

2021年12月15日（水） 13:00~15:30

資料4 - 3

**第4回「健康と環境に関する疫学調査検討会」
成人領域の診療科（内科）が
エコチル調査に期待すること
（内分泌代謝領域）**

獨協医科大学埼玉医療センター 糖尿病内分泌・血液内科

日本内分泌学会 幹事

日本甲状腺学会 理事

橋本 貢士



COI 開示

筆頭発表者名：橋本 貢士

発表に関連し、開示すべきCOI 関係にある企業などとして、

- | | |
|--------------|----|
| ①顧問： | なし |
| ②株保有・利益： | なし |
| ③特許使用料： | なし |
| ④講演料： | なし |
| ⑤原稿料： | なし |
| ⑥受託研究・共同研究費： | なし |
| ⑦奨学寄付金： | なし |
| ⑧寄附講座所属 | なし |
| ⑨贈答品などの報酬： | なし |

人類の進化と肥満

～今、肥満は大きな社会問題となっている～



The Economist, Dec 13th 2003.

日本人の生活習慣病の疫学

● **肥満** 2,300万人

● **高血圧** 3,500万人

● **糖尿病** 2,200万人

(糖尿病の可能性を否定できない人を含む)

● **脂質異常症** 3,100万人

(脂質異常症の潜在患者も含む)



長谷川敏彦:日本臨牀64巻増刊号6,357-362,2006.

高齢化に伴って増え続ける糖尿病と肥満

増え続ける糖尿病患者と肥満 (予備群は初の減少: 国民健康・栄養調査)

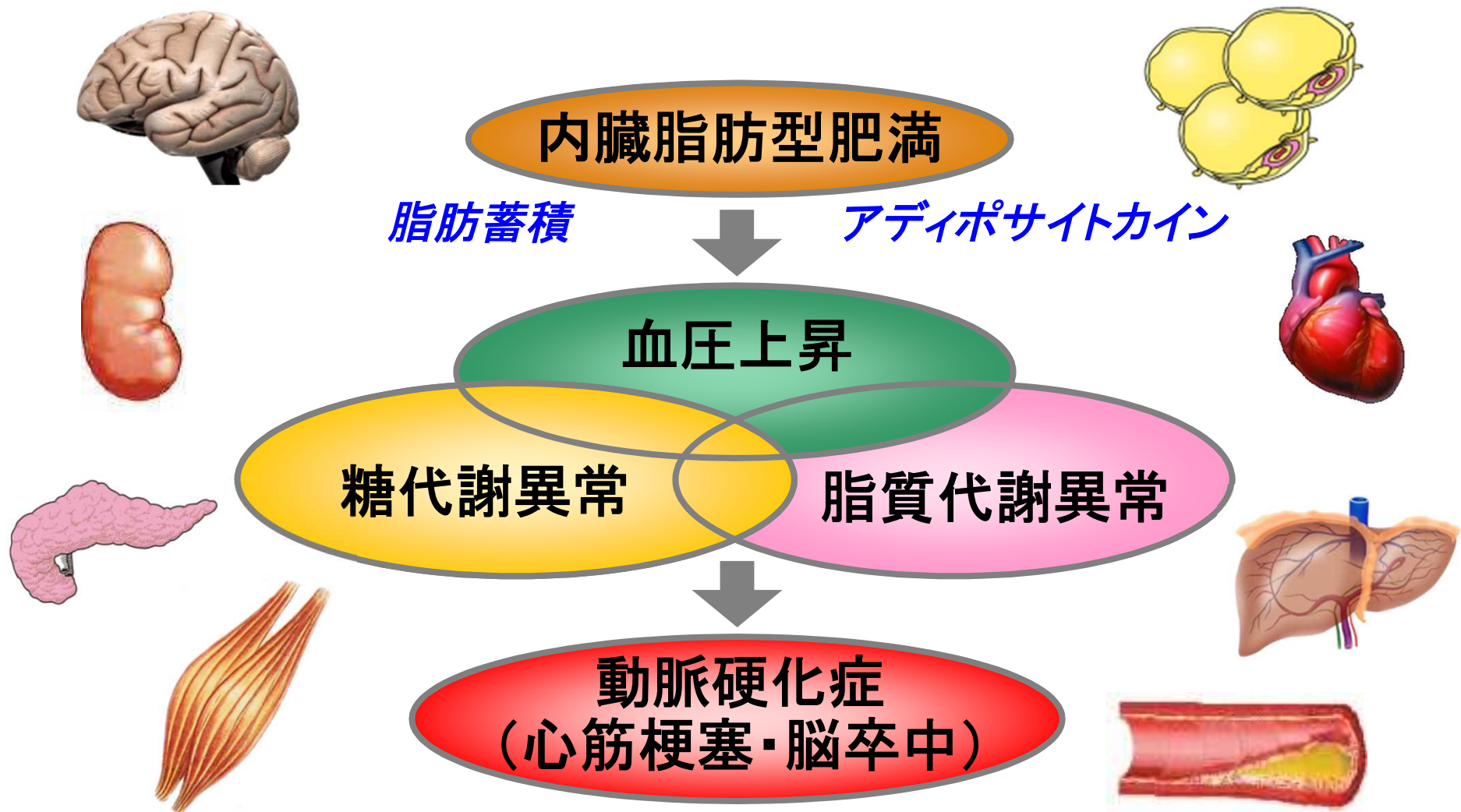


糖尿病患者数に占める 60歳以上の急速な増加



**30歳以上の男性の約3割、
40歳以上の女性の約2割は
肥満！！**

メタボリックシンドロームの概念



脂肪組織を起点として複雑な臓器間相互作用により
全身臓器の機能不全が年余にわたって拡大・波及する病態

メタボリックシンドローム(内臓脂肪症候群)

該当者数: 約940万人
予備群者数: 約1020万人

1,960万人

成人男性の2人に1人
女性の5人に1人

内臓肥満 + 高脂血症・高血圧・高血糖

メタボリック症候群

1300万人が有病者

予備軍1400万人 中高年男性2人に1人

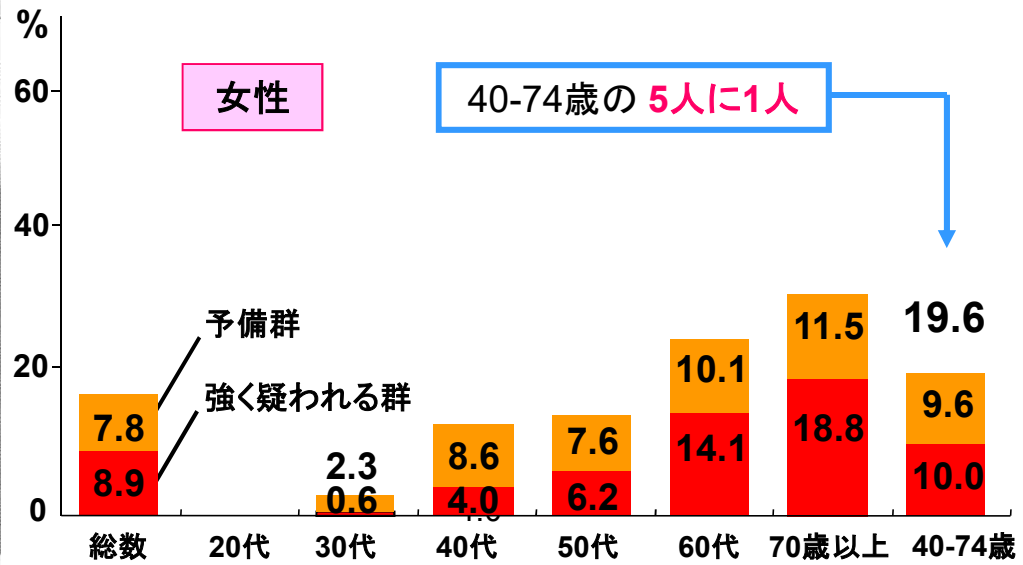
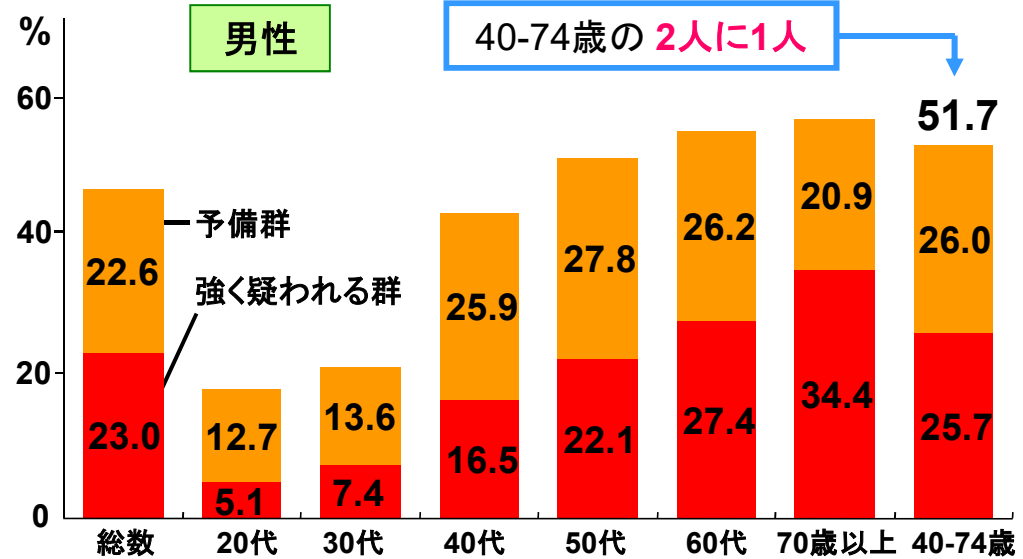
厚労省が初調査

メタボリック症候群の状況 (男性)

年齢	予備群 (%)	有病者 (%)
総数	22.6	23.0
20代	12.7	5.1
30代	13.6	7.4
40代	25.9	16.5
50代	27.8	22.1
60代	26.2	27.4
70歳以上	20.9	34.4
40-74歳	26.0	25.7

メタボリック症候群の状況 (女性)

年齢	予備群 (%)	有病者 (%)
総数	7.8	8.9
20代	2.3	0.6
30代	0.6	0.6
40代	8.6	4.0
50代	7.6	6.2
60代	10.1	14.1
70歳以上	11.5	18.8
40-74歳	9.6	10.0

