

## 連載

## 親子保健・学校保健(3)

「胎児期・幼少期の親という環境が子の遺伝子発現を変える：  
ライフコースアプローチとエピジェネティクス」

国立保健医療科学院 生涯保健部 行動科学室長 藤原 武男

## 1. はじめに

妊娠期,そして乳幼児期に,親がどのようにかわれば子供は健康でいられるのか。多くの親が抱く疑問であろう。医療および保健関係者はこの純粋な問いに応えなければならない。近年,胎児期の環境,そして乳幼児期の親のかかわり方により,子の遺伝子発現が変わってくるのがわかってきた。たとえば,母胎内での栄養不足の環境が胎児の出生後の成人疾病(糖尿病など)を引き起こす。また,ラットの研究では,よく子を撫でたり舐めたりする親に育てられた場合,遺伝子発現が変化し,ストレスに強くなることも明らかになっている。前者はライフコースアプローチと呼ばれ,後者はエピジェネティクスという学問領域の一つとして発展している。これらの研究分野が進展することにより,最初に述べた「どのようなかかわり方をすれば子どもは健康に生まれ,育つのか」という問いへの答えに近づけるであろう。本稿では,これら親子保健におけるライフコースアプローチとエピジェネティクスの知見を紹介する。

## 2. ライフコースアプローチとは

ライフコースアプローチの概要はすでに日本語による総説<sup>1)</sup>があるので詳細は譲る。この概念はKuhらによって「胎児期,幼少期,思春期,青年期およびその後の成人期における物理的・社会的暴露による成人疾病リスクへの長期的影響に関する学問」と定義されている<sup>2)</sup>。この考え方の何が新しいかというと,まず,極めて「長期的」な影響を視野にいれているという点である。すなわち,胎児期・幼少期の暴露の20~70年後の自身の健康への影響を調べる点にある。次に,これまで個別に論じられてきた胎児期・幼少期における暴露(胎児期や幼少期における栄養状態,社会経済的地位など)をお互いの関係性を含めて包括的に捉える点にある。換言すれば,これまでの疫学が個々の疾病リスクを明らかにしてきたのに対し,ライフコースアプローチは疾病要因

同士の相互作用(遺伝子-環境相互作用<sup>3)</sup>など)を含めてどのように疾病発症に至るのか,そのメカニズムを明らかにしようとする試みである。その意味で,後に述べるエピジェネティクスの学問との近接性は極めて高い。

たとえば,胎児期に社会経済的地位の低い家庭に暴露されていた場合に,成人時における心臓病を発症する確率が高まるという研究があったとする。ライフコースアプローチはさらに一步突っ込んで,胎児期の社会経済的地位の低い家庭に暴露される要因は何か,そして胎児期の社会的要因が児の遺伝子発現や出生体重にどのような影響をもたらすのか,そしてその遺伝子の発現および胎児期から引き続いていであろう社会的環境はどのように相互作用し,疾病のリスクとなっているのか,といった具合に胎児期から(より厳密には生まれる前の親の物理的・社会的環境から)の“ライフコース”を通じて疾病発症のメカニズムを解明しようとするものである。

この考え方の基になっている理論はBarkerの成人疾病胎児起源仮説である<sup>4,5)</sup>。この仮説は,子宮内での成長および発達の臨界期(Critical Period)における低栄養状態は,臓器や組織などの身体システムの構造および機能を“プログラミング”することによって成人疾病リスクに対し長期的影響を持つ,というものである。たとえば,子宮内胎児発育遅延等で出生体重が低く生まれた児は,成人時に中心性肥満や2型糖尿病となることが報告されている<sup>6~12)</sup>。そのメカニズムとして,子宮内で少ない栄養素で生き延びることができるようにプログラミング(たとえば,儉約遺伝子型[thrifty phenotype]<sup>12)</sup>の発現)がなされ,出生後も引き続き予想される低栄養状態に備える(予測適応反応[Predictive Adaptive Response]<sup>13)</sup>)が,実際には出生後は子宮内時での予測以上に栄養摂取可能な環境であった場合,すでにプログラムされた儉約遺伝子型の発現が現在の環境に適応することが出来ないため,中心性肥満や2型糖尿病を発症しやすくなるのではないかと考

えられている<sup>14)</sup>。つまり、成人疾病胎児起源説は、成人疾病の原因を特定の遺伝子に求めるのではなく、遺伝子型の発現が決まる胎児期（臨界期）においてどのような環境に暴露されていたかによってどのような遺伝子が発現するかが変化する、というものである。

