


 総 説

## DOHaD の視点に立った生涯にわたるヘルスケア

佐 田 文 宏

## 要 旨

1980年代, 英国 Southampton 大学の疫学研究者 David Barker らは, 英国の記述疫学研究により, 循環器疾患死亡率の高い地域は, 同世代が幼小児期当時の幼児死亡率が高いことを発見し, 次いで1911年から約30年間の記録が残っている Hertfordshire の出生コホート研究から, 出生時体重が軽いほど循環器疾患死亡率が高いことを見出した。これらの知見より, Barker らは, 胎児期の低栄養環境が成人期の慢性疾患のリスクを上昇させるという成人疾患胎児起源説 (Barker 仮説) を提唱した。今世紀に入り, 発達期可塑性と単に疾患だけでなく健康も胎児期~幼小児期の環境の影響を強く受けるとする幅広い概念を取り入れた DOHaD (Developmental Origins of Health and Disease) が提唱された。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, 精神疾患などの非感染性疾患のリスク要因となることが報告されている。欧米では, 出生コホート研究や若年層の介入研究の連携が盛んに行われているが, わが国では立ち遅れている。最近, わが国でも先制医療が提唱され, 胎児期~小児期の研究の重要性が認識されるようになってきた。今後, 国家的規模で, ライフコースの視点に立った前向きゲノムコホート研究を推進し, 個別化予防と先制医

療に繋げていくことが大いに望まれる。

## I. はじめに

1980年代, 英国 Southampton 大学の疫学研究者 David Barker らは, 英国の記述疫学研究により, 循環器疾患死亡率の高い地域は, 同世代が幼小児期当時の幼児死亡率が高いことを発見し, 次いで1911年から約30年間の記録が残っている Hertfordshire の出生コホート研究から, 出生時体重が軽いほど循環器疾患死亡率が高いことを見出した<sup>1-3)</sup>。これらの知見より, Barker らは, 胎児期の低栄養環境が成人期の慢性疾患のリスクを上昇させるという成人疾患胎児起源説 (Barker 仮説) を提唱した。今世紀に入り, 発達期可塑性 (developmental plasticity) と単に疾患だけでなく健康も胎児期~幼小児期の環境の影響を強く受けるとする幅広い概念を取り入れた DOHaD (Developmental Origins of Health and Disease) 学説が提唱された (図1, 2)<sup>4,5)</sup>。胎児期環境を手掛かりにエピジェネティックな制御機構が発現し, 出生時表現型が決定されるため, 出生後の環境が胎児期環境とマッチしていれば健康を維持できるが, ミスマッチがある場合, 生活習慣病などの非感染性疾患 (Non-Communicable Diseases, NCDs) のリスクが上昇するという学説であり, 発達プログラミングとも呼ばれている<sup>6)</sup>。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

Life-course Health Care from a Viewpoint of Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD)

Fumihito SATA

東京医科歯科大学難治疾患研究所分子疫学分野, 国立保健医療科学院健康危機管理研究部 (医師/公衆衛生)

別刷請求先: 佐田文宏 東京医科歯科大学難治疾患研究所分子疫学分野 〒101-0062 東京都千代田区神田駿河台2-3-10

Tel: 03-5280-8060 Fax: 03-5280-8061

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発症との関連が推測されている<sup>7-9)</sup>。即ち、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、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と考えられている<sup>7,8)</sup>。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

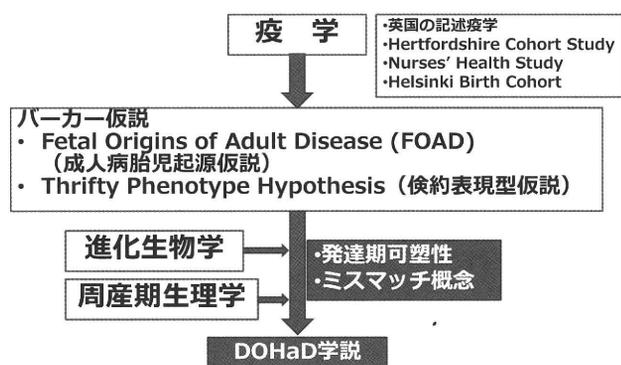
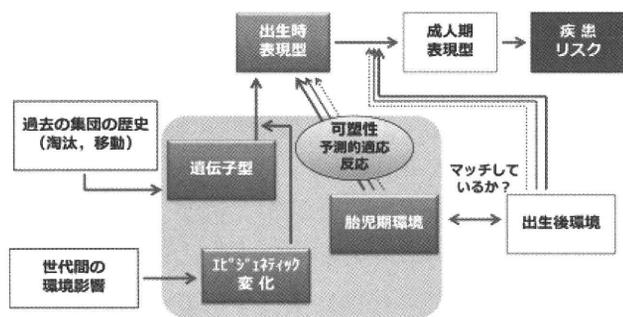


