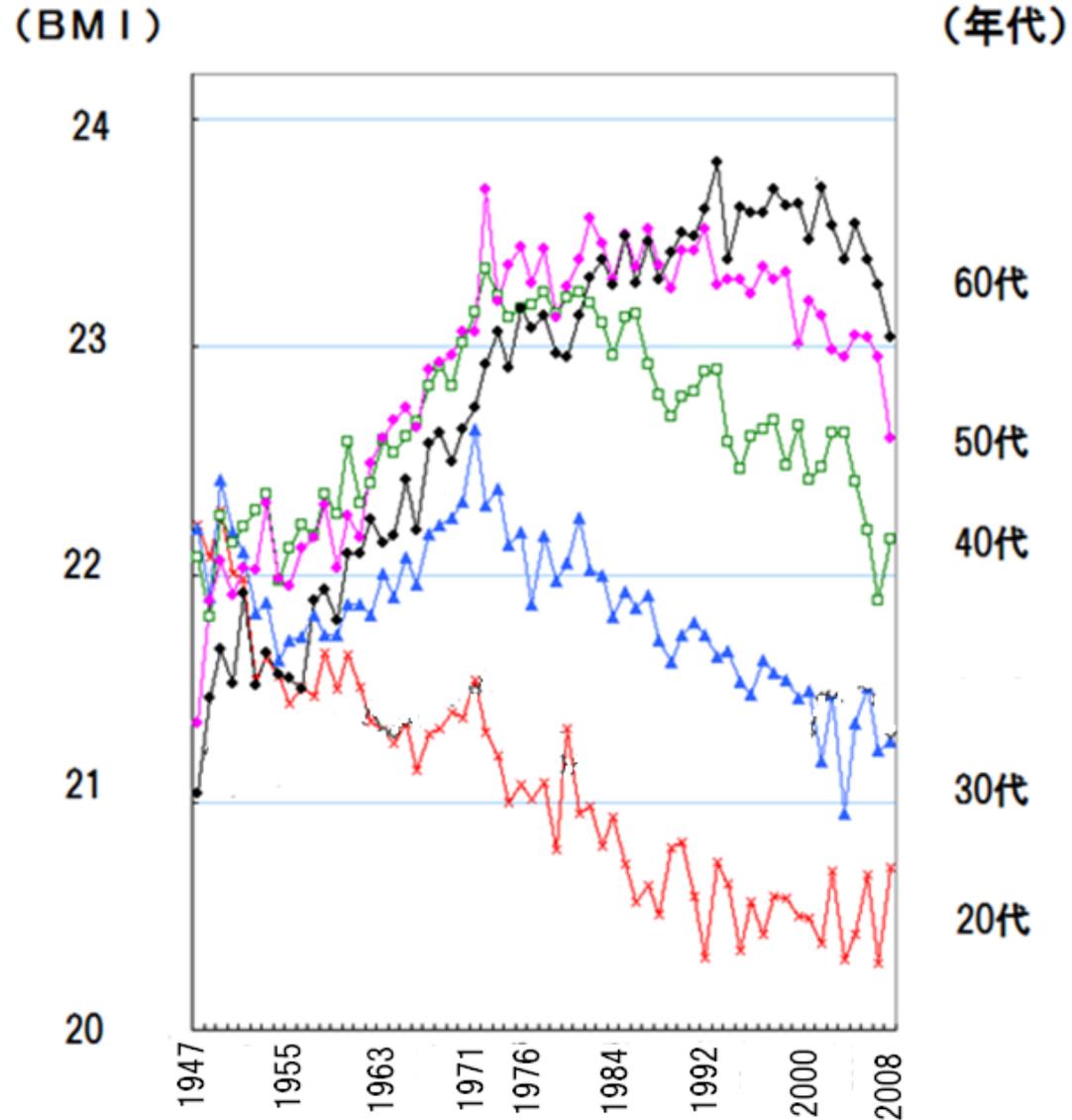
Trends in mean singleton birthweight (upper panel) and mean prevalence of low birthweight (lower panel) 1980-2004.



Gluckman, Hanson and Fukuoka Lancet 2007;369:1081-2

日本人女性BMIの推移

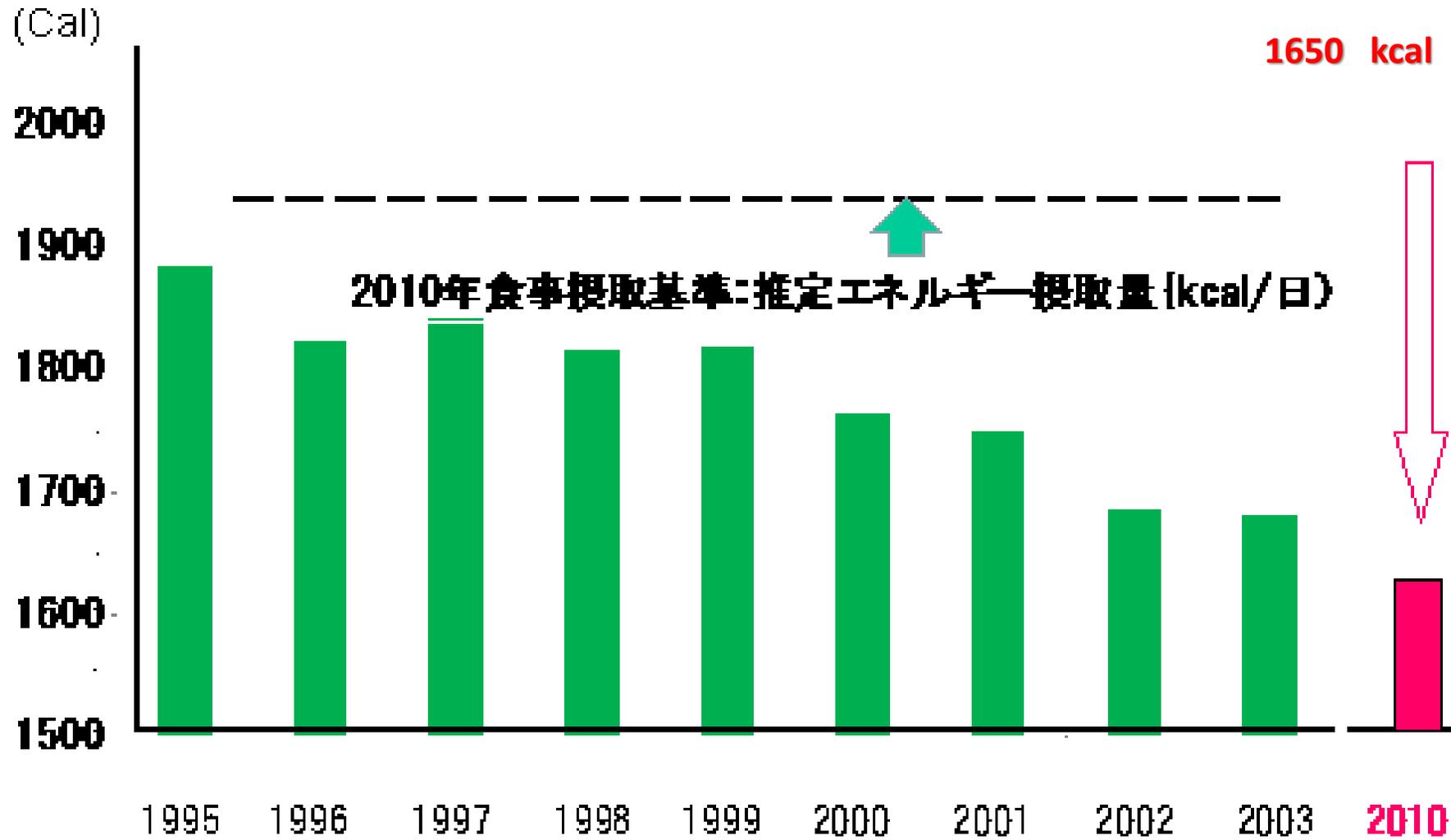
Trend of Jpn female BMI (1947-1008)



国民健康・栄養調査(厚労省)

