

ISSN-2187-2562

Vol. 5, No. 1

第5卷 第1号

DOHaD 研究

Developmental Origins of Health and Disease Research

July 2016

平成28年 7月

第5回日本 DOHaD 研究会学術集会講演集

日本 DOHaD 研究会

The Japan Society for Developmental Origins of Health and Disease

第5回日本 DOHaD 研究会学術集会

抄 録 集

DOHaDをひろげる

日 程：平成 28 年 7 月 23 日(土)・24 日(日)

会 場：国立成育医療研究センター

日本 DOHaD 研究会事務局

〒169-8555 東京都新宿区大久保 3-4-1

早稲田大学 55 号館 S 棟 705A

早稲田大学総合研究機構内

TEL & FAX 03-5286-2679

E-mail: jdohad-soc@umin.ac.jp

HP <http://square.umin.ac.jp/Jp-DOHaD/>

INDEX

学術集会長挨拶	1
開催概要	2
交通アクセス	3
会場のご案内	4
参加者へのご案内	5
口頭発表者へのご案内	6
ポスター発表者へのご案内	7
日 程 表	8
プログラム	9
抄 録	
学術集会長講演	18
特別講演	19
シンポジウム	22
ランチョンセミナー	32
ポスター発表	34
協賛企業・団体	69

交通アクセス

成城学園前駅 バス乗り場 (乗車時間 15分)



バス

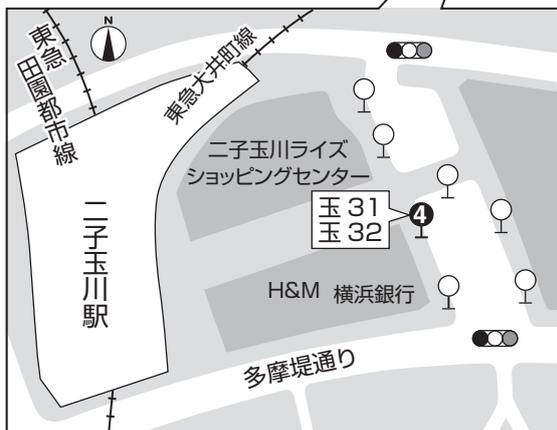
- 小田急線からバスで会場にお越しになる場合、祖師ヶ谷大蔵駅から成育医療研究センターへのバスはございません。小田急線成城学園駅南口よりバスをご利用ください。

タクシー・徒歩

- 小田急線 成城学園前駅より、成城学園前駅北口にタクシー乗り場がございます。(所要時間約10分)
- 小田急線 祖師ヶ谷大蔵駅より、タクシー乗り場はございますがほとんど停車しておりません。(徒歩所要時間15分)

車

- 駐車場料金1時間まで600円 以後30分毎300円
- 身障者手帳提示 無料、30分までは一律無料、駐車券の検印は総合案内(9:00~17:00)および防災センターでお願いします。

