

DOHaD研究第4巻第1号発行にあたって

メタデータ	言語: jpn 出版者: 日本DOHaD研究会 公開日: 2016-03-24 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 福岡, 秀興 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/2927

DOHaD 研究第 4 卷第 1 号発行にあたって

日本 DOHaD 研究会 代表幹事 福岡秀興

OHaD 説は仮説から学説へ

現在、生活習慣病を含めたNCD (Non communicative disease : WHO)、更に疾病と健康の中間のグレーゾーン群が著しく増加している。その発症機序と予防法の解明こそは人類の最重要課題というべきである。そのNCD発症機序としてDOHaD学説(Departmental Origin of Health and Disease)が注目されている。この説は、疫学調査・動物実験・ヒト生体試料の解析から、「受精時、胎芽期、胎児期の子宮内及び乳幼児期(Departmental stage)での望ましくない環境がエピゲノム変化を起し、出生後のマイナス環境への暴露により疾病が発症する。多因子疾患である成人病はこの 2 段階を経て発症する。」(日本DOHaD研究会HPより一部引用)という概念である。

世界的に共同研究を含め本領域に関連した大きなプロジェクトが推進されつつある。動物実験やヒトの解析から、多様な疾患感受性遺伝子の存在に加え、胎生期エピジェネティクス変化は、栄養(nutrieigenomics)に加え、環境化学物質、精神的ストレス、生殖医療等によっても生ずる事が明らかとされてきた。エピジェネティクスは環境と共に変化する可逆的なものと一般に考えられているが、developmental stage での変化の一部は不変で一生変わらない事(epigenetic personalized signature)や、世代を超えて存続する(transgenerational effect)事も明らかとなってきた。しかし最近まで一部では、それは仮説に過ぎないとして、バーカー仮説、胎児インプリント仮説、DOHaD仮説などの仮説を冠した名称で取り扱う研究者がいる。動物実験では詳細な分子機序の解明が進んでいるにもかかわらず、医学の領域では広く周知されず、一部では無視もされてきた状況がある。その背景の一部に、ヒトでは解析対象となる生体試料が末梢血に留まっており、多くの臓器での解析が進んでいなかった事が挙げられるのではないと思われる。即ち人では末梢血有核細胞のエピジェネティクス分析に終始し、臓器そのものの分析が行えないとの状況が挙げられる。

この現況に対しブレークスルーともいえるべき研究の流れとして、血液以外の生体試料の解析、抽出されたハイリスク者への早期介入効果も報告されてきた。これら成果はDOHaD説は仮説ではなく、明確な学説として取り扱うべき時が来た事を示している。即ち、ヒト末梢血有核細胞でのエピジェネティクス解析の進展に加え、剖検例での臓器特異な解剖学的変化・疾患感受性遺伝子のエピジェネティクス変化、疾病の発症していない時点(未病時)での負荷試験による機能異常及びその時でのエピジェネティクス変化、胎内での大血管内皮の肥厚(動脈硬化への進展を示唆する事象)、精神的ストレスがエピジェネティクス変化を生ずる現象等が見出されてきた。更に、末梢血の一部エピジェネティクス変化は肝臓等の一部臓器と共通の変化を示しており末梢血での遠隔臓器のエピジェネティクス解析が末梢血解析での可能性、一部の肥満関連ゲノムのエピジェネティクス変化は一生変わらない現象

(personalize epigenetic signature) や、脂質異常や肥満を発症していない若年者の腹部皮下脂肪を生検し、脂肪前駆細胞を抽出培養するとレプチンプロモーター域のエピジェネティクス変化の存在等が報告されてきた。

更に、この説の重要な目的に、未病時にハイリスク群を抽出し、それに続く早期介入でリスクを低減、抑制することがある。循環器系では胎生期に既に大動脈血管内皮の肥厚（動脈硬化への進展を示唆）や、ある種の負荷試験により未病時での血管内皮機能の異常の存在が報告されている。またメトフォルミン投与による若年者への投与による肥満、糖尿病の予防効果が報告されはじめている。創薬の分野でも多様な薬剤の開発が急ピッチで進んでいる。これらからDOHaD説に基づいて、先制医療の中心課題である疾病素因を作らない環境を作り、疾病発症していない早期に、何らかの負荷試験でハイリスク群を抽出しそれに続く栄養、ライフスタイル、サプリメント、場合によれば薬剤による介入が可能な時代が近づきつつあると期待される。まさに先制医療で求められている具体的介入方法が見出されつつあると言って良い。

この広い領域からなる学問領域は極めて重要であり、研究者に加え社会全体で理解していただきたいものである。その重要性を示す背景として、少子高齢化社会における低出生体重児頻度（地域格差が存在する事実）の高値（9.6%）の持続・生活習慣病を含む成人病・発達障害児等の著しい増加は、これからの個人と社会の質を大きく変えていくものと予想されている。経済学領域では、小さく生まれることが社会に大きな経済的影響を与える事が活発に研究されている。生命科学の領域では、この概念を基盤として異なる多くの名称の元に膨大な研究が遂行されている。その論文数は年を追う毎に指数関数的に増加している。例としてPub Medで検索〔2015. 06. 15 現在〕すると、fetal programming : 139,660報、Fetal programming cardiovascular : 13,160報、Fetal programming diabetes : 5235報、Fetal programming nutrition : 5093報、Developmental programming : 1983報、DOHaD : 608報、FOAD : 1787報、metabolis memory : 2551報、thrifty genotype: 225報という著しい研究及び総説の報告がある。この莫大な数値は大きな研究の流れを示している。

日本DOHaD研究会の会員構成は、基礎生命科学（エピジェネティクス、分子栄養学、獣医科学）、臨床医学（内科、小児科、産婦人科、精神科、看護学）、疫学統計、教育学、栄養学〔栄養教育、栄養教諭、学校給食〕、経済学、社会学、企業、メディア等多方面に渡っており、学際的な研究会といえる。第二のダーウィニズムとして、疾病概念、社会概念を大きく変えるものであるとも考えられる。このような現況から私達DOHaD研究会会員の責は大きいものがあると思う。