

第 13 回日本 DOHaD 学会学術集会

抄録集

ご挨拶

第13 回日本DOHaD 学会大会長
国立成育医療研究センター 内分泌代謝科
堀川玲子

謹啓 時下、皆様におかれましては益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

さて来る 2024 年 8 月 2 日(土) ～ 8 月 3 日(日)、コングレスクエア日本橋におきまして第 13 回日本 DOHaD 学会を開催させていただくこととなりました。

本学術集会のテーマは、“DOHaD と先制医療/女性医療”です。DOHaD (Developmental Origin of Health and Disease) の概念の提唱された 1990 年代から、本邦では出生の 10% が低出生体重となり、SGA (Small for gestational age) 児の増加が問題となってきました。DOHaD 説から本邦の状況を考えると、この子ども達が中年成人になるころには、成人病罹患率はかなり上昇することが予測されます。低出生体重児増加の背景として、生殖年齢男女の痩せ、妊娠中の不十分な体重増加、出産の高年齢化と生殖補助医療による妊娠の増加など、胎児環境の変化が挙げられ、まさに受精時の条件と胎生環境が、成人病の種を植え育てていることを実感します。また、本邦では近い将来において、成人の 7 人に一人が小児がん経験者になるという試算があります。小児期のがん集学治療が次世代に及ぼす影響も、真剣に考えなければならない状況であります。

このような状況に対し、“先制医療”を進めることが、高齢化が進み、小児期の重篤な疾患が治癒可能となってきた本邦での健康長寿にとって、喫緊の仮題であることは間違いありません。行政もこの点の重要性に目を向けている今、本学会を主催させて頂くことは大変意義のあることであります。

会場は、地下鉄日本橋駅直通です。暑い時期ではありますが、多くの皆様のご参加をお待ちしております。

末筆となりましたが、皆様の益々のご活躍をお祈り申し上げます。

謹白

堀川 玲子

開催概要

【会期】

2025 年 8 月 2 日(土)～3 日(日)

【会場】

コンgresクエア日本橋 3F

〒103-0027 東京都中央区日本橋 1-3-13 東京建物日本橋ビル

【会長】

堀川玲子(国立研究開発法人 国立成育医療研究センター 内分泌代謝科)

【テーマ】

「DOHaD と先制医療/女性医療」

【事務局】

主催事務局

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

国立成育医療研究センター内科系専門診療部

内分泌・代謝科 堀川玲子 平田千賀子

03-3416-018103-3416-7909

horikawa-r@ncchd.go.jp

運営事務局

〒160-0022 東京都新宿区新宿 1-24-7-920

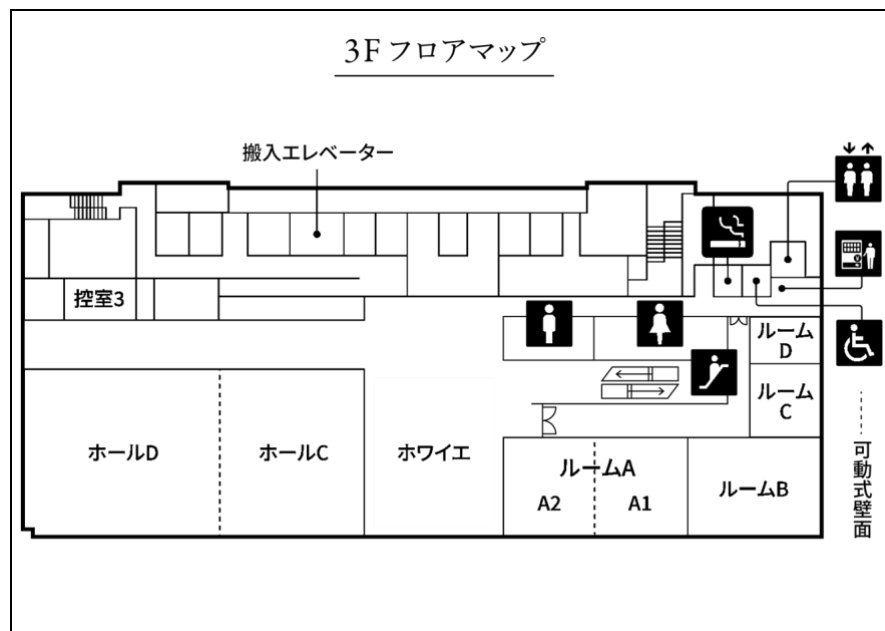
一般社団法人アカデミアサポート内

日本 DOHaD 学会事務局

03-5312-768603-5312-7687

dohad@academiasupport.org

会場周辺図・会場内案内図



講演会場
(ホール C・D)

ポスター/懇親会会場
(ホワイエ)

事務局
(ルーム D)

第 13 回日本 DOHaD 学会日程表

	8 月 2 日(土)	8 月 3 日(日)
8:00		社員総会
8:30	8:55～ 開会挨拶	
9:00	一般口演1 9 演題 (発表 7 分、質疑応答 3 分)	シンポジウム 2 女性医療の現在と未来 演者 片井みゆき、小宮ひろみ、松原圭子
9:30		
10:00		
10:30	シンポジウム1 世代間伝搬の機序と制御 演者 根本崇宏、有馬勇一郎、高橋悠太	特別講演 2 演者 Jacquie Bay
11:00		11:15～ 特別講演3 演者 押味貴之
11:30		
12:00	12:10～ ランチョンセミナー1 共催 ノボルディスクファーマ㈱	12:10～ ランチョンセミナー2 共催 JCR ファーマ㈱
12:30		
13:00	13:15～ 特別講演1 演者 田中智洋	13:15～ シンポジウム 3 小児がん経験者と次世代の問題点 演者 三善陽子、伊藤純子、横田理
13:30		
14:00	優秀演題賞候補演題 基礎系 4 演題・臨床系 4 演題 (発表 10 分、質疑応答 5 分)	14:45～ 特別講演4 演者 東村博子
14:30		
15:00		一般口演2 9 演題 (発表 7 分、質疑応答 3 分)
15:30		
16:00	国際 DOHaD 学会カウントダウン企画 演者 伊東宏晃、福岡秀典、Kieth Godfrey	
16:30		
17:00	ポスター供覧・ポスターツアー 若手の会企画	閉会式 優秀演題賞受賞者発表 サテライトイブニングセミナー 共催 ファイザー㈱
17:30		
18:00		
18:30	懇親会	
19:00		
19:30		
20:00		

プログラム概要

特別講演 1

8月2日(日)13:15~14:00

座長: 伊東 宏晃 (浜松医科大学 特命研究教授/藤枝市立総合病院 顧問)

マルチオミクスによる肥満症の視床下部モデリング分子機構の解析

演者: 田中 智洋 (名古屋市立大学准教授)

特別講演 2

8月3日(日)10:30~11:15

座長: 小山田 正人 (天使大学 看護栄養学部 栄養学科 教授)

演者: Dr. Jacquie Bay (オークランド大学・リギンズ研究所)

特別講演 3

8月3日(日)11:15~12:00

座長: 橋本 貢士 (獨協医科大学埼玉医療センター 副院長)

ChatGPT を用いた英語医学論文の書き方

演者: 押味 貴之 (国際医療福祉大学教授)

特別講演 4

8月3日(日)14:45~15:30

座長: 野原 恵子 (国立環境研究所 客員研究員、名誉研究員)

ほ乳類の生殖機能を制御する脳内メカニズムとその性分化

演者: 束村 博子 (名古屋大学名誉教授)

第14回国際 DOHaD 学会 カウントダウン企画

the

14th international DOHaD society scientific meeting count-down session : JDOHaD past, present, and future

8月2日(土)16:00~17:00

座長: 佐田 文宏 (国立成育医療研究センター 社会医学研究部 共同研究員)

堀川 玲子 (国立成育医療研究センター 内分泌代謝科 客員臨床研究員)

14th World Congress on DOHaD in Japan

演者: 伊東 宏晃 (浜松医科大学医学部特命研究教授)

進化から予防へ: 第二のダーウィン説としての DOHaD

演者: 福岡 秀興 (福島県立医科大学医学部特別研究員)

**From hypothesis to evidence underpinning modern day policies –
my DOHaD ‘journey**

演者: Keith Godfrey (サウサンプトン大学・MRC ライフコース疫学センター)

シンポジウム1 世代間伝搬の機序と制御 8月2日(土)10:30~12:00

座長: 河合 智子(国立成育医療研究センター周産期病態研究部 胎児発育研究室 室長)
根本 崇宏 (日本医科大学生理学(生体統御学) 准教授)

Sy1-1 ケトン体代謝の母子連関を介した心筋細胞形質の変容

演者: 有馬 勇一郎
(熊本大学国際先端医学研究機構 (IRCMS) 心臓発生研究室特任准教授)

Sy1-2 儉約型体質の世代間伝搬と栄養介入効果

演者: 根本 崇宏 (日本医科大学生理学(生体統御学) 准教授)

Sy1-3 世代を超えるエピジェネティックな情報の継承メカニズム

演者: 高橋 悠太 (熊本大学国際先端医学研究機構特任准教授)

シンポジウム2 女性医療の現在と未来 8月3日(日)9:00~10:30

座長: 小宮 ひろみ(国立成育医療研究センター・女性の健康総合センターセンター長)
荒田 尚子 (国立成育医療研究センター女性総合診療センター女性内科)

Sy2-1 性差医学・医療: 臨床からジェンダード・イノベーションまで

演者: 片井 みゆき (政策研究大学院大学教授)

Sy2-2 ライフステージと性差を考慮した女性の健康推進

演者: 小宮 ひろみ(国立成育医療研究センター・女性の健康総合センターセンター長)

Sy2-3 女性の健康をめぐる社会課題への挑戦: オープンイノベーションによるトランスセクター型連携

演者: 松原 圭子(国立成育医療研究センター ダイバーシティ研究室室長)

シンポジウム3 小児がん経験者と次世代の問題点~小児・思春期における先制医療 8月3日(日)13:15~14:45

座長: 菊池 透 (埼玉医科大学小児科 教授)
内木 康博 (国立成育医療研究センター 内分泌代謝科医長)

Sy3-1 小児・思春期若年成人(AYA)世代がん患者の栄養管理

演者: 三善 陽子 (大阪樟蔭女子大学健康栄養学部教授)

Sy3-2 小児がん経験者における性腺機能評価と治療

演者: 伊藤 純子 (森山記念病院 成長・思春期・内分泌内科)

Sy3-3 医薬品の避妊期間の科学的エビデンス提供に資する生殖毒性評価法の開発

演者: 横田 理
(国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 毒性部 室長)

ランチオンセミナー 1

8月2日(土)12:10~13:10

DOHaD 学説を踏まえた SGA 性低身長症診療

演者: 菊池 透 (埼玉医科大学 小児科 教授)

座長: 中野 有也 (昭和大学江東豊洲病院小児内科 准教授)

共催 ノボノルディスクファーマ株式会社

ランチオンセミナー 2

8月3日(日)12:10~13:10

早産・低出生体重児の糖・脂質代謝異常と生活習慣病に関する研究

演者: 長野 伸彦 (日本大学医学部 小児科学系 小児科学分野 診療教授)

座長: 東海林 宏道 (順天堂大学医学部小児科学講座 主任教授)

共催 JCR ファーマ株式会社

サテライトイブニングセミナー

8月3日(日)17:30~18:00

DOHaD 学説に注目しつつも、早期発症の小児肥満や骨成長を考える

演者: 磯島 豪 (虎の門病院 小児科 部長)

座長: 堀川 玲子 (国立成育医療研究センター 内分泌代謝科 客員臨床研究員)

共催 ファイザー株式会社

優秀演題賞候補口演

8月2日(土)14:00~16:00

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 センター長・教授)
春日 義史 (慶應義塾大学医学部産婦人科 専任講師)

SP-1 妊娠期のメチル水銀曝露が次世代の妊孕性に及ぼす影響

水野 元貴 (東京工科大学 医療保健学部 臨床検査学科)

SP-2 妊娠期運動は ARID1A による TET の糖代謝遺伝子制御領域への誘導を介して子の肝臓の糖代謝能を向上させる

楠山 譲二 (東京科学大学・大学院医歯学総合研究科・生体情報継承学分野)

SP-3 低栄養環境が誘導するマウス初期胚の代謝リモデリングと DOHaD

上地 慶維 (山梨大学院医工農学総合教育部統合応用生命科学専攻)

SP-4. 妊娠期低栄養が出生仔ウシの骨格筋内エネルギー代謝に及ぼす長期的影響

西野 大地 (九州大学大学院 生物資源環境科学府)

SP-5 自閉スペクトラム症特性をもつ新生児における臍帯血中可溶性エポキシド加水分解酵素の低下: 浜松母と子の出生コホート(HBC Study)

畑 菜都希 (福井大学学術研究院医学系部門看護学領域)

SP-6. 本邦の出生に関する指標の年次推移~「2, 500g 未満」による評価でよいのか~

佐藤 俊介 (順天堂大学医学部 小児科・思春期科)

SP-7. 妊娠中のイソフラボン摂取量と小児アレルギー性鼻結膜炎との関連

楊 貴 (千葉大学大学院医学薬学府先進予防医学共同専攻)

SP-8 日本人妊婦における食事性たんぱく質摂取量と血清必須遊離アミノ酸濃度の関係: 観察研究

柴崎 琢哉 (森永乳業株式会社)

一般口演 1.

8月2日(土)9:00~10:30

座長: 佐野 光枝(滋賀県立大学 准教授)

横田 理(国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 毒性部 室長)

OR1-1 妊娠期の低濃度メチル水銀曝露による次世代認知機能への影響- 神経幹細胞に着目したメカニズムの解明 -

若杉 拓哉 (藤田医科大学 医学部 衛生学)

OR1-2 子どもの健康と発達における社会経済的格差: 日仏出生コホートからの知見

大村 真樹子 (明治学院大学経済学部)

OR1-3 妊娠期のフルクトース過剰摂取が仔の神経幹細胞のエピゲノム異常を介して及ぼす影響

景山 斎（藤田医科大学 医学部 衛生学）

OR1-4 発達早期のグルコルチコイドシグナルのかく乱がマウス精巣セルトリ細胞の減少を引き起こすメカニズムの解析

宮宗 秀伸（東京医科大学 医学部医学科 人体構造学分野）

OR1-5 母親のリーシュマニア感染が子孫の自然・獲得免疫応答に及ぼす影響：PAMPs 応答性の抑制と Th1/Th2 バランスの変化

溝渕 悠代（東京大学大学院農学生命科学研究科・応用動物科学専攻・応用免疫学研究室）

OR1-6 離乳期の Human defensin 5 によるビフィズス菌の制御がその後のビフィズス菌豊富な腸内細菌叢の形成に関与する

清水 由宇（森永乳業株式会社研究本部）

OR1-7 妊娠初期の加熱式たばこ曝露が胎児脳発達に与える分子生物学的影響

中村 彰男（実践女子大学 生活科学部 食生活科学科）

OR1-8 妊娠中の母体血中の未代謝 folic acid 濃度または5-メチルテトラヒドロ葉酸濃度と児の5歳までの喘鳴発症との関連

久保 佳範（滋賀医科大学医学部医学科解剖学講座生体機能形態学）

一般口演 2

8月3日(日)15:30~17:00

座長：春名 めぐみ（東京大学大学院医学系研究科 母性看護学・助産学分野 教授）

濱田 裕貴（東北大学病院講師）

OR2-1 妊娠中期の母体腎機能と児の出生体重の関係；成育母子コホート研究

三小田 亜希子

（国立成育医療研究センター 女性の健康総合センタープレコンセプションケアセンター）

OR2-2 心疾患患者におけるプレコンセプションケア外来開設後の現状について～同期間入院管理を行った心疾患合併妊娠症例の分析を通じて～

泉 聖也（東北大学病院 産科）

OR2-3 妊娠中の能動喫煙および受動喫煙と常位胎盤早期離との関連

森 向日留（東北大学大学院医学系研究科）

OR2-4 妊婦における摂食障害傾向と妊娠中の体重増加に対する気持ちとの関連：スマートフォンアプリを利用した横断研究

新野 一真

（国立成育医療研究センター 教育研修センター／東京大学大学院医学系研究科）

OR2-5 CKD 合併妊娠におけるプレコン介入の DOHaD 的意義

今村 雅（東北大学医学部）

OR2-6 糖代謝異常母体から出生した児の肥満・耐糖能異常について
川崎 麻紀（成育医療研究センター 女性総合診療センター 女性内科）

OR2-7 出生コホートからみた妊婦自身の出生体重と児の先天性疾患～DOHaD の世代間
影響～
濱田 裕貴（東北大学病院 産科）

OR2-8 DOHaD の認知度および理解度の現状と関連する要因
久保 佳範（滋賀医科大学医学部医学科解剖学講座生体機能形態学）

OR2-9 東北大学病院におけるプレコンセプションケア外来の現状と地域連携の課題
森 亘平（東北大学病院産科）

ポスターセッション

ホワイエ

8月2日(土)17:00～18:30

座長：佐藤 いずみ（東京医療保健大学大学院看護研究科母性看護学助産学 准教授）
中野 有也（昭和医科大学江東豊洲病院 小児内科 准教授）

P-1 妊娠期ケトン体投与による仔の腸内細菌叢変化を介した糖・脂質代謝改善
垂井 朝姫（千葉大学 大学院園芸学研究科 応用生命化学領域）

P-2 リウマチ合併妊娠が次世代の精神障害に及ぼす影響
細沼 雅弘（昭和医科大学大学院 医学研究科 医科薬理学分野）

P-3 視床下部一次繊毛に着目した肥満体質の神経科学的実体の解明
北川 悠梨（名古屋大学大学院医学系研究科統合生理学）

P-4 妊娠中に無機ヒ素曝露を受けた仔世代マウスの経時的な腸内細菌叢解析による後
発的肝腫瘍増加メカニズムとその影響予測に向けた検討
鈴木 武博（国立環境研究所 環境リスク・健康領域）

P-5 父親のメチルフェニデート曝露は子と孫世代の行動異常や脳内遺伝子発現変化を誘
導する
中野 僚太（昭和医科大学 大学院 薬学研究科 生理学分野）

P-6 メタボロミクスを用いた妊娠期ビタミンD欠乏における次世代影響の解析
磯貝 美結（名古屋大学大学院 医学系研究科）

P-7 東北メディカル・メガバンク計画三世代コホート調査の進捗と疾患リスク予測補助ツ
ールの開発
石黒 真美（東北大学東北メディカル・メガバンク機構予防医学・疫学部門）

P-8 看護学系女子大学生の栄養摂取と精神的健康:DOHaD の視点に基づく早期生活支援の重要性

池藤 亜実 (滋賀県立精神医療センター・滋賀医科大学)

P-9 出生体重が軽いと肥満のダイエット後にリバウンドしやすい

辻 雅弘 (京都女子大学 食物栄養学科)

D-1 グランプリ

ホワイエ

8月2日(土)17:00~18:30

DOHaD 見える化グランプリ ~D-1 グランプリ~

DOHaD Visualize-It Grand Prix(D-1 Grand Prix)

日本 DOHaD 学会 若手の会/ASTRO

第 13 回日本 DOHaD 学会学術集会 サテライトワークショップ

第 14 回国際 DOHaD 学会カウントダウン企画 Part II

京都大学東京オフィス(新丸の内ビルディング 10 階)

2025 年 8 月 4 日(月) 10:00~16:30

「科学・教育・若者:世代を越える健康」— 共に築く、より健やかな未来 —

<http://dohadepi.kenkyuukai.jp/special/?id=2447>

参加者へのご案内

1. 学会参加について

学会参加受付は、会場 3 階で受付致します。

講演会場は 3 階コンベンションホール C・D、ポスター会場は懇親会会場ホワイエになります。

2. 学会参加費等

当日の学会参加受付は3階受付でお願いします。

お支払い方法は、現金のみとさせていただきます。クレジットカードの使用はできません。

参加証にご所属・お名前をご記入の上、会場内および入館時には必ず使用して下さい。参

加証のない方は、入場をお断りすることがあります。

	参加費
一般(会員)	8,000 円 (当日 10,000 円)
一般(非会員)	10,000 円 (当日 12,000 円)
学部生・大学院生	1,000 円 受付時に証明書を提示下さい
抄録集	2,000 円 (別途購入の場合)
懇親会 一般	3,000 円 参加受付時にお支払い下さい
大学院生	1,000 円
学部学生	無料

3. 受付時間

2 日(土) 8:30～17:00、3 日(日) 8:40～15:30

4. ランチョンセミナー・サテライトイブニングセミナー

2 日(土)・3 日(日)にランチョンセミナーを、3 日(日)閉会式後にサテライトイブニングセミナーを開催します。

講演会場は 3 階コンベンションホール C・D になります。

5. 懇親会

8 月 2 日(土) 18:00～ (3 階ホワイエ)

6. 社員総会

8 月 3 日(日) 8:10～ (3 階コンベンションホール C・D)

7. 閉会式

閉会式にて、優秀演題賞の表彰式を行います。

8. その他

会場内でのカメラ・ビデオ等での撮影・録音および携帯電話のご使用は固くお断り致します。クロークはございません。貴重品等の管理は各自でお願い致します。スーツケースなどの荷物はホール CD 後方に荷物置き場を用意しております。

9. 利益相反(COI)の開示について

筆頭発表者は発表スライドの最初、ポスターは最後に今回の演題発表に関する利益相反(COI)状態を開示して下さい。

【口演】

学術集会口頭発表時、申告すべきCOI状態がない時

**日本DOHaD学会
COI 開示**

筆頭発表者名: ○○○○

演題発表に関連し、開示すべきCOI関係にある
企業などはありません

学術集会口頭発表時、申告すべきCOI状態がある時

**日本DOHaD学会
COI 開示**

筆頭発表者名: ○○○○

演題発表に関連し、開示すべきCOI関係にある企業などとして、

産学連携活動にかかわる受け入れ: ●●製薬
コンサルタント、指導: ●●製薬
株保有・利益: ●●株式会社
特許使用料: ●●製薬
講演料: ●●製薬
原稿料: ●●製薬
一親等の親族: ●●製薬

※開示すべき内容のある項目のみ記載ください。

【ポスター】

**ポスターの最後にCOI状態を開示する
申告すべきCOI状態の開示法**

筆頭発表者: 演題発表に関連し、開示すべきCOI関係に
ある企業などはありません

或いは

筆頭発表者のCOI開示

産学連携活動にかかわる受け入れ: ●●製薬
コンサルタント、指導: ●●製薬
株保有・利益: ●●株式会社
特許使用料: ●●製薬
講演料: ●●製薬
原稿料: ●●製薬
一親等の親族: ●●製薬

※開示すべき内容のある項目のみ記載ください。

10. 専門医取得単位

① 産婦人科専門医

日本専門医機構 学術集会参加単位 3 単位

日本専門医機構産婦人科領域講習単位

シンポジウム 1

「世代間伝搬の機序と制御」 1 単位

シンポジウム 2

「女性医療の現在と未来」 1 単位

シンポジウム 3

「小児がん経験者と次世代の問題点～小児・思春期における先制医療」 1 単位

ランチョンセミナー

「DOHaD 学説を踏まえた SGA 性低身長症診療」 1 単位

ランチョンセミナー

「早産・低出生体重児の糖・脂質代謝異常と生活習慣病に関する研究」 1 単位

※学会会場に JSOG カード(あるいはアプリ)をご持参ください。会場にて登録手続きをお願い致します。

② 周産期専門医(日本周産期・新生児医学会)

受験単位:筆頭演者 10 単位

更新単位:参加 2 単位、筆頭演者 2 単位

※受験、更新申請時に以下をご提出ください。

【筆頭発表の場合】

自身の名前、学会・研究会名、開催日が確認できる抄録

【学会参加の場合】

学会・研究会名、大会長名、開催日などが記載された参加証

③ 内分泌代謝科専門医(日本内分泌学会)

2 単位

※参加章(ネームカード)を保管し、専門医更新時に参加章(ネームカード)のコピーをご提出ください。

発表者へのご案内

発表者は演者受付をして下さい。

講演・口演演者

1. スライド

ご発表のセッション開始 30 分前までに、ホール CD 左前方のオペレーターデスクに提出してください。

Mac をご使用の方は、ご自身の PC をご使用いただくことをお奨めします。HDMI 端子のない端末の場合には、HDMI 接続が可能な変換アダプタの持ち込みをお願いします。

