

第3回日本DOHaD研究会学術集会 抄録集

メタデータ	言語: jpn 出版者: 日本DOHaD研究会 公開日: 2014-12-24 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 日本DOHaD研究会 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/2763

第 3 回日本 DOHaD 研究会学術集会 抄録集

【特別講演 I】

医療の未来と DOHaD 研究への期待

(公財) 先端医療振興財団理事長
井村 裕夫

現在世界の多くの地域で人口構成の高齢化が進んでおり、心筋梗塞、2型糖尿病などの Non-communicable Disease(NCD)が発展途上国においても重要な健康問題となりつつある。我が国では少子化が同時に進行し、高齢者の医療・福祉をどう持続可能な形に変えていくかが問われている。

NCD は一般に遺伝素因と環境因子が相互作用して発症すると考えられている。遺伝素因については全ゲノム関連解析を中心として研究が進んでいるが、まだ不明の点が極めて多い。特に多因子疾患では、遺伝子発現の調節機構の関与が重要と考えられており、その意味で環境因子が注目されている。環境因子としては胎生期、一部では受精前の因子が後年（中年以降）の健康に影響する事実が、疫学的研究や動物実験で指摘されており、進化生物学でいう予測適応反応 (predictive adaptive response) と考えられている。したがって予測と後の環境との間にミスマッチが起こった時、発症すると想定されている。そのメカニズムとしてエピジェネティックな変化が重視されており、その一部はさらに次の世代に伝えられる可能性が大きい。そのために、今後 DOHaD 研究を一層進めていく必要がある。

これと関連してヘルス・ケアなあり方も変えていかねばならない。従来は中年以降に成人病検診をして早期発見・早期治療を目指してきたが、胎生期、さらにはそれ以前の健康も重要と考えられ、生涯を通したヘルス・ケアの時代となりつつあると言えよう。

【特別講演 II】

DOHaD: meeting the global challenge of non-communicable disease

Mark A Hanson

Institute of Developmental Sciences and NIHR Biomedical Research Centre, University of Southampton and University Hospital Southampton NHS Foundation Trust, UK

Non-communicable disease (NCD) poses a major threat to global health and the economies of both developed and developing countries. NCD risk is partly set during early life, when environmental influences including parental diet, body composition and behaviours affect development of the fetus and newborn, establishing responses to later challenges such as obesogenic lifestyle. In both developing and developed societies adverse consequences of over- and under-nutrition (i.e. malnutrition) co-exist. The resulting risk is transmitted to future generations, e.g. via rising prevalence of gestational diabetes. Epidemiological, clinical and basic science research now indicates underlying mechanisms, especially epigenetic processes. These can serve as early markers of later risk and they are in principle reversible by dietary, endocrine or pharmacological intervention. Even though NCD is a medical issue, the complex interventions needed will require wider social and educational initiatives across the lifecourse as well as public health campaigns. We need to take a DOHaD perspective if we are to meet the global NCD challenge.

MAH is supported by the British Heart Foundation

【基調講演】 エピジェネティクスと GWAS からみた DOHaD 最近の進展

早稲田大学・総合研究機構
福岡 秀興

生活習慣病（成人病）が著しく増加しており、WHO はがんを含めたこれらを NCD (non communicable disease) と定義し、予防を最重要課題としている。これは多因子疾患で、多くの人々が共有する SNP 異常が複合して疾患発症にかかわっていると考えられているが、疾患感受性遺伝子が単独で疾病の発症する事は考え難い。現在 GWAS (genome-wide association study) により疾病感受性遺伝子の大掛かりな解析が進んでいる。2 型糖尿病では既に 60 以上が同定されており、多くがイントロン、遺伝子間領域に位置している。その中でも *TCF7L2*, *KCNQ1* が注目されているが、発症リスク比は単独では 1.4-1.5 であり、これらの遺伝子解析は発症予測に有用であるか否かは議論されている。更なる解析としてエクソーム解析、全ゲノム解析が行われつつあり、missing heritability の探索が期待されている。

一方これら疾患の急激な増加は環境要因の関与が想定され、「望ましくない子宮内環境で胎児・胎仔が発育すると成人病の素因が形成され、出生後にマイナスの生活習慣が負荷されると成人病が発症する。疾病はこの二段階を経て発症する。」という「成人病胎児期発症(起源)説 : D. Barker」が注目され、この説は更に Developmental stage (受精から新生児期の短時間) に生ずるエピゲノム変化が、疾病リスクや健康を決定するという、DOHaD (Developmental origins of Health and Disease) 説に発展している。エピゲノム変化から疾病発症を解明するものであると共に、その解明は疾病リスクを低くし、ハイリスクで生まれてもそれを抑制する手段を明らかにする医学・医療の展開に通ずる。新たな先制医学の中心に位置する概念と言える。これは医療に留まらず、望ましい社会、経済、構築のためのパラダイムシフトを求めるものであり、第二のダーウインズとも称されている。日本での更なる研究の推進が期待される。

胎内低栄養下で疾病素因を形成する機序は、エピゲノム変化に基づく腎臓糸球体数・膵臓 β 細胞減少等の解剖学的な変化や代謝・内分泌・免疫・神経系の変化であり、それは出生後も存続する。表現型は類似してもエピゲノム変化は種で異なり人の解析が求められている。ヒトでは血液、胎盤、臍帯（稀に手術組織）と解析試料は限定されつつも、エピゲノム解析 (Line1, RXRa, GR インプリント遺伝子 IGF-2 等) が進んでいる。同時に Personalized epigenetic signature, epimutation 等の新たな概念から早期介入による疾病予防の有効性が明らかとなりつつある。このトレンドは、DOHaD に基盤を置く新たな医療体系、創薬の時代を迎えつつあるとも言え、まさに先制医療が芽生えつつあると言える。

【教育講演 I】 “先制医療”の概要と関連する主な施策動向等

独立行政法人 科学技術振興機構 研究開発戦略センター
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 (JST-CRDS) は、JST に 2003 年 7 月に設立された組織であり、科学技術全体 (ナノテク・材料、環境・エネルギー、情報科学、ライフサイエンス、臨床医学など) の俯瞰、国内外の研究開発動向の比較、社会的期待の把握、及びそれらに基づくわが国で推進すべき研究開発戦略を立案している (参照: <http://www.jst.go.jp/crds/>)。平成 23 年度、JST-CRDS 臨床医学ユニット (井村裕夫首席フェロー (当時)) において、わが国の健康・医療に対する社会的期待を検討したところ、主に国民の健康向上、医療費・介護費高騰への対応、産業の活性化などが重要であり、これらを可能な限り同時に達成することが科学技術に強く求められていると考えられた。先進国、途上国を問わず世界共通の大きな課題となりうるいくつかの疾患 (アルツハイマー型認知症、2 型糖尿病、骨粗しょう症、がんなど) について検討を重ねた結果、「先制医療」というコンセプトの重要性が強く認識され、政策提言「超高齢社会における先制医療の推進」の立案に至った。本日は、同コンセプトの概要、及び関連する科学技術施策、今後推進すべきと考えられる研究開発戦略等を紹介したい。〈先制医療とは〉一般に、糖尿病、心血管系疾患等の生活習慣病は、遺伝素因と環境要因の相互作用が長年にわたって起こり、疾患発症リスク因子が徐々に蓄積し、発症に至ることが知られている。一方、近年のライフサイエンス研究の急速な進展によって、科学的根拠に基づく遺伝素因およびバイオマーカー (血中等の生体由来物質、画像データ、ほか) を用いてハイリスク群を同定 (層別化、個別化) し、それら疾患の発症を高い確率で予測することが徐々に可能になりつつある。先制医療とは、科学的根拠に基づいた疾患発症予測、そしてリスクに応じた適切な予防的介入を実施し、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、これからの健康・医療のコンセプトである。疾患によって先制医療を実施すべき時期や方法論は異なると考えられるが、DOHaD 仮説で指摘されている疾患については、胎児、乳幼児からの適切な先制医療も重要であると考えられる。

【教育講演 II】 Metabolic Kidney Disease とエピジェネティクス

慶應義塾大学医学部・腎臓内分泌代謝内科
伊藤 裕

個体の発生・分化・成長の時間経過のなかで展開される DOHaD において、エネルギー代謝によるエピジェネティクス制御は極めて本質的な事象である。我々は、さまざまな糖・脂肪・アミノ酸代謝経路の中で間断なく生み出される、低分子量の「エネルギー代謝産物」がエピジェネティクス制御因子の活性に必須であることに注目している。S-アデノシルメチオニン (SAM) は、DNA やヒストンのメチル化においてメチル基供与体となり、TCA 回路で生み出されるアセチル CoA は、ヒストンアセチル化においてアセチル基供与体となる。また電子伝達系活性に必須の FAD やニコチン酸代謝物 NAD は、ヒストン修飾酵素の補酵素となる。我々は、これまで、肥満、メタボリックシンドローム、動脈硬化、糖尿病により心血管イベント発症に至る一連の流れを“メタボリックドミノ”と呼称し、一体型の病態として捉えてきた。慢性腎臓病 (CKD) はまさに、その中心病態である。そこで、我々は、生活習慣病の重積を基盤とする CKD を新たに “Metabolic Kidney Disease” と捉えるアプローチを提起している。すなわち、メタボリックドミノの流れにおいて、腎構成細胞の虚血、エネルギー代謝異常の結果生じる腎機能失調に注目し、その中心病態を「エネルギー代謝産物」の動態異常の結果生じるエピジェネティクス変化として捉え、腎臓全体の時空のなかで正確に把握することを目指している。我々は、カロリー制限による寿命延長の責任遺伝子として同定され、細胞内エネルギー代謝センサーであるニコチン酸代謝産物 NAD により活性化される脱アセチル化酵素、サーチュイン Sirt の糖尿病性腎症における意義を最近明らかにした。糖尿病では、高血糖により、まず尿細管の Sirt1 発現が低下しその結果、尿細管からのニコチン酸代謝産物 (nicotinamide mononucleotide; NMN) の分泌が減少する。NMN の減少によりエピジェネティックな機序により足細胞での tight junction 蛋白 Claudin1 の発現が上昇し、Podocin, Synaptopodin などスリット蛋白発現低下を来し、糸球体バリア機能が障害されアルブミン尿が出現する。各種細胞のエネルギー代謝障害に伴う「エネルギー代謝産物」の異常をもとに、細胞障害の階層性と時系列をエピジェネティック制御レベルで解析するアプローチは、DOHaD 研究、先制医療の開発において極めて有用であると思われる。

【学術集会長講演】 これからの DOHaD 研究～エピゲノムの見地から～

山梨大学大学院・環境遺伝医学講座
久保田健夫

「胎生期環境が胎児に成人病（生活習慣病）の体質を形成させること」、すなわち「成人病の原因が小児期より以前の胎児期に端を発する」という考え方が DOHaD（胎児期成人病発症）仮説である。この 10 年間の研究で、このメカニズムの 1 つがエピジェネティクス（DNA 上の化学修飾による遺伝子のスイッチングメカニズム）であることが判明し、仮説ではなくなりつつある。具体的には、胎生期の低栄養環境が肝臓組織の脂質代謝に関連する「エネルギー儉約遺伝子」のエピゲノム（DNA 上の化学修飾パターン）を変化させて発現亢進状態に変え、これにより胎児に肥満体質を形成させる、というものである。

一方、20 年来の研究で、発達障害疾患の原因として先天性のエピジェネティクス異常があることが判明してきた。これに加え、最近、後天的なエピゲノム変化が発達障害や精神疾患の源を形成させることが示唆され始めた。具体的には、「出生直後の 1 週間、母親から引き離すという精神ストレスを与えると、脳内にエピゲノム変化が生じ、その結果、脳機能遺伝子の発現が異常となり、行動障害の素因をもつことになること」が明らかにされた。

このような知見から、「エピゲノムは環境と遺伝子をつなぐメカニズム」と考えられるようになったのである。エピゲノムがゲノムとちがう点は可逆性をもっていることである。すなわちエピゲノムの本体は DNA 上のメチル基の着脱であることから、これを利用すれば、遺伝子のスイッチをもとに戻すことができる。実際、これまで使われてきた精神疾患治療薬にこのような遺伝子のスイッチを元に戻す作用があったことが今になってわかってきた。

本講演では、エピゲノムの見地から胎生期や新生児期の環境による異常をいち早く診断し、薬剤や適切な栄養指導によりその異常を修復すること、すなわち「エピゲノムに根ざした先制医療や健康管理 (Epigenomic Health Sciences)」の考え方を紹介する。

【シンポジウム I】

先制医療を見据えたエピジェネティクスに基づく DOHaD 研究

SY1-01

胎盤における環境エピゲノム変化とその医療活用

(独) 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

ヒトの生殖異常（不妊症、不育症、流産、死産）や胎児発育異常は、明らかな染色体異常（ゲノム異常）を同定できない「原因不明」症例がおよそ半数あるとされてきた。一方、エピゲノム異常を有するモデル動物を作製すると、生殖や発生の重篤な表現型がほぼ必発である。また、稀なヒト先天奇形症候群の一部はエピゲノム異常を有し、モデル動物と同様の病像を呈する。これらの状況証拠に加え、進化生物学的観点からも、ヒトの胎盤や胎児の発生分化に、エピゲノム機構が必須であることが示されている。前述の、明らかな染色体異常（ゲノム異常）を伴わない「原因不明」とされるヒト生殖異常や発生異常の一部には、おそらくエピゲノム異常を伴う病態が存在すると推測されるが、そもそも正常ヒト発生におけるエピゲノム状態の系統的な解析すら未だ不十分であり、疾患関連エピゲノム変化が明確に示されるには至っていない。また、このようなエピジェネティックな遺伝子発現制御は、環境因子の影響を受ける事が明らかになりつつある。少なくとも動物実験では、胚培養や妊娠母獣の食餌などの環境依存的に初期胚や胎児にエピゲノム変化が生じ、胎仔や出生仔、さらには成体に至るまで遺伝子発現の乱れが存続する可能性が示されている。このような環境エピゲノム変化はこれまで主に、児の表現型に注目して研究がなされてきたが、前述のようにエピゲノム変化は胎盤の発生分化にも深くかかわっている。本発表では、胎盤で観察される特殊なエピゲノム状態と発生における意義、また、自験例も含め様々な研究成果やヒト症例の解析から想定されている環境エピゲノム変化と疾患との関連を俯瞰し、将来の医療活用への可能性を論じた。

SY1-02

胎児期ストレスとエピジェネティクス変化

山梨大学大学院・環境遺伝医学講座
平澤 孝枝

生体では環境や栄養等の微妙な変化を「ストレス」と感じるが恒常性を維持するためのストレス対応機構は HPA 経路（視床下部 - 下垂体 - 副腎経路）が重要な役割を担っている。ストレスに対応する受容体であるグルココルチコイド（GR）受容体は、2004 年に Weaver 等が母親マウスの子育て具合によって仔マウスの GR 受容体の遺伝子のメチル化制御が報告されてから環境 - 遺伝子応答のエピジェネティック制御機構が科学的に証明されつつあり、メチル化制御だけではないエピジェネティック修飾機構も分かってきた。一方で、脳機能発達も生まれもっているものではなく、胎児期からの生後の発達過程の中で神経分化や神経回路網形成が行われ、記憶や学習に必要なグルタミン酸受容体の発現やシナプス可塑性は環境刺激やストレスによって変化することが報告されている。このストレス耐性機能の獲得と脳の機能獲得が行われる時期は同じ発生の時間軸で進められている。したがって HPA 経路の未発達な時期、すなわち胎児期を含めた乳幼児期のストレスはその後の脳機能形成に影響を与えると考えられる。これまでに我々は、胎児期の母親のストレス（拘束ストレス）や生後数週間の仔マウスへのストレス（母子分離）が GR の発現低下を引き起こすこと、またストレスホルモンがグルタミン酸受容体を始めとした神経機能に影響があることを見出している。また妊娠期の母親のストレスは GR 遺伝子の変化やそれに伴うあらゆる臓器への影響があることが分かってきた。本シンポでは胎児期・乳幼児の母親のストレスが胎児に及ぼす影響やそれを改善する可能性を考察したい。

SY1-03

授乳期のエピゲノム変化とその医学応用の可能性

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（糖尿病・内分泌・代謝内科）
小川 佳宏

器官形成期に相当する胎児期は可塑性が最も高い時期であり、胎児期における急激な栄養環境の変化がエピゲノム記憶され、成人期における生活習慣病の発症に関与する可能性がある。特に、胎生期から乳児期にかけて肝臓の糖脂質代謝調節機能はダイナミックに変化するが、その分子機構には不明点が多い。我々は既に、離乳後のマウス肝臓において新規脂肪合成の律速酵素である GPAT1 遺伝子プロモーター領域の DNA 脱メチル化により遺伝子発現が亢進することを見出した (*Diabetes* 61:2442-2450, 2012)。最近では、出生後の新生仔マウスの肝臓では核内受容体 PPAR α 依存的に DNA 脱メチル化に伴って脂肪酸 β 酸化経路を構成する酵素群の遺伝子発現が協調的に増加することを見出した。従来、新生仔マウスの肝臓では母乳中の脂肪酸がリガンドとして PPAR α に結合して標的遺伝子の転写を活性化すると考えられている。授乳期にミルクに由来する脂肪酸が栄養シグナルとして PPAR α を活性化し、DNA 脱メチル化により脂肪酸自体の代謝を活性化して効率良くエネルギーを得ることができる可能性が示唆された。以上の背景を踏まえて、本講演では、肝臓における脂質代謝に焦点を当てて、授乳期における肝臓の機能のエピゲノム変化と医学応用の可能性について議論したい。

