

2019年7月10日

医学部発生学(24)

DOHaD仮説と進化医学



東北大学副学長・附属図書館長
医学系研究科附属創生応用医学研究センター長
脳神経科学コアセンター長
発生発達神経科学分野教授
大隅典子



Center for
Neuroscience,
ART



TOHOKU
UNIVERSITY

DOHaDの父



David Barker (1938-2013)

THE LANCET, MAY 10, 1986

Epidemiology

INFANT MORTALITY, CHILDHOOD NUTRITION, AND ISCHAEMIC HEART DISEASE IN ENGLAND AND WALES

D. J. P. BARKER

C. OSMOND

*MRC Environmental Epidemiology Unit, University of
Southampton, Southampton General Hospital,
Southampton SO9 4XY*

Summary Although the rise in ischaemic heart disease in England and Wales has been associated with increasing prosperity, mortality rates are highest in the least affluent areas. On division of the country into two hundred and twelve local authority areas a strong geographical relation was found between ischaemic heart disease mortality rates in 1968–78 and infant mortality in 1921–25. Of the twenty-four other common causes of death only bronchitis, stomach cancer, and rheumatic heart disease were similarly related to infant mortality. These diseases are associated with poor living conditions and mortality from them is declining. Ischaemic heart disease is strongly correlated with both neonatal and postneonatal mortality. It is suggested that poor nutrition in early life increases susceptibility to the effects of an affluent diet.

死因と乳児死亡率の相関

TABLE I—CORRELATION OF CAUSE OF DEATH (SMRS*) AT AGES 35–74 YEARS IN BOTH SEXES AND INFANT MORTALITY RATES

Cause of death	ICD no, 8th revision	Correlation coefficient
Ischaemic heart disease	410–414	0·73
Bronchitis	490–492	0·82
Stomach cancer	151	0·79
Rheumatic heart disease	393–398	0·72
Stroke	431–438	0·54
Lung cancer	162	0·46

*Standardised mortality ratios.

虚血性心疾患による標準化死亡率 と新生児死亡率の相関性

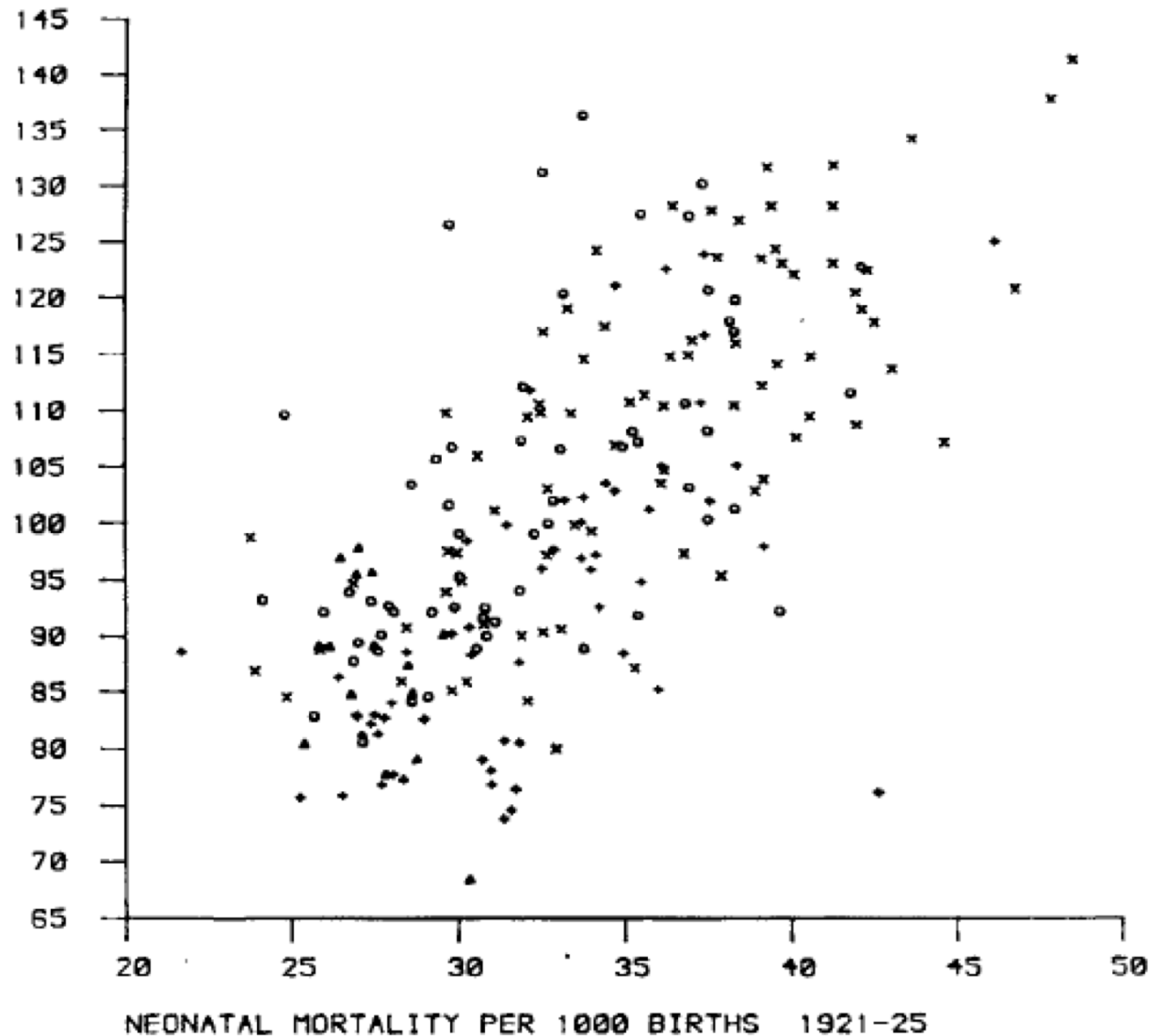


Fig 3—SMRs for ischaemic heart disease in both sexes and neonatal mortality.

WEIGHT IN INFANCY AND DEATH FROM ISCHAEMIC HEART DISEASE

D. J. P. BARKER
C. OSMOND

P. D. WINTER
B. MARGETTS

S. J. SIMMONDS

*MRC Environmental Epidemiology Unit, University of
Southampton, Southampton General Hospital, Southampton
SO9 4XY*

Summary Environmental influences that impair growth and development in early life may be risk factors for ischaemic heart disease. To test this hypothesis, 5654 men born during 1911–30 were traced. They were born in six districts of Hertfordshire, England, and their weights in infancy were recorded. 92·4% were breast fed. Men with the lowest weights at birth and at one year had the highest death rates from ischaemic heart disease. The standardised mortality ratios fell from 111 in men who weighed 18 pounds (8·2 kg) or less at one year to 42 in those who weighed 27 pounds (12·3 kg) or more. Measures that promote prenatal and postnatal growth may reduce deaths from ischaemic heart disease. Promotion of postnatal growth may be especially important in boys who weigh below 7·5 pounds (3·4 kg) at birth.

TABLE I—SMRS ACCORDING TO WEIGHT AT ONE YEAR OF AGE AND BIRTHWEIGHT

Weight (pounds)	Cause of death			
	Ischaemic heart disease	Chronic obstructive lung disease	Lung cancer	All causes
<i>One year old</i>				
8.18kg未満 ≤18 (n = 324)	111 (37)*	129 (6)	98 (11)	89 (85)
19-20 (n = 971)	81 (76)	86 (11)	99 (31)	89 (238)
21-22 (n = 1850)	98 (163)	41 (9)	87 (48)	85 (405)
23-24 (n = 1464)	71 (98)	61 (11)	57 (26)	68 (265)
25-26 (n = 769)	68 (49)	52 (5)	97 (23)	73 (150)
≥27 (n = 276)	42 (11)	29 (1)	70 (6)	58 (43)
<i>Birthweight</i>				
2500g未満 ≤5.5 (n = 251)	104 (25)	93 (3)	113 (9)	101 (69)
6-6.5 (n = 752)	77 (51)	59 (5)	101 (22)	69 (131)
7-7.5 (n = 1598)	90 (129)	75 (14)	68 (32)	83 (340)
8-8.5 (n = 1757)	85 (141)	50 (11)	85 (47)	80 (380)
9-9.5 (n = 868)	62 (53)	69 (8)	67 (19)	70 (170)
≥10 (n = 428)	81 (35)	33 (2)	109 (16)	77 (96)
Total (n = 5654)	82 (434)	61 (43)	83 (145)	79 (1186)

*Number of deaths in parentheses. 2.2 pounds = 1 kg.



David Barker (1938-2013)

胎児期の発生が
成人期の疾患に
関係する！
(のではないかな？)

別の研究

オランダの大飢饉
(1944)



Mervyn Susser (1921-2014)

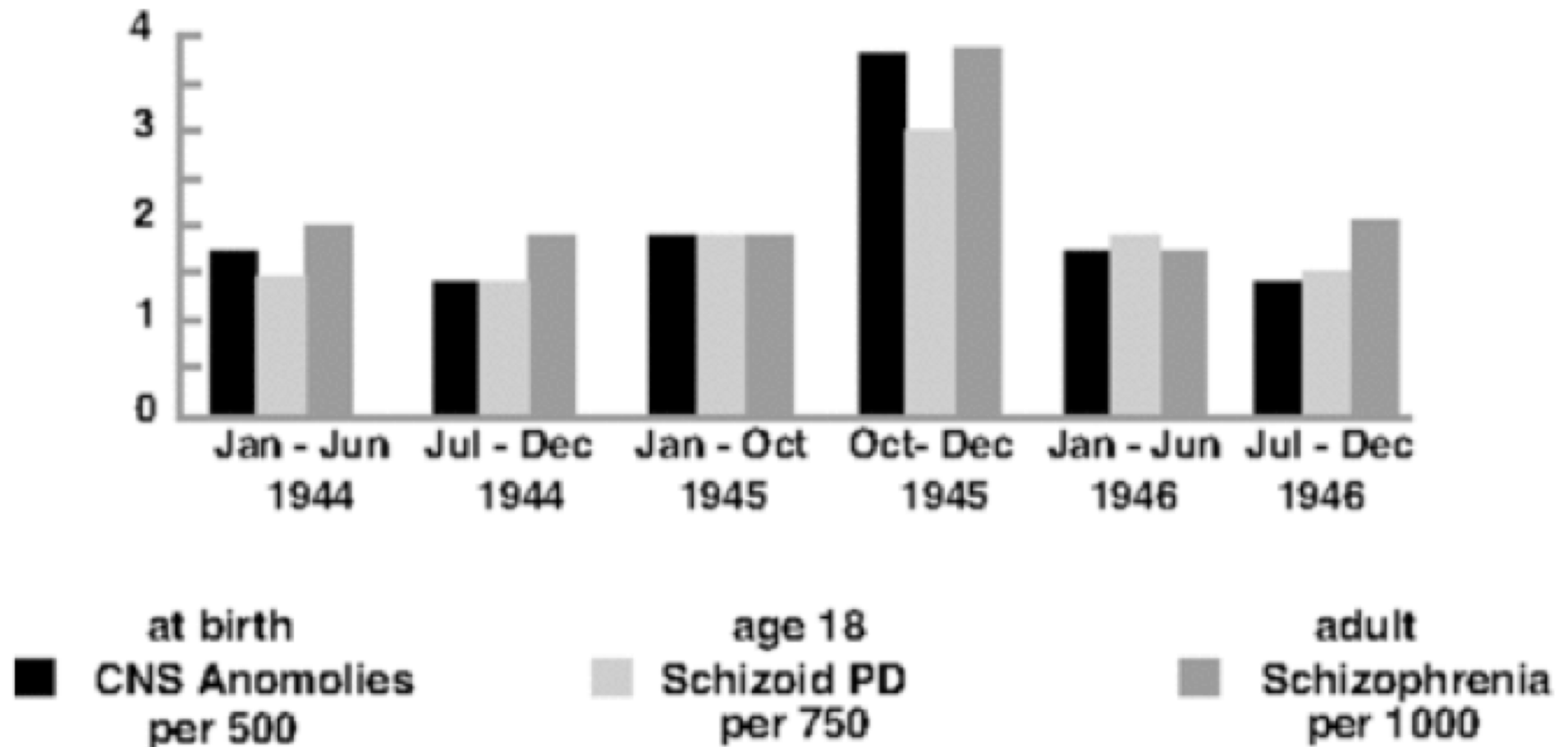


オランダの大飢饉の時期に胎児だった集団



- 出生時の異常の増加
 - Stein & Susser, Pediatr Res, 1975
- 生殖能力の低下
 - Stein & Susser, Hum Biol, 1975
- 若い成人男性における肥満の増加
 - Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy (Ravelli et al., N Eng J Med, 1976)
- 統合失調症の増加
 - Schizophrenia after prenatal exposure to the Dutch Hunger Winter of 1944-1945 (Susser ES & Lin SP, Arch Gen Psychiatry, 1992)
 - Schizophrenia after prenatal famine: further evidence (Susser et al., Arch Gen Psychiatry, 1996)
- 男性における依存症の増加
 - Brown et al., Br J Psychiatry, 1995

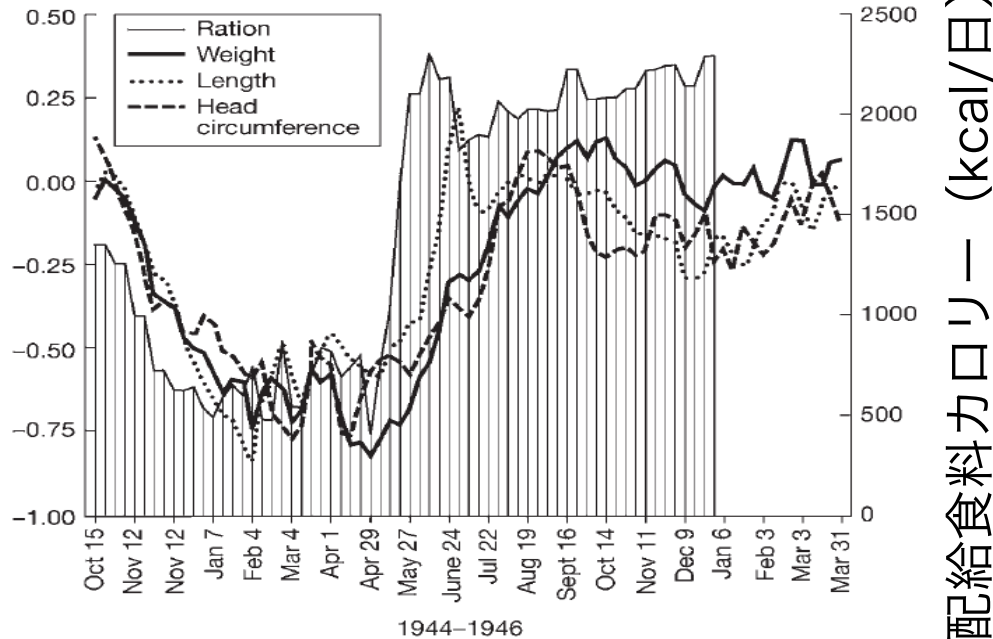
神経形成異常や統合失調症の増加



母体低栄養は子の腎障害のリスクを高める

「オランダ飢餓の冬」

出生児体格の標準偏差スコア



配給食料カロリー (kcal/日)