2. 発表時間

特別講演の発表時間は 45 分、シンポジウムの発表時間は 30 分です(質疑応答を含む)。

優秀演題賞候補口演 発表 10 分、質疑応答 5 分

口演 1, 2 発表 7 分、質疑応答 3 分

発表時間厳守をお願いします。次演者は左前方に着席してください。

ポスター発表

1. ポスター

ポスターサイズは 横 80cm、縦 160cm です。

利益相反の記載をポスターの最後にいれてください。

掲載/発表/撤去掲載日時

8 月 2 日(土)8:30～ ご自分のポスター番号のボードに貼ってください。

ポスターボードへの貼付は両面テープにてお願いします。テープは事務局でご用意します。

ポスターの撤去は、8 月 2 日の懇親会終了(20 時)までをお願いします。

ポスターツアー 8 月 2 日(土)17:00～18:00 発表3分、質疑応答2分

座長へのご案内

座長受付をして下さい。

担当セッションの 10 分前までに、右前方に着席してください。

セッションのアナウンスはありません。時間になりましたら、ステージ右側の座長席に着席していただき、セッションを開始してください。

スケジュールがタイトになっております。時間厳守でセッションを進めて下さい。

特別講演・シンポジウム演者の略歴は、プログラムに掲載しています。

優秀演題賞選考委員へのご案内

1. 8 月 2 日 14 時からのセッション開始前までに、受付で評価用紙を受け取ってください。

2. 評価は 8 演題の発表の相対評価になります。新規性、独創性、方法の妥当性、各分野におけるインパクト、結論の妥当性に加え、発表のスキル、発表時間も考慮して採点してください。

3. 結果は事務局で集計し、基礎と臨床/疫学の 2 分野で優秀演題を選定します。同点者が出た場合、前大会長・次期大会長と協議して決定いたします。

特別講演1

マルチオミクスによる肥満症の視床下部モデリング分子機構の解析 Multi-omics-based Analysis of Hypothalamic Remodeling in Obesity

田中智洋^{1,2,3} Tomohiro Tanaka

名古屋市立大学大学院医学研究科 消化器・代謝内科学分野

名古屋市立大学病院 内分泌・糖尿病内科

名古屋市立大学病院 肥満症治療センター

1. Department of Gastroenterology & Metabolism, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences,

2. Department of Endocrinology & Metabolism, Nagoya City University Hospital

3. Center for Obesity Research & Therapeutics, Nagoya City University Hospital

体重は多臓器間の機能連関により調節されていることから、肥満の病因を一臓器、一細胞の異常に還元して理解することは難しく、標的細胞や標的分子への結合や活性制御にのみ着目した還元論的な創薬戦略は肥満症治療薬の開発においては必ずしも成功してこなかった。有効性と効果の持続性を併せ持つ薬剤が長らく乏しかったこともあり、生命予後や QOL 予後を著しく障害する因子であることは広く知られきたにも関わらず、肥満症を真正面から治療しようとする臨床医学的試みは困難の歴史をたどってきた。

1900 年に Babinski が、1901 年に Frolich がより詳細を報告した男児においては、視床下部に発生した脳腫瘍により性腺発育不全などの神経内分泌的病態とともに肥満が観察されたことから、ヒトにおいて視床下部が食欲や基礎代謝、体重を制御していることが初めて明らかとなった。1970～80 年代には、げっ歯類における視床下部の破壊実験や電気刺激実験が行われ、実験医学的アプローチから、体重調節における視床下部の重要性がより明確となった。また 1994 年のレプチンの発見とレプチンの下流のシグナル分子の遺伝子変異によるヒト肥満症の相次いで報告は、末梢の栄養状態がホルモンの作用を介して視床下部に伝達され、ヒトの体重を調節するメカニズムの発見に繋がった。

一方、日常診療で遭遇する多くの原発性肥満症の患者においては、視床下部に腫瘍を認めたり遺伝子異常が検出されることは稀である。では、原発性肥満症の患者の視床下部には何らかの機能異常があるのであろうか？ 2012 年に Thaler らは、高脂肪食により肥満を発症するマウスではごく早期から視床下部のマイクログリアやアストロサイトの増加・活性化を認め、「視床下部炎症」とも呼べる変化を認めることを報告した。その後の薬理実験やノックアウトマウスを用いた研究から、視床下部炎症は肥満の結果ではなく病因ともなっていることが明らかとなった。

われわれは、マウス視床下部神経核のトランスクリプトーム解析やリポドーム解析を行い、肥満モデル動物において生じる視床下部リモデリングの分子実態の解明を目指し研究を進めてきた。その中で視床下部障害の原因となり得る炎症関連タンパク質の発現誘導やアラキドン酸エステルの視床下部特異的蓄積などを同定し、肥満症における視床下部の生化学的組成の変容を明らかにしてきた。さらには、マウスの減量プロセスにおいて生じる視床下部リバーシブルモデリングについても解析を進めている。ヒト肥満症患者においては MRI による T2 緩和時間の測定により可逆的な視床下部炎症が証明されており、視床下部炎症は、既存の薬剤の作用メカニズムの研究においても、今後の新たな治療法開発における標的病態としても重要性を増しつつある。

本講演では、演者らのデータをも踏まえ、これからの肥満症の脳科学の進路について議論させて頂きたい。

略歴

1992 年 国立大阪教育大学教育学部附属高等学校平野校舎 卒業
1994 年 米国国立衛生研究所 インターン
1998 年 京都大学医学部 卒業
2006 年 京都大学博士(医学)
2008 年 京都大学医学研究科腫瘍生物学 助教
2011 年 財)先端医療振興財団 主任研究員・理化学研究所 客員研究員
2012 年 京都大学医学研究科メディカルイノベーションセンター 特定准教授
2017 年 名古屋市立大学医学研究科 消化器・代謝内科学分野 准教授
2018 年 名古屋市立大学病院 内分泌・糖尿病内科 部長(兼任)
2019 年 名古屋市立大学病院 肥満症治療センター 副センター長(兼任)

特別講演2

Jacquie Bay PhD MNZM

Pouako Matua | Senior Lecturer, Liggins Institute, University of Auckland
NZ Rep. DOHaD ANZPac Council

BIOGRAPHY

Jacquie is a Senior Lecturer at the Liggins Institute; teaches within the Faculty of Science's Science in Society module, and is an associate within Koi Tu: The Centre for Informed Futures. She leads a transdisciplinary knowledge translation research group, LENSscience, that draws on expertise from science, education and health. LENSscience was established in 2006 with the Liggins Institute's school-university partnership programme. It has evolved to include knowledge translation, mainly associated with Developmental Origins of Health and Disease, from pre-conception through to adolescence, utilising community- and school-based opportunities. The team engage with children, adolescents, prospective parents, professionals and community leaders in exploration of knowledge from science and society that can be applied to support wellbeing.

School-based programmes are based on evidence that adolescence is a window of opportunity for lifelong wellbeing and promote improved health and education outcomes for adolescents and their future children. They assist young people to explore issues associated with health and the environment, and encourage them to decide for themselves what actions they might take to support improved health and wellbeing within their whanau, family and community. This model has been adapted and developed for use in a number of settings in the Pacific, Australia, and the United Kingdom.

特別講演 3

ChatGPT を用いた英語医学論文の書き方

押見貴之 Takayuki Oshimi

国際医療福祉大学 医学部 医学教育統括センター
国際交流センター 成田キャンパス
総合教育センター 成田キャンパス 語学教育部 医学科
医療福祉経営専攻 医療通訳・国際医療マネジメント分野
International University of Health and Welfare

略歴

- ・立命館大学国際関係学部国際関係学科卒業
- ・旭川医科大学医学部医学科卒業
- ・Macquarie University Postgraduate Diploma in Translating and Interpreting 修了
- ・旭川医科大学 第3内科 研修医
- ・医療法人社団慶友会 吉田病院 健康相談センター
- ・日本大学医学部 医学教育企画・推進室 助教
- ・国際医療福祉大学 医学部 医学教育統括センター 教授
- ・国際交流センター 成田キャンパス センター長
- ・総合教育センター 成田キャンパス 語学教育部 医学科英語主任
- ・医療福祉経営専攻 医療通訳・国際医療マネジメント分野責任者

特別講演4

ほ乳類の生殖機能を制御する脳内メカニズムとその性分化

Brain Mechanisms Regulating Reproduction and Their Sexual Differentiation

東村博子 Hiroko Tsukamura

名古屋大学大学院生命農学研究科

Graduate School of Bioagricultural Sciences, Nagoya University

【背景・目的】

視床下部のキスペプチンニューロンは、ヒトを含むほ乳類の生殖機能を第一義的に支配する生殖中枢として、大きな注目を集めている。キスペプチンは 2001 年に、当時孤児 GPCR だった GPR54 の内因性リガンドとして同定された(発見当初はメタスチンと命名)。2003 年に、GPR54 遺伝子の突然変異がヒトの低ゴナドトロピン性性腺機能低下症を引き起こすことが報告されたのを機に、生殖分野での研究が精力に進められた。本講演では、視床下部のニカ所に局在するキスペプチンニューロンが配偶子形成や排卵を制御する機序について概説するとともに、性的二型を示す同ニューロンの性差をもたらす機序についても論じる。

【対象・方法】

ラット等の実験動物、ブタ・ヤギなどの家畜、スunks(交尾排卵動物)やニホンザルにおいて、キスペプチンニューロンが卵胞発育や排卵を制御するメカニズムを探索した。独自に作製したキスペプチン遺伝子(*Kiss1*) KO ラットの表現型解析、*Kiss1* KO ラットを用いた *Kiss1* レスキュー実験が黄体形成ホルモン(LH)分泌や卵胞発育に及ぼす効果を検討し、さらに、成熟個体における視床下部キスペプチン/*Kiss1* 発現へのエストロジェンの効果を組織学的、生理学的に検討した。加えて、出生直後ラットの性ステロイド環境を操作し、雌雄のキスペプチンニューロンの表現型と LH 分泌の性差が逆転できるか等を検討した。

【結果】

雌の脳において、前腹側室周囲核(AVPV)/視索前野(POA)に局在するキスペプチンニューロンが、エストロジェンの正のフィードバックを仲介し GnRH/LH サージを支配する「排卵中枢」であること、一方で視床下部弓状核(ARC)のキスペプチンニューロン(KNDy ニューロンとも呼ばれる)が GnRH パルスジェネレータとして機能し、配偶子形成を制御する中枢であること示した。さらに、出生直後のラットの精巣由来のアンドロジェンがエストロジェンに芳香化され、AVPV キスペプチンニューロンに作用することで、雄の AVPV における *Kiss1* 発現を不可逆に抑制し、雄の排卵中枢が機能を失うことを明らかにした。

【結論】

キスペプチンニューロンは GnRH/ゴナドトロピンのサージおよびパルス状分泌を最上位から支配し、雌雄のほ乳類の配偶子形成と雌での排卵を制御することが明らかにした。具体的には、弓状核の KNDy ニューロンは GnRH/ゴナドトロピンのパルス分泌を制御する「卵胞発育(雄では精子形成)中枢」であり、AVPV/POA に局在するキスペプチンニューロンは雌における GnRH/ LH サージを制御する「排卵中枢」であることが明らかになった。特に AVPV/POA のキスペプチンニューロンは性的二型(雌>雄)を示し、発達期の脳への性ステロイドの感作がこの性差をもたらすことを明らかにした。ヒトや動物の排卵障害や不妊の一部が、発達期脳への性ステロイド感作に起因する可能性を示す点でも注目される。

略歴

名古屋大学農学部卒、名古屋大学大学院農学研究科博士課程前期・後期課程修了、農学博士。米国カンサス大学医学部博士研究員、名古屋大学農学部助手、助(准)教授を経て名古屋大学大学院農学研究科教授。その間、名古屋大学男女共同参画担当総長補佐、男女共同参画室長、副理事、男女共同参画センター長、副総長(多様性・男女共同参画担当)を歴任し、現在は名古屋大学名誉教授・特任教授。日本家畜繁殖学会島村賞(1995年)、日本下垂体研究会吉村賞(2003年)日本比較内分泌学会小林賞(2019年)、名古屋市教育委員会表彰(2021年)内閣府男女共同参画局令和4年度女性のチャレンジ支援賞(2022年)、日本内分泌学会学会賞(2023年)を受賞。

シンポジウム 1-1

ケトン体代謝の母子連関を介した心筋細胞形質の変容

有馬勇一郎¹

1. 熊本大学国際先端医学研究機構 心臓発生研究室

【背景・目的】

成人の虚血性心疾患の死亡率が低出生体重児で高くなるという発見から、生活習慣病胎児発症起源説(Developmental Origins of Health and Diseases)の概念が発展した。しかしながら、低体重で生まれるとなぜ心疾患リスクが上昇するのか問いう分子メカニズムは明らかでない。本研究では、周産期にダイナミックに変動するケトン体代謝に注目し、周産期の母体のケトン体代謝の変化が、どのように子の形質に影響するかを検討した。

【対象・方法】

妊娠 ICR マウスに対して、E12-E18 にかけて 50%の摂餌量制限を加え、低出生体重マウスを作成した。カロリー制限中の母体及び胎児をサンプリングし、ケトン体代謝の変化を正出生体重マウスモデルと比較した。出生後のマウス新生仔についても、ケトン体代謝の変化とともに、心筋細胞の成熟能を免疫組織染色、RNA-seq 解析により比較検討した。

【結果】

妊娠中のカロリー制限により、対照群と比較して 10-20%軽い低出生体重マウスを作成することができた。母体と胎児のケトン体血中濃度を比較すると、妊娠中は母体のケトン体濃度と胎児のケトン体濃度がほぼ同等で、母体由来のケトン体が胎児循環に反映している可能性が示唆された。一方で、出生後新生仔期におけるケトン体代謝は、対照群で生後 3-5 日をピークとして上昇する一方、低出生体重マウスモデルでは、ケトン体合成能が低下していることが確認された。加えて、心筋成熟の指標である心筋サイズは、低出生体重マウスモデルの心臓で有意に小さく、遺伝子プロファイル上も心筋の成熟が遅延していることが示唆された。

【結論】

妊娠中のカロリー制限により、母体のケトン体代謝が変化し、この形質にも影響を及ぼすことが明らかとなった。低出生体重マウスモデルでは、心筋細胞の成熟が遅延しており、これらの変化が成人後の心機能・ストレス耐性に影響している可能性が示唆される。

Alterations in Cardiomyocyte Phenotype Mediated by Maternal–Fetal Ketone Body Metabolic Coupling

Yuichiro Arima

International Research Center for Medical Sciences

[Background and Objective]

The concept of the Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) emerged from the observation that mortality from ischemic heart disease in adulthood is higher in individuals born with low birth weight. However, the molecular mechanisms underlying the increased cardiovascular risk associated with low birth weight remain unclear. In this study, we focused on ketone body metabolism, which undergoes dynamic changes during the perinatal period, and investigated how alterations in maternal ketone metabolism during this critical window affect the offspring's phenotype.

[Materials and Methods]

To generate low birth weight mice, pregnant ICR mice were subjected to a 50% caloric restriction between embryonic day 12 (E12) and E18. Maternal and fetal samples were collected during the restriction period, and changes in ketone body metabolism were analyzed in comparison with a normal birth weight control model. In addition, neonatal mice were examined for postnatal changes in ketone body metabolism, along with cardiomyocyte maturation, using immunohistochemistry and RNA-seq analysis.

[Results]

Caloric restriction during pregnancy successfully produced low birth weight mice, weighing 10–20% less than controls. Comparison of maternal and fetal ketone body levels revealed that during pregnancy, fetal ketone concentrations were nearly equivalent to maternal levels, suggesting a direct reflection of maternal ketone bodies in fetal circulation. Postnatally, ketone body levels peaked at postnatal days 3–5 in the control group, while ketone production was impaired in the low birth weight mice. Furthermore, cardiomyocyte size—a marker of myocardial maturation—was significantly reduced in the low birth weight group, and transcriptomic analysis suggested delayed cardiomyocyte maturation.

[Conclusion]

Maternal caloric restriction during pregnancy alters ketone body metabolism, and this metabolic change appears to influence offspring phenotype. In the low birth weight mouse model, cardiomyocyte maturation was delayed, suggesting that such early-life metabolic alterations may affect cardiac function and stress resilience later in life.

略歴

2004	熊本大学医学部卒業
2007	熊本大学循環器内科 入局
2009-2012	東京大学大学院医学系研究科 代謝生化学講座 大学院
2013-2016	熊本大学病院 循環器内科 特任助教
2016-2017	国立循環器病研究センター研究所 上級研究員
2017-2021	熊本大学 循環器内科 特任助教-助教
2021	熊本大学国際先端医学研究機構(IRCMS) 心臓発生研究室 特任准教授(独立)
2023	熊本大学国際先端医学研究機構(IRCMS)副機構長(兼任)

シンポジウム 1-2

儉約型体質の世代間伝搬と栄養介入効果

根本 崇宏

日本医科大学 生理学(生体統御学)

胎生期の低栄養は、代謝や内分泌系に影響を与えることで、小柄な体格と儉約型体質を獲得させると考えられています。儉約型体質は、生後の環境も栄養に乏しい場合には生存上有利に働きますが、過栄養の環境下では体質と環境のミスマッチにより、疾患の発症リスクを高める可能性があります。しかしながら、その詳細な機序は未だ明らかではありません。そこで私たちは、胎生期における低糖質・摂取エネルギー制限により儉約型体質モデルラットを樹立しました(日本医科大学動物実験委員会承認番号 2020-003, 2025-012)。妊娠全期間を通じて母ラットに低糖質・カロリー制限食を給餌したところ、出生仔の体重が低下し、その一部は離乳期までに成長が追いつかず、短体長かつ低体重のままであることが明らかとなりました。このモデルラットは、血中 IGF-1 濃度の低下を呈し、さらに拘束ストレス曝露後には、下垂体におけるグルコルチコイドのネガティブフィードバック機構に異常が見られ、コルチコステロン値が持続的に高値を示すという内分泌異常が確認されました。これらの異常は、次世代にも影響を及ぼすことが明らかになっています。一方、モデルラットに高脂肪食を負荷しても急激な肥満や高血糖は認められませんでした。飢餓に曝した際には、24 時間後の体重減少率が対照群よりも低く、再摂食 48 時間後の体重回復率も有意に低下していました。それぞれの組織の解析結果から、儉約型体質は「燃烧しにくい脂肪組織」と「太りにくい骨格筋」によって特徴づけられる可能性が示唆されました。さらに、骨格筋の萎縮と分化異常や脂肪組織におけるトリグリセリド分解の異常が観察され、これらにグルコルチコイド高値の関与が示唆されました。栄養介入の試みとして、出生直後からメチルメタボロームを含む飼料を与えたところ、拘束ストレス曝露後のグルコルチコイドフィードバック調節異常が一部正常化し、絶食—再摂食後の脂肪および筋肉重量の変化も回復することが確認されました。さらに、グルコルチコイド高値を介した内分泌異常が次世代へ及ぼす影響も、栄養介入により抑制できる可能性が示されました。本講演では、胎生期低栄養によって形成される儉約型体質の特徴である「代謝されにくい脂肪」と「肥大しにくい骨格筋」の世代間伝搬メカニズムと、それに対する栄養介入の効果について議論します。

Transgenerational inheritance of thrifty phenotype and the effects of nutritional intervention

Takahiro Nemoto

:Department of Physiology, Nippon Medical School

Fetal undernutrition is believed to induce a “thrifty phenotype,” characterized by a smaller body size and metabolic adaptations that enhance survival in undernourished environments. These adaptations, which involve changes in the metabolism and endocrine system, become detrimental when individuals are later exposed to nutrient-rich conditions, potentially increasing their risk of developing metabolic diseases. To investigate this phenomenon, we generated a rat model of the thrifty phenotype by feeding pregnant rats a low-carbohydrate, calorie-restricted diet. Their offspring were born with low birth weights, and many failed to catch up in growth by weaning day. These rats exhibited endocrine abnormalities, including reduced serum IGF-1 and elevated corticosterone levels after stress, indicating impaired glucocorticoid feedback in the pituitary. Notably, these abnormalities were also observed in subsequent generations. The thrifty rats showed slower weight loss during fasting and delayed weight recovery during refeeding compared to controls. Tissue analysis revealed resistance to fat burning and poor muscle gain, associated with defects in muscle differentiation and impaired triglyceride metabolism. These effects were likely driven by elevated glucocorticoid levels. Importantly, we found that early postnatal nutritional intervention with a methyl-modulator diet partially normalized the stress response and improved fat and muscle recovery. This intervention may also reduce the transmission of thrifty traits to the next generation by modulating glucocorticoid signaling. Our findings suggest that fetal undernutrition induces persistent and inheritable traits such as “hard-to-burn” fat and “hard-to-gain” muscle. Early-life nutritional interventions targeting epigenetic regulation may help mitigate these effects. In this symposium, we will explore the mechanisms behind the thrifty phenotype and the potential of early dietary strategies to break the cycle of transgenerational metabolic dysfunction.

略歴

2001 年 3 月 東京医科歯科大学大学院 修了
2001 年 4 月 1 日 東京大学大学院医学系研究科 博士研究生
2001 年 10 月 1 日 順天堂大学医学部 博士研究員
2003 年 1 月 1 日 日本医科大学生理学 助手 (2007 年より職名変更により助教)
2012 年 10 月 1 日 日本医科大学大学院医学研究科生体統御科学 准教授
現在に至る

受賞歴

第 16 回 日本摂食障害学会学術集会ベスト演題賞 (3 位) 2012 年
第 30 回 川上正澄賞 (日本神経内分泌学会) 2014 年
第 7 回 日本 DOHaD 学会 優秀演題賞 2017 年

シンポジウム 1-3

世代を超えるエピジェネティックな情報の継承メカニズム

高橋悠太¹

1. 熊本大学国際先端医学研究機構

【背景・目的】

ゲノム DNA のメチル化は初期胚で確立され、体細胞において維持されるが、生殖細胞及び受精卵では、エピジェネティックリプログラミング機構によりメチル化が消去されることが知られている。それを根拠に、哺乳類においては、親世代で起きたエピジェネティックな情報の変化は、次世代に継承されないと考えられてきた。しかし、リンチ症候群に関わる *MLH1* 遺伝子プロモーターの異常メチル化が、母親とその子供の体細胞において観察されるなど、異常なメチル化がリプログラミングを逃れ、次世代に継承される可能性が報告されている。しかしながら、これらの場合、異常メチル化がゲノム塩基配列の変異によって誘導された二次的なものである可能性を排除できない。従って、哺乳類におけるエピジェネティックな情報の世代間継承を証明するために、エピジェネティック継承とジェネティック継承を厳密に区別できる適切な実験モデル、手法が必要とされていた。

【対象・方法】

我々は、先行研究において DNA メチル化を標的プロモーターのみに誘導する DNA メチル化編集技術を独自に開発した (*Science*, 2017)。標的の CpG アイランド (CpG island: CGI) プロモーターに CpG-free DNA (CG 配列を含まない DNA 断片) を挿入することによって、新規 DNA メチル化が標的 CGI 全体に誘導される。また、その誘導された DNA メチル化は、CpG-free DNA の除去後も安定的に維持される。まず、我々はその技術を用い、代謝関連遺伝子のプロモーターがメチル化されている mES 細胞を作製した。次に、そのメチル化細胞を胚に注入することにより、メチル化の維持と代謝異常を示す DNA メチル化編集マウスを作製した。誘導したメチル化と遺伝子サイレンシングが次世代に受け継がれるかを検討するために、メチル化編集マウスを交配した。

【結果】

メチル化編集されたアレルを受け取った全ての F1 世代マウスが、標的 CGI プロモーターにおいて、DNA メチル化を示した。交配を進めると、メチル化は雌雄両方の生殖細胞系列を介して継承され得ること、また、遺伝子サイレンシング、及び表現型も世代を超えて引き継がれることが明らかになった。更に、継承されうる DNA メチル化は、始原生殖細胞で一度消去されていた。

【結論】

哺乳類におけるエピジェネティックな情報の世代間継承が実験的に証明された。また、継代 DNA メチル化は、親の生殖細胞において一度消去され、次世代の着床胚において再確立されていた。つまり、DNA メチル化それ自体ではなく、何かしらの「エピジェネティックメモリー」が次世代に引き渡され、それを基に DNA メチル化が再確立されていることが示された。

Mechanisms underlying transgenerational epigenetic inheritance in mammals

Yuta Takahashi¹

1 International Research Center for Medical Sciences (IRCMS), Kumamoto University

[Background and Objective]

Genomic DNA methylation is established during early embryogenesis and maintained in somatic cells, but it is known to be erased in germ cells and zygotes through epigenetic reprogramming mechanisms. Based on this, it has long been believed that epigenetic changes occurring in the parental generation are not inherited by the next generation in mammals. However, some reports suggest that such aberrant methylation can escape reprogramming and be inherited by the next generation. Nevertheless, in these cases, it is difficult to rule out the possibility that the abnormal methylation is a secondary consequence induced by mutations in the genomic DNA sequence. Therefore, to demonstrate transgenerational epigenetic inheritance in mammals, an appropriate experimental model has been needed.