【シンポジウムⅡ】 先制医療をみすえた栄養学分野の DOHaD への取り組み

SY2-01

DOHaD におけるタンパク質栄養

東京大学・総括プロジェクト機構
加藤 久典

タンパク質栄養の悪化は、発達・成長期における影響が特に大きく、DOHaD の面においてもそのインパクトが広く研究されてきた。動物モデルにおいて胎児期低タンパク質食曝露と成長後の血圧上昇に関する報告が多く成されているが、演者らも脳卒中易発症性高血圧自然発症ラット (SHRSP) において、妊娠期にタンパク質制限 (9%カゼイン食) を施した母獣から生まれた仔ラットでは血圧の上昇が増悪することなどを見出してきた。DNA マイクロアレイ法により、胎児期タンパク質制限によって仔の腎臓での発現が変動する遺伝子を解析したところ、カリクレイン-キニン系の遺伝子発現の変動などが見られた。胎児期と出生後のそれぞれにおいて遺伝子発現プロファイルを比較したところ、母獣へのタンパク質制限は胎児期よりもむしろ出生後に影響が大きいことが見出された。一方腎臓や副腎におけるアンジオテンシン受容体 Type 1 (AT1) および Type 2 (AT2) の量を成長後に解析したところ、AT1 には差が無いが AT2 は低タンパク質食曝露群では低下すること、食塩を負荷した群においては逆に AT2 が食塩負荷により増えることを見出した。AT2 の遺伝子のプロモーター領域のメチル化を調べると、低タンパク質食曝露の影響を顕著に受けている CpG サイトが 2 箇所見出された。

準必須アミノ酸であるアルギニンは、新生児期において成長を促進する作用が報告されている。Wistar 系ラットにおいて、授乳期に 2%アルギニン添加食を摂食させ、離乳後仔に通常の餌を与えた後、6 週齢から 12 週齢まで高脂肪食を摂食させた。すると授乳期アルギニン添加食群においてのみ、高脂肪食による顕著な体重増加や脂肪蓄積、インスリン抵抗性が見られた。これは、新生児期におけるアミノ酸栄養によるメタボリックメモリーの新しいモデルとして興味深い現象である。

SY2-02

DOHaD の観点から考える乳児栄養

(株) 明治・食機能科学研究所
木ノ内 俊

我々は、乳児用ミルクを中心に、妊婦・乳児・幼児用の各種栄養食品を設計・製造・供給するとともに、それぞれの栄養に関する情報提供や指導を行っている。乳児用ミルクの栄養設計においては、母乳の成分組成を参考にしながら、母乳栄養児に近い成長や発達が得られることを目指す。近年は、DOHaD の概念の広がりとともに、ミルクを飲む間の発育だけでなく、離乳、成長後、さらには加齢後の健康や疾病への影響についても留意する観点の重要性が高まっている。

乳児期を中心として妊娠(胎児)期や幼児期の栄養環境がどのような DOHaD 的影響をおよぼし得るかを評価するのに、我々は、哺乳量発育調査、ヒト乳児での哺育試験、母子コホート調査等に取り組んでいる。しかし、ヒトでの直接的な情報が得られる可能性がある一方で、得られる評価指標が限定的になりがちで、長期的視野で評価をするには障壁が大きい等、DOHaD 的観点での評価として得られる情報は必ずしも多いとは限らない。そのため、動物を使った評価にも取り組んでおり、これまで、ラットを用いた妊娠期の栄養の評価系や、数種のラット人工哺育技術を使い分けた乳児栄養の評価系等を活用し、栄養環境の DOHaD 的影響の評価を進めてきている。今回は、これらの検証例と得られた興味深い知見のいくつかを紹介したい。

SY2-03

生活習慣病バイオマーカーを活用した DOHaD への先制医療

静岡県立大学・食品栄養科学部
合田 敏尚

胎児期から乳幼児期の栄養不良に端を発して生活習慣病の発症リスクが高まるという DOHaD の概念の基礎となった現象は、現代栄養学が対応すべき最重要課題のひとつである。現代の人間栄養学は、個別の栄養ケア計画の立案・実施を支えるために、個人の栄養状態を的確に評価する（栄養アセスメント）ための知識と技術を進展させつつある。たとえば、糖尿病や肥満症などの生活習慣病の多くは多因子疾患であり、その発症には複数の SNPs の関与が想定されている。そこで、個人の遺伝子型を考慮して、そのリスクに見合った食事を発症前に選択することにより、リスクの低減を図るというニュートリジェネティクスの考え方を個人対応栄養ケアとして導入することが提唱されている。

一方、栄養素の生理作用に関する分子レベルでの研究の進展により、今日では、栄養素の多くは遺伝子の発現を制御するなど、従来考えられてきた機能（栄養機能）を超えた、生命現象にとって本質的な複数の機能を持っている可能性が明らかになりつつある。その分子機構の研究から、栄養素による遺伝子の転写制御には、ヒストンコードを介したエピジェネティックな制御が関与することが明らかになった（ニュートリエピジェネティクス）。すなわち、栄養・代謝状態の変化はゲノムに働きかけ、その遺伝子発現の様式を後天的に変化させるといえる。それゆえ、栄養アセスメントの項目に、「ゲノム x 栄養」の履歴情報を示すエピゲノムマーカーを加えることができれば、先制医療としての個人対応栄養ケアの精度と有効性が向上すると考えられる。

一般に、代謝性疾患のリスクを発症前に評価するには、代謝・栄養状態が「定常状態」を逸脱した履歴を判定できるバイオマーカーが必要である。たとえば、糖尿病の病態および発症リスクを評価する従来の指標では、断続的な食後高血糖の履歴をスクリーニングすることは難しく、糖尿病の病態の進行に伴う合併症の予後の推定の精度も十分ではない。演者らがこれまで行った末梢血白血球における遺伝子発現の網羅的な解析によると、食後高血糖という血液環境の変化は、末梢血白血球における多くの炎症関連遺伝子の発現を増大させる。たとえば、糖尿病モデルラットにスクロースを経口投与すると、IL-1 β などの多くの炎症性サイトカインの遺伝子発現が3時間以内に上昇するとともに、投与の繰り返しにより、基底レベルの発現が上昇する。それゆえ、食後高血糖の履歴は、エピジェネティックな制御機構を介して炎症関連遺伝子の発現を増大させている可能性がある。

個人の代謝性疾患のリスクに大きな影響を与えるのは、本人のこれまでの食事や生活習慣の総和としての現在の栄養・代謝状態である。「栄養・代謝状態の履歴が、標的となる疾患感受性遺伝子の発現様式に後天的に影響をもたらす」というエピジェネティックな遺伝子発現制御機構の研究が進展すれば、胎児期・乳幼児期から成人期を通して蓄積した生活習慣病のリスクを示すエピゲノムマーカーの探索が加速化されるであろう。

SY2-04

授乳期の母親栄養が母乳、子供の発育に及ぼす影響

味の素 (株)・イノベーション研究所

古田 千恵、村上 仁志、坂内 慎

発展途上国で見られる栄養不足は子供の身体や脳の発育に様々な悪影響を及ぼしている。栄養不足改善の鍵となるのが妊娠から子供が2歳になるまでの「最初の1000日」の栄養と言われている期間であり、この期間の栄養不足によって引き起こされた成長不良をその後に取り戻すのは極めて難しいとされている。我々はまず、ガーナにおいて「最初の1000日」の後半の栄養改善を目的とし、離乳後の幼児を対象に、微量栄養素、タンパク質、アミノ酸を強化した栄養サプリメントを開発し、現地で生産、普及させることを試みている。

「最初の1000日」の栄養不足解決はこれだけでは十分ではなく、次の解決手段として授乳期を対象とすることにした。授乳期の子供の栄養不足、また、母親の栄養状態が子供の成長に及ぼす影響に関する研究は少ないため、まずは、ラットを用いて授乳中の母獣の栄養状態(タンパク質、アミノ酸栄養)が母乳分泌・組成に与える影響、この時の仔獣への影響に関する検討を行った。分娩直後から14日目までの間、母獣にタンパクの質、量が異なる各試験食を与えると、子獣の体重、体長、血中成長指標である IGF-1 はもともとタンパク質、量が低い群(cornmeal ; CM 群)で有意に低く、タンパク質の質・量に依存して子獣の成長は改善した。さらにCM群の子獣では母乳しか摂取していないのにも関わらず、低タンパク食給餌時に起こる典型的な肝臓の脂肪蓄積が認められた。母乳の成分を分析したところ、低タンパク群である、CM群では他群と比較して総タンパク量の低下、必須遊離アミノ酸(Thr、Lys、Val、Ile、Leu、Trp)並びに非必須アミノ酸であるGlnの低下が認められた。また母獣中の血中アミノ酸を分析すると、CM群では多くの必須アミノ酸が低下しており、乳腺中のタンパク合成や母乳中に含まれる重要な非必須アミノ酸であるグルタミン合成が低下していることが示唆された。またCM群では12日目の母乳中の脂質が有意に高く、母乳中と子獣の肝臓中の脂肪酸の相関を求めたところ、多くの脂肪酸(不飽和、飽和)ともに高い相関を示し、母乳中の脂肪酸組成が子獣の臓器中の脂肪酸組成に大きく寄与することが明らかとなった。

本試験では授乳期中の母獣のタンパク質、アミノ酸栄養制限が母獣の母乳成分である総タンパク質、遊離アミノ酸、脂質を変化させ子獣の成長に大きく影響することを見出した。今後は授乳期の母親の栄養改善のための栄養組成に関する検討を行っていきたい。

【ランチョンセミナー I】
7 月 25 日 (共催 : JCR ファーマ (株))

Early life environmental determinants of allergic disease: the biodiversity hypothesis and the microbiome

Division of Allergy, Dept. of Pediatrics, Nippon Medical School, Tokyo, Japan

Prof. Ruby Pawankar, MD, Ph.D, FRCP, FAAAAI

The global prevalence of allergic diseases is rising to epidemic proportions. While asthma affects 300 million people worldwide, 250,000 people die of asthma every year and 400 million people suffer from allergic rhinitis. More recently atopic eczema and food allergies which affect approximately 200-250 million people worldwide are on the rise (1). In fact, food allergies can result in severe allergic reactions called 'anaphylaxis' that can be fatal. The lack of registries and lack of data on anaphylaxis is of great concern especially as the prevalence of these diseases is increasing in children and adolescents. Furthermore the increasing burden of severe and complex allergies including urticaria, hereditary angioedema, occupational allergies, drug allergies are also of a public health concern.

Asia is the world's most populous continent and the recent International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC III) data shows a rise in the prevalence of allergic diseases in Asia. This trend has resulted in an increase in the disease burden of asthma in developing countries in Asia Pacific. Triggering allergens, climate changes, reduced biodiversity, change in life-styles, dietary habits, hygiene hypothesis are among the various factors contributing to this.

Reduced biodiversity and climate change has been shown to have an adverse impact on human health. However, less attention is given to the effects of reduced biodiversity on the loss on environmental and commensal microbiotas. Commensals are active and essential participants in the development and maintenance of barrier function and immunological tolerance. They are also involved in the programming of many aspects of T cell differentiation in co-operation with the host genome. Studies of healthy individuals and those with disease reveal that reduced biodiversity and changes in the composition of the gut microbiota are associated with a variety of chronic inflammatory diseases like asthma, type I diabetes, inflammatory bowel diseases and obesity. All these inflammatory diseases have shown an increase in prevalence during the past few decades in both developed and developing countries. These alterations in indigenous microbiota and the lack of general microbiota are characteristically associated with the changing life styles towards urbanization. These act as key risk factors for immune dysregulation and impaired tolerance. The risk is further enhanced by lack of exercise and altered dietary habits. Studies

done involving immigrants moving from developing countries to more developed countries have suggested that tolerance mechanisms can rapidly become impaired in microbe-poor environments.

The innate immune system thus provides evidence that physical activity, nutrition, microbiome and various pollutants can influence the development of immune-mediated chronic inflammatory non-communicable diseases (NCDs) like diabetes, obesity, cardiovascular risk, immune diseases, allergies and even mental disorders through Toll-like receptor (TLR) pathways (especially TLR 4). Metagenomic studies demonstrate a significant role for microbiotas in regulating the immune cells that are of relevance to asthma and allergic diseases, such as Th1, Th2, Th17, Treg and dendritic cells as well as TLRs. Common risk factors will provide a platform for potential early intervention across these disease areas and may result in potentially common intervention strategies. With allergic diseases being one of the earliest NCDs to manifest, early intervention for allergic diseases could provide important clues to assess the impact of early interventions and environmental strategies to reduce immune dysregulation and induce tolerance.

While IgE mediated inflammatory mechanisms form the basis of the pathomechanisms allergic diseases, precise mechanisms comprise complex cascade of networks of interactions between immune cells and cytokines as well as epigenetics, there is a crucial need for robust bioinformatic tools for pathway, network and system analyses of epigenetic data and the need to define phenotypes of disease. An integrated and holistic approach for understanding the impact of environment and microbiota on the development and aggravation of allergic disease is crucial and developing modern innovative phenotype-based treatment strategies towards precision medicine is crucial

In the light of this ever increasing burden of allergic diseases and their risk factors, it is important to raise a call to action for global partnerships of multidisciplinary teams involving clinicians, academia, industry, policy makers, patient groups who should work together to raise the awareness and bridge the knowledge gap as well as influence policy decisions that can have a positive impact in addressing this public health issue. The World Allergy Organization's White Book (Update 2013) is targeted towards such a mission

References

1. Pawankar R, Canonica GW, ST Holgate ST et al: *The WAO White Book on Allergy (Update. 2013)*

【ランチョンセミナーⅡ】

7 月 26 日 (共催：ステムセル研究所)

さい帯血を用いた再生医療により DOHaD (新生児脳障害) は改善できるか？

埼玉県立小児医療センター・未熟児新生児科部長
清水 正樹

周生期に発生した新生児脳障害は、改善することなく恒久的な神経学的後遺症として影響を残す可能性が高い。そのため罹患した患者とその家族および関連する医療関係者に長年の重責となっている。医学の進歩により、これら周生期に発生する新生児脳障害の原因が解明され、その一部がさまざまな胎児環境の影響によることがわかってきた。脳性まひの主な原因の一つである早産児の脳室周囲白質軟化症 (Periventricular Leukomalacia :PVL) や、重症心身障害や発達障害につながる低酸素性虚血性脳症 (Hypoxic-ischemic encephalopathy :HIE) などは胎内環境の悪化に起因する可能性がある。これは、胎児期～幼小児期の環境が、成人期の慢性疾患リスクに影響を与えるとする Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) の概念に合致するところがある。慢性疾患の一つともいえる“脳性まひ”は原因の解明とともに、産婦人科、小児科領域でさまざまな管理方法が研究され発生率は減少しているが、やはり一度確定してしまうとその治療は難しく、対症療法が中心となっている。

近年、再生医療研究の発展に伴い新生児期脳障害に対して、自己さい帯血を用いた神経学的後遺症を軽減させる治療法が報告され、機能的に改善する可能性がでてきた。昨年、米国 Duke 大学から、HIE に対して“さい帯血”を使った治療法により神経学的機能障害が改善したと報告された。国内でも、自己さい帯血を用いた HIE の治療法に関する研究が始まっている。

【ポスター発表】

P-01 妊婦の摂取栄養が子どもの脳と精神に及ぼす影響

○秋武 義治¹、桂木 真司²、細川 雅人³、池田 智明⁴、細田 洋司⁵

¹国立循環器病研究センター研究所・生化学部、²国立循環器病研究センター・周産期・婦人科部、³東京都医学総合研究所・認知症プロジェクト、⁴三重大学医学部・産科婦人科教室、⁵国立循環器病研究センター研究所・再生医療部

