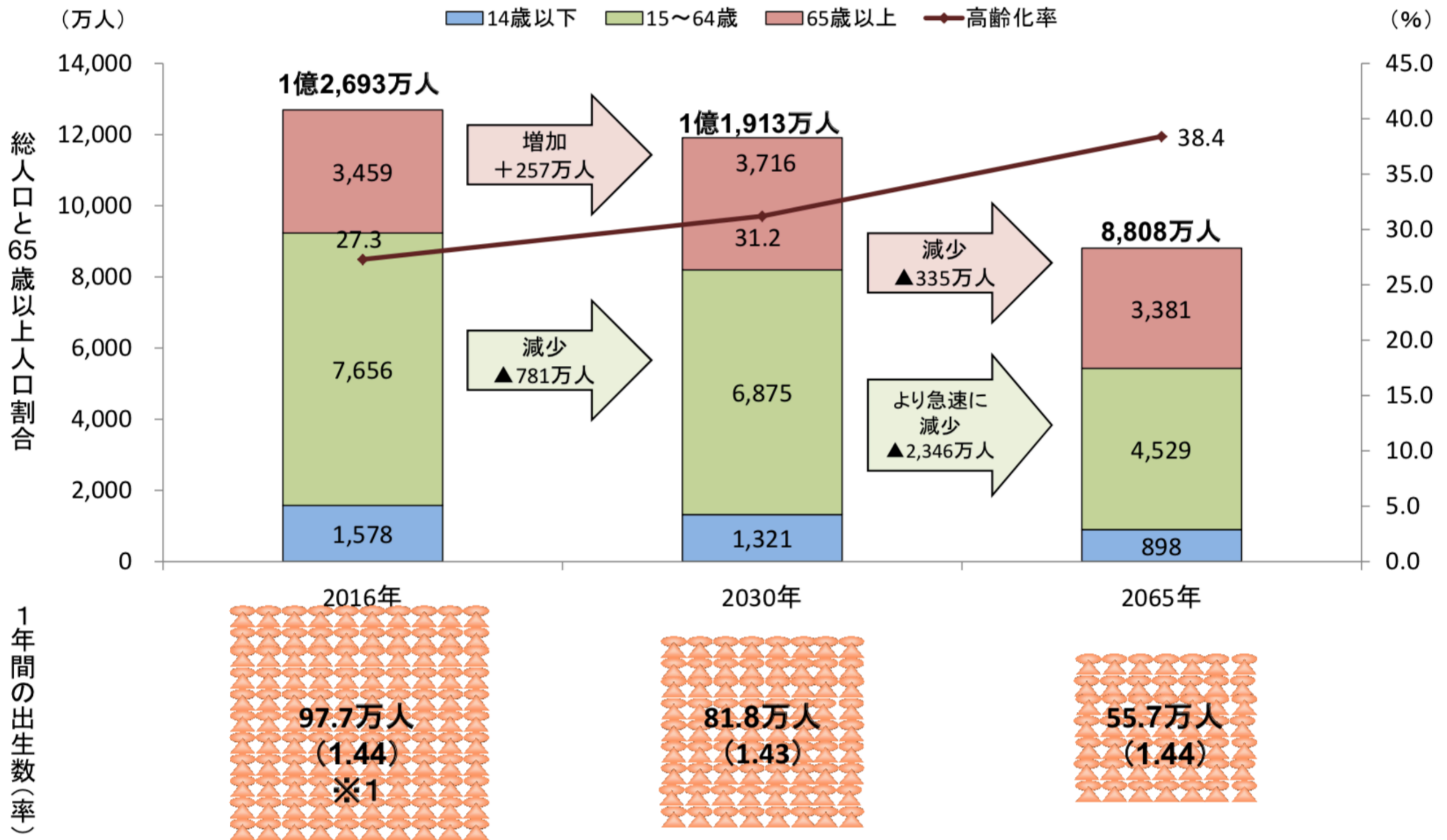


DOHaD (Developmental Origins of Health and Disease) 仮説  
—我が国の周産期の現状と今後の課題—

日本産婦人科医会  
常務理事 宮崎亮一郎



# 総務省「人口推計」



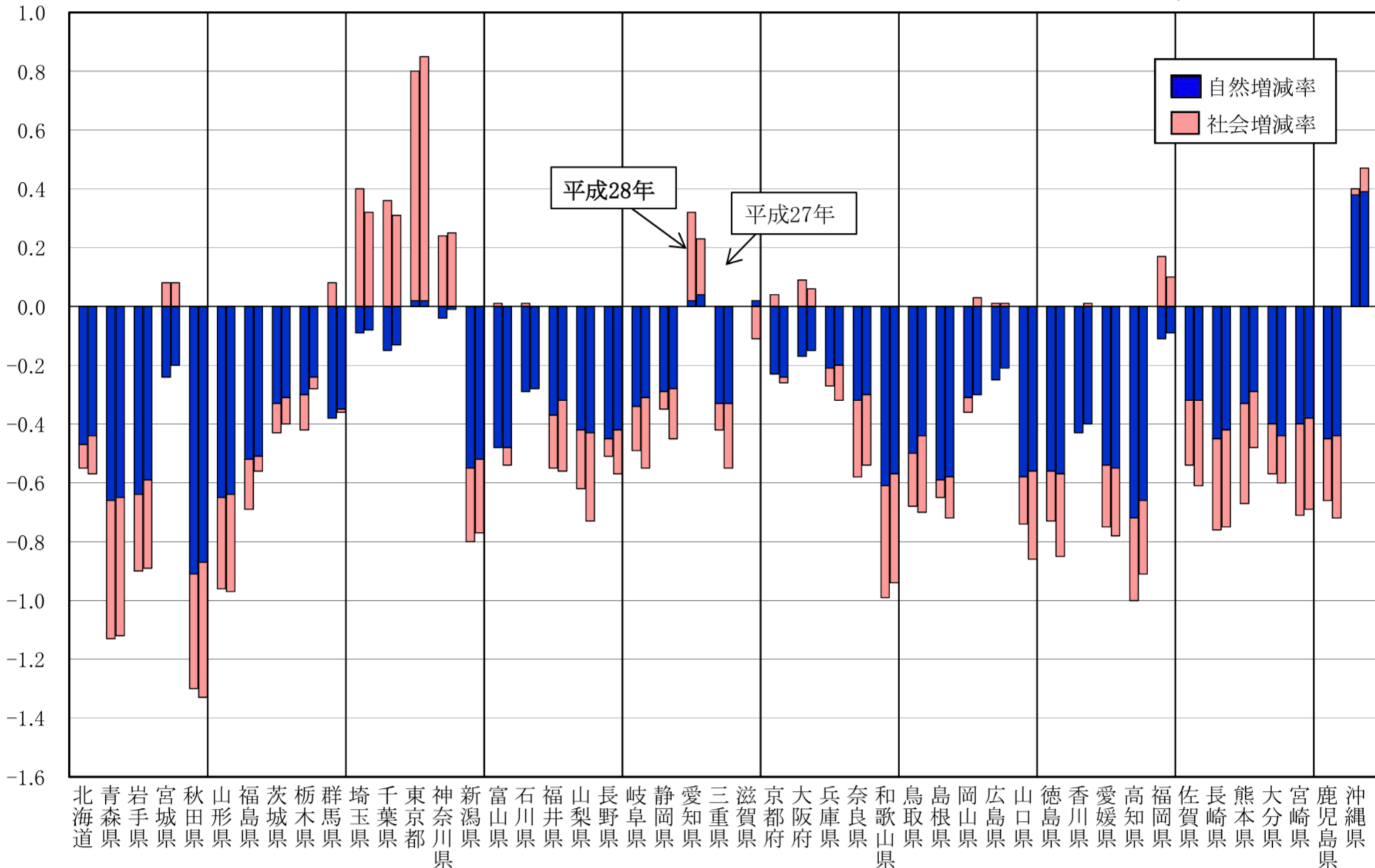
(出所) 総務省「人口推計」、国立社会保障・人口問題研究所「日本の将来推計人口(平成29年推計):出生中位・死亡中位推計」(各年10月1日現在人口) 厚生労働省「人口動態統計」

※1 出典:2016(平成28)年人口動態統計

# 都道府県別人口の増減要因（自然増減率及び社会増減率）

(%)

社会増減率 = 外国人



自然増加・社会増加：沖縄、愛知、東京

自然減少・社会増加：埼玉、千葉、神奈川、愛知、福岡

# 人口増減要因別都道府県

増減要因		都道府県名 平成28年	都道府県名 平成27年	都道府県数 平成28年	都道府県数 平成27年
人口増加	自然増加・社会増加	東京都 愛知県 沖縄県	東京都 愛知県 沖縄県	3	3
	自然増加・社会減少			0	0
	自然減少・社会増加	埼玉県 千葉県 神奈川県 福岡県	埼玉県 千葉県 神奈川県 福岡県	4	4
人口減少	自然増加・社会減少		滋賀県	0	1
	自然減少・社会増加	宮城県 群馬県 富山県 石川県 京都府 大阪府 広島県 香川県	宮城県 石川県 大阪府 岡山県 広島県 香川県	8	6
	自然減少・社会減少	北海道 青森県 岩手県 秋田県 山形県 福島県 茨城県 栃木県 新潟県 福井県 山梨県 長野県 岐阜県 静岡県 三重県 滋賀県 兵庫県 奈良県 和歌山県 鳥取県 島根県 岡山県 山口県 徳島県 愛媛県 高知県 佐賀県 長崎県 熊本県 大分県 宮崎県 鹿児島県	北海道 青森県 岩手県 秋田県 山形県 福島県 茨城県 栃木県 群馬県 新潟県 富山県 福井県 山梨県 長野県 岐阜県 静岡県 三重県 京都府 兵庫県 奈良県 和歌山県 鳥取県 島根県 山口県 徳島県 愛媛県 高知県 佐賀県 長崎県 熊本県 大分県 宮崎県 鹿児島県	32	33

## 歴史的経緯

DOHaD (Developmental Origins of Health and Disease) 仮説とは、“胎児期や生後直後の健康・栄養状態が、成人になってからの健康に影響を及ぼす”という考え方である。

1976年 Ravelli らが、

“第二次世界大戦中のオランダで起きた飢饉下で妊娠中に子宮内で低栄養に曝露された児が、成長後に高頻度に肥満を呈した”ことを明らかにした。

Ravelli GP, Stein ZA, and Susser MW(1976) Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy. N Engl J Med, 295 : 349 —353.

