

## DOHaD・疫学研究領域の未来

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: 目時, 弘仁 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10271/2945">http://hdl.handle.net/10271/2945</a>

## DOHaD・疫学研究領域の未来

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

### はじめに

DOHaD 研究は母胎環境やその後の発達期の環境が将来の疾病リスクに及ぼす影響を調べる学問であり、同年齢の子どもを調べるだけの横断研究では深くわからなかった現象が、コホート研究によってはじめて明らかになってきたことが多い。しかしながら、横断研究に比較してコホート研究は、成果の創出まで長期間を要し、また必要経費も莫大になることが知られている。また、大規模介入研究に比較しコホート研究では、除外しきれない要因の介在が常に付きまとうが、DOHaD 研究領域では、倫理的側面からも大規模介入研究は組みにくく、したがって、交絡要因をある程度コントロールできるような、良質なコホート研究が必要とされている。

既に欧州を中心に数多くの出生コホート研究が実施され、その結果に基づき、DOHaD 研究分野が醸成された。我が国でも数多の出生コホート研究が実施され、それぞれの研究が、それぞれの視点で成果を報告している。

### 欧州における出生コホート（ゲノムを扱っている研究を中心に）

英国では、その年々の必要性に応じ、いくつもの出生コホート研究が実施されてきた。近年で最も大きく、結果も出し続けている研究に ALSPAC (Avon Longitudinal Study of Parents and Children) がある。ALSPAC では、ブリストルを中心に、出産予定日が 1991 年から 1992 年の間の 1 万 4 千人の妊婦とその子どもを追跡してきた。現在では、その時に出生した児が結婚・出産する年代に差し掛かっており、改めてそのカップルと児に参加を呼びかける COC090s (Children Of Children of the 90s) study が開始され、三世代にわたるデータ収集がなされている(文献 2)。

オランダで実施されてきた Generation R 研究は、2001 年に開始され、ロッテルダムに住む妊婦約 9,000 人とその子どもを 10 年間追跡している(文献 3)。ゲノム解析もすでに行われており、2009 年 7 月 1 日までに GWAS データを提出できる出生コホートの集まりである EAGLE コンソーシアムなどにデータを提出している。

### 欧米におけるゲノムコホートの連携

欧米を中心にいくつものゲノムコホートが連携することによってはじめて結果を出すことができる事例が相次いでいる。もともとは 5,000 人~10,000 人規模の良質なコホート研究で、いくつかの候補遺伝子アプローチによる遺伝要因とその後の疾患発症が調べられてきたが、GWAS が応用されて以降、サンプルサイズの問題などで、特に多因子疾患において、十分に検出力を挙げられなくなってきていた。そこで、いくつものコホート研究がコラボレートし、個人データに基づくメタ解析が始められるようになった。

CHARGE コンソーシアムでは、循環器疾患を中心としたコホート研究を行っている、フラミンガム研究やロッテルダム研究、CHS (Cardiovascular Health Study)、ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study)、AGES Reykjavik Study が共同した研究である(文献 4)。身長や体重などの人間の体のサイズを規定している遺伝要因を探索して

いる GIANT コンソーシアムでは、実に 59 の研究がコラボレートしており、オランダ双子レジストリーや、deCONDE 研究、TwinsUK などが参画している。GIANT コンソーシアムでは、50 万人を対象として体脂肪率の比較を行い、肥満の診断基準に関する新規 33 の遺伝子をと同定した(文献 5)。また、新規に 56 の領域を含む 97 領域で肥満に影響を与えていることも明らかとなった(文献 6)。

出生コホート研究においても、特にゲノム関連で連携が広く行われている。先述の GIANT コンソーシアムには北フィンランド出生コホート 1966 が参画している。英国で行われている、Rare Variant を検証する 10,000 人の対象者からなる UK10K プロジェクトでは、先述の ALSPAC が大きな役割を果たしている。4,000 人のゲノムコホート対象者、3,000 人の神経疾患患者、2,000 人の肥満者、1,000 人の希少疾患患者の検体を用い、各種疾患の原因遺伝子を検索しているが、ALSPAC からは対象者のうち 2,000 人分の全ゲノム解析のデータが提供されている。

