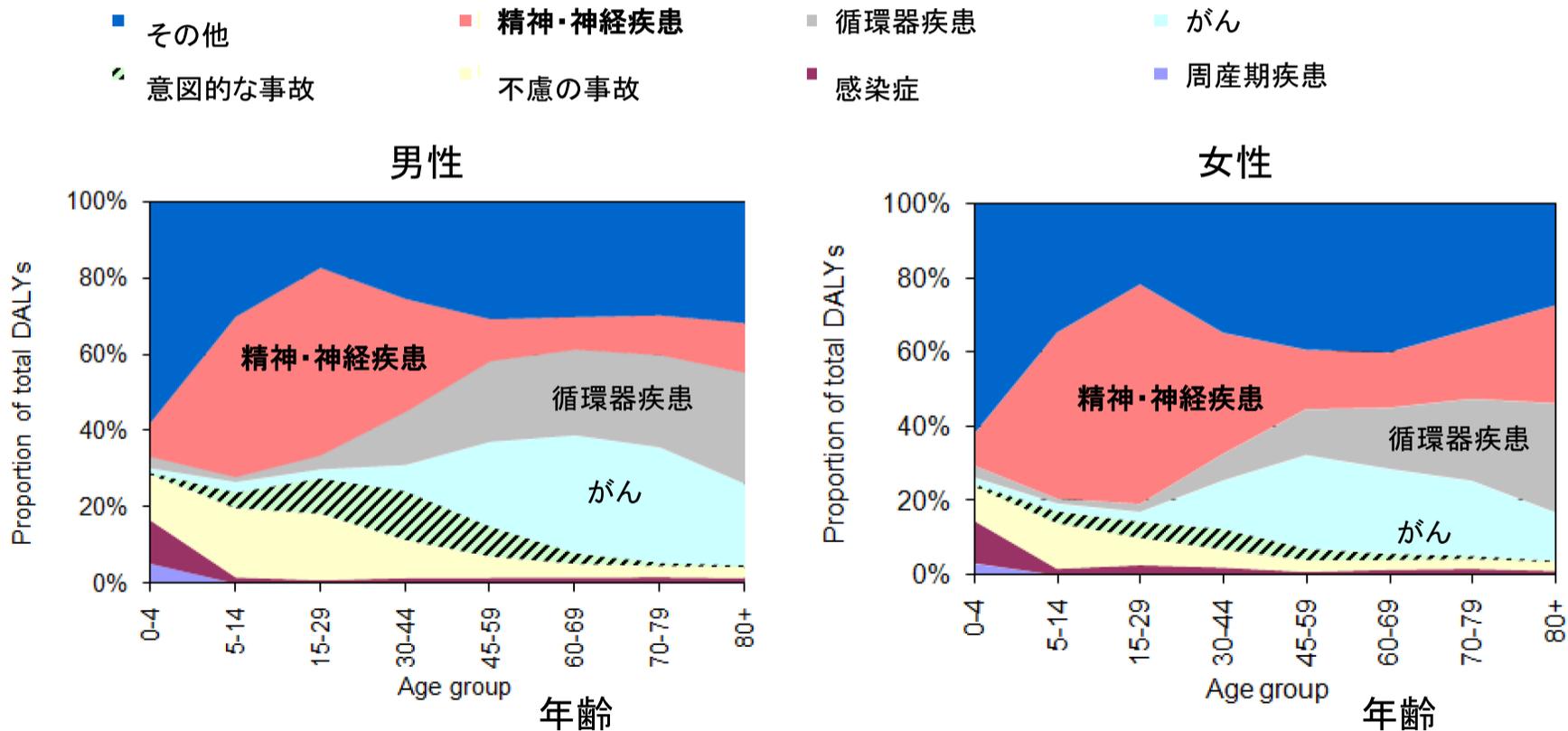


日本における疾病負担 (年齢別割合・2002年)