1980年代後半から Barker らが、

特に冠動脈疾患、脳卒中、肝臓病、高血圧、糖尿病、癌などで、胎生期環境が将来の生活習慣病発症に及ぼす影響が大きいことを示唆するデータを示した。

“胎児プログラミング説”

胎児期に種々のストレスが加わることにより、その後の疾患発症がプログラミングされることを唱えたことから、この仮説は「Barker 仮説」と呼ばれている。

Barker DJ, Winter PD, Osmond C, et al(1989) Weight in infancy and death from ischemic heart disease. Lancet, 2 : 577-580.

Godfrey KM and Barker DJ(2000)Fetal nutrition and adult disease. Am J Clin Nutr, 71:1344S–1352S.

Lucas A(1991)Programming by early nutrition in man. Ciba Found Symp, 156:38–50;discussion 50 –35.

Lucas らは胎児期だけでなく乳児期においてもプログラミングが起こる可能性を唱えた。

Lucas A (1991)Programming by early nutrition in man. Ciba Found Symp, 156:38–50;discussion 50 –35.

# DOHaD (Developmental Origins of Health and Disease) 仮説

1. 母体の胎盤および母乳を介する胎児への栄養供給が胎児の栄養要求量を下回る場合、胎児の表現型は子宮内発育遅延ないし子宮内発育制限が起こる。
2. 胎児は低酸素症や低栄養に対して血液再配分などの循環調節や各臓器の発育抑制、糖・アミノ酸などのエネルギー代謝調節およびコルチゾール、インスリンなどの内分泌調節などを介してエネルギー儉約型に適応する。
3. 子宮内での適応は、エピジェネティックな機序を介して遺伝子発現調節を行うため、胎内の環境に適した表現型は生後も持続し、好転した胎外環境にはむしろ過適応となってしまうことが想定されている。

Godfrey KM and Barker DJ(2000)Fetal nutrition and adult disease. Am J Clin Nutr, 71:1344S-1352S.

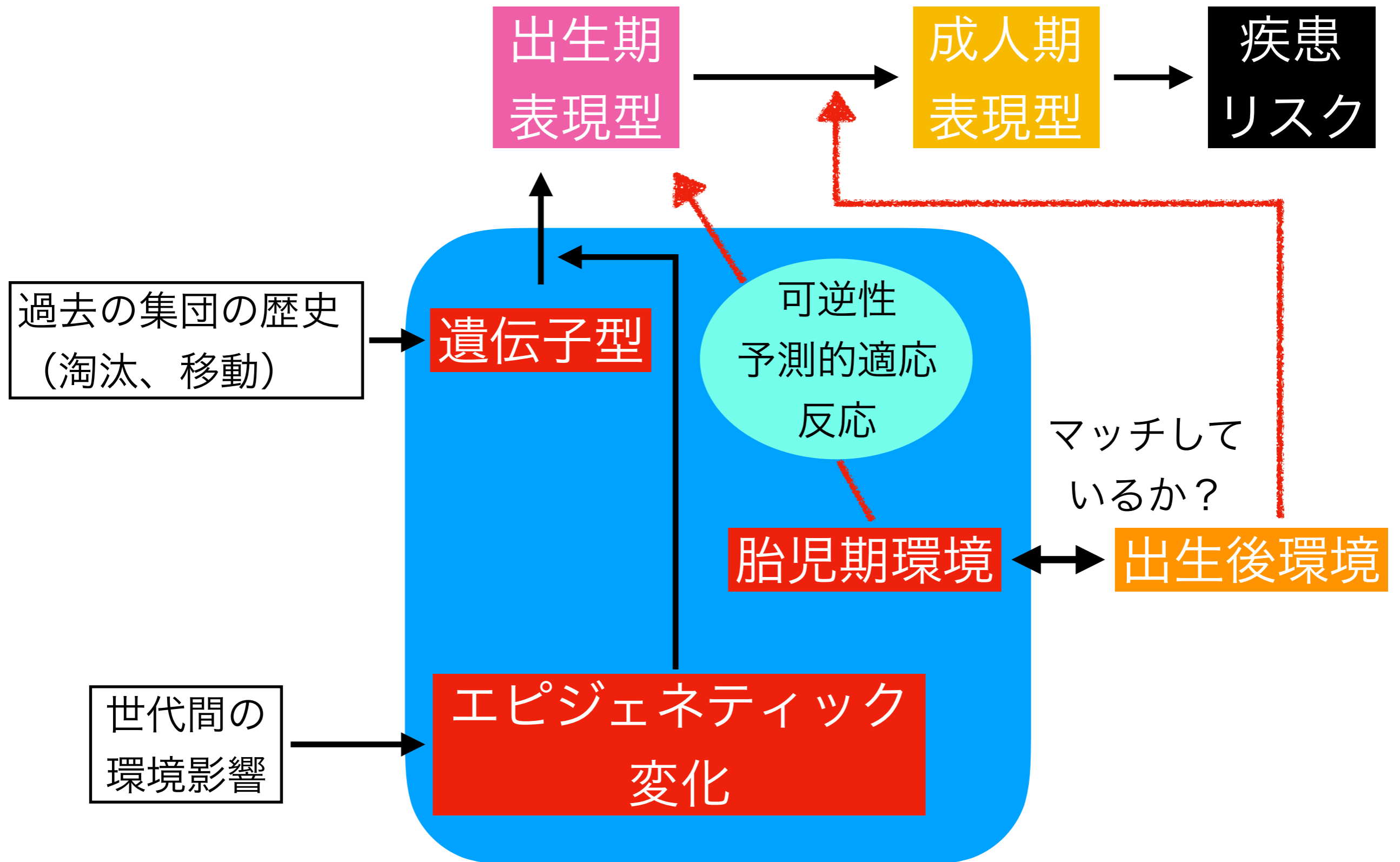
4. この状態に対してさらにエネルギー過剰摂取や運動不足などの負荷が加わると、肥満や耐糖能異常、高血圧など、いわゆる生活習慣病が発症する。

Gluckman PD and Hanson MA(2004)Living with the past:evolution, development, and patterns of disease. Science, 305 : 1733-1736.

以上の1. ～4. が、代謝性疾患に関する DOHaD 仮説である。

cf：エピジェネティック；純粋な遺伝子以外の遺伝子調節と考えられている概念

# DOHaD (Developmental Origins of Health and Disease) 仮説





# 出生体重と関連して発症する疾患

## (1) 低出生体重との関係が明確な疾患

高血圧

冠動脈疾患

Ⅱ型糖尿病

脳梗塞

脂質代謝異常

血液凝固能の亢進

## (2) 低出生体重との関連が想定されている疾患・病態

慢性閉塞性肺疾患

うつ病

統合失調症

行動異常

子宮および卵巣重量

思春期早発症

乳がん、前立腺がん、睪丸がん他

# 成人病胎児期発症（起源）説：FOAD：Fetal Origins of Adult Disease

THE LANCET, MAY 10, 1986

## Epidemiology

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

D. J. P. BARKER

C. OSMOND

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

出生体重が小さいほど  
心血管系での死亡が多い

## Fetal origins of coronary heart disease

D J P Barker

The Lancet · Saturday 9 September 1995

BMJ VOLUME 311 15 JULY 1995

### WEIGHT IN INFANCY AND DEATH FROM ISCHAEMIC HEART DISEASE

D. J. P. BARKER  
C. OSMOND

P. B.

S. J. SIMMONDS

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

This relation is with both neonatal mortality (deaths before one month of age) and post neonatal mortality (one month to one year).<sup>4</sup> Impaired growth and development in prenatal

1921-25年で新生児死亡率が高い地域で、1969-78年に心血管障害の死亡率が高いという疫学研究から提唱された  
2,500g以下の低出生体重児は心血管疾患による死亡の危険因子であると概念（仮説）を提唱した

# DOHaD (Developmental Origins of Health and Disease) 仮説

胎児期に低栄養環境にあると、中枢神経系の発達に集中的に栄養が消費されるため、末梢の腎臓や膵臓などの臓器の器官形成に消費される栄養が不足し、未成熟のまま形成されるというトレードオフという現象が知られ、成人期のNCD (Non-communicable Disease) 発症との関連が推測されている。

腎臓のネフロン数の減少は、高血圧や腎臓病のリスクを上昇させる。

Barker DJ, Sir Richard Doll Lecture. Developmental origins of chronic disease. Public Health 2012;126:185-189.

