

戦略プロポーザル

課題解決型研究開発の提言(3)

ヒトの一生涯を通じた健康維持戦略

ー特に胎児期～小児期における先制医療の重要性ー

STRATEGIC PROPOSAL

Proposal for Issue-driven Research and Development III

Promoting Life Course Health-care

-Importance of Preemptive Medicine in pregnancy to childhood-

研究開発戦略センター（CRDS）は、国の科学技術イノベーション政策に関する調査、分析、提案を中立的な立場に立つて行う公的シンクタンクの一つで、文部科学省を主務省とする独立行政法人科学技術振興機構（JST）に属しています。

CRDSは、科学技術分野の全体像の把握（俯瞰）、社会的期待の分析、国内外の動向調査や国際比較を踏まえて、さまざまな分野の専門家や政策立案者との対話を通じて、「戦略プロポーザル」を作成します。

「戦略プロポーザル」は、今後国として重点的に取り組むべき研究開発の戦略や、科学技術イノベーション政策上の重要課題についての提案をまとめたものとして、政策立案者や関連研究者へ配布し、広く公表します。

公的な科学技術研究は、個々の研究領域の振興だけでなく、それらの統合によって社会的な期待に応えることが重要です。「戦略プロポーザル」が国の政策立案に活用され、科学技術イノベーションの実現や社会的な課題の解決に寄与することを期待しています。

詳細については、下記ウェブサイトをご覧ください。

<http://www.jst.go.jp/crds>

はじめに

科学技術分野の研究開発活動は、個々の科学領域の発展を促すと共に、研究開発から生まれる知見やその実用化を通じて社会的便益を創出すべきものであることが世界共通の認識になりつつある。わが国においても、第4期科学技術基本計画や科学技術イノベーション総合戦略の底流にある科学技術イノベーション政策の基本的方針は、従来の科学技術分野別の重点的な推進から、重要な社会的課題の解決へと転換している。

しかし、わが国で国際競争力、環境、健康といった言葉によって広義に表現される社会的期待を実現するための研究課題を特定するプロセスは、注目を浴びる研究分野や既存の研究プロジェクトからの抽出に留まることが多い。そして、社会的な期待・目標と、その達成に必要なかつ十分な研究分野・課題を論理的に導き出す、客観的で正当性のある戦略立案プロセスは未だ確立されておらず、わが国のみならず、国際的にも政策課題となっている。

このような背景から、科学技術振興機構 研究開発戦略センター（JST/CRDS、以下CRDS）は、社会的期待と科学技術研究開発テーマとの「邂逅」に基づく、課題解決型研究開発戦略の立案方法の構築に取り組んでいる（CRDS-FY2013-XR-05「社会的期待と研究開発領域の邂逅に基づく「課題達成型」研究開発戦略の立案」）。そこでは、社会的期待の系統的な分析・抽出を進めているが、社会的期待と科学技術研究の「邂逅」を実現するためには複数の科学技術の領域融合・役割連携が不可欠であるという認識に至っている。

CRDS では、平成 24 年度に上記の戦略立案方法の試行と課題探索を進めた結果、戦後日本の飛躍的な発展を支えてきた社会基盤であるエネルギー、インフラ、そして人の健康が直面する深刻な現状と将来見通しに関わる 12 の課題を特定した（CRDS-FY2013-XR-01「社会的期待と研究開発領域の邂逅に基づく「課題達成型」研究開発戦略の立案（速報版）」p.20 参照）。これらは日本社会が抱える課題であるが、同時にグローバル化が進む現代においては世界とりわけ先進諸国が共有する課題でもある。それゆえ、「課題先進国」とも言われる日本が世界に率先してそれらに取り組み、克服することが期待される。

平成 25 年度には、課題探索の結果を基に、エネルギー、インフラ、人の健康に関する優先的な課題を 1 件ずつ選定した。個々の課題についてさらに詳細な検討を進め、社会的課題の構造的な把握・分析を行い、その結果に基づき、今後、国が推進すべき研究開発領域やその推進方策を検討した。本報告書は、そのうち人の健康に関する「課題解決型」研究開発戦略の検討の結果をまとめたものである。

エグゼクティブサマリー

本提言は、人々が一生涯を通して健康である社会を実現するための科学技術戦略として、胎児期～小児期の環境要因と将来の疾患発症との関係性に着目した、胎児期～小児期における先制医療の推進方策を提言するものである。

【問題認識、検討経緯】（詳細は第1章、付録1を参照）

＜社会的背景と、検討の方向性＞

わが国は世界に先駆けて少子高齢化が急速に進んでおり、総人口は今後大きく減少し、特に若年労働者数の減少幅が大きいと考えられている。また、医療技術の進歩や医療・介護ニーズの増大などによって、医療費、介護費は今後ますます高騰すると考えられている。その結果、内需減少による経済成長力低下、労働力人口減少による国内生産力の低下、医療・介護制度の破綻など、非常に厳しく困難な未来が予想される。これらの背景には、きわめて多岐にわたる要因が複雑に絡み合っているが、より早い時期に、中長期的観点から適切な対応策を推進し続けることで、未来は変えられると考えられる。これら困難な課題群に対する有効な対応策を見出すため、CRDSは“人の健康”の観点から、科学技術による課題解決の方向性について検討を実施した。

“人の健康”に関する社会的期待として、国民視点：健康長寿の実現、行政視点：社会保障制度の持続性の確保（医療費、介護費の最適化）、産業視点：医療・ヘルスケア産業の活性化の3つが考えられた。そして、それらを同時に達成し、それぞれの社会的期待に対するインパクトを最大化する科学技術が強く求められていると考えられた。具体的な科学技術の方向性を見出すため、CRDSは文献調査、海外現地調査、有識者との意見交換、ワークショップによる議論を重ね、健康フェーズごとの医療提供・医療技術の俯瞰、年齢層ごとの健康状態・疾患の俯瞰、対象とする年齢層ごとの科学技術施策の俯瞰などを実施し（詳細は「付録1」参照）、推進すべき研究開発戦略を検討した。

＜社会的期待を充足しうる科学技術の方向性 ～“先制医療”コンセプト～＞

人々のQOLを大きく低下させ、将来的に大きな社会負担が予想される疾患として、例えば心代謝疾患、慢性閉塞性肺疾患、精神疾患、認知症、がんなどが先進国、途上国を問わず世界各国の大きな課題となっており¹、適切な対応が強く求められている。

これら疾患群は、遺伝素因と環境要因の相互作用が長期間にわたって起こり、疾患発症リスク因子が徐々に蓄積し発症に至ることが明らかになっている。このような経過を辿る疾患群は、一般に発症後の根治が容易でなく、より早い段階での介入でより高い改善効果が得られると考えられることから、2010年度、“先制医療（※）”という健康・医療の新たな方向性をCRDSは提言した²。先制医療は、低コストかつ正確性の高い発症予測技術（遺伝素因、バイオマーカーなど）でハイリスク群を同定した上で、低コストかつ効果的な予防的介入技術（生活習慣の改善（食事、運動など）、医薬品ほか）で国民の健康を守り、発症者数を大き

¹ WHO「THE GLOBAL BURDEN OF DISEASE -2004 update」ほか

² JST-CRDS「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」(2010)

く減らす。結果として医療費、介護費が最適化され、先制医療技術をわが国が創出し海外へ展開することによって産業活性化も期待され、先述の3つの社会的期待を同時に充足しうる。

（※）先制医療とは（第1章参照）

科学的根拠に基づく遺伝素因およびバイオマーカーを用いてハイリスク群を同定（層別化・個別化）し、疾患の発症を高い確率で予測する。そして、将来の疾患発症リスクに応じた適切な予防的介入（生活習慣の改善（食事、運動など）、医薬品ほか）を実施し、疾患或いは重篤な合併症の発症を予防するか遅らせようとする、「個の医学」に根ざした新しい予防コンセプトである（図1）。

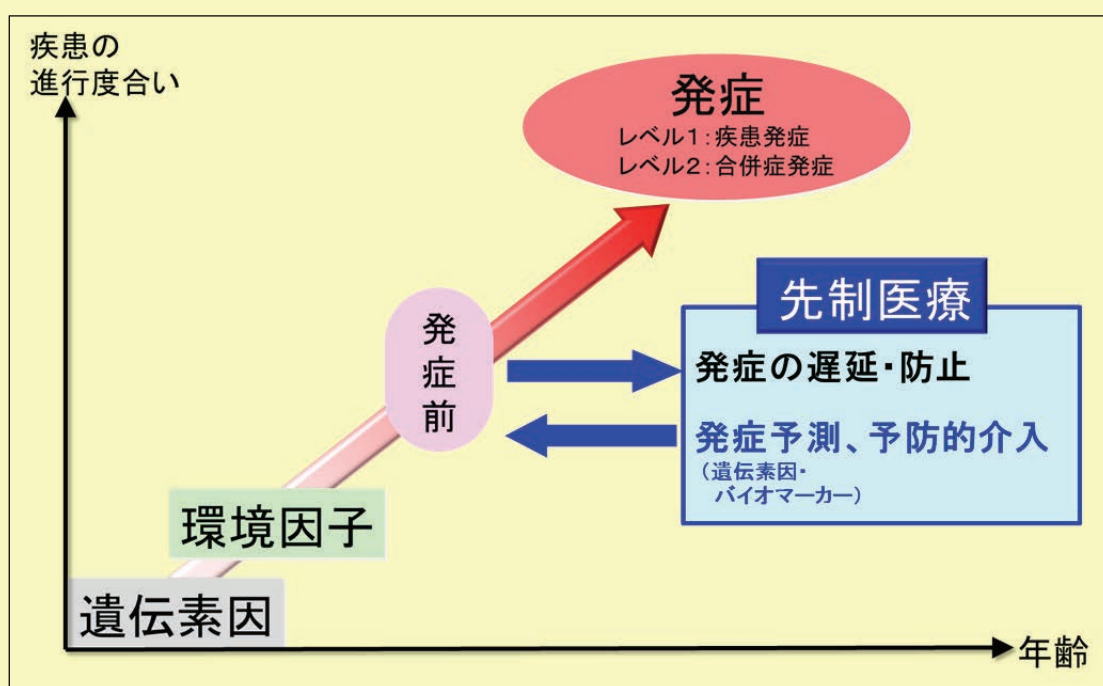


図1 先制医療（イメージ図）

< “先制医療” コンセプトの具体化 >

社会の抱える様々な課題群を解決するためには、先制医療というコンセプトに基づく具体的な技術を確認し社会実装を着実に進めることが重要である。近年、先制医療と関連する科学的知見が急速に蓄積していることから、最新の動向を踏まえた研究開発戦略、および社会実装の方策を検討した。

先制医療の対象となりうる慢性疾患の発症時期は、疾患（糖尿病、アルツハイマー型認知症、骨粗しょう症、がんなど）によってそれぞれ異なることから、疾患発症リスク因子（バイオマーカー）の蓄積も異なる経時パターンを示すものと考えられる。より効率的・効果的な先制医療を実現するためには、ヒトの一生のどのような時期・期間に、どのような種類、強さの疾患発症リスク因子が存在するのかを網羅的に同定し、それら複数の因子を時系列で解析することによって、より精度の高い疾患発症リスク評価技術（遺伝素因、バイオマーカー）

一）を確立することがまず重要である。そして、リスクに応じた予防的介入技術（生活習慣の改善（食事、運動など）、医薬品ほか）の迅速な確立も必須である。また、費用対効果の観点もきわめて重要である。

<胎児期～乳幼児期環境と将来の疾患発症との関係性>

先制医療で着目すべき時期・期間について、近年重要な知見が次々と得られている。欧州で数十年にわたって実施された出生コホート研究などから、胎児期～乳幼児期の環境要因が、肥満、心代謝疾患（糖尿病、心血管疾患など）、発達障害、精神疾患などと相関することを示唆する知見が次々と見出されている。これら疾患群は、いずれも日本及び世界で今後ますます深刻な問題になると考えられていることから、きわめて重要な知見であると言える。

<ヒトの一生涯を通じた先制医療の重要性（図2）>

当該知見は、これからの健康・医療のあるべき姿を考える上で大きな意味を持つ。例えば、従来の肥満や心代謝疾患（糖尿病、心血管疾患など）の予防は、健康に見える中高年が主な対象であった。一方、当該知見は、更に大きく遡って胎児期～乳幼児期時点からの適切なケアの重要性を示唆するものである（なお、受精期の環境（例：両親の年齢など）や、更に遡って思春期の環境や健康状態（例：肥満など）も重要であると考えられる）。したがって、先制医療をより効果的・効率的に推進し社会的期待への貢献を最大化するためには、ヒトの一生涯を通じた、適切な先制医療の推進が重要であると強く認識された。例えば、胎児期には妊婦栄養教育などを通じた胎内環境の改善が最も重要であり、乳幼児期～小児期には育成環境の改善に加えて、疾患によっては医薬品による予防的介入もある程度視野に入る。また、小児期以降は健康教育もきわめて重要であり、成人以降は様々なアプローチからの生活習慣の積極的な改善や、費用対効果の高い医薬品による予防的介入の実施が期待される。

<わが国の危機的状況>

欧州のコホートで見出された代表的なリスク因子として、妊婦の低栄養、児の出生体重低下などが挙げられているが、日本の女性は他の先進国と比較して痩せ（低栄養）の割合が高く³、「小さく産んで大きく育てる」という医療の考え方もあいまって低出生体重児の割合も高い⁴。これらの事実は、わが国の子どもたちが生まれながらに高い疾患発症リスクを有している可能性を示すものであることから、戦略的な取り組みは喫緊の課題であると言える。また、欧米人と日本人では遺伝素因、環境要因、医療、社会環境などが異なるため、欧州で得られた知見が日本人にそのまま適用できるとは限らない。このため、日本人を対象とした科学的なエビデンスの構築を急ぐ必要がある。

<本提言において特に着目する、先制医療の対象領域：胎児期～小児期（図2）>

乳幼児期に続く小児期もダイナミックな発達が見られる時期であり、外部環境の影響によって発症リスク因子が大きく蓄積しうると考えられている。また、より多くの予防的介入法（例えば健康教育）が実施可能になる時期でもあるため、胎児期、乳幼児期に加えて小児期

³ WHO「Global Database on Body Mass Index」

⁴ OECD「Health at a Glance 2011」

も着目すべき重要な時期であると考えられる。現時点で、主に成人を対象とした先制医療関連施策が徐々に推進されている。胎児期～小児期にまで遡った施策は少ないが、東北メディカル・メガバンクやエコチルなど、それら研究を実施するために必要な疫学基盤の整備が始まっており、当該分野の研究を大きく加速できる環境が徐々に整いつつある。したがって、本提言では胎児期～小児期に着目した先制医療の推進戦略を提言する。

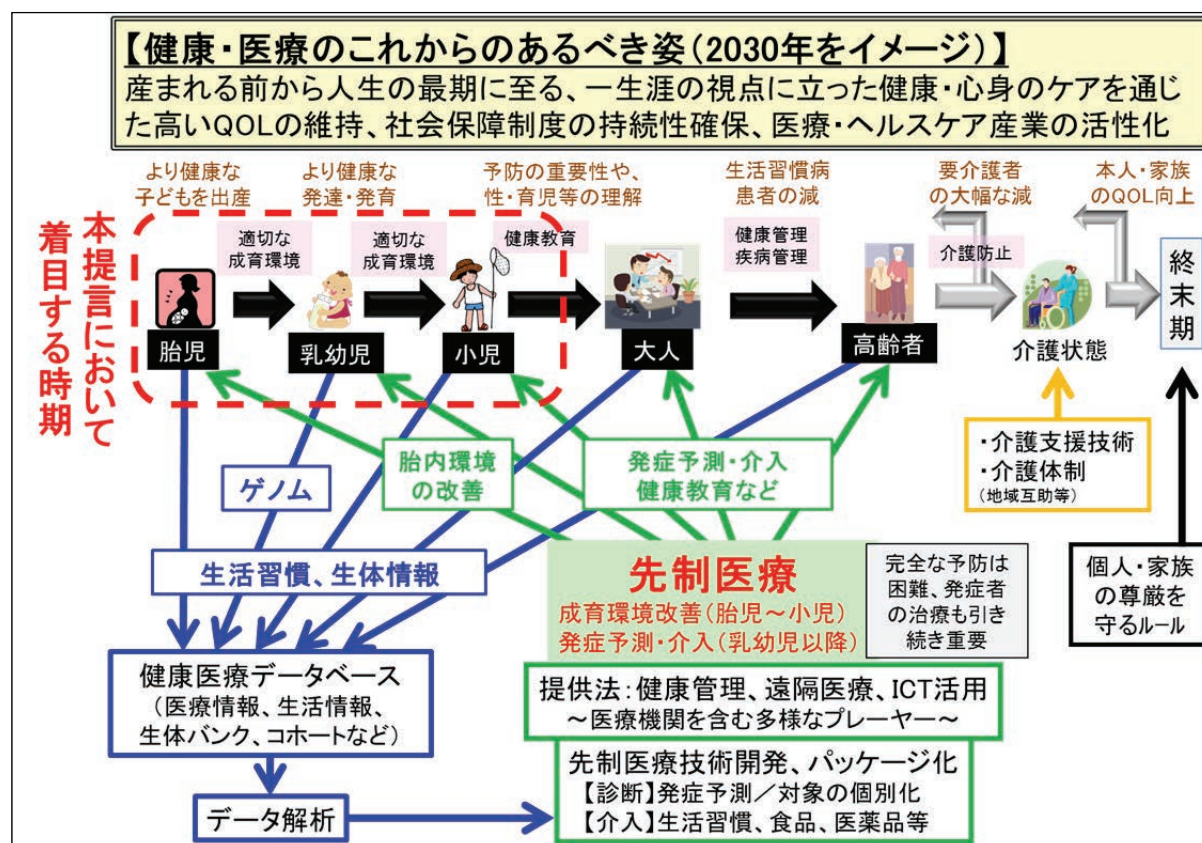


図2. 健康・医療のこれからのあるべき姿（2030年をイメージ）

これからはヒトの一生涯を通じた適切な先制医療が重要であり、本提言は特に胎児期～小児期に着目した先制医療の推進方策を提言する（赤点線枠）。

図の詳細、及びその他の重要テーマについて、付録1を参照。

【推進すべき研究開発戦略】（詳細は第2章～第4章、付録2を参照）

以上の背景を踏まえ、より具体的な研究開発戦略についての検討を重ねた結果、胎児期～小児期の環境要因と将来の疾患発症との関係を見出し、その背景に存在するメカニズムを解明し、それら基盤的知見をもとに先制医療技術を確認させ、倫理・法律・社会的問題（ELSI）やコストの観点も考慮した上で社会実装を加速させるための方策が重要であるとの認識に至った。

■具体的な研究開発課題、推進方策（第2章、第3章参照）

今後推進すべきと考えられるテーマは次の3つに大きく分類される。また、3つのテーマの共通重要事項として、中長期的な視野から全体を統括する中核機関や組織の設定、人材確

保・次世代育成、ELSI の観点からの適切な取り組み、が挙げられる。

●疫学研究基盤（コホート、バイオバンクなど）の整備、運営、活用

既存の出生コホートや関連するバイオバンクなどの統合化（コンソーシアム化など）を推進し、様々な分野の研究者がアクセスしやすい環境を整備する。既存の疫学研究基盤では得られない重要なデータ項目について、新規の疫学研究基盤を十分な議論（中長期的な資金確保の方策含む）に基づいて計画し、最適なタイミングで開始する。研究者のインセンティブの観点から、短期的にもある程度の成果を出しつつ、中長期的に大きな成果を出せるような研究計画が重要である。欧州は中長期的な疫学研究の経験が豊富であるため、十分に参考にする。生命科学研究、計測・解析技術、ビッグデータ研究などの最新の知見や技術を随時導入することで、疫学情報基盤の価値は大きく高まる（例：ウェアラブルセンサーを用いた生体情報モニタリング）。例えば母子手帳には出生時の情報などが記録されており、このような行政データ群とコホート、バイオバンクの統合解析によって、より多くの知見が期待される。疫学研究基盤の推進において、情報提供者との信頼関係の醸成は何よりも重要であり、個人情報保護の観点からデータの適切な取扱いも必須である。

●基礎・基盤的ライフサイエンス研究の推進

モデル動物（肥満モデル、病態モデルなど）やヒトのサンプル（胎盤、臍帯血、妊婦の血液、その他生体サンプル）などを用いたエピゲノム研究（ゲノム研究を含む）、栄養学研究、疾患研究、行動科学研究を推進する。胎児期～小児期の環境要因及び関連する疾患群と、エピゲノム変化の関係を明らかにする。環境要因として食事（栄養素）の重要性が高いと考えられるため、より影響の大きい栄養素を具体的に同定する。また、主に成人の疾患研究で見出された知見を最大限活用し、胎児期～小児期におけるバイオマーカー探索、介入法の探索を行なう。ヒトの胎児期～小児期の行動科学研究を推進することで、様々な行動（睡眠など）と疾患発症との関係を明らかにする。これら科学研究の推進に計測技術は必要不可欠であることから、特に大きなブレイクスルーが期待される胎児の状態の計測・解析技術研究、および乳幼児～小児の状態の計測・診断技術研究を推進する。

●社会実装に向けた研究開発の推進、社会実装に伴うインパクト評価、

疫学研究、ライフサイエンス研究の推進を通じて得られる多種多様なビッグデータを収集・管理し、詳細な解析を行なうことで、先制医療の社会実装に不可欠なパッケージ（疾患発症リスク評価・介入モデル）を疾患ごとに構築する。一般に、個々の疾患発症リスク因子の発症への寄与度（オッズ比）は低いことから、複数の疾患発症リスク因子を対象とし、それらの時系列変化に着目した解析を通じて、より精度の高いモデルの構築が可能になると考えられる。また、健康・経済・社会にもたらすインパクトを定量的に評価し、最低限の実施コスト（計測・解析項目）でインパクトの最大化を図る。また、予防は短期的・直接的な効果が実感しづらいため、可能な限り定量的に評価し分かりやすい形にする。

■時間軸（第4章参照）

前向き出生コホートを活用した研究では、疾患の発症年齢によって成果創出のタイミングが異なる。例えば発達障害は数年で多くの成果が期待されるが、生活習慣病はおよそ30年以上の期間を要することから、中長期的な取組みが不可欠である。一方、既存の様々なコホートや保健等行政データ群の統合解析、モデル動物やヒトサンプルを用いた研究を通じて、

比較的短期に一定の成果が期待される。それら全ての研究を戦略的に推進することで、短期的、中期的、長期的により多くの成果を創出し続け、並行して社会実装を随時推進していくことが重要である。

■期待される波及効果など（第3章参照）

本提言の推進を通じて、胎児期～小児期における疾患発症リスク因子の蓄積が最小化し、より多くの子ども達の健康な成長、そして中長期的観点からの QOL の大幅な向上が実現する。また、胎児期～小児期の時点で疾患発症リスクを定量的に把握しておくことで、例えば成人期により精度の高い疾患発症リスク評価・介入が可能となる。国民が自身の疾患発症リスクや予防的介入の選択肢を把握することで、日々の生活のあり方などを通じて、自己実現の可能性を高めていくものと考えられる。健康教育を通じた国民の予防に対する意識の高まりは、医療費、介護費の高騰の抑制、最適化にもつながると考えられる。

