

総説

## DOHaD 概念の紹介と畜産学分野への応用の可能性

伊東宏晃

浜松医科大学産婦人科

〒431-3192 静岡県浜松市東区半田山 1-20-1

Tel: 053-435-2309/Fax: 053-435-2308

E-mail: ihiroaki@hama-med.ac.jp

### 【要約】

ヒトの疫学研究により「胎生期・発達期」における環境要因が、成人期や老年期の健康あるいは生活習慣病などの慢性疾患の発症リスクに関連することが指摘され、Developmental Origins of Health and Diseases (DOHaD) 学説が提唱された。胎生期の低栄養環境、逆に高栄養環境にさらされた場合、児は成長後に生活習慣病を罹患するハイリスク群となる。前者の胎生期低栄養環境に曝され出生後に急速な成長 (catch-up growth) を経験すると省エネルギー体質である Thrifty phenotype (儉約型表現型) を獲得し、出生後に栄養摂取が過剰な生活環境を生きした場合にその環境と Mismatch をきたし、肥満や2型糖尿病などのメタボロームに罹患するハイリスク群となると考えられる (Mismatch 仮説)。近年、黒毛和牛畜の飼養において、強化哺乳により catch-up growth を促すことで Thrifty phenotype (儉約型表現型) へ誘導することにより脂肪交雑や肉量のさらなる向上に利用しうる可能性が注目されている。環境要因と遺伝素因の相互作用がどのように記憶されて個体の表現型を決定するのかという視点から、単に医学の観点のみならず動物学や広く生物学という視点から、DOHaD 学説を踏まえて「特定の形質へ誘導する」方法論が探索されることを期待したい。

**キーワード:** 妊娠、疫学研究、エピゲノム、低出生体重児、胎児

### はじめに

ヒトの疫学研究により、胎芽期、胎生期、新生児期、乳幼児期などの「胎生期・発達期」における環境要因が、成人期や老年期の健康あるいは生活習慣病などの慢性疾患の発症リスクに関連することが指摘され、Developmental Origins of Health and Diseases (DOHaD) 学説が提唱された [1, 2]。妊娠動物モデルを用いた基礎研究による解析が進み、DOHaD 学説の分子機構が徐々に解明されるようになり、医学領域にとどまらず哺乳類、ひいては生物学全体における新しい研究領域となる可能性が注目さ

れている。本稿では DOHaD 学説の概念ならびに著者等の研究グループのマウス動物実験の成績を紹介し、DOHaD 学説を畜産学の振興に応用する可能性について若干の考察を行いたい。

### DOHaD 学説の紹介

DOHaD 学説の由来は後方視的なヒトの疫学研究に源流を遡る。1980 年代後半から 1990 年代にかけて DOHaD 学説の成立に結集した代表的な 3 つのヒト疫学研究が知られている。すなわち、低出生体重児として生まれた人々に注目した英国の Barker 博士による解析 [3]、第二次世界大戦中独軍の経済封鎖によるオランダの冬の飢饉 (Dutch famine) を妊娠中に経験した女性から生まれた人々を対象にした解析 [4]、

受理：2021年3月30日

ヘルシンキ大学の分娩記録による出生コホート研究 [5] である。これらの疫学研究から、異なる生活習慣を背景とする異なる人種を対象として「出生体重に代表される子宮内など環境因子が成人期・老年期における 2 型糖尿病など生活習慣病のリスクに関連する」という共通の結論が得られたことは衝撃的であり、DOHaD の概念が注目されるようになった。一方、ヒトの疫学研究で得られたさまざまな知見が、ヒツジや齧歯類などの哺乳類を用いた妊娠動物モデルを用いて再現されたことは [6, 7]、疫学による観察研究の成果に科学的裏打ちを与えるとともに、哺乳類における普遍的な生命現象の探索にむけて研究が展開する可能性が期待される。

DOHaD 学説の主たるコンセプトの一つとして、妊婦を取り巻く環境が胎児の成育や臓器発達などに影響を及ぼし、結果としてその外界の環境に適応すべく出生後の児のプロトタイプを誘導するという概念があり、Predictive adaptive responses : (PARs) 仮説と称されている [2, 8]。例えば妊婦が飢餓環境に曝された場合、胎児は栄養摂取が不足がちな出生後の栄養環境を生きること予測し、いわば省エネルギー体質として Thrifty phenotype (儉約型表現型) を獲得すると想定されている [9]。Thrifty phenotype (儉約型表現型) の人々が、飽食の社会環境を生きした場合に栄養摂取が過剰な生活環境と Mismatch をきたし、肥満や 2 型糖尿病などの生活習慣病に罹患するハイリスク群となると考えられる (Mismatch 仮説) [10]。