### 3. ライフコースアプローチ研究のエビデンス

では、具体的な疾患を例にライフコースアプローチの知見をみてみたい。

#### 2型糖尿病

低出生体重が糖尿病のリスクとなっていることは48本の論文を調べたレビューの結果から結論されている<sup>15)</sup>。出生体重が大きい場合も糖尿病のリスクは高く、出生体重と糖尿病のリスクはU字型の関係であるとする報告<sup>16)</sup>もある。しかし、これは母親の糖尿病歴および児が成人したときの肥満を考慮に入れると直線の負の相関関係を示す<sup>16)</sup>ことから、出生体重が大きい場合はその後の肥満の影響で糖尿病を発症するのではないかと考えられている。あるいは母親の妊娠糖尿病の影響で出生体重が大きく生まれているということも考えられる。ちなみに母親の妊娠糖尿病自体が“母親の”出生体重の低さと関係しているとする論文<sup>17)</sup>もあり、まさに出生体重の低さと糖尿病が世代を超えて関係していることを示唆している。これらの関係のメカニズムに関しては、すでに述べたように“儉約遺伝子型”が発現するためではないかと考えられている<sup>18)</sup>。

低体重で生まれ、その後どのように成長したかが糖尿病の発症に重要である。つまり、幼少期において脂肪過多のリバウンドがおこり急速にBMIが上昇すると、成人になったときに糖尿病を発症するリスクが高まるのである<sup>19)</sup>。胎児期そして幼少期の成長過程は成人期の糖尿病の発症に重要な役割を果たしていると考えられる。

日本における研究としては、症例対照研究ながら、低出生体重と2型糖尿病の発症についても報告されている<sup>20)</sup>。これらはこれまでの欧米での研究と一致するものである。日本と欧米の食生活の違いがありながらも一致した結果がでていることから、成人疾病胎児起源説による生物学的なプログラミングが子宮内で行われていることを示唆する。

#### 肥満

飢饉による妊娠中の低栄養等により、胎児の儉約遺伝子が発現し、脂肪を蓄積しやすくなり、成人となってから肥満になりやすい、という結果は数多く

の論文で報告されている<sup>21~23)</sup>。しかしながら、出生体重は高い方が成人になってからのBMIは高い、という報告<sup>24,25)</sup>もあり、出生体重と肥満の関係はそれほど単純ではない。今のところ、子宮内における低栄養が成人になってからのインシュリン抵抗性につながり、中心性肥満となる<sup>7,9,26)</sup>、と考えられている。ではメタボリックシンドロームはどうであろうか。前述の論文<sup>7,9,26)</sup>はウエスト・ヒップ比で中心性肥満を定義しており、メタボリックシンドロームの重要な概念である内臓脂肪を正確に計っているとはいえない。出生体重とCTで計測した内臓脂肪との関係を調べた論文では、有意な関係はみられなかった<sup>27,28)</sup>。また、小児のメタボリックシンドロームを調査した研究でも、母親が糖尿病でないかぎり、出生体重はメタボの有病率と関係がなかった<sup>29)</sup>。つまり、内臓脂肪の蓄積は胎生期にプログラムされたものではなく、後天的なものであり、逆にいえば成人期からの運動療法等により十分に改善を期待できるものであることを示唆する。これは、内臓脂肪は皮下脂肪よりもエネルギーの備蓄・放出における反応がはやい、とする我が国における脂肪細胞研究の見解<sup>30)</sup>とも一致する結果である。

日本における研究では、エコロジカルな研究ながら、1980年以降における日本の平均出生体重の減少(約20年で150g以上)<sup>31)</sup>が近年の肥満の増加に関係しているのではないかと指摘する論文がある<sup>32)</sup>。その要因として女性の喫煙率の増加<sup>31)</sup>以上に、食事制限による不十分な母体の体重増加が原因ではないかと指摘している<sup>32)</sup>。妊婦の不十分な体重増加の理由として、妊娠中の体重増加を制限することにより子癩前症を防げるという考えが根強く残っている<sup>33)</sup>ことをあげている。