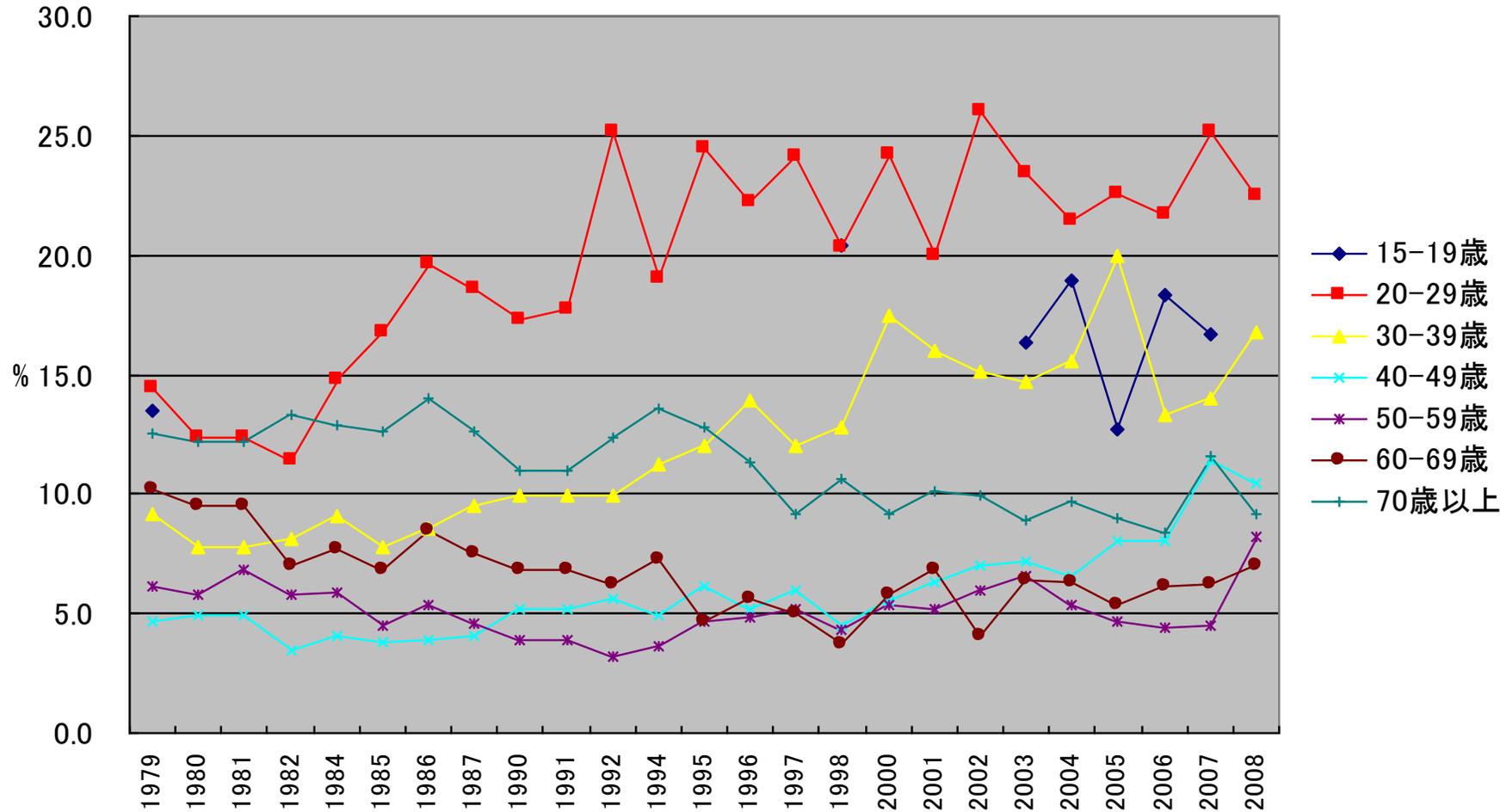
20代女性のエネルギー摂取量の推移

Energy intake of 20s female (1995-2010)



「やせ女性」頻度の推移

Trend of female incidence under BMI 18.5



妊婦栄養の一部紹介

examples of pregnant mother's nutrition

(1) エネルギー摂取の状況
energy intake

(2) 葉酸 **folic acid**

神経間閉鎖障害の予防

(for prevention of neural tube defect)

遺伝子発現の制御するメチル基を供与

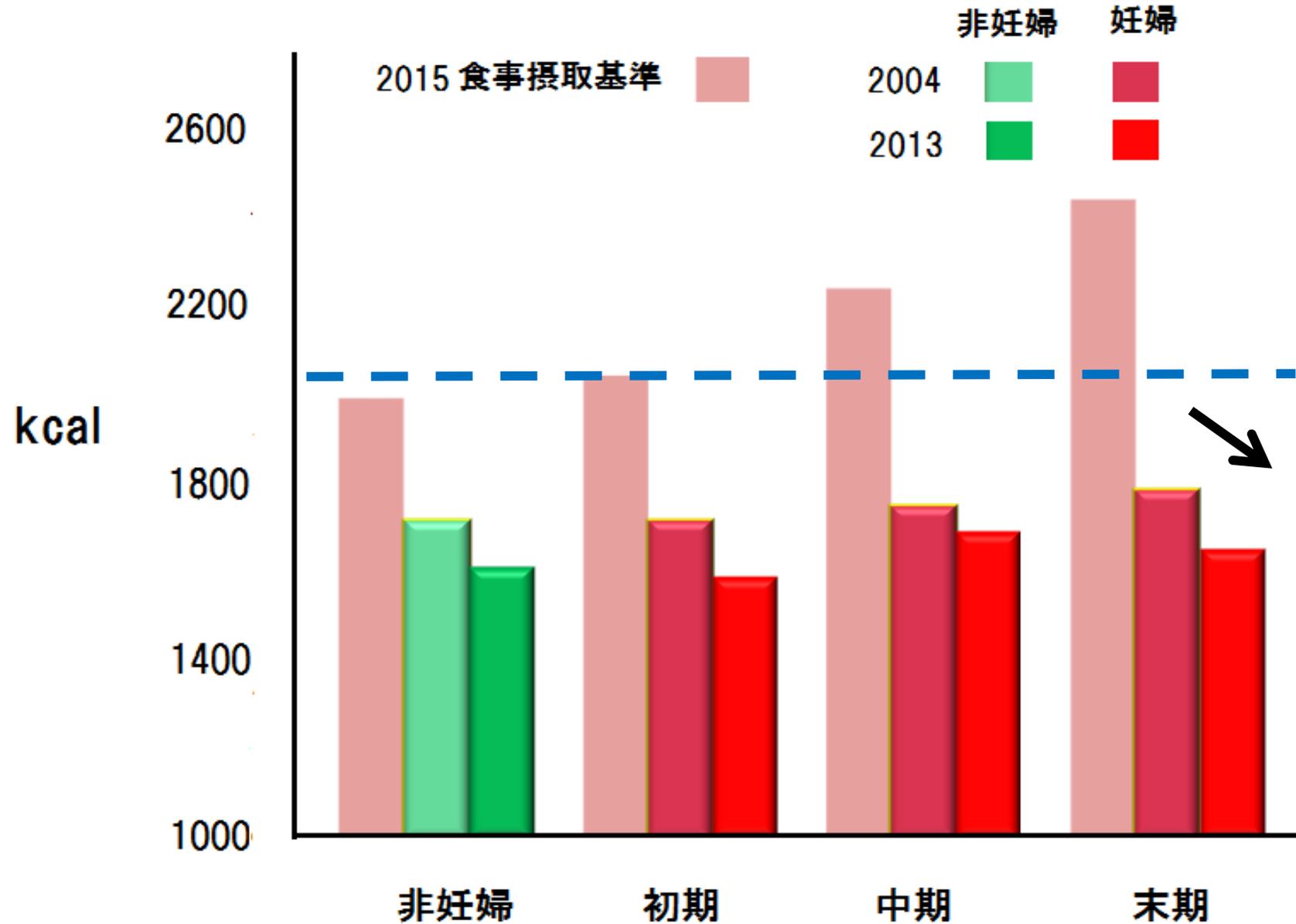
(regulation of epigenetics as methyl-base donor)

DNA合成

(synthesis of DNA)