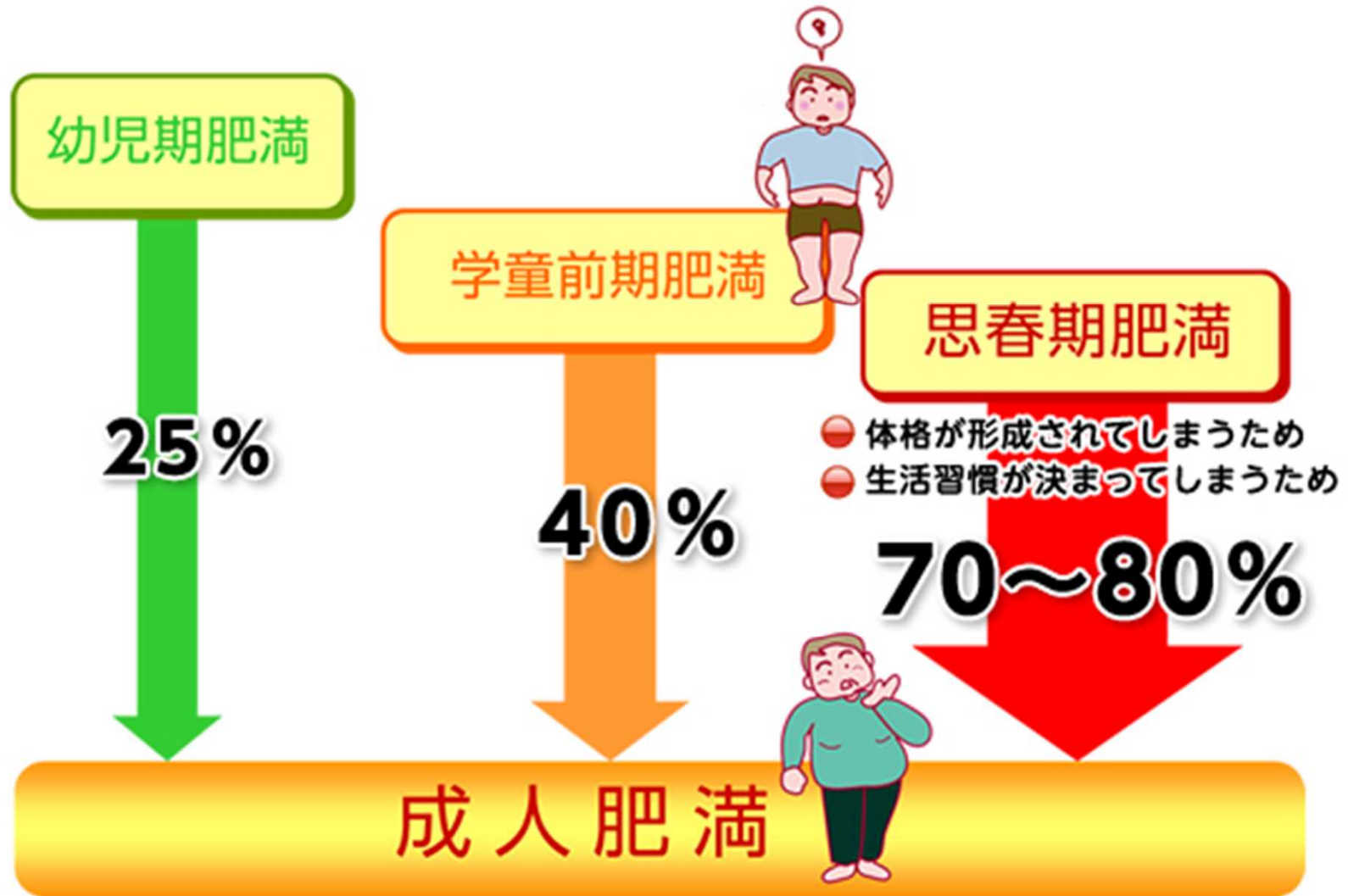


平成16年国民健康・栄養調査結果より作成

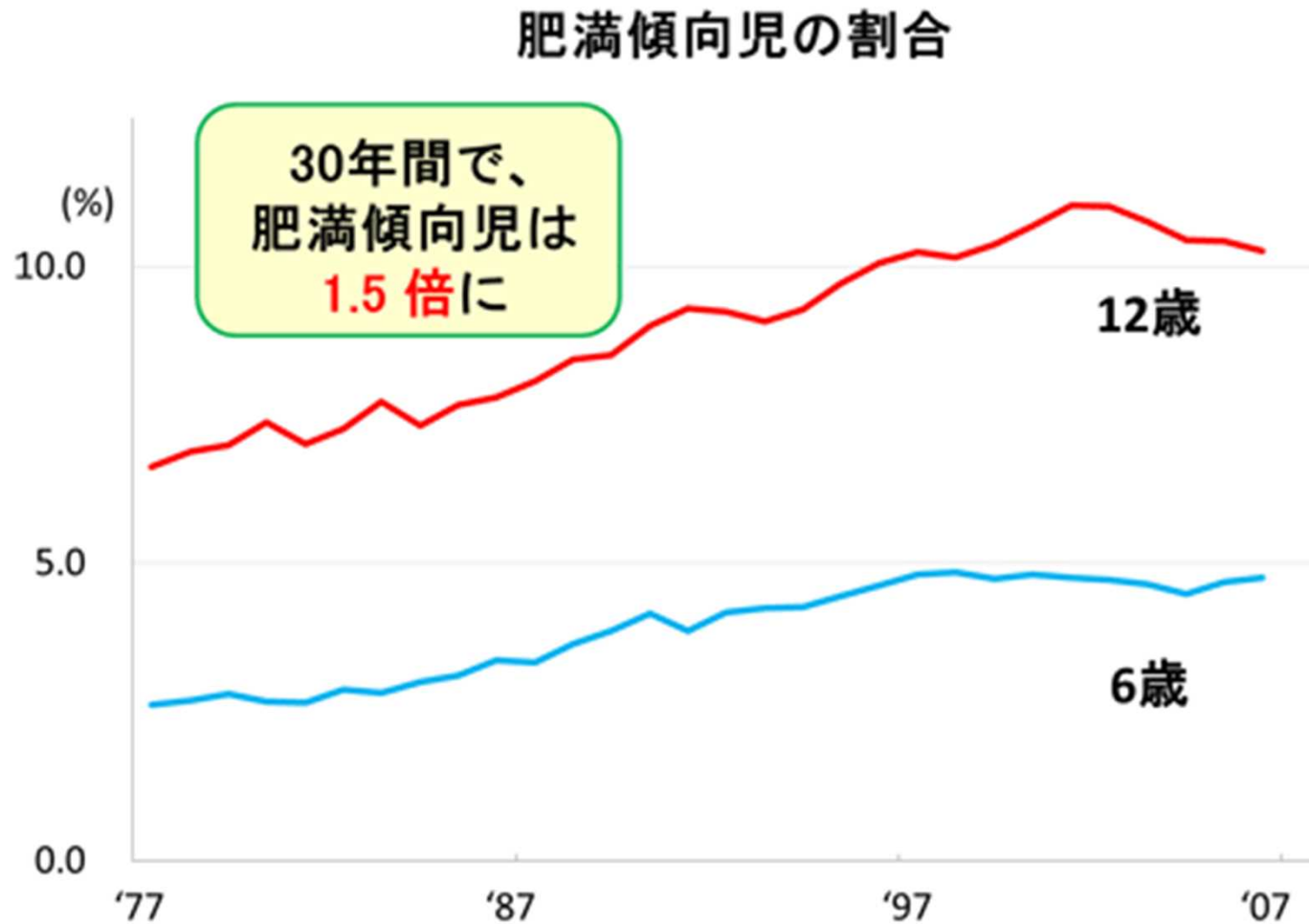
小児肥満の特徴

小児肥満は成人肥満と密接に関わっているが、小児特有の特徴を持っている。

小児肥満は成人肥満に移行することが多い



ここ30年間で肥満傾向児は1.5倍に増加している



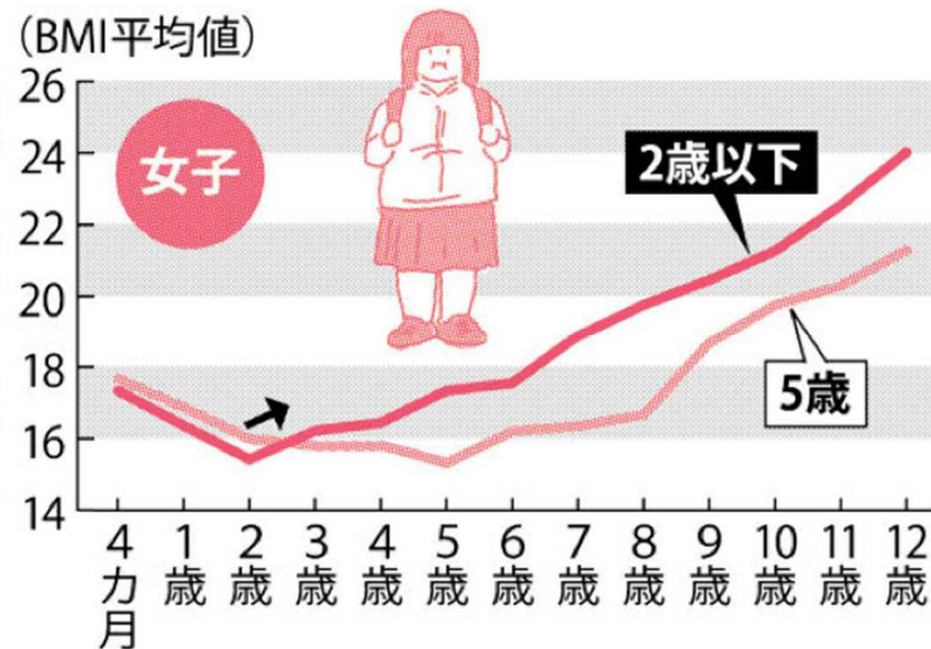
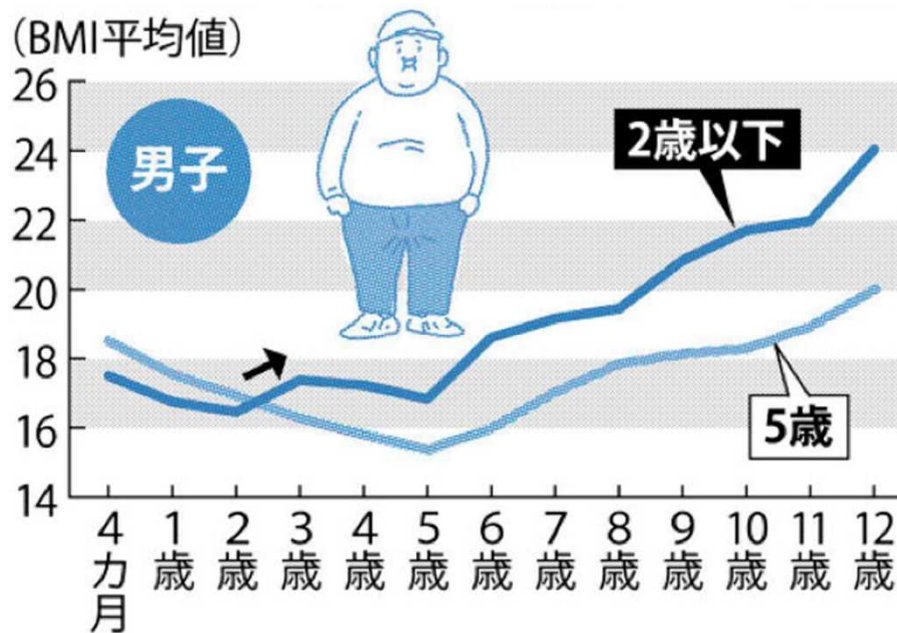
小児肥満の問題点と アディポシティリバウンド (Adiposity Rebound : A R)