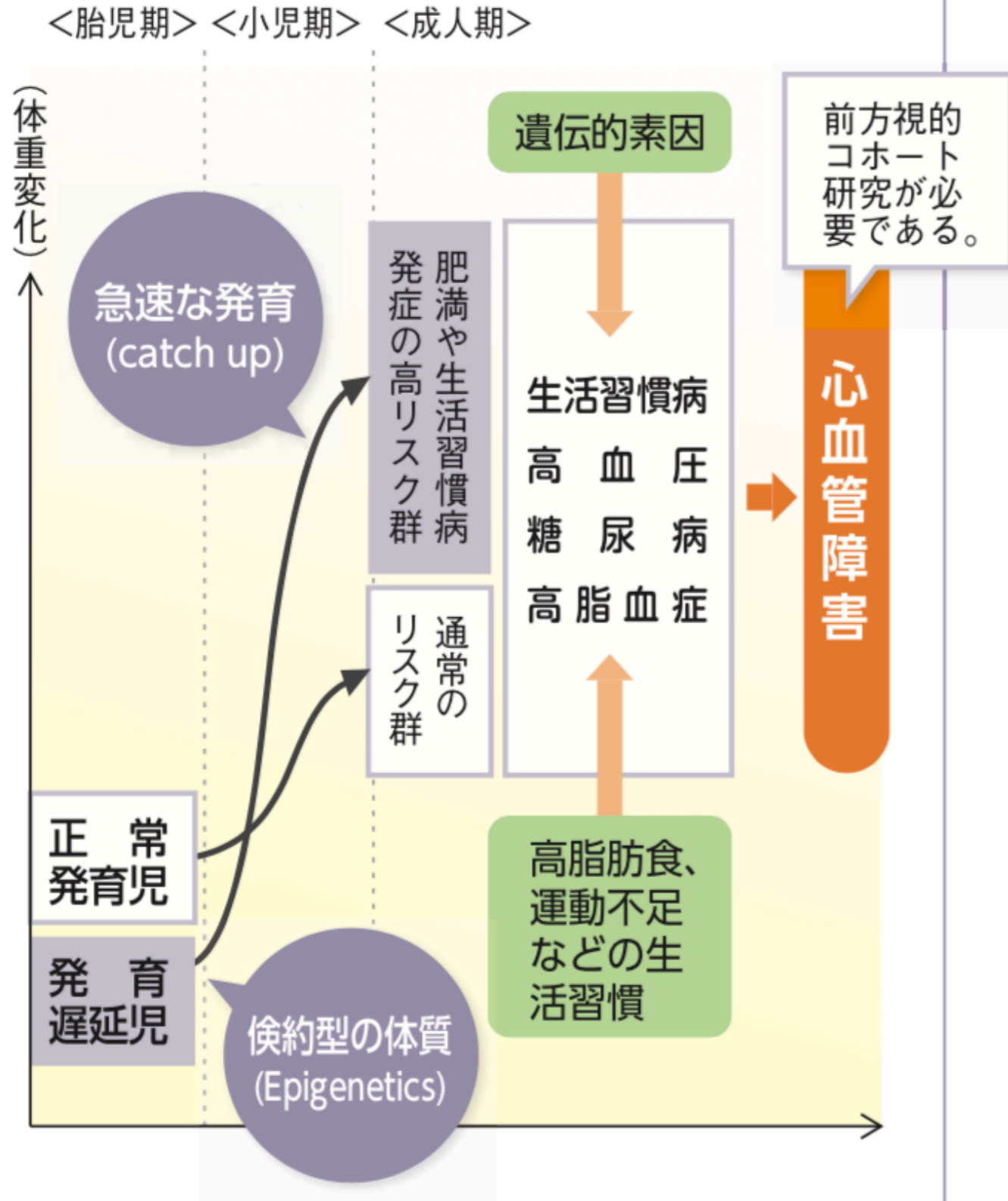
Lucky VA, Bertram JF, Brenner BM, et al. Effect of fetal and child health on kidney development and long-term risk of hypertension and kidney disease. Lancet 2013;382:273-283.

膵臓のベータ細胞の容量の減少は、2型糖尿病のリスクを上昇させる。

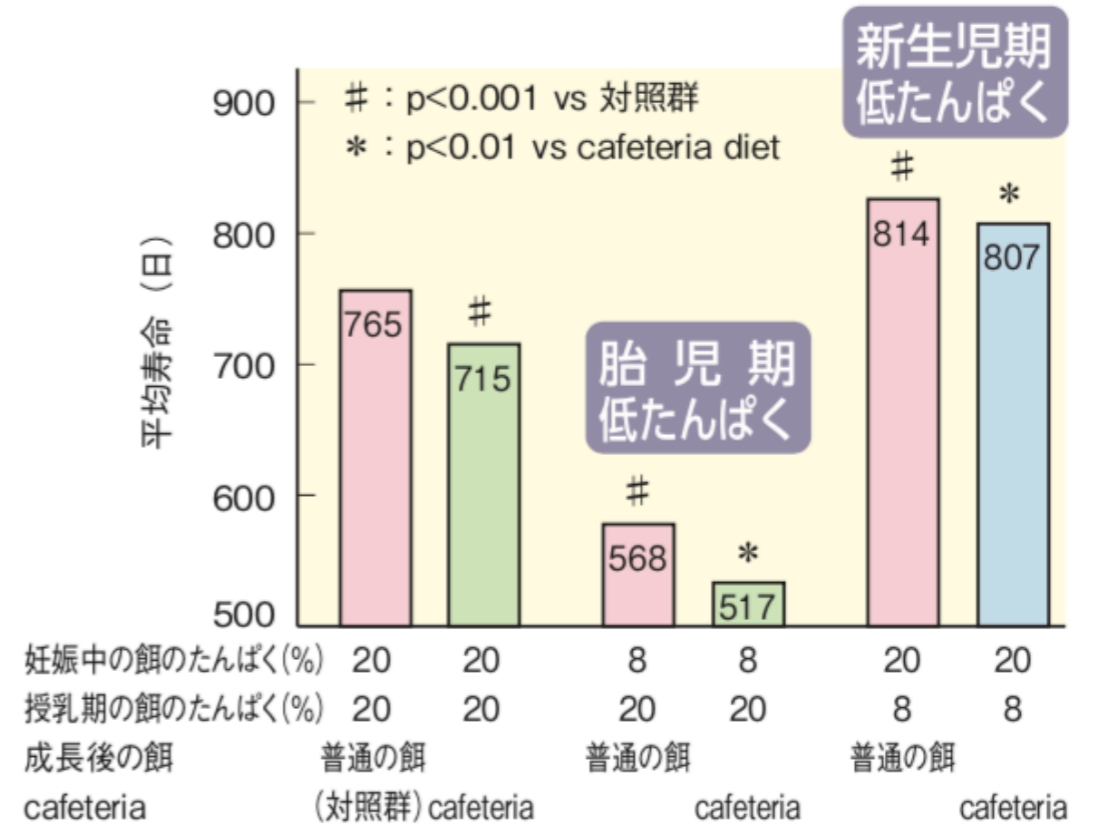
Rhodes CJ. Type 2 diabetes-a matter of beta-cell life and death? Science 2005;307:380-384.

このように、DOHaDは胎児期～幼小児期の環境が、成人期の慢性疾患リスクに影響を与えるとする概念で、これまでに胎児期～幼小児期の低栄養や発育遅延が、虚血性心疾患、脳卒中、高血圧、2型糖尿病、骨粗鬆症、悪性腫瘍、精神疾患などのNCDのリスク要因となることが報告されている。

# ヒトにおける子宮内発育遅延と成人後の生活習慣病発症の関連(仮説)



## 妊娠中、授乳期、成長後の食事内容と寿命の関係



(Ozanne SE, et al., Nature 427:411, 2004. Ozanne SE, et al., Mechanism Ageing Develop., 126:852, 2005.)