[Subjects and Methods]

In our previous study, we developed a DNA methylation editing technology that induces methylation exclusively at the target promoter (Science, 2017). By inserting a CpG-free DNA fragment (a DNA segment lacking CpG sites) into the target CpG island (CGI) promoter, *de novo* DNA methylation is induced throughout the entire CGI. Moreover, the induced DNA methylation is stably maintained even after removal of the CpG-free DNA. Using this technology, we first generated mouse ES cells in which the promoter of a metabolism-related gene was methylated. Next, by injecting these methylated cells into embryos, we generated DNA methylation-edited mice that retained methylation and exhibited metabolic abnormalities. To investigate whether the induced methylation and gene silencing were inherited by the next generation, we bred the methylation-edited mice.

[Results]

All F1 mice that inherited the targeted allele exhibited DNA methylation at the target CGI promoter. With further breeding, it was revealed that the methylation could be transmitted through both male and female germline lineages, and that gene silencing and associated phenotypes were also inherited across generations.

[Conclusion]

Transgenerational inheritance of epigenetic information in mammals was experimentally demonstrated. The inherited DNA methylation was shown to be erased once in the parental germline and then re-established in the implanted embryos of the next generation. This suggests that it is not the DNA methylation itself, but some form of "epigenetic memory" that is transmitted to the next generation, upon which DNA methylation is then re-established.

略歴

2012 年 9 月～2017 年 8 月	Salk 研究所 Research Associate
2014 年 9 月～2017 年 8 月	筑波大学生命領域学際研究センター国際テニユアトラック助教(兼任)
2017 年 9 月～2022 年 8 月	Salk 研究所 Staff Researcher
2022 年 9 月～2024 年 3 月	Altos Labs. Senior Scientist
2024 年 4 月～	国立大学法人熊本大学国際先端医学研究機構 特任准教授

シンポジウム2-1

性差医学・医療：臨床からジェンダード・イノベーションまで

Gender- and Sex- Specific Medicine: From Clinical Practice to Gendered Innovation

片井みゆき Miyuki Katai MD, PhD

国立大学法人 政策研究大学院大学 保健管理センター、日本性差医学・医療学会

National Graduate Institute for Policy Studies, Health Services Center

DOHaD の概念が示すように、出生前後の環境が生涯の健康に影響を与えることが明らかになってきています。妊娠中の体重管理の厳格化、低出生体重児の増加などが、将来の生活習慣病のリスク増加と関連づけられており、こうした背景に「性差」の視点を加えることの意義が増しています。

性差医学(sex and gender specific medicine)とは、生殖器系を含め男女共通の全ての疾患において、病態解明・診断・治療・予防等の際に、1) 生物学的性差 sex difference、2) 社会的文化的性差 gender difference、3) ライフステージに伴う性ホルモン分泌変動の性差を考慮した医学です。性差医学・医療は男性、女性、全ての性を対象とし、性差とライフステージを考慮することで、個別化医療と精密医療を目指す概念です。1980 年代に米国から始まり、90 年代に欧州や日本等へ導入され、2001 年からはわが国で「性差医学に基づく女性専門外来」が全国に設立されました。

演者が所属していた 13 専門分野の医師が連携する包括的な女性専門外来では、前医で不定愁訴とされていた女性の 27%に、症状の原因となる器質的疾患が診断されました(TWMUJ 89, 2019)。女性受診者が確定診断に至りにくい要因として(1) 特に更年期女性は多数の主訴を携え受診する、(2) 女性は主訴を周縁から訴える傾向があり、限られた時間内で問題の核心を捉えにくい、(3) 更年期に内科疾患が併発している場合、症状が更年期症状に隠れて診断が遅れる傾向、(4) 多愁訴女性は、鑑別診断に必要な採血内容や画像検査等へと進めていない傾向、があります。

性差医療を持続可能な形で多くの方々へ提供し、次世代に継承する取組が始まっています。日本医療開発機構(AMED)女性の健康の包括的支援実用化研究事業「女性診療を支援する『AI 診断ナビゲーションシステム:WaiSE』の開発」(2019-21 年度片井、鈴木、大庭、棟村、北脇、西尾、洪)は、女性専門外来で培われた問診・診断技術を継承するジェンダード・イノベーション(GI)の先進例です(詳細は <https://www.amed.go.jp/content/000142084.pdf>)。最近、国内外で注目されている GI は、性差を考慮し科学技術等の革新を促進する概念です。デジタルヘルス技術の進展により、性差を考慮した個別化医療が実現しやすくなり、より包括的な医療が提供されることが期待されます。

本講演では、女性の健康支援における性差医療の重要性とともに、性差医療を実現する GI についても紹介します。

略歴

1989 信州大学医学部医学科 卒業
1993 信州大学大学院医学研究科(内科系) 修了
1993-1998 信州大学医学部附属病院 老年科(内分泌内科)
1998-2001 Harvard 大学医学部 リサーチフェロー
1998-1999 マサチューセッツ総合病院 神経内分泌部門
1999-2001 ジョスリン糖尿病センター 血管細胞生理学部門
2001-2007 信州大学医学部 加齢総合診療科・内分泌代謝内科/遺伝子診療部 (兼任)
2006-2007 信州大学地域医療人育成センター女性医師・医学生キャリア支援コーディネーター
2007-2017 東京女子医科大学東医療センター 性差医療部・内科 准教授
2008-2014 東京女子医科大学 女性医師再教育センター 副センター長
2017-2020 東京女子医科大学 総合診療科・女性科(女性内科) 准教授
2019-2022 日本医療開発機構(AMED) 女性の健康の包括的支援実用化研究事業 研究開発代表者
2020-現在 政策研究大学院大学 保健管理センター 教授
2023-現在 政策研究大学院大学 保健管理センター 所長

シンポジウム 2-2

ライフステージと性差を考慮した女性の健康推進

Advancing women's health with consideration of life stages and sex differences

小宮 ひろみ Hiromi Komiya

国立成育医療研究センター 女性の健康総合センター

Integrated Center for Women's Health, National Center for Child Health and Development

【初めに】

2024 年 10 月、国立成育医療研究センター内に「女性の健康総合センター（Integrated Center for Women's Health: ICWH）」が開設された。女性はライフステージに応じて心身の状態が大きく変化し、各時期に特有の健康課題が生じることから、性差を踏まえた多面的かつ包括的なライフコースアプローチによる研究と医療の推進が求められている。近年では、働く女性の増加、出産年齢の上昇、ハイリスク妊産婦の増加など、社会的背景の変化も女性の健康に影響を及ぼしている。また、これまで日本の医学・医療分野では、性別を問わず罹患する疾患において、生物学的性(sex)および社会・文化的性(gender)に由来する性差(sex differences)が十分に考慮されてこなかったのが現状である。本センターは、ライフコースおよび性差の視点を基盤とし、基礎研究、臨床研究、医療開発(イノベーション)、診療の各側面から女性の健康を包括的に支援・推進することを目的としている。

【概要と取組】

ICWH は、以下の 5 本の柱を中心に、女性の健康の向上に向けた取組を推進する。

- 1) 女性の健康に関するデータセンターの構築
- 2) 女性のライフコースおよび性差を踏まえた基礎研究・臨床研究の推進と技術開発
- 3) 情報の収集・発信、人材育成、政策提言の実施
- 4) 女性のからだところの健康に関する支援体制の整備
- 5) 女性に特化した診療機能の充実

さらに、協力医療機関、関連学会、企業など多様なステークホルダーと連携し、国内外における女性の健康支援の司令塔として役割を果たしていく。

【展望】

本センターは、ライフコースおよび性差を意識した視点から、女性の健康に関する研究・臨床・開発を三位一体で推進する日本の中核拠点としての発展を展望している。Bio-Pscho-Social な多面的アプローチに基づき、思春期から老年期に至るまで、女性のライフステージごとに生じる多様な健康課題に対し、包括的な取組を進めていく。さらに、国際的ネットワークの構築と連携を通じて、知の共創と政策への橋渡しを図り、国内外における女性のウェルビーイングの向上の実現を見据えている。

【最後に】

女性特有の疾患や病態に対するライフコースアプローチおよび性差に基づく研究を推進することで、女性のみならず、すべての人々の健康を支える基盤の構築に寄与していきたいと考える。

略歴

1986 年、山形大学医学部大学院に入学し、産婦人科での研修をスタート。米国ベイラー医科大学での研究後、2001 年に福島県立医科大学で産婦人科医として勤務開始。2008 年に性差医療センター部長となる。2010 年には医療人育成・支援センターで教育研修部門の副部門長、福島県女性医師支援センター長を兼任。2014 年に福島県立医科大学の男女共同参画推進本部副本部長、男女共同参画支援室長、地域医療支援副センター長および福島県立医科大学附属病院の漢方内科部長を務め、2017 年には性差医療センター教授となる。2022 年にはダイバーシティ推進本部副本部長および推進室長、2023 年にはダイバーシティ推進担当の副理事に就任。2024 年 4 月に国立成育医療研究センターの理事長特任補佐として着任し、10 月より女性の健康総合センター センター長に就任。

シンポジウム 2-3

女性の健康をめぐる社会課題への挑戦：
オープンイノベーションによるトランスセクター型連携
Tackling Societal Challenges in Women's Health:
Trans-sectoral Collaboration through Open Innovation

松原圭子^{1, 2} Keiko Matsubara

国立研究開発法人 国立成育医療研究センター 女性の健康総合センター オープンイノベーションセンター準備室

国立研究開発法人 国立成育医療研究センター ダイバーシティ研究室

National Center for Child Health and Development, Integrated Center for Women's Health, Discovery and Innovation Gateway (provisional name)

National Center for Child Health and Development, Division of Diversity Research

「女性の健康」においては、生殖領域にとどまらず、思春期、妊娠・出産期、更年期、老年期といったライフステージ全体を通じて多様かつ複雑な課題が存在する。これらの課題は、医学的側面のみならず、職場環境や家庭内の役割、地域社会の構造、教育機会の不均衡、さらには制度設計や政策的支援の在り方といった、社会全体の広範な文脈と密接に結びついている。そのため、個別領域の施策や縦割りの制度だけでは十分に対応できず、複合的・構造的な制約が課題の背景に横たわっている。

こうした状況を打破するべく、2024年に国立成育医療研究センター内に「女性の健康総合センター(ICWH)」が設立された。本センターは、女性の健康をライフコース全体で捉え、医療・研究・社会実装を統合的に進める司令塔としての機能を担っている。このなかに、産官学民の知と資源を結集し、女性の健康課題の解決に資するソリューションの共創をめざす「オープンイノベーションセンター準備室(OIC)」が設置された。OICは、企業、アカデミア、行政、市民社会といったセクターを横断し、データ・テクノロジー・社会実装の三位一体で価値創出を図る、トランスセクター型の共創拠点である。

本講演では、まず日本における女性の健康課題の実態と、なぜそれらの課題が長年にわたり顕在化しづらく、解決されにくかったのかを整理する。その上で、OICの取り組みに焦点を当て、トランスセクター型連携によって何が可能となるのかを、いくつかの具体的な事例とともに紹介する。特に、医療と非医療の垣根を越えた視点の統合、当事者の語りや生活文脈を起点とするニーズの可視化、リアルワールドデータやパーソナルヘルスレコード(PHR)の活用による、研究・政策・産業の連結といった観点から、従来の枠組みを超える包括的なアプローチの可能性を提示したい。

本講演を通じて、女性の健康をめぐる課題解決に向けた新たな連携の形と、それを支える仕組みとしてのオープンイノベーションの意義を、共有・検討する契機となれば幸いである。

略歴

2002年浜松医科大学卒業後より、東京医科歯科大学(現東京科学大学)、東京都立墨東病院、取手協同病院(現 JA とりで総合医療センター)、横浜市立みなと赤十字病院にて、小児科および新生児診療に従事。2008年より国立成育医療研究センター分子内分泌研究部にて、希少遺伝性疾患、小児内分泌疾患の分子遺伝学的研究、2022年より同センター内の衛生検査センターにて遺伝性疾患の臨床検査受託事業に携わる。同年、ダイバーシティ研究室長に着任し、ダイバーシティ実現推進プロジェクトにも関わる。2024年11月より、女性の健康総合センターオープンイノベーションセンター準備室室長を併任し、女性のライフコースや性差を踏まえたデータ駆動型研究やバックキャスト型の研究開発体制の構築に関わる。「女性が自らの心身を慈しみ、主体的な選択を重ね、健康で幸せな日々を送るために、わたしたちは何を『つくる』ことができるのか」。現在、医療系アカデミアにおけるオープンイノベーションのありかたを模索中である。

シンポジウム 3-1

小児・思春期若年成人(AYA)世代がん患者の栄養管理 Nutritional Management for Patients with Malignancies in AYA generation

三善陽子^{1,2} Yoko Miyoshi, MD, PhD

1. 大阪樟蔭女子大学健康栄養学部健康栄養学科 臨床栄養発育学研究室
2. 大阪大学大学院医学系研究科 小児科学

Department of Health and Nutrition, Faculty of Health and Nutrition, Osaka Shoin Women's University /Department of Pediatrics, The University of Osaka

小児・思春期若年成人(adolescent and young adult:AYA)世代のがん患者は治療後に様々な健康問題を発症するリスクがあるため、長期フォローアップが必要である。小児がん経験者(Childhood Cancer Survivor:CCS)の晩期合併症の中で内分泌異常の頻度が高く、小児内分泌科医は積極的な関わりが求められている。そこで日本小児内分泌学会 CCS・内分泌腫瘍委員会は、「小児がん内分泌診療の手引き」(診断と治療社)を2021年に発刊した。

低身長・やせ・肥満・糖尿病・脂質異常症・高血圧・骨粗鬆症などの内分泌代謝疾患は、原疾患やがん治療だけでなく、治療後の食生活や運動習慣の影響を受ける。そこで日本栄養治療学会は「がん患者診療のためのガイドライン 2024 年版総論編」を発刊し、成人のがんサバイバーに対して栄養指導単独あるいは運動療法と組み合わせた栄養治療を行うことを推奨した。また「がん患者さんのための栄養治療ガイドライン」も2025年に発刊された。

我々はこれまで CCS の晩期合併症対策として、がん患者の移行期医療や妊よう性温存の現状調査を行い、がん経験者の栄養管理にも注目してきた。先行研究として小児・AYA 世代がん経験者の食生活について web アンケートを実施した。がん患者は治療後も食生活に様々な問題を抱えており、食事と健康に関する信頼できる情報を求めている(三善陽子, 他. 日本小児科学会雑誌. 127(11):1384-94;2023)。

次いで医療者対象の調査を行った。小児内分泌科医による小児・AYA 世代がん患者の栄養管理について、日本小児内分泌学会の評議員対象にアンケートを実施した。1次調査は171名中158名が回答した(回答率92.4%)。栄養食事指導の依頼経験あり141名(89.2%)、がん患者の診療経験あり118名(74.7%)であった。がん患者の診療経験があり追加調査に同意した107名対象に2次調査を行い104名が回答した(回答率97.2%)。がん患者の栄養食事指導の依頼経験あり43名(41.3%)で、依頼件数は半数が年間1-9件、主な依頼病名は肥満症食(30名)、糖尿病食(20名)、低栄養状態(18名)であった。がん患者の栄養管理で困った症状として、肥満(76名)、成長障害(70名)、食欲不振(58名)、体重減少(53名)、吐き気・嘔吐(43名)が挙げられた。がん患者の栄養管理における問題点として、医療者の知識・理解不足(62名)、栄養食事指導に対する認知度の低さ(55名)、人員や業務時間の不足(51名)、医師から患者への栄養管理に関する説明不足(47名)が指摘された。(三善陽子, 他. 日本小児科学会雑誌. 129(4):551-560;2025)。

個別ニーズに応じた相談支援を行うことは、がん患者の健康と QOL の維持・向上につながると考えられる。がん経験者の健康管理について、理解を深める一助になれば幸いである。また管理栄養士を育成する立場から、一般の人々の栄養管理にも注目しており、幼稚園児や女子大学生の食生活や健康に関する研究も一部紹介できればと思う。

略歴

1993 年 大阪大学医学部卒業
1993 年 大阪大学医学部附属病院小児科・研修医
1994 年 愛染橋病院小児科・研修医
1996 年 大阪大学大学院医学系研究科 小児科学・研究生～医員
2007 年 大阪大学大学院医学系研究科 小児科学・助教
2015 年 大阪大学大学院医学系研究科 小児科学・講師
2019 年 大阪大学大学院医学系研究科 小児科学・准教授
2019 年 大阪大学医学部附属病院 小児科・病院教授
2020 年 大阪大学大学院医学系研究科 小児科学・招聘教授
2020 年 大阪樟蔭女子大学 健康栄養学部健康栄養学科・教授

シンポジウム 3-2

小児がん経験者における性腺機能評価と治療

Evaluation and treatment of gonadal function in childhood cancer survivors.

伊藤純子^{1,2} Junko Itoh

虎の門病院 小児科、2. 東京家政大学 子ども支援学部
Toranomom Hospital Dep. of Pediatrics

【背景】

小児がん経験者(Childhood Cancer Survivor 以下 CCS)はがん治療の進歩によって増加しているが、原疾患およびその治療による晩期合併症が高率に発症するため、その対応が課題となっている。その中でも内分泌合併症は大きな割合を占め、治療後年余を経て明らかとなってくる場合もあるため、治療終了後も長期的なフォローアップ体制が必要である。

性腺障害は CCS における次世代への影響を考える上で重要な要素である。

【性腺機能の評価と治療】

間脳下垂体腫瘍や高線量の頭蓋内放射線照射を受けた患者では中枢性の性腺機能低下をきたし、腫瘍の性腺への浸潤、性腺への放射線照射、性腺の手術、アルキル化剤を用いた化学療法などによっては、精巣・卵巣の障害による原発性性腺機能低下症を呈する。障害部位によって、中枢性ではゴナドトロピン(LH、FSH)は低値～軽度高値をとり、原発性では高値となる。CCS では中枢性と原発性とが混在している場合もあり評価を難しくしている。二次性徴の発来・進行を注意深く観察し、検査所見と合わせて評価を行う。

治療の基本は、標準から大きく遅れない時期に二次性徴を進行させ、骨密度を正常化し、将来的に妊孕性を獲得できるように促すことである。成長期に治療を行う際には、身長と骨年齢を評価し、成人身長を改善することも求められる。

女性ではエストロゲン製剤を段階的に増量して二次性徴を進行させる。成人量に達したのち、プロゲステロン製剤を加えたカウフマン療法に移行して月経を発来させ子宮の発育を促す。中枢性性腺機能低下症の場合、十分な子宮発育が得られていれば、ゴナドトロピン投与による排卵誘発を行って妊孕性を獲得できる可能性が高い。原発性性腺機能低下で妊孕性温存が行われている場合でも、子宮の発育が得られていることが妊孕性獲得には重要となる。

男性では、原発性性腺機能低下症の場合には、テストステロン補充によって二次性徴を獲得する。中枢性性腺機能低下の場合には、ゴナドトロピン投与によって精巣発育を促し、二次性徴とともに妊孕性も獲得する方法も行われるようになっている。

【結論】

CCS では性腺障害をふくむ内分泌晩期合併症が高率にみられるため、適切な評価と治療が必要であり、それによって妊孕性獲得が得られ次世代へとつながってゆく。ガイドラインも整備されつつあり、すべての CCS が最新の標準治療を受けられるような体制を確立することが求められている。

略歴

東京大学医学部卒業

東京大学医学部付属病院 小児科

国立小児病院（現 国立成育医療研究センター） 内分泌代謝科

カナダ 西オンタリオ大学 ローソン研究所

社会保険中央総合病院 小児科

虎の門病院 小児科（2008 年から 2023 年 3 月まで同部長

シンポジウム 3-3

医薬品の避妊期間の科学的エビデンス提供に資する生殖毒性評価法の開発

横田 理 Satoshi Yokota

国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 毒性部
National Institute of Health Sciences

1981 年以降、日本においてがんは死因の第一位であり、人口動態統計(2023 年版)によると、がんによる死亡は年間 38 万 2492 人(男性が 22 万 1360 人、女性が 16 万 1144 人)にのぼり、全死亡数の約 25%も占める。2006 年にわが国では、がん対策の一層の充実化を図るため、がん対策基本法(平成 18 年法律第 98 号)が成立し、翌年に施行された。また同年には、当該基本法に基づき、がん対策の総合的かつ計画的な推進に資するため、第 1 期のがん対策推進基本計画が策定され、その後は、2012 年に第 2 期、2018 年に第 3 期が、2023 年 4 月には第 4 期がん対策推進基本計画が策定されている。これらの基本計画のもと、がんの診断技術の向上や治療法の開発が進み、がんによる死亡率の低下や 5 年相対生存率の向上など、一定の成果が認められてきており、がん生存者の数も著しく増加している状況である。したがって、現在のがん治療においては、小児や思春期・若年成人(AYA)世代を含む、様々ながん生存者の背景を考慮した治療後のサバイバーシップにまで視野に入れた Quality of Life の構築が重要視されている。

がん治療は放射線や薬剤治療が主となるため、サバイバーシップの一つとして育児希望のがん生存者の妊孕性確保の問題があげられる。すなわち、がん治療によりあらかじめ妊孕性消失が予測される場合には、生殖医療と連携のもと、比較的短期間で妊孕性温存の可否について検討することが求められる。女性患者では卵子の凍結保存が、男性患者では射出精子の凍結保存が実施されるが、がん治療による精子・卵子の染色体や構造への影響が指摘されており、精子・卵子の凍結は治療開始前が望ましい。しかしながら、精巣組織凍結はヒトではまだ研究段階であり、小児や AYA 世代を含む一部のがん患者の背景の中には、がん治療前の妊孕性温存療法が選択できないケースも散見される。

このような背景を踏まえ、我が国では生殖可能な患者への医薬品投与による次世代以降に対する発生毒性及び遺伝毒性の潜在的リスクを最小限に抑えるため、投与中及び最終投与後に避妊が推奨される条件及び避妊期間に係る基本的な考え方をまとめたガイダンス「医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンス」が作成された(薬生薬審発 0216 第 1 号: 2023 年 2 月)。しかしながら、古くより知られている低分子医薬品でさえも、その生殖毒性メカニズムの全貌は明らかにされたわけではなく、これら薬剤を対象とした避妊期間の設定は容易でないことを痛感している。

本シンポジウムでは、我々がこれまでに実施してきた生殖発生毒性研究により見出されてきた新たな懸念事項について男性側の視点から概説するとともに、現在の創薬モダリティを考慮した臨床試験への橋渡しに資する非臨床試験(生殖発生毒性・遺伝毒性)のあり方について、私見を述べる場としたい。

略歴

2007 東京理科大学 薬学部 製薬学科

2013 東京理科大学大学院 薬学研究科 薬学専攻

2018/05 - 2024/03 厚生労働省 国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 毒性部 主任研究官

2022/05 - 2024/03 熊本大学大学院 生命科学研究部 客員講師

2024/04 - 現在 熊本大学 大学院生命科学研究部 客員准教授

2024/04 - 現在 千葉大学 予防医学センター 客員准教授

2024/05 - 現在 厚生労働省 国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 毒性部第二室 室長

カウントダウン企画 1

14 th World Congress on DOHaD 2027 in Japan

伊東宏晃

浜松医科大学 特命研究教授／藤枝市立総合病院 顧問

メッセージ

2027 年 10 月 17 日～20 日にアクティシティ浜松にて第 14 回国際 DOHaD 学会が開催されます。盛会にすべく、日本 DOHaD 学会を挙げて取り組んで参ります！



略歴

昭和 61 年	京都大学医学部医学科卒業
平成 6 年	京都大学医学部附属病院(婦人科学産科学)、助手
平成 8 年	ウイスコンシン州立大学マジソン校医学部産婦人科(2 年間)
平成 17 年	京都大学大学院医学研究科器官外科学(婦人科学産科学教室)、講師
平成 19 年	独立行政法人 国立病院機構 大阪医療センター 産婦人科 医員
平成 21 年	浜松医科大学附属病院 周産母子センター、准教授
平成 23 年	同上、病院教授、センター長
平成 30 年	浜松医科大学産婦人科、主任教授
令和 7 年	浜松医科大学 特命研究教授／藤枝市立総合病院 顧問

カウントダウン企画 2

“From Evolution to Prevention: the DOHaD as a Second Darwinian Paradigm”

「進化から予防へ: 第二のダーウィン説としての DOHaD」

Center for Preventive Medical Sciences, Chiba University

Hideoki Fukuoka

千葉大学予防医学センター

福岡秀興



As a “Second Darwinian Paradigm,” the DOHaD theory represents a novel and indispensable concept for ensuring the health of future generations and revitalizing society. It is a framework that must be widely recognized and shared across all sectors of society, including education, politics, healthcare and life science. Furthermore, current research is advancing toward both the prevention of births of children at elevated NCDs risk and the reprogramming of already programmed disease susceptibilities, epigenetic modifications. This marks a significant evolution in the DOHaD field, demonstrating that truly, Preemptive Medicine is emerging from the foundations of DOHaD. To ensure the health of future generations, the prevention of high-risk births can be expected through the establishment of favorable environments during the preconception, pregnancy, and early childhood periods, along with support from society as a whole.