Stein AD, et al. *Int J Epidemiol* 2004

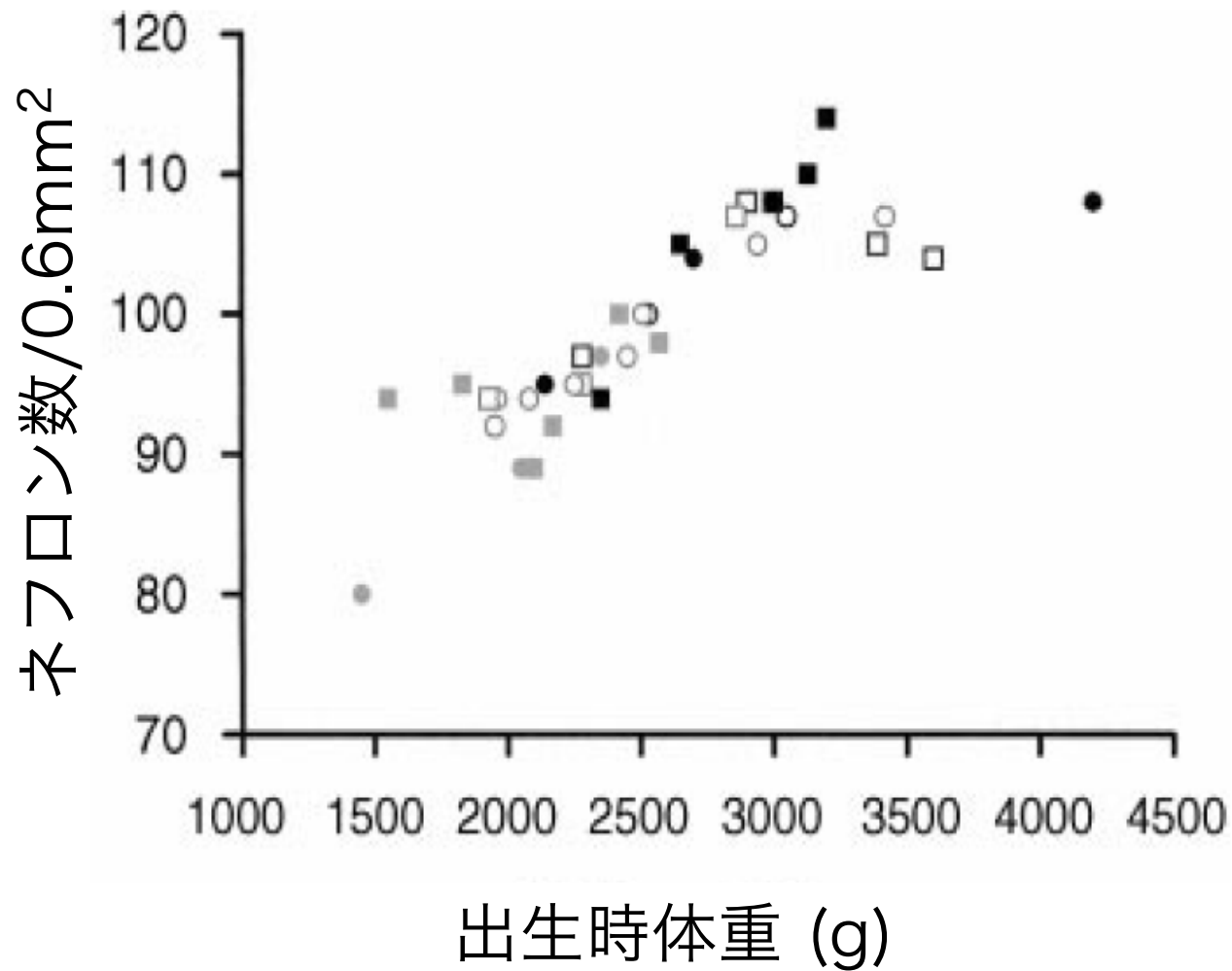
飢餓の時期； 成人後のリスク

妊娠初期； 冠動脈疾患、高脂血症、肥満
妊娠中期； 閉塞性肺疾患、微量アルブミン尿
妊娠後期； 耐糖能障害

Painter RC, et al. *Reproductive Toxicology* 2005

成人後の微量アルブミン尿が3.2倍増加し、クレアチニンクリアランスが10%低下した
Painter RC, et al. *J Am Soc Nephrol* 2005

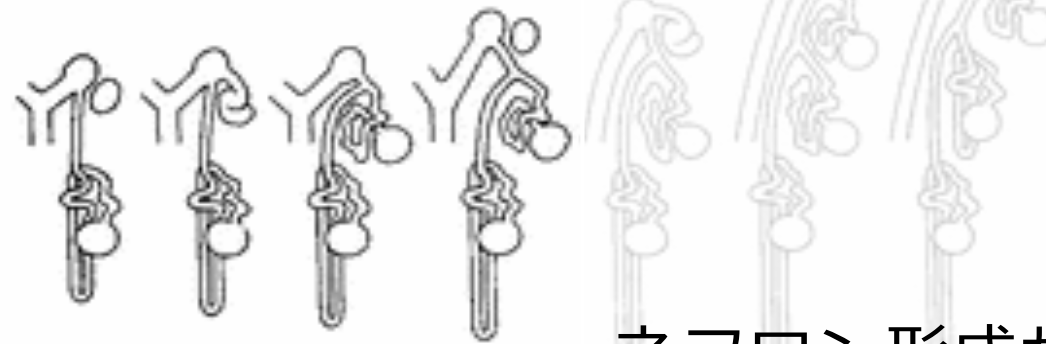
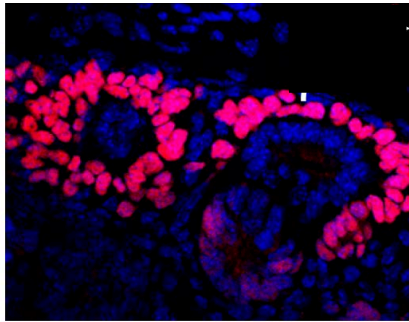
ネフロン数は個体差が大きく、
出生時体重と相関する



Manalich R, et al. *Kidney
International* 2000

ネフロンは腎深部から表層部へと形成され、生後
ネフロン前駆細胞が失われるとネフロン新生が停止する

Six2陽性ネフロン前駆細胞



ネフロン形成が途絶すると
総ネフロンのうち腎深部の
ネフロンの割合が多くなる

生後14日

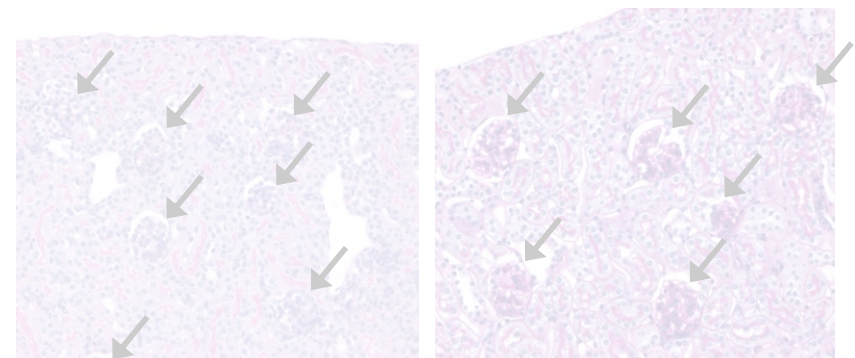
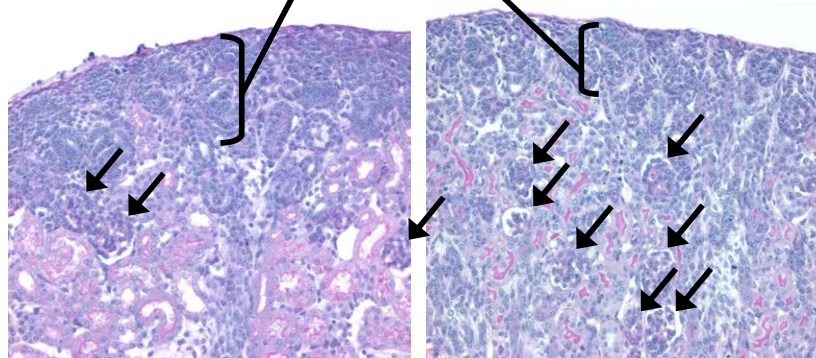
adult

