

総説

## One Health における DOHaD 学説に基づく 次世代の家畜生産と感染症制御

後藤貴文

北海道大学北方生物圏フィールド科学センター  
〒060-0811 北海道札幌市北区北11条西10丁目  
TEL & FAX 010-706-3940  
E-mail: gotoh@fsc.hokudai.ac.jp

### 【要約】

One Health とは、ヒト、動物、生態系、この3つの健康を1つのものとみなし、守っていくという概念である。これまでのようにヒトはヒトの健康、家畜は家畜の健康というような縦割りの考え方ではそれぞれの健康の維持に対応できず、生態系を取り入れた地球全体としての健康を考慮しなければ、それぞれの健康を持続的に維持できない状況ということである。家畜生産に関わる家畜健康維持において、治療や予防にはワクチンや治療法の開発が欠かせないが、それだけでは、感染症の発生を抑えることはできない。罹患後の対処療法ではなく、先制医療を行い、疾病拡大のリスクを減らしていく必要がある。現在、ヒトの医療では、非感染性疾患（non-communicable diseases: NCDs）の問題が発生しており、それに関連した DOHaD (Developmental Origins of Health and Disease) 学説が認識されている。動物は環境に適応して生きる必要があり、環境に合わせた生存率の高い代謝システムへの適応を促し、厳しい自然環境の中でも次世代をつくる。家畜診療や家畜の飼養管理の現状においても、様々な感染力の強いウイルス等による感染症が発生しており、予防医学の観点から免疫を高め、感染症への制御レベルを増強する必要がある。本稿では、DOHaD 学説の概要と近年の研究状況と、感染症制御に対する免疫向上に関連した研究状況について解説する。

**キーワード：**One Health、DOHaD、免疫、エピジェネティクス

### 【はじめに】

ヒト、動物、生態系、この3つの健康を1つのものとみなし、あるいはこれら3つはお互いに関連深いものとして、One Health と捉えて守っていくことが求められている。これまでのようにヒト、動物、生態系が、それぞれのカテゴリーでのみ疾病予防や環境維持に対応していく考え方では、もはや地球全体としての健康や生態系は、持続的に維持できない状況にある。

感染症制御、すなわち感染症の予防およびより強い抵抗力の獲得のため、家畜側において今後重要になるのは、個体としての免疫の強さであろう。

One Health は、2004年のアメリカのロックフェラー大学で開催された「一つの世界、一つの健康」と題した会議を端緒として、2016年に「生態系（環境）」に関わる機関も加わり、生物多様性条約の第13回締約国会議（CBD-COP13）において生物多様性とヒト間の健康という課題に横断的に対応する手段として「ワンヘルス」が提唱された。わが国でも2016年に福岡で開催された第2回世界獣医師会で採択

受付：2023年10月31日  
受理：2023年10月31日

された「福岡宣言」で「ワンヘルスの概念の理解と実践を含む医学教育および獣医学教育の改善・整備を図る活動を支援する」表明がなされた [1]。そもそも、One Health は、ヒトの活動の拡大が発端となった課題から提唱されることとなった。これまでのヒトによる大規模な開発によって、森林などの自然が広く消失し、それまでヒトが立ち入らなかった自然の奥地までヒトが侵入するようになった。そこに設置された道路や農地で、ヒトや家畜が感染症の病原体を持つ野生動物と接触するようになり、感染したヒトや家畜、また密猟された野生動物が別の場所へ移動・移送される。それが、新たな感染を広げ、ウイルスも変異する。世界の森林破壊がとまらないため、このような開発と感染の繰り返しが生じ、危険が増大する。さらに、気候変動（地球温暖化）の影響も加わり、社会的な被害が拡大する。このような環境破壊や気候変動の問題が深刻化した結果として、新興感染症の多発が起こるようになった。ヒトや家畜の治療や予防にはワクチンや治療法の開発が欠かせないが、それだけでは、そもそもの感染症の発生を抑えることはできない状況となっている。

