

HCIF第22回事例研究部会

於：産総研臨界副都心センター別館

平成27年7月16日

## 成人病対策における

# 周産期データと電子母子健康母子手帳

—生活習慣病胎児期発症起源説の視点から—

早稲田大学

理工学術院理工学研究所

日本DOHaD研究会

福岡 秀興

# 生活習慣病胎児期発症起源説

---

- 膨大な疫学・コホート調査に基づく新しい医学学説
  - 健康・疾病発症への胎生期影響の解明には莫大な時間・人材・研究費を要する。
  - 正確なビッグデータの集積と解析には電子化が必要。
  - 胎生期からの解析が医学概念(生命科学・臨床医学・社会医学)を変える。
-

遺伝子は体を形作る設計図である「ゲノム」の要素だが、これが同じであればうり二つになるかといえはそうでもない。一卵性双生児でも体の特徴や好みなどが異なることがある。1人だけが遺伝性の病気を発症することもある。

この理由として、遺伝子を働かせる仕組みに違いのあることが分かってきた。重要な

## 糖尿病を知る

原因の一つが、胎児期や発育期に置かれた周りの状況だ。母親の子宮内環境は胎児の発育を左右し、出生時体重に影響すると考えられている。しかしそれだけでなく、生まれたときに軽すぎてても重すぎても、大人になって一般の糖尿病である2型が増えることが、海外から報告されている。

第2次世界大戦中の1944年から半年ほどの冬、オラ

## 子宮内環境が発症左右



イラスト・中村 久美

ンダ西部ではドイツ軍の占拠と食糧封鎖で栄養状態が著しく深刻だった。この「オランダの飢饉(ききん)」の時期にお腹の中にいた人を50代後半に調べると、血糖値を下げるホルモンであるインスリンの分泌が低下していた。

また女性で調べると、乳児期から青年期の成長過程で飢饉の影響が大きかった人では、2型糖尿病の発症リスクが35%増えていた。ストレスの影響だけでもないだろう。

2013年の推定糖尿病人口は中国とインドで多く、それぞれ1位と2位だ。20〜70歳代で両国で約1億6千万人を数え、今後も増加が予想さ

れる。同じ体格指数でも北欧の3倍ほどの発症率で、背景の一部に過去の食糧事情が関係しているのかもしれない。

日本では、体重が25.00kg未満で生まれた低出生体重児の割合が80年ごろから増えており、現在約1割に及ぶ。

09年時点で経済協力開発機構(OECD)加盟34か国中、トルコに次いで多い。日本でも出生時の体重が低いと大人になって2型糖尿病になりやすい結果がほぼまとまってきており、留意すべきだ。

日本では70年代の前半から女性の体格指数は減少の一途にあり、特に妊娠可能年齢の女性の「やせ」化が問題だ。低体重の女性は実際に赤ちゃんの出生時体重も少ない傾向にあり、次世代の糖尿病につながる可能性がある。

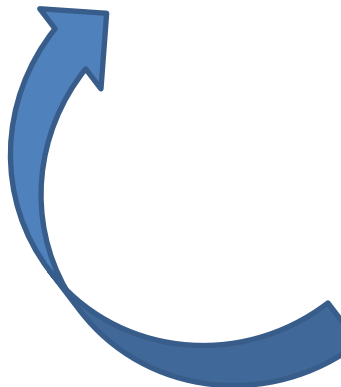
低出生体重児には成人期の高血圧や心筋梗塞も多い。かつての「小さく産んで大きく育てる」は、こと生活習慣病に関してはお勧めできない。

(国立国際医療研究センター・糖尿病研究部長 野田光彦)

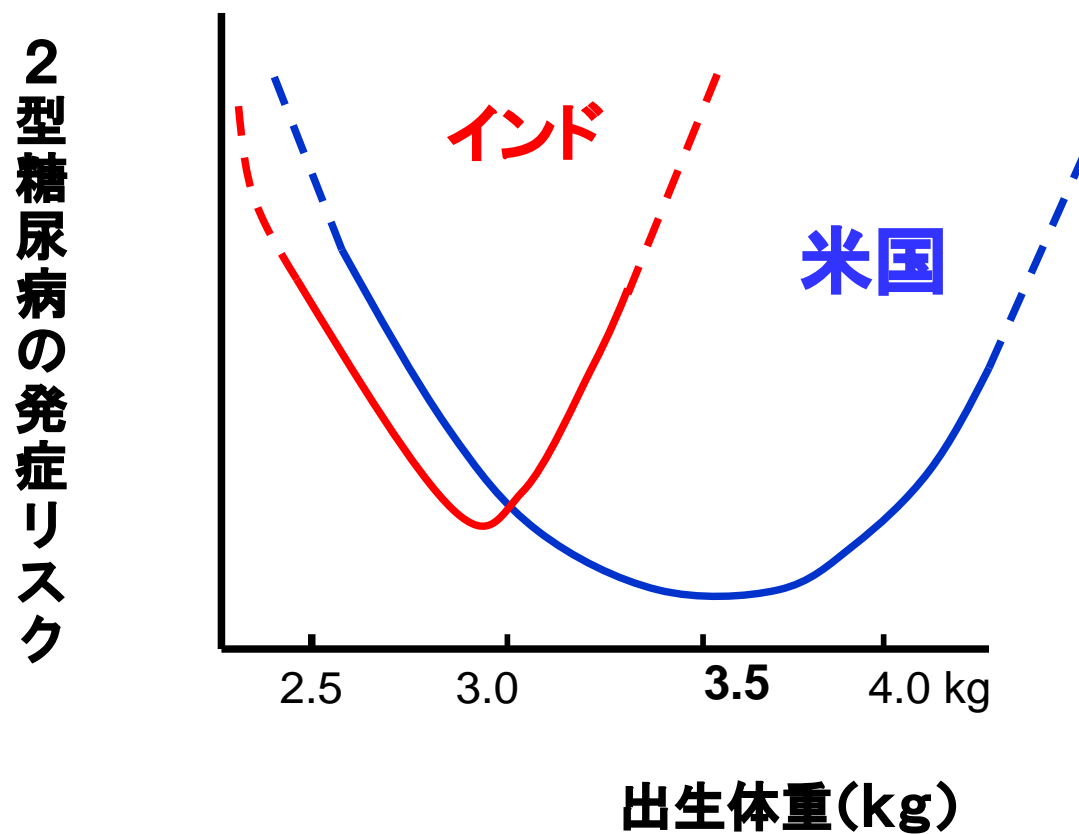
も出生時の体重が低いと大人になって2型糖尿病になりやすい結果がほぼまとまってきており、留意すべきだ。