ネフロン前駆細胞

生後1日

生後7日

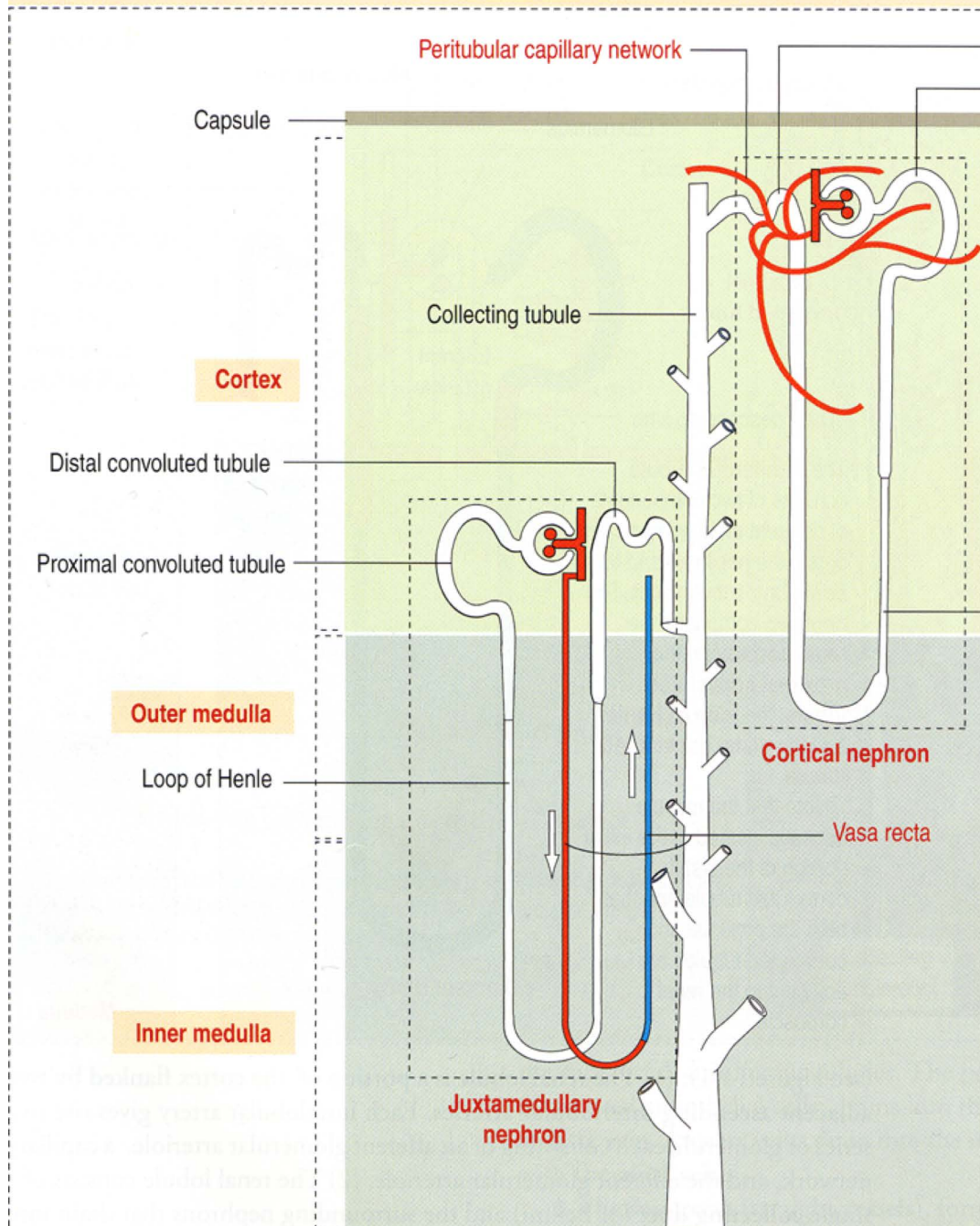
マウス腎



皮質ネフロンはヒトでも出生直後はまだ機能しておらず、周産期トラブルで容易にアポトーシスに陥る

2種類のネフロンの構造と機能

Figure 14-5. Cortical and juxtamedullary nephrons



皮質ネフロン

Cortical nephron

ヘンレループが短い

Salt wasting

発生の過程では後から出来る
低圧系

傍髄ネフロン

Juxtamedullary nephron

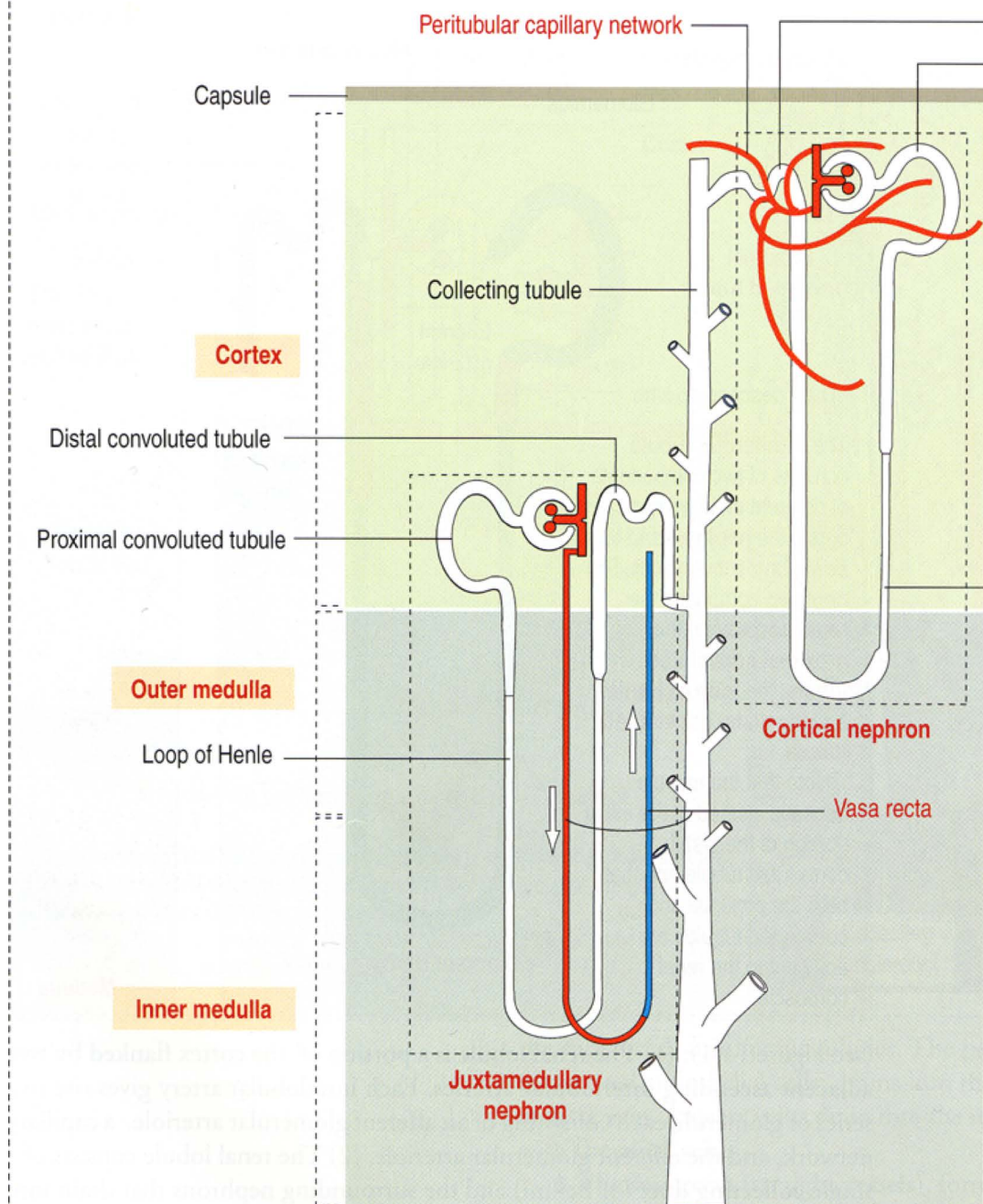
ヘンレループが長い

Salt retaining

発生の過程では先にできる
高圧系

肥満や高血圧で障害されやすい

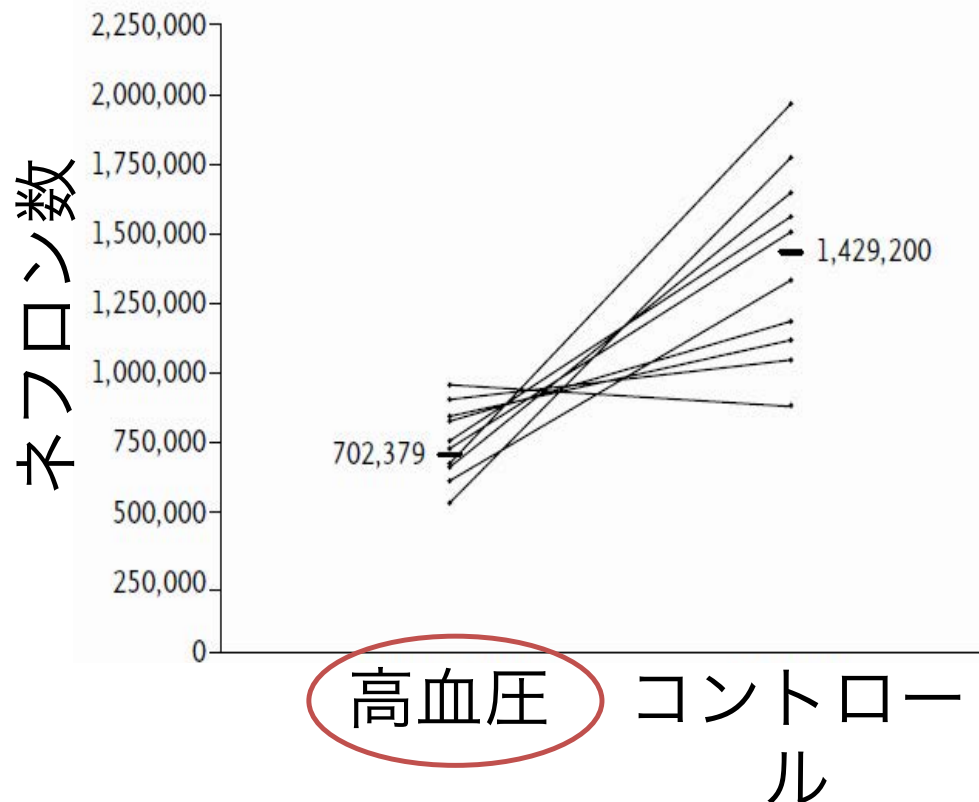
低出生体重児、早産児、周産期トラブルがあると 傍髄ネフロン優位な腎臓になるかもしれない



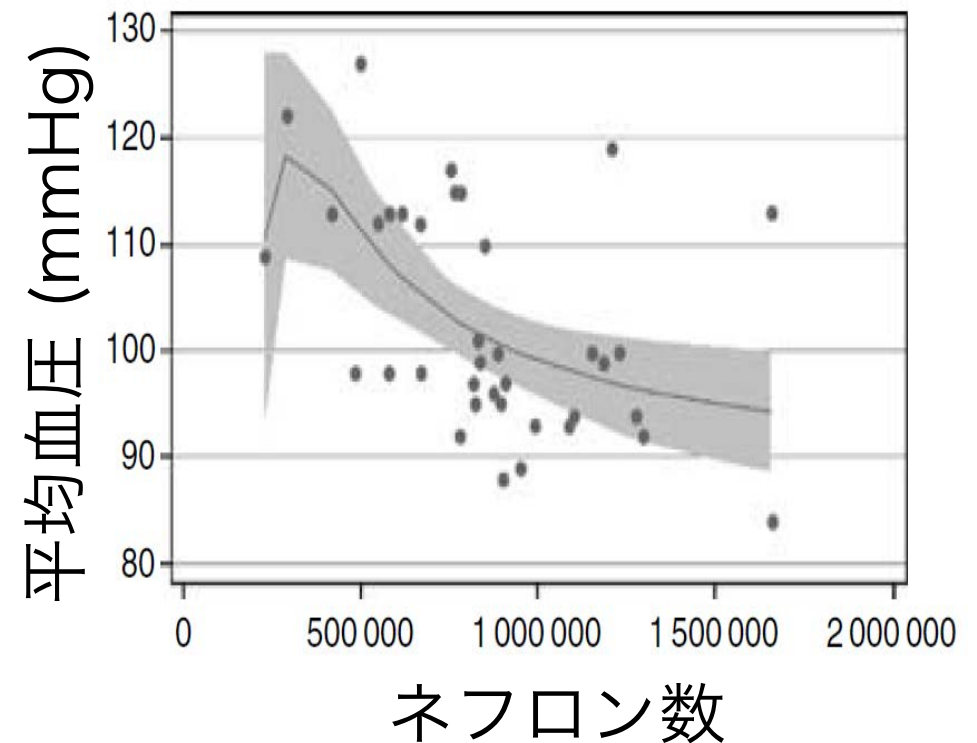
皮質ネフロン
Cortical nephron
ヘンレループが短い
Salt wasting
発生の過程では後から出来る
低圧系
周産期の異常で容易にアポトーシス

傍髄ネフロン
Juxtamedullary nephron
ヘンレループが長い
Salt retaining
発生の過程では先にできる
高圧系
肥満や高血圧で障害されやすい

低ネフロン数は将来高血圧のリスクである

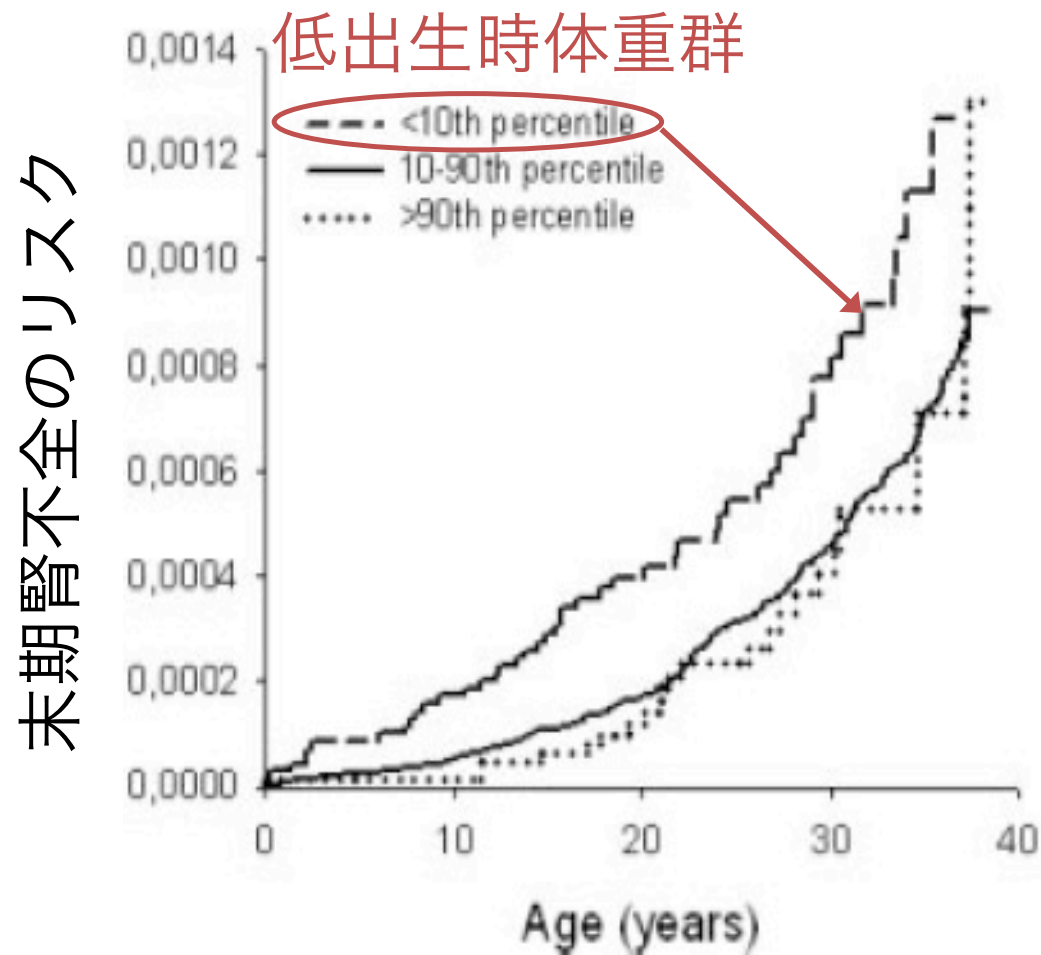


Kellar G, et al. *N Engl J Med*
2003



Hughson MD, et al. *Kidney International* 2006

低ネフロン数は将来の腎不全進展のリスクである



Vikse BE, et al. *J Am Soc Nephrol* 2008

低ネフロン数は腎不全進展のリスクである

- ・アボリジニの出生時体重は尿アルブミン/クレアチニン比と逆相関した Hoy WE, et al. *Kidney International* 1999

- ・出生時体重2.5kg未満は3-3.5kgより末期腎不全のリスクが高い（オッズ比1.4） Lackland DT, et al. *Arch Intern Med* 2000

- ・出生時体重1000g未満の子は推定Ccrが低かった（ 117 ± 17 vs. 131 ± 17 ml/min/1.73m²）

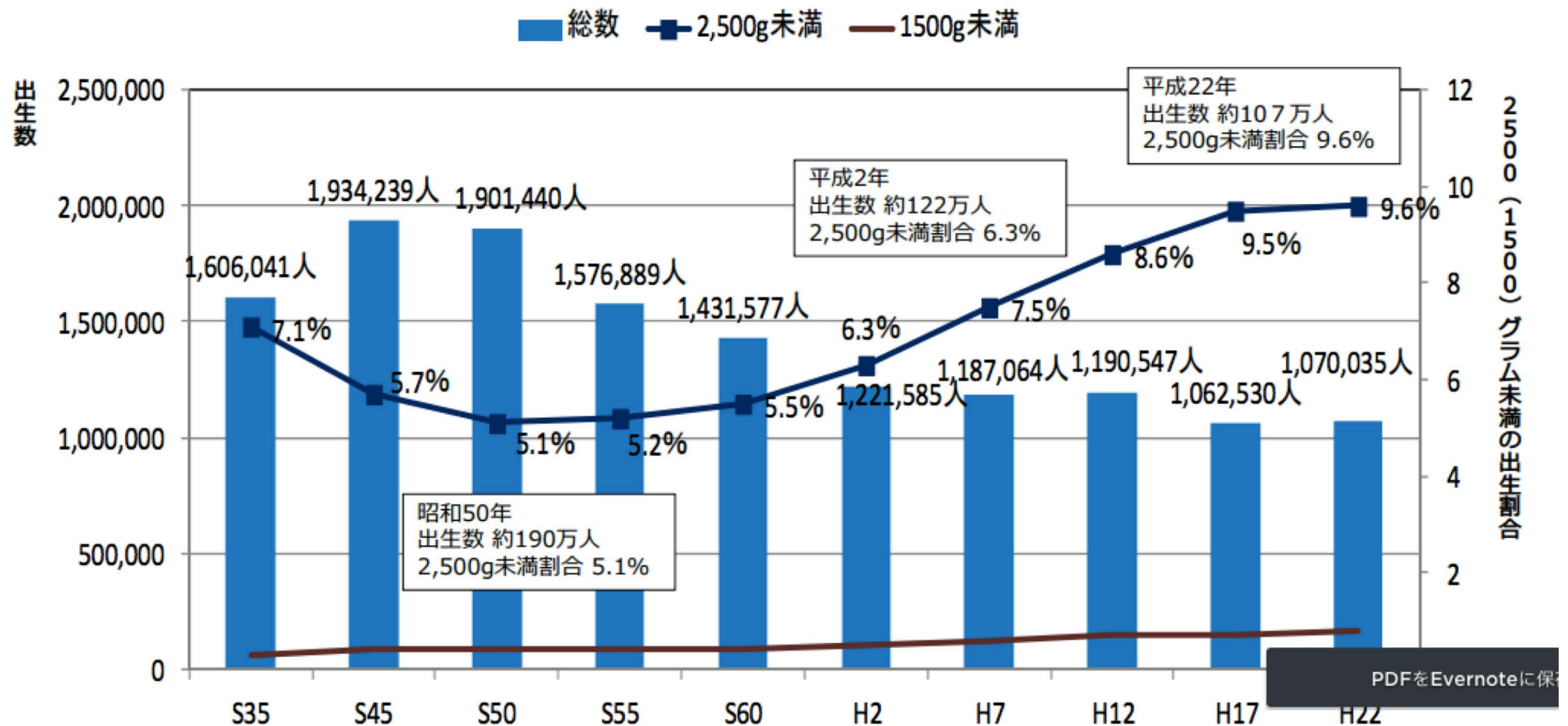
Soriano JR, et al. *Pediatr Nephrol* 2005

- ・慢性腎不全患者はコントロール群に比し出生時低体重（2500g未満）の割合が多かった（15.1% vs. 11.4%） Fan ZJ, et al. *Public Health Reports* 2006