During pregnancy, it is essential to screen first for individuals at high risk of delivering FGR babies, such as those delivered with low birth weight, preterm birth or low BMI at pregnancy. For those identified as high-risk, nutritional interventions should be implemented, including supplementation with myoinositol, vitamins A or D, DHA/EPA, arginine and branched-chain amino acids, trace elements, or OCM-related compounds aimed at normalizing homocysteine levels. These interventions are expected to enhance placental and peripheral blood flow, improve glucose tolerance, reduce pregnancy-related complications, and prevent adverse developmental programming, such as impaired nephron development or increased NCDs susceptibility. Furthermore, psychological and social support must be complemented, and a healthy gut microbiota should be maintained in both mother and baby.

Infancy and childhood represent critical periods of developmental plasticity when disease risks can be effectively modified. Early identification of developing patterns is important such as rapid weight gain ($\Delta SD(\geq 0.67)$), which is associated with tracking toward adult obesity and earlier menarche, and shifts in the timing of adiposity rebound. One effective method is to monitor growth by plotting height, weight, and BMI on growth charts stratified by birth weight. For children identified at risk, interventions should include nutritional support, lifestyle modification (focusing on sleep, eating behavior, and physical activity), skin-to-skin contact, and exclusive breastfeeding for at least three months. These approaches are expected to promote favorable physical and psychological development. In cases where such interventions prove insufficient, pharmacological options such as metformin or GnRH analogs may be considered.

Low birth weight is associated with an increased risk of earlier onset of menopause and accelerated organ aging process; therefore, the appropriateness of HRT should be considered and carefully administered when feasible.

In summary, the DOHaD theory highlights both the importance of preventing the birth of children at high risk for NCDs and the potential to reprogram such risks during periods of developmental plasticity, even when adverse epigenetic modification has already occurred. The field has now entered a second phase of research and expansion, unveiling a new horizon in our understanding and approach to disease prevention across the life course.

略歴

昭和 48 年東大医卒。東大医学部助手(産婦人科学)、香川医大助手・講師(母子科学)
米国ワシントン大学医学部薬理学教室(セントルイス)リサーチアソシエイト、ロツ
クフェラー財団生殖生理学特別研究生、東大医学部助教授(母子保健学)、東大大学院
助教授(発達医科学)、早稲田大学総合研究機構教授、理工学術院総合研究所研究院教授、
福島医大特任教授を経て、現在千葉大学予防医学研究所客員教授。

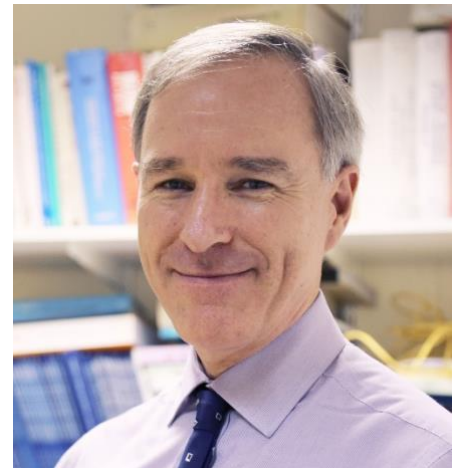
カウントダウン企画 3

From hypothesis to evidence underpinning modern day policies – my DOHaD ‘journey

Keith Godfry

Message: From the first days of the DOHaD concept, Japanese researchers have made important contributions to DOHaD. It is therefore an enormous pleasure and honour to have the opportunity to speak at the 2025 Japanese DOHaD Society Conference and to be able to support the Society’s hosting of the 14th World Congress in Hamamatsu in the autumn of 2027.

Professor Keith Godfrey MBE FMedSci is Professor of Epidemiology and Human Development in the MRC Lifecourse Epidemiology Centre at the University of Southampton. He is Associate Dean for Knowledge Exchange and Enterprise in the Faculty of Medicine and an honorary consultant at University Hospital Southampton. He was involved in formulating the concept of DOHaD, with his current research now focusing on promoting health and care for parents before/during and between pregnancies to reduce disparities in maternity and offspring outcomes. His research has established that children’s development and their susceptibility to obesity and allergic disorders are affected by the mother’s diet and lifestyle before and during pregnancy, with long-term health implications mediated through epigenetic changes. He is nutrition theme lead for the NIHR Southampton Biomedical Research Centre, co-chair of the UK Preconception Partnership, and lead for the Preconception and Interconception “PREPARE” collaboration within the NIHR Maternity Disparities Consortium. In 2022 he received an MBE for his services to medicine during the COVID-19 response.



DOHaD 学説を踏まえた SGA 性低身長症診療

埼玉医科大学小児科 菊池透

DOHaD 学説から、SGA 性低身長症ではインスリン抵抗性が亢進していると考えられる。この点を踏まえて、SGA 性低身長症への GH 治療を考察する。

SGA 性低身長症への GH 治療は、成長ホルモン分泌不全性低身長症 (GHD) に対する GH 治療に比し配慮すべきことが多い。GHD の病態は、GH 分泌低下という病態で、GH 治療は生理的に近い補充療法である。すなわち、GHD は、GH 治療によって、正常状態に近づく。一方、SGA 性低身長症は、GH 分泌正常であるが、インスリン抵抗性が亢進している病態であり、GH 治療は、薬理的治療である。身長増加効果の他、インスリン抵抗性状態に、生理量以上の GH が負荷された状態を想定して治療を進めるべきである。SGA 性低身長症への GH 治療によって、IGF-I 増加、インスリン抵抗性のさらなる亢進および高インスリン血症をきたす。それらは、副腎皮質において、17, 20 リアーゼ活性を亢進させ副腎アンドロゲンの産生を亢進させる。その結果、骨年齢が促進する。一方、SGA 性低身長症への GH 治療によって、除脂肪体重の増加、それによるインスリン抵抗性の低下が期待できる。このように GH 治療には、2つの側面がある。実際の検討では、GH 治療によって、除脂肪体重は増加するが、インスリン抵抗性は増加する。

SGA 性低身長への GH 治療で最終身長を伸ばすためには、インスリン抵抗性亢進による骨年齢の促進を可能な限り抑制することが望ましい。そのためには、除脂肪体重を増やすように運動し、肥満にならないような食生活をする、早寝早起き朝ごはんといった朝型の生活リズムを守ることが重要である。

略歴

現職 埼玉医科大学小児科 教授

【学歴】1988 年 新潟大学医学部医学科卒業

【職歴】2012 年 新潟大学大学院医歯学総合研究科小児科学分野准教授

2014 年 埼玉医科大学病院小児科教授 現在に至る。

【所属学会】DOHaD 学会代議員 日本小児・思春期糖尿病学会 理事長、
日本小児脂質研究会 運営委員長、日本小児内分泌学会 理事、
日本糖尿病・妊娠学会 常任理事、日本糖尿病学会学術評議員、
日本内分泌学会 評議員、日本肥満学会 評議員

【専門医等】日本小児科学会専門医・指導医、日本内分泌学会専門医・指導医
日本糖尿病学会専門医・指導医、日本肥満学会専門医・指導医

【受賞歴】2003 年 日本糖尿病・妊娠学会研究奨励賞 (大森賞)

2023 年 日本小児日本小児内分泌学会 藤枝賞

早産・低出生体重児の糖・脂質代謝異常と生活習慣病に関する研究

日本大学医学部 小児科学系 小児科学分野 長野 伸彦

サテライトイブニングセミナー

ファイザー株式会社共催

DOHaD 学説に注目しつつも、早期発症の小児肥満や骨成長を考える

虎の門病院 小児科 磯島 豪

DOHaD 学説により、新生児期から乳幼児期の栄養管理の重要性が注目を集めている。また、5 歳時健診も始まり、adiposity rebound との関係からは、早期発症の小児肥満も注目される。一方で、この時期の成長の理解には栄養管理だけでは難しい部分も存在する。本講演では DOHaD 学説に注目しつつも、今後注目すべき早期発症の小児肥満や骨成長について考えてみたい。

【略歴】

2000 年 3 月 東京大学医学部医学科卒業

2000 年 5 月 東京大学医学部小児科研修医、帝京大学医学部小児科研修医

2001 年 6 月 茅ヶ崎市立病院小児科医師

2003 年 7 月 国立成育医療センター新生児科レジデント

2005 年 4 月 国立成育医療センター内分泌代謝科レジデント

2009 年 4 月 東京大学医学部小児科助教

2016 年 7 月 帝京大学医学部小児科講師

2018 年 11 月 セントビンセント医学研究所骨代謝部門客員研究員(Professor Natalie A Sims、Professor Emeritus Thomas John (Jack) Martin)、帝京大学医学部小児科客員講師

2020 年 10 月 帝京大学医学部小児科講師

2022 年 4 月 国家公務員共済組合連合会 虎の門病院小児科部長 現在に至る

SP-1 妊娠期のメチル水銀曝露が次世代の妊孕性に及ぼす影響

Maternal methylmercury exposure decreases fertility in rat offspring

水野元貴¹、山田宏哉²、宗綱栄二³、若杉拓哉⁴、山崎未来²、安藤嘉崇⁵、神谷侑里⁴、
中西聖⁴、河村悠斗⁶、永井葵⁶、景山斎⁷、石川浩章⁵、鈴木康司⁵、大橋鉦二⁵

- | | |
|-------------------------|---------------------|
| 1. 東京工科大学 医療保健学部 臨床検査学科 | 2. 藤田医科大学 医学部 衛生学 |
| 3. 麻布大学 獣医学部 動物応用科学科 | 4. 藤田医科大学大学院 医学研究科 |
| 5. 藤田医科大学 医療科学部 | 6. 藤田医科大学大学院 保健学研究科 |
| 7. 愛知医科大学 医学部 公衆衛生学 | |

【背景・目的】

先進国では約 15% の夫婦が不妊症であり、その割合は増加傾向にある。不妊症の要因は男女双方にあるが、女性側の要因として、食生活の乱れによるホルモンバランスの異常や卵子の発育に関与する卵巣の機能低下などが挙げられる。また近年では、不妊女性とメチル水銀曝露との関連性が報告されている。

メチル水銀は食事から摂取する環境化学物質である。妊娠中のメチル水銀曝露は胎児の中枢神経に悪影響を及ぼすことが知られているが、他の臓器への影響は未だ不明な点が多い。胎児期はメチル水銀に対する感受性が高いため、卵巣においても悪影響を生じ、将来の妊孕性低下を誘発する可能性がある。

本研究では、妊娠期のメチル水銀曝露が次世代の妊孕性に及ぼす影響について、卵巣に着目して解析した。

【対象・方法】

妊娠ラットに蒸留水またはメチル水銀含有水（1ppm、5ppm）と通常餌を自由摂取させた。出生した雌仔は蒸留水で飼育し、30 日齢で卵巣を摘出した。パラフィン切片を作成し、各種染色法により卵胞数、線維化、TUNEL 陽性細胞数を評価した。また、ホモジネートした卵巣組織中のエストラジオール濃度およびステロイドホルモン合成酵素の遺伝子発現量を解析した。さらに、60 日齢と 120 日齢にて、膣スメアを採取し、性周期を評価した。

【結果】

組織学的解析では、妊娠中のメチル水銀の曝露により、濃度依存的に仔の原始卵胞比率の低下を認めた。さらに卵巣組織の線維化、TUNEL 陽性細胞の増加を認めた。卵巣組織のエストラジオール濃度はメチル水銀濃度依存的に低値を示した。ステロイド合成酵素遺伝子群の発現量は、*Star*、*P450scc*、*3βHsd*、*P450 (17α)* の有意な低下、*Hsd17β1* の増加を認めた。さらに、60 日齢および 120 日齢の仔において性周期を評価したところ、発情期が短くなる傾向を認めた。

【結論】

妊娠期のメチル水銀曝露は、仔の卵胞発育や性ホルモン合成の異常を誘発し、成長後の性周期を乱すことで、妊孕性に悪影響を及ぼすことが示唆された。

SP-2 妊娠期運動は ARID1A による TET の糖代謝遺伝子制御領域への誘導を介して子の肝臓の糖代謝能を向上させる

Maternal exercise-induced placental SOD3 enhances offspring glucose metabolism by recruiting TET1/2 to the ARID1A binding region of glucose metabolism-related genes in the embryonic liver

楠山譲二¹

1. 東京科学大学・大学院医歯学総合研究科・生体情報継承学分野

【背景・目的】

我々はこれまでに、妊娠期運動は子の将来の肥満リスクを低減させることを動物モデルで明らかにした。更に、妊娠期運動によって胎盤から分泌される SOD3 は胎児肝臓において TET による糖代謝遺伝子プロモーター部位の DNA 脱メチル化を介して、子の糖代謝能を向上させることを突き止めた。妊娠期運動による糖代謝向上誘導能は肝臓における糖代謝関連遺伝子で著明であり、他の遺伝子群の発現には影響を与えない上に、脂肪組織や骨格筋においては有意な効果は認められていなかった。そこで本研究では、なぜ妊娠期運動による DNA 脱メチル化は特定の遺伝子領域に限定されており、肝臓の糖代謝遺伝子のみが TET の標的となるのか、その分子機構の解明を行った。

【方法・結果】

まず E13.5 マウス初代肝芽細胞に TET を過剰発現させ、免疫沈降とプロテオーム解析によって TET 結合タンパク質を網羅的に回収し、TET と相互作用するタンパク質の機能を解析した。その結果、TET 相互作用性で、且つ糖代謝遺伝子の制御配列に共通して結合できる転写因子として ARID1A を同定した。妊娠期運動は E13.5 の胎児肝臓において ARID1A 発現を上昇させ、TET と ARID1A 関連タンパク質の結合を促進していた。子宮外発生法によって E13.5 胎児肝臓の ARID1A 発現を低下させると、妊娠期運動による子の糖代謝向上効果は打ち消された。逆に E15.5 胎児骨格筋において ARID1A を強制発現させると、妊娠期運動による糖代謝向上は、通常は効果が認められない骨格筋においても観察されるようになった。更に胎盤由来 SOD3 は抗酸化作用により胎児肝臓における ARID1A のタンパク質安定性に寄与もすることで、妊娠期運動効果の次世代に伝達していた。

【結論】

妊娠期運動は TET と ARID1A の相互作用を通じて、子の肝臓における糖代謝遺伝子の DNA 脱メチル化を促進し、子の肥満リスクを低減させていることが明らかとなった。

SP-3 低栄養環境が誘導するマウス初期胚の代謝リモデリングと DOHaD

Metabolic remodeling in mouse preimplantation embryos induced by a low nutrient environment and its implications for DOHaD

上地慶維^{1,2}、山田泰広²、山本拓也³、岸上哲士^{1,4}

1. 山梨大学大学院医工農学総合教育部統合応用生命科学専攻生命工学コース
2. 東京大学大学院医学系研究科病因・病理学専攻分子病理学分野
3. 京都大学 iPS 細胞研究所(CiRA)
4. 高度生殖補助技術センター

【背景・目的】

先進国では肥満や糖尿病などの生活習慣病の患者数が増加しており、深刻な社会問題となっている。これら生活習慣病の発症リスクは、着床前胚や胎児期の環境によって影響を受けることが示されており、DOHaD 学説が提唱されている。当研究室では着床前発生に着目した DOHaD モデル“MEM マウス”を開発した。これは低栄養培地である α MEM 培地にて 2 細胞期胚を 48 時間、体外培養し胚移植により産出される。MEM マウスは高脂肪食誘導性の肥満、糖代謝異常を示すことから、初期胚環境が成体期における代謝制御に長期的な影響を及ぼすことが示唆される。本研究では α MEM 培地での培養が初期胚にどのような影響を与えるかを検討した。

【対象・方法】

交配を行った ICR 雌マウスから 2 細胞期胚を回収し、KSOM 培地(対照区)、 α MEM 培地で 48 時間の体外培養を行った。48 時間後、桑実胚まで発生した胚を対象に、RNA-seq および ATP の定量を行った。

【結果】

α MEM 培地に 48 時間暴露した桑実胚に対して RNA-seq を実施した結果、463 個の遺伝子で発現が減少し、210 個の遺伝子で発現が上昇していた。GO 解析により、発現が減少した遺伝子群では RNA ポリメラーゼ I に関する項目が、発現が上昇した遺伝子群では解糖系を含む糖代謝関連の項目が有意にエンリッチされていた。これらの変化を受けて ATP 量を定量したところ、 α MEM 暴露群では ATP 総量が対照群の約半分にまで減少していた。さらに、解糖系および酸化的リン酸化の阻害剤を用いて ATP 産生経路を評価した結果、KSOM 培地で培養した胚では主に酸化的リン酸化に依存していたのに対し、 α MEM 培地では解糖系に依存した ATP 産生が行われていることが示唆された。

【結論】

初期胚への α MEM 暴露は桑実胚における遺伝子発現を大きく変化させ、RNA ポリメラーゼ I 関連遺伝子の発現抑制および解糖系遺伝子の発現亢進を引き起こした。これら遺伝子発現の変化は、桑実胚のエネルギー代謝様式を酸化的リン酸化依存型から解糖系依存型へと再構築し、いわばエネルギー儉約型への代謝シフトを誘導していると考えられる。実際に、ATP の総量は α MEM 暴露群で約半分にまで減少しており、胚が低エネルギー環境に適応するための代謝的応答が示唆された。今後は、こうした代謝の変化がエピゲノムに与える影響を明らかにすることで、初期胚における環境応答の分子機構の解明が期待される。

SP-4 妊娠期低栄養が出生仔ウシの骨格筋内エネルギー代謝に及ぼす長期的影響

Long-term effects of maternal undernutrition on the energy metabolism of skeletal muscle in the postnatal offspring cattle

西野大地^{1,2}, 萩之内竹斗², 下桐猛³, 室谷進³, 川畑健次⁴, 浦底早紀⁴, 大島 一郎³, 安尾しのぶ¹, 後藤貴文²

九州大学 生物資源環境科学府

北海道大学 北方生物圏フィールド科学センター

鹿児島大学 共同獣医学部

鹿児島県 畜産試験場

【背景・目的】

骨格筋代謝は、生物の成長および健康にとって重要である。近年、妊娠期低栄養が、胎仔骨格筋の筋代謝の攪乱を誘導することが報告されており、筋代謝の基盤形成における胎仔期の栄養の重要性が明らかになりつつある。しかし、特にウシ等の大家畜において、その長期的な影響は未だ明らかにされていない。本研究では、『妊娠期の栄養環境がウシ胎仔骨格筋の代謝を決定づけ、出生後も長期的に維持されることによってウシの発達や発育に影響する』という仮説を立て、妊娠期低栄養がウシ産仔の骨格筋代謝に及ぼす長期的な影響を明らかにすることを目的とした。

【対象・方法】

妊娠期の黒毛和種経産牛 8 頭を 2 群に分け、妊娠 35 日齢から分娩まで栄養処理を施し（栄養充足群：CNT, 栄養要求量の 120%; 栄養制限群：NR, 同 60%, 各 n = 4）、産仔 8 頭を実験に供した。出生後、全仔牛を同一の栄養条件下で 300 日齢まで飼養した。75、180、300 日齢で胸最長筋バイオプシーサンプルを採取し、組織化学的特性を解析した。さらに、300 日齢の胸最長筋を用いて、代謝産物解析、RNA-seq による遺伝子発現解析、パスウェイ解析を実施した。

【結果】

出生体重は NR 群で減少したが、その差は離乳前には消失した。離乳後の単位増体重あたりに必要な粗タンパク質量および可消化養分総量は NR 群で低値を示した。300 日齢において、NR 群の胸最長筋では、タンパク質構成アミノ酸のひとつであるアスパラギン酸が有意に蓄積した。加えて、他のタンパク質構成アミノ酸も NR 群で蓄積傾向を示した。一方、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド(NADH)とコハク酸の存在量が減少した。これらの変化は、ミトコンドリアのエネルギー産生に重要な遺伝子群の発現減少を伴っていた。さらに、NR 群の胸最長筋では神経伝達物質の存在量が減少し、遅筋酸化型筋線維の増加・速筋酸化型筋線維の減少が認められた。

【結論】

妊娠期低栄養は、出生仔ウシ骨格筋のエネルギー代謝に長期的に影響することが示された。特に、ミトコンドリアにおけるエネルギー産生が長期的に抑制され、筋内タンパク質合成に必要なエネルギー供給が不足する可能性が示唆された。これは、妊娠期の栄養制限が、出生仔ウシの骨格筋において俟約的代謝をプログラムすることで、筋の発達を長期的に制御し得る可能性を示している。

SP-5 自閉スペクトラム症特性をもつ新生児における臍帯血中可溶性エポキシド加水分解酵素の低下：浜松母と子の出生コホート（HBC Study）

Reduced soluble epoxide hydrolase in cord blood of newborns with autism spectrum disorder: the Hamamatsu Mother and Child Birth Cohort (HBC Study)

畑菜都希^{1,2}、平井孝治²、梅田尚子²、土屋賢治^{1,3}、松崎秀夫^{1,4}

1. 大阪大学大学院連合小児発達学研究科、2. 福井大学学術研究院医学系部門看護学領域、
3. 浜松医科大学子ども心の発達研究センター、4. 福井大学子ども心の発達研究センター

【背景・目的】

自閉スペクトラム症（ASD）は社会的コミュニケーションの障害や興味の限局と常同的・反復的行動を主徴とする神経発達症であり、早期診断に有用な生物学的指標は未だ確立されていない。近年 ASD の発症には母体免疫活性化の関与が指摘され、ASD モデルマウスでは、炎症性ジヒドロキシ脂肪酸（Diol）を生成する可溶性エポキシド加水分解酵素（sEH）の脳内での発現上昇が報告されている。また、ヒト臍帯血中の Diol が出生児の ASD 特性と関連する可能性も報告されている。しかし、ヒトにおける出生時の sEH と ASD 特性との関連は未検討である。本研究では、出生時臍帯血中の sEH 濃度と出生後の ASD 特性は正の相関を示すと仮説を立て、仮説の正否を出生コホートにより検討した。

【対象・方法】

本研究は浜松母と子の出生コホートに登録された 1,258 名のうち、1,159 名分の臍帯血血清を対象に実施し、最終的に 854 例のデータを解析に用いた。sEH 濃度は UC DAVIS の Bruce Hammock 教授より提供された ELISA キットで定量した。ASD 特性は自閉症診断観察検査（ADOS）により 6 歳の時点で評価した。sEH と出生子の ASD 特性との関連において、負の二項回帰分析により交絡因子調整後のリスク比（IRR）を検討した。有意水準を $p < 0.01$ とした。