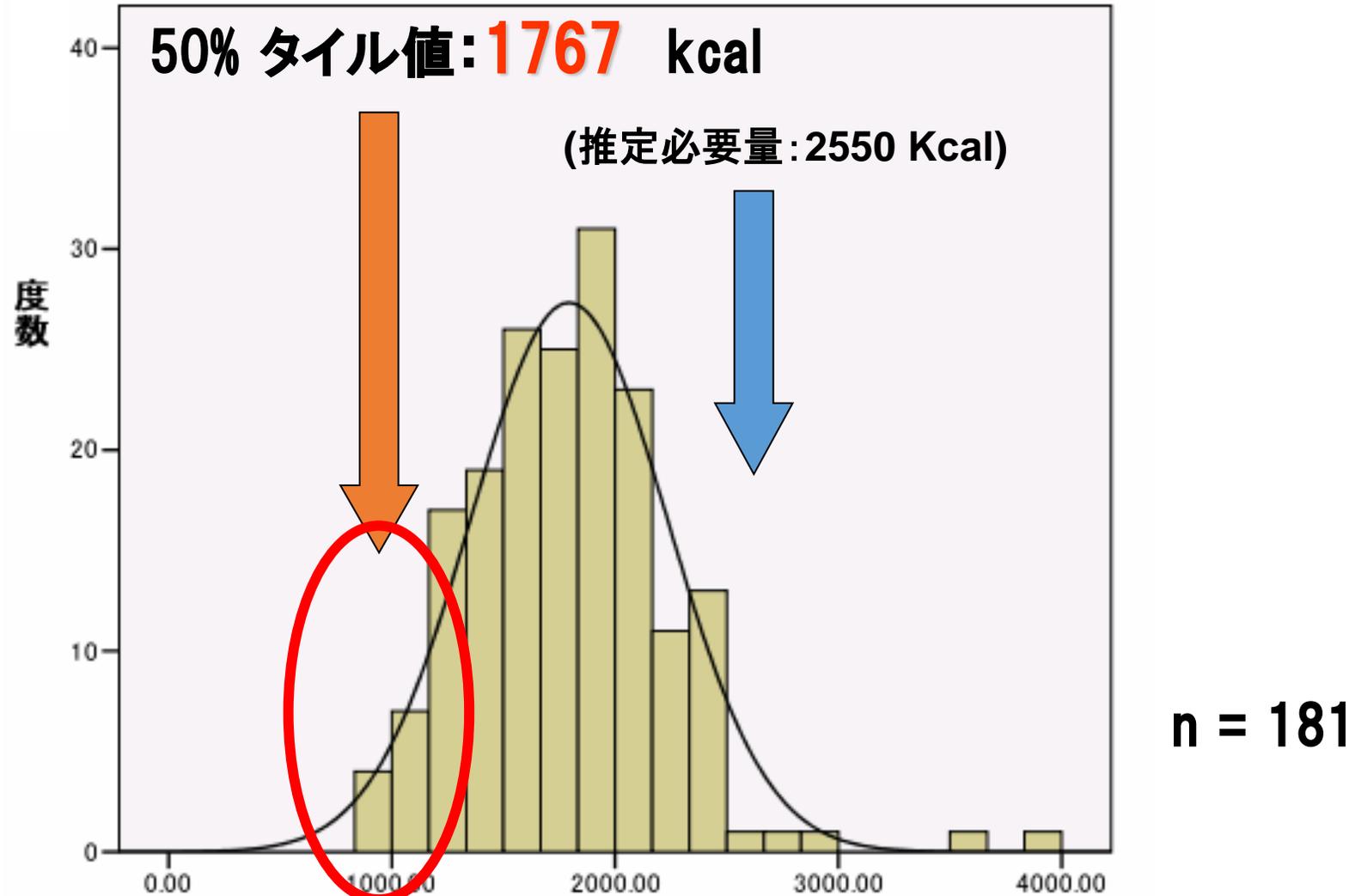
妊娠中の摂取カロリー推移

Energy intake during pregnancy



妊婦(妊娠32週)のエネルギー摂取量分布 (2004)

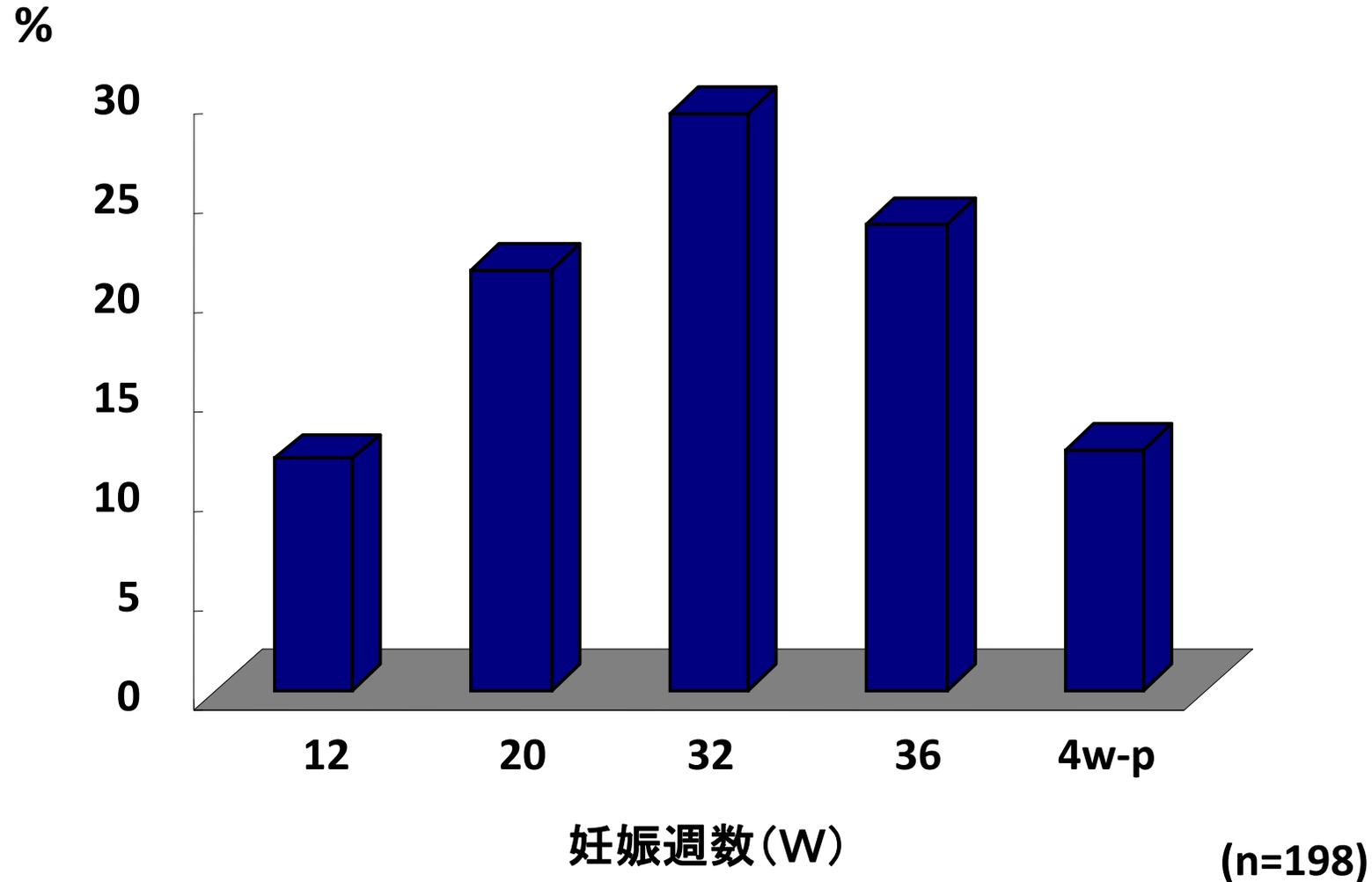
Distribution of energy intake (pregnancy 32 ws)



一日摂取エネルギー (Kcal) (今野、松本、渡辺、永井 2007)