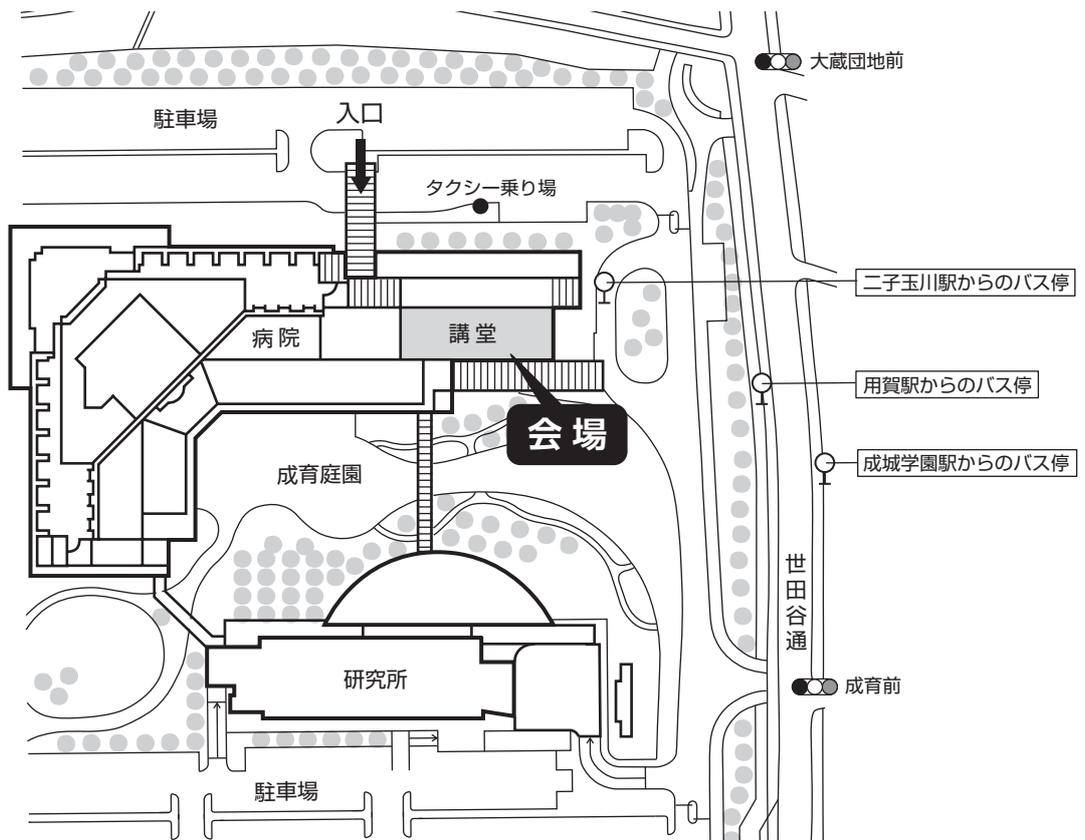


二子玉川駅 バス乗り場 (乗車時間 40分)



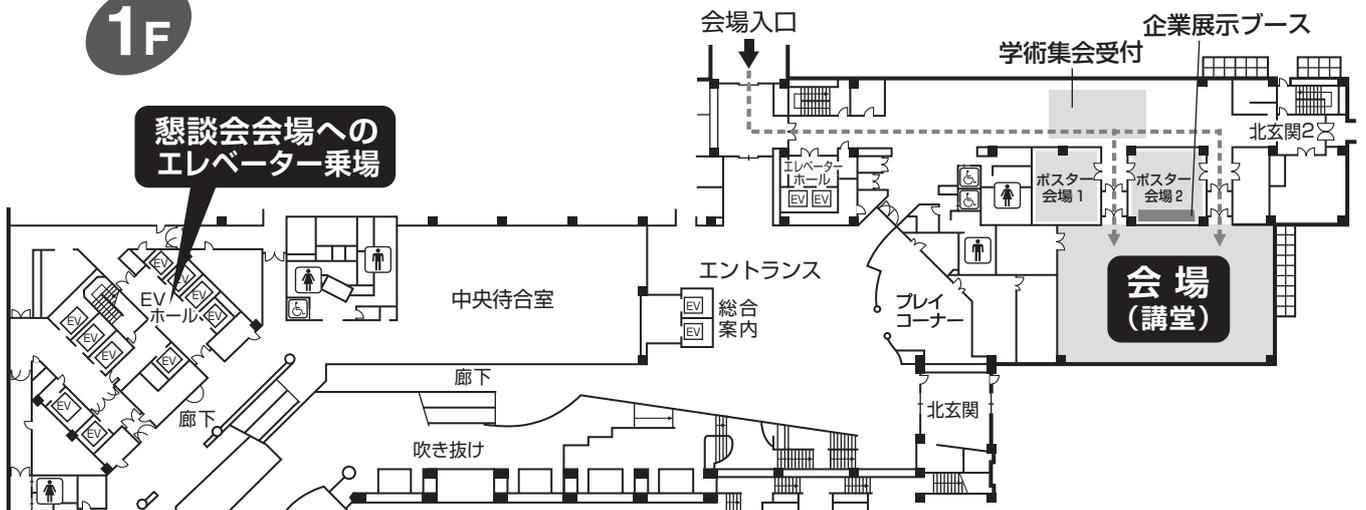
用賀駅 バス乗り場 (乗車時間 25分)

