

小児科医の視点で考えるDOHaD 研究の展望と限界

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: 中野, 有也 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/2943

小児科医の視点で考える DOHaD 研究の展望と限界

中野 有也

昭和大学医学部小児科学講座

Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) 仮説は、知的好奇心を刺激する非常に魅力的な概念であるが、臨床的な意義はそれ以上に大きい。胎児期や生後早期の環境が将来の疾病リスクに影響を与えるとすれば、それは言い換えれば、この時期の成育環境を適正に管理することにより、将来の疾病リスクをもコントロールすることができる可能性があるからである。最近数十年におけるこの分野の研究により、DOHaD 仮説を裏付ける様々な知見が集積し、今日では DOHaD 仮説が多くの臨床家に認識されつつある。しかしその一方でこの概念を懐疑的に考えている研究者も少なくない。今回の講演を通して、臨床家（小児科医）の立場にたって、現在の DOHaD 仮説の問題点を考え、今後の DOHaD 研究の方向性についても提言していければと思う。

DOHaD 仮説は、Barker 先生らの疫学調査の結果を発端として発展してきたことは周知の事実である。彼らは低出生体重児が、将来生活習慣病に罹患するリスクが高いという疫学調査の結果を報告した。この結果はその後、いわゆる「Dutch Famine」など多くの大規模な疫学調査でも確認されており、現在その事実自体に異論を唱えるものはいないであろう。しかし、疫学調査で得られた結果はあくまでも疫学的な事実であって、因果関係やメカニズムを明らかにするものではない。本来であれば Randomized Control Trial (RCT) などの臨床研究を通して、その事実が確認されていくことが望ましいわけだが、DOHaD 仮説を検証するためのこのような臨床研究は非常に難しいのが現状である。まず、結果を得るためには長期間の研究計画が必須である。結果に影響を与える交絡因子も多い。莫大なお金と時間がかかるのである。しかも仮に数十年越しに何らかの結果が得られたとしても、それはあくまでも数十年前の成育環境を反映した結果にすぎず、これを現在の子供たちに適応してよいのかという問題がある。周産期医療の分野は日進月歩であり、20 年前と現在の治療内容には雲泥の差があるからである。そういった臨床研究の限界を補うために、基礎実験（動物実験）から得られる結果は非常に重要である。低栄養環境などを模して、様々な食餌条件の動物モデルが検討され、低出生体重児における将来の疾病リスクが評価されている¹⁾。しかし、その動物モデルが本当にヒトに適応できるのかという問題は常に存在する。実際のところ、DOHaD 研究の分野でヒトを対象とした質の高い RCT は存在せず、それが DOHaD 研究の大きな問題点と言えるだろう。

DOHaD 仮説の前身である胎児プログラミング仮説は、儉約表現型という概念を用いることで、低出生体重児における将来の生活習慣病リスクを矛盾なく説明することができた。しかし一方で、この仮説では、①生活習慣病以外の疾病リスクを説明できない、②低出生体重児とならないような状態での疾病リスク説明できない、③世代を超えて継承されうる体質変化を説明できない、という問題点があった。Gluckman 先生と Hanson 先生はその問題点を解決するため、胎児プログラミング仮説を一般化した DOHaD 仮説を提唱した。これはすなわち、「発達過程（胎児期や生後早期）における様々な環境によりその後の環境を予測した適応反応 (predictive adaptive response) が起こり、そのおりの環境とその後の環境との適合の程度が将来の疾病リスクに関与する」というものである。そしてこの適合・不

適合パラダイムは、エピゲノムの関与によって生じると考えることにより、上記の問題点を矛盾なく説明できるようになった。

しかし一方で、この適合・不適合パラダイムにも問題がないわけではない。例えば、出生体重別糖尿病罹患率をグラフにすると、出生体重と糖尿病罹患率の関係は U 字型を示すことがよく知られている。すなわち、出生時の過体重児の将来の糖尿病罹患率は高いのである。もし適合・不適合パラダイムを一般化すれば、子宮内で過栄養に曝され体重が大きくなった場合には、低出生体重児とは逆に体重が増加しにくい体質を獲得し、糖尿病罹患率も減少すると考えられそうであるが、実際はその逆なのである。低出生体重児がエネルギー儉約型の体質を獲得することで肥満やそれと関連した生活習慣病関連疾患になりやすくなるという説明にも、実は大きな矛盾がある。低出生体重児と将来の過体重との間には有意な相関がなく、むしろ出生体重が大きいほど、将来の過体重のリスクが高いことが報告されているからである²⁾。このことは低出生体重児における生活習慣病リスクは、通常の肥満やそれに付随したインスリン抵抗性を介して生じるわけではないことを示唆している。また、低出生体重児の原因が子宮内発育不全だけではなく、早産によっても生じることが、これまで十分考慮されてこなかったことも大きな問題である。早産自体が独立して将来の疾病リスクに影響を与えるかどうかについても、今後さらに議論していくべきである。