合併症のない妊婦のケトーシス頻度

Distribution of ketosis without complications during pregnancy

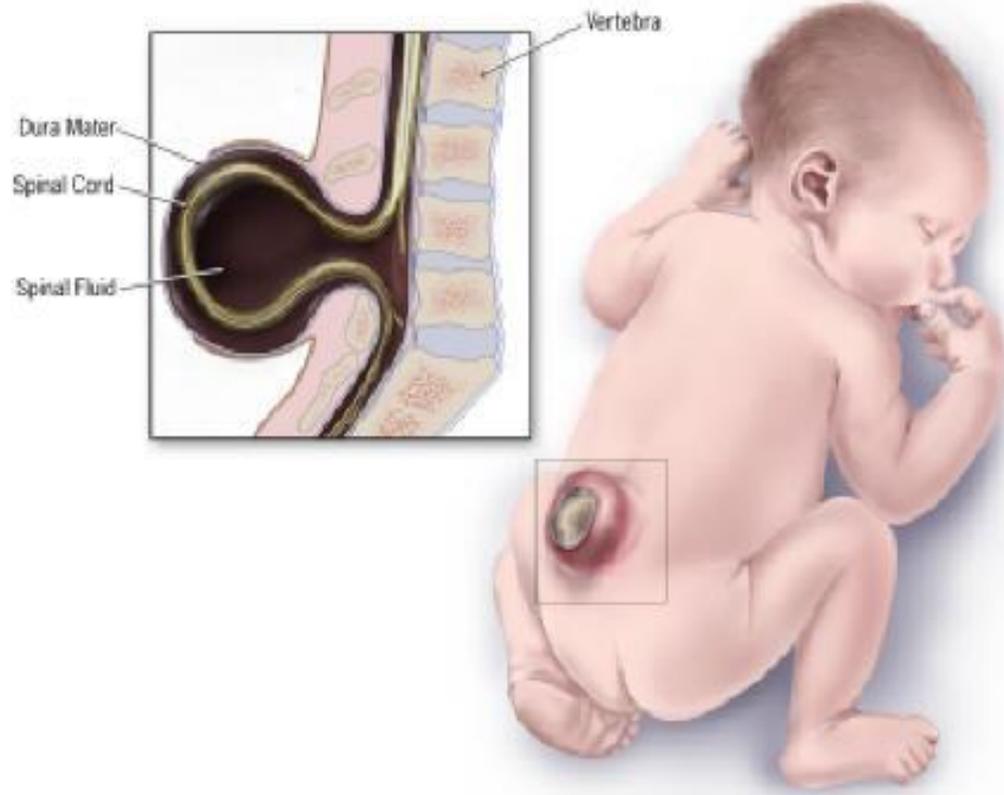


Ketosis: $3\text{HB} + \text{AcAc} \geq 124\mu\text{mol/L}$

神經管閉鎖障害 NTDs : Neural tube defects

二分脊椎症 Spina bifida

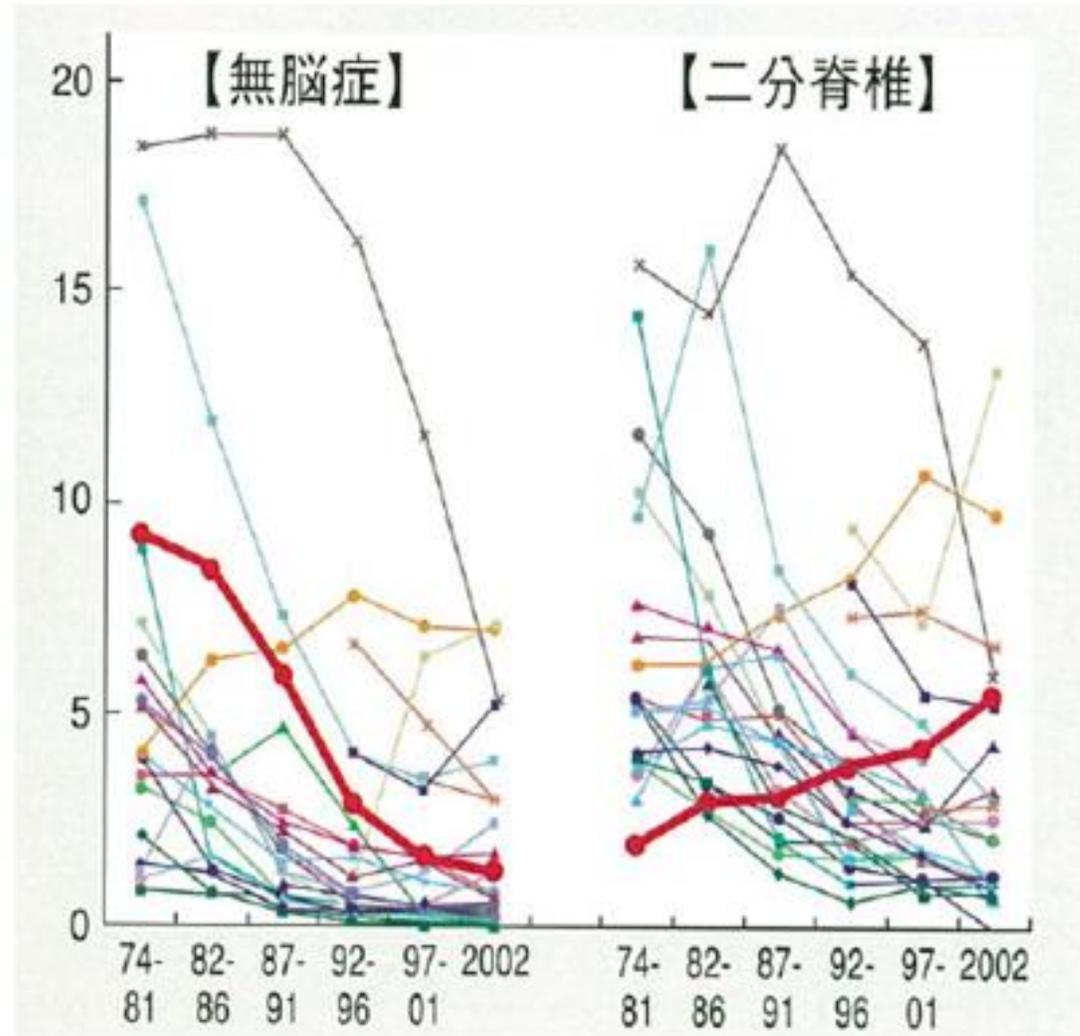
無脳症 Anencephaly



CDC-NCEH99-0463

神経管閉鎖障害の推移

Incidence of NTD in the world



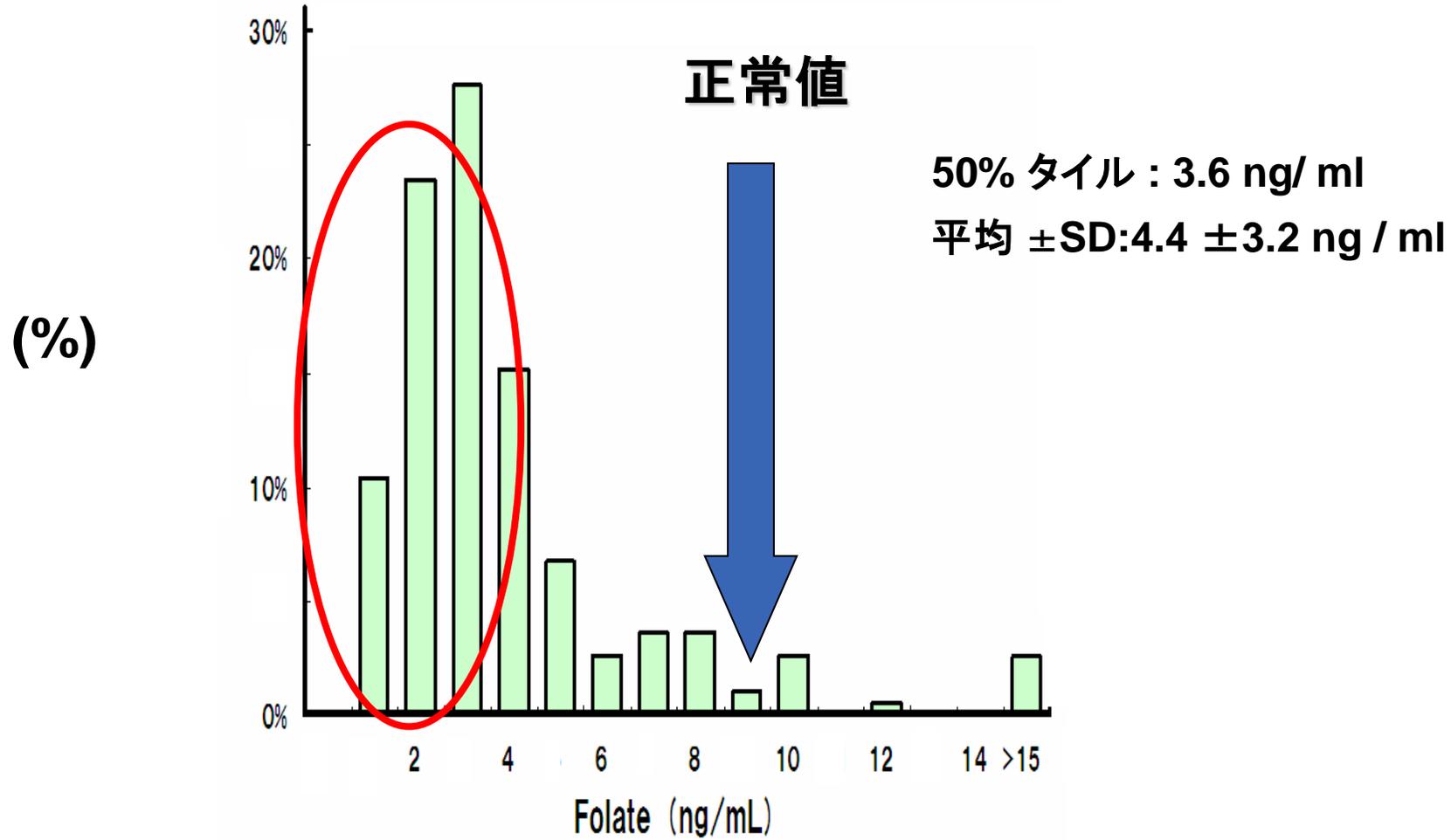
Mexico

Japan

ICBDSR annual Report 2004

血清葉酸濃度(妊娠32週)