治療における抗生物質使用もこのまま何も対策をしなければ薬剤耐性による死者数は、2050 年には 1000 万人となることが推定されており、ガンによる死者数を上回ると予想される [2]。さらにヒトにおいて先進工業国、開発途上国とともに生活習慣病を含めた成人病が増加している。WHO はこれら疾患群を非感染性疾患と定義して、その予防と対応を急いでいる。日本の医療費は 2022 年度の医療費は 46.0 兆円で増大傾向であり、前年度に比べて約 1.8 兆円増加した。畜産界において、わが国の家畜治療費の動向を見ると、農林水産省の畜産統計調査によると、2019 年度に家畜の治療費は、ウシ、ブタおよびニワトリの合計で推定 1363 億円以上の治療費となっており、疾病の発症機序解明と対応が必要な国であろう。畜産界においても家畜の免疫を高め疾病を予防し、抗生物質を使用しないで済むような社会が望まれる。このような家畜の治療費を少しでも低減していくためには、家畜における先制医療が重要となる。そのための一助として、DOHaD 学説を理解し、戦略的に健康な家畜を生産することが一つの有効

な方法となり得るかもしれない。

### 【DOHaD 学説】

第二次世界大戦後、“オランダの飢饉”をはじめとするいくつかのコホート研究によって、胎生期から始まる早期環境が、後年の非感染性疾患（non-communicable diseases: NCDs）の発症に影響することが明らかとなった。有名な“オランダの飢饉”という疫学調査では、第二次世界大戦末期、ナチスドイツ占領下オランダで起こった厳しい食料封鎖による妊娠期飢餓の生存者を追跡調査した。その生存者らが成人に達してから冠動脈疾患、肥満・耐糖能異常などのメタボリック症候群が多いことが明らかになった。Barker 博士はこの疫学調査により出生体重の小さいヒトは成人病の発症リスクが高いことを見出し、胎児期に成人病素因が形成されるとする学説を示した [3]。当初は仮説と言われたが、今日では DOHaD 学説として確立された。このことは、従来高齢者に多い疾患は、中年以降に成人病健診として健診を受けることにより異常を見つけ出し、対処すればよいと考えられた。しかしながら、この DOHaD 学説から、多くの疾患が胎生期から新生児期の環境の影響を受け、エピジェネティックな修飾等を受けるとすれば、健康は中年以降の健診では不十分であって、受精直後から考慮すべきものであろう。

この DOHaD 学説における生体メカニズムが探究されており、それらは表現型を見る形態学的研究、生理学的研究、およびエピジェネティクスを基盤とした分子生物学的な研究である。エピジェネティクスは本来、動物がもっている生存をかけた環境への適応と言えらる。動物の生き残りに最も重要な環境要因は栄養であり、胎児期と新生児期の様々な栄養環境の暴露により、動物体は一生生きていく、いわゆる恒常的代謝レベルを規定する。オランダの飢饉のように妊娠期の栄養が少なければ、生後の世界でも栄養が少ないことを予測し（予測適応反応）[4]、胎児は子宮へ供給される栄養をモニタリングして最適な体質を形成して生後生き残るためのポテンシャルを上げる。この時にエピジェネティックなメカニズム（DNA メチレーション、ヒストン修飾、および microRNA など）によ

て遺伝子発現を調整する。胎児期の栄養は、遺伝子発現の調節を通じて、細胞分化を制御し、器官の大きさを変化させ、結果として表現型を変える。胎児は、出生後の新生児期に、再度胎児期に構築した体質（代謝レベル）でよいのかを確認するように、さらに栄養をモニタリングして、離乳期までに最終的体質を規定していく。胎児期の母体の低栄養は、最も重要な臓器である脳にブドウ糖をはじめとする栄養を優先的に配分し、他の臓器へのブドウ糖を供給しにくくするような内部環境システムとなる。そのため骨格筋、肝臓、脂肪ではインスリン抵抗性を惹起し、膵臓では $\beta$ 細胞の低形成によるインスリン分泌低下を惹起する [5]。この体質が環境要因とマッチングすることで、動物は長く生存でき、パートナーを見つけて種の保存を実行するチャンスを得る。ヒトではミスマッチにより、新生児期に胎児期の予測適応反応を超えた過度な catch up growth をした場合、代謝がかく乱されて、肥満症をはじめとする NCDs の発症するリスクが増加する。

