CRDS-FY2013-WR-14

科学技術未来戦略ワークショップ報告書

胎児期～乳幼児期（小児期含む）に着目した先制医療の精緻化

独立行政法人科学技術振興機構 研究開発戦略センター
Center for Research and Development Strategy Japan Science and Technology Agency

エグゼクティブサマリー

独立行政法人科学技術振興機構研究開発戦略センター（JST-CRDS）は、社会的期待を実現するための研究開発戦略の調査・提言を行なっている。そのうち、「健康・医療」をテーマとした検討においては、一生涯を通じた健康・心身のケアが達成すべき大きなビジョンであり、ヒトの一生の各フェーズで適切な先制医療（疾患の発症予測及び発症前介入。なお、いわゆる早期診断や重症化予防も含む。）が今後重要になると考えられた。将来ビジョン達成に向けたシナリオは複数あると考えられるが、方向性の 1 つとして、疾患発症リスクを大きく左右すると考える胎児期～乳幼児期（小児期含む）に適切な対応を行なうことで、将来の疾患発症リスクをできるだけ抑えることが極めて重要であると考えられた。

本報告書は、「胎児期～乳幼児期（小児期含む）に着目した先制医療の精緻化」を実現する研究開発戦略の立案に向けた調査活動の一環として、平成 26 年 2 月 6 日に実施したワークショップ（以下、WS）の開催報告、及び JST-CRDS による考察などをまとめたものである。

本 WS の結果、有識者による、研究開発や体制・制度に関する情報提供、問題提起を通じて、わが国の将来のあるべき姿としての先制医療の重要性、先制医療の精緻化に向けて胎児期～乳幼児期（小児期含む）時期に着目することの意義、そして推進すべき具体的な研究テーマなどについて、WS 参加者間で認識が共有された。また、個々の研究領域、研究テーマの推進方策についても WS の議論を通じ多くの方向性が見い出された。そして、WS を通じて JST-CRDS が当初設定した問題認識、解決方策（案）の大きな方向性について妥当性が確認されると同時に、更なるブラッシュアップの必要性も示唆された。WS 開催後、JST-CRDS にて検討の結果、わが国で取り組むべき方策として次の 3 つが考えられた。

1 つ目として、出生コホート、関連バイオバンクなどの研究基盤の統合活用などが重要である。具体的には、既存の出生コホート・関連バイオバンクのさらなる活用、新規コホート・バイオバンクなどの設計と実施、政策的に収集されたデータ群などの活用などが考えられる。2 つ目として、基礎ライフサイエンス研究の推進が重要である。具体的には、エピジェネティクス研究、栄養科学研究、疾患科学研究、及び計測技術開発（胎児計測、乳幼児～小児計測・診断）が考えられる。3 つ目として、社会実装に向けた研究推進が重要である。具体的には、ビッグデータ収集・管理・解析、及び健康・経済・社会的インパクト評価を踏まえた、先制医療の社会実装パッケージ（疾患毎のリスク評価・介入モデルをイメージ）の構築などが考えられる。

今後、上記項目などについて、更なる調査・検討を重ね、わが国における「胎児期～乳幼児期（小児期含む）に着目した先制医療の精緻化」の実現を目指した政策提言を策定予定である（2014 年 5 月を目途に刊行、HP 公開予定）。

目　　次

エグゼクティブサマリー

１．開催経緯、趣旨説明など……1

２．発表、議論の概要……9
２－１．「DOHaD 学説とライフコースヘルスケアおよび先制医療」……9
井村裕夫理事長（先端医療振興財団）
２－２．「Developmental Origins of Health and Disease 仮説の概要　～国内外の主な動向と妊娠糖尿病に関する今後の展望～」……15
佐川典正所長（洛和会音羽病院）
２－３．「東北メディカル・メガバンク　三世代コホート概要」……30
栗山進一教授（東北大学）
２－４．「環境と疫学　～出生コホート研究の意義～」……38
山縣然太朗教授（山梨大学）
２－５．「胎児期から出発する発達障害の理解と対応　～浜松母と子の出生コホート研究(HBC Study）～」……51
土屋賢治准教授（浜松医科大学）
２－６．「胎児関連バンク、胎盤のエピジェネティクス」……58
秦健一郎部長（国立成育医療研究センター研究所）
２－７．「DOHaD の生物学的基盤としてのエピジェネティクス」……63
久保田健夫教授（山梨大学）
２－８．「エピジェネティックスとモニタリング　～DOHaD の研究に何が必要か？～」…73
木村芳孝教授（東北大学）
２－９．「生活習慣病と DOHaD」……79
小川佳宏教授（東京医科歯科大学）
２－10．「医療経済、社会的インパクト」……86
後藤励特定准教授（京都大学）
２－11．「栄養科学、社会実装に向けて期待されること」……89
瀧本秀美部長（国立健康・栄養研究所）
２－12．「データ収集・管理・解析と社会実装、新たな価値の創出」……96
桜田一洋シニアリサーチャー（㈱ソニーコンピュータサイエンス研究所）

２－13.「少子化問題の現状　～将来予測、今後わが国が取り組むべき方策とは～」‥‥103
吉村泰典教授（慶應義塾大学、内閣官房参与）
【全体コメント】井村裕夫理事長（先端医療振興財団）、福岡秀興教授（早稲田大学）、
佐田文宏特任研究員（国立保健医療科学院）‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥112

３．考察および今後の展望‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥‥114

参考資料‥‥115

謝辞‥‥117

1．開催経緯、趣旨説明など

説明者：辻真博（独立行政法人科学技術振興機構研究開発戦略センター　フェロー）

＜JST-CRDS の位置付け＞

独立行政法人科学技術振興機構研究開発戦略センター（JST-CRDS）ライフサイエンス・臨床医学ユニットでは、わが国のライフサイエンス・臨床医学分野などの研究開発動向、及び研究成果の実用化や社会還元に関する体制・制度面の調査を実施し、関連府省庁や関連機関などに対し科学技術戦略の提言を行なうことをミッションとしている。

提言の策定にあたっては、「科学技術に対する社会のニーズ」と、「研究開発の動向」の双方を十分に議論し、海外動向も把握した上で、わが国が推進すべき研究開発戦略を検討し立案している（図 1-1-2）。提言策定後は、内容に応じて関連する各府省・機関などへ PR 活動を実施しており、一定の割合で様々な施策へと反映されていると認識しているが、本日の議論も含め、提言が全て施策になるとは限らない点、予めご理解頂きたい。

＜科学技術に対する社会のニーズに関する検討経緯＞

「科学技術に対する社会のニーズ」について述べたい。“社会”と一言でいっても、実際には国民、行政、産・学など、様々な関係者が存在する。各関係者にとっての社会ニーズ（社会的期待）を、多少乱暴ではあるが分類を試みると、国民：健康長寿の実現、行政：医療制度の持続性確保、産・学：医療産業の発展、となると思われる。いずれも重要な視点であり、これらの社会的期待を、同時にバランスよく解決するような医療技術、医療のあり方が求められていると考えられる（図 1-1-3）。詳細は省略するが、解決すべき社会の課題は、例えば急速に進展する少子高齢化、医療費・介護費の高騰であり、2030 年時点で大きな社会的負担となると予想される精神疾患や生活習慣病などへの適切な対応も重要であると考えられる（図 1-1-4、5）。

次に、これら社会的期待を充足しうる、これからの健康・医療の方向性（案）を示す。現状の医療は、疾患を発症した人を病院で治療するものが主流である。しかし、これからの医療は、疾患の発症前段階（或いは重篤なイベントなどで QOL が著しく下がる前の段階）での適切な発症予測、発症前介入を行なう「先制医療」があるべき将来像であり、それら医療提供の場としては、従来の医療機関のみならず、自宅（遠隔医療など）、健康保険組合、健康管理センターなど、様々なプレーヤーが関与すると思われる。また、ビッグデータ活用による効率的な医療技術開発や適切な医療技術評価が実施されることによって、より良い医療技術が低コストで普及する事が期待される。将来的には医薬品だけに頼らない方策（食品・栄養素、高いインセンティブを伴う生活習慣改善）の重要性がより高まってくるものと予想される（図 1-1-6）。

これらの方向性を踏まえ、2030 年時点の健康・医療のあるべき姿（案）を示す。例えば 2030 年時点の健康・医療では、生まれる前（胎児期）から人生の最期（終末期）まで、一生涯を通じた健康・心身のケアが重要になると考えられる。そして、それらを実現すべく、国民・行政・産学のそれぞれの社会的期待を同時に充足し得る、研究開発戦略を立案していく

必要がある（図 1-1-7）。具体的には、胎児～高齢者に至る全ての年齢フェーズで生活習慣や生体情報データ、医療データ、或いはコホート研究のデータなどを収集しデータベース化する。また、出生時などのタイミングでゲノムの収集も行う。データベースの解析を通じ、各年齢層における最適な先制医療技術（発症予測技術（バイオマーカー）、発症前介入技術（医薬、食品、生活習慣改善、など））が開発される。それら先制医療技術を、健康教育や医療・保健制度などの社会的な取り組みと適切に組み合わせ、提供者・受益者ともに高いインセンティブを感じられるような仕組みで先制医療が社会実装されることが期待される。なお、本日のワークショップの主題ではないため詳細は省略するが、介護のあり方、終末期のあり方なども、わが国の将来の健康・医療を考える上で重要なテーマであると認識している（図 1-1-8）。

＜科学技術動向などに関する検討経緯＞

先述の「2030 年時点の健康・医療のあるべき姿（案）」実現に向けて、現在進められている研究開発の主な方向性や、研究開発以外の課題について網羅的な俯瞰を試みた（図 1-1-9）。病態進行の各フェーズ（健康～発症～介護～終末期）のそれぞれについて、重要と考えられるトピックがいくつか考えられたが（図 1-1-10）、今回は「先制医療の精緻化（疾患リスク予測精度向上）」に着目することとした（図 1-1-11）。

各年齢層（胎児～高齢者）において多く見られる疾患（及び関連する健康状態）について俯瞰を試みた（図 1-1-12）。なお、図中の患者数などには推計値も多く含まれ、必ずしも正確ではない点を申し添えたい。これらはいずれも重要であるが（図 1-1-13）、今回は、様々な疾患のベースとなっている可能性が高い、「胎児期～乳幼児期（小児期含む）」に着目することとした（図 1-1-14）。

わが国における既存の施策を、主にターゲットとする年齢層別に俯瞰した。かなり大雑把な分類ではあるが、総じて、ライフサイエンス研究、医療 ICT 研究とも、大人～高齢者を意識したプロジェクトが多く見られた。また、より早期へ、より先制医療的な方向性へと研究の視点が変わりつつある印象もあった。一方で、胎児～小児に対する具体的な取り組みは非常に少なく、多くの疾患のベースと予想されるこの時期に対する研究開発の重点化の必要性が強く認識された（図 1-1-15、16）。また、胎児期～乳幼児期（小児期含む）と将来の健康・疾患の観点から推進されている海外の研究プロジェクトについて調べた結果、詳細は省略するが、欧州では長年にわたって様々な取り組みが行なわれており、また米国においても NIH などで大規模なファンディングが始まったところである。わが国においてどういった取り組みを行なうべきか考えるべき時期に来ていると考えられる（図 1-1-17）。なお、介護予防や終末期のあり方についても、現状の取り組みが不足している分野ではあるが、今回の提言の対象からは除外する。

＜わが国で推進すべき研究開発戦略について
－胎児期～乳幼児期（小児期含む）に着目した先制医療の精緻化－＞

ここまでの検討などを踏まえて、本年度は、研究開発戦略「胎児期～乳幼児期（小児期含む）に着目した先制医療の精緻化」をテーマとした提言を策定することとした（統括責任者：浅島誠上席フェロー、アドバイザー：吉川誠一上席フェロー・私市光生上席フェロー、主担

当：辻真博フェロー）（図 1-1-18）。策定プロセスとして、まずは各種文献調査を行なった後、約 20 名の有識者などとのヒアリングと意見交換を重ね、提言イメージをブラッシュアップした。本日のワークショップで頂戴するご発表、ご議論などについても、提言に適宜反映させた上で、2014 年 4 月を目途に刊行予定である。

今回着目したテーマの当センターにおける位置づけについて述べたい。JST-CRDS は、2011 年、「先制医療」という新しい医療のコンセプトを提言した（統括責任者：井村裕夫主席フェロー（当時））（図 1-1-19）。先制医療とは、狭義には発症前段階における発症予測とリスクに応じた予防的介入、広義には重篤なイベントや合併症の予防などが含まれる。先制医療の社会実装を加速するためには、先制医療をより精緻な医療とする必要があり、そのためにはまず、疾患リスクの正確な把握が重要である。近年、胎児期～乳幼児期（小児期）の生活環境などによって、将来の疾患発症リスクが大きく左右することを示すエビデンスが海外を中心に多数報告されている。予想されるリスクが大きいにも関わらず、わが国では殆ど取り組みがなされておらず、今後重点的に推進すべきテーマであると考えられた（図 1-1-20）。同様のテーマは欧州を中心に一定程度実施されているものの、胎児期～乳幼児期（小児期）の生活環境などは国によって大きく異なっていることから、わが国において研究を実施することの意義は大きい。また、近年わが国に胎児期～乳幼児期（小児期）に関する大規模なコホート基盤などが構築されつつあることからも、時宜を得たテーマであると考えられる。

提言に含める項目について簡単に紹介したい（図 1-1-21、22）。わが国の社会は多くの課題を包含しているが、今回は特に少子化問題に着目し、「一人でも多くの子供がより健康に成長する社会」を実現するためのサイエンスを提言したい。具体的には、発達障害や生活習慣病などの発症リスクを極力低減させるため、胎児期～乳幼児期（小児期）に着目した取り組みを実施する。もちろん、それら疾患に関する、発症者のケアや、いわゆる早期診断・早期治療に関する取り組みは重要であり引き続き実施されるべきと考えるが、今回の提言では胎児期～乳幼児期（小児期）を対象とする。より具体的な戦略として、どのようなプレーヤーが、どのようなテーマで、どのような体制で、どのようなロードマップで成果を創出していくのか、などを考えていく必要がある。

提言に含める、研究開発の大きな枠組みについて、案を作成したので紹介したい（図 1-1-23）。研究推進において国民や社会の合意形成が重要なのはあらゆる分野で共通であるが、今回対象に含める胎児期研究では、特に留意すべき点であると考えられる。研究開発体制としては、研究対象となるコホートやバイオバンクなどの基盤を、計測技術研究やメカニズム解明研究（エピジェネティクス、栄養科学、生命科学、疾患科学など）の研究者が活用する仕組みがまずベースになると考えられる。これら三者が一体となることで、これまでは未知の領域であった胎児や乳幼児研究（小児含む）の体系だった知見が集積されるものと考えられる。なお、サンプル入手法や計測技術の有無などの観点から、胎児期については計測技術開発への期待が特に高いものと考えられる。コホートで収集される各種データ、及び上記研究を通じて得られる様々なデータについては、ビッグデータ解析により、社会へ実装可能なかたちへ成果をパッケージ化していく事が求められる。また、胎児期～乳幼児期（小児期）に疾患発症リスクを下げる取組みについて、必ずしもその重要性が社会で認識されているとは言えない状況であることから、健康・経済・社会的インパクトの定量化研究も合わせて実施すべきであると考えられる。ここまでに挙げた各分野の具体的な項目については、事前に

本日出席の先生方にご説明申し上げていることから、説明は省略したい（図 1-1-24、25、26、27）。

ここまで、研究開発の側面についての説明に力点を置いたが、先ほど述べた「一人でも多くの子供がより健康に成長する社会」の実現には、研究開発の推進だけでは片手落ちである。ここに挙げた“社会の仕組み”も重要なファクターであり、例えば健康教育、母子保健、女性の働き方、妊娠・子育て支援などの政策の充実が求められる。従って、胎児期～乳幼児期（小児期）への支援が子供の成長に与えるインパクトが大きいことを科学的に証明し、最適な介入法（医療的、或いは政策的）提示することが科学の重要なミッションである。同時に、そういった十分な科学的根拠に基づき、社会の仕組みを大きく変えていくことが、政策の重要なミッションである。これらが両輪となって進められていく事で、「一人でも多くの子供がより健康に成長する社会」の実現につながるものと考えられる（図 1-1-28）。

本日のワークショップにおいては、先に述べた研究開発の観点、および社会的な観点に精通した先生方にお越し頂いている。本日のご議論をもとに、当センターの策定する提言の更なるブラッシュアップを図りたいと考えている。

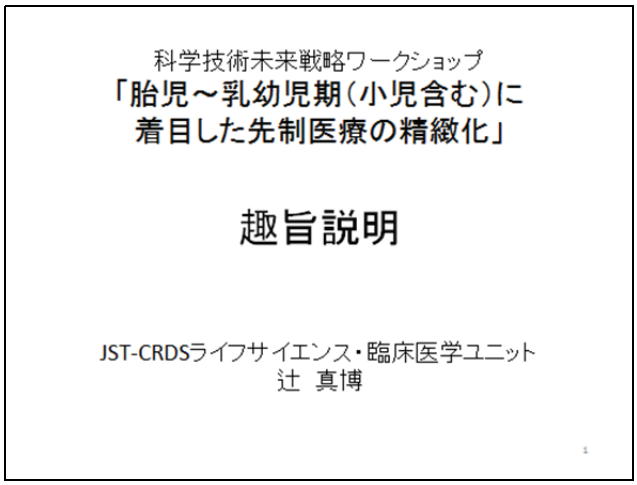


図１－１－１

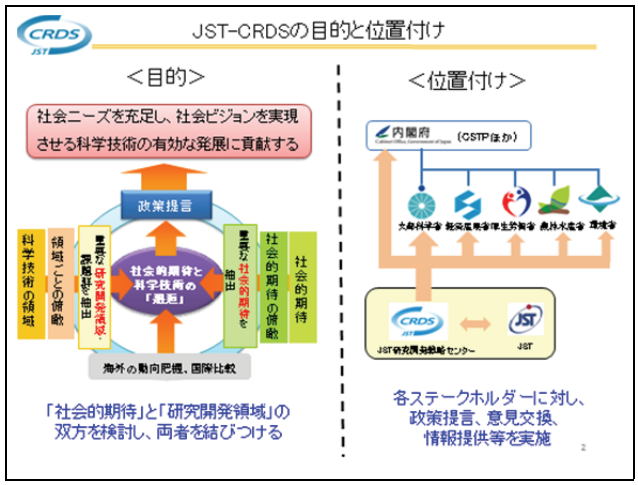


図１－１－２

図１－１－３

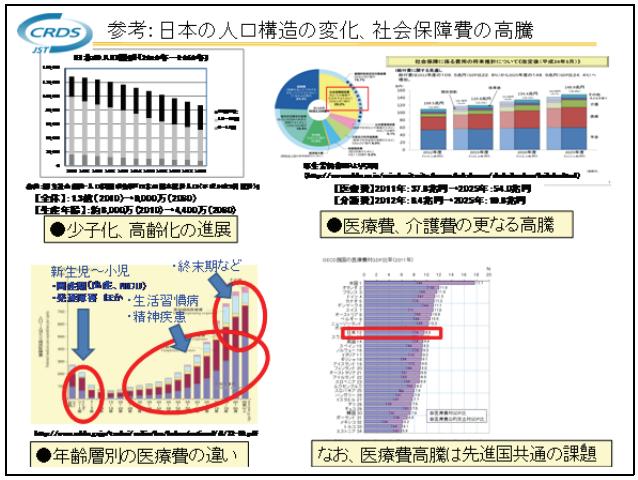


図１－１－４

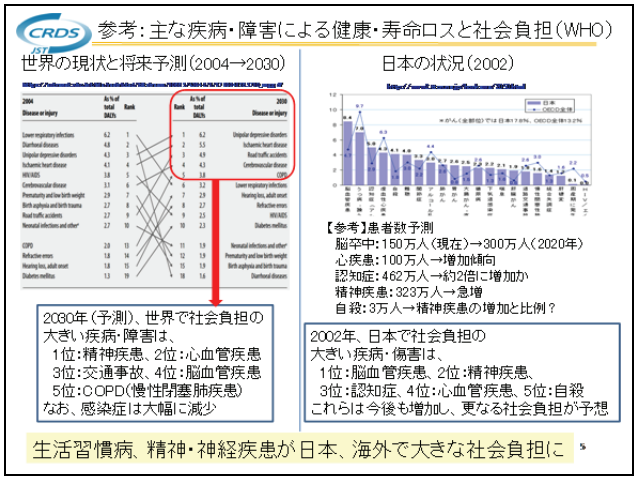


図１－１－５

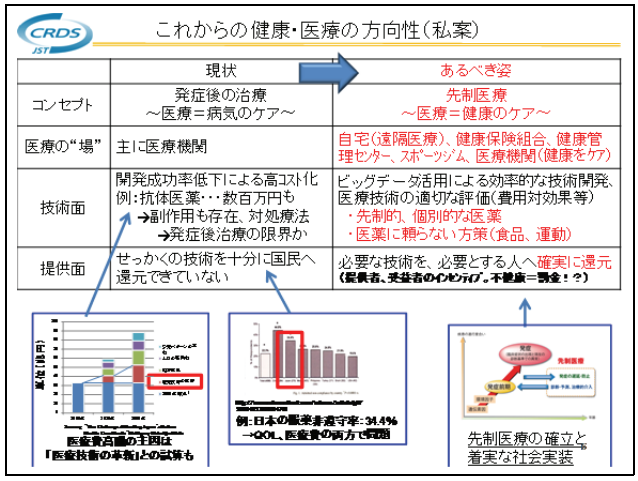


図１－１－６

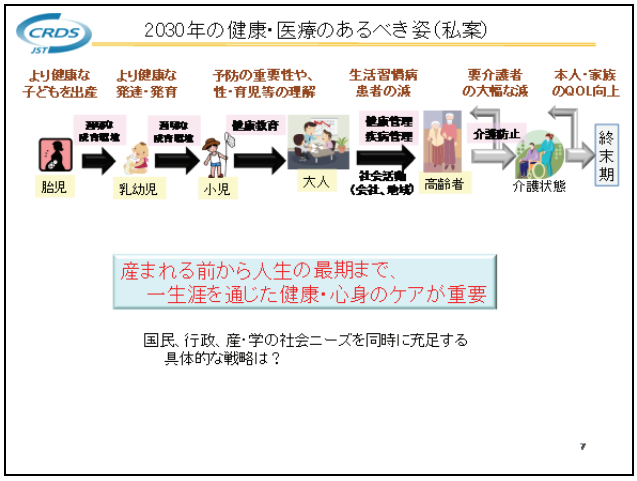


図１－１－７

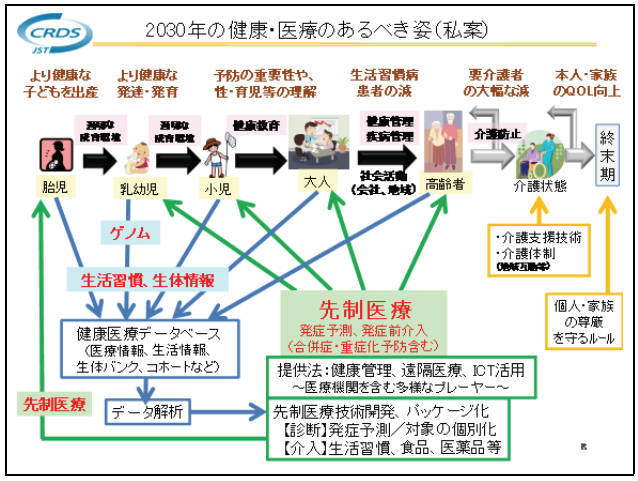


図１－１－８

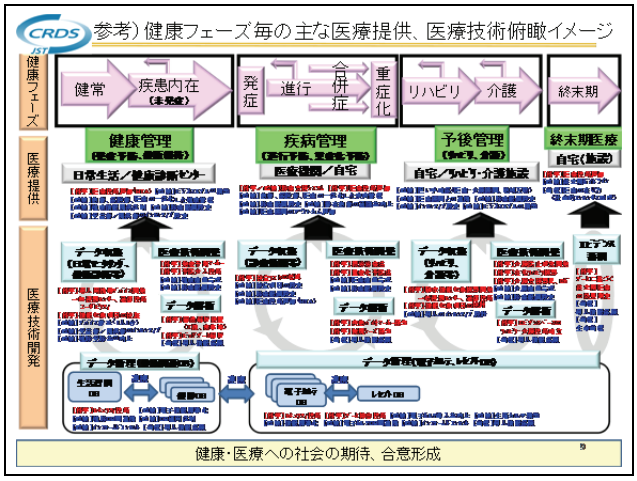


図１－１－９

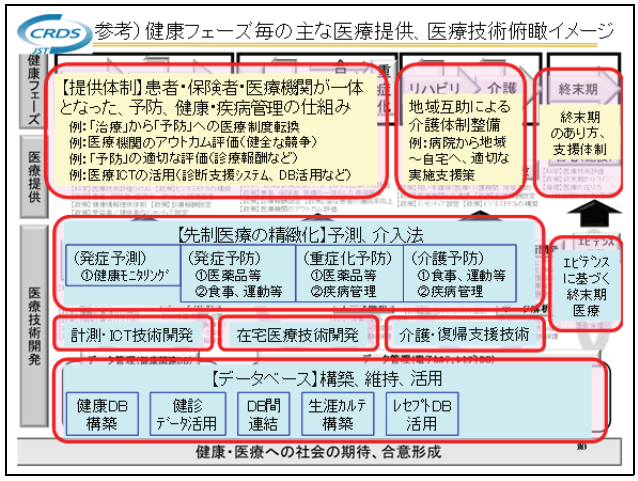


図１－１－10

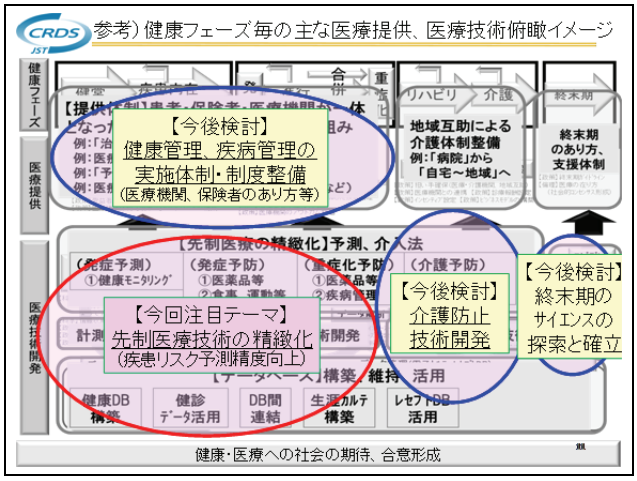


図１－１－11

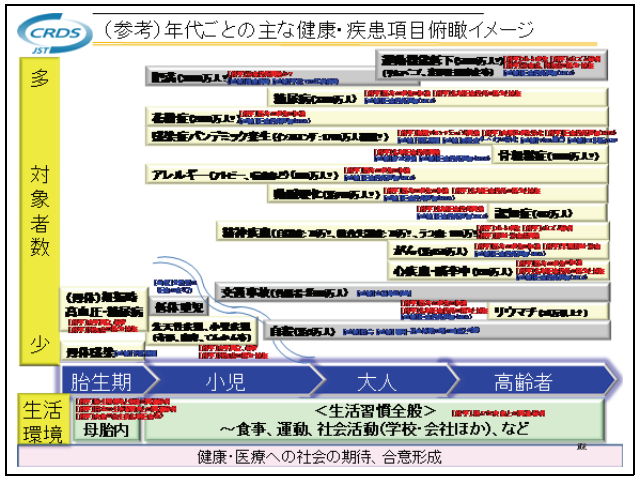


図１－１－12

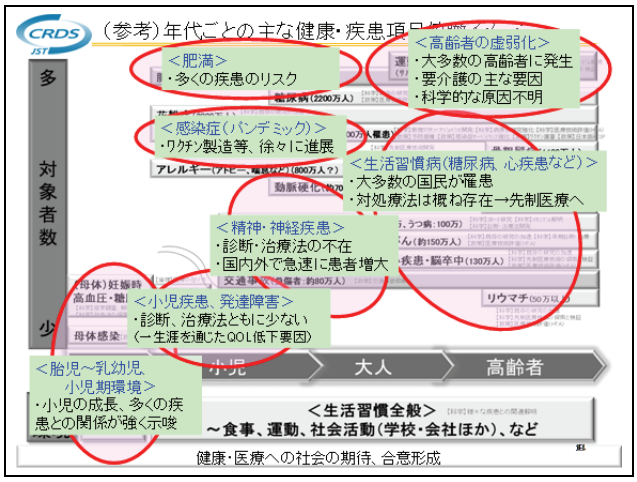


図１－１－13

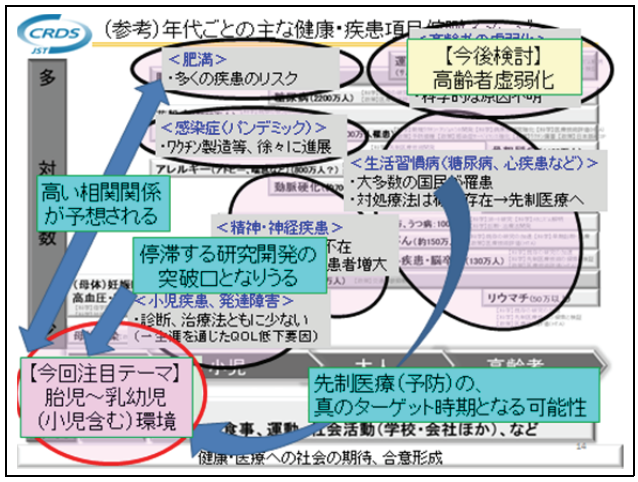


図１－１－14

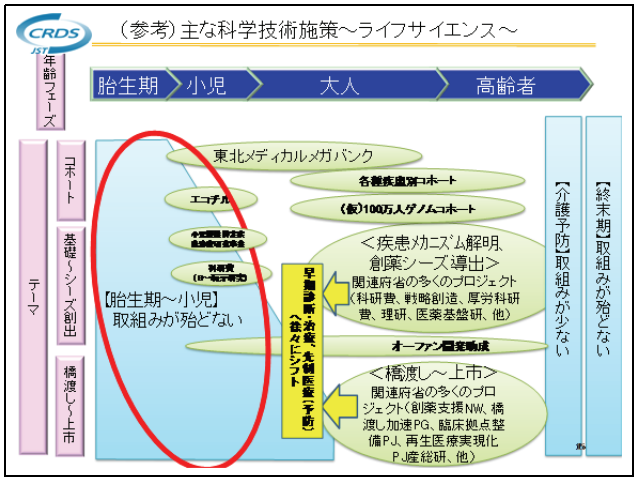


図１－１－15

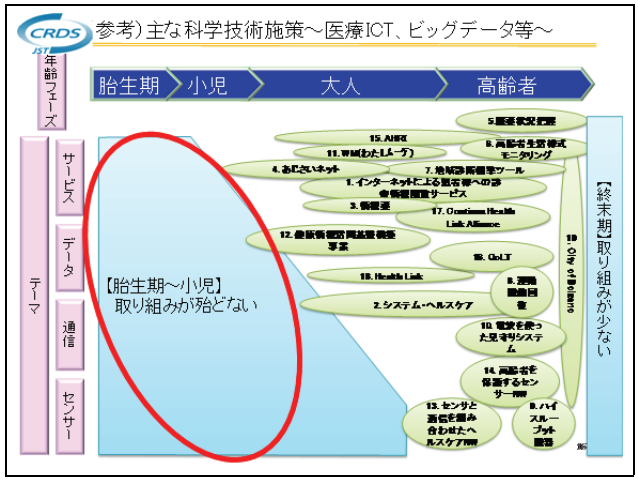


図１－１－16

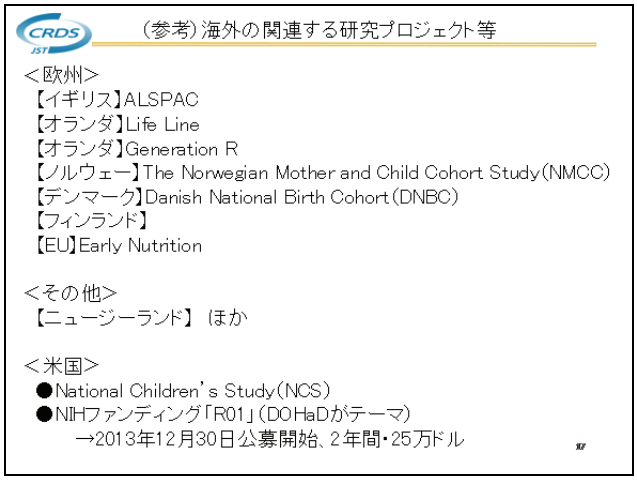


図１－１－17

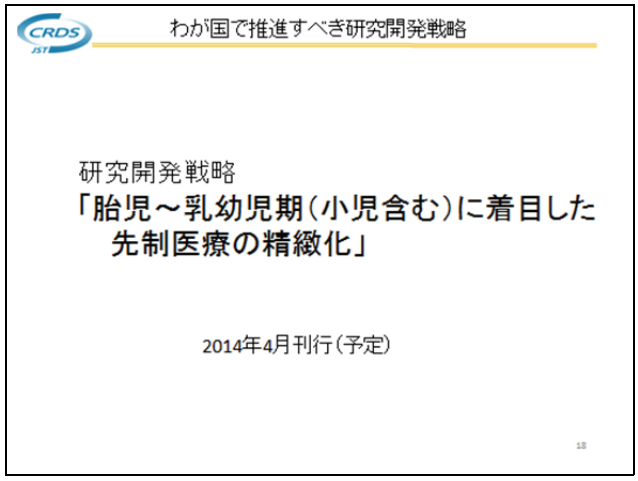


図１－１－18

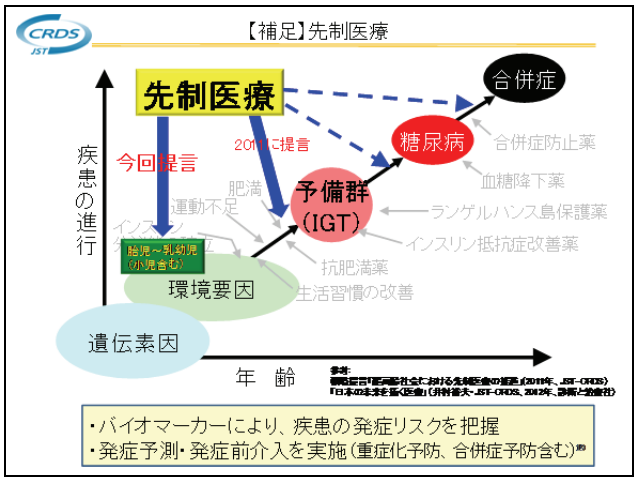


図１－１－19

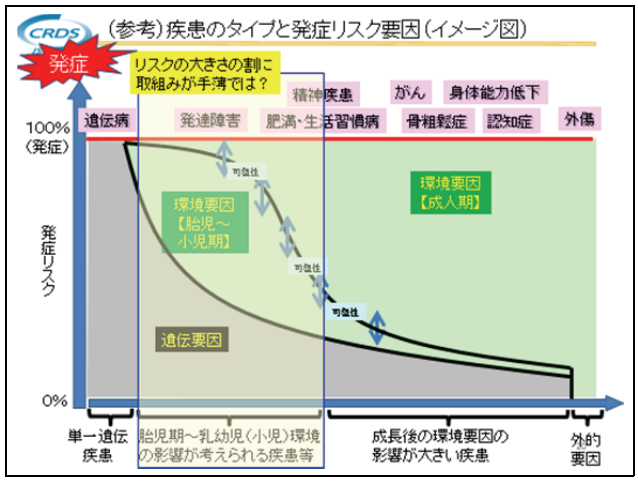


図１－１－20

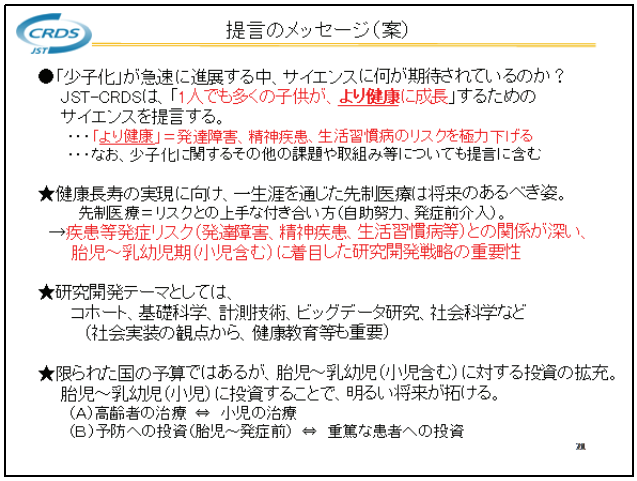


図１－１－21

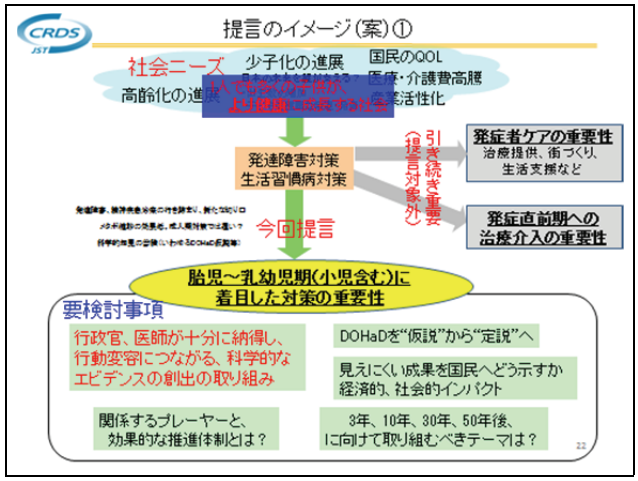


図１－１－22

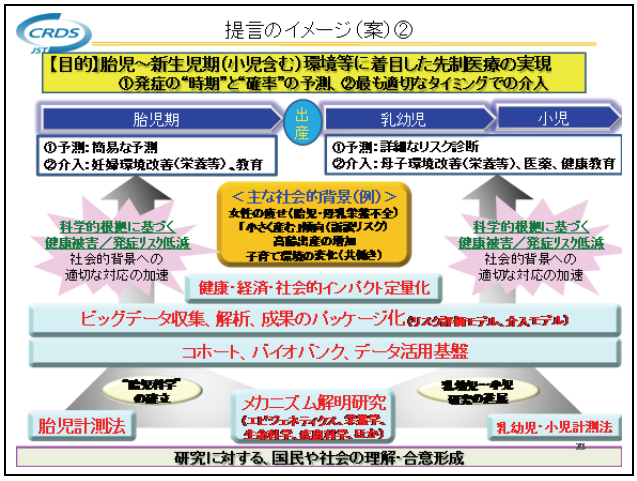


図１－１－23

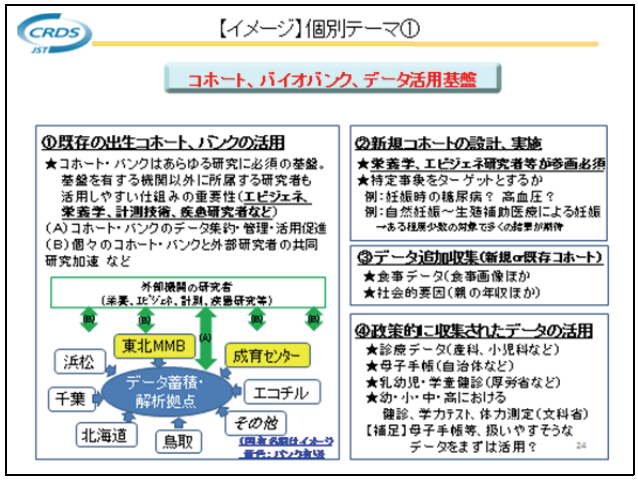


図１－１－24

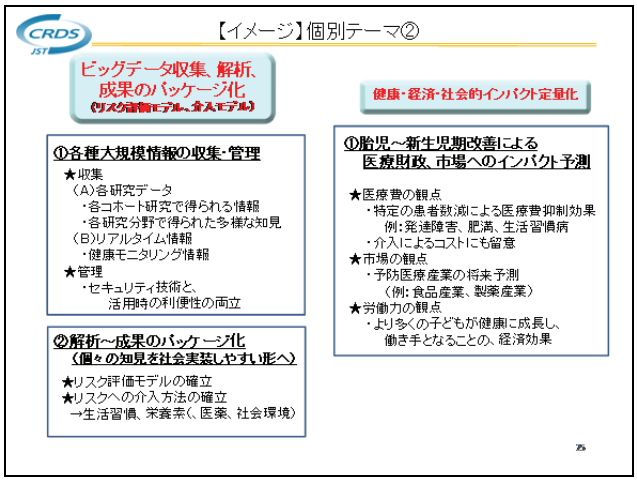


図１－１－25

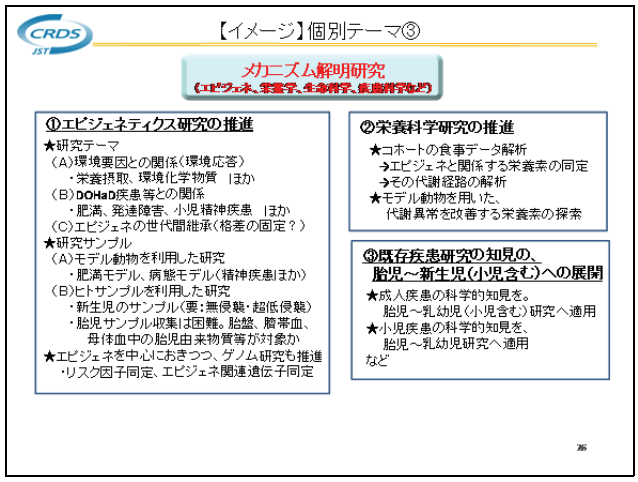


図１－１－26

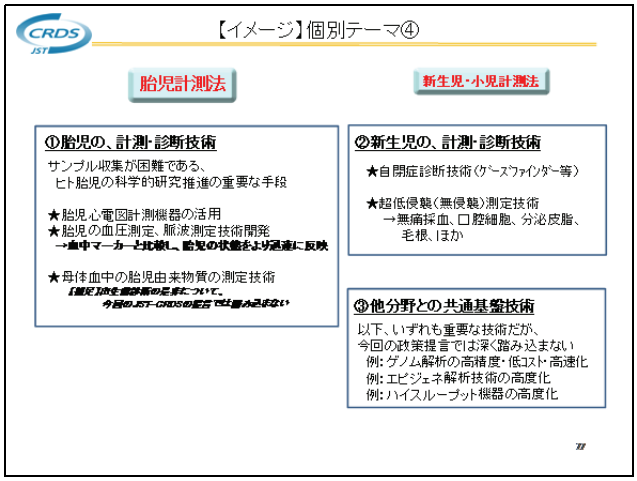


図１－１－27

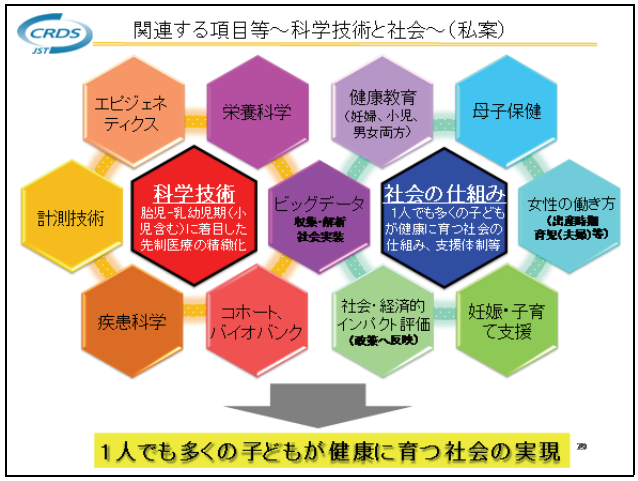


図１－１－28

2．発表、議論の概要

2－1　「DOHaD 学説とライフコースヘルスケアおよび先制医療」
井村裕夫理事長（公益財団法人　先端医療振興財団）

私が JST-CRDS に首席フェローとして在籍していた頃、先制医療というコンセプトについて議論をし、提言をとりまとめた[1] 。本日は、その発展的な内容、ということでお話ししたい（図 2-1-1）。

ご承知の通り、国連や WHO は Non-communicable Diseases（以下、NCD）の重要性を指摘している。世界では感染症よりも NCD による死亡数が多くなっていることから、NCD が今後の発展途上国の経済成長に大変大きな影響を及ぼすと考えられている。NCD の中で主要な疾患として、国連や WHO は、がん、心血管系疾患、糖尿病、閉塞性肺疾患を挙げているが、これらを含めて、スライドに示すような幾つかの疾患も重要であろうと考えている。こういった疾患は、本日の趣旨説明であったように、遺伝素因、環境因子の相互作用によって発生すると考えられる（図 2-1-2）。

従来、厚生労働省は、成人病というコンセプトで、40 歳を過ぎると成人病検診を実施して病気の早期発見・早期治療を行なおうとする、いわゆる二次予防を中心に取り組んできた。しかし、それでは遅いということで、次は生活習慣病というコンセプトで、一次予防の取り組みが始まった。ただ、生活習慣病の危険因子をもっていても実際に発症する人は一部であるため、動機付けが非常に難しい。先に述べた NCD と生活習慣病は、オーバーラップしているが、かなり違う面もあるため、国際的には NCD という言葉を使っていると考えて良いと思われる。

NCD の発症要因を解明するためには、遺伝素因の解明がまず必要である。また、NCD の経過から考えると、一次予防を実現するためにはむしろ先制医療の方が良いのではないかと思う。先制医療は、遺伝素因あるいは環境因子に基づいてある程度ハイリスク群を選別することができる。実際に、疾患の経緯を示すバイオマーカーの研究がかなり進んできているため、ある程度予測することもできつつある。従って、ハイリスク群を科学的根拠に基づいて絞り込んで治療をすることがこれからの医療に重要になると考え、先制医療というコンセプトを提言した。なお、スライドに示す、胎生期あるいは生後早期のプログラミングが疾患発症のリスクと大きな関係を持つのではないか、ということが最近特に言われており、本日のワークショップのテーマにもなっている（図 2-1-3）。

先制医療を実現するためには、できれば遺伝素因を明らかにしたい。10 年ほど前から行われている Genome-Wide Association Study（以下、GWAS）では非常に多くの SNPs が見つかったが、残念ながら疾患への影響力が大きい遺伝子はごく僅かしか見つかっておらず、大部分は疾患発症リスクをほんの僅かだけ高めるものであった。そのような経緯もあり、近年は Missing Heritability（見つからない遺伝素因）という言葉が盛んに使われている。もともと SNPs は、Common　Disease は Common Variants で起こるだろうという発想のもとに考えられた方法論である。しかし、どうもそうではないということが徐々に明らかになり、

[1] 戦略イニシアティブ「超高齢社会における先制医療の推進」（JST-CRDS、2011 年 3 月）
http://www.jst.go.jp/crds/pdf/2010/SP/CRDS-FY2010-SP-09.pdf

むしろ Common Disease は Rare Variants で起こるかもしれない、あるいはもっと大きな遺伝子の変化が関係しているかもしれない。また遺伝子ネットワークも関係するかもしれない、といった考えがでてきた。また、本日のワークショップのテーマにも含まれているが、エピゲノムも関係する。また遺伝子―メタボライトネットワークや環境因子の影響なども考えられる（図 2-1-4）。

環境因子が重要な疾患として、糖尿病が挙げられる。ライフスタイルが西欧化すると 2 型糖尿病が急増することは、世界の殆どの民族で知られている。有名な例を挙げると、アリゾナのピマインディアン、南太平洋のナウル島民などは、成人の 40%～50%が糖尿病となる。日系人については、ハワイやワシントン州の移民について日本との共同研究が行なわれており、成人の有病率は約 20%であった。そのころの日本の有病率は 6%～8%であることを考慮すると、約 3 倍の有病率となる。最近では東アジア、インド、中南米諸国などでも糖尿病が爆発的に増加しており、糖尿病の津波、Diabetes tsunami という表現も使われている。不思議なことに、昔から西欧化しているヨーロッパやアメリカ合衆国では、糖尿病は少しずつ増えているものの爆発的な増加ではない。むしろ体重から見たら少ない。何故そうなのかを明らかにするために、本日のワークショップのテーマである DOHaD という考え方を導入しないといけないと思う（図 2-1-5）。

オランダは農業国であるため食料事情は比較的良好であったが、第二次世界大戦の終わりの年に極めて厳しい飢餓状態になり、1 日摂取カロリーが約 500Kcal という時期が 4 カ月間続き、多くの人が亡くなったと考えられている。そして、連合軍がオランダを開放した後、直ぐにアメリカやイギリスから救援隊が入り、飢餓は速やかに解消した（図 2-1-6）。4 カ月間だけ極めて厳しい飢餓にさらされたという、ある意味で実験的な状態をオランダは経験したことから、ハーバード大の教授が是非追跡調査すべきであるとオランダ政府に進言した。それに従ってオランダの飢餓のコホート研究が実施された結果、飢餓の時期に胎児であった人々は、成人後に統合失調症、心筋梗塞、糖尿病、肥満等々を発症するケースが多いことが明らかになった（図 2-1-7）。

一方、イギリスで戦後、心筋梗塞が急激に増えた。地域によってどの程度増えたかを調べたところ、豊かなロンドンやその周辺よりも、貧しい England 西部や Wales、あるいは北 England で患者が多いことが明らかになった。何故そのようになったのか調査が行われ、Hertfordshire という郡に出生時体重の記録があったので調べたところ、出生時体重と心筋梗塞にきれいな関係があり、低体重出生児に心筋梗塞が多いことが明らかになった。これが、Barker 氏の仮説として、DOHaD の基本になったデータである。Barker 氏は、ヘルシンキ大学病院に 1934 年から 10 年間にわたる極めて正確な出生時体重、生後の体重、胎盤の大きさ等々の記録があることを偶然知り、ヘルシンキ大と共同研究を行ったところ、やはり低体重出生児に心筋梗塞、糖尿病、高血圧などが多く、さらに認知機能低下やうつ病も多いことが明らかになった。もう一つ、イギリスには出生コホートがあり、これは 1946 年 3 月の第 2 週か 3 週あたりだったと思うが、その週に生まれた 15,000 人について、階層や色々な要素を考え、協力を得られない人は除外し、5 千数百名のコホートを構築した。これは現在に至るまで、追跡調査が行なわれている。なお、ここでは出生時体重についてではなく、むしろ socio-economic class（社会経済的階級）、認知機能、職業などと、健康の関係を調べている。これらも、これも非常に貴重なデータであると思う（図 2-1-8）。

私達も、神戸で少し検討を行なった。空腹時血糖値 100mg/dl を超えると軽度糖尿病や境界域糖尿病が増えるということで、空腹時血糖値 100mg/dl 以上の頻度を見ると、やはり低体重出生児に多いことが明らかになった（図 2-1-9）。

胎生期の環境が貧しいと、生後も貧しい環境に生きるようにプログラムされる。ところが、そういったプログラムをされた人が生後、豊かな環境に生きるとメタボリックシンドロームや心筋梗塞を発症するというのが DOHaD の考え方である。これはいわゆる predictive adaptive response という進化生物学の考え方に一致するものであり、ようやくその考え方が広がりつつある、という状況である（図 2-1-10）。

従来、健康を守るためには 40 歳を過ぎたら検診を受けて、異常があれば早く治療を行なうというのがヘルスケアの基本であったが、先に述べた考え方が事実であれば、それでは遅いと考える。胎生期、もっと遡ると periconceptual、すなわち受精の時期から問題にするべきと思う。例えば、欧米に多く見られるが、肥満した女性が妊娠すると子供が大きくなる傾向が非常に強い。その子供がまた肥満、糖尿病になりやすいということなので、妊娠したければ肥満を改善することから始めるべきである。それ以外に、両親の年齢とともに増える染色体異常や遺伝子異常もあり、また葉酸の問題もある。そこで、本当は periconceptual の時期から始めなければならない。それから、当然胎生期のケアも重要である。さらに、生後比較的早い時期、この時期のケアも非常に重要である。従って、生涯を通じたヘルスケアという観点で考えていかないと、本当の意味で老後の健康は達成できないのではないかと考えている。そして良いバイオマーカーが見つかれば、早い時期に先制医療ができるわけである（図 2-1-11）。

現在、先制医療が最も進展しつつあるのがアルツハイマー病である。アルツハイマー病が発症する前に、5 年間程度、軽度認知機能障害（Mild Cognitive Impairment、MCI）という時期がある。また、更にその 10 年以上前の段階で、脳内にアミロイドが沈着する。このアミロイドとアルツハイマー病の関係は必ずしも 1 対 1 に対応しておらず問題点が残されているが、多くの研究者はアミロイドの沈着がアルツハイマーの原因として重要だと考えている。現在、症状が全くない時点（発症前）で、イメージングなどを用いた診断ができるようになっており、その時期に介入しないと遅いのではないかと考えている。何故ならば、死んだ神経細胞は殆ど再生しないため、病気が成立してから治療したのでは遅いことになる。例えばパーキンソン病は、ドーパミンニューロンが 30%以下に減らないと発症しない。そこで初めて病気を診断して、ドーパミンを補う治療が行われているが、もはや治癒は望めない。そういった事例も考慮すると、やはりもっと早い時期に診断し治療することが重要ではないだろうかと考えられる（図 2-1-12）。

本日はあまり議論にならないかもしれないが、精神疾患と DOHaD の関係も重要な問題ではないかと思っている。ヘルシンキ大のデータ、オランダの飢餓のデータ、それから中国の飢餓のデータも、統合失調症あるいは統合失調症スペクトラム・パーソナリティ障害が多いと言われている。またうつ病が多いというデータもある。最近カナダのグループが、暴力や反抗などの disruptive behavior と、胎生期や生後初期の環境と関係があるということで、エピジェネティクスの研究を始めている。日本でも、これまでもある程度あったと思うがあまり問題になってこなかった家庭内暴力が非常に大きな問題となっている。また、親の子供いじめも問題になっている。こういった暴力がどこまで DOHaD と関係するのか、という視