図1 英国の記述疫学から確固たる医学学説へ

最初は、英国の記述疫学、次に、Hertfordshire Cohort Study, Nurses' Health Study, Helsinki Birth Cohortなどのコホート研究から、Barker仮説は多くの支持を得られるようになった。今世紀に入り、進化生物学や周産期生理学の考え方が加わり、DOHaDという概念が提唱されるようになり、疫学研究のみならず実験研究からも支持される多くのエビデンスが蓄積されている。



(文献<sup>9)</sup>Gluckman & Hanson. Science 2004;305(5691):1733-1736改編)

図2 DOHaD学説

世代間に継承されるエピジェネティック要因、遺伝要因、胎児期・出生後環境要因の交互作用によって成人期の生活習慣病などの非感染性疾患 (NCD) リスクを変化させる経路の一般的なモデルを示している。出生前および出生後の環境がマッチした場合、胎児期～幼小児期の可塑性の高い時期に、エピジェネティックな制御の過程を経て得られた表現型は、生後の環境に適応でき、健康を維持できる。一方、出生前および出生後の環境との間にミスマッチがある場合には、生後の環境に適応できず、NCDのリスクが上昇する。

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。本稿では、これまでに行われてきたDOHaD学説に関連する研究を概説し、今後の展望と課題を述べたい。

## II. 出生コホート研究の現況

出生コホート研究 (Birth cohort studies) は、妊婦をリクルートし、生まれてきた子どもを追跡するライフコースの視点に立った前向きコホート研究で、DOHaD学説を検証する意味で重要である。成人のコホート研究は、50~100万人規模のコホートも存在するが、出生コホート研究は、最も大規模なものでも10万人規模で、世界では5ヶ所で行われているにすぎない (図3, 表1)。欧米では、出生コホート研究が盛んで、古くから大小さまざまな出生コホート研究が行われてきた。特に、欧州では古くから登録システムが制度化され、大規模な疫学調査が行いやすい環境にあり、長期間の追跡調査を継続することも比較的容易であった。例えば、1946年に開始された英国の出生コホート研究 (1946 National Birth Cohort) は、65年間もの長期にわたって、追跡調査を継続してきたことで、生涯 (Lifetime) 研究として注目された<sup>10)</sup>。現在、このような出生コホート研究は、さまざまなネットワークを構築し、専門領域毎にワーキンググループやコンソーシアムを立ち上げ、データ統合、メタアナリシスなどによる統合評価が盛んに行われている。



図3 世界の大規模出生コホート研究

世界に存在する8~10万人規模の出生コホート研究は、Danish National Birth Cohort [DNBD] (デンマーク)、Norwegian Mother and Child Cohort Study [MoBa] (ノルウェー)、National Children's Study [NCS] (米国)、子どもの健康と環境に関する全国調査 [エコチル調査] (日本)、Life Study (英国) の5研究だけである。

表1 世界のコホート研究ネットワーク・総合研究

出生コホート	成人コホート
<ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Birthcohorts.net</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 欧州中心 70出生コホート</li> <li>・ 研究デザイン公開</li> </ul> </li> <li>● <b>CHICOS</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 欧州 77出生コホート</li> <li>・ European Union's 7<sup>th</sup> Framework Programme</li> </ul> </li> <li>● <b>ENRIECO</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 欧州 25出生コホート及び出生コホートネットワーク</li> <li>・ 環境リスク評価</li> </ul> </li> <li>● <b>OBELIX</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 欧州 7出生コホート</li> <li>・ 胎児期曝露と肥満</li> </ul> </li> <li>● <b>EGG/EAGLE Consortium</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 欧米 主要出生コホート</li> <li>・ ゲノムワイド関連研究 (GWAS)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>UK Biobank</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 英国 50万人</li> </ul> </li> <li>● <b>Million Women Study</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 英国 女性100万人</li> </ul> </li> <li>● <b>China Kadoorie Biobank</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 中国 50万人</li> </ul> </li> <li>● <b>KoGES</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 韓国 50万人</li> </ul> </li> <li>● <b>DIAGRAM/GIANT/MAGIC/ENGAGE Consortium</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 生活習慣病・肥満等に関するGWAS</li> </ul> </li> </ul>