子宮内胎児発育遅延(IUGR)による低出生体重児では精神発達遅滞、発達障害のリスクが高いことが指摘されている。IUGRの原因は母体の栄養不良、胎盤機能不全、妊娠高血圧症、先天奇形など多様であるため、その神経発達障害の原因および発症機序は不明である。IUGRの原因の一つとして、現代では若い女性の痩せ志向が挙げられることから、本研究では妊娠期の摂餌制限による低出生体重児モデル(IUGR マウス)を作製し、その神経発達への影響を検討した。実験は妊娠 ddY マウスに妊娠 8 日目から自由摂食コントロール群に比べ 30%の摂餌制限を行うことで、出生体重が正常産仔より 16%小さい IUGR マウスを作製した。生後 3 週齢および 7 週齢において IUGR マウスの自発運動量、情動、認知機能などの行動学的解析を行った後、脳重量、海馬体積、神経幹細胞数など組織学的解析を行った。その結果、IUGR マウスはオープンフィールド試験において不安様行動、物体認識試験において低い認知機能を呈した。特に雄性 IUGR マウスは正常マウスと比較して有意に低い認知機能を呈した。組織学的検討では IUGR マウスの脳重量は有意に小さく、記憶を司る海馬体積は小さい傾向にあった。一方、生後 3 週齢、7 週齢における海馬歯状回の内在性神経幹細胞数に正常マウスと比較して有意な差は認められなかった。本研究から妊娠中の摂餌制限という単純な負荷によって幼児期および思春期の情動、認知機能は障害され、また脳の器質的発達も妨げられることが明らかとなった。本研究の結果及びモデルマウスは母体低栄養による神経発達障害の解明に役立つものと考えられる。

P-02 脂肪蓄積関連遺伝子のエピジェネティックな抑制に基づく脂肪蓄積の抑制の検証

○井上 拓哉¹, 針谷 夏代², 久保田 健夫², 望月 和樹³

¹山梨大学・医学工学総合教育部・生命工学専攻, ²山梨大学大学院・医学工学総合研究部・医学部, ³山梨大学大学院・医学工学総合研究部・生命環境学部

<概要> 妊娠期の栄養摂取不良は、胎児を低栄養状態に陥らせて肥満や 2 型糖尿病体質を獲得させることが知られている。この体質変化の背景に、低栄養状態に起因する DNA やヒストンタンパク質上の化学修飾（エピジェネティクス修飾）変化が存在することが明らかにされてきた。一方、演者らは、糖尿病の高血糖状態が転写開始点下流領域のヒストンタンパク質のアセチル化を誘導し、この領域に Brd4 タンパク質が結合することで、脂肪合成関連遺伝子の発現を上昇させ、糖尿病を進行させていることを明らかにした。従って、Brd4 を阻害することで、脂肪合成関連遺伝子の発現を抑制し、肥満や糖尿病の進行を食い止めることが可能と考え、Brd4-アセチル化ヒストンの結合阻害剤である JQ1 をマウス 3T3-L1 脂肪細胞に投与し、脂肪蓄積抑制効果を検証した。

<方法> マウス 3T3-L1 脂肪細胞を 2 日間分化誘導培地 (10% FBS DMEM 培地, 0.5 μ M IBMX, 2 μ M Dex., 1.74 μ M Insulin) によって培養した後に、10% FBS DMEM 培地にて 12 日間培養を行った。分化誘導終了後から培養終了時まで培地中に JQ1 を最終濃度が 0, 5, 10, 25, 50, 100 nM になるように添加した。培地交換は 2 日ごとに行った。分化誘導後 8 日目の細胞を Oil red O により染色し、細胞内の脂肪の蓄積を評価した。分化誘導後 0, 2, 4, 8, 12 日目の細胞を用いて定量 RT-PCR により脂肪分化関連遺伝子、脂肪酸合成関連遺伝子、中性脂肪蓄積関連遺伝子の発現量を測定した。

<結果> 50 nM 以上の JQ1 を培地中に添加することによって、脂肪細胞における脂肪の蓄積が顕著に低下した。また、同濃度で PPAR γ 1、PPAR γ 2、ALBP (脂肪分化関連遺伝子)、FAS、ACC β (脂肪酸合成関連遺伝子)、LPL (中性脂肪蓄積関連遺伝子) の遺伝子発現量が顕著に低下した。

<考案> 低濃度の JQ1 投与により脂肪細胞の脂肪蓄積関連遺伝子の発現量および脂肪蓄積量が抑制されることが判明した。これを受けて、今後は、クロマチン免疫沈降法を用い、JQ1 による Brd4 とアセチル化ヒストンとの結合阻害の詳細を明らかにし、さらに肥満モデル動物を使用した JQ1 の肥満抑制効果を検証していく予定である。

P-03 短期間の高グルコース刺激がヒト単球様 THP-1 細胞の炎症関連遺伝子の発現に及ぼす影響

○今井 千裕¹, 望月 和樹², 合田 敏尚³

¹静岡県立大学大学院・薬食生命科学専攻, ²山梨大学・生命環境学部・地域食物学科,

³静岡県立大学・食品栄養科学部・栄養生命科学科

〈背景および目的〉高グルコース環境は、単球・好中球などの白血球における炎症関連遺伝子 (IL-1 β , TNF- α 等) の発現増大を引き起こし 2 型糖尿病の発症進展を促進する。近年、妊娠糖尿病発症によって高グルコース環境に短期間においても暴露されると、その情報が体内に記憶され、母体および出生児ともに将来 2 型糖尿病などが発症しやすい体質になる可能性が示唆されている。しかしながら、短期間の高グルコース刺激が、どのように体内に記憶され、白血球における炎症関連遺伝子などの発現を増大させるか明らかではない。そこで本研究は、グルコースに応答性を示すヒト単球様 THP-1 細胞を用い、炎症関連遺伝子の発現およびゲノム上の記載 (ヒストン修飾) が、短期間の高グルコース刺激によって誘導されるかを調べた。〈方法〉ヒト単球様 THP-1 細胞を、1 日間高グルコース (25mM) で培養した後、低グルコース (5mM) 培地に換えて 8 日間培養した。低グルコース培地で 9 日間培養した細胞を対照群とし、炎症関連遺伝子の mRNA 発現量およびこれら遺伝子付近のヒストン H3 のアセチル化修飾を、リアルタイム RT-PCR 法およびクロマチン免疫沈降法にて調べた。〈結果〉培養 9 日後における炎症関連遺伝子 (IL-1 β , TNF- α , S100a8, S100a9, CD11a, CD11b, ITG- β 7) の mRNA 発現量は、高グルコースで培養した後に 8 日間低グルコースで培養した細胞において、対照群と比較して有意に高かった。さらに、TNF- α および S100a8 遺伝子の転写開始点付近におけるヒストン H3 のアセチル化修飾量は、高グルコースで培養した細胞において顕著に高かった。〈結論〉短期間の高グルコース刺激は、単球様細胞における炎症関連遺伝子近傍のヒストンアセチル化修飾を増大させることによって、転写の活性化を促進し、これら遺伝子の発現増大をもたらすことが考えられた。このことから、高血糖の履歴は、短期間であっても炎症関連遺伝子近傍のヒストンにアセチル化修飾として記憶され、単球における炎症関連遺伝子の転写速度を上げることによって、炎症反応を促進する可能性が示唆された。

P-04 知的障害児の増加と出生時体重ならびに母年齢との関連

○岡本 悦司

国立保健医療科学院

[目的] 知的障害児の増加の原因として出生時体重と母年齢との関連を経年推移から明らかにするとともに知的障害児の増加を説明する数理モデルを構築する。[方法] 福祉統計(療育手帳の新規交付件数, 特別児童扶養手当の新規認定数)ならびに学校統計(学校基本調査)を経年的に分析して知的障害児の増加状況を明らかにする。また出生時体重ならびに母の平均年齢との経年的な関連を明らかにする数理モデルを構築し, 今後高齢出産がさらに進んだ場合の知的障害児の発生率を予測する。[結果] 1973~2012年の40年間で, 知的障害児の出生千当たり発生率は重度では増加していなかったが中軽度障害で増加がみられ, 1993年頃を境に最近の20年間の増加が著しかった。40年間の出生時体重と母年齢との関連をみると, 母年齢が29歳を越えると出生時体重が急減するという逆ロジスティックカーブが観察され, 1993年を境に知的障害児の発生率が急増した原因として, 母年齢の上昇と出生時体重の減少による相乗効果が示唆された。母年齢と出生時体重の2要因と特別児童扶養手当の中程度知的障害の新規認定率との関連を数理モデルで検討したところ, きわめて高い適合($R^2:0.995$)が得られた。[結論] 1973~2012年の40年間で, 母の平均年齢は4.2歳上昇し, 出生時体重は200g減少した。その間, 知的障害児の発生率は, 中軽度を中心に確実に増加した。各年の中程度知的障害の発生率は, 数理モデルを適用することにより母の平均年齢と出生時体重の2要因だけで, ほぼ完全に説明される。近年では出生時体重の減少はとまっているが, 母年齢の高齢化はなおも進行しており, 知的障害児の割合は今後も増加すると予想される。

P-05 安定同位体 : 15N2-L-トリプトファンを用いた *in vivo* トレーサー 実験法の確立

○佐野 光枝¹, Véronique Ferchaud-Roucher³, Charlotte Nael³ and Dominique Darmaun^{1,*}

¹滋賀県大・生活栄養、²INRA・U1280 MR、³CRNH・Mass Spectrometry Core Facility (France)

【目的】 L-トリプトファン (L-Trp) は四つの異化代謝経路を持ち、セロトニン (5-HT) やナイアシンなどの重要な生理活性物質が作られる。これら四つの代謝経路は妊娠や疾患などによってそれぞれの経路に流れる比率が変化することが既に明らかになっているが、母体から胎児への影響については明らかになっていない。そこでまず微量のサンプルで複数の Trp 代謝産物を分析するために、我々は安定同位体ラベルと非ラベルの L-Trp と四つの代謝経路それぞれの中心となる代謝産物、5-HT, L-キヌレニン (L-Kyn), キノリン酸 (QA) の同時定量法を確立し、動物実験により分析精度を確認した。また同時に 15N2-L-Trp を用いたトレーサー実験法も実施確認した。

【方法】 ラベル及び非ラベルの L-Trp, L-Kyn, 5-HT, QA の同時定量は、GC/MS-NICI を用いて選択イオン検出法によって分離検出した。全ての測定物質はアシル化剤 pentafluoropropionic anhydride (PFPA)及び 2,2,3,3-pentafluoro-1-propanol (PFPOH)で誘導体化した。測定法の確立はヒト及びラットの血漿を用いて行った。動物実験は妊娠 13 日目の Wistar 系ラットを用いて 15N2-L-Trp (4 μ mol/kg/h) を 10 μ l/分の流速で頸静脈に導入し、経時的に尾部から採血して血漿を分析した。分析に用いる血漿の最少量は 20 μ L である。

【結果・考察】 GC/MS 分析におけるサンプル間の測定誤差は L-Trp : 5.2%, L-Kyn : 17.1%, 5-HT : 16.9%, QA : 5.8%, 15N2-L-Trp : 5.2% だった。血漿中の 15N2-L-Trp は 120 分でラトリーに達した。この時の血漿中のラベルされた L-Kyn, 5-HT, QA 含量を分析した結果、15N2-5-HT は 1.3%, 15N2-L-Kyn は 30%, 15N-QA は 0.05%の比率で代謝されて存在することが明らかとなり (n=6), 既に報告されている L-Trp から各代謝経路に流れる比率から推察して正しく分析されていると考えられる。本方法を用いて今後妊娠母体及び胎児のトリプトファン代謝について解析を行う予定である。

P-06 伝統的日本食が母親を介して子供の健康状態に与える影響

○都築 毅, 畠山 雄有, 北野 泰奈, 鄂 爽, 山本 和史, 坂本 有宇

東北大学大学院・農学研究科

【目的】昨年 12 月、伝統的日本食である「和食」が世界無形文化遺産に登録され、日本人の食習慣への関心が高まっている。我々は、以前にラットを用いた試験により、日本食が米国食よりも健康維持に有効であることを科学的に明らかにした。また、日本食はここ 50 年で時代と共に内容が大きく変化していることを考慮し、1960 年から現在までの日本食をマウスに与えた試験を行い、日本食の効果は年代によって異なり、その中でも 1975 年の日本食は代謝を活発にし、メタボリックシンドロームを抑制することを見出し、この効果は、カロリー制限食の効果と類似していた。妊娠授乳期の母親のカロリー制限は子供の将来の健康に悪影響を与えることが知られている。そこで本研究では、時代と共に変化した日本食が母乳を通して子供の健康状態に与える影響について検討することとした。

【方法】国民栄養調査に基づいて作製した 1960~2005 年の日本食を凍結乾燥・粉砕して粉末化日本食とした。各年代の粉末化日本食を通常飼育食と混合したものを試験食として授乳期の ddY マウスに与えた。仔を 3 週齢で離乳させ、11 週齢まで高脂肪食で飼育したのちに解剖し、各種分析に供した。加えて、上記と同様の方法で飼育した仔マウスを離乳前の 18 日齢で解剖し、各種分析に供した。

【結果】11 週齢において、1975 年群で肝臓トリアシルグリセロール (TG) 量が有意に高値となった。また、肝臓の組織学的観察においても 1975 年群で肝細胞に脂肪が蓄積している様子が確認された。このメカニズムを明らかにするため 18 日齢の仔を解析したところ、1975 年群において白色脂肪組織重量が低いにも関わらず、肝臓に TG 蓄積が観察された。そこで、18 日齢の脂肪組織における遺伝子発現量を測定したところ、1975 年群において、脂肪細胞の分化や増殖を促進して細胞を活性化することが知られている Ppar γ の発現や脂肪細胞に貯蔵された中性脂肪を分解して排出を促進する Hsl の発現が上昇していた。よって、1975 年群では脂肪細胞における脂肪分解が進むことで脂肪組織重量が低下するものの、排出された脂肪酸が肝臓に流入することが考えられた。以上により、授乳期における 1975 年の日本食摂取は仔の肝臓への脂質蓄積を促進し、その作用は高脂肪食を摂取することにより、成長後も持続することが明らかとなった。

P-07 出生後早期の体重増加が膵消化管ペプチドホルモン産生に与える影響—マウスを用いた検討

○杜 沁文¹, 細田 洋司², 梅川 孝³, 木ノ内 俊⁴, 伊藤 なつ来⁴, 宮里 幹也⁵,
寒川 賢治⁶池田 智明⁷

¹三重大学大学院・医学系研究科・生殖病態生理学講座, ²国立循環器病研究センター研究所・再生医療部, ³ Unit of Neonatology, Karolinska University Hospital Solna, ⁴株) 明治 食機能科学研究所・栄養研究部, ⁵国立循環器病研究センター研究所・生化学部, ⁶国立循環器病研究センター研究所, ⁷三重大学・医学部・産科婦人科学教室

【目的】乳幼児期の急激な体重増加と生活習慣病発症との関連が指摘されている。膵消化管ペプチドホルモンはエネルギー代謝調節において重要な役割を担っているが、乳幼児期の産生やその意義は不明である。出生後早期の体重増加モデルマウスとして、母獣に高脂肪食を負荷するモデルと新生仔過摂食モデルの 2 つを用いて、仔の膵消化管ペプチドホルモン産生に与える影響を検討した。

【方法】C57BL/6 妊娠マウスの自然分娩（出産または出生 0 日）後、出産 2 日目より通常コントロール餌群（以下 C 群）、高脂肪餌群（以下 H 群）、新生仔過摂食群（以下 O 群）の 3 群に分けた。C 群と O 群はコントロール餌（脂質エネルギー比率 10%）を、H 群は高脂肪餌（同 45%）を与えた。母獣 1 匹当たり C 群と H 群は 10 匹の仔を、O 群は 4 匹の仔を授乳させ、雌雄数はほぼ同数とした。仔は出生 14 日目と 21 日目に血糖、血清インスリン及び胃内容物重量を測定し、胃・膵臓・小腸を採取した。胃グレリン含量をラジオイムノアッセイ法で測定し、膵インスリンと小腸インクレチン（GLP-1、GIP）の遺伝子発現レベルを定量 PCR にて測定した。

【結果】C 群と比較して、H 群と O 群の仔において約 1.2 倍の体重増加が認められ、胃内容物重量は O 群で約 2 倍に増加していた ($p < 0.05$)。出生 14 日の仔マウスの胃の総グレリン含量は O 群で増加、アシル化グレリン分子型は H 群と O 群で増加を認め、活性型グレリン比率が H 群と O 群で上昇した ($p < 0.05$)。小腸におけるインクレチンの遺伝子発現量は、出生 14 日で H 群及び O 群に上昇が認められた ($p < 0.05$)。H 群と O 群において出生 14 日に血糖値の上昇を認めたが、21 日では C 群と差がみられなかった。血清インスリン値は、出生 14 日と 21 日の O 群に上昇が認められた ($p < 0.05$) が、H 群はいずれも上昇がみられなかった。また、出生 21 日の O 群に膵インスリン遺伝子発現上昇が認められた ($p < 0.05$) が、H 群では有意な変化は認められなかった。

【考察】今回検討した 2 つの出生後早期体重増加モデルにおいて血糖調節及び膵消化管ペプチドホルモン産生に対する異なる影響が明らかとなり、経口栄養素の違いによるインスリン産生能の変化が示唆された。研究会発表時には母乳組成も含め時系列で測定値を報告する。