日本で

低出生体重児には成人期の高血圧や心筋梗塞も多い。かつての「小さく産んで大きく育てる」は、こと生活習慣病に関してはお勧めできない。



# 出生体重と2型糖尿病の発症リスク

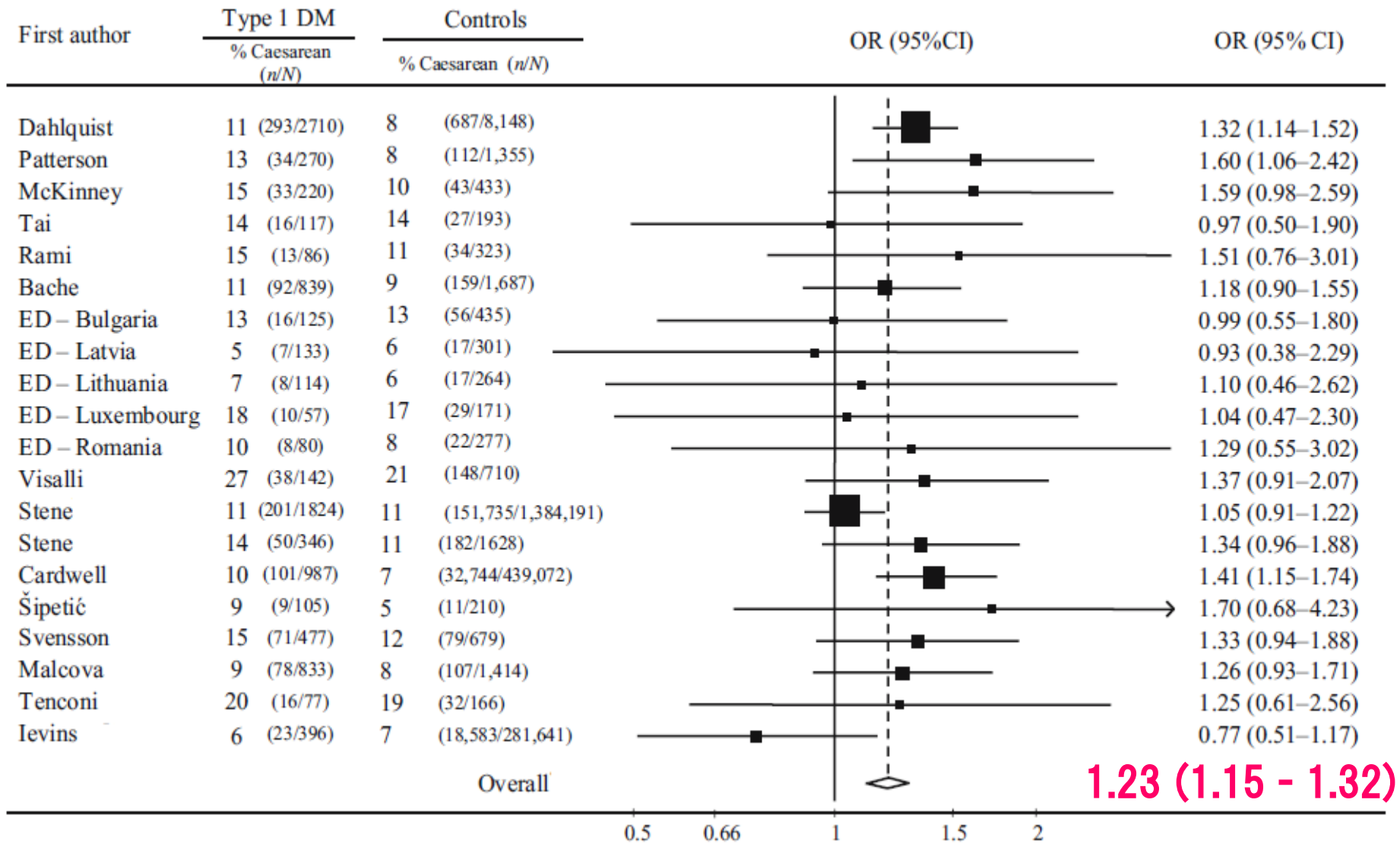


# **「小さく産んで大きく育てる」**

- 1) 必ずしも安全な分娩ではない**
- 2) 疾病(生活習慣病、成人病)の素因を作る**

(表3)

## 帝王切開と1型糖尿病発症リスク



# “成人病胎児期発症起源説”

## DOHaD

( Developmental Origins of Health and Disease )

“成人病(生活習慣病)の素因は、受精時、胎芽期、胎児期、乳児期に遺伝子と環境との相互関連で形成され、出生後のマイナス生活習慣の負荷で成人病が発症する。疾病はこの二段階を経て発症する。素因とは**エピジェネティクス**偏移である。”