CHICOS: Developing a Child Cohort Research Strategy for Europe, ENRIECO: Environmental Health Risks in European Birth Cohorts, OBELIX: OBesogenic Endocrine disrupting chemicals: Linking prenatal eXposure to the development of obesity later in life, EGG: Early Growth Genetics Consortium, EAGLE: EARly Genetics and Lifecourse Epidemiology Consortium, KoGES: Korea Genome Epidemiology Study, DIAGRAM: DIAbetes Replication And Meta-analysis, GIANT: Genetic Investigation of Anthropometric Traits, MAGIC: Meta-Analyses of Glucose and Insulin-related traits Consortium, ENGAGE: European Network for Genetic and Genomic Epidemiology

欧州を中心とする出生コホート研究のネットワーク Birthcohorts.net は、出生コホートや研究者間の情報交換や共同研究を容易にする目的で開設され、比較的最近開始された約70の出生コホート研究が登録され、登録開始年月日、登録終了年月日、参加人数のみならず、質問紙調査票および登録データ、生体試料の種類と採取時期、さらには曝露要因、アウトカムが一覧表で示されている<sup>11)</sup>。欧州連合 (EU) の第7次研究・技術開発枠組みプログラム (7FP) の支援を受けている CHICOS (Developing a Child Cohort Research Strategy for Europe) は、既存のコホート研究、登録制度および関連する欧州のデータベースからのデータを統合評価し、今後15年間にわたって活用できる健康データバンクを構築することを目指している<sup>12)</sup>。また、共通の研究テーマの基に、疫学のみならず実験系も含めた学際的なプロジェクトも盛んである。例えば、ENRIECO (Environmental Health Risks in European Birth Cohorts) は、Birthcohorts.net を基盤とした化学物質の環境リスク評価に特化したプロジェクトであり<sup>13)</sup>、OBELIX (OBesogenic Endocrine disrupting chemicals: LInking prenatal eXposure to the development of obesity later in life) は、小規模ながら欧州の7出生コホートと実験系が共同で、胎児期の内分泌かく乱物質曝露と人生後期の肥満との関連を明らかにすることを目的とする特徴的なプロジェクトである<sup>14)</sup>。一方、近年、出生コホート研究においても、ゲノムワイド関連研究 (GWAS) に特化したコンソーシアムが構築され、ライフコース疫学の視点に立

ち、さまざまなアウトカムのリスク評価が行われている。代表的なものとして、EGG (Early Growth Genetics Consortium) および EAGLE (EARly Genetics and Lifecourse Epidemiology Consortium) がある (図4)<sup>15,16)</sup>。まず、欧州人10,623人の GWAS により、出生時体重と *ADCY5* 遺伝子 rs9883204 ( $P = 7 \times 10^{-15}$ ) および *CCNLI* 遺伝子近傍の rs900400 ( $P = 2 \times 10^{-35}$ ) との間に有意な関連がみられることが報告された<sup>17)</sup>。*ADCY5* 遺伝子には2型糖尿病の感受性 SNP も存在することから、出生時体重と2型糖尿病との間に遺伝的な関連があることが初めて示され、注目を集めた。ただし、この SNP は日本人には存在しないので、日本人の評価には用いることはで

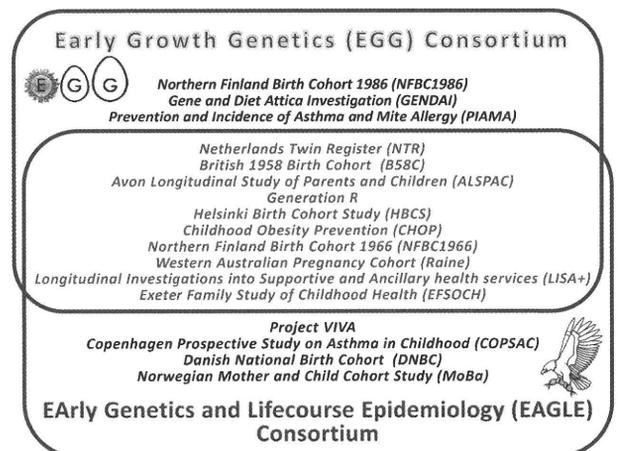


図4 EAGLE および EGG コンソーシアム

EAGLE および EGG コンソーシアムには、欧米の主要な出生コホート研究が参画している。EGG コンソーシアムは、EAGLE コンソーシアムの分科会と位置付けられる。