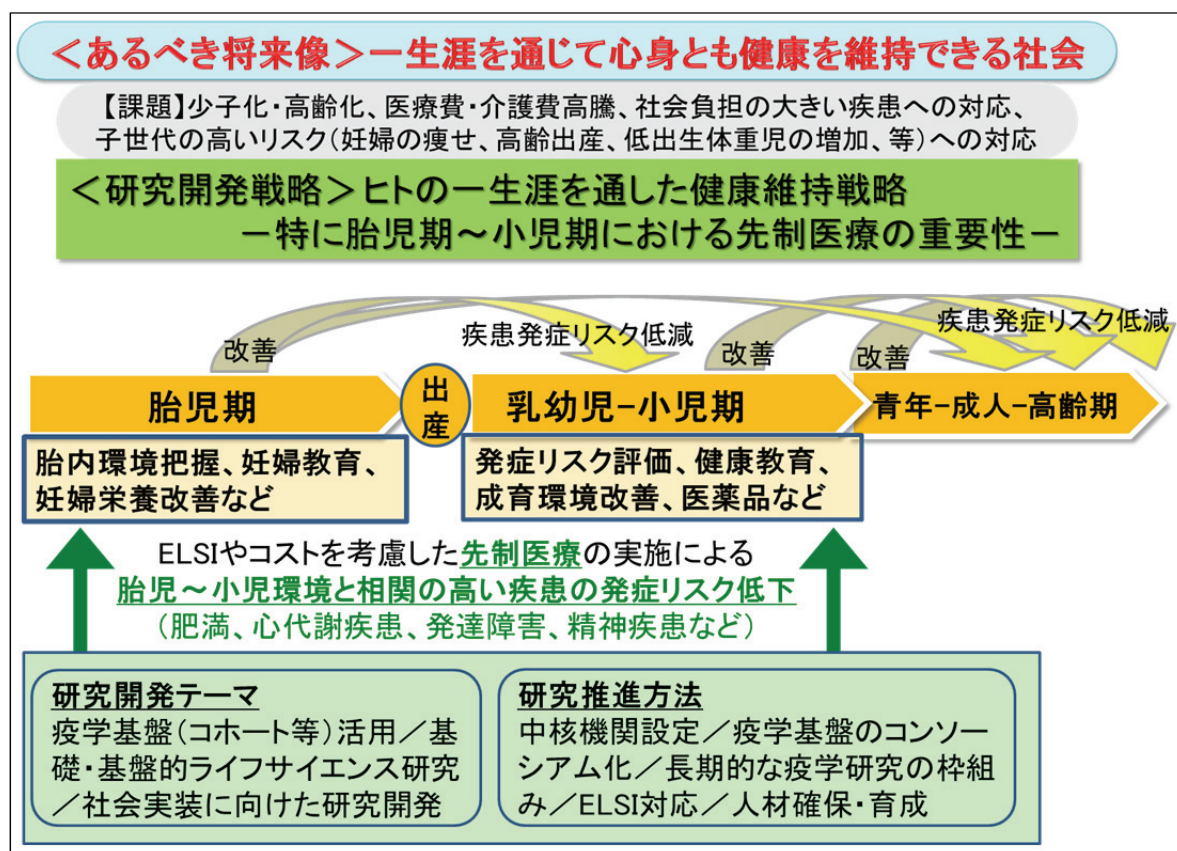


図3. 本提言の提言概要（胎児期～小児期）

Executive Summary

Japan is experiencing rapid progress in the aging of the population ahead of the rest of the world, and the total population is considered to significantly decrease in the future especially for the young working age group. Additionally, medical and nursing care costs are considered to further increase in the future due to the advancement of medical techniques and increased demand for medical and health care. It is predicted that these issues will result in slowdown in the economic growth potential due to reduced domestic demands, reduction in the domestic production capability due to a decreasing working population, and failure of the medical and nursing care system, posing an extremely severe and difficult future for Japan. There are various factors intricately involved with the said issues. However, it should be possible to change the future of Japan by continuously promoting appropriate mid-to-long term remedial measures from early stages. CRDS has considered possible solutions by means of science and technology from the perspective of *human health*, in order to identify effective measures to counter these difficult issues.

First, CRDS specified three social expectations related to *human health*, namely, 1) realization of healthy longevity from the viewpoint of the nation, 2) ensured continuation of social security systems (e.g., optimization of medical and nursing care costs) from the viewpoint of the government, and 3) activation of medical and healthcare industry from the viewpoint of the industry. CRDS concluded that science and technology that satisfy these expectations and have the maximum impact on each social expectation are strongly required. In order to identify the specific direction of science and technology, CRDS conducted numerous literature reviews, overseas on-site investigations, opinion exchanges with experts, discussions at workshops, and so on. CRDS then conducted consideration on R&D strategy that needs to be promoted by overlooking the medical service provision and medical techniques for each health phase, the main health status and disease for each age group, the main relevant science and technology measures in Japan, and so on.

Diseases that may cause significant reduction in QOL of people and cause a large social burden in the future have become a major concern in both developed and developing countries through the world. Examples of such diseases are cardio-metabolic diseases, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), mental disorders, dementia, and cancers. Appropriate measures against such diseases are in strong demand.

It has been known that these diseases break out as a result of gradual accumulation of disease risk factors through long-term interactions between genetic predisposition and environmental factors. It is considered that diseases that develop through such process are difficult to cure completely after onset and it is more efficient to intervene at early stages. For that reason, in FY2010, CRDS proposed the importance of a new healthcare

and medical concept called *preemptive medicine*. Preemptive medicine is a medical method that identifies high risk groups through low-cost and highly accurate onset prediction techniques. Its aim is to protect the health of the nation through application of low-cost and effective preventive intervention techniques and to significantly reduce medical costs etc. by drastically reducing the number of progressors. It also aims at acquisition of foreign currencies through overseas expansion of preemptive medicine developed by Japan. Therefore, preemptive medicine satisfies all three social expectations stated above simultaneously. In late years scientific findings related to preemptive medicine have rapidly accumulated, and CRDS conducted consideration on R&D strategies taking into account their latest trend and on the measures for social implementation.

The onset period of chronic diseases subject to preemptive medicine varies depending on the disease (e.g., diabetes, Alzheimer dementia, cancer). Therefore, accumulation of disease risk factors may also exhibit various time dependencies related to the disease. In order to realize highly efficient and effective preemptive medicine, establishment of highly accurate disease risk assessment techniques as well as risk-specific preventive intervention techniques is strongly required through comprehensive identification of disease risk factors (i.e. what kinds of risk factors exist at what time and period of human life and at what strength) and time-serial analysis of the factors.

Regarding the time and period that preemptive medicine needs to focus on, important findings have become available recently. There are various reports (e.g., birth cohort studies conducted for decades in Europe and so on) indicating strong associations between environmental factors during the fetal period and infancy and obesity, cardio-metabolic diseases (e.g., diabetes, cardiovascular diseases), developmental disorders, mental disorders, and so on. All these diseases are considered to become an increasingly serious issue in Japan and the rest of the world in the future, and this is a highly important finding.

The above finding has a major significance in envisaging the ideal future healthcare and medical services. For instance, obesity and cardio-metabolic diseases are considered to develop over a long period of time, and conventional treatment methods have provided care mainly for healthy-looking middle-aged and elderly people. The above finding, however, indicates the importance of care from a far earlier time of life, even as far back as to the fetal period and infancy. Therefore, in order to efficiently and effectively promote preemptive medicine and assuredly satisfy social expectations, it is important to promote preemptive medicine throughout a lifetime.

Representative risk factors identified by cohort studies in Europe include undernutrition of pregnant women and low birth weight. Japanese women are relatively lean compared to those in other developed countries and the rate of low birth weight infants is high supported by the medical concept existing in Japan, *have a small baby and raise to grow big*. These facts indicate Japanese children are born with high disease

risks, and it can be said that strategic action against these facts is an urgent task. Additionally, genetic predisposition of Japanese people is different that of western people, and environmental factors, medical services, social environment, etc. in Japan are different from those in western countries. For that reason, findings obtained in Europe may not be directly applicable to Japanese people, and establishment of scientific evidence targeting Japanese people is urgently required.

Childhood that comes after infancy is also a period where major physical development takes place, and it is considered that many disease risk factors accumulate during childhood due to the external environment. Childhood also allows for application of a wider variety of preventive intervention techniques (e.g., health education), and childhood is considered to be an important period to focus on in addition to the fetal period and infancy.

Currently, measures involved with preemptive medicine are gradually put into practice in Japan. While the number of measures that apply to the period from the fetal period to childhood is small, establishment of epidemiology bases required to conduct such studies is in progress. An environment that significantly accelerates research in the relevant fields in the future is gradually forming. Therefore, the present proposal addresses preemptive medicine promotion strategies focusing on the period from the fetal period to childhood.

CRDS conducted considerations on specific R&D strategies based on the factors above. CRDS came to a conclusion that it is important to carry out measures that 1) identify associations between the environmental factors during the period from the fetal period to childhood and onset of diseases at a later time, 2) elucidate the background mechanisms, 3) establish preemptive medicine techniques based on the basic findings, and 4) promote social implementation taking into account the ethical, legal and social implications (ELSI) and costs.

■ Specific R&D Tasks and Promotion Measures

The themes that need to be promoted in the future are roughly classified into the three categories listed below. The important items common to all three themes include: specification of core institutions and organizations that supervise the whole project from a mid-to-long term viewpoint; acquisition of human resources and development of the next generation; and appropriate activities in the perspective of ELSI.

- Establishment, operation and utilization of epidemiology bases

Integration (formation of consortium) of existing birth cohort, relevant biobank and so on shall be promoted in order to establish an environment that facilitates access to the data by researchers. Regarding important data items which are unable to be obtained by existing epidemiology bases, establishment of new epidemiology bases shall be planned based on thorough discussions (including measures to ensure mid-to-long term funding) and are to be commenced at the optimal time. The value of

epidemiology information bases drastically increases through as-available introduction of latest findings and techniques from life sciences, measurement and analysis techniques, big data studies, and so on.

- Promotion of basic and fundamental life science studies

Epigenetic studies using model animals and human samples (placentas, umbilical cord blood, blood of pregnant women, and other biological samples), nutritional science studies, disease studies, and behavior science studies shall be promoted. Associations between the environmental factors during the period from the fetal period to childhood and related diseases and epigenetic transitions shall be elucidated. The importance of dietary habit (nutrition) is considered to be high among environmental factors, and nutrients with larger impacts shall be identified in detail. Additionally, biomarker discovery and a search for intervention methods for the period from the fetal period to childhood shall be conducted by making the best use of findings mainly obtained in disease studies for adults. Associations between various activities (e.g., sleep) and disease onset shall be clarified through promotion of behavior science studies on human fetuses and infants. Measurement techniques are essential for promotion of these scientific studies, and fetal measurement and analysis technique studies (as well as infant and child measurement and analysis technique studies) shall be promoted where a major breakthrough is expectant.

- Promotion of R&D towards social implementation and impact assessment involved with implementation

A package (disease risk assessment and intervention model) necessary for social implementation of preemptive medicine shall be established for each disease by collecting, managing and analyzing in detail the big data obtained through promotion of epidemiological studies and life science studies. Impact on the health, economy and society shall be quantitatively assessed in order to achieve maximum impact for the minimum implementation costs (measurement and analysis items).

In studies using prospective birth cohorts, the timing of obtaining achievements may vary depending on the onset age of the disease. For instance, studies on developmental disorders are expected to produce major outcomes in a few years, while studies on lifestyle-related diseases may require approximately 30-50 years or more to obtain meaningful outcomes and thus mid-to-long term activities are essential. Meanwhile, integrated analysis of various existing cohort and data groups obtained through governmental measures as well as studies using model animals and human samples are expected to produce a certain level of outcome in a relatively short period of time. It is important to continue producing various outcomes in a short-, medium- and long-term basis through strategic promotion of these studies and to continue promoting social implementation of preemptive medicine at the same time.

目 次

はじめに	i
エグゼクティブサマリー	ii
Executive Summary	viii
1. 現状認識および問題点	1
＜コラム①：疾患事例＞	6
2. 具体的な研究開発課題	7
3. 研究開発の効果	13
3－1. 社会・経済的效果	13
3－2. 科学技術上の効果	14
4. 推進方法および時間軸	15
4－1. 研究開発	15
4－2. 制度・政策面の留意事項	19
＜コラム②：本提言の社会実装イメージ＞	19
付録 1. 検討の経緯	22
（１）“人の健康”の俯瞰、将来のあるべき姿の設定、推進戦略の抽出	22
（２）有識者インタビューなど	31
（３）ワークショップ（平成 26 年 2 月 6 日開催）	32
付録 2. 国内外の状況	34
（１）疫学研究基盤について	34
（２）生命科学研究について	37
（３）海外現地調査結果	40
付録 3. 専門用語説明	43

1. 現状認識および問題点

本提言と関連する社会の現状および問題点について本章にて述べる。なお、これらを踏まえて具体的な研究開発戦略を抽出する際に作成した俯瞰図および推進すべきと考えられる戦略について、付録1にて紹介する。

【社会動向：少子高齢化、医療・介護費など】（表1参照）

わが国は世界に先駆けて少子高齢化が急速に進んでいる^{5, 6}。総人口が今後大きく減少する中で、特に生産年齢人口（15～64歳）の減少が著しいと考えられており^{7, 8}、将来的には1人の高齢者（65歳以上）を約1.3人の生産年齢人口が支える「肩車」型の社会の到来が予想されている。また、医療技術の進歩や医療・介護ニーズの増大などによって、医療費、介護費の高騰が予想されている^{9, 10, 11}。これら問題は日々深刻化しており、このままでは内需減少による経済成長力低下、労働力人口減少による国内生産力の低下、医療・介護制度の破綻などの厳しく困難な未来が予想される。一刻も早く中長期的な観点から適切な対応策を推進し続けることで、そのような未来を変えていくことが強く期待される。

表1. 関連する主なデータ

	過去	2010年	将来予測
総人口	約9,300万人(1960)	約12,800万人(2010)	約8,700万人(2060)
生産年齢人口(15～64歳)	約6,000万人(1960)	約8,200万人(2010)	約4,400万人(2060)
高齢化率(高齢者(65歳以上)の割合)	5.7%(1960)	23.0%(2010)	39.9%(2060)
1人の高齢者を支える生産年齢人口	約11人(1960)	約2.8人(2010)	約1.3人(2060)
医療費	約31兆円(2000)	約37.8兆円(2010)	約54兆円(2025)
介護費	約3.6兆円(2000)	約8.4兆円(2010)	約19.8兆円(2025)
輸入超過額(医薬品) ¹²	約6,000億(2000)	約2.2兆円(2010)	-

【今後社会ニーズの高まる疾患群】

近年、国連やWHOは、発展途上国におけるがん、心血管系疾患、糖尿病、閉塞性肺疾患など（Non-communicable Diseases（以下「NCD」とする））が急激に増加し続ける状況を受け、将来の経済成長に大きな影響を及ぼすとし、対策の重要性を強く指摘している。NCDおよび精神疾患、認知症などは、将来的に世界で大きな社会負担が予測¹³され、人々のQOLを大きく低下させる。わが国においてもこれら疾患群の患者数は今後急激に増加すると考え

⁵ 内閣府「平成24年版 高齢社会白書」

⁶ 国立社会保障・人口問題研究所「日本の将来推計人口」(平成24年1月推計)

⁷ 総務省統計局「人口推計」(平成23年10月1日現在)

⁸ 内閣府「平成24年版 高齢社会白書」

⁹ 厚生労働省 HP (<http://www.mhlw.go.jp/topics/kaigo/zaisei/sikumi.html>)

¹⁰ 厚生労働省 HP (<http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/hokabunya/shakaihoshou/dl/shouraisuikei.pdf>)

¹¹ 厚生労働省 HP (<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-iryohi/09/kekka1.html>)

¹² 厚生労働省「平成13年(概要)薬事工業生産動態統計調査」「平成22年(概要)薬事工業生産動態統計調査」

¹³ WHO「THE GLOBAL BURDEN OF DISEASE -2004 update」ほか

られており、今後重点的な取組みが求められる。

【社会ニーズの高い疾患群への対応 ～“先制医療”コンセプト～】

これら疾患群は、遺伝素因と環境要因の相互作用が長期間にわたって起こり、疾患発症リスク因子が徐々に蓄積し発症に至ることが明らかになっている。このような経過を辿る疾患群は、一般に発症後の根治が容易でなく、より早い段階での介入によって高い改善効果が得られると考えられていることから、2010年度、“先制医療（※）”という新たな健康・医療の方向性を CRDS にて提言した¹⁴。

同コンセプトは健康長寿の実現、社会保障制度の持続性の確保（医療費、介護費の最適化など）、医療・ヘルスケア産業の活性化などの社会的期待を同時に達成しようと考えられた。すなわち、低コストかつ正確な発症予測技術（遺伝素因、バイオマーカー）でハイリスク群を同定し、低コストかつ効果的な予防的介入技術（生活習慣の改善（食事、運動など）、医薬品ほか）で国民の健康を守り、発症者数を大きく減らすことによって医療費、介護費を大きく抑制し、先制医療技術をわが国が創出し海外へ展開することによる産業活性化が期待される。

（※）先制医療とは

科学的根拠に基づく遺伝素因およびバイオマーカーを用いてハイリスク群を同定（層別化・個別化）し、疾患の発症を高い確率で予測する。そして、将来の疾患発症リスクに応じた適切な予防的介入（生活習慣の改善（食事、運動など）、医薬品ほか）を実施し、疾患或いは重篤な合併症の発症を予防するか遅らせようとする、「個の医学」に根ざした新しい予防コンセプトである（図4）。

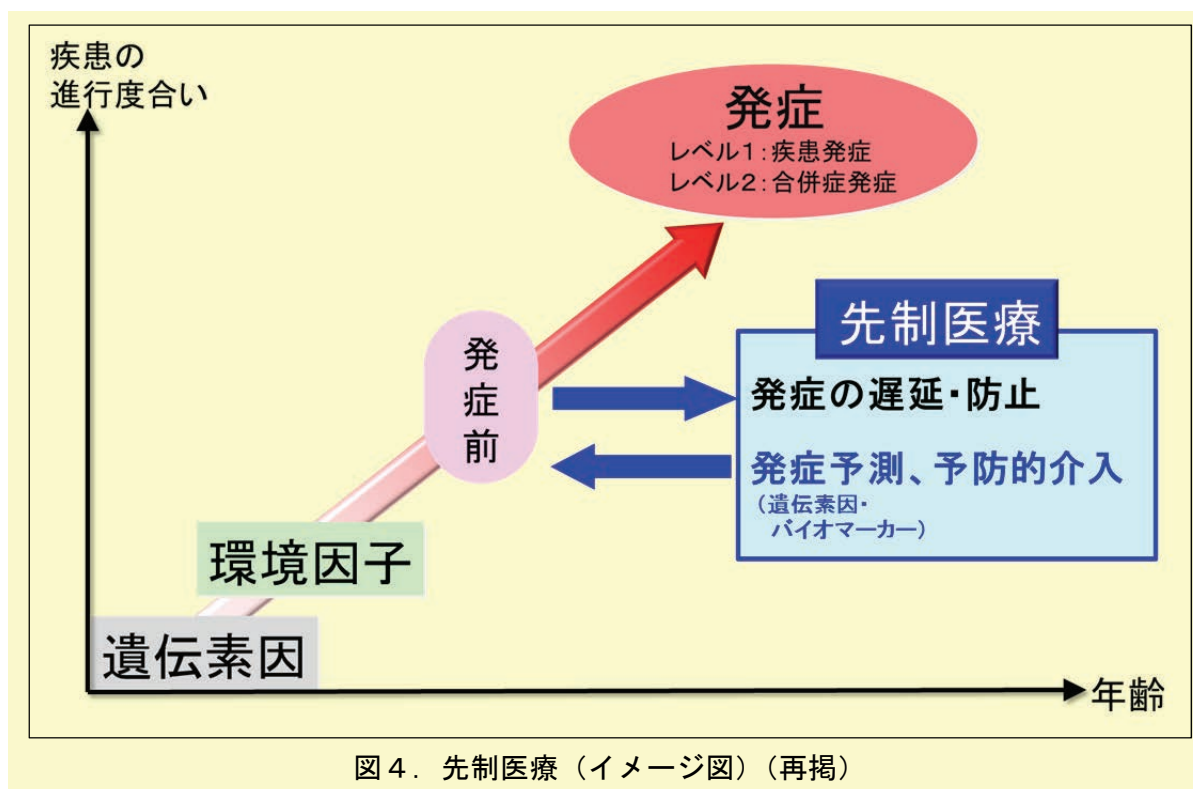
先制医療には、レベル1：発症前診断・発症前治療（例：骨量減少の防止、動脈硬化の進行防止、糖尿病の防止など）、レベル2：重篤な合併症の発症前診断・発症前介入（骨折の防止、心筋梗塞の防止、糖尿病合併症の防止など）、の2段階があると考えられる。既存の多くの施策はレベル2への対応に重点が置かれているが、今後はレベル1の実現に向けた取組みを積極的に推進すべきである¹⁵。

なお、バイオマーカーとは、血液などに含まれる様々な生体由来物質（RNA（microRNA ほか）、タンパク質、代謝産物など）、PETなどの画像データ、心電図、骨密度、血圧、生活リズム（睡眠ほか）など、生体の状態を示す客観的な指標であり、疾患発症リスクの定量的評価において不可欠のものである。

先制的な介入方法は、疾患発症リスクの高低や、対象年齢などによって異なると考えられる。例えば、本提言で着目する胎児期～小児期における先制的な介入法として、妊婦（胎児）については妊婦栄養改善などを通じた胎内環境の改善が効果的と考えられ、乳幼児以降については疾患発症リスクが小さい場合はより侵襲度の低い方法（食生活改善、運動ほか）、疾患発症リスクが大きい場合はある程度侵襲度の高い方法（特定の栄養素摂取、或いは適切な医薬品投与ほか）が考えられる。

¹⁴ JST-CRDS「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」（2010）

¹⁵ JST-CRDS・井村裕夫「日本の未来を拓く医療～治療医学から先制医療～」（診断と治療社、2012）



疾患発症時期は、疾患によって大きく異なる。また、その背景にある疾患発症リスク因子は、加齢に伴い一定の度合いで蓄積するのではなく、ヒトの一生の各フェーズによって蓄積の度合いは異なると推測される。例えば、環境要因（社会活動、食生活、ほか）や、心身の成長段階（成長期、それ以降）はヒトの一生を通して大きく変化する。したがって、どのような疾患発症リスク因子が、どの程度の強さで、ヒトの一生のどのフェーズに主に蓄積するのかを明らかにすることで、より実効性の高い、精緻な先制医療が実現するものと考えられる。そして、対象とする疾患の特性に応じ、ヒトの一生の各フェーズで適切な先制医療を随時実施することで、国民の健康、経済や社会に対してより大きなインパクトが期待される。

【胎児期～乳幼児期環境と将来の疾患発症との関係性（DOHaD 仮説）】

英国を初めとした欧州で実施された数十年にわたる出生コホート研究の結果などから、胎児期～乳幼児期の環境と、その後の発達・発育や成人後の疾患との関連を裏づけるデータが次々と見出されており、“慢性疾患の発症素因の形成が発達期の環境と関係する”というDOHaD 仮説 (Developmental Origins of Health and Disease) が提唱されるに至っている。生物学的に胎児期～小児期は機能、器官形成のダイナミズムが最も活発な時期であり、外部環境によりエピゲノム変化が生じうる時期でもある。これは、先制医療の実施時期を考える上できわめて重要な知見であり、今後更なるエビデンスの蓄積が強く期待される。