- David Barker. 1986. -

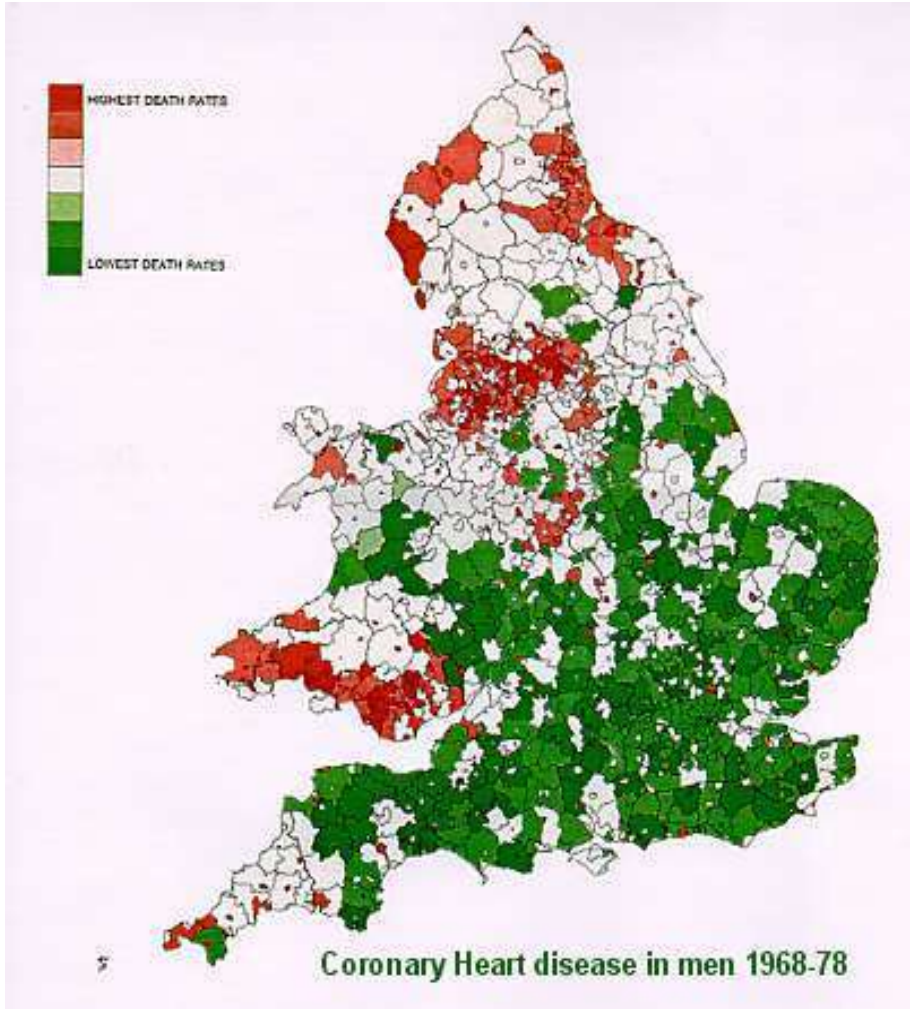
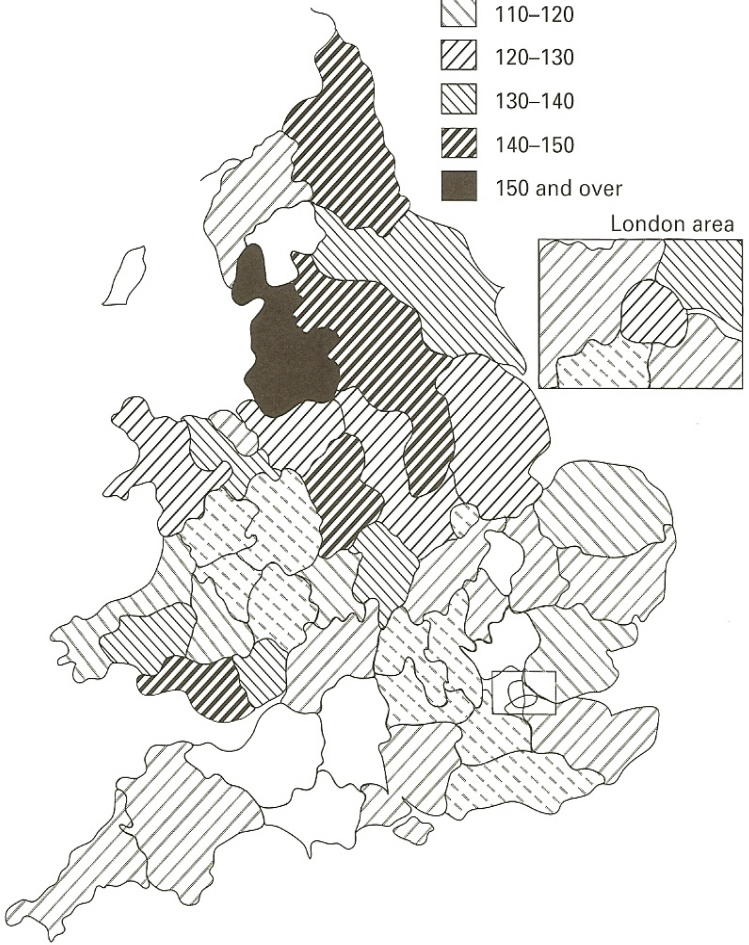
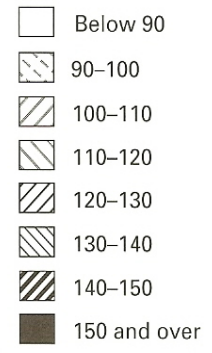
国際DOHaD学会、日本DOHaD研究会設立

(胎児プログラミング説、儉約遺伝子説、代謝メモリー説、DOHaD説、FOAD説、他)