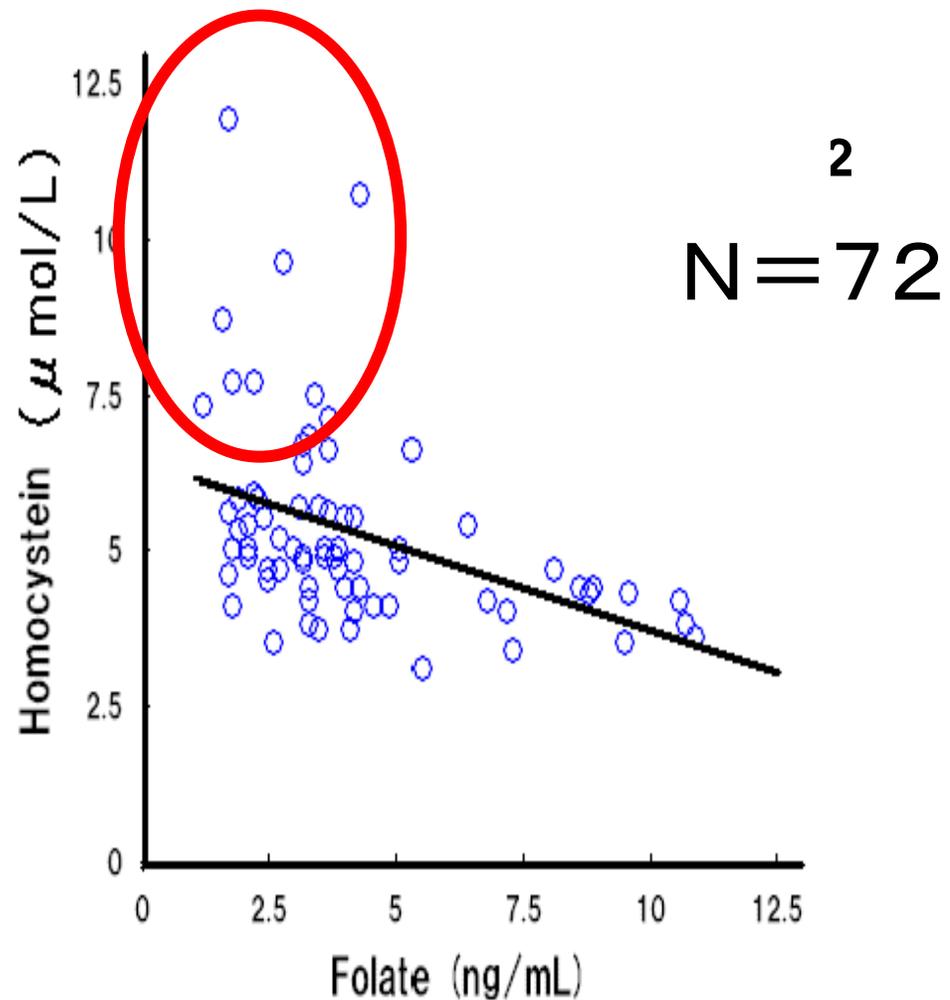
Distribution of serum Folic acid level (preg.32ws)



メチル基供与体の著しい低値 → 胎児にエピゲノム変化？

血清葉酸と血漿ホモシステイン (妊娠32週)

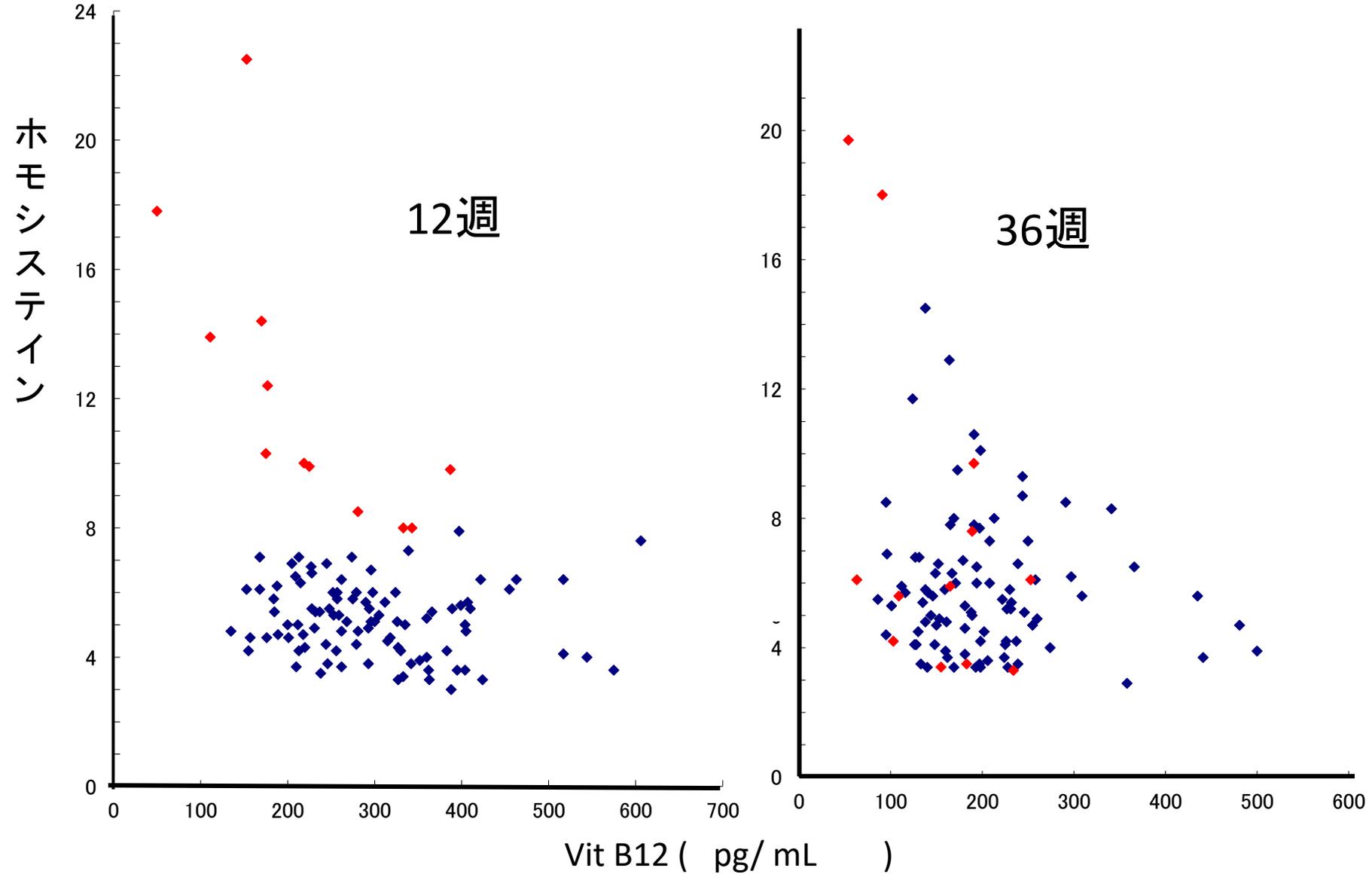
Relation between folic acid and homocysteine (preg, 32ws)



妊娠中のホモシステインとVit B12

Relation between Vit B12 and Homocysteine during preg .

($\mu\text{mol/L}$)

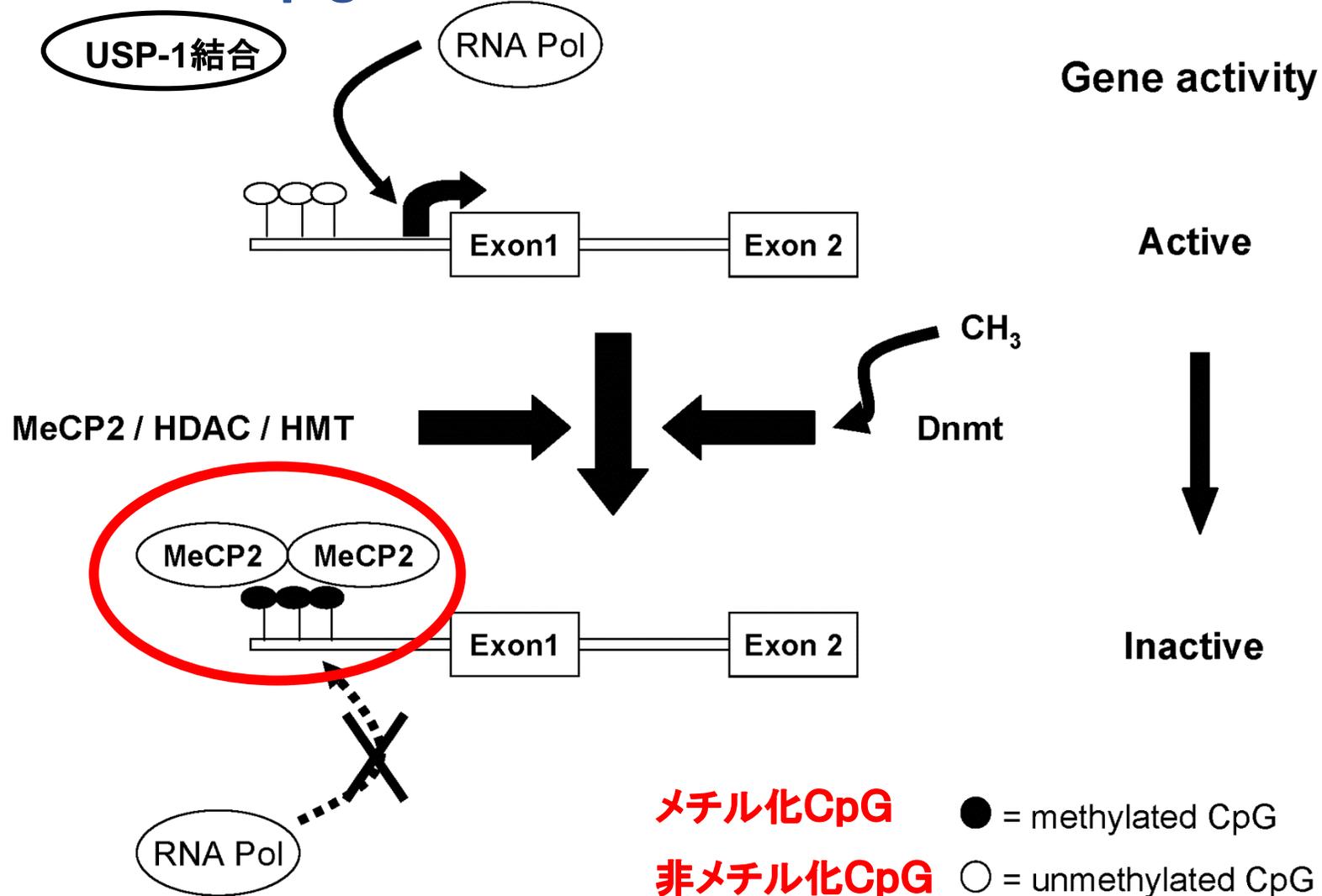


エピジェネティクス(epigenetics)
と

One carbon metabolism

DNAのエピゲノム変化

Epigenetics of DNA modification



ヒストン蛋白のエピゲノム変化

Epigenetics of histone modification

Acetylation of histones (ac)