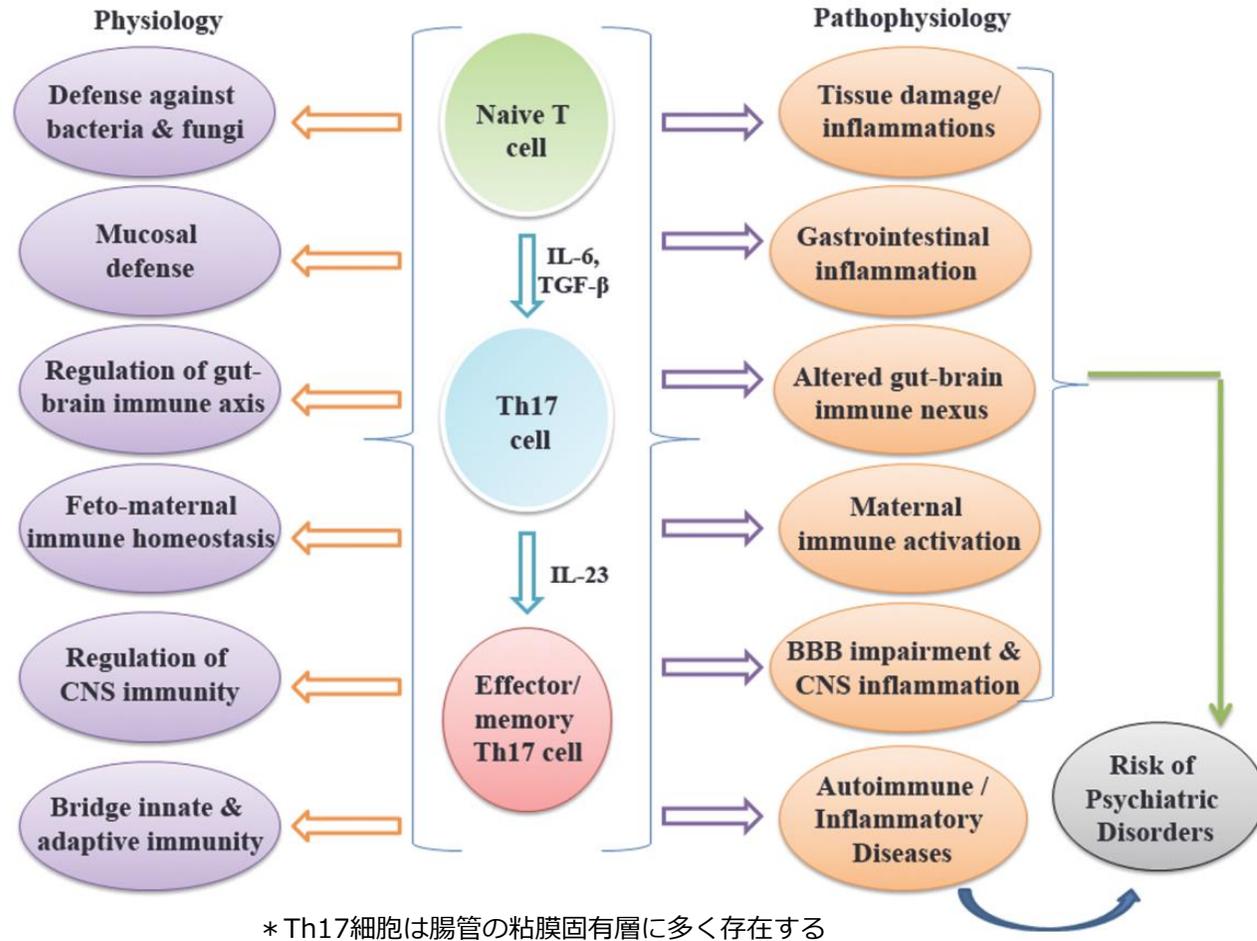
病気のために死亡したり生活できなくなる年数(DALY疾病負担)であらわしたものです。面積が大きいほど疾病負担が大きいのですが、赤い色の精神・神経疾患の面積が一番大きいことがわかります。灰色が循環器疾患、水色ががんです。



注： 図は北里大学佐藤敏彦先生作成によるものです(佐藤教授原図では、CVD=脳血管疾患でしたが、WHOによる日本のDALY値からは、循環器疾患が妥当と思われるので変更してある。また、赤色は、neuropsychiatric conditionsであるが、内容は圧倒的に精神疾患であるので、精神・神経疾患とした。)