AR:5歳前後から、BMIが再増加する現象

1) 小児期に肥満症として様々な医学的異常や健康障害が出現するだけではなく、成人肥満に移行して2型糖尿病や心筋梗塞などの生活習慣病の発症リスクを高める。

2) 幼児期に起こるBMI(body mass index)の跳ね上がりであるARが早く始まるほど、その後に肥満や生活習慣病に罹患するリスクが高くなる。

男女ともARの開始時期が早いほど、 12歳時のBMIが高い



しかし、1 2歳時のBMIが高い児は
AR開始時のBMIは必ずしも高くない

出生体重とAR

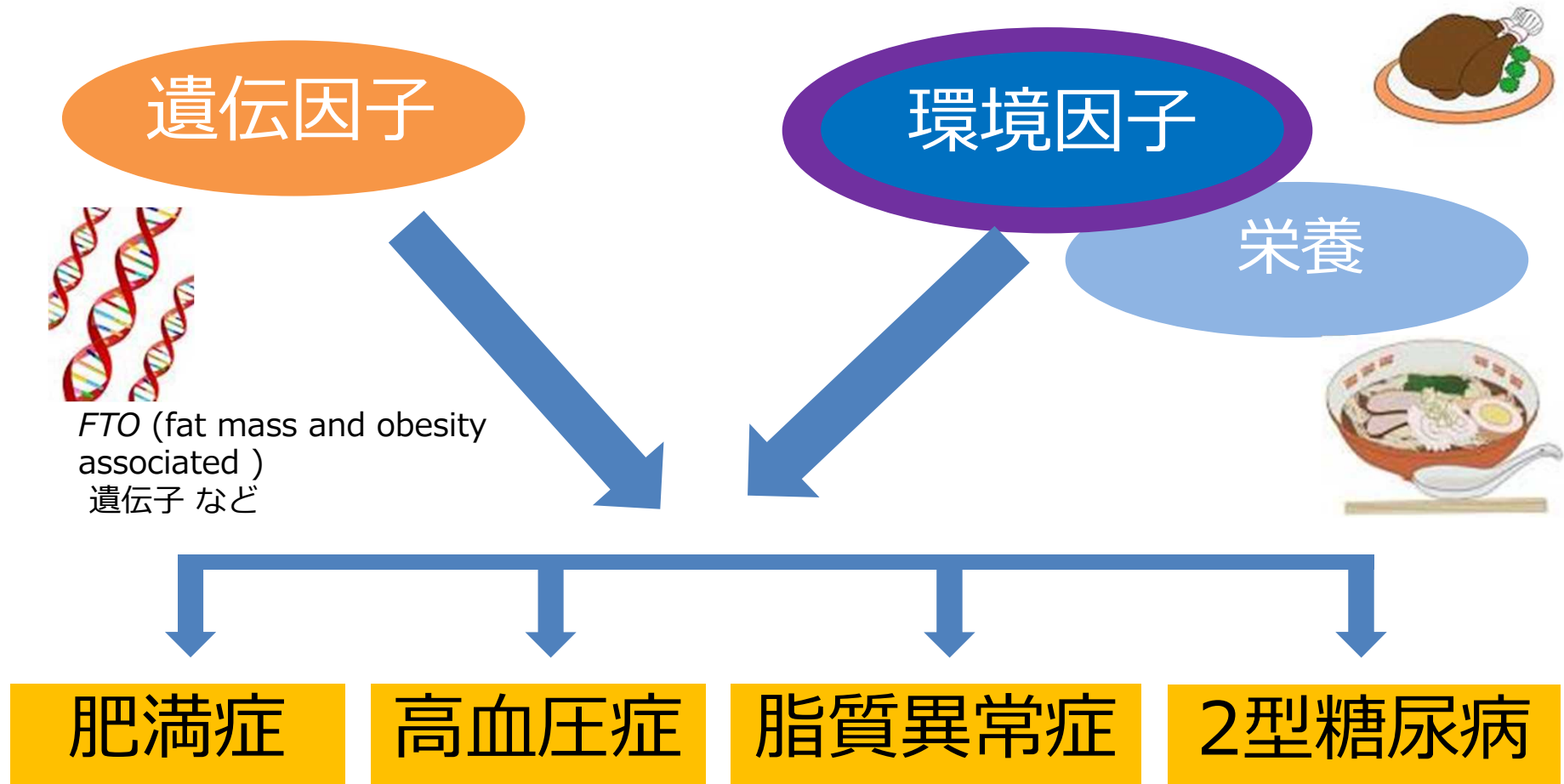
高出生体重児 (≥ 4000 g)、低出生体重児 (< 2500 g) のいずれであってもARは早くなる傾向にあり、2型糖尿病などの生活習慣病の発症率が高まる

肥満がすべての元凶である

肥満を克服すること、
すなわち減量することで、
糖尿病や動脈硬化性疾患を
防ぐことができる

ではどうして肥満になってしまうのか？

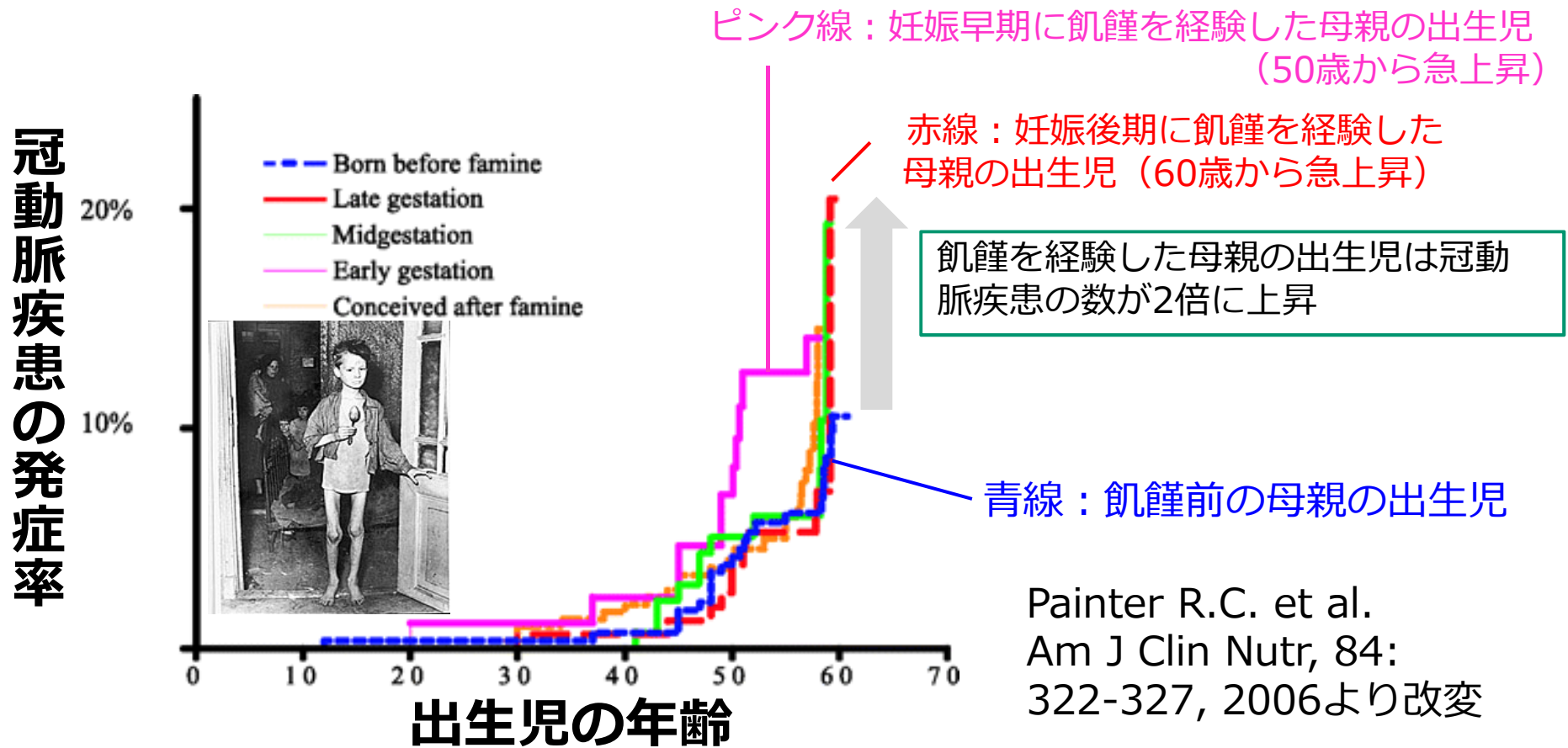
生活習慣病の発症には遺伝因子と環境因子が関与している



環境因子の中でも、**胎児期、乳児期の栄養環境**が成人期の生活習慣病の発症、進展に影響を及ぼしている可能性がある。

Dutch Famine Study

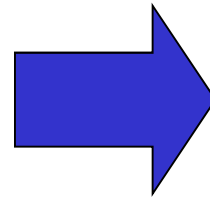
オランダ飢饉（1944-1945）を経験した妊婦からの出生児は成人後に肥満や耐糖能障害を発症しやすい。



