

胎生期エピジェネティック制御と成人病胎児期発症説

－胎生期の低栄養と成人病（生活習慣病）の発症機序： 胎生期エピジェネティック制御研究所の 設立意義及び目的－

胎生期エピジェネティック制御研究所

客員教授 福岡 秀興

はじめに

2007年4月、早稲田大学に「胎生期エピジェネティック制御研究所」が設立されて、新しい領域の研究を行うべく活動を始めた。この名称は耳新しくその研究内容は理解しにくいと思われる。そこで本論で本研究所の設立された社会的背景と研究テーマを述べてその理解を得たい。成人病（生活習慣病）の素因は胎生期の低栄養により形成される事が明らかとなってきた。残念ながら日本では低出生体重児が著しく増加しており、次世代の成人病発症リスクが世界で最も危惧される国となりつつある。その影響は次世代の健康のみならず次々世代、次々々世代にまでも続く事も明らかとなってきた。即ち成人病（生活習慣病）としての肥満、Ⅱ型糖尿病、（本態性）高血圧、動脈硬化、癌、慢性閉塞性肺疾患、精神疾患等は胎生期にその起源があり、これら疾患が日本では今後更に増加すると予想される。

その次世代の健康を如何に確保するかという事が本研究所設立の中心課題である。その発症機序をエピジェネティック制御の視点から動物実験を含め解明し、エピジェネティクス解析を元にしたハイリスク者のスクリーニング法の開発、栄養素や薬剤の投与等によるハイリスク者をレスキューする介入方法の開発等を推進する。同時に英国Southampton大学成人病胎児期発症研究所、

Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC) で進行中の、コホートスタディを参考にし、共同研究も行いながら、長期間のコホートスタディ基盤を日本に確立していく。また後方視的に、将来新たに開発される方法論による分析であってもそれを可能とする生体資源バンクの構築も行なう。この様に、次世代の健康を確保する事を目的とした全日本及び世界との研究推進が、本研究所に課せられた責務と考えている。現在その体制作りを行っている。ご理解とサポートをお願いしたい。

その研究実現に向けて、優れた研究を推進している本早稲田大学の研究者との共同研究、学外や国外の研究者との共同研究を展開していく。この新たな研究システムは学術的基盤の確立している早稲田大学でこそ初めて可能になるのであって早稲田大学に本研究所が設立された意義は大きいと考えられる。現在、多くの学会からの特別講演・シンポジウム・教育講演等の依頼や、その他市民の方々や専門職種の方々からの講演・原稿依頼やメディアの取材も多くなっている。このような活動を通じて対社会的にも胎生期及び本研究所の重要性を発信していきたいと考えている。また2007年8月英国Southampton大学の成人病胎児期発症研究所（DOHaD研究所）所長 MA Hanson 教授を招いて、早稲田大学で本研究所のキックオフシンポジウムを開催した。その時には全国から多くの

研究者が参加し、予想を超えた盛会であった。

なお生活習慣病・成人病の名称について一言述べておきたい。成人病とは「主として、脳卒中、がんなどの悪性腫瘍、心臓病などの40歳前後から急に死亡率が高くなり、しかも全死因の中でも高位を占め、40-60歳くらいの働き盛りに多い疾患（厚生省成人病予防対策協議連絡会：1957年）」と定義されていたが、この名称は「食習慣、運動習慣、休養、喫煙、飲酒等の生活習慣が、その発症、進行に関与する疾患群（厚生省公衆衛生審議会：1996年）」と定義される「生活習慣病」に改められた。しかしこれらの疾患が全て生活習慣に由来するか疑問である。現在増加している小児成人病（生活習慣病）には本態性高血圧症やインスリンを必要とするⅡ型糖尿病もあって、生活習慣そのものが疾病発症の第一の原因と必ずしも言えないのである。それ故私はあえて、生活習慣病でなく成人病という名称を用いる事とする。世界的には生活習慣病より、成人病という名称が使われる事が多い。そこに含まれる疾病には脳血管障害、虚血性心疾患、耐糖能異常、脂質異常症、一部の悪性腫瘍等の他に一部の高次機能、知能、運動の障害を含む広範なものまでが含まれている。