具体的に相関が示唆されている疾患として、肥満（小児肥満、成人のメタボなど）、心代謝疾患（糖尿病、心血管疾患など）、発達障害（自閉症スペクトラム障害など）、精神疾患（統合失調症、うつ病など）などが見出されている。これらはいずれも先述の社会ニーズが高い疾患であることから、DOHaD 仮説の更なる検証を通じた先制医療の精緻化がもたらす社会的意義はきわめて大きい（図5）。

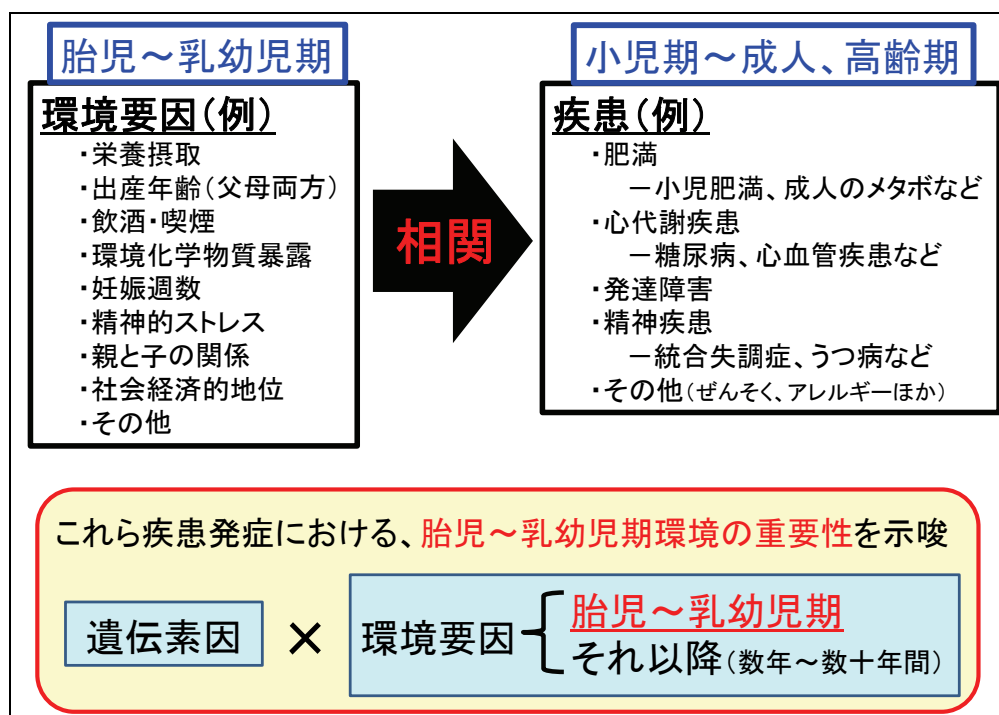


図5. 胎児期～乳幼児期の環境と将来の疾患発症との関係

【わが国において研究開発を実施する必要性①（わが国の次世代を担う子ども達が置かれた厳しい環境）】

欧州の出生コホート研究などで見出された代表的な疾患発症リスク因子として、妊婦の低栄養（痩せ）や児の出生体重低下などが挙げられている。日本人の女性は他の先進国と比較して「痩せ」の割合が非常に高い水準にある。また、「小さく産んで大きく育てる」という医療の考え方なども影響し、低出生体重児（2,500g未満）の割合も非常に高い水準にある（参考：わが国の低出生体重児の割合・・・1975年：5.1%→1995年：7.5%→2007年：9.6%）。具体的には、これらの事実は、他の先進国と比較してわが国の子ども達は、生まれながらに高い疾患発症リスクを有している可能性を示唆するものであり、将来の国民の健康に大きな影響を及ぼす可能性も考えられる。少子化が進行するわが国においてこれら社会的要因の改善も含めた胎児期～小児期への戦略的な取り組みの重要性はきわめて高く、将来の生産年齢人口の健康を守るためにも喫緊の課題である。

【わが国において研究開発を実施する必要性②（民族差の存在）】

これら科学的知見の多くは欧州で見出されてきたものであるが、欧米人と日本人では遺伝素因、環境要因（妊婦や子どもの生活習慣（食事、運動ほか）、医療（周産期医療、小児医療ほか）、社会環境（出産、育児、人々の価値観ほか）など）が大きく異なっており、疾病の発症パターンなどが異なるケースが多く存在する¹⁶。日本人特有のパターンの存在も予想されることから、日本人を対象とした研究開発の推進が強く求められる。近年、わが国において、東北メディカル・メガバンク、エコチルなどの大規模出生コホートが始まりつつあり、研究

¹⁶ 参考事例：日本人は欧米人と比べて低い BMI 値で糖尿病を発症することが知られている。また、欧米人と日本人では体格が異なるため、欧米人の低出生体重の定義(2500g 未満)を日本人にそのまま適用できない可能性もある。

開発を実施するための疫学研究基盤が整いつつある。アカデミアを中心とした研究会も近年発足しており¹⁷、本研究分野の活性化に向けた機運は高まりつつあると言える。

【本提言において特に着目する、先制医療の対象時期（胎児期～小児期）】

胎児期～乳幼児期の重要性については先述の通りであるが、乳幼児期に続く小児期もダイナミックな発達が見られる時期であり、外部環境を受けて発症リスクが蓄積しやすい時期であると考えられている。そして、より多くの予防的介入法（例えば健康教育など）が実施可能になるため、胎児期、乳幼児期に加えて小児期も着目すべき重要な時期であると考えられる。

成人などを対象とした先制医療関連施策が近年徐々に推進されており、今後のさらなる推進が強く期待されるが、胎児期～小児期にまで遡った先制医療関連施策は少ない。東北メディカル・メガバンクやエコチルなど、それら研究を実施するために必要な疫学基盤の整備が始まっており、今後当該分野の研究を大きく加速できる環境が徐々に整いつつあることから、本提言では胎児期～小児期に着目した先制医療の推進戦略を提言する（図6）。

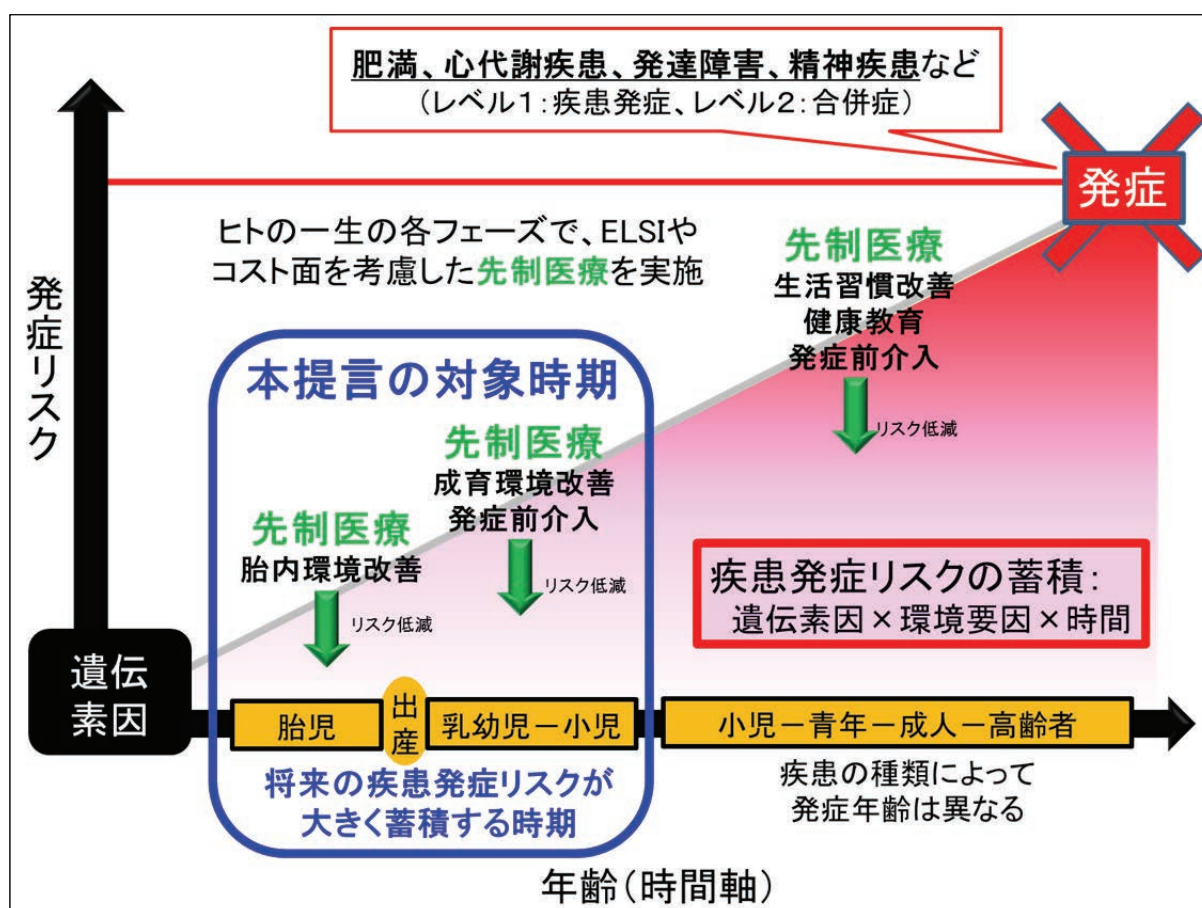


図6. 本提言の対象時期（胎児期～小児期）

人生の各フェーズにおける先制医療の適切な推進が重要である。
本提言では、特に胎児期～小児期における先制医療の推進方策を提言する。

¹⁷ 日本 DOHaD 研究会(2012 年～) (<http://square.umin.ac.jp/Jp-DOHaD/index.html>)

＜コラム①：疾患事例＞

胎児期～乳幼児期の環境要因との強い相関が示唆されているいくつかの疾患について概説する。

【例 1】発達障害

発達障害は、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（LD）を含むものであり、その中で発症のタイミングが最も早いのは自閉症スペクトラム障害で、3歳前後と考えられている。発達障害の発症者数は、近年の複数の推計値などを勘案すると、小児全体の2～3％程度と推測されている。医療や教育に携わる現場関係者の実感として、近年増加傾向にあるとの意見が多い。客観的な診断、発症予測を可能にする遺伝素因やバイオマーカーは殆ど見つかっておらず、今後の研究の進展が大きく期待される。なお、米国では、発症者1人の一生涯に要するコストは約3.2百万\$（うち2/3がindirect cost：本人・周囲の家族が受け取れるはずの賃金など）と言われており、米国全体では約350億\$／年との試算がある¹⁸。

【例 2】肥満

肥満は、肥満指数（BMI＝体重（kg）÷身長（m）÷身長（m））が25以上の状態を指す。糖尿病、脂質異常症、高血圧などをはじめとした、様々な疾患の発症リスク因子であると考えられている。国内では約2,000万人、世界では5億人が肥満であると推計されている。肥満者の割合は世界的に大幅な増加傾向にあり、子どもの肥満も急増しているが、日本人の20代～40代の女性については逆に痩せが進行している。肥満の超過医療費はわが国の医療費全体の約3％程度に達するとの見方もある。

【例 3】2型糖尿病（心代謝疾患の1つ）

わが国の糖尿病有病者および予備群の数は、2012年時点で約2,050万人と推計されている。糖尿病には複数のタイプが存在するが、日本人の糖尿病の95％は2型糖尿病であると言われている。2型糖尿病は、一旦発症すると様々な重篤な合併症（失明、手足の壊死、腎症など）を引き起こし、患者の生活の質は著しく低下する。これまで多くの研究が進められており、ハイリスク群として、45歳以上であること、或いは肥満、運動不足、家族歴など様々なものが明らかになっている。近年、糖尿病の予備群であるIGT（耐糖能異常）への予防を目的とした治療薬の使用が承認されるなど、早期診断・早期介入の傾向が強まっている。合併症を含めた糖尿病医療費の総額は2010年時点で1兆2,149億円である¹⁹。その内訳をみると、合併症の1つである腎症を発症した際に行なわれる人工透析の割合が高い。

¹⁸ Ganz 2007; JAMA Pediatrics

¹⁹ 厚生労働省「平成22年度国民医療費の概況」

2. 具体的な研究開発課題

本章では、胎児期～小児期に着目した先制医療の実現に向けた、具体的な研究開発課題について述べる。

まず、戦略的な疫学研究基盤（出生コホートなど）の構築と推進が重要である。同基盤では、あらゆる事象の情報収集が理想的であるが、現実的には、過去に収集したデータとの連続性やその時点で最新の知見などを考慮して最も重要と思われる事項を随時設定し、中長期的な視野から柔軟に情報を収集する。疫学研究基盤で見出された仮説は、生命科学研究や計測技術開発などを通じて詳細なメカニズムの解明につながり、その過程で見出された新たな仮説は疫学研究基盤で検証される。これら一連のサイクルの活性化を通じて、疫学研究基盤が精緻化すると同時に多くの科学的知見が創出され、より早い段階でヒトにおける多くの成果が期待される。これら研究を通じて得られた多くの知見やデータを解析し、社会実装が可能な疾患発症リスク評価・介入モデルを構築する。並行して健康・経済・社会的インパクトの評価研究も推進し、評価結果を同モデルへと反映させ、最適化する。

具体的には、次の研究開発課題の推進が必要である（図7、及び本文参照）。

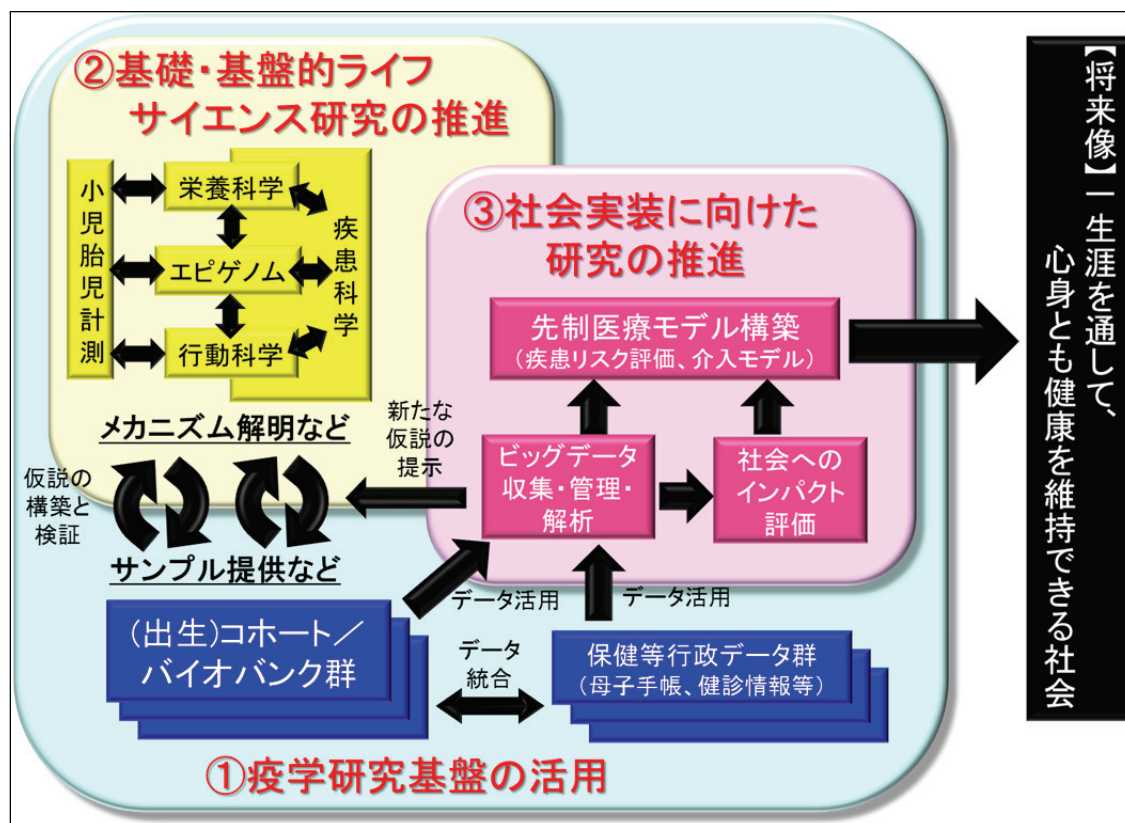


図7. 重要と考えられる研究開発テーマ（各テーマの詳細は、第2章本文参照）

①疫学研究基盤（コホートなど）の活用

【研究開発課題1-1】出生コホート、関連バイオバンク、政策的データの統合活用など

出生コホートや関連バイオバンクなどの更なる活用、新規コホートやバイオバンクなどの実施計画の立案と推進、保健・教育行政などで集められた様々なデータ群（母子手帳など）

の活用を行なう。

既存の出生コホート、関連バイオバンクなどを最大限に活用し、データの統合解析を行なう。その際、生命科学研究、計測・解析技術、ビッグデータ研究などの最新の知見や技術を随時導入することで、より価値の高い疫学情報基盤となる。例えば、近年急速に発展している生体情報を随時モニタリングする機器（例：ウェアラブルセンサーを用いた心拍の常時計測など）は、今後の疫学研究において重要な要素技術となりうる。既存の出生コホートや関連バイオバンクなどの活用では得られない重要なデータ項目が存在する場合は、新規のコホート、バイオバンクなどの精緻な研究計画を設計し、最適なタイミングで開始する。大規模かつ中長期にわたる出生コホート計画の立案においては、科学的な観点に加えて社会予測、法制度、そして中長期的な推進体制（資金確包含む）などについての綿密な議論が不可欠である。また、研究者のインセンティブの観点から、短期的にもある程度の成果を出しつつ、中長期的に大きな成果を出せるような研究計画が重要である。欧州は中長期的な疫学研究の経験が豊富であるため、十分に参考にする。コホート、バイオバンク以外にも、わが国には保健・教育行政などで集められた有用なデータ群が多く存在し、例えば母子手帳には一定の出生時情報などが記録されていることから、既存の様々な出生／成人／疾患コホート、バイオバンクなどで追加解析を行なうことで、出生時の状況とその後の疾患との相関について多くの知見が期待される。

なお、コホート、バイオバンクなどの推進において、情報提供者との信頼関係の醸成は何よりも重要で、本研究開発課題の全ての項目において、最優先で重視すべきである。また、個人情報保護の観点から、データの適切な取扱いも必須である。

最後に、疫学研究基盤の活用・推進において留意すべき点を挙げる。胎児期～小児期の環境要因として、妊婦や子どもの生活習慣（食事、運動ほか）、医療（周産期医療、小児医療ほか）、社会環境（出産、育児、人々の価値観ほか）など様々なものが挙げられており、またその後の成長段階においても多種多様な環境要因が存在する。そしてそれら環境要因は時代と共に大きく変化するものである。したがって、本項で提案する疫学研究基盤の推進・活用においては、それら要素を可能な限り正確に把握し、十分に調整した上で解析することが重要と考えられる。

<具体的な研究開発課題>

（1）既存の出生コホート、関連バイオバンクなどの最大限の活用

- ・出生コホート、関連バイオバンクなどで収集されたデータ、生体サンプルについて、統合による高い相乗効果が期待されるものを対象とした統合解析研究
- ・生命科学研究や計測・解析技術研究、ビッグデータ研究などで得られた、革新的かつ有用性の高い成果の随時導入を通じた、より価値の高いデータ、生体サンプルなどの収集（例：ウェアラブルセンサーなど）
- ・食事情報の取得（新規取得、或いは取得基準の統一化）
- ・その他、追加収集による高い成果が期待されるものを随時収集（育児環境、親の職業・年収、精神的ストレス、親と子の関係、ほか）

（2）新規コホート、バイオバンクなどの計画立案、推進

- ・比較的小規模で多くの成果が期待される事象（妊娠時糖尿病、自然妊娠～生殖補助医療による妊娠など）を対象とした、多施設共同研究、コホート研究などの推進と、得られ

たデータの解析研究

- ・比較的小規模のコホートにおけるウェアラブルセンサーなどを用いた多種多様な生体情報の収集・解析、及び、より大きなコホートで収集すべき項目の絞込み
- ・大規模かつ中長期的な出生コホート計画の策定（国内外のあらゆる科学的知見や施策の状況（マイナンバー関連施策など）を疫学者のみならず生命科学、経済学、社会学、倫理学、教育学などの専門家も交えて総合的に検討し、データ収集項目、推進体制、開始すべきタイミング、中長期的な推進費用の確保などの綿密な議論が必須）

（3）保健、教育等の行政データ群（母子手帳など）の活用

- ・既存の様々な出生／成人／疾患コホート、バイオバンクなどにおける、母子手帳の出生時情報の追加解析
- ・電子版母子手帳の設計、推進（本提言の社会実装のインターフェースともなりうる）
- ・保健・教育行政などにおいて収集された様々なデータ（母子手帳、乳幼児・学童健診、義務教育などにおける健康診断・体力測定・学力テスト、産科・小児科の診療データなど）やその他関連するデータ（人口動態統計など）のデータベース化、及び既存の様々な出生／成人／疾患コホート、バイオバンクなどとの連携
- ・省庁間におけるデータの統合、共有化

②基礎・基盤的ライフサイエンス研究の推進

【研究開発課題 2－1】生命科学研究の推進

胎児期～小児期における様々な環境要因が生体にもたらす影響を解明し、バイオマーカーや介入法の探索も合わせて実施する。具体的には、エピゲノム研究（ゲノム研究を含む）、栄養科学研究、行動科学研究、疾患科学研究を推進する。

社会実装を考慮すると、ヒトを対象とした研究で成果を挙げることが望ましい。しかし、エンドポイントとして考えられるヒト疾患の発症時期を見るためには、出生から数年～数十年を要する。また、特にヒト胎児の状態の計測・解析法は限られている。そこで、モデル動物（肥満モデル、病態モデルなど）やヒトサンプル（胎盤、臍帯血、妊婦の血液、乳幼児の生体サンプルなど）を用いたエピゲノム研究（ゲノム研究を含む）、栄養学研究、行動科学研究、疾患研究などを推進することで、比較的短期に多くの知見が期待される。得られた成果は先述の疫学研究基盤において検証され、新たな仮説が見出されることで、生命科学研究も更に高度化する。これら研究のサイクルを加速させることで、より早い段階で、ヒトについて多くの成果が得られ、社会実装が加速するものと考えられる。

なお、近年の注目すべき研究トピックとして、エピゲノムの変化の世代間継承（両親世代、祖父母世代、曾祖父母世代など）が挙げられる。このことは、先制医療で着目すべき対象時期が胎児期よりも更に遡る必要性を示唆しており、世代を超えた先制医療の可能性を予感させる。今後の更なる知的基盤の構築が強く期待される研究テーマである。

<具体的な研究開発課題>

（1）エピゲノム研究の推進

- ・環境要因によるエピゲノム変化のメカニズム解明
- ・胎児期～小児期に発生するエピゲノムの変化と疾患発症メカニズムとの関係解明、及びバイオマーカー・介入法の探索

- ・ エピゲノムの世代間継承（両親、祖父母、曾祖父母など）のメカニズム解明
 - ・ ゲノム研究の推進（エピゲノム関連遺伝子の同定、疾患発症リスク遺伝子の同定など）
- （2）栄養科学研究の推進
- ・ エピゲノム変化と関係する栄養素の同定、代謝経路の解明
 - ・ 疾患発症と関係すると考えられる栄養素の代謝経路解明、及びバイオマーカー・介入法探索
 - ・ 胎児期～小児期におけるエネルギー、栄養素など（タンパク質、アミノ酸、鉄、葉酸ほか）の過不足が胎児や小児の体組成、発達・発育、成人後の健康状態に与える影響の解明、及びバイオマーカー・介入法の探索
 - ・ より精度の高い食事画像解析法の確立
- （3）行動科学研究の推進
- ・ 胎児期～小児期における睡眠リズム、運動などの解析、疾患発症メカニズムとの関係解明、及びバイオマーカー・介入法の探索
 - ・ 胎児のシミュレーションによる研究加速（例：胎児行動シミュレーションなど）
- （4）疾患科学研究の推進
- ・ 従来の疾患科学研究で蓄積されてきた科学的知見（バイオマーカー、発症メカニズムなど）を最大限活用した、胎児期～小児研究の加速