【結果】

全体解析では、仮説に反して sEH 濃度が 10 ng/mL 低下するごとに重症度スコア（CSS）が有意に増加した（IRR = 0.990, 95%CI: 0.982–0.997, 変化率: -9.7%）。一方、興味の限局と反復行動（RRB）スコアおよび社会性行動（SA）スコアとの有意な関連は認められなかった。性別解析では、男児（N = 597）においても sEH 濃度 10 ng/mL 低下するごとに RRB スコア（IRR = 0.587, 95%CI: 0.914–0.983, 変化率: -41.3%）、SA スコア（IRR = 0.739, 95%CI: 0.953–0.987, 変化率: -26.1%）、CSS スコア（IRR = 0.809, 95%CI: 0.968–0.991, 変化率: -19.1%）がいずれも有意に増加した。女児では有意な関連は認められなかった。

【結論】

炎症応答を制御する代償的なネガティブフィードバックにより、ASD 特性が高いケースほど臍帯血中 sEH 濃度が低下した可能性がある。胎盤の sEH を測定した先行研究では、妊娠高血圧症の胎盤で sEH の低下と抗炎症性エポキシエイコサトリエン酸の蓄積が報告されており、sEH が胎児期の免疫応答や神経発達に保護的に働く可能性を示唆している。特に男児での関連の顕著さは、性差に起因する免疫応答や神経発達の違いを反映し、sEH が男性ホルモンを介して免疫応答や神経発達に影響を及ぼす可能性がある。

SP-6 本邦の出生に関する指標の年次推移～「2, 500g 未満」による評価でよいのか～
Trend in perinatal prognosis in Japan; Usefulness perinatal prognosis assessment using z-score over current low birth weight metric

佐藤俊介¹、村野弥生¹、米岡大輔²、Stuart Gilmour³、東海林宏道¹

1. 順天堂大学医学部小児科学講座
2. 国立感染症研究所
3. 聖路加国際大学公衆衛生大学院

【背景・目的】

出生体重 2500g 未満を低出生体重児と定義し予後の指標とすることは 1930 年台の研究をもとにされているが、周産期医学が発展した現在でも同様の指標が用いられている。そのため、周産期予後についてより詳細な評価ができる指標として、在胎週数や出生体重の z-score、胎児発育不全の有無を加えて検討することを目的として本研究を行った。

【対象・方法】

本研究は本邦の出生届を用いた観察研究である。1992 年から 2018 年までの出生届を使用し、在胎週数、出生体重から出生体重の z-score を算出し、さらに低出生体重や胎児発育不全（出生体重 10 パーセントイル未満と定義）の有無と併せて解析した。

【結果】

対象期間内に本邦で出生した児は 48,235,783 人であった。対象期間内の低出生体重児の割合は上昇したのち 2007 年ごろより 10%程度で一定して推移した。しかし、胎児発育不全の割合と出生体重の z-score はそれぞれ 2005 年、2007 年ごろに最低となったのち上昇に転じていた。また在胎 37 週～38 週で出生した early term 児の割合は継続して増加していた。

【結論】

胎児発育不全児の割合低下や出生体重の z-score の改善により近年の胎児発育は改善傾向にあると考えた。また early term 児の増加は選択的帝王切開で出生する児が増加していることが一因と考えた。本邦では選択的帝王切開が妊娠 37 週、38 週に予定されることが多く、低出生体重児が増加することとなる。そのため、従来の出生体重 2500g 未満という定義のみによる胎児発育の評価は不適切であり、今後は z-score などを併せた評価が必要と考えた。

SP-7 妊娠中のイソフラボン摂取量と小児アレルギー性鼻結膜炎との関連

Association of Maternal Dietary Isoflavone Intake During Pregnancy with Childhood Allergic Rhinoconjunctivitis

楊貴¹、久田文²、山本緑²、高谷里依子³、金野友紀⁴、櫻井健一⁵

¹千葉大学大学院医学薬学府 先進予防医学共同専攻 栄養代謝医学

²千葉大学予防医学センター 環境健康学

³千葉大学 教育学部

⁴千葉大学医学部附属病院 小児科

⁵千葉大学予防医学センター 栄養代謝医学

【背景・目的】

大豆に多く含まれるイソフラボンは、女性ホルモンに似た構造を持ち、免疫応答に対する調節作用などを有している。また、イソフラボンは胎盤を通過して胎児に移行することが知られており、子どものアレルギーに影響を及ぼす可能性も指摘されている。しかし、妊娠中のイソフラボン摂取量と子どものアレルギー疾患との関連については、十分に研究されていない。本研究では、妊娠中の母親のイソフラボン摂取量と、子どものアレルギー性鼻結膜炎の発症との関連を明らかにすることを目的とした。

【対象・方法】

本研究では、「子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）」に参加した 78,549 組の母子を解析対象とした。妊娠中の母親のイソフラボン摂取量は、妊娠中後期に実施された食事摂取頻度調査票（FFQ）に基づいて評価し、摂取量に応じて四分位に群分けした。また、保護者が回答した質問票により、医師から診断されたアレルギー性鼻結膜炎の有無を把握した。妊娠中の母親のイソフラボン摂取量と小児アレルギー性鼻結膜炎との関連については、多変量ロジスティック回帰分析を用いて検討した。さらに、イソフラボンの免疫調節作用には性差があることが知られているため、子どもの性別による層別解析を行なった。

【結果】

子ども全体の解析では、妊娠中の母親のイソフラボン摂取量とアレルギー性鼻結膜炎の発症との間に有意な関連は認められなかった。しかし、女兒に限ってみると、イソフラボン摂取量が最も低い Q1 群（リファレンス群）と比較して、摂取量が高い Q2–Q4 群ではアレルギー性鼻結膜炎の発症リスクの上昇が認められた。一方、男児においては、母親のイソフラボン摂取量とアレルギー性鼻結膜炎の発症との間に明確な関連は見られなかった。

【結論】

妊娠中の母親のイソフラボン摂取量が多いことは、女兒におけるアレルギー性鼻結膜炎の発症リスクの増加と関連する可能性が示された。アレルギー疾患の発症メカニズムは一様ではなく、他のアレルギー疾患にも同様の影響があるとは限らないため、今後は小児の他のアレルギー疾患との関連についても検討していく必要がある。さらに、小児アレルギー疾患予防のためには、妊娠中の適切なイソフラボン摂取量を明らかにする研究が求められる。

SP-8 日本人妊婦における食事性たんぱく質摂取量と血清必須遊離アミノ酸濃度の関係：
観察研究

Relationship between dietary protein intake and serum essential free amino acid
concentrations in Japanese pregnant women: an observational study

柴崎琢哉^{1,2}、中村浩彦¹、神村卓也¹、田畑風華^{1,3}、川上智美¹、犬走真弓⁴、保坂昌芳⁴、
能代究⁵、馬詰武⁵、宮地一裕⁶

1. 森永乳業株式会社 健康栄養科学研究所、2. 森永乳業株式会社 食品機能研究所、3. 北海道大学大学院 医学部 公衆衛生学、4. 福住産科婦人科クリニック、5. 北海道大学病院 産科、6. 森永乳業株式会社 研究本部

【背景・目的】

たんぱく質の摂取不足は血清遊離アミノ酸濃度の低下を引き起こし、全身の栄養状態を悪化させ、妊娠転帰に悪影響を及ぼす可能性がある。たんぱく質は多様な食事源から摂取され、アミノ酸組成も異なるが、食事由来のたんぱく質の違いがFAAパターンおよび栄養状態に与える影響は明らかでない。本研究では、妊娠中の食生活改善に資する知見を得るため、血清FAA濃度、たんぱく質摂取源、たんぱく質栄養状態の関連を評価した。

【対象・方法】

本研究は北海道大学にて実施された日本人妊婦115名を対象とした横断的観察研究のデータを利用した二次解析試験として実施された。妊婦のたんぱく質栄養状態は、還元型アルブミンと酸化型アルブミンの比率（アルブミン酸化還元バランス）により評価した。血清FAA濃度はアミノ酸分析計により測定し、たんぱく質摂取量およびたんぱく質摂取源は自記式食事歴質問票(BDHQ)により推定した。

【結果】

血清遊離アミノ酸濃度は動物性たんぱく質摂取量と有意な正の相関を示した。還元型アルブミン比の第1三分位群(T1)は、第2・第3三分位群(T2-3)に比べ、体重当たりのたんぱく質および動物性たんぱく質摂取量が有意に少なかった。妊娠中期および後期における血清トリプトファン濃度は、還元型アルブミン比と有意な正の相関を示した。T1 群の血中スレオニン濃度はT2-3群より有意な低値を示した。

【結論】

妊娠中の血清FAA濃度は、たんぱく質摂取量および各摂取源により異なる影響を受ける。動物性たんぱく質の摂取は、必須遊離アミノ酸濃度の維持に有効であり、たんぱく質の不足は妊娠期の血清トリプトファンやスレオニンの濃度低下、ならびにたんぱく質栄養状態の悪化を引き起こす可能性がある。妊娠中の適切なたんぱく質摂取は、母体および胎児の健康維持に寄与することが示唆された。

OR1-1 妊娠期の低濃度メチル水銀曝露による次世代認知機能への影響- 神経幹細胞に着目したメカニズムの解明

Prenatal Low-Dose Methylmercury Exposure Impairs Offspring Cognitive Function via Neural Stem Cell Dysfunction

若杉 拓哉 (藤田医科大学 医学部 衛生学) 若杉 拓哉¹、山田 宏哉¹、宗綱 栄二^{1,2}、山崎 未来¹、
景山 斎^{1,3}、神谷 侑里¹、中西 聖¹、大西 ひまり¹、浅井 萌希¹、千賀 亮翔¹、河村 悠斗⁴、永井 葵⁴、水野 元貴⁵、安藤 嘉崇⁴、石川 浩章⁴、大橋 鉦二⁴、大神 信孝¹

¹ 藤田医科大学 医学部 衛生学

² 麻布大学 獣医学部 動物応用科学科

³ 愛知医科大学 医学部 公衆衛生学

⁴ 藤田医科大学 医療科学部 臨床検査学科

⁵ 東京工科大学 医療保健学部 臨床検査学科

【背景・目的】 メチル水銀は、海洋環境中に広く存在する代表的な環境化学物質であり、過去の水俣病のように、高濃度曝露により中枢神経系に重篤な障害を引き起こすことが知られている。近年では、世界中で約 2000 万人が魚介類の摂取などを通じて低濃度のメチル水銀に曝露されており、特に胎生期における曝露が出生後の中枢神経系の発達に与える影響が懸念されている。胎生期は神経発生が進行する重要な時期であり、この時期の幹細胞に対する障害は、生涯にわたる神経機能の異常を引き起こす可能性がある。そこで本研究では、妊娠期における低濃度メチル水銀曝露が次世代の神経幹細胞に及ぼす影響を評価する。加えて、動物実験で得られた胎生期の神経幹細胞に関する知見をもとに、ヒト細胞での評価を目的として、ヒト iPS 細胞由来の神経幹細胞を用いた低濃度メチル水銀の影響を解析する。

【方法】 妊娠ラットに蒸留水またはメチル水銀 (1, 5 ppm) を経口投与し、出生した仔をそれぞれ Control 群、1 ppm 群、5 ppm 群とした。出生後、仔ラットを生後 60 日まで飼育し、新奇物体認識試験および恐怖条件付け試験によって行動解析を行った。また、生後 21 日に BrdU を投与し、生後 46 日に脳を摘出して免疫組織染色を行った。染色には BrdU 抗体および NeuN 抗体を用い、海馬歯状回における神経新生を評価した。さらに、出生後 1-3 日の仔の脳組織から神経幹細胞を単離・培養し、海馬機能異常の原因を探索した。神経幹細胞の自己複製能はニューロスフィア形成法により評価し、直径 50 μm 以上のスフィア数をカウントした。分化能は、9 日間の神経分化誘導後、 β -III-Tubulin 抗体による免疫染色を行い、ニューロンへの分化率を評価した。加えて、ヒト iPS 細胞由来の神経幹細胞にメチル水銀 (10 または 100 nM) を 24 時間負荷し、同様の指標で in vitro 評価を行った。

【結果】 出生後 60 日 (PD60) の仔における行動試験では、新奇物体認識試験において 1 ppm 群および 5 ppm 群で新規物体への探索時間の有意な減少が認められた。また、恐怖条件付け試験では、同様にすみ反応時間の有意な低下を示した。海馬歯状回における神経新生の評価 (PD46) では、1 ppm 群および 5 ppm 群において、BrdU および NeuN の両方を発現する細胞数が有意に減少していた。出生後 1-3 日 (PD1-3) の仔から単離した神経幹細胞を用いたニューロスフィア法の結果、Control 群と比較して 1 ppm 群および 5 ppm 群ではスフィア形成数が約 50% 有意に減少していた。さらに、ニューロンへの分化率においても、1 ppm 群および 5 ppm 群で約 40-50% の有意な低下が認められた。ヒト NSC においても、10 および 100 nM のメチル水銀負荷により同様の機能低下が認められた。

【結論】 妊娠期の低濃度メチル水銀曝露は、次世代の神経幹細胞の自己複製能および分化能に負の影響を及ぼし、認知機能障害に寄与する可能性が示された。

OR1-2 子どもの健康と発達における社会経済的格差：日仏出生コホートからの知見 Socioeconomic Inequalities in Child Health and Development: Insights from Japanese and French Cohorts

大村真樹子¹

明治学院大学経済学部経済学科

【背景・目的】

精神健康問題（不注意・多動、情緒的問題）やアトピー性疾患（喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎）は、近年の小児保健において注目されている主要な疾患群である。これらはそれぞれ10%以上の子どもに影響を及ぼすとされ、社会経済的状況（SES）との関連も国内外で報告されているが、疾患間の相互関連やSESを介した因果経路には不明点が多い。本研究では、日本の大規模出生コホート「21世紀出生児縦断調査（2001年出生児）」データを用いて、SESが子どもの健康・発達に及ぼす影響を縦断的に分析し、SESと子どもの健康・発達との関連を検討し、補足的にフランスのEDEN出生コホートとの比較を行った。

【対象・方法】

本研究では、日本の「21世紀出生児縦断調査（2001年出生児、最大N $\approx$ 47,000）」を主たる分析対象とし、2～12歳のアトピー性疾患および5～12歳の発達行動問題（通院・入院歴）の縦断データを用いた。SES指標には世帯所得および父母の学歴を用い、混合効果ロジスティックモデルおよびロジスティック回帰（cluster-robust SE）分析により、SES・疾患・精神健康間の関係を推定した。加えて、因果媒介分析（CMA, Causal Mediation Analysis）による検証を行った。フランスのEDEN出生コホート（n $\approx$ 2,000）は欠損値補完のため連鎖方程式による多重代入法（MICE, Multiple Imputation using Chained Equations）を用いて検証した。精神健康は、SDQ（Strength and Difficulty Questionnaire）指標、アトピー疾患はMeDALL（Mechanisms of the Development of ALLergy）により計測された。

【結果】

日本の21世紀出生児縦断調査2001年コホートデータに基づく混合効果モデルでは、低所得および低出生体重がADHD傾向の有病率と有意に関連しており（adj. OR=1.55, p<0.001）、特に男児における前期の喘息とADHD傾向との強い関連性（adj. OR=1.34, p<0.01）が認められた。一方、アトピー性皮膚炎とSESとの関連は限定的であり、むしろ高所得層で有病率が高い傾向がみられた。日本のコホート・フランスEDENコホートとも、時間的順序を担保した上で、すべての年齢間ではないものの、所得→喘息→ADHD傾向という経路において喘息の媒介効果が統計的に有意であることが示され、喘息がSESと発達リスクをつなぐ一部の媒介因となる可能性が支持された。

【結論】

日本・フランスのコホートデータにおいて共通して、社会経済的な不利が子どもの精神的発達（ADHD傾向）に負の影響を及ぼすことが明らかになった。特に低所得層の子どもにおいて、喘息やADHD傾向のリスクが高く、早期からの介入が必要であることが示唆される。また、疾患の媒介構造における共通性も確認され、国際的に一般化可能なリスク構造が存在する可能性が示された。今後は、病態メカニズムを含む包括的分析と政策的応用可能性の検討が望まれる。

OR1-3 妊娠期のフルクトース過剰摂取が仔の神経幹細胞のエピゲノム異常を介して及ぼす影響

Maternal high-fructose corn syrup intake impairs hippocampal neural stem cell function via abnormal DNA methylation of *Spp1* in rat offspring

景山 斎^{1,2}、山田 宏哉¹、山崎 未来¹、若杉 拓哉¹、神谷 侑里¹、水野 元貴³、安藤 嘉崇⁴、石川 浩章^{2,4}、鈴木 康司^{2,4}、大橋 鉦二^{2,4}、宗綱 栄二^{1,5}

1. 藤田医科大学 医学部 衛生学、2. 藤田医科大学 大学院 保健学研究科、3. 東京工科大学 医療保健学部 臨床検査学科、4. 藤田医科大学 医療科学部 医療検査学科、5. 麻布大学 獣医学部 動物応用科学科

【背景・目的】

妊娠期のフルクトース過剰摂取は次世代の中枢神経系（特に海馬機能）の異常を引き起こす。神経幹細胞は胎生期の組織形成を担うだけでなく、生涯にわたる組織恒常性の維持に関与する。そこで我々は、胎内でフルクトース曝露の影響が神経幹細胞にプログラミングされ、将来の中枢神経系の異常を引き起こすという仮説を立てた。本研究では、妊娠期のフルクトース過剰摂取が仔の神経幹細胞に及ぼす影響を解析した。

【方法】

妊娠期のSDラットに蒸留水または20% High Fructose Corn Syrup (HFCS) 水を自由摂取させ、それぞれControl (C) 群とHFCS (H) 群とした。胎生20.5日以降は両群ともに蒸留水を自由摂取させた。餌は両群ともに通常食を自由摂取させた。海馬機能を解析するため、出生60日の雄仔で新奇物体認識試験を実施した。また、神経新生への影響はBrdUとNeuNの蛍光二重染色により調べた。続いて、神経幹細胞を解析するため、胎生20.5日と出生30日の雄仔から海馬を摘出し、神経幹細胞を分離培養した。その後、増殖能をニューロスフェア法、ニューロン分化能をTuj1で評価した。さらに、胎生20.5日の神経幹細胞でマイクロアレイ解析を行った。発現変動遺伝子について、胎生20.5日および出生30日の神経幹細胞でリアルタイムPCR、エピゲノム解析としてDNAメチル化解析を行った。

【結果】

新奇物体認識試験の結果、新奇物体の探索時間はC群と比較してH群で約0.7倍と有意に短縮した。また、海馬の神経新生能はH群で約0.7倍と有意に低下していた。続いて、神経幹細胞の機能を評価した結果、増殖能はH群の胎仔で約0.6倍、出生仔で約0.6倍と有意に低下していた。また、分化能はH群の胎仔で約0.7倍、出生仔で約0.5倍と有意に低下していた。次にマイクロアレイ解析の結果、H群で変動した遺伝子群は細胞分裂、ニューロン分化能、DNAメチル化に関与するものが多かった。DNAメチル化関連遺伝子のうち、特に*Dnmt3a*が大きく変動していた。*Dnmt3a*発現・Dnmt活性を測定した結果、胎仔では有意な低下が認められたが、出生仔では変動が認められなかった。発現変動遺伝子のうち、神経幹細胞の機能に関わる遺伝子を解析した結果、胎仔から出生仔にかけて*Spp1*発現・DNAメチル化率がHで有意に低下していた。そこで、神経幹細胞の*Spp1*を過剰発現させたところ、H群で増殖能・ニューロン分化能が回復した。これらの結果から、胎仔期の神経幹細胞で*Dnmt3a*発現が一過性に低下したことで、*Spp1*遺伝子のDNAメチル化異常を介した長期的な発現低下が惹起され、成獣期の海馬機能低下が引き起こされたことが明らかになった。

【結論】

妊娠期のフルクトース過剰摂取の影響は仔海馬の神経幹細胞でDNAメチル化を介してプログラミングされ、将来の認知機能の低下を引き起こすことが示唆された。

OR1-4. 発達早期のグルコルチコイドシグナルのかく乱がマウス精巣セルトリ細胞の減少を引き起こすメカニズムの解析

Hidenobu Miyaso 1*, Yoshiharu Matsuno 2, Tetsuya Adachi 3, Yutaro Natsuyama 1, Shinichi Kawata 1, Tomiko Yakura 1, Zhong-Lian Li 1, Miyuki Kuramasu 1, Shota Tanifuji 1, Xi Wu 1, Yuki Ogawa 1, Satoshi Yokota 3, Masahiro Itoh 1

宮宗秀伸¹、松野義晴²、足達哲也³、夏山裕太郎¹、河田晋一¹、矢倉富子¹、李忠連¹、倉升三幸¹、谷藤 章太¹、呉曦¹、小川夕輝¹、横田理⁴、伊藤正裕¹

1. 東京医科大学 人体構造学分野
2. 国際医療福祉大学 基礎医学研究センター
3. 帝塚山学院大学食環境学部食イノベーション学科
4. 国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 毒性部

【背景・目的】

コルチゾール/コルチコステロン (CORT) はグルコルチコイドの一種であり、ストレスに伴い視床下部-下垂体-副腎皮質軸を通じて分泌される。特に発達早期のストレス (Early Life Stress) およびそれに伴う CORT の分泌亢進は、児における健康リスクとなる。近年我々は発達早期に CORT を投与したマウス精巣について、セルトリ細胞において細胞増殖停止因子である p27 の発現亢進が生じ、さらにセルトリ細胞数が減少することを明らかにしたが、その機序については明らかになっていない。本研究は発達早期の CORT 投与が p27 の発現亢進およびセルトリ細胞数の減少を生じるメカニズムを明らかにすることを目的とした。

【対象・方法】

実験群として新生児 ICR 雄マウスについて生後 1 日目から 10 日目の間、CORT およびグルコルチコイドレセプター拮抗薬である RU486 の皮下注射（それぞれ 0.36 mg/kg, 0.0006 mg/kg 体重/日）を行い、CORT 投与群、RU486 投与群、および CORT と RU486 の複合投与群を作成した。溶媒のみを投与したものを対照群とした。CE-2 を飼料とし、生後 4, 10, および 16 日齢において精巣の組織評価が行われた。p 値が 0.05 未満の場合を有意とした。

【結果】

4 日齢におけるセルトリ細胞数は実験群と対照群の間で有意な差を認めず、p27 陽性セルトリ細胞はすべての群でほぼ検出されなかった。生後 10 日齢では CORT 投与群において、対照群と比較してセルトリ細胞数の有意な減少と p27 陽性セルトリ細胞数の増加が認められたが、CORT と RU486 の複合投与群では、セルトリ細胞数および p27 陽性セルトリ細胞数の両方について有意な差は認められなかった。一方、RU486 投与群ではセルトリ細胞数の変動を認めず、p27 陽性セルトリ細胞数の有意な増加が認められた。生後 16 日齢では 10 日齢と同様に、CORT 投与群においてセルトリ細胞数が有意に減少し、複合投与群ではセルトリ細胞数の減少が抑制された。さらに RU486 投与群において、セルトリ細胞数と p27 陽性セルトリ細胞数の有意な減少が認められた。

【結論】

CORT 投与により引き起こされるグルコルチコイド受容体の活性化が、発達早期のセルトリ細胞における p27 の発現亢進に関連することが示唆された。また、発達早期におけるグルコルチコイドシグナルのかく乱、すなわち亢進および抑制はいずれも、p27 の発現レベルの亢進を通じて、セルトリ細胞の増殖に影響を引き起こすことが示唆された。

OR1-5 母親のリーシュマニア感染が子孫の自然・獲得免疫応答に及ぼす影響：PAMPs 応答性の抑制と Th1/Th2 バランスの変化

Impact of Maternal *Leishmania* Infection on Innate and Adaptive Immune Responses in Female Offspring: Suppressed PAMPs Responsiveness and Th1/Th2 Balance Shift

溝渕悠代¹、三條場千寿¹、後藤康之¹

1. 東京大学大学院農学生命科学研究科・応用動物科学専攻・応用免疫学研究室

【背景・目的】

内臓型リーシュマニア症（VL）は、リーシュマニア原虫の感染により発熱、貧血、肝脾腫を呈する重篤な人獣共通感染症であり、治療しなければ致命的となる。毎年、ブラジル、東アフリカ、インドを中心に推定数千人が死亡し、5 万～9 万人の新規症例が報告されている。一方、母体の VL が次世代に与える影響については、明らかになっていない。そこで本研究では、妊娠 VL マウスモデルを用いて、母親の VL が子孫の免疫学的性質に及ぼす影響を解明することを目的とした。