日本の現況（我が国の母子の健康状態）

本研究所の意義を理解していただく為に、日本の次世代が如何に健康面で危惧される状況にあるかという状況を説明したい。胎児が子宮内で低栄養に暴露されると、出生体重は低下する。日本では1970年後半頃から出生体重が減少傾向にあり今も続いている。また低出生体重児（出生体重2,500g未満の出生児）の頻度が増加している（図1）。低出生体重児は1980年5.2%であったが、2005年には9.5%に増加している。即ち出生児の10人に1名が、低出生体重児である^(1, 2)。その年間増加率も最近は更に高くなっている。同様に2,500g-3,000gの児も増加して、3,000g以上の児が少なくなっている^(1, 2)（図2）。更に平均出生

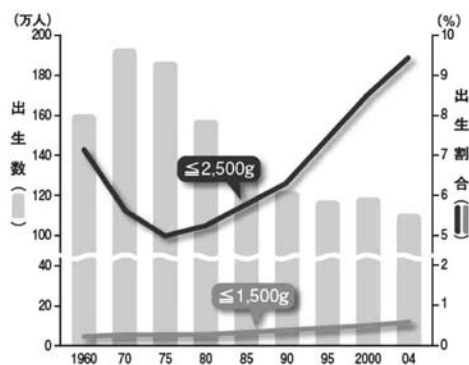


図1 低出生体重児の経年的推移^(1, 2)

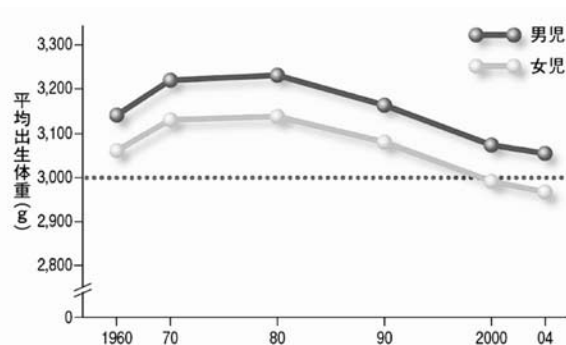


図2 平均出生体重の推移^(1, 2)

体重（g：男、女）も、1980年に3,230、3,140であったのが、2005年には3,050、2,960と、この20年間に平均出生体重は200g減少している。母親の年齢別にみた平均出生体重についても、1980年代以降全ての年齢階層で低下しており、同じ傾向が認められる。また「小さく産んで大きく育てる」ことが良いとする風潮があり、これは成人病をむしろ引き起こすものである。

一方小児成人病は急激に増加している。小児肥満は約15%を超え、2型小児糖尿病も増えており、なかにはインスリンで治療されている2型糖尿病すら出現している。高（LDL-）コレステロール血症の頻度は既に欧米より高い。小児の本態性高血圧症も欧米より頻度は高い。これらの小児成人病は大人の成人病に移行していく（小児成人病のトラッキング現象）ので、これからの成人病が今以上に異常な勢いで増えていく事が危惧される。小児成人病の原因は、テレビゲーム、テレビを見る時間が多いことや運動の場が少ないことによる運動量の低下、ジャンクフードの摂取等の生

活習慣が主たる原因であるとする視点で説明されていることが多い。しかし、これらの要因もあるが、出生体重の低下と小児成人病には密接な相関性があることに注意すべきである。

胎内栄養が低下する原因に、大きく4つある。一つは妊娠前の母親が低栄養状態にある場合（やせ）、また妊娠中の母親の栄養摂取の制限、喫煙、妊娠高血圧症候群や自己免疫疾患、感染症による胎盤機能の低下である。実際約18%前後の妊婦が喫煙している。更に曾祖母、祖母、母親の出生体重が児の出生体重を規定すること（trans-generational effect：胎内低栄養環境の世代を超えた効果）も新たに明らかとなってきた。

若い女性の「やせ」願望は強く、やせ女性の頻度は確実に進行している。20歳代のやせ（Body Mass Index (BMI): 18.5未満）女性は1984年12.4%から2001年20.0%と増加し、25%を越える地域もある⁽³⁾。30歳代でも同様に増えている。OECDの調査では、個人の収入とその社会の痩せ女性頻度は相関しており、収入が多くなるとその頻度は低くなり、少くなると増加するという曲線が描ける（図3）。日本は、比較的収入が良いにも拘らず、やせ頻度が突出して多い国である。通常、痩せ女性は摂取エネルギーが少なく、その人々は各種栄養素の摂取量も少ないことが予想される。やせ状態で妊娠した場合は、体重増加を心がけても