【研究開発課題2-2】計測・解析技術開発研究の推進

胎児、乳幼児、小児を対象とした計測・解析技術開発を推進する。

現在、胎児の状態を計測可能な技術が非常に限られていることから、胎児に関する知見は限定的であり、科学的なエビデンスに基づいて胎内環境の改善を実現していくためには計測・解析技術のブレークスルーが求められる。近年、胎児心電図計測技術の開発が国内で進展しており、その他関連する計測技術シーズも存在することから、それらの研究開発などを加速させる。乳幼児や小児は、胎児と比較して計測・解析を行ないやすいが、やはり成人と比較すると課題は多く、より低侵襲（無侵襲）、迅速、簡便な計測法が必須である。本提言の対象疾患として挙げられる発達障害（自閉症スペクトラム障害など）や精神疾患（統合失調症、うつ病など）は、遺伝素因や客観的なバイオマーカーが殆ど見つかっていないため、エンドポイントとしての発症の有無の正確な評価が困難である。これら疾患に関する革新的な計測技術シーズの創出も強く期待される。

なお、特に胎児の状態を計測・解析する技術については、得られる知見の社会実装を考慮すると、ELSIの観点からの検討を並行して実施すべきである（第4章参照）。

<具体的な研究開発課題>

- （1）胎児の状態の計測・解析技術開発
- ・ 胎児心電図の改良、高度化、戦略的な社会実装
 - ・ 胎児血圧、胎児脈波などの計測・解析技術の開発
 - ・ 母体血中の胎児由来物質（DNA、mRNA、エピゲノム、タンパク、脂質、糖、microRNAなど）の計測・解析技術開発
 - ・ 胎内における成長状態の計測、評価技術開発
 - ・ 革新的計測・解析技術の開発

（2）乳幼児～小児の状態の計測・診断技術の開発

- ・ 低侵襲（無侵襲）、迅速、簡便なサンプル採取（無痛採血、口腔細胞、分泌皮脂、毛根、その他）、及び計測・診断技術の開発
- ・ 発達、発育段階の計測、評価技術開発
- ・ 革新的計測・診断技術の開発

なお、オミクス解析技術（シーケンサーなど）や、一細胞解析技術、超微量物質の解析技術などは非常に重要であり、国内外で激しい研究開発競争が繰り広げられている。本提言の遂行において、それら成果を随時活用する。

③社会実装に向けた研究の推進

【研究開発課題 3-1】ビッグデータ収集・管理・解析を通じた、先制医療の社会実装パッケージ（疾患発症リスク評価・介入モデル）の構築

研究開発課題 1-1 から 2-2 の推進を通じて得られる多種多様なビッグデータを収集・管理し、詳細な解析を行なうことで、先制医療の社会実装に不可欠な疾患発症リスク評価・介入モデルを構築する。疾患によって発症の経時パターンはそれぞれ異なると考えられることから、胎児期～小児期との関連が強く示唆される疾患ごとに最適なモデルを構築する。

一般に、1つ1つの疾患発症リスク因子の発症への寄与度（オッズ比）は低い。疾患発症リスク評価・介入モデルの精度を高めるためには、複数の疾患発症リスク因子を対象とし、それらの時系列変化に着目した解析を実施するなどの方法論が有効であると考えられる。疾患発症リスク因子の候補としては、例えば遺伝素因やバイオマーカー（生理マーカー、画像マーカー、行動科学的な指標など）、食事、育児環境、環境化学物質への曝露状況、親の社会的状況、親との子の関係、精神的ストレスなどをはじめとした環境要因などが考えられる。コホートやバイオバンクなどにおいて、それら因子を可能な限り時系列（生体情報モニタリング機器、定期健診、ほか）でデータ収集・管理し、データ解析（相関関係の抽出、ルールの抽出、因果関係の推測、主要因子分析研究など）を行なう。近年、高度な機械学習や推論機能を有する Watson（IBM 社）を用いた診断、治療計画の立案を目指す実験が米国の保険会社や病院で開始されるなど、ICT を活用した診療支援モデルの社会実装が現実味を帯び始めており、将来的には本提言で提案する疾患発症リスク評価・介入モデルの社会実装を大きく加速させる可能性も考えられる。より多くの国民を対象とした社会実装を加速するためには、コスト面への配慮が欠かせない。必要最低限の計測・解析項目で最大のインパクトが得られるモデルの構築が求められ、研究開発課題 1-1 から 2-2 で見出された様々な知見をもとに計測すべき項目絞り込みが重要となる。

<具体的な研究開発課題>

（1）各種ビッグデータなどの収集・管理・解析

- ・ データ収集
 - > コホート研究、生命科学研究、計測・解析技術研究などで得られる、多種多様な疾患発症リスク因子に関する情報
 - > 生体情報モニタリング機器を実装したコホート研究などから得られる、バイオマーカーや環境要因に関する大規模な時系列情報

- ＞保健・教育等の行政データ群（母子手帳情報、乳幼児・学童健診、義務教育などにおける健康診断・体力測定・学力テスト、産科・小児科の診療データなど）
 - ・データ管理
 - ＞利便性と安全性を両立するセキュリティ技術
 - ・データ解析
 - ＞相関関係の抽出、ルール抽出、因果関係の推測、主要因子分析研究など
- （2）先制医療の社会実装パッケージ（疾患発症リスク評価・介入モデル）の構築
- ・複数の疾患発症リスク因子について、時系列の概念も組み込んだ解析を行ない、より精度の高い疾患発症リスク評価モデルを構築
 - ・疾患発症リスクに応じた、治療・介入モデルの構築

【研究開発課題3－2】健康・経済・社会的インパクト評価

胎児期～小児期との関係が示唆されている疾患の予防による、健康・経済・社会的インパクト評価の方法論を確立する。研究開発課題3－1の疾患発症リスク評価・介入モデルの最適化を支援するため、同モデルの社会実装に伴う健康・経済・社会的インパクトの評価を行なう。

本提言で着目する胎児期～小児期時点の疾患発症リスク評価と、実際の疾患発症との間には数年から数十年のタイムラグが存在するため、予防による短期的・直接的な効果がきわめて実感しづらい。そこで、それら疾患の予防による健康・経済・社会的インパクトを可能な限り定量的に評価する方法論を確立し、分かりやすい形で国民、研究者、行政担当者や医療従事者などのステークホルダーに情報提供がなされることで、行動変容が促されるものと期待される。疾患発症リスク評価・介入モデルは多くの人々を対象とすることが考えられることから、実施に伴うコストと中長期的なインパクトとのバランスを十分に検討することが求められる。また、胎内環境の改善による社会・経済的インパクトは次世代への影響であるため、通常考えられる社会的コスト以外の考慮が要求される可能性がある。（具体例：低体重出産が子どもの進学・成績やその後の就労などに与える負の影響などをどう扱うか、など）

＜具体的な研究開発課題＞

- （1）予防による健康・経済・社会的インパクトの総合評価
 - ・例えば、次に挙げる各項目などを可能な限り総合的に評価していくことが求められる
 - ＞予防によって改善する余命、QOL（本人、或いは周囲の家族などのQOLや時間費用の変化）
 - ＞医療費、介護費への影響（疾患発症リスク評価・介入の実施費用、予防によって抑えられた医療費や介護費など）
 - ＞その他の社会的コスト（発症した子ども達の就業機会の損失、ほか）
 - ＞様々な分野への影響（医療分野・他分野を問わず）
 - ＞国民の価値観（健康や医療、生命倫理などに関する社会的な合意状況など）
- （2）疾患発症リスク評価・介入モデルの健康・経済・社会的インパクトの総合評価
 - ・課題3－1で述べた疾患発症リスク評価・介入モデルについて、健康・経済・社会的インパクトの総合評価を実施することによる、最適なモデルの構築を支援（胎生期の効果は超長期のため、臨床経済学的手法以外も考慮されることが望ましい）

3. 研究開発の効果

3-1. 社会・経済的效果

○中長期的観点からの国民の QOL 向上

本提言の遂行は、中長期的な観点から、国民全体の QOL 向上に大きく寄与するものと考えられる。人生のスタートである胎児期～小児期において、疾患発症リスクの評価・介入を実施することで、将来の疾患発症の可能性が低下し、長い人生をより健康に過ごす基盤作りができる。

○出産を希望する女性の生活改善を通じた疾患発症リスクの低減

妊婦の飲酒や喫煙が胎児に悪影響を与えることは広く知られている。しかし、妊婦の低栄養状態が、生まれてくる子どもの将来の疾患発症と相関することはあまり知られていない。わが国は、若い女性の痩身願望もあり、不適切なダイエットが妊娠適齢期の女性の低栄養状態を生み出している。本提言の遂行によって、低栄養状態が胎児にもたらす具体的なリスクの解明と改善法の確立が進み、妊娠適齢期の女性やパートナーとなる男性の理解が広まれば、出産を希望する女性の生活改善に大きく寄与すると考えられる。また、女性の生活改善は、家族の健康や予防に対する関心の向上という更なる波及効果も期待される。

○疾患発症リスクに関する健康教育を通じた人生設計

将来的には、本提言で対象とする胎児期～小児期、及び青年期や成人期など、ヒトの一生の様々なフェーズにおいて疾患発症リスクが定量的に評価され、リスクに応じた改善法（環境改善や予防的介入）が提示される社会の到来が予想される。改善法には、容易に実行可能なものから本人の強い意志が要求される困難なものまで様々な選択肢があると考えられ、選択肢によって改善の度合いが異なり、自身の将来の健康状態が大きく変わりうる。したがって、人々は自身の定量化された疾患発症リスク、および提示される改善法の選択肢について、健康教育を通じて正しく理解した上で自身の人生設計を考え、日々の生活のあり方を選択し、自己実現の可能性を高めていくことになると思われる。

○先制医療の社会実装を通じた医療費、介護費高騰の抑制、最適化

医療技術の高度化、高齢者人口の増加、医療の均てん化などによってわが国の医療費は今後も増大し、また介護費も急速な増大が予想されている。本提言の遂行によって、今後大きな社会負担が予想される肥満、心代謝疾患（糖尿病、心血管疾患など）、発達障害、精神疾患などの発症者数を抑制することによって、将来的な医療費、介護費の更なる高騰を抑制できるものと期待される。また、胎児計測・解析技術の開発は、妊娠初期から周産期に至る医療の質の向上に寄与し、結果としてその後の関連する医療費の更なる高騰が抑えられる可能性も考えられる。これら医療費、介護費の更なる高騰を抑制することで捻出された資金が、更なる予防に向けた健康投資に活用されることで、国民の QOL は大きく向上し、全体として医療費、介護費の最適化が進展する。

このほか、関連する医療・ヘルスケア産業にも一定のインパクトを与えるものと考えられる（例：食品産業、ICT 産業、計測・診断機器メーカー、保険産業など）。

3-2. 科学技術上の効果

○疫学の活性化

本提言で着目する、胎児期～乳幼児期の環境要因と将来の疾患発症との関係が見出された背景には、欧州における数十年以上にわたる出生コホートの存在が非常に大きく、疫学研究基盤の重要性が改めて示されたとも言える。今後わが国においても大きな成果を創出していくためには、疫学研究基盤を中心に基礎・基盤的ライフサイエンス研究や社会実装に向けた研究などが一体となった研究推進が求められる。また、疫学研究基盤が中長期的に継続され、データ、サンプルが時系列で蓄積されていくことで、更に多くの成果が期待され、疫学研究基盤の重要性はますます高まるものと考えられる。

○“胎児の科学”の確立と、出産時の母子のリスク低減など

胎児について、従来は生理状態などを把握する技術が乏しく科学的知見は限定的であった。革新的な胎児計測・解析技術の開発により、胎児の様々な生理データが入手可能となり、それらを生命科学研究や疫学研究基盤で得られた知見などと総合的に検証していくことで、胎児の科学的な理解が大きく進展すると考えられる（胎児の科学）。その結果、エビデンスに基づいた周産期医療の高度化が実現し、出産に伴う母子のリスク低減が期待される。また、胎児期の状態を表すバイオマーカーの同定によって、より実効性の高い胎内環境の改善（例：妊婦栄養改善など）が期待される。

○先制医療の精緻化

慢性疾患は、遺伝素因と多種多様な環境要因が複雑に絡み合って徐々に疾患発症リスクが高まり、発症に至るものと考えられる。したがって、疾患発症リスク評価の精度を高めるには、遺伝素因の解析に加えて、発症の経緯を十分に把握することが有効と考えられる。具体的には、複数の時期において多種多様なバイオマーカーの変化を比較解析し、疾患の兆候を見極めていくことが重要である。また、疾患発症リスク因子の蓄積パターンは疾患によって異なると思われるため、ヒトの一生の各フェーズで適切な先制医療を実施し、疾患発症リスク因子の蓄積を可能な限り抑え続けることで、様々な疾患の先制医療を同時に達成できるものと期待される。本提言の主な対象となる肥満、心代謝疾患（糖尿病、心血管疾患など）、発達障害、精神疾患などは、胎児期～小児期環境との関係が疫学研究によって既に示唆されていることから、遺伝素因を解析した上で、胎児期～小児期の段階から様々なバイオマーカー群を測定し、変化を観察し続けることで、例えば青年期や成人期に高い精度で疾患発症リスクの評価が可能になり、より精緻な先制医療が実現すると考えられる。

4. 推進方法および時間軸

4-1. 研究開発（推進方法、時間軸）

【推進方法】

「2. 具体的な研究開発課題」で述べた各テーマをより効率的・効果的に推進するために求められる方策として、次の5つが考えられる。

（1）中核機関の設定（全ての研究開発課題と強く関係）

胎児期～小児期とその後の疾患発症までの間には、数年～数十年の年月を要する。短期的には動物実験や後向きコホートなどで多くの知見が期待されるが、より高精度な疾患発症リスク評価・介入モデルを構築するためには、エンドポイントとしてのそれら疾患を正確に見ていく必要がある。そのためには、これら研究全体を中長期的なミッションと定めて責任をもって推進する、中核機関を設定すべきであると考えられる（例えば国立成育医療研究センターなど）。中核機関は、中長期的な観点から一貫性のある研究推進、そして府省の枠を超えた国内の関連する研究プロジェクトの支援を実施することが求められる。疫学研究基盤～基礎・基盤的ライフサイエンス研究～社会実装研究が一体となった研究が各地域の特色を踏まえて進められ、それらの進捗を中核機関が把握・調整することで、全体として研究成果の最大化が期待される。

（2）既存の出生コホート、関連するバイオバンクなどのコンソーシアム化

（主に研究開発課題1-1と関係）

わが国の既存の出生コホート、関連するバイオバンクの連携を強化し、コンソーシアムなどの枠組みを構築する。同枠組みにおいて、各コホートなどで取得したデータや生体サンプルなどを共有し、各コホートの特色などを考慮した上で、可能な限りデータや生体サンプルの取得基準などの統一化を図る。これらの取り組みによって、外部機関の研究者が積極的に生体サンプルや情報へアクセスが可能な研究環境が整備され、活用を促進するためのファンディングプログラムなども実施されることで、次々と重要な成果が生み出されていくと考えられる。

（3）より長期的な疫学研究基盤の実施に向けた枠組みなどの検討

（主に研究開発課題1-1と関係）

既存の疫学研究基盤（コホート、バイオバンクなど）、或いは新規の疫学研究基盤を50年、100年と長期にわたって推進することで得られる膨大なデータがもたらすインパクトは計り知れないが、実現に向けて検討すべき課題は多い。

まず、既存の疫学研究基盤の統合化（コンソーシアム化など）、新規の疫学研究基盤の立ち上げのいずれにおいても、緻密な推進計画は必須である。国内外の関連する動向（例えば英国、欧州など）を網羅的に調査し、国内の関連する産、学、官、民、情報提供者などの全ステークホルダーによる数年にわたる綿密な議論を踏まえて全体研究計画を立案する。関連する技術分野の将来予測や社会ニーズなどを総合的に判断した上で、強力なリーダーシップを

有する個人・グループが全体を統括し、最適なタイミングで開始する。高い追跡率を維持し、疫学研究基盤の価値を高めるためには、参加者との密なコミュニケーション、適切な情報提供などを通じた信頼関係の醸成、長期間の参加を促すための参加者の医療費控除などのインセンティブの設計がきわめて重要である。また、例えば画期的な解析技術の普及、新規の重要な疾患発症リスク因子候補の発見、将来的に予想される医療のマイナンバーや Electronic Health Record（生涯電子カルテ）の実現などの社会インフラの大きな変化などに応じて、柔軟な計画修正を行なっていくことも必須である。

次の大きなハードルは、これら計画を実行するために必要な中長期的予算の確保である。政府が 50 年、100 年にわたって予算を安定して拠出し続けることが望まれるが、長期にわたる膨大な情報の蓄積と比例して、コホートの利用価値は飛躍的に高まると考えられることから、国の投資による基盤構築に加えて、中長期的には疫学研究基盤から得られる知見・情報を適切にフィードバックすることを条件に、情報の受益者となりうる企業（製薬、食品、保険会社）、団体（健康保険組合）などが運営費用を負担していくという方策も有りうると思われる。このような、中長期的な予算確保に向けた枠組みについても、今後議論を重ねていく必要がある。

なお、欧州（英国など）は中長期的な疫学研究基盤へ積極的に取り組んでおり、今後もその傾向が続くと見られることから、例えばそれらの国々の事例を十分に参考にしつつ、わが国に適した推進方策を検討する必要がある。

（4）倫理・法律・社会的問題（ELSI）への対応（全ての研究開発課題と強く関係）

本提言のもたらす波及効果は、学術分野のみならず、健康・医療のあり方、人々の QOL、社会の仕組みに至るまで、多岐にわたる。したがって、研究開発と並行して、ELSI の観点からの検討が重要である。例えば、本提言で提言する研究テーマを推進する際、研究費の一定割合を ELSI 関連活動に充当するなどを通じて、積極的な検討を促していく必要がある。

まず、本提言の遂行によって疾患発症リスクの定量評価が実現すると考えられるため、科学コミュニケーション、リスクコミュニケーション活動の活性化を通じて人々が疾患発症リスクを正しく理解した上で、エビデンスに基づいた適切な改善法を、高いモチベーションで実践することが期待される。

本提言は、胎児期と出生後の両方の時期に蓄積するリスクに由来する疾患（肥満、心代謝疾患（糖尿病、心血管疾患など）、発達障害、精神疾患など）をターゲットとしており、胎児期のリスクのみで将来の疾患発症が決定されるものではない。また、胎児期のリスクについては胎内環境（妊婦栄養など）の改善によって大幅な低減が強く期待される。胎内環境の改善を通じて、胎児が本来もっている生きる力を後押ししていくことが重要と考えられ、本提言はそのための科学的なエビデンス構築を提言するものである。それでもなお、本提言の推進が、安易な生命の選別につながるということが絶対に無いようなルール作りは必須である。将来の疾患発症リスク要因の 1 つと考えられている低出生体重については、出産時のリスクを下げるために小さく生んで大きく育てようとする医療の考え方、妊婦の“痩せ”志向など、様々な社会的要因が考えられ、それらを 1 つずつ解決するための取組みが重要である。また、早産防止に資する医療技術開発を加速させ、低出生体重となることを未然に防ぐことが重要である。

医療技術の高度化は人々の長寿へ貢献してきたが、一方で医療費の高騰が社会的な問題となっており、今後も従来と同様の勢いで高騰をし続けることで、次世代の子どもたちに大きな負担を強いることとなりうる。例えば人生のはじまり（周産期）とおわり（終末期）には比較的大きな医療費・介護費を要する。昨今、終末期医療のあり方については、本人や周囲の家族、医療従事者などのコンセンサス形成に向けた検討が始まりつつあるが、例えば、健康上の大きなリスクが予想される超低出生体重で生まれた児についても、児のより良い成長を支える体制作りと同時に医療のあり方についても議論していく必要があると考えられる。

また、インフォームドコンセントのあり方（ゲノム情報の取扱い、個人情報保護、偶発的所見への対応ほか）や、将来的に予想される医療マイナナンバーへの対応などについても議論を重ね、研究開発の加速と ELSI の観点から、バランスを考慮したルール作りが必要である。また、疾患発症リスクの定量評価が、例えば就業や保険加入などの差別につながらないように、欧米の取り組み（遺伝子差別禁止法など）も参考にしつつ早期に対応する必要がある。

（5）人材確保、育成（全ての研究開発課題と強く関係）

本提言で着目する、胎児～乳幼児～小児を専門とする研究者が非常に少ないことから、人材確保、育成を加速させる。なお、人材の状況は、研究領域によって若干異なる。

疫学基盤を担う人材は大きく不足している。出生コホート、成人の各種コホートなどの全において、バイオインフォマティシャン、リサーチコーディネーター、遺伝カウンセラーなどの育成とキャリアパスの明確化が重要である。

ライフサイエンスの基礎研究の水準は高いことから、胎児～乳幼児～小児を対象とした研究分野で活躍しうる潜在的な研究者層は充実していると思われる。他分野の研究者が本分野の社会的意義を強く認識すると同時に、疫学研究基盤のコンソーシアム化などの研究環境整備の後押しによって積極的に参入することで、成果創出の加速が期待される。また、本分野は中長期的な取り組みが必要であるため、次世代を担う若手人材の育成も求められる。

健康・経済・社会的なインパクト評価研究を担いうるわが国の研究人材はきわめて少なく、予防の評価研究においてその傾向は顕著である。人材育成のためには、わが国の公衆衛生大学院などを活用し、国内或いは海外の医療技術評価の専門家の指導体制のもと、より良い方法論の開発やケーススタディーを推進していくことが考えられる。なお、研究人材が少ない背景には、評価研究結果が政策に反映される仕組みが殆ど無いこと、キャリアパスが描けないことなどが原因と考えられる。本提言の推進による評価研究の活性化のみならず、インパクト評価研究の重要性をステークホルダーが認識し、政策的・社会的なニーズを高めるための取り組みも重要であると考えられる。

【時間軸】

本提言における各研究開発テーマは、中長期的に実施することできわめて大きなインパクトが期待され、また短期的にも多くの成果が期待される。時間軸の全体を、図8に示す。

成果創出のタイミングとして、胎児期～乳幼児期との関連が示唆される疾患の主な発症年齢を目安とし、疫学研究基盤、基礎・基盤ライフサイエンス研究、社会実装研究が一体となった研究を推進する。

まず、わが国の疫学研究基盤となりうる東北メディカル・メガバンク、エコチル、ナショ

ナルバイオバンクネットワークなどの取組みが近年徐々に開始されていることを考慮すると、研究開始から比較的短期（5年程度）で発達障害（約3歳で発症する自閉症スペクトラム障害など）、中期（10年程度）で小児肥満（10代前半がピーク）や統合失調症（10代後半～）、長期（30～50年程度）で生活習慣病や精神疾患などに関する多くの成果創出が期待される。また、更に長期的に見ることで、認知症、加齢に伴う身体機能低下などについても多くの示唆が得られるものと期待される。