P-08 マウスの人工飼育による情動変化に関する研究

○原馬 明子¹, 安田 秀美², 中村 一都², 村井 美月², 加藤 真紀¹, 守口 徹^{1,2}

¹麻布大学・生命・環境科学部・海洋素材機能解析研究室、²麻布大学・生命・環境科学部・食品生命科学科・食品栄養学研究室

【緒言】 新生児の授乳・発達期における体重増加や情動形成には、十分な栄養摂取は必須であるが、母親や周囲とのスキンシップなどの生育環境も重要である。授乳期での母子分離は新生児の精神発達に影響のあることが知られている。そこで、人工哺乳法により飼育したマウス (Artificial Rearing, AR 群) と母獣により通常飼育されたマウス (Dam 群) の成熟後の情動と脳内モノアミン量を測定した。また、人工飼育期間中に新生仔の世話のみをする卵巣摘出マウスを付けた群 (AR+OVX 群) も設けて、その変化を検討した。

【方法】 ① 誕生後 48 時間以内の CD-1 雄性マウスを Dam 群, AR 群にわけ, Dam 群は通常の母獣飼育を, AR 群は母獣から引き離して人工乳による人工飼育を行った。離乳 (3 週齢) 以降は, 各々群飼育し, 9 週齢時に高架式十字迷路試験 (EPM) を行って情動を評価した。また, 試験終了後に脳内モノアミンとその代謝産物を測定した。② 同じく 2 日齢の C57BL/6J 雄性マウス新生仔を Dam 群, AR 群, AR+OVX 群にわけ, ①と同様に飼育し, AR+OVX 群は授乳時間以外は, 仮母獣に世話をさせた。離乳後は群飼育し, 9 週齢時に EPM, 新奇環境摂食抑制試験 (NSF) を実施した。

【結果】 ① EPM では, AR 群は Dam 群よりもオープンアームの侵入回数が少なく, 不安レベルが高いことが確認された。また, AR 群の海馬や視床下部でノルエピネフリン (NE) やセロトニン (5HT) も上昇し, 不安状態を裏付けた。② EPM では, AR+OVX 群は, Dam 群と近似した値となったが, AR 群のオープンアームの滞在時間, 侵入回数は低値を示した。また, NSF においても, AR 群の飼料の接触時間や摂食時間は, Dam 群と比べて時間延長を示し, 不安レベルが高まっていたのに対し, AR+OVX 群は, Dam 群, AR 群の中間の値を示した。

【考察】 授乳期に母獣との接触機会がない人工飼育は, 離乳後, 通常の群飼育環境で成熟個体に成長しても, 人工飼育の影響により, 不安レベルの高い状態が持続していることが示された。また, 不安やストレスを感じて上昇する NE や 5HT が高値を示していたことから, 授乳期の飼育環境は, 成熟期の脳内神経伝達物質にまで影響し続けていることが明らかとなった。仮母獣の世話を受けると, 安定時では情動変化は起こさないが, 絶食などのストレスが負荷されると不安状態に陥ることが分かった。したがって, 授乳期は, 授乳のみならず, 母親との十分な接触機会を持つことが, 健全な脳機能による成長後の情動の安定化に繋がると考えられた。

P-09 視床下部におけるインスリン抵抗性が肝臓での糖代謝を変化させ 高血糖を引き起こす機構の解析

○ 深見 達弥

飯塚病院・産婦人科

【目的】子宮内胎児発育遅延で出生した児はエネルギー収支バランスが摂食過多に傾くことで肥満発症のリスクが増加する。肥満発症の機構を解明するために子宮内胎児発育遅延で出生した児の摂食中枢（視床下部弓状核）での摂食を抑制するインスリンシグナル（pAkt/Akt）、摂食に関与する神経伝達物質（NPY；摂食促進，POMC；摂食抑制）の発現を解析し過食を引き起こすこと、中枢におけるインスリンシグナル伝達不全（インスリン抵抗性）が肝臓での糖代謝（糖新生関連遺伝子：PEPCK，G6Pase，解糖関連遺伝子：Glucokinase）に関与し、高血糖の一因となることをラットモデルを用いて検討した。

【方法】子宮内胎児発育遅延児を出生するために母胎ラットは妊娠 10 日目から 21 日目（21 日目に分娩）まで 50% のカロリー制限を行った。出生した児に 4 週齢で脳室内カテーテルを挿入し、5 週齢で子宮内胎児発育遅延群と対照群における食物摂取量を測定した。6 週齢では子宮内胎児発育遅延群（インスリン脳室内投与群、非投与群）と対照群（インスリン脳室内投与群、非投与群）で視床下部弓状核 mRNA（NPY，POMC）およびタンパク質（pAkt/Akt）、肝臓 mRNA（PEPCK，G6Pase，Glucokinase）およびタンパク質（pAkt/Akt）の発現解析を行った。

【成績】子宮内胎児発育遅延群は対照群に比べ出生時に約 19% の低体重を認めた（ 6.12 ± 0.14 vs 7.57 ± 0.08 g）が 6 週齢においては体重差を認めなかった。子宮内胎児発育遅延児は対照群に比べ視床下部弓状核 NPY mRNA 発現増加（1.8 倍）、POMC mRNA（0.3 倍）、pAkt/Akt 比（0.8 倍）発現の低下を認め約 1.2 倍の摂食量増大を認めた。子宮内胎児発育遅延児は対照群に比べインスリン濃度、血糖値が増加していた。中枢性にインスリンを投与しても肝臓での pAkt/Akt 比に有意差は認めなかったが、PEPCK mRNA（1.6 倍）、G6Pase mRNA（1.4 倍）の発現は有意に増加しており、Glucokinase 発現は有意差がなかった。

【考察】子宮内胎児発育遅延児は摂食中枢におけるインスリン抵抗性を示しインスリンの作用の減弱が過食、満足感の欠如を引き起こし、摂食量増大による肥満発症の一因となっている。中枢性インスリン投与が肝臓におけるインスリンシグナルの変化には直接は影響を与えず糖代謝遺伝子の発現を変化させたのは迷走神経の肝臓枝を通じた働きによるものと推測される。摂食中枢におけるインスリンシグナル伝達障害は肝臓における糖代謝にも影響を与え肥満の発症とともに高血糖、糖尿病の発症素因となっている。

P-10 出生児低体重モデルにおける、冠循環形態の変容

○有馬 勇一郎, 掃本 誠治, 泉家 康宏, 海北 幸一, 小川 久雄

熊本大学・循環器内科

【背景】出生児低体重であることは成人後の循環器疾患発症リスクである。発表者はこれまで冠循環の発生をテーマとして研究を行い、冠動脈平滑筋細胞が複数の細胞集団により構成されることを明らかにした(Arima et. al., *Nature Communications*, 2012)。平滑筋細胞のみならず、内皮細胞に関しても複数の細胞群により構成されることが近年明らかになったが、特に胎生後期における冠循環形成・成熟機序は明らかでない。本研究ではこのような背景から、出生児低体重により影響される冠循環形態の変容を検討するため、2種類の出生児低体重モデルをマウスにおいて作出し、検討を行った。

【方法】ICR マウスを用いて妊娠中の 50%カロリー制限と、胎生 18 日での帝王切開による早期娩出を行い、2種類の出生児低体重モデルを作出した。作出したマウスは出生児、7 日齢、14 日齢にて体重測定を行い、対照群との比較を行った。また、出生児の心臓を免疫組織学的検討により評価し、冠動脈における SMA の発現強度を比較した。

【結果】出生児体重は、50%カロリー制限モデル(制限群 $1.74 \pm 0.12\text{g}$, 対照群 $2.00 \pm 0.19\text{g}$, $p < 0.0001$)、早期娩出モデル(早期娩出群 $1.55 \pm 0.09\text{g}$, 対照群 $1.92 \pm 0.30\text{g}$, $p < 0.0001$)とも、介入群において有意な体重の減少を認めた。出生後 14 日の時点で既に両モデルとも体重の有意な差は消失していたが、出生後 7 日後の時点では早期娩出モデルのみ体重の減少が残存していた。つづいて両モデルの冠動脈平滑筋細胞の α -smooth muscle actin (SMA)発現強度を、大動脈の SMA 発現強度によって補正して比較した結果、カロリー制限モデルにおいてのみ、制限群において有意な SMA 発現の低下が確認された(制限群 0.69 ± 0.17 , 対照群 1.00 ± 0.13 , $p < 0.001$)、早期娩出モデルでは SMA 発現領域における発現強度に差は認められなかったが、冠動脈の構成細胞数の減少が認められた。

【結論】出生児低体重を再現する二種類のモデルでは、14 日齢までには体重差は消失していた。カロリー制限モデルにおいては、出生児の冠動脈平滑筋細胞における、SMA の発現量低下を認めた。また、早期娩出モデルにおいては、SMA 発現に関する量的な差異は認められなかったが、血管構成細胞に数的差を認めた。

P-11 食習慣の地域差が母乳中、脂肪酸含量に影響を与える

○山城 雄一郎¹, 神谷 鏡子², 神谷 仁², 石井 廣重³, 山田 恒世³, 北村 洋平⁴, 清水 隆司⁴

¹順天堂大学大学院・プロバイオティクス研究講座,²かみや母と子のクリニック,
³石井第一産婦人科クリニック,⁴森永乳業株式会社・栄養科学研究所

【目的】 母乳は乳児に最適な栄養であり、母乳育児は乳児のみならず母親にも即ち母児にとって極めて有益である。DOHaD 理論に基づくと、母親の妊娠前、妊娠中そして授乳中の栄養摂取が乳児期は元より、児が成長して成人期の肥満、メタボリック症候群 (Met. S) の発症リスクに影響を与える事が明らかになりつつある。一方、母乳中 macronutrients 含量の中で、脂質 (脂肪酸) が唯一、母親の食事摂取の影響を受ける。長鎖多価不飽和脂肪酸 (LCPUFA)、特に n-3 系の docosahexaenic acid (DHA, 22: 6n-3) は、乳幼児の脳の発達に重要な役割を果たすだけでなく、母乳中の DHA が近年、肥満、Met. S の抑制効果のある事が知られている。当研究は、地域の食習慣特に魚介類摂取が母乳中 LCPUFA 組成に影響を与えている仮説を立てて、かつその地域の小児及び成人の肥満度に関与している可能性を検討する目的で行った。

【方法】 正常分娩で健康児を出産した産後 1 ヶ月の健康な授乳中の女性 51 名 (25 名は魚介類摂取が全国一少ない県、他の 26 名は全国平均: 全国 22 位の県) から、搾乳で提供された母乳中の PUFA 濃度を分析した。

【結果】 n-3 系 LCPUFA の DHA および EPA (eicosapentaenic acid, 20: 5n-3) の母乳中濃度は、魚介類摂取の少ない群が全国平均群に比し、有意に低値を示した。しかし、ALA (α -linolenic acid, 18: 3n-3) と n-6 LCPUFA の AA (arachidonic acid, 20: 4n-6) は、両群間で差異は認められなかった。DHA/AA 比は魚介類摂取の少ない群で低値であった。なお、肥満率は魚介類摂取の少ない地域で全国平均値地域よりも高く、特に成人は肥満だけでなく 2 型糖尿病有病率も全国一であった。

【結論と見解】 地域の食習慣、特に魚介類摂取は母乳中の LCPUFA (DHA, EPA) 濃度に強く影響する事が明らかになり、その地域で発育した児の肥満とこれに伴う疾患のハイリスクとなる可能性が示唆された。従って、魚介類摂取の少ない地域および個人に対し、食事指導の強化が重要である。しかし、種々の理由で魚介類摂取が不十分な場合、DHA のサプリメントも考慮するべきである。

P-12 マウスモデルを用いた DOHaD 検証系の確立：仔の行動表現型、 遺伝子発現、ゲノムメチル化に関する網羅的解析

○古瀬 民生¹、幸田 尚²、三宅 邦夫³、平澤 孝枝³、串田 知子¹、山田 郁子¹、柏村 実生¹、金田 秀貴¹、小林 喜美男¹、石野 史敏²、久保田 健夫³、若菜 茂晴¹

¹理研 BRC・日本マウスクリニック、²東京医科歯科大学・難治疾患研究所・エピジェネティクス分野、³山梨大学・医学工学総合研究部・環境遺伝医学講座

我々は日本マウスクリニックにおいて高度に統制されたマウス生産飼育条件と網羅的な表現型解析プラットフォームにより、多くの遺伝子改変マウスにおける網羅的な表現型解析を行ってきた。このシステムを用いて、マウスの胎児期における栄養条件、特に低栄養が行動表現型に与える影響を、行動表現型解析プラットフォームと DNA メチル化の定量、脳組織解析などを用いて検討し、発達障害、精神疾患における DOHaD (Developmental Origins of Health and Disease、成人病胎生期発症) 仮説の検証を目指している。昨年度の本研究会においては次のような報告を行った。ICR マウス(母獣)と C57BL/6J マウス(仔獣)を用いて実験を行った結果、妊娠前の母獣の体重に関しては各群に有意な差は認められず、妊娠後に低タンパク食群(LP)、低タンパク食に葉酸を添加した群(LP+FA)で低下が見られ、妊娠前の血中タンパク質、血中脂質、血糖値などのパラメータに LP 群と通常食群との間に差がみられた。また、新生仔の体重に関しては LP 群において標準食群と比較して有意に低下しており、LP+FA 群は標準食と LP 群の中間的な値となった。新生仔の脳における遺伝子発現の変化に関して顕著な差は見られなかったが、成獣の脳の遺伝子発現には標準食-低タンパク食群で明瞭な差が見られた。離乳後の雄個体に関して行動表現型解析を行ったところ、低タンパク食で行動表現型の差異 (物体探索、社会探索行動の減少)が認められた。本年度においては、これまでの表現型解析に関して要約するとともに、行動異常を示した仔が成長後、脳においてどのような遺伝子発現パターンと、ゲノムメチル化パターンを示したかを、データベースを用いたパスウェイ解析等の遺伝子機能アノテーションによって得られた知見を報告する。

P-13 妊娠中の母親の食事グライセミック・インデックス (GI) および グライセミック・ロード (GL) と幼少期の子どもの体組成との関連： Southampton Women's Survey

○大久保 公美^{1,2}, Sarah R Crozier², Nicholas C Harvey², Keith M Godfrey², Hazel M Inskip², Cyrus Cooper², Siân M Robinson², SWS Study Group

¹国立保健医療科学院、²MRC Life course Epidemiology Unit, University of Southampton, UK

【背景】 妊娠中の母親の高血糖は、胎児の成長だけでなく、児の将来の肥満や慢性疾患の発症リスクに関連しており、妊娠中の血糖コントロールによりこれらのアウトカムが改善することが報告されている。母親の血糖値は、食事に含まれている炭水化物の種類に強く影響を受けるため、妊娠中に摂取される炭水化物の質および量が次世代の健康に及ぼす影響を明らかにすることは非常に重要である。また近年、次世代の健康状態に及ぼす影響の大きさや顕在化する疾病リスクは、妊娠期における母親の栄養の過不足が起るタイミングによって異なることが示唆されている。

【目的】 本研究では、食品中に含まれる炭水化物の血糖上昇能力 (質) を示す指標であるグライセミック・インデックス (GI: glycemic index) と炭水化物の質と量の両方を示すグライセミック・ロード (GL: glycemic load) に着目し、妊娠中の複数の時点 (前期・後期) における母親の食事 GI および GL と児の成長過程における体組成 (体脂肪量および除脂肪量) との関連について検討した。

【方法】 英国サウサンプトンに在住する 20-34 歳の非妊娠女性を対象としたコホート研究 (Southampton Women's Survey) 参加者 12,583 名のうち、妊娠が明らかになった女性とその生まれた児 906 組を本研究の解析対象とした。妊娠中の母親の食事 GI および GL は、妊娠 11 週、34 週時に収集した食物摂取頻度調査票から算出した。児の体組成は、出生時、4 歳時、6 歳時に二重エネルギー X 線吸収測定法により測定した。体脂肪量 (log 変換値) および除脂肪量は平均値 0、標準偏差 1 となるように標準化した。そして、妊娠各期の母親の食事 GI および GL と児の 3 時点における体脂肪量および除脂肪量とのそれぞれの関連を検討するために、重回帰分析を行った。

【結果】 種々の交絡要因を調整したところ、妊娠 11 週時の母親の食事 GI および GL は、4 歳時および 6 歳時の体脂肪量と有意な正の関連を示した (GI: 4 歳時の傾向性 $P=0.03$ 、6 歳時の傾向性 $P=0.02$ 、GL: 4 歳時の傾向性 $P<0.001$ 、6 歳時の傾向性 $P=0.007$)。一方、妊娠 34 週時の母親の食事 GI および GL は、この時期の体脂肪量と関連がみられなかった。なお、母親の食事 GI および GL と出生時の体脂肪量ならびに 3 時点における除脂肪量との関連は認められなかった。

【結論】 妊娠中の母親の食事 GI および GL が児の体脂肪量に及ぼす影響は、妊娠期間中の時期によって異なり、特に妊娠前期における母親の炭水化物の質と量が児の幼少期の肥満に関与している可能性が示唆された。