- ・慢性腎臓病患者はコントロール群よりも出生時体重が少なく、腎臓病のステージが重くなるほどその傾向が強かった

Salmi IA, et al. *Am J Kidney Dis* 2008

出生数及び出生児体重2500g未満(1500g未満)の 出生割合の年次推移

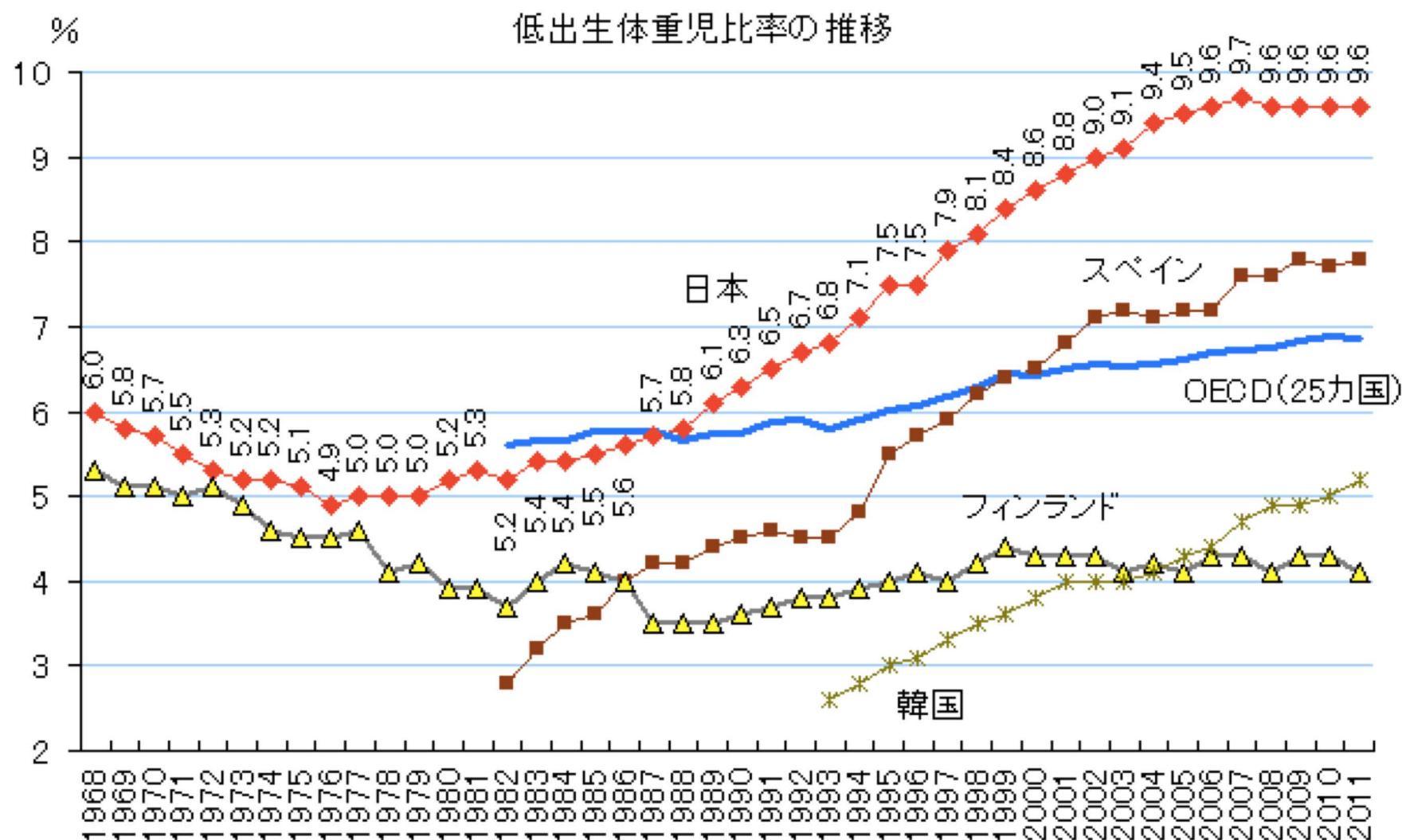


資料:人口動態統計

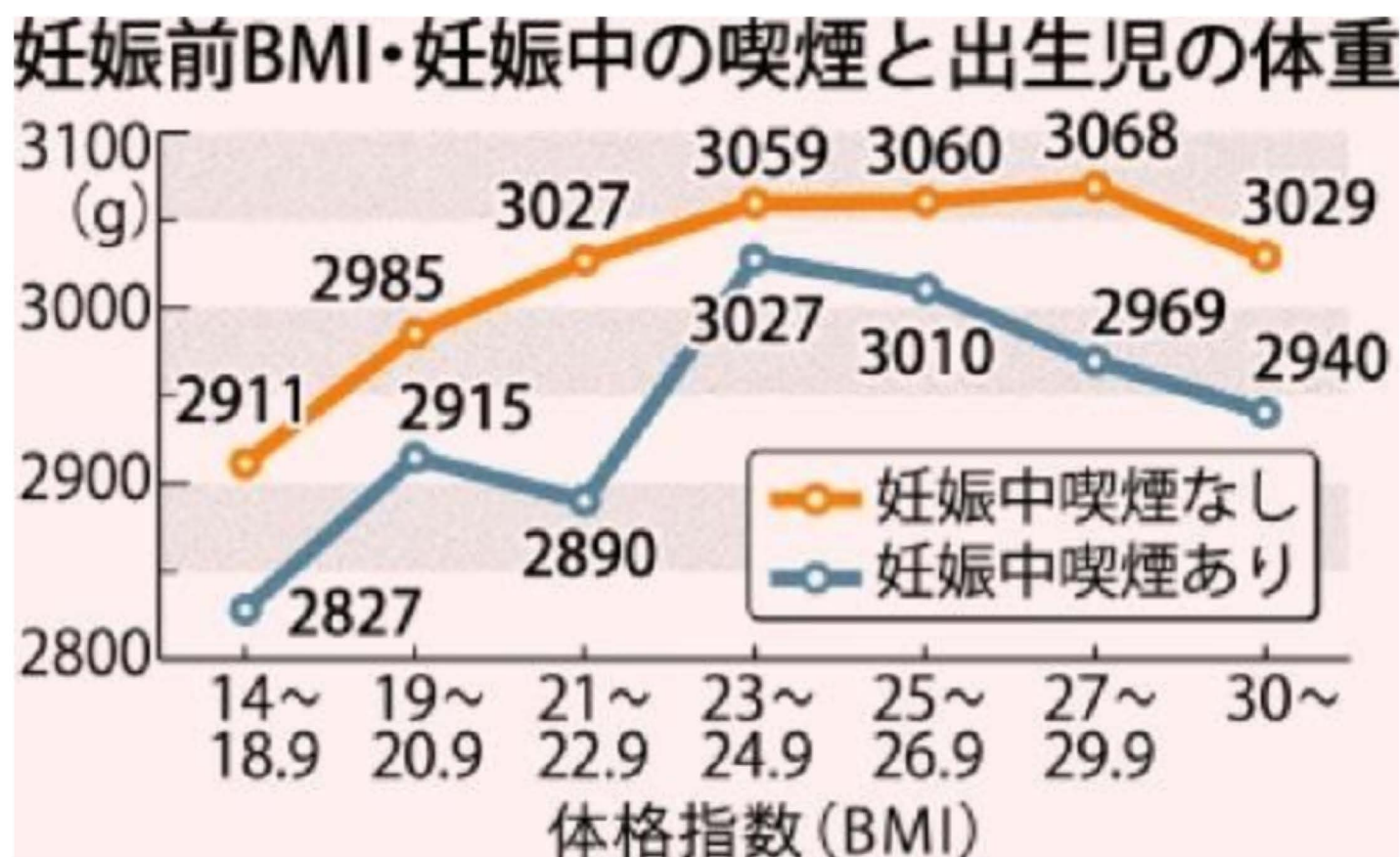
図6-1 わが国の低体重出生児の増加

OECD諸国の低体重出生児年次変化

低出生体重児(low birth weight infant)=2500g未満の新生児



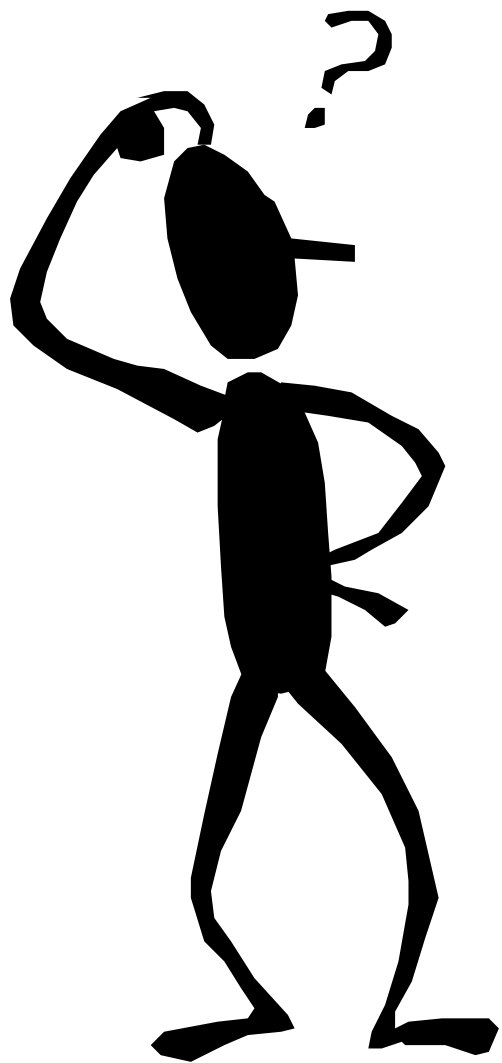
妊婦の痩せ/肥満 + 喫煙による低体重出生児増加

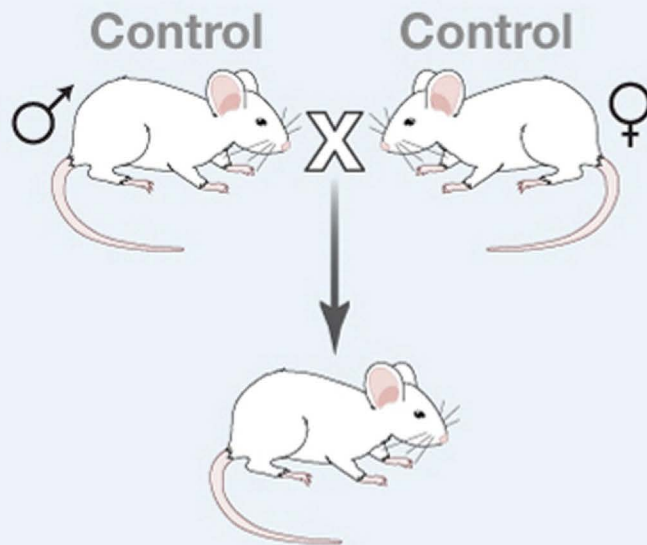


沖縄県のデータ(2014年)

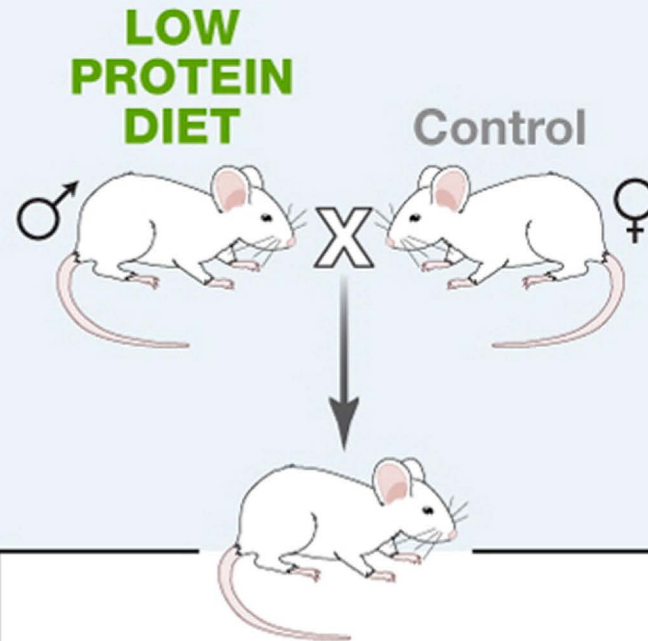
<https://www.okinawatimes.co.jp/articles/gallery/45394?ph=1>

父側からの影響？





- ▶ Diet consumed by male mice can affect gene expression in offspring
- ▶ Offspring of animals on low-protein diet upregulate cholesterol biosynthesis genes
- ▶ Paternal diet affects hepatic levels of cholesterol esters in offspring
- ▶ Response is partially linked to methylation changes at a putative enhancer of *Ppara*

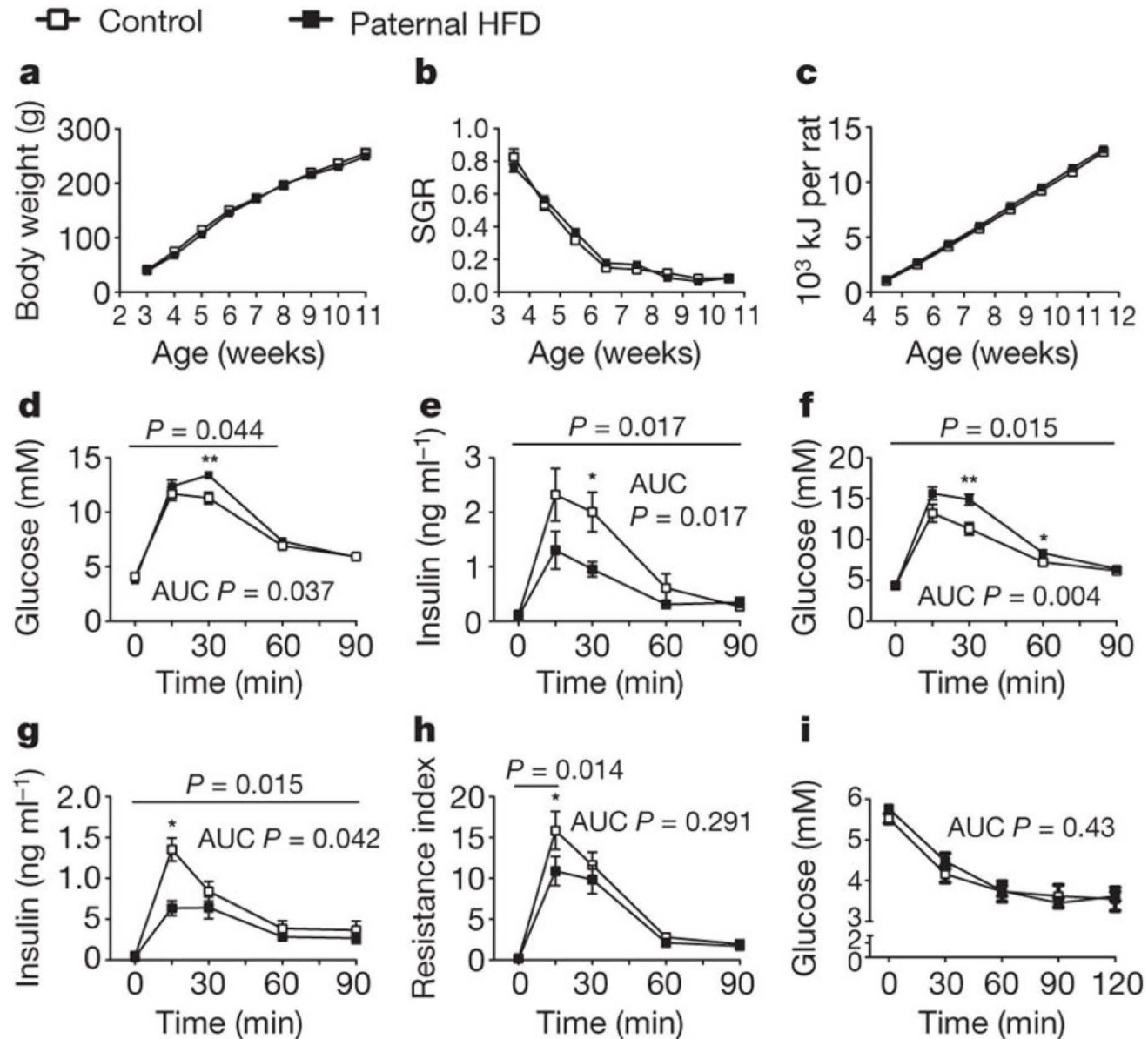


Altered cytosine methylation patterns

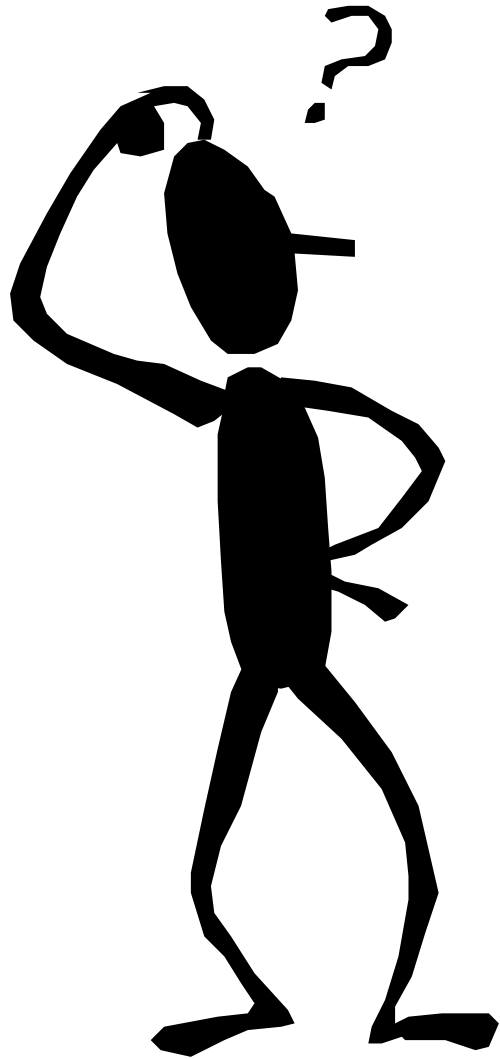
Increased expression of cholesterol biosynthesis genes

Decreased cholesterol esters

高脂肪食父マウスが娘マウスの糖尿病を招く



父加齢の次世代への影響



自閉症

- 中核症状
 - 社会性の異常
 - コミュニケーションの異常
 - 興味の限定・常同行動
- その他の症状
 - 感覚統合異常
 - 軽微な運動異常
 - 消化器症状
 - てんかん
 - 睡眠障害
- 学習障害
 - 特殊学級、養護学校の増設
- 就業困難
 - 労働人口の更なる減少
- 頻度1/68-140
 - 男性：女性=4:1
 - 近年先進国において増加