興味深いことに、妊娠糖尿病あるいは糖尿病のコントロールが不良である妊婦において胎児が比較的高血糖に曝された場合、児は成長後に肥満や 2 型糖尿病など生活習慣病に罹患するハイリスク群となると報告されている [1, 2, 11]。全身の臓器が形成される胎児期において比較的高血糖かつ高インスリン血症に曝されることで、潜在的にインスリン感受性が低下する可能性が想定されている。しかし、Mismatch 仮説では、胎生期の高血糖被曝が肥満や 2 型糖尿病を発症するリスクを形成する現象を十分に説明できない。さらに、胎生期に低栄養環境に曝された場合と胎生期に高栄養環境に曝された場合のいずれも類似した生活習慣病リスクを形成することは、生物学的に極めて興味深い。

## DOHaD 学説から紐解く発展途上国と先進国の両者において生活習慣病リスクが上昇する背景

上述したように DOHaD 学説の視点から胎生期の低栄養環境、高栄養環境いずれに曝された場合であっても成長後に発症のハイリスク群となる可能性が想定されており、‘U字型カーブ’の概念が提案されている (2) (図 1A)。この DOHaD 学説の ‘U字型カーブ’ (図 1A) の概念こそが発展途上国、先進国のいずれにおいても生活習慣病の罹患率が上昇している背景に関わっている可能性が推測されている。すなわち、多くの発展途上国では過去の貧困や政治の混乱により胎生期に低栄養環境を経験した世代が、時間経過を経て急速に経済が急速に発展し、農村から都市部への人口流入、ファーストフードなど食生活の急速な欧米化を経験し、飽食の環境を生きている。胎生期の低栄養環境との Mismatch が、成人期、老年期に肥満・メタボリックシンドロームに関連した生活習慣病が増加している背景因子となり、「胎生期低栄養による負の世代連鎖」となっている可能性が推測される (2) (図 1B)。

一方、肥満が蔓延する先進国では肥満妊婦の比率が高く、胎生期に高栄養環境を経験した世代が、出生後さらに飽食の生活を送り、成人期、老年期に生活習慣病のハイリスクとなり「胎生期高栄養による負の世代連鎖」になっている可能性が推測される (2) (図 1B)。

先進国に比べて発展途上国における生活習慣病の増加率が著しいことから、胎生期の低栄養環境から出生以後のエネルギー供給過剰環境への ‘Mismatch’ は、先進国における胎生期から一貫した過剰なエネルギー供給環境比べて、より重篤な代謝障害を惹起して生活習慣病の罹患率を増悪させている可能性が示唆される (2)。

## 我が国の妊孕性代女性の健康と DOHaD 学説の関わり

我が国の妊孕世代女性において、強いやせ願望から摂取エネルギーの不足が指摘されており、妊娠中のエネルギー摂取の不足から、看過しがたい数の胎児が、比較的低栄養環境に曝されていることが危惧されている [12, 13]。実際、我が国の 1980 年代から我が国における平均出

生体重は低下し、現在 3kg を下回っている。低出生体重児時の比率も増加し先進国では最も高い値となっている [12, 13]。実際、著者等は浜松市における妊婦の食事調査を行い、妊娠期間を通じて摂取エネルギーは約 1,600 キロカロリーであり、厚生労働省の推奨より大幅に少ないことを明らかにした [14]。

2018 年 8 月 Science 誌に、DOHAD 学説の視点から「日本における出生時体重の減少が、糖尿病や高血圧など長期的な健康障害のリスクとなることが危惧され、この課題には国をあげて関心を高める努力と早急な対応が必要である」と指摘する記事が掲載された [15]。この記事は我が国における妊婦の栄養指導の歴史に関する

る取材に重大な誤りがある点で問題があるものの [16]、我が国将来世代の健康や疾患リスクには看過しがたいリスクが危惧され早急な対応が求められる点を看破している。これを契機として、日本産科婦人科学会の周産期委員会では 1999 年に推奨した妊娠高血圧症候群（当時は妊娠中毒症）の予防を目的とした妊婦への比較的厳しい体重増加制限 [17] を正式に撤回し [18]、2021 年 4 月に新たな妊婦の体重増加の目安を発表した。