P-14 ベトナムにおける周産期ダイオキシン暴露の 5 歳時脳神経発達に与える影響

○小沢 京子¹、西条 旨子²、Tran Ngoc Nghi²、Pham The Tai²、西条寿夫¹

¹富山大学医薬学大学院・システム情動科学、²金沢医科大学・公衆衛生学

[背景] ベトナムのダイオキシン高濃度汚染地域（非汚染地域の 4 倍）に居住する母親から出生した小児の脳神経発達へのダイオキシン暴露の影響を明らかにすることを目的として、ベトナム共和国ダナン市の元米軍基地周辺地区（テンケー地区）に居住する母親の出生児 159 名を対象として生後 1 か月に母乳を採取し、その母乳中ダイオキシンを測定し、4 か月、1 歳、3 歳までの追跡調査を行ってきた。[目的] 今回、5 歳になった時点で、脳神経発達検査を行い、胎児期および出生後早期に暴露したダイオキシン暴露の幼児期の認知機能と運動機能への影響を明らかにすることを目的とした。[方法] 対象は、5 歳時の検診を受診した 121 名（追跡率 76%）認知機能検査はカウフマン KABC—II（英語版）を、運動機能検査は、ムーブメント M—ABC2（英語版）を用いて評価した。なお、KABC—II の中でも非言語指数：Non-verbal Index（Conceptual thinking, Face recognition, Triangles, Pattern reasoning, Hand movement の 5 つの下位尺度からなる）を算出し、解析に用いた。また、M-ABC2 は、器用さ：Manual Dexterity（Posting coins, Threading Beads, Drawing Trail からなる）、協調運動：Aim & Catching：A&C（Catching Beanbag, Throwing Beanbag からなる）、バランス：Balance（One-Leg Balance, Walking Heels raised, Jumping on mats からなる）の 3 つの指標からなり、各指標についてダイオキシン暴露指標との関連性を検討した。[結果] Non-verbal Index は男子で、4 塩化ダイオキシン（TCDD）や総ダイオキシン毒性指数と有意な負の相関を、交絡要因を調整しても示した。また、下位尺度の中では Hand movement がダイオキシン暴露指数と強い負の相関を示した。運動機能については、男子において、TCDD あるいは総ダイオキシン毒性指数が高い群で、バランスの得点が有意に低かった。[結論] 周産期ダイオキシン暴露は 5 歳時点でも脳神経発達に影響を及ぼしており、男子の認知機能やバランス機能が低下すると考えられた。

P-15 国際比較を目的とした DOHaD に関する認識についての質問票の 作成

○小山田 正人¹、Sarah Morgan²、Robyn Dixon³、Clare Wall⁴、Jacquie Bay⁵

¹藤女子大学・人間生活学研究科・食物栄養学専攻、²Liggins Institute, University of Auckland; Gravida: National Centre for Growth and Development, New Zealand、³School of Nursing, University of Auckland, New Zealand、⁴University of Auckland, New Zealand、⁵Liggins Institute, University of Auckland; Gravida: National Centre for Growth and Development, New Zealand、

(目的) DOHaD の現状は、広範なエビデンスが蓄積し、教育を含む介入を通じた non-communicable diseases (NCD) の予防対策の実施が強く求められている段階であり、昨年シンガポールで開催された 8th World Congress on DOHaD のタイトル「From Science to Policy and Action」は、それを表している。介入を通じた NCD の予防対策の実施に、DOHaD に関する認識、つまり科学的リテラシー (scientific literacy) は、欠く事のできないものであるが、現在まで DOHaD に関する認識についての報告は、非常に少ない。例えば、Gage ら (Am J Clin Nutr 2011;94 (suppl): 2018S-24S) のヨーロッパ 5 カ国 (イギリス/フィンランド/ドイツ/ハンガリー/スペイン) の初産婦に対するアンケート調査、Bay ら (J DOHaD 2012;3: 469-82) の、ニュージーランドの 11-14 歳の生徒とその親を対象にした学校を基盤とする教育介入前後の調査、遠藤と小山田 (J DOHaD 2013; 4, Suppl 2; S162) の日本人女子大学生を対象に Gage らの質問票を日本語訳して実施したアンケート調査があり、いずれも DOHaD に対する低い認識が報告されている。本研究でわれわれは、DOHaD に関する科学的リテラシーについて、以下の事項を検討し、それに基づいて、国際比較を目的とした DOHaD に関する認識についての質問票を作成した。(1) DOHaD に関する認識についての国際比較は重要か? (2) 重要であれば、調査対象を何にするか? (3) DOHaD に関する認識についての国際比較に、どのような質問票を用いるべきか? (結果) 日本での若年女性の高頻度のやせとニュージーランドでの思春期に始まる高頻度の肥満を典型例として、国際間には著しい差異が存在していることを考えると、DOHaD に関する認識についての国際比較は、教育を含む介入を通じた NCD の予防対策の実施に貴重な情報をもたらし、重要であるとの合意に達した。質問票については、一般大衆及び中学生とその親を対象にした一般用とヘルスプロフェッショナル用の 2 種類を英語で作成した。ポスター発表では、オリジナルの英語版及び日本語訳を公表しますので、ご意見やアドバイスをいただきたい。

P-16 仔マウスにおける胎児期～乳児期のディーゼル排ガス由来二次生成有機エアロゾル曝露が嗅覚に基づいた空間学習能力に及ぼす影響

○Tin-Tin Win Shwe¹、藤谷 雄二²、新田 裕史¹、平野 靖史郎²

¹国立環境研究所・環境健康研究センター、²国立環境研究所・環境リスク研究センター

【はじめに】 発達期における環境汚染物質曝露は、小児、あるいは次世代の健康に対する主な危険要因となる可能性があることが報告されている。これまでに、環境汚染物質の発達期曝露が成人の脳神経系、特に、学習行動に及ぼす影響に関しては一部報告されているが、仔マウスの学習行動への影響についてはまだ不明である。小児や次世代の健康を維持するためには早期検診による評価が必要である。成人の学習、および記憶機能を調べる評価法は多く開発されているが、仔マウスにおける影響を評価できる試験方法はまだ少ない。近年、ディーゼル排気(DE)からの一次粒子、あるいはガス成分が酸化することにより、二次生成有機エアロゾル secondary organic aerosol (SOA)が形成されることが報告されている。本研究では嗅覚に基づいた空間学習テストを用いて、学習能力に対する影響を早期検出できる仔マウスモデルを確立し、発達期における DE-SOA の影響を評価することを目的とした。

【方 法】 実験動物として妊娠 13 日の BALB/c マウスを日本クレア(株)より購入し、妊娠 14 日目から出生後 10 日目まで、全身吸入曝露チャンバーを用いたディーゼル排気(DE)、DE にオゾンを加えた DE-SOA、または除粒子(Gas)の曝露 (5 時間/日、5 日/週)を行った。出生後 11 日目に、ビデオ・トラッキング・システムを用いて、仔マウスの学習行動能力を観察した。仔マウスを用いて、空間学習能力を調べるための嗅覚に基づいた空間学習テストを、4 回のトレーニング過程の後に実際のテスト過程として実施した。最終試験 24 時間後に解剖を行い、麻酔下で嗅球を採取し、cAMP シグナル経路に関わる嗅覚の感覚ニューロンに存在するバイオマーカー(AC3、GOLF)の遺伝子、炎症性サイトカイン IL-1 beta、TNF-alpha、脳内炎症マーカーCOX2、免疫担当細胞ミクログリアマーカーIba1 などの発現変化をリアルタイム RT-PCR 方法で調べた。

【成 績】 学習行動の結果では、DE および DE-SOA を曝露された群は対照群と比べ、ターゲットまでの時間が長いことが認められた。嗅球における嗅覚の感覚ニューロンに存在し、情報伝達に重要な役割を果たしている AC3、GOLF、炎症性マーカーTNF-alpha、COX2 およびミクログリアのマーカーIba1 などの mRNA 発現量の増加が DE-SOA 群で見られた。【考 察】 まず、我々は仔マウスに利用可能な早期検診を調べられる空間学習テストを確立した。そのマウスモデルを用いて、大気中の汚染物質である DE-SOA の学習行動に及ぼす影響を調べた結果、胎児期～乳児期における DE-SOA 曝露は、嗅球の cAMP シグナル経路に関わる AC3、GOLF を介して嗅覚に基づいた空間学習に影響を及ぼすことが考えられる。さらに、DE-SOA が嗅球に炎症を誘導する可能性も考えられる。このような学習能力に影響を及ぼす DE-SOA 中の成分はまだ同定されていないが、有力候補である有機物等が、血液循環あるいは嗅神経を介して脳に入り、脳神経系に影響を引き起こす可能性が考えられる。このような影響を示す成分の同定およびその作用機序について、今後詳しく検討していく必要がある。

P-17 離乳期の低栄養による小腸糖質消化吸収関連遺伝子の食事に対する応答性の変化

○藤井 貴子¹、池田 美沙¹、本間 一江¹、望月 和樹²

静岡県立大学大学院・薬食生命科学総合学府・食品栄養科学専攻
山梨大学・生命環境学部・地域食物学科

【目的】ラットの離乳期には、食餌組成や形態の変化に伴い、身体の器官形成を促すホルモンが分泌され、小腸の分化・成熟が進み糖質消化吸収関連遺伝子の発現が増大する。近年では、成熟期の生活習慣病の発症には胎児期から乳幼児期の栄養状態が関連しているという報告があるが、離乳期の低栄養がその後の消化吸収機能に影響にを及ぼすかは明らかでない。そこで本研究では、ラットの離乳期における絶食による低栄養状態がその後のラットの小腸糖質消化吸収関連遺伝子の発現に与える影響を検討した。

【方法】18日齢のSD系雄ラットを2群に分け、一方は21日齢まで母親と飼育（対照群）し、もう一方は生後18日から21日までの3日間、絶食（離乳期絶食群）させ、空腸における二糖類水解酵素および糖輸送担体の mRNA 発現量をリアルタイム RT-PCR 法で測定した（実験1）。また、短期飼育と同様の手順で離乳期に3日間絶食させたラットを、さらに16週間、標準固形飼料を与えて飼育した時点で、各群をさらに2群に分け、一方には低脂肪・高糖質食を、もう一方には高脂肪・スクロース添加食を与え、14週間飼育した後、空腸における糖質消化吸収関連遺伝子の mRNA 量を測定した（実験2）。

【結果】

（実験1）離乳期における3日間の絶食はラットの体重を有意に低下させた。3日間の絶食後には、SI、SGLT1 および GLUT2 の mRNA 量は対照群と差は見られなかったが、GLUT5 の mRNA 量は対照群と比べて有意に増大していた。再摂食開始6日後では、離乳期絶食群の SI、SGLT1 および GLUT5 の mRNA 量は対照群より有意に低かった。

（実験2）成熟期に高脂肪食にて14週間飼育したラットでは、低脂肪食群と比較して、空腸における糖質消化吸収関連遺伝子の mRNA 量は低下していた。低脂肪食を摂取させた場合には、離乳期絶食群の SI や SGLT1 の mRNA 発現量は対照群と比べて高かった。

【考察】以上の結果より、離乳期の低栄養は、離乳直後の糖質消化吸収関連遺伝子の発現を低下させ、成長期の発育不良をもたらす可能性が示唆された。その一方で、離乳期の低栄養は、成熟期においては、小腸の糖質消化吸収関連遺伝子の発現を増大させることが示され、糖質の消化吸収の亢進に伴って、食後高血糖が起りやすい可能性が考えられた。

P-18 非妊時 BMI および妊娠中の体重増加量と出生体重に関する検討

○佐藤 雄一、本田 由佳、福田 小百合、竹中 俊文、池田 申之

産科婦人科館出張・佐藤病院

【背景】近年、本邦では思春期の早発化や未婚化・晩婚化の影響により高齢出産が増加し、少子化に拍車がかかると同時に、不妊治療患者が増加している。さらに出生体重はこの十数年間次第に減少し、この背景には、女性の妊娠前からのやせ体型の増加も理由の一つと考えられる。最近ではエピジェネティクスの研究が進み、胎児期の栄養状態が成育期、さらには成人期の健康に影響を受けるという DOHaD 仮説により、子宮内胎児の栄養状態の重要性が再認識されるようになってきている。今回我々は、胎児発育の視点から母体栄養状態を示す指標として妊娠前の体格、妊娠中の母体体重増加量と児体重との関係を調査した。

【方法】2011 年 1 月～2012 年 2 月まで、当院で正期産にて出産した 2614 例(母体年齢;31.4 ±4.7 歳、分娩週数;39.2 ± 1.3 週、初産婦 38.4%)を対象とした。妊娠前の体格は非妊時 BMI を用いて、やせ群(BMI<18.5)、標準群(18.5~25)、肥満群(BMI>25)の 3 群に分け、母体体重増加量・出生体重との関連を検討した。

【結果】1) 出生体重の平均は 2,997.7g ±414.3g であり、低出生体重の割合は 5.9%であった。2) 妊娠中の体重増加量は、やせ群 11.2 ±3.0kg、標準群 11.2kg ±3.5kg、肥満群 8.0 ±5.0kg であった。3) 出生体重の平均は、やせ群 2.992 ±345.6g、標準群 3045.0 ±371.9g、肥満群 3155.7 ±393.7g であり、非妊時 BMI が低いほど出生体重が低い傾向を示した。4) 出生体重は母体体重増加量($r = -0.20$, $p < 0.001$)、非妊時 BMI ($r = -0.20$, $p < 0.001$)と有意な正の相関を示した。

【結語】出生体重には妊娠中の栄養だけではなく、妊娠前の体格も影響していた。DOHaD 仮説の視点より、妊娠中の栄養指導や体重管理だけではなく、将来の妊娠を見据えた妊娠前からの栄養教育が必要と思われた。

P-19 胎生初期栄養変化が引き起こすマウス成体臓器遺伝子発現パターンの早期変動

○佐藤 憲子¹、須藤 カツ子²、村松 正明¹

¹東京医科歯科大学・難治疾患研究所、²東京医科大学・動物実験センター

胎生期の環境は生涯にわたる健康状態に影響を及ぼす。胎内低栄養によって誘導される生活習慣病のリスクは低栄養に曝露された時期に依存する。既報の疫学研究によると、胎生初期の低栄養曝露は胎生後期の曝露に比べて肥満、糖脂質代謝異常、心血管系疾患のリスクが高い。またコモンディジーズは一般に加齢に伴い発症し中年以降に病気としての形質が現れるが、血中の代謝物や代謝臓器の遺伝子発現パターンは実は病気と診断される以前から変化している。本研究では、従来あまり明確に問われていなかった胎内環境変化の曝露期間の重要性と意味、特に妊娠初期の曝露の効果を明らかにするために、妊娠前期のみに限定して母マウス(F0)に低タンパク質食を与え、F1成体臓器における遺伝子発現変化を解析した。また、胎内環境変化がもたらす終末期の不健康状態を解析するのではなく、高齢化していない8-9週令の成体マウス臓器に現れる早期の変化を捉えることを目的とした。F1マウスは自由摂食群、24時間飢餓群、24時間飢餓後24時間再摂食群の3群に分けて、肝臓からmRNAを調整し、マイクロアレイを用いて網羅的に遺伝子発現パターンを解析した。胎内栄養コントロール群と胎内低タンパク質群との間の遺伝子発現の差はSAM(Significance Analysis Microarray)法で解析した。その結果、FDR < 10%, p < 0.05, Fold change > 1.5を満たす遺伝子は自由摂食、飢餓、再摂食状態でそれぞれ0, 約200, 約60であり、胎生初期栄養変化が引き起こす遺伝子発現パターンの差は飢餓状態にすることにより検出できることがわかった。特に飢餓状態ではコントロール群に比べて胎内低タンパク質群が低い発現を示した遺伝子に、ストレス応答に関わる遺伝子や不飽和脂肪酸の合成に関わる酵素遺伝子が多いことがわかった。本来絶食に応答して上昇あるいは低下する遺伝子の制御が胎生初期栄養変化により損われる可能性が示唆された。

P-20 母胎間 LIF-ACTH-LIF シグナルリレーによる insulin-like growth factor を介した神経幹／前駆細胞の増殖作用

Maternal-fetal LIF-ACTH-LIF signal relay enhances the proliferation of rat fetal neural stem/progenitor cells via insulin-like growth factors.