点も重要な課題であろう（図 2-1-13）。

今後検討すべきことは非常に多い。遺伝素因については、さらに rare variants の解明が必要になると思う。それから、本日のテーマである発達プログラミングについては、コホートによる前向き研究の推進が重要で、長期にわたる息の長い仕事となるが、イギリスなどのコホートが多くの成果を上げてきていることから、しっかりと進めなければならない。また、本日の議論で出るだろうが、エピゲノム研究をどうやってヒトで進めていくのかも課題である。そういったことを基盤とし、先制医療をできるだけ早く実現することによって、健康な高齢社会を実現していくことが重要である。また、そのためには新たな体制構築も重要で、冒頭の趣旨説明にあった社会科学的な問題も出てくると思う（図 2-1-14）。

＜質疑応答＞

【JST-CRDS】精神疾患が最近多くなっていると思う。その原因が母体なのか、家庭環境なのか、社会環境なのか、など色々とあるように思うが、その辺についてどのようにお考えか。

【井村】「精神疾患」と一括りには言えないかもしれない。例えば統合失調症は、世界のどの民族でも約 1%弱の割合で見られる。恐らく人類の祖先がアフリカを出るときに遺伝子を持って出ているのだと思うが、従来はそれほど顕在化していなかった。一方、発達障害やうつ病は、実数が増えている。これは DOHaD や、社会的要因など、様々なものが絡んでいると思う。人間は長い間、150 人～200 人ぐらいの単位で暮らしていた。そのぐらいであれば、顔を見て誰だか判別でき、殆どフェース・トゥ・フェースでコミュニケーションをとってきた。ところが、現在は世界の人口の半分が大都市に住んでおり、人の顔を見ない生活になってしまった。そういうことが一部の精神疾患を増やしているのではないかと思う。

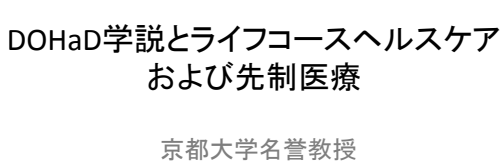


図２－１－１

図２－１－２

非感染性疾患の経過
（Non-communicable Diseases）

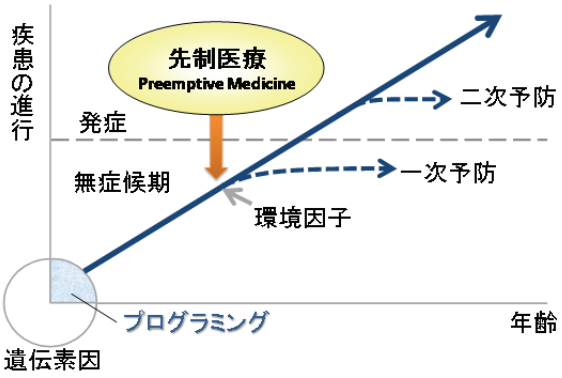


図２－１－３

見つからない遺伝素因
（Missing Heritability）

- Common Disease　Common Variants
- Common Disease　Rare Variants
- 大きな遺伝子の変化（重複，欠失，挿入など）
- Epistasis（遺伝子ネットワーク）
- 遺伝子ーメタボライトネットワーク
- 環境因子の影響
- その他

図２－１－４

ライフスタイルの西欧化と2型糖尿病

- ピマインディアン（アリゾナ）
- ナウル島民
- 日系アメリカ人（ハワイ，ワシントン州）
- ユダヤ人（イスラエル）
- モーリシャス島民（中国系とフランス系）

- 東アジア諸国
- インド
- 中南米諸国
- アフリカの一部

図２－１－５

妊娠時に於ける栄養不良

- オランダ飢餓の冬：1944年から45年にかけてナチスドイツが食料の補給路を遮断した事により西オランダで起こった大飢饉

総摂取カロリー：　1944年11月→1000Kcalを下回る
12月～翌年4月→400～600Kcal

Early Human Development 82: 485-491:2006

図２－１－６

オランダの飢餓の時胎児であった者の成人後の疾患（コホート研究）

統合失調症
心筋梗塞
耐糖能異常，インスリン分泌能低下
肥満
脂肪食の嗜好，脂質代謝異常
薬物嗜好（addiction）

妊娠最初のトリメスターがクリティカル

図２－１－７

低体重出生と後年のNCDの発生頻度の上昇

オランダの飢餓	Barkerの研究	ヘルシンキ・コホート
CHD T2D 高血圧 ﾒﾀﾎﾞ・ｼﾝﾄﾞﾛｰﾑ 腎機能低下 脂質異常性 認知機能低下	CHD T2D 高血圧 ﾒﾀﾎﾞ・ｼﾝﾄﾞﾛｰﾑ 英国出生コホート 高血圧 腎機能低下 T2D	CHD T2D 高血圧 脳卒中 認知機能低下 脂質異常症 甲状腺機能低下 うつ病

CHD：冠動脈疾患，　T2D：2型糖尿病

図２－１－８

生下時体重別の空腹時血糖値 100mg/dℓ以上の出現頻度

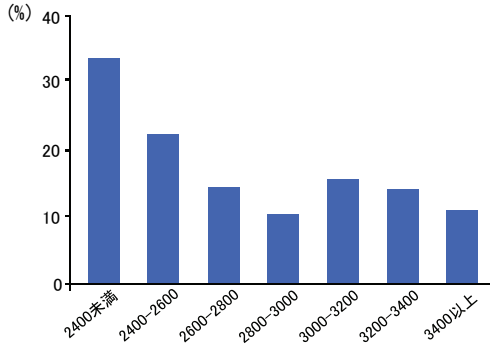


図２－１－９

発達プログラミング

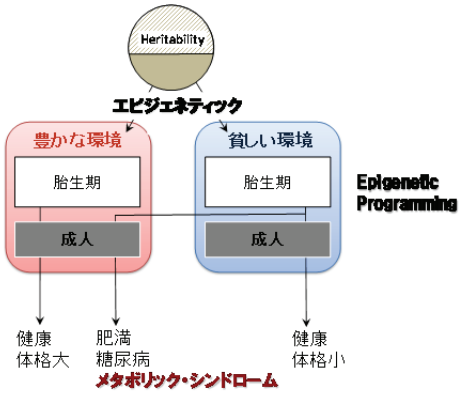


図２－１－10

ライフコース・ヘルスケアと先制医療

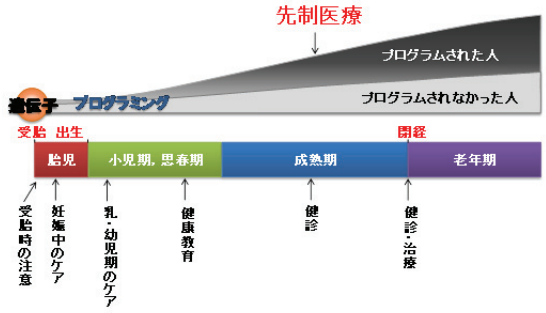


図２－１－11

アルツハイマー病の進行と先制医療

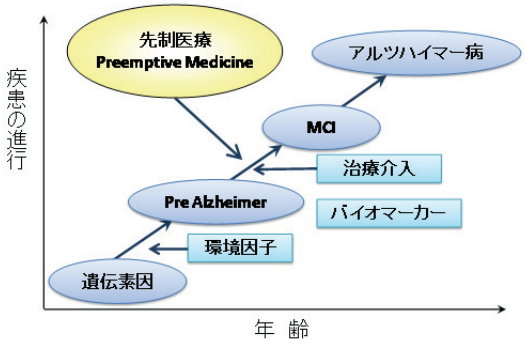


図２－１－12

精神疾患とDOHaD

統合失調症，統合失調圏パーソナリティ障害
うつ病
自閉症スペクトラム障害
分裂行動 disruptive behavior
暴力，反抗，盗みなど
学習障害

母体へのストレス
生後の母子関係
エピジェネティクな変化

図２－１－13

これからの検討課題

遺伝素因の解明
- **全ゲノム解析，ゲノムコホート**

発達プログラミング（DOHaD）
- **コホートによる前向き研究（胎生期の情報）**
- **エピゲノム研究（とくにヒト）**

先制医療
- **バイオマーカーの開発**
- **介入方法**

新しいパブリックヘルス
- **体制づくり（広報活動など）**

図２－１－14

２－２　「Developmental Origins of Health and Disease 仮説の概要
―国内外の主な動向と妊娠糖尿病に関する今後の展望―」
佐川典正所長（洛和会音羽病院　総合女性医学健康センター）

本日は、DOHaD 仮説の歴史的な背景と、私たちが取り組んでいる妊娠糖尿病に関する多施設共同研究について、ご紹介したい（図 2-2-1、2）。

先程井村先生もお話しされたが、第 2 次世界大戦の末期にオランダの一部の地域で大変な飢餓があって、大人一人当たり 700Kcal しか配給されなかった。現在日本の妊婦さんの必要栄養所要量は 2,000～2,100Kcal と言われているので、その 3 分の 1 である。ラットの動物実験で 30%に摂食制限を行なうことがあるが、それと同じような状況がオランダでヒトについて半年ぐらい続いたと言える（図 2-2-3）。

このことについて、Ravelli 氏らが 1976 年に「New England Journal of Medicine」に論文を書いている。図中、飢饉の地域で生まれた人たちをピンクの実線で示しているが、飢饉の後半に生まれた（胎児期に母親が飢饉にさらされた）子供たちは、その 30 年後に肥満が非常に多かった。一方、飢饉の初期に生まれた（新生児期に飢饉に遭遇した）子供はむしろ肥満が少なかった。これは低栄養にさらされた時期によって子供に対する影響が違うことを示している。30 万人を対象にした研究であるため、かなり信憑性のあるデータだと考えられる。まとめると、Ravelli 氏らは、胎児期に低栄養にさらされることによって肥満になりやすいことと、低栄養の時期によってその影響が異なるという 2 つのことを提唱した（図 2-2-4）。

この研究は 10 年近く顧みられることが無かったが、その後、Barker 氏が England と Wales の 212 地域について、心疾患による死亡率の地域差を調べたところ、地域ごとに大きく差があった。何故そうなるのかを遡って調べていくうちに、約 60 年前の同地域の新生児死亡率と相関していることが明らかになり、成人後の心疾患の発症は胎児期の栄養と高い相関があることを見出した。また、Hertfordshire という地域で 1911 年～1930 年に生まれた子供の、出生時の体重と 1 歳時点の体重を助産師が記録し続けていた。Barker 氏はそのデータを活用し、彼らが 60 歳前後になったときの虚血性心疾患による死亡率などを調べると、1 歳時の体重が小さいほど 60 歳前後での虚血性心疾患の比率が高いことが明らかになった。すなわち、新生児期の低栄養は成人後の虚血性心疾患の発症リスク因子だということを見出した（図 2-2-5）。

その後、Barker 氏らのグループは、肥満や糖尿病、高脂血症、高血圧、統合失調症、その他様々な非感染性の成人病の発症率と、出生時の体重や小児期の栄養との関連について追跡調査を行なった。その結果、成人病の発症要因は遺伝的素因や生活習慣以外に胎児期の栄養が関係してくるという考え方を提唱するようになり、胎児プログラミングという概念を提唱するに至った（図 2-2-6、7、8、9、10、11、12）。

胎児プログラミングの機序というのは、当初は thrifty phenotype という概念で、子宮内の低栄養環境に胎児が適応して倹約型になり、それが出生後も持続すると考えられていた。その考え方は先程井村先生がお話しされた predictive adaptive response という概念に発展している。胎児は胎盤を介して母体から様々な栄養を得るが、栄養以外にも成長ホルモン（インスリンなど）とか、コルチゾールに代表されるストレスホルモンなどの影響を受けている。それらが胎盤を介して胎児に作用することで、胎児側ではエピジェネティックな変化によっ

て様々な遺伝子発現が調節され、胎児期に出生後の環境を predict（予測）し適応するという考え方である。このように、遺伝子発現の調節によってプラスにもマイナスにも適応できるという現象は、発達過程の可塑性（developmental plasticity）と呼ばれており、この観点が今後 DOHaD に着目した介入を行なう際のキーワードになると思われる（図 2-2-13、14）。

世界の DOHaD 研究のメッカとも言える、Barker 氏も在籍していた Southampton 大学の Hanson 氏とニュージーランドの Liggins Institute の Gluckman 氏が Science 誌に発表した、DOHaD の概念をまとめた図を紹介したい。まず、胎児期（prenatal）の環境が、エピジェネティックな機序を介してゲノムの発現を調節し、出生後の環境への適応を促し、生まれたときの形質（birth phenotype）が決まる。そこに出生後の環境が作用することで、成人期の形質が形成されて疾患の発症リスクが決まる。図中の genotype のところには、祖先からの代々の遺伝子が積み重なっており、また、epigenetic change のところには過去代々の環境因子の影響が集積している。要するにヒトは常に過去の影響のもとで生きているということで、「Living with the Past」というタイトルになっている。こういう概念から、胎児期～新生児期の環境（機能形成期、Developmental）が、その臓器の健康度（Health）と疾患感受性（Disease）を規定するという、Developmental Origins of Health and Disease（DOHaD）という概念が提唱されるに至ったと考えられる（図 2-2-15）。

次に、世界の DOHaD 研究の現状について紹介したい（図 2-2-16）。

先に述べた通り、Barker 氏らの Southampton 大学のグループがまず挙げられる。Hertfordshire のコホートスタディにおいて Southampton 地域の女性を妊娠前から登録して、生まれた後も追跡を続けるような 3 世代コホートを実施しており、その成果に基づいた介入研究（妊娠前からの栄養指導など）も既に走っている。近年最も多くの予算を投入しているのは米国で、NIH の National Children’s Study では、全米 105 地域において、75 万人の妊娠前または妊娠初期の女性を登録し、その中で各地域 1000 人の新生児、全体で 10 万人の新生児を登録するという全国を網羅した population-based study を実施しようとしており、年間 165 億円の予算規模となっている（図 2-2-17）。

Southampton Women’s Survey というのは、まずは妊娠前の 20～34 歳の女性をたくさん（12,579 名）登録し、妊娠・出生後はフォローアップを行う。その結果、教育レベルと貧困度という、社会的なファクターが児の予後と相関していることを見出した。それを受けて、Southampton Initiative for Health というプロジェクトが現在進んでいる。これは、教育レベルが低い貧困層の群に対し、Southampton の行政の協力と理解を得た上で、教育を行ない、行動変容を促そうというものである。具体的には、患者の教育、関係するスタッフの確保と教育など、様々なプロジェクトを考えて一生懸命進めている（図 2-2-18、19）。

Southampton 大学に、MRC（Medical Research Council）の epidemiology unit というのがあり、そこの主な考え方を紹介したい。妊娠前～中の環境や幼児期の発育環境が、胎児期～幼児期の発達期の可塑性を介して形質を形成し、徐々に固まっていき、成人期の疾患脆弱性を形成していく。そこで、疾患脆弱性を低下させるために様々な段階での介入が可能であろう、というのが彼らの考え方だと思う（図 2-2-20）。

DOHaD 研究の全体的なトピックスとしては、いろいろあると思うが、ここでは 4 つ例示したい（図 2-2-21）。

1 つ目として、出生体重と発がん性が挙げられる。典型的な研究としては、

Diethylstilbestrol を妊娠中に服用すると胎児が成人後に膣がんになるなど、様々な生殖器の疾患になったというのが最初の例だと思う。そういったエビデンスが色々と出てきて、DOHaD の関係としては、出生体重が大きいほど、乳がんや様々な発がんのリスクが上がるという研究も報告されている（図 2-2-22）。

2 つ目として、DOHaD における paternal factor の影響が挙げられる。父親のラットに高脂肪餌を負荷して母親は普通餌を食べさせる、というモデルを構築して調べたところ、子供は成長後に耐糖能が低下したという論文が Nature 誌に最近発表された。これまでは DOHaD の関係では母親や妊娠中だけに注目されてきたが、父親というファクターも重要であることを示すエビデンスであると考えられ、こういった観点からの研究も今後必要になるものと考えられる（図 2-2-23）。

3 つ目として、DOHaD の世代間伝搬の研究が挙げられる。冒頭に述べた、オランダの飢餓コホートにおいて、胎児期に飢餓に曝された世代の次世代を調べたところ、糖尿病が多かったという報告が出ている。胎児期に卵子（次世代）に何らかの作用があった可能性もあるため、更に次の世代まで見ていく必要はあるし、また、世代間伝搬のメカニズムを明らかにしていく必要もあるだろう。そして、糖尿病以外にも世代間伝搬が見られるのかどうかも研究すべきテーマであろう（図 2-2-24）。

4 つ目として、最後に問題となるのは、こういった世代間伝搬の連鎖をどこで断ち切る事ができるか、ということが挙げられる。動物実験のレベルではあるが、胎児期の低栄養環境などによるプログラミングを、新生児期の栄養を調整することでリセットできるのではないかという研究の報告もある。これを人間でも検証しようとすると、大規模なコホートスタディあるいはその知見に基づいた介入試験が重要になると考えられる（図 2-2-25）。

最後に、わが国の現在の状況をご紹介したい（図 2-2-26）。

近年、日本の若い女性の痩せが進行している。私たち産婦人科の責任でもあるが、ここ数十年間、妊娠高血圧を予防するために妊婦さんに太るなという教育をしてきた。そういったこともあって、約 30 年前と比較すると、出生体重は 200g 以上減少している。その結果、2,500g 未満の低出生体重児が現在では約 10%、年間約 10 万人誕生している。低出生体重児は、先に述べた Barker 氏ら研究で様々な生活習慣病のリスク群になると言われているが、そういった子供が毎年 10 万人ずつ増えているというのが日本の現状である（図 2-2-27、28、29、30、31）。

そのような状況を踏まえて、わが国では、2012 年 8 月、国際 DOHaD 学会の日本支部として、日本 DOHaD 研究会が発足した。本研究会は、生活習慣病をはじめとする非感染性の成人期慢性疾患(Non-communicable diseases)の発症素因形成と発達期（受精時から胎芽期、胎児期、乳幼児期）の環境との関連性を明らかにすることによる、次世代の健康確保を目的とする。また同時に、環境と遺伝子との相互関連が次世代の健康（精神・身体・代謝性疾患・寿命・活動性など）及び社会構造を決定するという新たな視点に立脚した生命科学・予防医学・社会科学研究を推進するものである（図 2-2-32、33、34）。

わが国でコホート研究として有名なものは、エコチル調査や東北メディカル・メガバンク、浜松出生コホートなどがある。また、国立成育医療研究センターの胎盤のゲノムバンクなども、これから重要になってくると考えられる（図 2-2-32）。

次に妊娠糖尿病に着目した取り組みについてご紹介したい。昔は、妊娠糖尿病といえば、

糖尿病になるのではなく妊娠中だけ耐糖能が低下し、妊娠が終われば正常になるということで比較的軽視されてきた。しかし、よく観察すると、妊娠糖尿病の母親から生まれた子供は糖尿病を発症しやすかったり、巨大児となり難産になって様々な障害が残ったりすることが明らかになった。そこで、そういった子供たちに対して治療介入を行なうことで、糖尿病の発症をできる限り防ぐことを目指し、私たちは研究を始めた（図 2-2-35）。

最近、妊娠糖尿病の定義が少し変更になった。日本では、妊婦の約 10%がこの妊娠糖尿病と診断されるということで、介入の対象になるのではないかと考えられる。そこで、前方視的な研究を始める前に、妊娠糖尿病の妊婦さんに介入した場合としなかった場合、すなわち食事療法などの有無で予後が異なるかどうかを調べる、後方視的な研究を始めた。具体的には、948 症例のうち 893 症例について追跡調査を行なったところ、非介入群に比べて介入群では LGA（large for gestational age、在胎週数に比べて大きい）の子供が約 3 分の 2 に減ったのだが、対象数が少なかったこともあり、有意差を得るまでには至らなかった。この解析を実施する過程で、出生時の体重と妊娠前の母体の BMI が相関するというデータが出ていたため、次に、肥満群を対象とした研究を実施した。その結果、非介入の場合は約 25%が LGA となるのに対し、食事介入或いは食事・血糖値測定・インスリン使用という厳格な介入を行なうと、いずれも約 9%が LGA となり、非介入の場合と比べて約 3 分の 1 に減少した。すなわち、巨大児になることを予防できたという結果であった。従って、妊娠糖尿病の肥満群に対する介入は有効であると結論づけている（図 2-2-35、36、37、38、39、40、41、42、43）。

そのような結果に基づき、次は前方視的な研究、レジストリー試験を計画している。本計画では、まずスクリーニングを行ない、陽性でリスクがある人を対象に、75 グラムの OGTT を行ない、その中で正常群と異常群に分類し、両方をフォローし、1 年後、5 年後、10 年後を観察するものである。そして、食事療法やインスリン療法などで介入した群で、大きな児の誕生や小児糖尿病の発症者が少ないかどうか実証しようすることを目指している。これは 10 年、20 年の単位で実施すべき研究であり、学会だけで実行することは困難であるため、国立成育医療センターにプラットフォームを置くという体制にしている。また、この前方視的研究を走らせることによって、ある程度の成果が得られたら、引き続き介入試験へと発展させていくことが重要だと考える（図 2-2-44、45、46）。

最期に、DOHaD 研究の課題を挙げたい。まず、基礎研究で、エピジェネティクスやバイオマーカー研究などを明らかにしていくことが必要だが、わが国はこういった分野は比較的優れている。ただし、疫学研究については、英国や米国をはじめ、諸外国に大きな後れを取っていると思う。最も重要だと考えていることは、DOHaD に特化した National Center がわが国には無い点である。それぞれの地域で、それぞれの特徴を持ったコホート研究は行われているが、そういった各コホートの独自性を保証しつつ、多数のコホートを統合するようなセンターが必要ではないか。そういったセンターなどで得られたバイオマーカーなどの成果を、実際のコホートに再度検証していく仕組みが重要。また、DOHaD のように、何十年後に成果が上がるような取り組みについては、研究者個人でも難しいが、民間でもなかなか難しい。先ほどの Southampton 大学の例にあったとおり、行政が問題を理解してそこに資金や人材を投入するようにしないと、長期的な視野からコホートを運営し活用していくことはできないと思う（図 2-2-47）。

最後に、発表のまとめを申し上げたい。私たちは、やはり Living with the Past であるが、その結果発生する様々な疾患リスクに対して、これまでは成人後の生活習慣の改善を主なターゲットとしてきた。しかし、これまでの DOHaD 研究から、例えば妊娠中の栄養、生まれてから新生児期の栄養など、様々なタイミングで様々な介入を行なうチャンスがあることが判明してきた。どういう介入をどういった時期に行なうかは、これからの研究にかかっているが、そういった取り組みを実施することによって、成人期の疾患リスクの軽減につながるのではないかと考えられる。DOHaD 研究がわが国で発展し、さらにそれが社会的に還元されることを期待したい（図 2-2-48）。

＜質疑応答＞

【A】最後にお話し頂いた食事介入について、いつから、どのように行なったのか。

【佐川】レトロスペクティブな研究は食事の内容が統一されていないため、食事指導をしたかどうかという程度である。きちんとしているところでは、栄養士が食事内容を尋ねて指導しているが、カロリーだけを調べたり、食事調査を妊娠中 1 回～2 回しかやっていないところもある。正確に調べようとすると、入院して管理することになる。厳格に SMBG（血糖自己測定）を行なってインスリンを使用したものと、食事指導だけを行なったものが数百例ずつあって、その差がなかったということは非常にインパクトがある。妊婦がそういう意識をもって生活を変えていくことが、かなり大きかったと考えられる。2 つの群は、参考資料に出ているが、妊娠中の増加体重が少ない。そういったこともあって、子供が大きくなることを防げたのではないかと思われる。

【A】産婦人科の外来で診ていると、看護師さんに厳しく指導された方が良さそうだが、一方で患者さんにストレスもかなりかかっていると感じることもあり、どちらが良いのかと思うことがある。

【佐川】これから実施する前方視的な研究は、栄養指導についても、月 1 回、栄養士が指導するなど、基準を決めて行ないたい

【A】指導法をきちんと決めておくことが重要だろう。

【佐川】Southampton Initiative for Health では、患者さんに接するスタッフを対象とした教育プログラムが沢山あり、例えば上手な話し方をトレーニングするコースなどもある。やはり、一方的にデータを集めるだけではなく、こちらからどのようにアプローチしていくかについても考えるプロジェクトであるべきだと思う。

【B】昨年の秋、DOHaD の国際学会がシンガポールで開催され、初めて参加した。印象として、日本は参加者が多い割に存在感が全然無く、インパクトのあるオピニオンリーダーが日本にはいないのではないかと感じた。また、日本はコホートが十分に整備されていないこともあって、インパクトのある研究があまり無いように思えた。もう 1 つ気になったのは、英国を中心とした欧州、あとニュージーランドなどの英国関係の国の参加が多く、存在感が大きかったが、米国の存在感が思いのほか小さい。何故なのか。

【佐川】歴史的に、やはりこの研究がイギリスから始まっていて、Southampton のグループにニュージーランドの Gluckman らも合流して行った。そういうことがあって、国際 DOHaD 研究学会そのものが Southampton、大英帝国の学会のような感じになっており、米国はそれとは別に動いているのではないか。

【B】米国内では DOHaD 研究がかなり盛んにやられているという印象でよろしいか。総説などを見ていても、メジャーな総説は全て Peter Gluckman や Mark Hanson、あるいはその周辺の方々が多いような気がしており、米国の研究者で誰が本当に中心になっているのか、良くわからない。
【佐川】私も同じ印象がある。アメリカは実際にお金を出しているしプロジェクトも組んでいるので、恐らく成果は出てくるのではないかと思う。日本の場合は、例えばニュージーランドが Liggins Institute で全体を統括しているような、そういったやり方が良いかと思う。
【B】日本が今後、後発的に本分野を進めていくときに、お手本になる国はどこなのかを考えながら学会に参加した。日本は多くのサイエンスの領域で米国を追いかけているが、本分野については、米国だけでなく、違った視点があるのかと感じた。
【C】我々が目指すのは、米国の後追いではなくて、ユニークなものだと考えているが、昨年末に米国で公募された研究領域について知らなかった。これからアメリカがどういった方向に向かおうとしているのか。
【佐川】詳しいことまでは把握していない。
【D】妊娠糖尿病の話題が出たが、一般的に、日本人あるいは東アジア人と、欧米人では糖尿病がかなり異なる。欧米の人は殆ど BMI30 以上になって糖尿病が発症するが、日本人は体重増加が殆ど無くても発症してくる。韓国とか中国でも同様である。その理由の 1 つとして、膵臓のインスリン分泌にもともと違いがあるのではないかと考えられる。例えば、肥満になったり妊娠したりすると、インスリン受容体が増え、インスリン分泌が増える。それが増えない人が糖尿病となる。そういう意味で、プロジェクトではインスリンも測る予定なのか。
【佐川】インスリンも測定予定である。
【D】民族によってかなり違いがある。その理由は良くわからないが、そういった点も視野に入れておかないと、同じ糖尿病と言っても肥満の程度は全く違う。
【佐川】日本人の糖尿病は、妊娠糖尿病でも、あまり太っていない人でもなることについて、国内でも幾つかの研究がなされている。それに加えて、genotype がもともと違うところに胎児期や新生児期の環境が重なってくる。
【D】だからプログラミングが膵臓のラ氏島に影響する。ラ氏島の mass（量）も機能に影響するのではないかと推測されている。そういったバイオマーカーが胎児期とか新生児の血液で見つかったりすれば、非常に良いと思うが、現時点では見つかっていない。そこで、今のところは、インスリン分泌能が参考にはなると思う。
【E】欧州などと米国の動向についての話題について、1 つコメントしたい。数年前、米国のかなり大きなベンチャーキャピタルで仕事をしていて感じたことだが、米国の研究のドライビングフォースは、2 つある。国益の観点もあるが、ビジネスとしてどれだけ大きくなるかという観点も米国全体が考えており、NIH は国益の一部としてそういった研究をきちんと進めていく。例えばゲノム分野は、シークエンサーを始めとしてビジネスチャンスがあると考えられ、一気に進んだ。しかし、DOHaD で言われているような胎児期のプログラミングと、ビジネスとの結びつきが強くないため、米国はそこまで力を入れていない。つまり、ビジネスとリンクした瞬間に劇的に状況が変わると思う。やはりイギリスの政策を見ることは非常に重要で、この問題は単にビジネスの観点に落とし込めないところが非常に大きいの

だと思う。

【Ｆ】コホート研究で、欧州に 50 年ものアドバンテージがあることは決定的に大きい。

【Ｅ】ハーバードなどは意外と長いデータを持っている。例えば、一部のハーバードの卒業生の試験などは、60 年～70 年の追跡結果などを持っているため、規模は小さいながらも、米国ではやっているため、やはり米国の実力は侮れないと思う。

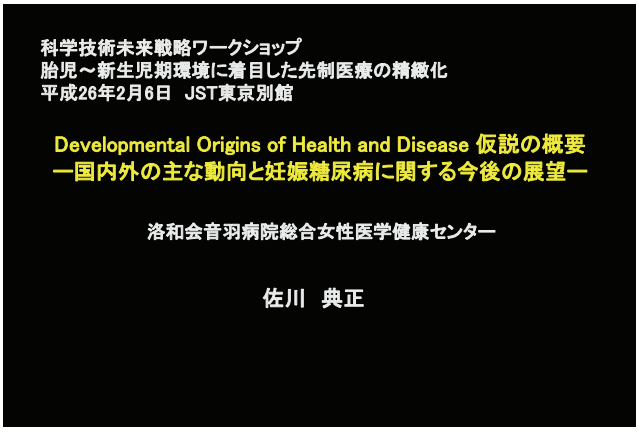


図２－２－１

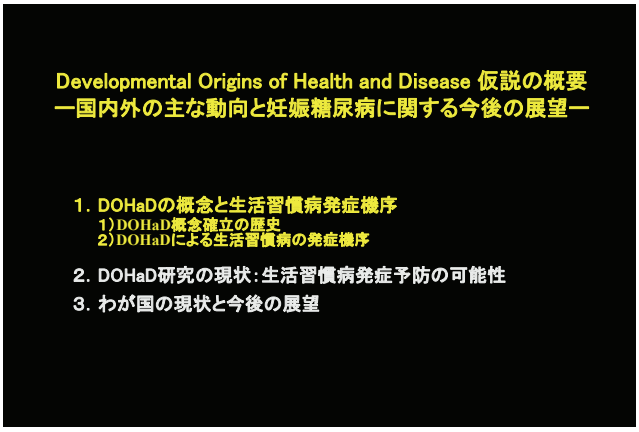


図２－２－２

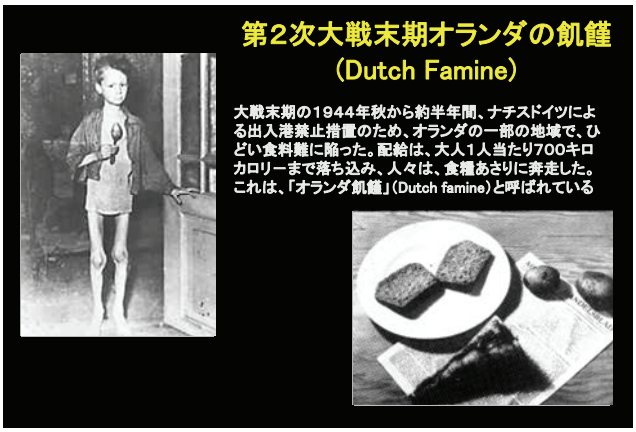


図２－２－３

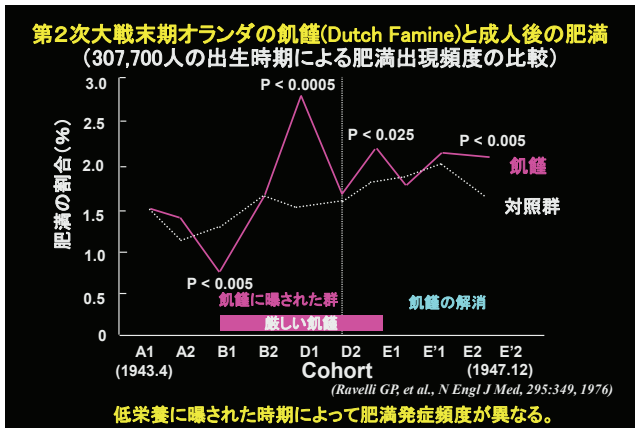


図２－２－４

DOHaD 仮説の端緒となる疫学研究

1. *Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales.*
Barker DJ et al., The Lancet, i:1077-81, 1986.

England とWalesの212地域での疫学調査：
心疾患による死亡率は同地域での60年前の新生児死亡率と相関した。

⬇

成人後の心疾患の発症は、胎児期～新生児期の栄養と相関する。

2. *Weight in infancy and death from ischaemic heart disease.*
Barker DJ et al., The Lancet, 2:577, 1989.

Hertfordshire cohort study: 1911年～1930年の出生時と1歳時の体重記録
1歳時の体重が小さいほど60年後の虚血性心疾患による死亡率が高い。

⬇

新生児期の低栄養は成人後の虚血性心疾患のリスク因子となる。

図２－２－５

Barker 仮説

その後の疫学研究で、出生体重が小さいほど、
また、小児期の体重増加が大きいほど、
肥満、２型糖尿病、高脂血症、高血圧、統合失調症など、非感染性成人病の発症率が高くなることが明らかとなった。

参考資料(1～5)
1. Hales CN, Barker DJ, et al.: Br Med J, 303:1019-22, 1991.
2. Osmond C, Barker DJ, et al.: Br Med J, 307: 1519-24, 1993.
3. Susser ES and Lin SP: Arch Gen Psychiatry, 49:983-988, 1992.
4. St Clair D, et al.: JAMA, 294:557-562, 2005.
5. Godfrey KM et al.: Am J Clin Nutr, 71:1344S-52S, 2000.
6. Greathouse KL, Walker CL et al.: Mol Cancer Res, 10:1-13,2012.

成人病の発症要因
＊遺伝素因
＊生活習慣
＊胎児期の低栄養

⇒ 胎児プログラミングの概念
(Fetal Origins of Adult Disease: FOAD)

(Thrifty phenotype hypothesis:参考資料 6)

図２－２－６

(参考資料 1)

59-70歳男子におけるII型糖尿病および耐糖能異常発症頻度
－ 出生時の体重別比較 －

(Hertfordshire cohort study)

出生体重 (Kg) (n)	II型糖尿病 (%)	耐糖能異常 (%)	いずれかが発症する Odds 比 (95% CI)
<2.54 (n=20)	10	40	6.6 (1.5 - 28)
- 2.95 (n=47)	13	34	4.8 (1.3 - 17)
- 3.41 (n=104)	6	31	4.6 (1.4 - 16)
- 3.86 (n=117)	7	22	2.6 (0.8 - 8.9)
- 4.31 (n=54)	9	13	1.4 (0.3 - 5.6)
>4.31 (n=28)	0	14	1.0
All (n=370)	7	25	

(Hales CN, Barker DJ, et al., Br Med J, 303:1019-22, 1991)

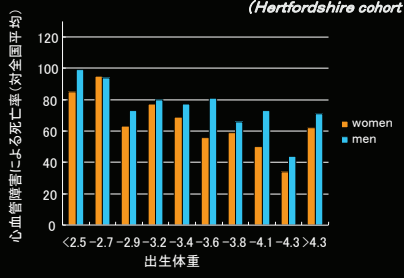
図２－２－７

(参考資料 2)

出生体重と心血管障害の関連

Hertfordshireで1911－1930に出生した15726人の統計

(Hertfordshire cohort study)



Osmond C, Barker DJ, et al. BMJ 307:1519, 1993

図２－２－８

(参考資料 3)

低栄養に曝露された時期と統合失調症発症の関係

第二次大戦中(1944-1945)のDutch Famine時に出生した146,347名の調査

飢饉に曝された時期	統合失調症 相対リスク(90%CI) 男性	女性
第1三半期のみ	1.61(0.71-3.66)	2.54(1.18-5.50)
第1および第2	1.17(0.43-3.17)	2.29(1.00-5.24)
第2のみ	0.66(0.27-1.61)	1.01(0.44-2.32)
第3のみ	1.29(0.67-2.47)	1.09(0.50-2.37)

＊1,000kcal/day未満を飢饉とした
＊相対リスクの対照は同地域の1,000 Kcal/day以上摂取者

結論：胎生期早期の栄養は女性に特異的に
統合失調症のリスクに影響する。

(Susser ES and Lin SP: Arch Gen Psychiatry, 49:983-988, 1992)

図２－２－９

(参考資料 4)

低栄養に暴露された時期と統合失調症発症の関係

中国安徽省の飢饉時(1960-1961)に出生した30,087名の調査

Year	出生数	出生率	Relative Risk(95%CI)	P-value
1956-1958[a]	176,335	28-40	NA	
1959	36,261	20.97	0.89 (0.78-1.03)	.13
1960	13,748	8.61	2.30 (1.99-2.65)	<0.01
1961	16,339	11.06	1.93 (1.68-2.23)	<0.01
1962	75,365	50.40	0.95 (0.87-1.04)	.26
1963-1965[b]	243,647	49-52	NA	
a+b			reference	

＊Relative Riskの対照は同地域の1956-1958年および1963-1965年生まれ)

結論: 胎児期の低栄養は 成人後の統合失調症のリスク因子である。

(St Clair D, et al: JAMA, 294:557-562, 2005)

図２－２－10

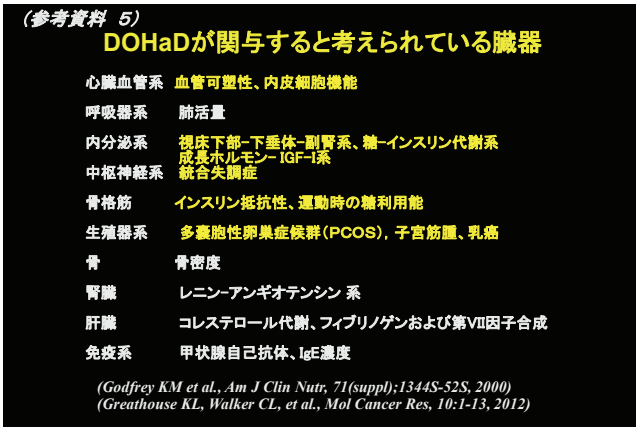


図２－２－11

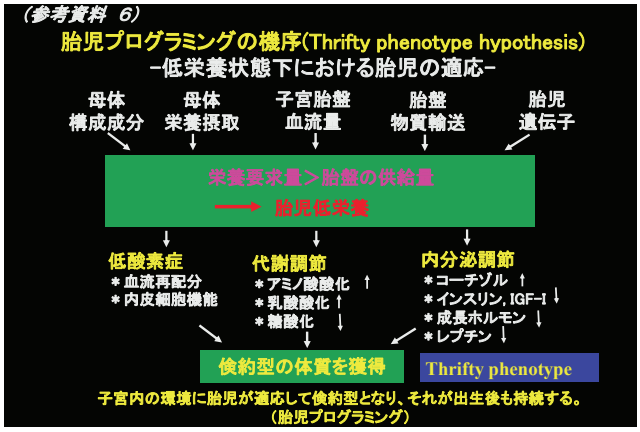


図２－２－12

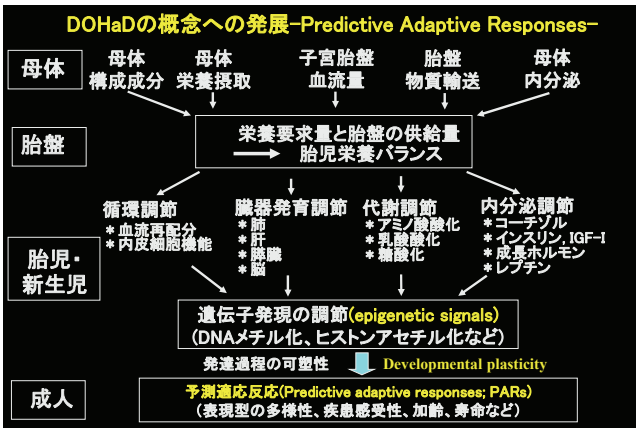


図２－２－13

図２－２－14

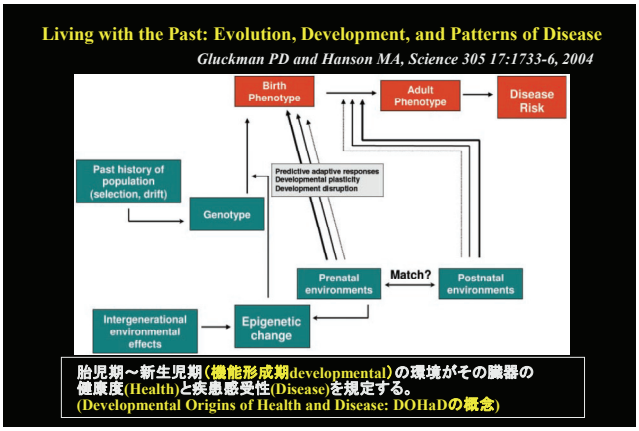


図２－２－15

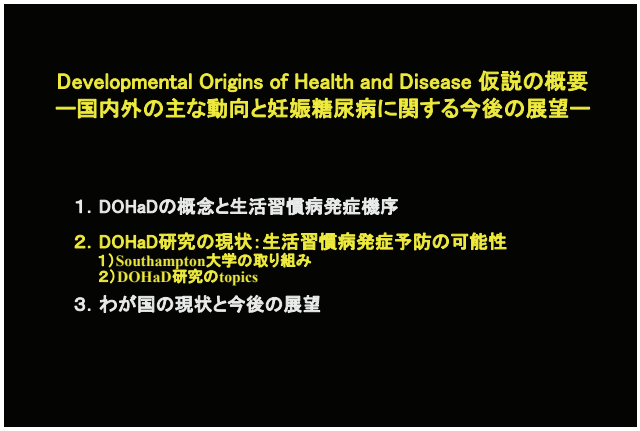


図２－２－16

DOHaD研究の現状

基礎研究:主に動物を用いた介入実験、epigenetics解析、
biomarkerの抽出、DOHaDによる疾患の予防
疫学研究：cohort study、観察研究（機序, biomarker）、介入研究

海外における主要な研究グループ
1. United Kingdom：Southampton Univ. (Barker DJ and Hanson M, et al.)
Hertfordshire cohort study (1911-1930年, 1931-39年に登録開始)
Southampton Women's Survey（妊娠前からの登録による3世代コホート研究）
Southampton Initiative for Health （介入研究：妊娠前からの栄養指導など）
2. New Zealand: Liggins Institute (Gluckman P and Baker P, et al.)
Gravida project（DOHaD study group: 年間予算4,000万ドル）
3. Finland: Helsinki cohort (Eriksson J, et al.)
1924-33年にHelsinki大学病院で出生した7,086名
1934-44年に大学または助産病院で出生した13,345名
4. United States: epigenetics基礎研究からcohort 研究へ
NIH: The NIH Roadmap Program on the Epigenetics of Human Health and Disease
National Children's Study:全米105地域から10万人新生児（75万人の妊娠前または
妊娠初期女性登録、各地域新生児1,000人登録）
NIHからの予算：2013年度　165million $
(WWW: nationalchildrensstudy.gov)

図２－２－17

Southampton Women's Survey

(Inskip HM, et al: :Int J Epidemiol. 2006;35:42–48)

Southampton地域の妊娠前の20-34歳女性
12579名を登録
(population based cohort study)

妊娠前の食事など生活環境を調査

本人以外に、夫、両親、出生児をフォロー
（3世代コホート）

妊娠中の胎児発育、血液、DNA解析資料
臍帯血、胎盤などを採取

2567名出生
生後6M, 1, 2, 3, 4歳時にフォローアップ

教育レベルと貧困度が
児の予後と相関した。

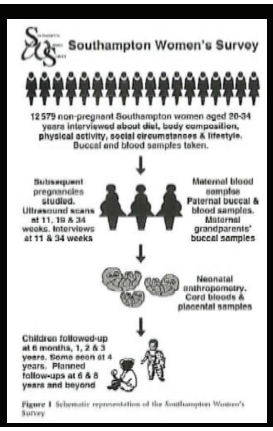


図２－２－18

Southampton Initiative for Health

The Southampton Initiative for Health: a complex intervention to improve the diets and increase the physical activity levels of women and children from disadvantaged communities.
(Barker M, et al., J Health Psychol, 16:178-191, 2011)

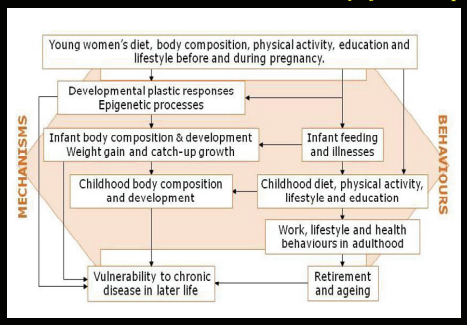
1. SWSでeducation低い群では食生活が悪く、児の長期予後と相関した。
2. Southampton city行政の協力のもとこの群を教育し行動変容に介入。
Southamptonは教育レベルが低く貧困層が多い地域である。
Expert Patient Programme
Patients' self-efficacyの支援と強化
3. 行政の理解と協力が重要
Sure Start Children's Centreがdisadvantage womenをサポート
4. Staffの教育も重要
Healthy conversation skillの向上
projectのsustainabilityなど
5. Cost effectivenessの評価：今後の課題

図２－２－19

Conceptual Framework of the MRC epidemiology unit's work

University of Southampton

妊娠前、
中の環境
↓
発達期の
可塑性
↓
幼児期の
発育環境
↓
成人期の
疾患脆弱性



疾患脆弱性を低下させるための様々な段階での介入の可能性

図２－２－20

DOHaD研究のtopics

1. 出生体重と発癌性に関する研究（参考資料　8）
1) Birth weight as a risk factor for breast cancer: A meta-analysis of 18 epidemiological studies. *(Xu X, et al., J Women's Health, 18: 1169-1178, 2009)*
2) Birth weight and childhood leukemia: A meta-analysis and review of the current evidence. *(Caughey RW, et al.:Int J Cancer, 124:2658-2670, 2009)*
出生体重が大きいほど発癌のリスクが上昇する。

2. DOHaDにおけるpaternal factorの関与　（参考資料　9）
1) Chronic high-fat diet in fathers programs β-cell dysfunction in female rat offspring. *(Ng SF, Lin RCY, Laybutt DR, et al. Nature 467:963-966, 2010)*
父親ラットに高脂肪餌を負荷しても仔の成長後に耐糖能が低下した。

3. DOHaDの世代間伝搬の研究　（参考資料　10）
1) Transgenerational effects of prenatal expose to the Dutch famine on neonatal adiposity and health in later life.
(Paintner R, et al.: Br J Obstet Gynecol, 115:1243-1249, 2008.)
Dutch famineに曝された耐糖能異常の児の子も耐糖能異常を示す。

4. 胎児期のprogrammingをresetできる可能性の研究（参考資料　11）
1) *Ozanne SE, et al., Nature427:411, 2004.*
2) *Ozanne SE, et al., Mechanism Ageing Develop., 126:852,2005.*
新生児期の栄養により胎児期のprogramをresetできる可能性がある。

図２－２－21

（参考資料　8）

出生体重と発癌性に関する研究

Birth weight as a risk factor for breast cancer: A meta-analysis of 18 epidemiological studies.
(Xu X, et al., J Women's Health, 18: 1169-1178, 2009)

1996年から2008年までの18報告16,424例の乳癌についてのメタアナリシス。
出生体重4,000g以上の児では2,500g未満の児よりオッズ比1.20で有意に発癌しやすい。

Birth weight and childhood leukemia: A meta-analysis and review of the current evidence.
(Caughey RW, et al.:Int J Cancer, 124:2658-2670, 2009)

32報告16,501例のメタアナリシス
出生体重が大きいほど急性リンパ芽球性白血病(ALL)や急性骨髄性白血病(AML)の発症が多かった。

図２－２－22

（参考資料 9）

DOHaDにおけるpaternal factorの関与

Chronic high-fat diet in fathers programs β-cell dysfunction in female rat offspring.
(Ng SF, Lin RCY, Laybutt DR, et al. Nature 467:963-966, 2010)

これまでは、妊娠前や妊娠中の母体の環境が出生後の児の各種臓器機能に影響を及ぼすことは知られていたが、父親の環境がその次世代の糖代謝や血圧に影響を及ぼすか否かは明らかでなかった。

Ngらはラット母獣は普通食で飼育し、父ラットに高脂肪餌(HDF)を負荷して交配した。雌新生仔の成長後に糖負荷試験をしたところHDF負荷父ラットから出生した雌ラットでは有意に耐糖能が低下しインスリン抵抗性を示した。

また、これらインスリン抵抗性を示したラットの膵臓では*Il13ra2*発現が亢進していたが、この*Il13ra2*遺伝子のcytosine-960のメチル化が有意に低下しており、これが膵臓機能の低下に関与している、と考察している。

図２－２－23

（参考資料 10）

DOHaDの世代間伝搬の研究

Transgenerational effects of prenatal expose to the Dutch famine on neonatal adiposity and health in later life.
(Paintner R, et al.: Br J Obstet Gynecol, 115:1243-1249, 2008.)

Dutch famineに曝された児の耐糖能異常や肥満はその子すなわち孫の世代にまで受け継がれている。
ただし、孫(F1)がその母親(F0)の子宮内に卵子(F2)の状態でいる間に作用した可能性がある。

すなわち、子宮内環境での胎児プログラミングにより獲得された形質が、次世代にまで世代間伝搬するか否かはF3の世代まで検討する必要がある。

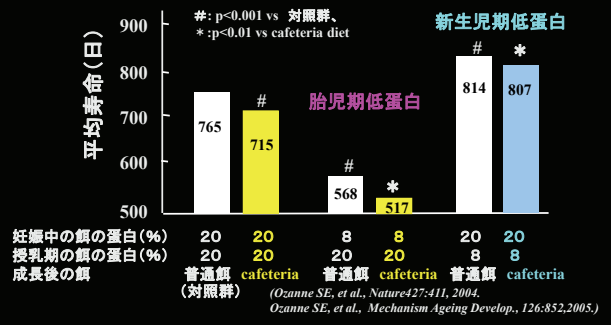
（参考）
RNA induction and inheritance of epigenetic cardiac hypertrophy in the moue.
(Wagner KD, et al.: Dev Cell, 14:962-969, 2008)

(Non-coding small RNAは生殖細胞を通じて世代間伝搬される。)

図２－２－24

（参考資料 11）

妊娠中、授乳期、成長後の食事組成と寿命の関係



(Ozanne SE, et al., Nature427:411, 2004.
Ozanne SE, et al., Mechanism Ageing Develop., 126:852,2005.)