ヒトでは、胎児期や新生児期の栄養を変化させた実験はできないため、モデル動物を用いた多くの研究がなされ、現在では DOHAD 学説と健康を関連付けたジェノミクス、発育、肥満、行動異常、妊娠期の過栄養の影響、腸内細菌叢への影響、妊娠期の環境物質の影響、肥満メカニズムなどと DOHAD 学説との関連性が探究されている。これらのことは、初期（栄養）環境による代謝攪乱から免疫性の低下に結びつくリスクを持っており、感染症制御に関わるものとして見逃すことはできない。DOHAD 学説と免疫に関して妊娠中の不利な子宮内環境は、子孫の免疫系に多大な影響を及ぼす。妊娠母獣の栄養環境だけでなく、微生物への曝露や乳製品の高摂取はアレルギー疾患からの保護につながるが、ほとんどの環境因子は、子孫の炎症性疾患や免疫疾患のリスクを増加させる可能性がある。母親の出生前ストレス、心理社会的ストレス、生物異物への曝露は、グルココルチコイド、炎症性サイトカインなどを増加させる可能性もある。胎盤透過性の低下は子宮内環境を悪化させる。出生後の免疫機能の低下は、胎児胸腺の細胞の発達障害、Th1/Th2 バランスの乱れ、免疫関連遺伝子のエピジェネティック修飾の変

化、母体のグルココルチコイド過剰曝露による胎児リンパ球への影響、胎児の Hypothalamic-Pituitary-Adrenal 軸の発達障害などに起因すると考えられている。その結果として免疫機能異常は、胎児や成ヒトにおいて炎症性疾患や免疫疾患への感受性を高める可能性がある [6]。現在、遺伝素因として全ゲノムワイド関連（相関）解析（Genome-wide association study: GWAS）などによる遺伝子情報を活用したジェノミクスにおいて、疾病になりやすさを一塩基多型（Single Nucleotide Polymorphisms: SNP）いわゆる SNP と関連付け、多くの有用な情報をもたらされている。しかしながら、医学系研究では、SNP で説明できるのは、数%～20%程度とされ、遺伝的背景は missing heritability（行方不明の遺伝力）が残されており、ジェノミクスだけでは、疾病への罹患など説明がつかず、DOHAD 学説が missing heritability を埋める要素ではないかと思われる部分もある。発症してからの対症療法だけでなく、ライフコース全体にわたる対策を考慮した先制医療をどう実現していくか、これが One Health での大きな課題となる。

#### 【DOHAD 学説と初期栄養の関係】

DOHAD 学説を基盤とした研究では妊娠期の栄養、特に低栄養の影響に関する様々な研究が行われてきた。最近の研究では妊娠期“初期”の著しい低栄養は出生時体重を減少させないが、生後の長期にわたり脳の形態が機能、老化にまで影響をおよぼす可能性が示されている [7]。栄養成分においてタンパク質不足による形態的な老化の早まり [8]、ビタミン D [9]、ビタミン B 群 [10]、および n-3/n-6 不飽和脂肪酸 [11] の不足が脳機能に影響を及ぼすことも報告されている。生後の精神疾患や神経発達症の発症リスクを軽減するために母体の十分な栄養摂取と適切な栄養バランスは重要である。逆に妊娠期の過栄養の影響では、糖代謝異常のある妊婦から生まれた子供には巨大児や低酸素症、呼吸障害、先天性奇形および心筋肥大などの新生児合併症が見られる [12]。母体の高血糖や毒性の高い AGEs は胎児の発生や細胞分化に直接的な影響を与えるだけでなくエピゲノム記憶まで変化させることが報告されている

[13, 14, 15]。

母乳の栄養も DOHaD と密接な関係がある。母乳の構成成分は生まれた新生児が男児か女児で異なることが示されている [16]。これは母乳成分を変えて、必要とする栄養やホルモンが異なる雌雄の生理に対応していると考えられている。乳幼児の栄養により腸内細菌層の将来のエピゲノムに違いを生ずる可能性も報告されている。初乳に比較的多く含まれ、生後早期の感染防御に働く生理活性物質として、①初乳中タンパク質の90%を占める分泌型IgA (Immunoglobulin A) 抗体、②初乳中に含まれるラクトフェリン (糖たんぱく質):抗微生物活性、腸内細菌増殖、細胞増殖調節作用およびサイトカイン産生阻害作用を持つ、③ human milk oligosaccharide (HMO) 等、オリゴ糖 200 種:腸で乳酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸などの短鎖脂肪酸の産生を促し、これらは弱酸性であり、病原菌の増殖を抑制し、特定の常在菌を増殖させプロバイオティクス作用により結果として腸管免疫機能を高める、④初乳には、抗酸化物質である  $\alpha$  トコフェノール (ビタミンE) が豊富に含まれる (移行乳、成乳になるにつれ減少する)。母体での胎盤移行は限られており、初乳からの摂取は重要と言える [17]。生後直後の豊富で良質な初乳の摂取は、その後の健康、感染症への防御において、重要と言える。