児の出生体重が小さくなるリスクが高い。その他に日本では妊娠初期の低栄養妊婦が増えていることを示唆する例として、その発症原因の1つとして妊娠初期に葉酸不足によって生ずる先天異常である二分脊椎症の増加が挙げられる。英国や中国の一地域で多発していた奇形である。その発症予防を含めて北米では穀類に葉酸を添加することが義務付けられており、英国・中国では若年女性への葉酸の重要性を強力に教育している。その結果その地域で二分脊椎症の発症頻度は減少している。しかし増加しているのが日本であり、葉酸摂取量の不足した妊婦が増えている可能性が考えられる。二分脊椎の原因として他に、葉酸代謝酵素の異常もあるが、この場合でも葉酸を多く摂取することで防ぐことができる。それ故これらでも葉酸の不足していることが示唆される。

成人病胎児期発症説

この状況で、第3の成人病発症説が注目されている。それは、「受精卵、胎芽、胎児または乳児が、低栄養又は過栄養の環境に暴露されると、成人病の素因が形成され、その後マイナスの生活習慣の負荷により成人病が発症する」という「成人病胎児期発症（起源）説：Fetal Origins of Adult Disease (FOAD)」である^(4, 5)。この学説は、英国 Southampton 大学 David.Barker 先生が約20年前から疫学研究を元に提唱してきた説であり、2006年には栄養学分野のノーベル賞といわれているダノン国際栄養学賞を受賞した。20世紀には「21世紀最大の医学仮説」といわれてきたが、今や「21世紀最大の医学学説」とされている。このFOAD説はその概念を拡大して、健康及び疾患という Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) 学説に発展している。世界では、この考え方に対し、莫大な研究費を投じた基礎的・疫学的・介入研究が展開されている⁽⁶⁾。

数多くの疫学調査から低出生体重と冠動脈疾

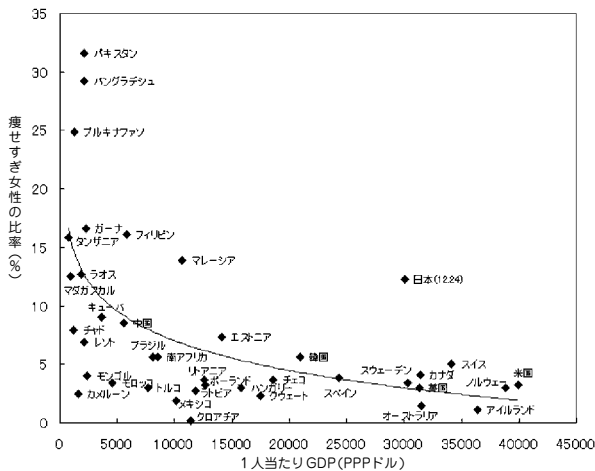


図3 痩せた女性頻度の国別比較

(注) 痩せすぎ女性 (BMI 18.5未満) の比率はデータから得られる最新年。1人当たりGDPは2004年。赤線は対数近似回帰線。

(資料) WHO GLOBAL DATABASE ON BODY MASS INDEX (BMI) 2006-9-8
1人当たりGDPは、WHO Core Health Indicators 2006-9-8

患・高血圧・糖尿病・脳梗塞・高脂血症の発症リスクは密接な関係にあることが明らかとなってきた⁽⁷⁾。表1に今までの疫学研究から出生体重の低下または過体重により発症リスクの高くなることが明らかになった疾患を挙げておく。1) 虚血性心疾患～8) 血液凝固能の元進はその関連性が確立した疾患であり、9) 癌以降はその疫学調査が進行中で関連性が確認されつつある疾患群である。但し、2,500 g 未満の低出生体重児のみに成人病リスクが高いというわけではない。出生体重が低下するに従って、これら成人病の発症は連続して増えていくのであり、巨大児など出生体重が過量に重くなる場合も同様なリスクが存在しており、出生体重と疾患発症リスクはU字型を示している。