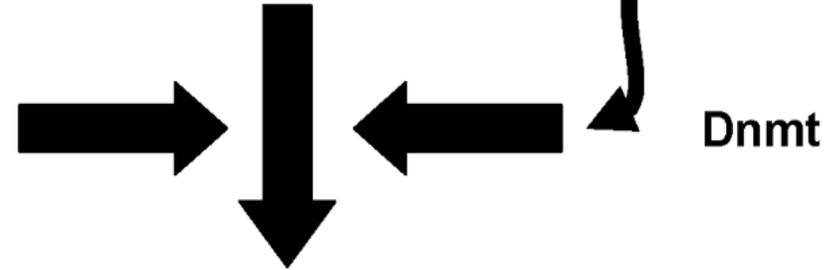
Methylation of lysine 4 on H3
(H3K4-m3)

ヒストン・リジン部 **メチル基の結合**

Active gene

HDAC1-mSin3 complex

MeCP2 / HDAC / HMT



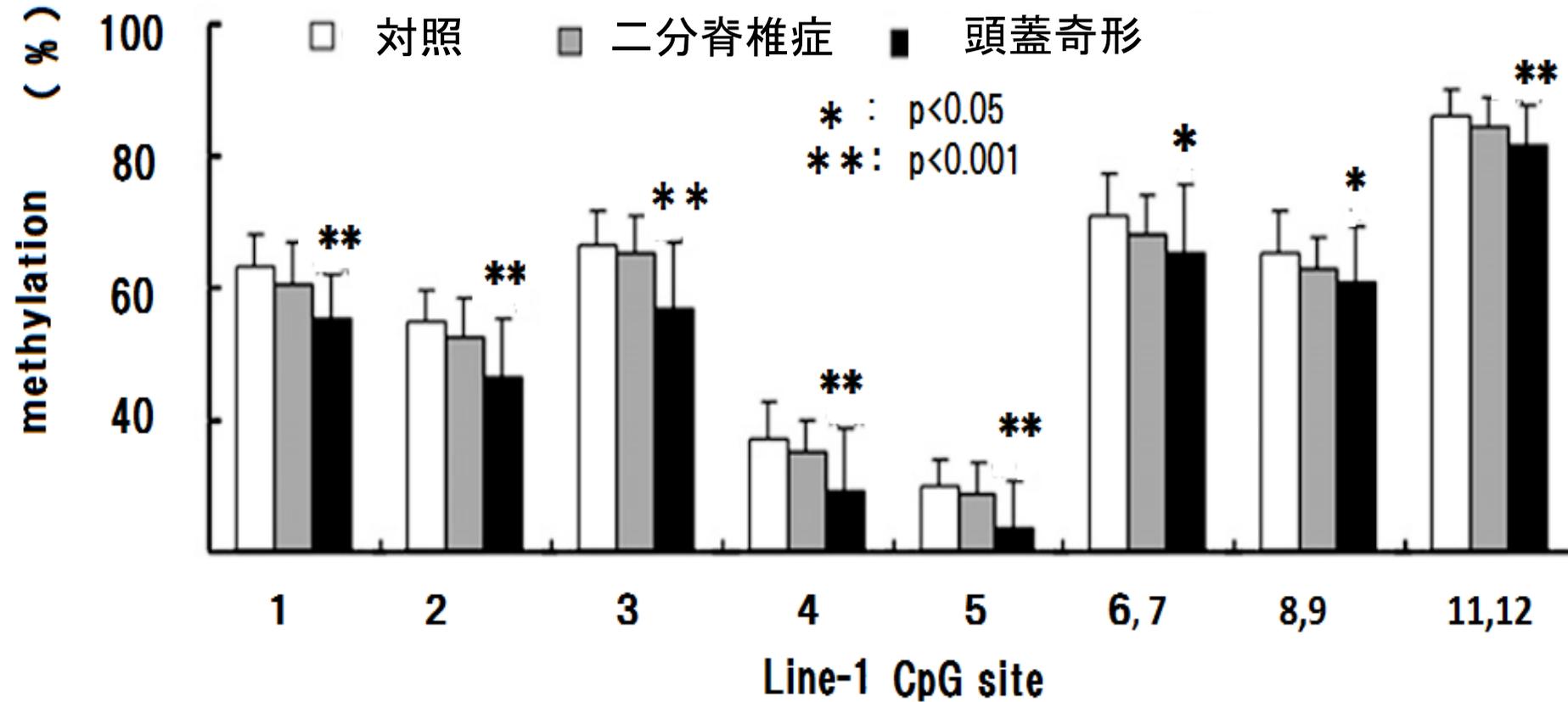
Di- & Tri-methylation of H3 Lysine 9
(H3K9-m2 and m3)



Inactive gene

二分脊椎症・頭蓋奇形者で見るLine 1 遺伝子のメチル化度

Methylation of Line-1 CpG sites in spina bifida and cephalic malformation



トランスポゾン Retrotransposon

(A) 「LTR (long terminal repeat) 型レトロトランスポゾン」(8%)
type LTR retrotransposon (8 %)

(B) 「非 LTR 型レトロトランスポゾン」

“LINE : long interspersed nuclear element” (21%)

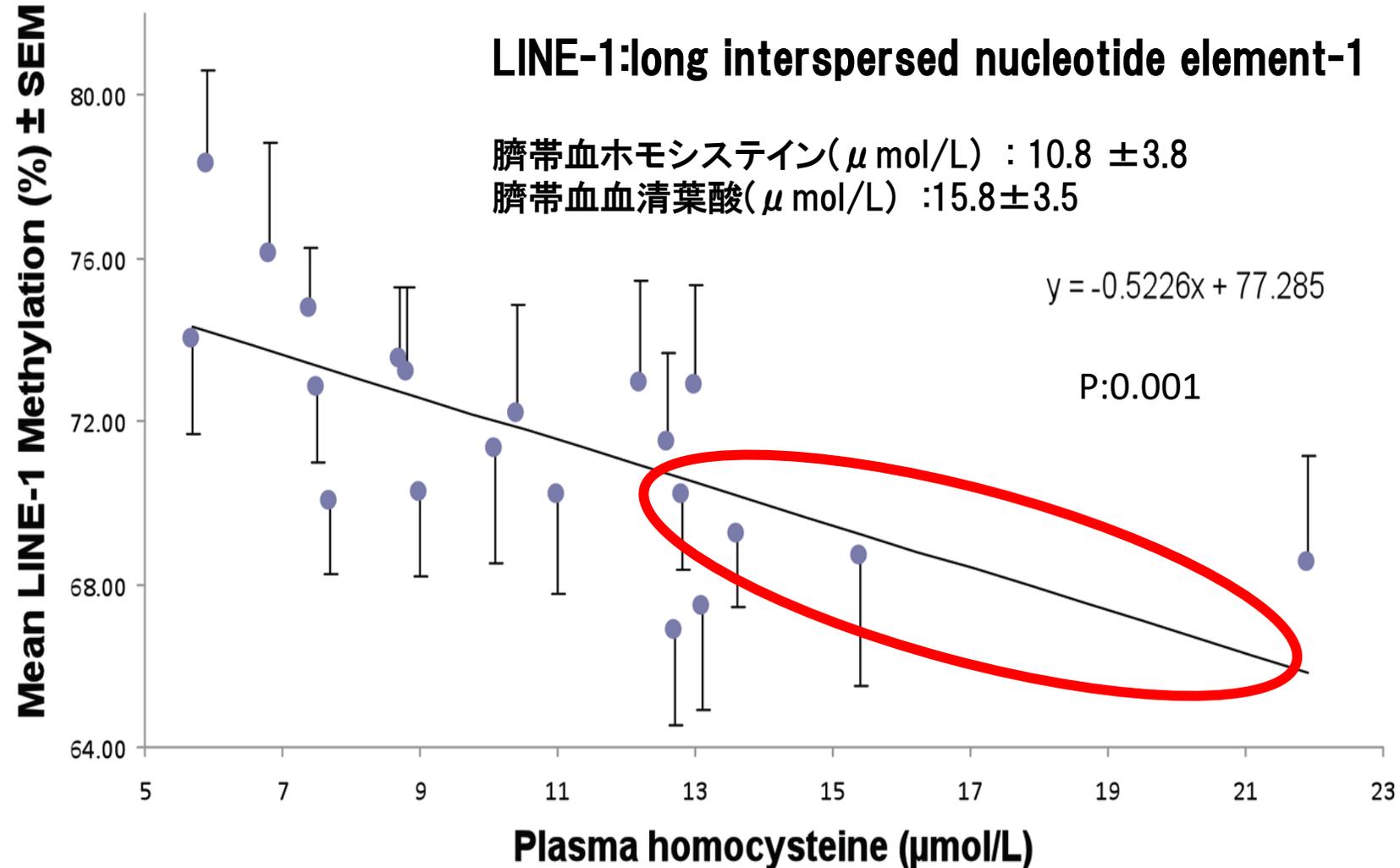
イントロン・プロモーターを含まないが、逆転写酵素やインテグラーゼ・トランスポナーゼを有し、コード部分とその他の非蛋白質コード部分を、複製できる。LINE は、自身の複製により移動するので、ゲノムを増大させる。ヒトゲノムは、約 500,000 の LINE を有し、ゲノム全体の 21% をしめる。統合失調症で増幅、メチル化の程度で予後判定。