### 胎生期低栄養マウスモデル

著者等は妊娠マウスにエネルギー摂取制限を行う事で胎生期低栄養マウスモデルを開発し、

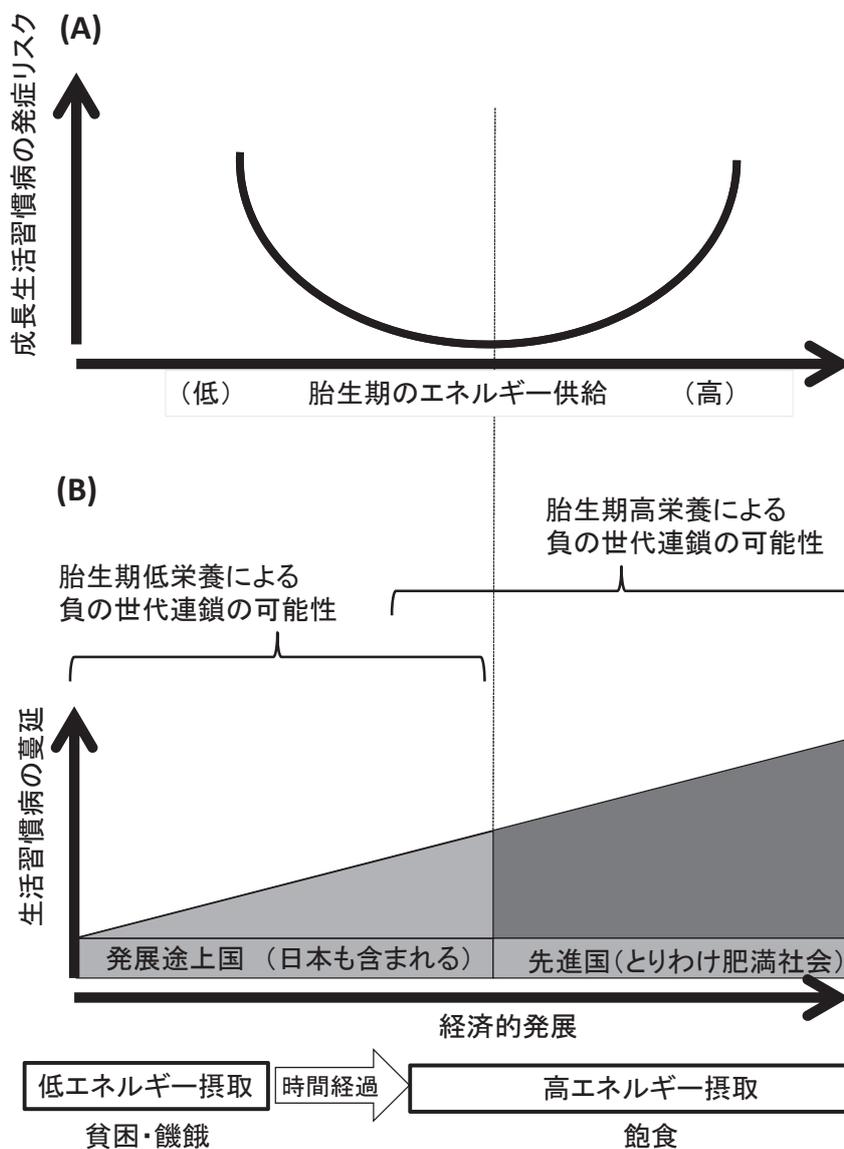


図1 発展途上国から先進国に至る生活習慣病の蔓延と胎生期の栄養環境の関わり (著者の推測による)