# 乳児死亡率 (1901-10)

# 男性虚血性心疾患死亡率 (1968-78)

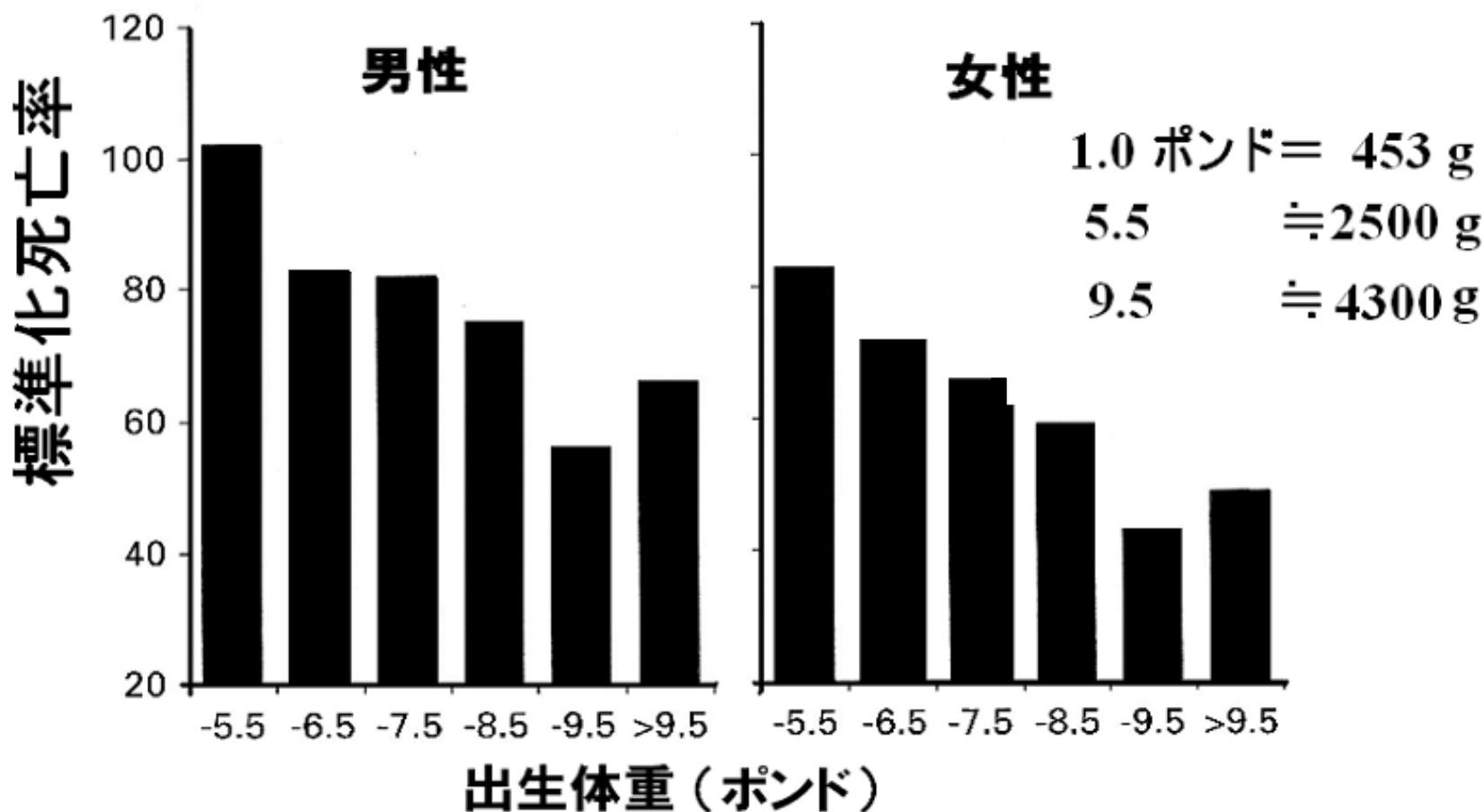
Infant mortality in England and Wales 1901-10



Redrawn figure by DJ Barker from Review of England and Wales Atlas of Mortality from selected Diseases in England and Wales 1968-78

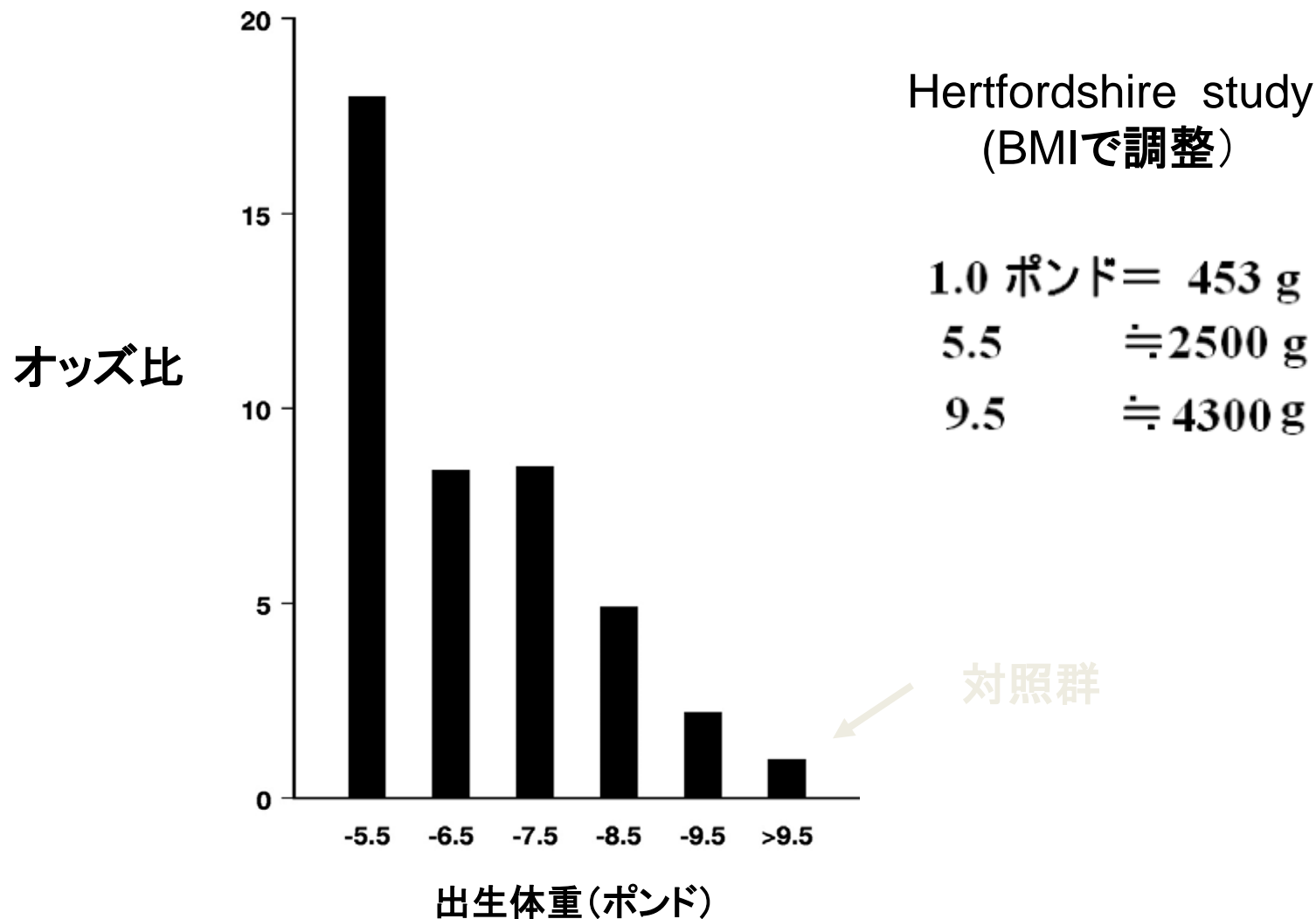


# 出生体重と虚血性心疾患死亡率の相関性



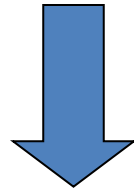
*Osmond C. D. Barker, BMJ 307: 1519, 1993*