自閉症の原因？

遺伝的要因

- 一卵性双生児において高い一致率（80-90%）
- 遺伝子・ゲノム解析から示唆される候補遺伝子
 - *FMR1*
 - *MeCP2*
 - *SHANK1/3*
 - *NLGN3/4*
 - *PHCD10*
 - *UBE3A*
 - *PTEN*
 - *PAX6*

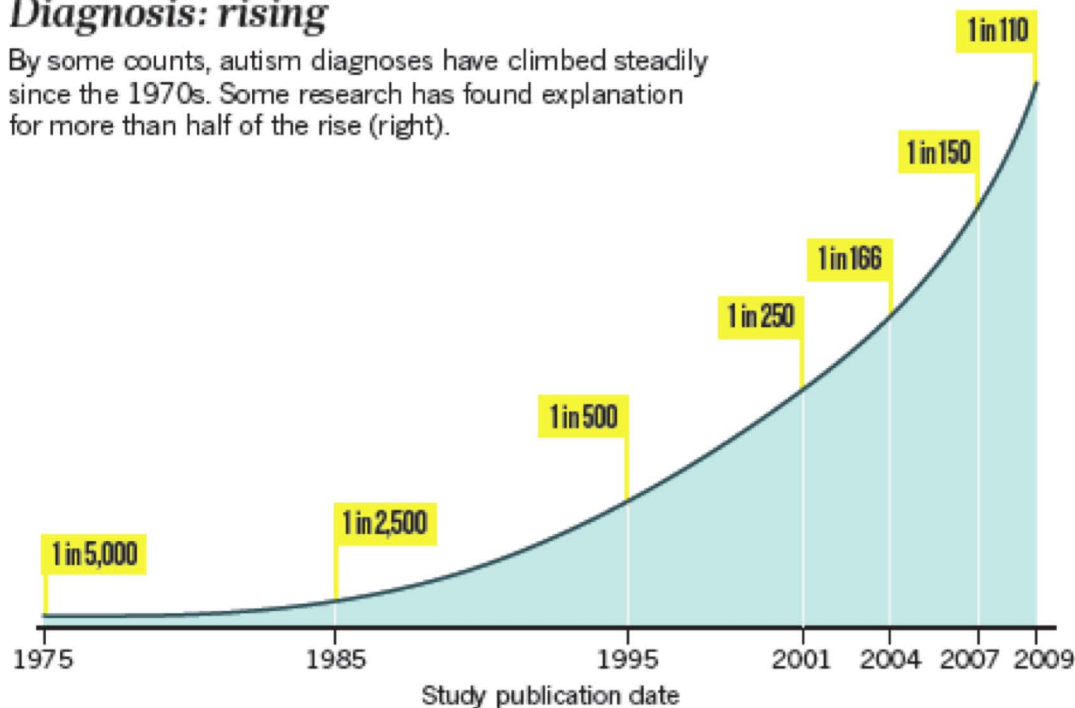
環境要因

- 母体感染
- 母体の薬物暴露
 - バルプロ酸
 - サリドマイド
- 両親の加齢
 - 晩婚化
 - 生殖補助医療

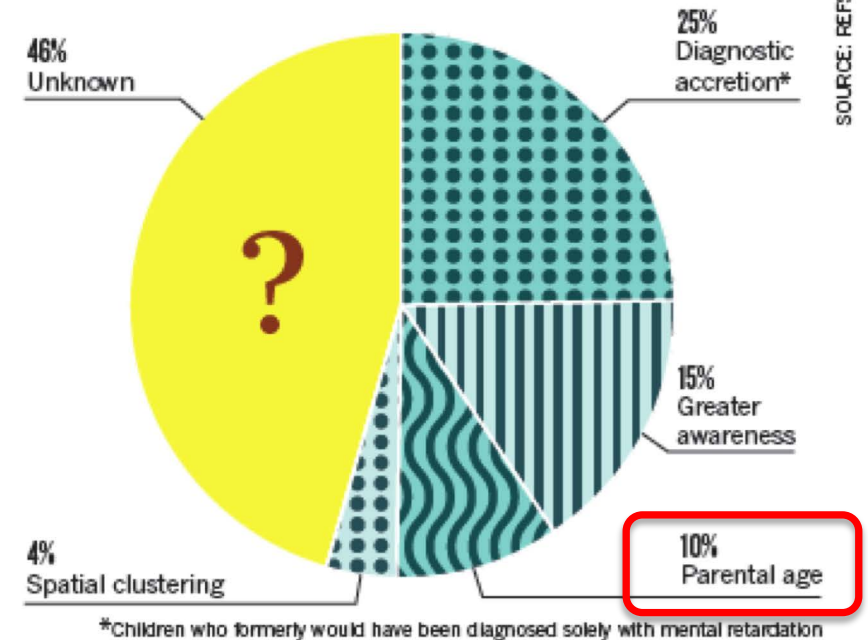
自閉症の増加

Diagnosis: rising

By some counts, autism diagnoses have climbed steadily since the 1970s. Some research has found explanation for more than half of the rise (right).



Reasons: unclear



SOURCE: REFS 11, 12

Weintraub, Autism counts, Nature, 2011

診断基準の変化等もあるが
それ以外の理由もある

父加齢は子の自閉症発症のリスク

Table 1. Associations Between Paternal Age and Risk of Autism Spectrum Disorder (ASD) in the Smaller Subset With Data on Both Paternal and Maternal Age

Paternal Age Group, y	Non-ASD Cohort (n = 132 161)	ASD Cases (n = 110)	Risk	Unadjusted OR (95% CI)	P Value	Adjusted OR (95% CI)*	P Value
15-29†	60 654	34	6:10 000	1.00	...	1.00	...
30-39	67 211	62	9:10 000	1.64 (1.08-2.50)	.02	1.62 (0.99-2.65)	.06
40-49	4106	13	32:10 000	5.65 (2.98-10.71)	<.001	5.75 (2.65-12.46)‡	<.001
≥50	190	1	52:10 000	9.39 (1.28-68.94)	.03	...	...

Abbreviations: CI, confidence interval; OR, odds ratio.

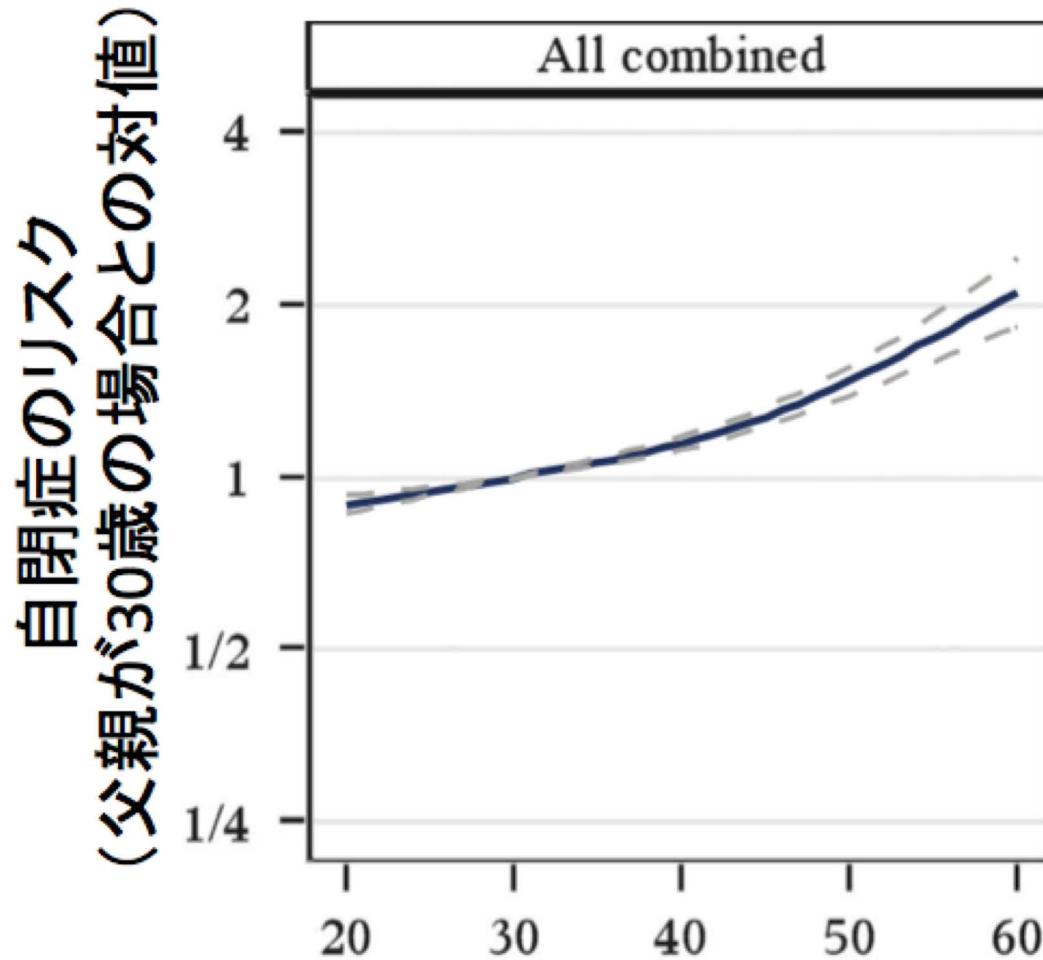
*Adjusted for year of birth, socioeconomic status, and maternal age.

†Reference group.

‡Includes oldest age group.

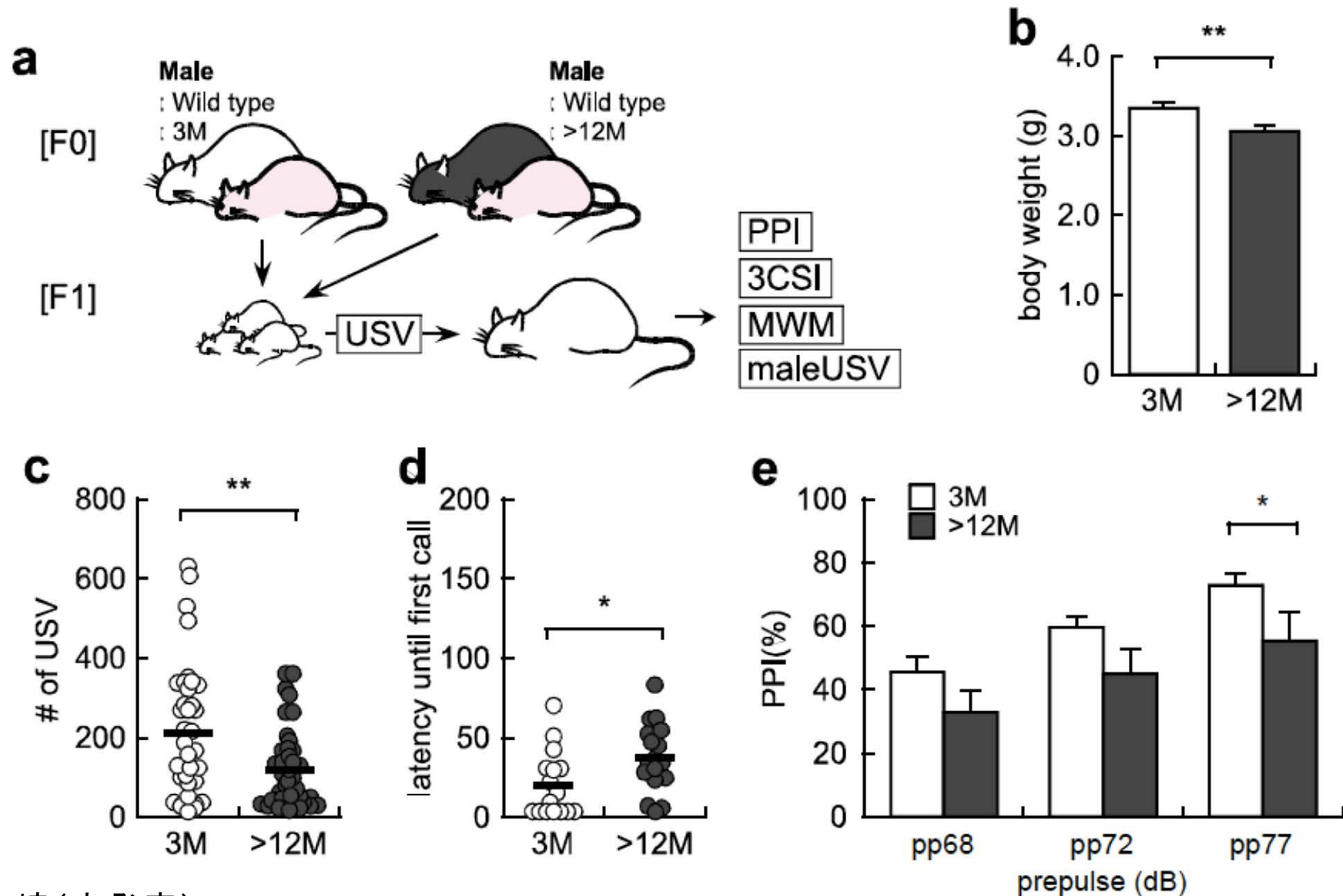
Based on data from Reichenberg et al.,
Arch Gen Psychiat, 2006