カフェテリア食 (CAF: 高食塩、高脂肪、低線維、高エネルギー食で、クッキー、チップ、加工肉などを指す)

らくわ健康教室 2012年7月11日

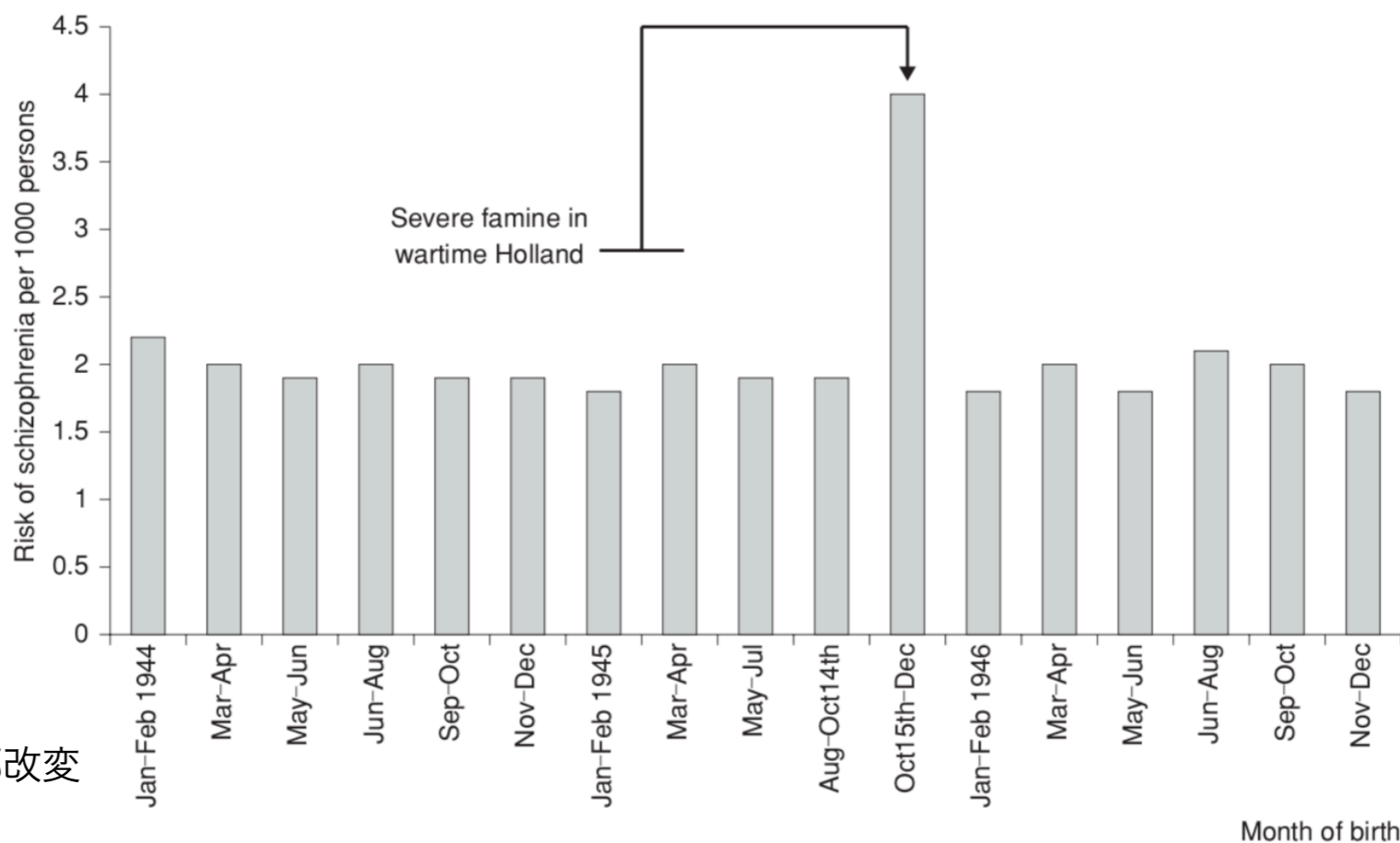
洛和会音羽病院 総合女性医学健康センター 所長 佐川 典正

## DOHaD仮説と精神疾患

DOHaD 仮説は主に代謝性疾患に関するものが多いが、精神疾患についてもいくつかの報告がある。

Susser らは、第二次世界大戦中のオランダの飢饉において、低栄養に曝露された児の統合失調症発症率が通常の約2倍になる。

Susser E, Neugebauer R, Hoek HW, et al(1996) Schizophrenia after prenatal famine. Further evidence. Arch Gen Psychiatry, 53 : 25 –31.



Susser E et al引用一部改変

St Clairらは1959～1961年にかけて中国で起こった大飢饉において、この時期に母親の胎内にいた子供が成人に達したときに統合失調症の発症率が約2倍になった。

St Clair D, Xu M, Wang P, et al(2005) Rates of adult schizophrenia following prenatal exposure to the Chinese famine of 1959–1961. JAMA, 294:557–562.

## DOHaD仮説と精神疾患

3. 子宮内での適応は、エピジェネティックな機序を介して遺伝子発現調節を行うため、胎内の環境に適した表現型は生後も持続し、好転した胎外環境にはむしろ過適応となってしまうことが想定されている。

Godfrey KM and Barker DJ(2000)Fetal nutrition and adult disease. *Am J Clin Nutr*, 71:1344S–1352S.

“発達期の栄養態が児に対してエピジェネティックな変化を起こし、その影響が生涯にわたって継続する”という考え方、エピジェネティック変化についての実際の報告として、オランダで飢餓を経験した母親の子は成人後でも代謝性疾患と深い関わりのある IGF2（インスリン様成長因子2遺伝子）のDNAメチル化が低下していたという知見がある。

Heijmans BT, Tobi EW, Stein AD, et al(2008)Per- sistent epigenetic differences associated with prena- tal exposure to famine in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 105 : 17046 —17049.

統合失調症については、“飢餓を経験した母親の子の統合失調症発症率が増加する”という報告から、“発達期に経験した栄養環境が脳内のDNAメチル化状態を変化させ、脳発達に影響して統合失調症脆弱性形成につながる”という可能性が想定されている。

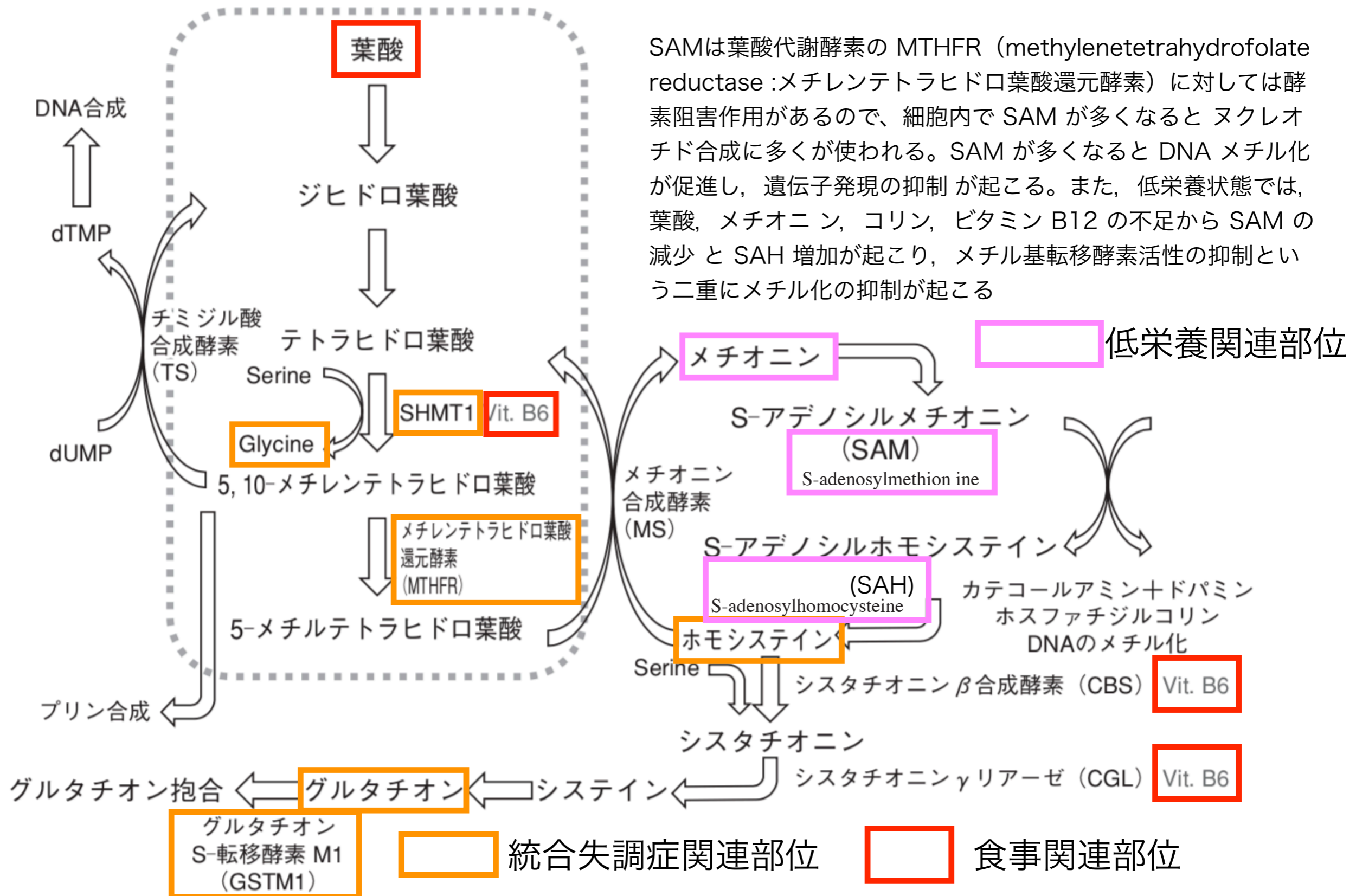
Maekawa M, Owada Y and Yoshikawa T(2011) Role of polyunsaturated fatty acids and fatty acid binding protein in the pathogenesis of schizophrenia. *Curr Pharm Des*, 17 : 168 —175.

Yoshikawa T and Maekawa M(2009)Understand- ing schizophrenia pathogenesis from Developmental Origins of Health and Disease(DOHaD).(Nova Science Pub Inc, Hauppauge, NY)219–226.