また、それら疾患などの発症年齢を待たずして、モデル動物やヒトサンプルを用いた研究、様々なコホート、バイオバンクや保健・教育行政などで集められたデータ群などとの統合解析などを通じ、短期的にも様々な成果創出が期待される。既存のコホート、バイオバンクは期限付きのプロジェクトであるが、短期～中期～長期と常に成果を創出し社会へ貢献し続けることで、ヒトの一生涯を見ることのできる出生コホート、バイオバンクとなりうる。それらは、精緻な計画に基づいて柔軟に運営されることで、将来的にわが国のイノベーションの源泉として大きな財産となりうる。

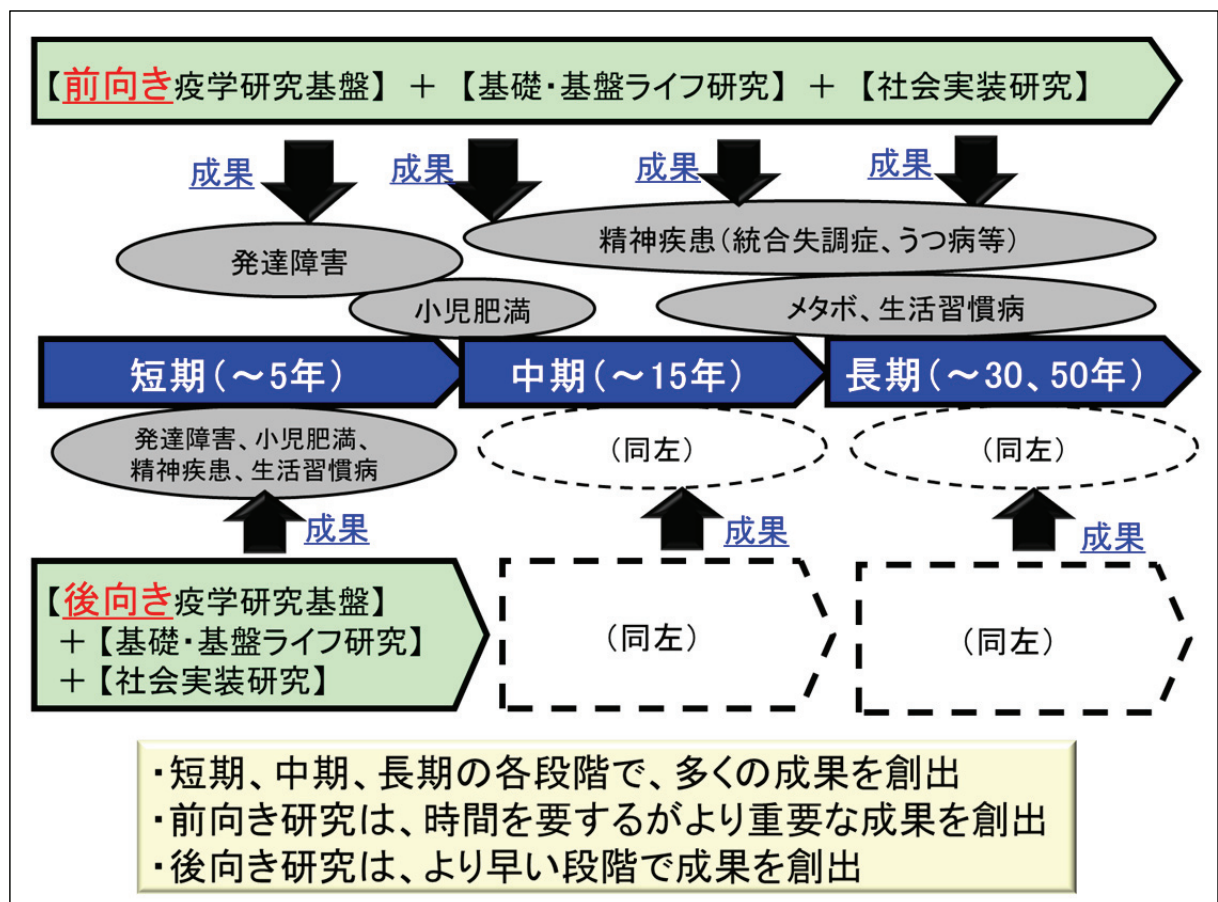


図8. 研究開発の時間軸（成果の創出時期など）

4-2. 制度・政策面の留意事項

日本医療研究開発機構に関する議論が進められており、わが国の健康・医療関連研究の推進体制が今後大きく変わる可能性も考えられる。本提言は健康・医療に関する要素も多く含むことから、同機構の今後の議論を踏まえた上で、適切な推進が求められる。

わが国の少子化対策に関する公費負担は、先進国中에서도非常に低い水準にあるが²⁰、内閣府において活発な議論²¹が行なわれ、「50年後に1億人程度の安定した人口構造の保持を目指す」こと、そして少子化対策について「財源を確保した上で子どもへの資源配分を大胆に拡充し、少子化対策を充実する」などの文言が盛り込まれた「経済財政運営と改革の基本方針2014」が策定された（平成26年6月24日閣議決定）。今後、わが国の少子化対策の重要性がますます認識されてくるものと考えられる。本提言の遂行を通じて、1人でも多くの子どもが健康に育つことで、少子化対策への大きな貢献も期待される。

＜コラム②：本提言の社会実装イメージ＞

胎児期～小児期に着目した先制医療の研究開発、並びに社会実装を加速させるために求められる研究分野、推進項目を図9に示す。研究分野としては、第2章を中心に繰り返し述べてきたコホート、バイオバンク、エピゲノム、栄養科学、疾患科学、行動科学、計測科学、ビッグデータ研究に加え、健康・経済・社会的インパクト評価研究などの社会科学研究が挙げられる。これら研究を通じて得られた科学的な知見をもとに、健康教育（妊娠、出産、予防など）、母子保健事業（妊婦指導、育児指導、栄養政策など）、妊娠・子育て支援（妊娠分娩の経済的負担の解消、結婚・出産後の経済的安定など）、男女の働き方（育児と就労の両立など）などの各施策が推進されることで、1人でも多くの子どもが健康に育つ社会が実現するものと考えられる。

研究開発と社会実装の一連のサイクルのイメージを、図10に示す。まず、疾病動向や将来予測などから、対応すべき疾患が設定される。次にコホートやバイオバンク、生命科学研究などの推進によって、様々な種類の疾患発症リスク因子の時系列変化が同定される。それら疾患発症リスク因子の中から特に重要なものが絞り込まれ、国民の健康、経済効果、社会へのインパクトなどの総合的な評価に基づき、社会実装が可能な疾患発症リスク評価・介入モデルが構築される。持続可能なモデルとするためには、既存のインフラや枠組みを最大限活用することで、実施コストを最小化させることが重要である。なお、具体的な介入法として、妊婦（胎児）については妊婦栄養改善などを通じた胎内環境の改善が効果的と考えられ、乳幼児以降については疾患発症リスクが小さい場合はより侵襲度の低い方法（食生活改善、運動ほか）、疾患発症リスクが大きい場合はある程度侵襲度の高い方法（特定の栄養素摂取、或いは適切な医薬品投与ほか）が考えられる。

実社会においては、全ての妊婦（胎児）や乳幼児～小児を対象として、生体情報モニタリング機器を用いた一定種類のバイオマーカーの変化の常時追跡、乳幼児健康診断などにおけるより多種類のバイオマーカーの定期的な追跡などが行なわれる。それらの時系列変化の情報と、遺伝素因に関する情報を総合的に解析することで、疾患発症リスクが見える

²⁰ 内閣府 HP (<http://www8.cao.go.jp/shoushi/shoushika/data/gdp.html>)、OECD データベース参照

²¹ <http://www5.cao.go.jp/keizai-shimon/kaigi/special/future/shiryuu.html> ほか

化（定量化）し、疾患発症リスクに応じた介入法の複数の選択肢と予想される将来の姿が、科学的根拠に基づいて各人へ提示される。すなわち、国民の意思決定支援が行なわれ、より多くの国民による高いインセンティブで自発的な取り組みが期待され、社会実装が加速すると考えられる。また、個人の意思決定による疾患発症リスクの低減のみならず、社会の仕組み（母子保健制度、男女の働き方、妊娠・子育て支援制度、ほか）を改善することによって国民全体の疾患発症リスクを低減させ、予防（先制医療）を着実に推進していくことも重要である。

本提言で対象とする疾患（肥満、心代謝疾患（糖尿病、心血管疾患など）、発達障害、精神疾患など）は胎児期～小児期の環境要因との高い相関が示唆されているが、その後の成長フェーズ（成人～高齢者）においても疾患発症リスク因子は存在する（発達障害を除く）。したがって、これら疾患の先制医療を更に精緻化するためには、胎児期～小児期のみならず、その後についても疾患発症リスクの評価・介入の実施が必要である。また、例えば高齢者に多く見られる認知症やリウマチなどと胎児期～小児期との関係は殆ど報告されていないことから、これらについては、むしろ成人期以降のフェーズに力点を置いた先制医療研究開発が重要になる可能性もある。

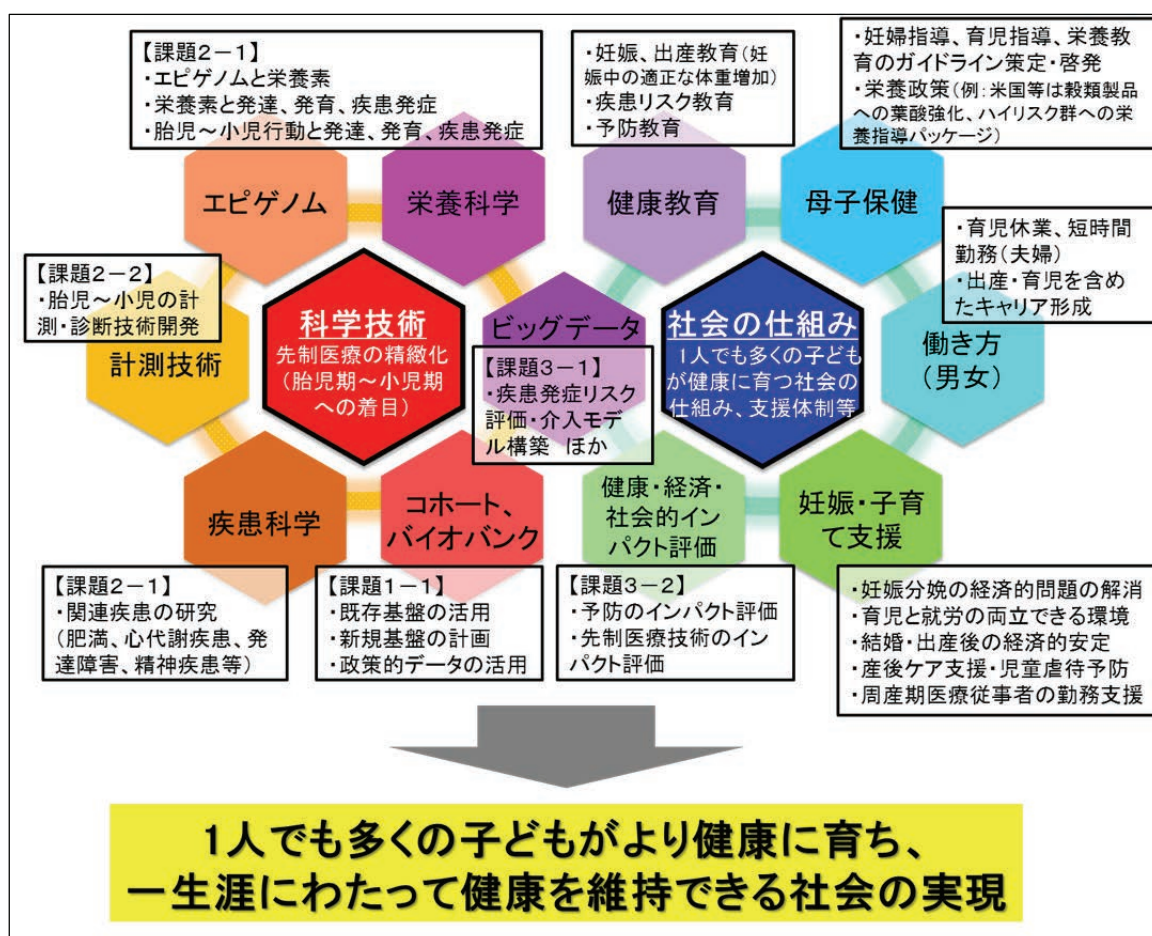
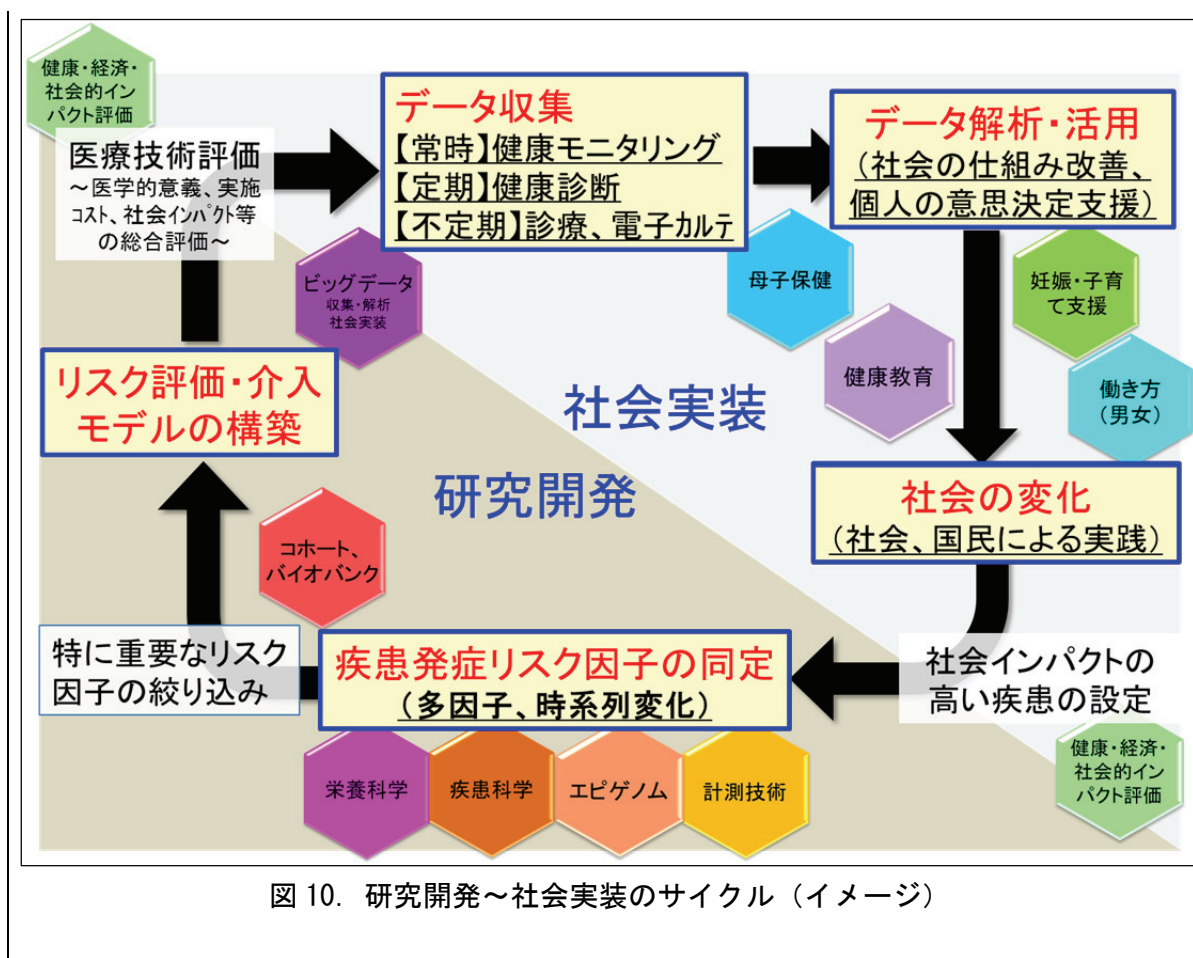


図9. 社会実装において関連する研究分野、推進項目など



付録 1. 検討の経緯

（１）“人の健康”の俯瞰、将来のあるべき姿の設定、推進戦略の抽出

①検討の方向性

“人の健康”の観点から、今後わが国が推進すべき「課題達成型」研究開発戦略を見出すため、まずは“人の健康”に関する社会的期待の整理を行なった。大きく分類すると、国民の視点（1人でも多くの子どもが健康に育ち、より多くの成人・高齢者が高いQOLを実現）、行政の視点（医療費、介護費の高騰に対応する適切な医療・介護のあり方）、産・学の視点（産業振興・経済牽引を導く新たな医療技術の創出）の3つが挙げられた。いずれも重要な視点であることは論を待たないが、これらの社会的期待をバランスよく同時に解決することが、これからの科学技術に強く求められていると考えられた。具体的な研究開発戦略を立案するために、まずは“人の健康”に関する具体的な事象について網羅的な俯瞰を行ない、社会的期待を充足する将来のあるべき姿を描いた上で、推進すべき方策の抽出を試みることにした（図 11）。

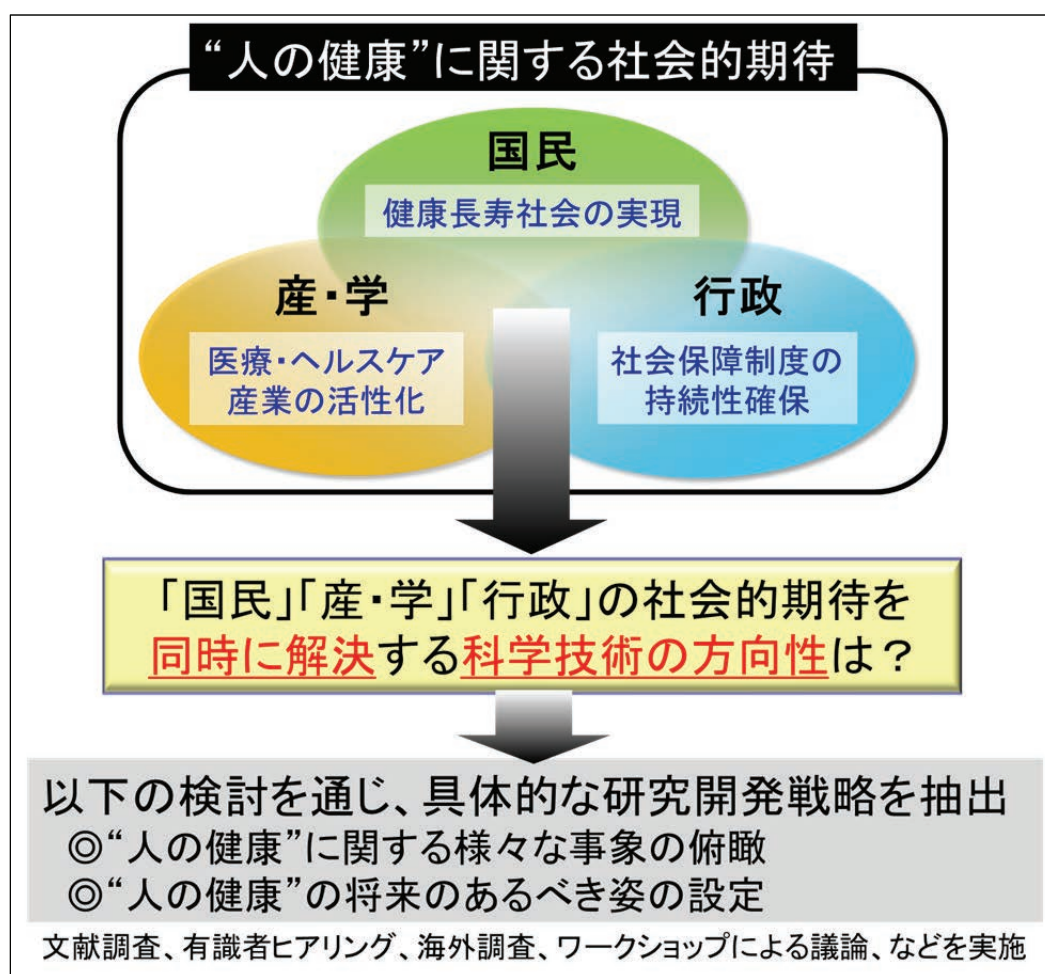


図 11. 研究開発戦略の抽出に向けた経緯

② “人の健康”に関する様々な事象の俯瞰（健康フェーズ、疾患、関連施策）

ヒトの健康フェーズ（健常～発症～介護～終末期）ごとの主な医療提供、医療技術開発に関する俯瞰を行なった（図 12）。当該俯瞰図に含まれる課題群は、サイエンス面の課題から、倫理的課題、或いは政策的課題など、きわめて多岐にわたる。CRDS において議論を重ねたところ、重要テーマとして次に示す A)～D) が挙げられた（図 13）。

A) 健康・疾病管理の最適化（患者、医療機関、保険者などのあり方）

- ◆医療 ICT を活用した医療提供システムの最適化
- ◆先制医療の提供体制、制度整備
- ◆医療技術の適切な評価（Health Technology Assessment）
- ◆患者、保険者、医療機関などのステークホルダーに対するインセンティブ付与