産生仔に視床下部性の易肥満性 [19]、血圧上昇や心肥大・冠動脈周囲の線維化亢進 [20]、脂肪組織における脂肪蓄積の増大と炎症性リモデリング [21]、肝脂肪変性の増悪 (図 2A, B) [22] などの表現型が観察されることを明らかにし、ヒト疫学研究の成果に近似した表現型を示す事から、DOHaD 学説の具体的なメカニズムを解析に適用しうる有用な動物モデルであることを報告してきた。胎生期低栄養マウス産生仔の肝臓組織由来の RNA を用いてマイクロアレイによる網羅的な遺伝子解析を行い、脂肪滴のサイズを増加させて脂肪蓄積を促す Cell Death-Inducing DNA Fragmentation Factor-Like Effectors A (Cidea) and C (Cidec) の制御が中心的な役割を果たす可能性が明らかとなった [23]。次に、クロマチン免疫沈降法により解析を進めたところ、Cidea と Cidec 遺伝子周辺 H3K4, H3K27, H3K36 の di-methylation のダイナミックな可塑性が両遺伝子発現制御において重要な役割を果たす可能性が明らかとなった [23]。本稿ではそれらの中で Cidea 遺伝子周辺の H3K27 の di-methylation について紹介する。通常餌を給餌した 9 週齢の産生仔の肝臓において Cidea 遺伝子発現は胎生期低栄養環境の経験の有無に関わらず低値を示した (図 2C)。実際、9 週齢の時点で肝脂肪変性に明らかかな変化は認められない (図 2C)。Cidea 遺伝子周辺の H3K27 の di-methylation は胎生期低栄養環境の影響を受けていない (図 2D)。ところが、10 週齢より高脂肪餌を給餌したところ、胎生期低栄養群の産生仔の肝臓でのみ Cidea 遺伝子発現が有意に上昇した (17 週齢: 図 2C)。同時期に Cidea 周辺の遺伝子において、H3K27 の di-methylation が有意に抑制されて、脱メチル化ともいふべき現象が観察された (図 3E)。H3K27 が脱メチル化を受けると、当該 DNA 周辺のクロマチンの構造はよりユークロマチンの構造の傾向となり転写活性や転写伸長が促進される。すなわち、Cidea 遺伝子周辺の H3K27 の脱メチル化の亢進は Cidea 遺伝子発現を促進し脂肪蓄積の増加に寄与したと考えられた [23]。同様の現象は Cidec 周辺のクロマチン構造の変容でも観察された。興味深いことに、胎生期の低栄養を経験した産生仔は通常餌を給餌されていた期間、Cidea 周辺の H3K27 によ

て制御されるクロマチン構造に変化が観察されず (図 2D)、産生仔に高脂肪餌を給餌することで初めて Cidea 遺伝子周辺の H3K27 の脱メチル化が亢進し (図 2E)、遺伝子発現が亢進した (図 3C) [23]。この研究成績から、胎生期に低栄養環境を経験することで、未同定のヒストン脱メチル化制御メカニズムが潜在的にプログラムされ、出生後における高脂肪餌の給餌という栄養環境の変化により、そのメカニズムが起動して Cidea 遺伝子周辺のクロマチン構造の変容をダイナミックに惹起する可能性が推測され大変興味深い。

### DOHaD 学説の畜産学・水産学への 応用への期待

著者は畜産学・水産学の素人であり、以下の考察は学術的な誤りが有るかも知れ無い点をお詫び申し上げる。畜産業、水産業において商品化される主要な組織は骨格筋である。例えば霜降り肉あるいはトロなどの脂肪交雑ならびに肉量を向上させることが畜産業、水産業振興の重要な課題となる。上述したように DOHaD 学説の重要なコンセプトの一つに胎生期の低栄養環境や授乳期の急激な成長である catch-up growth により誘導される省エネルギー体質として Thrifty phenotype (儉約型表現型) がある [2, 9]。Thrifty phenotype (儉約型表現型) を獲得したヒトは、飽食の生活環境では肥満や 2 型糖尿病を発症するハイリスク群となるが、この形質への誘導を逆に脂肪交雑や肉量のさらなる向上に利用しうる可能性が期待される。

例えば、黒毛和牛は筋肉内での脂肪蓄積能力が高いことが知られているが、Thrifty phenotype (儉約型表現型) を誘導することで、さらに肉質や肉量を向上させる可能性、あるいは輸入穀物飼料の多給でなく粗飼料 (牧草等の本来の植物資源) を基盤とした肥育システムへ移管する可能性が期待される [24]。後藤らは、黒毛和牛種子牛を強化哺乳により catch-up growth を促すことで、離乳後に粗飼料を用いて肥育しても、黒毛和牛の飼育標準に示された最大限に近い増体パフォーマンスを示し、脂肪交雑度が向上し、かつ廃棄される無駄な脂肪量は減少する事を報告している [24, 25]。後藤らはこの一連の現象を「代謝インプリンティング