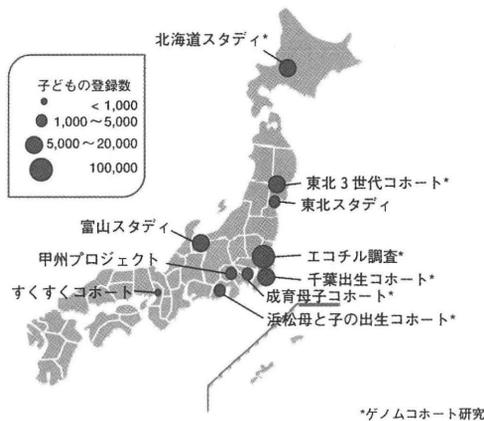


図5 日本の出生コホート研究

子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）以前には、北海道スタディ（北海道）、東北スタディ（宮城県）、千葉出生コホート（千葉県）、成育母子コホート（東京都）、甲州プロジェクト（山梨県）、富山スタディ（富山県）、浜松母と子の出生コホート（静岡県）などの特色のある出生コホート研究が存在した。最近、東北メディカル・メガバンクに、3世代コホートというユニークな出生コホート研究が開始された。

きない。最近、欧州の主要な出生コホート研究が参画するGWASのメタアナリシスより、これらのSNPと出生時体重との関連が確認された他、*CDKAL1*, *ADRB1*, *HMGA2*, *LCORL*, *5q11.2*が出生時体重に関連していることが報告された<sup>18)</sup>。この研究では、*ADCY5*とともに*CDKAL1*は2型糖尿病と、*ADRB1*は成人期の血圧と、*HMGA2*, *LCORL*は成人期の身長についても遺伝的な関連が存在することが示された。このような出生コホート研究のGWASは、成人のコホート研究で既に構築されていたDIAGRAM (DIAbetes Genetics Replication And Meta-analysis)<sup>19)</sup>,

GIANT (Genetic Investigation of Anthropometric Traits)<sup>20)</sup>, MAGIC (Meta-Analyses of Glucose and Insulin-related traits Consortium)<sup>21)</sup>, ENGAGE (European Network for Genetic and Genomic Epidemiology)<sup>22)</sup>などのコンソーシアムと共同で統合評価を行うことで、幼小児期のアウトカムと成人期のNCD発症や形質と関連があることが明らかになった。

一方、日本では、成人を対象とするコホート研究は比較的多いが、出生コホート研究はあまり行われてこなかった。数年前に環境省主導で開始された10万人規模の「子どもの健康と環境に関する全国調査」（エコチル調査）以前には、生体試料を保存するゲノムコホート研究は、北海道、千葉、東京、浜松などで実施されているにすぎなかった（図5）。最近、東北メディカル・メガバンクに、3世代コホートというユニークな出生コホート研究も開始された。日本の出生コホート研究は、これまで連携することが乏しかったが、国際DOHaD学会<sup>23)</sup>の連携団体（Chapter）として公式に認定された日本DOHaD研究会<sup>24)</sup>では、各出生コホート研究からの参加者も多く、日本の出生コホート研究の連携を目指し、ネットワークやコンソーシアムを組織することを計画している。最近の出生コホート研究は、成人のゲノムコホート研究と同様、ゲノムやエピゲノムの解析技術の飛躍的な進歩と、それらによって得られる情報量の莫大という特徴があり、もはや小規模の出生コホート研究単独では、ほとんど対応できなくなっている（表2）。

表2 日本のコホート研究ネットワーク・総合研究

出生コホート	成人コホート
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 日本の出生コホートコンソーシアム（計画中）               <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 北海道スタディ 2万人</li> <li>・ 千葉出生コホート 5千人</li> <li>・ 成育母子コホート 1.5千人</li> <li>・ 浜松出生コホート 1.3千人</li> <li>・ (エコチル調査 10万人)</li> <li>・ (東北メディカル・メガバンク 3世代コホート 2万人)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● JCOSMOS               <ul style="list-style-type: none"> <li>・ JPHC-NEXT 全国9地域 10万人</li> <li>・ J-MICC 全国13施設 10万人</li> </ul> </li> <li>● JALS               <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 0次研究: 21コホート 6万人</li> <li>・ 統合研究: 35コホート 12万人</li> </ul> </li> <li>● EPOCH-JAPAN               <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 全国13コホート 19万人</li> </ul> </li> </ul> <p>【疾患コホート】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● バイオバンク・ジャパン               <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 全国12医療機関 20万人</li> </ul> </li> <li>● NCBN               <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 国立高度専門医療研究センター 6機関</li> </ul> </li> </ul>