図4にD Barkerが英国ハートフォードシャーで出生体重と心筋梗塞による死亡率の関連を調査した結果を示す⁽⁴⁾。1900年から1945年までその地域で生まれた児の出生体重および成長記録が誰一人欠けることなく記載保存されていた。そこで1920年代に生まれた人々を調査して得たのがこの図である。男女共に出生体重が小さくなると共に標準化死亡率（多集団を比較する時に年齢や他の交絡因子の影響をできるだけ除いた死亡率）は上昇している。またあまり出生体重が大きすぎるとやはり死亡リスクが増える。男性のほうにややその傾向が強く出ている。この調査こそ、D Barker が成人病胎児期発症説を提唱した初めての報告である。詳細な基礎資料が古くより継続して集積されていたという国情がこの説の創出された背景にあ

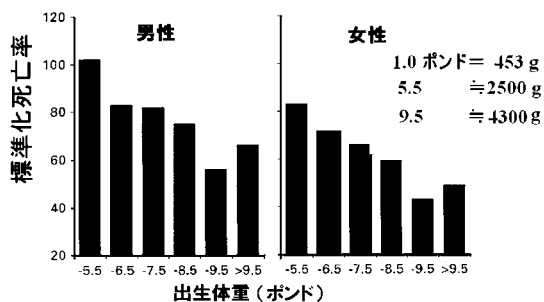


図4 出生体重と虚血性心疾患死亡の相関性⁽⁴⁾

男性10,141名と女性5,585名を対象とし、冠動脈疾患での標準化死亡率と出生時体重をみたもの。

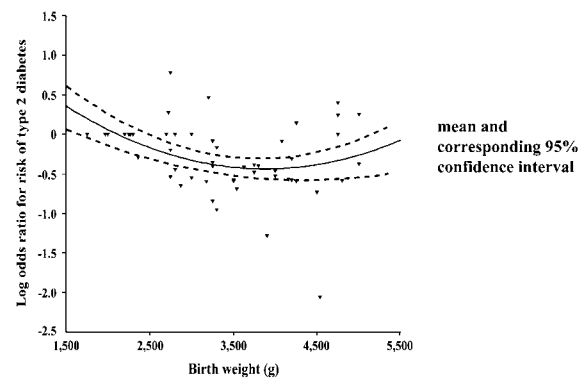


図5 出生体重と2型糖尿病発症リスクオッズ比⁽⁸⁾

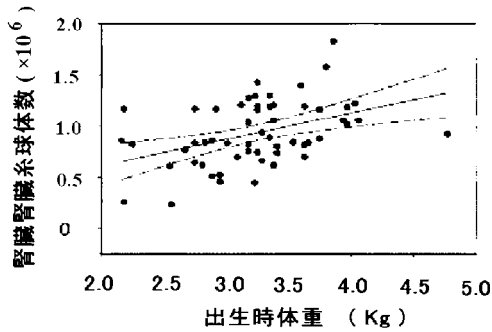
1966年から2005年の調査を、メタアナリシスしたもの。オッズ比は指数関数化して比較されている。出生体重と発症リスクはU字型を示している。

る事に改めて驚かされる。英国では他の地域（ブレンドン、シェフィールド）にも類似の調査資料が保存され同様の結果が得られている。なおこれらの資料はSouthampton大学DOHaD研究所の空調設備の整った部屋に収納され今も分析が続いている。

図5に2型糖尿病発症リスクに関する疫学調査のメタアナリシスされたものを挙げる⁽⁸⁾。出生体重とそのリスクは、U字型を示している。低出生体重児のみリスクが高いのではなく、理想体重から少なくなる、または重くなる事で糖尿病のリスクが高くなる事が明確に示されている。またリスクの少ない理想体重として英国では3,800 g、インドでは2,800 gと言われている。他の疫学調査でもII型糖尿病と同じ傾向が他の成人病で確認されている。

成人病素因が胎児期に形成される機序

胎児期あるいは新生児期の低栄養状態が何十年かの後に、成人病の発症に関わってくるのは理解しがたいかもしれない。我々もその時間的ギャップの長さから素直には理解できなかったが、それを納得せざるを得ない多くの研究成果が明らかになってきている。その機序として2つある。一つは解剖学的変化と第二にエピジェネティクス変化である。