#### 【DOHaD 学説における腸内細菌叢と免疫】

感染症制御における免疫に関連して、腸内細菌は生体恒常性の維持に重要な役割を果たすことが近年報告されている。腸内細菌を保持しない無菌マウスは、腸管に存在する免疫細胞の数および機能は大幅に低減される。このことは腸内細菌叢が腸管免疫細胞の恒常性の維持に必須であることを示す [18]。成熟したヒトの腸管内には、恒常性維持のために多くの細菌、10兆個以上とも言われる細菌が腸内細菌叢を形成し、共生する [19]。また、腸内細菌叢がかく乱されることが、腸管関連疾患だけでなく、肥満や糖尿病をはじめとする多くの疾患と関連する [20]。

近年では、個体成長後の腸内細菌のみならず、新生児期・乳児期の腸内細菌叢が成熟期における疾患発症リスクに関わる可能性において、新

規の DOHaD 因子になりうるかの研究が進められている。新生児の腸内細菌叢の詳細な形成開始時期やメカニズムに関して未だに十分に理解されていない。従来、胎児の腸内環境は基本的に無菌であるとされ、出生児における産道由来や環境由来の細菌に暴露することで腸内細菌叢の形成が開始されると考えられていた [21]。しかしながら近年、羊水、胎児膜、胎盤における細菌の存在が確認され、個体出生後ではなく、胎児期の子宮内での細菌に対する暴露が始まっている可能性も示唆される報告がなされている [22]。一方依然として無菌であるというデータも報告されており、未だ議論があるところである。

マウスを用いた実験において、*Lactobacillus* 属菌が新生児期および乳児期における腸内細菌叢の優勢菌として存在する。新生児期および乳児期において腸内細菌叢が Caspase-3 の発現を抑制し、それにより lipopolysaccharides (LPS) に対する反応性を制御する [23]。腸内細菌が宿主の免疫細胞に作用することも報告されている。母乳中には新生児の生育に必要な栄養素だけでなく、HMOs や IgA 抗体などが多量に含まれており、これらが正常な新生児期・乳児期の腸内細菌叢形成に寄与している [21, 24]。母乳中の IgA 抗体は乳児期における感染防御に重要な役割をもつ。離乳後は、優勢菌属菌の割合は徐々に低下し、成熟個体と同様の腸内細菌が形成される。帝王切開や新生児期の栄養環境により変化した腸内細菌叢は個体の成長過程および成熟後の疾患感受性に影響を与えることが示唆されている [21]。特に、抗菌薬の投与は新生児期および乳児期における腸内細菌叢を変化させて、通常は菌数レベルが低い菌種が異常に増加するなど正常な細菌構成が異常になる (dysbiosis) ことが報告されている。

短鎖脂肪酸の新生児への影響は代謝系にとどまらず免疫系への重要な役割を果たす。腸内細菌代謝物のプロピオン酸は、受容体を介した交感神経の発達と内分泌機能の発達を促し、胎児期の短鎖脂肪酸の作用が低くなれば、その影響は出生後も長く継続する。短鎖脂肪酸の一つである酪酸は制御性 T 細胞の分化誘導を促進する。マイクロバイオームによる制御性 T 細胞の分化誘導は離乳期に著しく行われ、この時期

の制御性 T 細胞の分化誘導が損なわれると成熟期において大腸炎を発症する [25]。

### 【DOHaD 学説と環境化学物質】

One Health という観点で DOHaD と環境化学物質との関係も研究されている。近年、地球上の化学物質が増加し、それらの消費量の増大に伴い、意図的または非意図的な環境への放出が起り、環境中に存在する化学物質の種類や量は著しく増えている。内分泌かく乱物質と呼ばれる化学物質群のように従来の影響研究で対象としているよりも、さらに低用量で DOHaD に関わる健康影響をもたらす例など、新たな問題も見つかっている。