臨床家の立場で今後の DOHaD 研究の一つの方向性を提示するとすれば、そのキーワードになるのは「臓器または組織の Mal-development/Re-modelling」なのではないかと考えている。なぜ DOHaD 仮説には環境の影響によってエピゲノムに変化をきたしうる感受期が規定されているのか、それはこの時期のエピゲノムの変化が臓器や組織の Mal-development や Re-modelling につながる大きな理由であると思われる。いわゆる感受期（主に胎児期）の環境変化は（おそらくエピゲノム変化を介して）、臓器のサイズの変化（低形成、過形成）、臓器を構成する細胞数の変化（増加または減少）、細胞の分化の異常などをきたしうる。一般的に、妊娠 20 週くらいまでは主に細胞増殖により胎児は成長し、その後は主に細胞の成熟や肥大によって胎児の成長が起こることがわかっている。臓器の形成・成熟もこの細胞増殖と細胞肥大の流れの中で生じるが、各器官によっても細胞増殖の critical window は異なっているのである（図 1 および図 2）³⁾。

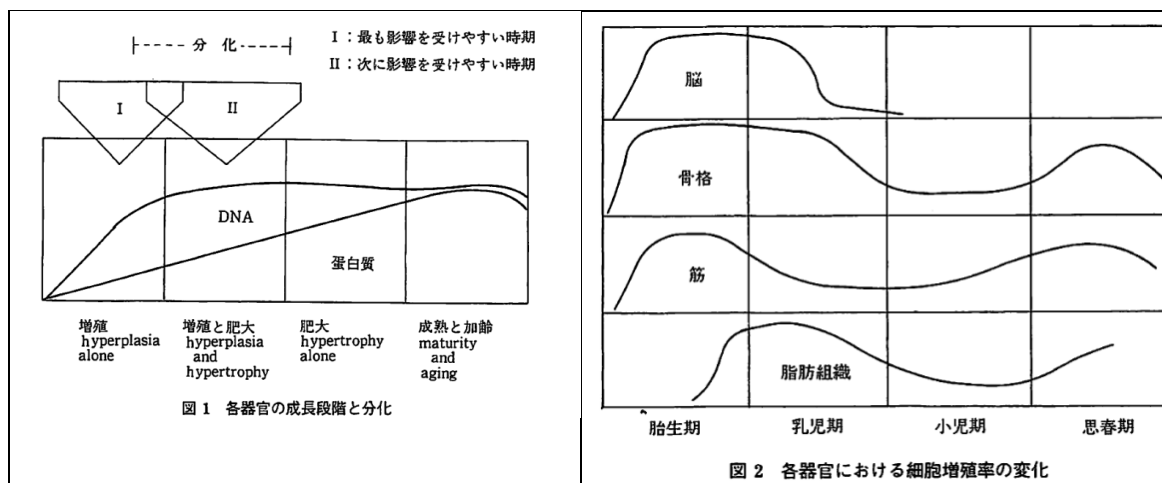
例えば、早産児や低出生体重児における将来の高血圧/慢性腎臓病リスクを説明するメカニズムとして、現在 Hyper-filtration theory が提唱されている⁴⁾。在胎期間や出生体重は生涯のネフロン数と正の相関を示すことがわかっており、早産・低出生体重児ではネフロン数減少を背景にネフロン 1 個当たりでは過濾過状態となっている。そのため糸球体硬化が進行し、残存ネフロンにさらに負担がかかり、高血圧や慢性腎臓病を引き起こすと考えられている。胎児期の栄養環境が膵β細胞に与える影響についても、動物実験で比較的よく検討されている⁵⁾。妊娠母体に対する低栄養食は、胎児の膵低形成や膵β細胞数の減少に関わっているという。これはインスリン分泌能の低下を介して将来の耐糖能異常につながる。逆に妊娠母体への過栄養食は、胎児の膵過形成とインスリン分泌増加がみられるが、これは長期的にはいわゆる 2 型糖尿病のような耐糖能異常へと進展していく。脂肪組織の拡張能に着目した「Adipose tissue expandability hypothesis」も非常に興味深い⁶⁾。子宮内発育不全児の一部は体細胞数減少と関連してか成長のポテンシャルが障害されているが、脂肪組織に関しても何らかの理由で脂肪組織が過剰なエネルギーを中性脂肪として取り込む能力が小さくなっている。その結果、内臓脂肪増加や血清脂質増加のリスクが上昇すると考えられている。この脂肪組織の拡張能の変化は、脂肪細胞数とも関連している可能性があるのではないかとと思われる。