【対象・方法】

Leishmania donovani に感染して 6 ヶ月経過した BALB/c 雌マウスを健常雄マウスと交配させ、出生した子（8 週齢）を対象に、発達状況、自然免疫応答、獲得免疫応答への影響を評価した。自然免疫応答は、脾細胞を様々な病原体関連分子パターン（PAMPs）で刺激し、24 時間後の上清中の TNF- α 濃度を測定することで評価した。獲得免疫応答は、OVA と Alum を 3 週ごとに計 3 回皮下投与することで OVA 特異的免疫応答を誘導し、脾細胞からの特異的 IFN- γ 産生および血中特異的 IgG 量を測定した。

【結果】

出生直後および 8 週齢の子の体重は、対照群と同等であり、母親の VL は発達に影響を及ぼさなかった。また、8 週齢の時点で子の組織から *L. donovani* の DNA は検出されず、VL に特徴的な貧血や肝脾腫も認められなかった。一方、自然免疫応答の解析では、母親が VL であった場合、脾細胞の PAMPs 応答性が低下しており、特に雌でその傾向が顕著であった。この結果を受けて脾細胞および骨髄細胞を FACS 解析したところ、雌において単球の増加が認められた。これらの結果から、抑制型単球の増加が関与している可能性が示唆される。獲得免疫応答の解析では、母親が VL であった場合、雌において OVA 特異的 IFN- γ 産生の増加と OVA 特異的 IgG 産生の低下が確認された。これらの変化は雄では認められなかった。

【結論】

母親の VL は、雌の子孫において PAMPs 応答性の低下、Th1 免疫の亢進、および Th2 免疫の抑制を誘導することが明らかになった。このような免疫学的素地は、感染感受性増加や、ワクチン応答性低下につながる危険性があり、VL 蔓延地域における集団免疫への影響が懸念される。

OR1-6 離乳期の Human defensin 5 によるビフィズス菌の制御がその後のビフィズス菌豊富な腸内細菌叢の形成に關与する

Modulation of *Bifidobacterium* by human defensin 5 during weaning is associated with the establishment of *Bifidobacterium*-rich intestinal microbiota in later life

清水由宇^{1,3}, 横井友樹^{1,4}, 大平修也^{1,4}, 和泉裕久^{2,3}, 川上智美^{2,3}, 井原海詩⁴, 田畑風華^{2,3,5}, 武田安弘^{2,3}, 木村向史^{5,6}, 中村幸志⁷, 玉腰暁子^{5,6}, 綾部時芳^{1,3}, 中村公則^{1,4}

1. 北海道大学大学院先端生命科学研究院, 2. 森永乳業株式会社研究本部, 3. 北海道大学産学・地域協働推進機構, 4. 北海道大学大学院生命科学院, 5. 北海道大学大学院医学院, 6. 北海道大学大学院医学研究院, 7. 琉球大学大学院医学研究科

近年、生後早期の腸内環境がその後の腸内細菌叢形成に影響することが知られている。ビフィズス菌 (*Bifidobacterium*) は生後早期の腸管における主要な常在菌のひとつであり、*Bifidobacterium* が豊富に存在する腸内細菌叢の形成は各ライフステージにおける健康増進に寄与する。しかし、生後早期における *Bifidobacterium* の定着がどのように制御されるか、また、それが将来の腸内細菌叢形成に影響するかは不明である。小腸 Paneth 細胞が分泌する抗菌ペプチド α -defensin は腸内細菌叢の恒常的な制御に関わることが知られているが、生後早期の腸内細菌叢へ与える影響は明らかでない。本研究は、生後早期各時期の *Bifidobacterium* 占有率とヒト α -defensin, human defensin 5 (HD5) 分泌量の関連を解析し、それらが将来の腸内細菌叢、特に *Bifidobacterium* へ及ぼす影響の解明を目的とした。

【対象・方法】

北海道岩見沢市の母子を対象とする縦断研究 (岩見沢母子健康調査) に参加した子 33 名から経時的に採取した便 148 検体 (生後 3-5 日: $n = 22$, 1 か月: $n = 17$, 4-5 か月: $n = 21$, 8-9 か月: $n = 27$, 1.5 歳: $n = 28$, 3 歳: $n = 33$) とその母親 28 名から採取した便 28 検体を対象に、16S rRNA sequencing による *Bifidobacterium* 占有率の解析と sandwich ELISA による HD5 分泌量の測定を行った。さらに、腸内の病原菌および日和見菌 (*Staphylococcus aureus* および *Escherichia coli*) とビフィズス菌 (*Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum*) に対する HD5 の殺菌活性を *in vitro* で評価した。

【結果】

子の腸内細菌叢は、3 歳までに母親と類似する成熟した組成を示した。また、離乳期 (8-9 か月および 1.5 歳) と 3 歳時点の *Bifidobacterium* 占有率は正の相関を示した。さらに子の HD5 分泌量は生後 3-5 日時点から母親よりも高い値を示し、HD5 分泌量は離乳期を含む乳幼児期全体における *Bifidobacterium* 占有率と正の相関を示した。加えて、HD5 は生理的な濃度条件下において病原菌および日和見菌に有意な殺菌活性を示す一方でビフィズス菌には影響しない選択的殺菌活性を示した。

【結論】

以上より、HD5 の分泌が関連する離乳期時点での高い *Bifidobacterium* 占有率が菌叢成熟後の 3 歳時点における *Bifidobacterium* 豊富な腸内細菌叢形成に關与することが明らかとなり、腸内細菌叢を通じた長期的な健康形成における離乳期の重要性が示唆された。

OR1-7 妊娠初期の加熱式たばこ曝露が胎児脳発達に与える分子生物学的影響

Molecular Biological Effects of Early Gestational Exposure to Heated Tobacco Products on Fetal Brain Development.

中村彰男¹、宮田英璃²、有泉はるか¹、堀之内孝広³、吉崎瞳⁴、鳥海旭世⁵、河原田律子⁶

1. 実践女子大学・食生活科学科、2. 群馬大学大学院・総合外科学、3. 国際医療福祉大学・薬学科、4. 日本医科大学大学院・生理学、5. 群馬大学大学院・公衆衛生、6. 高崎健康福祉大学・健康栄養学科

【背景・目的】

近年、日本において紙巻きたばこの需要は減少傾向にあるが、これに代わって加熱式たばこの喫煙率は20～30代の若年女性において増加している。本研究では、妊娠認知前の妊娠初期における加熱式たばこの喫煙が胎児脳に与える影響を、妊娠ラットを用いて分子レベルで解析した。

【対象・方法】

本研究は、妊娠 Wistar ラットに加熱式たばこを曝露する動物実験であり、実践女子大学動物実験委員会の承認を得て実施した。コントロール群に対し、曝露群には妊娠1日目から6日間、HTP-259-CTR法に基づき加熱式たばこ曝露装置を用いて曝露を行った。コントロール群には同期間、同様の拘束処置のみを施した。両群の産仔（コントロール群：ICM、曝露群：ICMT）の脳よりタンパク質を抽出し、ウェスタンブロット法により神経細胞発生に関与するシグナル伝達因子を解析した。さらに、リアルタイムPCR法を用いて、*Nrf2*酸化ストレス応答系関連遺伝子（*NRF2*、*HMOX1*、*GCLm1*）および抗酸化関連遺伝子（*SOD1*、*TXNRD1*）の発現を評価した。

【結果】

加熱式たばこ曝露群の産仔（ICMT）は、コントロール群（ICM）と比較して出生体重が低下する傾向を示した。Tau タンパク質のスレオニン181および231のリン酸化レベルは、それぞれ0.59倍および0.2倍に有意に低下した。GSK3-βのセリン9のリン酸化レベルは、ICMTにおいて2.55倍有意に上昇した。一方、Aktのセリン473のリン酸化レベルは0.62倍有意に低下し、RSKのセリン380のリン酸化レベルは1.23倍有意に上昇した。*Nrf2*酸化ストレス応答系関連遺伝子の発現は、ICMTにおいて*NRF2*が1.07倍、*HMOX1*が1.01倍、*GCLm1*が1.03倍に上昇したが、有意差は認められなかった。抗酸化関連遺伝子である*SOD1*および*TXNRD1*は、それぞれ0.96倍および0.99倍に低下したが、こちらも有意差はみられなかった。

【結論】

妊娠初期における加熱式たばこ曝露は、産仔の脳においてシグナル伝達異常を引き起こし、脳発生に重要なTauタンパク質のリン酸化が抑制された。また、炎症関連遺伝子の発現亢進および抗酸化遺伝子の発現抑制が示唆された。

OR1-8 妊娠中の母体血中の未代謝 folic acid 濃度または 5-メチルテトラヒドロ葉酸濃度と児の 5 歳までの喘鳴発症との関連

Association Between Maternal Blood Levels of Unmetabolized Folic Acid or 5-Methyltetrahydrofolate During Pregnancy and Wheezing in Children Up to 5 Years of Age

久保佳範¹、福岡秀興^{2,5}、庄司久美子³、森千里⁴、櫻井健一⁵、下条直樹⁵、西川正純⁶、押田恭一⁷、東海林宏道⁸、山城雄一郎⁸、宇田川潤¹、川端輝江³

1. 滋賀医科大学医学部、2. 福島県立医科大学医学部、3. 女子栄養大学栄養学部、4. 千葉大学大学院医学研究院、5. 千葉大学予防医学センター、6. 宮城大学食産業学群、7. ビューティ & ウェルネス専門職大学ビューティ & ウェルネス学部、8. 順天堂大学大学院

【背景・目的】サプリメントなどに含まれるプテロイルモノグルタミン酸 (folic acid : FA) は、神経管閉鎖障害予防のために妊娠前から妊娠初期まで摂取が推奨されている。生体内において、FA は主要な活性型葉酸分子種である 5-メチルテトラヒドロ葉酸 (5-MTHF) に変換される。一方、FA を過剰摂取すると、未代謝 FA (UMFA) が血中に増え、胎児に悪影響をおよぼす可能性が懸念されている。メタアナリシスでは、妊娠中の FA の使用は児の喘鳴のリスクを増加させることが示されていたが (Zekun Chen et al, Front Pediatr. 2021;8:615406)、これまでの先行研究では FA をどの時期にどれだけ摂取したかを推定することは、困難であることが研究の限界となっており、バイオマーカーを用いて葉酸の状態を判定する研究の必要性が示唆されている (Krista S Crider, Am J Clin Nutr. 2013;98:1272-81)。そこで本研究では母親の血清中 UMFA 及び 5-MTHF 濃度と児の喘鳴との関連を調査した。

【対象・方法】妊娠女性とその児を対象とした前向き出生コホート研究である。妊娠女性 146 名を対象に、妊娠初期、後期、分娩時母体血および臍帯血の血清サンプルを質量分析法を用いて UMFA と 5-MTHF 濃度を測定した。児の喘鳴症状の情報を得るために、児が 10 か月、1 歳 6 か月、3 歳 6 か月、5 歳時に母親に対して International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) 質問票調査を実施した。アレルギー疾患を目的変数、UMFA (未検出、検出)、5-MTHF (三分位 T1, T2, T3) 濃度を説明変数として母親の年齢、母親の喘息の既往、児の性別、児の母乳育児期間を共変量に加えた多重ロジスティック回帰分析を行った。

【結果】5-MTHF 濃度において、T1 群 (第 1 三分位) をリファレンスとした際の T2 群、T3 群の ISAAC で定義された喘鳴有症の調整オッズ比は、妊娠初期母体血と 3 歳 6 か月喘鳴既往との関連でそれぞれ 0.24 (95%CI: 0.06-0.89)、0.23 (95%CI: 0.05-0.86)、妊娠初期母体血と 5 歳喘鳴既往の関連でそれぞれ 0.36 (95%CI: 0.10-1.22)、0.11 (95%CI: 0.02-0.47) であった。同様に UMFA 濃度において、未検出群をリファレンスとした際の検出群のオッズ比は、分娩時母体血および臍帯血とでそれぞれ 4.39 (95%CI: 1.04-31.0)、6.66 (95%CI: 1.09-133)、妊娠初期母体血と 5 歳喘鳴で 0.08 (95%CI: 0.08-0.53) であった。

【結論】妊娠初期母体血の 5-MTHF 濃度と児の 3.6 か月または 5 歳時の喘鳴の既往との間に負の関連、妊娠初期母体血の UMFA 濃度と児の 5 歳時の喘鳴との間にも負の関連が示された。一方で分娩時母体血または臍帯血 UMFA 濃度と児の 1 歳 6 か月時の喘鳴有症との間に正の関連が示された。本研究では FA の過剰摂取が喘鳴のリスクとなる先行研究を支持する結果と、逆に 5-MTHF 濃度がより低いことは喘鳴のリスクをより増加させる可能性が示唆された。本研究の対象者の UMFA と 5-MTHF 濃度は葉酸が食物に強化された地域の集団と比べると低値であり、先行研究における葉酸状態と喘鳴との間の関連を調査した研究では U 字型の関連を見落としている可能性が示唆された。

OR2-1 妊娠中期の母体腎機能と児の出生体重の関係；成育母子コホート研究

Association between maternal midterm eGFR and newborn birthweight; Seiiku Boshi Cohort Study

三小田亜希子¹、矢野裕一郎²、森崎菜穂³、小川浩平⁴、梅原永能⁴、三戸麻子¹、和田誠司⁴、左合治彦⁴、堀川玲子⁵、荒田尚子¹

1 国立成育医療研究センター 女性の健康総合センタープレコンセプションケアセンター、2 順天堂大学医学部 総合診療科学、3 国立成育医療研究センター 社会医学研究部、4 国立成育医療研究センター 周産期・母性診療センター、5 国立成育医療研究センター 内分泌・代謝科

【背景・目的】

妊娠期のフルクトース過剰摂取は次世代の中枢神経系（特に海馬機能）の異常を引き起こす。神経幹細胞は胎生期の組織形成を担うだけでなく、生涯にわたる組織恒常性の維持に関与する。そこで我々は、胎内でフルクトース曝露の影響が神経幹細胞にプログラミングされ、将来の中枢神経系の異常を引き起こすという仮説を立てた。本研究では、妊娠期のフルクトース過剰摂取が仔の神経幹細胞に及ぼす影響を解析した。

【方法】

妊娠期のSDラットに蒸留水または20% High Fructose Corn Syrup (HFCS) 水を自由摂取させ、それぞれControl (C) 群とHFCS (H) 群とした。胎生20.5日以降は両群ともに蒸留水を自由摂取させた。餌は両群ともに通常食を自由摂取させた。海馬機能を解析するため、出生60日の雄仔で新奇物体認識試験を実施した。また、神経新生への影響はBrdUとNeuNの蛍光二重染色により調べた。続いて、神経幹細胞を解析するため、胎生20.5日と出生30日の雄仔から海馬を摘出し、神経幹細胞を分離培養した。その後、増殖能をニューロスフェア法、ニューロン分化能をTuj1で評価した。さらに、胎生20.5日の神経幹細胞でマイクロアレイ解析を行った。発現変動遺伝子について、胎生20.5日および出生30日の神経幹細胞でリアルタイムPCR、エピゲノム解析としてDNAメチル化解析を行った。

【結果】

新奇物体認識試験の結果、新奇物体の探索時間はC群と比較してH群で約0.7倍と有意に短縮した。また、海馬の神経新生能はH群で約0.7倍と有意に低下していた。続いて、神経幹細胞の機能を評価した結果、増殖能はH群の胎仔で約0.6倍、出生仔で約0.6倍と有意に低下していた。また、分化能はH群の胎仔で約0.7倍、出生仔で約0.5倍と有意に低下していた。次にマイクロアレイ解析の結果、H群で変動した遺伝子群は細胞分裂、ニューロン分化能、DNAメチル化に関与するものが多かった。DNAメチル化関連遺伝子のうち、特に*Dnmt3a*が大きく変動していた。*Dnmt3a*発現・Dnmt活性を測定した結果、胎仔では有意な低下が認められたが、出生仔では変動が認められなかった。発現変動遺伝子のうち、神経幹細胞の機能に関わる遺伝子を解析した結果、胎仔から出生仔にかけて*Spp1*発現・DNAメチル化率がHで有意に低下していた。そこで、神経幹細胞の*Spp1*を過剰発現させたところ、H群で増殖能・ニューロン分化能が回復した。これらの結果から、胎仔期の神経幹細胞で*Dnmt3a*発現が一過性に低下したことで、*Spp1*遺伝子のDNAメチル化異常を介した長期的な発現低下が惹起され、成獣期の海馬機能低下が引き起こされたことが明らかになった。

【結論】

妊娠期のフルクトース過剰摂取の影響は仔海馬の神経幹細胞でDNAメチル化を介してプログラミングされ、将来の認知機能の低下を引き起こすことが示唆された。

OR2-2 心疾患患者におけるプレコンセプションケア外来開設後の現状について～同期間に入院管理を行った心疾患合併妊娠症例の分析を通じて～

Current Status of Preconception Care for Women with Cardiac Disease at Tohoku University Hospital — Insights from an Analysis of Pregnant Women with Cardiac Disease Managed as Inpatients During the Same Period

泉聖也、濱田裕貴、佐藤理香子、森亘平、田上和磨、宮副美奈子、高橋司、富田芙弥、只川真理、岩間憲之、齋藤昌利

東北大学病院 産科

【背景・目的】

医療の発展によりかつて妊娠が困難とされてきた重度心疾患を有する女性でも妊娠が成立する時代を迎えている。一方で、妊娠に伴う循環動態の変化や心負荷の増大は、母体の心不全や早産をはじめとする周産期合併症のリスクを高める。Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) 学説の観点からも、妊娠成立前からの介入は次世代の健康に資する重要な戦略といえる。当院では 2024 年 2 月にプレコンセプションケア(preconception care:PCC)外来を開設し、各科と連携し妊娠前評価と情報提供を開始した。本研究では、同期間に当科で周産期管理を行った心疾患合併妊娠症例の背景や妊娠転帰を分析し、PCC 外来の現状を把握するとともに、PCC 外来の意義と今後の展望を明らかにすることを目的とした。

【対象・方法】

2024 年 2 月から 2025 年 5 月までの 16 ヶ月間に当院にて周産期管理を行った modified WHO 分類に記載のある心疾患(単発の心房性および心室性期外収縮を除く)を有する症例を対象とした。診療録より患者背景、心疾患管理の状況、PCC 外来の受診の有無、周産期管理および妊娠転帰についての情報を取得し記述的に分析した。

【結果】

同期間に当院にて周産期管理を行った心疾患合併妊娠は 36 例であった。年齢の平均値は 30.8 ± 6.4 歳で当院初診時の妊娠週数の中央値は妊娠 13 週(四分位範囲:12—16 週)であった。心疾患に対する手術既往のある症例は 12 例(33%)であり、遺伝性心血管疾患は 6 例(16.6%)であった。modified WHO 分類Ⅱ～Ⅲが 7 例(19.4%)、Ⅲが 5 例(13.9%)、Ⅳが 3 例(8.3%)であり、ほとんどは 2 次施設や高次施設でフォローアップされていたが、妊娠前に産科に紹介があったのは 15 例中わずか 2 例にとどまった。

PCC 外来を受診した非妊娠症例は 6 例で、5 例が当院循環器内科もしくは高次医療機関からの紹介であった。modified WHO 分類Ⅱ～Ⅲが 2 例、Ⅲが 1 例、Ⅳが 2 例であった。4 例がβ遮断薬を内服しておりワルファリンやアンギオテンシン受容体拮抗薬を併用していた。

【結論】

PCC 外来開設から 1 年、紹介された症例の多くが重症例であり、既に医療介入を受けている高リスク群が中心であった。今後は 1,2 次医療圏での PCC の認知向上と早期紹介体制の構築が急務である。妊娠可能な心疾患患者が妊娠を希望し、実際に妊娠が成立する時代において、PCC は妊娠の安全性を高めるだけでなく、母体の自己理解や関係診療科との調整を可能とする。DOHaD の視点からも、妊娠前からの最適な介入は次世代の健康を育む“先制医療”の柱となり得る。

OR2-3 妊娠中の能動喫煙および受動喫煙と常位胎盤早期離との関連
Impact of maternal smoking and secondhand smoke exposure on
placental abruption

森向日留1、濱田裕貴1、岩間憲之1、富田芙弥1、田上和磨1、熊谷奈津美1、工藤理永
1、内堀洪欣1、泉聖也1、渡邊善1、石黒真美2、小原拓2、龍田希2,3、目時弘仁2,4、大田千
晴1,3、栗山進一1,2,5、有馬隆博1、八重樫伸生1、齋藤昌利1

1. 東北大学大学院医学系研究科、2. 東北大学東北メディカル・メガバンク機構、3. 環境
遺伝医学総合研究センター、4. 東北医科薬科大学医学部、5. 東北大学災害科学国際研究所

【背景・目的】

常位胎盤早期剥離（早剥）は、母体死亡や胎児死亡を引き起こすことのある重篤な周産期合併症である。早剥の発症を予測することは困難であり、根本治療もないため、早剥の周産期予後の改善するためには発症を予防することが肝要となる。これまでに、妊娠中の能動喫煙は早剥のリスクを増加することが報告されているが、妊娠中の受動喫煙と早剥との関連に関する先行研究はない。喫煙は修正可能因子であり、喫煙をなくすことにより、早剥の発症を予防することが期待される。よって、本研究では、妊娠中の能動喫煙および受動喫煙と早剥との関連を、喫煙本数を加味して検討することを目的とした。

【対象・方法】

全国出生コホート研究である「子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）」に参加した81,974 人の妊婦を対象とした。妊娠中の能動喫煙は、喫煙本数に基づいて分類し（非喫煙者、10 本/日以下、11 本/日以上）、妊娠中の受動喫煙は、1 週間のうちに受動喫煙に曝露された頻度と、受動喫煙に曝露された場合に 1 日のうちに曝露された時間に基づいて分類した（ほとんどないまたは全くない、週1-3 日および/または1 日1 時間未満、週4-7 日および1 日1 時間以上）。既知の早剥のリスク因子で調整し、修正ポアソン回帰モデルを用いてリスク比と集団寄与危険割合（Population attributable fraction : PAF）を算出した。

【結果】

早剥と診断された妊婦は360 人（0.4%）であった。妊娠中の能動喫煙が増えるほど、早剥の発症リスクは増加し（P-value for trend=0.005）、1 日11 本以上喫煙した場合、調整リスク比は2.21（95%CI : 1.21-4.06）であった。非喫煙者および喫煙妊婦では、妊娠中の受動喫煙が「週4-7 日および1 日1 時間以上」の場合、早剥リスクが統計学的に有意に増加し、調整リスク比は2.34（95%CI : 1.29-4.28%）および2.21（95%CI : 1.30-3.76%）であった。

また、妊娠中の能動喫煙による早剥のPAF は2.79%、妊娠中の受動喫煙による早剥のPAF は、非喫煙者で2.96%、喫煙妊婦で3.54%であった。

【結論】

本邦において、妊娠中の能動喫煙および受動喫煙の曝露量が多い場合、早剥のリスクが増加し、妊娠中の能動喫煙と早剥リスクの間には量反応関係があることが示された。また、妊娠中の能動喫煙および受動喫煙は早剥の発症に寄与する可能性が示唆された。妊娠中の禁煙や受動喫煙回避に関する予防的介入や効果的な公衆衛生政策に加え、受動喫煙の曝露を本人の意思に反して生じさせない社会環境への整備が求められる。

OR2-4 妊婦における摂食障害傾向と妊娠中の体重増加に対する気持ちとの関連：

スマートフォンアプリを利用した横断研究

Association between Disordered Eating and Attitudes toward Gestational Weight Gain in Japanese Pregnant Women:

An mHealth App-based Cross-sectional Study

新野一眞^{1,3}、青山友子²、石塚一枝²、森崎菜穂²

1. 国立成育医療研究センター 教育研修センター

2. 国立成育医療研究センター 社会医学研究部

3. 東京大学大学院医学系研究科

【背景・目的】

妊娠中の適切な体重増加は母子の周産期予後に重要だが、それを支える心理的側面、特に妊婦の摂食障害傾向や体重増加に対する気持ちについては未解明な点が多い。日本人妊婦における体重増加を支える生活習慣や心理的因子の関連は十分に検討されておらず、妊娠前の体格による差異も不明である。そこで本研究では、スマートフォンアプリ利用者を対象とした大規模データを用い、妊娠前 Body Mass Index (BMI)毎に妊婦の摂食障害傾向と体重増加への気持ちの関連を横断的に検討した。