“ SINE : short interspersed nuclear element ” (13%)

、逆転写された短い DNA 配列であり、RNAポリメラーゼIIIによりtRNA,rRNAその他の核内低分子RNAに転写されるべきものである。有効な逆転写酵素蛋白質のコードを持たない。良く見られる SINE は、Alu配列で13%を占める。

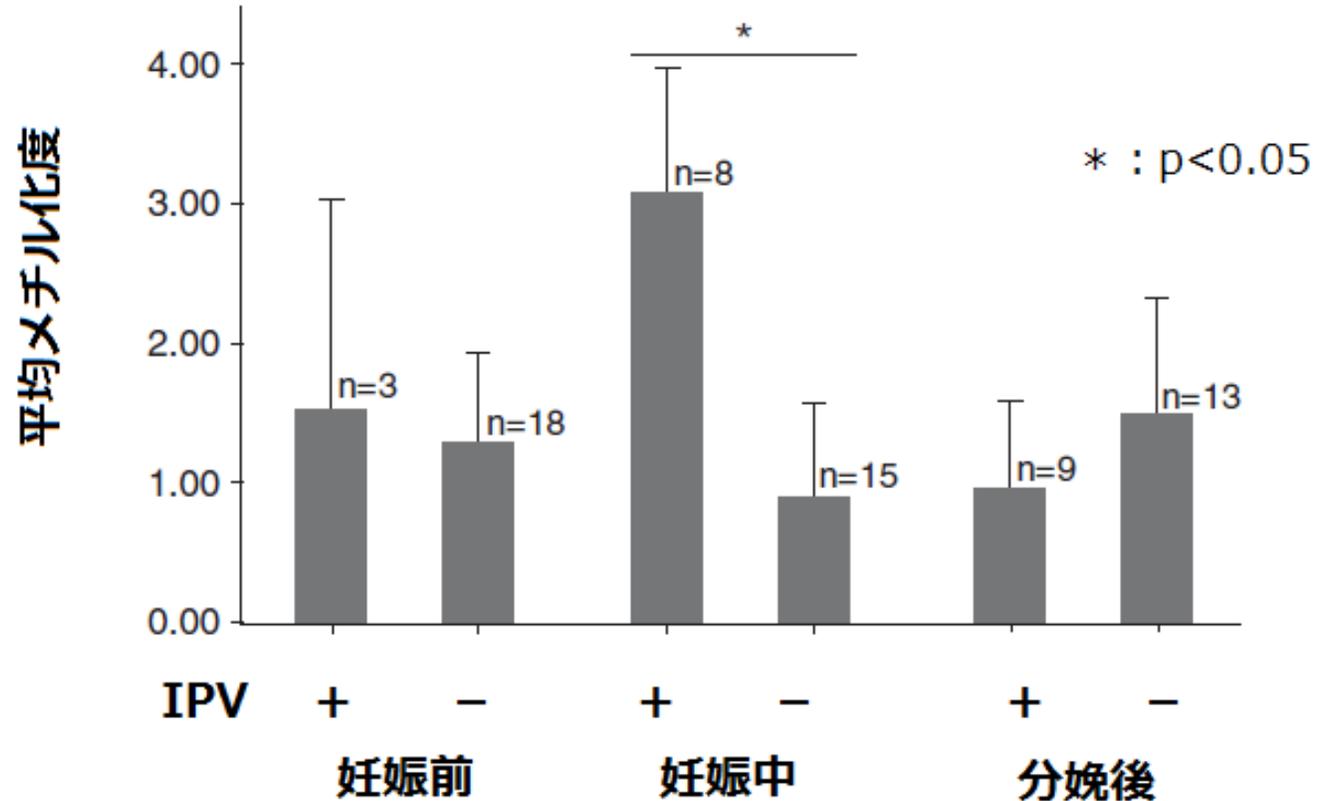
LINE-1 メチル化度 と 臍帯血ホモシステイン

Methylation of Line 1 promoter region CpG and homocysteine level in cord blood



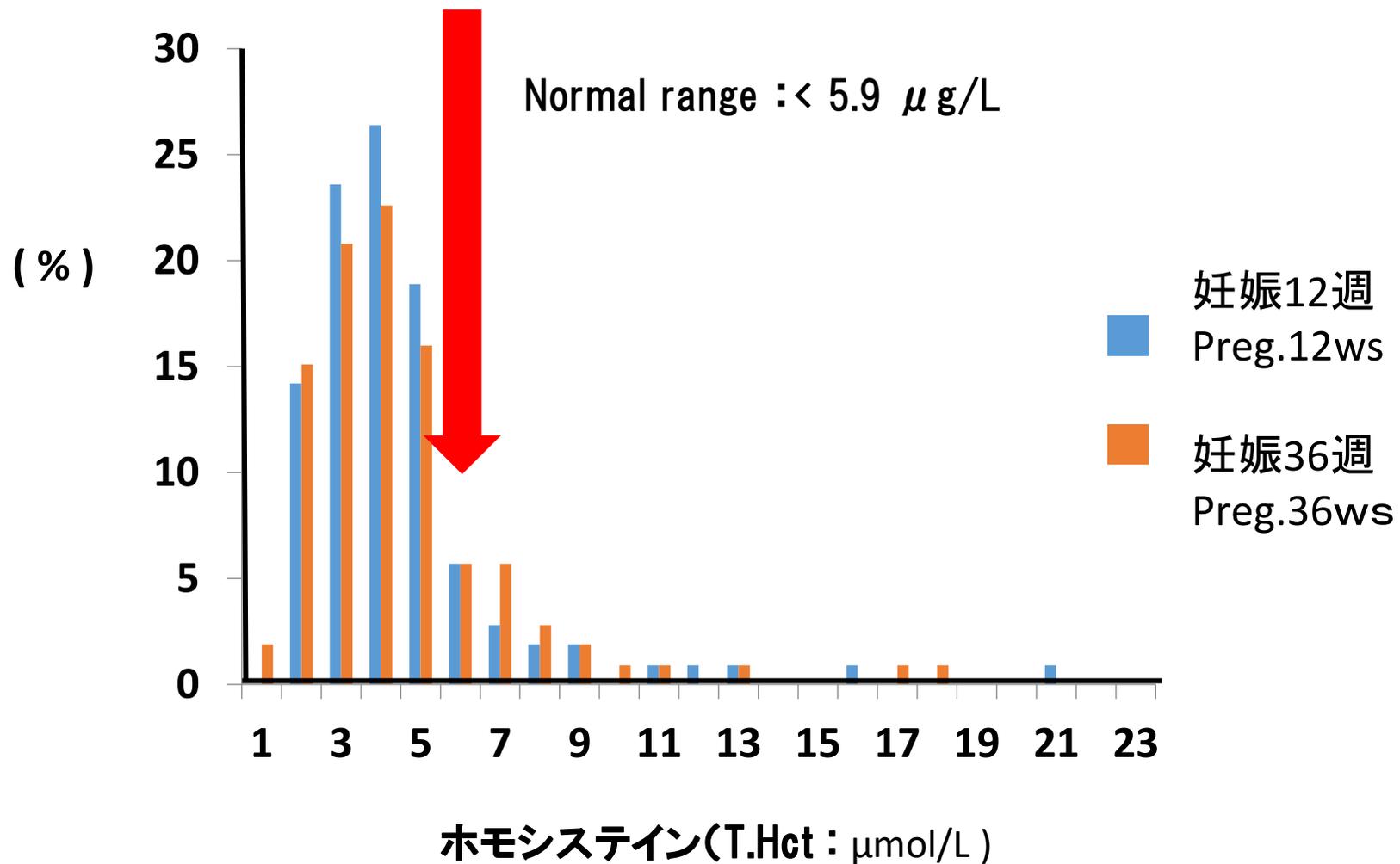
妊娠中の母親ストレスと 児(10-19歳)の白血球GRメチル化度

Methylation of leucocyte GR promoter region and maternal stress



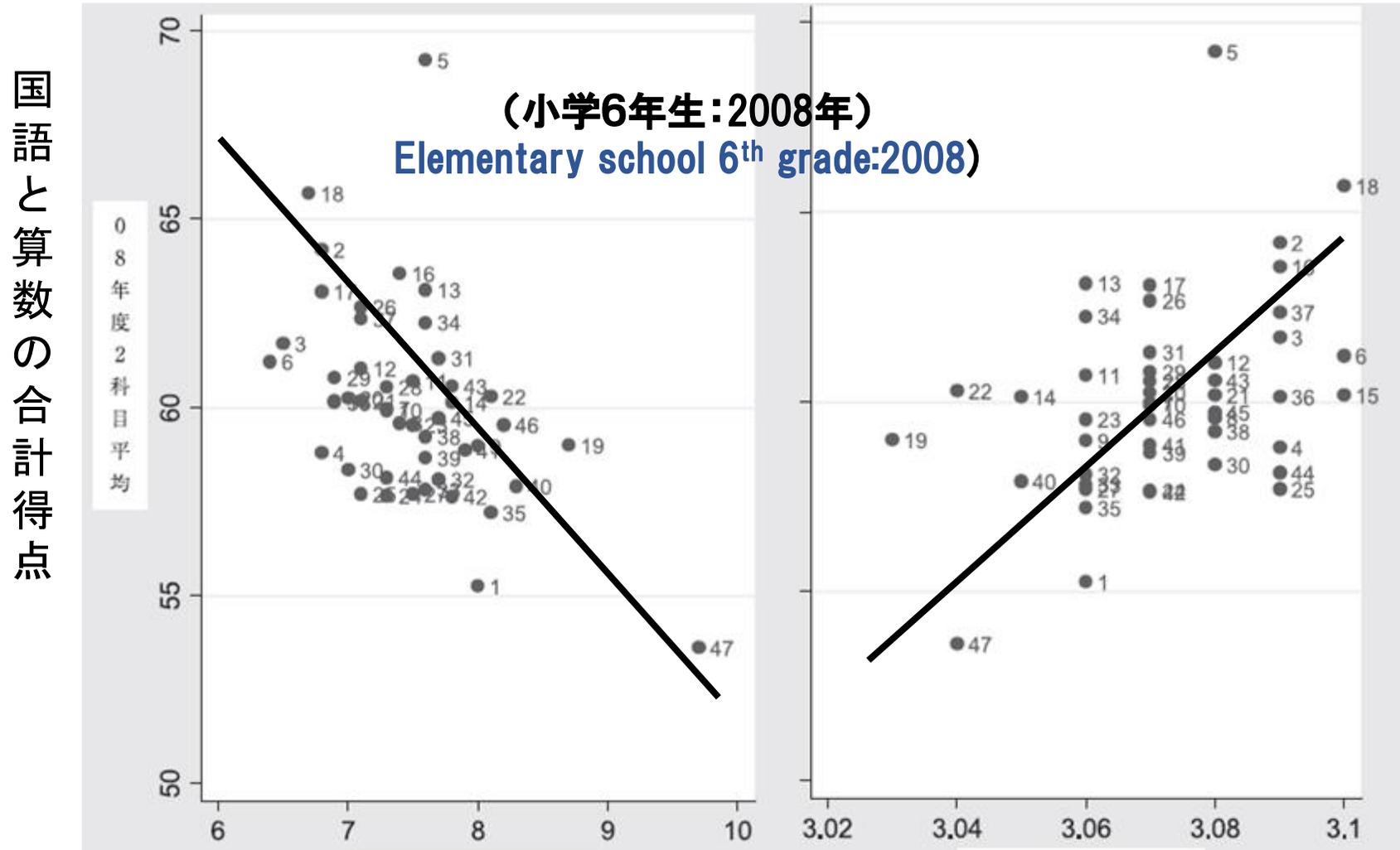
IPV: intimate partner's violence