低出生体重児が、小柄で、見かけ上肥満を伴わないにもかかわらず、糖尿病や高脂血症などの生活習慣病関連疾患のリスクが高いこと、また catch-up growth によってこれらの疾病リスクが上昇するという疫学的事実もそのことと無関係ではないかもしれない。子宮内発育不全児や早産児が、(栄養不良の時期により影響に差はあるが) 体細胞数低下と成長のポテンシャル低下が生じており、その後の栄養改善と catch-up growth で脂肪組織が選択的に増大すると仮定すれば、体格が小さめで隠れ肥満の彼らが、見かけ上肥満を伴わずに、生活習慣病関連疾患のリスクを有しているという事実を説明できるかもしれない(図 3)。実際、子宮内発育不全児の catch-up growth では脂肪蓄積が優先されることを示す臨床データは存在している⁷⁾。また、脂肪細胞数の低下が前述のように中性脂肪の取り込み能低下と関連するだけではなく、脂肪萎縮性糖尿病の病態のように、善玉アディポサイトカイン分泌能低下を介して、生活習慣病リスクの上昇を引き起こす可能性が考えられる。一方、胎児期から乳児期に決定される脂肪細胞数は、その後の肥満リスクを決定するうえで重要な因子でもある。いったん脂肪細胞数が増えた場合、減量して脂肪組織を減少させても、肥大した脂肪細胞の縮小が得られるのみで脂肪細胞数は減らないことが示唆されているからである⁸⁾。このことは、過体重児がむしろ将来の肥満のリスク因子になっていることと関係しているかもしれない。

現状としては、DOHaD 仮説はいまだ仮説であるといわざるを得ないというのが私見である。しかし、環境要因によって体質変化やそれに伴う疾病リスクの変化が生じるという現象は確かに存在し、そのメカニズムとしてのエピゲノム変化が関与していることは真実である。しかし一方で、そのエビデンスは未だ断片的であることも事実であり、この分野の臨床研究の難しさがエビデンス蓄積の障害となっている。概念としての DOHaD 仮説、特に適合・不適合パラダイムにこだわるのではなく、様々な視点から DOHaD 仮説を検証することが必要であり、特に胎児期からの器官形成期における細胞増殖・分化・成熟の過程の異常は、その後の疾病リスクを考えるうえで重要である。

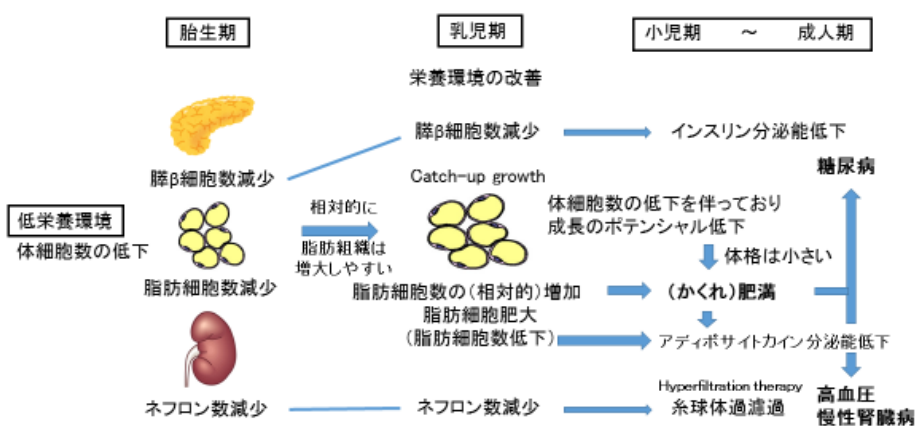
文献

1. Kiess W, Chernauskas SD, Hokken-Koelega AC. Small for gestational age. Causes and consequences. *Pediatric and Adolescent Medicine Vol 13, KARGER.*
2. Harder T, et al: Where is the evidence that low birth weight leads to obesity? *Lancet* 369: 1859, 2007.
3. 阿部敏明、倉繁隆信. 臨床医のための医学発生学. 診断と治療社、1994 年.
4. Carmody JB, Charlton JR. Short-term gestation, long-term risk: prematurity and chronic kidney disease. *Pediatrics* 2013; 131(6): 1168-1179.
5. Nielsen JH, Haase TN, Jaksch C, et al. Impact of fetal and neonatal environment on beta cell function and development of diabetes. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014; 93(11): 1190-1122.
6. de Zegher F, Lopez-Bermejo A, Ibáñez L. Adipose tissue expandability and the early origins of PCOS. *Trends Endocrinol Metab* 2009; 20(9): 418-423.
7. Modi N, Thomas EL, Harrington TA, et al. Determinant of adiposity during preweaning postnatal growth in appropriate grown and growth-restricted term infants. *Pediatr Res* 2006; 60(3): 345-348.
8. Spalding KL, Arner E, Westermark PO, et al. Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature* 2008; 453(7196): 783-787.



臨床医のための医学発生学. 1994 年、診断と治療社、より引用

図3 Organogenesisから考える出生体重と将来の生活習慣病リスク



【略歴】

学歴

2003 年 3 月 昭和大学医学部卒業
2009 年 3 月 昭和大学大学院小児科博士課程修了 (医学博士)

職歴

2003 年 4 月 昭和大学小児科学教室入局 昭和大学病院小児科勤務 (員外助教)
2004 年 4 月 町田市民病院小児科勤務
2005 年 4 月 昭和大学横浜市北部病院こどもセンター勤務
2007 年 7 月 千葉県こども病院 新生児未熟児科勤務
2009 年 1 月 昭和大学病院小児科 新生児集中治療室勤務 (員外助教)
2010 年 7 月 昭和大学病院小児科 新生児集中治療室勤務 (助教)

研究領域

小児科学、新生児学、栄養学、DOHaD