B) 先制医療技術の精緻化（疾患発症リスク予測精度向上、介入技術確立）

- ◆“先制医療”コンセプトの実現
- ◆疫学基盤の整備（コホート、政策的データ群など）
- ◆ライフサイエンス研究、臨床医学研究の推進

C) 介護防止・支援技術の開発

- ◆介護を必要とする状態となることを防ぐための研究開発
- ◆要介護者や介護者の活動を支援するための研究開発

D) 終末期のサイエンスの探索と確立

- ◆終末期を議論する上で有用な科学的エビデンスの探索
- ◆科学的エビデンスも考慮した終末期のあり方の検討

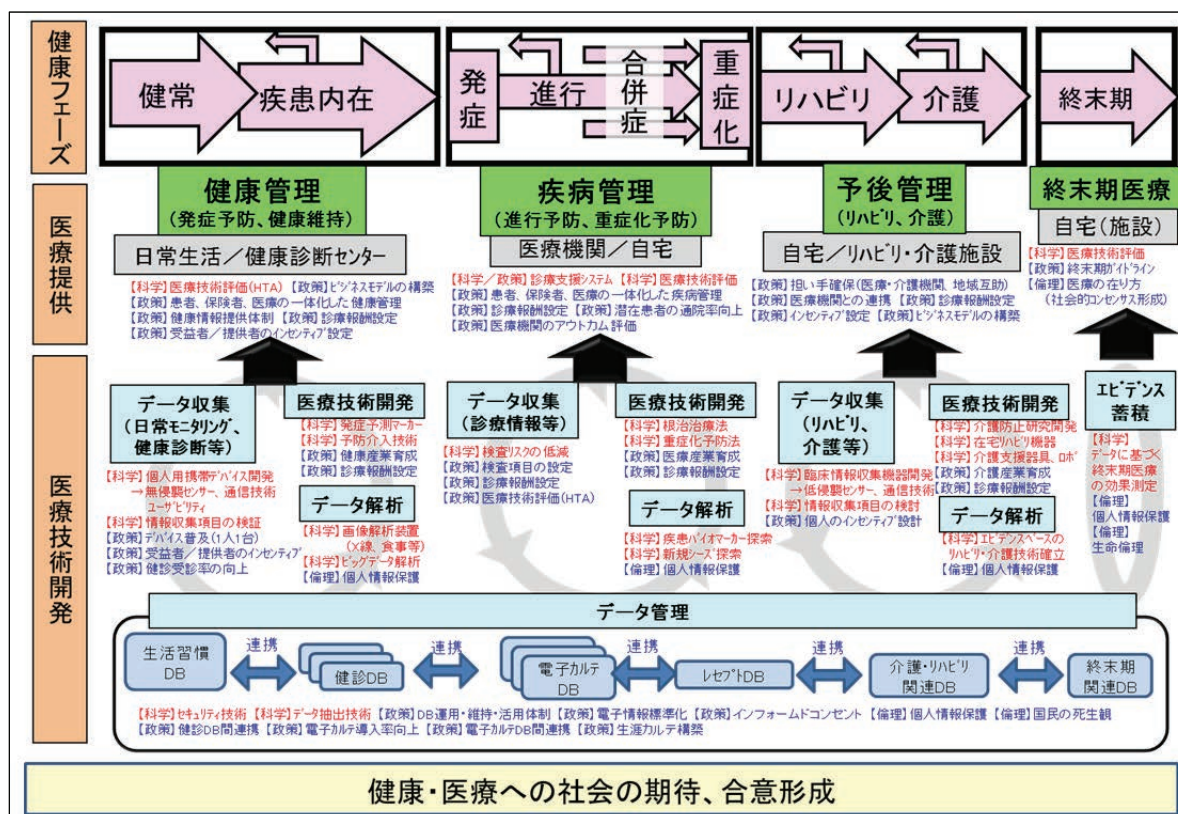


図 12. 健康フェーズごとの主な医療提供、医療技術俯瞰イメージ

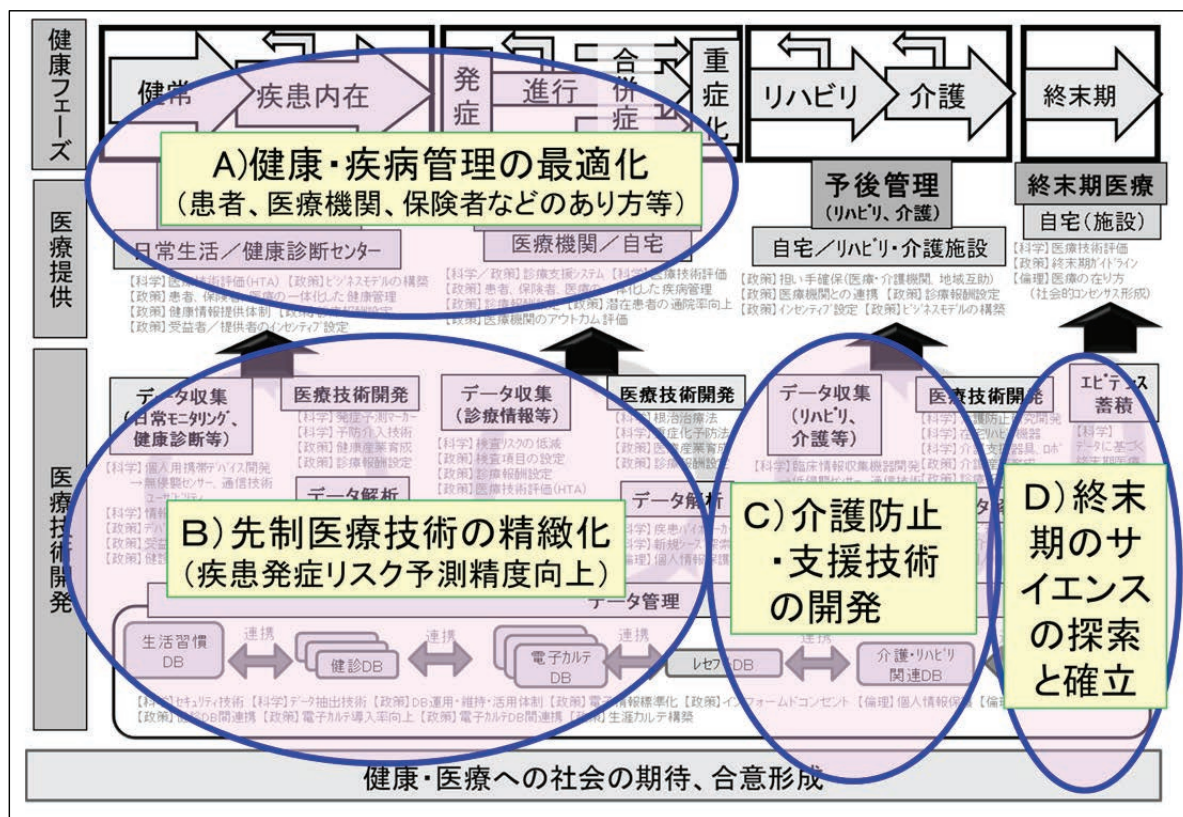


図13. 健康フェーズごとの主な医療提供、医療技術俯瞰イメージに基づく、重要テーマの検討

次に、ヒトの年齢層ごとの主な健康・疾患関連項目について、対象者数の規模も考慮し俯瞰を行なった（図14）。また、既存のライフサイエンス、及び医療ICT関連施策群を、ヒト年齢層ごとに整理した（図15：ライフサイエンス施策の俯瞰）。いずれの健康・疾患関連項目も重要であるが、既存の施策群の状況、及び近年の研究開発のトレンドなども考慮し、CRDSにおいて議論を重ねたところ、重要テーマとして次に示すA)、B)が挙げられた（図16）。

A) 胎児期～乳幼児期環境に着目した先制医療の確立

- ◆胎児期～乳幼児期と将来の疾患発症リスクとの関係解明
- ◆胎児期～乳幼児期におけるリスク因子の同定と改善法の確立
- ◆両親などへの健康教育の実施

B) 高齢者虚弱化のメカニズム解明、予防・診断・治療法の確立

- ◆高齢者虚弱化に関する基礎的な知見の蓄積（分子メカニズムの理解など）
- ◆高齢者虚弱化の予防、診断、治療法の確立

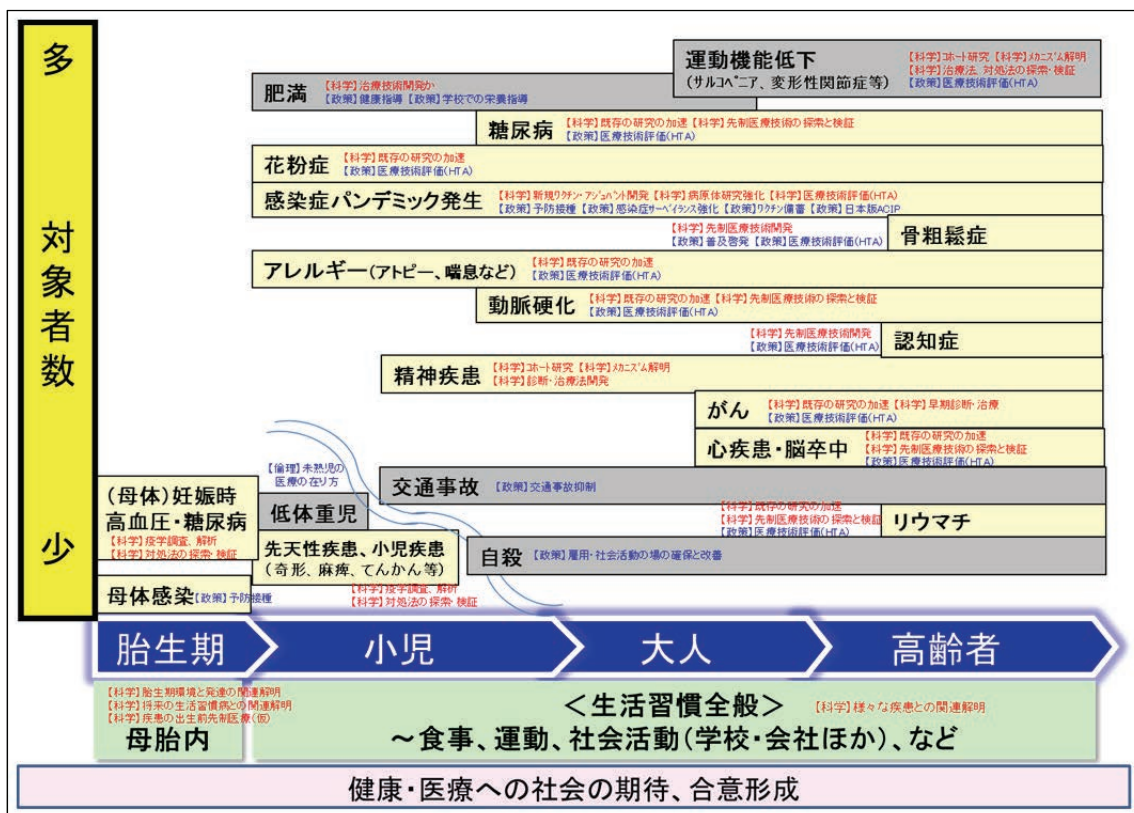


図 14. 年齢層ごとの主な健康・疾患関連項目俯瞰イメージ

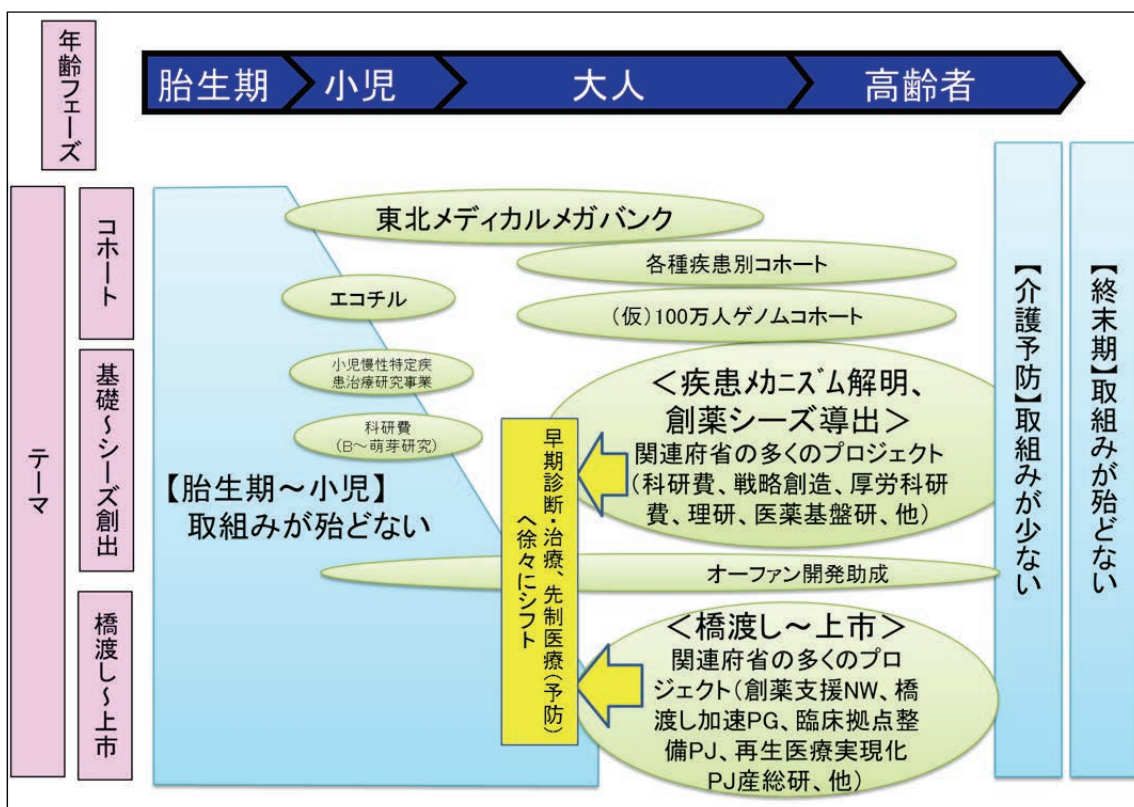
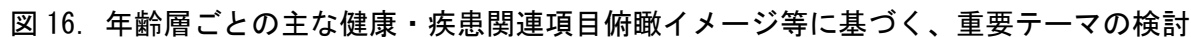


図 15. 対象とする年齢層ごとの主な施策俯瞰図（ライフサイエンス施策の俯瞰）



以上の検討を踏まえ、“人の健康”に関する将来のあるべき姿について検討を重ねたところ、産まれる前から人生の最期に至る、一生涯の視点に立った健康・心身のケアの重要性が強く認識された。その概念図を図 17 に示す。

まず、全国民の生活習慣や生体情報などの健康関連情報、および生体サンプルなどが、一生にわたって健康医療データベースに蓄積される。出生時などのタイミングでゲノム情報も登録される。それらはセキュリティと利便性を両立した管理がなされ、産学官による積極的な活用がなされる。健康医療データベースには、胎児－高齢期、健常者－発症者など様々なデータが時系列で含まれていることから、先制医療の技術開発が急速に進展する。そして、多くの疾患について、個別化・層別化された対象ごとの疾患発症リスクの正確な評価（発症時期の予測）、予防的な治療介入が行なわれ、疾患の発症や重篤なイベントが防がれる（先制医療）。それらはコスト面の評価が十分になされたものであり、医療費、介護費の最適化にも大きく貢献する。その結果、『疾患のケア』という考え方から、『健康のケア』をより重視する方向へと、医療のあり方が大きく転換する。それに伴って、例えば健康診断の機会がより積極的に活用されるなど、医療機関以外のプレーヤーの役割も大きくなり、関連する医療・

ヘルスケア産業も活性化する。先制医療の実践を通じて得られた情報は健康医療データベースに随時蓄積され、先制医療技術の更なる改善に貢献するという一連のサイクルが成立する。

以上の取組みを通じて、より多くの人々の健康長寿の実現、医療費や介護費の最適化、産業の活性化が達成される。また、本項では詳細は省略するが、先制医療を積極的に推進したとしても、介護や終末期などは引き続き重要な問題となる。より良い介護のあり方、終末期のあり方などの議論を重ね、合意形成を進めていくことで、図 17 に示すこれからの健康・医療のあるべき姿（2030 年をイメージ）の全体が達成されるものと考えられる。

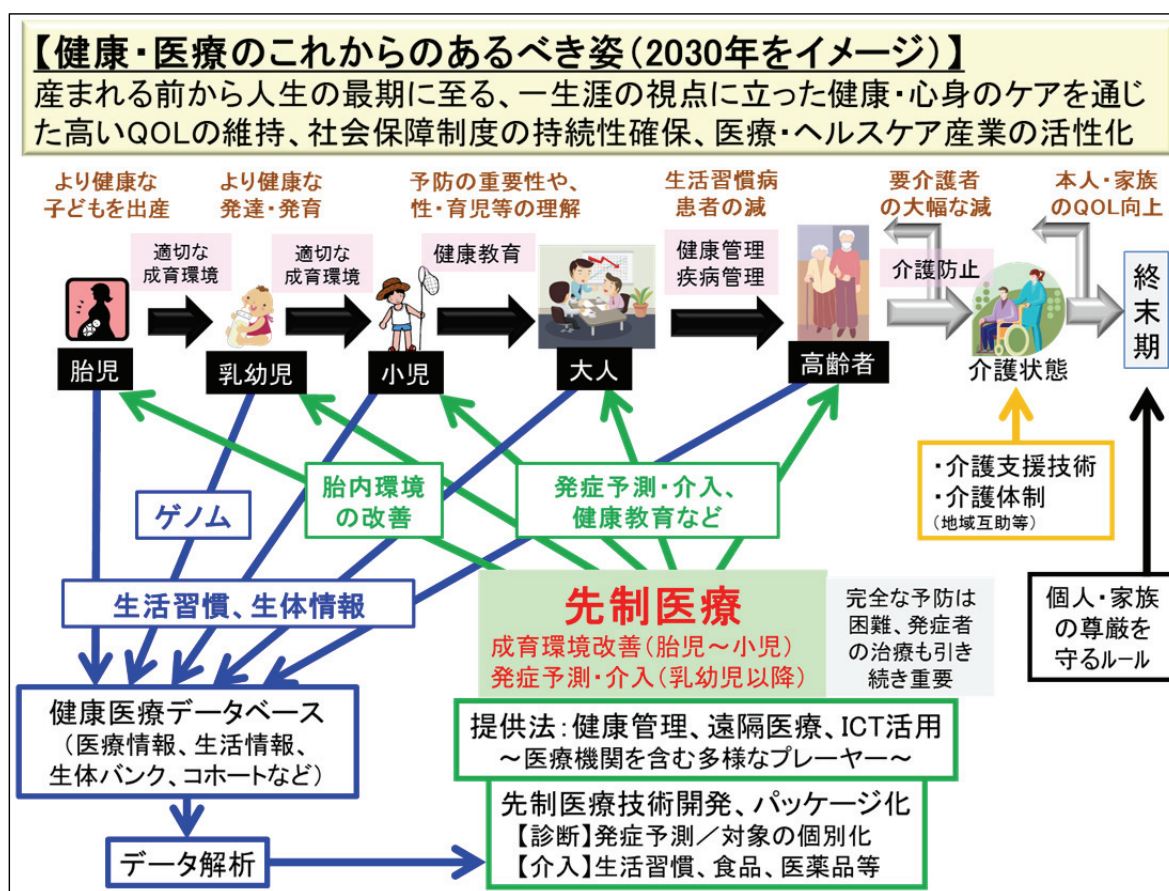


図 17. 健康・医療のこれからのあるべき姿（2030 年をイメージ）

④今後推進すべき戦略群

図 17 に示す将来像の実現に向けてボトルネックとなっている課題を抽出するため、図 12 から図 16 に示す俯瞰で見出された課題を改めて整理したところ、推進すべき戦略として表 2 に示す 4 つの方向性が見出された。これら 4 つの戦略はいずれも重要であるが、深く課題を掘り下げて更なる検討を実施すべきテーマを設定するため、A) 社会的インパクト（対象者数、医療・介護費など）、B) 科学的なボトルネック、C) 施策状況の 3 つの視点から比較検討を行なった。その結果、今回は「①ヒトの一生の各フェーズにおける先制医療（特に胎児期～乳幼児期の重要性）」を深堀対象とし、具体的な研究開発戦略を立案することとした（本戦略プロポーザル）。なお、他の 3 つの戦略についても、今後適宜検討する必要がある。

表2. 今後推進すべき戦略リスト

今回は【推進戦略①】について更なる深堀を行ない、研究開発戦略を立案した

推進戦略	A) 社会的インパクト (対象者数、医療・介護費等)	B) 科学的な ボトルネック	C) 既存の 施策状況
【推進戦略①】ヒトの一生の各フェーズにおける先制医療(特に胎児期～乳幼児期の重要性)	◎(特に大きい) ・子どもの将来的な疾患リスクの大幅減、生涯にわたる QOL 向上 例: 肥満(3 千万人)、生活習慣病(数千万人)、精神疾患(200 万人) ・医療費(2025 年: 54 兆円)の抑制	◎(重要) ・科学的エビデンスが不足 ・日本人に関するデータが特に不足	◎(少ない) ・取組みはきわめて限定的、不足
【推進戦略②】健康・疾病管理の最適化(ICT 活用、医療技術評価等)	◎(特に大きい) ・既存医療の最適化による、疾患リスク低減 例: 生活習慣病(数千万) ・医療費(2025 年: 54 兆)の抑制	○ ・科学技術への期待 ・健康保険制度、診療報酬等、科学以外の重要事項も多数存在	○(多い) ・ICT 等を活用したモデル事業が多く存在
【推進戦略③】介護防止・支援技術	◎(大きい) ・主に高齢者及び介護者の QOL 向上 ・要介護(470 万)の減 ・介護費(2025 年: 19.8 兆)の抑制	○ ・生物学的メカニズムは未解明で、それに基づく予防、治療法は殆ど無い	○(多い) ・介護支援ロボ、社会科学的なアプローチの取組みが多く存在
【推進戦略④】終末期医療のあり方(サイエンスによる貢献)	◎(大きい) ・個人、家族の QOL 向上 ・年間死者 125 万人	【要検討】 ・科学技術による課題解決の可能性を要検討	◎(少ない) ・近年ガイドライン策定等の取組みが徐々に増加

【戦略①】ヒトの一生の各フェーズにおける先制医療（特に胎児期～乳幼児期の重要性）

(本提言の主テーマであることから、詳細は本文を参照)

生活習慣病、或いは NCD は、遺伝素因と環境要因の相互作用が長期間にわたって起こり、疾患発症リスク因子が徐々に蓄積し発症に至ることが明らかになっている。このような経過を辿る疾患群は、一般に発症後の根治が容易でないため、より早い段階での介入でより高い改善効果が得られ、医療費の最適化にもつながると考えられる。近年のライフサイエンス研究の急速な進展を考慮すると、疾患の発症前に科学的根拠に基づく遺伝素因やバイオマーカーを用いて発症を予測し、介入することによって疾患の発症を防止するか遅らせるという“先制医療”というコンセプトが今後重要になると考えられる²²。

近年、胎児期～乳幼児期の環境が将来の疾患発症（肥満、心代謝疾患（糖尿病、心血管疾患など）、発達障害、精神疾患など）と大きく相関していることを示すエビデンスが、英国の出生コホートをはじめとした様々な研究から見出されている。このことは、それら疾患において先制医療を実施すべき時期として、胎児期～乳幼児期が重要な意味をもつことを示している。従来、それら疾患の発症後の時期に着目した研究開発が主に推進されてきたが、今後は胎児期～乳幼児の時期にまで遡った研究も推進すべきである。

例えば肥満や心代謝疾患（糖尿病、心血管疾患など）は、胎児期～乳幼児期の時点で形成される疾患発症リスク因子を最小化し、発症直前の時期にも適切な予防を行なうことで、発症を大きく抑えられるものと考えられる。また、発達障害や精神疾患は現時点で診断法や治療法が限られており、研究開発も難航しているが、胎児期～乳幼児期の環境に着目することで研究開発の突破口となる可能性も強く期待される。

²² JST-CRDS「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」(2010)

これらを実現するための方策として、先制医療技術のシーズを見出し、検証するための基盤となる疫学が重要である。例えば、コホート（出生コホート、健常者コホート、疾患コホートなど）、レセプト、電子カルテ（生涯カルテ含む）、健康診断、生活情報（ウェアラブルデバイスを通じて蓄積される日常生活時の生体情報）、そのほか国や自治体が収集する様々な健康関連情報（年収、家庭環境など）などが疫学的な情報基盤として挙げられる。これらをもとに、生命科学、臨床医学研究などを実施し、先制医療技術を確立する。また、従来の医療は発症者に対する治療を前提としていることから（感染症予防接種などを除く）、先制医療（予防）の社会実装に適した提供体制・制度整備を行なう必要があり、その際は関係者への適切なインセンティブ付与も重要である。また、先制医療技術の費用対効果の評価や、できるだけ早い時期（例えば義務教育段階）からの健康教育の実施も、きわめて重要であると考えられる。

【戦略②】健康・疾病管理の最適化（ICT 活用、医療技術評価ほか）

＜医療 ICT を活用した医療提供システムの最適化＞

国民の QOL の向上は、新規医療技術の創出のみならず、既存の医療技術をより効率的、効果的に患者へ提供することによっても、大きく達成されるものと考えられる。例えば診断支援システム、遠隔医療・在宅医療システムなどの医療 ICT がそのカギを握ると考えられ、これらは従来の医療のあり方に大きな変革を迫る方向性であるとも言える。医療 ICT 技術の開発と同時に、既存のインフラなどを考慮した上でわが国の医療提供の枠組みに適切に実装し、健康・疾病管理の最適化を図ることが重要である。