【対象・方法】

前向き観察研究のデータを用いて横断解析を行った。対象は、スマートフォンアプリ「ルナルナベビー」を利用する18歳以上、妊娠12～36週の妊婦で、特定の合併症や治療を受けていない者とした。アプリ上のWebアンケートにて、摂食障害傾向を摂食障害診断質問票短縮版(EDE-Q7)で、妊娠中の体重増加に対する気持ちを日本語版 Pregnancy Weight Gain Attitude Scale (J-PWGAS)で評価した。統計解析は対象者を妊娠前BMI(やせ/普通/肥満)で層別化し、EDE-Q7スコアとJ-PWGASスコアの関連を単変量・多変量線形回帰分析で検討した。調整因子は年齢、妊娠合併症の既往歴、出産回数、喫煙状況とした。

【結果】

6172人の妊婦から有効回答を得た。年齢の中央値は31歳、妊娠前BMIの分布はやせ17.7%、普通69.7%、肥満12.6%であった。初妊婦が58%、妊娠合併症の既往歴を有する者は11%、出産経験がある者が33%、喫煙者が9%であった。対象者全体のEDE-Q7スコアの中央値は19.0(四分位範囲13.0-27.0)、J-PWGASスコアは3.1(2.7-3.4)であった。多変量回帰分析の結果、調整後もEDE-Q7スコアが高い(摂食障害傾向が強い)ほど、J-PWGASスコアが有意に低い(体重増加に対して否定的)という関連が全ての妊娠前BMI群で認められた。調整後の回帰係数(95%信頼区間)はやせ群で-0.032(-0.035,-0.029)、普通群で-0.028(-0.029,-0.026)、肥満群で-0.020(-0.023,-0.017)であった。単変量回帰分析の結果も同様であった。

【結論】

本研究から妊娠前BMIによらず、摂食障害傾向が強い妊婦ほど、妊娠中の体重増加に対して否定的な感情を抱きやすいことが明らかになった。この結果は適切な体重増加を支援する上で、従来の身体的指導に加えて妊婦の心理的側面にアプローチすることの重要性を示唆する。今後はBMIといった身体指標のみで判断するのではなく、全ての妊婦を対象に、潜在的な食行動の問題や体重増加への不安に配慮したケアの提供が、母子の心身の健康を守る上で重要と考えられる。

OR2-5 CKD 合併妊娠におけるプレコン介入の DOHaD 的意義

Pregnancy in Women with Chronic Kidney Disease: The Emerging Role of Preconception Care from a DOHaD Perspective

今村雅¹、濱田裕貴²、菅原万紀子²、庄子嘉美²、山口峻史²、森亘平²、泉聖也²、田上和磨²、内堀洪欣²、宮副美奈子²、高橋司²、富田芙弥²、只川真理²、岩間憲之²、齋藤昌利²

東北大学医学部、2.東北大学病院 産科

【背景・目的】

Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) の概念は近年、妊娠成立以前の「プレコンセプション期」からの介入へと拡張されている。特に、母体の基礎疾患が胎児環境のみならず出生後の健康や疾患リスクに影響を及ぼすとされる。近年、生殖補助医療や慢性疾患管理の進歩により、従来は妊娠が困難とされていた高リスク症例においても、妊娠の成立が可能となってきており、プレコンセプションケア (PCC) の重要性が高まりつつある。これをうけ、当院でも 2024 年 2 月より PCC 外来を開設し (2025 年 5 月時点で約 30 名受診)、妊娠前からのリスク評価を開始した。なかでも、慢性腎臓病 (CKD) は、妊娠高血圧症候群 (HDP)、早産、低出生体重などの合併リスクが高く、周産期予後の改善には妊娠前の対応が極めて重要である。本研究では、CKD 合併妊婦を対象に、妊娠成立時の腎機能、妊娠背景、周産期予後を後方視的に検討し、PCC の臨床的意義を、DOHaD の視点から評価することを目的とした。

【対象・方法】

2024 年 2 月の PCC 外来開設以降、当院で周産期管理を行った CKD 合併妊婦を対象に症例集積研究を行った。臨床経過は診療録より抽出し、妊娠成立時の腎機能 (eGFR、尿蛋白/Cr 比)、妊娠方法、管理入院の有無、HDP の有無、分娩転機、分娩週数、新生児予後、PCC 外来受診歴を集計・分析した。

【結果】

2024 年 4 月から 2025 年 5 月の 1 年間に、当院で周産期管理を行った CKD 合併妊婦は 26 例であった。妊娠方法は自然妊娠 19 例、人工授精 1 例、体外受精 6 例であった。人工妊娠中絶は 2 例であった。HDP、早産、重症新生児仮死、死産は各々、7 例、11 例、1 例、1 例であった。妊娠成立時点での CKD GFR 区分 G3 以上 (n=5) と G1,2 (n=21) の 2 群で比較すると、管理入院を要したのは各々 2 例 (40%) と 0 例であり、G3 以上の群で有意に多かった (Fisher 正確検定 $p=0.03$)。また、PCC 外来を受診していたのは各々 1 例ずつであった。

【結論】

生殖医療と慢性疾患管理の進歩により、従来妊娠が困難とされた症例でも妊娠が成立するようになり、妊娠前からのリスク評価と介入の重要性は高まっている。CKD 合併妊娠では、中等度以上の腎機能障害を有する症例でも妊娠が成立し、周産期管理を要する例が一定数確認された。こうした症例に対し、PCC 外来で管理方針や予後の見通しを妊娠計画段階から共有することにより、妊婦自身の理解促進や関係診療科との事前調整が可能となり、予後改善に寄与し得る。胎児期の環境が将来の健康に影響するという DOHaD の観点からも、妊娠前介入の強化は次世代の健康を見据えた医療の質向上につながる。今後は PCC 外来の認知向上とともに、地域医療機関や不妊治療施設との連携深化が求められる。

OR2-6 糖代謝異常母体から出生した児の肥満・耐糖能異常について

Obesity and glucose intolerance in infants born to mothers with abnormal glucose metabolism

川崎麻紀¹、和栗雅子³、長村杏奈⁴、堀川玲子²、内木康博²、三小田亜希子¹、飯村祐子¹、佐藤志織¹、荒田尚子¹

- 1) 国立成育医療研究センター 女性総合診療センター 女性内科
- 2) 国立成育医療研究センター 小児内科系専門診療部 内分泌・代謝科
- 3) 大阪母子医療センター 母性内科
- 4) 昭和医科大学医学部 内科学講座 糖尿病・代謝・内分泌内科部門

【背景・目的】

児の肥満発症には母体肥満と胎内高血糖曝露が関連し、児の2型糖尿病発症には遺伝的素因のみならず、子宮内高血糖曝露が関連しているとされている。また胎内高血糖曝露とLGAは独立して小児期肥満のリスクになるとされている。本邦における報告は数少ない。母体糖代謝異常の妊婦から生まれた児における糖・代謝指標を検討すること。

【対象・方法】

対象は、成育医療研究センター、大阪母子医療センター、昭和大学にて出産した妊娠時の糖代謝異常合併女性(妊娠糖尿病、糖尿病合併妊娠)の児401人。方法は、検診の案内を行い、5歳前後(3-5歳)、9歳前後(7-15歳)で検診を施行し、体格測定(身長、体重、肥満度、腹囲、血圧)と採血(WBC,PG、HbA1c、GA,LDL-C,HDL-C,IGF-1,インスリン)を施行した。

【結果】

1型糖尿病の児 21人(<7歳 3人、 ≥ 7 歳 18人)、2型糖尿病の児 16人(<7歳 5人、 ≥ 7 歳 11人)、妊娠糖尿病の児 114人(<7歳 43人、 ≥ 7 歳 71人)の健診結果が得られた。

母体妊娠糖尿病の児では、 ≥ 7 歳で肥満(肥満度 $\geq 20\%$ 6人(8.6%)、BMI ≥ 95 4人(5.8%))、腹囲 ≥ 75 cm 8人(11.4%)を認めた。児のBMI SDSは母体血糖値を調節後も母体妊娠前BMIと関連していた。11歳で1人糖尿病を発症した(FPG 128 mg/dl、HbA1c 6.5%)。

母体1型糖尿病の児では、 ≥ 7 歳で肥満(肥満度 $\geq 20\%$ 2人(11.8%)、BMI ≥ 95 1人(5.9%))、腹囲 ≥ 75 cm 3人(16.7%)を認めた。児のBMI SDS値は、母体妊娠前BMIとおよび児の出生体重と相関を認めた。8歳で1人糖尿病型を発症した。児のHbA1c値は、母体血糖値(HbA1c第1三半期、全体)と相関を認めた。

母胎2型糖尿病の児では肥満(肥満度 $\geq 20\%$ 2人(18.2%)、BMI ≥ 95 1人(9.1%))、腹囲 ≥ 75 cm 2人(18.2%)を認めた。

【結論】

母体糖代謝異常の児においては、9歳(前思春期)において、すでに腹囲の増大や肥満、糖代謝異常が現れていた。

OR2-7 出生コホートからみた妊婦自身の出生体重と児の先天性疾患～DOHaD の世代間影響～

Association between Maternal Birth Weight and Prevalence of Congenital Malformations in Offspring: The Japanese Environment and Children's Study

濱田裕貴¹、岩間憲之^{1,2}、富田芙弥¹、田上和磨¹、熊谷奈津美¹、工藤理永¹、内堀洪欣¹、泉聖也¹、渡邊善¹、石黒真美²、小原拓²、龍田希^{2,3}、目時弘仁^{2,4}、大田千晴^{1,3}、栗山進一^{1,2,5}、有馬隆博¹、八重樫伸生¹、齋藤昌利¹

1. 東北大学大学院医学系研究科、2. 東北大学東北メディカル・メガバンク機構、3. 環境遺伝医学総合研究センター、4. 東北医科薬科大学医学部、5. 東北大学災害科学国際研究所

【背景・目的】

胎児期の環境が将来の健康・疾患リスクに影響を与えるとする DOHaD (Developmental Origins of Health and Disease) 学説は、近年「母体自身の出生背景が次世代に与える影響」へと拡張されている。とりわけ、妊婦自身の出生体重 (maternal birth weight: MBW) は、その人自身が胎児であった期間の環境曝露を反映するだけでなく、その後の心血管疾患や糖尿病、妊娠合併症や児の発育不全とも関連することが報告されており、MBW は「次世代胎児環境の記憶媒体」としての役割を担う可能性がある。本研究では、MBW と児の先天異常との関連を、国内最大規模の出生コホートを用いて検討した。

【対象・方法】

全国出生コホート研究である「子どもの健康と環境に関する全国調査 (エコチル調査)」全登録者 103,060 妊娠例のうち、適格基準を満たす 78,366 組の母子を対象とした。曝露である MBW を <2500g、2500–2999g、3000–3499g (基準群)、3500–3999g、≥4000g の 5 群に分類した。主要アウトカムは、出生後 2 年間に診断された先天性疾患 (心疾患、先天性腎尿路異常、血管腫、鼠径ヘルニアなど) とし、多変量ロジスティック回帰分析にて関連を検討した。

【結果】

MBW < 2500g 群では、児の先天性心疾患 (aOR 1.388, 95%CI: 1.075–1.792)、血管腫 (aOR 1.491, 1.079–2.059)、鼠径ヘルニア (aOR 1.746, 1.189–2.565) のリスクが有意に上昇した。特に男児において、尿道下裂 (aOR 1.804, 1.130–2.881) や生殖器異常 (aOR 1.648, 1.130–2.405) との関連が認められ、性差を伴う DOHaD 的影響も示唆された。一方、MBW ≥ 4000g 群では、先天性腎尿路異常 (aOR 2.194, 1.261–3.819) および不整脈 (aOR 1.775, 1.157–2.725) との関連が認められ、高 MBW もまた独自のリスク因子である可能性が示された。

【結論】

本研究は、日本人の大規模データを用いて、母親の出生体重が次世代の先天性疾患リスクと関連することを報告した初の研究である。胎児期環境の記憶が妊婦自身の生殖器に刻まれ、次世代の発生異常リスクとして顕在化する「エピジェネティックな連鎖」は、まさに DOHaD の本質を体現する現象である。先天異常の予防と介入の鍵は「母体の過去」にも潜んでおり、真の先制医療の実現には、世代を超えた健康リスクの理解と介入が不可欠である。本知見は、妊娠前評価やリスク層別化への応用可能性を有し、「プレコンセプション DOHaD」の実装へ向けた科学的基盤を提供するものである。

OR2-8 DOHaD の認知度および理解度の現状と関連する要因

Analysis of the current state of awareness and understanding of DOHaD and related factors

久保佳範¹、佐々木航²、佐藤いずみ³、小原拓⁴、鈴木礼子⁵、東條真希⁶、平野あずさ⁷、荒田尚子⁸

1. 滋賀医科大学医学部医学科、2. 奈良先端科学技術大学院大学先端科学技術研究科、3. 東京医療保健大学大学院看護研究科、4. 東北大学東北メディカル・メガバンク機構、5. 日本女子大学食科学部栄養学科、6. 北海道大学環境健康科学研究教育センター、7. 総合母子保健センター愛育病院、8. 独立研究開発法人国立成育医療研究センター

【背景・目的】膨大な疫学研究によって、developmental origins of health and disease (DOHaD) の概念に関する科学的根拠が蓄積されており、これらの知見を活用した介入プログラムによって、将来の非感染性疾患などのリスクを低減できる可能性がある。このような介入プログラムを開発するにあたり、まずは現状を理解する必要がある。本研究では、介入プログラムの開発に資する情報を得るために、潜在的な介入候補となる日本人男女を対象に DOHaD の認知度および理解度の現状と関連する要因を調査した。

【対象・方法】16 歳から 49 歳の日本人男女 1050 名（年齢階級、男女が均等）を対象に Web ベースの質問票調査を行った横断研究である。質問票には「DOHaD」、「人生最初の 1000 日」の認知度に関する質問と Oyamada らが開発した DOHaD の理解度に関する質問（M Oyamada et al, J Dev Orig Health Dis. 2018;9:253-259.）、DOHaD の概念に対する意見や感想（自由記述）、および対象者特性の質問が含まれていた。DOHaD の理解度（DOHaD の概念に対して「強くそう思う」から「全くそう思わない」の 5 段階のリッカート尺度で回答）は、群間比較を行うために 1 から -1 にスコア化した。自由記述はテキスト解析を実施して感情（肯定的・否定的）の評価や潜在的トピックの抽出を行い、対象者の属性（年齢・性）要因を検討した。

【結果】「DOHaD」および「人生最初の 1000 日」の認知度は「意味を含めて知っている」と回答した者の割合はそれぞれ 1.7%と 2.8%であり、同様に「聞いたことがあるがよく知らない」はそれぞれ 5.9%、7.3%であった。DOHaD の理解度をスコア化して比較すると、男性の児に及ぼす影響に関する項目の理解度が女性の場合と比較して低く、アウトカムとなる児の健康への影響に対する理解度は、「妊娠中の胎児の健康」>「2 歳までの子供の健康」>「小児期全体にわたる健康」>「成人期全体にわたる健康」の順で低くなっていった。多変量解析の結果、DOHaD の理解度は育児を希望している、喫煙習慣が無い、大学卒、経済的ゆとりがある者、女性は DOHaD 理解度スコアと関連を示した。テキスト解析では、肯定的な用語の頻度の方が否定的な用語よりも多く検出され、若年層ほど肯定的であった。また、感情表現パターンでは重要性認識（14.7%）、驚き・新発見（12.9%）、行動変容（11.5%）、理解・納得（6.6%）、懸念・不安（4.2%）、懐疑的・疑問（2.4%）が示された。特に懸念・不安（否定的な感情）は男性 1.1%、女性 7.2%と大きな性差が示された。さらに Latent Dirichlet Allocation 分析（潜在的なトピックの発見）を行うと女性は妊娠・出産への関心が高く、男性は父親の役割への言及が多いという性差が示された。

【結論】DOHaD の概念の認知度は 10%程度であったが、2015 年の先行研究の結果（ほぼ 0%）と比較すると、認知度が増加している。DOHaD の理解度や意見・感想を分析すると、概ね肯定的ととらえられていた。育児希望する者、大学卒、経済的ゆとりがある者、女性、若年層には教育効果が期待できると考えられる。一方で「懸念・不安」の感情表現パターンや関心のトピックには明確な性差があり、性別に応じたアプローチの必要性が示唆された。DOHaD における父親の影響や、児の成人期への影響に関しての理解度がより低い傾向は、DOHaD の用語自体の認知度だけでなく、意味も含めて情報発信していく必要がある。

OR2-9 東北大学病院におけるプレコンセプションケア外来の現状と地域連携の課題
Current Status Analysis of Preconception Care Outpatient Clinic in Department of
Obstetrics at Tohoku University Hospital and Challenges in Regional Healthcare
Collaboration

森亘平¹、濱田裕貴¹、菅原万紀子¹、鈴木優希¹、庄子嘉美¹、山口峻史¹、田上和磨¹、
宮副美奈子¹、高橋司¹、富田芙弥¹、岩間憲之¹、齋藤昌利¹

1. 東北大学病院産科

【背景・目的】

児の肥満発症には母体肥満と胎内高血糖曝露が関連し、児の2型糖尿病発症には遺伝的素因のみならず、子宮内高血糖曝露が関連しているとされている。また胎内高血糖曝露とLGAは独立して小児期肥満のリスクになるとされている。本邦における報告は数少ない。母体糖代謝異常の妊婦から生まれた児における糖・代謝指標を検討すること。

【対象・方法】

対象は、成育医療研究センター、大阪母子医療センター、昭和大学にて出産した妊娠時の糖代謝異常合併女性(妊娠糖尿病、糖尿病合併妊娠)の児401人。方法は、検診の案内を行い、5歳前後(3-5歳)、9歳前後(7-15歳)で検診を施行し、体格測定(身長、体重、肥満度、腹囲、血圧)と採血(WBC,PG、HbA1c、GA,LDL-C,HDL-C,IGF-1,インスリン)を施行した。

【結果】

1型糖尿病の児 21人(<7歳 3人、 ≥ 7 歳 18人)、2型糖尿病の児 16人(<7歳 5人、 ≥ 7 歳 11人)、妊娠糖尿病の児 114人(<7歳 43人、 ≥ 7 歳 71人)の健診結果が得られた。

母体妊娠糖尿病の児では、 ≥ 7 歳で肥満(肥満度 $\geq 20\%$ 6人(8.6%)、BMI ≥ 95 4人(5.8%))、腹囲 $\geq 75\text{cm}$ 8人(11.4%)を認めた。児のBMI SDSは母体血糖値を調節後も母体妊娠前BMIと関連していた。11歳で1人糖尿病を発症した(FPG 128 mg/dl、HbA1c 6.5%)。

母体1型糖尿病の児では、 ≥ 7 歳で肥満(肥満度 $\geq 20\%$ 2人(11.8%)、BMI ≥ 95 1人(5.9%))、腹囲 $\geq 75\text{cm}$ 3人(16.7%)を認めた。児のBMI SDS値は、母体妊娠前BMIとおよび児の出生体重と相関を認めた。8歳で1人糖尿病型を発症した。児のHbA1c値は、母体血糖値(HbA1c第1三半期、全体)と相関を認めた。

母胎2型糖尿病の児では肥満(肥満度 $\geq 20\%$ 2人(18.2%)、BMI ≥ 95 1人(9.1%))、腹囲 $\geq 75\text{cm}$ 2人(18.2%)を認めた。

【結論】

母体糖代謝異常の児においては、9歳(前思春期)において、すでに腹囲の増大や肥満、糖代謝異常が現れていた。

P-1 妊娠期ケトン体投与による仔の腸内細菌叢変化を介した糖・脂質代謝改善

Maternal ketone body administration improves glucose and lipid metabolism via altered gut microbiota in the offspring

垂井朝姫¹、平林ゆうき¹、武田周¹、町田亘¹、板倉さくら²、村瀬冬夏¹、山口皓平¹、江頭祐嘉合^{1,3}、平井静^{1,3}

1. 千葉大学 大学院園芸学研究科 応用生命化学領域、2. 千葉大学 園芸学部 応用生命化学科、
3. 千葉大学 大学院園芸学研究院 食と緑の健康創成学講座

【背景・目的】

近年、メタボリックシンドロームの有病率が増加しているが、その背景として DOHaD との関連が示唆されている。実際に、低出生体重児は将来的に糖尿病を発症しやすくなることが報告されている。ケトン体とは飢餓や絶食時に肝臓で産生される代替エネルギー源であるが、外因性のケトン体は腸内細菌叢にも影響を与えることが知られている。第 12 回本大会において我々は、妊娠期にケトン体の一種である β ヒドロキシ酪酸 (β HB) を投与することで、出生後の仔マウスではインスリン抵抗性の改善や脂肪肝の抑制など、糖・脂質代謝の改善が認められることを報告した。

そこで本研究では、糖・脂質代謝改善の分子メカニズムを検討するとともに、このような代謝変化が腸内細菌叢変化によって誘発された可能性を検討するため、仔マウスの離乳直後の糞便を用いて、腸内細菌叢解析を行った。

【対象・方法】

C57BL/6J 雌マウスを 3 群に分け、妊娠 10.5 日目から出産前日まで、水 (Control 群)、低用量 (150 mg/mouse/day) (Low 群)、または高用量 (300 mg/mouse/day) (High 群) の β HB を投与した。出生後の仔マウスは 3 週齢で離乳とし、5 週齢から 15 週間は 60kcal%高脂肪食負荷を行い、解剖に供した。解剖で採取した肝臓および白色脂肪組織を用いて糖・脂質代謝関連遺伝子発現を解析するとともに、仔マウスの離乳直後の糞便を用いて 16SrRNA シーケンスおよび Qiime2 を用いた腸内細菌叢解析を行った。

【結果】

Control 群と比較して High 群では、肝臓において細胞内への脂肪酸輸送に関連する遺伝子発現の低下が認められた。また、白色脂肪組織においては炎症関連遺伝子発現の低下が認められた。

腸内細菌叢解析の結果、妊娠期 β HB 投与群の腸内細菌叢は、Control 群とは異なるクラスターを形成しており、High 群では糖・脂質代謝の改善に関与することが報告されている *Akkermansia* 属細菌の増加などの変化が認められた。

【結論】

妊娠期ケトン体投与は発達初期における *Akkemansia* の増加をはじめとした腸内細菌叢変化を介して次世代の糖・脂質代謝異常を改善することが示唆された。

細沼 雅弘^{1,2}、中野 僚太²、磯部 晃^{1,2}、山崎 喜貴^{2,3}、阿部 頌平^{1,2}、上條 翔太郎²、楠山 譲二⁵、秋山 雅博⁶、井上 永介⁷、百 賢二⁸、小口 達敬^{1,2}

1.昭和医科大学大学院 医学研究科 医科薬理学分野 2.昭和医科大学 薬理科学研究センター 3.昭和医科大学大学院 薬学研究科 生理学分野 4.昭和医科大学大学院 薬学研究科 毒物学分野 5.昭和医科大学大学院 医学研究科 生体制御学分野 6.東京科学大学大学院 医歯学総合研究科 生体情報継承学分野 7.昭和医科大学 臨床薬理研究所 臨床免疫腫瘍学部門 8.昭和医科大学統括研究推進センター 9.昭和医科大学 統括薬剤部/薬学部病院薬剤学講座

【背景・目的】全国規模のコホート研究において、妊娠中の母親が関節リウマチ（RA）を有する場合、児の精神障害リスクが増加することが報告されている。さらに、我々は日本の大規模レセプトデータベース（JMDC）を用いて RA 合併妊娠における薬剤処方傾向を解析した結果、活動性 RA を有する妊婦から出生した児では、非活動性 RA の場合と比べて精神障害のリスクが高いことを明らかにした。本研究では、母体 RA の活動性が胎児神経発達に及ぼす影響を明らかにすることを目的に、RA モデルマウスを用いた検討を行った。