新生児期の栄養により胎児期のprogramをresetできる可能性がある。

図２－２－25

Developmental Origins of Health and Disease 仮説の概要
―国内外の主な動向と妊娠糖尿病に関する今後の展望―

1. DOHaDの概念と生活習慣病発症機序
2. DOHaD研究の現状：生活習慣病発症予防の可能性
3. わが国の現状と今後の展望
   1）わが国の現状
   2）わが国の主なDOHaD cohort研究
   3）妊娠糖尿病に関する全国多施設共同研究
   4）わが国のDOHaD研究の課題

図２－２－26

わが国の生殖年齢の女性の食生活

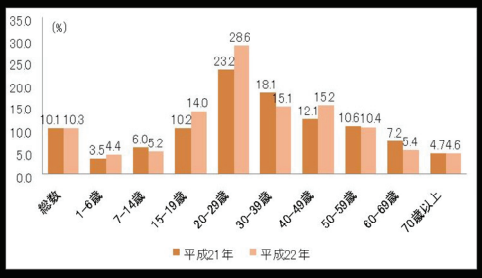
1. 20 - 30歳代の女性の朝食欠食率は28.6%（参考資料 12）
2. 20歳代女性の痩せの割合は29%（参考資料 13）
3. わが国の妊婦のエネルギー摂取量は推奨量の80-90%（参考資料14）
4. 妊娠高血圧予防の観点から、産科医や助産師が
   妊娠中の体重増加制限を推奨してきた。

その結果わが国の出生体重は減少している。

図２－２－27

（参考資料 12）

図2-2 朝食の欠食率(1歳以上・女性)

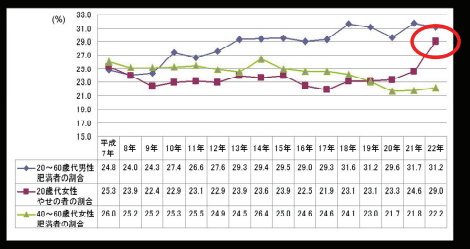


（厚生労働省：平成22年度国民健康・栄養調査結果の概要）

図２－２－28

（参考資料 13）

図1 肥満及びやせの者の割合の年次推移(20歳以上)



20歳女性やせの者の割合は、移動平均(※)により平滑化した結果から作成。
※移動平均：グラフ上の結果のばらつきを少なくするため、各年次結果の前後の年次結果を足し合わせ、計3年分を平均化したもの。ただし、平成22年については単年の結果である。

（厚生労働省：平成22年度国民健康・栄養調査結果の概要）

図２－２－29

（参考資料 14）

わが国の妊婦のエネルギー摂取量

-日本産科婦人科栄養・代謝研究会における中間報告-

（2008年8月現在）

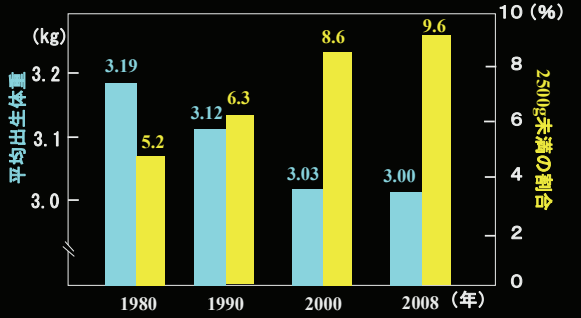
	パーセンタイル		
	10	50（中央値）	90
妊婦 (n=248)	1,382	1,829	2,389
初期 (248)	1,261	1,781	2,335
中期 (248)	1,321	1,813	2,372
末期 (248)	1,398	1,895	2,419

実際のエネルギー摂取量は推奨量(2,000～2,200 kcal)より少ない。

図２－２－30

わが国における出生体重ならびに2500g未満の割合の推移

（母子保健事業団：母子保健の主なる統計2009年度版より）



毎年10万人の生活習慣病リスク群が増加していることになる。

図２－２－31

わが国の主なDOHaD関連のcohort研究

日本DOHaD研究会が2012年に発足 （参考資料 15,16）

1. エコチル調査：環境省（子どもの健康と環境に関する全国調査,2011年）
   中心仮説「胎児期から小児期にかけての化学物質曝露が、子どもの健康に大きな影響を与えているのではないか？」
   国立環境研究所をコアセンターとした全国15ユニットで2014年1月現在92,062名登録
   年間予算55億円／年x16年間＝880億円のプロジェクト
2. 東北メディカルメガバンク：
   震災復興予算の一環：東北大学中心に次世代先端医療の開発を目指す
   (平成23年度補正予算で約158億円、平成24年度予算で約56億円を計上)
   宮城県、岩手県の3世代コホート調査（2013年～2020年に登録）
   妊婦、夫、その兄弟、それぞれの両親、出生児を登録調査する
   2014年1月までに1000名登録（登録時期により震災の影響度が異なる可能性）
3. 浜松birth cohort study：
   浜松医科大学精神科；発達心理学、神経発達、身体発達など
   2007年～2011年出生の1200妊娠の母児を登録、4年間フォロー
4. 国立成育医療研究センター：
   糖尿病妊娠学会と日本産婦人科栄養・代謝研究会主導の多施設共同研究
   妊娠糖尿病の管理に関する全国多施設共同研究
   「糖尿病と妊娠にかかわる科学的根拠に基づく医療の推進プロジェクト」

図２－２－32

（参考資料 15）

日本DOHaD研究会

2012年8月に、国際DOHaD学会の日本支部として発足した。

（目的）
生活習慣病をはじめとする非感染性の成人期慢性疾患(Non-communicable diseases)の発症素因形成と発達期（受精時から胎芽期、胎児期、乳幼児期）の環境との関連性を明らかにすることにより、次世代の健康確保を目的とするものである。
また同時に、環境と遺伝子との相互関連が次世代の健康（精神・身体・代謝性疾患・寿命・活動性等）及び社会構造を決定するという新たな視点に立脚した生命科学・予防医学・社会科学研究を推進するものである。

図２－２－33

（参考資料 16）

日本DOHaD 研究会役員

代表幹事	福岡 秀興（早稲田大学）	
副代表幹事	久保田健夫（山梨大学）	佐田 文宏（国立保健医療科学院）
顧 問	井村 裕夫（先端医療振興財団）	内山 聖（新潟大学）
	岡村 州博（東北公済病院）	小川 佳宏（東京医科歯科大学）
	佐川 典正（洛和会音羽病院）	塩田 邦郎（東京大学）
	村上 哲男（帝塚山大学）	山城 雄一郎（順天堂大学）
会計監事	佐川 典正（洛和会音羽病院）	山城 雄一郎（順天堂大学）
幹事	木村 芳孝（東北大学）	久保 田 健夫（山梨大学）
	瀧本 秀美（国立健康・栄養研究所）	乗 健一郎（国立成育医療研究センター）
	土屋 賢治（浜松医科大学）	福岡 秀興（早稲田大学）
	板橋 稔頭夫（昭和大学）	伊東 宏晃（浜松医科大学）
	伊藤 裕（慶応義塾大学）	綿方 勲（浜松医科大学）
	金山 尚裕（浜松医科大学）	楠田 聡（東京女子医科大学）
	佐田 文宏（国立保健医療科学院）	杉山 隆（東北大学）
	菅原 準一（東北大学）	田村 正徳（埼玉医科大学）
	松田 義雄（国際医療福祉大学）	森 千里（千葉大学）
	ほか24名	

図２－２－34

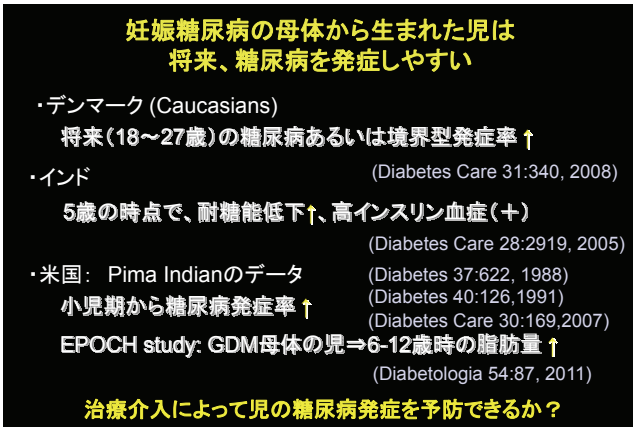


図２－２－35

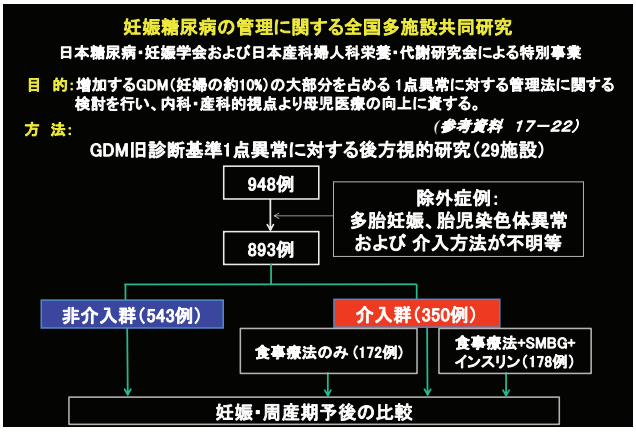


図２－２－36

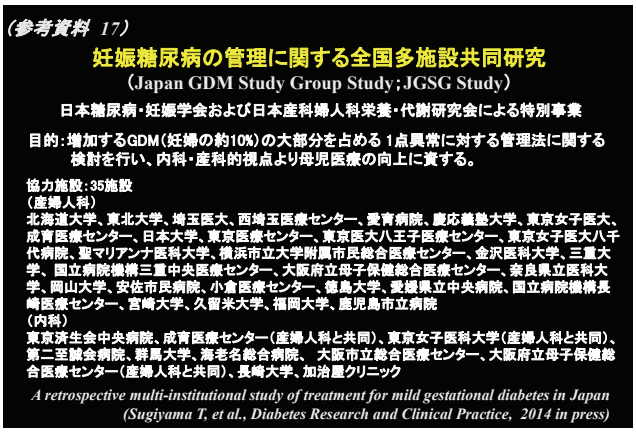


図２－２－37

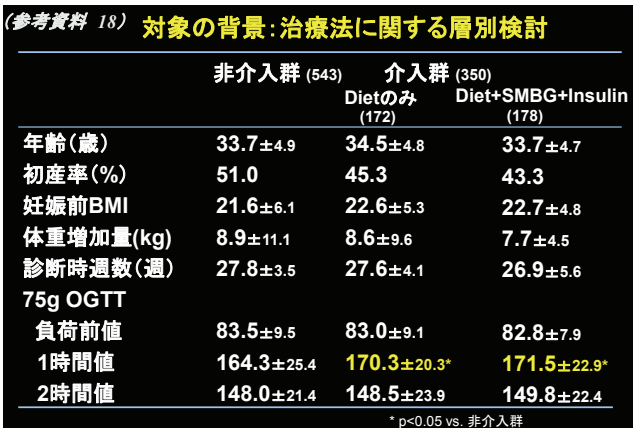


図２－２－38

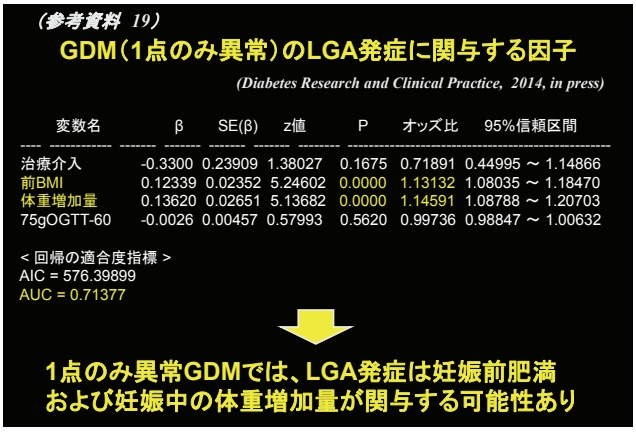


図２－２－39

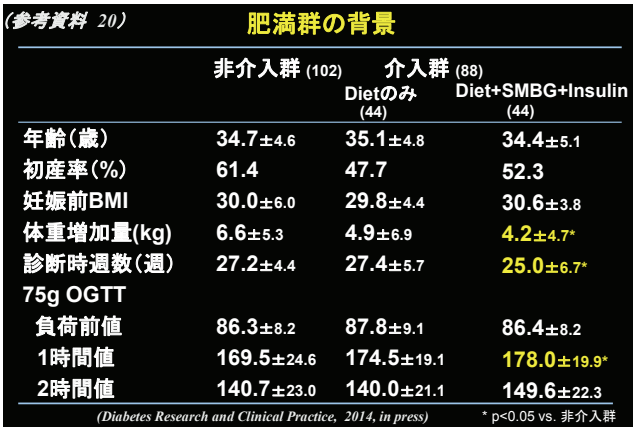


図２－２－40

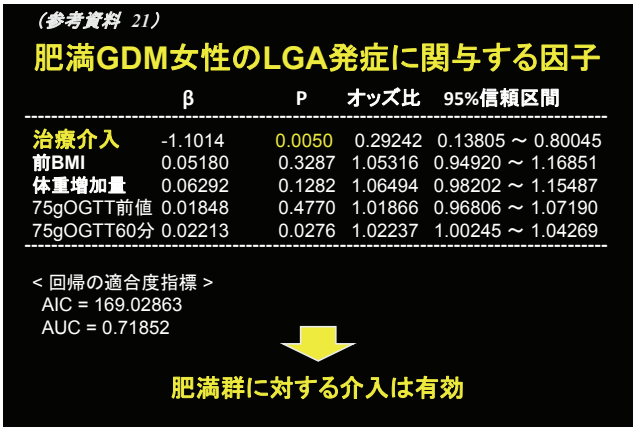


図２－２－41

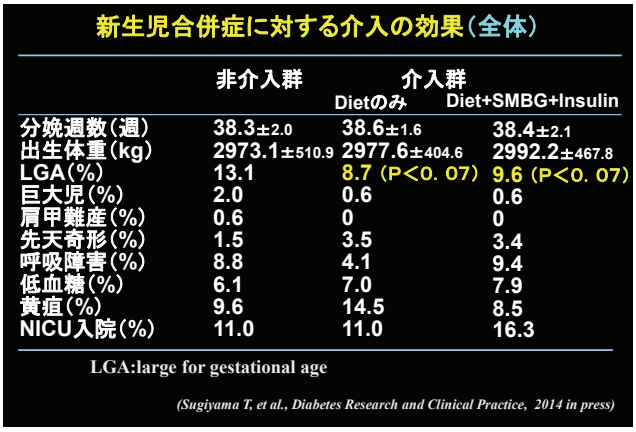


図２－２－42

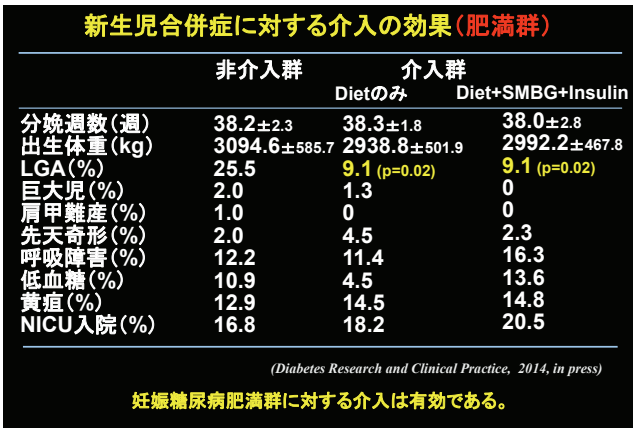


図２－２－43

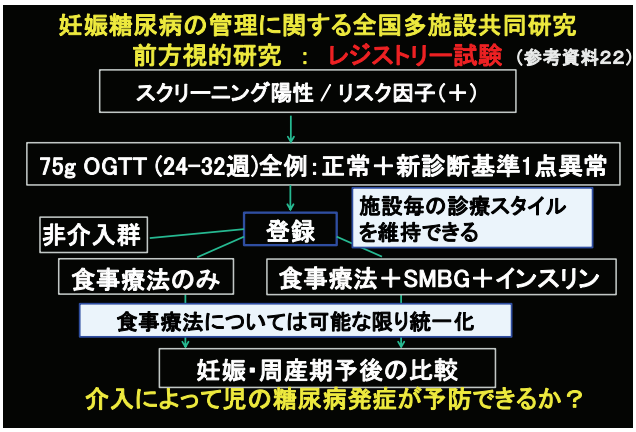


図２－２－44

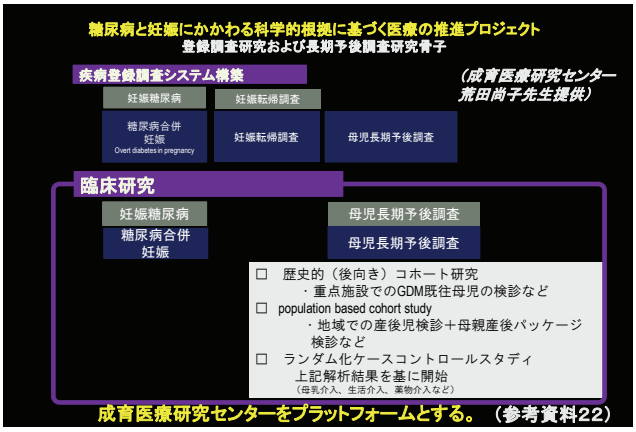


図２－２－45

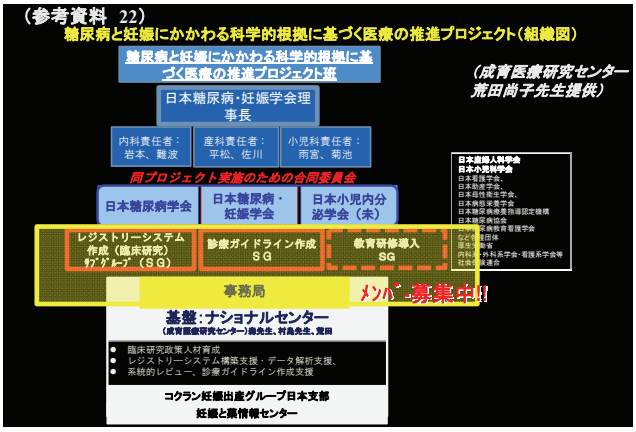


図２－２－46

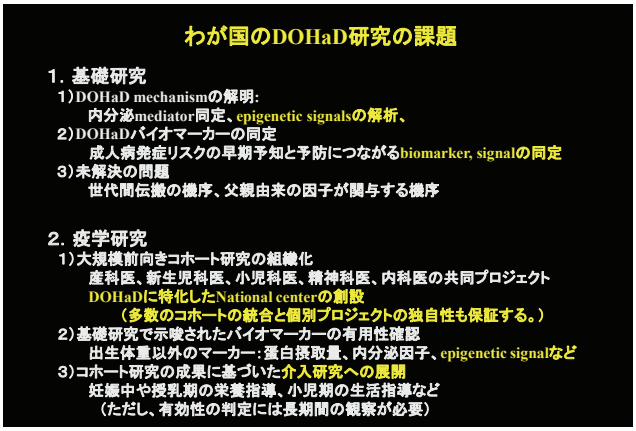

わが国のDOHaD研究の課題
1. 基礎研究
1）DOHaD mechanismの解明:
内分泌mediator同定、epigenetic signalsの解析、
2）DOHaDバイオマーカーの同定
成人病発症リスクの早期予知と予防につながるbiomarker, signalの同定
3）未解決の問題
世代間伝搬の機序、父親由来の因子が関与する機序
2. 疫学研究
1）大規模前向きコホート研究の組織化
産科医、新生児科医、小児科医、精神科医、内科医の共同プロジェクト
DOHaDに特化したNational centerの創設
（多数のコホートの統合と個別プロジェクトの独自性も保証する。）
2）基礎研究で示唆されたバイオマーカーの有用性確認
出生体重以外のマーカー：蛋白摂取量、内分泌因子、epigenetic signalなど
3）コホート研究の成果に基づいた介入研究への展開
妊娠中や授乳期の栄養指導、小児期の生活指導など
（ただし、有効性の判定には長期間の観察が必要）

図２－２－47

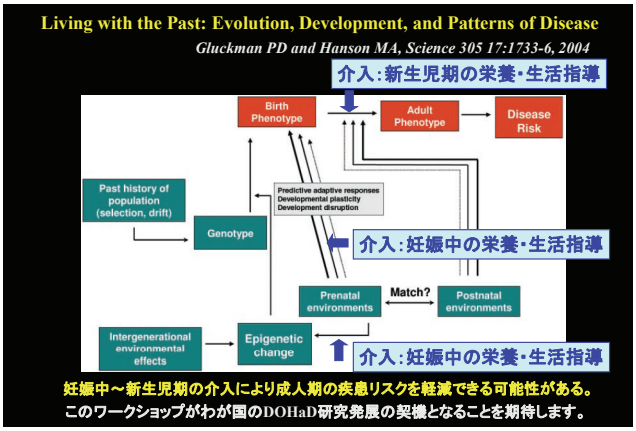

Living with the Past: Evolution, Development, and Patterns of Disease
Gluckman PD and Hanson MA, Science 305 17:1733-6, 2004
介入：新生児期の栄養・生活指導
Birth Phenotype
Adult Phenotype
Disease Risk
Past history of population (selection, drift)
Predictive adaptive responses
Developmental plasticity
Development disruption
Genotype
介入：妊娠中の栄養・生活指導
Prenatal environments
Match?
Postnatal environments
Intergenerational environmental effects
Epigenetic change
介入：妊娠中の栄養・生活指導
妊娠中～新生児期の介入により成人期の疾患リスクを軽減できる可能性がある。
このワークショップがわが国のDOHaD研究発展の契機となることを期待します。

図２－２－48

２－３　「東北メディカル・メガバンク　三世代コホート概要」
栗山進一教授（東北大学災害科学国際研究所災害公衆衛生学分野、東北メディカル・メガバンク機構予防医学・疫学部門分子疫学分野）

東北メディカル・メガバンク事業の中の、特に三世代コホートの概要についてご説明申し上げる（図 2-3-1）。

スマトラ島の 2004 年の大災害では、様々な病気が増えた。子供では PTSD、うつ病が増加し、大人では PTSD や不安障害、うつ病、自殺が増加した。そして、最も気を付けなければならないものとして、長期的な観点から心疾患や生活習慣病が増加した。国際的に様々な支援があったにも関わらず、そのようになってしまった（図 2-3-2）。

東北メディカル・メガバンクは、次世代医療を築いて東日本大震災の創造的復興に取り組むことを目的としている。失われた医療を何とかしようということに加えて、スマトラ島で起こったようなことを如何に抑え込めるのか、という問題意識もある（図 2-3-3）。

次世代医療を築くために、宮城・岩手の地域医療再建と健康支援に取り組みながら、健康調査や遺伝子解析、オミックス解析などを行ない、一人ひとりの体質にあった医療の実現を目指す。そのために現在、医師がいなくなったのであれば、それは当然ながら確保を優先して地域医療を支援する取り組みを実際に行なっている。何十人という医師が沿岸部を中心に活動している。医師・医療を確保できたら、病院などで健康診断を受けて頂くなど、保健医療サービスを普及させる。医療の受診率が減っている理由を尋ねてみると、医療は安くても交通費が無いとのこと。そういったことを含め、被災地の方々が何で困っておられ、何の保健・医療サービスを受けておられないかを速やかに把握し改善したい。そのためのベース作りが重要と考えている。その上でさらに 3 番目として、長期健康調査、健康に関するご支援がある。これは、普段やらないような健康調査を医療に上乗せして、震災の影響や色々なことを調べる。最後に、最先端の医療、次世代医療を開発し、成果を速やかに地域の皆様方にご提供し、最も健康な地域としていきたいと考えている（図 2-3-4）。

そのための事業活動の 1 つとして、三世代コホート～Birth-and three generation cohort～を設定している。目的は、遺伝要因と環境要因との関連性に家系情報を加え、特に多因子疾患発症要因を検討することである。妊婦さん 2 万人を基点とし、生まれてくる子 2 万人、父 1 万人、生まれてくる子の兄・姉 5,000 人、母方の祖父・祖母が 5,000 人ずつ、父方の祖父・祖母が 2,500 人ずつ、合計 7 万人である。妊婦さん 2 万人で夫が 1 万である理由は、夫全員に参加頂けるわけでは無く、最低でも 1 万人、できれば 2 万人に近いところまでリクルートしたいと考えている。祖父母についても同様である。妊婦さんのリクルートは、宮城県内の全産科施設で行なう予定である。そして、県内 7 ヵ所に作った、地域支援センターというところで様々なアセスメント・支援を行なっている。調査期間は、登録は 2013 年～2015 年と既に開始しており、1,000 人を超える妊婦さんに参加頂き、その数は現在も加速度的に増えているところである。追跡についても、同時に行なっていく（図 2-3-5）。

三世代コホートの説明と同意について。まず、本事業は震災復興を目指すことと次世代医療の開発の 2 つの意味がある事をお伝えしながら、「試料・情報の解析研究（全ゲノム解析を含みます）」と、「全ゲノム解析」という言葉を入れてご説明申し上げている。そして次の 3 点をご説明している。①健康状態と遺伝子などの関係。要するにゲノムの解析を実施する

ということ。②試料中のたんぱく質や生体物質。要するにオミックス解析を実施するということ。③組織、臓器に分化する幹細胞株の保存・活用。ただし、iPS 細胞などは作らない。以上の 3 点をご説明申し上げた上で、個別の研究についてはオプトアウトという形をとっている。ゲノムの解析が絡むため、「遺伝情報の回付」、「偶発的所見（Incidental findings）が得られた場合の対応」、「遺伝子解析を行うことで想定される不利益とその対策」、「バンキングの実施」、そして「EHR（Electronic Health Record）との連結による追跡」などについてもご説明し、同意をいただいている（図 2-3-6）。

先に述べた地域支援センターについて。仙台市は宮城県の中心あたりに位置し、沿岸部では気仙沼、石巻、多賀城、岩沼といったところに地域支援センター（図中星印）があり、内陸では大崎、白石にある。これらセンターでは、様々な生理学的な検査や、調査への同意などを行なう。仙台だけであるが、MRI 検査も可能である（図 2-3-7、8）。

本日のテーマである DOHaD 仮説の観点も考慮して、妊娠が判明してからリクルートし、同意を頂き、最低でも妊娠初期と中後期 1 回の採血を行ない、出産日には臍帯血と一部胎盤を採取する。2 回採血する理由は、妊娠初期では何も感染していないが中後期で何かに感染しているという、いわゆる胎児感染症学が非常にクローズアップされているためなど、である。宿主のジェノタイプは勿論だが、感染するものによって、様々な仮説が出てきており、これをメタゲノム解析によって検討しようとしている（図 2-3-9）。

子供が生まれてからの追跡は一番センシティブなところである。子供さんが一旦産院の手を離れてしまうと、何をどうやって追跡するのか。1 つには行政データなど、乳幼児健診などとのタイアップが考えられる。非常に課題が多いところではあるが、地元自治体や住民の皆さんと話し合い、そことのリンケージについての同意は頂いている。そして最低でも 5 歳のときに地域支援センターにお越し頂き、子供たちのアセスメントをさせていただく。何故 5 歳なのかというと、例えば発達障害は 3 歳で評価できる割合が約 60%ではないかと言われている。例えば 3 歳で言葉が出なくても、その後、出るお子さんもたくさんいる。そこで、最低でも 5 歳の時点でお越し頂いて、発達障害を含めてアセスメントさせて頂く。もちろん、可能であればいつでもお越し下さい、ということで、1 歳 6 カ月、3 歳 6 カ月、3 歳でもお越し頂きたい。基本的には 5 歳、10 歳、16 歳で最低お越し頂くことを予定している。ただ、10 年間のプロジェクトとなるため、16 歳までのお約束はできず、あくまで予定としている。何故 10 歳なのかというと、10 歳の時点で 5 歳時点との変化をみることと、インフォームドアセントを行ないたいと考えている。本人から同意はとらないので、あくまでアセント。16 歳以上は、指針に基づいて本人からの同意も頂く。従って、5 歳、10 歳、16 歳を予定している。スライド中に記載されている「MMWIN」とは、現在宮城で推進されている EHR のネットワークの例である。これとのリンケージを行なっていく。これは大人の追跡でも同様である（図 2-3-10）。

三世代コホートの対象者と重点疾患について。これらは震災に伴って増加するもの、今後社会的な負担が大きくなるもの、という観点から選んでいる。当然ながら、生まれた子を生涯コホートとして追跡すると、全疾患がターゲットになる。しかし、発症するまで 50 年も 60 年も待っていれば、追跡している研究者が先に死んでしまう。そこで、早く結果をお返しするためには、例えば発達障害があれば、一部祖父・祖母を参考にしながら父母とのトリオサンプルなどの解析によって、発達障害あるいは生活習慣病の危険因子をみていく。精神疾

患やアレルギーについては、三世代全てでみていく。例えば直近の生活習慣病については、祖父・祖母・父、或いは祖父・祖母・母のトリオサンプルで、それをコホートとみなして解析可能であろう。要は、早い段階から結果を得られるのではないかということである（図 2-3-11）。

重点疾患の例として、自閉症スペクトラム障害を挙げる。子供を対象に様々なデータを取らせて頂く。宮城県では、2～3 時間を要する ADI-R（自閉症診断面接ツール）について、約 20 人がライセンスを取得しそうな段階に来ている（図 2-3-12、13）。

自閉症スペクトラム障害研究の現在について。自閉症は双生児研究などから強い遺伝要因の関与が示唆されているが、70%以上は未だに原因不明である。例えば 1,039 人の自閉症児、870 人の対照児との比較研究からは、新たな知見が得られていない。ところが、一昨年の Nature 誌の 3 つの論文では、トリオや兄弟を含むクォーターなどの、238 家系を対象とした研究などで、新たな疾患関連 de Novo 変異が同定された（図 2-3-14）。

何故三世代で研究を行なうのか、について。自閉症では、祖父の年齢（おそらく新生突然変異）が世代を超えてリスクとなるとの報告があるが、その検証には三世代が必須である。また、新規突然変異が父親由来か母親由来かを決めるには少なくとも孫 1 名が必要である。また、大規模家系の再構成、例えばアイスランドで行なわれたように、地域全体で家系を構成していくことにも使える（図 2-3-15）。

東北メディカル・メガバンクにおける、研究のストラテジーについて。様々な疾患でも同様だが、ここでは発達障害を例に挙げる。まず、世界初の出生三世代コホートデザインである。そして、全ゲノム解析の同意を得て、メタゲノム、マイクロビオーム、MRI ほか様々なものを調べる。アウトカムは、地域支援センターにお越し頂き面談や ADI-R などをさせて頂く。解析については、全ゲノム解析、全エクソーム解析などを行なう。例えば自閉症であれば 2 万人の子どもを対象にすれば恐らく大丈夫であるが、その他疾患でサンプルサイズが不足する場合については、当然ながら国内外の研究（バイオバンクなどを含む）ともどのように連携していくか（図 2-3-16）。

そして、ただ連携するだけでなく、メガバンクはバイオバンクであるため、被災地や人類へ成果を速やかにお返しするために、他の研究者の皆様方にも当然ご活用頂く。Researchers' Lament で、n が足りないと聞くが、そういったことも本バンクをご活用頂く事で速やかに解消して、早く被災地の皆様を初めとした人類に貢献したい（図 2-3-17）。

東北メディカル・メガバンクのゲノム解析の戦略について。既に一部についてゲノム解析を行なっており、1,000 人ゲノムの解読完了を先日公表した。疾病発症と相関する希少変異の同定（ジャポニカ・スクリーニングアレイ）するために、できるだけ多数の希少変異を搭載し、GWAS をコホート検体に対して実施する。また、安価で疾病関連の希少変異を収集し、日本人リスク検診用カスタムアレイの作成（ジャポニカ・リスク検診用アレイ）を行なう。そして、遺伝子解析をしてその結果をできるだけ早くお返しできるよう、言い換えると個別化医療、個別化予防をご提供したいという思いで遺伝子解析結果の回付についての検討も始めている。海外の方にこの検討を始めていると言うと、「相当なチャレンジだね」と言われるが、やるしかないと考えている（図 2-3-18）。

＜質疑応答＞

【JST-CRDS】コホートを始めるときに、最も苦労した点はどこか。以前、100 万人ゲノムコホートについて出したが、同意書や追跡方法など、様々なところにバリアがあった。

【栗山】やはり対象の方々にどうご理解を頂くかが大変である。単に話すのではなくて、雰囲気作りが重要である。やはり疫学は地域の雰囲気作りが非常に大事になってくる。みようみまねで海外と同じようにやっても上手くいかない。そこで、自治体に行ったり、仮設住宅に行ったり、あるいは自治会の取りまとめ役のところにいったりといったものが大事である。

【JST-CRDS】最初に予想した人数は大体集められたとみて宜しいか。

【栗山】昨年の夏ぐらいから集め始めたところで、予定した人数については大丈夫だと思う。

【JST-CRDS】ゲノム解析の戦略とあるが、エピゲノムなどの解析予定について伺いたい。

【栗山】例えば、メンタルな疾患でエピジェネティックな変化をみようとすると死後脳しかないだろうが、リンパ球と組織との相関をどうみていくか、動物実験でどうやって相関を再現するのか。また、我々の間では MRI など、機能画像データでみえるものがあるかどうか、チャレンジしている先生もいる。エピゲノムを画像でみるというのは難しそうだが、何らかの方法を考えないと、いつも同じ議論の繰り返しになるだろうと思う。

【A】祖父の高年齢が精神に関するエピジェネティックを変化させて、それが次世代に伝わって自閉症を発症するというストーリーは何人かの研究者が持っていると思う。実際に解析しようとすると、結局は脳内でみられるかどうかが最後のギャップになるかと思うが、血液サンプルでも技術的にはできるのではないかと思う。ジェネティクスをみるのは順当だと思うが、もしサンプルが集まっているのであれば、例えば高齢の祖父について、その時点では変異はわからないが、その息子などが突然変異を持っており、それが更に次の世代に行く。つまり、父親、2 世代目、3 世代目が自閉症を発症しているかどうかを調べて裏付けを取ることになると思うが、そこら辺の研究の進捗はどうか。

【栗山】ようやく、1,000 人程度集まってきた段階なので、解析はこれからである。高齢の祖父、のようなサンプルも一部集めている。バイオバンクなので、リクエストがあれば、早めに試料分譲の予定を立てる。

【B】早く結果が出るものとなると、当然自閉症はその 1 つとなるが、現在大きな問題になっている学習障害、特に dyslexia について、余力があれば実施予定なのか。米国では dyslexia が約 2.5%と言われるが、日本は約 1.5%と比較的少ないようだが。

【栗山】実施予定である。また、日本に少ない点は、言語の違いがあるとも言われているようだ。

【B】そうかもしれない。その他の学習障害についても、脳の MRI との関係が言われているようだが。

【栗山】その辺りになると、10 歳のときに、かつて言われたアスペルガー障害、そして dyslexia も含めて、大きな発達障害という括りの中でみていくことになると思う。それをどう調べていくかは、現在検討中である。恐らくジェネティックなものは、例えば変異に約 300 個の候補があって、それは全て候補であり、どれとどれとどれに変異があると大体こういった傾向の症状が出て、これとこれに変異があれば dyslexia、それで ASD（自閉症スペクトラム障害）であったり、あるいは統合失調症やうつ病も一部関係しているだろうし、そういったことを解明していくのかと考え、それらのリスト化をどうしようか現在検討している。

【C】三世代コホートは素晴らしいと思うのだが、それぞれの世代の方が育った環境は時代と共に異なっている。例えば終戦直後に子供だった世代と今の豊かな時代の子供、メンタルな環境も異なると思うが、そういったものはどうやって補正するのか。
【栗山】その点は仰る通りで、その点をどうやって質問票で情報を取るか。これから生まれるお子さんの祖父母は 50～60 代と、下手をすると私よりも若いくらいなので、出生時体重など、出生時のことについても情報を取ろうとしている。
【JST-CRDS】本プロジェクトの期間は。
【栗山】リクルート期間は 3 年間で、プロジェクトは 10 年間である。そこから先は、これからの頑張り次第だと思っている。

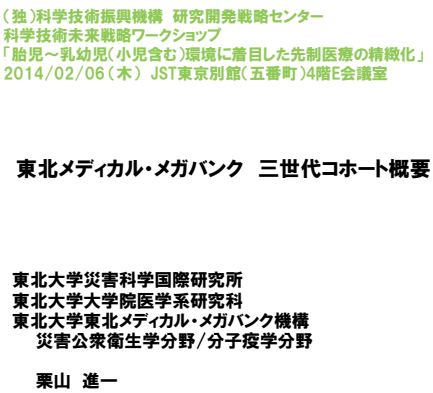


図２－３－１

図２－３－２

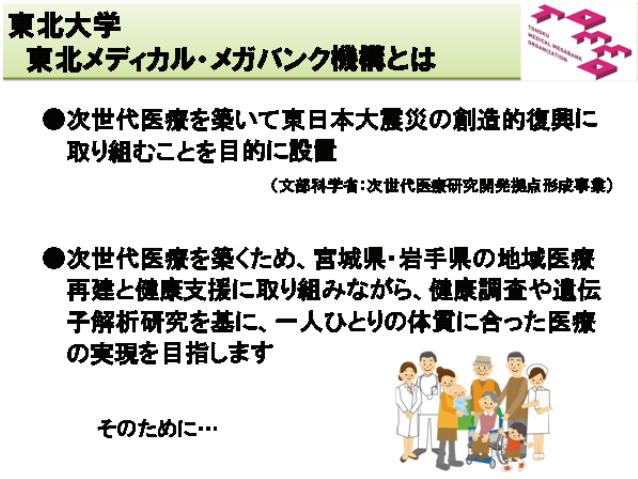


図２－３－３

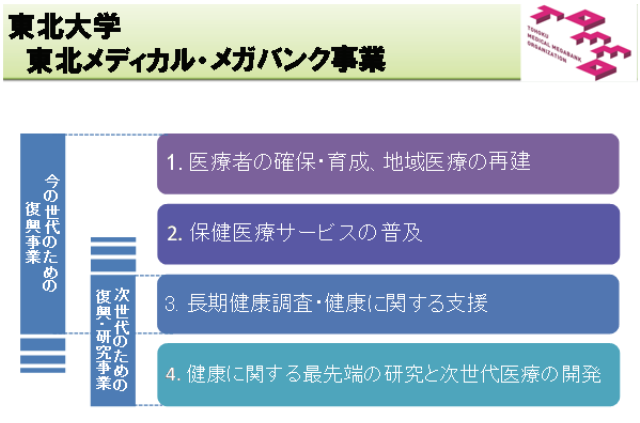
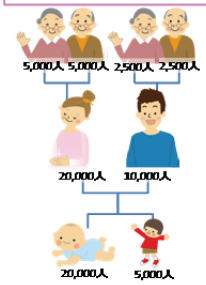


図２－３－４

三世代コホート調査
Birth-and three generation cohort

【目的】
遺伝要因と環境要因との関連性に家系情報を加え、多因子疾患発症要因を検討する。



- 対象: 宮城県・岩手県在住の70,000人の妊婦・胎児および児の父親・祖父母（20,000家系）
- 方法: 妊婦さんのリクルート
- 登録場所: 宮城県内の全産科施設
  地域支援センター
- 調査期間:

  登録: 2013年-2015年
  追跡: 2013年-

図２－３－５

三世代コホート
説明と同意

本事業の主な目的は、みなさまからいただいた試料・情報の解析研究（全ゲノム解析を含みます）を行うことにより、みなさまの健康向上に役立つ個別化予防・個別化医療などの次世代予防・次世代医療を開発することです。この目的を実現するため、両機構は以下の①～③の研究を行うことを予定しています。

①本調査期間中、みなさま方ご自身やご家族を取り巻く環境（生活環境を含む）を、長期的・定期的に調査することにより、健康状態と遺伝子などの関係を検証します。この研究目的は、みなさま一人ひとりにとってふさわしい健康づくりに良い環境を見つけ、より良い治療や診断法などにつなげることです。
②試料中のたんぱく質や生体物質が、どのような制御機構や相互作用をしているかなどを明らかにし、病気の指標を発見することにつなげます。
③お預かりした血液などの中から細胞を分けて取り出し、からだの組織や臓器に分化する能力をもった幹（かん）細胞（さいぼう）株などとして保存・活用して、病気の原因を明らかにしたり、体質に合った治療法を調べる研究を行うことを考えています。ただし、幹（かん）細胞（さいぼう）株などから生殖細胞（精子や卵子、受精卵）や臓器を作ることはいたしません。

※この他、「遺伝情報の回付」、「偶発的所見が得られた場合の対応」、「遺伝子解析を行うことで想定される不利益とその対策」、「バンキングの実施」、「EHRとの連結による追跡」等について、詳細に文書・口頭で説明

図２－３－６

ToMMo地域支援センター（現況）

- ●: MRI可能施設
  - RC常駐
  - 面談機能
  - 採血
  - 生理機能検査
  - MRI
- ★: 健診可能施設
  - RC常駐
  - 面談機能
  - 採血
  - 生理機能検査
- ▲: 事務所
  - RC常駐
  - 面談機能

図２－３－７

ToMMo地域支援センター

図２－３－８

Concerns for next generation

- DOHaD Hypothesis
  Some disorders originate through unbalanced environment *in utero* and during infancy.

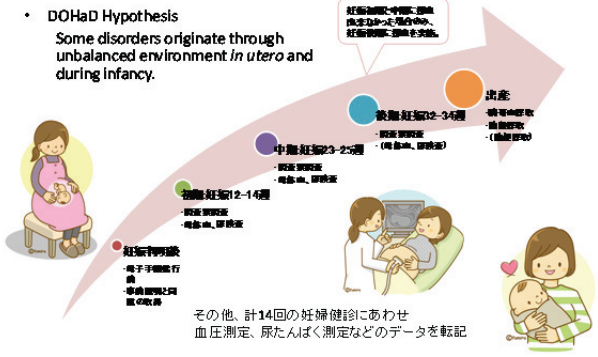


図２－３－９

三世代コホート調査（追跡調査）

追跡調査を実施する
- 調査票の郵送やWEBを活用した追跡調査を実施
- 母子手帳の記載内容を転記して、子どもの成長・発達について把握
- 子ども及び希望は5歳時、10歳時（予定）、16歳時（予定）調査を行い、父母、祖父母についてもその際にベースライン調査と同様の調査を実施する

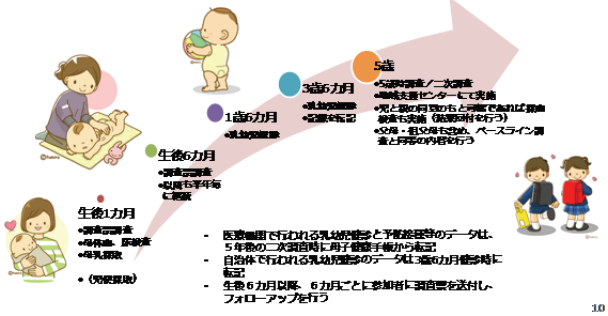


図２－３－10

図２－３－11

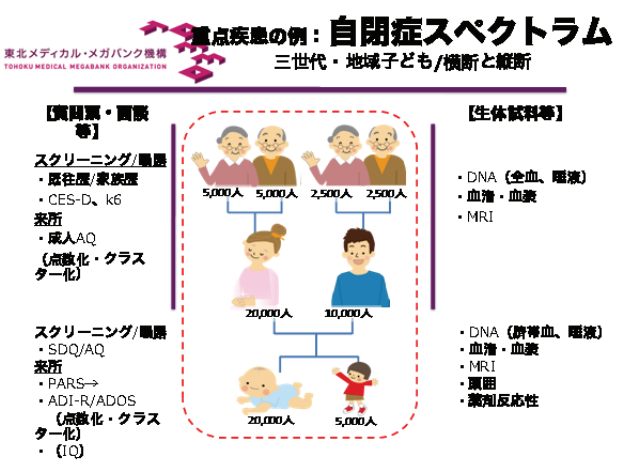


図２－３－12

ADI-R(Autism Diagnostic Interview・Revised Lord et al.,1994)

■対象者：精神年齢2歳～成人

■項目数：**93項目**

■カットオフ：診断アルゴリズムによって算出
カットオフ以上であると自閉症である可能性あり

■領域の構成：言語・その他のスキルの獲得と喪失など5領域

■評価形式：半構造化面接により、**保護者からの聞き取り**

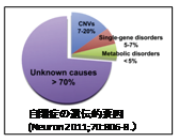
■採点法：回答内容を専門家が0,1,2,(3)の3段階または4段階にコーディング

■実施時間：**90-120分程度**

■ADI-RおよびADOSを使用しての評価は、**自閉症診断のゴールドスタンダード**とされている

図２－３－13

自閉症スペクトラム研究の現在



・自閉症は双生児研究などから強い遺伝要因の関与が示唆されているが、70%以上は未だ原因不明(Neuron 2011;70:898-8.)

・**1,039人の自閉症児**と**870人の対照児**との比較研究からは、新たな知見得られず (PLoS Genet 2013;9:e1003443.)

・家系付コホート（トリオ標本・親子3人あるいはクオーター標本・親子4人）を解析

・**238家系**（うち、200家系では正常の兄弟姉妹を含む）928人を対象に解析 (Nature 2012;485:237-41.)
・**175家系**525人を対象に解析 (Nature 2012;485:242-5.)
・**189家系**（うち、31家系では正常の兄弟を姉妹を含む）598人を対象に解析 (Nature 2012;485:246-50)

新たな疾患関連*de Novo*変異を同定

図２－３－14

三世代コホート有用性の報告例

- 自閉症では祖父の年齢（おそらく新生突然変異）が世代を超えてリスクとなることが報告されており、その立証には三世代が必須である
（*JAMA Psychiatry* 2013;70:516-21.）
- 新規突然変異が父親由来であるか、母親由来であるか、決めるには少なくとも孫1名が必要
（*Nature* 2012;488:471-5.）
- 大規模家系の再構成の際に、家系連結の可能性を高める
（*N Engl J Med.* 2000; 343: 1765-70.）

（東北大学・田宮元教授作成スライド）

図２－３－15

東北メディカル・メガバンクにおける発達障害（例）研究のストラテジー

■研究デザイン
1）世界初の出生三世代コホートデザイン

■曝露
1）全ゲノム解析の同意
2）メタゲノム・マイクロビオーム、MRI
3）試料・情報による詳細な環境要因の評価・胎内環境の評価

■アウトカム
1）地域支援センター来所による詳細な検査・面談、EHRの活用
2）PARS、ADI-R、ADOS、AQ

■解析
1）WES、WGS（GWASの有効性は自閉症研究では限定的）
de Novo 300個のリスト作成。Inherited解析戦略は今後の課題
2）疾患のありなしではなく、PARS、ADI-R、AQ等でQTL、クラスター化
3）家族のAQ等を考慮して家族内対照解析。インフォマティクス
4）環境要因の影響を加味。Big data の扱い検討
5）バイオマーカーの発見とQTL
6）国内外の研究（バイオバンク等を含む）との連携で発達障害の全貌解明

図２－３－16

バイオバンクとは

人体に由来する試料およびそれに関する情報を、医学と科学の研究に利用するために、体系的に収集・保管・分配するシステム

バイオバンク整備は社会的に有益

- 大規模な試料と情報の集積が、疾患発生メカニズムを解明や効果的な予防法や治療法の開発に重要である
- 国民の健康・福祉の向上、科学研究の発展、経済における国際競争力の維持等において、必要不可欠

大規模なバイオバンクの意義

- 研究資源の効率的な利用
- 資源の品質の確保
- 資源利用の適正化

メガバンクはバイオバンク

- 被災地と人類への裨益
- 試料・分譲審査委員会
- 研究者コミュニティへの貢献

"Researchers' Lament" nが足りない・・・

図２－３－17

ToMMo のゲノム解析の戦略

- **数千人の全ゲノム解析**
  頻度0.1%程度の希少変異を含む **ToMMo 全ゲノムリファレンスパネル** の作成
- **疾病発症と相関する希少変異の同定（ジャポニカ・スクリーニングアレイ）**
  出来るだけ多数の希少変異を搭載し、ゲノムワイド関連解析をコホート検体に対して実施、疾病関連変異を同定
- **日本人リスク検診用カスタムアレイの作成（ジャポニカ・リスク検診用アレイ）**
  安価で疾病関連の希少変異を収集、がん、糖尿病など疾病単位でのアレイデザインも可
- **遺伝子解析結果の回付を検討**
  遺伝情報等回付検討委員会の設置

図２－３－18

Acknowledgements

Tohoku Medical Megabank Organization

Masayuki Yamamoto
Nobuo Yaegashi
Ichiro Tsuji
Kazuhiko Igarashi
Teiji Tominaga
Keiko Nakayama
Noriko Osumi
Fuji Nagami
Tomohiko Arai
Gen Tamiya
Masaki Sakaida
Yasuhide Kiyomoto
Junichi Sugawara
Yasuyuki Taki
Atsushi Hozawa
Naoko Minegishi
Nobuo Fuse
Jun Yasuda
Osamu Tanabe
Masao Nagasaki
Jun Nakaya

-Group of Three-Generation Cohort Study

Masahiro Kikuya
Taku Obra
Hirohito Metoki
Mami Ishikuro
Yoko Narikawa

図２－３－19

２－４　「環境と疫学　～出生コホート研究の意義～」
山縣然太朗教授（山梨大学大学院医学工学総合研究部社会医学講座）

私は若いころは疾患の遺伝的背景の解明を目指し、染色体や遺伝子を扱うウェットな研究を行なっていた。現在のバックグラウンドは公衆衛生学、疫学である（図 2-4-1）。

本日は、出生コホート研究ということで、私たちが 25 年間進めている甲州プロジェクト、それから JST-RISTEX で実施したすくすくコホート、そして現在進めているエコチル調査にも関与しているので、それらについてお話をさせて頂く（図 2-4-2）。

まず出生コホート研究の意義について。皆さんの研究の基盤となるデータを吸い上げる部分となるが、難しい面が色々とある。例えば、大人と違って発達段階にあるため、臨界期・感受期・誘導機・潜伏期の概念や、リスクの蓄積、リスクの修飾などを、解析の中でどう考えていくのか。生涯を通じた因果モデルをどのように構築するかが重要であり、最終的には政策基盤・研究基盤としてのライフコースリサーチ」の構築が課題になるだろう（図 2-4-3）。

生涯を通じた因果モデルの例として、例えばモデル 1、2、3、4 を考える。様々な影響が、直接だったり、相互作用があったり、chain of risk で発症したり、などと色々と考えられる。恐らく、対象によって違ってくるということを想定しながら、色々なモデルを考えていく必要がある（図 2-4-4）。

このようなデータ解析手法について、従来の疫学研究は 2 点間の違いを見ていたが、それをトラジェクトリー（軌跡）で見る手法や、1 人の繰り返しデータをそれぞれの特性に合わせて解析できる、いわゆる mixed-effects model（複合効果モデル）といった解析手法が出ており、できるだけ現実に近い形の解析ができるようにもなっている（図 2-4-5）。

その解析例を挙げる。私たちが 25 年間推進している甲州プロジェクトのもので、男の子の生まれたときからのデータを、横断ではなくて縦断のデータを使って並べたものである。やはり大きく生まれた子は大体大きく、小さく生まれた子は大体小さいのだが、ここで問題となるのは、例えば同じぐらいの大きさで生まれても太る子とそうでない子がおり、それが何故なのかという点。次に女の子の場合は、小さく生まれるものの比較的大きく育っていくようなもう 1 つのトラジェクトリー（軌跡）があり、どういった性差が原因になっているのか、という点。疫学研究は、現実に起こっている事象を観察することが全てなので、何故こういったことが起こるのかというメカニズムを他の研究手法で明らかにしていく必要がある（図 2-4-6、7）。

本日、既にいくつか紹介されているが、国内には多くのコホートがある（図 2-4-8）。

海外に目を向けると、米国では NICHD が特に保育関係のスタディを行なっており、その後 National Children’s Study のパイロットスタディーが始まったが、昨年 4 月に全てシャッフルしてやり直すということになっている。北欧には疾病登録制度などを利用した大きなコホートがある。また、英国は約 12 年おきにコホートを開始しており、最初は 1946 年で、その次は有名な 1958 年のコホート、がある。そういったライフコースリサーチを英国は進めており、Institute of Longitudinal studies でそれらを束ねていく。2014 年、Life Study という 10 万人規模の大きなコホートを新たに開始するということで、これについても約 5 年をかけて準備している（図 2-4-9）。

今年で 26 年目となる、甲州プロジェクトについてご説明申し上げる。これは、地域の人々

の将来の健康問題を明らかにするために、乳幼児健診から追跡しようという取組みである。具体的には、地域のデータを活用したコホートであり、母子健康手帳の交付から乳幼児健診、そして学校健診までつなげたもので、個人情報をきちんと保護しながら教育委員会や校長会と連携した形でまとめている。先ほどお示しした 13 歳までのトラジェクトリー（軌跡）を描けるのも、そういった体制基盤があるためである（図 2-4-10、11、12）。

そういった取り組みの中で得られた DOHaD に関係する成果を例示する。妊娠中の喫煙は低出生体重のリスクとなるが、それが乳幼児期、思春期の肥満のリスクにもなることを初めて明らかにした。妊娠中の様々な要因とその後の体重との関係を色々と調べたところ、最終的に、妊娠初期の喫煙で 5 歳時点の肥満リスクが 4 倍になり、朝食を抜くような、いわゆる低栄養といったことも肥満と関係あることを明らかにした。思春期についても、色々な調整を行なったところやはり胎児期の影響が残っていることを明らかにした。妊娠中の喫煙は胎児にとって低酸素を介した低栄養状態となり、耐糖能が亢進することが、出生後の耐糖能障害や肥満になりやすいと推測されている。さらに、この事象には性差があることも見出した。男の子も女の子も、母親が喫煙していると生まれたときの BMI は小さいが、その後の成長を見ると、男の子の方が、BMI がより大きくなる傾向がある。このことは、母親の喫煙と子供の BMI の関係のメカニズムを明らかにする上で重要な知見である（図 2-4-13、14、15、16）。

妊娠中の飲酒には、胎児性のアルコール症候群という奇形の問題があるが、それはあくまで大量の飲酒について言われており、少量の飲酒の影響に関してはあまり明らかに言われていなかった。しかし、ここ数年、思春期の心の問題や精神疾患との関係が言われるようになってきた。私たちの研究でも、少量の飲酒をする母親から生まれた子供が、思春期に約 2 倍うつ病になりやすいことを明らかにした。ただ、この調査には大きなバイアスがかかっており、飲酒するような母親はもともと精神疾患がある可能性もあるし、遺伝的な要素も調整できていない。こういった地域コホートの最大の制限は、アウトカムは何でも使えるが、ベースとなる情報はそのときに取得していなければ使えない。先程申し上げた例についても、母親のうつ病のスケールさえあれば調べられることから、現在、そういったものをベース情報として取得する研究を続けているところである（図 2-4-17、18）。

JST 社会技術研究開発センター（RISTEX）の「脳科学と社会」研究開発領域で行なわれた、すくすくコホートについて紹介する。私は途中から研究統括として参画した。本プロジェクトは、いわゆる社会性の発達がどのようなトラジェクトリー（軌跡）を描き、何が影響するのかといったことを研究しようという試みで、基本的には 5 年間、その後 2 年ほど延長してデータの解析等々を行った。対象は約 400 名で、3 つのユニットで子供たちの発達を観察した。また、発達を測定する方法があまり無かったため、親子関係の関わりの指標などを開発した。成果例として、いわゆる報酬系に、ほめたり認めたりといったことも乗ることが、線条体の活性を見ることで明らかになった。コホートの中で、子供をほめて育てることと、アウトカムとしてその後の社会性の発達との関係を調べたところ、きれいに関連が出たため、取り敢えずほめて育てることは社会性の発達によいことが、脳科学研究でもコホート研究でも明らかになった。ただ、躾けや甘やかしなどはどういうことか、などについては明らかにできておらず、そういったことを今後考えていく必要がある（図 2-4-19、20、21、22、23、24、25、26）。

最後にエコチル調査について。肥満やアレルギーが近年増えていることや、男子の出生の割合が減っていることや、精神疾患なども増えている。これらの要因として、重金属をはじめとする化学物質の関与が多くの論文で出ていることを背景に環境省が始めた研究であり、10 万人の妊婦をリクルートし、子供が 13 歳になるまで調査を行なうものである。3 年間のパイロット研究の後、2009 年 11 月の事業仕分けにも何とか通り、開始された（図 2-4-27、28、29、30、31）。

エコチル調査の推進体制について。環境省が予算を確保し、コアセンターとして国立環境研究所、そして国立成育医療研究センターをメディカルサポートセンターとし、あとは公募で決まった全国 15 カ所のサイトでリクルートをするという計画である。北海道から沖縄まで、15 のユニットがこれまでの実績をもとに決まった。いつも言われることだが、ここに東京が入っていないことは大きな問題だと思う。エコチル調査は、地域で生まれる子供の半分をリクルートする計算となり、ある意味 population base のものである。もちろん半分なので、色々なバイアスはあるかもしれないが、蓋然性のあるリクルートになっていると考えている（図 2-4-32、33、34）。

エコチルの調査内容について。基本的には、妊娠期間中に採血、採尿、そして一番重要なのが臍帯血を取得して、臍帯血中の化学物質とその後の発育、発達との関連を見ていくというのがメインの仮説である。それ以外に、例えば 2 歳以降の詳細調査の中で採血が企画されている。基本的に、10 万人のお子さんを半年に 1 回調査し、そこで申請された疾患などに関し、我々が医療機関を訪問して確認し、アウトカムを見ていくという疫学手法である（図 2-4-35）。

母親、父親に関しては EDTA で血液を頂いている。新生児に関しては FTA カードで頂いており、ゲノム解析は可能である。これらを使って何をやるのかについて、現在ワーキンググループで検討中である。例えば化学物質と健康と考えると、化学物質の代謝経路に関する遺伝子多型を調べ、それで調整しなければ論文にならない時代になっている。そこで、例えばチトクロム系の遺伝子多型やグルタチオンエストランスフェラーゼなどは、エコチルチップのようなものを作って最低限それらを全て調べた上で、様々な疫学的な解析を行なっていくことになるのではないかと思う。ここまでは最低限のことで、それに加えて、今後色々な解析を考えていくことになると思う（図 2-4-36、37）。

エコチル調査は、化学物質とアウトカムの関係を見ていくものだが、解析に当たっては多くの交絡因子があり、いわゆる遺伝要因、社会要因、生活因子などもここでは交絡因子となるが、例えば遺伝要因との関係を見る場合は他が交絡因子となるなど、色々なことが見えてくることが最大のメリットであろう（図 2-4-38）。