# 出生体重と男性メタボリック症候群発症オッズ比



# **オランダの冬の飢餓事件 (Dutch winter famine)**

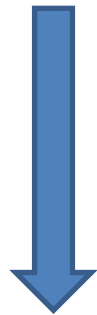
**1944.11. — 1945.4.**



**「妊娠中の低栄養は子どもに成人病(生活習慣病)を発症するリスクが高い」という説、考え方を  
証明した悲しい事件**

# 出生体重低下による発症リスクが明確な疾患

- 1) 虚血性心疾患
- 2) (II型)糖尿病
- 3) 本態生高血圧
- 4) メタボリック症候群
- 5) 脳梗塞
- 6) 脂質異常症
- 7) 神経発達異常
- 8) 他



**( Non communicative disease )**

*de Boo HA and JE Harding. Austral New Zealand J Obstet Gynecol. 2006; 46: 4-14.*

# 胎内低栄養曝露によるSchizophreniaの多発

*(natural experiments)*

## 1) オランダの冬の飢餓事件

**(Dutch Hunger Winter Famine:1944.11. -1945.4.)**

*Stein Z et al. The Dutch Hunger Winter of 1944-1945. Oxford University Press; 1975*

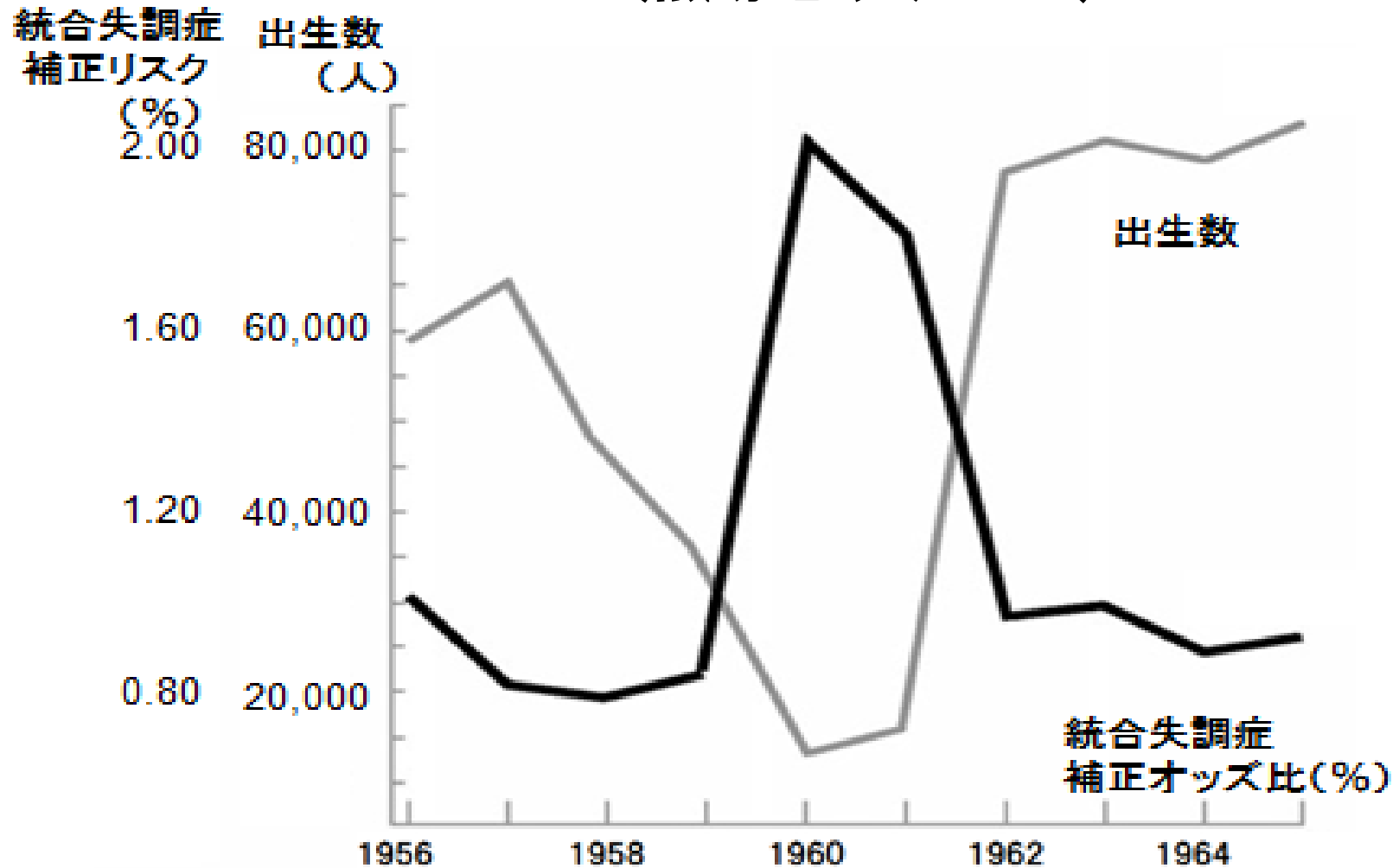
## 2) 中国の大躍進事件

**(The Great Leap Forward in China:1959 – 1961)**

*St.Clair D, et al., JAMA 2005; 294: 557*

# 中国大躍進前後の出生数と統合失調症リスク

## 蕪湖地域(Wuhu)



# 出生体重の低下は本当に病気と関連するか？ (仮説か学説か？)

- 遺伝子(疾患感受性遺伝子)の存在
- 環境の影響  
出生後のライフスタイルの環境影響？  
社会経済的な環境？
- 胎生期環境の関与(DOHaD)