図6 出生体重と腎臓糸球体数の関連性⁽¹¹⁾

(1) 解剖学的変化

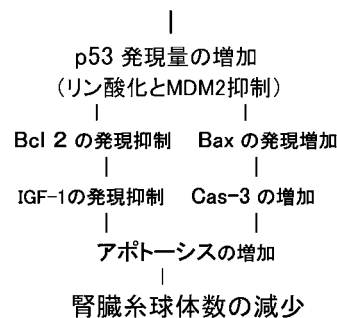
低栄養に暴露されると非可逆的な解剖学的変化が生ずることがある。その例として、腎臓糸球体やすい臓β細胞の数が減少する現象⁽⁹⁾がある。腎臓糸球体が形成される時期（妊娠中期）に低栄養に暴露されると、著しいアポトーシス（体を構成する細胞の死に方の一種でプログラムされた細胞死ともいい管理、調節された細胞の自殺）がおり、腎臓の糸球体数は減少する。出生以後に糸球体数が増えることはないの、成人後も少ない腎臓糸球体数で一生を送らねばならない。これは高血圧発症のリスクをあげる要因となる。

交通事故の死亡者や、小児死亡者を対象として、腎臓を細かくスライスして腎臓糸球体の数を丹念に調べる研究⁽⁹⁾が数多くされてきた。その結果、出生体重が低下すると腎臓ネフロンの減少する事が確認されている（図6）。出生体重3,200g前後と2,600gの児を比較するとネフロン数は後者が約30%少ない⁽¹⁰⁾。MB Brennerは「本態性高血圧症は、ネフロンの胎児期の減少により起こる」という説を提唱している（Brenner説）⁽¹¹⁾。少ないネフロン数であると、時間が経過すると共に腎臓糸球体には負荷がかかり、肥大を経てやがて腎硬化症を引き起こす。実際少ない場合個々の腎臓糸球体はネフロン数の減少と共に体積を増していく。この体積の増加は腎機能の低下を示すものである。ネフロン数の減少が高血圧の主たる原因であるが、その他に、細動脈血管系、腎臓血管、尿管、間質での生理活性物質の受容体発現量等

の持続的な変化が同時に生じ、これ等が相互に関連して高血圧が発症すると考える説である。

ネフロンの減少機序としては、腎臓の臓器形成を起こすホメオ蛋白であるPax 2の発現が低栄養に暴露された場合に抑制される事で腎臓臓器形成が抑制される機序がひとつある⁽¹²⁾。他の機序として、DNAメチル基転移酵素（DNA methyltransferase 1）の発現が抑制され、p53遺伝子の低メチル化が起こり、p53蛋白は過剰発現する。p53蛋白は細胞機能を制御する重要な蛋白質なので活性化及び非活性化が厳格に制御されている（p53-MDM auto-regulatory negative feedback loop）。即ちp53蛋白を活性化するリン酸化はATM（ataxia telangiectasia mutated kinase）、ATR（ataxia telangiectasia-related kinase）、DNA-PK（double strand DNA-activated protein kinase）の酵素系か関与しており、非活性化にはMDM2（p53 specific E3 ubiquitin ligase）が関与している。妊娠ラットの低栄養実験で胎仔の腎臓でこの系を調べたところ、活性化酵素系の活性及び発現量は全て増加しているのにも関わらず、非活性化の系は変化していないとの結果であった⁽¹³⁾。即ち胎内低栄養環境では、p53蛋白の過剰産生と活性化の増強が生じていた。その結果、下位の情報伝達系に位置するBax蛋白及びカスパーゼ3の発現量が増加してアポトーシスが亢進する。また同時に細胞増殖を促進するBcl-2、IGF-1,2は逆に発現量が抑制されていたのである。図7にそのメカニズム、プロセスの概略を示した。即ち、胎内での