農薬などの化学物質に対する影響を受けやすい時期は臓器によるずれはあるが、胎児期や新生児期である。発達期に受けた化学物質の暴露の影響が生涯の様々な時期に現れることが明らかにされている。DOHaD 学説と農薬との関係において、甲状腺機能の攪乱、神経毒性を示すもの、妊娠中の暴露により子供の IQ 低下、自閉スペクトラム症が増加する。さらに、妊娠中にネオニコチノイド系農薬の暴露を受けた産児で不安行動や攻撃行動を示す。動物実験で妊娠マウスへのパーソナルケア製品（塩素化フェノール類であるトリクロサンは抗菌材として医薬品やパーソナルケア製品に広く使われる）の投与実験で、血清中の甲状腺ホルモン T3 と T4 の低下、産児の性比の偏り、体重の減少が誘導され、テストステロンを減少させ、精子形成を阻害、メスマウスでは思春期を早める等の報告がなされた。一方、防腐剤は、パラキオン安息香酸エステル、パラベン類 ER $\alpha$  および  $\beta$  に結合性をもちエストロゲン代謝に閑居する酵素類を阻害することから、エストロゲンシグナルをかく乱する可能性がある。動物実験では雌雄の生殖系に影響を及ぼす。これら化学物質の影響は次世代やその後の世代にも影響があらわれる例が多くの研究で示されている [26]。

### 【DOHaD 仮説と肥満・メタボリックシンドロームにおけるエピゲノム記憶遺伝子】

ヒトでは肥満は、メタボリックシンドロームに関与し、糖尿病、動脈硬化や心臓疾患等を招くとともに肥満は体内での炎症作用により、免

疫を低下させる。ヒトでは、この肥満をどのように避ければよいのか、メカニズムの解明が望まれる。逆に家畜にとってある程度の肥満体質は、生産性向上にもつながり、望ましいものである。この肥満の原因の一つとして、オランダの飢饉研究で示された DOHaD 学説では胎生期や初期成長期の栄養環境とそれ後の栄養のミスマッチが考えられている。

脂肪酸  $\beta$  酸化は、脂肪を分解してエネルギーを作るために必要となる反応である。マウス実験において、出生前から離乳後の子の肝臓における DNA メチル化状態を網羅的に解析すると、胎児期と比較して乳児期のマウスの肝臓において、脂肪酸  $\beta$  酸化に関する一定数の遺伝子群の DNA メチル化と遺伝子発現が亢進した [27]。さらにそれらの遺伝子を対象としたパスイエ解析とモチーフ解析により、制御因子として PPAR $\alpha$  が候補として抽出された。PPAR $\alpha$  は、肝臓の他、骨格筋、心臓、および腎臓などで発現し、ペルオキシゾームの増生を通じて血中トリグリセリド濃度を低下させる。PPAR $\alpha$  欠損マウスを用いて、DNA メチル化状態を野生型マウスと比べると、これらの遺伝子の DNA “脱”メチル化はほとんど進行しておらず、遺伝子発現も有意に低下した。その PPAR $\alpha$  の欠損マウスを用いて、妊娠後期から授乳期にかけて母マウスに PPAR $\alpha$  のリガンド (Wy14643, Pirinixic acid) を投与すると、対照群と比べ、リガンド投与マウスからの出生児において、乳児期に DNA 脱メチル化が有意に進行して、遺伝子発現も亢進した。これらの結果は乳児期において、肝臓の脂質代謝臓器としての機能成熟が、PPAR $\alpha$  に依存的であり、この発現を活性化することにより、脂肪酸  $\beta$  酸化関連遺伝子の DNA 脱メチル化、遺伝子発現を促進しうることを示した [28]。また Wy 投与群の出生児マウスは対照群の子マウスと比べ、PPAR $\alpha$  に依存的な遺伝子群の一つである FGF 遺伝子において、成獣期における肝臓での発現や血中タンパク質濃度の基礎地は変化がないものの PPAR $\alpha$  を刺激するリガンドである Wy 投与や絶食などに対する FGF21 遺伝子の応答性は亢進しており、高脂肪食不可による体重増加の抑制と白色脂肪細胞組織の脂肪細胞径の縮小を認めた [29]。これらの知見は FGF21