胎児期の栄養環境が成人期の生活習慣病発症に関与

低栄養の母親から生まれた低出生体重マウスは太りやすい

通常 低出生体重



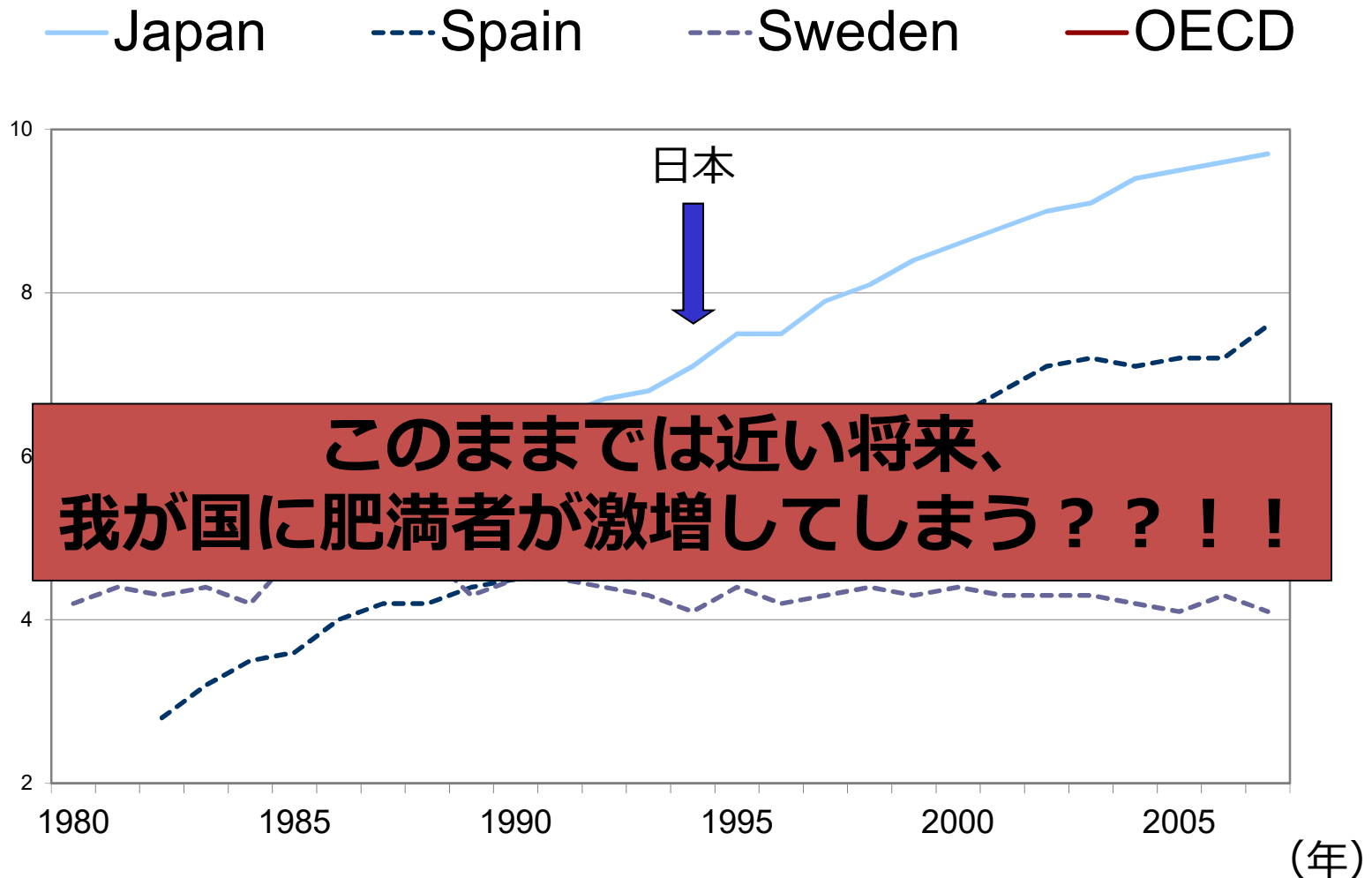
通常 低出生体重



Yura S et al. *Cell Metab.*1:371-378.2005より改変

我が国では低出生体重児が急増している

2500g未満の低出生体重児の割合



胎児プログラミング仮説 (Barker仮説)

2500g 未満の低出生体重児は成人期の虚血性心疾患による死亡率が高い *The Lancet* 2:577-580, 1989

出生体重が軽いほど、また小児期の体重増加が大きいほど、肥満、2型糖尿病、高脂血症、高血圧の発症率が高くなる

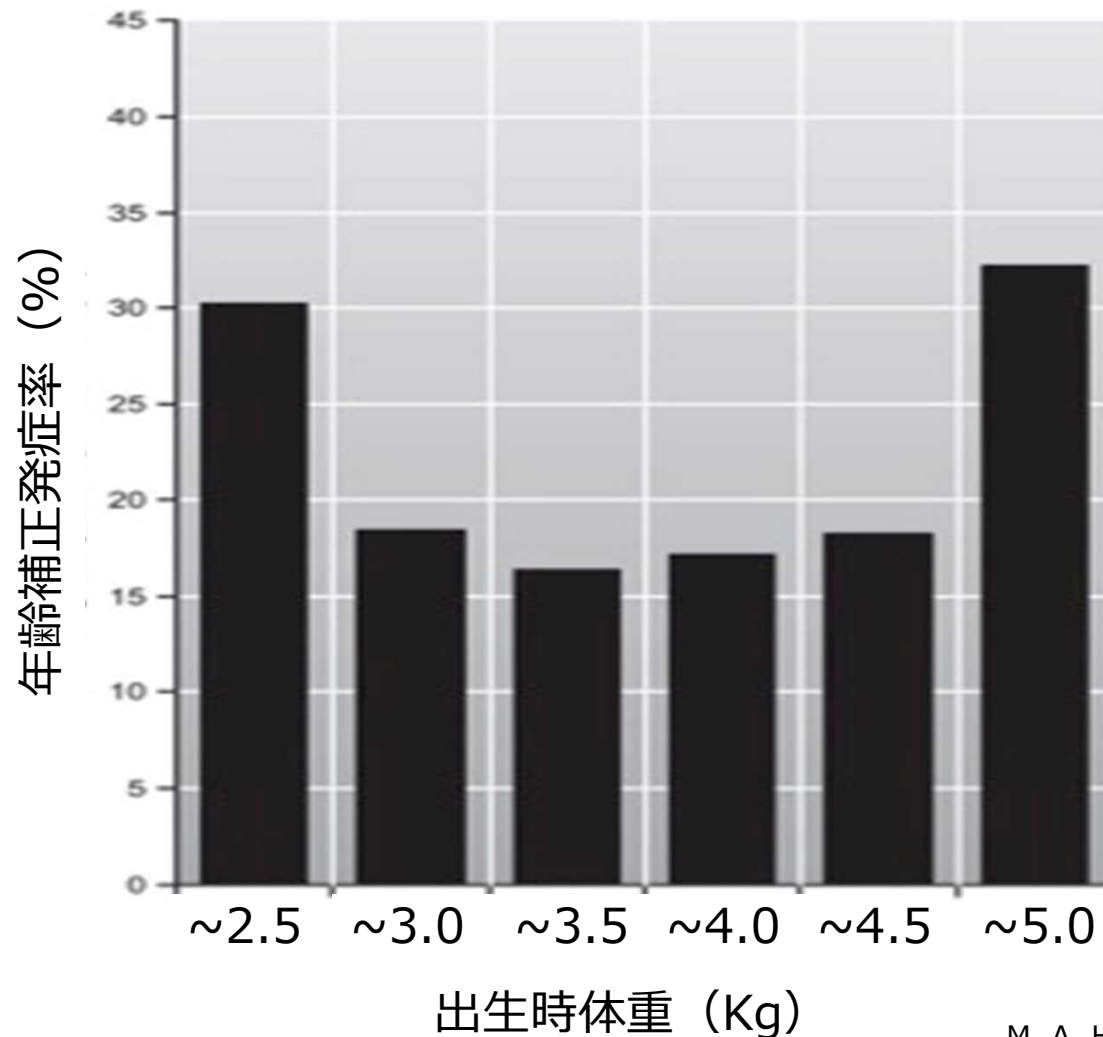
Environ Health Perspect 108 : 545-553, 2000