○島田 ひろき¹、島村 英理子¹、塚田 剛史²、東海林 博樹³、東 伸明¹、
八田 稔久¹

¹金沢医科大学・医学部・解剖学、²金沢医科大学・医学部・脳神経外科学、³金沢医科大学・一般教育機構・生物学

Interleukin-6 ファミリーである白血病抑制因子(LIF)は、大脳皮質での神経発生に関わっていることが知られている。我々はこれまでに母体由来の LIF が胎盤の副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)の分泌を誘導し、この ACTH が胎児赤血球から再び LIF を誘導するという胎盤を介した母胎間の情報伝達リレーパスウェイを発見した。また、この母親の LIF/ACTH サージによって胎児脳室内に LIF サージが引起され、胎児脳で神経幹／前駆細胞(NSC)が増殖することを明らかにしてきた (Simamura ら, *Endocrinology* 2010, *Congenit Anom* 2011)。今回、この NSC の増殖にインスリン様成長因子(IGFs)が関わっていることが明らかとなったので報告する。妊娠 14.5 日のラット母体に LIF を投与し、4 時間後の胎仔背側大脳皮質の遺伝子発現を microarray で調べたところ、NSC の増殖因子である *Igf1* および *Igf2* の発現が増加していた。一方、主要な NSC 増殖因子とされている *Fgf2* に変化は見られなかった。また、胎仔脳脊髄液(CSF)中の IGF1, IGF2 蛋白量も対照群に比し増加していた。胎仔 CSF で IGF1, IGF2 濃度の生理的経時変化を調べたところ、両者とも LIF サージ(胎齢 14.5~15.5 日)の約 24 時間後にピークが現れた。この時期の大脳において背側皮質で IGF 受容体(IGF1R)が強く免疫染色された。さらに 14.5 日の胎仔脳室に LIF を投与したところ、4 時間後の大脳背側皮質中の *Igf1*, *Igf2* 発現が増加した。14.5 日の胎仔大脳背側皮質より NSC を単離し、microsphere を形成させ、FGF2 および LIF で処理したところ、各々単独で添加しても NSC への BrdU の取込みの有意な増加は見られなかったが、両者を同時に加えることで有意に増加した。この増加は IGF1R 阻害剤によって抑制された。また、FGF2 と LIF の同時添加によって、NSC の *Igf1*, *Igf2* の発現が増加した。以上の結果より、LIF/ACTH/LIF シグナルパスウェイによる NSC の増殖において LIF が IGFs を介して FGF2 の増殖作用を相乗的に促進していることが明らかとなった。

P-21 妊娠初期 HbA1c 値および空腹時血糖値と妊娠糖尿病発症との関連の検討 (TWC Study)

○谷内 洋子^{1,2,3}、田中 康弘³、西端 泉⁴、広瀬 歩美^{2,5}、児玉 暁²、曾根 博仁²

¹山梨学院大学・健康栄養学部、²新潟大学大学院・医歯学総合研究科・血液・内分泌・代謝内科、³田中ウイメンズクリニック、⁴川崎市立看護短期大学、⁵聖学院大学・人間福祉学部・児童学科

【目的】妊娠糖尿病 (GDM) は、母体の将来の糖尿病への進展のみならず、児の将来の生活習慣病発症リスクを上昇させることから、早期にハイリスク予備軍を発見し、GDM 予防対策を講じることは、次世代を見据えた生活習慣病予防の観点からも重要課題である。2型糖尿病発症予測においては、空腹時血糖値 (FPG) と HbA1c 検査を組み合わせることは有用であると報告されているが、GDM 発症予測において、その有用性については不明である。そこで本研究では、健常妊婦を対象に GDM 発症予測に FPG と HbA1c の 2 検査同時併用が有用かどうかを検討した。

【方法】都内産科クリニックを妊娠 12 週までに初診した血圧正常かつ糖尿病既往がない妊婦 612 名 (年齢 33.4 ± 3.8 歳、BMI 19.8 ± 2.1) を対象に、初診時 (妊娠週数 7.9 ± 2.0 週) に空腹時採血を実施した。また妊娠中期 (妊娠週数 27.9 ± 1.2 週) には 50 g 糖負荷試験 (GCT) を実施、負荷 1 時間後の血糖値が 140 mg/dl 以上の場合を GCT 陽性とし、GCT 陽性妊婦に対しては 75 g 糖負荷試験を実施、国際糖尿病・妊娠学会の基準により GDM の有無を診断した。初診時 HbA1c 値および空腹時血糖値と GDM 発症との関係をロジスティック回帰分析、ROC 解析により検討した。

【結果】26 名の妊婦が GDM を発症した。GDM の発症を目的変数とし、年齢、経産歴、初診時 BMI、初診时空腹時血糖値を説明変数としたロジスティック回帰分析の結果、初診時 HbA1c 値 0.1% 上昇毎のオッズ比 1.29 (CI; $1.08 - 1.55$) と、初診时空腹時血糖値 (OR 1.07 ($1.01 - 1.13$)) とは独立して有意な関連を認めた。また初診時 HbA1c が第 4 四分位群 ($\geq 5.3\%$) に含まれる妊婦は、第 3 四分位群以下 ($< 5.3\%$) の妊婦と比較して、オッズ比が 3.47 ($1.51 - 8.01$) と GDM 発症リスクが有意に増大した。

【総括】FPG および HbA1c 値の上昇がそれぞれ単独ならびに相乗的にも GDM 発症を予測する指標である可能性が示唆された。それぞれの指標における、GDM 発症予測能のトレードオフを考慮する必要があるが、妊娠初期の HbA1c と FPG を組合せることにより、どちらか単独でスクリーニングするよりも、GDM 発症予測能を高められる可能性が示唆された。

P-22 周産期ダイオキシン曝露による成熟後の神経内分泌ストレス応答機能異常

○ベナー 聖子¹、丁 雲潔¹、井下 太貴¹、掛山 正心²、遠山 千春¹

¹東京大学大学院・医学系研究科・健康環境医工学部門、²長崎大学大学院・医歯薬学総合研究科・神経機能学分野

生体の神経内分泌ストレス応答を司る大脳皮質 - 辺縁系 - 視床下部 - 下垂体 - 副腎皮質軸 (Cortico-limbic HPA 軸) の発達障害が成熟後の精神疾患様症状に関わるとの見解が、昨今注目を浴びている。周産期における有害化学物質への曝露は生体の発達環境に様々な毒性影響を及ぼすことがこれまでに明らかにされてきたが、神経内分泌ストレス反応系への影響評価は未だ十分ではない。我々は先行研究において、周産期に低用量ダイオキシン (2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin; TCDD) 曝露を受けたマウスが成熟後、精神疾患様表現型 (高次脳機能・社会性異常) を呈することを報告している。本研究では同条件曝露が生体の神経内分泌ストレス応答系の発達に及ぼす影響を生化学的・分子生物学的手法を用いて検討することを目的とした。妊娠 12.5 日目の C57BL/6 マウスに TCDD を 0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ もしくは 3.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の用量 (以下、TCDD 0.6, TCDD3.0 と表記) で単回経口投与し、雄産仔が成熟後にストレス負荷による血中コルチコステロン分泌反応を定量した。また、Cortico-limbic HPA 軸におけるストレス応答関連遺伝子の発現を定量解析した。拘束ストレス負荷、ならびに薬理的 HPA 軸刺激に対するコルチコステロン分泌パターンの解析から、周産期にダイオキシン曝露を受けたマウスにおける Cortico-limbic HPA 軸活性の亢進ならびに中枢フィードバック制御異常を生化学的解析により示した。これを支持する分子レベルでの変化として、ダイオキシン曝露群の海馬で Corticotropin releasing hormone 受容体 (CRHR-1) 発現低下をみとめた。HPA 軸の機能を調節することや、成人期における精神疾患の予測因子として知られている分子である。これらの現象はダイオキシンが体内に残留していない成体で確認されたため、周産期における一過性の曝露が Cortico-limbic HPA 軸の発達に長期的な影響を及ぼした可能性が示唆された。新生仔期の海馬においても CRHR-1 の低下、更に ACTH 受容体 (MC2R) の低下がみとめられ、Cortico-limbic HPA 軸中枢制御に関わる発達が破綻した可能性が示唆された。

P-23 東北メディカル・メガバンク事業 三世代コホート調査の進捗について

○目時 弘仁, 石黒 真美, 小原 拓, 佐藤 ゆき, 菊谷 昌浩, 栗山 進一,
寶澤 篤、大隅 典子、清元 秀泰、菅原 準一、鈴木 洋一、冨永 悌二、布施 昇
男、峯岸 直子、辻 一郎、呉 繁夫、八重樫 伸生、山本 雅之

東北大学・東北メディカル・メガバンク機構

【目的】東北メディカル・メガバンク事業における三世代コホート調査は、1)今後増加すると懸念する疾患、社会的要請の強い疾患を重点疾患として詳細な健康調査を実施して、住民への健康支援を行うこと、2)三世代の遺伝継承性に基づく遺伝・環境要因の両方を考慮した調査を行い、個別化予防・医療の実現に向けたより質の高い保健医療の基盤作りに貢献すること、3)収集後の試料・情報は、バイオバンクとして幅広い研究機関へ提供し、個別化予防・医療を最も効率的に実現するための研究を支える基盤を構築することを目的としている。

【方法】対象者は、宮城県に居住し出産予定日が2014年2月1日以降の妊婦とその子ども、子どもの同胞、子どもの父親、子どもの祖母・祖父、子どものその他の家族で、調査に参加同意した者である。ベースライン調査のリクルート期間は2013年7月から2017年3月までを予定している。目標対象者数は7万人の参加とする。協力医療機関を受診又は地域支援センターに来所した妊婦に十分な説明を実施した後、同意を得、採血・採尿、調査票への協力を依頼する。妊婦の家族に対しても同様に行う。地域支援センター受診者には当日採血・採尿、調査票に加え、骨密度、呼吸機能検査等の詳細な検査への協力を依頼している。参加同意者に対しては、循環器疾患・腎機能・糖代謝・胃がん・心理的指標等の結果を回付している。

【結果】2013年7月に宮城県南地区より調査を開始し、2013年9月20日には仙台市内の医療機関でも調査を開始した。2014年5月19日現在、妊婦3,244人、子どもの父親548人、子どもの祖父母309人、子どもの同胞565人が参加し、出生した子どもは684人になった。発表当日に詳細な結果を示す。

【結論】2013年7月から調査が開始され、順次対象地区・協力医療機関を拡大し、参加を募っている。今後、震災により増加すると懸念する疾患、社会的要請の強い疾患について評価し地域支援につなげ、三世代の遺伝継承性に基づく遺伝・環境要因の両方を考慮した調査を行い、個別化予防・医療の実現に向けた計画を実施する。東北メディカル・メガバンク事業では住民に分かりやすく説明し、コホートの精度を高く保つよう調査を実施する。

P-24 乳幼児期の体重増加と学童期のインスリン抵抗性との関係に関する系統的・探索的解析

○市川 剛¹、市川 純子¹、刈屋 桂¹、吉田 彩子¹、小山 さとみ¹、志村 直人¹、
西連地 利巳²、有阪 治¹

¹獨協医科大学・小児科、²獨協医科大学・公衆衛生学

【目的】出生後早期、乳児期、および adiposity rebound の始まる幼児期の体重増加が、将来の肥満やインスリン抵抗性の起点となり、代謝異常や2型糖尿病の発症リスクを高めるとされる。しかし、乳幼児期のいずれの時期の体重増加が将来のインスリン抵抗性に最も寄与するかはまだ議論の段階である。今回、出生から5歳までの期間を細分化し、さらに出生体重別に分けて、乳幼児期の体重増加と学童期のインスリン抵抗性との関係について、系統的・探索的な解析を行ったので報告する。

【方法】対象は出生から12歳まで追跡できた出生コホートの小児262名。出生時-4m、4-8m、4-12m、8-12m、1y6m-3y、3-5yの各年齢の体重増加度(ΔBW)と12歳時の肥満度、BMI、脂質、動脈硬化指数(AI)、HOMA-IR(空腹時採血)、血圧との相関を出生体重2500g未満(n=27)と2500-4000g(n=211)に分けて解析した。

【結果】(1)2500-4000gで出生した場合、男児において乳児期のΔBWと12y時の肥満度・BMI・血圧・AI・HOMA-IRの間には相関がなく、幼児期以降の1y6m-3yおよび3-5yの各期間のΔBWが、12y時の肥満度、IR・AI・血圧の増加と関連した(p<0.05)。一方で女兒においては、出生後4ヶ月間のΔBWは12y時のIR・AIの増加に関連していた。(2)出生体重が2500g未満の場合、乳児期のΔBWは、逆に、12y時のIRおよびAIの改善につながった。

【結語】小児のインスリン抵抗性形成が1歳6ヶ月～5歳の体重増加と関連していることが示されたことから、adiposity reboundに着目した体重増加児への介入は有用である。

P-25 妊娠中イベントの世代間継承についての検討 -糖代謝異常について-

○佐藤 志織¹、荒田 尚子¹、坂本 なほ子²、川崎 麻紀¹、三戸 麻子¹、
小川 浩平¹

¹国立成育医療研究センター・周産期・母性診療センター、²順天堂大学・医学部・公衆衛生学教室

【背景】母親の妊娠高血圧症候群の既往は娘の妊娠高血圧症候群の発症のリスクの一つとして知られており、女性の母親の妊娠歴を聴取することでハイリスク群を選定し有効な妊娠管理を行うことができる可能性がある。我々は母子健康手帳データを用いて 3 世代家族調査 (母・娘・娘の子) を行い、妊娠合併症の世代間 (母・娘) の継承について検討した。【目的】母の妊娠中の糖代謝異常の発症と娘の妊娠糖尿病 (gestational diabetes:GDM) 発症や妊娠前肥満に関連があるか検討する。

【方法】国立成育医療研究センターで 2003 年より進行中の出生コホート研究である成育コホート研究・母子コホート研究・多重コホート研究参加者と当院の合併症妊娠外来受診女性を対象とした。そのうち単胎出産で、かつ研究参加者 (娘) が出生した際の母の母子健康手帳が得られた女性を解析対象とした。母の妊娠・出産経過は母子健康手帳より収集し、娘の基本情報や妊娠経過は電子カルテより抽出した。母の妊娠中の糖代謝異常発症は、母子健康手帳の尿糖記載が (+) 以上を 1 回以上認めた場合と定義し、娘の GDM 発症や妊娠前肥満 (BMI25 以上) との関連を検討した。

【結果】成育コホート 308 組、母子コホート 973 組、多重コホート 27 組、当院の合併症外来 28 組、計 1336 組のうち欠損データを除いた 237 組を解析した。237 名の母のうち妊娠中の糖代謝異常発症 (I 群) は 16 名で、その娘のうち GDM 発症は 1 名 (6.3%)、妊娠前肥満は 3 名 (18.8%) であった。糖代謝正常の母 (N 群) は 221 名であり、その娘のうち GDM 発症は 5 名 (2.3%)、妊娠前肥満は 9 名 (4.1%) であった。この 2 群間で娘の GDM 発症については有意差を認めなかったが、娘の妊娠前肥満については有意に I 群で高頻度であった ($p=0.038$)。母の年齢、母の妊娠前 BMI、母の妊娠中の体重増加量、娘の出生体重で調節後の N 群を基準とした I 群の娘の妊娠前肥満に対するオッズ比は 4.36 (95%CI: 1.15-16.53) であり、母の妊娠中の糖代謝異常は娘の妊娠前肥満の有意なリスクであった。

【結語】母親の妊娠中の糖代謝異常発症は娘の妊娠前肥満のリスクになる。

P-26 エコチル調査・宮城ユニットセンターにおける妊婦の医薬品使用状況の評価 —宮城ユニットセンター薬剤詳細調査より—

○西郡 秀和^{1, 2}、小原 拓^{1, 3, 4}、目時 弘仁^{1, 2, 3}、石黒 真美^{1, 3}、
水野 聖士^{1, 2}、櫻井 香澄¹、岩間 憲之²、村井 ユリ子⁴、杉山 隆²、
菅原 準一^{2, 3}、眞野 成康⁴、栗山 進一^{1, 3, 5}、八重樫 伸生^{1, 2, 3}

¹東北大学大学院・医学系研究科・環境遺伝医学総合研究センター、²東北大学医学部・産科学婦人科学教室、³東北大学・東北メディカル・メガバンク機構、⁴東北大学・病院薬剤部、⁵東北大学・災害科学国際研究所

【背景・目的】環境省では、本邦における 10 万組の子どもたちとその両親に参加していただく大規模な出生コホート調査「子どもの健康と環境に関する全国調査(エコチル調査)」を平成 23 年 1 月より開始した。全国 15 ユニットセンターで調査が実施されており、胎児期から生後 13 歳まで、子どもの発達を定期的に調査するプロジェクトである。宮城ユニットセンターでは、独自の追加調査として、平成 23 年 6 月から「妊娠中の服薬と児の発達障害との関連」を検討するための薬剤詳細調査を実施している。

【方法】追加調査の協力を得られた対象者について、妊娠初期および妊娠中期から後期における医療用医薬品の使用状況を評価した。

【結果】宮城ユニットセンターでは、平成 26 年 5 月現在で、9,286 名の妊婦がエコチル調査に参加し、本研究課題で実施している薬剤詳細調査に関しては、6,388 名に対して調査の説明を実施し、3,800 名が同意している。データ入力を終えている対象者において、薬剤使用状況を集計した結果、妊娠初期(2,464 名)に最も多く使用されている薬剤は市販されている解熱・鎮痛・感冒薬(1,478 剤)であり、次いで、病院で処方された解熱・鎮痛・感冒薬(1,130 剤)が多く使用されていた。また、妊娠中期から後期(2,380 名)にかけて最も多く使用されていた薬剤は葉酸(589 剤)であり、次いで、子宮収縮抑制薬(ウテメリンなど)(571 剤)が多く使用されていた。