しかし、この仮説を具体的に実証した報告はまだない。

cf：エピジェネティック；純粋な遺伝子以外の遺伝子調節と考えられている概念

# DOHaD仮説とメチオニン代謝経路



SAMは葉酸代謝酵素の MTHFR (methylenetetrahydrofolate reductase :メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素) に対しては酵素阻害作用があるので、細胞内で SAM が多くなるとヌクレオチド合成に多くが使われる。SAMが多くなると DNA メチル化が促進し、遺伝子発現の抑制が起こる。また、低栄養状態では、葉酸、メチオニン、コリン、ビタミン B12 の不足から SAM の減少と SAH 増加が起こり、メチル基転移酵素活性の抑制という二重にメチル化の抑制が起こる

DOHaD に関係する可能性のある葉酸およびメチオニン代謝経路 (one carbon metabolism)

# 世界の大規模コホート研究



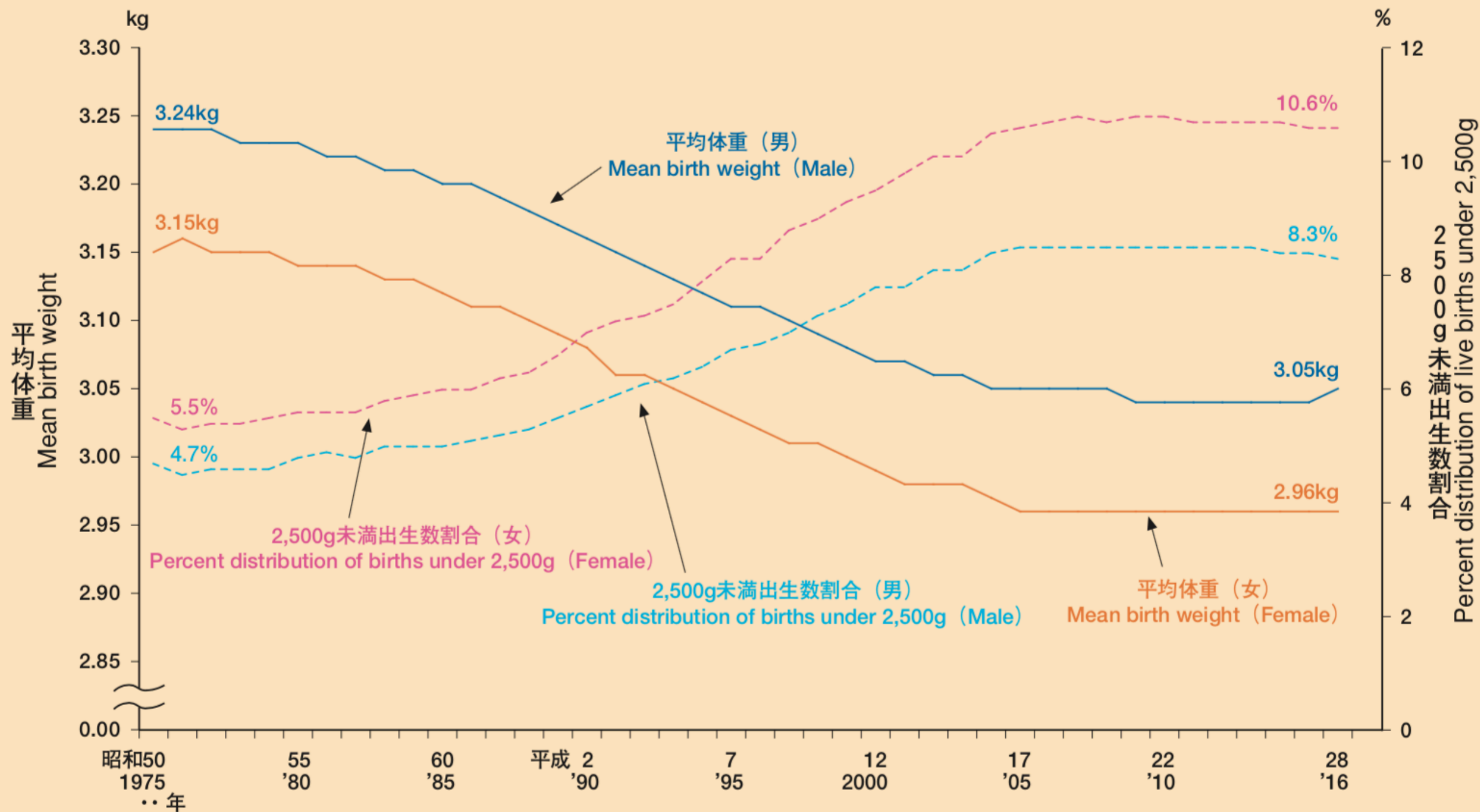


# 日本のコホート研究



# 性別にみた出生時平均体重及び2,500g未満出生数割合の年次推移—昭和50～平成28年—

Trends in mean birth weight and percentage of live birth under 2,500g by sex, 1975-2016



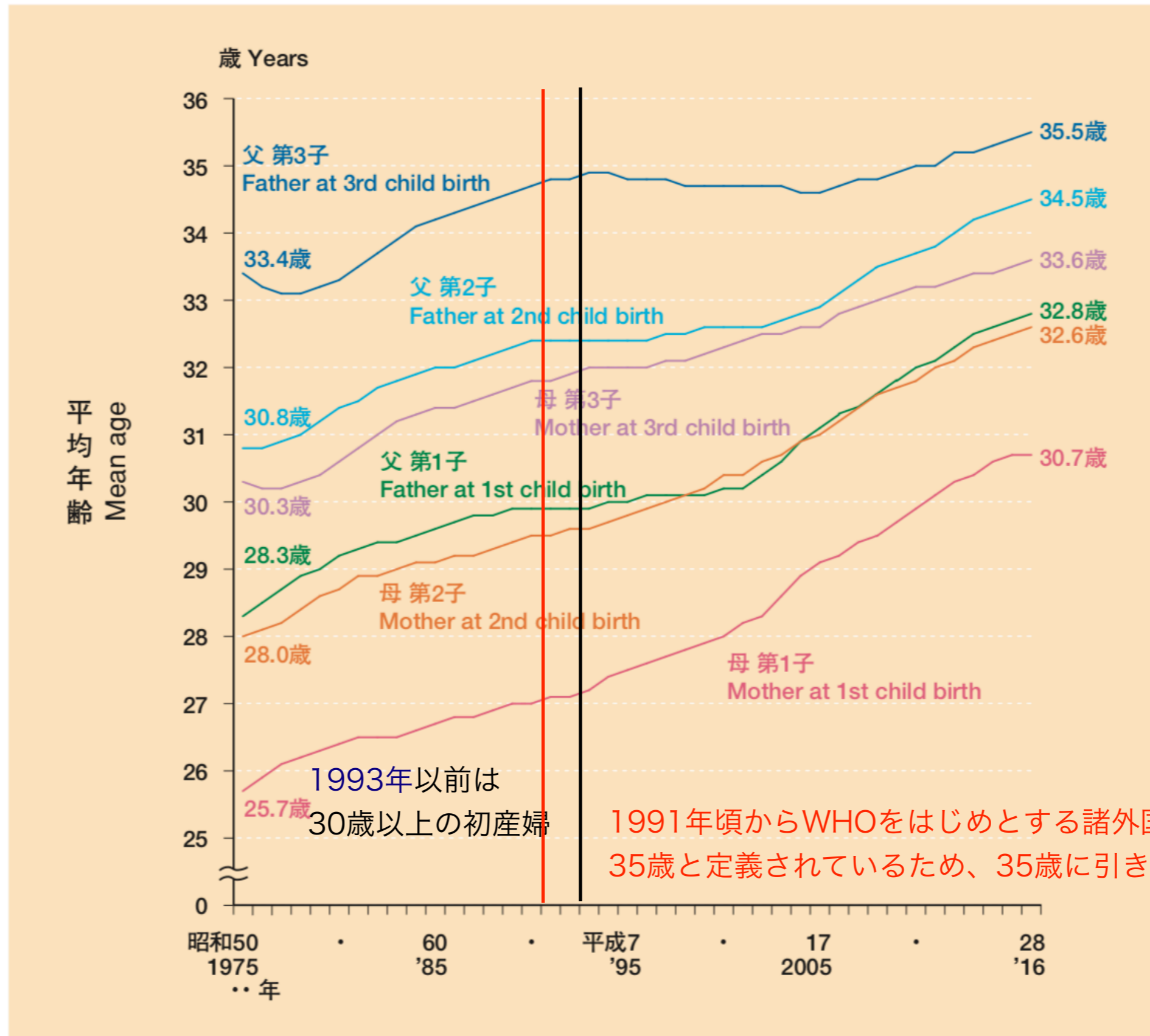
男女ともに、約40年間の間に200gの出生時体重の減少があることが分かっている。  
 他方、2,500g未満の出生数が増加し、女兒の割合が高い。