妊娠中総ホモシステイン濃度の分布 distribution of t. Homocysteine (preg. 12 & 36ws)



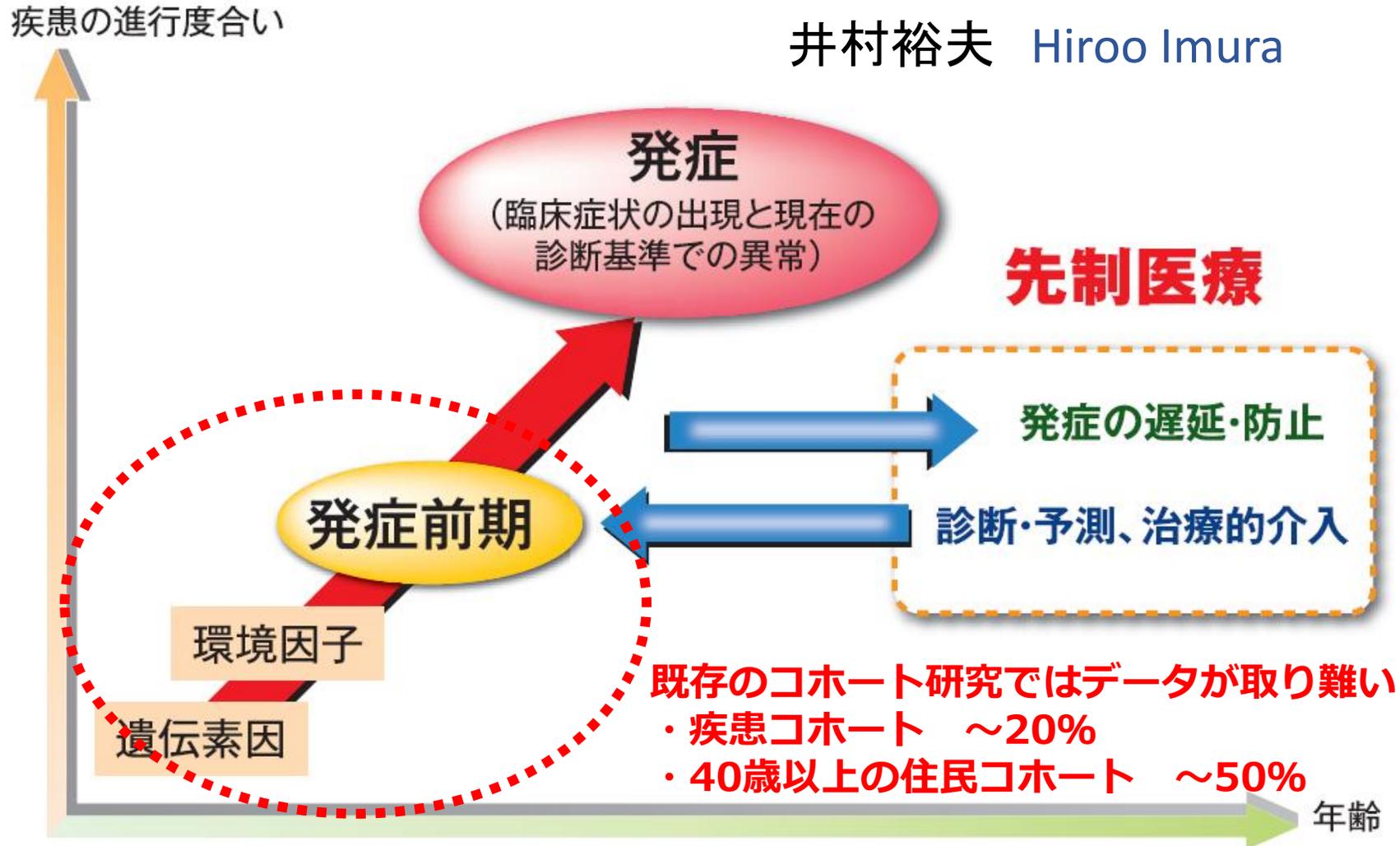
県毎にみた学力と低出生体重児の頻度及び平均出生体重の関連

Relation between academic capability and birth weight in each prefecture)



先制医療 (Preemptive medicine)

井村裕夫 Hiroo Imura



(井村裕夫他：超高齢社会における先制医療の推進，2011)

成人病(生活習慣病)胎児期発症説を知り、 育児する事こそ大事

1) 母乳哺育とスキンシップ

(母乳哺育が出来なくてもスキンシップが重要)

2) 規則正しいライフスタイルの確立

(時計遺伝子を考える:早寝早起き朝ごはん)

3) 運動習慣

4) 生後半年間の体重増加重要

(成長・発育チャートの利用)

5) 治療方法・薬剤の開発が進行中

ご清聴有難う御座いました!
Thank you!

次世代の健康確保は、メディアを含めて私達世代全体の最も重要な責と考えます。

教育、社会環境、社会常識を見直しましょう。