会場のご案内



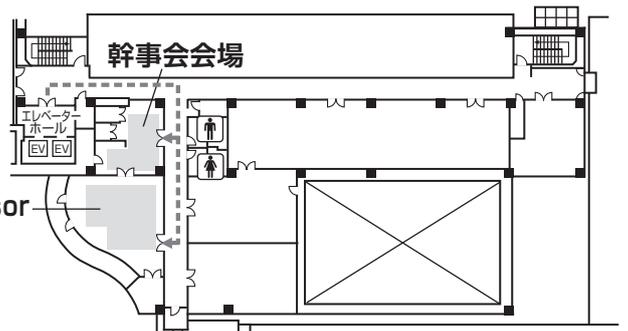
1F

懇談会会場への
エレベーター乗場



2F

Meet the Professor
会場



参加者へのご案内

参加受付

7月23日(土) 9:00～17:00

7月24日(日) 9:00～15:30

参加費(全員)、懇親会費と昼食代(希望者のみ)は、会場でお支払いください。
クレジットカードはご利用になれません。

Meet the professors 開催のご連絡

大会1日目(7月23日(土))の昼食時間に、特別講演演者であられる Liggins Institute の Frank Bloomfield 所長ならびに Justin O'Sullivan 先生と、少人数で議論いただきながら昼食をお取りいただける時間を設けました。

ランチョンセミナー

7月24日(日)のみランチョンセミナーを開催します。

懇親会

日時: 7月23日(土) 17:00～

会場: 成育医療研究センター 病院12階「レストランつばさ」

企業展示

会期中、ポスター会場2に企業展示ブースを設けております。

参加により取得できる単位と手続き

資格	単位数	会場での登録手続	各制度への単位の申請法
周産期専門医	研修中 10	不要	発表した場合のみ(参加のみは不可)お帰りの際にお渡しする申請用参加証を学会へご提出ください。
	更新者 最大4	不要	参加2単位、発表した場合は追加で2単位。お帰りの際にお渡しする申請用参加証を学会にご提出ください。
産婦人科専門医	学術集会参加 10(学会単位) 2(機構単位)	受付でe医学会 カード読込	e医学会カードによる登録
	領域講習 7/23 13:00～15:30 1(機構単位)	受付でe医学会 カード読込	e医学会カードによる登録
内分泌専門医	2	不要	

日 程 表

7月23日土

講 堂

ポスター会場

10:00	10:00~ 開会の辞	
	10:10~11:00 シンポジウム 1 座長：目時 弘仁 シンポジスト：鈴木 啓二 小山田 正人 伊東 宏晃	
11:00	11:00~11:50 特別講演 1 DOHaD research at the Liggins Institute 座長：伊東 宏晃 演者：Frank Bloomfield	
12:00	11:50~13:00 Meet the professors Frank Bloomfield Justin O'Sullivan	12:00~13:00 ポスター 自由閲覧
13:00	13:00~13:50 特別講演 2 エピジェネティクスと細胞記憶と疾患 座長：秦 健一郎 演者：佐々木 裕之 シンポジウム2と合わせて産婦人科領域講習	
14:00	13:50~15:30 シンポジウム 2 座長：松崎 秀夫 佐藤 憲子 シンポジスト：藤原 武男 福田 敦夫 堤 康央 特別講演2と合わせて産婦人科領域講習	
15:00		15:30~16:15 奇数 ポスター 発表
16:00		16:15~17:00 偶数 ポスター 発表
17:00	17:00~ 懇 親 会 会場：成育医療研究センター 病院12階「レストランつばさ」	