JCOSMOS: Japan Consortium for cohort Studies of MOleculE and lifeStyle, JPHC-NEXT: Japan Public Health Center-based prospective Study Next, J-MICC: Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort Study, JALS: Japan Arteriosclerosis Longitudinal Studies, EPOCH-JAPAN: Evidence for Cardiovascular Prevention from Observational Cohorts in Japan, NCBN: National Center Biobank Network

### Ⅲ. 早期の介入による先制医療

胎児期から2歳時頃までのライフコースの最初の1,000日間 (first 1,000 days) は、発達プログラミングの最も重要な時期と認識されている。したがって、この時期に適切な介入に成功すれば、成人期以降に発症するNCDのリスクを大幅に低減する効果があると考えられている (図6)<sup>25-27)</sup>。欧米では、最も効果的な介入時期、介入方法を明らかにすべく、大規模な国際共同研究が盛んに行われている。例えば、Early Nutrition (Long-term Effects of Early Nutrition on Later Health) は、EUから研究資金を提供されているプロジェクトで、欧州15ヶ国、米国および豪州の36研究機関の研究者が参加し、ライフコースの早期の栄養摂取状況とライフスタイルが、経年的なエピジェネティックな変化を通して、成人期の生活習慣病などのNCD発症に及ぼす影響に関して、精力的に介入研究を行っている<sup>28)</sup>。一方、わが国では、発症前に高い精度で発症予測や正確な発症前診断を行い、健康障害が起こる前の適切な時期に治療的介入を実施して発症を防止あるいは遅らせるという新しい医療のパラダイムである「先制医療」が提唱されている<sup>29)</sup>。中でも胎児期～小児期に焦点を当てた研究の重要性が認識され、科学技術未来戦略ワークショップが開催され、それを基に、今後国として重点的に取り組むべき研究開発の戦略や、科学技術イノベーション政策上の提案がまとめられた<sup>30,31)</sup>。特に、先制医療を精緻化するため

表3 胎児期～乳幼児期に着目した先制医療の精緻化への重要事項

1. 出生コホート、関連バイオバンク などの研究基盤の統合活用
  - 既存の出生コホート・関連バイオバンクのさらなる活用
  - 新規コホート・バイオバンクなどの設計と実施
  - 政策的に収集されたデータ群などの活用
2. 基礎ライフサイエンス研究の推進
  - エピジェネティクス研究, 栄養科学研究, 疾患科学研究
  - 計測技術開発 (胎児計測, 乳幼児～小児計測・診断)
3. 社会実装に向けた研究推進
  - ビッグデータ収集・管理・解析
  - 健康・経済・社会的インパクト評価を踏まえた、先制医療の社会実装パッケージ (疾患毎のリスク評価・介入モデルをイメージ) の構築

(独立行政法人 科学技術振興機構 研究開発戦略センター：科学技術未来戦略ワークショップ報告書「胎児期～乳幼児期 (小児期含む) に着目した先制医療の精緻化」, 2014年3月)

の戦略として、胎児期～小児期に焦点を当て、①出生コホート、関連バイオバンクなどの研究基盤の統合活用、②基礎ライフサイエンス研究の推進、および③社会実装に向けた研究推進、が取り組むべき重要項目として奨励されている (表3)。今後、わが国においても、国家主導による大規模プロジェクトの計画立案やナショナルセンターのような中枢研究拠点の形成を期待したい。

### Ⅳ. わが国の現状

わが国の出生児に占める低出生体重児の割合は、最近20年以上にわたって先進諸国の中でも突出して高い状態が続いている。1987年には、わが国の低出生体重児の割合は、OECD加盟国平均と同じ5.7%だったが、2009年には、9.6%に達し、OECD加盟国平均の6.7%をはるかに上回っている<sup>32)</sup>。低出生体重児の割合の増加は、さまざまな原因が考えられているが、わが国の若い女性のやせ願望が背景にあると考えられている。「すこやか親子21」の第3回中間評価でも、わが国の女子中学生、高校生の不健康なやせの割合は、策定時から十数年の間に増え続け、いずれも2割程度にも達していることが報告された。このような若い日本人女性の低栄養状態が続けば、生活習慣病などの爆発的な増加などのような形で、日本の将来に甚大な悪影響をもたらされることが懸念されている<sup>33)</sup>。