# 出生体重の低下と代謝疾患リスク (体重の異なる一卵性双胎での比較)

n	13 (IGT群)		13 (co-twins)		
	平均	(SD)	平均	(SD)	
出生体重 (kg)	<b>2.14</b>	(0.5)	<b>2.63</b>	(0.57)	<b>***</b>
成人時の BMI	<b>25.2</b>	(2.6)	<b>29.8</b>	(3.7)	<b>NS</b>
TG (mmol/l)	<b>2.60</b>	(1.7)	<b>1.35</b>	(0.67)	<b>***</b>
総Chol (mmol/l)	<b>5.80</b>	(0.9)	<b>4.92</b>	(0.63)	<b>**</b>
空腹時血糖 (mmol/l)	<b>5.59</b>	(0.99)	<b>4.94</b>	(0.61)	<b>**</b>
空腹時IN (pmol/l)	<b>115.2</b>	(67.8)	<b>49.2</b>	(11.4)	<b>**</b>
IN AUC (min.pmol/l)	<b>47682.8</b>	(1923.4)	<b>28020.9</b>	(7043.8)	<b>***</b>

\*\*\*:  $p < 0.001$ , \*\*:  $p < 0.01$  Bo, S., Diabetic . Medicine .2000; 17:365.



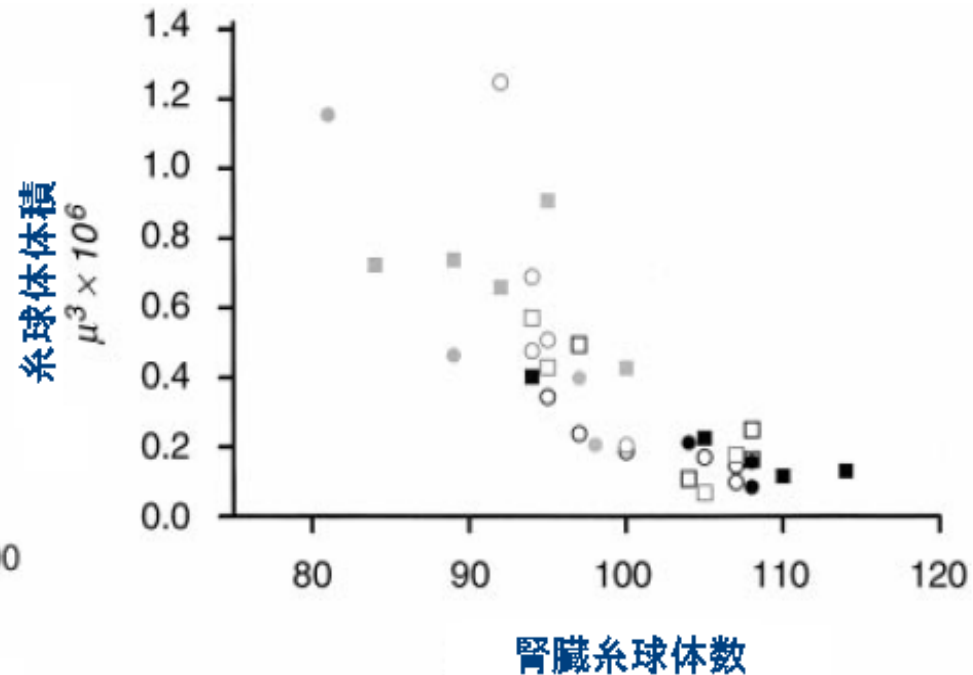
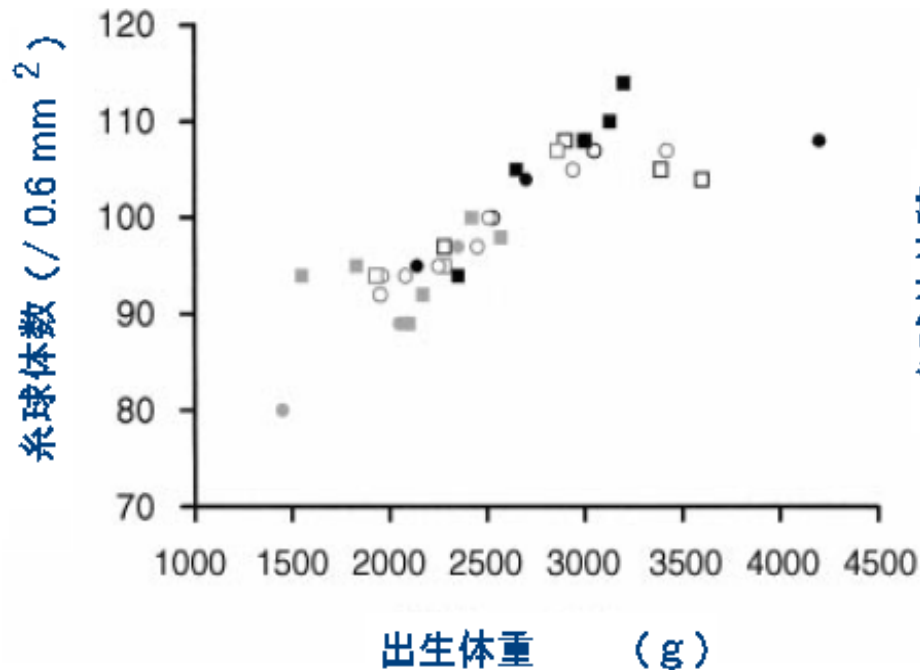
# **低出生体重の児は 腎臓系球体・ネフロン数が少ない**

**本態性高血圧はネフロン数の減少により起こる**

**( Brenner 説 )**

# (1) 出生体重と腎臓糸球体数及び体積の関連性

小さく生まれると少ない糸球体数で一生過ごす事になる



MAN ALICH R. *Kidney International*, Vol. 58 (2000), pp. 770–773

# 出生体重と妊娠前BMIからみた 妊娠高血圧症候群 リスク

(Seattle and Tacoma study, in Washington, 1998-2001)

出生体重	妊娠前BMI	オッズ比 *	( 95 % CI )
<2500g	25 <	23.85	( 5.91-96.27 )
	<25	2.04	( 0.78-5.36 )
2500g<	25<	5.88	( 3.44-10.03 )
	<25	1	Ref.