7月24日日

講 堂

ポスター会場

10:00~10:30	学術集会長講演 DOHaDをひろげるために 座長：福岡 秀興 演者：秦 健一郎	
10:30~11:10	特別講演 3 The gut microbiome and insulin resistance in children born preterm 座長：久保田 健夫 演者：Justin O'Sullivan	
	座長：Frank Bloomfield Justin O'Sullivan	11:10~12:10 ポスター発表 International Session ならびに 自由討論
12:10~13:00	ランチョンセミナー 成長の軌跡からみた 生活習慣病への先制医療 座長：杉山 隆 演者：菊池 透 協賛：ノボ ノルディスク ファーマ株式会社	
13:00~13:40	総 会 優秀演題表彰式 Rapid Fire Talks	
13:40~15:50	シンポジウム 3 座長：根本 崇宏 河合 智子 シンポジスト：工藤 洋 鎌倉 昌樹 大田 えりか 深水 昭吉	
15:50~	閉会の辞	

プログラム

7月23日(土)

10:00 **開会の辞** 松原 洋一(国立成育医療研究センター研究所 所長)

10:10~11:00 **シンポジウム1**

座長：目時 弘仁(東北医科薬科大学 医学部 衛生学・公衆衛生学)

S1-1 ひろがる DOHaD の世界

鈴木 啓二 東海大学医学部専門診療学系小児科学

S1-2 The Public Understanding of DOHaD Project: International collaboration on transactional education interventions

Masahito Oyamada Fuji Women's University, Japan

S1-3 ニュージーランド、日本2国間の DOHaD 研究協力の取り組み —オークランド大学 Liggins 研究所と連携する重要性—

伊東 宏晃 浜松医科大学附属病院 周産母子センター

11:00~11:50 **特別講演1**

座長：伊東 宏晃(浜松医科大学附属病院 周産母子センター)

DOHaD research at the Liggins Institute

Frank Bloomfield

Liggins Institute, University of Auckland, Auckland, NZ

11:50~13:00 **Meet the professors**

(先着 15名ほど)昼食をとりながら

Frank Bloomfield

Justin O'Sullivan

12:00~ **昼休み(70分)**

ポスター自由閲覧

13:00～13:50 **特別講演2**

座長：秦 健一郎(国立成育医療研究センター研究所 周産期病態研究部)

エピジェネティクスと細胞記憶と疾患

佐々木 裕之

九州大学生体防御医学研究所エピゲノム制御学分野

13:50～15:30 **シンポジウム2**

座長：松崎 秀夫(福井大学 子どものこころの発達研究センター 脳機能発達研究部門)

佐藤 憲子(東京医科歯科大学大学院 難治疾患研究所 ゲノム応用医学研究部門 分子疫学分野)

S2-1 東日本大震災と発育発達

藤原 武男 東京医科歯科大学 国際健康推進医学

S2-2 母仔相関に關与する液性シグナルと GABA-Cl⁻ ホメオスタシスに基づく脳発達障害モデル

福田 敦夫 浜松医科大学医学部 神経生理学講座

S2-3 ナノマテリアルの生殖発生毒性

堤 康央 大阪大学薬学研究科

15:30～16:15 **奇数ポスター発表**

16:15～17:00 **偶数ポスター発表**

17:00～ **懇親会**

7月24日(日)

10:00～10:30 学術集会長講演

座長：福岡 秀興(早稲田大学 理工学術院 総合研究所)

DOHaD をひろげるために

秦 健一郎

国立研究開発法人 国立成育医療研究センター研究所 周産期病態研究部

10:30～11:10 特別講演3

座長：久保田 健夫(山梨大学大学院 総合研究部 環境遺伝医学講座)

The gut microbiome and insulin resistance in children born preterm

Justin O'Sullivan

Liggins Institute, University of Auckland, New Zealand /

Gravida: National Centre for Growth and Development, New Zealand

11:10～12:10 ポスター発表 International Session ならびに自由討論

12:10～13:00 ランチョンセミナー

協賛：ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

座長：杉山 隆(愛媛大学大学院 産婦人科学教室)