#### 冠動脈性心疾患・高血圧・高脂血症

2型糖尿病と低出生体重との関係が報告されていることから推測できるように、出生体重が低い(すなわち子宮内胎児成長遅延)ほど冠動脈性心疾患を発症しやすいことはすでにレビューとして報告されている<sup>34)</sup>。子宮内胎児成長遅延の原因として妊娠中の母親の栄養状態の悪さがあるが、母親の栄養状態が直接独立に児の将来の冠動脈性心疾患の発症に影響するかについて調べた論文によればその関係は示されなかった<sup>35)</sup>。

身長と心疾患との逆相関関係も数々の論文が報告している<sup>36~38)</sup>。身長の子疾患への影響は出生体重に独立して存在しており<sup>37)</sup>、特に脚の長さが重要であるとされている<sup>39)</sup>。脚の長さはとりわけ乳児期および学童期の栄養状態、そして感染によると考えら

れている<sup>40)</sup>。

高血圧に関しては、出生体重が1 kg上昇することにより成人期の収縮期血圧は2-4 mmHg下がることと報告されている<sup>41)</sup>。母乳栄養により児の血圧がより低くなることと報告されているが、これは母乳のほうが人工ミルクよりナトリウム濃度が低いためである<sup>42)</sup>。そして20世紀より人工ミルクのナトリウム濃度は下がってきており、これが米国や英国における脳出血による死亡率および出生コホートの血圧の低下傾向と関係していると指摘する論文もある<sup>43,44)</sup>。

日本における研究としては、石川県における20年の縦断研究がある<sup>45)</sup>。心血管障害のリスク要因である高血圧、コレステロール値は、出生体重および身長の上昇率が低いほど高まると報告している。また、大学生を対象とした研究によれば、母子手帳に基づき報告された出生体重と成人時のコレステロール値に逆相関関係があったと報告している<sup>46)</sup>。

### 乳がん

乳がんは、高い出生体重<sup>47,48)</sup>と身長の上昇速度(とりわけ脚の長さの急激な上昇)<sup>49,50)</sup>がエビデンスとして挙げられる。つまり、胎児期・幼少期の“急激な成長”が乳がんのリスクとなっていると考えられるのである。

推測されている一つの仮説はインシュリン様成長因子1 (Insulin-like growth factor-I, IGF-1) とその結合蛋白が乳がんの発症に何らかの影響を及ぼしているという説である<sup>51)</sup>。この因子は成長ホルモンが作用する際に重要な役割を果たすが、同時に乳がんの発生にも関与しているのである<sup>52,53)</sup>。

また、妊娠中のエストロゲンは成長因子としての作用をすることから、妊娠中のエストロゲンの高濃度暴露が結果的に高い出生体重となり、さらに乳がんの発症リスクとなっているのではないかとする説<sup>54)</sup>もある。人工エストロゲンに暴露された胎児が成人したときに乳がんを発症するリスクが高まっていたと報告している論文<sup>55)</sup>はこの説をサポートするものと考えていいであろう。

### 4. エピジェネティクスとその知見

エピジェネティクスは、「DNAの配列に変化を起さず、かつ細胞分裂を経て伝達される遺伝子機能の変化やその仕組み、またはそれらを探求する学問」と定義されている<sup>56)</sup>。要するに、環境の影響により、後天的にDNA中のシトシンのメチル化、染色質中のヒストン蛋白質の脱アセチル化等の化学修飾がおこり、それが特定部位のDNA転写に影響し、たんぱく合成に影響し、機能発現に影響する、

という学問である。これにより、癌化のメカニズム解明が進展している<sup>57)</sup>。

では、この“環境”を“親が子にするケア”と考えたときに、親によるケアは子の遺伝子発現を変化させるのであろうか。この興味深い研究を行ったのが Meaney らのグループである<sup>58~60)</sup>。心理学者であり生物学者でもある彼のもともとの関心は、虐待や不適切な養育によりなぜ子どもは心の病を示すのか、または示さないのか、そのメカニズムを分子レベルで解明することであった。そこで、ラットの親が子を舐めたり (licking) 毛づくろい (grooming) したりする行動 (LG 行動) に着目し、生後1週間の子ラットが LG 行動を長時間行う親ラットに育てられた場合と、LG 行動が短い親ラットに育てられた場合では、ストレス内分泌反応系 (視床下部—脳下垂体—副腎皮質軸, HPA 軸) の発現が異なっているのではないかと考えた。そこで、LG 行動の正規分布をとり、平均より1 SD 以上高い値を示したラットを高 LG 母親、平均より1 SD 以上低い値のラットを低 LG 母親とグループ化し、それぞれのグループで育った子のラットのストレスに対する内分泌的反応、より具体的にはストレスにより放出されたグルココルチコイドが海馬にフィードバックされたときにグルココルチコイドを受け止める受容体 (グルココルチコイド受容体, GR) の発現を比較したのである。つまり、HPA 軸のネガティブフィードバックがどれくらい機能しているかを比較したのである。その結果、高 LG 母親に育てられた子ラットは低 LG 母親に比べて、GR の発現が有意に高かったことを示した<sup>58)</sup>。