父加齢は子の自閉症発症のリスク

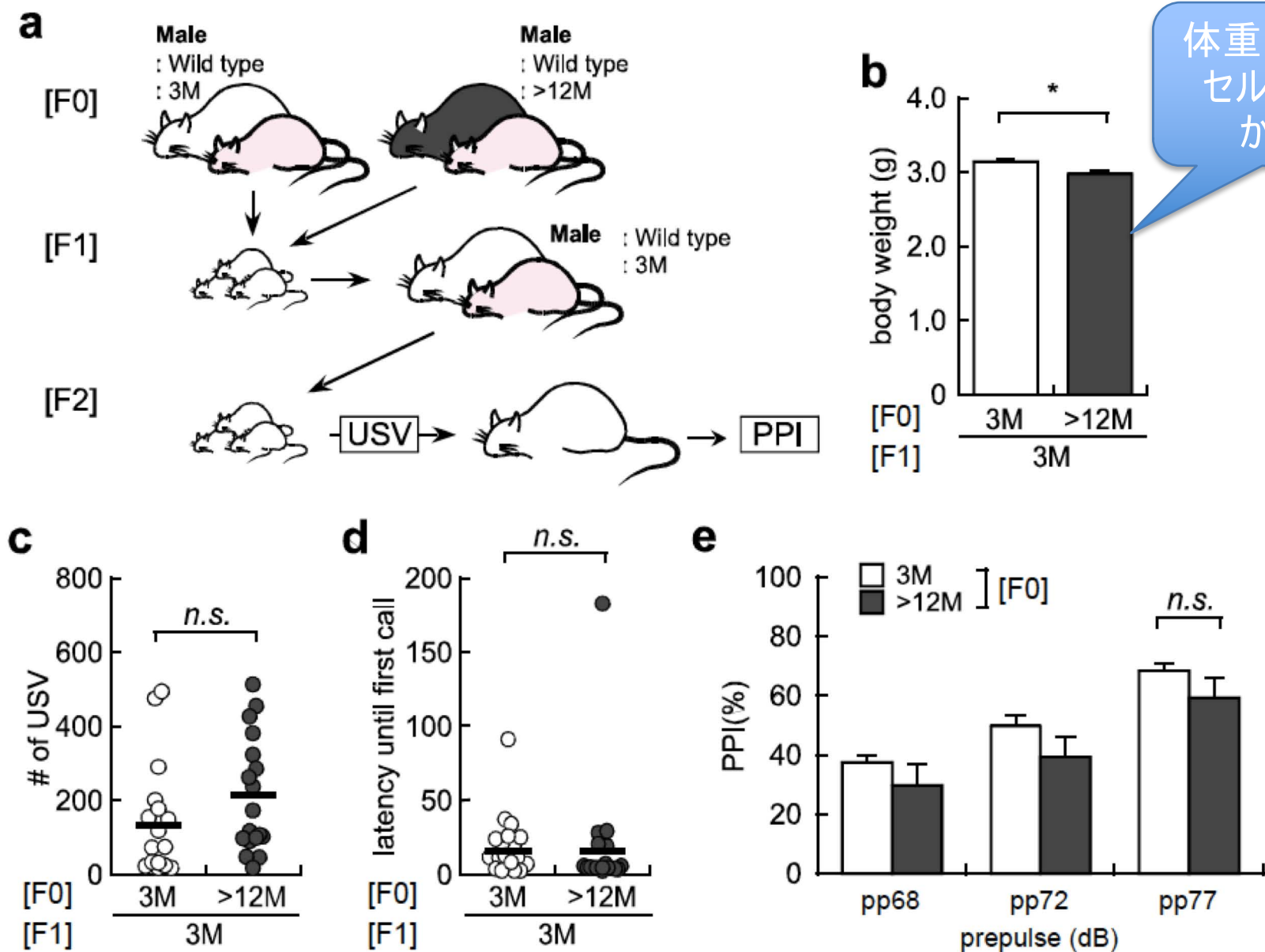


メタ解析

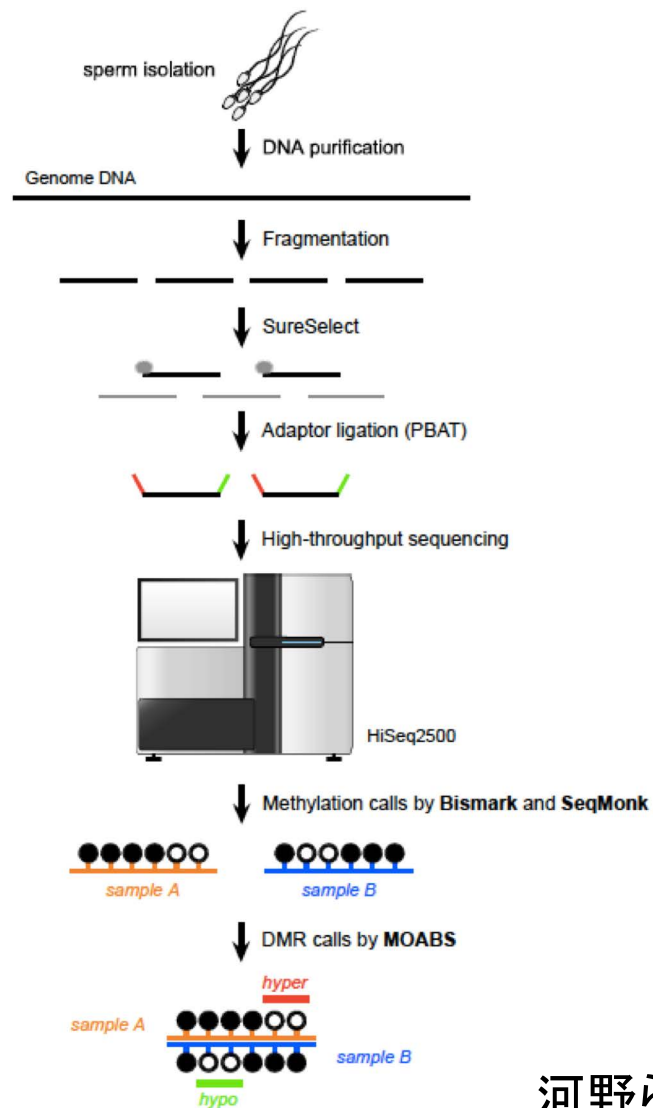
父加齢で仔マウス体重減少・行動変化



孫マウスでキャンセルされる

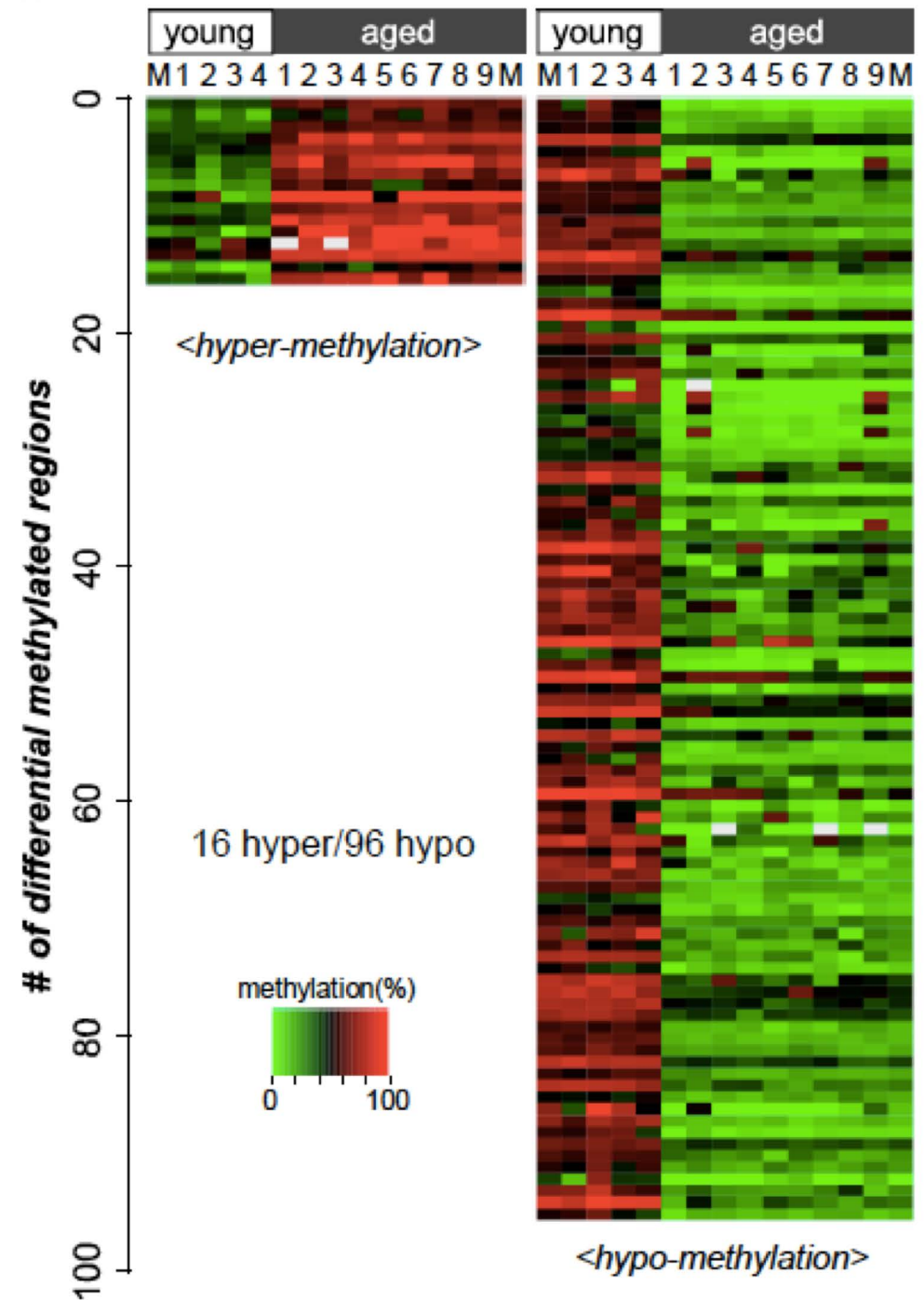


精子メチル化の 変化



河野らとの共同研究

a



「個性」を明らかにするための 次世代継承エピゲノムプロジェクト

父マウス加齢
過剰脂質等のゆらぎ



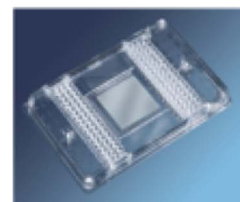
仔マウスの
「個性」発露への影響

本研究のための予備的研究成果：
Sakayori et al., Stem Cells, 2016
Kimura et al., J Anat, 2015

①マウス精巣ゲノム・
エピゲノム・遺伝子
発現網羅解析



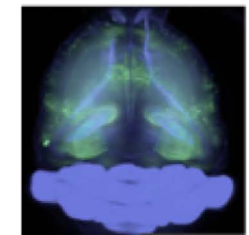
③仔マウス個別脳遺伝子発
現網羅的解析・脳画像解析



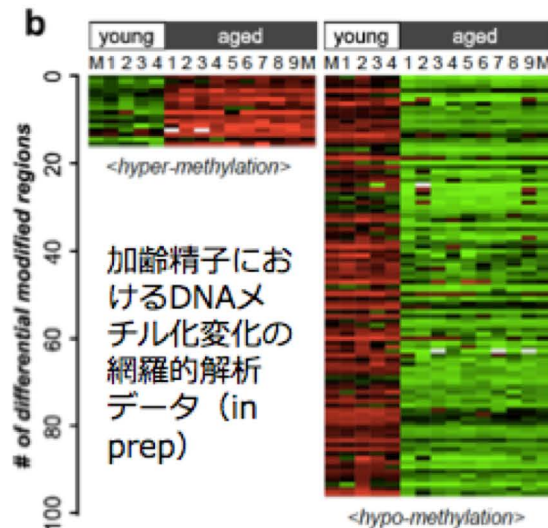
ハイスループット
qPCRダイナミッ
クアレイの利用に
よる個別脳領域別
遺伝子発現解析



④仔マウス個別
多種行動・
脳生理機能解析



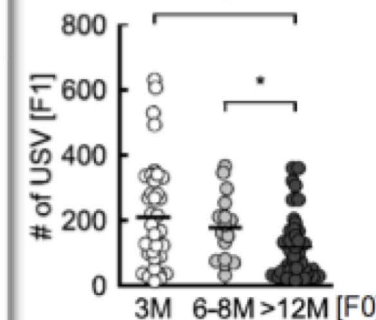
透明化脳による
cFos+細胞全
脳計測



②マウス・ヒト
精子エピゲノム
遺伝子発現
網羅解析



仔マウスの母子分離
超音波コール数測定



Yoshizaki et al., in preparation

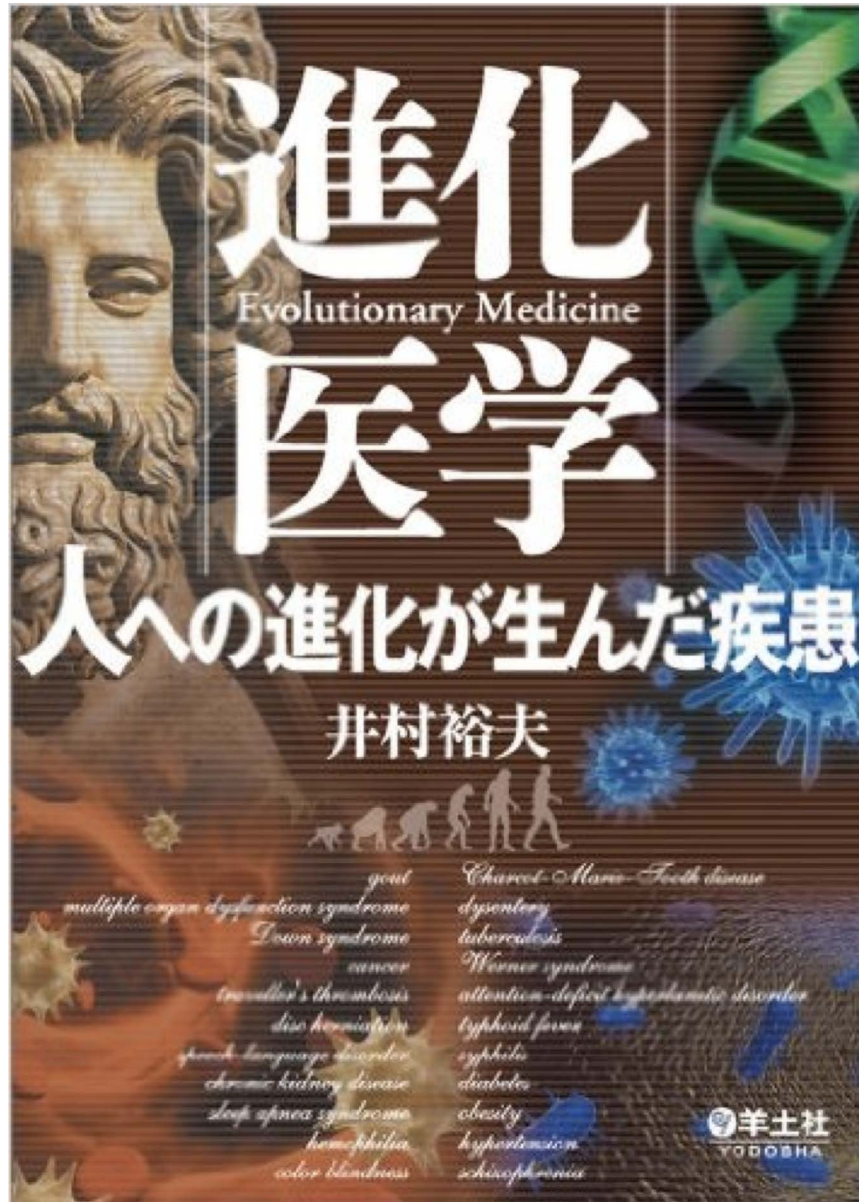
- ・空間認知機能
- ・社会性行動
- ・常同行動
- ・感覚運動ゲート機構等

個体識別を行っ
て各行動スコア
間の多変量解析
や遺伝子発現
データ等との主
成分解析を行う

多様な「個性」を創発する 脳システムの統合的理解



進化医学



お勧め！



進化的に有利だったはずが……



肥満は万病のもと

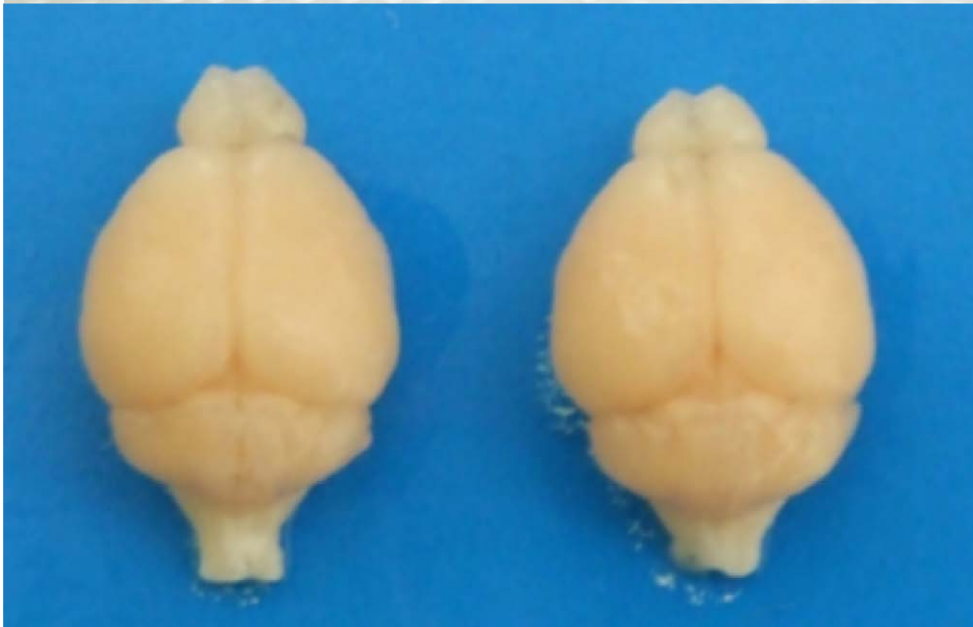
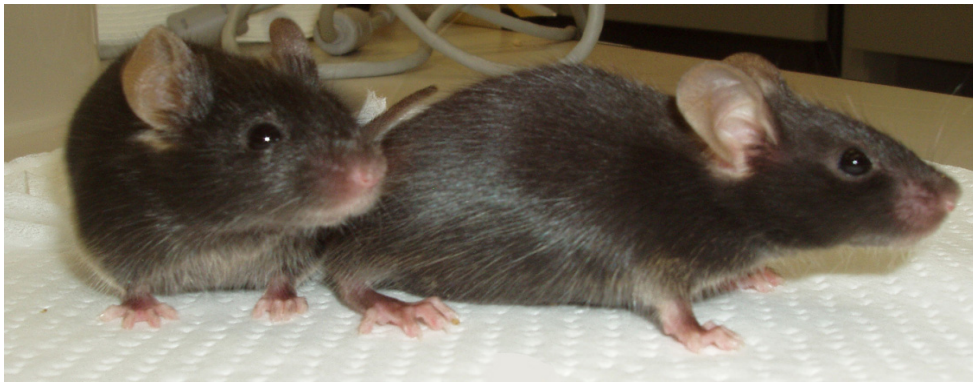