【結論・展望】エコチル調査の追加調査として妊娠中の薬剤使用状況に関する詳細調査を順調に継続している。現在、収集された薬剤使用に関する情報の電子化、および出生児の奇形など子どもの発達障害に関する情報の収集を行っている。本研究によって、妊婦における薬剤疫学研究のためのコホートが構築された。

P-27 本邦母体のビタミン D 充足状況と幼児期までの児への影響

○山本 晶子、内田 登、高橋 千恵、菅原 大輔、田中 裕之、田中 康子、中尾 佳奈子、吉田 朋子、内木 康博、堀川 玲子

国立成育医療研究センター・内分泌代謝科

【はじめに】母体血のビタミン D 欠乏が臍帯血のビタミン D 欠乏を招くことが知られている。最近ではビタミン D の骨外作用も数多く報告されており、出生後の児への影響が懸念されている。

【目的】母体のビタミン D の充足状況と、臍帯血、1 歳児血及び 3 歳児血のデータを比較し、その影響を解析する。

【方法】2010 年 12 月～2013 年 4 月までに当院母子コホートに参加し、妊娠中期（妊娠 16 週～27 週）母体血及び臍帯血、1 歳児血のデータが確認できた 236 組の母子を対象とした。血中ビタミン D 値の推移と影響因子、IGF-I、レプチン等の生化学所見との関連性を母子間、及び児において前方視的に検討した。また、少数ではあるが 3 歳児のデータを得られた症例に関してはその関連性をさらに検討した。

【結果】妊娠中期母体血、臍帯血、1 歳児血 25OHD の中央値（範囲）はそれぞれ 18.65 (8.3-39.8) ng/ml、12.05 (4.1-28) ng/ml、23.5 (8.0-52.3) ng/ml であった。臍帯血 25OHD は妊娠中期母体血と正の相関があり ($r=0.44$, $p<0.001$)、1 歳児血 25OHD とも正の相関を示した ($r=0.20$, $p=0.002$)。また母体の耐糖能異常の有無で臍帯血 25OHD 中央値に差は認めなかった (11.85、12.1ng/ml)。臍帯血 25OHD を 2 群 (≤ 10 ng/ml、 >10 ng/ml) に分け、質問紙をもとに頸定とお座りの時期（平均）を比較したところ ($n=183$)、 >10 ng/ml 群で僅かに早かったが有意な差は認めなかった（頸定 3.4、3.3 ヶ月、お座り 6.9、6.5 ヶ月）。また、1 歳児血 25OHD に影響を与える要因として日光浴時間 ($n=221$)、乳児期栄養 ($n=224$)、離乳食の問題 ($n=211$) に関して検討した。日光浴時間が 30 分未満 ($n=22$) の 25OHD 中央値は 30 分以上 2 時間未満 ($n=80$)、2 時間以上 ($n=119$) と比較し低値であった (19.95、23.65、24.4ng/ml、 $p=0.0692$)。また、乳児期栄養では母乳 ($n=124$) の 25OHD 中央値がミルク ($n=44$) や混合 ($n=55$) に対して有意に低値であった (19.25、26.2、27.8ng/ml、 $p<0.001$)。離乳食の問題の有無では 25OHD に明らかな差は認めなかった。1 歳児血 25OHD と代謝因子との間で有意な相関は認めなかった。また少数ながら同対象で 3 歳児血を得られた症例 ($n=42$) に関して 25OHD 値を検討したところ、臍帯血 25OHD、1 歳児 25OHD と弱いながらも相関を認めた。

【結論】母体 25OHD 欠乏の影響は 3 歳児の時点においても影響があった。ただし相関関係は弱く、その影響は出生後の環境要因により改善していく可能性が高い。

P-28 新規行動解析システムによるマウス集団飼育環境下における他者との関係形成の解析

○宇治田 和佳¹、遠藤 のぞみ¹、遠山 千春¹、掛山 正心²

¹東京大学大学院・医学系研究科・健康環境医工学部門、²長崎大学大学院・医歯薬学総合研究科・神経機能学分野

近年、我が国における精神疾患による患者数の増加が報告されているが（H23 厚生労働省調べ）、その背景として、妊娠中の過度なダイエット、ネグレクトやいじめなど、胎内環境や養育環境の変化が指摘されている。しかし、様々な生育環境の変化と精神疾患発症への影響との関係はほとんど解明されていない。様々な観点から検討が必要であるが、我々は齧歯類を用いて、ヒトにおける社会性異常を的確に評価し得る方法論の開発を試みている。この研究では、我々は独自の画像解析技術により個体識別が可能な行動解析システムを開発した。この行動解析システムでは同時に各マウスのXY座標を毎秒算出でき、数週間にわたる自動記録が可能となった。次に、既存の社会性行動試験で異常が報告されている個別飼育モデル(Fone & Porkess, 2008)を用いて、この行動解析システムの有効性を検証することにした。C57BL/6マウスの雄の仔を4週齢時に離乳させ、集団飼育群(GR)と個別飼育群(IR)に分けた。成育後に、GRの各ケージから、腹が異なり互いに未知のマウス4匹を観察用ケージに同居させた。同様にIRも4匹同居させた。各個体のXY座標から個体間距離を算出し、時間と共にどう変化するか解析した。GRは試験開始後から数時間以内に一カ所に寄り添って寝る。これに対してIRは一緒に寄り添うようになるまでに試験開始から平均30時間程度を必要とした。またGR2匹とIR2匹を混ぜて同居させると、GR同士はすぐに寄り添う。そこにIRが後から加わり、寄り添うまでには多くの時間を要した。これらの結果から、生育環境は個体の性質に影響を与えるといえる。さらにマウスが集団内で未知の他者と新たな関係を築く過程には、各個体の持つ性質に加えて、相手の持つ性質も影響することが考えられる。また、この行動解析システムは、1-2匹における社会性の検討というこれまでの方法とは異なり、集団という複雑な社会的環境下での行動評価を解析するうえで有効な手法となることが示唆された。今後、胎児期・授乳期での環境が他者との関係性など社会性に及ぼす影響について、この行動解析システムの応用可能性を検討する予定である。

P-29 X 染色体不活性化機構を指標とした脳神経系へ及ぼすベンゾ[a]ピレン胎仔期曝露の影響解析

○熊本 隆之、高柳 直紀、小峯 康孝、押尾 茂

奥羽大学・薬学部

【目的】X 染色体不活性化は女性の二つある X 染色体の片方を胎生期に不活性化させる機構である。不活性化は Xist 遺伝子がエピジェネティカルな機構により単独で X 連鎖遺伝子の発現を制御するが、X 連鎖遺伝子は量的に多く、特に脳神経疾患や男性生殖発達異常の原因遺伝子を多く有することから、胎生期における化学物質環境の成長後影響に作用することが予見される。これまでに発表者らはディーゼル排ガスの胎仔期マウスへの曝露が Xist とそのアンチセンスである Tsix を曝露濃度依存的に上昇させること (Kumamoto, JToxSci, 2013)、ビスフェノール A 胎仔期曝露が Xist の減少、Tsix の上昇とともに X 連鎖精神遅滞など脳神経発達に重要な X 連鎖遺伝子群の発現を減少させることを見出している (Kumamoto, JToxSci, 2013)。今回、中枢神経毒性や学習・認知発達影響が報告されているベンゾ[a]ピレン (BaP) の胎仔期曝露を実施、X 染色体不活性化因子および X 連鎖性脳神経発達関連遺伝子の発現変動を中心に解析した。

【方法】ICR 系妊娠マウスに、20 および 80、320 mg/kg の BaP を妊娠 7 から 15 日目まで 1 日おきに胃内強制経口投与した。溶媒はコーンオイルとした。その雌性出生仔を 4 および 11、46 日齢に解剖に供し、大脳部を摘出、リアルタイム PCR 法により遺伝子発現変動を検討した。検討遺伝子は X 染色体不活性化因子として Xist および Tsix、X 連鎖性脳神経発達関連遺伝子として Fmr1 および Gdi1、Nlgn3、Ophn1、Pak3、AR、エピジェネティクス関連遺伝子として Dnmt1 とした。統計処理は Dunnett 法による多重検定を行った。

【結果】4 日齢においては Xist および Nlgn3、AR の減少、11 日齢においては Xist および AR の減少が認められた。46 日齢においては Xist に変化が認められなかったが、Tsix の減少とともに、Fmr1、Pak3、Gdi1 の上昇が認められた。なお、46 日齢においては、体重および大脳重量の有意な低下が認められた。

【考察】Xist の減少または Tsix の上昇は X 連鎖遺伝子を減少方向に、Xist の上昇または Tsix の減少は X 連鎖遺伝子を上昇方向に変動させており、X 染色体不活性化因子の変動の方向性が X 連鎖遺伝子の変動を決定づける可能性が示唆された。しかし、本曝露においては X 連鎖遺伝子の変化は均等ではなく、従来報告されている BaP 投与による脳発達影響との関連性については不明であった。なお、雄では Xist の減少とともに X 連鎖性の雄性生殖発達に重要な遺伝子群がすべて減少する結果を得ており、胎生期環境の成長後影響を統合的に解釈するためにも、より詳細かつ包括的な解析が必要であると考えられる。

P-30 父母の出生体重と子供の出生体重の相関について

○田尻下 怜子^{1, 2}、瀧本 秀美³、松原 舞²、金子 均²、久保田 俊郎¹

¹東京医科歯科大学・生殖機能協関学、²日産厚生会玉川病院・産婦人科、³国立健康・栄養研究所

【目的】 出生体重が小さいことは成人後の心血管性疾患や糖尿病のリスクとなること、また出生体重が過大なことは肥満や癌のリスクとなることが、疫学研究より報告されている。母の妊娠前 BMI や妊娠中の体重増加量が児の出生体重と関連することは知られているが、このほかの要因として、父母の出生体重や父の BMI が児の出生体重に与える影響を検討した。

【方法】 都内の某病院で妊婦健診を受ける妊婦を対象に、本人と夫の出生体重を 2000g 未満(1), 2000-2499g(2), 2500-2999g(3), 3000-3499g(4), 3500-3999g(5), 4000g 以上(6) の 6 群に分けて聞き取り調査をした。また、夫の現在の体格についても調査した。これらのデータと妊娠前の体格および妊娠中の体重増加量および分娩時の年齢、分娩週数について、児の出生体重との相関を検討した。夫の出生体重が不明であった 8 名、妊娠糖尿病あるいは妊娠高血圧症候群を合併した 32 名を除外し、379 名のデータを解析した。統計学的解析は $p < 0.05$ を有意とした。

【成績】 母の平均分娩時年齢 33.4 歳、平均妊娠前 BMI 20.0kg/m²、初産割合 47%、帝王切開割合 15%、平均分娩週数 39.4 週、平均の妊娠中の体重増加量は 10.5kg、男児割合 52% であった。児の平均出生体重は 3070g であった。児の出生体重を父母と同様に 6 群にあてはめると平均が 3.64 であり、父 (平均 3.97) および母 (同 3.79) と比べて有意に小さかった。児の出生体重と有意な相関関係を認めたものとして、分娩週数 (相関係数 $r=0.453$)、母の妊娠前 BMI ($r=0.121$)、妊娠中の体重増加量 ($r=0.283$)、父の出生体重 ($r=0.211$)、母の出生体重 ($r=0.213$) であった。母の分娩時年齢や父の BMI は相関関係を認めなかった。児の出生体重を従属変数、母の妊娠前 BMI と妊娠中の体重増加量および父母の出生体重を独立変数として、分娩週数と児の性別で調整した重回帰分析を行ったところ、調整済み R² 乗値 : 0.318、標準偏回帰係数は母の妊娠前 BMI : 0.085、妊娠中の体重増加量 : 0.191、父の出生体重 : 0.191、母の出生体重 : 0.176 であった。

【考察】 父母の出生体重は児の出生体重と正の相関を認め、妊娠中の体重増加量とほぼ同程度の相関の強さであった。

P-31 血中 PCB 濃度と食事調査 (FFQ) の関連性について

○大竹 正枝¹、渡邊 応宏¹、花里 真道¹、中岡 宏子¹、松野 義晴¹、
戸高 恵美子¹、森 千里^{1,2}

¹千葉大学・予防医学センター、²千葉大学院・医学研究院・環境生命医学

【はじめに】近年、PCB 曝露によるヒトへの健康に及ぼす影響が懸念されている (Mori et al, 2002, 2011; 岸ら, 2005)。とくに妊婦においては、胎盤を通して胎児へ PCB が移行することが分かり (榎本ら, 2006)、胎児の発育および神経系発達への関連性が示唆されている (T. I. Halldorsson et al, 2008)。そのため、欧州やアジア各国でコホート調査が行われ、日本でも 2011 年から環境省が「子どもの健康と環境に関する全国調査 (通称: エコチル調査)」を実施し、化学物質曝露が子どもの健康に及ぼす影響を究明する取組が行われている。ところで、PCB 曝露評価には、血液生化学検査データがバイオマーカーとなっている。しかし、PCB 曝露は食事経路でヒトの体内に入ってくるため、食事調査 (以下 FFQ) から PCB 曝露評価が可能であれば、FFQ は簡便な一つの指標となる。そこで、FFQ による魚介類の摂取頻度と血中 PCB 濃度との間の関係について検討し、若干の知見を得たので報告する。

【方法】(1)対象者 本研究は、2011 年 2 月から 2012 年 8 月までのエコチル調査の千葉地域でリクルートした母親 559 人と父親 48 人を対象とした。リクルート時には、全員にインフォームドコンセントを行い、同意を取得した。(2)食事調査 (FFQ) FFQ 回答率が 60% 未満および魚摂取頻度 0.63 (=月 1 回未満) の対象者を除外し、母親 522 人と父親 44 人を対象に解析を行った。(3)血中 PCB 濃度 ヒト残余生体試料 (M-T1 血清) を分析用試料とし、パックドカラム GC/ECD 法により全血中の PCB 濃度を測定した。

【結果および考察】(1) 父親の平均年齢は 32.9 ± 6.5 歳 (21 歳~50 歳)、母親の平均年齢は 30.6 ± 5.1 歳 (17 歳~43 歳) だった。父親・母親ともに年齢の増加に伴い、血中 PCB 濃度が高まる傾向が分かった。(2) 血中 PCB 濃度と食事調査 (FFQ) 父親の魚摂取頻度により 2 つの群に分けると、摂取頻度が多いと摂取量が多く、血中 PCB 濃度が高い傾向となった。同様に母親においても、摂取頻度が多いと血中 PCB 濃度が高い傾向が見られた。

【まとめ】以上、父親の魚摂取頻度と血中 PCB 濃度との間の関係について検討した結果、FFQ の摂取頻度が多いと摂取量が多く、血中 PCB 濃度が高い傾向にあることが分かった。母親においても魚摂取頻度と血中 PCB 濃度とに関連が見いだせた。

P-32 東日本大震災における災害時の胎内環境が次世代に遺す要因

○吉田 穂波¹、菅原 準一²、新井 隆成³、中尾 博之⁴、春名 めぐみ⁵

¹国立保健医療科学院・生涯健康研究部、²東北メディカル・メガバンク機構・母児医科学分野、³恵寿総合病院・家族みんなの医療センター、⁴東京大学附属病院・災害医療マネジメント部、⁵東京大学医学部大学院・医学系研究科・健康科学・看護学専攻・母性看護学・助産学分野

現在まで、海外では妊婦は強いストレスのかかる環境下において異常症状や胎児に対する強い不安を呈することが多いということ、非常時には5歳未満の子供の死亡率や罹患率が他の年齢層に比べて通常時の20倍以上になること、災害や紛争が起こったとき、妊産婦の致死率は西欧諸国の200倍になること、新生児死亡率、低出生体重児の率も平時の2倍以上になること、そしてその原因は、災害や紛争によるストレスによるものより、むしろ産婦人科的医療へのアクセスの悪さによるものと言うことが分かっています。現に、もともと産婦人科的医療資源が乏しい国では、避難所で産婦人科的支援を行うことにより却って低出生体重児や早産の率が下がる例が散見されており、乳児は被災地において特にリスク下に置かれること、災害時には母子にとって安心して過ごせる場所と安全で十分な食糧と飲料水が確保されにくいということが知られてきました。今回、2011年3月11日に起こった東日本大震災の被害を受けた東北地方では、もともと診療所での分娩率が半数前後と高く、特に宮城県は診療所の7割が分娩対応中止となりました。被災地の医療施設は保健師と連携して妊産婦のプレホスピタルの状況を把握しようと努めていましたが、市町村によっては母子保健担当保健師たちも役所内の業務や避難所の衛生管理に追われて母子保健業務を優先的に行えなかったため、末端の保健所や妊産婦さんの状況把握は困難を極めました。その後、被災地における疫学調査から、妊産婦における震災の影響を明らかにし、次世代への教訓とするための研究班が立ち上がりました。演者が研究代表者を務める平成26年度厚生労働科学研究費（健康安全・危機管理対策総合研究事業）「妊産婦・乳幼児を中心とした災害時要援護者の福祉避難所運営を含めた地域連携防災システム開発に関する研究（若手-016）」で明らかになった知見を踏まえ、次の災害に備え、地域の実情に合わせた母子保健システムの危機管理や母子に特化した災害対応システムの在り方について提言を行います。