＜医療技術の適切な評価（Health Technology Assessment）＞

医療技術の高度化が医療費高騰の大きな要因の 1 つであると考えられていることから、医学的な観点（安全性・有効性）に加え、社会的、倫理的、経済的観点からの適切な医療技術評価を実施し、予防や治療にかかるコストと得られるベネフィットの最適化を図るべきである。予防はベネフィットが見えづらいことから、科学的根拠に基づいてベネフィットを可視化することで、後述のインセンティブ付けにも大きく寄与すると考えられる。

＜患者、保険者、医療機関などのステークホルダーに対するインセンティブ付与＞

以上の取り組みなどを着実に推進するためには、患者、保険者、医療機関などのステークホルダーが、それぞれ強力なインセンティブをもち一体となって推進することがきわめて重要である。例えば、予防の重要性について義務教育の段階から健康教育を通じ、予防によって自分自身の将来の QOL がどう変化するかを具体的に認識することで、国民全体に予防に対する意識が醸成される。更に、健康保険料、診療報酬などについても予防を促す方向性を示す（例：健康維持による健康保険料減額、診療報酬への予防価値の反映など）ことにより、各ステークホルダーのインセンティブは大きく高まると考えられる。

【戦略③】介護防止・支援技術

近年、要介護者数が急激に増加し、適切な対応が大きな課題となっている。科学技術による貢献という観点からは、介護を防止するための研究開発、そして要介護者や介護者の活動を支援するための研究開発が重要である。介護人材の不足が大きな問題となっているが、これら研究開発の推進は、問題解決の方向性の 1 つになると考えられる。

＜介護を防止するための研究開発＞

介護が必要になった原因として、脳血管疾患（23.3%）、高齢による衰弱（13.6%）、関節疾患（12.2%）、骨折・転倒（9.3%）などが明らかになっており²³、それらの疾患や健康状態に対して適切な対応を実施することが重要である。例えば、脳血管疾患、骨粗しょう症（骨折と関連）、リウマチ（関節疾患の1つ）などについては様々な取組みが行なわれているが、高齢者の衰弱（サルコペニアなど）に着目した取り組みはきわめて少ない。そのメカニズムについても殆ど明らかになっていないことから、基礎的な知見の蓄積と予防、診断・治療法の確立に向けた研究開発を今後推進すべきと考えられる。

＜要介護者や介護者を支援するための研究開発＞

最先端技術を組み込んだ介護支援ロボットから、ローテクだが様々な工夫を凝らした介護器具、ICTの活用など、幅広い研究開発の重要性が今後ますます高まると考えられる。

【戦略④】終末期医療のあり方（サイエンスによる貢献）

終末期のあり方については、国内外とも近年急速に関連するガイドラインの整備が進みつつあり（表3）、今後はわが国で法制化なども視野に入れる必要があると考えられる。本テーマは死生観と直結するものであることから、国民・医療従事者ほか関係者が終末期医療の現状を十分に認識した上で、今後のあり方を議論し、コンセンサスを形成していくべきである。そして、終末期医療を議論する上でサイエンスの観点からエビデンスを提示することも重要であると考えられた。具体的に推進すべき研究課題については、今後検討を重ねる必要がある（例：大規模な診療データ解析に基づく終末期医療の効果測定、痛みの定量化技術など）。

表3. 終末期医療などに関するガイドライン

策定主体		ガイドライン名など
日本	厚生労働省	終末期医療の決定プロセスに関するガイドライン(2007) ²⁴
日本	日本緩和医療学会	終末期がん患者の輸液療法に関するガイドライン(2013) ほか ²⁵
日本	日本医師会	終末期医療に関するガイドラインについて(2008) ²⁶
日本	日本救急医学会	救急医療における終末期医療に関する提言・ガイドライン(2007) ²⁷
日本	全日本病院協会	終末期医療に関するガイドライン(2009) ²⁸
日本	日本学術会議	終末期医療のあり方について(2008) ²⁹
WHO	緩和ケアコミュニケーション計画	がん疼痛緩和・利用可能なオピオイドガイドライン(1996年) ほか ³⁰
米国	NIH-国立看護研究所(NINR)ほか	緩和ケアに関するガイドライン
米国	国立ホスピス緩和ケア機構(NHPCO)ほか (ナショナルコンセンサスプロジェクト)	良質な緩和ケアのための臨床業務ガイドライン(2009年)
米国	NHS	緩和ケアガイドライン(2010年) ³¹
英国	英国医師会	英国医師会見解ほか、終末期医療に関する多数のガイドライン策定 ³²
英国	国立医療技術評価機構(NICE)	成人緩和ケアにおける安全で効果的なオピオイド処方(2012年)
EU	欧州緩和ケア会議(EAPC)	がん疼痛緩和に関するオピオイドガイドライン(1996、2002)

²³ 厚生労働省「平成19年国民生活基礎調査」

²⁴ <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/05/dl/s0521-11a.pdf>

²⁵ <http://www.jspm.ne.jp/guidelines/index.html>

²⁶ http://dl.med.or.jp/dl-med/teireikaiken/20080227_1.pdf

²⁷ <http://www.jaam.jp/html/info/info-20071116.htm>

²⁸ <http://www.ajha.or.jp/topics/info/pdf/2009/090618.pdf>

²⁹ <http://www.scj.go.jp/ja/info/kohyo/pdf/kohyo-20-t51-2.pdf>

³⁰ <http://www.whocancerpain.wisc.edu/?q=node/130>

³¹ <http://www.palliativecareguidelines.scot.nhs.uk/>

³² http://www.ukcen.net/index.php/main/policies_guidelines/end_of_life_issues

(2) 有識者インタビューなど

“人の健康”の観点から推進すべきテーマ、そして今回の検討対象シナリオである「ヒトの一生の各フェーズにおける先制医療（特に胎児期～乳幼児期の重要性）」の観点から重要と考えられる具体的な研究開発テーマ、推進体制などについて、次の有識者に対してインタビュー、意見交換を実施した。（50音順、敬称略。所属、役職はインタビュー実施当時。）

- ・五十嵐 隆 (国立成育医療研究センター 理事長・総長)
- ・伊東 宏晃 (浜松医科大学附属病院 病院教授／周産母子センター センター長)
- ・井村 裕夫 (先端医療振興財団 理事長)
- ・上西 一弘 (女子栄養大学栄養学部栄養生理学研究室 教授)
- ・牛島 俊和 (国立がん研究センター研究所エピゲノム解析分野 分野長)
- ・小川 佳宏 (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 教授)
- ・神庭 重信 (九州大学大学院医学研究院精神病体医学分野 教授)
- ・木村 芳孝 (東北大学大学院医学系研究科融合医工学分野 教授)
- ・久保田 健夫 (山梨大学大学院医学工学総合研究部環境遺伝医学講座 教授)
- ・栗山 進一 (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 教授)
- ・後藤 励 (京都大学白眉センター・経済学研究科 特定准教授)
- ・小西 行郎 (同志社大学赤ちゃん学研究センター センター長)
- ・佐川 典正 (洛和会音羽病院総合女性医学健康センター 所長)
- ・桜田 一洋 (㈱ソニーコンピュータサイエンス研究所 シニアリサーチャー／
JST-CRDS 特任フェロー)
- ・佐田 文宏 (国立保健医療科学院生活環境研究部 特任研究員)
- ・杉山 隆 (東北大学病院 産科長・特命教授)
- ・瀧本 秀美 (国立健康・栄養研究所栄養疫学研究部 部長)
- ・土屋 賢治 (浜松医科大学子どものこころの発達研究センター 准教授)
- ・新田 裕史 (国立環境研究所環境健康研究センター センター長／子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）コアセンター センター長代行)
- ・野原 恵子 (国立環境研究所環境健康研究センター分子毒性機構研究室 室長)
- ・橋本 貢士 (東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科メタボ先制医療講座 准教授)
- ・秦 健一郎 (国立成育医療研究センター研究所周産期病態研究部 部長)
- ・福岡 秀興 (早稲田大学総合研究機構 教授)
- ・松崎 秀夫 (福井大学子どものこころの発達研究センター／
こころの形成発達研究部門 教授)
- ・松田 佳尚 (同志社大学赤ちゃん学研究センター 特任准教授)
- ・目時 弘仁 (東北大学東北メディカル・メガバンク機構地域医療支援部門周産期医学分野 講師)
- ・山縣 然太郎 (山梨大学大学院医学工学総合研究部社会医学講座 教授)
- ・吉田 穂波 (国立保健医療科学院生涯健康研究部 主任研究官)
- ・吉村 泰典 (慶應義塾大学大学院医学研究科産婦人科学 教授／内閣官房参与)

（3）ワークショップ（平成 26 年 2 月 6 日開催）

今回の検討対象シナリオである「ヒトの一生の各フェーズにおける先制医療（特に胎児期～乳幼児期の重要性）」について、より具体的な研究開発戦略を検討するため、関連する分野に精通する有識者にご参集頂きワークショップを開催した。概要は次の通りであり、発表・議論の具体的内容については、既刊の報告書を参照³³。

●会議概要

会議名：JST-CRDS 科学技術未来戦略ワークショップ

胎児期～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）

●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）

発表、議論：

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～

山縣然太郎教授（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）

³³ JST-CRDS「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（小児含む）に着目した先制医療の精緻化」（2013）

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 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）

本提言と関連する国内外の状況に関する、WEB 公開情報の調査、および海外現地調査の結果は次の通りである。

欧州では、歴史のある出生コホート研究が多く進められており、新たな出生コホート研究も計画されている。胎児期～小児期環境とその後の疾患発症との関係（DOHaD 仮説）の解明を主目的としたコホート研究は少ないが、出生コホート研究で得られた情報やサンプルを解析することで、今後も引き続き多くの知見が得られるものと考えられる。

日本では、これまでに一定数の出生コホート研究が進められており、近年では東北メディカル・メガバンク（文部科学省）、エコチル（環境省）などの大規模出生コホート研究が着実に進んでおり、疫学研究基盤が整いつつある。

国地域	主体	プロジェクト名	概要
英国	Department for Business, Innovation and Skills (BIS)	Birth Cohort Facility Project	・2014 年から開始されるコホート（Life Study）と既存のコホートデータの統合管理・分析（CLOSER）の統合プロジェクトであり、ロンドン大学がプロジェクトを運営 ・予算は£33.5million。ビジネス・イノベーション・技能省（BIS）により大規模研究基盤整備を目的に支出される Large Facilities Capital Fund (LFCF)により、£28.5million が Life Study（後述）に助成、残りの£5-million は CLOSER（後述）に助成³⁴
英国	ESRC (Economic and Social Research Council)	CLOSER ³⁵	・Birth Cohort Facility Project の一環として 2012 年 9 月より 5 年間実施されているコホート関連プログラム ・予算は£5-million（ESRC（3million）と MRC（2million）が支出） ・過去 65 年間にわたり英国で実施されてきた 9 つの出生コホート研究によるデータ利用を最適化するインフラ整備を目的とする（National Survey of Health and Development (the 1946 Birth Cohort)³⁶、National Child Development Study (the 1958 Birth Cohort)³⁷、1970 Birth Cohort Study³⁸、Avon Longitudinal Study of Parents and Children（後述）、Millennium Cohort Study³⁹、Southampton Women's Survey⁴⁰、Hertfordshire Cohort Study⁴¹、Understanding Society、Life Study（後述）） ・データ解析：CLOSER は、上記 9 つの出生コホートが個別に収集してきた生データに対し、利用者が直接的なアクセスを行なうためのプラットフォームではなく、CLOSER が定める指標分野に基づいて 9 つのコホートデータを解析・整理し、その結果を公表する。具体的な指標分野は、人口動態、インターネット普及率、健康管理（喫煙など）と寿命、不動産所有、収入、経済格差など。例えば、人口動態の分野では、結婚、離婚率、出生率、乳児死亡率などの下位区分を設定し、9 つのコホートデータを整理している⁴²。

34 <http://www.ucl.ac.uk/news/news-articles/1103/11030101>

35 <http://www.closerprogramme.co.uk/wordpress/?p=334>

36 <http://www.nshd.mrc.ac.uk/>

37 <http://www.cls.ioe.ac.uk/page.aspx?&siteid=724&siteidtitle=Welcometothe1958+National+Child+Development+Study>

38 <http://www.cls.ioe.ac.uk/page.aspx?&siteid=795&siteidtitle=Welcometothe1970+British+Cohort+Study>

39 <http://www.cls.ioe.ac.uk/page.aspx?&siteid=851&siteidtitle=Welcometothe+Millennium+Cohort+Study>

40 <http://www.mrc.soton.ac.uk/sws/>

41 <http://www.mrc.soton.ac.uk/herts/>

42 http://www.closerprogramme.co.uk/wordpress/?page_id=1157

英国	University College London	Life Study ^{43, 44, 45}	・英国最大の出生コホートプログラム ・2014年から2018年までに、英国で産まれる乳幼児8万人の参加を目標 ・予算は£28.5million ・研究統括：Prof. Carol Dezateaux of University College London ・研究テーマ：社会格差と親の一生、親の雇用状況と経済環境、胎生期・乳児期の健康、小児期の健康・成長・教育、子どもの精神疾患、幼児期の成長・子どもの肥満・運動、環境と健康など、医学的・社会科学的アプローチにより研究テーマを設計 ・研究方法：アンケートと生体試料の収集を通じて実施。まず、妊娠時と生後12ヶ月の段階で、子どもの両親の身長・体重・体脂肪率を測定。生後6ヶ月と12ヶ月の段階で身長・体重・頭囲・身体組成を測定。生体試料として母親と、母親の両親の血液・尿・唾液を採取。子どもに関しては出生時の臍帯・胎盤に加え、唾液の採取を研究施設（Life Studyに参加している産科病棟）にて実施⁴⁶。
英国	University of Bristol	ALSPAC ^{47, 48, 49}	・1990年に開始され、現在も進行中のコホートプログラム ・予算総額は約23億円（2010年～2019年、Wellcome財団、MRCが支出）。2010年～2013年：約10億円、2014年～2019年：約13億円。 ・参加者の規模：妊婦15,247名（1990年4月～1992年12月の間に参加）、14,775名の子どものうち、一歳まで生存した子どもの数は14,701名 ・研究テーマ：「疾患：喘息、心臓疾患、がん、うつ、幻覚、摂食障害」「生活習慣：薬物、たばこ、アルコール」「教育：成績、学習意欲、学習障害」、子どもと母親の両方を対象とした情報収集を実施⁵⁰ ・研究方法：59回のアンケート調査（生後4週間～18歳）、9回の臨床評価訪問（7～17歳） ・生体試料：子ども11,343名分のDNA、8,365名分のゲノムワイドデータ、2,000名分のゲノム解析データ、1,000名分のDNAメチル化サンプルとそれらの健康及び管理帳票
E U		Early Nutrition (Long-term effects of early nutrition on later health) ^{51, 52}	・実施期間：2012年2月1日から5年間 ・予算総額：€11.12 million（大部分が人件費） ・参加機関：36研究機関（12カ国：欧州、米国、オーストラリア） ・研究テーマ（全8テーマ）：「妊娠期、小児期における主な介入（栄養など）のフォローアップと、その後の糖尿病、循環器系疾患、神経疾患への影響の理解」「予測的疫学研究（英：ALSPAC、デンマーク：DNBC、ノルウェー：NMCCなどの統合的な分析の可能性の探索）」「動物、細胞、分子生物学研究：特にDOHaD国際学会との連携を深め、栄養状態と、肥満、循環器疾患、メタボリック症候群、腎疾患、免疫機能、がんとの関係を理解」「栄養に関する消費者態度の理解」「経済インパクト・公衆衛生インパクト研究：妊娠前、妊娠後の介入によるアウトカムに関する医療経済分析」「実証研究：臨床研究（小児に対する栄養介入研究）」「国民に対する意識啓発」「研究者教育」
オランダ	University of Groningen	Life Line ^{53, 54, 55}	・実施機関：2004年～2036年（2004年～2006年：準備期間、2007年～2013年：第一次情報収集期間、2011年～2036年：追跡期間） ・予算：政府・地方自治体（80%）、グローニンゲン大学医療センター（15%）、科学研究機構（5%）などが支出 ・参加者規模：全165,000人・・・区分1：母or父：25～50歳（約45,000人）、その配偶者（約30,000人）、区分2：祖父母：55歳以上（約55,000人：区分1の親）、区分3：子ども：25歳未満（約35,000人）⁵⁶ ・研究テーマ：「特定の疾患、及びそれらの合併症に関するリスク因子と修飾因子（遺伝子、環境、複合因子）の同定にむけた研究課題の設定」「寿命を通じた多因子性疾患の発症予測にとって最も重要なリスク要因の同定」「それらの共通リスク因子の活性化・変異メカニズムの理解」「加齢、代謝・内分泌疾患、心疾患、腎疾患、肺・筋骨格疾患、並びに精神疾患の分野別アプローチ」「個人・家族における多因子性疾患の分布とリスク要因の評価」「必要な医療の種類・費用の定量化」 ・研究方法：アンケート調査、生体試料（血液・尿）などは所外研究者も利用可。少なくとも30年間追跡され、5年に1度Life Line研究所の訪問を予定。各訪問の間の期間は、アンケート調査を実施予定。

⁴³ <http://www.lifestudy.ac.uk/homepage>

⁴⁴ <http://www.esrc.ac.uk/research/surveys/life-study.aspx>

⁴⁵ <https://iris.ucl.ac.uk/iris/browse/profile?upi=CDEZA65>

⁴⁶ <http://www.lifestudy.ac.uk/research>

⁴⁷ <http://www.bristol.ac.uk/alspac/participants/>

⁴⁸ <http://www.bristol.ac.uk/alspac/news/2014/202.html>

⁴⁹ <http://www.wellcome.ac.uk/Funding/Biomedical-science/Funded-projects/Major-initiatives/ALSPAC/>

⁵⁰ <http://ije.oxfordjournals.org/content/early/2012/04/14/ije.dys066.full>

⁵¹ <http://www.project-earlynutrition.eu/index.html>

⁵² <http://www.metabolic-programming.org/obesity/>

⁵³ <https://www.bioshare.eu/content/lifelines-cohort-study-biobank>

⁵⁴ <http://www.healthylivingcampus.nl/Research/LifeLines.aspx>

⁵⁵ <http://www.p3observatory.org:8080/catalogue.htm?studyId=99>

⁵⁶ <https://www.lifelines.nl/lifelines-research/study-design>

オランダ	Erasmus University	Generation R ^{57, 58, 59}	・実施期間：2002 年～現在進行中 ・予算総額：年間約 3.4 億円（研究者の人件費除く）、保健省とエラスムス大学が支援 ・予算内訳：データ収集 2.2 億円、サンプル管理 3,700 万円、参加者との関係維持 4,200 万円、その他 3,400 万円 ・参加者規模：妊婦 9,778 人（2002 年～2006 年にリクルート） ・研究テーマ：「胎児期から思春期までの発達と健康に影響を及ぼす環境及び遺伝要因を見出すこと。特に(1)成長と身体的発達、(2)行動と認知力の発達、(3)小児期の病気、(4)妊娠中の女性と子どもの健康状態及びその管理の 4 領域に焦点をおく」「胎児期から思春期までの成長の記載」「胎児期から思春期までの成長に影響を及ぼす生物・環境・社会要因の特定」「ハイリスク群を早期に見出し、予防するための、現在の手法の有効性の検証」 ・研究方法：検診、質問票（妊娠中の合併症と妊娠結果、父親の曝露情報、食事調査） ・生体試料：母体血は妊娠初期と中期に採取、父親の血液は出産前に採取、子の DNA は臍帯血からの抽出および生後の頬粘膜サンプル、母親の尿は 2004 年 2 月～2005 年 11 月にのみ採取
ノルウェー	Norwegian Institute of Public Health	NMCC (The Norwegian Mother and Child Cohort Study) ^{60, 61, 62}	・実施期間：1999 年～2008 年（サンプルを利用した研究は現在進行中） ・予算総額：約 45 億円（直接経費約 33 億円、半分が保健省で残りは国内外からの助成） ・参加者規模：妊婦 91,000 人、父親 71,700 人、子ども 109,000 人 ・研究テーマ：「特定の病因論的仮説を証明することではなく、将来に生じると考えられる仮説群に対応することができるよう、曝露と健康上のアウトカムとに関する情報の収集」 ・研究方法：質問票（妊娠 13～17 週目：以前の妊娠の結果、投薬・治療歴、職業、職場・家庭での曝露状況、ライフスタイル・習慣、精神状態、22 週目：食品摂取頻度、30 週目：妊娠中の健康状態、職業・ライフスタイルの変化、6 ヶ月齢時：子どもの健康・栄養状態及び母親の心身の健康状態、18 ヶ月齢時：子どもの発達状態、3 歳時：子どもの発達状態） ・生体試料：超音波診断時（17 週目）に同意書を郵送済みの女性については血液を採取、同伴した父親が同意した場合には父親からも採血、出生時に母体血と臍帯血を採取
デンマーク	Aarhus University ほか	DNBC (Danish National Birth Cohort) ^{63, 64}	・実施期間：1996 年～2014 年（2002 年にリクルート目標 10 万人達成、追跡調査 2003 年～2014 年） ・予算総額：約 21 億円 ・実施機関：デンマーク国立血清学研究所疫学センター、国立予防医学研究所、国立公衆衛生研究所、並びにオーフス大学がプロジェクト管理 ・参加者規模：妊婦 101,042 人、これらの妊婦から産まれた子ども 96,986 人（1996 年～2002 年の間に参加） ・研究テーマ：「妊娠の合併症、初期の曝露による子どもの疾病、胎児の発育とその決定因子」、「特に投薬と感染症の影響」、「小児期以降も含め、胎児期の曝露に起源を持つ可能性のある全ての疾病を対象」、「投薬データベースと、生体バンクの構築」 ・研究方法：16～30 週の妊婦に対する電話調査、妊婦（3 ヶ月、6 ヶ月）からの採血、新生児の臍帯、妊娠 24 週の妊婦の食事調査、生後 6 ヶ月及び 18 ヶ月の子どもをもつ母親への電話調査、7 歳の子どもの持つ母親による情報提供、11 歳の子どもの対する臨床検査と質問調査、母親と子どもの臨床データの登録 ・生体試料：母体血は、通常の検査時（妊娠 6、12、24 週目）に GP（かかりつけ医）によって採取、臍帯血は出産直後に病院で助産士あるいは看護師によって採取
米国	国立小児保健発達研究所 (NICHD)、国立環境衛生研究所 (NIEHS)、疾病予防管理センター (CDC)、環境保護庁 (EPA)	NCS (National Children's Study) ⁶⁵	・実施期間、規模：2009 年リクルート開始、10 万人を対象に、妊娠前～21 歳までの各時期を調査実施 ・予算：744 百万 \$（2007～2011 年）、193 百万 \$（2012 年）、165 百万 \$（2013 年） ・研究テーマ：物理的・化学的環境に限ったものではなく、遺伝要因、社会経済要因、ライフスタイルなども幅広く含んだ環境を調査。中心仮説は妊娠・出産・生殖、子どもの身体・精神発達、喘息、肥満、障害などと環境汚染物質曝露、家族、地域、社会的要因との関係、更にそれらの要因と遺伝要因との相互作用に関する仮説など ・研究方法：家庭訪問もしくは電話による質問票調査 ・サンプル：臍帯血・血液・母乳などの生体試料。対象者世帯の室内空気、飲料水などの環境試料など ・2009 年、研究予算が当初計画から大きく膨らむ可能性が発覚し、NICHD 所長および NCS 管理者たちが辞任。2013 年、議会は NCS 予算の 15%減を決定^{66, 67}