国立循環器病研究センター
循環器病情報サービス

脂肪酸結合タンパク質Fabp7

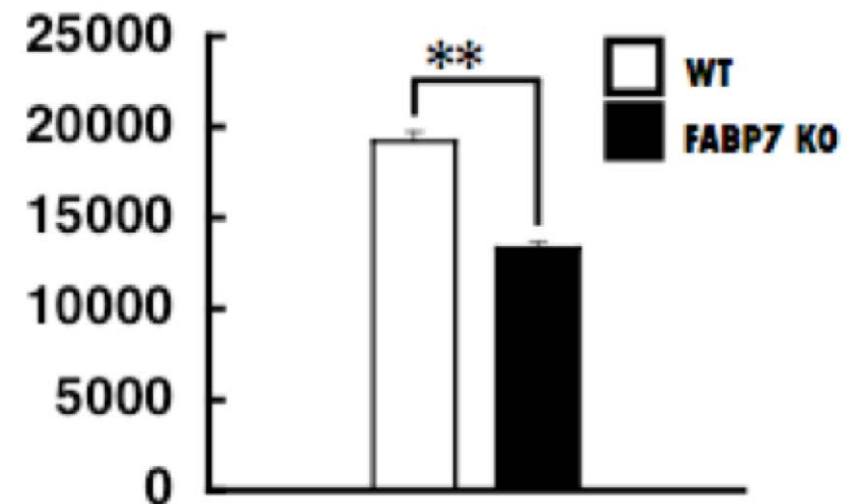
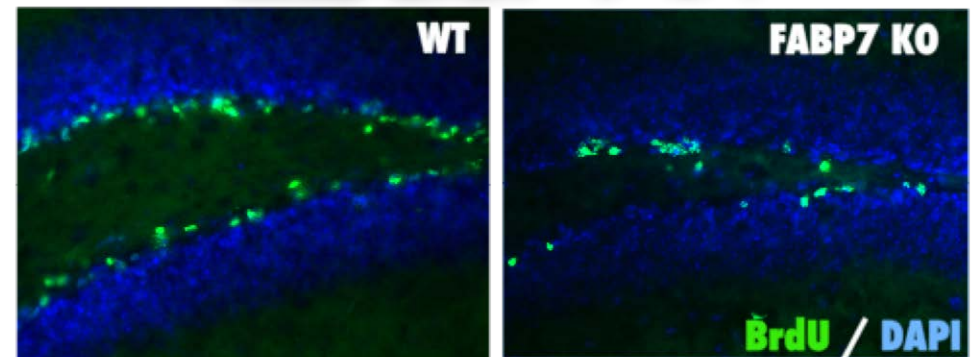
WT

Fabp7 KO



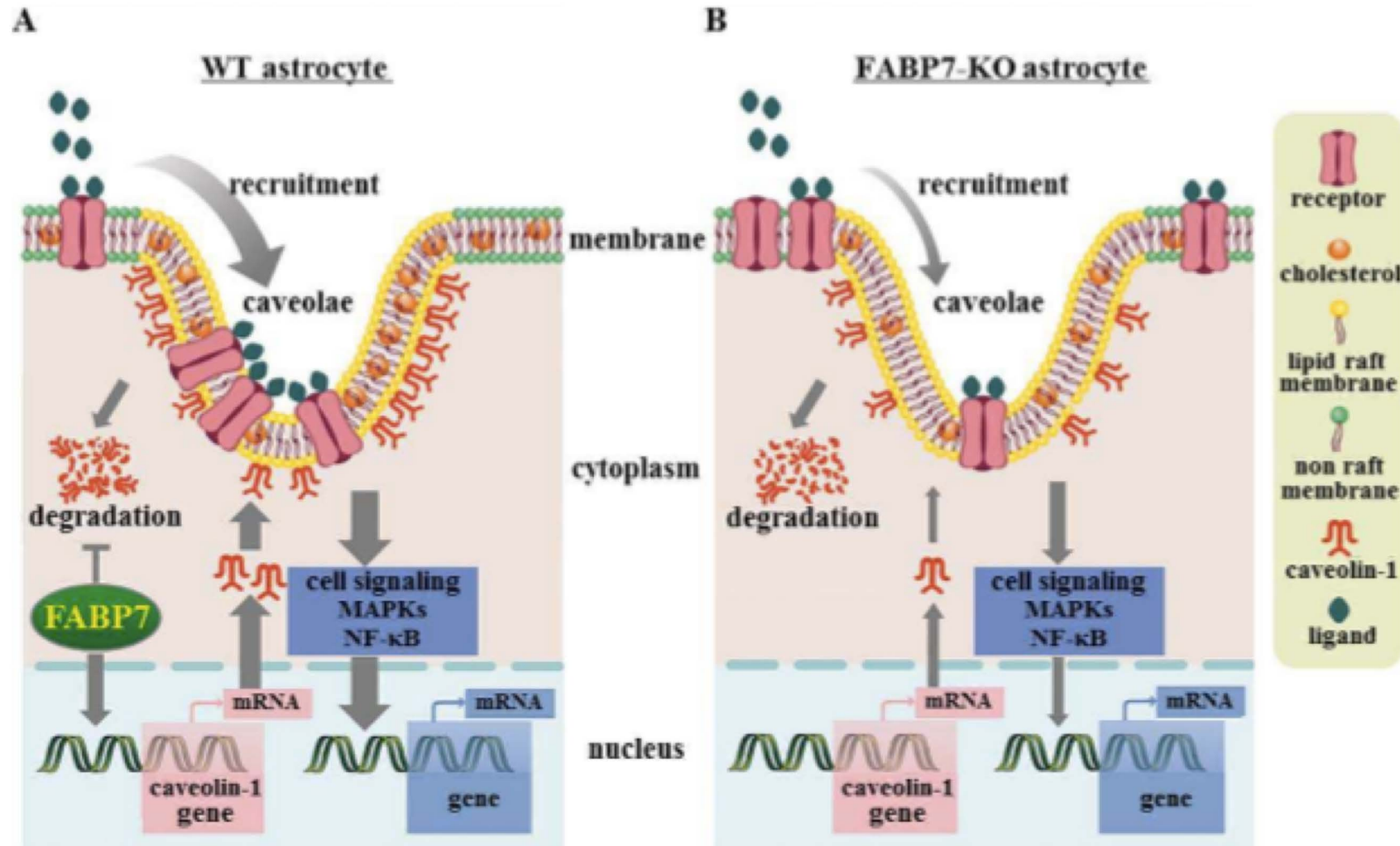
Fabp7 KOマウス: 統合失調症様行動異常

細胞増殖アッセイ



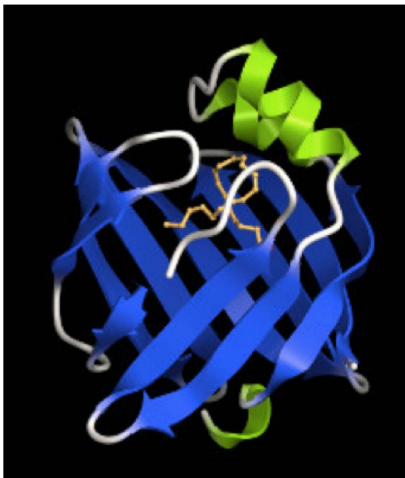
Watanabe et al., PLoS Biol, 2007

脂肪酸結合タンパク質Fabp7



Kagawa et al.: Fatty acid-binding protein 7 regulates function of caveolae in astrocytes through expression of caveolin-1 *Glia*, 2015

Fabp7



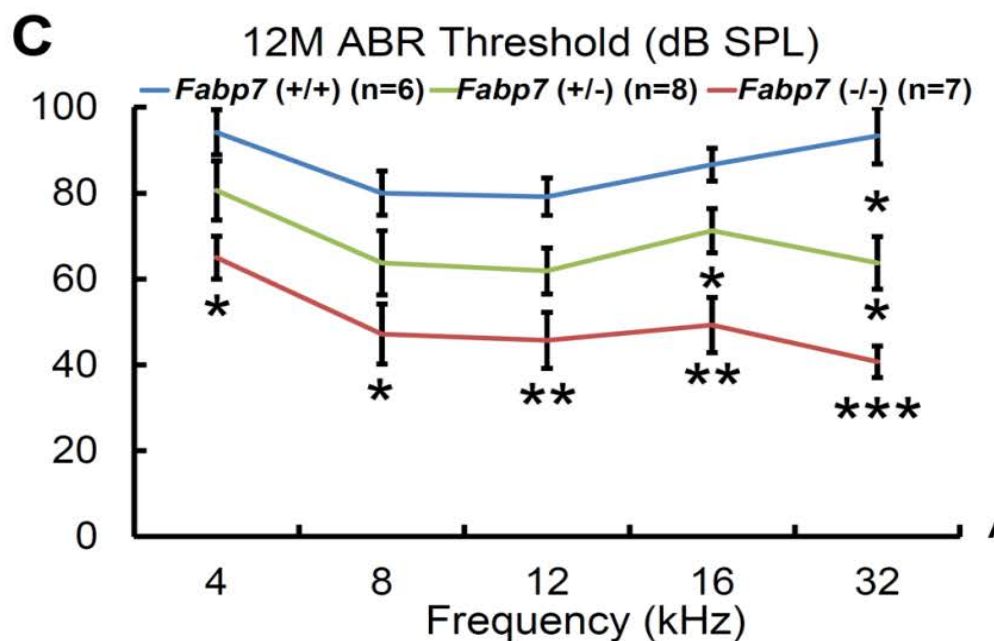
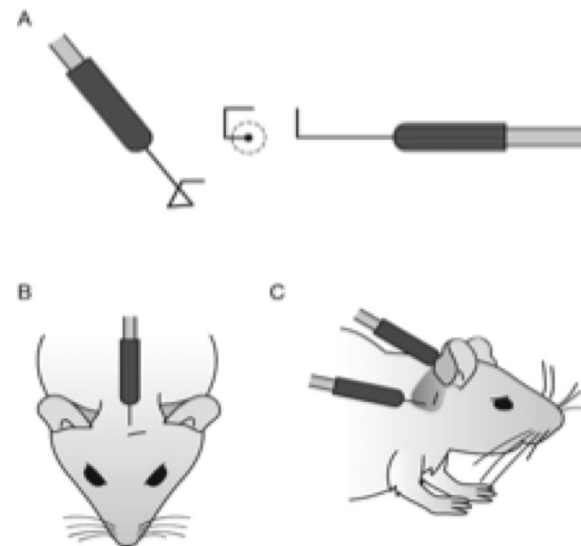
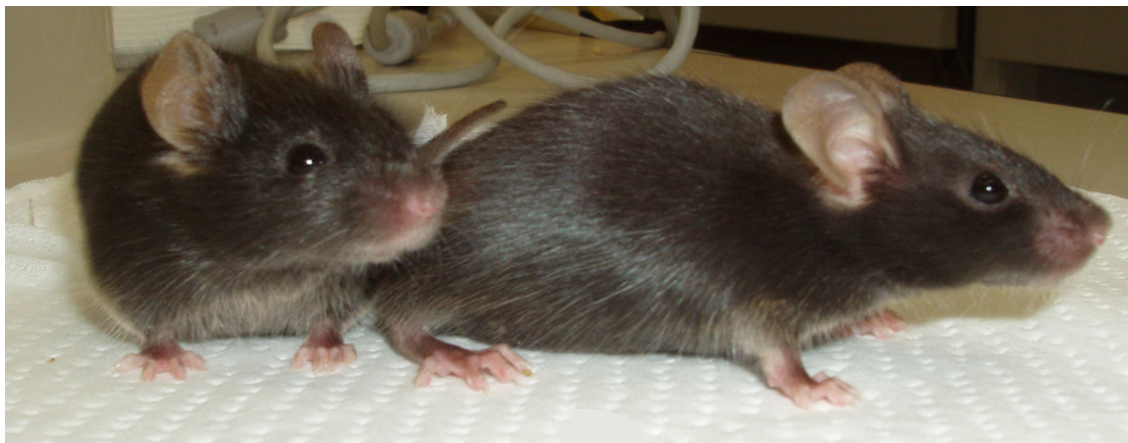
神経新生促進
神経伝達促進



高度な神経機能

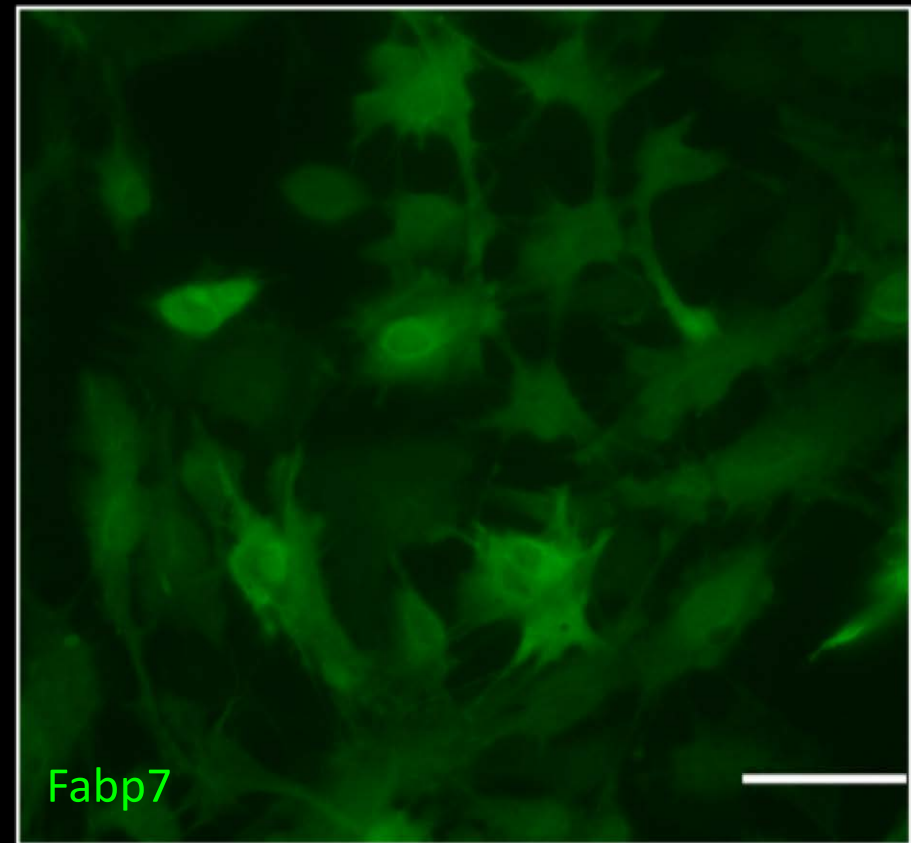
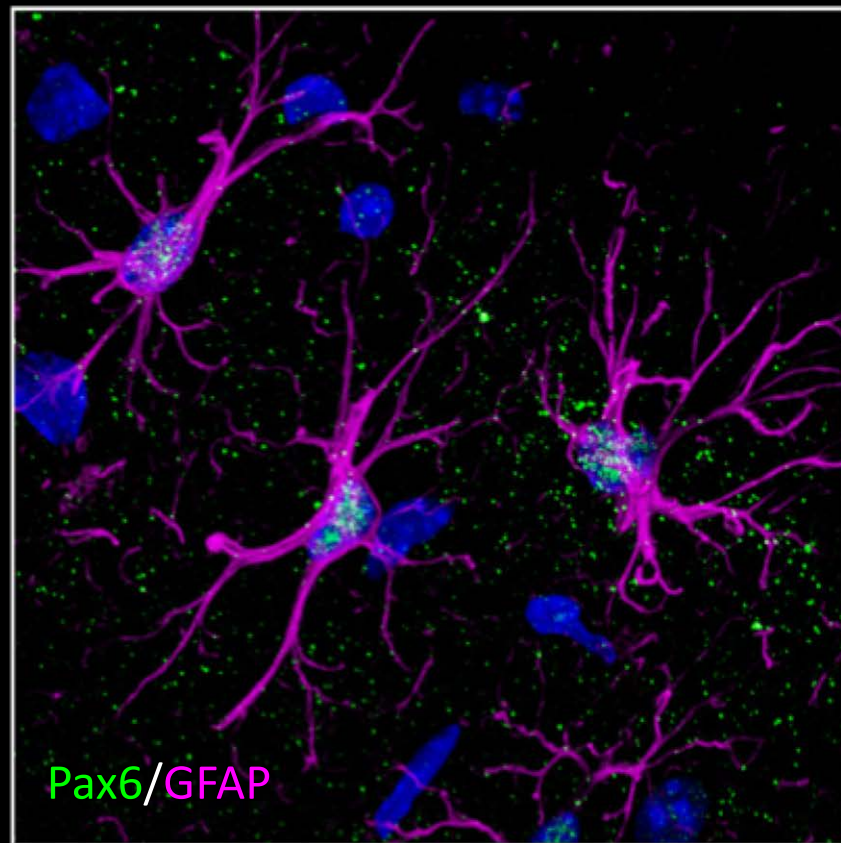


加齢性難聴の進行とFabp7?