さらに、遺伝的影響を排除するために、高 LG 母親の子を低 LG 母親に育てさせ、低 LG 母親の子を高 LG 母親に育てさせるという研究を行ったところ、産みの親ではなく、育ての親の LG 行動によって GR の発現が決まっていることも明らかとなった<sup>59)</sup>。しかも、そのストレス反応は、孫世代まで継承されていたのである。すなわち、高 LG 母親に育てられた子どもは、ストレスをネガティブフィードバックにより制御するシステムが遺伝子レベルで発現し、大人になってもその影響は残っており、さらに子孫にまで続いていることがわかったのである。まさに、環境による遺伝子発現の変化、エピジェネティックな変化が確認されたといえよう。

この知見を人間に応用すれば、親が頻繁に抱っこをしたり撫でたりすることで子の遺伝子が修飾され、ストレス反応をより抑える能力をもった子供に育つことを示唆する。人間でこのメカニズムを遺伝子レベルで証明することは極めて困難であるが、今

後の研究課題である。

## 5. おわりに

ライフコースアプローチも、親子のかかわりに関するエピジェネティクスも、まだ緒に就いたばかりの学問である。ライフコースアプローチに言えば、疫学的なエビデンスは蓄積されているものの、遺伝子レベルでそのメカニズムを示したものは少ない。その解明のために人間を対象に今から出生コホートを立ち上げたとしても、成人期における疾病の発症というアウトカムを評価するまでに、研究者の年齢を超える時間がかかってしまう可能性が高い。動物モデルあるいは既往コホートを利用する必要があるだろう。エピジェネティクスに関しても、人間を対象とした研究は始まったばかりである。人間特有の親子の触れ合い以外のケア、例えば親が乳児に話しかける事や読み聞かせなどが、子の遺伝子におけるエピジェネティックな変化を引き起こしているのかも興味深いところである。人間を対象にした様々な研究のエビデンス蓄積が待たれる。それでも、これらの学問が提示してくれているのは、環境を変えれば遺伝子発現を変えることができるかもしれない、という希望あるメッセージである。親子保健において、この分野の発展が重要であるということはいえるだろう。