胎児低栄養

胎児期や乳児期の環境によって
内分泌・代謝の恒常性が
プログラミングされ変化する

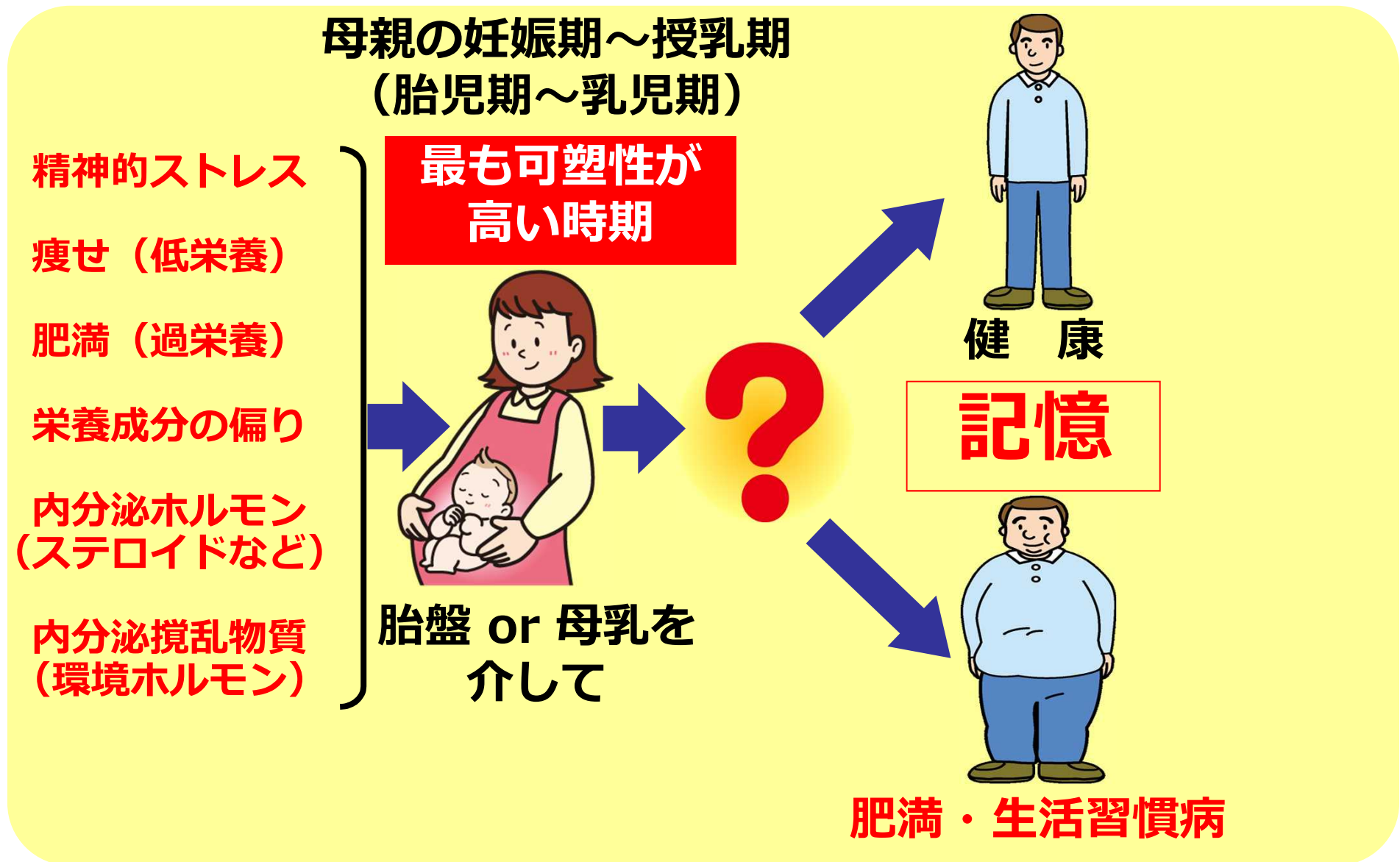
生活習慣病発症

ピマインディアン（20～39歳：1179名）の 出生時体重別2型糖尿病発症率

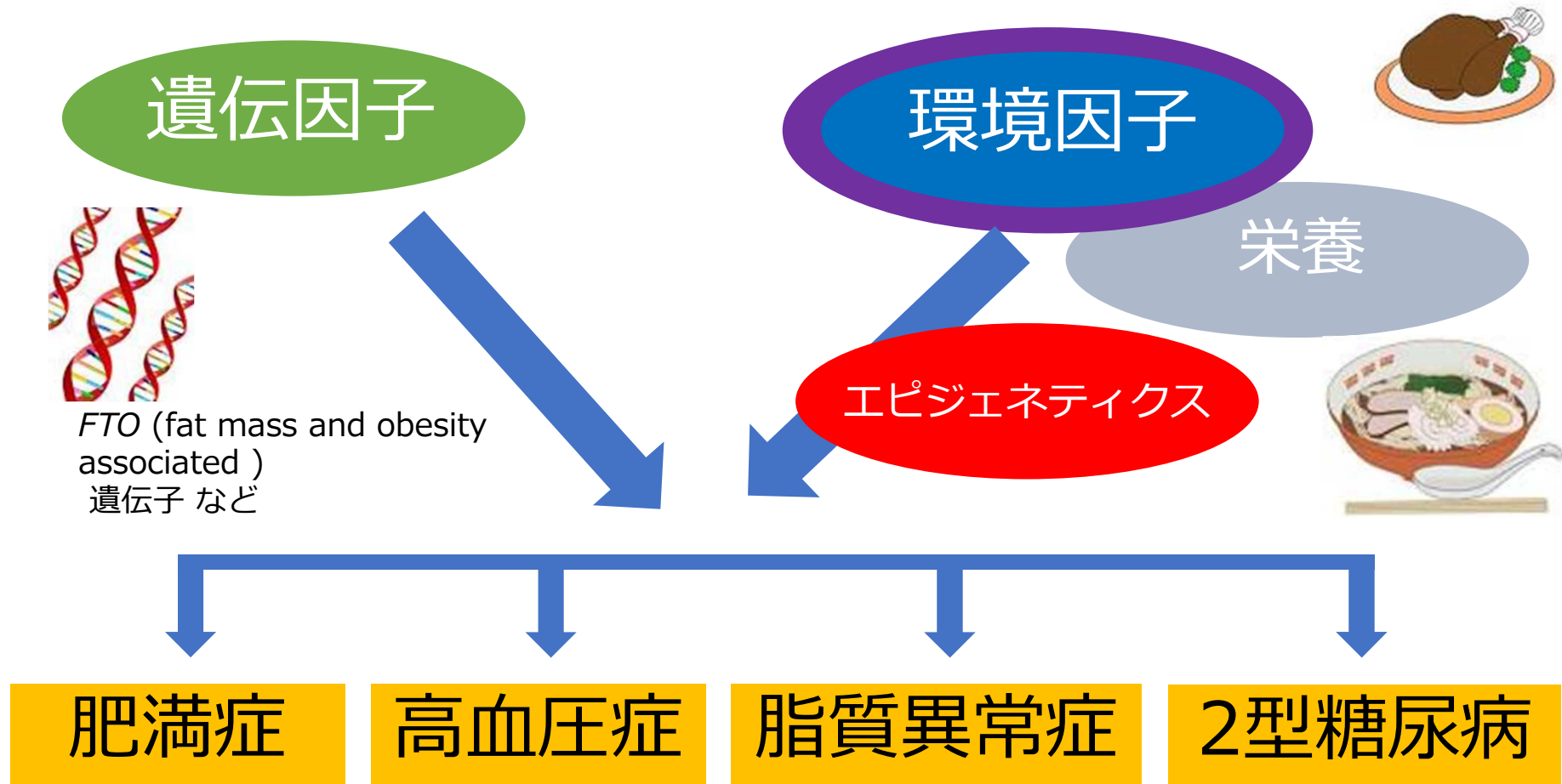


出生時体重は
少なすぎても
多すぎてもいけない

Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD)学説～成人病胎児期・乳児期発症起源説～



環境因子による影響にエピジェネティクスが関与している



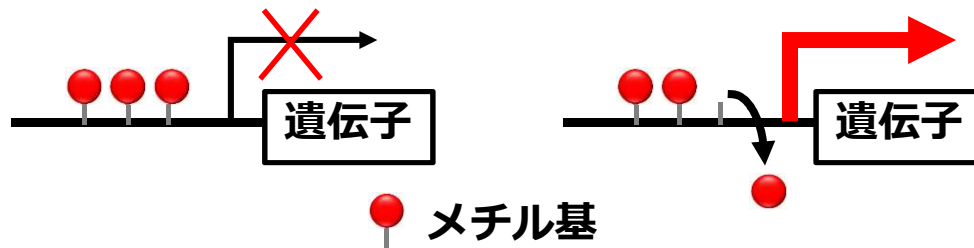
糖脂質代謝関連遺伝子の栄養因子による制御に
エピジェネティクスの関与が示唆されている

