# 第 39 回腎臓セミナー・Nexus Japan プロシーディング

# シンポジウム

# Developmental Origin of Health and Disease (DOHaD) 学説と腎臓

DOHaD concept and kidney

## 張田 豊

Yutaka HARITA

## Developmental Origin of Health and Disease (DOHaD) とは

子宮内での環境悪化をはじめとした発育期の環境変化に よる影響が、将来の成人期の疾病発症にかかわるとする Developmental Origin of Health and Disease (DOHaD) 学説が 注目を集めている。この学説は、1920年代の新生児死亡率 と約半世紀後の虚血性心疾患による死亡の相関の報告<sup>1)</sup>に 始まり、「胎児期の環境悪化に適応するために低出生体重 となることにより内分泌代謝の恒常性が変化し、そのこと が成人期の生活習慣病リスクを上昇させる」という仮説が 提唱された。Gluckman らはこの仮説をより一般化し、「発 達期の個体において環境の変化に対応した不可逆的な変化 が生じ、このような変化が発達の完了した時期の環境に適 応できなければそれは成人期に種々の疾患の源となる」と いう DOHaD 仮説として定着するようになった<sup>2,3)</sup>。この仮 説は多くの疫学研究や動物実験によっても支持されてい る。これまでの大規模疫学研究により、低出生体重が冠動 脈疾患、高血圧、脳卒中、糖尿病、肥満、メタボリックシ ンドロームなどの多様な非感染性疾患(non-communicative disease:NCD)の発症リスクを増加させることが明らかに なっている。極端な例として人類の歴史上不幸にして起 こった飢餓事件の追跡コホート研究があり、胎児期に飢餓 に直面することにより成人後に生活習慣病の増加が引き起 こされる例が報告されている。最も有名な飢餓事件は第二

表 オランダ飢饉による出生後の影響

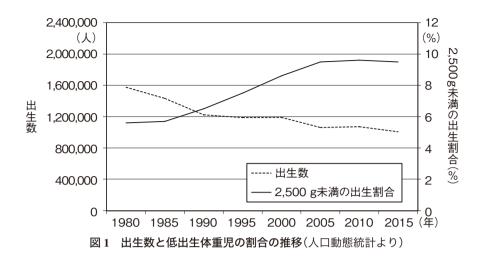
妊娠初期	妊娠中期	妊娠後期
耐糖能異常	耐糖能異常	耐糖能異常
脂質異常	アルブミン尿	
凝固異常	閉塞性気道疾患	
肥満(女性のみ)		
虚血性心疾患		
乳癌		

(文献4より引用)

次世界大戦中の 1944 年 11 月から約半年間オランダの西部地域で発生した,食料禁輸措置により一時的に摂取カロリーが 1 日 700 kcal に低下したオランダ飢饉である。この時期に出生した児を追跡すると,飢餓に曝露されていた時期により疾患に差があるが,特に妊娠早期に飢餓に直面した胎児はその後さまざまな疾病の発症リスクが上昇していた( $\mathbf{表}$ ) $^4$ )。また,中国の大躍進政策による飢餓(1959~1961 年)でも,飢餓中に生まれた人は 2 型糖尿病,高血圧のリスクが上がったという $^{50}$ 。

#### 日本における DOHaD の重要性

DOHaD 学説はわが国の医療においてとりわけ重要な問題であり、今後その重要性はさらに高まると考えられる。 それは、わが国では出生数は毎年減少しているにもかかわらず低出生体重児(出生体重2,500g未満)の割合が高いとい 張田 豊 1241



う特殊な現状にあるためである。「小さく生んで大きく育 てる」という言葉は小さい児を生んだ母に対する労わりの 言葉であるが、小さく産むことが一般的に推奨されるかの ように誤って捉えられている面があることも否定できな い。わが国では1978年以降徐々に低出生体重児の割合が増 加しており、2006年には9.6%まで上昇、その後も高レベ ルで維持されている(図1,人口動態統計)。この数字は 1951年より約30%, 1978年の約2倍であり、国際的にみ ると経済協力開発機構(OECD)(平均 6.6%)中で 1 位と抜き ん出て高い。出生体重は母体の年齢、喫煙、生殖補助医療 や母体の体格と関連する。低出生体重児の割合がわが国で 高い理由としては、わが国の周産期医療の安全性が諸外国 に比べて高く, 周産期死亡率が低いために極低出生体重児 (1,500g 未満, 0.75%)や超出生体重児(1,000g 未満, 0.3%) の割合が増加していることがあげられる。また、低出生体 重児の増加のもう一つの理由としては、母体の高齢化に加 え妊娠可能年齢女性の「痩せ」と妊婦のエネルギー・各栄養 素の摂取不足が進行しているという背景が存在する。20代 女性の4人に1人はBMI 18.5 kg/m<sup>2</sup>未満の痩せであり、妊 娠中も不自然なダイエットを行っている可能性が危惧され る。妊娠中の適切な栄養管理は適正な出生体重や児の将来 の健康にも重要な意味を持つ。