# 低出生体重児増加の原因

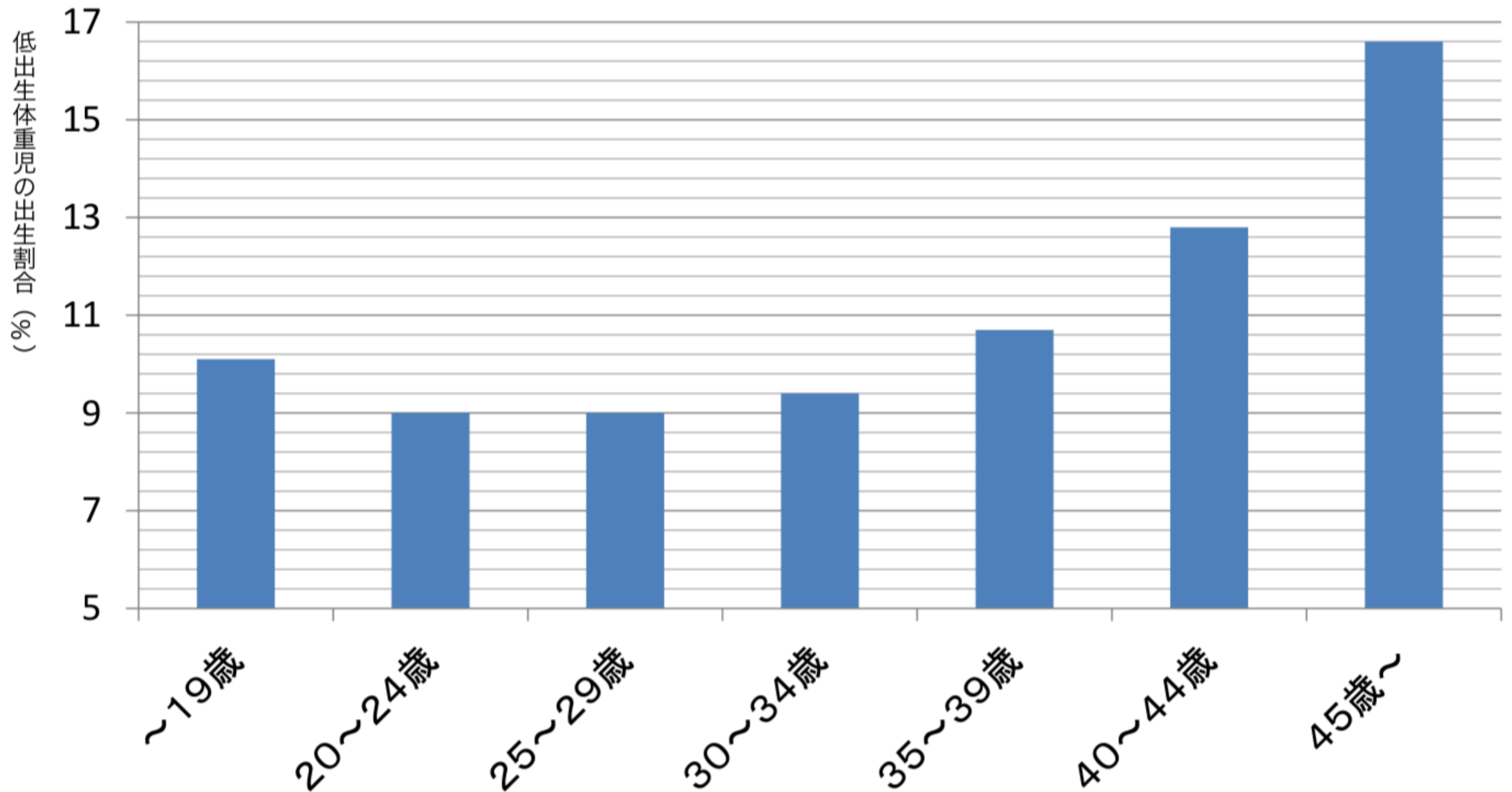
- 出産年齢の高年齢化
- 不妊治療の進歩/多胎妊娠の増加
- 新生児医療の進歩にともなう  
早期分娩介入(人工早産)の増加
- 予定帝王切開率の増加
- やせている女性の増加

/妊娠中の体重増加抑制に対する厳しい指導

# 出生順位別にみた父母の平均年齢の年次推移：昭和50～平成28年



# 母の年齢階級別 低出生体重児出生割合

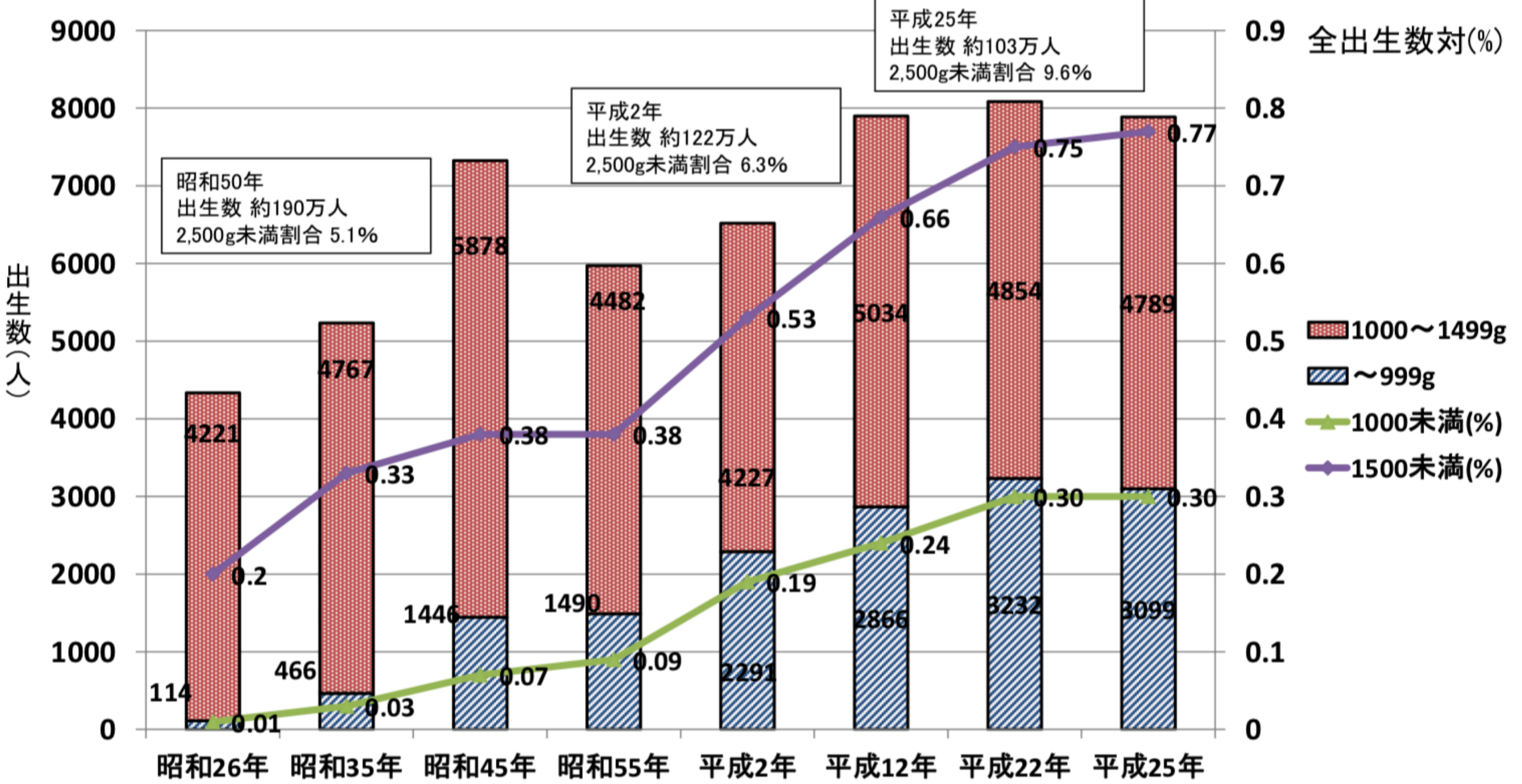


※低出生体重児 出生時体重が2500グラム未満の乳児

資料：厚生労働省 人口動態統計

# 出生時体重別出生数及び出生割合の推移

- ・この30年で出生数は減少しているが、極低出生体重児(1000g～1499g)・超低出生体重児(1000g未満)の割合が増加している。
- ・超低出生体重児(1000g未満)の出生数は35年間で約2倍に増加している。



平成29年度行政事業レビューシート

( 厚生労働省 )

<b>事業名</b>	未熟児養育費負担金			<b>担当部局庁</b>	雇用均等・児童家庭局	<b>作成責任者</b>
<b>事業開始年度</b>	昭和33年度	<b>事業終了(予定)年度</b>	終了予定なし	<b>担当課室</b>	母子保健課	
<b>会計区分</b>	一般会計					
<b>根拠法令 (具体的な条項も記載)</b>	母子保健法第20条、第21条の3			<b>関係する計画、通知等</b>	・未熟児養育事業の実施について(厚生省児童家庭局長通知 昭和62年7月31日付け児発第668号) ・未熟児養育医療費等の国庫負担について(厚生労働事務次官通知 平成26年5月26日付け厚生労働省発雇児0526第3号) ・少子化社会対策大綱(平成27年3月閣議決定)	
<b>主要政策・施策</b>	高齢社会対策、少子化社会対策、男女共同参画			<b>主要経費</b>	社会保障	
<b>事業の目的 (目指す姿を簡潔に。3行程度以内)</b>	養育の困難な未熟児に対し、必要な医療の給付に要する経費を補助することにより、乳児の健康の保持増進を図ることを目的とする。					
<b>事業概要 (5行程度以内。別添可)</b>	○対象者:身体の発育が未熟のまま出生した乳児であって、正常児が出生時に有する諸機能を得るに至るまでのものであり、医師が入院養育を必要と認めたもの ○給付内容:未熟児の養育医療にかかる自己負担の一部を補助 ○実施主体:市区町村 ○補助率:1/2					
<b>実施方法</b>	負担					