エピジェネティクス

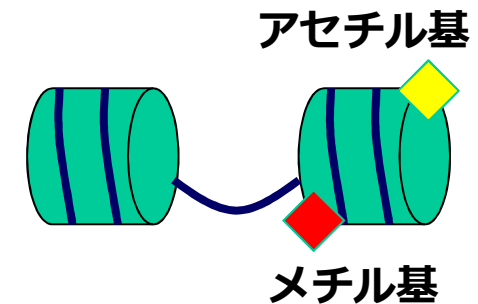
遺伝子塩基配列の変化によらない発現修飾

DNAメチル化

メチル化：発現抑制 脱メチル化：発現亢進



ヒストン修飾



エピジェネティクスによって修飾を受けたDNA（遺伝子）

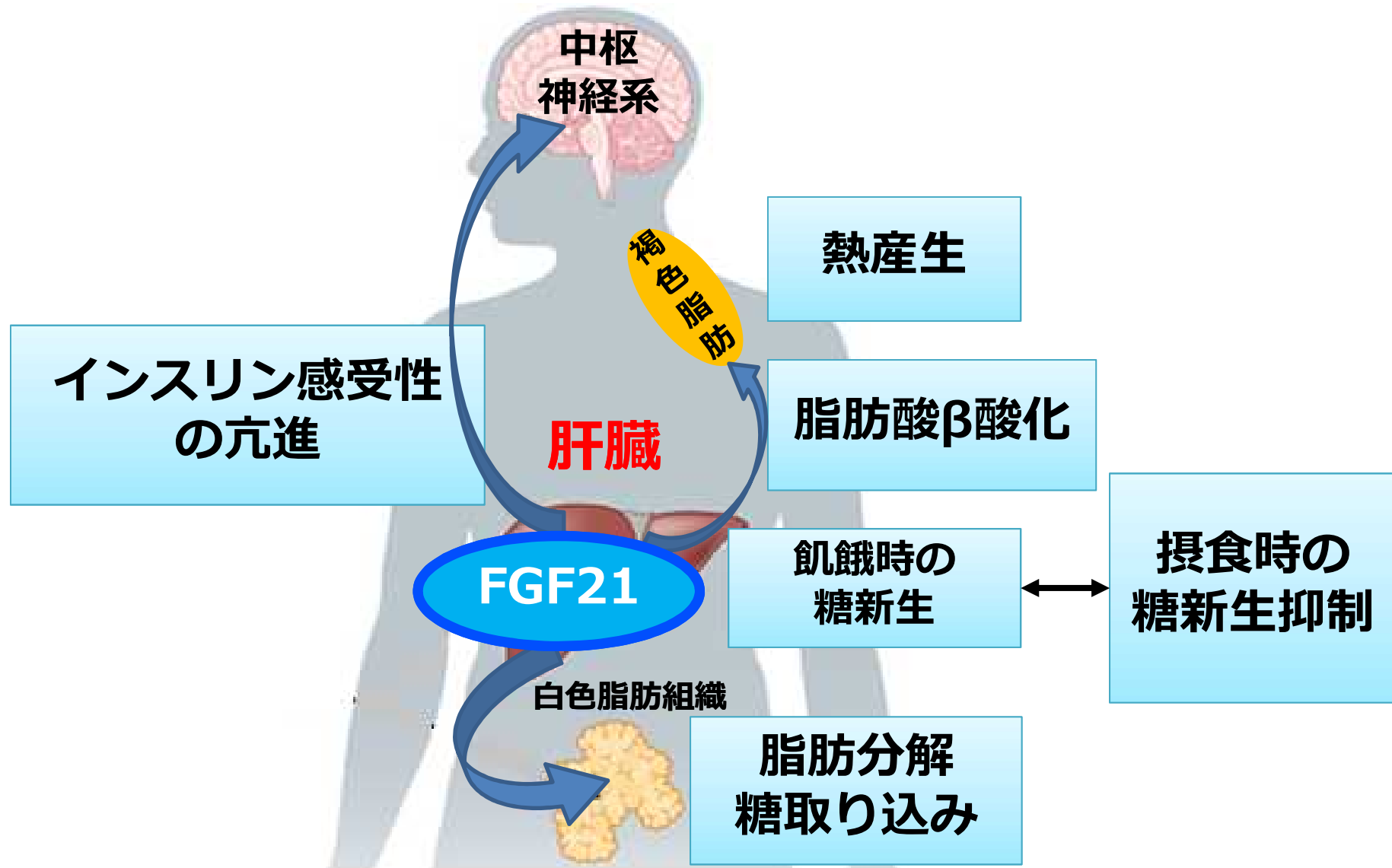


「エピゲノム」

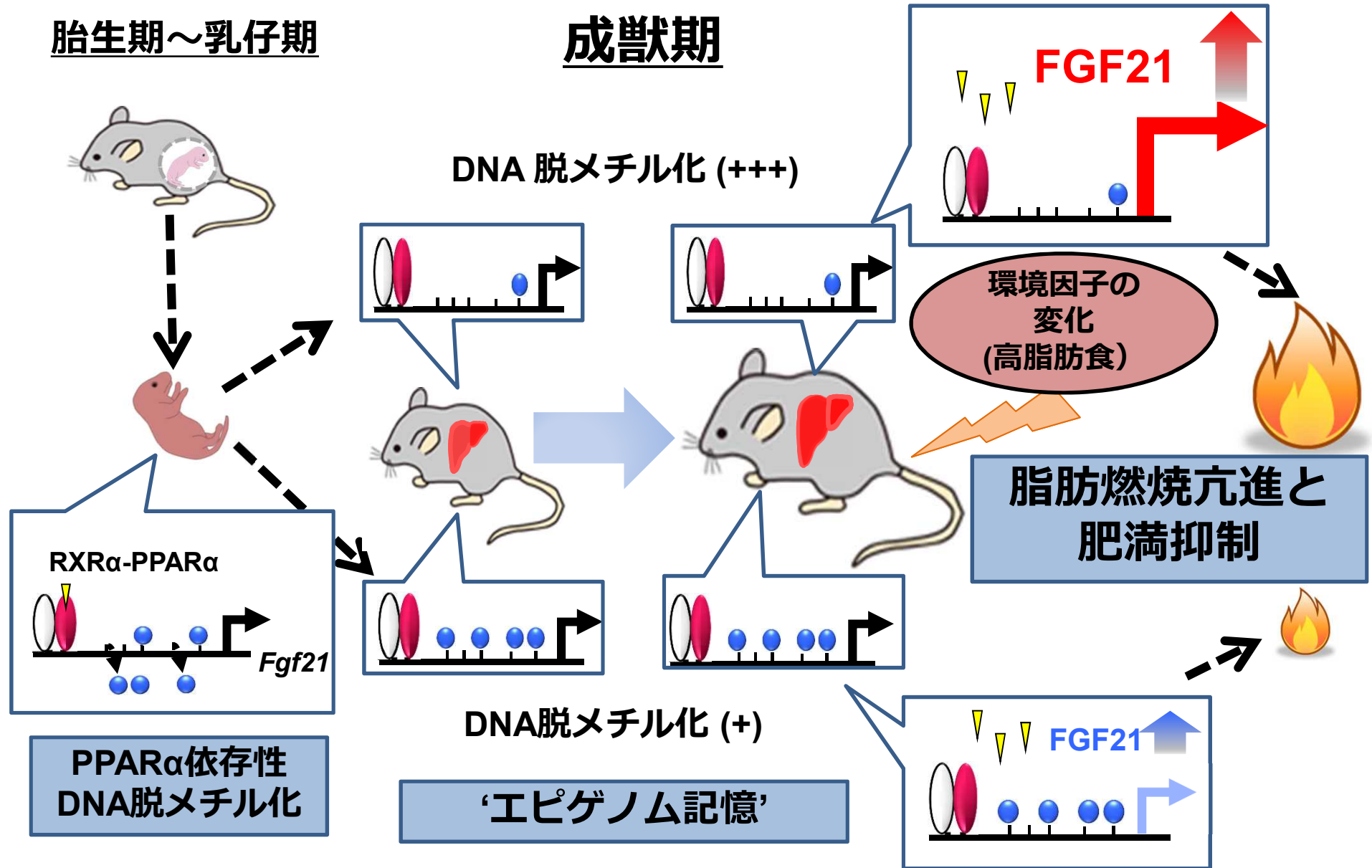
DOHaD学説の分子メカニズムとして
栄養環境を介した「代謝遺伝子のエピゲノム変化」の
長期維持(=記憶)が想定されている