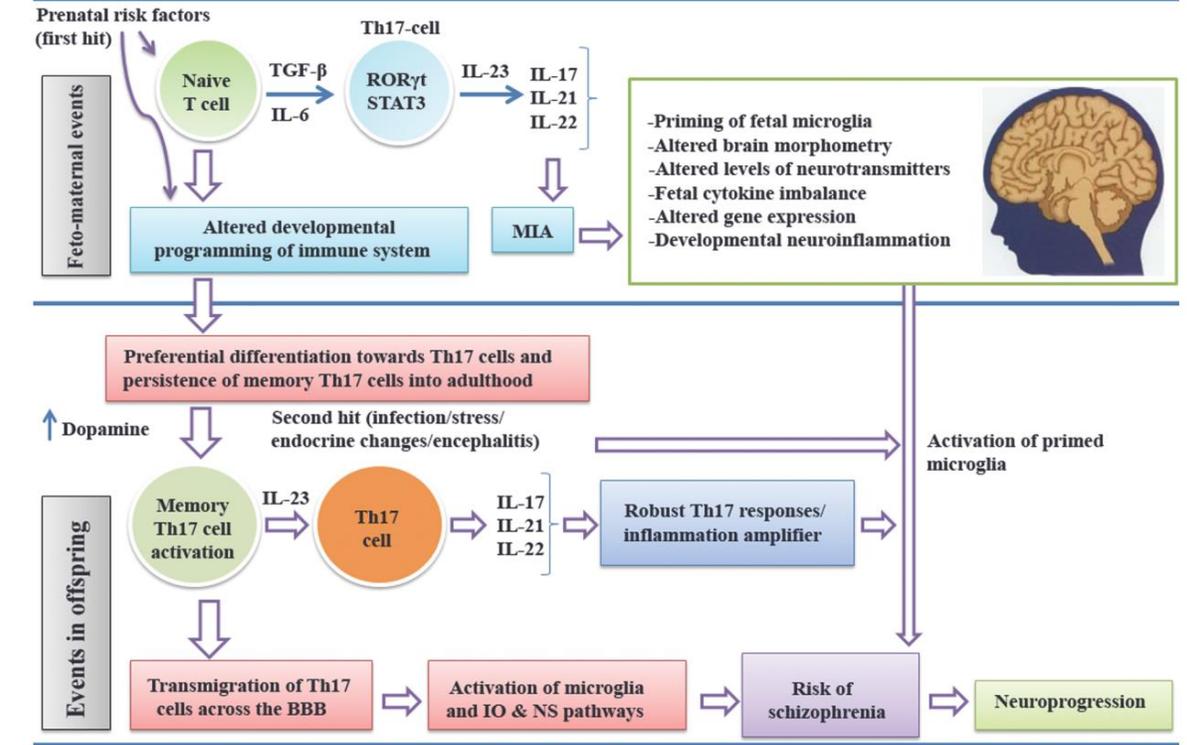
Introduction

● 正常生理と病態生理におけるTh17細胞の機能



Schizophrenia Bulletin vol. 40 no. 6 pp. 1412-1421, 2014

● 統合失調症の病態生理におけるTh17依存性免疫反応の機能仮説

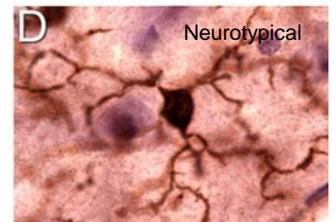
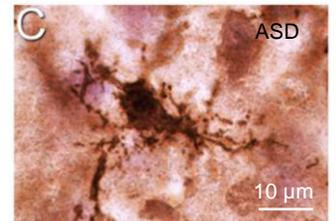


● ASD患者では血清中のIL-17A濃度が高く、ミクログリアの形態異常が観察される

Table 1 Serum levels of IL-17A in autistic children and their relation to the severity of autism