### DOHaD のメカニズム

動物実験や疫学研究の結果からエピジェネティックな変化がDOHaDの一つのメカニズムとして想定されている<sup>6)</sup>。オランダの飢饉の時期に出生した人の半世紀後の末梢血リンパ球のメチル化プロファイルの検討では、特に母体が妊

娠前期に飢餓を体験した場合に最も大きな変化が認めら れ、臨床的に妊娠前期に飢餓を体験した児に脂質代謝異常 や冠動脈疾患などが強く現われた臨床的事実と関連すると 考えられている<sup>7~9)</sup>。また、出生体重や早産とメチル化プ ロファイルが関係することも数多く報告されている10,11)。 しかし、DOHaD の原因となりうるエピゲノムの一次変化 が成人期まで継続的に維持されるのかどうかについては不 明な点が多い。なぜなら、エピゲノム変化の維持には何ら かの組織特異的な制御機構が必要であり、また、発生発達 期の環境要因による転写プロファイルやエピゲノム変化の 多くは可逆的で、維持されるものは一般的に少ないからで ある。また近年、肥満や脂質代謝異常自体が DNA のメチ ル化を変化させることも知られている<sup>12)</sup>。そのため、妊娠 中飢餓や母体低栄養状態で出生した児のその後のメチル化 変化の少なくとも一部は、発生発達期の環境の違いによっ て起こる二次的変化である可能性(例えば脂質代謝異常な どの代謝性形質を介して血液の DNA メチル化に変化を生 じる可能性)も考えられる。いずれにせよ出生後の環境を 最適化することは、特に低出生体重児や早産児においてよ り重要であることには間違いがない。

#### DOHaD と腎臓病

Brenner らは「胎児期に糸球体数が規定され、糸球体数が減少すると糸球体の血圧上昇や過濾過(hyperfiltration)が起こり、蛋白尿や二次的な糸球体硬化から更なる糸球体数減少、残存糸球体の濾過圧亢進により腎機能障害が進行する」という仮説(hyperfiltration theory)を提唱し<sup>13,14)</sup>、これが腎疾患における DOHaD 仮説の中心的理論として捉えられ

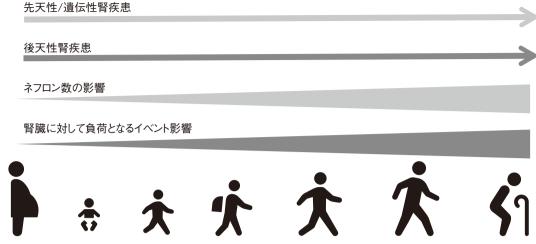


図2 ライフサイクルにおける腎臓病のタイプとリスク(文献24より引用、改変)

ている。実際に子宮内発育不全児(intrauterine growth restriction: IUGR) (妊娠週数相当の発育より胎児の推定体重が10 パーセントタイル未満,もしくは-1.5 SD 未満の児)では腎 容積が正常出生体重児に比べて3割も小さく15)、ネフロン 数も有意に少ない16,17)。また、低出生体重により高血圧や 慢性腎臓病(CKD)の発症の危険性が上昇することが多く の疫学研究により確認されている。例えば、正常体重児の 血圧に比較して早産は +2.5 mmHg, 低出生体重は +2.28 mmHg 上昇させ, 低出生体重は高血圧のオッズ比を 1.21 と 上昇させる。また低出生体重児では CKD, ESRD, 蛋白尿, GFR 低下のオッズ比はそれぞれ 1.73, 1.58, 1.81, 1.79 と 上昇する18,19)。低出生体重児が出生後に正常群に追いつく、 あるいは追い越す、いわゆる catch up growth が及ぼす影響 についても明らかになりつつある。catch up growth は乳幼 児の発育という視点からは一見好ましいものと捉えられが ちであるが、メタボリックシンドロームや高血圧などのリ スクを増加させることがわかっている<sup>20,21)</sup>。動物実験でも IUGR に対して出生後に過剰なたんぱく質を与えてキャッ チアップさせることにより糸球体肥大と硬化が生じること が確認されている22)。正常発達に必要な栄養摂取を保ちつ つ過剰にならないことが望ましいが、実際には低出生体重 児は多様な発育パターンを呈することも多く, 出生後の至 適な栄養管理に関して必ずしも見解は一致していない。

周産期、小児期から始まる腎臓病対策

心臓血管病,癌,慢性肺疾患,糖尿病などの非感染性疾患(NCD)は発展途上国,先進国ともに増加しており,全世

界の死亡原因の60%(3,500万人)を占め、感染性疾患を上 回っている。世界保健機構(WHO)は2008年にNCDを予防 するためのグローバルアクションプランを策定し、現在で は NCD は国際社会が協力して取り組むべき重要課題の一 つと広く認識されている<sup>23)</sup>。しかし、CKD は高血圧や心臓 病に直接的かつ大きな影響を与えるにもかかわらずアク ションプランでは重要視されていないという問題がある。 DOHaD などの学術的側面を鑑み, 2016年の World Kidney Day では成人の CKD の出発点として小児期の腎臓病診療 の重要性が訴えられた (Kidney Disease & Children - ACT EARLY TO PREVENT IT!)。介入のタイミングとしては, 高血圧や腎機能低下に気づく成人期では遅く, 明らかな症 状が出現する前の小児期の腎疾患スクリーニング、特に早 産児や低出生体重児に対する血圧や腎機能についての継続 的なフォローアップと将来の生活習慣病発症に対する生活 指導が必要である。妊婦に対しては妊娠中の栄養指導や妊 婦の精神的安定など広範囲の生育環境の維持が、生まれて くる児の長期的な健康全般にとってプラスに作用する。ま た成人の高血圧, CKD 診療においても, 胎児期, 新生児期 から成人へ至るまでの大きな時間的視野を持つことが今後 より重要となるだろう(**図 2**)<sup>24)</sup>。