## 文 献

- 藤原武男. ライフコースアプローチによる胎児期・幼少期からの成人疾病の予防. 保健医療科学 2007; 56(2): 90-98.
- Kuh D, Ben-Shlomo Y. A Life Course Approach to Chronic Disease Epidemiology; Tracing the Origins of ill-health from Early to Adult Life. London: Oxford University Press, 1997.
- Caspi A, McClay J, Moffitt TE, et al. Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. Science 2002; 297(5582): 851-854.
- Barker DJ, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. Lancet 1986; 1(8489): 1077-1081.
- Barker DJP. Mothers, Babies and Health in Later Life. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1998.
- Gillman MW. Lifecourse approach to obesity. Kuh D, Ben-Shlomo Y, eds. A Life Course Approach to Chronic Disease Epidemiology. 2nd eds. London: Oxford University Press, 2004; 196-197.
- Law CM, Barker DJ, Osmond C, et al. Early growth and abdominal fatness in adult life. J Epidemiol Community Health 1992; 46(3): 184-186.
- Valdez R, Athens MA, Thompson GH, et al. Birthweight and adult health outcomes in a biethnic population in the USA. Diabetologia 1994; 37(6): 624-631.
- Kuh D, Hardy R, Chaturvedi N, et al. Birth weight, childhood growth and abdominal obesity in adult life. Int J Obes Relat Metab Disord 2002; 26(1): 40-47.
- Barker DJ, Hales CN, Fall CH, et al. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. Diabetologia 1993; 36(1): 62-67.
- McCance DR, Pettitt DJ, Hanson RL, et al. Birth weight and non-insulin dependent diabetes: thrifty genotype, thrifty phenotype, or surviving small baby genotype? BMJ 1994; 308(6934): 942-945.
- Phillips DI. Birth weight and the future development of diabetes. A review of the evidence. Diabetes Care 1998; 21(Suppl 2): B150-B155.
- Gluckman PD, Hanson MA. The developmental origins of the metabolic syndrome. Trends Endocrinol Metab 2004; 15(4): 183-187.
- Gluckman P, Hanson M. Obesity, diabetes, and other diseases. Gluckman P, Hanson M, eds. The Fetal Matrix: Evolution, Development, and Disease. Cambridge: Cambridge University Press, 2005; 107.
- Newsome CA, Shiell AW, Fall CH, et al. Is birth weight related to later glucose and insulin metabolism?--A systematic review. Diabet Med 2003; 20(5): 339-348.
- Rich-Edwards JW, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. Birthweight and the risk for type 2 diabetes mellitus in adult women. Ann Intern Med 1999; 130(4 Pt 1): 278-284.
- Innes KE, Byers TE, Marshall JA, et al. Association of a woman's own birth weight with subsequent risk for gestational diabetes. JAMA 2002; 287(19): 2534-2541.
- Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. Diabetologia 1992; 35(7): 595-601.
- Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, et al. Early adiposity rebound in childhood and risk of Type 2 diabetes in adult life. Diabetologia 2003; 46(2): 190-194.
- Anazawa S, Atsumi Y, Matsuoka K. Low birth weight and development of type 2 diabetes in a Japanese population. Diabetes Care 2003; 26(7): 2210-2211.
- Ravelli AC, van der Meulen JH, Michels RP, et al. Glucose tolerance in adults after prenatal exposure to famine. Lancet 1998; 351(9097): 173-177.
- Ravelli AC, van der Meulen JH, Osmond C, et al. Obesity at the age of 50 y in men and women exposed to famine prenatally. Am J Clin Nutr 1999; 70(5): 811-816.
- Yang Z, Zhao W, Zhang X, et al. Impact of famine during pregnancy and infancy on health in adulthood. Obes Rev 2008; 9(Suppl 1): 95-99.
- Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, et al. Birth weight and adult hypertension, diabetes mellitus, and obesity in US men. Circulation 1996; 94(12):