NDMT1発現抑制によるP53遺伝子低メチル化

図7 胎内低栄養による腎臓糸球体数の減少メカニズム⁽¹³⁾

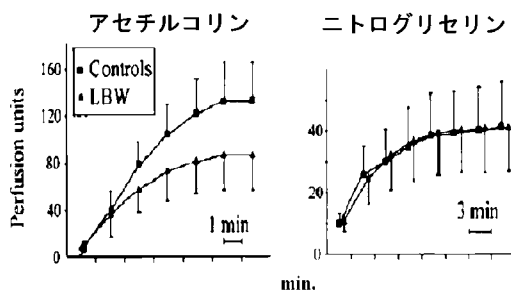


図8 アセチルコリン誘発人血管拡張性の差⁽¹⁴⁾

Controls: 正常出生体重児の対象群

LBW: 低出生体重群

アセチルコリン誘発性血管拡張性に9歳でも差を認める

低栄養暴露は、DNA methyltransferase1の発現抑制によるp53遺伝子DNAの低メチル化が起こり、p53蛋白が過剰発現し、しかもその活性を高める代謝系が増強して、アポトーシスカスケードの亢進が出現する。その結果、アポトーシスが進行して既に形成されていた腎臓糸球体が減少すると考えられる⁽¹³⁾。我々の予備的検討からは、このp53遺伝子の過剰発現は出生後も持続して存続する可能性が示されている。この様に今まで予想もしなかった現象が、胎生期低栄養暴露によりエピジェネティクス変化を介して出現する事が明らかになってきた。

出生体重2,600 gと3,200 gの児を比較すると腎臓糸球体数が約30%少ない事からも、腎臓移植ではドナーの出生体重が移植後のレシピエントの予後を決める重要な因子である⁽¹⁰⁾。

(2) エピジェネティクス変化

第二として、胎内で遺伝子発現機構の偏位が起こると、臓器や発現蛋白の種類によっては出生後も、それが持続する。胎児期のある時期〔臨界期〕に低栄養に暴露されると、それに適合して、酵素、生理活性物質の受容体、情報伝達系等の多様な代謝応答機構が本来あるべき状態から変化する。これは劣悪な胎内環境で生き抜くための代謝適応といえる。この臨界期に、低栄養に暴露されることで、遺伝子発現制御機構(エピジェネティクス)の変化が生ずることでおこる。この時期の遺伝子発現制御系の変化は出生後も持続する。その状態で出生後に過量栄養・低運動・加齢等に暴露され

表1 胎内低栄養と関連して発症リスクの高くなる疾患⁽⁷⁾

- 1) 心臓血管疾患(虚血性心疾患)
- 2) 2型糖尿病
- 3) [中心性]肥満
- 4) 高血圧
- 5) 慢性腎疾患、腎不全
- 6) 神経発達異常
- 7) 脂質代謝異常
- 8) 血液凝固能の亢進
- 9) 癌〔乳癌、前立腺癌 他〕
- 10) 慢性閉塞性呼吸器疾患
- 11) 骨粗鬆症
- 12) うつ病、統合失調症、行動異常、
- 13) 思春期早発症
- 14) 指紋、他

ると、疾病が発症する。このようにして成人病は胎内と出生後で栄養環境のミスマッチがあって生ずる現象と考えると理解し易い。

成人病の発症素因は、この胎生期に起こるエピジェネティクス変化であると考えられる。それだけにこの成人病胎児期発症説の流布は、疾病の発症機序を解明する学問の更なる展開に繋がるものである。

胎内での変化が出生後も持続する例として、低体重児では、出生直後から、血管拡張性が持続して抑制されている現象が挙げられる⁽¹⁴⁾。血管内皮には、血管の拡張収縮を制御する系があり、その一部にcGMPが関与している。cGMPは血管拡張作用があるが、低出生体重児ではこのcGMPを産生して細動脈の拡張を起こす酵素(guanylate cyclase)の発現が抑制されている⁽¹⁵⁾。特に妊娠末期に低栄養に曝露された子どもにその傾向が強い。低出生体重児と正常出生体重児に対し、手背の血管の血管内皮にアセチルコリン(Ach)とニトログリセリン(NG)を浸透させて血管拡張を観察すると、NGでは両者に差は無いが、低体重児にAchによる拡張性が抑制されている。しかもこれは出生後から持続して続いている⁽¹⁴⁾(図9)。この傾向は将来の高血圧発症のリスクになると想像される。NGは直接血管平滑筋に作用して平滑筋を弛緩させるに対し、Achは内皮のNOS(nitric oxide synthase:一酸化窒素合成酵素)に作用しそこでNOs(nitric oxide:一酸化窒素。血管拡張作用のある物質で血管内皮で産生

される) が産生され、これが guanylate cyclase に作用して cGMP を産生し、この物質が平滑筋の弛緩を起こす。動物実験でも、胎内低栄養暴露は、NG と Ach に対する反応の低下をおこし、この guanylate cyclase の発現を抑制するものであった。この様な遺伝子発現の抑制現象があつてそれが、出生後も存続して、細動脈血管内皮機能の低下現象が起こると想像される。