エコチル調査は、全体調査 10 万人、詳細調査 5,000 人～1 万人、そして追加調査を行なう。追加調査では、環境省の承認があれば、ユニットセンター独自の研究を新たな研究体制で実施できるもので、各ユニットからの追加調査が多く出てきている。直接的な成果、間接的な成果の 1 つとして、子どもさん 10 万人、母親を含めて 20 万人、父親を入れておよそ 25 万人の生体試料バンクができ上がるということである（図 2-4-39、40）。

国際的な連携も進めている。例えば、がんは 1 国だけでは困難であるため、I4C（The International Childhood Cancer Cohort）に参加したり、米国、ドイツを含む 5 か国と情報を共有するために、測定方法などを標準化するという国際連携を行っており、日本がイニシ

アチブをとって、WHO と連携して進めている（図 2-4-41、42）。

3 年間のリクルート期間が今年の 3 月迄で、1 月時点で 92,000 人のリクルートがあり、既に出生も 67,000 人ということで、10 万人を達成できそうである。今後、リクルートが終了すると同時に全体的にフォローアップしていくことになるが、既に小児科の医療機関において疾病登録をしており、医療機関からの詳細なデータを集めてアウトカムを正確に測定することで、関連を見ていくことになっている（図 2-4-43、44）。

最後に、本日いくつかご紹介したような、いわゆる出生コホート研究の課題についてまとめる。先程も申し上げた通り、長期にわたる多施設共同研究では、研究ガバナンスが非常に重要で、どのようにして全体を束ね、そして信頼される研究として構築していくかが重要である。また、研究費の限界もあるため、日本の場合は現状の保健・医療システムをうまく活用することによって、経費的を抑えられるとも考えている。一方で、例えば子供の場合はアウトカムを何にするのか、発達の段階なので、例えば 10 歳のときの発達段階をどうこう言っても、その子が 20 歳のときにきちんと成長していれば良いため、どのようにアウトカムを設定していくのかが重要な点であると考えている（図 2-4-45）。

何故こういったコホートをやるのか、聞かれたときに私たちがよく申し上げるモデルをご説明する。袋の中に黒い玉と白い玉があって、中身を見ずに 1 つ取り出す。取り出した玉と同じ色の玉を袋に戻す。次にまた同じことをやるときに、例えば最初の玉が黒であれば、3 分の 2 が黒になっていることから、再度黒を取り出す可能性が高い。そのようにして次々と黒を取り出してしまい、例えばそれが黒い玉が低出生体重というリスクであるならば、それをずっと引きずることになりはしないか。一方で、稀な選択で偶然白を取り出すと、ひょっとしたらまた振り出しに戻ることができるかもしれない。また、白が何なのかを明らかにすることで介入できるようになり、出生時の状況は本人、或いはもっと言うと社会の誰の責任でも無いことに対して、黒と白を振り出しの状態に戻すことが、健やかな子供を育てるという公衆衛生学的な考え方だと思う（図 2-4-46）。

コホート研究は、研究のガバナンスをしっかりとしながら、地域と連携し、信頼のおける研究を実行していくことが重要だと考えている。

＜質疑応答＞

【A】喫煙の妊婦から生まれた子供が小さくて、その子供が小児期に肥満になったということだが、肥満になった子とならなかった子で新生児期以降の生活環境に差があったのか。

【山縣】調査の中では色々な食生活についても調べており、疫学的な調査としての調整は済んでいる。そういったものを調整した上で残った因子である。なお、経済的な貧困層は子供も肥満になっている。そのことについて、大人では国民健康栄養調査で明らかになったが、子供についても同様であることを､私たちが現在進めている研究班の中で明らかにしている。Socioeconomic status は大きな影響があるということを改めて感じている。

【A】エコチル調査のアウトカムを、どうやって新生児や妊婦の介入に活用するのか。どういったインパクトで差が起こるかを明らかにしないと、介入法は分からないと思う。環境因子を持って生まれた子供に、どこかから介入すればそれを補正できるのかについての見通しを伺いたい。

【山縣】例えばどこのタイミングが重要なのかということについても、こういった研究の中

で見出された現象と曝露との関係を、様々なモデルを使って見ることで、どのタイミングの曝露がアウトカムに最も大きな影響を与えているかがわかってくると思う。これまでは、曝露とアウトカムという関係で時間的なものがあまり考慮されなかった。今後、トラジェクトリー（軌跡）を見ていくことで、どの時点でどんな介入をすべきか、といった可能性が見えてくると思う。

【B】解析で最初に明らかになる事は、やはり因果ではなくて相関であろう。そこを因果まで明らかにして最適な介入法を見つけるためには、奥の深い、多面的な研究を続けなければならないだろう。Lancet 誌が 1 月から医学研究を厳しく叩いているようだ。がんのマーカーが殆ど再現しない、膨大なデータが再現しない。これはつまり、サンプルのとり方が標準化されていないと、サンプルの保存法だけでマーカーが変動してしまう危険性があり、特に多施設で実施する場合はサンプルの取り方だけでなく、問診の仕方についても、人間がやることなので全く同じにはできないと思う。そのあたりはかなりのご苦労があり、完璧なやり方が最初からできるとは思っていないが、どういうやり方で進めていくと良いとお考えか。

【山縣】因果関係に関しては、因果関係をサポートする要素として時間性、研究の育成、整合性であったりする。がんとがんのマーカーというのは、どちらが先かわからないところが問題であろう。コホート研究の重要なところは、必要不可欠な時間性に関して、ある程度担保できているということである。ただ、表現型となるまでの時間差があるため、例えばバイオマーカーが見つかってきた場合、それがいつの時点の何なのかはしっかりと調べなければならない。エコチル調査では、ベースラインの段階で採血、採尿を行ない、それを次々と測定していく。それらは後から出てきたサンプルではないため、まだ健康なとき、もしくはお腹の中にいるときのものとして、アウトカムとは関係なく、きちんとそこで測定できる。ただそれが、何を測定できるかということは、これからの研究である。例えばエピジェネティクスについては、もう 1 つブレークスルーが必要だと思っているが、そういったものが出てきたときに、それら試料は非常に重要になると思う。

【C】通常の解析では、例えば有意差を調べたりネットワーク化してみるなどの方法が可能だが、トラジェクトリー（軌跡）の解析になってくるとそういった手法はなかなかうまくいかないと思う。例えばこういう疾患がどこで起きたか、クリティカルポイントがどこであったかなどを明らかにするための戦略を伺いたい。

【山縣】今後統計の先生方と考えていかなければならない。あくまで例示だが、トラジェクトリーの書き方として、まずはどのようなグルーピングに分かれるかという、いわゆるトラジェクトリーの解析の方法がある。他には、最初から要素を 2 つに分けたときに、その 2 つがどういうトラジェクトリーを描くのか。例えば、曝露有りと無しの群でどういったトラジェクトリーを描き、それがどのような変化を見ているのかによって、いつどのような曝露のときにどのようなトラジェクトリーを描くのかというモデルを見出していくことも面白いだろう。以上、あくまで例示だが、統計の先生方と新しいモデルを構築していく基盤となる、これまでには無かったデータであろう。

（独）科学技術振興機構 研究開発戦略センター
科学技術未来戦略ワークショップ
「胎児～乳幼児（小児含む）環境に着目した先制医療の精緻化」

環境と疫学
出生コホート研究の意義

2014.1.6 JST東京別館

University of Yamanashi

山縣然太朗
山梨大学大学院医学工学総合研究
社会医学講座

図２－４－１

お話すること

University of Yamanashi

- 出生コホート研究について
- 甲州プロジェクト（25年間の母子縦断調査）
- すくすくコホート研究（JST-RISTEX）
- 「子どもの健康と環境に関する全国調査」（エコチル調査）

すくすくコホート Japan Children's Study

Japan Eco&Child Study 子ども・健康・環境

2

図２－４－２

出生コホート研究の意義

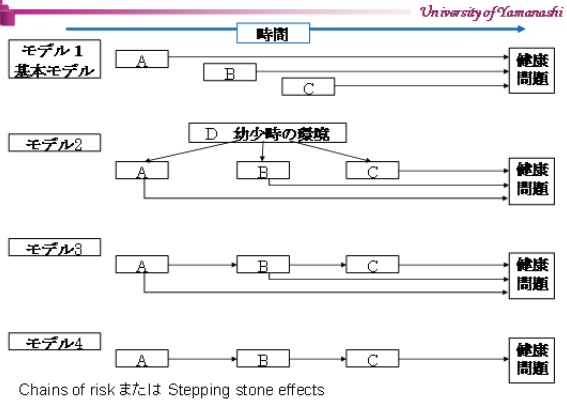
University of Yamanashi

- 出生時もしくは胎児期からのコホート研究
- 出生コホート研究で配慮する点
  ①臨界期（critical periods）、感受期（sensitive periods）、誘導期（induction periods）および潜伏期（latent periods）の概念
  ②リスクの蓄積　③リスクの修飾
- 生涯を通じた因果関係モデル（図）
- これらを明らかにしようとすることが出生コホートの本質的な意義
- 最終的には政策基盤、研究基盤としての「ライフ・コース・リサーチ」の構築

図２－４－３

生涯を通じた因果関係モデル

University of Yamanashi



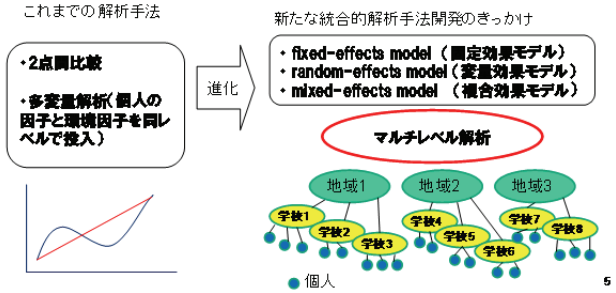
Chains of risk または Stepping stone effects

図２－４－４

データ解析手法の進化

University of Yamanashi

成長発達や地域・集団の属性を考慮して
因果関係を適切に解明できる「統合的解析手法」の開発



5

図２－４－５

長期間の追跡でトラジェクトリー（軌跡）とその関連要因を明らかにする （甲州プロジェクトより）

University of Yamanashi

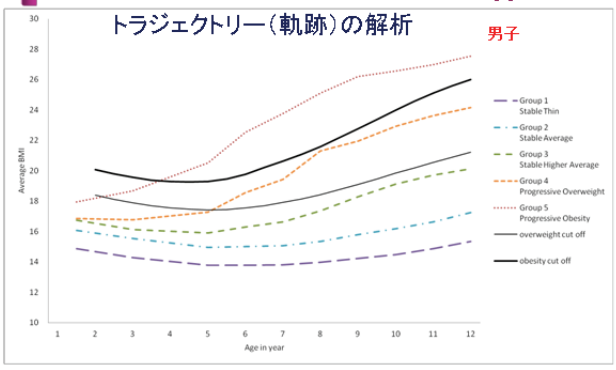


図２－４－６

長期間の追跡でトラジェクトリー（軌跡）とその関連要因を明らかにする （甲州プロジェクトより）

University of Yamanashi

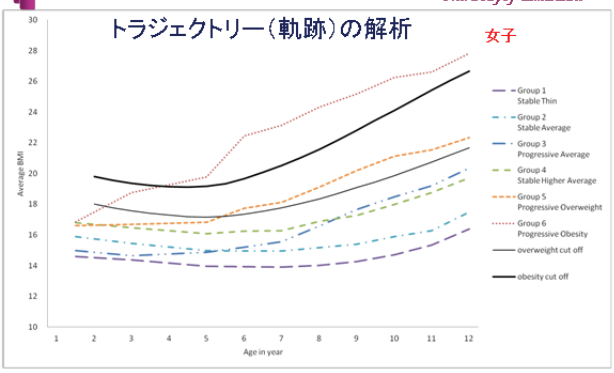


図２－４－７

国内の出生コホート研究

University of Yamanashi

- 富山出生コホート研究　1989年~1万人
- 環境と子どもの健康に関する北海道スタディ 2001年~2万人と500人
- 東北スタディ　2001年~1300組
- 浜松出生コホート研究　2007年~1200組
- 21世紀出生縦断調査　2001年~約5万人
- エコチル調査　2011年~10万人
- 甲州プロジェクト　1987年~約5000人
  - 地域の母子保健、学校保健活動を基盤

図２－４－８

国内の出生コホート研究

University of Yamanashi

- 富山出生コホート研究　1989年~1万人
- 環境と子どもの健康に関する北海道スタディ 2001年~2万人と500人
- 東北スタディ　2001年~1300組
- 浜松出生コホート研究　2007年~1200組
- 21世紀出生縦断調査　2001年~約5万人
- エコチル調査　2011年~10万人
- 甲州プロジェクト　1987年~約5000人
  - 地域の母子保健、学校保健活動を基盤

図２－４－９

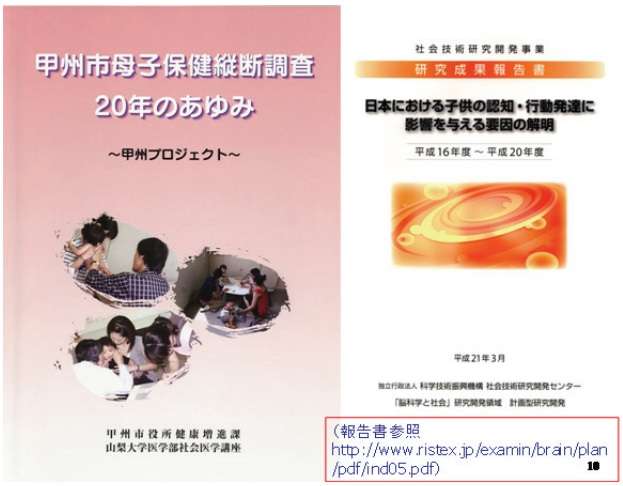


図２－４－10

甲州プロジェクト　目的･経緯

University of Yamanashi

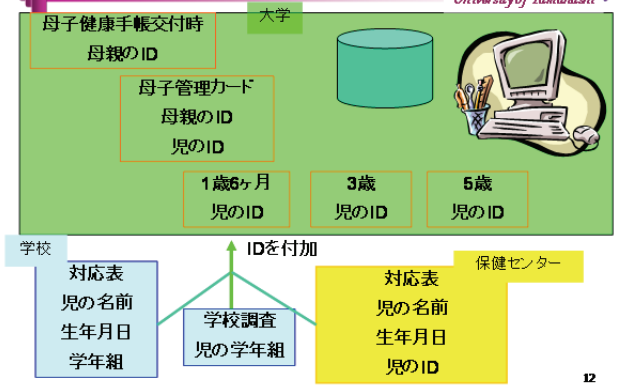
1. 目的
   - 地域の人の一生涯の健康問題を明らかにする
2. 経緯
   - 塩山市の保健環境課が主体となって1986年より準備。1988年7月から調査を開始。生活習慣病予防、介護予防でも連携。
3. 対象
   - 母子保健手帳交付時の妊婦、4ヶ月、7ヶ月乳児健診、1歳6ヵ月児、3歳、5歳健診、乳幼児健診受診率は90～95%。
4. 調査方法
   - 調査の実施は調査用紙を各健診の受診予定者に健診案内とともにあらかじめ郵送し、記入の上、健診時に持参。健診当日は記入漏れの事項や事故に関する二次質問などを面接。

11

図２－４－11

データのリンケージと管理

University of Yamanashi



12

図２－４－12

妊娠中の喫煙と幼児期の肥満
結果：対象者

University of Yamanashi

1,812 妊娠届出時の母親

↓

1,443 5歳児健診に参加した児(79.6%)

↓

1,417 5歳児健診で調査票が収集できた時(78.2%)

↓

156 → 過体重の児

38 → 肥満児

13

図２－４－13

Table 1. Crude and adjusted odds ratio (OR) and 95% confidential interval (CI) for maternal lifestyle factors in early pregnancy that affected childhood overweight at 5 years

Lifestyle	n*	Number of overweight children	Number of normal weight children	Crude OR†	Crude 95%CI‡	Adjusted§ OR	Adjusted 95%CI
Smoking	1417						
Current smoker		16	60	2.29	1.28 , 4.08	2.33	1.23 , 4.43
Ex-smoker and Non-smoker		140	1201				
Alcohol consumption	1395						
Working		76	587	1.07	0.77 , 1.50		
Not working		80	663				
Birth Weight	1416						
Low birth weight (<2500g)		5	90	0.43	0.17 , 1.08		
Normal birth weight (≧2500g)		151	1170				

*: n, number of participants who answered this question
†: OR, odds ratio ‡: CI, confidence interval
§: Adjusted by maternal age and maternal body mass index

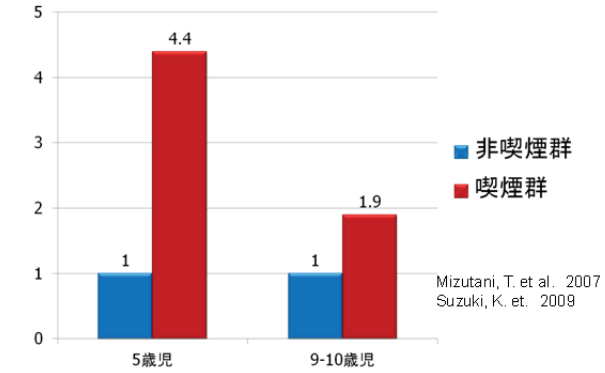
	オッズ比	95%信頼区間
妊娠初期の喫煙	4.42	1.67-11.68
朝食を時々抜く	3.48	1.56-7.75
8時間以上の睡眠	0.37	0.37-0.87

14

図２－４－14

妊娠中の喫煙と児の肥満（甲州プロジェクトより）

University of Yamanashi



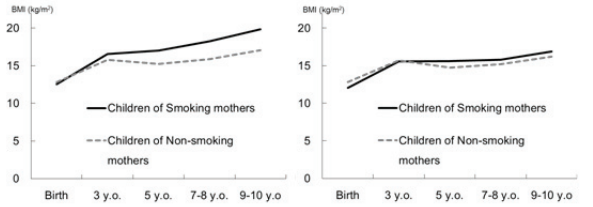
Mizutani, T. et al. 2007
Suzuki, K. et. 2009

図２－４－15

マルチレベル解析の結果から推定した、男女別のBMIの推移

University of Yamanashi

Repeated measurement → Multi level analysis (Level1: individual, Level 2: each year of age)



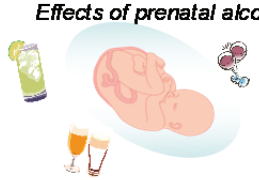
(Suzuki,K etal. *International Journal of Obesity.* 2011;35: 53–59.)

図２－４－16

妊娠中の飲酒の影響

University of Yamanashi

Effects of prenatal alcohol exposure (PAE)



Facial anomalies
(Fetal Alcohol Syndrome)

as growing up

Mental health problems in childhood
・Hyperactivity and attention
・Cognitive flexibility
・Socioemotional Function, etc.

17

図２－４－17

妊娠中の飲酒と思春期のうつ

University of Yamanashi

Table: Adjusted odds ratio(OR) and 95% confidence(CI) for maternal lifestyle factors that affected the depressive status in children aged 10-15years

Maternal life style	Number of children in depressive group	Number of children in non-depressive group	Adjusted* OR	Adjusted* 95% CI
Alcohol comsumption during early pregnancy				
Present	13	71	2.2	(1.1 — 4.2)
Absent	70	723		
Smoking during early pregnancy				
Present	4	52	0.5	(0.2 — 1.6)
Absent	79	742		
Breakfast consumption				
"I sometimes skip"	16	136	1.4	(0.8 — 2.6)
"I do not skip"	67	658		

*: Ajusted by children's grade,sex,maternal alcohol consumption,smoking and breakfast.

18

図２－４－18

すくすくコホート (Japan Children's Study)

University of Yamanashi

- 平成16年に独立行政法人　科学技術振興機構（JST）社会技術研究開発センター（RISTEX）の「脳科学と社会」研究開発領域（小泉英明領域統括）の下に計画型研究開発「日本における子どもの認知・行動発達に影響を与える要因の解明」として開始。
- 平成18年度からさらなる準備が必要として、先行研究として開始した3地域のコホート研究の継続し、可能な成果をあげることとして、再編成。

図２－４－19

研究の目標

University of Yamanashi

- 目的

  社会能力の神経基盤および発達期における獲得過程について、乳幼児を対象としたコホート研究により解明する
- 目標
  1. 社会能力の発達パターンの仮説の提唱
  2. 社会能力の発達に影響する要因の解明
  3. 大規模コホート遂行技術の具体的知見の獲得
- 方法
  1. コホート研究の手法
  2. 脳科学・小児科学・教育学・疫学・統計学等の領域架橋的解析
  3. 新たな測度手法の開発とその活用

図２－４－20

研究開発体制

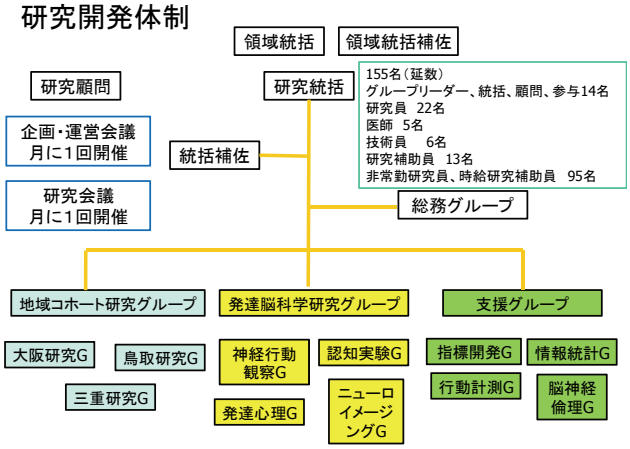


図２－４－21

１．３　実施内容

研究協力者および追跡率

月齢	同意取得人数（初回との割合）	観察人数（調査回収率）	追跡人数（追跡率）
4ヶ月	474 (100%)	465 (98%)	465 (100%)
9ヶ月	467 (98%)	444 (97%)	444 (95%)
18ヶ月	450 (95%)	414 (95%)	414 (89%)
30ヶ月	403 (85%)	372 (92%)	372 (80%)

■42か月については大阪でパイロットを実施、三重では4月以降も継続中。
■鳥取において第1期113名、第2期82名のコホートを実施

図２－４－22

子どもに優しい観察室の準備

図２－４－23

モーションキャプチャによる運動軌跡の計測

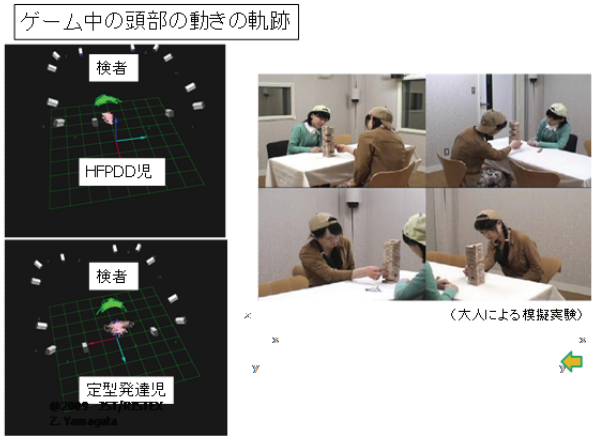


図２－４－24

図２－４－25

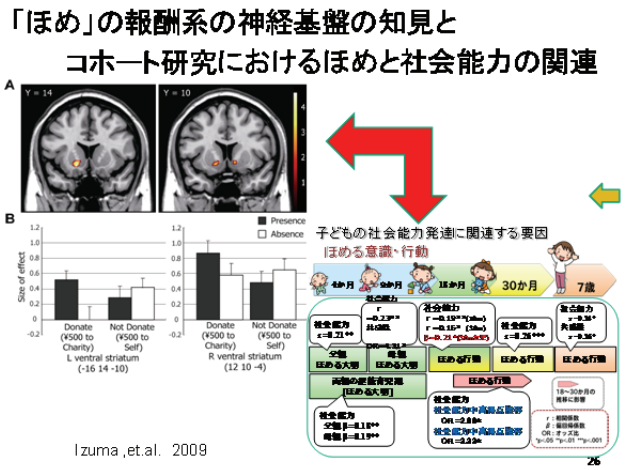


図２－４－26

図２－４－27

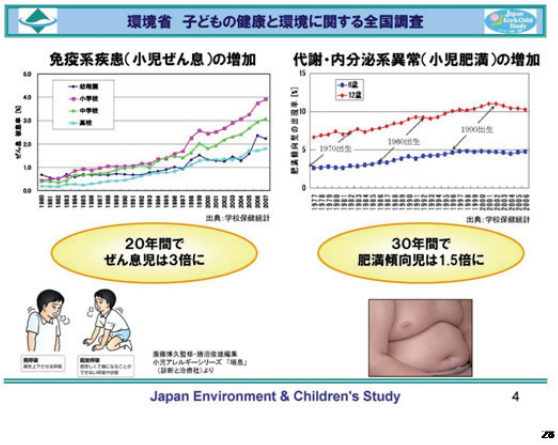


図２－４－28

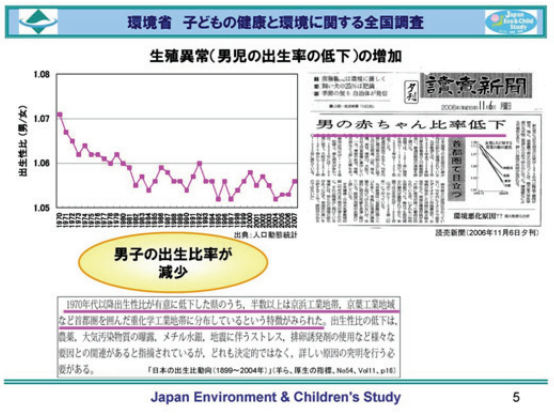


図２－４－29

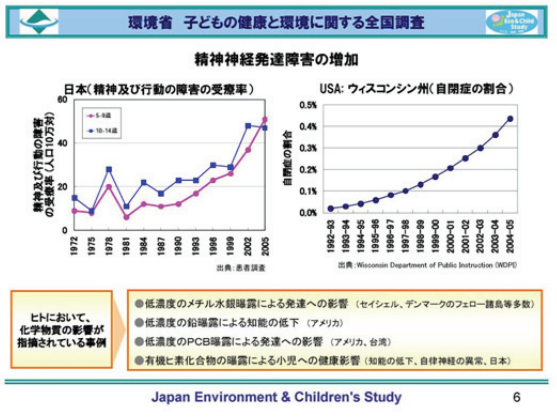


図２－４－30

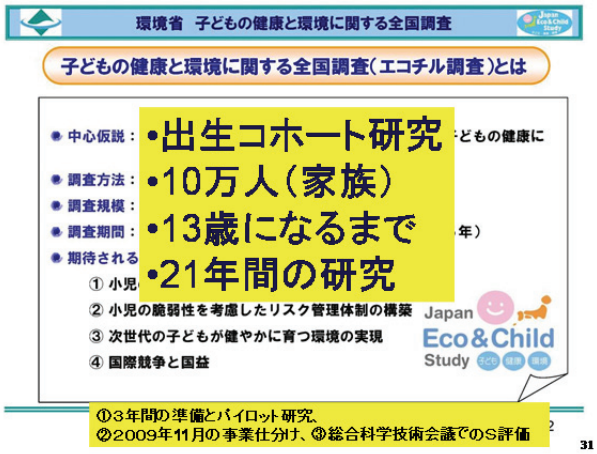


図２－４－31

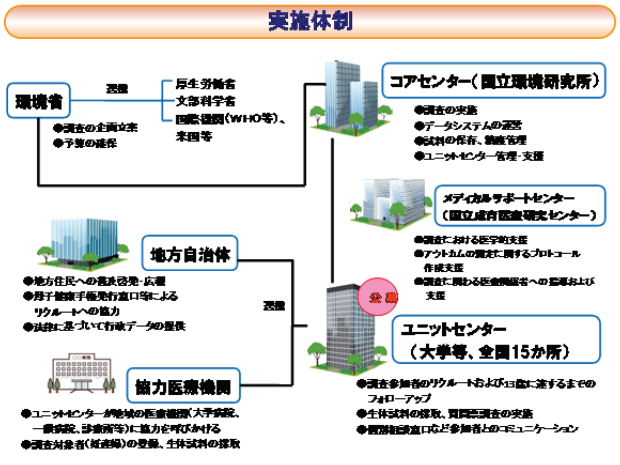


図２－４－32

図２－４－33

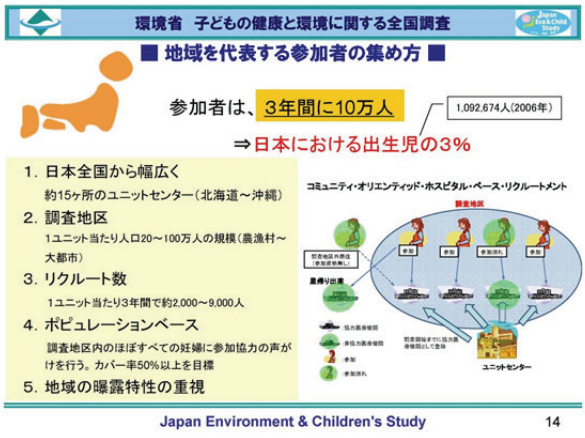


図２－４－34

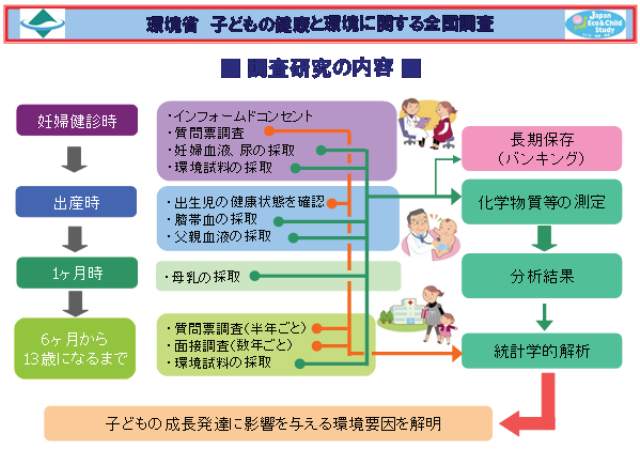


図２－４－35

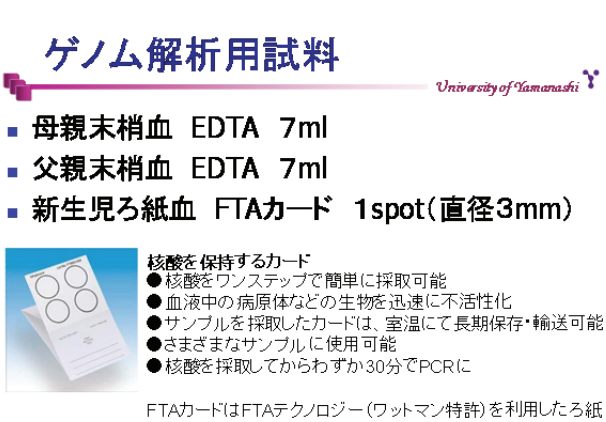


図２－４－36

エコチル調査でのゲノム解析

University of Yamanashi

- 現状では未定、WGで下記を検討中
  - 化学物質と健康の因果関係の交互作用因子
  - エピジェネティック解析
  - トリオ解析
- 特徴（罹患、発達状態、その軌跡との関連）
  - コホート研究でのゲノム解析
    - 多様なアウトカムに対応（症例対照研究ではできない）
  - トラジェクトリーに関連する遺伝子
  - マルチレベル解析での活用

図２－４－37

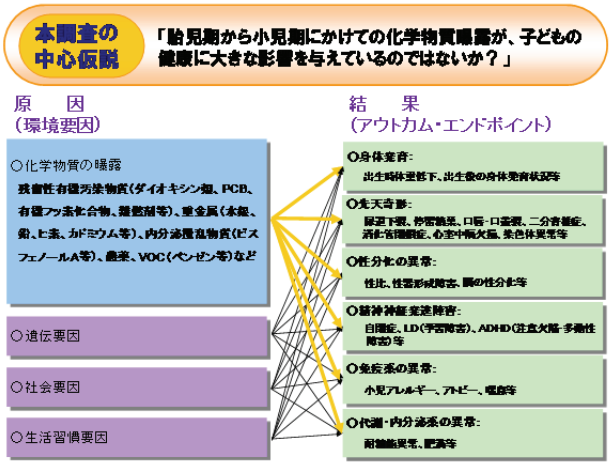


図２－４－38

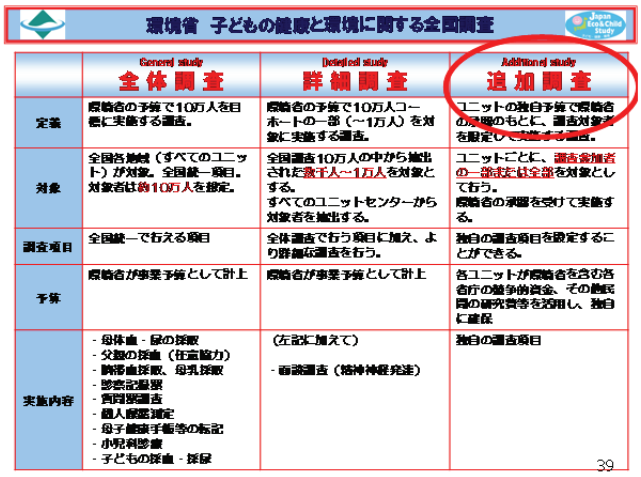


図２－４－39

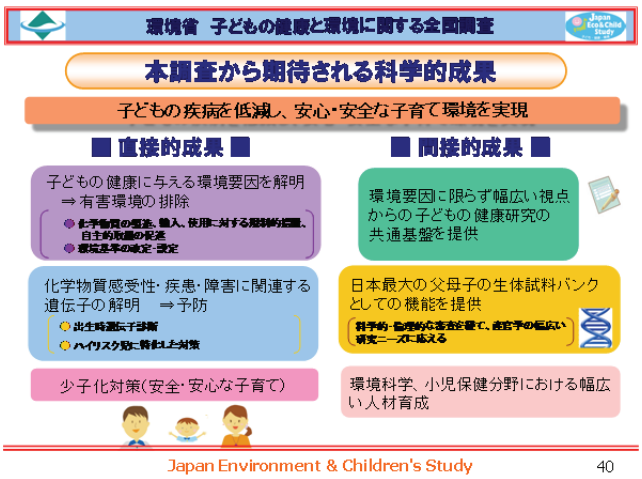


図２－４－40

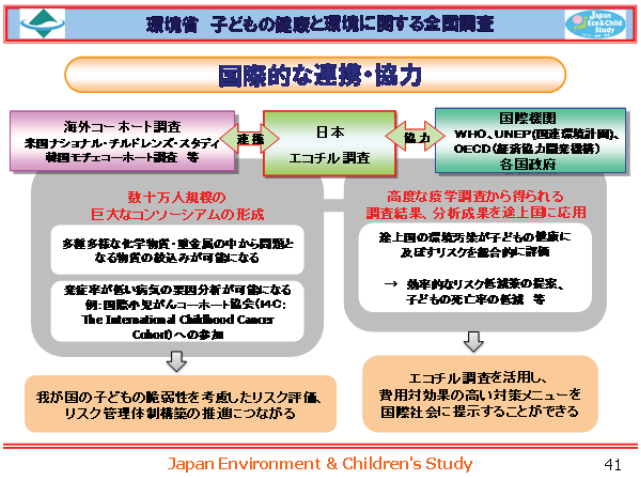


図２－４－41

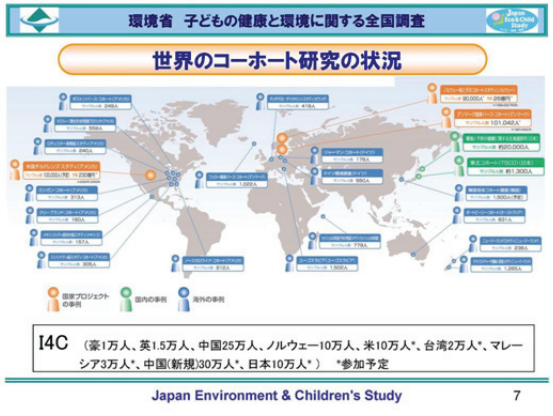


図２－４－42

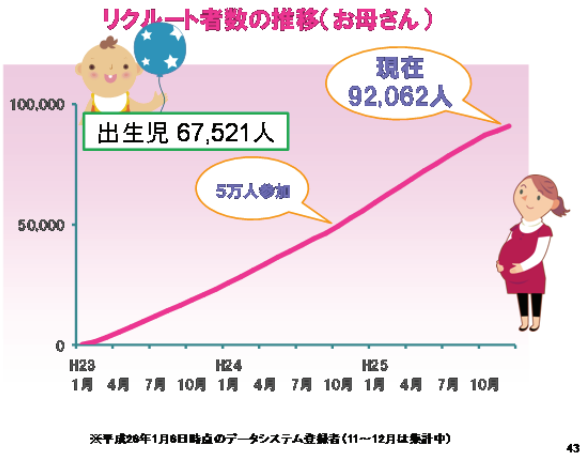


図２－４－43

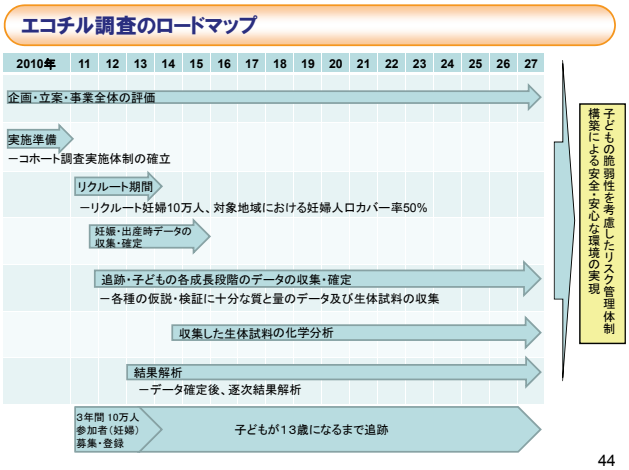


図２－４－44

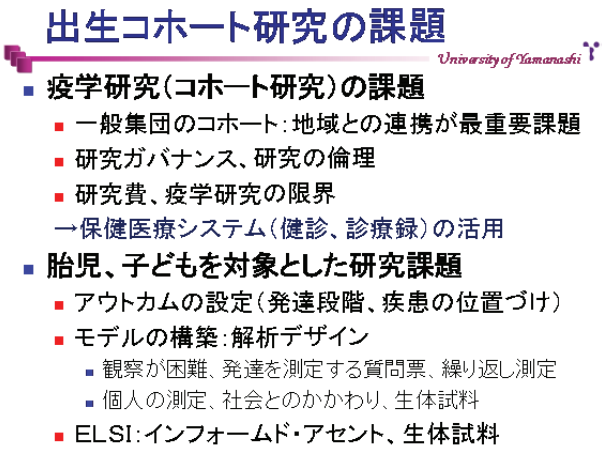


図２－４－45

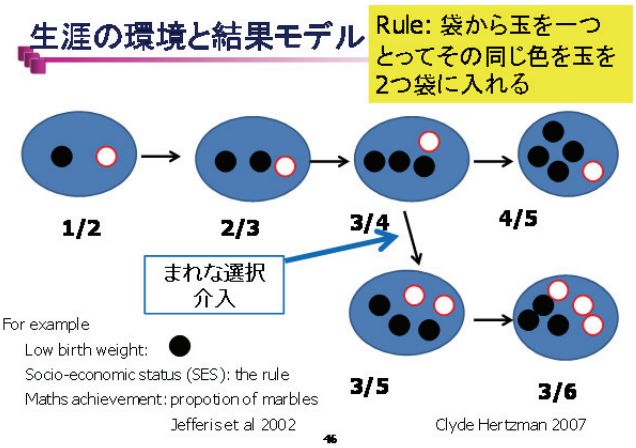


図２－４－46

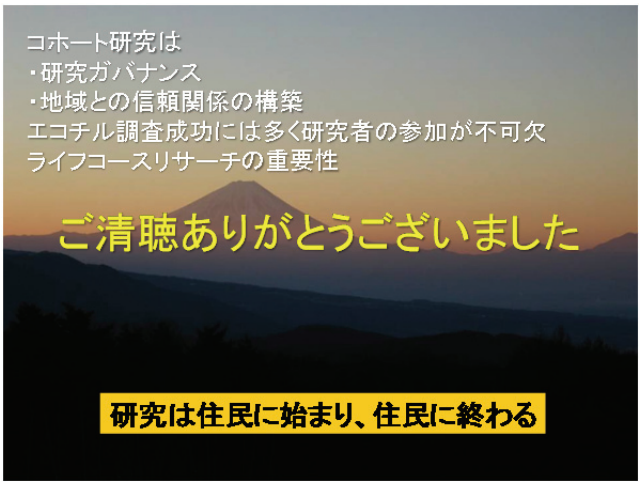


図２－４－47

２－５．「胎児期から出発する発達障害の理解と対応 ～浜松母と子の出生コホート研究（HBC Study）～」

土屋賢治准教授（浜松医科大学子どものこころの発達研究センター）

まず、自閉症スペクトラム障害をはじめとする発達障害について、紹介する（図 2-5-1）。

自閉症スペクトラム障害（ASD）、注意欠陥・多動性障害（ADHD）、学習障害の 3 つをまとめて発達障害とよばれることが多い。これらの発症時期（症状が顕在化する時期）は異なっており、ASD は 3 歳までに、ADHD は 5～7 歳頃、学習障害は小学校 1～3 年生頃である。自閉症スペクトラム障害の有病率は 2～3%、ADHD の有病率は 5～20%と幅があるが、少なくとも 5%と考えればよい。学習障害は 3 つ以上に分かれ、有名なのが先程議論に出た dyslexia（読字障害）、そして dysgraphia（書字障害）、dyscalculia（算数障害）がある。有病率には一定の知見がないが、7～10%程度と考えてよい。スライドに示した 3/5/7 という数字は、それぞれの疾患の発症年齢と有病率を示した数字として記憶していただくとよい。また、スライドに示した「社会性」「注意」「読字・書字・算数」というキーワードは、障害の核になる部分である。それぞれの脳科学的なバックグラウンドについて、ある程度証明されている。発達障害への対応として重要なのは、発見・診断がすんだら、出来るだけ早く教育的な介入をすることで予後がよくなる点であり、コンセンサスが得られている。かつて発達障害、ASD は知的障害と同列に語られていた時代があったが、例えば学習障害では IQ が低くないのに字が読めない・書けない、あるいは ASD のうち大多数が IQ が低くないことが明らかになっている。従って、いわゆる知的障害とは別の文脈で対応を考えていく必要がある（図 2-5-2）。

次に、障害のあらわれについて。ASD における「社会性」の障害の徴候として、例えば、母親と子どもの目が合わないことが知られている。目が合わないという phenotype には、脳科学的なバックグラウンドがある。ADHD における「注意」の障害の徴候として、例えば学校でクラスのお友達が発表しているときに、目の前に座っている女の子の髪形が気になったり黒板の上に貼ってある紙が気になってしまい、教師の言葉に対する注意が持続しない。教師から見ると、子どもが何も授業を聞いていないように見える。学習障害における「読字」の障害の徴候として、dyslexia（読字障害）では文章を区切ってあげないと、音と意味の 1 対 1 対応の関係が作れず、単語・文を読み解くことができない。

発達障害の子どもの予後はさまざまであるが、社会適応が上手くいけば、学業を重ね、就労していく。実際には、かなり多くのケースで社会不適応がみられ、さらには二次障害と言われるうつ病や不安障害を発症したり、中には虐待をうけたりといったことも少なくない（図 2-5-3）。

とりわけ、自閉症スペクトラムの予後には困難が多い。どんな教科書を見ても、ASD は life-long disability であると記されている。その不適応の形態は多様であるが、深刻である。ライフコースにおいて ASD がそのような損失をもたらすかを調べた米国の研究では、医師が関係するメディカルケア（direct medical）のコスト、保健師・行政が関係するパブリックヘルス（direct nonmedical）のコスト等が示されているが、最も大きな損失は、受け取れるはずの賃金がないという損失と、家族が当事者である自閉症スペクトラム児をケアすることによって生ずる賃金の損失、つまり indirect なコストである。自閉症スペクトラムの成り

立ちに関心が寄せられるのは、ライフステージ早期の介入によって予後を改善し、グラフ上の黒実線下の面積をいかに小さくしていくかが重要だからだともいえる（図 2-5-4）。一人あたりのコストは明らかになったが、その総数は、近年の有病率の報告を参考に 2.5%と想定し、ここに 0～14 歳の若年者人口比 13%をかければ、41 万 5 千人と見積もることができる（図 2-5-5）。

ASD の疑われる子どもに対して、我々は何ができるのか。また、現状の問題点は何か。それを考えるきっかけの一つが身近なところにある。全国のほぼすべての自治体で、母子保健法に基づき 1 歳 6 ヶ月健診が行なわれている。今日、1 歳 6 ヶ月健診は、ASD の子どもを早期発見するための重要な位置づけにある。発表者はこの行政サービスに関与し、相談業務に携わっている。さて、浜松市の場合、1 歳 6 ヶ月健診で約 20%の子どもをフォロー、すなわち、発達の偏倚や遅れを理由に、わずかにでも ASD の可能性のある子どもをスクリーニングし、リストアップすることになる。この中には、身体疾患によって発達が遅延している子どもは少なく、比較的純粋に「発達に心配のあるお子さん」の割合と考えている。1 歳 6 ヶ月健診では、保護者に問診票を配布し、身体発達、行動発達を網羅的に尋ねるが、そのなかに ASD の早期兆候が含まれている。保護者によるチェックの結果、ASD の可能性がある子ども（要フォローの子ども）は「発達支援広場」という集団活動の場に入ることをお勧めする。ここでは、3 ヶ月～半年ぐらいの時間をかけて発達の様子を見ながら、ASD という診断がつく可能性、発達・子育て支援の必要性、保護者の受け入れ態勢などを評価していく。ここで、「要フォロー」とされたご家族のうち、半数超の方が「発達支援広場」に加わる。このうち一部は、実際に支援（療育と呼ばれ、子どもの発達を促進・支援して社会適応を高める教育的介入の総称）を受けることになり、早期発見～早期介入の流れがつながる。しかし、子どもに ASD の可能性が高いのに「発達支援広場」に参加しない家族もいる。ここに第 1 の問題がある。つまり、ASD の可能性、そして支援の必要性が、うまく伝わるとは限らない。さらに、第 2 の問題がある。せっかく早期発見～早期介入の流れができて、療育効果が得られても、学校に入った時点で支援が切れてしまう可能性がある。その一因は行政の壁にもある。入学前の子どもは主に母子保健、時に障害福祉の領域が関わるが、小学校に入る前の就学前健診は教育行政の管轄にあり、それまでに蓄積してきた子どもの様々な情報が全て切れてしまうことがある。ここ 10 年ほど、この行政の壁が問題だと指摘され、様々な施策が実施されてきたが、現状は厳しい（図 2-5-6）。

以上の問題点から、解決すべき課題が導かれる。ASD という診断をどのようにつけていくのか。これについてはさまざまな手法が確立し、全国的にも整備されつつあるが、1～2 歳の子どもをもつ保護者と「診断の可能性」を議論しシェアしていくことの困難がある。そもそも、ASD の診断は「行動学的特性」、つまり客観的な指標を用いた診断ができず、最終的には臨床経験豊富な医師頼みになることも少なくない。また、全国でさまざまな形で行われている早期介入・療育プログラムの効果を実証したデータがほとんどない。つまり、保護者に伝えるべき「ASD の可能性と支援の必要性」を裏付ける客観的・実証的データを積み上げなければならない。また、切れ目のない支援をどのように作り上げていくか。これについては、行政や支援者側のタイミングで考えがちであるが、実際には子どもたちが発達するなかでどのような困難をどんな局面で迎えるのかという視点がより重要であり、このことから、発達のトラジェクトリー（軌跡）をデータ化し、共有して、政策を作っていくことが求められて

いる（図 2-5-7）。

では、確かで信頼に足る早期診断法をどのように確立するか。まず、ASD の早期兆候の確定が必要である。従来のこの領域の研究は後ろ向き研究であった。すなわち、ASD の早期兆候研究の殆どはケースコントロールスタディで、ASD の子どもとそうでないこどもを、例えば 5 歳時点で集め、彼らに対して「昔どのような兆候があったか」を尋ねることで見出していた。この方法には問題がある。すなわち、対象者を 5 歳時点で集めたときに、ASD という診断を担保するような受診行動がそれ以前になければいけないという大きなバイアスがかかってくる。とりわけ ASD は、高い awareness（ASD があるかもしれないという気づき）がなければ受診行動に結びつかず、そのような動機づけをもった保護者でなければ Awareness は持ちえない。したがって、早期兆候を見出すには前向きな研究アプローチ、つまり、一般人口を対象に、診断の有無に関係なく長期に追跡する研究手法のなかで早期兆候を見つけ直すことが重要になってくる（図 2-5-8：旧来の手法を見直して生みだす新しいアプローチ）。さらに、生物学的診断マーカーをきちんと探して客観的な診断法を確立していくことも非常に重要である（図 2-5-8：全く新しいアプローチ）。

この方向性を踏まえた私たちの取り組みを紹介したい。私たちは ASD の早期兆候と生物学的診断マーカーを見出すための、（前向き）出生コホート研究を構築した（浜松母と子の出生コホート研究）。我々のコホート研究のサイズは、1,200 人と小さい。しかし、小さいサイズにしたことには理由がある。まず、ASD の早期兆候が見えてくるまでの 1～3 歳に、実際に子どもたちに会い、評価することが重要である。多くのコホート研究は調査票を発送して回収する手法をとるが、その方法では、時々刻々変化する子どもの発達を詳しく知ることは出来ない。そこで我々は、1、4、6、10、14、18、24、32、40、49 ヶ月の時点で全員に face-to-face の評価を行なっている。現在も継続的に発達の評価を続けている（図 2-5-9）。また、生物学的検体を収集し、生物学的診断マーカー情報を収集する。もちろん、予後としての ASD や ADHD 等を標準的な評価法で把握していく（図 2-5-10）。

このような取り組みを通じて、全く違う早期兆候を見つけることが期待できる。例えば、運動発達の重要性が浮かび上がることで、新たなアルゴリズムを構築できる可能性もある。ただ、現時点では既存のスクリーニングツールに比べてはるかに優れた感度が出ているとは言えない状況である（図 2-5-11）。

さらに、生物学的診断マーカーの新たな探索にも若干の成果が得られている。私たちは子どもがひとの顔のどこを見るか、あるいは何に興味を持って外界を眺めているかを観察することで、ASD の子どもにおいて遅延の生じやすい社会性の発達を客観的に測定できるのではないかと考えた。現在、ASD 早期診断法の一部を構成するものとして開発しているところである。例えば、図 2－5－12 に示した 2 つの画像を子どもに提示した際にどこに着目するかを調べると、ASD のお子さんとそうでないお子さんでは注目する点が異なることが明らかとなった。現時点では、感度 90%で診断ができる可能性があるとみている。また、ADHD 早期診断用のパラダイムの開発も進めている（図 2-5-12）。

さて、ASD の症状が顕在化するのが乳幼児期であることから、ASD 児の発達を胎生期にさかのぼって観察しようという機運はかなり以前からあった。特に、低出生体重が ASD を規定する要因たり得るかについて、これまで多くの研究が行なわれてきた。その示す方向は、低出生体重が ASD に対する特異的で強い危険因子ではないとみるものが主であるが、近年

の大規模疫学研究は、低出生体重が重要な危険因子であることを指摘している。さて、わが国では女性の、特に妊孕期のやせが極めて深刻である。女性のやせは、低出生体重の危険因子であることもよく知られている。したがって、日本における ASD への対応は、とりわけ、女性のやせと低出生体重との関連から考える必要があるかもしれない。また、もし日本においても同様に低出生体重との関連が見出されるならば、公衆衛生的観点からの ASD の予防を考えることも可能かもしれない（図 2-5-13）。同様に、胎生期の子どもの発達を通じて葉酸の重要性が分かるにつれ、葉酸投与による ASD 予防の可能性も検討できるかもしれない（図 2-5-14）。

最後のまとめにかえて。まず、現行の早期診断法を塗り替えるべく、出生コホートを通じた新たな診断アルゴリズムの開発、そして生物学的な診断マーカー探索を行うべきである。また、ASD の危険因子はいずれも胎生期に曝露するもので、そこに着目することで予防的視点を見出すことが期待される。そのほか、療育のエビデンスの蓄積が重要であり、子どもたちの継続的な支援を行なうためには ICT の最大限の活用が求められる（図 2-5-15）。

＜質疑応答＞

【A】統合失調症（schizophrenia）と ASD は何歳で鑑別できるのか。北欧のコホート研究だったと思うが、例えば、母親は 1 歳までに発語が遅い等に気付いている。診断は思春期にならないとできないとしても、かなり早くから症状の一部はあるのではないか。ASD と全く違う病態と考えられているのか。

【土屋】今のところ、例えば 1～2 歳で自閉症スペクトラム障害になる人、統合失調症になる人、について比較した研究はほとんど。統合失調症の早期発見・早期介入が試みられているのは、6 歳～7 歳ぐらいまで。ただし、画像研究では、2～3 歳の MRI 画像から特定の脳部位の解剖学的・機能的異常と、のちの統合失調症発症リスクとの関連が指摘されている。それが、ASD について指摘されている知見と異なるという見解も出始めている。ただし、phenotype だけで 1～2 歳で予測的鑑別を行うのはまだ無理だと思う。

【B】行動学的には、生後 10 ヶ月ぐらいに遡って診断できるとお考えか。また、理論的にはどのくらいまで遡ることができるか。

【土屋】注視点検出に関する最新の Nature 論文を見ると、生後 3 ヶ月で自閉症スペクトラム障害かどうかを区別できたという。注視点は行動学的に観察することに困難のある指標なので、一般の小児科医が診断できるのは、6 ヶ月や 10 ヶ月の運動機能や前言語機能等だろうと考えられる。エビデンスに至らないレベルでは、6 ヶ月の小児発達の様々なマイルストーンの到達が遅れるといった報告もあるため、生後 6 ヶ月頃には診断できるはずである。ただし、発達の速さには個体差があるため、6 ヶ月の時点ですべての ASD 児が間違いなく診断できるということにはならないであろう。