⁵⁷ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2991548/>

⁵⁸ http://www.env.go.jp/press/file_view.php?serial=11151&hou_id=9546

⁵⁹ <https://eservices.ect.nl/public/static/GenerationRFolderEN.pdf>

⁶⁰ <http://www.fhi.no/dokumenter/3972b9ec5c.pdf>

⁶¹ http://www.env.go.jp/press/file_view.php?serial=11151&hou_id=9546

⁶² <http://ije.oxfordjournals.org/content/35/5/1146.full>

⁶³ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2945880/>

⁶⁴ http://www.env.go.jp/press/file_view.php?serial=11151&hou_id=9546

⁶⁵ <http://www.nationalchildrensstudy.gov/about/funding/Pages/congressionalhistory.aspx>

⁶⁶ <http://blogs.nature.com/news/2012/03/advisor-to-national-childrens-study-quits.html>

⁶⁷ <http://www.nature.com/news/2009/091104/full/462020a.html>

米国	Institute for Systems Biology	Hundred Person Wellness Project	(パイロット研究の段階であり必ずしも全貌が把握できておらず、胎生期～小児期を含むかどうかは不明だが、少なくとも“先制医療”の観点から注目すべきプロジェクト) ・ P4 医療【予測的(predictive)、予防的(preventive)、個別的(personalized)、参加型(participatory)】の観点から、2014 年から 25 年間で 10 万人の生体試料の調査を目的としたプロジェクト ・ 実施主体である ISB は、ワシントン州の非営利研究機関 ・ 実施予算：約 4,500 万 \$ ・ 実施規模：パイロット事業として約 1 億円で 100 名を調査（その後の規模拡大後の実施費用は大幅に下がると予想されている） ・ サンプル：血液、尿、唾液、排泄物を 3 か月ごとに、ワシントン大学医学部において収集し、遺伝素因、環境要因、疾患の関係を理解する ・ デジタル機器を常備することで、運動、心拍数、睡眠パターンのデータを、クラウドシステムに管理し、参加者がデータへのアクセスを担保し、介入方法の助言を実施
日本	東北大学、岩手医科大	東北メディカル・メガバンク「三世代コホート」 ⁶⁸	・ 研究期間：2013 年度～2020 年度 ・ 実施予算：三世代コホートを含む、東北メディカル・メガバンク全体予算は約 56 億円（平成 24 年度） ・ 実施規模：2 万人の妊婦・胎児および児の父親、祖父母、その他の家族（2 万家系、7 万人以上）。宮城県全域、岩手県の調査指定地域にて実施（参考：宮城県の出生数は 1.8 万人／年） ・ ミッション：被災地の医療支援、長期の健康調査、バイオバンク事業、人材育成事業 ・ 質問票、採血、生理学的検査を含む詳細な健康調査、妊娠時調査を実施
日本	国立環境研究所ほか	エコチル調査（子どもの健康と環境に関する全国調査） ⁶⁹	・ 研究期間：2011 年～2027 年（リクルート 3 年、追跡調査 13 年） ・ 実施予算：約 40 億円（平成 25 年度） ・ 実施規模：全国で 10 万人の子どもたちとその両親 ・ コアセンター：国立環境研究所、ユニットセンター：全国 15 箇所 ・ 質問票調査、生体試料（血液、尿など）の収集 ・ 中心仮説：「胎児期～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？」
日本	国立成育医療研究センターを含む 6 つのナショナルセンター	ナショナルセンター バイオバンクネットワークプロジェクト ⁷⁰	・ 研究期間：2013 年第 4 四半期より運用開始 ・ 実施予算：（プロジェクト全体）約 11 億円（平成 26 年度要求額⁷¹） ・ 実施規模：（国立成育研究センターの担当分）年間約 100 組の患児とその親族のサンプルと最新の臨床経過情報 ・ 生体試料：（国立成育研究センターの担当分）胎盤・肝組織、患者由来細胞、臍帯血など ・ ミッション、目的：高度先駆的医療（創薬・個別化医療）の研究開発等
日本	国立成育医療研究センター	成育コホート	・ 研究期間：2010 年開始 ・ 実施予算：0.5 億円／年 ・ 実施規模：3,000 人規模 ・ 生体試料：臍帯血、末梢血、胎盤、尿 ・ 調査方法：前向きコホート研究 ・ ミッション、目的：長期大規模追跡による、環境要因や基礎病態の発育・発達・代謝への影響と世代間伝搬の検証

(2) 生命科学研究について

わが国において、胎児期～小児期環境とその後の疾患発症との関係（DOHaD 仮説）の解明を主目的とした生命科学研究は少ないが、関連すると思われる研究が一定数実施されている（表 5 参照）。先述の疫学研究基盤が整備され、多くの研究者がアクセス可能になることで、DOHaD をテーマとした研究が活発に行なわれることが期待される。

⁶⁸ <http://www.megabank.tohoku.ac.jp/3gen/>

⁶⁹ <http://www.env.go.jp/chemi/ceh/>

⁷⁰ <http://www.ncbiobank.org/>

⁷¹ http://www.kantei.go.jp/jp/singi/kenkouiryou/siryou/pdf/h26_yosanpoint.pdf

表5 科研費でこれまでに採択された課題数（2014年5月28日時点）

検索ワード	科研費(※)
“DOHaD“	50 件
“胎児”and“エピジェネティクス”	127 件
“胎児”and“環境”	1,382 件
“エピジェネティクス”and“環境”	269 件
“エピジェネティクス”and“栄養”	99 件
“エピジェネティクス”and“発生”	544 件

(※) 科研費データベース (<http://kaken.nii.ac.jp/>) を利用。

注：これらはキーワード検索で抽出された件数であり関係性の薄い課題も含まれる

米国 NIH もわが国と同様に現時点では DOHaD 仮説の解明を主目的としたプロジェクトは殆ど見られないが、2011 年に DOHaD 研究に関するワークショップが実施され、その後 RO1「Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD): Epigenetic Modification in Gametogenesis and Transgenerational Inheritance」(25 万ドル、2 年間) の公募が 2013 年 12 月 30 日に開始されており、徐々に研究が活性化しつつあると考えられる。同ワークショップの概要は次の通りである（より正確かつ詳細な内容は、原文を参照⁷²）。

(参考) 米国 NIH-NICHD における DOHaD 関連ワークショップ概要

開催日、場所：2011 年 2 月 14 日～15 日、ベセスダ（メリーランド州）

主催：NIH-NICHD (National Institute of Child Health and Human Development)

会合名：Scientific Vision Workshop on Developmental Origins of Health and Disease

主な背景：

- ・生活習慣病（肥満、2 型糖尿病、循環器疾患、脂質異常症、並びに行動・認知障害）の急速な蔓延が、社会経済の負担となっている
- ・これらの生活習慣病による健康アウトカムは、胎生期・幼児期の成長に由来しており、その発症は、成人期よりも前段階の小児・青年期に始まる

<重要テーマ1：健康と疾患に影響を与える生活環境>

- ・“life course approach”：早期の成長段階において、環境要因により発生する健康アウトカムに関するコホート研究の実施
 - 1) 異なる種類のオミクス研究（例：エクスポソーム、マイクロバイオーム）、2) 特徴ある集団における成長過程、3) 塑性経路の理解、4) 長期コホートを活用した研究（異なるコホートのデザインに利用可能な方法論の構築、サロゲート・アウトカムの同定、介入アプローチのシミュレーション、集団ベースの費用対効果分析の実施
- ・表現型、遺伝型、行動プログラミングなどの異なる視点による分析
- ・参照基準値の設定
 - 胎児の成長に関する研究、新生児の測定、及び出産後の成長における「最適」な栄養状態の評価基準の必要性

⁷² http://www.nichd.nih.gov/vision/vision_themes/developmental_origins/Documents/Vision_DevOrig_WP_04212011.pdf

- ・ DOHaD 研究における分野横断型システム科学アプローチの開発
 - 1) 各研究間の計測法の調和、2) 統合的分析の実現に向けたデータ管理・処理・プログラム・共有のインフラ整備、3) ユーザーフレンドリーなバイオインフォマティクスのツール、4) 生体試料、体組織を正確に可視化できる新技術・生物学などのリソースの共有、5) 社会実装に向けた産学連携、6) 一細胞技術やレーザー・キャプチャー技術など、サンプリング方法の改善（胎児、胎盤）
 - 疾患リスクに関する社会経済的要因や行動学的要因は研究が困難であり、認知精神科医、行動科学者、文化人類科学者、並びに経済学者の協力が必要

<重要テーマ2：成長に与える環境の影響（具体的研究アプローチ）>

- ・ 研究機会
 - 帝王切開と普通分娩の影響、早産と正期産が新生児の腸内微生物叢に与える影響
 - 1) 生活スタイルや環境曝露が自然妊娠に与える影響、2) 環境が精子形成に与える影響、3) 母体の代謝環境が胎児のエピジェネティクス変化に与える影響
- ・ 胎内環境における不可欠な要素として胎盤に注目
- ・ 代謝性疾患に関する最も早期のバイオマーカーの同定と、環境がこれらのバイオマーカーに与える影響の理解
- ・ 出産時の妊娠週数への注目
- ・ 生殖補助医療技術（ART）
 - ART による胎児期、出産後、並びに成長過程における遺伝子型の分析の必要性
 - 自然妊娠と ART 利用による妊娠の比較研究
- ・ 胎児曝露の新たな評価技術の開発
 - 1) 非侵襲、安全な生体計測技術（例：イメージング技術、血液中の薬物の発見、胎盤組織の分析）、2) 既存／新規のデータセットの共有方法、3) これまで分析してこなかったヒト試料の曝露状況の分析、4) バイオバンク設備の改善（例：胎盤、死産（児）、剖検材料、並びに、5) バイオインフォマティクスの活用
 - 長期コホート研究の支援
- ・ 国際的な情報センター（バイオバンク・コホート）の設立
- ・ 国民の研究参加の奨励、IT／アプリケーションを利用した非伝統的な方法による若年層のリクルーティング、マーケティング企業の活用
- ・ 国際的な研究基準の確立
- ・ 環境曝露に関して有効な動物モデルの開発
 - 1) 分野横断型研究の新モデルの支援、2) ヒト疾患に関する新たな動物モデル、3) 新たな研究モデルの構築と若手研究者の教育・キャリア設計戦略、4) 詳細な生活スタイルと曝露情報の収集方法の設計を産業との協力で実現、5) より多様な環境曝露の理解に向けた国際協力

<重要テーマ3：複雑な分子間相互作用の理解>

- ・ 分析と介入の同時進行
 - 初期妊娠時の分析と同時に、介入による将来の医療時間・費用の削減
 - 生体試料・データ基盤を整備し、継続的な追跡調査の実施
- ・ ヒト・動物モデル両方を用いた介入法の開発

- ・ヒトの一生を通じた健康・疾患関連エピゲノム因子の同定
- ・妊娠前の母親・父親の環境曝露調査の実施、妊娠時の胎児発育遅延や出産後の健康に影響するエピゲノムの同定
- ・GOHaD (gamete origins of health and disease) の可能性を見出すため、配偶子のプログラミング過程の研究
- ・遺伝に関する全ての非核ゲノムメカニズムの検討：細胞メカニズム、エピジェネティクス、microRNA (miRNA)、ミトコンドリア DNA (mtDNA) 配列変化など
- ・DOHaD マイクロバイオームの理解に向けたメタゲノム、エピゲノム研究

＜重要テーマ4：社会的課題と、橋渡しの方法としての科学技術政策＞

- ・橋渡し研究に対する国民の理解を得ることを重要課題に
- ・人種、民族、並びに社会経済的格差の理解
- ・研究促進と協力を妨げる規制・規則の最小化

（3）海外現地調査結果

CRDS が別途推進している欧州の橋渡し・臨床研究動向調査の一環として、英国の出生コホート研究者に対し、CRDS 峯畑フェローがヒアリングを実施した⁷³。概要は次の通りである。なおコメントには訪問相手・同席者の発言を含む。

（1）Medical Research Council (MRC) Unit for Lifelong Health and Aging

【訪問相手】Prof Diana Kuh, Director of the Lifelong Health and Aging

【訪問者】JST-CRDS ライフサイエンス・臨床医学ユニット 峯畑昌道フェロー

【同席者】東京大学学生相談ネットワーク本部精神保健支援室保健・健康推進本部
保健センター精神科 小池進介講師

【日時】2014年4月29日（火）10:00～12:00

（2）University of London Center for Longitudinal Studies (CLS)

【訪問相手】Prof Jane Elliott, Director of the Centre for Longitudinal Studies,
Dr Lisa Calderwood PI Senior Survey Manager

【訪問者】JST-CRDS ライフサイエンス・臨床医学ユニット 峯畑昌道フェロー

【同席者】公益財団法人東京都医学総合研究所心の健康プロジェクト
山崎修道主任研究員

【日時】2014年4月29日（火）16:00～17:30

＜主なコメント＞

- ・コホートに関心のある政治的指導者の存在は欠かせない。
- ・最初から大規模なコホートをはじめるのではなく、まず小規模な定点調査を企画し、その中で研究者が短期に論文を出せるようにプロジェクトをデザインする。その後、本来の目的である中長期的なテーマを実施し、中期・長期的に大きな成果を出していく進め方が確実。

⁷³ 本現地調査に関しては、東京都医学総合研究所 西田淳志主席研究員、駐日英国大使館科学技術部 妙見由美子上級科学担当官、駐日英国大使館科学技術部 吉田祥子プロジェクトオフィサーの多大なご助力を賜りました。厚く御礼申し上げます。

- ・現在英国の多くのコホートは観察型研究が中心であり介入研究ではない。
- ・近年のコホート研究の課題は、コホート間でのデータ相互利用、データ収集プロトコルの構築、データベースの構築、比較分析である。
- ・メジャーなコホートには、必ずといって良いほど訪問調査・データ管理などの実務を担う PI (principal investigator) が在籍している。実務を通じて PI になるケースも多く、これらの実務家が研究統括の右腕として活躍している。
- ・MRC、CLS のコホートでは、疫学者に加え、経済学・社会学・倫理学の専門家が PI としてコホートのデザインを構築し、学際的な方法で、変動しつつある英国国民の人種や経済格差などに関する研究視点を担保している。
- ・ALSPAC、Southampton Women's Study、Life Study は胎生期に注目しているが、それぞれが異なる研究モデルを有するため、どの程度 DOHaD に特化した研究を行なっているかはわからない。なお、その他のコホートでも、DOHaD を目的としていなくても、DOHaD 研究に利用できるデータは存在する。

<共通質問事項：英国コホートの歴史的経緯など>

- ・1946 年の出生コホートは、当初は終戦直後の一時点に限った出生児と母親の健康調査を主目的とするプロジェクトであったが、得られたデータに国が関心を示したため、継続的なデータ収集が行なわれ、現在に至るコホートの土台ができた。英国でコホートが伝統化した背景には、コホートに関心を示した政治家⁷⁴の影響も大きい。
- ・英国の出生コホートの発端は偶然の要素も大きいが、今や世界で最もコホートの進んだ国となっている。それもあって、英国ではコホートは政治的に非常に受けが良く、研究者もそのことをよく理解している。
- ・2014 年開始の Life Study は、ロンドンオリンピックなどの様々な政治的な契機を利用し、オリンピック世代の子どもを追跡するというキャッチフレーズのもとで準備が進められた。
- ・1958 年コホート、1970 年コホート、ミレニアムコホート（2000 年）プロジェクトは国主導であるため研究データは公開される。特定の情報については、手続きが必要である。一方 1946 年コホート、ALSPAC は、特定の研究者主導のプロジェクトであるため、基本的にはデータは非公開であるが、共同研究などによるデータの共有は可能。
- ・1970 年コホートからミレニアムコホート（2000 年）までは、国主導の大型プロジェクトが開始されていない。この期間は緊縮財政も影響しており、特にサッチャー政権時は新規コホートの開始は不可能であった。

<その他：MRC における会合内容>

- ・1946 年コホートでは、参加者の医療情報（NHS）に加えて学歴・成績、犯罪歴なども集めている。
- ・コホートで最も重要なのはマネジメントであり、追跡率の担保である。ALSPAC は現在追跡率が 60%を切っており、論文の公表が難しい場合もある。
- ・MRC は予算執行に関する裁量権があるためコホートに注力できる。予算執行時に政府と折衝を行なうが、コホートに関心のある政治家も今は多いため、重要性を示すことは

⁷⁴ コホートのデータを利用し、書籍 Pinch を公表した前ビジネス・イノベーション・技能省、長官 David Willets や、MRC 所長など

困難ではない。

- ・ コホートは、プロセスとアウトプットの2段階で評価している。前者は、所外研究者からのコホートのデータ利用数に注目する。後者は、追跡率、論文発表、政策への反映などをコホート間で比較分析する。観察型研究のインパクトを定量的に示すことは容易ではない。
- ・ 2014年に開始する Life Study は、MRC、Economic Social Research Council (ESRC) という異なるファンディングの枠組みを利用しておりファンディング機関間の連携は必須である。MRC は、伝統的に研究資金の助成後は PI に大きな権限を与えるが、ESRC は多くのマイルストーンを設定し介入が多い。

<その他：CLS における会合内容>

- ・ 英国におけるコホート研究間のメタデータ（データのタグ付けなど）が行なわれていなかったため、CLOSER プロジェクトが開始されることとなった。
- ・ CLOSER では18名のコホート研究のPI（研究者）とデータマネージャー（調査実務・情報技術者）を中心にリーダーシップチームを組織している。その下で、プロジェクトマネージャーのトレーニングをかなり重視している。
- ・ NHS には E-Health Centre があり、かかりつけ医（GP）が集めるデータを管理している。ただ、2005年に子どもの医療情報の漏洩があつて以降、参加者が情報の電子化と安全性に懐疑的になっていることも事実で、コホート参加者の医療情報の取り扱いには特に注意している。
- ・ UK バイオバンクは重要なリソースであり疾患をカバーしているが、英国人の人口の分布（人種、年齢）などは25%程度しかカバーできておらず、有用性については若干疑問が残る。
- ・ Wellcome 財団、Nuffield 財団などはコホート研究を評価し、支援を行なっている。
- ・ （長期的ファンドを得るための戦略について、）結果論になるが、1958年コホートからのデータを既に有しており、その価値は自明であることから、政府からもそのような共通理解のもとでファンディングが行なわれている。

<その他：CLS コホートデータ管理に関する内容>

- ・ 英国のメジャーコホートには必ずと言っていいほど、敏腕マネージャーがいる。研究者というよりは、調査の実務を取り仕切るデータマネージャーであり、研究者とは異なる経歴を持つことが多い。英国の出生コホート（1958、1970、ミレニアム）を管轄しているロンドン大学 CLS では、PI の1人がデータマネージャー（インタビューを実施した Lisa 氏）であり、その下で7名のコホート別データマネージャーが活動を行なっている。その多くが研究者のバックグラウンドではなく、調査員としての経歴からスタートし、コホートプロジェクトを通じてキャリアアップをし、最終的にポジションに必要な学位を取得し PI に上り詰めるというキャリアパスがある。MRC も CLS も、このような実務上がりのデータマネージャーを、研究所所長が右腕として非常に重要視している。
- ・ コホートにおける調査の多くは調査会社に委託されるが、その際の調査員のトレーニングは、1週間～1ヶ月に及ぶ長い期間をかけて厳密に行なう。かなりの労力を使う。

付録3. 専門用語説明

●疫学

個人ではなく特定の集団における健康に関連した状況あるいは事象の分布や決定要素を明らかにする学問。また、健康問題を制御するためにその学問を応用することも含まれる。疫学研究の手法には、サーベイランス（監視）や記述研究のような観察型のものと、特定の仮説を検証する分析型あるいは介入型のものがある。わが国では海軍で多発した脚気の原因が食事にあることをつきとめた、高木兼寛の事例が有名である。

●コホート研究

特定の集団（コホート）を長期間にわたって観察し、その観察結果から疾病発生などの特定のイベントと様々な要因との関連性を統計学的な分析を通じて明らかにする研究。集団の健康状態の変化や疾病発生の有無などを将来にわたって追跡調査する研究を前向きコホート研究と呼び、曝露の明らかな集団の過去の記録から、健康状態の変化や疾病発生などを調査する研究を後向きコホート研究と呼ぶ。近年はゲノム情報も含めたコホート研究が重視されている。対象とする集団を出生時より観察するものを、出生コホート研究と呼ぶ（例：東北メディカル・メガバンク三世代コホートなど）。

●バイオマーカー

血液などに含まれる様々な生体由来物質（RNA（microRNA ほか）、タンパク質、代謝産物など）、PET などの画像データ、心電図、骨密度、血圧、生活リズム（睡眠ほか）など、生体の状態を示す客観的な指標であり、疾患発症リスクの定量的評価において不可欠のものである。

●予防医学（先制医療との比較）

予防医学とは、一般的な集団あるいは特定のハイリスク群を対象として、疾患の発症やその重症化あるいは再発を、食事、運動、生活習慣などの改善などを通じて回避しようとすることを目指した学問である。先制医療は、遺伝素因やバイオマーカーなどを用いることで疾患の発症をある程度の確立で予測し、疾患リスクの高い人に対する積極的な治療介入によって疾患の発症を抑えたり重症化を未然に防いだりするもので、個別化医療という点で従来の予防医学とは異なる。先制医療では各個人の疾患発症を予測することによる高い動機付けが期待される。

●DOHaD 仮説

慢性疾患の発症素因の形成が、発達期（受精～乳幼児期）の環境と関係するとする仮説。欧州の疫学データなどに基づき、David Barker らによって提唱された概念である。近年では、欧州の出生コホート研究などを通じて、肥満、心代謝疾患（糖尿病、心血管疾患など）、発達障害、精神疾患などとの関係を示唆する知見が蓄積している。

●エピジェネティクス

DNA の塩基配列は変化せずに、ヒストンなどのタンパク質から構成されるクロマチンの化学的、構造的な修飾による発現制御を通じ、細胞や生体に変化を生じさせる現象。

■本提言の作成メンバー■

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)
	大嶽 浩司	フェロー	(ライフサイエンス・臨床医学ユニット)(H26.3 迄)
	西村 佑介	フェロー	(ライフサイエンス・臨床医学ユニット)(H26.3 迄)
	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)

※お問い合わせ等は下記ユニットまでお願いします。

CRDS-FY2014-SP-03

戦略プロポーザル

課題解決型研究開発の提言(3)

ヒトの一生涯を通じた健康維持戦略

ー特に胎児期～小児期における先制医療の重要性ー

STRATEGIC PROPOSAL

Proposal for Issue-driven Research and Development III

Promoting Life Course Health-care

-Importance of Preemptive Medicine in pregnancy to childhood-

平成 26 年 6 月 June 2014

ISBN978-4-88890-397-4

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.

ATTAATC A AAGA CCTAACT CTCAGACC
CT CTCGCC AATTAATA
TAA TAATC
TTGCAATTGGA CCCC
AATTCC AAAA GGCCTTAA CCTAC
ATAAGA CTCTAACT CTCGCC
AA TAATC
AAT A TCTATAAGA CTCTAACT CTAAT A TCTAT
CTCGCC AATTAATA
ATTAATC A AAGA CCTAACT CTCAGACC
AAT A TCTATAAGA CTCTAACT
CTCGCC AATTAATA
TTAATC A AAGA CCTAACT CTCAGACC
AAT A TCTATAAGA CTCTAACT
ATTAATC A AAGA CCT
GA CCTAACT CTCAGACC
0011 1110 000
00 11 001010 1
0011 1110 000
0100 11100 11100 101010000111
001100 110010
0001 0011 11110 000101