【対象・方法】メスの SKG/Jcl マウスにマンナンを投与し RA 様疾患を誘導、関節炎の発症を確認後、未処置のオスと交配させて F1 世代を得た。生後 6 週時点で F1 マウスに対し、自発運動試験および高架式十字迷路試験を実施し、多動性および不安様行動を評価した。従来の母体免疫活性化モデル（Maternal Immune Activation : MIA）との比較を目的として、E12.5 に Balb/c マウスへ Poly(I:C) を腹腔内投与し、MIA モデルを作成した。E13.5 において RA 合併妊娠モデルおよび MIA モデルから母体血清を採取し、サイトカインプロファイルを用いて比較検討した。さらに、妊娠 13.5 日目の胎盤および F1 マウス的大脑皮質について、それぞれ single cell RNA-sequence (scRNA-seq) および bulk RNA-seq を用いて遺伝子発現解析を行った。

【結果】RA 合併妊娠マウスから出生した F1 マウスでは、多動性スコアが有意に高く、不安様行動スコアは有意に低下していた。これらの行動変化は、大腦皮質における興奮性・抑制性神経活動のバランス変化に関連する転写プロファイルの変化を伴っていた。一方、正向反射試験およびワイヤーハング試験では、RA 合併群においてコントロール群と比べて一貫した運動機能の低下は認められなかった。母体血のサイトカインアレイでは、RA 合併妊娠モデルにおいて、MIA モデルで上昇が確認された神経炎症カスケード誘導性サイトカイン（IL-6、IL-17A）の上昇は認められなかった。胎盤 scRNA-seq の結果、RA は胎盤の構成細胞割合に顕著な変化を与えなかった。胎児脳への移行性を考慮し、胎児由来の内皮細胞に着目した。RA 合併妊娠モデルの胎盤において発現が上昇していた遺伝子群の中から、「extracellular space (GO:0005615)」に分類される分泌関連遺伝子を抽出・解析した結果、神経発達障害の誘導に関与する可能性のある分泌タンパク質をコードする候補遺伝子を同定した。

【結論】RA 合併妊娠モデルは、従来の MIA モデルとは異なる機序で胎児神経発達に影響し、児の行動異常を誘導する可能性が示された。現在、同モデルで同定された胎盤由来の分泌タンパクについて RA 患者の出産時臍帯血での発現を検証しており、胎盤を介した神経発達障害の新たな病態メカニズムの解明を進めている。

P-3 母ラットの栄養状態が仔の視床下部一次繊毛に与える影響

Effects of maternal nutritional status on hypothalamic primary cilia in rat pups

北川悠梨¹、中村和弘¹

¹名古屋大学大学院医学系研究科統合生理学分野

【背景・目的】

視床下部の室傍核と背内側部の特定の神経細胞群の一次繊毛（各細胞体が1本ずつ持つ毛状の突起構造）には飽食シグナルの受容を担うメラノコルチン4型受容体（MC4R）が局在しており、このMC4Rが局在する一次繊毛の長さが短くなると、食欲の増進や代謝量の低下が起こり体重が増加する。本研究では、妊娠・授乳期間中の母親の栄養状態が、離乳時期における個体のMC4R局在一次繊毛の長さに与える影響を調べた。

【対象・方法】

妊娠14日目から出産後19日目までのWister ST雌ラットに摂餌量の制限もしくは高脂肪食の給餌を行い、産仔の離乳時期におけるMC4R局在一次繊毛長および体重・体脂肪率・血漿中レプチン濃度等の代謝表現型の解析を行った。

【結果】

摂餌量を制限された母ラットの仔において、体重・体脂肪率・血漿中レプチン濃度の減少とともに、MC4R局在一次繊毛の伸長が見られた。高脂肪食を給餌された母ラットの仔においては、対照群と比較して体重・体脂肪率・血漿中レプチン濃度は増加した一方で、一次繊毛の長さには違いが見られなかった。

【結論】

胎児期・新生児期の栄養環境がMC4R局在一次繊毛の長さを変化させることで、食欲・代謝を制御する神経回路の個体差に影響し、生涯の太りやすさに影響する可能性が示唆された。今後、離乳時期のMC4R局在一次繊毛の長さの違いがどの程度持続し、大人になった後の代謝表現型にどのように影響するのか、また母親の栄養状態からどのようなシグナルを介して仔のMC4R局在一次繊毛の長さが変化するのか、より詳細な解析を進める。

P-4 妊娠期に無機ヒ素曝露を受けた仔世代マウスの経時的な腸内細菌叢解析による後発的肝腫瘍増加メカニズムとその影響予測に向けた検討

Investigation of the mechanisms and prediction of late-onset liver tumor increase in the gestationally arsenic exposed F1 mice through time-course gut microbiota analysis

鈴木武博¹、岡村和幸¹、野原恵子¹

1. 国立環境研究所 環境リスク・健康領域

【背景・目的】

有害物質の影響を受けやすい妊娠期や乳幼児期における環境化学物質曝露は、様々な後発的影響を誘導することが懸念されている。我々は、成長後に肝腫瘍が自然発症しやすい C3H マウスの妊娠期に環境化学物質であるヒ素を曝露すると、産まれた仔の 74 週齢のオスで肝腫瘍が高率に発症するという実験系を用いて後発影響メカニズム研究を進めている。肝腫瘍発症に腸内細菌叢の組成異常が関与することが報告されている。そこで本研究では、経時的な腸内細菌叢解析から、妊娠期にヒ素曝露を受けた仔世代において後発的肝腫瘍増加に関連するメカニズムを検討した。さらに、得られたデータを用いて後発的な肝腫瘍増加を予測する方法についても検討した。

【対象・方法】

C3H マウスの妊娠 8~18 日に 85 ppm の NaAsO₂ を自由飲水させ、産まれたオスの仔を個体識別した。経時的に糞便採取をおこない、74 週齢で解剖した。肝腫瘍の有無を確認後、対照群とヒ素群の肝腫瘍がある個体を、対照群 Control_Tumor とヒ素群 As_Tumor とし、経時的に採取した糞便の 16S rRNA 腸内細菌叢解析と変化した細菌に関連する生化学的分析をおこなった。また、機械学習プログラムを使用し後発影響予測を試みた。

【結果】

糞便による腸内細菌叢解析の結果、肝腫瘍が発症していないと考えられる週齢から、As_Tumor 群で腸の炎症に関連する細菌が増加した。腸の炎症は、肝腫瘍発症を誘導する腸管バリア機能の低下と関連があるため、As_Tumor 群の 74 週齢の腸及び血漿において生化学分析をおこなった。その結果、腸における炎症性サイトカインの増加及びタイトジャンクション関連遺伝子の低下、また血漿における抗炎症性サイトカインの低下がみられた。以上の結果から、As_Tumor 群での肝腫瘍増加には、腸内細菌叢の変化、及び腸管バリア機能の低下と慢性炎症の誘導が関与する可能性が示唆された。

現在、経時的に解析した腸内細菌叢データを教師データとして用いた機械学習のプログラム作成、精度確認をすすめている。

【結論】

マウスを個体識別し経時的にサンプルを採取及び解析する方法を用いて、妊娠期ヒ素曝露による仔世代の後発的な肝腫瘍発症率の増加には、腸内細菌叢の変化、及び腸管バリア機能の低下と慢性炎症の誘導が関与するというメカニズムを明らかにした。また、経時的データを用いた機械学習による影響予測は、先制医療の発展に一部寄与すると考えられる。

P-5 父親のメチルフェニデート曝露は子と孫世代の行動異常や脳内遺伝子発現変化を誘導する

Effects of paternal methylphenidate administration on behavior and brain gene expression in children and grandchildren generations.

中野 僚太¹⁾、池田 莉子²⁾、山崎 喜貴³⁾、青木 咲子⁴⁾、森中 遥香⁴⁾、阿部 頌平⁵⁾、磯部 晃⁵⁾、細沼 雅弘⁵⁾、上條 翔太郎¹⁾、光本 明日香³⁾、沼澤 聡³⁾

昭和医科大学 大学院 薬学研究科 生理学分野

昭和医科大学 薬学部

昭和医科大学 大学院 薬学研究科 毒物学分野

昭和医科大学 薬学部 病院薬剤学講座

昭和医科大学 大学院 医学研究科 医科薬理学分野

【背景・目的】

注意欠陥/多動性障害（ADHD）は、小児期に発症し、成人期まで持続する代表的な神経発達障害である。ADHD 治療薬の処方量は増加傾向であるが、ADHD の第一選択薬であるメチルフェニデート（MPH）の世代を超えた影響については不明な点が多い。近年、父親の受胎前の環境が子孫の健康および疾患リスクに影響を及ぼすことが示されている。そこで本研究では、父親マウスに対する MPH 投与が子孫の行動および脳内遺伝子発現に与える影響をマウスモデルを用いて検討した。

【対象・方法】

6 週齢の雄 ICR マウスに MPH(15mg/kg)または生理食塩水を 21 日間連続皮下投与し、薬物無処置の雌マウスと交配させて F1 世代を作製した。9 週齢で F1 雄を薬物無処置雌マウスと交配し、F2 世代を作製した。6 週齢で、F1、F2 世代ともに自発運動試験と高架式十字迷路試験を行い、多動性と不安様行動を評価した。さらに、F1 および F2 マウスの線条体から total RNA を抽出し、bulk RNA-seq およびエンリッチメント解析を行った。

【結果】

F1、F2 世代ともに、自発運動試験における総移動距離は MPH 群と対照群で有意な差は認められなかった。一方、高架式十字迷路試験では、MPH 群では対照群に比べオープンアームへの進入率が有意に増加し、不安様行動の低下が認められた。エンリッチメント解析の結果、F1、F2 世代ともに神経伝達に関与するエキソサイトーシス関連遺伝子の濃縮が認められた。

【結論】

これらの知見は、雄マウスへの MPH 投与が F1、F2 世代の神経機能に影響を与えることにより成長後の行動異常を誘導する可能性を示唆している。

P-6 メタボロミクスを用いた妊娠期ビタミン D 欠乏における次世代影響の解析
Metabolomics-Based Investigation of the Effects of Maternal Vitamin D Deficiency During
Pregnancy in Offspring

磯貝美結¹、井本菜水¹、岡田真綾¹、石川哲也¹、林由美¹

1. 名古屋大学大学院医学系研究科

【背景・目的】

ビタミン D は体内の様々な細胞で遺伝子発現の調節に関わっている重要な栄養素であるが、食生活の変化や過度な紫外線対策などによって日本人の約 98%で不足状態であると報告されている。特に、妊娠期における欠乏は母親のみならず胎児にも影響を及ぼすことが懸念されているが、その影響やメカニズムについては不明な点が多い。そこで本研究では、代謝物を網羅的に解析するメタボロミクスを行うことで、妊娠期における母親のビタミン D 欠乏が次世代に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。

【対象・方法】

妊娠期にビタミン D 欠乏食（ビタミン D3=25IU/kg）を与えることで、妊娠期ビタミン D 欠乏モデルマウスを作成した。対照群には対照食（ビタミン D3=1000IU/kg）を与え、出産後は両群ともに対照食を与えた。仔マウスは 3 週齢で離乳させ、10 週齢で経口糖負荷試験を実施後、12 週齢で解剖して肝臓を採取した。採取した肝臓を用いてメタボロミクスを行った。代謝物は GC-MS/MS を用いて測定後、解析ソフト GCMSsolution を用いて定量し、MetaboAnalyst 6.0 にて解析を行った。

【結果】

10 週齢で OGTT を行った結果、雌の欠乏群においてグルコース投与 30 分後に血糖値の急激かつ一過性の上昇（グルコーススパイク）を認めた。そのため、メタボロミクスは、雌のみを対象とした。GC-MS/MS で測定した結果、138 成分が検出され、部分的最小二乗判別分析（PLS-DA）の結果、欠乏群と対照群は 2 つのクラスタに分けられた。また、代謝物の変動を比較(DEG 解析)し、その変動比とその統計的有意性をプロットしたところ、欠乏群では、必須アミノ酸などを含む複数の成分が有意に変動していた。

【結論】

妊娠期ビタミン D 欠乏は、次世代の耐糖能に影響を及ぼす可能性が示唆された。また、メタボローム解析の結果、複数の代謝物が有意に変動していることから、糖代謝やその他の代謝系にも影響を及ぼしている可能性が考えられる。今後は、エンリッチメント解析やパスウェイ解析などのより詳細な解析を行い、具体的にどの代謝系に影響を及ぼすのかやそのメカニズムを明らかにしていく。

P-7 東北メディカル・メガバンク計画三世代コホート調査の進捗と疾患リスク予測補助ツールの開発

Progress of the Tohoku Medical Megabank Project Birth and Three-Generation Cohort Study and development of disease risk prediction support tools

石黒真美¹、篠田元気¹、野田あおい¹、中村賢治²、松原妙華³、大瀬戸恒志¹、岩間憲之¹、大類真嗣¹、村上慶子^{1,3}、栗山進一¹、小原拓¹

1. 東北大学、2. 群馬大学、3. 東京大学

【背景・目的】

東北メディカル・メガバンク計画三世代コホート調査は、2013 年から開始した出生ゲノムコホート研究であり、現在も追跡調査を実施中である。また、三世代コホート調査から得られた結果を基に疾患リスク予測補助ツールも開発している。本発表では三世代コホート調査の進捗及び疾患リスク予測補助ツールについて報告する。

【対象・方法】

三世代コホート調査は、2013-2017 年（第一期）に妊婦（母）、児、児の同胞、父、祖父母、親族をリクルートした。そのうえで、調査票調査、生体試料採取、生理学的検査、産科カルテ情報の転記等を行った。2017-2021 年（第二期）と 2021-2025 年（第三期）にも、生体試料採取と生理学的検査を伴う詳細調査等を地域支援センター等を介して実施している。また、自治体や医療機関、教育委員会、学校にも協力いただき、調査票調査、疾患発症調査（循環器疾患、先天異常、川崎病、がん、難病・小児慢性特定疾病）、乳幼児健診・学校健診・母子健康手帳情報の収集を行っている。2021 年からは、アプリケーション「マイ ToMMo」によって参加者に電子的な結果回付やデータ閲覧サービスを導入し、参加者からのデータ収集も実施している。得られたデータに基づいて、妊娠高血圧腎症、在胎不当過少（SGA）、小児過体重の予測モデル構築およびリスク予測補助ツール作成を進めた。

【結果】

2017 年までのリクルート期間中に、合計 73,529 人がリクルートされた。産科カルテ・乳幼児健診情報はそれぞれ 22,493 件・17,784 件収集完了済みである。母子健康手帳情報は対面・郵送・マイ ToMMo 経由で 33,680 件、学校健診情報は教育委員会・中学校・マイ ToMMo 経由でのべ 2,623 件収集済みであり、現在も収集中である。第三期の詳細調査には、これまでに 20 歳以上の参加者のうち 14,442 人、20 歳未満の参加者のうち 11,762 人に協力いただいている。妊娠高血圧腎症の予測補助ツールは調査票やカルテ、遺伝情報を加えて改良を重ねている。SGA は調査票やカルテ情報から予測モデルを作成して予測補助ツールを開発した。小児過体重は調査票、母子健康手帳、乳幼児健診、学校健診情報を基に、14 歳までの過体重の予測を補助するツールを開発した。

【結論】

東北メディカル・メガバンク計画三世代コホート調査を着実に進めた。今後、成果創出・還元をより一層推進するとともに、疾患リスク予測補助ツールの改良を進め、社会実装を実現したい。

P-8 看護学系女子大学生の栄養摂取と精神的健康：DOHaD の視点に基づく早期生活支援の重要性

Nutritional Intake and Mental Health among Female Nursing Students: The Need for Early Life Support from a DOHaD Perspective

池藤亜実^{1,2}、坂本真優²、久保佳範²、宇田川潤²、河村奈美子²

1. 滋賀県立精神医療センター、2. 滋賀医科大学

【背景・目的】

妊娠可能年齢の女性が妊娠前から健康的な食事や精神状態を維持することは、次世代の児の健康に繋がると考えられる。特に実習や演習の多い看護学専攻の学生は生活が乱れやすく、食生活や精神的健康に影響が生じることが懸念される。しかし看護学科の学年と大学生の食生活及び精神的健康との関連を調査した報告が少ない。そこで本研究では、看護学系女子大学生の学年別の栄養摂取状況と精神的健康の関係を調査することを目的とした。

【対象・方法】

1)対象： 看護学を専攻する大学1年生(60名)及び4年生(55名)が本研究に参加した。学年を1年と4年に分けた理由として1年生は入学以降生活の変化とそれに伴う食習慣の変化の可能性が高く、4年生は複数の実習やテスト等があり、生活状況に差が生じていると考えたからである。

2)研究デザイン： 自記式質問票調査による横断研究である。

調査表には、精神的健康を Patients Health Questionnaire-9(PHQ-9)及び Patients Health Questionnaire-15(PHQ-15)、食事摂取量は簡易型自記式食事歴法質問票 (BDHQ)、食知識を中学技術・家庭科の教科書による食知識(15項目)を含め構成した。食事調査において過少申告が疑われる者4名を除外し、食品群及び栄養素摂取量は密度法によりエネルギー調整を行った。調査は滋賀医科大学研究倫理委員会の承認(RRB24-023)を得て後実施した。

【結果】

質問票調査の有効回答は、1年生44名(回収率73.3%)、4年生51名(回収率94.4%)であった。居住形態(一人暮らし;20名と実家暮らし;75名)で層別化したところ、一人暮らしの群は、実家暮らしの群と比較して、食品群摂取量では、野菜類、肉類、魚等、煮物や炒め物で有意に低値を示し、アルコール類では、有意に高値を示した。栄養素摂取量では、一人暮らしの群は、実家暮らしの群と比較して、たんぱく質や脂質、多価飽和脂肪酸、1価不飽和脂肪酸、飽和脂肪酸、ビタミン13種類で有意($p<0.05$)に低値を示した。学年による食品群摂取量の違いを解析したところ、1年生は4年生と比較して、ツナ缶、納豆、ラーメン、コーヒー、日本酒、焼肉等の9項目で、有意に低値を示した。栄養素においては、1年生は4年生と比較して、脂質、動物性脂質、ナトリウム、レチノール、飽和脂肪酸、一価不飽和脂肪酸等の18項目で有意に低値を示した。1年生では一人暮らしの方が実家暮らしよりも PHQ9 において得点高値($p=0.047$)を示した。過去半年以内の「生活の変化」の経験者は PHQ9 及び PHQ15 において有意に高値($p<0.00$, $p<0.00$)を示した。

【結論】

大学進学に伴う一人暮らしの開始は、生活の変化として実家暮らしよりも精神的健康に影響を及ぼしたと推測される。また、大学生の食生活として、4年生と比較し1年生の方が生活の変化の経験が多く、摂取品目や栄養素に差が生じたと考えられた。4年生の栄養に関する知識の高さの影響も考えられるが、より大学生低学年の一人暮らし学生の栄養に関する支援の必要性が考えられる。

P-9 出生体重が軽いと肥満のダイエット後にリバウンドしやすい
Light birthweight is associated with weight regain after dieting
for obesity/over weight.

辻 雅弘¹、大江温子¹、田中美賀子¹、小谷清子¹、佐木崎真衣¹、山蔭 一²、浅原哲子^{2,3}

1. 京都女子大学食物栄養学科、2. 国立病院機構京都医療センター内分泌代謝高血圧研究部、3. 国立研究開発法人国立長寿医療研究センター代謝内科

【背景・目的】 低体重で出生すると、成人期に肥満やメタボリック症候群をきたし易いことが知られている。肥満症は全世界で増加しており、肥満症の大部分の人は減量を目指している。減量に成功しても、多くの人が体重の増加（リバウンド）を来することが知られてが、どのような人がリバウンドし易いのかは明らかではない。そこで、本研究では、肥満外来を受診した成人を対象とした前向きコホート研究のデータを利用し、リバウンドと関連する因子（リバウンドを予測する因子）を明らかにすることを目的として解析を行った。

【対象・方法】 「Japan Obesity & Metabolic Syndrome Study (JOMS)：メタボリックシンドロームを含む肥満症例の減量治療に関する観察研究」の参加者を対象とした。被験者の選択基準は、国立病院機構京都医療センターなど6箇所の医療機関の肥満外来を受診したBMI（Body Mass Index）25kg/m²以上の20歳から79歳までの男女で、除外基準は、重度の肝機能障害ないしは腎機能障害を有する人、とした。初診時に出生体重や食習慣の聞き取り、身体計測や血液・尿検査などを行い、3ヶ月後、6ヶ月後にも測定と検査を行った。肥満治療は日本肥満学会の肥満症治療指針に基づいて、肥満症治療食と運動療法を行った。3ヶ月後に当初の体重の3%以上の減量を達成できた人を選定し、次の3ヶ月間で体重が増加した人をリバウンド群、さらに減量できた人を非リバウンド群として、各測定値・項目を χ^2 検定ないしはt検定で2群間比較を行った。

【結果】 研究期間6ヶ月間の体重の記録が全て揃っていたのは436名（女性243名）であり、3ヶ月

月後に3%以上の体重減少に成功したのは192名（女性108名）であった。次の3ヶ月間（初診時から6ヶ月後）にさらに体重減少した（非リバウンド群）のは131名（女性78名）、体重増加した（リバウンド群）のは61名（女性30名）であった。出生体重は、女性ではリバウンド群は2,740Å}753gであり、非リバウンド群の3,246Å}488gと比べて有意に低かった。

男性は2群間で差は無かった。他に2群間で有意差を認めた項目は、食習慣では、男性における肉料理を食べる頻度（リバウンド群では少ない）、身体計測値と臨床検査値では、女性における3ヶ月時の血清総コレステロール、CAVI（cardio ankle vascular index）、ABI（ankle brachial index）、男性における初診時のHbA1c、3ヶ月時のHbA1c、総コレステロールであった（いずれもリバウンド群で高値）。出生体重データが有る54名に限定して2群比較すると、女性では出生体重（リバウンド群が低値）と、初診時および3ヶ月後のCAVI（リバウンド群が高値）のみが有意差を呈し、男性では有意差を有する項目は無かった。

【結論】 女性においては出生体重が軽いことがリバウンドし易い要因であることが示唆された。

低体重で出生すると、肥満になり易く、減量できてもリバウンドし易いことから、生活指導・減量指導に工夫が必要である。

協賛企業・団体

ノボノルディスクファーマ株式会社

JCR ファーマ株式会社

ファイザー株式会社

サンド株式会社

Ultragenyx Japan 株式会社

株式会社ファンケル

ピジョン株式会社

一般社団法人 日本家族計画協会

株式会社パートナーズ



Going beyond every day.™

私たち Ultragenyx は、日本及び世界中の希少疾患とともに生きる人々の生活をより良く変えていくことに取り組んでいます。

患者さんの声に耳を傾けることで今までにない新しい治療法を開発し、またそこで得た科学や知識を共有することでこの分野全体を前進させています。

Ultragenyx Japan 株式会社

〒135-0063

東京都江東区有明三丁目 7 番 26 号

有明フロンティアビル B 棟 9 階

おくすり相談窓口 フリーダイヤル：0120-635-111

受付時間：9:00 – 17:00

（土・日・祝日及び会社休日を除く）

e-mail：info-japan@ultragenyx.com

MRCP-UGNX-00247



**糖尿病で培った
知識や経験を基に、
変革を推進し
深刻な慢性疾患を克服する**

ノボ ノルディスクは、より多くの患者さんの、
より良い人生の実現のため、社会に付加価値を与える
持続可能な企業であることを目指しています。



ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

〒100-0005 東京都千代田区丸の内2-1-1
www.novonordisk.co.jp

[P24NNG00028 (2024年12月作成)]



SANDOZ



遺伝子組換え天然型ヒト成長ホルモン製剤 ソマトロピンBS皮下注5mg・10mg[サンド]シュアバル専用注入器

シュアバル[®] 5
シュアバル[®] 10

SurePal[®] 5・10

■ 操作方法又は使用方法、禁忌・禁止を含む使用上の注意等については、取扱説明書・添付文書をご参照ください。

シュアバル 医療機器製造番号 227ADBZX00080000 管理医療機器 医薬品ペン型注入器

製造販売所
サンド株式会社
東京都港区虎ノ門1-23-1

サンド株式会社 オムニコールセンター
フリーダイヤル0120-082-256 受付時間(土・日、祝日及び当社休日を除く) (薬剤に関するお問い合わせ) 9:00~17:00
(シュアバルに関するお問い合わせ) 8:30~22:30 URL: <http://www.sandoz.jp>

2023年10月作成