DOHaD学説に基づく肥満発症の 分子機構の解明

FGF(Fibroblast Growth Factor) 21は 肝臓における糖脂質代謝の鍵分子である

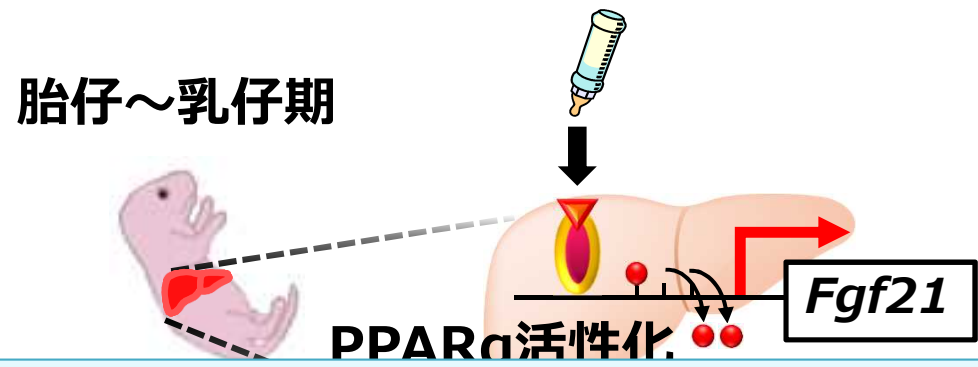


FGF21遺伝子のDNAメチル化によるエピゲノム記憶

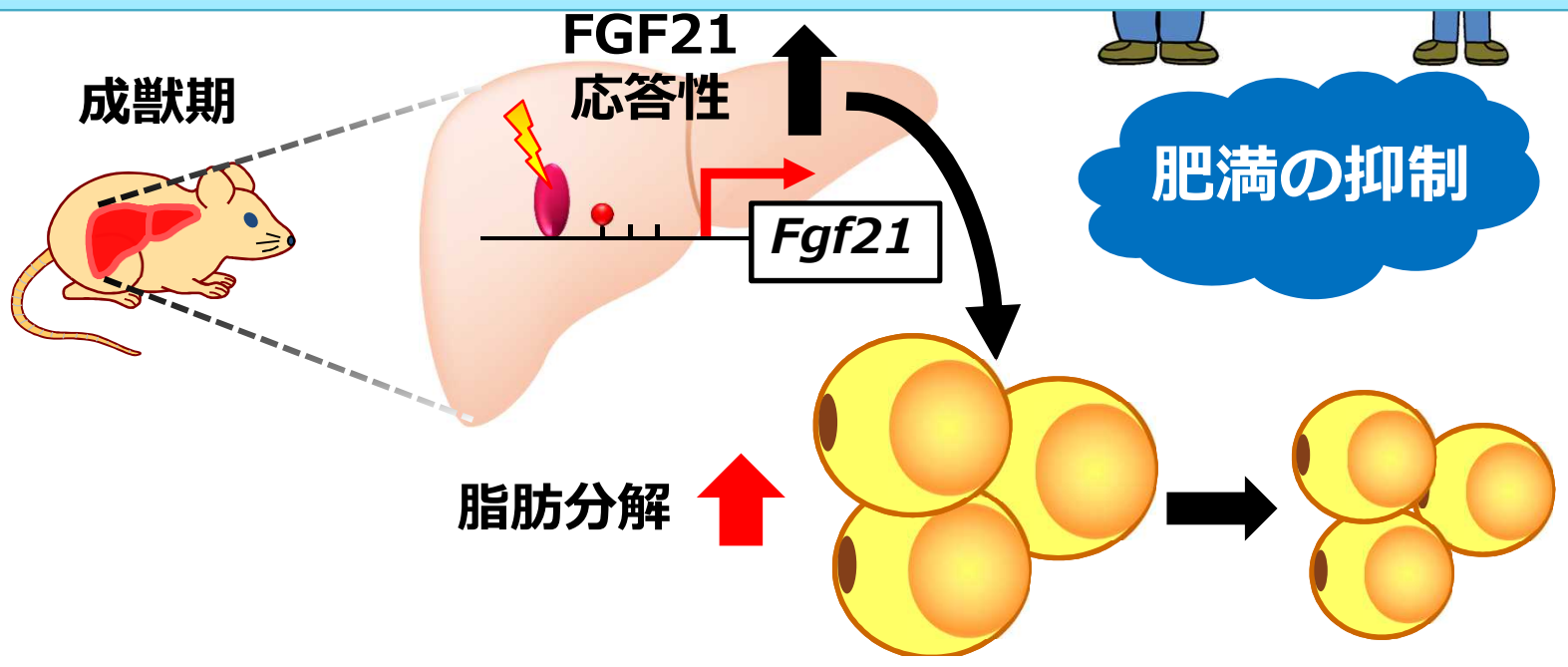


Yuan X, Hashimoto K et al. *Nat Commun.* 9: 636, 2018

FGF21遺伝子の「エピゲノム記憶」が将来の肥満を規定しうる

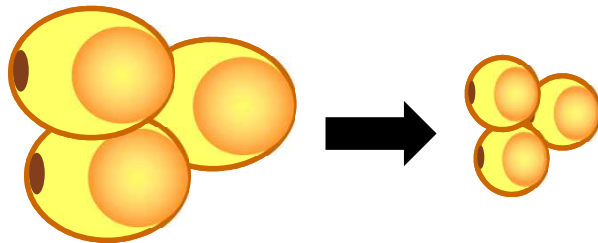
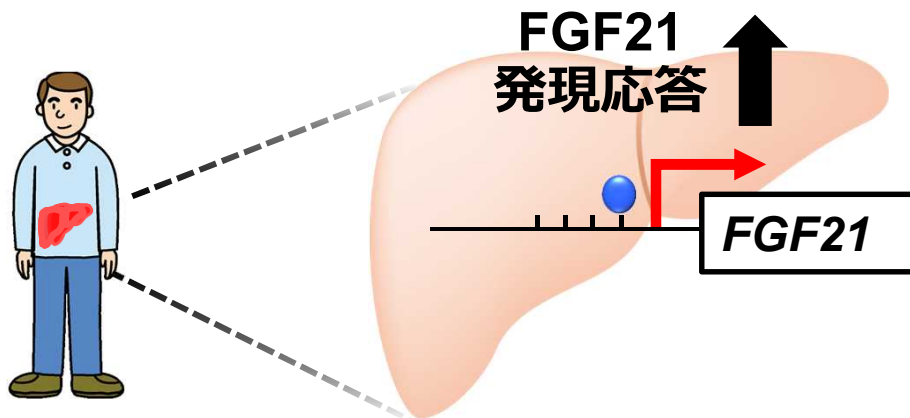


FGF21遺伝子はエピゲノム記憶遺伝子として DOHaD学説の分子実体である可能性がある



FGF21遺伝子の
DNAメチル化が**少ない**人

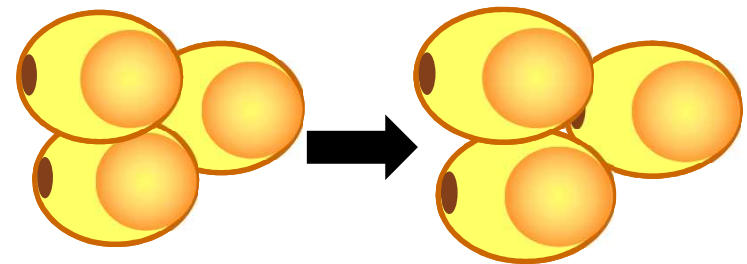
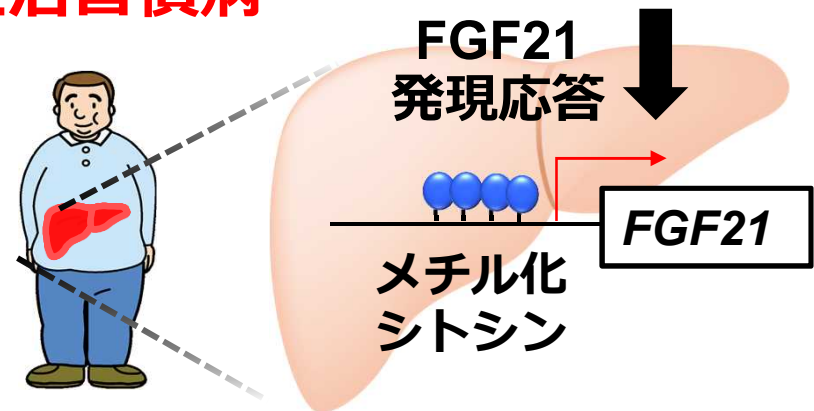
健康