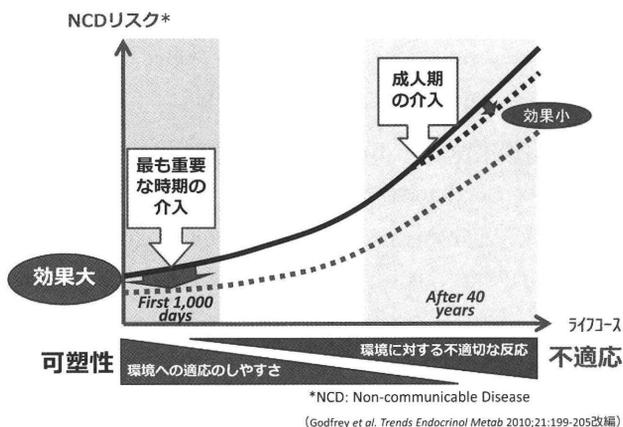


図6 最も重要な時期の介入によるNCDリスクの低減効果

ライフコースの最初の1,000日間は、発達プログラミングの最も重要な時期と考えられ、可塑性が高く、最も環境への適応がしやすい時期で、この期間に介入を行うことが最も効果的と考えられている。一方、成人期の介入の効果は限定的と考えられている。欧米では、胎児期～小児期に焦点を当てた介入研究が非常に盛んに行われているが、日本では立ち遅れている。

一方、わが国の国民医療費は増加の一途をたどっている。平成24年度の国民医療費は39兆2,117億円、前年度の38兆5,850億円に比べ6,267億円、1.6%の増加となっている。人口一人当たりの国民医療費は30万7,500円、前年度の30万1,900円に比べ1.9%増加している<sup>34)</sup>。このように、医療費の抑制は、取り組むべき喫緊の課題である。そのためには、これまであまり行われてこなかった若年層、特に、若い女性や子どもを対象とした、きめ細かな栄養指導や運動指導などのライフコースの視点に立った取り組みが不可欠である。

## V. おわりに

わが国は、欧米諸国に比べ、出生コホート研究の連携が立ち遅れている。また、最近のゲノムやエピゲノムの解析技術の飛躍的な進歩と、それらによって得られる莫大な情報量から、精度の高い疾患リスクを予測することが可能になったが、そのためには大規模な集団が必要である。成人コホートとは異なり、妊娠・出産を経て得られる出生コホートでは、一度に大規模コホートを設定するのは困難である。出生コホートからは、エイジングや疾患の影響を受けない初期の生体試料が得られ、先制医療と生涯にわたるヘルスケアシステムの構築のための重要な資源として活用できる。今後、このような DOHaD 学説に基づくライフコースの視点に立った前向きゲノムコホート研究を、国家的規模で推進し、個別化予防と先制医療に繋げていくことが大いに望まれる。

## 謝 辞

本研究は、科学研究費助成事業、厚生労働科学研究費補助金および環境研究総合推進費の助成の一環として実施した。

利益相反なし。

## 文 献

- 1) Barker DJ, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet* 1986 ; 1 : 1077-1081.
- 2) Barker DJ, Winter PD, Osmond C, et al. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet* 1989 ; 2 : 577-580.
- 3) Osmond C, Barker DJ, Winter PD, et al. Early growth and death from cardiovascular disease in

women. *BMJ* 1993 ; 307 : 1519-1524.