成長の軌跡からみた生活習慣病への先制医療

菊池 透

埼玉医科大学小児科

- 28** 発達期の小腸における β カロテン代謝関連酵素発現への胎児期低栄養の影響
本間 一江 静岡県立大学大学院 薬食生命科学総合学府 食品栄養科学専攻
- 29** 親世代の喫煙と次世代の喘息発症リスク ～妊娠前からの禁煙の重要性～
金高 有里 十文字学園女子大学 人間生活学部
- 30** 脳発達早期の母子分離は海馬 CA1 領域における BDNF シグナルと樹状突起スパイン形成に影響を与える
太田 健一 香川大学 医学部 形態・機能医学講座 神経機能形態学
- 31** 妊婦における DOHaD (ドーハッド) 説の理解度に関する調査研究 : 国際比較を目的とした質問票を用いて
小山田 正人 藤女子大学 人間生活学部 食物栄養学科
- 32** 胎生期低栄養マウスモデルにおける心重量の変化
有馬 勇一郎 熊本大学 医学部 循環器内科
- 33** Maternal smoking leads to placental epigenetic changes at the promoters of transcriptional regulators in early pregnancy
川嶋 章弘 昭和大学 医学部 産婦人科学講座
- 34** 在胎 38 週出生の胎盤サイズについて
鈴木 啓二 東海大学医学部専門診療学系小児科学
- 35** マウス甲状腺機能低下モデルを用いた DOHaD 学説の実験的検討
小林 健一 独立行政法人労働者健康安全機構 労働安全衛生総合研究所

抄 録

学術集会長講演

特別講演 1～3

シンポジウム 1～3

ランチョンセミナー

DOHaD をひろげるために

秦 健一郎

国立研究開発法人 国立成育医療研究センター研究所 周産期病態研究部

DOHaD の概念は、様々な生命現象や疾患について、新たな視点を我々に提示してくれる。例えば、「小さく産んで大きく育てる」という言葉は、以前は比喩的な意味にとどまらず肯定的に使われてきたが、DOHaD の観点からすれば、周産期医療においてはもはやあまり看過できない表現である。また、これまで漠然と、あるいは直感的に受け入れられてきた「環境が遺伝する」という現象も、対象によっては客観的に計測・記述することが可能になりつつある。一方で、一口に環境と言っても、胎児期・新生児期・乳幼児期、さらには親世代の配偶子形成期と、発生発達時期も取りまく状況も様々である。加えてその時期の栄養状態だけでなく、化学物質・ナノ材料の影響、微生物叢など、これまで知られていなかった環境因子の影響が明らかになり、これからも発生・発育・発達への影響を考慮すべき環境因子の数は増えていくであろう。今後 DOHaD 研究を「ひろげる」ためには、学際的な情報交換の場は必須であり、例えばデータシェアリングやバイオバンクなどといった研究者の垣根を超えた連携は欠かせないものとなる。

本講演では、ヒトで観察される環境要因とエピゲノム変化の実例や、今後の DOHaD 研究を支えることが期待される連携の仕組みについて紹介する。

成長の軌跡からみた生活習慣病への先制医療

菊池 透

埼玉医科大学小児科

成人の生活習慣病の起源は、胎児期、さらに母体の妊娠前の健康状態までさかのぼることができる。それには2つの軌跡がある。1つは、母体のやせ、喫煙など→低出生体重→幼児期の急激な体重増加→小児肥満症→成人肥満症という軌跡であり、Barker 説、DOHaD の概念で説明される。もう一つは、母体の肥満、糖尿病→高出生体重→幼児期の急激な体重増加→小児肥満症→成人肥満症という軌跡であり、Pedersen 仮説で説明される。この2つの軌跡に、共通した事象は、幼児期の急激な体重増加であり、Adiposity Rebound と呼ばれている。多くの疫学研究は、思春期の肥満に最も関連するのは、出生体重ではなく、幼児期の体重増加量あるいは幼児期後半の体格であることが報告している。筆者らは、BMI が1.5 歳から6歳まで増加した男児は、減少した男児に比し、10歳時に肥満であるオッズ比は26.3 倍であることを報告した。また、Yoshinaga らは、学校保健統計を用いて、6歳時にBMI が95パーセントイル以上の児では、50パーセントイル前後の児に比し、12歳時にBMI が95パーセントイル以上であるオッズ比は、男子で35倍、女子で63.9倍と報告した。すなわち、小学校入学時の肥満は、思春期肥満の最も大きな危険因子である。思春期肥満は、身体的障害だけでなく、心理社会的障害も引き起こしやすく、その7割は、成人肥満に移行する。したがって、小学校入学時の肥満を予防することが、我が国の生活習慣病予防にとって、重要な中間ゴールである。そのゴールを達成するには、幼児期の成長の評価が有用である。新潟県市町村栄養士会では、保育所での定期的な身体計測値を適切に評価することを10年間継続して実施した。その結果、新潟県の小学校1年生の肥満傾向児の頻度を6%から4%まで減少し、全国平均以下になった。