	Serum IL-17A (pg/ml), median (IQR)	Z score P value
Healthy children (n = 40)	0.77 (0.8)	6.4
Patients with autism (n = 45)	1.7 (0.9)	(< 0.001)
Patients with mild to moderate autism (n = 17)	1.5 (0.4)	2.52
Patients with severe autism (n = 28)	2.05 (2.3)	(0.01)

IL, interleukin. AL-Ayadhi and Mostafa Journal of Neuroinflammation 2012, 9:158



BIOL PSYCHIATRY 2010;68:368-376

精神・神経系疾患の病態生理において免疫系が重要な役割を果たす知見が集まっている。特にヘルパーT細胞17(Th17細胞)による免疫反応は自閉スペクトラム症(ASD)、統合失調症、うつ病などの病態に関与することが多くの臨床研究から示唆されている。これらの疾患の中樞神経系ではニューロンの配列・層構造の異常、シナプスの密度・形態変化などが認められ、機能異常の基盤となっていると考えられる。しかし、免疫反応がどのような過程を経て神経系に器質的変化を引き起こすのか不明な点が多く、Th17細胞の寄与については理解が進んでいない。

生命を科学する 明日の医療を切り拓く

実験医学

Experimental Medicine

特集

developmental origins of

D
われ
胎生
どこ

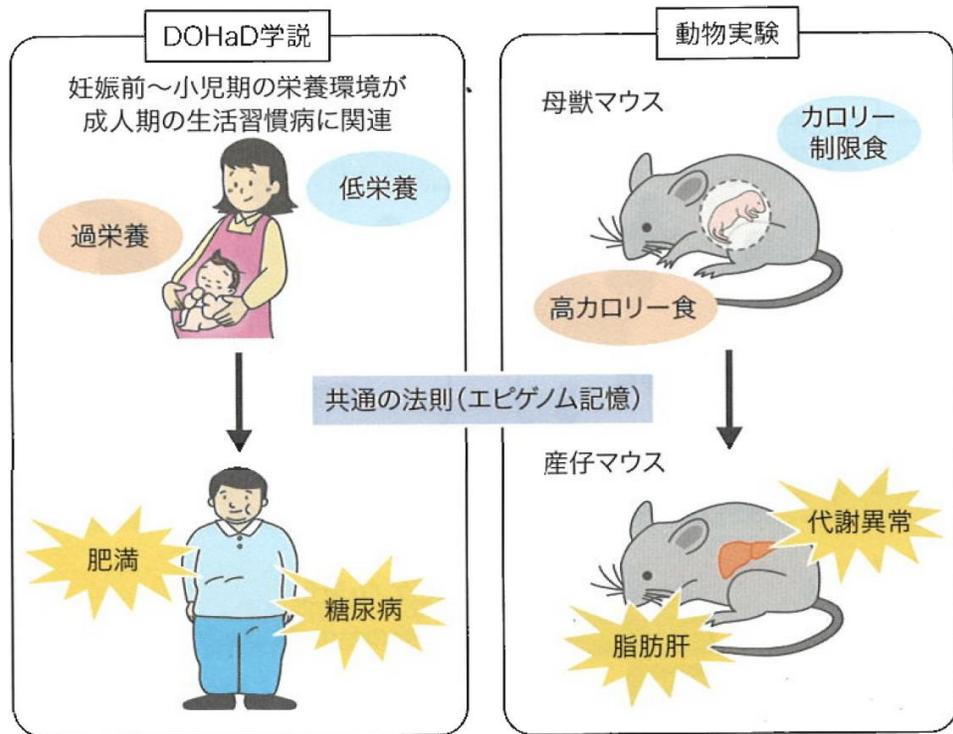


図1 DOHaD学説の検証

DOHaDとはDevelopmental Origins of Health and Diseaseの略であり、「将来の健康や特定の病気へのかかりやすさは、胎児期や生後早期の環境の影響を強く受けて決定される」という概念です。