世代間を越えた影響 (inter-generational effect)

この胎児期成人病発症機構によるエピジェネティクス変化は、次世代にのみ留まらない。妊娠前の母親の肥満度や、妊娠中の体重増加量で児の体重が決まると言われているが、更に母親の出生体重が、その子どもの出生体重を大きく規定する因子になることも明らかとなつてきている。ある世代のラットを妊娠中のみ低栄養で、出生後は普通食で飼育して、それ以降の世代から正常な栄養で母獣を飼育する。すると母獣の低栄養暴露の影響は、その後の3世代に渡り持続する。いくら栄養を良くしても、高血圧、耐糖能障害などが無くなるのは4世代以降からである⁽¹⁶⁾。即ち、ある世代の母が低栄養に暴露されると、世代を超えて代謝障害が持続して発現するという現象がある (inter-generational effect)。人では、オランダの飢餓事件でも見られている。オランダの飢餓事件とは、オランダ西部のある地域がドイツ軍により1944年12月から翌年4月までの期間、厳しい低栄養状況に晒された事件であつて、この時期に妊娠初期にあつた母親から生まれた児は、出生体重は正常あるいは正常群より寧ろ大きかった。しかしその児から生まれた次世代児の体重は小さく、更に成人病も高率に発症していたのである⁽¹⁷⁾。妊娠初期の低栄養が何世代にも渡って影響するのは、女性胎児の原始卵は妊娠初期に完成するので、この時期の低栄養環境は原始卵にエピジェネティクス変化を起こし、次世代へ引き継がれていくことで生ずるのである⁽¹⁸⁾。

妊娠中の体重増加に対する指針

妊娠中の母体体重増加量が少なくなると、それに従い低出生体重児の頻度は上昇する。特に体重増加量が7.0kg以下の場合には急激に低出生体重児が増加する。それ故、低出生体重児の予防には、母体の体重増加が一つの必要な要因である。日米では妊娠中の体重増加指針が提示されている。

2006年2月厚生労働省からは、「妊産婦の食生活指針」⁽¹⁾ (表2) が出された。それに続き日本産婦人科医会からも「妊娠中の食事と栄養」⁽¹⁹⁾ が出された。これらの指針では、妊娠前の体格に基づく分類を行い、個別化した体重増加の重要性が説かれている。特に痩せ群では、体重増加を嫌う母親が多いので、十分な妊娠中の体重増加の目安を教え、具体的な栄養指導が必要となる。また肥満群では、妊娠前の肥満自体が妊娠高血圧症候群のリスクが高く、体重増加が必ずしも妊娠合併症の増加に繋がらないので、極端な体重制限を行ってもその予防効果は期待できない。

これらの指針が出されてからも事情は必ずしも望ましい方向には進んでいない。ある都市では、低出生体重児が既に10%を超えはじめている。望ましい方向に進まない社会の構造は何に由来するのか、また望ましい方向への方向造りは如何にすればよいのか等は正に社会学。教育学等の専門家の参画が無ければ効果の現れない分野である。この状況に対しても、私達の研究推進の緊急性が高く、対社会的責任が大きいと自覚している。

表2 体格区分別推奨体重増加量^(1, 19)