脂肪分解 **↑**

FGF21遺伝子の
DNAメチル化が**多い**人

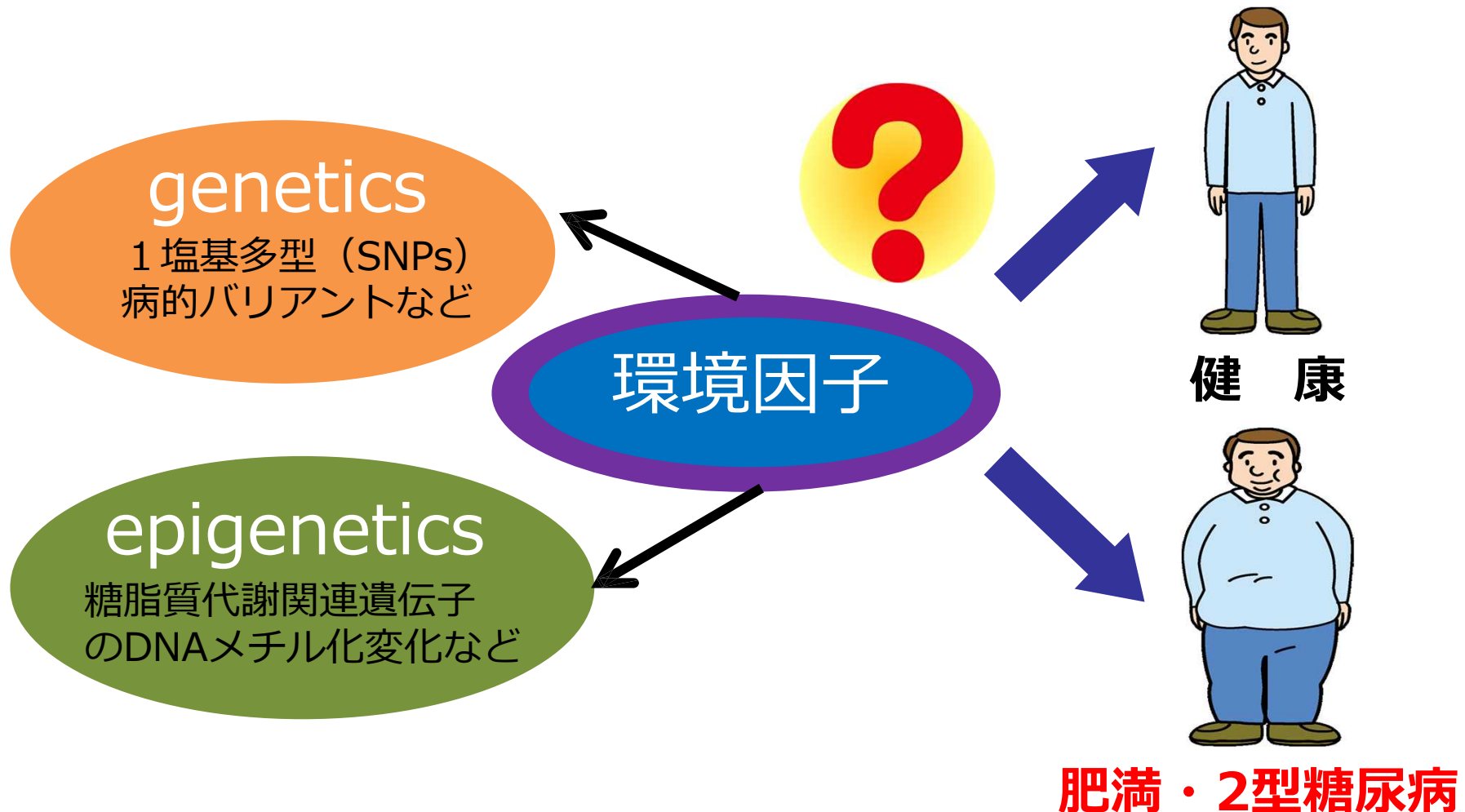
肥満・
生活習慣病



脂肪分解 **↓**

エコチル調査に期待すること

胎生期、乳児期におけるどのような化学物質（環境ホルモン）をはじめとした環境因子が成人期の肥満に影響を及ぼすのか？。その場合、遺伝因子の影響はあるか？

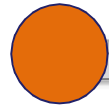


発達プログラミングと先制医療

先制医療

プログラミング

遺伝子



プログラムされた人

プログラムされなかった人

受胎 出生

胎児

小児期, 思春期

成熟期

老年期

閉経

妊娠時の
注意

妊娠中の
ケア

乳幼児期の
ケア

健康教育

健診

健診・治療

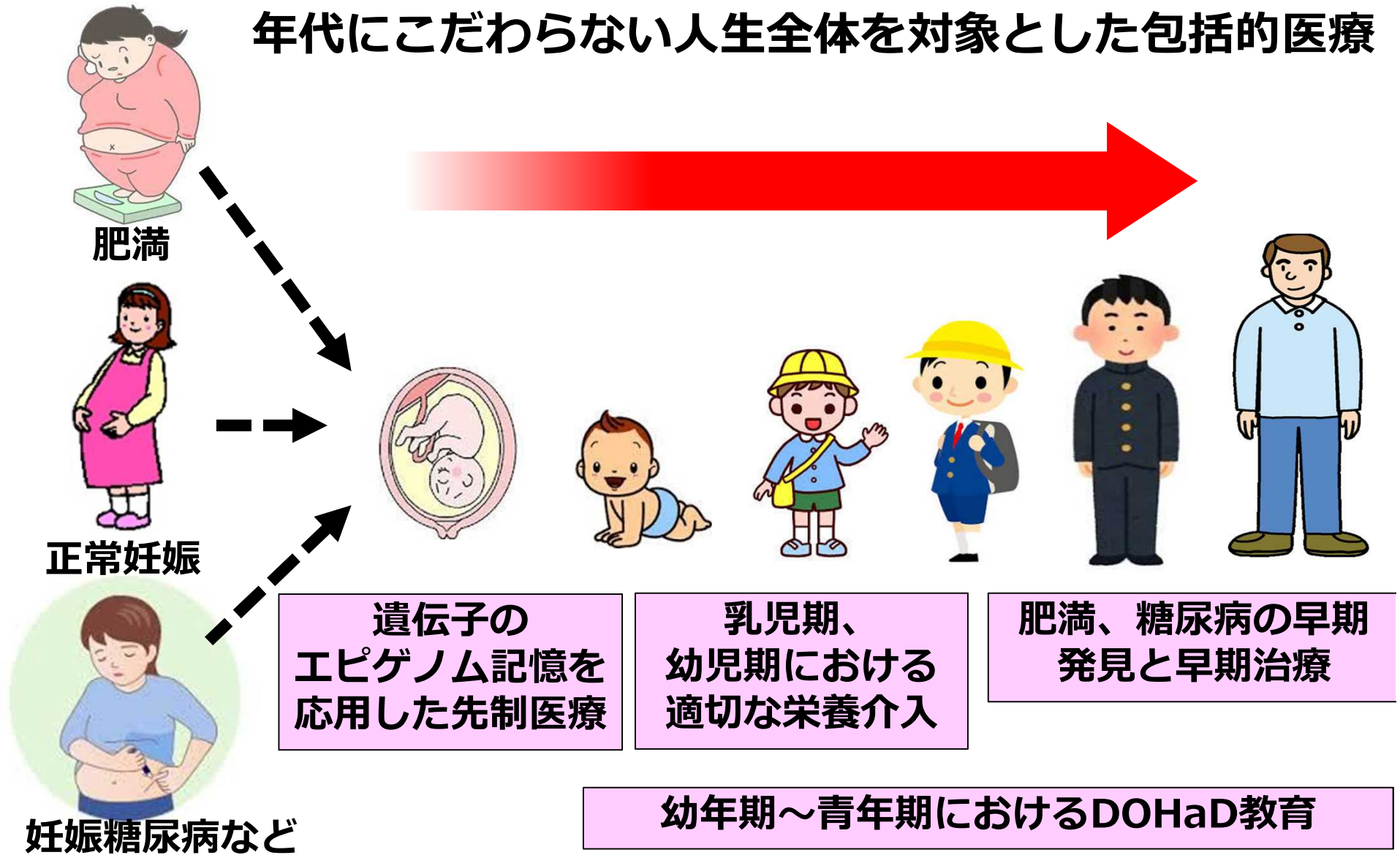
食生活
運動
生活習慣
社会環境
妊娠歴
出生体重



Life Course Medicine

～一個人の全人生を時間的に考慮した医療～

年代にこだわらない人生全体を対象とした包括的医療



自己免疫性甲状腺疾患 (AITD)

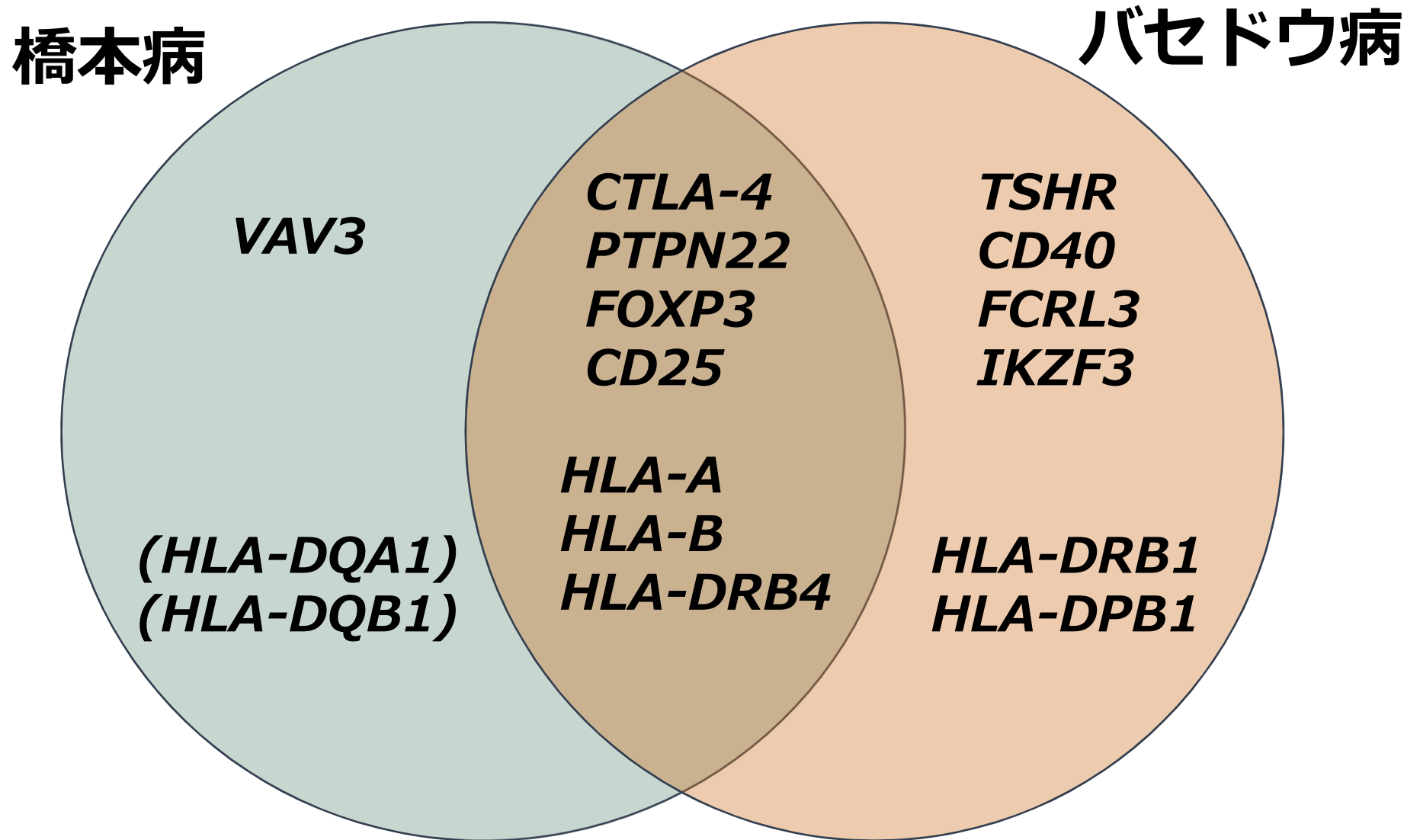
バセドウ病や橋本病などの自己免疫性甲状腺疾患 (AITD) に罹患している人は約 5% と、自己免疫性疾患の中で世界で最も多い。

(我が国でバセドウ病は200~400人に1人、
橋本病は成人女性の10人に1人)



**まさに自己免疫性甲状腺疾患は我が国における
代表的なcommon disease**

橋本病とバセドウ病に関連のある遺伝子



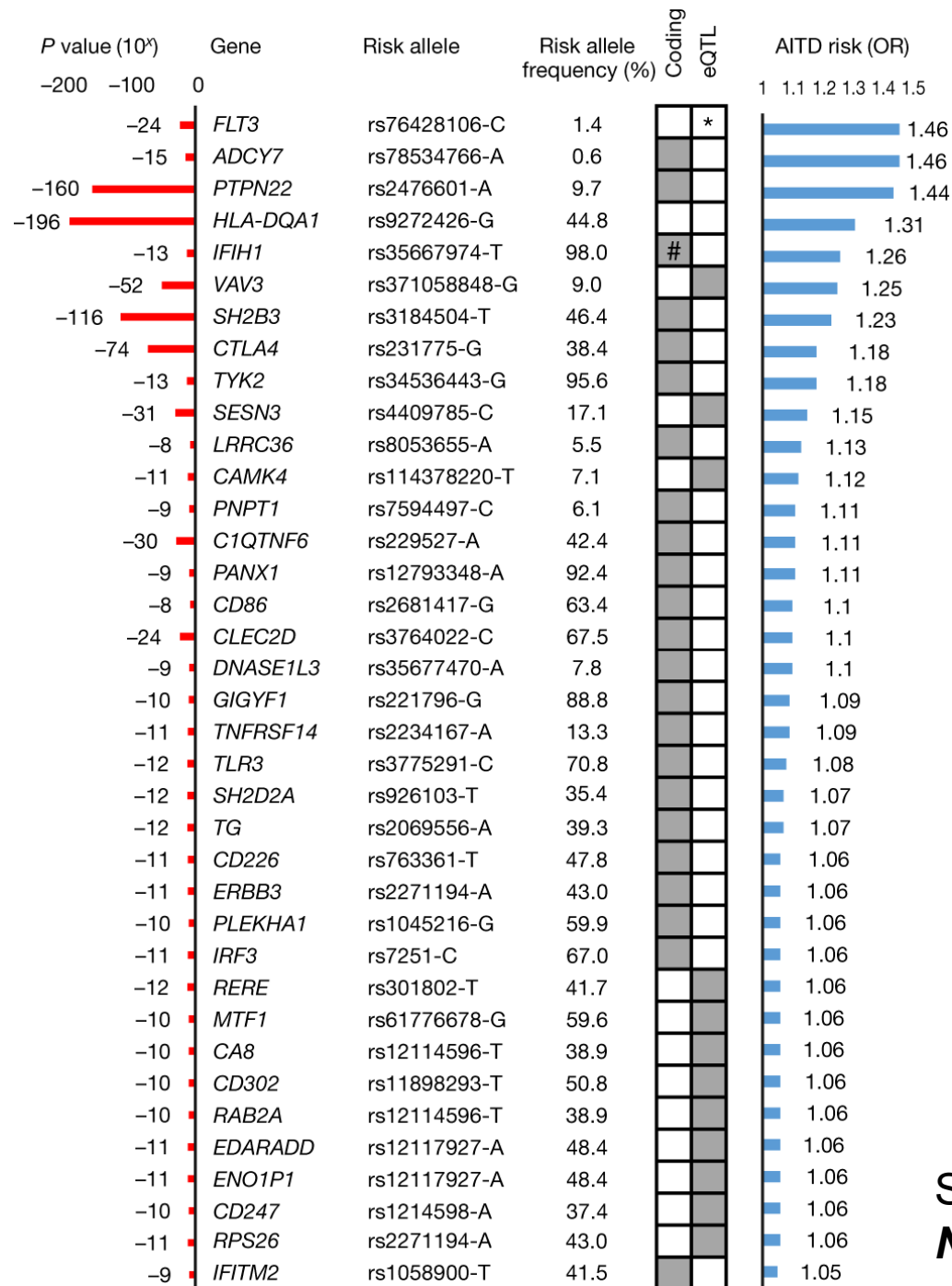


Fig. 1: Sequence variants associated with AITD in Iceland and the UK Biobank for which a candidate gene was identified.

Saevarsdottir S, et al.
Nature. 2020;584(7822):619-623.

エコチル調査に期待すること

遺伝因子（家族歴、関連遺伝子バリエーションなど）を背景に胎生期、乳児期におけるどのような化学物質（環境ホルモン）をはじめとした環境因子が成人期の自己免疫性甲状腺疾患発症に影響を及ぼすのか？

御清聴ありがとうございました

橋本 貢士

浅間山の雪景色