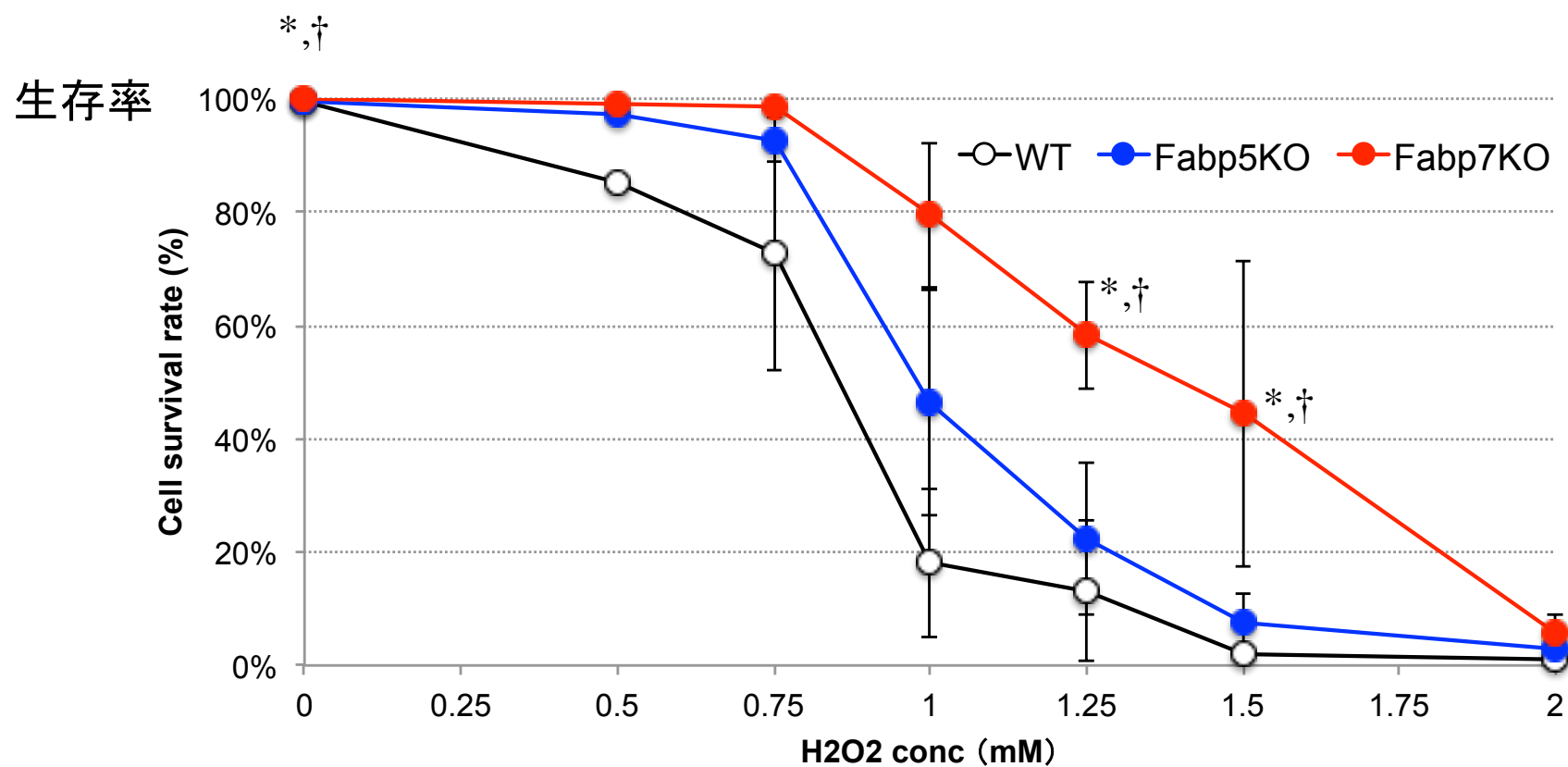


難聴の程度：
野生型 > ヘテロ > ホモマウス

培養グリア細胞を用いた機能アッセイ



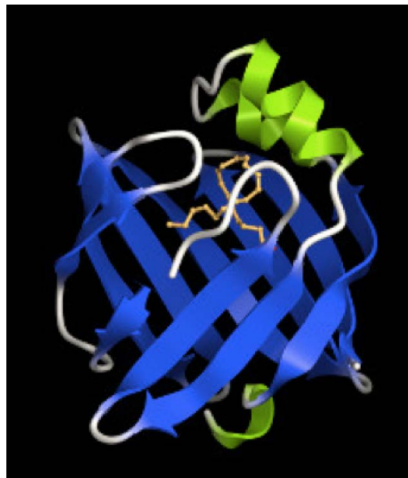
Fabp7 KO由来グリア細胞はストレス耐性



*, $p < 0.05$, WT vs Fabp7KO

†, $p < 0.05$, Fabp5KO vs Fabp7KO

Fabp7



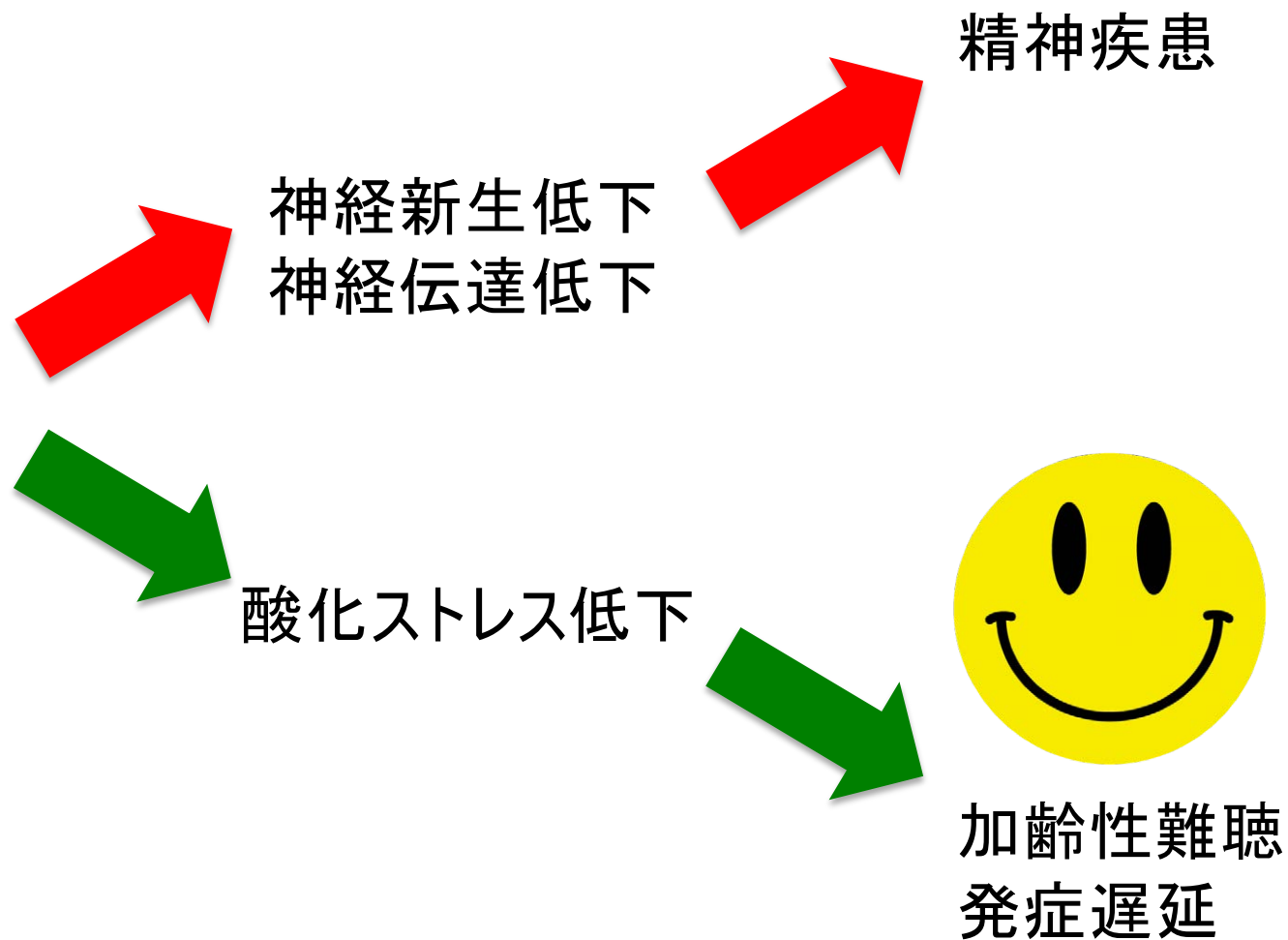
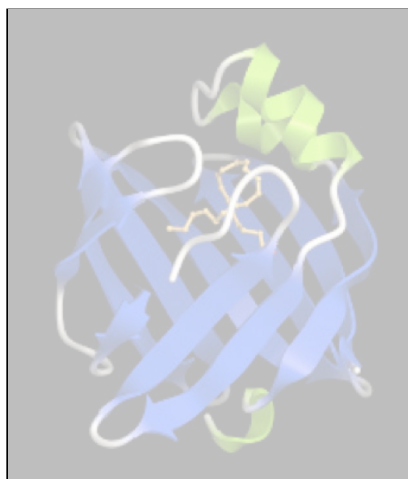
神経新生促進
神経伝達促進

酸化ストレス亢進

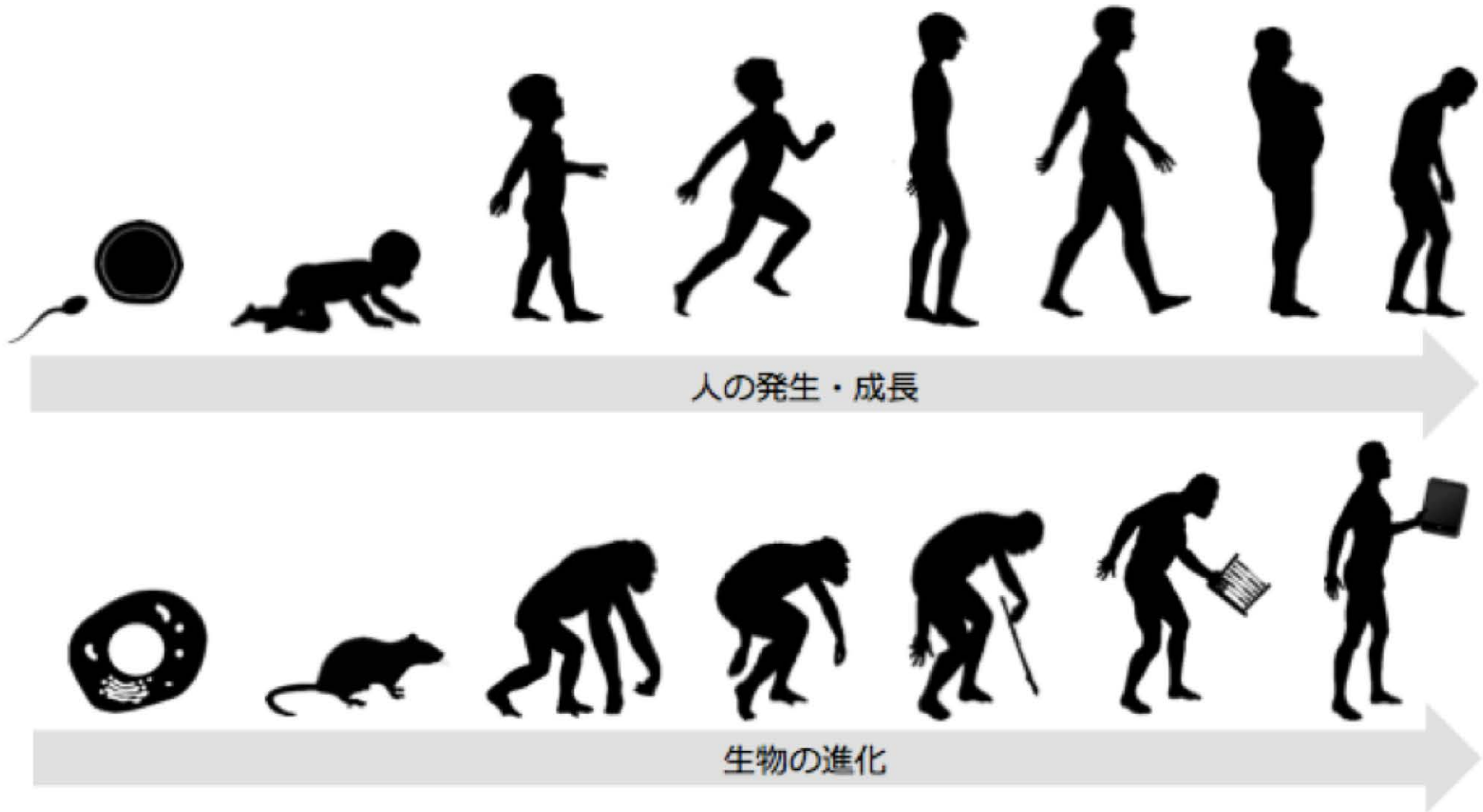
高度な神経機能

加齢性・騒音性
難聴易発症

Fabp7変異・発
現低下・
機能低下



ライフ・ステージに応じた脂質シグナル



進化医学的観点

視野を広く持とう！

出席カードには授業全体の感想などを書いて下さい



試験のこと



- 試験範囲
 - ラーセン人体発生学
 - 講義内容
- 形式
 - 客観式（穴埋め、選択肢有り・無し）
 - 国試形式（選択式）
 - 記述式
 - ✦ 「……について説明しなさい」
 - ✦ 「……について図を用いて説明しなさい」
 - ✦ 「……について下記の用語を用いて説明しなさい」
 - 論理的思考力を問う問題
- 試験点数（100点満点）：60点未満は再試験