低体重	18.5 未満	9 - 12 kg
普通	18.5-25.0	7 - 12 kg
肥満	25.0以上	個別対応

今後の方向性

成人病胎児期発症説について概略を述べた。成人病は、出生後の生活習慣という環境因子と遺伝

因子（遺伝子多型）の相互作用により発症するとされてきた。しかし第3の発症機構として、劣悪な胎生期の環境因子は、遺伝子配列はそのままて発現制御系の変化を起こし、出生後も持続して疾病の素因となるという成人病胎児期発症説が提示された。数多くの疫学研究はこの説を支持するもので、日本の出生児状況は憂うべき状況にある。その因果関係を示さねば、人々を納得させる事は難しく、日本の状況は増悪するばかりである。そこで私達はフィールドを確保し、妊娠母体に対し、体組成の変化、脂質・糖代謝、たんぱく質・アミノ酸代謝、one carbon metabolism系（DNA・RNA・たんぱく質へのメチル基転移代謝系）、プロスタグランジン代謝、脂質・凝固線溶系、微量元素等の代謝系の分析、栄養摂取状況やストレス度等を調査する。父親因子を含めて、これらが胎児クロマチン構造の変化を起こすと考えている。母体末梢血に存在する胎児赤芽球のエピジェネティクス解析も行う。分娩時には、臍帯血・臍帯・卵膜・胎盤組織の保存と免疫組織学的分析に加えエピジェネティクス分析を行う。出生児は、長期に、精神神経行動発達、体組成・骨成長の観察、高次機能の推移、脂肪リバウンド、脂質・たんぱく質・凝固線溶系・糖代謝を観察する。何らかの偏移がある児〔含：小児白血病、高次機能障害〕には、後方視的に保存生体資料の分析を行っていく。同時にマウス・ラットを用いた動物実験による研究も平行して推進する。このシステムでのみ、日本の現況の改善は困難である。次世代の健康が著しく傷害されていく可能性が高い現況で、私達は祈りにも似た気持ちでこの研究の推進を図るべく努力しており、再度、多くの人々のサポートをお願いしたいと願っている。

文 献

- 1) 厚生労働省「妊娠婦のための食生活指針」
<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2006/02/h0201-3a.html>
- 2) 母子保健の主たる統計（平成17年度版）母子保健事業

- 団〔東京〕2006.
- 3) 栄養情報研究会編：国民栄養の現状 平成13年国民栄養調査結果 第一出版（東京）2003年.
- 4) Barker DJP, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischemic heart disease in England and Wales. *Lancet* I: 1077-81, 1986.
- 5) 福岡秀興監訳. デイビッド・バーカー著 藤井留美訳。「胎内で成人病は始まっている。」ソニーマガジン社（東京）2005.
- 6) Peter Gluckman and Mark Hanson. *The Fetal Matrix*, Cambridge University Press, 2005.
- 7) de Boo HA and JE Harding. The developmental origins of adult disease (Barker) hypothesis. *Austral New Zealand J Obstet Gynecol.* 46: 4-14.2006.
- 8) Harder, T, Rodekamp E, Schellong K et al. Birth weight and subsequent risk of type 2 diabetes: a meta-analysis. *Am. J. Epidemiol.* 165:849-857, 2007.
- 9) Keller G, Zimmer G, Mall G, Ritz E, Amann K., Nephron number in patients with primary hypertension. *N Engl J Med.*348:101, 2003.
- 10) Silver, LE, Decamps PJ, Korst LM et al. Intrauterine growth restriction is accompanied by decreased renal volume in the human fetus. *Am J Obstet Gynecol* 188: 1320-5, 2003
- 11) Mackenzie HS, Lawler EV, Brenner BM, Congenital oligonephropathy: The fetal law in essential hypertension? *Kidney Int* 49(suppl 55): S30-S34, 1996.
- 12) Torres M, Gomez-Pardo E, Dressler GR, Gruss P. Pax-2 controls multiple steps of urogenital development. *Development* 121: 4057-65, 1995.
- 13) Pham TD, McLennan NK, Chiu CT, et al. Uteroplacental insufficiency increases apoptosis and alters p53 gene expression in the full-term IUGR rat kidney. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol* 285: R962-R970, 2003.
- 14) Martin H, Hu J, Gennser G, Norman M. Impaired endothelial function and increased carotid stiffness in 9-year-old children with low birthweight. *102:2739-2744*, 2000.
- 15) Lamireau D, Nuyt AM, Hou X, Bernier S, Beauchamp M, Gobeil F Jr, Lahaie I, Varma DR, Chemtob S. Altered vascular function in fetal programming of hypertension. *Stroke* 33, 2992-8, 2002
- 16) MacLennan NK, James SJ, Melnyk S, et al. Uteroplacental insufficiency alters DNA methylation, one-carbon metabolism, and histone acetylation in IUGR rats. *Physiol Genomics*18:43-50,2004.
- 17) Stein AD, Lumey LH, The relationship between maternal and offspring birth weights after maternal prenatal famine exposure: the Dutch Famine Birth Cohort Study. *Hum Biol* 2000; 72: 641-654.
- 18) Reik W, Santos F, Dean W. Mammalian epigenomics: reprogramming the genome for development and therapy. *Theriogenology* 2003; 59: 21-34.
- 19) 日本産婦人科医会編集。妊娠中の食事と栄養（2006年改定版）