\*:年齢、人種、経産回数、教育歴、18歳のBMIで補正

Dempsey JC, et al. Am J Obstet Gynecol 2003;189:494-50

# Currie 2009より(1)

低出生体重児は、学童期の成績が低い

- ・**O-レベルテスト**: 英語・数学の合計点は  
25%以上低い)

家族背景や環境を考慮しても、有意である

1958年からの英国のコホート研究: Currie ら

(要検証)

# Currie 2009より(2)

HEALTHY, WEALTHY, AND WISE:  
SOCIOECONOMIC STATUS, POOR HEALTH IN CHILDHOOD, AND HUMAN  
CAPITAL DEVELOPMENT

低出生体重児は

- ・ 知的発達スコア (Intellectual Development Score)  
&
- ・ 社会性発達スコア (Social Development Score)

低い

Breslau et al. 1994,

Brooks-Gunn, Klebanov, Duncan, 1996.

(要検証)

# Currie 2009より(3)

1958年からの英国のコホート研究で、  
低出生体重児は

1) 成人期の賃金が低い。33歳の時点で就労していない可能性が高い。

2) 家族背景や環境を補正しても、この傾向は有意である

- Currie and Hyson (1999)

(要検証)

# 滋賀県:特別な支援が必要だと思われる児童生徒数の年次推移



	H18年 (%)	H21年 (%)	3年間の増加率
小学生	3.93	6.58	約1.67倍
中学生	2.64	4.24	約1.61倍
高校生	—	1.96	

発達障害で特別教育支援の必要ありと、  
校内委員会で判断した通常学級の公立小・中・高校の児童生徒

発達障害はこれからも増え続けていくのか？  
 (平成22年度独立行政法人福祉医療機構 福祉振興助成事業)  
 日本発達障害福祉連盟報告書

# 経済学者からの警告

---

低出生体重児の増加そのものが、将来の日本経済に大きな影響を与える可能性がある。2つのルートを通じた影響である。

第1は、低出生体重児は将来メタボリック症候群を引き起こしやすい事から生じる医療費の増加である。

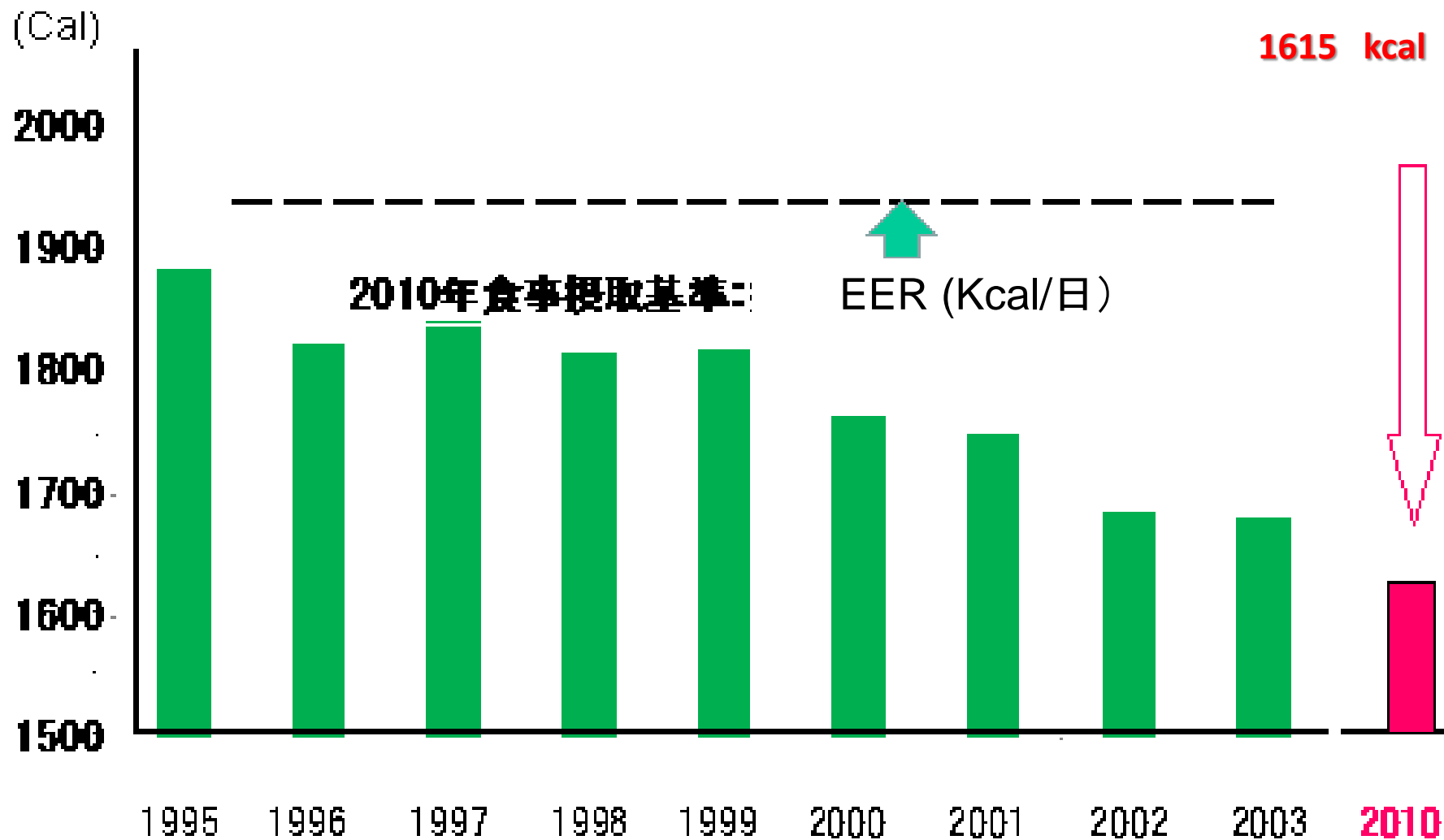
第2は、低出生体重児の学歴や所得の低下である。

---

大竹文雄. 低出生体重児の影響に関する経済学的分析.  
医学のあゆみ 2010.235; 867



# 20代女性のエネルギー摂取量の推移



# One carbon metabolism 代謝回転の異常

## 1) 関連栄養素の不足および過剰

- ・ 葉酸、ビタミンB12、ビタミンB6
- ・ ベタイン、コリン, 亜鉛 他

## 2) 酵素遺伝子多型

- ・ 葉酸受容体
- ・ ヌクレオチド合成酵素
- ・ メチオニン・ホモシステイン代謝酵素

MTHFR, CBS (cystation  $\beta$  synthase) et al.