- 4) Gluckman PD, Hanson MA. Living with the past : evolution, development, and patterns of disease. *Science* 2004 ; 305 (5691) : 1733-1736.
- 5) Bateson P, Barker D, Clutton-Brock T, et al. Developmental plasticity and human health. *Nature* 2004 ; 430 (6998) : 419-421.
- 6) 井村裕夫. 胎生期の環境と発達プログラミング. 井村裕夫編. 日本の未来を拓く医療—治療医学から先制医療へ. 東京: 診断と治療社, 2012 : 12-14.
- 7) Barker DJ. Sir Richard Doll Lecture. Developmental origins of chronic disease. *Public Health* 2012 ; 126 : 185-189.
- 8) Luyckx 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.
- 9) Rhodes CJ. Type 2 diabetes—a matter of beta-cell life and death ? *Science* 2005 ; 307 : 380-384.
- 10) Pearson H. Epidemiology : Study of a lifetime. *Nature* 2011 ; 471 : 20-24.
- 11) Birthcohorts.net. [http : //www.birthcohorts.net/](http://www.birthcohorts.net/) 2014.10.18
- 12) CHICOS Project. [http : //www.chicosproject.eu/](http://www.chicosproject.eu/) 2014.10.18
- 13) Enrieco Project. Environmental Health Risks in European Birth Cohorts. [http : //www.enrieco.org/](http://www.enrieco.org/) 2014.10.18
- 14) Obelix. Endocrine Disruptors and Obesity. [http : //www.theobelixproject.org/](http://www.theobelixproject.org/) 2014.10.18
- 15) EGG (Early Growth Genetics) Consortium. [http : //egg-consortium.org/](http://egg-consortium.org/) 2014.10.18
- 16) EAGLE Consortium. [http : //research.lunenfeld.ca/eagle/](http://research.lunenfeld.ca/eagle/) 2014.10.18
- 17) Freathy RM, Mook-Kanamori DO, Sovio U, et al. Variants in ADCY5 and near CCNLI are associated with fetal growth and birth weight. *Nat Genet* 2010 ; 42 : 430-435.
- 18) Horikoshi M, Yaghootkar H, Mook-Kanamori DO, et al. New loci associated with birth weight identify genetic links between intrauterine growth and adult height and metabolism. *Nat Genet* 2013 ; 45 : 76-82.

- 19) Diagram Consortium. <http://diagram-consortium.org/index.html> 2014.10.18
- 20) GIANT Consortium. <http://www.broadinstitute.org/collaboration/giant/index.php/> 2014.10.18
- 21) MAGIC (the Meta-Analyses of Glucose and Insulin-related traits Consortium). <http://www.magicinvestigators.org/> 2014.10.18
- 22) Engage. European Network of Genetic and Genomic Epidemiology. <http://www.euengage.org/> 2014.10.18
- 23) DOHaD. International Society for Developmental Origins of Health & Disease. <http://www.mrc-leu.soton.ac.uk/dohad/index.asp> 2014.10.18
- 24) 日本 DOHaD 研究会. <http://square.umin.ac.jp/Jp-DOHaD/> 2014.10.18
- 25) Godfrey KM, Gluckman PD, Hanson MA. Developmental origins of metabolic disease : life course and intergenerational perspectives. *Trends Endocrinol Metab* 2010 ; 21 : 199-205.
- 26) Hanson M, Gluckman P. Developmental origins of noncommunicable disease : population and public health implications. *Am J Clin Nutr* 2011 ; 94 (6 Suppl) : 1754S-1758S.
- 27) Garmendia ML, Corvalan C, Uauy R. Assessing the Public Health Impact of Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) Nutrition Interventions. *Ann Nutr Metab* 2014 ; 64 : 226-230.
- 28) Early Nutrition. Long-term Effects of Early Nutrition on Later Health. <http://www.project-earlynutrition.eu/> 2014.10.18
- 29) 井村裕夫編. 日本の未来を拓く医療—治療医学から先制医療へ. 東京 : 診断と治療社, 2012 : 1-189.
- 30) 科学技術振興機構研究開発戦略センターライフサイエンス・臨床医学ユニット編. 胎児期～乳幼児期(小児期含む)に着目した先制医療の精緻化. 科学技術未来戦略ワークショップ報告書, 2014 : 1-125.
- 31) 科学技術振興機構研究開発戦略センターライフサイエンス・臨床医学ユニット編. ヒトの一生涯を通じた健康維持戦略—特に胎児期～小児期における先制医療の重要性—. 戦略プロポーザル : 課題解決型研究開発の提言(3), 2014 : 1-61.
- 32) OECD. Infant health : Low birth weight. *Health at a Glance 2013 : OECD Indicators*, OECD Publishing, 2013 : 28-29.
- 33) Gluckman PD, Seng CY, Fukuoka H, et al. Low birthweight and subsequent obesity in Japan. *Lancet* 2007 ; 369 : 1081-1082.
- 34) 厚生労働省. 平成24年度 国民医療費の概況. <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-iryohi/12/index.html> 2014.10.18.