1980年代から1990年代初頭にかけて「低出生体重児は成人期に糖尿病や高血圧、高脂血症など、いわゆるメタボリックシンドロームを発症するリスクが高い」という疫学調査の結果が相次いで報告されました。イギリスのBarker先生はその結果をもとに「胎児プログラミング仮説」を提唱しました。この仮説では、子宮内で低栄養に曝された胎児は出生体重が減少するばかりかその環境に適応するための体質変化が生じ（エネルギーをためこみやすい体質に変化し）、出生後に児の栄養環境が改善すると相対的な過栄養状況となるためこれらの疾病を発症するリスクが高くなる、というような説明がなされました。しかしこの胎児プログラミング仮説では、低出生体重児とならないような児の体質変化、生活習慣病以外の疾病リスク、世代を超えて伝搬しうる疾病リスクや栄養環境以外で生じる体質変化などを説明することができません。このような胎児プログラミング仮説の限界を受けて、Gluckman先生とHanson先生が提唱したのがいわゆるDOHaD仮説です。



Barker先生

疫学的調査の結果を受けて胎児プログラミング仮説を提唱。この仮説はのちにDOHaD学説の基盤となった。



Gluckman先生

胎児プログラミング仮説の限界を踏まえて、Hanson先生とともにDOHaD仮説を提唱した。



Hanson先生

胎児プログラミング仮説の限界を踏まえて、Gluckman先生とDOHaD仮説を提唱した。

胎児プログラミング仮説が一般化されたDOHaD仮説では、「発達過程（胎児期や生後早期）における様々な環境によりその後の環境を予測した適応反応（predictive adaptive response）が起こり、そのおりの環境とその後の環境との適合の程度が将来の疾病リスクに関与する」と考えられています。DOHaD仮説で生じるとされる体質変化、すなわちpredictive adaptive responseが起こるメカニズムも、最近の研究から徐々に解明されてきました。この反応は遺伝子の発現部位を調節するエピゲノム変化を介して起こることがわかっています。遺伝子の発現部位を調節するこの機構は、食物や薬物、ストレスなど後天的な要因によって起こる遺伝子の化学修飾です。このエピゲノム変化によって発現する遺伝子の調節がなされるため、疾患発症のリスクが変化すると考えられています。しかもこのエピゲノム変化は世代を超えて伝搬しうるということが議論になっており、その一部は可逆的であることも報告されています。

胎児期や生後早期のいわゆる発達過程は、将来の病気のリスクを決定するいわばwindow periodです。この時期からのよりよい食育や成育環境を通して将来の疾病リスクを減らすこと、さらに個々の遺伝的背景をもとに疾病リスクに対して早期から介入していく、いわゆる「先制医療」の概念が注目されています。「病気になる人を待つ」これまでの医療とは全く異なった「先制医療」が今後求められる時代がやってくるかもしれません。

同じ遺伝子を有する一卵性双生児でも顔かたちや性格は全く異なる場合があるが、DOHaD学説は19世紀初頭にラマルクが提唱した「獲得形質の遺伝」の再評価に通じるものであり、遺伝学・生物学の本質的な問題に直結する問題である。基礎医学の観点では、環境要因と遺伝素因の相互作用がどのように記憶されて個体の表現型を決定するのか、臨床医学の観点では、DOHaD学説を踏まえて疾患の発症予測がどの程度可能なのかが重要である。ヒトの生涯ではライフステージごとに発症する疾患が異なるため、従来の医療では産婦人科学、小児科学、内科学・精神科学、老年医学のようにヒトの生涯が恣意的に区切られているが、DOHaD学説は、前世代、現世代、次世代に渡る世代継承性を踏まえて一人の生涯をフォローする究極の個別化医療であり、両者は本質的に異なるものである。アカデミアにおける医学、栄養学、薬学・農学などの研究者のみならず製薬・食品業界の研究者、医療現場の臨床医、食育を実践する教育現場の養護教員、行政担当者らが総力を結集し、DOHaD学説を踏まえた新しい学際的な潮流が創成される必要がある。

日本を含む多くの先進国では高齢化社会の到来により、健康長寿の増進による社会保障費の節減が重要な社会的課題になっている。DOHaD学説の観点より、「胎生期・発達期」におけるハイリスク群の同定と食品成分などによる早期介入による先制医療・精密医療の実現を期待したい。