【C】早期発見の意味は、早期介入だと思うが、介入のタイミングが早過ぎても逆にあまり効果が無いと思う。現状、どのくらいの時期迄に見つかると上手く介入できるという目安はあるのか。

【土屋】2 歳と考える。子どもの行動上の問題点が保護者に見えるまでの時間、そして子どもの発達水準に合わせた phenotype の表れ方の多様性等を考慮すると、2 歳頃が一番良く分かってくるだろうし、実際に 2 歳頃から介入を始めると、母親にも効果が目に見えて分かる。

【C】現在、2 歳児健診で見つけようというプロジェクトが始まっているが、2 歳と言うポイントは間違っていないという理解で良いか。
【土屋】そう思う。
【D】現在、コホートで何例の自閉症スペクトラム障害を観察しているのか。
【土屋】800 人中、約 4%である。過剰診断が含まれると考えられる。
【D】そこは気を付けた方が良いかもしれない。次に、バイオマーカーについては何か良い候補はあるか。先行研究ではそれなりに出てきているようだが。
【土屋】臍帯血を探るというやり方があり、現在、解析中である。
【D】血中アミノ酸濃度の色々なプロファイルは言われているが、実際は phenotype がヘテロなのでなかなか再現性が無い。そこを是非精緻にご研究頂き、教えて頂けると有り難い。

図２－５－１

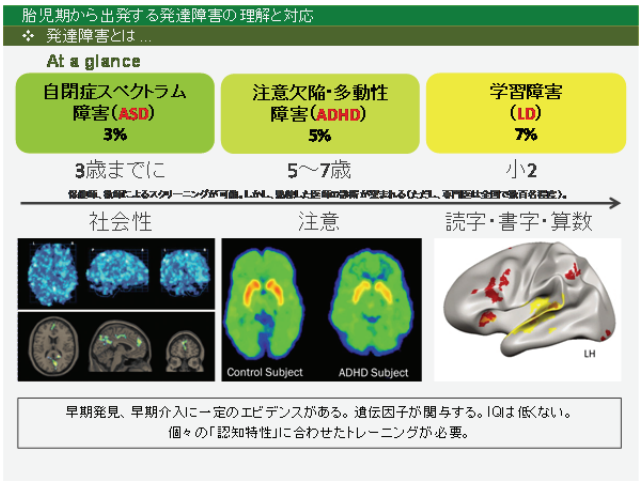


図２－５－２

図２－５－３

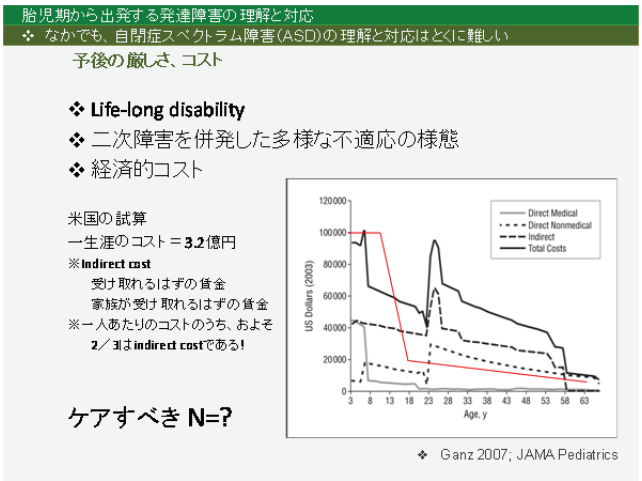


図２－５－４

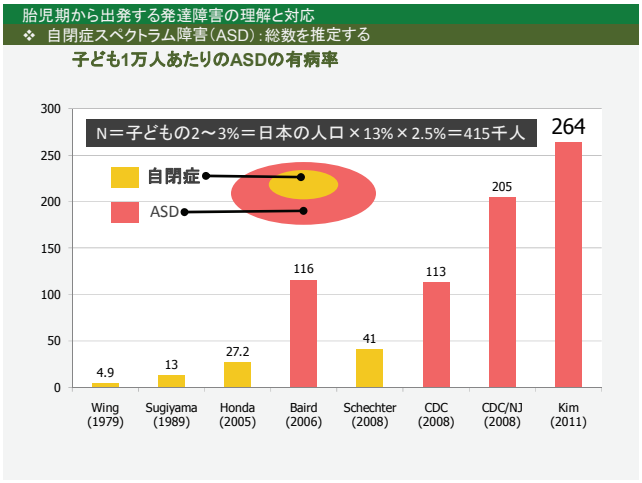


図２－５－５

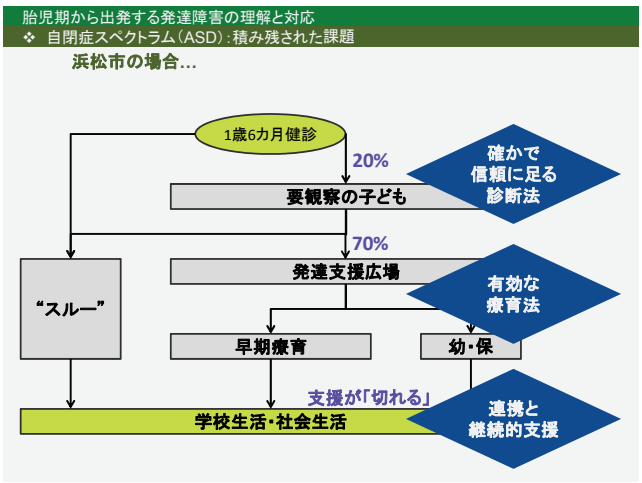


図２－５－６

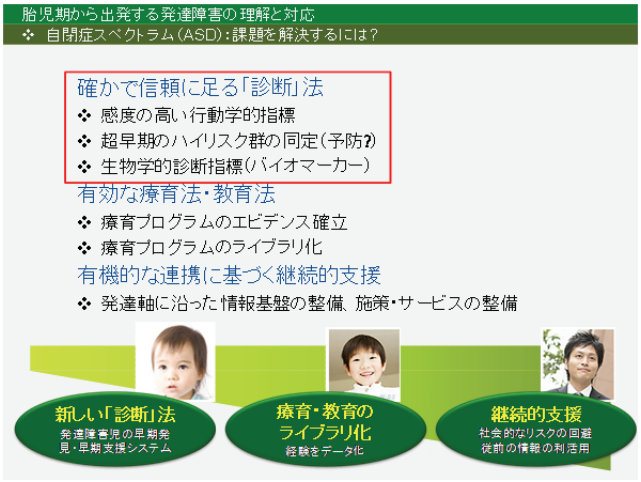


図２－５－７

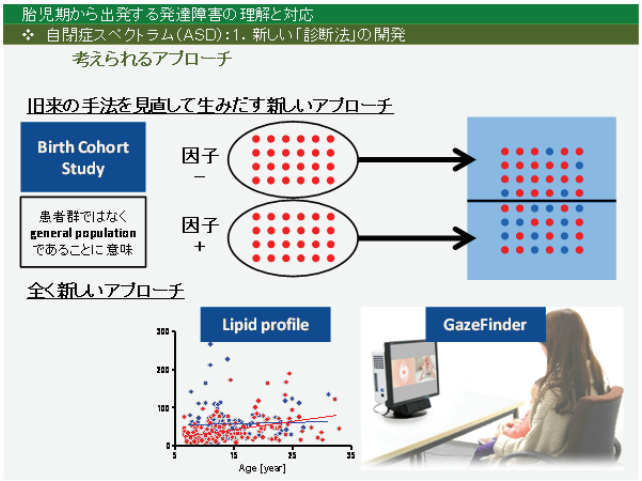


図２－５－８

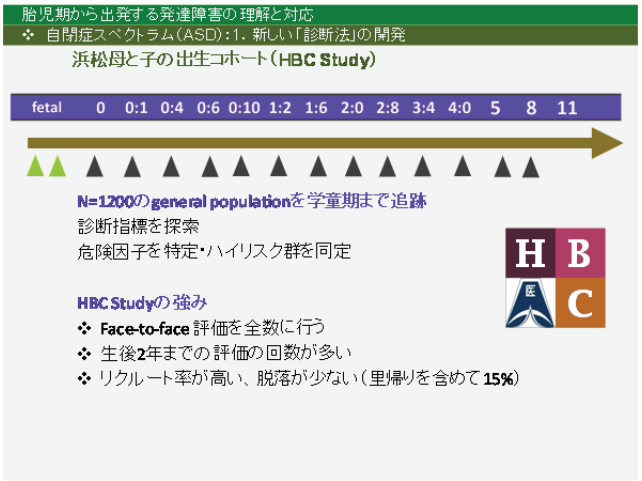


図２－５－９

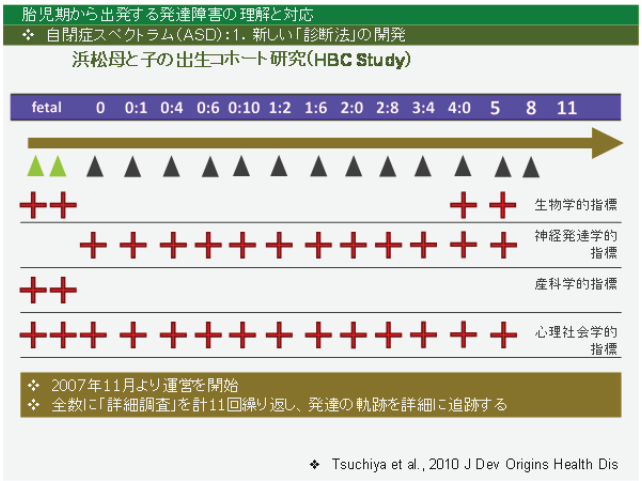


図２－５－10

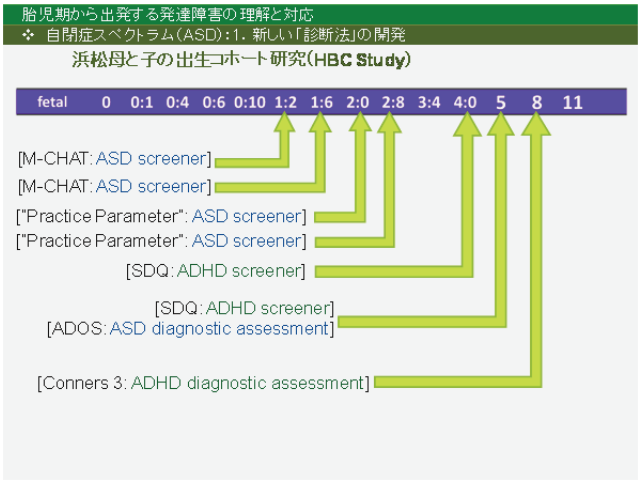


図２－５－11

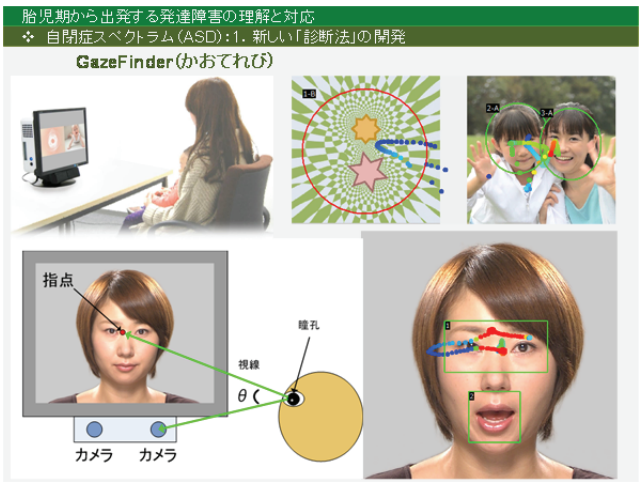


図２－５－12

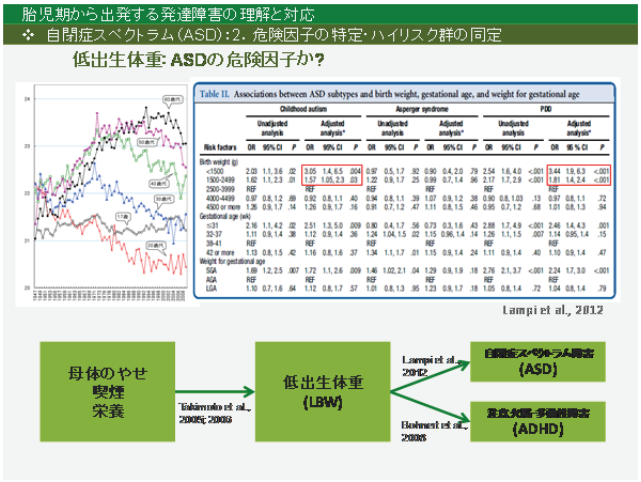


図２－５－13

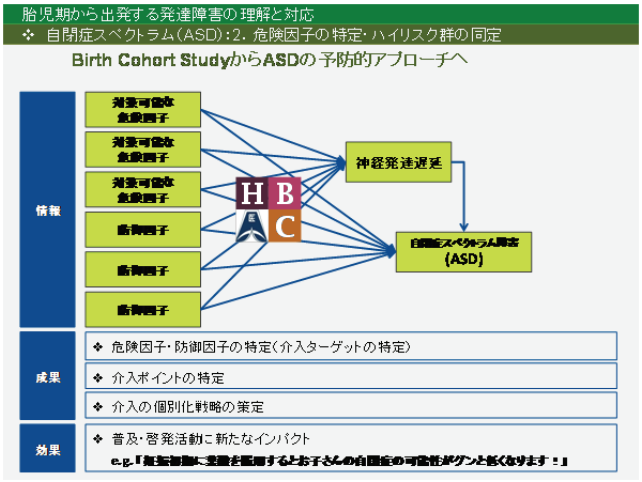


図２－５－14

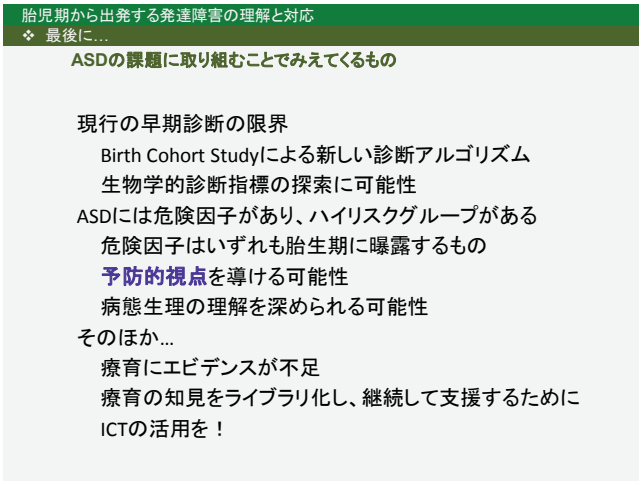


図２－５－15

２－６　「胎児関連バンク、胎盤のエピジェネティクス」
秉健一郎部長（国立成育医療研究センター研究所周産期病態研究部）

本日は、胎児関連バンクや胎盤のエピジェネティクスについてお話しする（図 2-6-1）。

ご存知の通り、動物実験やモデル生物では、子宮内の環境とエピジェネティクスな影響について非常に多くのデータが出ている。ヒトの場合はどうしても、臍帯血や胎盤、もしくは脳や臓器を直接調べられないという限界があるが、栄養状態や内分泌攪乱物質は勿論のこと、心理的ストレスのようなものも赤ちゃんの臍帯血や胎盤に影響を与えるというデータも少し出ている（図 2-6-2）。

ゲノムインプリンティングについて簡単にご説明する。哺乳類が正常に発生するときに、精子と卵子が 1 個ずつ必要である。その理由は、精子から受け取った父親由来の染色体、母親由来の染色体の上には同じ遺伝子が同じ数だけ乗っているのだが、その一部の化学的な修飾が、この場合は DNA のメチル化が鏡像関係になっており、母親から遺伝子 A が、父親から遺伝子 B が厳密に 1 個ずつ発現するということが非常に重要である。こういった遺伝子は、合計 200～300 個あると推測されている。実験的に、雄核発生胚（父ゲノム 2 倍体）、或いは雌性発生胚を作ると、これらは染色体数や遺伝子数には全く何も異常はないものの、エピジェネティックなマーキングがちょうど逆のところにあり、遺伝子の発現状態が大きく乱れてしまい、表現型としてもちょうど鏡像関係で、雄核発生は胎盤が非常に大きくなり、雌性発生は胎盤が非常に矮小になる。ヒトの病気としては胞状奇胎といい、雄核発生の場合は胎児成分が全く認められない。その逆に、卵巣奇形腫という病気では、三胚葉由来の全ての組織に分化するものの胎盤成分を一切認めないということになる。モデル生物とヒトで全く同じ現象が起こることがわかっている（図 2-6-3）。

我々は以前、ゲノムインプリンティングを系統的に失うような Dnmt3L という遺伝子をノックアウトしたマウスを作製したところ、雄は無精子症になり、雌は卵子は正常にできて受精するものの胎盤がうまくできずにすべてが不育症になることがわかっている（図 2-6-4）。

このことは、進化生物学的なストーリーにも合う。哺乳類の中でも、胎盤を持たず卵を産むカモノハシのような動物にはこのようなシステムがない。一方、未熟ながらも胎盤を持つコアラやカンガルーなどの有袋類は、ゲノムインプリンティングのようなエピジェネティックなシステムが獲得されており、このことが胎盤の進化のドライビングフォースになっていると言われている（図 2-6-5）。

実際にそのことをヒトの症例で調べるために、我々は独自に、先程申し上げたようなインプリンティングを受けている領域を選び出し、そこのメチル化状態を低出生体重児の胎盤で調べたところ、一部に異常を示す型が見つかった。本日詳細は割愛するが、ある発生異常と同様の異常が、胎盤だけに見つかった。この発生異常は、胎児発育不全（FGR）が必発だが、我々が調べたこの症例は小さい以外に特に異常が無かった。何故なら、胎盤だけが同症と同じような状態になっているからという説明がつくような症例が見つかっている。実際、小さい赤ちゃんという状態の説明が可能な、そんなエピジェネティックな異常がいくつか見つかりつつある。

発生過程でどのようにメチル化状態が変化するかについてまとめた。本日は詳細を割愛するが、どのように変化するかが分かっている状態と照らし合わせると、先ほど見つけたような異常は胚盤胞が子宮に着床する前後の辺りに何らかの発症起源があり、最終的に赤ちゃん

本人には異常がなく、胎盤だけに異常が起こって赤ちゃんが小さくなったのだろうということが明らかになった。

そうすると次に考えられるのは、初期胚の段階ではエピジェネティックな変異が起こりやすいのかどうか。先ほど小さい赤ちゃんの研究について申し上げたが、小さくない赤ちゃんや、正常な出生体重の赤ちゃんでも母親の体重増加で分類して、胎盤のメチル化状態がどの程度乱れているかを全体的に調べると、痩せ気味の母親とか体重が増加し過ぎた母親から生まれた場合は、子どもの体重に特に異常は無くても、少なくとも胎盤の DNA のメチル化状態は揺らぎと言うか、異常値を示す割合が高い傾向にあるようで、現在研究を進めている。

先程、初期胚で異常が起こりやすいのではないかと申し上げたが、皆さんが心配されているのが、生殖補助医療技術を受けて生まれたお子さんにインプリンティング異常症、メチル化の異常などが多くなるのではないか、という懸念がある。現時点で、どういった根拠でそれが言われているのかというと、インプリンティング異常症例を沢山集めたケースシリーズ研究で、生殖補助医療技術による出生児が沢山いるので不気味だ、と言うのが一番の根拠である。一方で、コホート研究では明確な因果関係を示すには至っていない。Angelman 症候群というインプリンティング疾患があるが、その厳密なケースコントロール研究では、妊娠しにくかった無治療群でも顕微受精の方と同様の相対危険度があるということで、もともと妊娠しにくい方々の配偶子にそういった異常の頻度が高い可能性がある。いずれにせよ、我々も少し調べてみたが、もし本当に胚操作で医原性のメチル化異常、変異が起こるのであれば、インプリンティングのような胎盤と胎児の発生・分化で非常に重要なところは流産などで淘汰される可能性がある（図 2-6-6）。

今後は、発生過程でのエピジェネティックな修飾の生物学的意義を十分考慮し、生殖補助医療技術の影響を検証していく必要があろう。

研究を進めていく上で、標準地の情報は重要である。JST の CREST の支援を受け、1,000 エピゲノムといって、1,000 種類の臓器の網羅的なエピゲノム情報をデポジットするデータベースを構築しようという取り組みがあり、ここで標準値が固まってくると、先程のような解析でも、断定的にそれが異常である／でないなどと言えるようになるのではないかと考えている（図 2-6-7）。

最後に、我々が行なっているバンク事業について。1 つはナショナルセンターバイオバンクネットワークである。これは、6 つの国立高度専門医療センターが一緒になり、各センターが有する特徴的な疾患群のものを、バーチャルに中央データベースにカタログデータベースを渡し、どこにどういったサンプルがあるかをワンストップで外部からの問い合わせに対しお答えできるようなシステムを現在構築している（図 2-6-8）。

国立成育医療センターのバイオバンクについて詳しく説明する。難治性の成育疾患や周産期疾患、早産、妊娠高血圧症候群、そして先程佐川先生がご紹介されたような妊娠糖尿病、などの疾患群などを集める。難治性疾患の場合は iPS 細胞を作製し、現実的に再現不可能な臓器の疾患モデルとすることと、そういった周産期疾患の方々の主に臍帯血や胎盤を回収し、エクソーム解析やエピゲノミクス解析を続けていく。今後は当然ながら、先程申し上げた 6 つのセンターによるセントラルバンクだけでなく、東北メディカル・メガバンク、バイオバンクジャパン、エコチルなどとも連携する、という事については様々なところから指摘されており、実際そのように連携しながら、より重要な研究を進めていくような準備が進んでいるところだと理解している（図 2-6-9）。

例えば成果の１つとして、正常な分娩集団のデータというのが実はあまり無いため、そういったものを実際にデータベースでご活用いただけるのではないかと考えている（図 2-6-10）。

最後にまとめる。環境に起因して胎児にエピジェネティックな変化が起こることが示唆されている。また、環境に起因することかは分からないが、ヒトの胎児発育異常の一部に、実際に未知のエピジェネティックな異常が実際に存在している。ただ、そのエピジェネティックな解析を行うときに、結局ジェネティックな背景ももちろん影響することから、日本人集団で研究を進めることは必須である。今後、各バイオバンクの特徴を、疾患を多く保有しているところ、とにかく検体数が多いところ、出生前の情報が非常に良く取れているところ、などと各々の特徴を生かした連携が、研究者の立場からも期待される（図 2-6-11）。

＜質疑応答＞

【A】45 万カ所のメチル化をご覧になった研究について、結局、体外受精をした人とそうでない人とで特異的なメチル化の部位を特定することはできなかったということか。

【秦】その通りである。

【B】胎盤について、例えば環境との影響を見る場合、環境の測定はどのように行なうのか。

【秦】非常に重要なポイントである。直近で関心があるのは栄養状態であるが、私の理解では、栄養状態の最も正確な評価は、24 時間以内の対面聞き取り調査である。仕方がないので我々は妊娠中の体重増加を見ることで対応したが、もしメディカル・メガバンクやエコチルなど、きちんとした栄養状態を含めた調査結果が存在するデータは今後非常に重要だと考えている。

【B】例えば臍帯血中の何かを測定し、それを胎児期の曝露の指標とするものもあるのか。エコチルはそれをやろうとしているのだが。

【秦】例えばアミノ酸や IGF の測定などは、補足的な分子生物学的マーカーとして可能だと思う。

【C】胎盤のメチル化は、非常に個人差が大きいと聞いたが、胎児の組織との関係について、調べるのは難しいかもしれないが、何か知見はあるのか。

【秦】そこがエピジェネティクス関係でいつもご指摘いただくところである。標的臓器とどれだけ相関しているかというのは、今後機会を得て、非常に貴重な検体で発生初期のものなどが得られた場合に、少しずつデータが蓄積することを期待するしか、今のところない。

【D】スタンフォード大学などで、Personalized Epigenomic Signatures という概念が出てきているが、実際、臍帯血などで変化が確実に起こるのは、インプリンティング遺伝子のみではないかと思うが如何か。そういった概念が今後発展していく可能性はあるのか。

【秦】インプリンティング遺伝子が非常に調べやすいやすいのは、0%、50%、100%、理論的にその 3 つしかとり得ないもので、中間値がないとところにある。また、先程申し上げた通り、現在はエピジェネティックな状態での正常値が分かっていない状態であるが、今後かなりの数のそういった情報が蓄積されると、臍帯血をある時期にとって、それが正常か異常を判定できるようになると思う。現在はそういった標準値のデータが非常に少ないので、インプリンティング遺伝子しかできないというより、研究しやすい、と言うのが現状だと思う。

胎児関連バンク、胎盤のエピジェネティクス

国立成育医療研究センター研究所
周産期病態研究部
秦健一郎

図２－６－１

子宮内環境と胎児のエピジェネティックな変化

子宮内環境	組織	DNAメチル化の変化	参照論文
食事/栄養			
オランダ飢餓	末梢血	複数のimprinted genesのDNAメチル化変化あり;性差あり	Tobi et al. 2009
微量栄養素補給	臍帯血	*IGF2* receptorと*MEG3*, 2ヶ所のimprinted genesのDNAメチル化変化あり	Cooper et al. 2012
葉酸とビタミンB12	臍帯血	母体ビタミンB12濃度の増加に伴い、IGF2 promoter 3の低DNAメチル化	Ba et al. 2011
葉酸とビタミンB12	臍帯血	母体ビタミンB12濃度とゲノム全域DNAメチル化状態の相関 臍帯血ビタミンB12濃度と*IGF2 binding protein* 3 のDNAメチル化の相関	McKay et al. 2012
葉酸補給	臍帯血	臍帯血ホモシステイン（葉酸代謝産物）濃度とLINE1 DNAメチル化の相関 臍帯血葉酸濃度と母体の葉酸補給量とは関連なし	Fryer et al. 2009
葉酸補給	臍帯血	葉酸補給により*H19* imprinted DMRのメチル化の減少(男児増強)	Hoyo et al. 2011
メチル基供与体	臍帯血	母体のメチル基供与体摂取量とLINE1 DNAメチル化に関連なし	Boeke et al. 2012
心理的ストレス			
母体のうつ	臍帯血	グルココルチコイド受容体(*NR3C1*) promoter exon 1Fの高DNAメチル化増加	Oberlander et al. 2008
母体へのDV	末梢血	成人期の*NR3C1* promoter exon 1Fの高DNAメチル化	Radtke et al. 2011
内分泌かく乱物質			
排気ガス汚染物質	臍帯血	ゲノム全域の低DNAメチル化	Herbstman et al. 2012
排気ガス汚染物質	臍帯血	*ACSL3* promoterの高DNAメチル化	Perera et al. 2009
抗てんかん薬（バルプロ酸）	臍帯血と胎盤	ゲノム全域の低DNAメチル化と特異的な箇所の変化	Smith et al. 2012

Hogg K. et al. *Clin Pharmacol Ther*. 2012 ;92:716-26 より改変引用

図２－６－２

ゲノムインプリンティングの破綻と発生異常

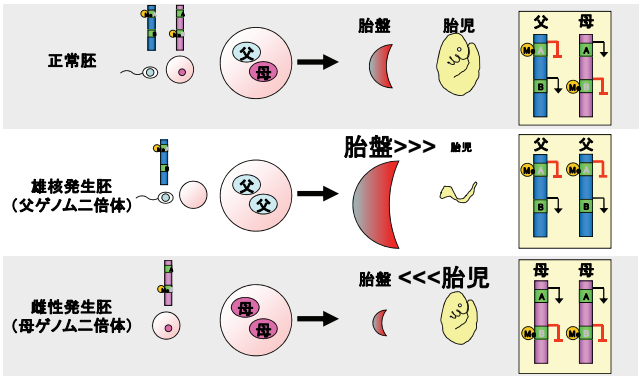


図２－６－３

インプリンティング破綻と生殖・発生異常

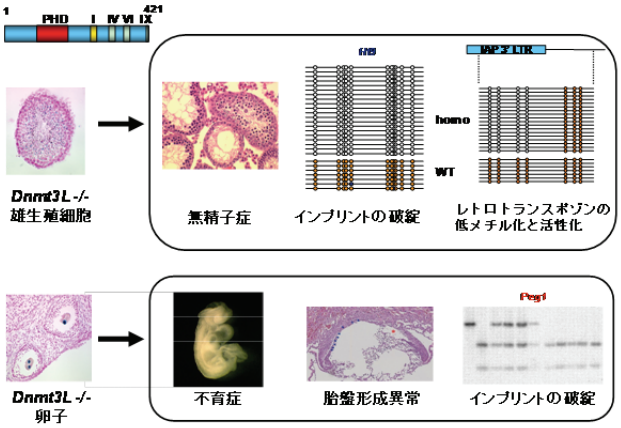


図２－６－４

DNAメチル化・ゲノムインプリンティングは胎盤の進化に関与している

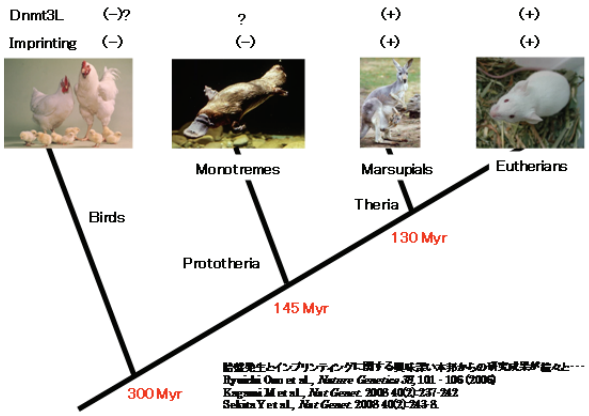


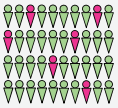
図２－６－５

生殖補助医療技術（ART）は先天奇形症候群の誘因となるか？

インプリンティング異常症の一部は、DNAメチル化異常に起因する.
モデル生物では、胚操作よってDNAメチル化が変化する.

↓

ART（胚操作、体外培養）が、医原性のDNAメチル化異常を引き起こす？



- **インプリンティング異常症例を集めてみると、ART出生児がたくさん含まれている（5–10%、通常の5倍程度）.**

その一方で、

- **コホート研究では明確な因果関係を示すに至らず.**
- **Angelman症候群79症例のケース・コントロール研究では、妊娠しにくかった無治療群も、顕微授精群と同様の相対危険度であった.（Ludwig, 2005）**

仮説：
胚操作により医原性DNAメチル化変化が起こるのであれば、インプリンティング遺伝子以外のメチル化変化の方が、流産等で淘汰されずに検出しやすい.

図２－６－６

進行中のヒトエピゲノムプロジェクト

図２－６－７

ナショナルセンターバイオバンクネットワークの概要

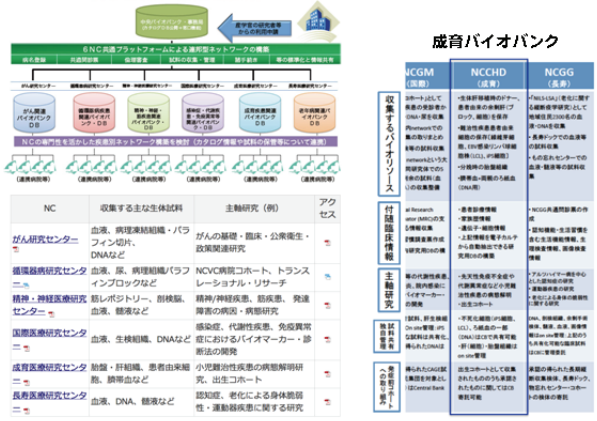


図２－６－８

成育バイオバンクの概要と期待される成果

図２－６－９

日本人「正常」分娩集団の遺伝背景

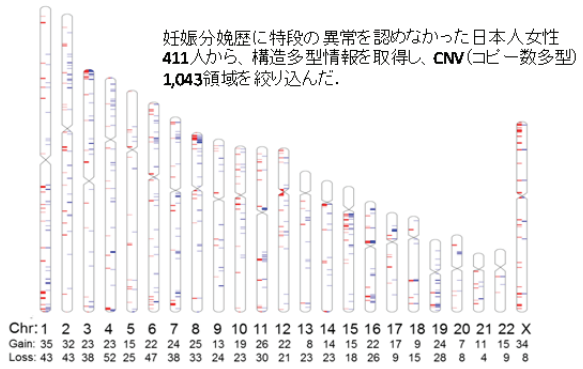


図２－６－10

まとめ

- 環境に起因して胎児のエピジェネティックな変化が起こることが示唆されている.
- 原因不明の胎児発育異常の一部に、未知のエピジェネティックな異常が実際に存在する.
- ジェネティックな背景は、エピジェネティックな解析結果に影響するので、日本人集団で研究を進めることが重要.
- 各バイオバンクの特長を生かした連携が期待される.

図２－６－11

２－７　「DOHaD の生物学的基盤としてのエピジェネティクス」
久保田健夫教授（山梨大学大学院医学工学総合研究部環境遺伝医学講座）

本日のテーマのエピゲノムが胎児期のリスク指標になるかどうかはこれからの議論だが、より健康に育つための指標になると考えている（図 2-7-1、2）。

エピゲノムの本体は、DNA やヒストン上の化学修飾で、遺伝子のオン・オフを決めるものであり、可逆性がある。エピゲノムは環境で変化するが原理的にもとに戻せることから、治療可能なゲノム上のマーカーであるとも考えられる（図 2-7-3）。

遺伝子配列の変異によって遺伝病が起こるが、遺伝子配列はそのままで化学修飾によってオン・オフが決まって病気になるものがエピジェネティクス病である（図 2-7-4、5）。

エピジェネティクスは正常な発生分化過程で重要なものである。例えば神経幹細胞が脳細胞に分化する際、メチル化の有無によって神経細胞やグリア細胞になったり、造血幹細胞は一定数増殖すると脱メチル化されて増殖が止まるが、生後に異常なメチル化が起こると増殖が再開し白血病になること、などは以前から知られていた（図 2-7-6、7）。

細胞内には核、染色体、DNA がある。ヒトの遺伝子は約 2 万個あるが、細胞の種類や時期によってオン・オフが調節されており、その仕組みがエピゲノムである。エピゲノムには、DNA の修飾もあれば、DNA が巻き付くヒストンたんぱく質の修飾もある（図 2-7-8、9、10、11）。

遺伝子のスイッチ領域の DNA がメチル化され、それを認識するたんぱく質が結合し、他のたんぱく質が呼び寄せられることによってヒストンが閉じ、転写因子が結合できなくなってオフになる。例えばそういった仕組みで、エピジェネティクス病となる（図 2-7-12、13、14）

そういったタイプの病気で最初に明らかになってきたのが、先程秦先生がご紹介されたゲノム刷り込み遺伝子の異常症である。ゲノム刷り込み現象が予測された背景には、男性であれば精子の中で母親由来のメチル化が消去され、女性であれば卵巣内の卵子形成過程で父親由来の情報を消去され、次世代につながっていくが、この消去という考え方が遺伝子配列の変化で説明できず、エピジェネティクスと言う考え方が導入された。現在では、希少疾患のみならず、糖尿病のようなメジャー疾患にも関与していると言われている（図 2-7-15、16、17）。

ここから、DOHaD について説明する。日本では、低出生体重児と軽度発達障害児が急増している。世界では低出生体重児が減少しているのに対し、わが国だけ約 30 年前から増加し続けている（図 2-7-18）。

DNA のメチル化に必要な葉酸が不足している女性がわが国には多く、その血中濃度も低い方が多い。その結果、二分脊椎症（葉酸不足性疾患）が増えているのもわが国の特徴である。

疫学調査から、低栄養に曝された胎児が、生活習慣病、精神疾患を多く発症したことは、既に他の先生が仰った通りである。この事象の生物学的メカニズムとして考えられるのがエピジェネティクスである。動物実験の結果であるが、妊娠中に過度なダイエットを行なった場合は、肝臓の PPARαやγなどの代謝関係遺伝子、俗に倹約遺伝子と呼ばれているものがオンとなり、出生後の厳しい栄養環境下でも生存できるよう、必要に迫られてオンになる。

このこと自体は不健康なことではないが、現在のわが国は飽食の社会であり、生まれた後もそのまま低栄養環境で育つことは期待しづらい。従って、その不適応によって肥満や糖尿病になるということが想定されている。そして、このオン・オフはエピジェネティックな変化であると想定されている。なお、実際にヒトの肝臓で調べたデータは無いが、オランダの飢餓の世代の血液を後で調べたところ、メチル化変異があったなどのデータは若干存在する（図 2-7-19、20）。

わが国全体、或いは米国や韓国などでも軽度発達障害が増加しているとの報告がある。増加の背景としては、診断が徹底されたことや、給付金・学校の体制整備などが進んできたこともあると考えられるが、それ以上に増加していると感じている現場の印象が多いのも事実。もしそうならば、何らかの社会環境が脳にエピジェネティックな影響を与え、遺伝子の機能を変化させ、最終的に大きな異常を起こすことも想定される。発達障害は、遺伝と環境の両方で決まってくるのではないかと思う（図 2-7-21、22、23）。

胎生期の低栄養環境のみならず、薬物、環境化学物質、あるいは精神ストレスなどの環境要因が DNA の修飾を変化させ、遺伝子のスイッチのオフ・オンを切り替えるという知見は多く得られている（図 2-7-24、25）。

50 年前にカナダのグループの知見を報告したい。生後 1 週間、可愛がられた子供のラットと世話をされなかった子供のラットの、海馬のストレス耐性遺伝子の発現を見たところ、世話をされないと、この耐性遺伝子にメチル化が起こり、機能が低下することが明らかになった。がんなどでは、何十年もかかってメチル化が起こると知られていたが、僅か 1 週間でエピジェネティクスが変わるというのは、この例が最初の報告で、その後、短期の環境変化とエピジェネティクス変化の関係についての報告が多く出た。しかも、このエピジェネティクスの変化が速やかに元通りになるならば問題無いが、実際には一生その状態が続く。日本で言うところの「三つ子の魂百まで」の科学的理解になったとも言える（図 2-7-26）。

ヒトを対象とした知見は、特に脳と関係するものについては少ないのが現状である。ただ、一卵性双生児を調べると、若い双子よりも高齢な双子の方がエピゲノムの差が大きいことから、間接的ではあるが、環境によってヒトでもエピゲノムが変わることが示唆されている。私たちは、重症度の異なるレット症候群の一卵性双生児のエピゲノム、ゲノムの差異について調べた。結論から言うと、次世代シークエンサーを用いても DNA 配列の差異は見いだせず、エピゲノムについて 45 万ヶ所を調べたところ差異が見出された（図 2-7-27、28、29、30）。

様々な環境要因がエピゲノムを変化させることで、配偶子形成過程では例えばエピジェネティクス病などにつながり、胎児期では肥満や糖尿病など、幼少期では発達障害や精神疾患など、成人期であればがんなどにつながる、と言える（図 2-7-31）。

環境要因で変化するならば、元に戻せるではないか、とも期待できる。昔からよく使われてきた三環系抗うつ薬のイミプラミンをモデルマウスに投与すると、ヒストン修飾が改善し回復する。医薬品だけではなく、栄養素についても知見があり、例えばローヤルゼリーは DNA のメチル化を全般的に低下させることで、働きバチが後天的に女王バチになるとの報告がある。栄養素について、最も言われているのが葉酸である。葉酸は DNA メチル化の基質である。胎生期に低栄養に曝されたラットは DNA のメチル化が低下すると申し上げたが、葉酸を補充するとメチル化状態は改善され、肝臓の倹約遺伝子は発現状態に戻るとの報告も

ある（図 2-7-32、33、34、35）。

近年､エピゲノムの解析ツールが充実してきたことで､多くのことが明らかになっている。これまで、世代が変わるとエピジェネティックな修飾は消去されると信じられてきたが、実は完全には消去できておらず、次世代にエピゲノムが伝達すると考えられ始めている。先程申し上げた、世話をされなかった子供のマウスでは、精子にエピゲノム異常が起こりるが、正常な雌と交配しても、次世代、更に次世代と三世代にわたってエピゲノムの異常、そして行動異常が繰り返される。しかし、エピゲノムの異常であれば適正な環境や栄養、あるいは薬の投与によってそれが阻止できるのではないか、とも期待している（図 2-7-36、37）。

環境ストレスが脳や身体、肝臓などにエピゲノムの刻印をもたらす。それを早期に適切に検出し、必要な治療などを実施し、先制医療が実現することが期待される。夢のような話ではあるが脳画像でエピゲノムが見えればという期待もある｡また､私たちも参加しているが、エピゲノム創薬が実現し、できるだけ早く治療したいと考えている（図 2-7-38）。

最後に、“迷惑な進化-病気の遺伝子はどこから来たのか-”の一節を紹介したい。「エピジェネティクスはひょっとすると、人間の健康管理の概念をまったく新しいものに書き換えてしまうかもしれないのだ。DNA の配列は運命だが、修正可能な運命だ。」（図 2-7-39）

＜質疑応答＞

【A】ゲノムは不可逆でエピゲノムはある程度可逆的だと伺ったが、DOHaD ではエピゲノムが記憶されるというコンセプトが重要だと思う。エピゲノムの中で、記憶されるものとされないものの違いは何か。

【久保田】そういった理解は日進月歩で進んでいるが、米国のグループの知見などを見る限り、CPG が配列に依存するところも多分にあると思われる。質問の趣旨と異なるが、可逆性の高い時期とそうでない時期があるだろう。胎生期や生後直後は変わりやすい。しかし私ぐらいの年齢になるとなかなか変わらない。従って、先制医療でできるだけ早期に改善していくことが重要であろう。

【B】遺伝要因と環境要因は間違いなく相互作用していると思うが、環境要因が遺伝的な要因に影響を与えてエピジェネティックな変化として表現型に出てくる割合、或いはエピジェネティックナ変化を伴わない割合、或いは環境そのものである割合、などはどの程度か。

【久保田】その答えは、まだ誰も見出せていないだろう。現在は、環境がどの程度エピジェネティクスを変化させるのか、について知見を積み重ねている段階である。

【B】疾患毎に何がどのように寄与しているのかを考え、エピジェネティックなアプローチが早いのか、或いはゲノムや環境に注目した方が早いのか。そういった戦略を見出せると良い。

【C】一卵性双生児の疾患発症と、年齢に対する発症率の相関を見たデータが存在する。例えば乳がんは遺伝性のものはほぼ 10%（≒BRCA1/2 の割合）となると、残りの 9 割は、生活習慣などの環境要因。その割合は疾患によって大きく違うが、遺伝的背景は 50%かなり下のケースが多いということは、エピジェネティクスの影響は小さくなく、遺伝的な背景を持っていても発症を抑制できる可能性はある。

【B】エピジェネティックな変化が関与している寄与割合をお伺いしたい。

【C】疫学データでは、少なくとも遺伝子だけでは全てが決まっていないと明らかになって

いる。環境要因によって即時応答的にレスポンスする部分と、そうではなくて持続的に記憶していく部分があることから、やはりそういった「記憶」の概念を取り入れた研究を行なっていくことが重要と考えられる。

【久保田】これまでは、各研究者の好きな遺伝子のエピゲノムだけ見ていたため、環境要因の受け皿としてのエピゲノム解析図が未整備だった。今後の解析技術の進歩などによって、環境がどの程度関与するのかなどが明らかになるのではないか。東北メディカル・メガバンクでもご検討頂きたい。

図２－７－１

発表の要旨

1）エピジェネティクスとは

2）エピジェネティクス異常症

3）環境エピゲノム変化（DOHaD）

4）環境獲得形質の遺伝と先制医療

図２－７－２

エピジェネティクスとは

1）その本体はDNAやヒストン上の化学修飾

2）遺伝子のON/OFFを決めるメカニズム

3）可逆性がある（DNA配列との違う）

4）可変性がある（環境で変化する）

5）環境で変化するが原理的には元に戻せる

図２－７－３

遺伝医学

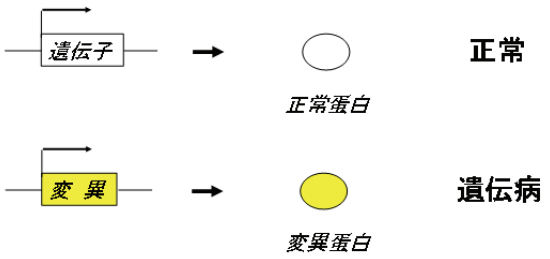


図２－７－４

エピジェネティクス医学

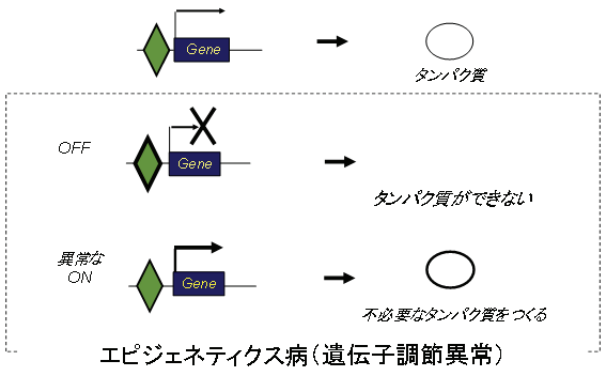


図２－７－５

発生分化過程のエピゲノム変化

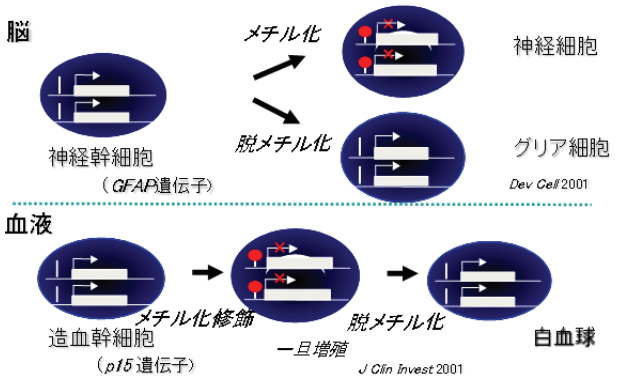


図２－７－６

発生分化過程のエピゲノム変化

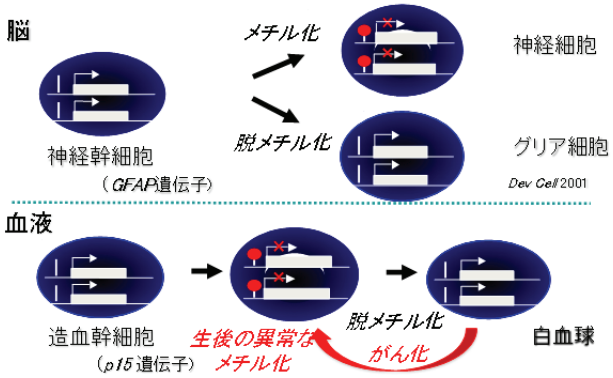


図２－７－７

ゲノム（染色体DNAの総和）

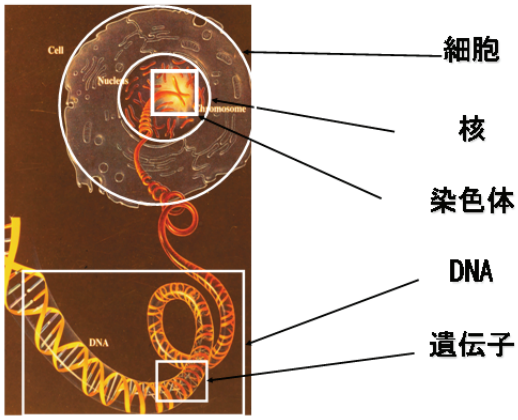


図２－７－８

エピゲノム（染色体DNA修飾の総和）

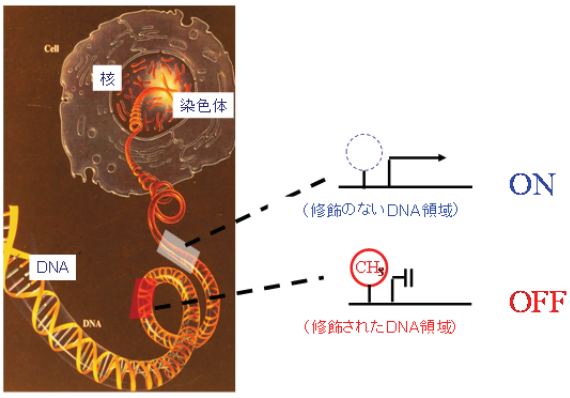


図２－７－９

エピジェネティクスの2つの要素

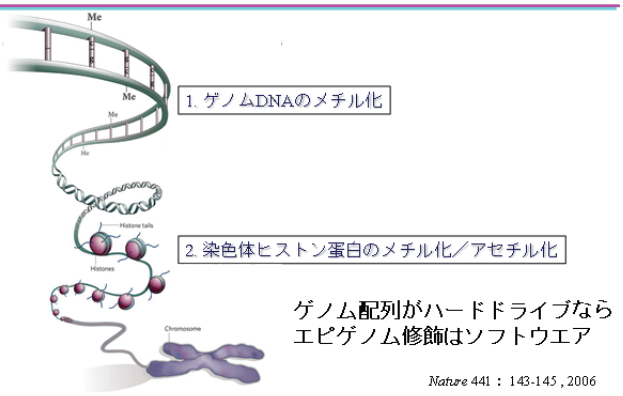


図２－７－10

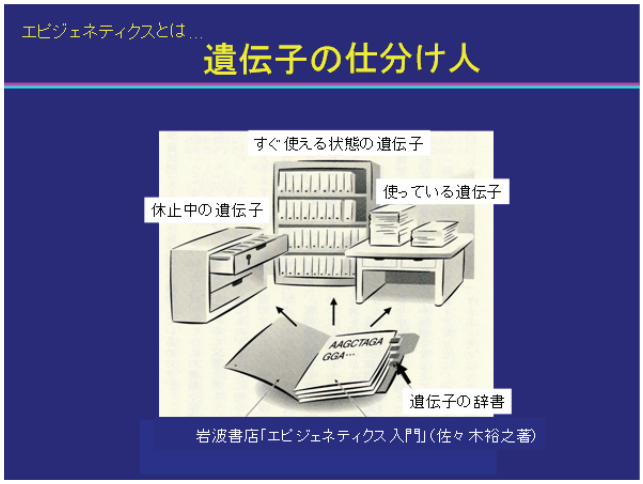


図２－７－11

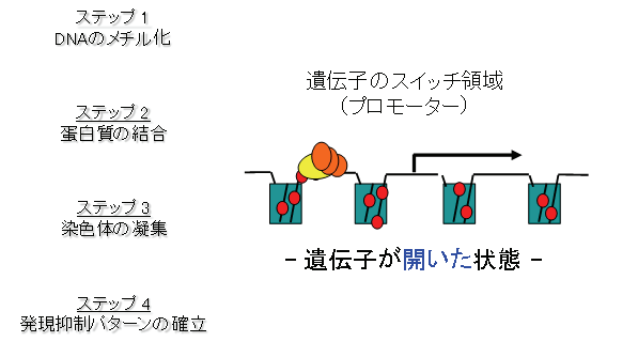


図２－７－12

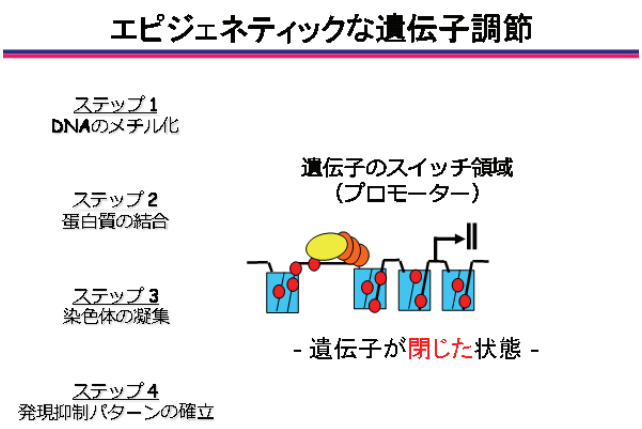


図２－７－13

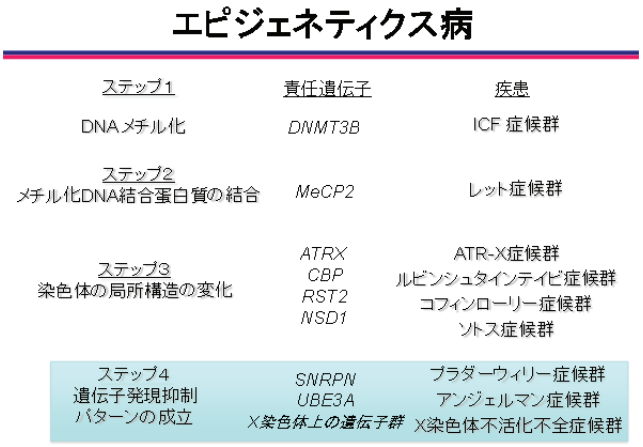


図２－７－14

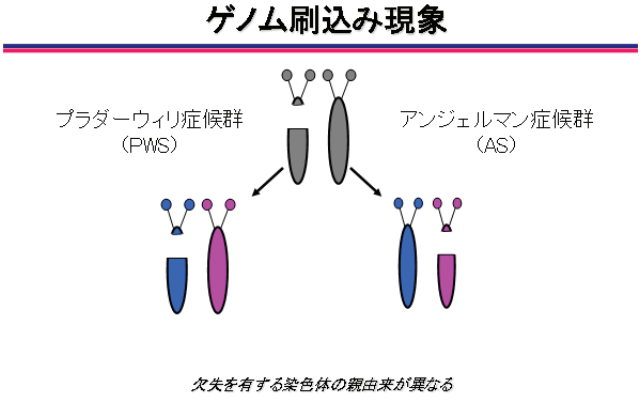


図２－７－15

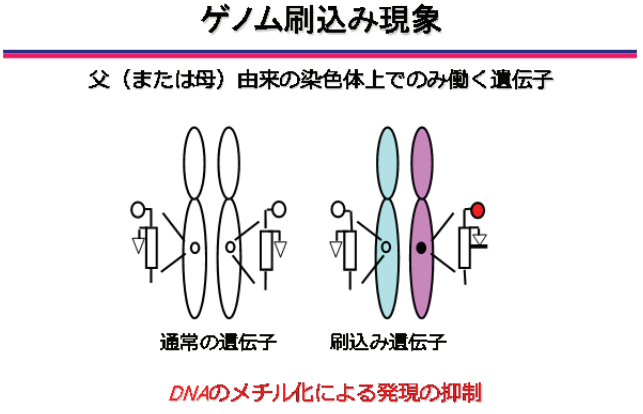


図２－７－16

ゲノム刷込み現象
-エピジェネティクス修飾の完全消去-

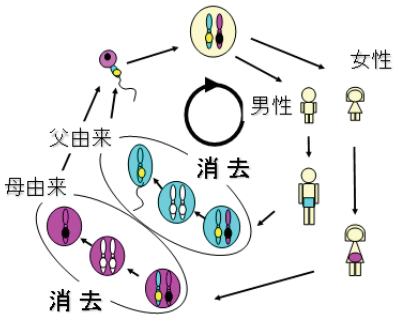


図２－７－17

エピジェネティクスの社会背景

小児医療をめぐるわが国の社会現象

- 現在、わが国では「低出生体重児」が急増中

- 現在、わが国では「軽度発達障害児」が急増中

図２－７－18

胎生期低栄養の世代のゆくえ

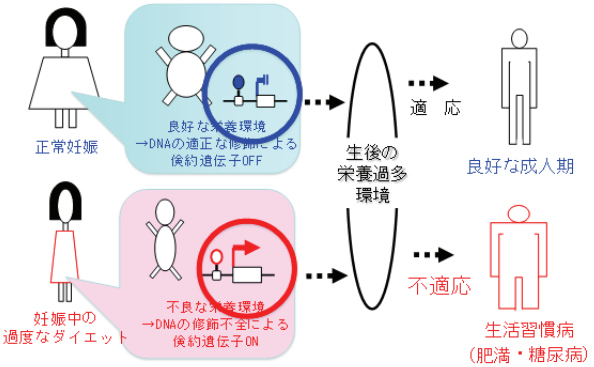
【オランダ】
1944年の冬の飢餓
↓
飢餓の出生世代は
前後の世代より肥満率が高かった
↓
生活習慣病の増加

【中国】
1960年代の飢饉
↓
飢饉の出生世代は
前後の世代より精神疾患率が高かった
↓
精神疾患の増加

「成人病の胎児期発症」
その生物学的メカニズムは？

図２－７－19

成人病の胎児期発症（DOHaD）



この現象の生物学的基盤が「エピジェネティクス」

図２－７－20

急増の要因

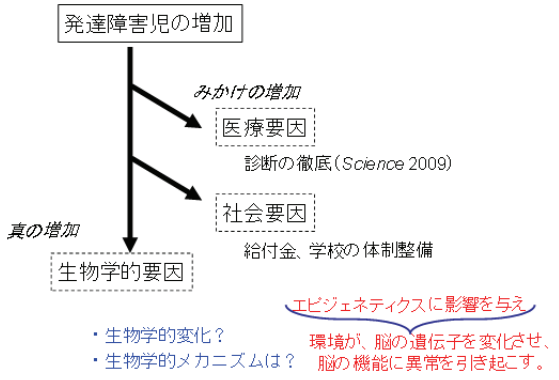


図２－７－21

病気をめぐる遺伝と環境

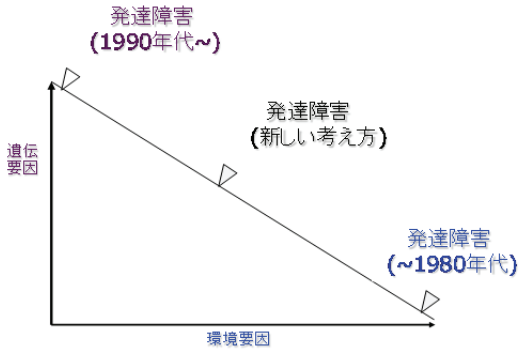


図２－７－22

病気をめぐる遺伝と環境

これまでの考え方

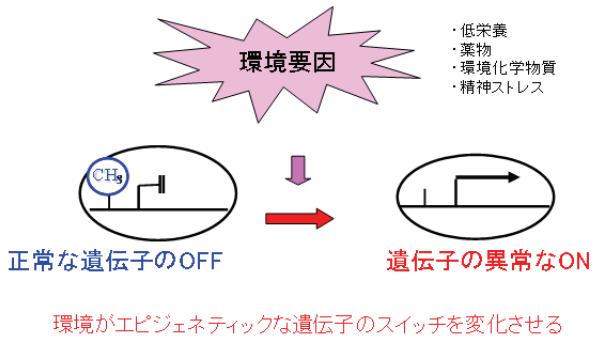
環境要因 + 遺伝素因（先天的なDNA配列）
＝＞病気の発症 （要因の足し算）

新たな考え方

環境要因 X 遺伝要因（後天的なDNA修飾の変化）
＝＞疾患発症 （要因のかけ算）

図２－７－23

環境が遺伝子に作用



環境がエピジェネティックな遺伝子のスイッチを変化させる

図２－７－24

環境エピゲノム変化

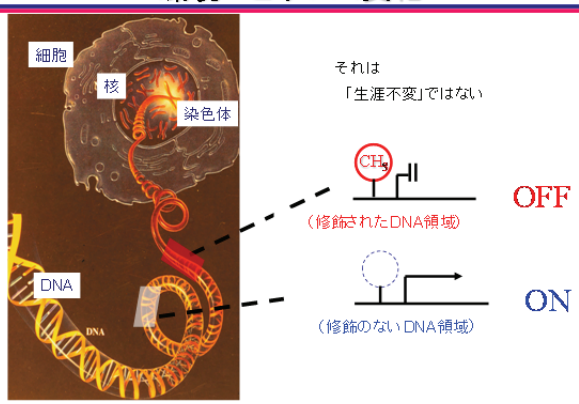
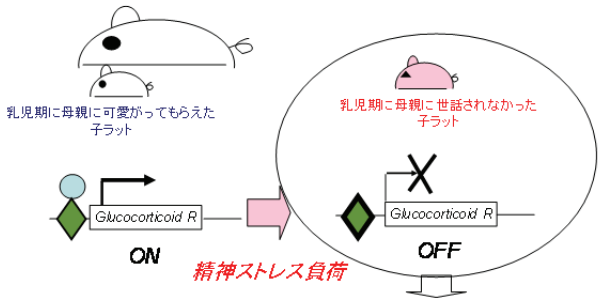


図２－７－25

環境ストレスによるエピゲノム変化

新生児期の精神ストレスによる変化



その後、行動障害を呈することに

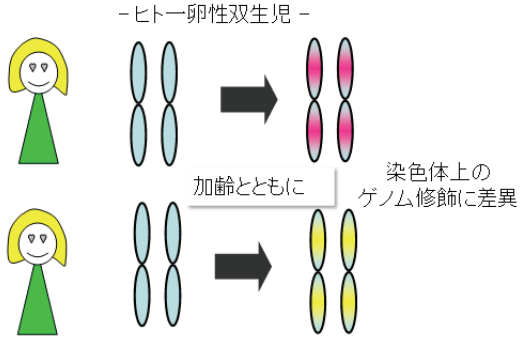
Nat Neurosci 2004

“三つ子の魂、百まで”の科学的理解

図２－７－26

後天性のエピジェネティクスの変化

－ヒト一卵性双生児－



PNAS 2005

図２－７－27

重症度の異なるレット症候群の一卵性双生児

重症度の差異の要因は?