前述の2つの生活習慣病への軌跡を認識し、既存の妊婦健診、乳幼児健診、保育所、幼稚園、就学時健診、小中高校での身体計測値から一人一人の成長の軌跡をたどることが、成人の生活習慣病を予防する先制医療にとって有用な戦略である。今年度から学校保健現場では、児童生徒の一人一人の身長・体重成長曲線を積極的に活用するようになり、肥満、やせの予防への効果が期待されている。さらに、学齢期の成長曲線と幼児期までの成長曲線を連結可能にする健診システムの構築を期待したい。

一般演題抄録

ポスター発表

早産児および SGA 児における臍帯血・生後末梢血検体を用いた網羅的メチル化解析

○鹿嶋 晃平 (Kohei Kashima)¹⁾²⁾³⁾⁴⁾、河合 智子³⁾、西村 力²⁾、嘉村 浩美³⁾、土田 晋也²⁾、永松 健⁵⁾、藤井 知行⁵⁾、大森 意索⁶⁾、清水 光政⁶⁾、兵藤 博信⁷⁾、久具 宏司⁷⁾、水口 雅⁴⁾、中林 一彦³⁾、秦 健一郎³⁾、高橋 尚人²⁾

1) 東京大学大学院 医学系研究科 生殖・発達・加齢医学講座 小児科学教室

2) 東京大学医学部附属病院 小児科、3) 国立成育医療研究センター研究所 周産期病態研究部

4) 東京大学医学部 発達医学教室、5) 東京大学医学部附属病院 産婦人科

6) 東京都立墨東病院 新生児科、7) 東京都立墨東病院 産婦人科

【背景と目的】 出生体重1,500g未満の極低出生体重児のようなハイリスク児は胎児期および出生後早期に極端な低酸素・低栄養の環境に曝露されていることが多く、成人後疾病発症のハイリスク群と考えられている。

しかし、早産児・低出生体重児における胎児期及び出生前後の遺伝子のエピジェネティック修飾についてのデータはまだ少なく、結論が出ていない。

本研究の目的は、極低出生体重児において、胎内環境および出生後の治療がエピジェネティックな修飾状態と遺伝子発現に与える影響およびそれらの関連を検証することである。

【実験計画】

- 前方視的ケースコントロール研究。
- 対象：東京大学医学部附属病院・東京都立墨東病院出生の先天性疾患の指摘のない児で
 - 1) 極低出生体重児50例、2) 出生体重1,500g以上の新生児50症例。
- 試料：1) 臍帯血、2) 胎盤絨毛膜板、3) 生後の末梢血。
 - * 1)、3) 血液は単核球分離したものを使用、* 3) 退院前採血；可能であれば受胎後37-42週。
- 解析法：網羅的メチル化解析 (Infinium HumanMethylation 450 BeadChip；450K；Illumina 社)

【結果】 これまでに臍帯血47検体、生後の末梢血47検体を用いて450Kでの解析を行った。在胎週数 (GA；Gestational Age)、SGA (Small for Gestational Age) の有無により4グループ (A：GA ≤ 32週でSGA, B：GA ≤ 32週でnon SGA, C：GA ≥ 33週でSGA, D：GA ≥ 33週でnon SGA) に分けて検討を行った。