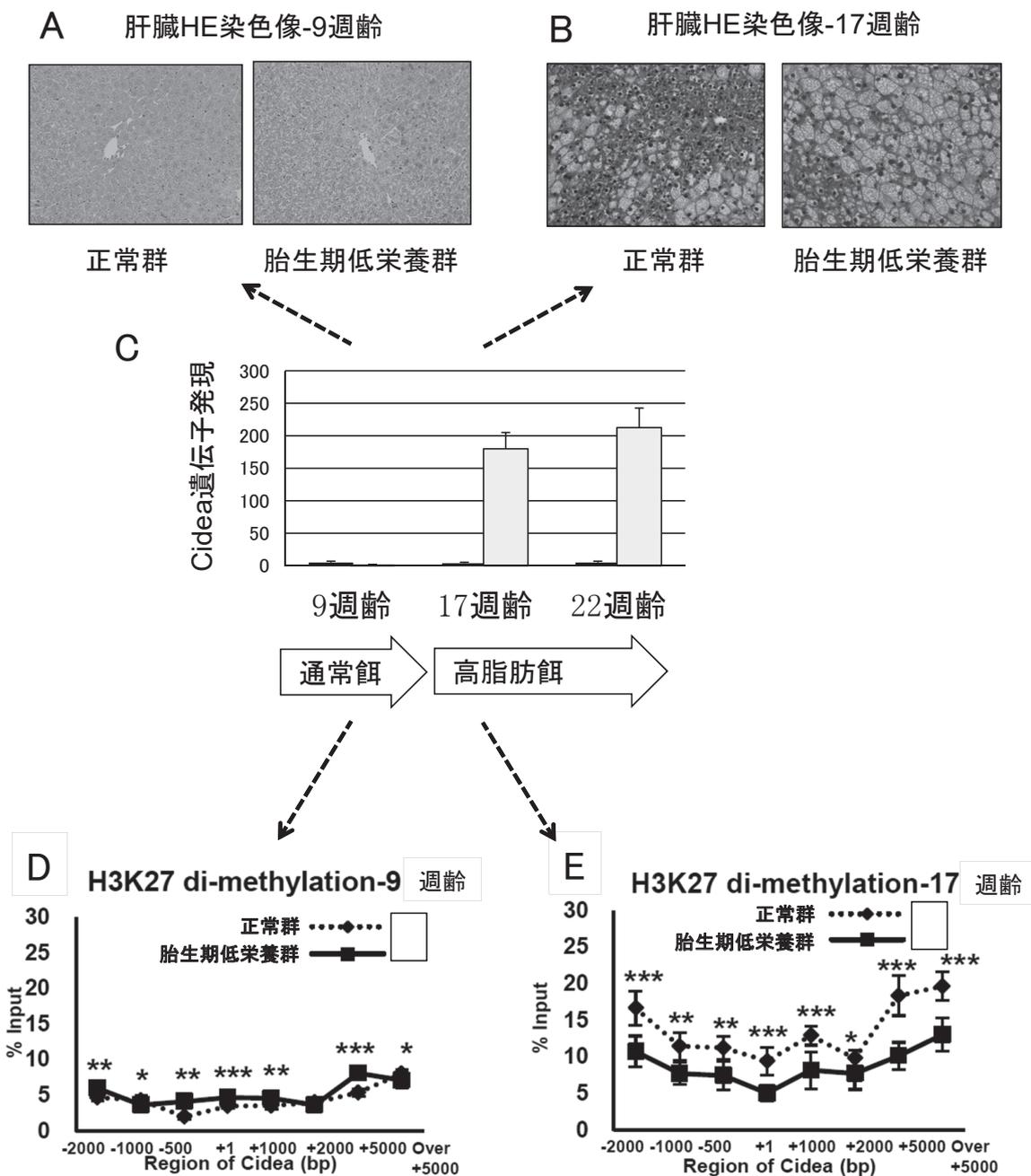


図2 マウス産生仔における肝臓のHE染色像 (A,B)、Cidea遺伝子発現 (C)、およびCidea遺伝子周辺のH3K4 di-methylation: 正常群と胎生期低栄養群の比較 (文献23のSupplementary datasetより引用)