遺伝？環境？

図２－７－28

双子間のDNAメチル化の比較解析

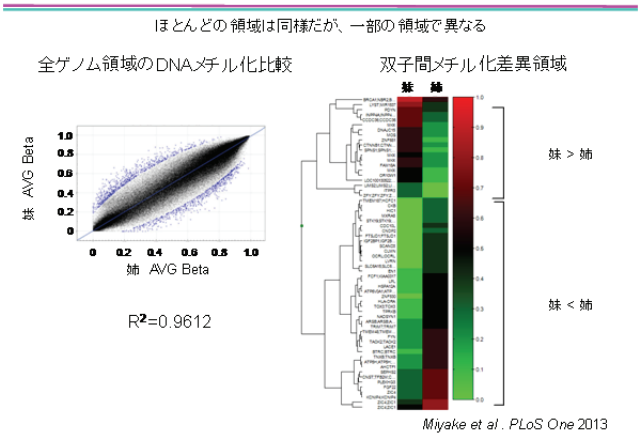
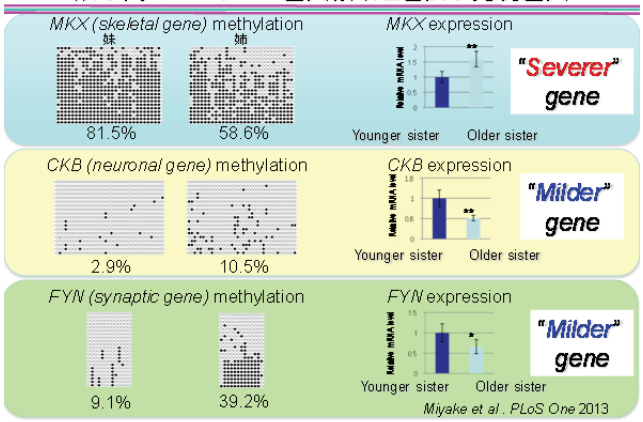


図２－７－29

双子間のエピゲノム差異領域と遺伝子発現差異



一卵性双生児間でエピゲノムの違い（遺伝子発現差異）を生じ、重症度差異を形成

図２－７－30

環境がエピゲノムを変え病気をおこす

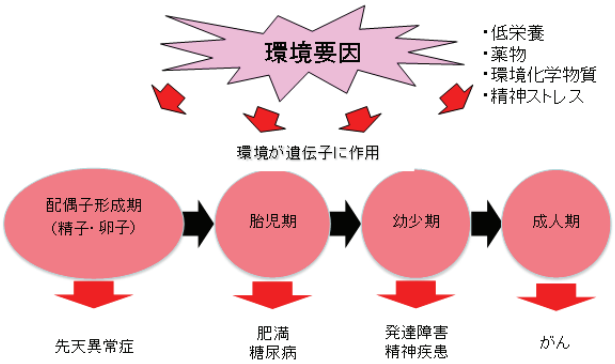


図２－７－31

エピジェネティクス機構の可逆性

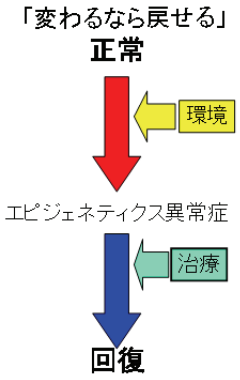
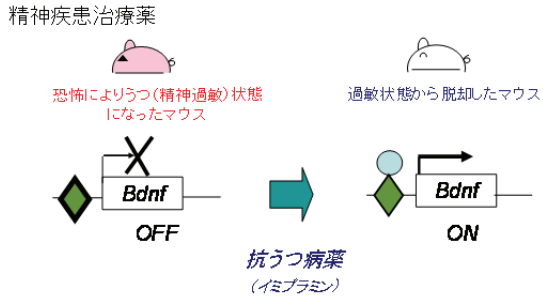


図２－７－32

後天性のエピジェネティクスの変化

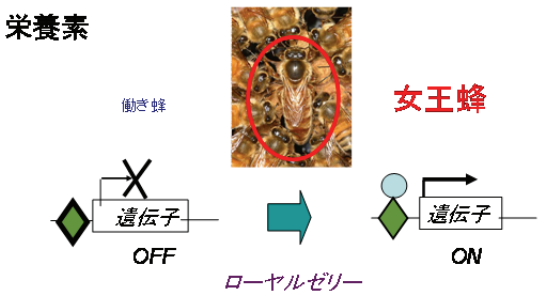


エピジェネティクスは可逆的。可逆性を利用した治療ができる。

Nat Neurosci 2006

図２－７－33

後天性のエピジェネティクスの変化



ローヤルゼリーはDNAを全般的に低メチル化
（DNAメチル化酵素の働きを人為的に抑えても女王蜂に）

Science 2008

図２－７－34

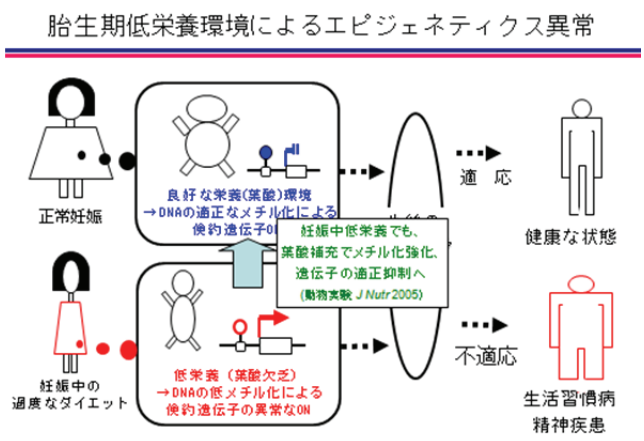


図２－７－35

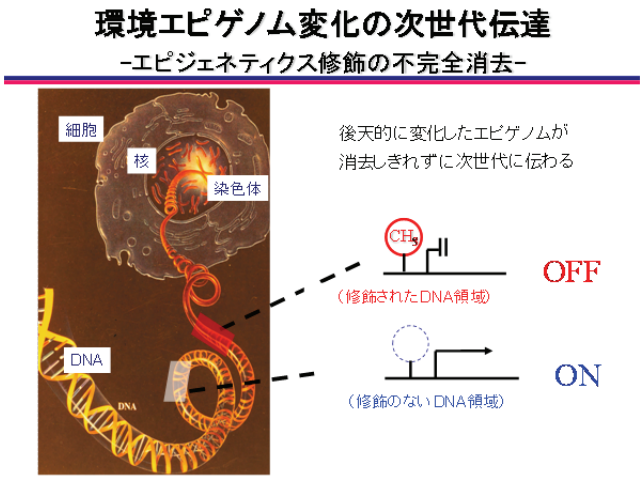


図２－７－36

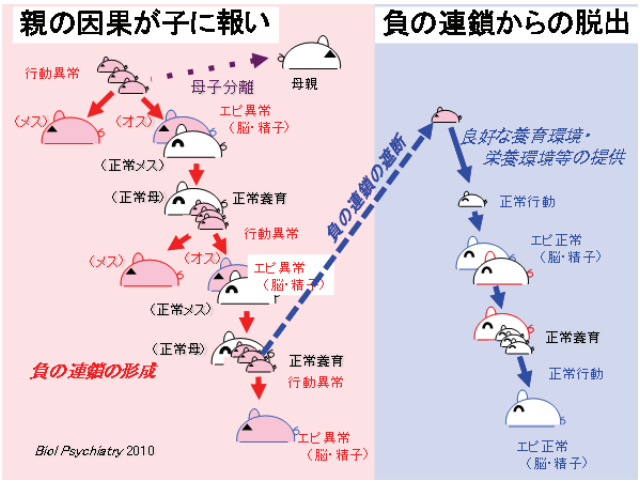


図２－７－37

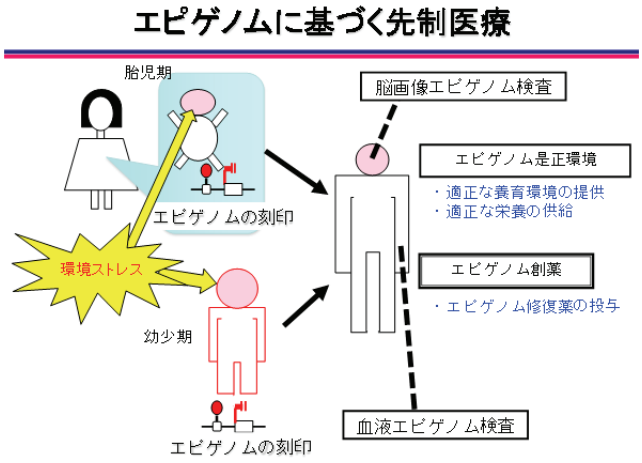


図２－７－38

エピジェネティクスはひょっとすると、
人間の健康管理の概念をまったく新しいものに
書き換えてしまうかもしれないのだ。

DNAは運命だが、修正可能な運命だ。

シャロン・モレアム＆ジョナサン・プリンス著(矢野真千子訳)
「迷惑な進化 - 病気の遺伝子はどこから来たのか-」
(Survival of the Sickest)」(NHK出版 2007)より

図２－７－39

２－８　「エピジェネティックスとモニタリング　～DOHaD の研究に何が必要か？～」
木村芳孝教授（東北大学大学院医学系研究科融合医工学分野／医工学研究科近未来生命情報工学分野）

何故、私がヒトの胎児心電図の研究を始めたのかについて申し上げたい。私は約 10 年前、米国で DOHaD 研究を行なっており、羊やマウスを取り扱っていたが、胎児期に何が起こっているのかが分からない。研究者達と議論したところ、胎児では心電図も血圧も取れず、生理学的に何が起こっているのか不明で、それはヒトでも同様である、という話になった。その時に、ヒトの胎児の心電図を計測しようと考え、帰国後は胎児心電図の研究などに従事している。本日こういった場にお声掛け頂き、とても有難く思っている（図 2-8-1、2）。

エピジェネティクスが変わるということは、メチル化だけの違いなのか、或いはどの程度遺伝子が変化するのか、について申し上げたい。長期的な環境変化と遺伝子の調節系の変化について、マウスを用いた実験を行なった。マウスの母親に対し、たんぱく質を半分にしてカロリーを同じにしたジャンクフードを、受精する 1 週間前から与えた。そして妊娠 17.5 日目（マウスは妊娠 18.5 日で生まれる）で解析を行ない、胎児の脳と心臓と胎盤でどの程度遺伝子の発現パターンが変化するかを網羅的に調べた。例えば胎児の脳の遺伝子発現に変化があったかを示す。普通の餌を与えた場合と比較して、約 8,000 以上もの遺伝子発現が有意に変化していることが明らかになった。その中には、インプリンティング遺伝子も含まれる。また、遺伝子発現のネットワークも調べたところ、例えば Hif1a や p53 など、ストレス応答の遺伝子のネットワークにかなり変化が見られた。では次に、母親の食事をジャンクフードからもとに戻した場合どうなるかも調べたところ、全ての遺伝子発現が元に戻るわけでは無いことも明らかになった。要するに、母親の食事の質だけで、お腹の赤ちゃんの遺伝子発現の状態はかなり変化し、その後母親の食事を正常に戻しただけでは元に戻らないものが多く出てくると言える（図 2-8-3、4、5、6）。

短期的な環境変化、ここではストレスでどのように変化するかを調べるため、胎児に低酸素負荷を与え、約 30 分後に脳を取り出して mRNA の発現を調べた。ミトコンドリアの mRNA の発現を大きい順に並べた（Normal group は普通の餌で、junk food group はジャンクフード、青色は低酸素負荷無し、赤色は低酸素負荷有りの群を示す）。この結果、普通の餌を与えた群では、低酸素負荷でミトコンドリアの mRNA 発現が軒並み低下するが、ジャンクフードの群では逆の結果となる。短期的な環境変化で mRNA の発現は大きく変化すると言える。一般に、遺伝子がたんぱく質になるまで少なくとも 6 時間、アポトーシスには 3 時間以上かかる、などと言われているが、mRNA レベルでは非常に早く変化することが、先程ご紹介した研究に限らず、多くの研究で知られている（図 2-8-7）。

ミトコンドリアの mRNA 発現活性が低酸素負荷で上昇することを踏まえ、次に脳出血のモデルでも調べた。その結果、母親に普通の餌を与えた群では殆どの胎児は脳出血を起こさないが、ジャンクフードを与えた群では、8 割弱が脳出血を起こした。なお、低酸素負荷は、厳しいお産の状態であるとも言える。本件について、遺伝子ネットワークがどのように働いているかを網羅的に調べている。例えば、ある部分をブロックすると、ジャンクフードを与えた母親の赤ちゃんでも脳出血を起こさない。マウスの胎児の心電図をとって心拍数を調べると、ある薬を用いて心拍細変動（STV）が元に戻った赤ちゃんは脳出血を起こさず、用い

なかった場合は STV は低下し脳出血も起こる。本知見は、心電図、心拍細変動である程度脳出血をモニタリング可能になることを示唆している。

先程申し上げたある薬というのは、成人で脳出血が起きたときに使うと、脳出血や脳へのダメージ抑えることができる薬である。この結果を考えると、例えば妊娠高血圧症候群で脳出血を起こしやすいお母さんに投与すると、母親の脳出血を予防と同時に、赤ちゃんの脳出血も予防できることになる。妊婦の使う医薬品を、胎児に対する副作用という観点だけでなく、母親にも赤ちゃんにも有効である、という観点から考えていくことも重要だろう。そのためには、例えばライブラリをきちんと整備して、どういった薬がどこに有効なのか、を調べていけば良い（図 2-8-8）。

ここまで、少しまとめたい。長期低栄養被爆胎児の脳は、正常餌群の胎児に比べミトコンドリア遺伝子の低酸素応答などのストレス応答が変化していた。また、一度、プログラミングされた遺伝子調節系は、変化が広範囲に広がり、調節系のスイッチが病的状況に変わっている状況で食事を基に戻しても、治癒できず、帰って悪化を招きかねない状態と考えられる。従って、モニタリングと個々の状態に即した治療が必要と考えられる（図 2-8-9）。

次に、胎児の遺伝子をどのように捉えていくか、について。母親の血中に胎児の遺伝子が流れていることが、Bianchi 氏の研究で明らかになった。また、Jung food で動く遺伝子の研究から、母体採血で胎児の遺伝子調節状態を把握できることが明らかになった（図 2-8-11、12、13、14）。

最後に、新しい胎児計測について。胎児心電図の中でも様々な指標はあるが、先程申し上げた心拍細変動を見る取組みは、1～2 年前に米国で新生児を対象として行なわれ、注目を集めた。HeRO　ES という、新生児に心電図を装着し、心拍細変動を見るプロジェクトで、3,000 例の低出生体重児（1500g 未満で出生）を対象に実施したところ、新生児死亡率を 22%減少させることができた。その結果、心拍細変動を見ることが非常に重要であると明らかになった（図 2-8-15、16、17、18、19）。

新生児で重要ならば、胎児でも当然重要であろうと考えられる。胎児心電図は 24 週からの胎児モニタリングが可能であり、重要な知見が得られるだろう（図 2-8-20）。

別の計測技術についても述べたい。大動脈の脈波の伝達を調べたところ、FGR（胎児発育不全）の胎児の脈波の伝導速度を血圧に換算すると、普通の胎児よりも高い値になる事が、かなり早い週数から見出された。

このように、胎児心電図や胎児の血圧が我々の技術で徐々に計測できるようになっており、しかも臨床で活用されるようにもなってきている。

やはり、胎児期の状態をきちんと知る事は重要である。そのためには、先程申し上げた母体の採血も大切だし、心拍細変動や超音波技術などもこれから非常に役立つのではないかと強く期待しているところである。また、疫学との関連でビッグデータ解析も大変重要であるし、動物実験などを通じたメカニズムの解明も重要である。それらがうまく回れば良いと考えている（図 2-8-21、22）。

＜質疑応答＞

【A】低酸素は短時間で胎児に大きな影響があると伺ったが、マウスとヒトでは脳の発達が異なると思う。どの程度の低酸素ストレスがあると脳出血のリスクが上昇するのか、につい

てヒトの場合をどう考えればよいのか。臍帯血の pH などで見るのか。
【木村】臍帯血の pH は、約 7.0 だと一応言われているが、裁判という面を考慮した基準であり、必ずしも科学的な基準ではない。なお、母体血にでてくる胎児の mRNA で、低酸素で明らかに低下するものをいくつか見出している。他にも様々な知見がある。そういったマーカーで評価できる時代がきっと来ると考えている。
【A】早く臨床で活用できるようになると良いと思う。

エピジェネティックス
とモニタリング
ーDOHaDの研究に何が必要か？ー

東北大学大学院医学系研究科
融合医工学分野

木村芳孝

図２－８－１

内　容

○メカニズム解明研究

長期的環境変化と遺伝子調節系
　短期的環境変化（ストレス）と遺伝子調節系

○胎児計測法の可能性

胎児遺伝子調節系の計測可能性
そのモニタリングの可能性

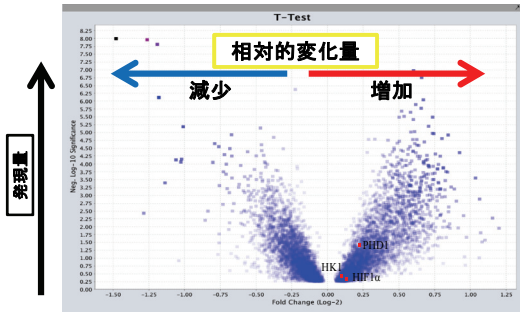
図２－８－２

妊娠中の**長期的な栄養管理の違い**はどの程度胎児の遺伝子発現の違いを生じるか？

母体に妊娠1週間前から蛋白質を半分にしカロリーを同じくしたJunk foodを与えた。
妊娠17.5日目に胎児の脳、心臓、胎盤を取り出し、正常餌群と遺伝子発現を網羅的に比較した。

図２－８－３

胎仔のmRNA発現量変化の
網羅的解析



8000以上の遺伝子の発現が変わっていた。

図２－８－４

図２－８－５

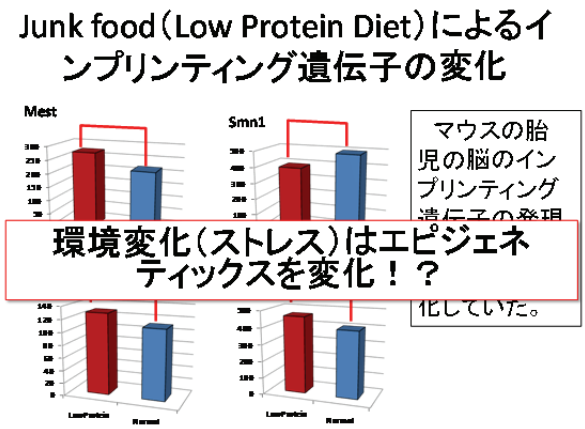


図２－８－６

低酸素応答で違いをみる

遺伝子の調節系は**短期的環境変化**でどのくらいの時間で変化するか？

胎児に低酸素負荷を与え、30分以内に胎児脳、心臓、胎盤を取り出し、マイクロアレイを用いてmRNAレベルでの変化を調べる。

図２－８－７

母体と胎児両方に効く薬の開発を！！

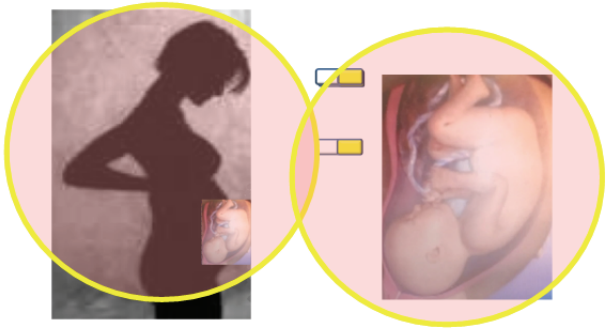


図２－８－８

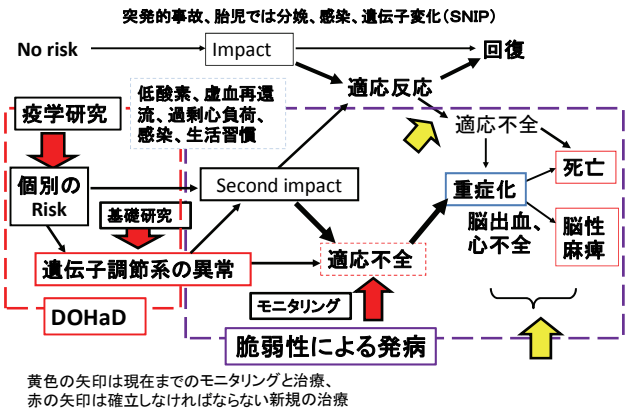
まとめ

- 長期低栄養被爆胎児の脳は、正常餌群の胎児に比べミトコンドリア遺伝子の低酸素応答などのストレス応答が変化していた。
- 一度、プログラミングされた遺伝子調節系は、変化が広範囲に広がり、調節系のスイッチが病的状況に変わっている状況で食事を基に戻しても、治癒できず、帰って悪化を招きかねない状態と考えられる。

モニタリングと個々の状態に即した治療が必要

図２－８－９

生活習慣病の多段階発症



黄色の矢印は現在までのモニタリングと治療、
赤の矢印は確立しなければならない新規の治療

図２－８－10

1．胎児の遺伝子をどのように捉えるか（Cell free 遺伝子）

図２－８－11

Gene expression analysis in pregnant women and their infants identifies unique fetal biomarkers that circulate in maternal blood

Jill L. Maron,[1] Kirby L. Johnson,[1] Donna Sionim,[2] Chao-Qiang Lai,[3] Marco Ramoni,[4] Gil Alterovitz,[4] Zina Jarrah,[1] Zinger Yang,[2] and Diana W. Bianchi[1]

[1]Department of Pediatrics, Tufts — New England Medical Center, Boston, Massachusetts, USA. [2]Department of Computer Science, Tufts University, Medford, Massachusetts, USA. [3]Jean Mayer — United States Department of Agriculture Human Nutrition Research Center on Aging, Tufts University, Boston, Massachusetts, USA. [4]Children's Hospital Informatics Program, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA.

The Journal of Clinical Investigation http://www.jci.org Volume 117 Number 10 October 2007

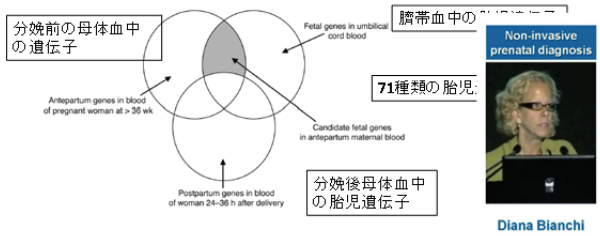
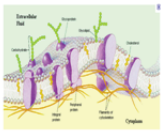


図２－８－12

遺伝子数	分類	
27	発生遺伝子	14：筋骨格＆表皮系
		13：神経系
5	知覚関連遺伝子	
22	胎児生理機能関連遺伝子	
17	免疫防御関連遺伝子	

図２－８－13

Junk foodで動く遺伝子



・Bianchiらの出した71種類の遺伝子のうち
我々の実験では、
・Junk foodでは3種類の遺伝子が、
・低酸素環境でも他の3種類の遺伝子が発現の有意な変化を示していた。

母体採血から胎児の遺伝子調節状態を把握できる可能性がある。

図２－８－14

新たな胎児計測

1．胎児心拍数変動と胎児心電図
2．胎児の血圧を測る

図２－８－15

HeRO® ES

MPSC is proud to introduce HeRO ES, which with the iPC, displays HeRO on the Philips MX moni

図２－８－16

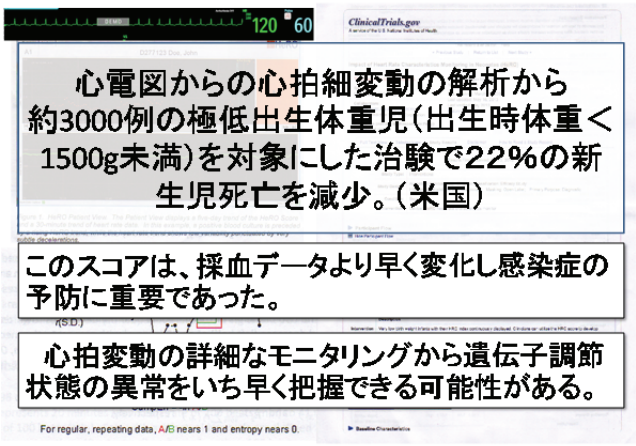


図２－８－17

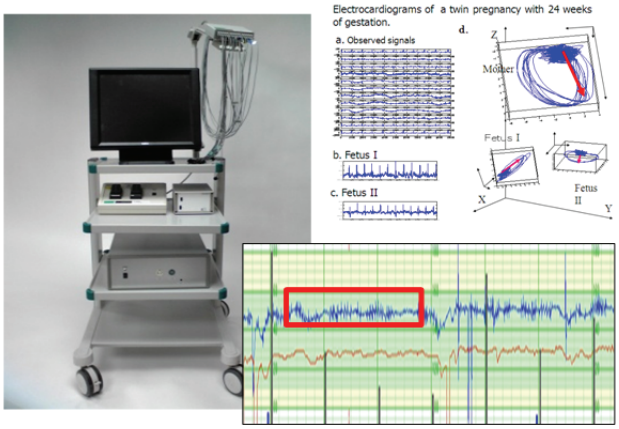


図２－８－18

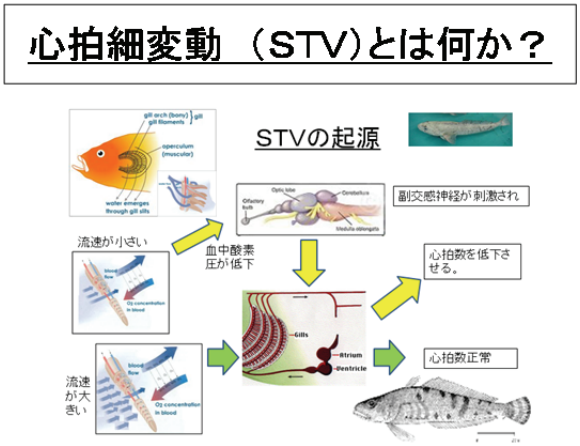


図２－８－19

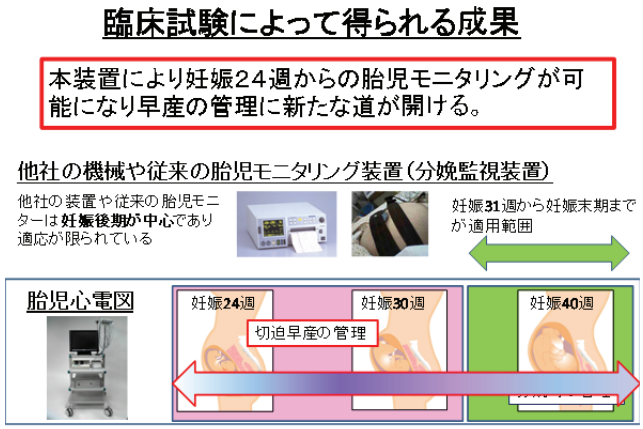


図２－８－20

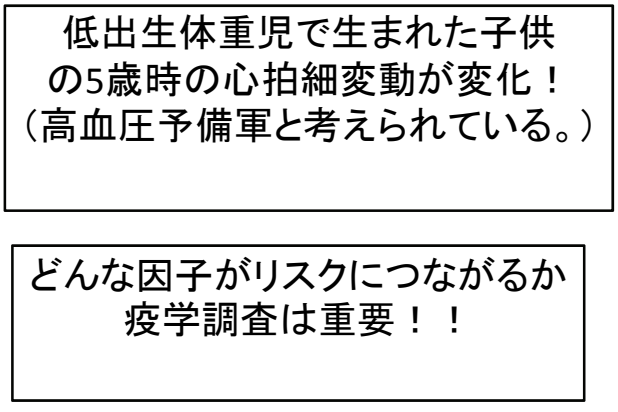


図２－８－21

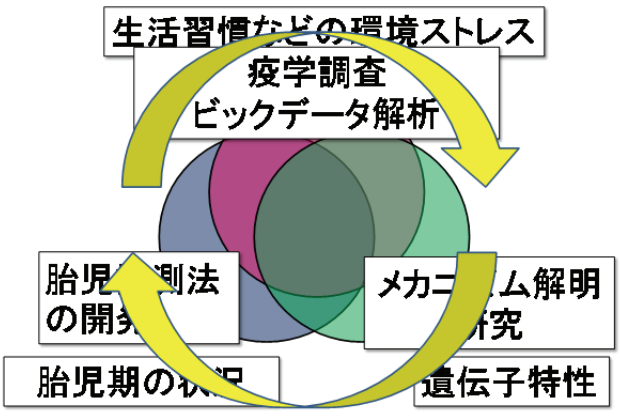


図２－８－22

２－９　「生活習慣病と DOHaD」
小川佳宏教授（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科）

私は内科医であり、基礎の教室を 10 年近く担当し、現在また臨床の教室を担当している。そういった観点で、生活習慣病と DOHaD についてお話ししたい（図 2-9-1）。

私は他の先生方と異なり、内科医として成人の生活習慣病を診ている立場であり、その原因が何なのかを retrospective に遡って産婦人科・小児科の先生方が扱う状況に関心がある。生活習慣病は、肥満などを含めたものが中心となり、長期にわたって徐々に発症するものである。先制医療については、井村先生がお話しになった通り、例えば痩せている状態、或いは太っていても臓器障害は起こっていない時点で介入を行なう。ただ、先制医療は本当にそれだけで良いのかと考えている（図 2-9-2）。

ご存知の通り、多くの生活習慣病は、遺伝素因と環境因子の相互作用によって起こる。ただ、「相互作用」と一言で言うが、具体的に、いつ、どのようにして遺伝素因と環境要因が相互作用するのかが大変重要である。スライドで示した図に欠けている大きな問題点は、時間軸である。相互作用がどのタイミングで、どの程度の時間をかけて起こり続けるのか、を考えることが、生活習慣病を考える上で重要なポイントだと考えている（図 2-9-3）。

では何故、DOHaD が重要なのか。もちろん、成人でも様々な環境に対する変化・適応があるが、胎児期～乳幼児期、新生児期は環境に対し非常に敏感に応答可能な、最も可塑性が高い時期である。しかし、DOHaD 研究の難しさというのは、その因果関係について、臨床的にきちんとした結論を得るまでに長い時間がかかる点にある。また、子供の頃の出来事が成人になって反映される記憶の分子機構の解明は困難である（図 2-9-4）。

従って、やはりまずは動物実験をやらざるを得ないと強く思う。人間の DOHaD の概念に対し、例えば母親が妊娠しているときに高カロリー或いはカロリー制限を実施することで、子供のマウスにどのような表現型がでるのかなどを調べていく。そのメカニズムの解明には、エピジェネティクスという考え方が必要だと思う（図 2-9-5）。

約 10 年前に佐川先生と実施した共同研究の成果を紹介したい。妊娠中のマウス母親のカロリーを 70%にまで制限すると、出生後に高脂肪食負荷を行なうと、小さく生まれたマウスはより大きくなることが再現できた。こういった現象は、人間に限らず様々な動物でも共通のメカニズムが存在すると思われる（図 2-9-6）。

現在、肝臓に高い関心を持って研究を進めている。マウス母親に高脂肪食負荷を与えた場合、子供は明らかに脂肪肝となり、一部線維化も見られるような状況が再現できる。やはりこういったモデル系を活用して、メカニズム研究をきちんと進めていくことが重要であろう（図 2-9-7）。

胎児期～乳幼児期は可塑性が非常に高いと申し上げたが、生活習慣病の観点から、やはり栄養環境が極めて重要である。例えば肝臓について申し上げると、胎生期は母親から臍帯血を通じてグルコースを沢山供給され、脂質合成はあまり必要ない。一方、乳児期、離乳期と成長するにつれて徐々に炭水化物を食べるようになり、炭水化物からの脂質合成が必要になる。そのように、胎児期～乳幼児期にかけて非常にダイナミックに環境要因、食べ物が変わり、それに応じて様々な代謝経路が変化していくことが重要である（図 2-9-8）。

近年の研究成果で、例えば出生後、脂肪酸のβ酸化は肝臓で著しく亢進する。胎生期は、

β酸化に関わる遺伝子プロモーターに DNA メチル化が入っており転写が抑制されるが、ミルクに由来する脂肪酸が、PPARαを介して、β酸化に関わる標的遺伝子を DNA 脱メチル化させる可能性が明らかになってきた。β酸化経路を構成する遺伝子が同時に DNA 脱メチル化されて、最終的にβ酸化によってミルクからエネルギーを得るという、栄養環境の変化に対する適応メカニズムが我々の身体に備わっていると考えられる。母親由来あるいは人工乳も含めたミルクに由来する脂肪酸によって、脱メチル化が誘導されると考えられるが、これがどの程度脱メチル化されるのかあるいはこのエピゲノムの変化が将来記憶されるのかなどは重要なポイントである。もう 1 つは、この時期は実際にミルクで介入可能であり、企業サイドからも非常に重要なシーズがあるものと考えている。

DOHaD というのは、低出生体重児が大人になって心血管障害を起こすというもので、未だに仮説の域を出ていない。出生前後のパラメータと実際のエンドポイントを見て我々は判断するが、動物実験による検証には限界があることからも、やはり臨床研究も推進する必要があるだろう。その際は、メタボリックシンドロームという観点も重要だろう。疫学調査の実施に当たっては、出生前後のパラメータとエンドポイントをつなぐ中間のパラメータを常に考え、その辺を明らかにせざるを得ない。

では、実際にどういった対象群を調査対象とすべきか。1 つの考え方として、臨床的に明確に定義付けが可能な集団が調査を進める上で明確なデータが得られる可能性があると考えている。例えばメタボリックシンドロームと言うと肥満が注目されるが、近年 20 代の女性で痩せの方々が急激に増えている。この世代の女性が妊娠し、出産するので DOHaD という観点が非常に注目されていくことになる（図 2-9-9）。

約 5 年前、若い女性の痩せ過ぎについて公開講座を開催したが、当時より低出生体重児が将来生活習慣病となっていく可能性が注目されてきている（図 2-9-10）。

臨床的に定義されている集団として、痩せている女性と言う意味では中枢性摂食異常症が注目される。特に拒食症について頻度が非常に高いということで、6 年間にわたって厚労省の班研究の班長を務め、多くの先生方にご協力頂いた。ここで重要なことは、基礎研究者と臨床研究者が連携することである。しかも、例えば臨床研究者の中でも臓器別の専門家が 1 つの土俵の上で議論する、という機会を作ることの重要性を実感している（図 2-9-11、12）。

この班研究では、摂食障害のプライマリーケアを支援する医療施設のネットワークを構築し、各都道府県で中枢性摂食異常症（特に拒食症）がどの程度分布しているのかを調べた。わが国では 10 年ぶりの実態調査であり、従来の通院した人だけのデータではなく養護教員にアンケートで回答頂いたということで、実際の学校教育の中でどの程度有病率があるかを検討できた、意義深いものであったと考えている。結果、非常に頻度が高く、約 0.6%見られた。また、小学生の段階から既に神経性食欲不振症（拒食症）が見つかったということは、非常に重要なデータだと考えている。この班研究を実施するにあたって我々が直面した非常に難しい問題は、例えば学校に協力を要請してもなかなか協力を得るのが難しかった。やはり、様々な方々からの理解と協力を得る必要があると思う（図 2-9-13）。

佐川先生のご発表にもあったが、臨床的に定義付けられている集団として、妊娠糖尿病も内科医の観点から重要だと思っている。妊娠糖尿病の方は、妊娠中は徹底的に病院でケアをし、出産後も引き続きケアをする。母親もかなり問題意識を持って医療機関に継続的に通院すること、保険診療でカバーできるということもあるので、妊娠糖尿病を対象としたコホー

ト研究をもっと積極的にやるべきではないかと考えている（図 2-9-14）。

妊娠糖尿病に関する HAPO スタディというものが数年前に行なわれ、日本の妊娠糖尿病の診断基準も新しく従来よりも少し厳格な基準になった。その結果、見かけ上、妊娠糖尿病患者が 3 倍～4 倍ほど増えている状態になっている。そのような観点もあり、妊娠糖尿病を対象とした調査・研究はやはり重要になると思う（図 2-9-15）。

妊娠前から乳幼児期、小児期、成人期、老年期に至るプロセスを考える上で、それぞれの時期の専門家がきちんと医療として対応することが重要である。それを実現させるためには、横断的な研究とともに、縦断的に揺りかごから墓場までケアし続けていくことが重要であり、各世代のコホートを統合するような縦断研究を活用する必要がある。そのためには、各コホートの研究を尊重しつつ、共通の評価基準を用いた共同プロジェクトが重要である。胎児期を含むできるだけ早い時期にハイリスク群を特定するバイオマーカーを同定し、個別化した予防戦略を立案することが先制医療であるが、エンドポイントにおいて半世紀前の周産期医療、新生児期医療を評価するという困難を我々は強いられることになる。そういった難しい面はあるが、本日先生方から多くのわが国独自のコホート研究をご紹介頂いたが、それら個別のものを統合すると同時に新規に国家全体としてやるべきではないかと考えている（図 2-9-16、17）。

DOHaD 研究の活性化に必要なものについてまとめたい。まず、様々な職種の方々が集まらなければならないが、そのために学際的研究、或いはワーキンググループのようなものを実際に立ち上げて、それぞれが個別に実施していることを共有化し、問題点を共有化する。行政の関与も必要であるが、現行のコホート研究を共有化して全国横断的なコホートにする必要がある。先制医療の実現のためには、基礎研究者と臨床研究者が連携して分子機構の解明やバイオマーカーの同定を進めていくことが重要だろう。また、日本は DOHaD 研究で世界に後れを取っている印象があるので、欧州、アジア、オセアニアなどで先行している国々といかに連携し、共同研究をし、そこから学んでいくかが重要である。DOHaD 研究を推進するインフラの整備も重要であり、50 年先まで継続する必要がある。我々ではそこまでフォローできないため、きちんとフォローしてくれる共通のコンセプトを持った若手人材を育成する必要もある。最後に、私が申し上げるまでもなく、実際にコホート研究を推進しておられる先生方が最も痛感されていることだと思うが、コホートの対象となる方々にご理解、ご協力を頂くことが重要である（図 2-9-18、19）。

英国で、「UP シリーズ」という番組がある。イギリスの民放の、グラナダ社の Michael Apted という人が作った番組で、1964 年にスタートしたもので、当時 7 歳の子供たちを集めてインタビューを行なう。当初はそれまでの成育環境がどのような人格形成に関わっているのかをドキュメンタリーにしたものだが、その後も 7 年ごとに彼らをフォローアップする取材を続けており、現在は 56 歳に至っている。なお、日本でも、1992 年から同様のドキュメンタリーを NHK が放送しており、昨年の発表の時点で彼らは 28 歳になっている。どういった成果が得られるか全く見当が付かないにもかかわらず、50 年間地道に継続している。しかも 2005 年から、新たに 7 歳を取材して追跡を続けるという番組を始めている。短期的に成果を求める研究とともに 50 年後、60 年後にどんな成果につながるか分からないが、本質的に大切な取り組みを地道に進めるという姿勢が重要だと思った次第である。

＜質疑応答＞

【A】追跡研究を行なう対象として、妊娠糖尿病が適当であると仰ったが、妊娠糖尿病の妊婦から生まれた子供の長期予後について何が明らかになっているのか。

【B】妊娠糖尿病の子が糖尿病になりやすい事については、一応認められていると思う。もともと糖代謝異常の方々が糖尿病になるということは明らかであり、妊娠糖尿病の半数以上が 5 年、10 年後に糖尿病を発症するということも言われている。従って、妊娠中に検査し、長期的に内科でフォローして頂くことが重要だというコンセンサスが得られているが、お産が済むとなかなか母親に通院頂けず、発症してしまってからの通院となってしまうのが問題である。

【小川】妊娠糖尿病は、患者側にも意識があるため、臨床の現場では比較的フォローしやすい。

【C】ミルクを使った介入について。どのような人々に、どのような効果が期待されるのか。

【小川】本日ご紹介したのはマウスの実験である。ミルクの組成を変える、具体的には脂肪酸の組成を変えることで、DNA メチル化はある程度制御できる可能性がある。その辺をまずは動物実験で進めていくことになる。

図２－９－１

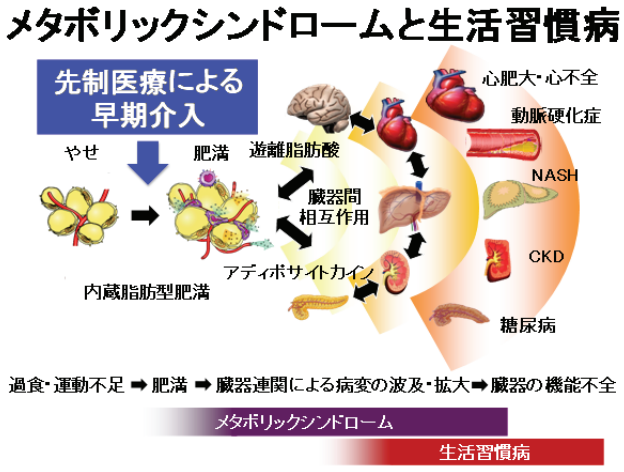


図２－９－２

遺伝素因と環境因子の相互作用により発症する生活習慣病

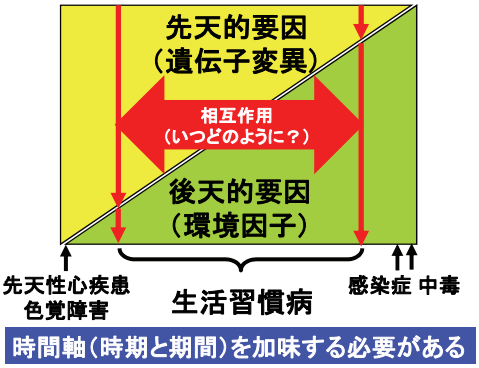


図２－９－３

Developmental Origins of Health and Disease
～胎生期の栄養環境と成人期に発症する生活習慣病～

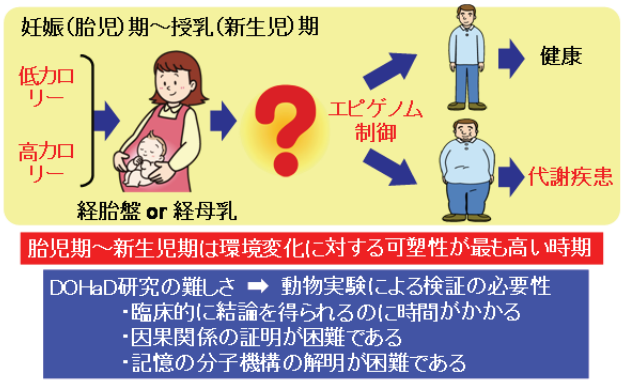


図２－９－４

モデルマウスを用いたDOHaD仮説の検証

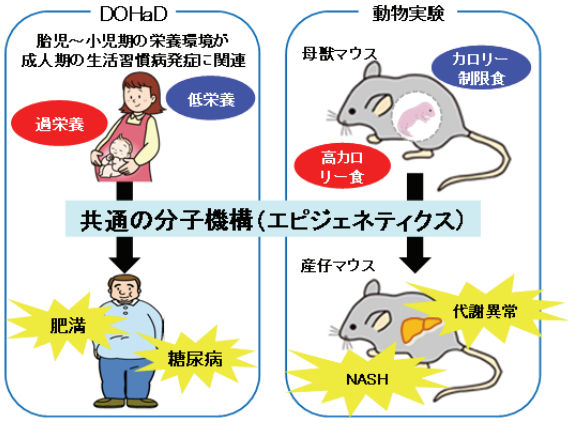


図２－９－５

胎児期～新生児期の栄養環境と生活習慣病

発達期までの環境が将来の病気のなりやすさに影響を与えるという概念
「DOHaD; Developmental Origin of Health and Disease」

IUGRによる出生時の低体重は将来の生活習慣病のリスクファクターとなる

低出生体重と関連があるとされている疾患群

- 心血管疾患
- 2型糖尿病
- 肥満
- 高血圧
- 腎臓の発達異常
- 精神行動発達
- 脂質代謝異常

胎生期・新生時期は最も可塑性が高いためエピゲノム制御を受けやすい

低栄養の母親から生まれたIUGRマウスは高脂肪食負荷による肥満が増悪する

Cell Metab 1: 371–378, 2005

図２－９－６

モデルマウスを用いた研究

胎生期～新生仔期の栄養環境と成人期に発症する生活習慣病の関連を検証し、授乳期に介入することにより生活習慣病の発症の予防を目指す

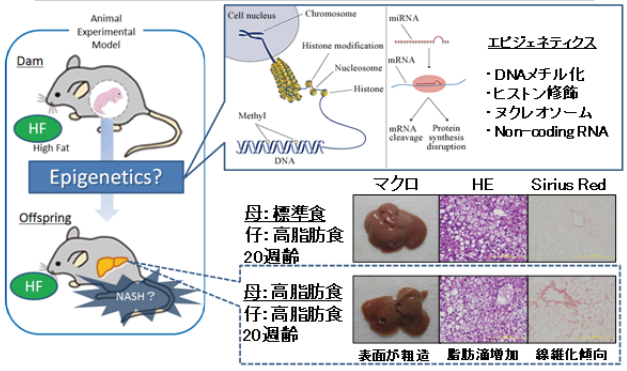


図２－９－７

栄養環境に応じて変化する肝臓の代謝機能

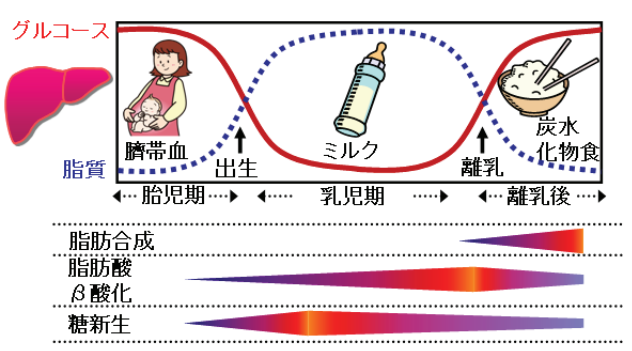


図２－９－８

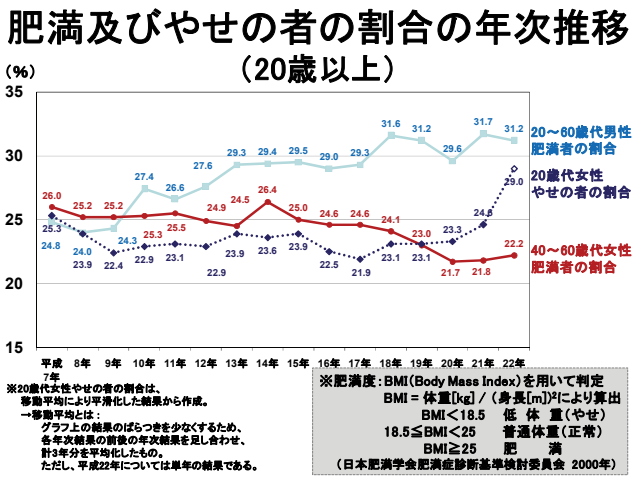


図２－９－９

図２－９－10

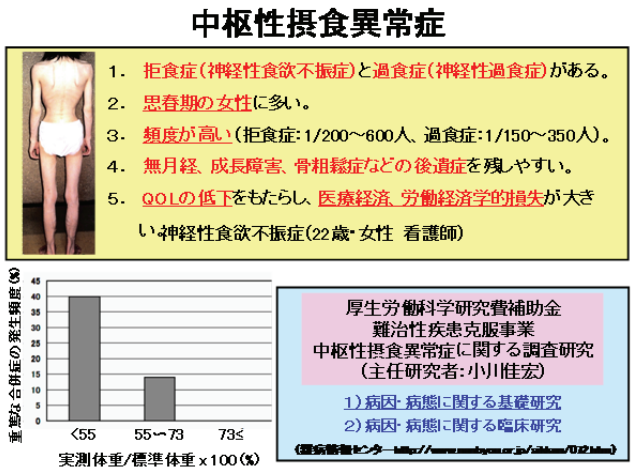


図２－９－11

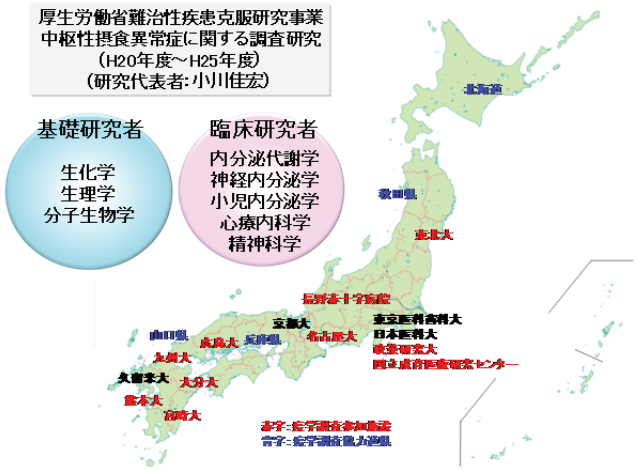


図２－９－12

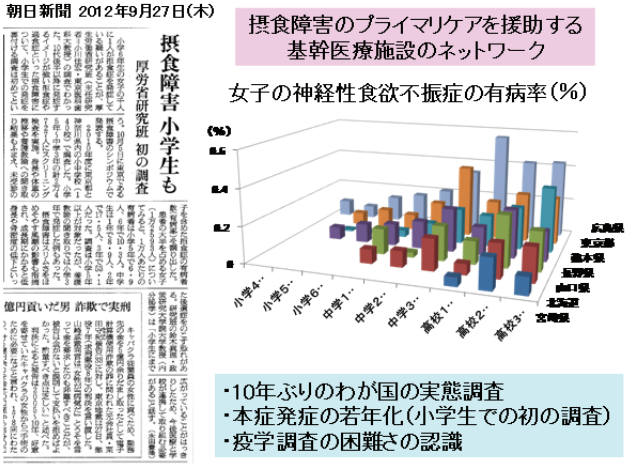


図２－９－13

図２－９－14

HAPOスタディ

(The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Study)
N. Engl. J. Med. 358: 1191-2002, 2008