P-33 妊娠マウスにおける葉酸過剰が新生児に及ぼす影響

○金高 有里¹、曾場 滉也¹、丸尾 侑美佳¹、和田 亘弘²、Randeep Rakwal³、
柴藤 淳子²、小川 哲郎²、塩田 清二²

¹酪農学園大学・農食環境学群・食と健康学類・管理栄養士コース・給食経営管理学的研究室、²昭和大学・医学部・第一解剖学教室、³筑波大学大学院・生命環境科学研究科

【背景及び目的】

葉酸は、妊娠時に摂取することにより、胎児の無脳症や神経管閉鎖障害の罹患リスクを減少させることが報告されている。そこで無脳症などの予防のために、厚生労働省から発表されている [日本人の食事摂取基準 2010] において、非妊娠時の葉酸の推奨量に加えて妊娠時の付加量が定められ、一日 400 μ g 人工性葉酸の摂取が望ましいとされている。葉酸には食品性と人工性の 2 種類があるが、近年、ヒトにおいて妊娠期における人工性葉酸の過剰摂取により、母の大腸がんのリスクや、小児期の気管支喘息のリスクが増加することなどが報告されている。これまで、マウスにおいて妊娠期の葉酸の過剰摂取が仔の胎生期、新生児期に及ぼす影響について組織学的に検討を行った報告は少ない。そこで、我々はこれまでに、妊娠期の葉酸過剰摂取が及ぼす影響について、胎生期の肝臓や膵臓などの末梢臓器を対象に検討を行ってきた。胎生 18 日目における [Ki67] の検討を行った結果、葉酸過剰のマウスの肝臓において細胞増殖の増加がみられ、出生前にキャッチアップが起こっている可能性が示唆された。本研究では、胎生期の葉酸過剰が細胞増殖のその後の変化に及ぼす影響を検討することを目的として胎生期、新生児期の肝臓を用いて Ki67 染色を行った。

【方法】

C57BL/6J マウスを用い、交配により膈栓が見られた日を妊娠 0 日目とし、コントロール食 (2mg/kg) (以下 CN 群)、葉酸過剰食 (40mg/kg) (以下 FA 群) を給餌し、自然分娩させた。出生後 8 日目と 22 日目に新生児を解剖し、凍結切片を作製した。

抗 Ki-67 抗体を用いて、CN 群と比較し FA 群の肝臓において免疫組織学的に変化が見られるか検討を行った。

【結果】

CN、FA 両群における胎児期の組織像とも比較して、新生児期で観察される細胞増殖の変化について考察する。

P-34 妊婦の妊娠期体重増加量と胎盤エピゲノム変化

○河合 智子¹、安部 晃生¹、嘉村 浩美¹、山田 崇弘²、赤石 理奈²、水上 尚典²、
中林 一彦¹、秦 健一郎¹

¹国立成育医療研究センター研究所・周産期病態研究部、²北海道大学・医学部・産婦人科

【目的と背景】妊娠期をはじめ授乳期の、胎児ならびに新生児の環境が成人期の疾患の素因として大きく影響しているという概念は、Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) 学説として認知されており、モデル動物においてもその機構が徐々に解明されてきている。今回我々は、新生児出生体重のみではなく、妊婦の体重変化（≒子宮内環境）に着目し、ヒト胎盤のエピゲノム変化を明らかにすることを目的とした。

【方法】合併症を伴わない胎児発育不全例(FGR) ; 14 例と正常体重出生児 (Normal) ; 19 例の産後胎盤の絨毛組織を用いた。上記の 2 群をさらに、妊娠全期間の母体体重の変化を指標に 3 群にわけ、計 6 群を設けた。厚生労働省の示す妊娠全期間を通しての推奨体重増加量の値より、7 kg から 12 kg の体重増加を適正群、7kg 未満の増加を不足群、12kg より多い増加を超過群とした。各絨毛組織より抽出した DNA は、illumina 社、Infinium HumanMethylation450 BeadChip を用いて、ゲノム網羅的に DNA メチル化解析を行った。

【結果】群間検定を行った結果、FGR vs Normal 間の 2 群でも、母体体重の変化を加味した 6 群でも、群間で共通して変化するメチル化サイトは検出されなかった。ところが、各サンプルに含まれるメチル化値の外れ値の数を比較したところ、Normal 適正群とそれ以外の 5 群で有意な差が認められた。

【結論】正常体重出生児であっても、妊娠全期間の母体体重変化が適正範囲を外れると、胎盤エピゲノムに揺らぎが生じやすくなり、外れ値を示す頻度が高くなることを認めた。また、胎児発育不全例では、母体体重増加が適正であっても、正常出生体重の適正群に比べて、胎盤エピゲノム制御が揺らぎやすくなっていることを確認した。胎盤のエピジェネティック変化が、新生児にも遺残し、成人期の疾患発症に関与しているのか、今後更なる検討が必要である。

P-35 レセプトデータに基づく妊娠中の医薬品使用と児の先天奇形との関連 に関する検討

○小原 拓¹、西郡 秀和²、目時 弘仁³、眞野 成康⁴、八重樫 伸生²、
栗山 進一⁵

¹東北大学・東北メディカル・メガバンク機構・予防医学・疫学部門、²東北大学・医学部・産科学婦人科学教室、³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、⁴東北大学・病院薬剤部、⁵東北大学・災害科学国際研究所・災害公衆衛生学分野

【目的】本邦の医薬品の安全対策としては、医療機関からの自発報告に基づく副作用報告制度があるが、安全対策としては不十分である。特に、妊婦においては、介入試験が困難であり、妊娠期間中の医薬品使用の安全性評価方法の構築は急務である。本研究の目的は、妊婦における医薬品使用の安全性に関して、レセプトを用いた薬剤疫学研究の実施可能性について検討することである。

【方法】株式会社日本医療データセンターの有するレセプトデータ等のうち、2005 年 1 月 1 日から 2011 年 12 月 31 日までのレセプトデータおよび、健康保険組合が有する保険資格情報・世帯情報を元に、上記の期間に妊娠期間が納まる正期産妊婦 15,115 名(平均年齢 31.5 ± 4.4 歳:17.1-50.1 歳)および出生後 1 年の間に付与された傷病名の評価が可能な児 24,708 名(男児 12818 名、女児 11890 名)を同定した。その上で、各妊娠期間(初期・中期・後期 36 週まで)の医薬品処方および産後一年間に付与された児の先天奇形に関する傷病名を抽出・集計した。医薬品の集計には WHO-ATC 分類を使用した。傷病名の集計には ICD-10 分類を使用し、国際先天異常調査研究機構において集計されている先天奇形に関する傷病名(疑い病名は除く)の 10,000 名当たりの人数を算出した。

【結果】妊娠 36 週までに最も多く処方されていた WHO-ATC 分類の解剖学的部位に基づいた分類は、妊娠初期は‘消化管と代謝作用’の医薬品(40.5%)、妊娠中期は‘血液と造血器官’の医薬品(30.5%)、妊娠後期は‘血液と造血器官’の医薬品(20.2%)であった。医薬品の一般名に基づく集計の結果、妊娠初期・中期・後期(36 週まで)に最も多く処方されていた医薬品はいずれの期間においてもクエン酸第一鉄ナトリウム(15.4%・15.0%・5.2%)であり、次いで、それぞれ初期は‘他の治療製剤(漢方製剤)’(14.5%)、妊娠中期は、ブドウ糖(12.2%)、妊娠後期(36 週まで)リトドリン(4.5%)であった。最も多く認められた先天奇形に関する傷病名は多指症(13.4 名/万)であり、次いで、口唇裂(12.1 名/万)、口唇裂のない口蓋裂(8.5 名/万)、二分脊椎症(6.9 名/万)の順であった。

【結論】本研究の結果、レセプトデータに基づく妊娠中の医薬品使用と児の先天奇形との関連に関する検討の実施可能性が明らかとなった。

P-36 妊娠中イベントの世代間継承についての検討

-妊娠高血圧症候群について-

○三戸 麻子¹、荒田 尚子¹、坂本 なほ子⁴、川崎 麻紀¹、佐藤 志織¹、
小川 浩平¹、堀川 玲子²、村島 温子¹、大矢 幸弘³、左合 治彦¹

¹国立成育医療研究センター・周産期・母性診療センター、²同・生体防御系内科部内分泌・代謝科、³同・生体防御系アレルギー科、⁴順天堂大学・医学部・公衆衛生学教室

【背景】母の妊娠高血圧症候群(Pregnancy induced hypertension: PIH)の既往は、娘における PIH 発症のリスクファクターであることが知られているが、日本人における報告は少ない。我々は妊婦または産後の女性自身の出生時の母子健康手帳データを用いて 3 世代家族(母・娘・娘の子)調査を行うことにより、妊娠合併症の世代間(母・娘)の継承について検討した。

【目的】親子間(母・娘)で妊娠合併症、とくに PIH 発症の関連について検討する。

【方法】国立成育医療研究センターで 2003 年より進行中の出生コホート研究である成育コホート研究・母子コホート研究・多重コホート研究参加者と当院の合併症妊娠外来受診女性を対象とした。そのうち単胎出産で、かつ研究参加者(娘)が出生した際の母の母子健康手帳が得られた女性を解析対象とした。母子健康手帳から得られる母の妊娠・出産経過と研究参加者である娘の妊娠・出産経過を比較検討した。母の PIH 発症は母子健康手帳の血圧値記載で収縮期血圧 140mmHg 以上または拡張期血圧 90mmHg 以上を 1 回以上認めた場合と定義した。娘の基本情報や妊娠・分娩経過は電子カルテより抽出した。

【結果】成育コホート 308 組、母子コホート 973 組、多重コホート 27 組、当院の合併症外来 28 組、計 1336 組のうち欠損データを除いた 1282 組を解析した。1282 名の母のうち PIH 発症は 303 名で、その娘のうち 19 名(6.3%)が PIH を発症していた。正常血圧妊娠の母 979 名の娘のうち PIH 発症は 29 名(3.0%)であった。母の PIH 発症の娘の PIH 発症に対するオッズ比は粗オッズ比で 2.2 (95%CI: 1.2-4.0)と明らかなリスク因子であることが明らかとなったが、娘の妊娠前年齢と BMI で調整後、リスクは消失した。

【結語】PIH は世代間で継承されていることが日本人においても明らかとなったが、PIH 発症においては本人の妊娠前情報(年齢・BMI)の関与がより強いことが示唆された。

P-37 母体免疫活性化は大脳皮質形成に働く母胎間LIF/ACTH/LIFシグナルリレーを抑制する

○塚田 剛史¹、島田 ひろき²、島村 英理子²、東 伸明²、赤井 卓也¹、飯塚 秀明¹、
八田 稔久²

¹金沢医科大学・脳神経外科、²金沢医科大学・解剖学

母体ウイルス感染は、児の自閉症や統合失調症発症の危険因子と報告されてきた。最近の齧歯類での研究で、直接の胎児ウイルス感染ではなく、母体感染によって母体免疫活性が生じることで母体中に IL-6 が誘導され、この IL-6 が胎児脳形成に影響を与えることが想定されている。しかし、IL-6 による脳形成障害のメカニズムは明らかではない。近年、我々は、ラットで胎盤を介した母胎間 leukemia inhibitory factor (LIF)/ACTH/LIF シグナルリレーによる胎児脳の発生調節機構を明らかにした。これは、母体 LIF が胎盤から ACTH の分泌を誘導し、ACTH が胎児赤芽球を刺激することで、胎児血清および脳脊髄液に LIF が誘導され、これが神経幹/前駆細胞の増殖を促すという、母胎間をまたぐ回文構造様の LIF シグナルリレーの形をとる。今回、母体免疫活性化が IL-6 ファミリーサイトカインである LIF の母胎間シグナルリレーに与える影響を検討した。妊娠 12.5 日の母体 (C57BL/6J) に Polyribonucleosinicpolyribocytidylic acid (poly(I:C)) を腹腔内投与し、3 および 24 時間後の母胎間 LIF シグナルリレー構成分子の変動を調べた。併せて胎児大脳皮質形成への影響をみた。投与 3 時間後の母体血清 IL-6 濃度は poly(I:C) 用量依存的に上昇した。一方、母体血清 LIF 濃度は、中等度免疫亢進モデル (4 mg/kg 投与) では上昇するが、高度免疫亢進モデル (20 mg/kg 投与) では減少傾向を示した。胎児において、3 時間後では、中等度免疫亢進モデルで、胎児血清 ACTH、LIF、脳脊髄液 LIF 濃度および胎盤 *Pomc* の発現の増加を認めた。高度免疫亢進モデルでは、胎児血清 ACTH 濃度の減少を認めたが、その他は対照群に比し差を認めなかった。一方、24 時間後では、両群ともに胎児血清 ACTH、脳脊髄液中 LIF 濃度の減少を認めた。また、胎盤 STAT3 のリン酸化の程度を検討したところ、3 時間後では両群とも増加していたが、24 時間後では両群ともに対照群に比し減少を認めた。IL-6 ファミリーの受容体 gp130 を介した JAK/STAT3 シグナルの抑制分子である SOCS3 の胎盤の発現は、3 および 24 時間後で両群ともに亢進し、発現量は母体血中 IL-6 濃度と相関していた。両群で、母体免疫活性化 48 時間後の胎児脳室帯/脳室下帯における神経前駆細胞の増殖率と生下時皮質細胞数は減少していた。以上より、中等度および高度母体免疫亢進モデルで、母胎間 LIF シグナルリレーが抑制され、皮質形成に影響を受けることが明らかになった。その機序として、母体免疫活性化に伴って著しく母体血中増加する IL-6 が胎盤で SOCS3 を誘導することで、生理的に働く LIF シグナルリレーを抑制していることが考えられた。

P-38 ” DOHaD 型シナプス症 ” -- 自閉症など発達障害、統合失調症、うつ病など精神疾患の発達期環境要因と発症メカニズム

○黒田洋一郎¹、木村-黒田純子²

¹環境脳神経科学情報センター、²東京都医学総合研究所・脳発達・神経再生研究分野・こどもの脳プロジェクト

自閉症 (ASD)、ADHD、LD などの子どもの脳の発達障害については、その発症の基本メカニズムは共通で、特定の脳高次機能に対応する機能神経回路の形成異常、すなわち、どの神経回路 (シナプス) 形成に異常が起こったかによって、症状が決まると考えられる。自閉症関連遺伝子は今まで 3 千以上枚挙され “超” 多因子遺伝と考えられるようになった。しかも、臨床症状と関連性が高いと思われる主要な数百遺伝子は、脳発達過程などでのシナプス形成に直接・間接にかかわる遺伝子が大部分であった。

最近の大規模の疫学調査では、自閉症の遺伝的要因は約 37% とされ、残りの約 60% の環境要因は自閉症発症以前、すなわち胎児期、乳児期の環境要因で、自閉症などの発達障害は典型的な DOHaD と言える。環境要因には出産時の状況にかかわるものなど、さまざまな可能性があるが、農薬やポリ塩化ビフェニール (PCB)、水銀化合物などの、環境由来の化学物質が原因で発症するエピジェネティックな発達神経毒性を介するメカニズムが比較的研究しやすく、論文が多い。因果関係を示す毒性学的データは、行動学レベルを含め既に数多く蓄積し、相関関係を示す疫学データも多くなった。Toxicogenomic な方法によるネオニコチノイド系農薬のシナプス形成などにかかわる遺伝子発現へのエピジェネティックな影響は、全ゲノムを網羅した DNA マイクロアレイで) すでに調べられている (黒田ら: 第 2 回 DOHaD 研究会学術集会・シンポジウム抄録、2013 参照)。

そのため、農薬に関しては、2012 年米国小児科学会が「農薬曝露により子どもに発達障害や脳腫瘍が起こるリスク」を米国政府に勧告、公表した。また 2013 年、欧州食品安全機関は「ネオニコチノイド系農薬に発達神経毒性がある」可能性を認め、規制強化を勧告した。

統合失調症でも DISC1 遺伝子が発症にかかわり、発達期のシナプス形成の異常が示唆されている。発達障害と併発することの多い一部のうつ病も、その症状の多様さと抗うつ薬の薬効の狭さから考え、もともとのシナプスの多様な形成異常、すなわち DOHaD 型シナプス症である可能性が高くなっている。

DOHaD 型シナプス症を支持する evidence をまとめて紹介する。

* 詳しい説明と文献は『発達障害の原因と発症メカニズム』河出書房新社 (2014) を参照されたい。