EAGLE コンソーシアムでは、2009 年 7 月 1 日までに GWAS データを提出できた 14 の出生コホートを含むデータを用い、アトピー性皮膚炎に関して、5606 人の患者と 20565 人のコントロールから、2 つの既知の遺伝子座の他に 3 つの新しい遺伝子座を発見し、replication コホートでも確認した(文献 7)。このコンソーシアムは、アレルギー感受性にかかわる遺伝子座や成人後の呼気一酸化窒素濃度と関連する遺伝子座など、いくつもの報告を行っている。EGG コンソーシアムでは、初期の発達にかかわる遺伝的要因について調べている 50 以上のグループのコラボレーションであり、出生体重(文献 8)や小児期の肥満(文献 9)にかかわる遺伝子座を同定している。

### 日本のコホートの連携

日本のコホート研究では、循環器疾患を取り扱う既存の 13 コホート研究が連携し、EPOCH-JAPAN 研究として、17 万人のデータを分析し、循環器疾患死亡に関する年齢別性別のリスク評価指標を作成してきた(文献 10)。前向きには、JALS 研究が立ち上がっており、各コホート研究の独自性を生かしながらも、質問票や追跡の共通化を試みてきた。

分子疫学コホートについても、平成 2 年に始まった JPHC (多目的コホート研究) や、平成 23 年からの JPHC-NEXT があり、平成 17 年から開始されている J-MICC study (日本他施設共同コホート研究) との間で、調査票の違いや、定義の違いによる対象者特性の差について検討されている。

DOHaD・疫学研究領域において、既にいくつもの出生コホート研究が立ち上がっている。既に成果を出したり、出しつつあったりする現状を考えると、数多くの困難はあるかもしれないが、将来に備え、連携による新たな知の創生が必要ではないかと考える。

文献

- 1.
2. Peason H, Children of the 90s: Coming of Age. *Nature* 2011;484:155-158.
3. Jaddoe VW, van Duijn CM, Franco OH, et al. The Generation R Study: design and cohort update 2012. *Eur J Epidemiol.* 2012;27:739-756.
4. Psaty BM1, O'Donnell CJ, Gudnason V, et al. Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology (CHARGE) Consortium: Design of prospective meta-analyses of genome-wide association studies from 5 cohorts. *Circ Cardiovasc Genet.* 2009;2:73-80.
5. Locke AE, Kahali B, Berndt SI, et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature.* 2015;518,197-206.
6. Shungin D, Winkler TW, Croteau-Chonka DC, et al. New genetic loci link adipose and insulin biology to body fat distribution. *Nature.* 2015;518:187-196.
7. Paternoster L, Standl M, Chen CM, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies three new risk loci for atopic dermatitis. *Nat Genet.* 2011;44:187-192.
8. Freathy RM, Mook-Kanamori DO, Sovio U, et al. Variants in ADCY5 and near CCNL1 are associated with fetal growth and birth weight. *Nat Genet.* 2010;430-435.
9. Bradfield JP, Taal HR, Timpson NJ, et al. A genome-wide association meta-analysis identifies new childhood obesity loci. *Nat Genet.* 2012;44:526-531.
10. Murakami Y, Hozawa A, Okamura T, et al. Relation of blood pressure and all-cause mortality in 180,000 Japanese participants: pooled analysis of 13 cohort studies. *Hypertension.* 2008;51:1483-1491.

【略歴】

学歴

2001 年 3 月 東北大学 医学部卒業

2007 年 3 月 東北大学 大学院医学系研究科

内科病態学講座 臨床薬学分野 博士課程修了 (医学博士)

職歴

2001 年 5 月 古川市立病院 内科研修医

2004 年 4 月 古川市立病院 循環器科医員

2007 年 4 月 東北大学 大学院医学系研究科 発生・発達医学講座

遺伝病学分野 日本学術振興会特別研究員 P D

2010 年 4 月 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

婦人科学分野 助教 (エコチル調査宮城ユニットセンター)

2012 年 4 月 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

三世代コホート室 副室長

研究領域

循環器科・周産期科の疫学、遺伝疫学

参画研究

大迫研究、BOSHI 研究、エコチル調査、三世代コホート調査