- a) 臍帯血における450Kでは、B群ではD群との比較においてDMR (differently methylated region) が約700箇所と多く検出された。
- b) 生後の末梢血における450K解析ではA, B, C群とD群の比較でDMP (differently methylated position) はほとんど検出されなかった。
- c) 上記a)、b)の解析症例において同一個体で経時の変化を追えた症例が16例あり、各CpG部位の経時的なメチル化値の差をpaired t-test (Benjamini-Hochberg補正) で解析した。4群のうち、B群のみ、約1,600箇所と多くの経時的なDMPを認めた。

【考察】 早産児群ではダイナミックな変化をきたすCpG部位の存在が示唆されたが、そのうちの多数は生後の予定日付近でメチル化レベル差は消失すると考えられた。SGA児に関しては現在結果を確認中である。いずれの群の比較においても解析の数はまだ十分とはいえないが、今後さらに症例数を増やして解析を行う予定である。

マウス甲状腺機能低下モデルを用いた DOHaD 学説の実験的検討

○小林 健一 (Kenichi Kobayashi)、柳場 由絵、大谷 勝己

独立行政法人労働者健康安全機構 労働安全衛生総合研究所

【背景・目的】 これまで胎児期 / 出生早期の低栄養による低体重児と成熟期の疾患発症リスクの関連についての多くの報告がされてきている。しかしながら、胎児期 / 出生早期の内分泌機能不全や化学物質曝露等に起因する低体重児の疾患発症リスクに関する知見は少ない。我々は先天性の甲状腺機能低下を呈する成長遅延症マウスを用いて、成熟後に疾患発症の可能性を有するキャッチアップモデルとしてその解析を試みた。本マウスは、低サイロキシン・高 TSH 血症を呈し、生後2週齢頃から一過性に成長が停止し、2～3週間後には成長が再開し改善がみられるが、その生体影響については不明である。本研究では、まず本マウスに見られる臓器成長や脂肪量の変化を正常個体との比較検討を行なった。

【対象・方法】 成長遅延症を示すホモ変異の grt マウス (grt/grt) および正常マウス (grt/+) の雄個体を用いて、2、10および18か月齢に体重、尾長および体長を測定した。また代謝系臓器 (肝、腎)、皮下脂肪 (腰部、鼠径部) および内臓脂肪 (精巣上体周囲、腎周囲、後腹膜) を秤量した。飼料は CE-2 (日本クレア) を自由摂取させ、剖検時は採材前約2時間の絶食を行なった後、採血・採材を行なった。採血直後に全血中はグルコース濃度 (バイエル社 ブリーズ2) を測定した。

【結果】 2か月齢では grt マウスは、正常マウスと比べ成長が遅れていたが、以降その成長遅延は徐々に改善されていった。しかしながら、18か月齢に至るまで grt マウスの腎は小型のまま (正常マウスの約6割程度)、皮下脂肪・内臓脂肪重量とも正常マウスと比較して有意に低いままであった。2か月齢において grt マウスの血中グルコース濃度は、正常マウスと比べ高値であった。

【結論】 grt マウスに見られた腎の著明な小型化や高グルコース血症の所見から、腎糸球体数減少やⅡ型糖尿病の可能性を検討していく必要性があると考えられた。脂質代謝関連の血液中ホルモン動態をあわせ、考察を試みていく予定である。また、胎児期 / 出生早期の低栄養による低体重動物との表現型の相違についても比較検討が今後必要であると考えられる。

第5回 日本 DOHaD 研究会学術集会

平成 28 年 7 月 7 日 発行

発行人 秦 健一郎

発行所 日本 DOHaD 研究会事務局
〒169-8555 東京都新宿区大久保 3-4-1
早稲田大学 55 号館 S 棟 705A
早稲田大学総合研究機構内
TEL & FAX : 03-5286-2679
E-mail : jdohad-soc@umin.ac.jp

出 版 株式会社セカンド