		26年度	27年度	28年度	29年度	30年度要求
<b>予算額・執行額 (単位:百万円)</b>	<b>予算の状況</b>	当初予算	3,602	3,699	3,697	3,715
		補正予算	-	-	-	-
		前年度から繰越し	-	-	-	-
		翌年度へ繰越し	-	-	-	-
		予備費等	-	-	-	-
		計	3,602	3,699	3,697	3,715
	執行額	3,597	3,494	3,486		
	執行率(%)	100%	94%	94%		
	当初予算+補正予算に対する執行額の割合(%)	100%	94%	94%		

# 頻度の高い疾患

1,000人

800.0

600.0

400.0

200.0

0.0

頻度の高い疾患では、高血圧症が月70万人と群を抜いている。  
近年増加傾向にある疾患は、糖尿病以外に、関節症、骨折、腎疾患・腎不全、高脂血症などがある。

高血圧症

統合失調症

喘息

腎疾患

高脂血症

腎不全

骨折

関節症

昭和59年

昭和62年

平成2年

平成5年

平成8年

平成11年

平成14年

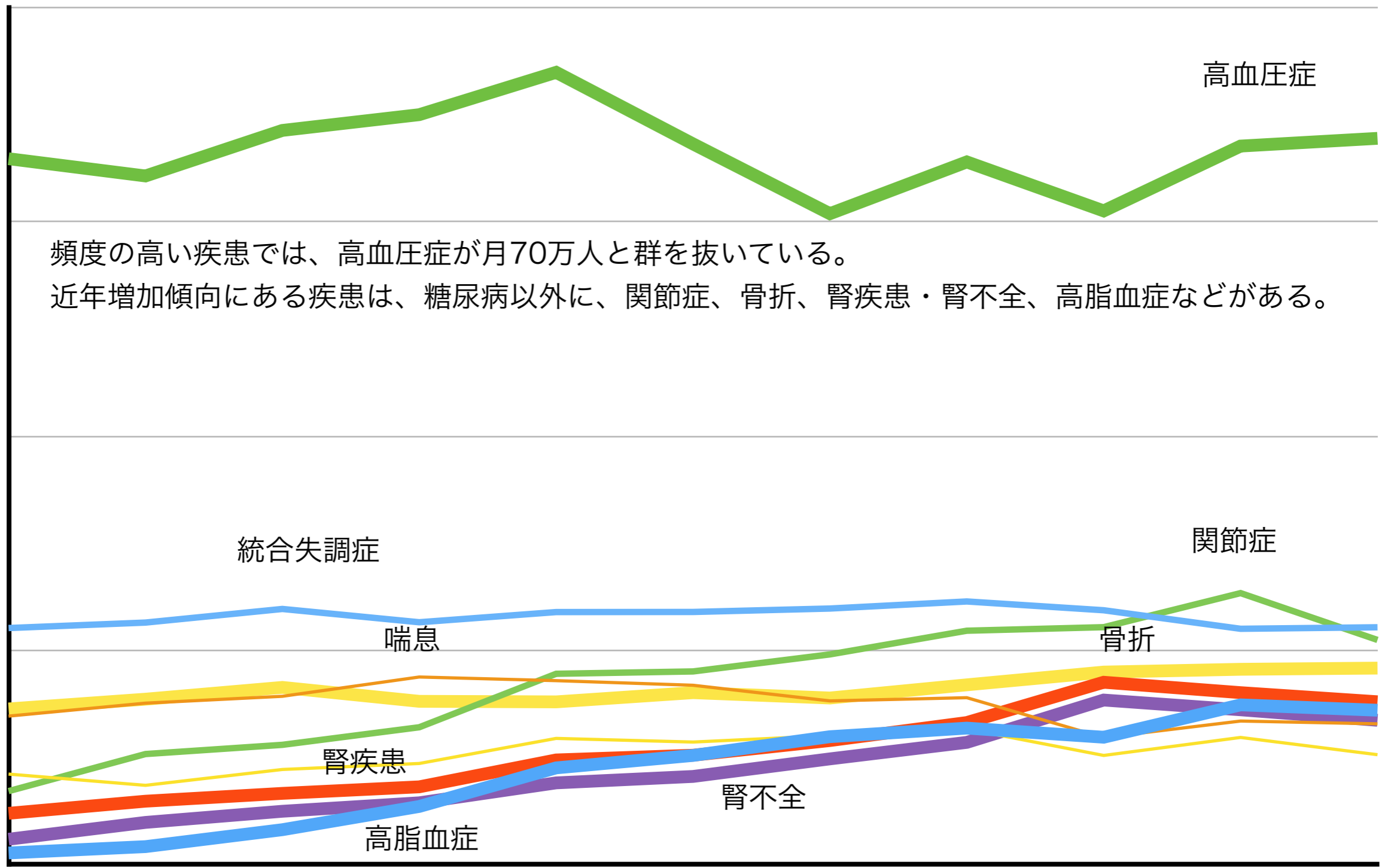
平成17年

平成20年

平成23年

平成26年

各年10月の患者数からの推計 単位1,000人 疾病統計2017年より





## 透析導入患者の主要原疾患の推移(年別)

- 糖尿病性腎症が進行し腎不全に陥ると、人工透析を要する状態になる。
- 2015年の透析導入患者約3万7千人のうち、約1万6千人(43.7%)は糖尿病性腎症が原因である。

(参考)2015年末時点の透析患者数:324,986人

### 透析導入患者の主要原疾患の推移(年別)

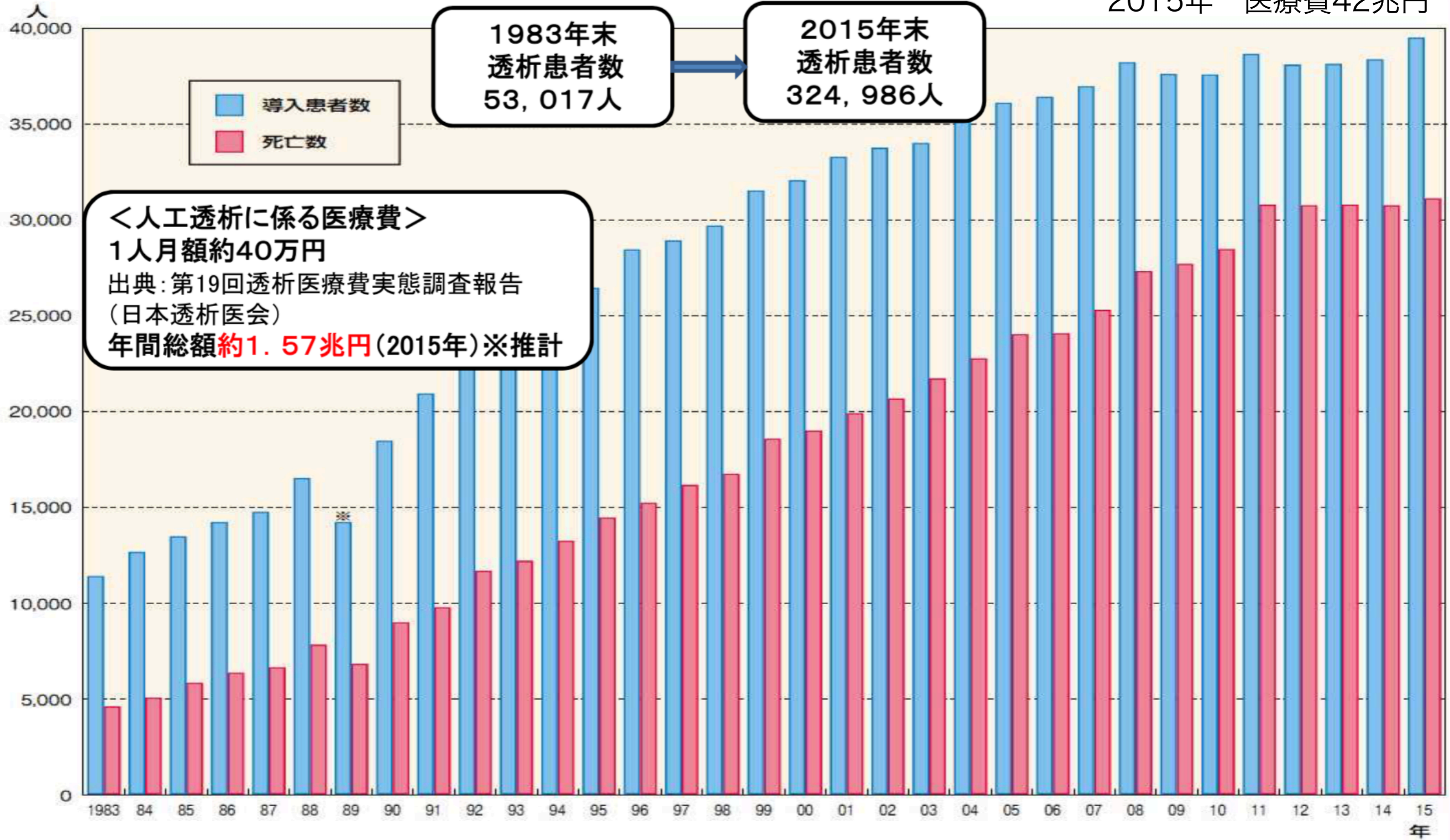
※2015年の透析導入患者数:36,797人



出典:我が国の慢性透析療法の実況(日本透析医学会)