効果」と名付け、わが国の家畜飼養システムに革新的な改革をもたらす可能性を報告している [24]。

#### おわりに

DOHAD学説は19世紀初頭にラマルクが提唱した「獲得形質の遺伝」の再評価に通じるも

のであり、遺伝学・生物学の本質的な課題である。環境要因と遺伝素因の相互作用がどのように記憶されて個体の表現型を決定するのか、単に医学の観点のみならず動物学や広く生物学という視点から、DOHAD学説を踏まえて「特定の形質へ誘導する」方法論が探索されることを期待したい。

## 参考文献

- [1] Gluckman, P.D., Hanson, M.A. *Developmental Origins of Health and Disease*, Cambridge University Press., 2006.
- [2] Itoh, H., Kanayama, N., *Developmental Origins of Health and Diseases (DOHaD); Perspective toward Preemptive Medicine*. In “Precision Medicine in Gynecology and Obstetrics”, Konishi I eds, pp237-250, Springer Nature, Singapore, 2017.
- [3] Barker, D.J., 2007. The origins of the developmental origins theory, *J Intern Med* 261: 412-417.
- [4] Roseboom, T., de Rooij, S., Painter, R. 2006 The Dutch famine and its long-term consequences for adult health, *Early Hum Dev* 82: 485-491.
- [5] Eriksson, J.G., 2016. Developmental Origins of Health and Disease - from a small body size at birth to epigenetics, *Ann Med* 48 (6) 456-467.
- [6] Hanson, M., The birth and future health of DOHaD, *J Dev Orig Health Dis* 6 (2015) 434-437.
- [7] Dickinson, H., Moss T.J., Gatford, K.L., Moritz, K.M., Akison, L., Fullston, T., Hryciw, D.H., Maloney, C.A., Morris, M.J., Wooldridge, A.L., Schjenken, J.E., Robertson, S.A., Waddell, B.J., Mark, P.J., Wyrwoll, C.S., Ellery, S.J., Thornburg, K.L., Muhlhausler, B.S., Morrison, J.L. 2016. A review of fundamental principles for animal models of DOHaD research: an Australian perspective. *J Dev Orig Health Dis*. 7(5):449-472.
- [8] Nettle, D., Frankenhuys, W.E., Rickard, I.J. 2013 The evolution of predictive adaptive responses in human life history. *Proc Biol Sci* 281: 20131343.
- [9] Hales, C.N., Barker, D.J. 2001. The thrifty phenotype hypothesis, *Br Med Bull* 60: 5-20.
- [10] Gluckman, P.D., Hanson, M.A. *Mismatch: Why our world no longer fits our bodies*, Oxford University Press, Oxford, 2006.
- [11] Clausen, T.D., Mathiesen, E.R., Hansen, T., Pedersen, O., Jensen, D.M., Lauenborg, J., Schmidt, L., Damm, P. 2009. Overweight and the metabolic syndrome in adult offspring of women with diet-treated gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes. *Clin Endocrinol Metab*. 94(7): 2464-70.
- [12] Itoh, H., Kanayama, N. 2009. Low birth weight and risk of obesity -Potential problem of Japanese people- *Current Women's Health Reviews*. 5; 212-219.
- [13] Gluckman, P.D., Seng, C Y., Fukuoka, H., Beedle, A.S., Hanson, M.A. 2007. Low birthweight and subsequent obesity in Japan. *Lancet* 369(9567):1081-2.
- [14] Kubota, K., Itoh, H., Tasaka, M., Naito, H., Fukuoka, Y., Kato-Muramatsu, K., Kohmura-Kobayashi, Y., Sugihara, K., Kanayama, N. and Hamamatsu Birth Cohort (HBC) Study Team. 2013. Changes of maternal dietary intake, body weight and fetal growth through pregnancy in pregnant Japanese women. *J Obstet Gynaecol Res* 39(9):1383-1390.
- [15] Normile, D. Staying slim during pregnancy carried a piece. *Science* 361:440, 2018.
- [16] Itoh H, Kohmura-Kobayashi, Y., Kawai, K., Kanayama, N. Multiple causative factors underlie low birthweight. *Science*, eLetter : 14 October 2018: <http://science.sciencemag.org/content/361/6401/440/tab-e-letters>
- [17] 中林正雄 . 1999. 妊娠中毒症の栄養管理指針 . 日本産科婦人科学会雑誌 51:N507-N210.
- [18] 金山尚裕 . 2019. 1997 年日本産科婦人科学会周産期委員会による「妊娠中毒症の栄養管理指針」の推奨停止について 日本産科婦人科学会学会雑誌 71:1248.
- [19] Yura, S., Itoh, H., Sagawa, N., Yamamoto, H., Masuzaki, H., Nakao, K. Kawamura, M., Takemura, M., Kakui, K., Ogawa, Y., Fujii, S. 2005. Role of premature leptin surge in obesity resulting from intrauterine undernutrition. *Cell Metab* 1;371-378.
- [20] Kawamura, M., Itoh, H., Yura, S., Mogami, H., Suga, S., Makino, H., Miyamoto, Y., Yoshimasa, Y., Sagawa, N., Fujii, S. 2007. Undernutrition in utero augments systolic blood pressure and cardiac remodeling in adult mouse offspring -possible involvement of local cardiac angiotensin system in developmental origins of cardiovascular disease- *Endocrinology* 148;1218-1225.
- [21] Kohmura, K.Y., Kanayama, N., Muramatsu, K., Tamura, N., Yaguchi, C., Uchida, T., Suzuki, K., Sugihara, K., Aoe, S., Sasaki, T., Suganami, T., Ogawa, Y., Itoh, H. 2013. Association between body weight at weaning and remodeling in the subcutaneous adipose tissue of obese adult mice with undernourishment in utero. *Reprod Sci* 20:813-827.
- [22] Muramatsu-Kato, K., Itoh, H., Kohmura-Kobayashi, Y., Ferdous, J.U., Tamura, N., Yaguchi, Y., Uchida, T., Suzuki, K., Hashimoto, K., Suganami, T., Ogawa, Y., Kanayama, N. 2015. Undernourishment in utero primes hepatic steatosis in adult mice offspring on an obesogenic diet; Involvement of endoplasmic reticulum stress. *Sci Rep*. 5, 16867.
- [23] Ferdous, U.J., Itoh, H., Muramatsu-Kato, K., Kohmura-Kobayashi, Y., Hariya, N., Jain, D., Tamura, N., Uchida, T., Suzuki, K., Ogawa, Y., Shiraki, N., Mochizuki, K., Kubota, T., Kanayama, N. 2019. Plasticity of histone modifications around