- 3246-3250.
- 25) Curhan GC, Chertow GM, Willett WC, et al. Birth weight and adult hypertension and obesity in women. *Circulation* 1996; 94(6): 1310-1315.
- 26) Loos RJ, Beunen G, Fagard R, et al. Birth weight and body composition in young adult men--a prospective twin study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25(10): 1537-1545.
- 27) McNeely MJ, Fujimoto WY, Leonetti DL, et al. The association between birth weight and visceral fat in middle-age adults. *Obesity* 2007; 15(4): 816-819.
- 28) Choi CS, Kim C, Lee WJ, et al. Association between birth weight and insulin sensitivity in healthy young men in Korea: role of visceral adiposity. *Diabetes Res Clin Pract* 2000; 49(1): 53-59.
- 29) Boney CM, Verma A, Tucker R, et al. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics* 2005; 115(3): e290-e296.
- 30) 松澤佑次. 日本人の健康感をメタボリックシンドロームから考える. *学術の動向* 2006; 5月号: 8-13.
- 31) Takimoto H, Yokoyama T, Yoshiike N, et al. Increase in low-birth-weight infants in Japan and associated risk factors, 1980-2000. *J Obstet Gynaecol Res* 2005; 31(4): 314-322.
- 32) Gluckman PD, Seng CY, Fukuoka H, et al. Low birthweight and subsequent obesity in Japan. *Lancet* 2007; 369(9567): 1081-1082.
- 33) Tsukamoto H, Fukuoka H, Inoue K, et al. Restricting weight gain during pregnancy in Japan: a controversial factor in reducing perinatal complications. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007; 133(1): 53-59.
- 34) Lawlor D, Ben-Shlomo Y, Leon D. Pre-adult influence on cardiovascular disease. Kuh D, Ben-Shlomo Y, eds. *A Life Course Approach to Chronic Disease Epidemiology*. 2nd eds. London: Oxford University Press, 2004; 41-76.
- 35) Huxley RR, Neil HA. Does maternal nutrition in pregnancy and birth weight influence levels of CHD risk factors in adult life? *Br J Nutr* 2004; 91(3): 459-468.
- 36) Davey Smith G, Hart C, Upton M, et al. Height and risk of death among men and women: aetiological implications of associations with cardiorespiratory disease and cancer mortality. *J Epidemiol Community Health* 2000; 54(2): 97-103.
- 37) Rich-Edwards JW, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Height and the risk of cardiovascular disease in women. *Am J Epidemiol* 1995; 142(9): 909-917.
- 38) Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, et al. Adult height, stroke, and coronary heart disease. *Am J Epidemiol* 1998; 148(11): 1069-1076.
- 39) Smith GD, Greenwood R, Gunnell D, et al. Leg length, insulin resistance, and coronary heart disease risk: the Caerphilly Study. *J Epidemiol Community Health* 2001; 55(12): 867-872.
- 40) Wadsworth ME, Hardy RJ, Paul AA, et al. Leg and trunk length at 43 years in relation to childhood health, diet and family circumstances; evidence from the 1946 national birth cohort. *Int J Epidemiol* 2002; 31(2): 383-390.
- 41) Law CM, Shiell AW. Is blood pressure inversely related to birth weight? The strength of evidence from a systematic review of the literature. *J Hypertens* 1996; 14(8): 935-941.
- 42) Martin RM, Ness AR, Gunnell D, et al. Does breastfeeding in infancy lower blood pressure in childhood? The Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *Circulation* 2004; 109(10): 1259-1266.
- 43) Goff DC, Howard G, Russell GB, et al. Birth cohort evidence of population influences on blood pressure in the United States, 1887-1994. *Ann Epidemiol* 2001; 11(4): 271-279.
- 44) McCarron P, Smith GD, Okasha M, et al. Blood pressure in young adulthood and mortality from cardiovascular disease. *Lancet* 2000; 355(9213): 1430-1431.
- 45) Miura K, Nakagawa H, Tabata M, et al. Birth weight, childhood growth, and cardiovascular disease risk factors in Japanese aged 20 years. *Am J Epidemiol* 2001; 153(8): 783-789.
- 46) Suzuki T, Minami J, Ohru M, et al. Relationship between birth weight and cardiovascular risk factors in Japanese young adults. *Am J Hypertens* 2000; 13(8): 907-913.
- 47) Michels KB, Trichopoulos D, Robins JM, et al. Birthweight as a risk factor for breast cancer. *Lancet* 1996; 348(9041): 1542-1546.
- 48) Ahlgren M, Sorensen T, Wohlfahrt J, et al. Birth weight and risk of breast cancer in a cohort of 106,504 women. *Int J Cancer* 2003; 107(6): 997-1000.
- 49) Okasha M, McCarron P, Gunnell D, et al. Exposures in childhood, adolescence and early adulthood and breast cancer risk: a systematic review of the literature. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 78(2): 223-276.
- 50) De Stavola BL, dos Santos Silva I, McCormack V, et al. Childhood growth and breast cancer. *Am J Epidemiol* 2004; 159(7): 671-682.
- 51) Davey Smith G, Gunnell D, Holly J. Cancer and insulin-like growth factor-I. A potential mechanism linking the environment with cancer risk. *BMJ* 2000; 321(7265): 847-848.
- 52) Pollak MN, Schernhammer ES, Hankinson SE. Insulin-like growth factors and neoplasia. *Nat Rev Cancer* 2004; 4(7): 505-518.
- 53) Renehan AG, Zwahlen M, Minder C, et al. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Lancet* 2004; 363(9418): 1346-1353.
- 54) Trichopoulos D. Hypothesis: does breast cancer originate in utero? *Lancet* 1990; 335(8695): 939-940.
- 55) Palmer JR, Hatch EE, Rosenberg CL, et al. Risk of breast cancer in women exposed to diethylstilbestrol in

- utero: preliminary results (United States). *Cancer Causes Control* 2002; 13(8): 753-758.
- 56) 佐々木裕之. エピジェネティクス入門 三毛猫の模様はどう決まるのか. 東京: 岩波書店, 2005.
- 57) Szyf M. Targeting DNA methylation in cancer. *Bull Cancer* 2006; 93(9): 961-972.
- 58) Liu D, Diorio J, Tannenbaum B, et al. Maternal care, hippocampal glucocorticoid receptors, and hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. *Science* 1997; 277(5332): 1659-1662.
- 59) Francis D, Diorio J, Liu D, et al. Nongenomic transmission across generations of maternal behavior and stress responses in the rat. *Science* 1999; 286(5442): 1155-1158.
- 60) Meaney MJ. Maternal care, gene expression, and the transmission of individual differences in stress reactivity across generations. *Annu Rev Neurosci* 2001; 24: 1161-1192.
-