# 透析患者数、新規透析導入患者数、死亡患者数の推移

2015年 医療費42兆円



出典:我が国の慢性透析療法の現状(日本透析医学会)

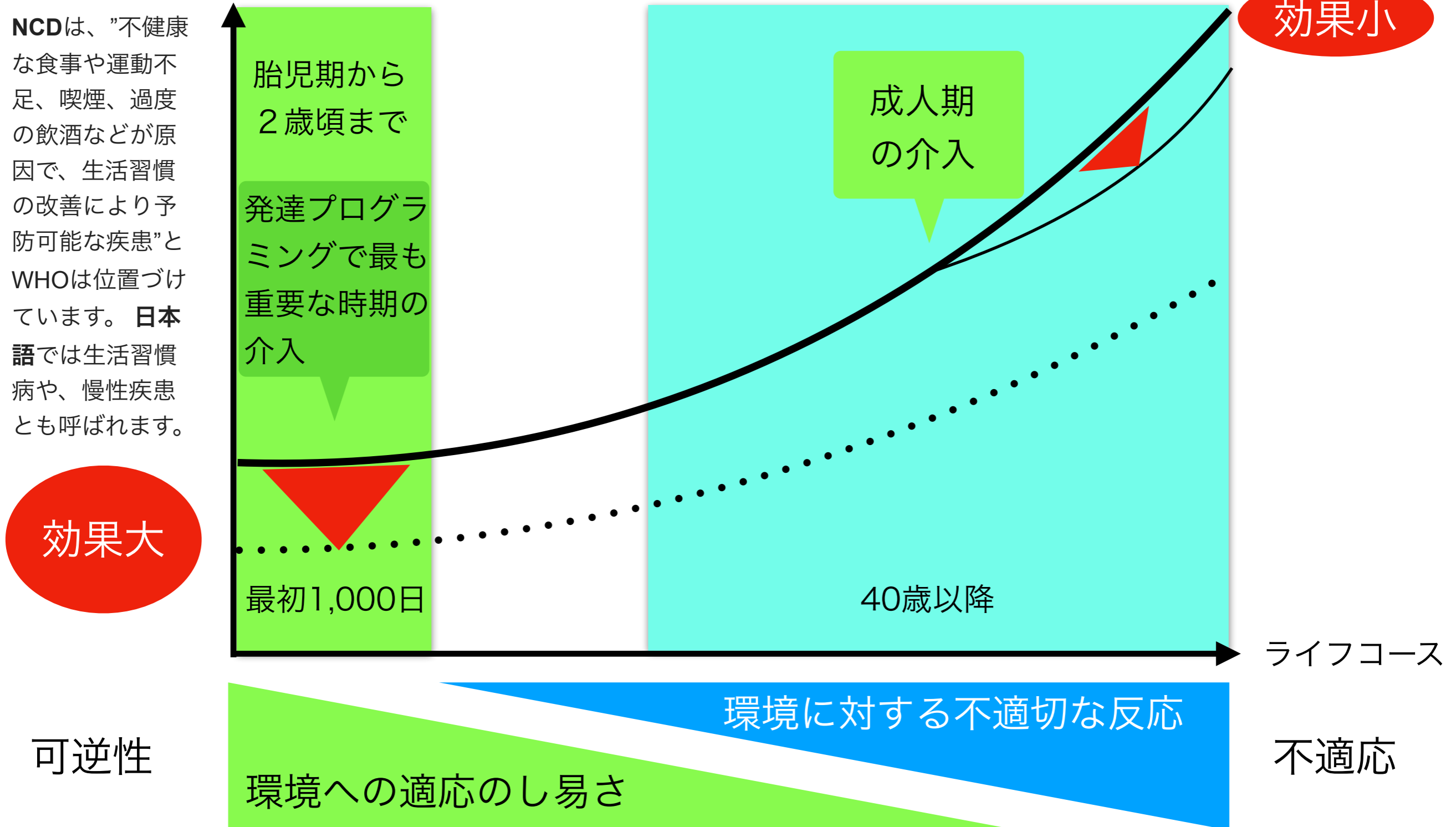
※:1989年の減少はアンケート回収率が86%と例外的に低かった事による見かけ上の影響(2013年は回収率99%)

# 最も重要な時期の介入によるNCDリスクの低減効果

NCDリスク  
NCD: Non-communicatable Disease

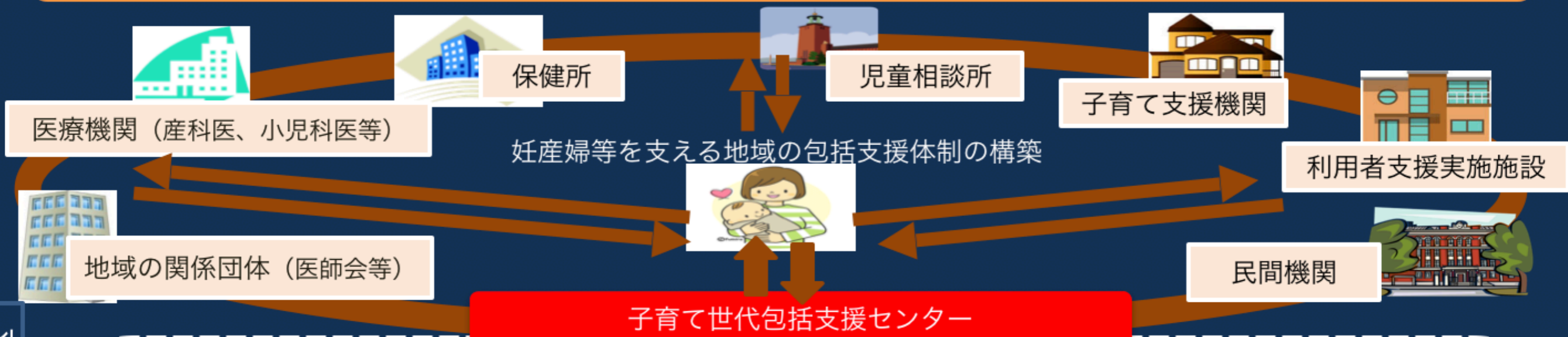
NCDは、“不健康な食事や運動不足、喫煙、過度の飲酒などが原因で、生活習慣の改善により予防可能な疾患”とWHOは位置づけています。日本語では生活習慣病や、慢性疾患とも呼ばれます。

医療費の抑制へ繋がる理論

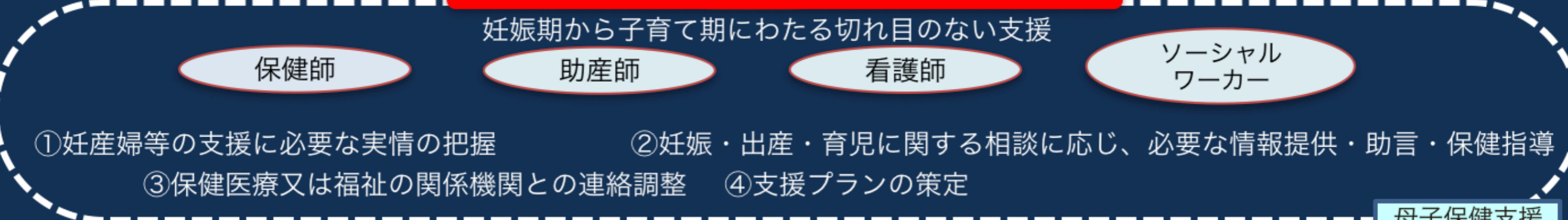


# 子育て世代包括支援センターの全国展開

- 妊娠期から子育て期にわたる切れ目のない支援のため、子育て世代包括支援センターに保健師等を配置して、「母子保健サービス」と「子育て支援サービス」を一体的に提供できるよう、きめ細かな相談支援等を行う。
- 母子保健法を改正し子育て世代包括支援センターを法定化（平成29年4月1日施行）（法律上は「母子健康包括支援センター」）。
  - 実施市町村数：296市区町村（720か所）（平成28年4月1日現在）
  - おおむね平成32年度末までに全国展開を目指す。



マネジメント（必須）



サービス（現業部門）

	妊娠前	妊娠期	出産	産後	育児	母子保健支援 子育て支援
妊娠に関する普及啓発		産前・産後サポート事業		産後ケア事業		子育て支援策 ・保育所 ・地域子育て支援拠点事業 ・里親 ・ 乳児院 ・養子縁組 ・その他子育て支援策
不妊相談		妊婦健診	産婦健診	乳幼児健診		
		両親学級等	乳児家庭全戸訪問事業	予防接種		
		養育支援訪問事業				

近隣住民やボランティアなどによるインフォーマルなサービス