Cidea and Cidec genes with secondary bile in the amelioration of developmentally-programmed hepatic steatosis. *Sci Rep* 9 : 17100.

- [24] 後藤貴文 代謝インプリンティングを基盤とした子牛の成長と産肉性 2014. 家畜感染症学会誌 . 3 (4) : 129-138.

- [25] Gotoh, T., 2014. Potential of the application of epigenetics in animal production. *Animal Production Science*. 55; 145-158.

## DOHaD Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD)

Hiroaki Itoh

Department of Obstetrics and Gynecology,  
Hamamatsu University School of Medicine

### **[Abstract]**

Human epidemiological studies have revealed that environmental factors in the “embryonic and developmental stages” are related to the risk of developing chronic diseases such as health in adulthood and old age or lifestyle-related diseases; thus, Developmental Origins of Health and Diseases (DOHaD) was proposed. If the child is placed in a low-nutrition environment during the embryonic period, or conversely in a high-nutrition environment, the infant becomes a high-risk group that develops lifestyle-related diseases after growth. If you are exposed to the former low nutritional environment during the fetal period and experience rapid growth after birth, you will acquire the energy-saving constitution. i.e. ‘Thrifty phenotype’. In the case of ‘Thrifty phenotype’, if you live in a living environment with excessive nutrition after birth, it will cause a mismatch with that environment, and you will be in a high-risk group suffering from metabolome such as obesity and type 2 diabetes (Mismatch hypothesis). In recent years, in the breeding of Japanese Black cattle, attention has been paid to the possibility that it can be used for further improvement of crossbreeding and meat mass by inducing a ‘Thrifty phenotype’ by promoting catch-up growth by fortified feeding. Based on the DOHaD theory, from the perspective of how the interaction between environmental factors and genetic predisposition is memorized to determine the phenotype of an individual, we hope that a methodology that “induces specific traits” will be explored, not only from the perspective of medicine but also from the perspective of zoology and broad biology.

**Keywords:** Pregnancy, fetus, epidemiology, epigenetics, low birthweight