## 3) 葉酸吸収及び移行の異常

- ・ 葉酸受容体抗体
- ・ 葉酸吸収に関与する酵素多型

glutamate carboxypeptidase II

## 4) 他

# 葉酸

---

- **神経管閉鎖障害の予防のみ？**
-

# NTDsとSchizophreniaの合併

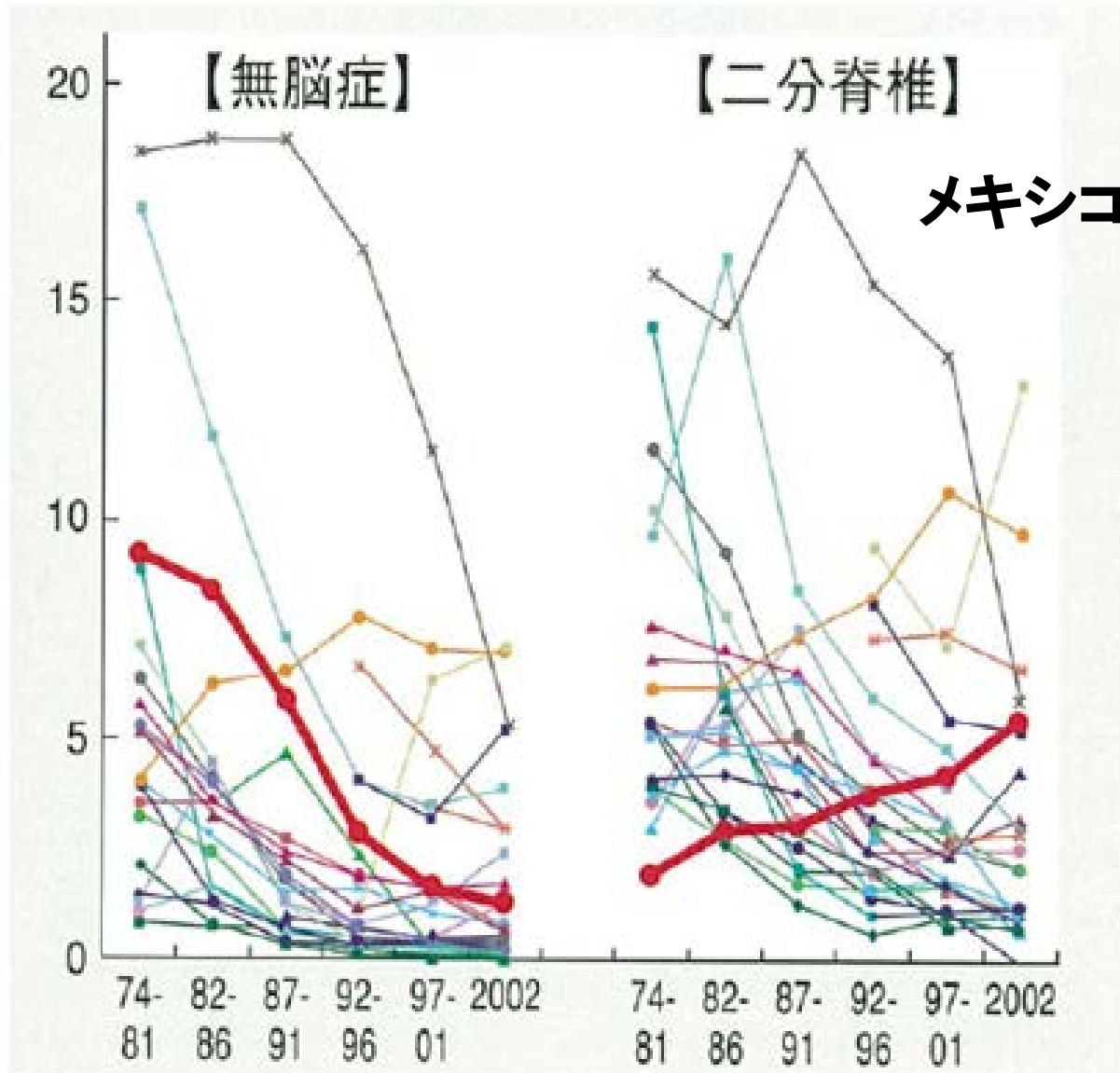
( Programming theory : sensitive or critical period of development with long term consequences )

---

	NTDs	Schizophrenia
飢餓事件曝露	+	+
出生時期・季節	冬-春(5-6月)の出生(春-夏の受精)	
妊娠中の発熱	+	+
肥満母体(高BMI)	+	+
母体DM	+	+
妊娠間隔の短縮	+	+
MTHFR C677T多型	+	+
妊娠中の高Hct血症	+	+

---

# 各国のNTD の推移



日本

# 精神疾患と代謝性疾患の 合併頻度(%)とオッズ比

	統合失調症	双極性障害
肥満	45-55 ( 1.5-2.0 )	21-49 ( 1.0-2.0 )
メタボリック症候群	37-63 ( 2.0-3.0 )	30-49 ( 1.5-2.0 )
高血圧	19-5 ( 2.0-3.0 )	35-61 ( 2.0-3.0 )
脂質異常症	25-69 ( <5.0 )	23-38 ( <3.0 )
糖尿病	10-15 ( 2.0 )	8-17 ( 1.5-2.0 )

# 自閉症児童に見られる特異的低脂血症 松崎秀夫(浜松医科大学)

---

自閉症者174名：**中性脂肪VLDL分画**が低値

- ・8歳以下では、83%の感度・特異性
- ・自閉症での脂質代謝異常を示唆

(Smith-Lemli-Optiz症候群\*は、脂質代謝異常を呈し、  
半数が自閉症症状を呈する。)

\*小頭、知能障害、低血圧、男性 外性器低形成、常染色体劣性遺伝

---

第1回日本DOHaD研究会抄録集  
(於：国立医療科学学院：2012. 8. 4)

御清聴ありがとうございました。

次世代の健康確保は私達世代の大きな責任です。

母子コホート研究こそ新しい医学を展開させます。

どうぞ宜しくお願いいたします。