利益相反自己申告:申告すべきものなし

#### 文 献

 Barker DJ, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. Lancet 1986; 1 張田 豊 1243

- (8489): 1077-1081.
- Gluckman PD, Hanson MA. Living with the past: evolution, development, and patterns of disease. Science 2004; 305 (5691): 1733-1736.
- Gluckman PD, Hanson MA. Developmental origins of disease paradigm: a mechanistic and evolutionary perspective. Pediatr Res 2004; 56(3): 311–317.
- 4. Roseboom T, de Rooij S, Painter R. The Dutch famine and its long-term consequences for adult health. Early Hum Dev 2006; 82(8): 485–491.
- 5. Wu L, Feng X, He A, Ding Y, Zhou X, Xu Z. Prenatal exposure to the Great Chinese Famine and mid-age hypertension. PLoS One 2017; 12(5): e0176413.
- Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, Thornburg KL. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. N Engl J Med 2008; 359(1): 61–73.
- Heijmans BT, Tobi EW, Stein AD, et al. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. Proc Natl Acad Sci USA 2008; 105 (44): 17046–17049.
- Tobi EW, Lumey LH, Talens RP, et al. DNA methylation differences after exposure to prenatal famine are common and timingand sex-specific. Hum Mol Genet 2009; 18(21): 4046–4053.
- Tobi EW, Goeman JJ, Monajemi R, et al. DNA methylation signatures link prenatal famine exposure to growth and metabolism. Nat Commun 2014; 5: 5592.
- Engel SM, Joubert BR, Wu MC, et al. Neonatal genome-wide methylation patterns in relation to birth weight in the Norwegian Mother and Child Cohort. Am J Epidemiol 2014; 179(7): 834– 842
- Simpkin AJ, Suderman M, Gaunt TR, et al. Longitudinal analysis
  of DNA methylation associated with birth weight and gestational
  age. Hum Mol Genet 2015; 24(13): 3752–3763.
- 12. Wahl S, Drong A, Lehne B, et al. Epigenome-wide association study of body mass index, and the adverse outcomes of adiposity. Nature 2017; 541 (7635): 81–86.
- 13. Brenner BM, Chertow GM. Congenital oligonephropathy and the etiology of adult hypertension and progressive renal injury. Am J Kidney Dis 1994; 23(2):171–175.

Brenner BM, Lawler EV, Mackenzie HS. The hyperfiltration theory: a paradigm shift in nephrology. Kidney Int 1996; 49
 1774–1777.

- Silver LE, Decamps PJ, Korst LM, Platt LD, Castro L. Intrauterine growth restriction is accompanied by decreased renal volume in the human fetus. Am J Obstet Gynecol 2003; 188(5): 1320– 1325
- 16. Hinchliffe SA, Lynch MR, Sargent PH, Howard CV, Van Velzen D. The effect of intrauterine growth retardation on the development of renal nephrons. Br J Obstet Gynaecol 1992; 99(4): 296–301.
- Hughson M, Farris AB, Douglas-Denton R, Hoy WE, Bertram JF.
   Glomerular number and size in autopsy kidneys: the relationship to birth weight. Kidney Int 2003; 63(6): 2113–2122.
- Luyckx VA, Brenner BM. Birth weight, malnutrition and kidneyassociated outcomes--a global concern. Nat Rev Nephrol 2015; 11(3): 135–149.
- 19. Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T, Hallan S, Iversen BM. Low birth weight increases risk for end-stage renal disease. J Am Soc Nephrol 2008; 19(1): 151–157.
- Huxley RR, Shiell AW, Law CM. The role of size at birth and postnatal catch-up growth in determining systolic blood pressure: a systematic review of the literature. J Hypertens 2000; 18 (7): 815–831.
- 21. Bergmann RL, Bergmann KE, Dudenhausen JW. Undernutrition and growth restriction in pregnancy. Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program 2008; 61: 103–121.
- 22. Boubred F, Delamaire E, Buffat C, et al. High protein intake in neonatal period induces glomerular hypertrophy and sclerosis in adulthood in rats born with IUGR. Pediatr Res 2016; 79(1–1): 22–26
- 23. Maher A, Sridhar D. Political priority in the global fight against non-communicable diseases. J Glob Health 2012; 2(2): 020403.
- 24. Ingelfinger JR, Kalantar-Zadeh K, Schaefer F, Committee WKDS. Averting the legacy of kidney disease--focus on childhood. Kidney Int 2016; 89(3): 512–518.