- 世界統一のGDM診断基準作成の基礎データ
- 研究目的：母体の血糖値と妊娠転帰の関連を検討
- 研究方法
  - 前向き非公開・非介入観察試験
  - 世界9カ国、15施設、25,505人の妊婦を対象
  - 全妊婦に妊娠24～32週に75gOGTT
  - 空腹時血糖値≧105mg/dl、OGTT 2時間値≧ 200mg/dlの妊婦は除外

妊娠糖尿病（新）診断基準

日本産婦人科学会、日本糖尿病・妊娠学会 2010

1）妊娠糖尿病（GDM）
75gOGTTにおいて次の基準の1点以上を満たした場合に診断する。
空腹時血糖値 ≧92mg/dl (5.1mmol/l)
1時間値 ≧180mg/dl (10.0mmol/l)
2時間値 ≧153mg/dl (8.5mmol/l)

図２－９－15

「揺りかごから墓場まで」
～わが国独自の前向きコホート研究が必要～

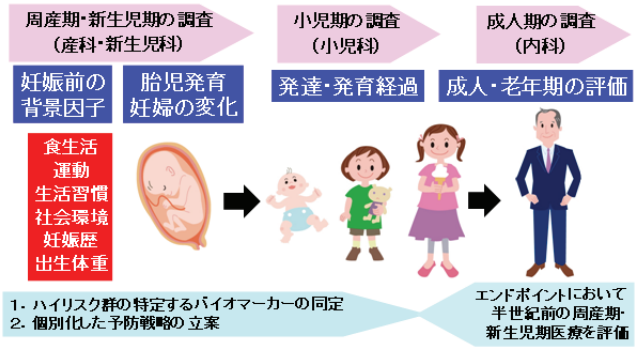


図２－９－16

「揺りかごから墓場まで」
～わが国独自の前向きコホート研究が必要～

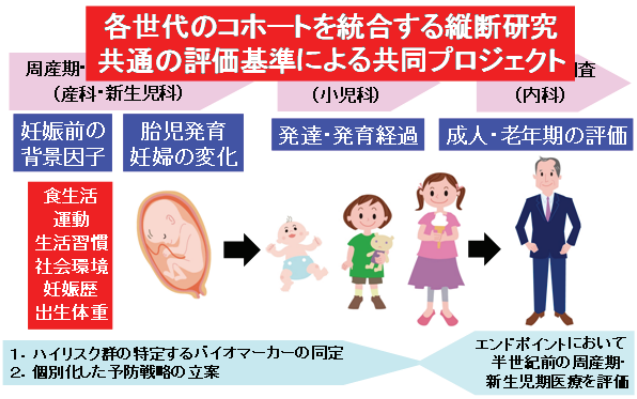


図２－９－17

DOHaD研究の活性化に必要なもの

図２－９－18

DOHaD研究の活性化に必要なもの

- 学際的研究（多職種の共同作業）の推進
  - DOHaD-WGによる問題点の共有化
  - 現行のコホート研究の共通化
  - 全国横断的な縦断（コホート）研究の開始
- DOHaD仮説の検証と分子機構の解明
  - 基礎研究 vs. 臨床研究
  - バイオマーカーの同定・評価基準の設定
- DOHaD研究先進国と緊密な連携・共同研究
  - 欧州、アジアオセアニアなど
- DOHaD研究のインフラ整備と若手人材育成
- 研究者コミュニティーを超えた国民の同意形成

図２－９－19

謝　辞

東京医科歯科大学
大学院医歯学総合研究科　分子内分泌代謝学分野
医学部付属病院　糖尿病・内分泌・代謝内科
大学院医歯学総合研究科　腎臓代謝ネットワーク講座
大学院医歯学総合研究科　メタボ先制医療講座

京都府立大学　亀井康富　森永乳業　江原達弥　大阪女子短期大学　高橋真由美
群馬大学　畑田出穂　東北大学　高井貴子　筑波大学　中川 嘉、島野 仁
国立健康・栄養研究所　江崎 治、三浦進司　理化学研究所（CBD）　岡野正樹

図２－９－20

２－10　「医療経済、社会的インパクト」
後藤励特定准教授（京都大学白眉センター・経済学研究科）

資料のご提供をお願いし、事務局（CRDS 星野フェロー）が代読した。各スライドの補足説明は以下の通りであり、詳細は各スライドをご参照。

図 2-10-2：保健医療の社会的インパクトの分析方法

左側は費用面でのインパクト、右側は効果面でのインパクト。費用効果分析で考慮されることが一般的な費用は直接費用。その中でも、特に家族が負担している費用や非医療サービス費用は抜け落ちることが多い。生産性損失については、後に詳しく説明するように取り扱いは議論がある。

図 2-10-3：保健医療の社会的インパクトの分析方法

１．医療技術の経済評価（HTA）と、２．疾病負担における、目的、起源、評価指標の単位、健康の指標、異なる人の健康改善、について表にまとめた。1．医療技術の経済評価（HTA）は、医療経済学の古くからある分野である。２．疾病負担はどちらかというと Global Health 分野から生まれてきたものである。現在は、両者とも同じ分析対象に使われることもあるが、起源と基になる考え方が異なる。

図 2-10-4：HTA と疾病負担の違い

“HTA”では、一年の追加余命／QALY 改善を得るために、患者一人当たりどの程度の費用がかかるか、に基づいて政策判断を行う。一方、“疾病負担”では、ある疾病が社会全体にどの程度インパクトがあるか、に基づく。前者は民主主義的な資源配分決定の補助的な役割に活用されることが多く、後者はトップダウンの意思決定の補助に活用されることが多い。

図 2-10-5：社会的インパクトとして何を測るべきか

健康を金銭的価値に換算することは容易ではなく、社会的な合意や医療費・保健医療サービス費用などの状況を考慮しながら、国ごとでケースバイケースの議論を重ねていくべきである。

図 2-10-6：生産性損失の評価における議論

費用面での議論として、生産性損失について議論が行なわれている。例えば英国 NICE は、生産性損失を評価しないとの立場。生産性損失が考慮される場合も、平均賃金での評価が殆どであり、個人差は考慮されない。

図 2-10-7：疾患関連医療費の研究例

医療費（直接治療費＋合併症の費用）をインパクトの指標にすることについて疑う人はいない。事例として、肥満に関する研究例を紹介する。

肥満は様々な疾患のリスク因子であることは周知であり、世界的に罹患率が増えていることからも、研究が多い。日本は、個々の診療の単価・量が全数調査されており、医療費の分析がやりやすい環境にあり、この分野の研究は比較的進んでいる（論文総数ではアメリカ、日本、カナダの順であるが、質の高い分析の半分は日本からのもの）。

図 2-10-8：肥満と医療費

わが国における 3 つの主な研究を紹介する。まず、研究方法がそれぞれ異なっているため、直接的な比較には注意が必要である。他の要因のコントロールの度合いでは一番上の研究（栗

山ら）が優れ、追跡期間では一番下の研究（中村ら）が優れている。超過医療費は、医療費の額と肥満の人数によるものである。肥満が治療可能になれば、ある時点に医療費をかけることで将来の関連疾患の医療費が下がることになる。大切なのは、総額が減るかどうかということより、（健康を増進する結果）医療費の使いどころが変わるという点である。

図 2-10-9：予防の経済評価

わが国における、予防の経済評価については、先の肥満の事例はあるものの、取り組みが極めて少ないのが現状。予防は介入と効果の間に時間差があるため、病態をモデル化した経済評価を行う必要があり、そのためには学際的な研究体制が求められる。（なお、経済学の研究で、低出生体重児と成績への影響を見たものは存在する。）

インパクトを金銭的な総額で示すと、数字が独り歩きしがちである。従って、価値判断についての議論の過程が不明確な疾病負担アプローチよりも、学問的な裏付けと政策実装の両方を同時に模索してきた HTA の方法論を重視した方が良いのではないか。

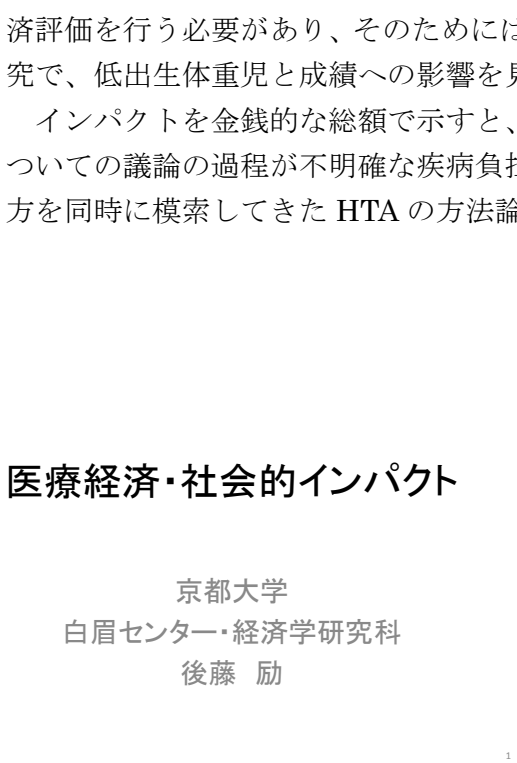


図２－10－１

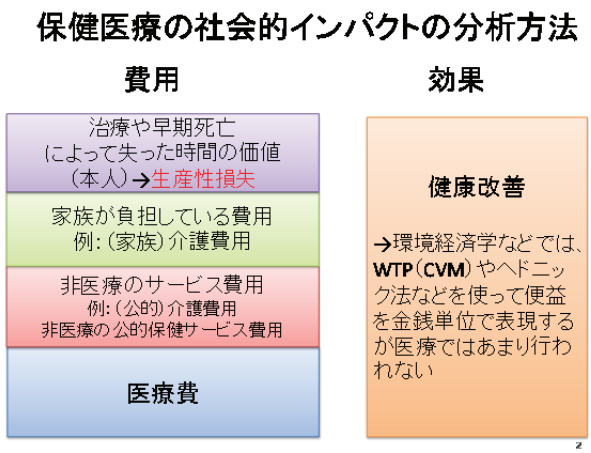


図２－10－２

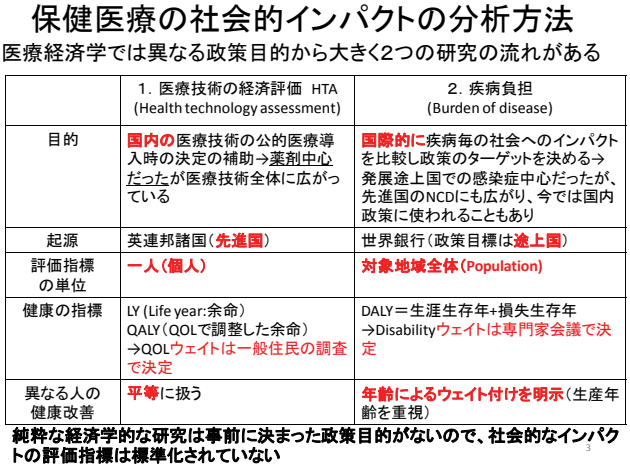


図２－10－３

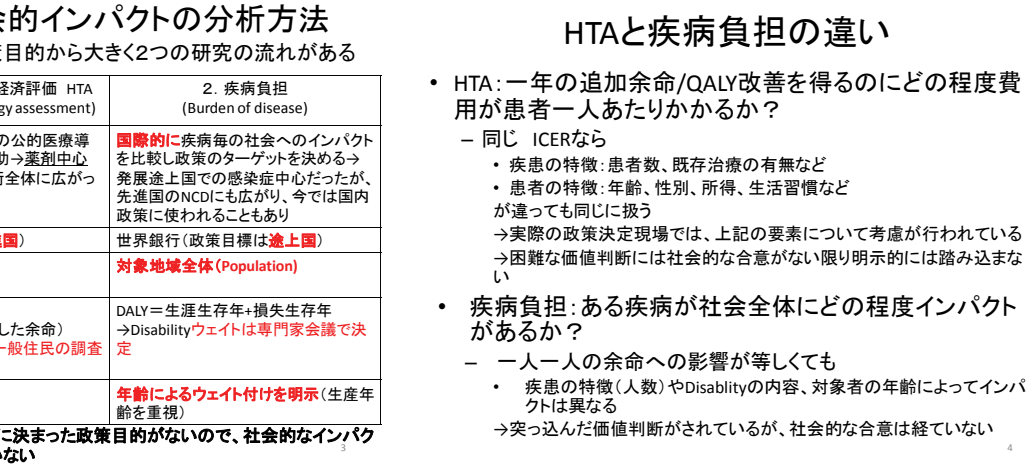


図２－10－４

社会的インパクトして何を測るべきか？

- HTA：寿命や健康改善を金銭価値化することへの根本的な忌避がある医療の分野での政策決定に用いられてきた→社会的な合意を重視し、合意がないものにはケースバイケースで対応
- 医療費（やそのほかの保健医療サービス費用）の変化に関しては当然のことながら考慮する
- 生産性の損失の考慮など価値判断が必要なものに対しては国によって対応もまちまち
  - 答えはなく、その国で個別に議論すべき内容

5

図２－10－５

生産性損失の評価における議論

1. 個人の生産性損失はQOL変化ですでに評価されているため二重計算となるのでは？

ふだんの活動　（例：仕事、勉強、家族・余暇活動）

私はふだんの活動を行うのに問題はない	❑
私はふだんの活動を行うのにいくらか問題がある	❑
私はふだんの活動を行うことができない	❑

一般的なQOL指標であるEQ-5D
→「ふだんの活動」つまり広い意味での生産活動の改善は費用効果の「効果」で考慮済み
→イギリスNICEでは、明示的に「生産性損失」は評価しないとの立場

2. 個々人の生産性の違いを区別するか？

生産性損失を考慮する場合でも、平均賃金などで評価されることがほとんど

6

図２－10－６

疾患関連医療費の研究例

肥満：広範な疾患のリスク因子

- 予防可能性、世界的な（特に新興国）罹患率の上昇から研究は多い
- 日本での研究は比較的進んでいる
  - レビュー(Withrow,2010)での論文数（トータルで32本） アメリカ、日本、カナダの順
  - 個人データを追跡調査で比較した（モデル解析や、横断的調査ではない）質の高い分析は6本、うち日本のものは3本
- 日本：外来は出来高払い、入院包括払い（DPC)も出来高情報を収集している
  - 個々の診療の単価・量が全数調査されている→人頭制や予算制の診療報酬は単価・量の情報は自動的には集まらない

  →医療費の分析はしやすいといえる

7

図２－10－７

肥満と医療費

	人数	追跡期間	肥満一人当たりの医療費増加割合	他の調整因子
Kuriyama et al. (2002)	41967	3年	25≦BMI<30: 9.8% 30≦BMI: 22.3% （対　21≦BMI<23）	年齢などに加え、身体活動度、既往歴（がん、心筋梗塞、脳卒中）ある人は除く
Kuriyama et al. (2004)	26110	7年	25≦BMI: 7.1% （対　20≦BMI<25）	年齢などに加え、身体活動度、既往歴（がん、心筋梗塞、脳卒中）
Nakamura et al. (2007)	4502	10年	25≦BMI: 36% （対　18.5≦BMI<25）	年齢、性別、飲酒、喫煙

- 一人当たりの医療費は　7~36% 増加
- 肥満による超過医療費は人数を考慮して医療費全体の3%程度

8

図２－10－８

予防の経済評価

- 疾患関連医療費の中で、保険診療費のみを考えるのであれば、日本のレセプトデータも健診やDPCの様式1（臨床情報：信頼性は項目により異なる）とマッチングすれば行える。
- 予防のように介入と効果の間にラグがあるものでは、どうしても病態をモデル化した経済評価が必要
- Chain of evidenceという形になるが、経済学研究で行われている指標との関連性を見るためには非常に学際的な研究が必要（例：低出生体重→成績への影響　などは経済学では研究あり）
- 疾病負担は、人口全体への影響の総量がわかるが、介入で減らせるかどうかは別の問題
- 特に金銭的な総額は数字が一人歩きするので、学問的な裏付けと政策応用の双方を同時に手探りで続けてきたHTAの方法を重視した方がよいのではないか？

9

図２－10－９

２－11　「栄養科学、社会実装に向けて期待されること」
瀧本秀美部長（国立健康・栄養研究所栄養疫学研究部）

私のバックグラウンドは産婦人科の医師だが、母子栄養の研究を行なっており、現在の所属している国立健康・栄養研究所栄養疫学研究部では、厚生労働省が毎年実施している国民健康栄養調査の集計・解析も実施している（図 2-11-1）。

妊娠期、乳児期、小児期の栄養が長期にわたる健康に影響するが、そういった重要な時期に栄養素がどのような関わりを持っているのか。「日本人の食事摂取基準」という基準があり、エネルギーを含めた各栄養素をどの程度摂取したらよいかが示されている。こちらが 5 年に 1 回改訂され、ちょうど現在改訂作業中だが、直近の 2010 年版で望ましい食事摂取量がどのように定められているのか、そして今後どのようなことを考慮してアップデートしていくべきか、などについて申し上げたい（図 2-11-2）。

母親の食べたものが、母親の妊娠中の生理的変化につながり、胎児発育や胎児附属物の蓄積にも影響する。また、母親の栄養摂取は母乳の組成にも影響し、乳幼児へ供給される。もし人工栄養児ならば、調整粉乳の組成が問題になる。その後、離乳食という段階を経て、幼児食へと移行し、我々と同じように食品を経口摂取し栄養源とする、ダイナミックな変化が起こる時期であると言える（図 2-11-3）。

どの程度食べれば良いかという目安の 1 つとして、エネルギーの摂取量がある。現在の食事摂取基準は、妊娠中の母親の体重増加率がエネルギー消費量の増加率とほぼ一致するという前提で決まっている。それから、母親、胎児、胎児付属物のたんぱく質、脂肪の蓄積量から推定し、妊娠各期のプラスαの摂取エネルギー量を決めている。乳児期に関して言えば、身体活動に必要なエネルギー量に加えて成長という組織増加分のエネルギー量を付加する。ただ、母乳栄養児に比べて人工栄養児では総エネルギー消費量が多いという報告があるため、エネルギー摂取量を考える上ではその点も考慮する必要がある。小児期についても、身体活動に必要なエネルギー量に加えて、成長による組織の増加分のエネルギー量が必要となる。最初ははいはいから始まり、やがて立って、歩いて、走ってと子供は発達していくが、それに加えてさらに成長ということも考える必要がある。摂取エネルギーに関する今後の研究課題としては、エネルギーの摂取の多少による影響を、体重という間接的指標以外のもの、例えば子供の体組成や、発育・発達の状況を見ながら成人後の健康への影響を見ていく必要があるだろう（図 2-11-4）。

次に主要な栄養素であるたんぱく質の摂取量について。先程のエネルギーとも関係するが、たんぱく質の蓄積量を推定し、摂取量を付加する。乳児については大雑把な決め方である。母乳栄養児はたんぱく質の不足が見られないため、母乳栄養で十分であろうと推定し、哺乳量と母乳中のたんぱく質濃度から推計するという方法がとられている。6 カ月以降、離乳食を開始した後は離乳食からの摂取量でさらに推定する。小児期については、身体の維持に必要な量と、成長に伴う組織増加分を付加し、要因加算法で推計する。エネルギーの場合と同じことが言えるが、例えばたんぱく質のクオリティ、アミノ酸の組成という面から見てどのように子供の成長・発達あるいは成人後の健康に影響があるかという点は興味深い（図 2-11-5）。

鉄も、古典的で良く知られた栄養素である。妊娠期は、母親の循環血液量の増加にプラス

αの鉄が必要で、胎児や胎児付属物の鉄貯蔵から付加量を推定し、非妊娠時の必要量にプラスαするという考えで決められている。乳児期は、母乳栄養児では不足が見られないという前提で、哺乳量と母乳中鉄濃度から推定している。現行の食事摂取基準ではこの前提に立っているが、私どもが母乳栄養児と人工栄養児のヘモグロビン濃度を 1 カ月時点と 6 カ月時点で比較したところ、6 カ月時点で、貧血まではいかないが母乳栄養児の方がヘモグロビン値が低いという結果が得られている。痩せの女性が非常に増えていることから、潜在的に鉄の貯蔵が少ない母親がいるのではないかと考える。現在、母親に対して授乳期の鉄付加を実施する場が無いことから、今後しっかりと検討していくべき課題である（図 2-11-6）。

葉酸について関わっていたため、少し詳しくご説明したい。葉酸は、葉物の野菜や肝臓に貯蔵され、レバーにも多く含まれるビタミン B の一種である。食品中の葉酸は調理損失があり、実際に身体に吸収されるのは食品に含まれる量の約半分と推定されている。2000 年、当時の厚生省は、妊娠を計画している全ての女性に受胎前後から妊娠 12 週まで、通常の食事からの摂取に加え 400μg/日の葉酸を取るように勧告している。しかし、受胎前後から妊娠の初期までと書かれているが、妊婦への一律の投与や、或いは米国などで実施されている穀類製品への添加などは行なわれていない（図 2-11-7）。

ここでお示しする葉酸の構造式は、グルタミン酸基が 1 個だが、通常の食品中は複数のグルタミン酸基を持っている（図 2-11-8）。

食品中の葉酸を摂取すると、腸管で代謝を受け、門脈を通じて肝臓に運ばれ更に代謝を受ける。そして、5-メチルテトラヒドロ葉酸の形となって、循環血液中に入り全身に運ばれる。そのうち一部は、胆汁中に排泄されて腸管循環という形で再吸収を受ける（図 2-11-9）。

次に、5-メチルテトラヒドロ葉酸の働きについて。homocysteine から methionine への変換経路で非常に重要な役割を果たしており、他のビタミン B 群である B_{12}、B_6 とも関わりが深く、DNA のメチル化にも関係している（図 2-11-10）。

少し古い研究だが、妊娠中は胎児において DNA 合成が非常に活発なため妊娠中の必要量が増大することを示したものがある。母親の血中葉酸濃度の変化を見ると、妊娠の初期は高いが妊娠の進行に伴って徐々に低下し、出産後は次第に回復するものの、授乳期は 16 週時点のレベルより低いことが分かっている（図 2-11-11）。

私どもの調査で、東京都内の産科医療施設で 3 日間の食事調査を行なった。参考値として国民健康栄養調査の 20 歳代女性の摂取量と比較すると、妊娠中であるにもかかわらず、非妊娠女性と比べてどの栄養素も殆ど差が無い。妊娠したら積極的に栄養摂取をする、と提言をしても、なかなか実現は難しいという現実がある（図 2-11-12）。

参考のために、葉酸の多い食品のリストもお示しする（図 2-11-13）。

続いて、わが国の栄養政策について。2006 年には、痩せの女性の増加や低出生体重児の増加を鑑み、妊産婦のための食生活指針が発表された。翌年には、授乳・離乳の支援ガイドがわが国で初めて策定された（図 2-11-14、15）。

「妊産婦のための食生活指針」では、“妊娠前から健康なからだづくり”として、妊婦に分かりやすい内容で、健康な食生活をどのように送るかについて記載している。これは母子健康手帳に掲載されているため、母子手帳をもらった妊婦全てが見る機会がある。また、妊産婦のための食事バランスガイドでは、妊娠期の付加量を考慮して、主食であればエネルギーにプラスαの分を増やしましょうといった形で、どのようにしてバランスの良い食事を取る

かについて示されている。　また、国として初めて、体重増加量の目標値を妊娠前の体格別に示している（図 2-11-16、17、18）。

授乳・離乳の支援ガイドについては、乳汁や離乳食だけに目を向けるのではなく、一人一人の子供の成長、発達が尊重されるような支援にしましょうということで、専門家向けに出されている。離乳期の子供の栄養が十分であるかどうかを判定するには、現状では成長の状況で判定するのが最も簡便である（図 2-11-19、20、21）。

諸外国の栄養政策を簡単に紹介させて頂く。アメリカやカナダなどでは、穀類製品への葉酸強化、そして低栄養のリスクの高い低所得層の母子への栄養補助プログラムもある。こちらはパッケージになっており、例えば妊娠中からの母乳栄養の推進のため、母乳栄養のメリットをより大きく受ける立場にある低所得層の子供たちが、より健全に発育できるためにという視点で作られている。妊婦や子育て中の女性への栄養教育、そして栄養素の補給という意味で食品のパッケージの提供なども行なっている（図 2-11-22）。

現状、日本の政策で問題だと感じていることを申し上げたい。様々なメッセージは国から出されても、それを理解して実践できる人だけがきちんとできるという状態では、低出生体重児の増加の背景にある様々なものに対応していけないと思う。やはり子供たちが家庭環境及び成育環境に関係なく十分な栄養が摂取でき、健全な成長・発達ができるような支援が、今後必要になっていくと思う。また、日本には非常に素晴らしい母子健康手帳という仕組みがあるが、もう限界に来ているのではないかとも思う。既に知識を有している層しか利用していない、という状況はもったいない。最後に、栄養状態や食事の評価を行なう際、古典的な体重の変化だけでは説得力が薄い。「あなたはこうだから」と体重だけが示されると、体重だけにとらわれてしまう。妊娠中は自身の体重、出産後は赤ちゃんの身長の伸びと体重の増え方ばかり気にしている。果たしてそれが妥当なことなのかということを、私はいつも考えている（図 2-11-23）。

＜質疑応答＞

【A】最後にお話になった、既に知識を有している層しか利用しない、という点について。具体的に何があれば良いとお考えか。

【瀧本】結局、食事をきちんと記録できるリテラシーのある母親しか参加できない。そうではなく、もっと簡便で、画期的で、侵襲性が低く、直ぐに結果が分かるようなバイオマーカーが求められるのではないか。

【A】リテラシーに関して申し上げたい。例えば私たちがコホートやっている中で、教育歴の高い母親が全員そういったリテラシーを有しているかというと、決してそのようなことはなく、とても複雑である。そういったことも考えると、全然違う形のブレークスルーが欲しいなと思っているが、それが何なのかは全然わからない。

【瀧本】子育てに関する部分は、「こういう食生活をしていなかったから、この子はこうなっちゃった」などと因果応報のように考えない仕組みも必要だろう。

【B】最も影響が大きいのは母乳で、離乳食では大きくは改善できないかもしれない。

【瀧本】乳幼児の血清脂質も測定したところ、母乳栄養児はどんどん総コレステロールが上がるが、人工栄養児は低い。育児用調整粉乳の組成は、やはり脂質代謝に影響するではないかと思う。

栄養科学、社会実装に向けて期待されること

（独）科学技術振興機構　研究開発戦略センター
科学技術未来戦略ワークショップ
「胎児～乳幼児（小児含む）環境に着目した先制医療の精緻化」
平成26年2月6日　JST東京別館
瀧本秀美
（独立行政法人　国立健康・栄養研究所　栄養疫学研究部）

図２－11－１

妊娠期～乳児期～小児期の栄養と、児の健康への影響について

1. 特定の栄養素と各ライフステージの関わりについて
   - 「日本人の食事摂取基準　2010年版」にみる望ましい摂取量
   - 今後の研究でさらに明らかにされるべき事項
2. 妊娠期～乳児期～小児期に特化した栄養政策
   - 我が国の現状
   - 諸外国での取り組み

図２－11－２

妊娠期～乳児期～小児期の栄養の特性

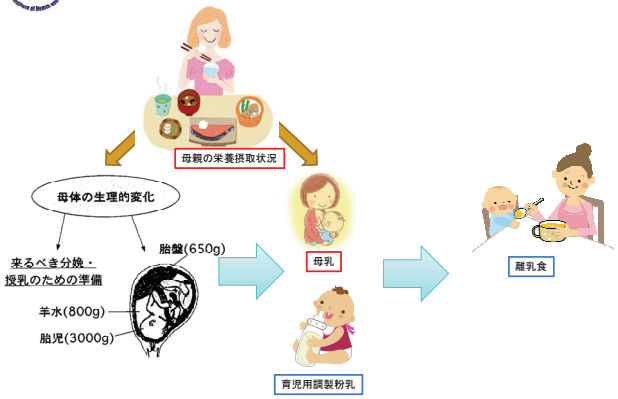


図２－11－３

エネルギー

- 妊娠期：総エネルギー消費量の増加率は、妊娠中の母体の体重増加率とほぼ一致する。また、母体・胎児・胎児付属物のたんぱく質と脂肪の蓄積量から、非妊娠時に比べ摂取エネルギー量を付加する
- 乳児期：身体活動に必要なエネルギー領に加え、組織増加分のエネルギー量を付加する
  - 母乳栄養児に比べ、人工栄養児では総エネルギー消費量が大きい（Butte, 1991）
- 小児期：身体活動に必要なエネルギー量に加え、組織増加分のエネルギー量を付加する

今後の研究課題：
各ライフステージでのエネルギー摂取不足または過剰が、児の体組成、発育・発達、成人後の健康状態に与える影響

図２－11－４

鉄

- 妊娠期：母体の循環血液量増加に伴う鉄需要増加と、胎児・胎児付属物の鉄貯蔵から、非妊娠時に比べ摂取量を付加する
- 乳児期・小児期：母乳栄養児では不足が見られないことから、哺乳量と母乳中の鉄濃度から推定。6か月以降は、成長に伴う鉄蓄積量を付加

今後の研究課題：
各ライフステージでの鉄摂取不足または過剰が、児の体組成、発育・発達、成人後の健康状態に与える影響
鉄欠乏または過剰が児の体組成、発育・発達、成人後の健康状態に与える影響

図２－11－５

たんぱく質

- 妊娠期：母体・胎児・胎児付属物のたんぱく質の蓄積量から、非妊娠時に比べ摂取量を付加する
- 乳児期：母乳栄養児では不足が見られないことから、哺乳量と母乳中のたんぱく質濃度から推定。6か月以降は、離乳食からの摂取量で推定
- 小児期：維持量に組織増加分のたんぱく質を付加し、要因加算法で推定

今後の研究課題：
各ライフステージでのたんぱく質摂取不足または過剰が、児の体組成、発育・発達、成人後の健康状態に与える影響
アミノ酸組成が児の体組成、発育・発達、成人後の健康状態に与える影響

図２－11－６

不足しやすいビタミン：葉酸について

- 葉酸はB群ビタミンの一種で、葉物の野菜やレバーなどに多く含まれる
- 食品中の葉酸は調理などで失われやすく、体に吸収されるのは入っている量の半分程度。
- 2000年12月，厚生省は妊娠を計画している総ての女性に受胎前後から妊娠12週まで、通常の食事からの摂取に加え400μg の葉酸をとるように勧告
- しかし、妊婦への一律の投与や、穀類への強化はなされていない

図２－11－７

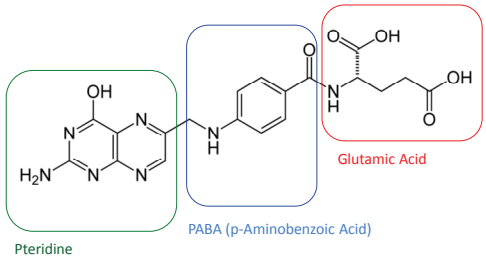


Figure 1. Pteroylmonoglutamate（$C_{19}H_{19}N_7O_6$ Molecular weight=441.40）

図２－11－８

葉酸の体内での動き

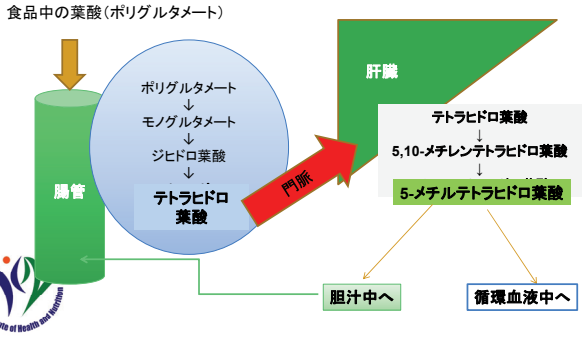


図２－11－９

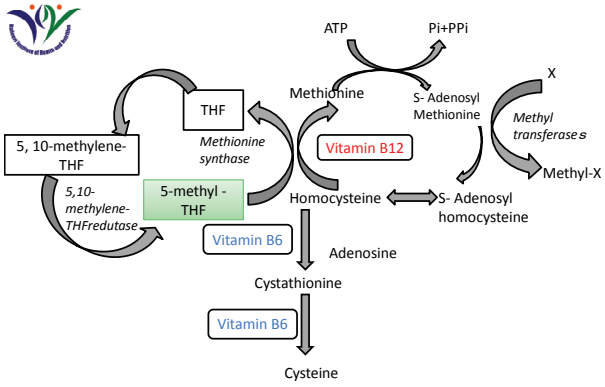


Figure 2. Folate and homocysteine metabolism
THF, tetrahydrofolate

図２－11－10

妊娠中の栄養素等摂取状況

	初期(7－14週) n = 51	中期(26－29週) n =77	末期(34－36週) n = 82	国民健康・栄養調査*
エネルギー (kcal)	1709±466	1816±336	1800±344	1720±497
たんぱく質 (g)	59±21	66±15	66±15	63.6±20.6
脂質 (g)	57±21	61±15	60±16	57.1±23.9
炭水化物 (g)	237±58	245±48	245±48	229.6±70.7
葉酸 (μg)	276±168	284±131	271±131	258±128
ビタミン B_{12} (μg)	5.5±4.8	6.2±7.9	7.9±19	5.2±5.6
ビタミンB_6 (mg)	1.1±0.8	1.5±2.8	1.2±1.3	1.38±4.24

*20歳代女性と比較しても、妊婦群で大きな差は見られない

Takimoto H. et al, Eur J Nutr, 2007

12

図２－11－11

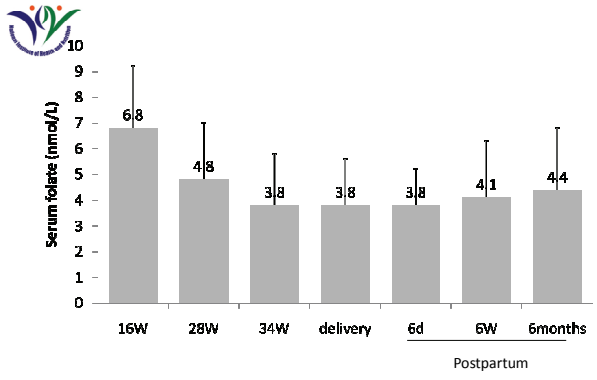


Figure 3. Serum folate values during pregnancy and postpartum (Bruinse et al, 1985)
Error bars show standard deviations.

図２－11－12

葉酸の多く含まれる食品

品名	目安量	分量（g）	葉酸（μg）
ほうれん草	2株	60	126
グリーンアスパラガス	3本	60	114
しゅんぎく	3株	60	114
ブロッコリー	2房	50	105
鶏レバー※		50	650
牛レバー※		50	500
豚レバー※		50	405

五訂日本食品標準成分表（科学技術庁資源調査会編）より
※各種レバーについてはビタミンA過剰の心配があるので注意が必要である。

図２－11－13

我が国の栄養政策

図２－11－14

妊娠中の栄養等に関する国の主な指針

- 神経管閉鎖障害の発症リスク低減のための妊娠可能な年齢の女性等に対する葉酸の摂取に関する情報提供要領（2000年）
  http://www1.mhlw.go.jp/houdou/1212/h1228-1_18.html
- 妊産婦のための食生活指針 ―「健やか親子21」推進検討会報告書―（2006年）
  http://www.mhlw.go.jp/houdou/2006/02/h0201-3a.html
- 授乳・離乳の支援ガイド（2007年）
  http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/03/dl/s0314-17.pdf
- 日本人の食事摂取基準2010年版（2009年）
  http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/05/s0529-4.html

図２－11－15

妊産婦のための食生活指針

- 妊娠前から、健康なからだづくりを
- 「主食」を中心に、エネルギーをしっかりと
- 不足しがちなビタミン・ミネラルを、「副菜」でたっぷりと
- からだづくりの基礎となる「主菜」は適量を牛乳・乳製品などの多様な食品を組み合わせて、カルシウムを十分に
- 妊娠中の体重増加は、お母さんと赤ちゃんにとって望ましい量に
- 母乳育児も、バランスのよい食生活のなかで
- たばことお酒の害から赤ちゃんを守りましょう
- お母さんと赤ちゃんの健やかな毎日は、からだと心にゆとりのある生活から生まれます

図２－11－16

「妊産婦のための食生活指針」より

図２－11－17

体重増加量の目標値

妊娠前 BMI	目標値
Under 18.5kg/m^2	9-12kg
18.5~25.0kg/m^2	7-12kg
25.0kg/m^2 or over	Not shown

妊娠前 BMI	週当たりの目標値
Under 18.5kg/m^2	0.3-0.5kg
18.5~25.0kg/m^2	0.3-0.5kg
25.0kg/m^2 or over	Not shown

図２－11－18

「授乳・離乳の支援ガイド」のねらい

- 授乳期から離乳期：母子の健康や母子の愛着形成、そして子どもの心の発達にとってきわめて重要な時期
- このガイドは、平成7年に出された「改定　離乳の基本」をベースとして、「平成17年度乳幼児栄養調査結果」等の最新の知見を踏まえた、あらたな「育児支援」の一環
- 乳汁や離乳食といった「もの」にのみ目が向けられるのではなく、一人一人の子どもの成長・発達が尊重される支援を、保健医療従事者が基本とするという考えが新しく盛り込まれた

図２－11－19

支援ガイド策定の背景

- WHOが2003年に発表したGlobal strategy for infant and young child feedingと平成7年策定の「改定　離乳の基本」との整合性の問題
  →WHOは生後6ヶ月以内の完全母乳栄養を推奨
- 乳幼児期の栄養と成人後の生活習慣病との関連についての最近の知見を加える
- 乳児期の口腔機能の発達を考慮に入れた離乳のあり方を検討する

図２－11－20

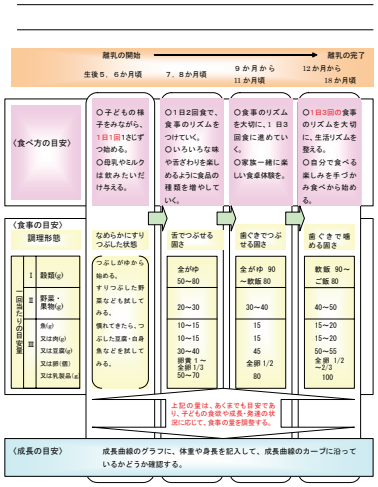


図２－11－21

諸外国の栄養政策

- 米国・カナダ等：穀類製品への葉酸強化
- 米国：低所得層母子への栄養補助プログラム（Women, Infants and Children：WIC）
  - http://www.fns.usda.gov/wic/about-wic-wic-glance
  - 妊娠中からの母乳栄養の推進
  - 妊婦・子育て女性への栄養教育
  - 食品のパッケージの提供

図２－11－22

現状の問題点と解決策

- 子育て家庭の格差
  - 子どもたちが家庭環境に関わりなく十分な栄養摂取ができ、健全な成長・発達ができるための支援が必要ではないか
- 母子健康手帳や母親学級等での栄養教育の限界
  - すでに知識を有している層しか、利用していないのではないか

必要としている子どもたちに、本当に必要な食環境を提供するための方策が必要

図２－11－23

２－12　「データ収集・管理・解析と社会実装、新たな価値の創出」

桜田一洋シニアリサーチャー（㈱ソニーコンピュータサイエンス研究所、
／JST-CRDS ライフサイエンス・臨床医学ユニット　特任フェロー）

私は 2008 年にソニーで仕事をはじめるまで 20 年間、製薬会社で研究開発の仕事に従事していた。このなかで大規模な臨床試験のデータの解析も含まれる。現在の臨床開発はアンサンブル平均の手法のもとでサンプルを使って全体を推定するという枠組みが用いられている。この枠組みのなかでは個別性の問題の多くが捨象されてしまっている。先制医療を社会実装するにはこの個別性の問題を解決する必要がある（図 2-12-1）。

そのキーワードは“健康・医療ビッグデータ”である。2012 年、米国でビッグデータ・イニシアチブが開始された。ビッグデータ・イニシアチブとは仮説主導型の問題解決に常につきまとう仮説の間違いという問題を克服するため、現実世界のデータに基づき問題解決の方法を開発しょうとするムーブメントである。ビッグデータ・イニシアチブとは計測の革新と言い換えることもできる。現実世界は非常に沢山の要素、要因から成っているため、仮説に基づいて計測する変数を限定してしまうと、解釈を誤ってしまうということがある。しかし、全部計測する、つまり完全な現実世界の写像を作ることはできないため、どういった変数を計測すべきかを、基礎研究、コホート研究の中から見つけていくことが重要になる。ビッグデータ・イニシアチブとは推論の革新でもある。従来の推論では環境要因、生体情報、遺伝情報という異なるデータが同化されていないが、実験条件のように厳密は対照群をおけない現実のデータを解析する場合、データの同化がなされない限り問題を明らかにすることはできない（図 2-12-2）。

ビッグデータの本質は、サンプルでは無くて全部解析することにある。無作為抽出でなく全解析するときに、社会実装という観点から何をどのように計測し推論するのかというのを考えていかなければならない。計測と推論の枠組みを決めるにはよりよい疾患モデルを採用することが必要である。病気は従来から遺伝要因や環境要因から検討されてきた。このような解析で捨象されているのが獲得形質である。これからの健康・医療のビッグデータを進める上でカギになるのが獲得形質を推論に組み込むことである（図 2-12-3）。

人々が何を好むかは、過去にどのような経験を積んだかによって変化する。このような経験は、どのような機会が社会から与えられたかに影響される。同じように身体の状態も過去の経験、与えられた環境によって変化する。将来の身体状態を予測するには獲得形質を反映した形で自分自身の心と身体の変化を“見える化”する必要がある。（図 2-12-4）。

獲得形質を推定する方法の一つとして人々が経験することをすべて計測することが挙げられる。これをライフログデータという。本日私は Fitbit という活動量計を装着している。この小さなデバイスによって、毎日の活動を追跡することができる。このような活動量計には様々な応用が可能であり、育児のプロセスなども自動的に計測できる可能性がある。これに加えて食事やストレスのようなものも計測できる可能性がある。このようなデータが蓄積すれば、獲得形質の要因である過去の経験を特定できる可能性がある（図 2-12-5）。

きわめて複雑で膨大なデータからなるライフログデータを解析するには、時間変化を統計ルールによってパターン化する必要がある。最近のカメラには笑顔のパターンを認識してシャッターをきる仕組みが組み込まれている。これは様々な笑顔を統計ルール化することによ

ってなされる。これと同様にライフコースの時系列のデータを統計ルール化してパターン化することが推論には不可欠である。時系列のパターンを機械学習させることで、時系列の中のパターンを分類し現象を層別化することができるようになる（図 2-12-6）。

その際の重要なキーワードとして、同化の問題がある。遺伝子が変異することで表現型が変化するというのが遺伝研究の主流だった。しかしそれに加えて遺伝子の発現がいつ、どこで、どれだけ変化するかによっても表現型は変わる。外部環境によって、転写因子の発現やエピジェネティクス修飾が導入されると遺伝子発現の時期、場所、量が継続的に変化する。これが獲得形質の分子的背景である。エピジェネティクスに加えて転写因子のバイステーブルスイッチ、体細胞変異などが獲得形質の形成に関係している。このような視点で生物の同化を考える必要がある（図 2-12-7）。

獲得形質の推論のもう一つのアプローチは、バイオマーカーなどを用いて、身体の記憶を計測し定量化することが挙げられる。これは時間変化を階段のようにとらえることである。この階段は生体の状態変化を示していて、階段をおりることはできない。不可逆で非定常な時間変化を定常領域に分ける離散化の手法によって、階段のように時間変化を示すことができる。この図を使って従来の医療と先制医療を区別することもできる。従来の医療は病気（赤色）になってからの治療であったが、先制医療とは黄色になるステップに進まないようにすることである。（図 2-12-8）。

獲得形質をシステム理論で記述するときに設定点という概念が有効である。設定点とは入出力関数と言い換えることができる。獲得形質とは設定の変更あるいは入出力関数の変更と表現することができる。バイオマーカーを用いることでこれらの変更を推定することができる。しかし身体を構成している 60～100 兆の細胞の設定点の変化を全てバイオマーカーで計測することは不可能である。生体状態の予測には、どの設定点をどのバイオマーカーを用いて行うかが研究課題となる。（図 2-12-9）。

ビックデータ解析のフレームワークはデータモデル、因果モデル・帰納的推定モデル、ユーザーインターフェースの 3 層から構成される。その基盤となるデータモデルに関しては、Amazon や Google からダイナモやビッグテーブルという手法が提案されている。データモデルとは、様々なデータを格納する部分があり、そのうえに因果モデルと機能推定モデルを入れて関係性を定式化する必要がある。ユーザーインターフェースは用途に応じて変更する必要がある。例えば臨床医が使う場合、家庭の中で個人が使う場合、創薬探索のプロセスでの利用によってユーザーインターフェースは異なるものになる（図 2-12-10）。

先制医療に利用可能なデータモデルの概念をここで簡単に紹介したい。まずある単位時間における、環境変数、生体変数をベクトルで表示する。それを時系列にすると、行列によって表現することができる。状態空間モデルをつかって時系列変化を分析することで、非定常な時間変化を定常領域に離散化することができる。（図 2-12-11）。

コホート研究は推論方々を確立するのに不可欠な研究である。しかしコホート研究を、例えば 100 万人規模で実施したとしても、そこに“私”のデータがなければ、“私”がどうなるかは推定できない。コホート研究によって身体状態の変化を層別化された上で、“私”がどの時系列パターンに該当するかを知るためには、“私”も時系列のデータを持っていなければならない。コホート研究は大量の変数を調べて研究することになるが、社会実装の際はより少ないデータで層別化を行う必要がある。サンプルから全国民へという転換が先制医療の社

会実装のカギになる（図 2-12-12）。

マイナンバー制という公的認証の仕組みと関係してマイポータルというコンセプトが提唱されている。これは健康医療情報を本人に帰属させてクラウド上に保管し、本人あるいは本人が承認する者によって閲覧しヘルスケアや予防医療に活用することである。医療情報のうち、レセプトのデータや健康診断の結果はマイポータルに保存されるが、カルテの情報は含まれない（図 2-12-13）。

健康医療に関するマイポータルを社会実装するには個人情報保護の仕組みをしっかり構築する必要がある。ソニーでは認証カードを用いることで、クラウド上には一切個人の情報を入れないマイポータルの仕組みを開発している。この方法を用いるとハッカーやクラウドを運営している社員によって個人情報を特定することができない。このような個人情報の仕組みを構築することが先制医療の実現には不可欠である（図 2-12-14）。

最後に価値の問題について。先制医療を徹底した管理の医療としてしまうと、人を幸せにすることはできない。人の一番の幸せは、選択の自由があることである。しかし人とは自分で選択したことに不安を感じるという矛盾した存在である。そこにインセンティブの本質がある。自分の人生という時系列を、マネジメントでガチガチの管理をするのではなく、ライフコースデータを音楽や映画やスポーツと同じように扱い、選択支援という枠組みのなかでインセンティブを作っていけるのではないかと思う（図 2-12-15）。

その具体例を 2 つ挙げたい。

1 つ目。センサーを家族全員が装着し、自分の生活センサー、睡眠のパターンや様々なパターンを、かかりつけ医とシェアする仕組みである。自分の状態を医師に正確に伝えるのは非常に難しいものだが、ライフコースデータをかかりつけ医とシェアする事ができれば、医療のなかの問診の部分を改善することができる（図 2-12-16）。

2 つ目。Peer Care System が考えられる。身体状態の変化をパターン化することで、自分の身体状態と似た人生の先輩を匿名で見つけることができるようになる。Peer Care とは、自分と似たひとが見つけた問題解決の方法を参考に自分の問題を解決することである。このような仕組みを確立するには徹底した個人情報保護の仕組みが必要になる。（図 2-12-17）。

最後に、先制医療実現に向けた課題を FDA が昨年 10 月に個別医療の分析で提示したポイントを用いて整理したい。FDA はまず、データは増えたが病気の理解は進んでいないことを明確に示している。これはビッグデータの 1 つの大きな問題で、ただ単にデータを増やすだけでは病気はわからないということである。すなわち本日お話してきた計測と推論の問題を根本的に変革していく必要がある。ＦＤＡはまず遺伝的要因、環境要因、社会的要因からの疾患理解。バイオマーカー/遺伝要因の相互作用解明に加えて、従来の兆候や症状ではない新しい生物学的疾患分類法の開発が必要であると問題を整理している。それに加えて、フルゲノムシークエンスのデータを解析、統合、共有、推論するためのインフラ整備。膨大なデータに基づく臨床医の意志決定を支援するシステムの開発や、すべての人が個別医療の恩恵を受けられる仕組みが必要であることも示している。これらは先制医療の社会実装を考える上でのキーポイントになるかと思う（図 2-12-18）。

＜質疑応答＞

【Ａ】ライフコースデータを活用した社会実装という点で、私どもの事業でも複数社からご

提案があり似たような感じだが、ソニーが持っておられる、独自の戦略をご教示頂きたい。
【桜田】ソニーのセンサーは近い将来（数か月）市場に出る。そのために他社に先駆けて生活センシングのプラットフォームを社会に提供できる状況にある。どのようなデータを取得し、どのように推論していけばいいかを神戸の COI などと一緒に考えていくことでヘルスケアに応用できるものと思う。
【B】先制医療は上から管理されるものではなく創成するもので、遊びのところがないと誰も使わないというお話が印象に残った。具体的に、近未来医療を考えたとき、生物学的・医学的知見蓄積されてマーカーが見つかったとすると、どのようなインターフェースをイメージすると良いのか。例えば、「現在の健康状態だとこれか、これをやった方が良い」などとスマートフォンが複数提案し、自分でどれかを選んだり、何らかの値を入力したら「頑張ったね」「もっと頑張れ」などと言われるようなイメージなのか。
【桜田】ご指摘のとおりだ。管理に対して意思決定（あるいは選択）支援がキーワードになる。例えばスマートフォンが、あなたの生活パターンを分析して、例えば運動が足りなかったら「今日は十分歩いていないから家に帰ったら再度歩きなさい」」というメッセージが来たら嫌だと思う。そういう管理型ではなく自分が何らかの選択を行うときにそれをサポートしてくれる仕組みがあるとより多くの人が使いたくなるのではないか。予防医療の難しさはその効果が実感できないことだ。自分が見つけた問題解決の方法をシェアし、他人の問題解決の方法を参考に自分の人生の意志を決定していくという仕組みは新しいコミュニケーションの仕組みをつくることにもなる。
【C】クラウドの情報はハードにおくと伺ったが、情報を処理したり推定したりする部分と、個人が個人情報として持つ部分は分けるという意味か。
【桜田】はい。大部分の人が不必要なデータは見せる必要が無く、例えばかかりつけ医だけが見ればよいかもしれない。ただ、健康医療情報は究極の個人情報であり、本人に帰属するものだ。これをどのように使うかは本人が決める仕組みを導入することが重要である。

図２－12－１

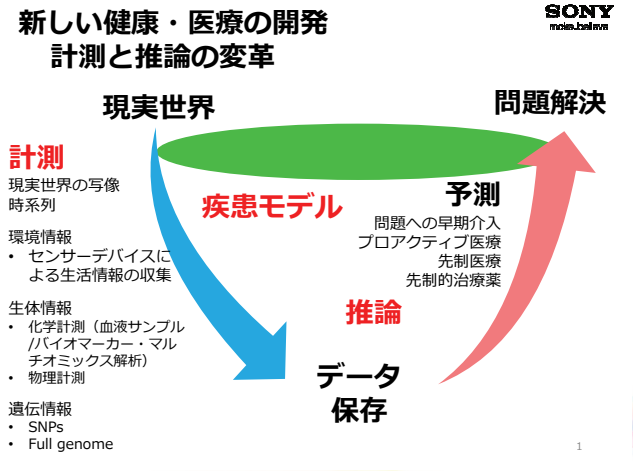


図２－12－２

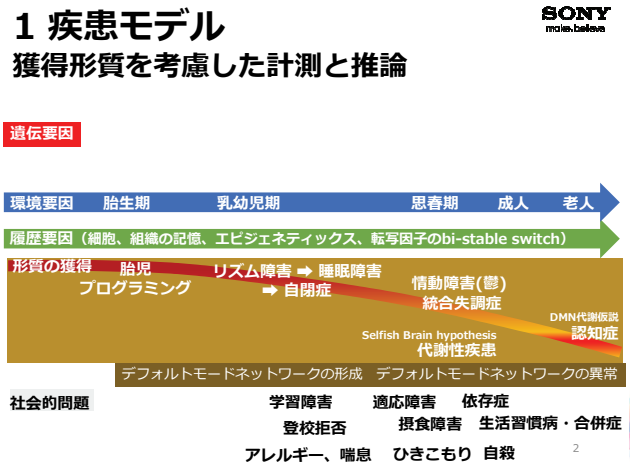


図２－12－３

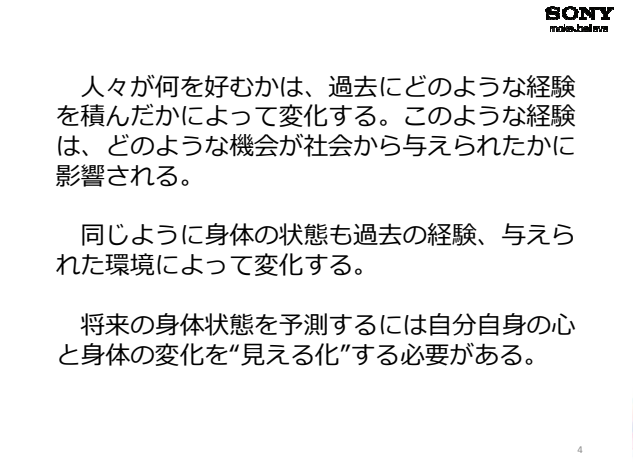


図２－12－４

図２－12－５

図２－12－６

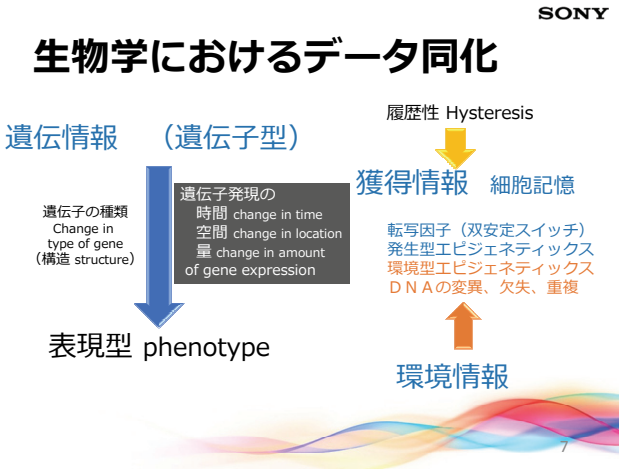


図２－12－７

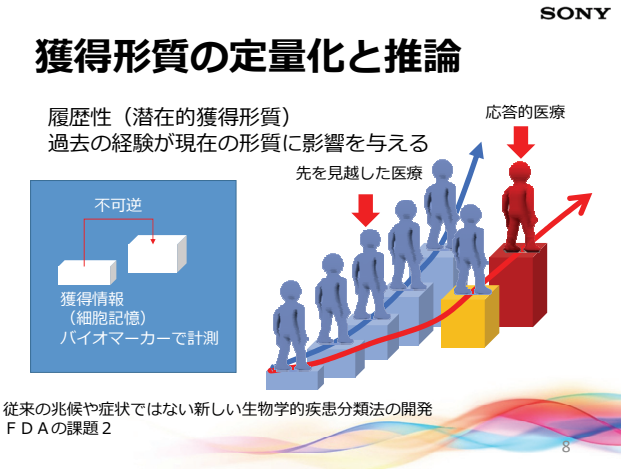


図２－12－８

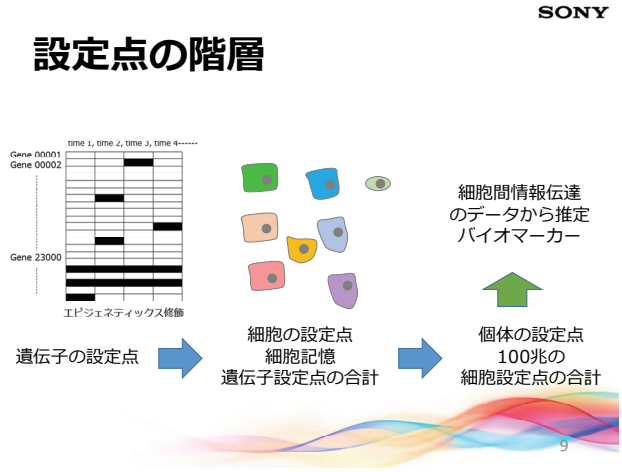


図２－12－９

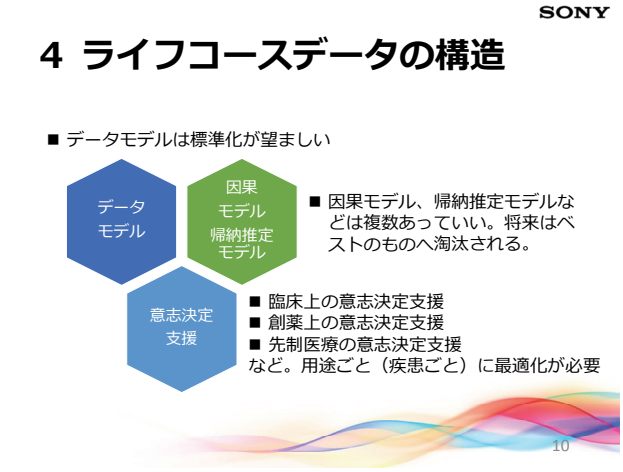


図２－12－10

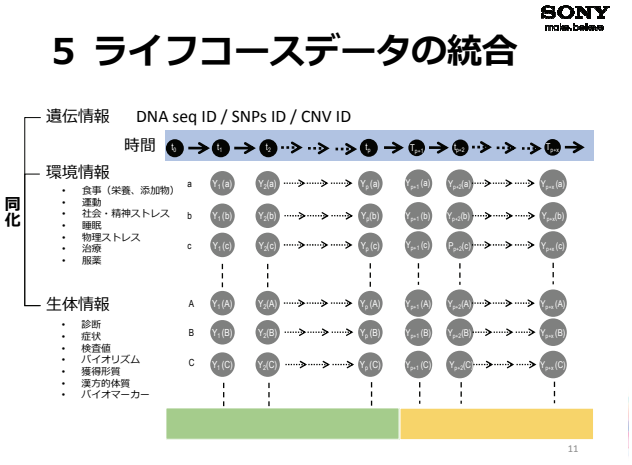


図２－12－11

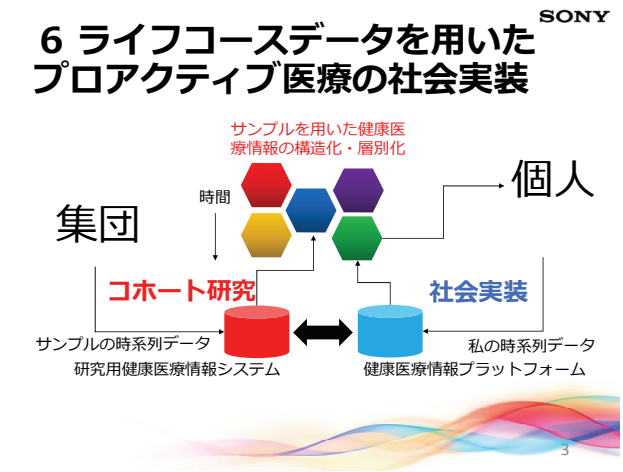
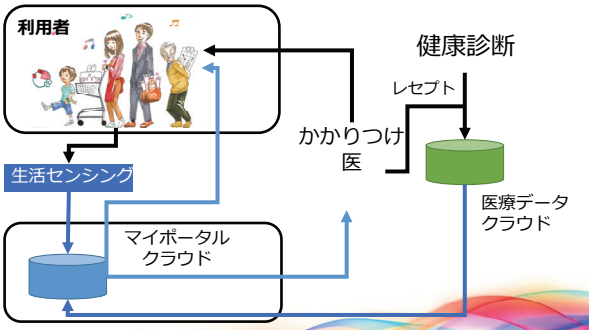


図２－12－12

SONY

プロアクティブ医療の社会実装

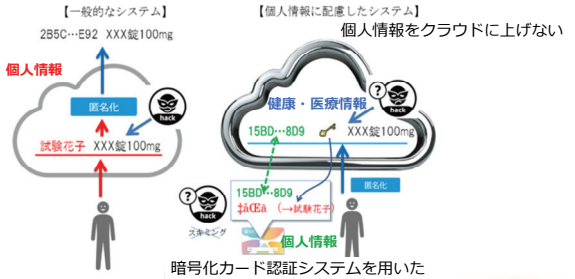


4

図２－12－13

SONY

個人情報保護の仕組み
ソニーの技術の例



14

図２－12－14

SONY

7 プロアクティブ医療の創出する価値

選択の自由は人の幸せの土台である。しかし同時に自己の選択に不安を持つのが人間である。

そのために徹底した管理型の健康・医療システムは社会に定着しない。健康を謳歌する喜びは、音楽、映画、スポーツ、旅行などの趣味の喜びとも通底している。先制医療は“管理される”ものではなく、アートのように個々人によって創成するものでなければならない。

それには意志決定支援のユーザーインターフェイスが有効である。

明確な科学的エビデンスとともに、健康創成を爆発的に普及させるインセンティブによって、医療に革命的に変化がおきるはずである。

15

図２－12－15

SONY

問診へのライフコースデータの応用　プロアクティブ医療

16

図２－12－16

SONY

問題解決へのライフコースデータ応用　Peer Care System

意志決定支援システム

- ✓ 思考、心、身体の特性が似ている人どおしを（匿名で）ネットでつなげる。
- ✓ ある人が発見した問題解決を似た人が利用できるようになる。
- ✓ 体と心の「見える化」が必要

5

図２－12－17

SONY

目指す技術のまとめ
米国FDAが整理した個別化医療に向けた課題

Paving the Way for Personalized Medicine (October 2013)

米国FDAは本年１０月、個別化医療の必要性と個別化医療開発の課題を整理した

1. データが増えたが病気の理解が進んでいない
2. 遺伝的要因、環境要因、社会的要因からの疾患理解。バイオマーカー/遺伝要因の相互作用解明。**【データ同化】**
3. 従来の兆候や症状ではない新しい生物学的疾患分類法の開発。**【バイオマーカーを用いた新しい分類】**
4. フルゲノムシークエンスのデータを解析、統合、共有、推論するためのインフラ整備。**【ゲノムからの推論】**
5. 膨大なデータに基づく臨床医の意志決定を支援するシステム。**【意志決定支援のユーザーインターフェイス】**
6. 個別医療に対する投資の促進
7. すべての人が個別医療の恩恵を受けられる仕組み**【制度設計】**

18

図２－12－18

２－13　「少子化問題の現状　～将来予測、今後わが国が取り組むべき方策とは～」
吉村泰典教授（慶應義塾大学大学院医学研究科産婦人科学、内閣官房参与）

先制医療の精緻化、というワークショップのテーマとは少し違うかもしれないが、現実的なお話しをしたい（図 2-13-1）。

まず、わが国の出生数及び合計特殊出生率の年次推移について。戦後は 270 万人が生まれ、1970 年代の第二次ベビーブームでは 200 万人以上が生まれている。しかし、2000 年前後に第三次ベビーブームは遂に起こらなかった。現在は約 103 万人しか生まれていないという、大変な状況であることを研究者の先生方にはご認識頂きたい（図 2-13-2）。

出生率について、2005 年の最も低かったときは 1.26 であった。女性が一生涯に産む子供の数が 1.26 人。これで 50 年後を推計すると、わが国の人口は 9,000 万人を切る。このことはあまり大きな問題ではないかもしれないが、109 万人生まれていた子供が 50 万人を切ってしまい、彼らが 9,000 万人を背負っていく。これは全ての国々が経験したことのない、未曽有の超少子・高齢化社会である（図 2-13-3）。

図中の緑色のエリアが働いている人口で、2005 年と 2055 年のパターンを比較すると、想像するのも怖い（図 2-13-4）。

日本の高齢化は諸外国に比べて約 2～3 倍の速さで進行している。ヨーロッパの国々で合計特殊出生率が低い国はドイツとイタリアで、約 1.2～1.3 である。他の国々は、国策として子供をどうやって増やそうかと、非常によく考えていることもあり、2.0 前後となっている（図 2-13-5）。

女性の社会進出をあまり考えず、若者の就業率を上げることも考えないまま進んでいくと、現在約 6,600 万人の労働人口が 2050 年には約 4,000 万人になってしまう（図 2-13-6）。

少子化が何故起こってきたかを考えなければならない。女性が社会進出しキャリア形成を行なうようになり、それに伴って未婚化が進み、晩婚化、晩産化につながっていく（図 2-13-7）。

女性平均初婚年齢と出産年齢は、右肩上がりで上昇し続けている。現在、初婚はおよそ 29 歳で、30 歳で初めてお子さんを産む（図 2-13-8）。

もう一つの問題点は、これが男性の未婚率である。現在、女性は約 10%が未婚であるが、男性は実に約 20%が未婚である。女性は結婚したくないと思われているかもしれないが、恐らく男性が結婚できないのではないかとも思う（図 2-13-9）。

出産年齢が高くなっていることは非常に大きな問題だと思う。30 歳を超えてお産をされる方が非常に増えてきている（図 2-13-10、11）。

体外受精・胚移植が晩婚・晩産化に非常に大きな貢献をしている。高齢で、不妊になると体外受精を行なうことが大変多く行われるようになってきており、現在年間で 27 万回、体外受精が行なわれている。そのピークは国々で異なり、わが国は 39 歳～40 歳の辺りである（図 2-13-12）。

高齢妊娠では、妊娠率が急激に低下し、一方で流産率が極めて高くなってしまい、40 歳以上になると 3 分の 1 の方は流産する。こういった事実を若い男女の方々がご存じないことが非常に大きな問題である（図 2-13-13）。

高齢になると何が起こるのか。高齢妊娠では、妊娠高血圧症、前置胎盤、胎盤早期剥離などの、妊娠の重篤な合併症が、年齢の低い人に比べて極めて高くなる（図 2-13-14）。

母体の年齢が高くなると、周産期死亡率（赤ちゃんが胎内や出産時に亡くなる割合）が極めて高くなる。また、わが国は世界でも妊婦死亡が極めて少ない国であり、アメリカの 3 分の 1 程度である。わが国の周産期医療はトップレベルだと思うが、それでもなお、年齢が高くなると死亡率が極めて高くなるということが問題である（図 2-13-15、16）。

そこで、教育がとても重要になってくる。卵子は、生まれた後に作られることは無い。胎生期の約 5～6 カ月に最高点に達し、約 600～700 万個である。出生時には約 100～200 万個と、減り続ける。数が減少するだけでなく、1 つ 1 つの卵子のクオリティも下がってくるということか非常に大きな問題点である（図 2-13-17）。

女性の妊孕力（妊娠する事ができる能力）を見ると、約 18 歳をピークとすると、約 35 歳を超えると妊孕力が低下することになる（図 2-13-18）。

もう少しわかりやすく示すと、22 歳の時点の妊孕力を 1 とすると、35 歳で 40%、40 歳で 20%に低下してしまう、ということをきちんと教育することが極めて重要である（図 2-13-19）。

よく誤解されているが、妊娠年齢と閉経年齢には 10 歳の差がある。最近の女性は、月経があれば妊娠できると考えているようだが、これは非常に大きな間違いである（図 2-13-20）。

やはりリプロダクティブヘルスに対するサポートとして、生殖に関する知識や情報を提供して、教育しなければならない。これまでの文部科学省の教育で、こういったことをきちんと教えてこなかったということが極めて大きな問題になっている。最近の若い男女が知らないということは、教育をされていないからであって、それは教育する側に問題がある。また、高齢者に対する不妊治療が、国からの支援でも行なわれており、現在、国と地方自治体で約 200 億円が支出されている。こういった支援は必要だろう（図 2-13-21）。

大学の進学率と初婚年齢について。女性は進学率が高くなればなるほど初婚が遅れる（図 2-13-22）。

夫婦でどのくらい子供を産むかというと、戦後の 1940 年代は 4 人程度と多かったが、1970 年代からは 2 人程度を産むことが、普通であった（図 2-13-23）。

それにもかかわらず、何故出生率が下がっているのかというと、やはり婚外子の問題がある。婚外子とは、シングルマザーと考えて頂ければ結構だが、日本は極めて低い。フランス、スウェーデンなどは、シングルマザーの割合が最近は 50%を超えている（図 2-13-24）。

結婚している女性が産む子供の数は 2 程度であまり変わっていない。従って、現在出生率が低下しているのは、有配偶率、すなわちわが国においては結婚しないと子供を産まないという状況であることが原因であると考えられる。先程のデータのように、わが国のシングルマザーは 2%前後であり、ヨーロッパにそのような国は無い。日本においてはタブー視されていたが、結婚していないと子供を産まない、要するに、結婚する割合を上げるか、或いは婚外子を認めるような社会環境が無いと、出生率は上昇しないことになる（図 2-13-25）。

少子化がもたらすものは、労働力人口の減少、国内労働力の不足、国内産業力の低下や空洞化、消費の減少による経済力の低下、そしていずれは子供達が社会保障制度を支援することとなるため、社会保障制度が完全に破綻するという国家存続の危機になる。2055 年、わが国が本当に存在するかどうかという危機意識を持って考えていく必要がある（図 2-13-26）。

もう 1 つ大きな問題点は、女子の労働力率である。先進国では、女性の労働力率の高い国が、出生率も高い。欧米では沢山の子供を産む女性が一生懸命働いている（図 2-13-27）。

少子化対策の必要条件として、妊娠分娩時の経済的問題を含めた不安要因の解消（出産育児一時金の増額、妊婦健診の公的助成など）は非常に良くなった。これによって出生率が 1.26 から 1.41 に上昇したと私は思っている。それに加えて、子育てをしながら就業しやすい環境の整備（待機児童の解消、勤務体制の抜本的改革）が極めて大事になると思う。そのためには、社会が、企業が、そして男性の意識が変わらなければならない（図 2-13-28）。

そういった問題意識から、内閣府に少子化危機突破タスクフォースができた。子育て支援はもとから言われていた。働き方改革というのは、女性が子育てをしながらどうやって働いていくか、であり行なわれるようになってきている。やはり何といっても、結婚・妊娠・出産を支援するような運動を起こしていかないと、わが国の危機的な状況は達成できないと思う（図 2-13-29、30）。

子供・子育て支援の対 GDP 比がフランスとかヨーロッパの国々に比べて 3 分の 1 以下ということは、老人にはお金を使うけれども子供には一切お金を使っていないというのがわが国の現状であることをよくご理解頂きたい。今度、消費税が上がり、7,000 億円が保育所の待機児童を無くすなどの子育て支援に使われることは、大変素晴らしいことだと思う（図 2-13-31）。

最後に、今後の少子化対策についてまとめる。1 つ目として、未婚の男女が結婚して家庭を形成しやすくなるような環境の整備がまず重要である。そのためには、男女に対し妊娠・出産について情報提供し啓発して、支援していくことが極めて重要である。2 つ目として、結婚後の経済的な安定も重要である。そのためには正規雇用者の確保が第一であり、非正規雇用者を減少させることも重要である。3 つ目として、家族を形成する環境の確保が重要であり、そのためには男性の自立、夫の育児支援、社会の育児支援、そして学童保育の拡充が重要である。こういったきめ細かい政策を行なっていかない限り、わが国の少子化の危機を突破することはできない。その危機的状況を、本日の先生方にご理解頂ければと思う（図 2-13-32）。

＜質疑応答＞

【A】私も 100%賛成であり、講演を頼まれると、あちこちで若い人に早く結婚してくださいと言っている。ただその体制がなかなかできていないことが問題だろうと思う。また、本日は先天異常のお話はされなかったが、高齢になると女性は染色体異常が増え、男性は最近のアイスランドのデータによると統合失調症や自閉症が増える。男性が 40 歳を超えると、精子は生産され続けているから、その辺りでくたびれてくるのだろう。あと、私が不思議に思っておりお尋ねしたいことがある。第二次世界大戦前は、恐らく避妊や中絶は殆ど無かった。従って、その当時は産み続けていたので、40 歳を過ぎても結構産んでいる。一方、現在は 40 歳を過ぎると非常に妊娠しにくくなっている。それは何回も出産していることによる違いなのかどうか、婦人科的な解釈はあるのか。

【吉村】やはりその点が一番大きいのではないか。高齢妊娠になると、疾病構造も異なってくる。当然、子宮内膜症も増える。子宮筋腫という問題についても、以前は子宮筋腫の好発年齢になる前にお産が終わっていたが、最近は子宮筋腫があらわれてから妊娠、出産する。そういった疾病構造の変化も、社会生活の違いによって起こってきている。従って、先生の仰ることは、正しいと思う。

少子化問題の現状

―将来予測、今後わが国が取り組むべき方策とは―

内閣官房参与
慶應義塾大学医学部産婦人科
吉村　泰典

図２－13－１

出生数及び合計特殊出生率の年次推移

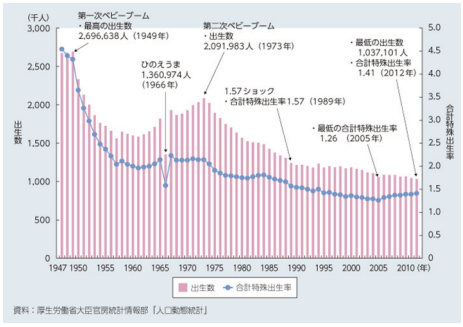


図２－13－２

今後の急速な少子・高齢化の進行

～日本の将来推計人口（平成18年12月推計）～

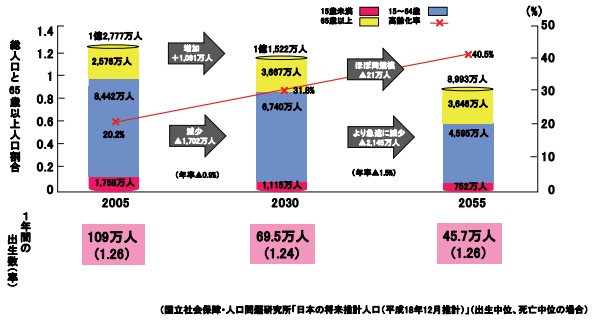


図２－13－３

日本の人口動態予測

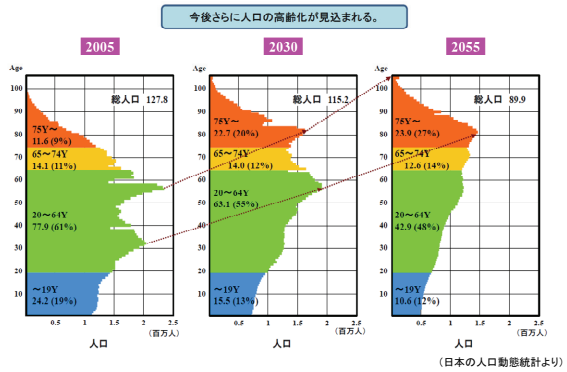
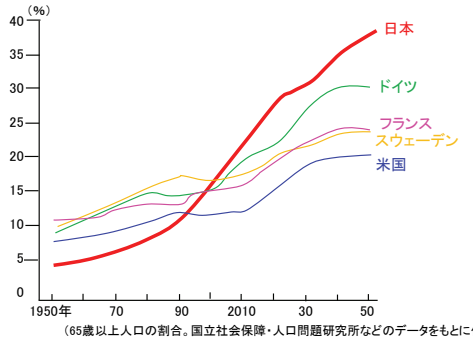


図２－13－４

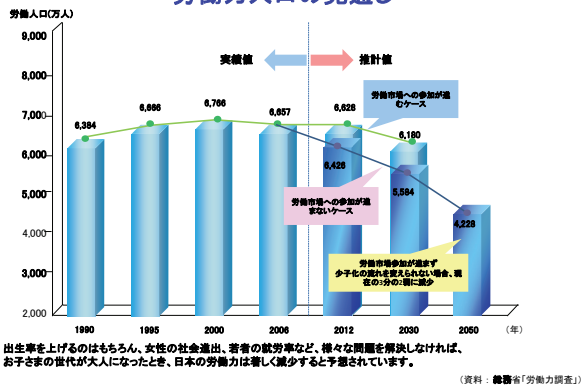
各国の高齢化率の推移と将来見通し



（65歳以上人口の割合。国立社会保障・人口問題研究所などのデータをもとに作製）

図２－13－５

労働力人口の見通し



出生率を上げるのはもちろん、女性の社会進出、若者の就労率など、様々な問題を解決しなければ、お子さまの世代が大人になったとき、日本の労働力は著しく減少すると予想されています。

（資料：総務省「労働力調査」）

図２－13－６

少子化の要因

- 女性の社会進出、キャリア形成
- 未婚化
- 晩婚化・晩産化

図２－13－７

女性平均初婚年齢と出産年齢の上昇

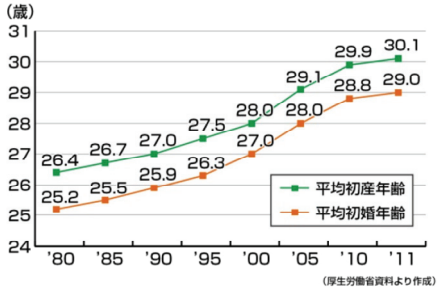


図２－13－８

未婚化の進行

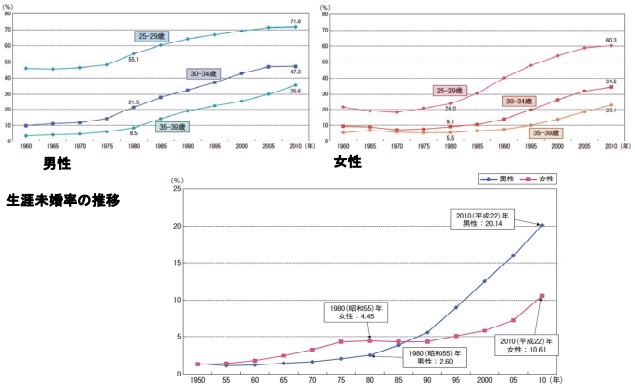


図２－13－９

出生数と出産時期の変遷

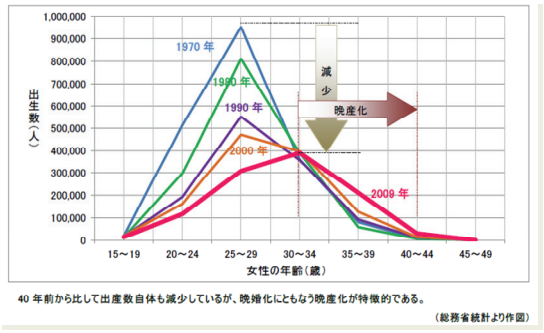


図２－13－10

わが国における女性の出産年齢の推移

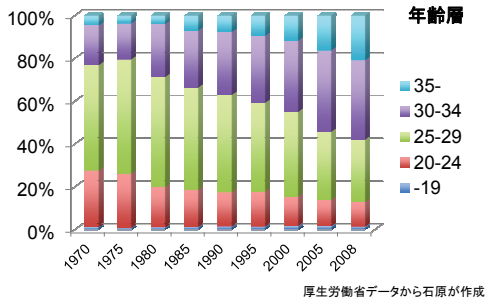


図２－13－11

治 療 総 数 2011

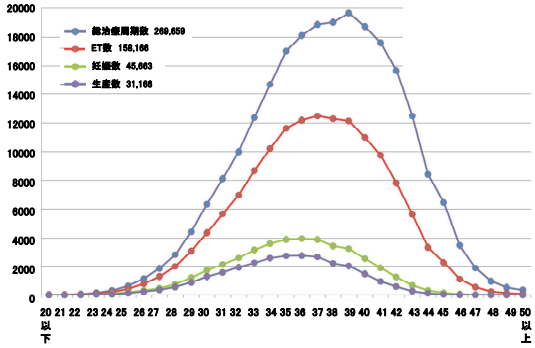


図２－13－12

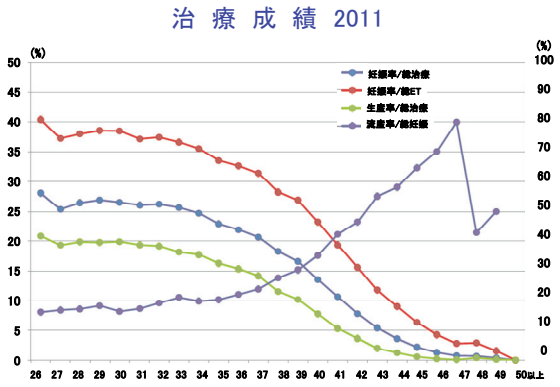


図２－13－13

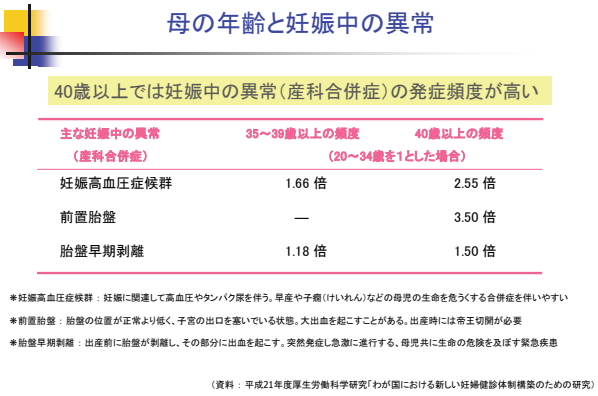


図２－13－14

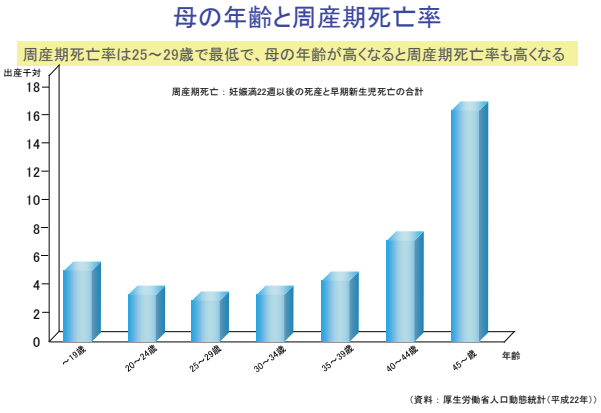


図２－13－15

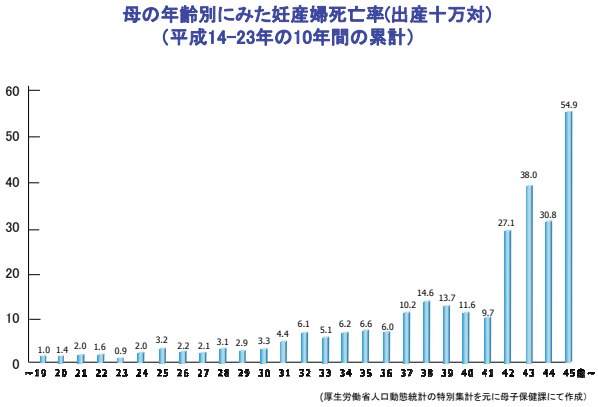


図２－13－16

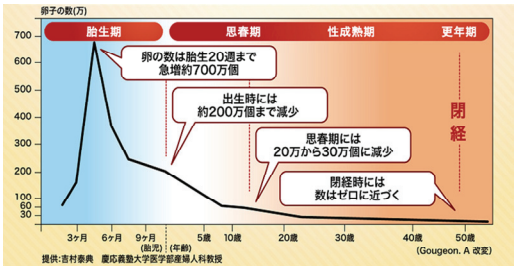


図２－13－17

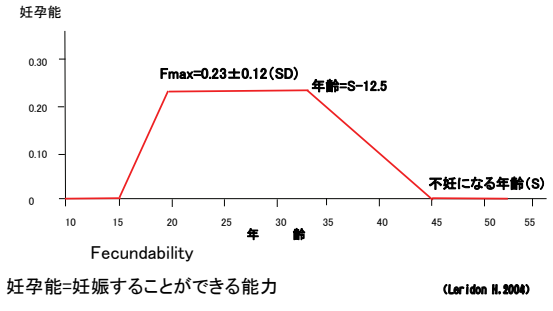


図２－13－18

女性の年齢と妊孕力

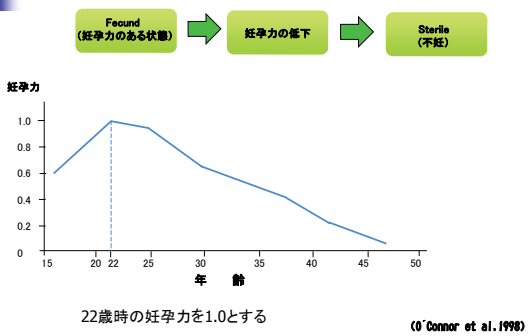


図２－13－19

最終妊娠年齢と閉経年齢

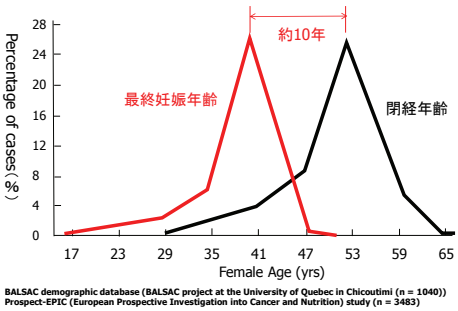


図２－13－20

リプロダクティブヘルスのサポート

- 生殖に関わる知識や情報の提供および教育
- 不妊治療の支援

図２－13－21

大学進学率と平均初婚年齢の関係

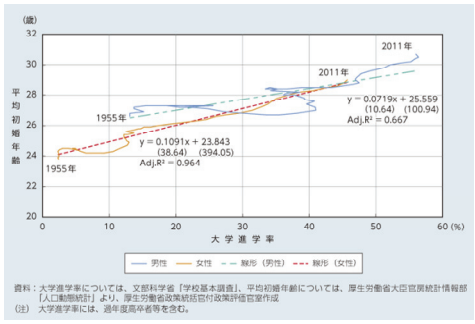


図２－13－22

夫婦の完結出生児数

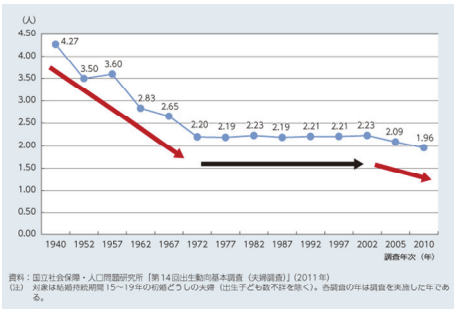


図２－13－23

世界各国の婚外子割合

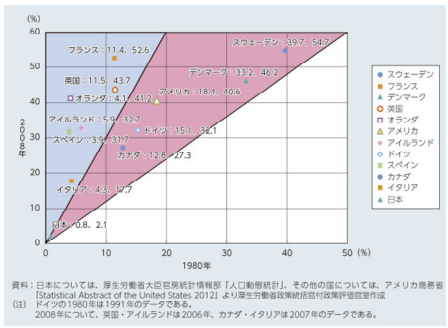


図２－13－24

出 生 率 の 低 下

出生率 ＝ 生まれた子ども数 / 有配偶者女性人口 × 有配偶女性人口 / 女性人口

↓「有配偶出生率」　↓「有配偶率」

わが国の「有配偶出生率」に大きな変化は見られない
夫婦の「理想子ども数」と「予定子ども数」も変化していない

↓

「出生率」の低下は「有配偶率」の変化が影響していることとなる

図２－13－25

少子化がもたらすもの

1 労働人口の減少
2 国内労働力不足
3 産業力の低下、国内産業の空洞化
4 消費の減少による経済力低下
5 社会保障制度の破綻

→ 国家存続の危機

図２－13－26

先進国における女子労働力率(25-34歳)と出生率（TFR）

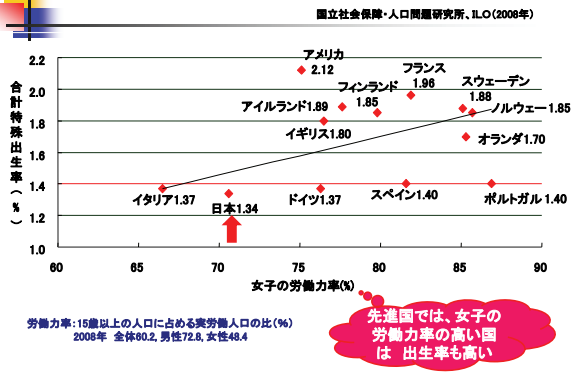


図２－13－27

少子化対策の必要条件

1 妊娠分娩時の経済的問題を含めた不安要因の解消
出産育児一時金の増額、妊婦健診の公的助成など

2 子育てをしながら就労しやすい環境の整備
待機児童の解消、勤務体制の抜本的改革など

→ 社会、企業、男性の意識改革

図２－13－28

少子化危機突破タスクフォースの開催

図２－13－29

少子化危機突破のための緊急対策―「3本の矢」

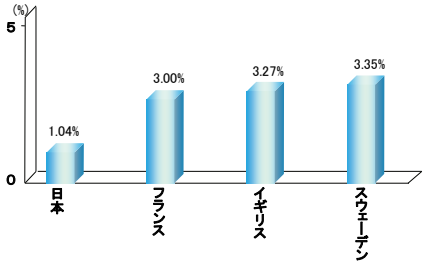
1 子育て支援の強化
・ 子ども・子育て関連3法（平成27年4月より実施）

2 働き方改革の強化
・ 育児休業や短時間勤務など
・ 企業における女性の登用

3 結婚・妊娠・出産支援
・ 妊娠・出産に関する情報提供、啓発
・ 妊娠・出産の相談、支援体制の強化

図２－13－30

子ども・子育て支援（対GDP比）



家族関係社会支出の対GDP比の低さ

図２－13－31

今後の少子化対策

- 未婚の男女が結婚し、家庭形成しやすくなる環境の整備*
- 結婚後の経済的安定**
- 家族形成環境の確保***

* 妊娠・出産に関する情報提供、啓発、支援

** 結婚・出産後の正規雇用の確保と安定、男女の非正規雇用の減少

*** 男性の自立、夫の育児支援、社会の育児支援、学童保育の拡充

図２－13－32

キュリー夫人のことば

Q 子どもを立派に育てておられますが、どのように研究と子育てを両立されているのですか？

A 私は子どもを育てることと研究することを同じ次元で考えています。よい研究をすることは社会の奉仕ですが、社会のためになるような素晴らしい人間を育てることも研究同様、社会への奉仕と考えています。

図２－13－33

【全体コメント】

①井村裕夫理事長（先端医療振興財団）

本日はこのような会を開催して頂き、大変勉強になった。特に、JST-CRDS がこのような会を開いて下さったことは、大変意義があると思っている。

本日コホート研究のお話を伺ったが、こういったものを継続していく上では、やはり政府の支援は不可欠である。しかも、これは決して 10 年間で完了するものではなく、今後何十年も実施していかなければならないと思う。そういう意味で、是非どこかに 1 つセンターでも作って頂いて、そこが中心になって推進する。そういったガバナンスをきちんとやらなければ、折角面白いデータが出ても潰れてしまうコホートも出てくるのではないかと思う。

それから、桜田先生のお話にあったことについて申し上げると、一般に医学関係者は IT に非常に弱いが、今後はそれをうまく活用しないとなかなかデータも集まらないし、研究も進まないという時代になってきていると思う。これからの非常に重要な課題であろう。

DOHaD という観点で、日本は大変危機的な状況にあると思う。色々な面でそういう状況にあると思うので、今後日本の新たなパブリックヘルスといったものを、どうやって作っていくのかを、良く考えなければならない。研究を進めるだけでなく、それを一般の人が理解し、参加して頂く。そういった参加型のシステムをどうやって構築するかは大きな問題である。

来年、京都を中心に日本医学会総会を開催するが、そこでは一般の方も議論に参加できるセッションを設けたい。そういった中で、このような状況を一般の人々に理解して頂かないといけないと思うので、先生方も随時、一般の人に理解頂けるように発信し続けて頂ければと思っている。

②福岡秀興教授（早稲田大学総合研究機構）

私は、本日のワークショップで何度か話題となり、今回発表された多くの先生方に顧問や幹事としてご活躍頂いている日本 DOHaD 研究会の創設に関わり、代表幹事を務めさせて頂いている。受精時、胎生期、新生児期の環境と遺伝子の相互作用により、エピジェネティクス変化がおこり、それが健康あるいは疾病の原因となるという DOHaD の考え方は、疾病を効率的に予防するという先制医療を推進する上で大変重要であり、特に今の日本では特に重要である。

現在わが国の低出生体重児頻度は約 10%であり、新しく参加したトルコを除き OECD 加盟国の中でわが国はずっとトップであり続けている。年間約 10 万人、10 年間で約 100 万人が低出生体重児に達する極めて高い数字といえる。しかも満期の低出生体重児が多いのが特徴である。これらの児からは NCD を含め、多くの疾患が発症するリスクの高い事が既に明らかとなっている。発達障害児、小児生活習慣病、成人生活習慣病の著しい増加の原因はこの背景がある。海外の DOHaD 研究者は、この状態を放置すると、50 年後の日本全体の健康度の低下と増大化する医療費により、経済的、社会的、学問レベルでも、もはや世界に発信する力を失うとすら危惧している。実際発達障害児、小児生活習慣病、更に摂取エネルギー量・肥満者が増えないにもかかわらず成人の糖尿病の著しい増加が日本では生じている。

その解決は DOHaD 理論にこそある。

小川先生が仰った通り、日本がこの様な危機的状況にありながらも、DOHaD の視点からの研究が行われておらず、本研究分野で日本は立ち遅れが著しい。様々な方に DOHaD の重要性を申し上げても、なかなか認識頂けないというのも現実の日本の姿である。

産婦人科医として、妊婦の栄養の一端を紹介したい。殆どの妊婦が必要なエネルギーを満たしておらず、妊娠末期には約 3 分の 1 がケトーシスを示している。ケトーシスは児の IQ を低下させる事を考えると、もっと真剣に栄養の重要性を知るべきである。

エピゲノム代謝に影響する栄養素を見ると、メチル基を形成供与する系である One carbon metabolism に関連した栄養素には葉酸をはじめとして多様な栄養素があるが、この一つの代謝系から見ても、残念ながら、必要な栄養素の血中濃度は低く、危機的な状態に近い妊婦が多いのも現実である。

ここまで述べた通り、残念ながらわが国の妊婦栄養状態は、エピゲノム代謝の視点から見ると、海外から心配されるのも当然な状況にある。胎生期の一部のエピゲノム変化は、一生変化せず、時に世代を超えて継続する。この状況を政府が理解し、この視点に立脚した研究システムを構築しなくては取り返す事のできない状況が迫ってきている事をぜひ理解していただきたいと思う。

本日のワークショップは、新たな生命科学・臨床医学として DOHaD 研究の重要性を確認していただいたものとして高く評価申し上げたい。本分野を検討頂いたことについて、本当に感謝申し上げたい。また、本日ご出席の先生方には、日本の将来に危機が迫っていることをご理解いただき、何とか改善への第一歩を進めていただきたいと強く祈念申し上げる。

③佐田文宏特任研究員（国立保健医療科学院生活環境研究部）

2 年前、福岡先生と日本 DOHaD 研究会を立ち上げ、一緒に DOHaD 研究を（先進諸国の中で唯一低出生体重の割合が増え続けている）日本に根づかせようと努力してきた。本日は、様々な角度から DOHaD に関連する研究に取り組んでおられる先生方のお話を伺う事ができ、大変勉強になった。

私は十数年前、北海道スタディという出生コホートを北大で立ち上げることに加わった。日本はそういった出生コホートはまだまだ未熟な状態だが、欧米では出生コホートのネットワーク作りが盛んで、コンソーシアムを組織し、それぞれの出生コホートが協力して全体で成果を出そうという体制ができている。わが国でもこれからそういった組織を是非立ち上げていきたいと考えている。

3．考察および今後の展望

本ワークショップ（以下、WS）では、有識者による、研究開発や体制・制度に関する情報提供、問題提起を通じて、わが国の将来のあるべき姿としての先制医療の重要性、先制医療の精緻化に向けて胎児～乳幼児期（小児含む）時期に着目することの意義、そして推進すべき具体的な研究テーマなどについて、WS 参加者間で認識が共有された。また、個々の研究領域、研究テーマの推進方策についても WS の議論を通じ多くの方向性が見い出された。

本 WS を通じて、JST-CRDS が当初設定した問題認識、解決方策（案）の大きな方向性について妥当性が確認されると同時に、更なるブラッシュアップの必要性も示唆された。WS 開催後、JST-CRDS にて検討の結果、わが国で取り組むべき方策として次の３つが考えられた。

【方策①】研究基盤（コホートなど）の整備・活用

出生コホート、関連バイオバンクなどの統合活用などが重要である。具体的には、既存の出生コホート・関連バイオバンクのさらなる活用、新規コホート・バイオバンクなどの設計と実施、政策的に収集されたデータ群などの活用などが考えられる。

【方策②】基礎ライフサイエンス研究の推進

生命科学研究、及び計測技術開発研究の推進が重要である。具体的な生命科学研究分野としては、エピジェネティクス研究、栄養科学研究、疾患科学研究が考えられる。計測技術開発においては、胎児を対象とした計測技術の開発、及び乳幼児～小児を対象とした計測・診断技術の開発が考えられる。

【方策③】社会実装に向けた研究の推進

ビッグデータ収集・管理・解析、及び健康・経済・社会的インパクト評価を踏まえた、先制医療の社会実装パッケージ（疾患毎のリスク評価・介入モデルをイメージ）の構築が重要である。

今後、上記項目などについて、本 WS の結果や国内外の調査（関連する文献情報、有識者ヒアリング・意見交換結果など）結果などを総合的に勘案し検討を重ね、わが国における「胎児期～乳幼児期（小児期含む）に着目した先制医療の精緻化」の実現を目指した、より実効性の高い政策提言を策定予定である（2014 年 5 月を目途に刊行、HP 公開予定）。

参考資料（プログラムなど）

●会議概要

会 議 名：JST-CRDS 科学技術未来戦略ワークショップ「胎児～乳幼児期（小児含む）に着目した先制医療の精緻化」
開催日時：平成 26 年 2 月 6 日（木）　13：00～18：45
会　　場：JST 東京別館（五番町）4 階 E 会議室
主　　催：独立行政法人　科学技術振興機構（JST）　研究開発戦略センター（CRDS）
疾患リスクチーム・・・ライフサイエンス・臨床医学ユニット所管

●プログラム

開会挨拶：浅島誠上席フェロー（JST-CRDS）
趣旨説明、司会：辻真博（JST-CRDS）

＜以下、発表・質疑（各 25 分程度）＞

①DOHaD 学説とライフコースヘルスケアおよび先制医療
井村裕夫理事長（先端医療振興財団）
②Developmental Origins of Health and Disease 仮説の概要
～国内外の主な動向と妊娠　糖尿病に関する今後の展望～
佐川典正所長（洛和会音羽病院　総合女性医学健康センター）
③東北メディカル・メガバンク　三世代コホート概要
栗山進一教授（東北大学災害科学国際研究所災害公衆衛生学分野、東北メディカル・メガバンク機構予防医学・疫学部門分子疫学分野）
④環境と疫学～出生コホート研究の意義～
山縣然太朗教授（山梨大学大学院医学工学総合研究部社会医学講座）
⑤胎児期から出発する発達障害の理解と対応
～浜松母と子の出生コホート研究（HBC Study）～
土屋賢治准教授（浜松医科大学子どものこころの発達研究センター）
⑥胎児関連バンク、胎盤のエピジェネティクス
秦健一郎部長（国立成育医療研究センター研究所周産期病態研究部）
⑦DOHaD の生物学的基盤としてのエピジェネティクス
久保田健夫教授（山梨大学大学院医学工学総合研究部環境遺伝医学講座）
⑧エピジェネティックスとモニタリング　～DOHaD の研究に何が必要か？～
木村芳孝教授（東北大学大学院医学系研究科融合医工学分野）
⑨生活習慣病と DOHaD
小川佳宏教授（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科）
⑩医療経済、社会的インパクト
後藤励特定准教授（京都大学白眉センター・経済学研究科）
・・・CRDS 星野フェロー代読

⑪栄養科学、社会実装に向けて期待されること
瀧本秀美部長（国立健康・栄養研究所栄養疫学研究部）
⑫データ収集・管理・解析と社会実装、新たな価値の創出
桜田一洋シニアリサーチャー（㈱ソニーコンピュータサイエンス研究所、JST-CRDS 特任フェロー）
⑬少子化問題の現状　～将来予測、今後わが国が取り組むべき方策とは～
吉村泰典教授（慶應義塾大学大学院医学研究科産婦人科学、内閣官房参与）

＜全体コメントなど＞
井村裕夫理事長（先端医療振興財団）
福岡秀興教授（早稲田大学総合研究機構）
佐田文宏特任研究員（国立保健医療科学院生活環境研究部）

閉会挨拶：浅島誠上席フェロー（JST-CRDS）

●傍聴（府省関係者）
・内閣官房　健康・医療戦略室
・環境省　総合環境政策局　環境保健部　環境安全課　環境リスク評価室
・厚生労働省　雇用均等・児童家庭局 母子保健課
・経済産業省　生物化学産業課
ほか
（補足：本ワークショップは、クローズドで開催した）

〈ＷＳ終了後に撮影〉

謝辞

本ワークショップの開催、並びに開催報告書の作成において、以下の先生方に多大なるご協力を賜りました。ここに深く御礼申し上げます。（50 音順）

・井村裕夫理事長（先端医療振興財団）
・小川佳宏教授（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科）
・木村芳孝教授（東北大学大学院医学系研究科融合医工学分野）
・久保田健夫教授（山梨大学大学院医学工学総合研究部環境遺伝医学講座）
・栗山進一教授（東北大学災害科学国際研究所災害公衆衛生学分野、東北メディカル・メガバンク機構予防医学・疫学部門分子疫学分野）
・後藤励特定准教授（京都大学白眉センター・経済学研究科）
・佐川典正所長（洛和会音羽病院　総合女性医学健康センター）
・桜田一洋シニアリサーチャー（㈱ソニーコンピュータサイエンス研究所、JST-CRDS 特任フェロー）
・佐田文宏特任研究員（国立保健医療科学院生活環境研究部）
・瀧本秀美部長（国立健康・栄養研究所栄養疫学研究部）
・土屋賢治准教授（浜松医科大学子どものこころの発達研究センター）
・秦健一郎部長（国立成育医療研究センター研究所周産期病態研究部）
・福岡秀興教授（早稲田大学総合研究機構）
・山縣然太朗教授（山梨大学大学院医学工学総合研究部社会医学講座）
・吉村泰典教授（慶應義塾大学大学院医学研究科産婦人科学、内閣官房参与）

以上

■報告書作成メンバー■

統括責任者	：	浅島　誠	上席フェロー（ライフサイエンス・臨床医学ユニット）
アドバイザー	：	吉川　誠一	上席フェロー（イノベーションユニット）
		私市　光生	上席フェロー（政策ユニット）
主　担　当	：	辻　真博	フェロー（ライフサイエンス・臨床医学ユニット）
メ　ン　バー	：	高島　洋典	フェロー（情報科学技術ユニット）
		中本　信也	フェロー（ナノテクノロジー・材料ユニット）
		星野　悠哉	フェロー（政策ユニット）
		西村　佑介	フェロー（ライフサイエンス・臨床医学ユニット）
		飛田　浩之	フェロー（ライフサイエンス・臨床医学ユニット）
		峯畑　昌道	フェロー（ライフサイエンス・臨床医学ユニット）
		大嶽　浩司	フェロー（ライフサイエンス・臨床医学ユニット）

※お問い合わせ等は下記ユニットまでお願いします。

CRDS-FY2013-WR-14

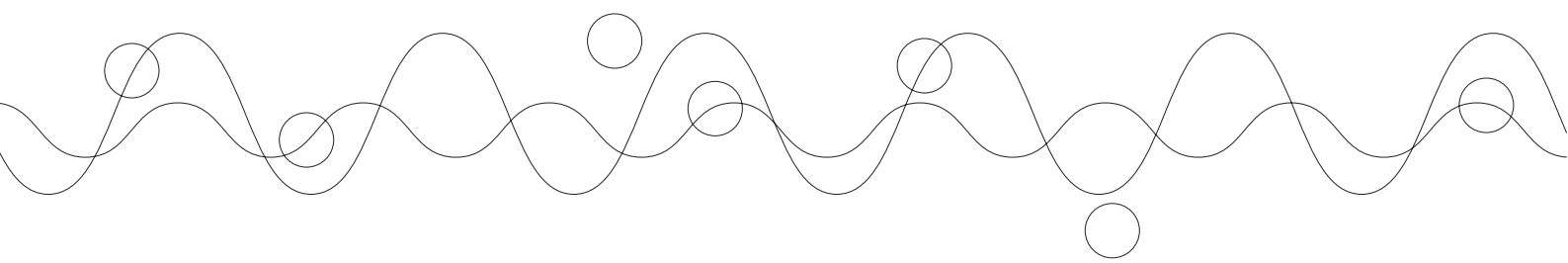
科学技術未来戦略ワークショップ報告書

「胎児期～乳幼児期(小児期含む)に着目した先制医療の精緻化」

平成 26 年 3 月　March 2014

独立行政法人科学技術振興機構　研究開発戦略センター
ライフサイエンス・臨床医学ユニット
Life Science and Clinical Research Unit,
Center for Research and Development Strategy / Japan Science and Technology Agency

〒102-0076　東京都千代田区五番町 7 番地
電　　話　03-5214-7481
ファックス　03-5214-7385
http://www.jst.go.jp/crds

©2014　JST/CRDS

許可無く複写／複製することを禁じます。
引用を行う際は、必ず出典を記述願います。
No part of this publication may be reproduced, copied, transmitted or translated without written permission.
Application should be sent to crds@jst.go.jp. Any quotations must be appropriately acknowledged.