遺伝子が「エピゲノム記憶遺伝子」として成熟期における肥満症の発症に関与し、初期成長期の栄養環境要因と成熟期の疾患罹患性の2つの事象の因果関係を説明する一つの機序であることが示された。マウスの肝臓が新生児期（乳児期）に代謝臓器として機能成熟する際に DNA メチル化による代謝関連遺伝子発現の亢進が関与し、特に脂肪酸  $\beta$  酸化機能の成熟については PPAR $\alpha$  に依存することを示された。また、PPAR $\alpha$  の標的である FGF21 遺伝子においては初期成長期に起きた DNA メチル化状態の変化が成熟期に至るまで維持記憶され「エピゲノム記憶遺伝子」としての肥満の病態に関与することが明らかとなった。これらの知見は初期成長期におきる DNA メチル化を最適な状態に維持することで、成熟期での疾病発症リスクを減じること、あるいは可能性として後生の成熟後の疾病発症リスクの予知マーカーとして DNA メチル化状態を利用できることを示し、先制医療におけるエピゲノム記憶遺伝子の活用が期待される場所である。

#### 【DOHaD 学説におけるウシの産肉性】

著者の研究グループでは、妊娠期栄養の異なるウシ胎児の研究で、体重、骨格筋、肝臓、胸腺及び脂肪組織は妊娠期の栄養レベルの高低で、器官重量、形態、遺伝子発現が異なることが明らかとなっている[30、一部未発表データ]。特に骨格筋 [31]、肝臓 [32、33] および脂肪組織 [34] では、遺伝子発現やメタボローム動態、および DNA メチル化動態が異なることが明らかとなっている。また、初期成長期のみでの栄養レベルの高低により、環境保全型の放牧肥育でも肥育終了時の体重、器官重量、形態、遺伝子発現および DNA メチル化動態も明らかに異なることがわかっている [35、36、一部未発表データ]。前述のように、胎児期に形成されていたエピジェネティックな修飾も、初期成長期の栄養で再修飾が行われることがわかっており、それは成熟しても変化しない。それらに関連したエピゲノム記憶遺伝子等をさらに探索し、詳細なメカニズムを解明し、健康で最適な産肉性を有するウシを生産するための、初期成長期のリガンド飼料を開発する予定である。初期栄養の環境を調整することで、免疫が向上し、

下痢症が減り、罹患したとしても重篤になることが少なくなることは有意義である。DOHaD 学説を活用した飼養の最も良い効果は、輸入濃厚飼料への依存を低減するために環境保全的な放牧肥育など、粗飼料多給型で肥育したとしても、生産性の向上が望まれ肉質も向上するということである。このように DOHaD 学説に関連した初期栄養によるエピジェネティックな修飾は、One Health に関連して環境保全型の肥育システムの中で家畜の健康と生産性を上げる可能性がある。

#### 【おわりに】

One Health における感染症制御を意識した家畜の先制医療を考える時、DOHaD 学説の応用性は、様々な側面をもちながらも可能性は大きいと思われる。これからの家畜生産においては、DOHaD 学説に関連して、妊娠前、受精周辺期、胎児期、乳児期を包含する初期発達期の栄養管理、治療や育成における抗生剤の使用、及び環境化学物質などへの暴露による免疫や生産性への影響が考慮されることが必要であろう。感染症制御において、家畜のライフコース全体を見た飼養管理を整えていく必要がある。

#### 【謝辞】

本稿に記載した知見の一部は、後藤が代表である学術振興会頭脳循環プロジェクト(S2305)、科学研究補助金(25292162、26310312 および 19KT0013)、株式会社リバネス、キャノン財団(R15-0089)、日本中央競馬会畜産振興事業により実施しました。ここに深謝します。

#### 【引用文献】

- [1] 厚生労働省. One Health に関する連携シンポジウム. 2023.  
<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000138883.html> (2023年10月16日)
- [2] WWF International. The Loss of Nature and the Rise of Pandemics. 2020. WWF International Report pp1-21. 2020.
- [3] Barker, B.J. The fetal and infant origins of adult disease. 1990. British Medical Journal. 301:111.
- [4] Gluckman, P.D., Hanson M.A. 2004. Living with the past: evolution, development, and patterns of disease, Science. 305:1933-1936.
- [5] 菊池透. 2023. 4章 DOHaD の視点からみた

- 疾患発症機序と先制医療. 4. 肥満・脂質異常. DOHAD 先制医療への展開 (編集日本 DOHAD 学会)、編集代表 佐田文宏、福岡秀興. 金原出版株式会社、東京、pp 92-97.
- [6] Chen, T., Liu, H.X., Yan, H.Y., Wu, D.M., and Ping, J. 2016. Developmental origins of inflammatory and immune diseases. *Molecular Human Reproduction*, 22: 558-565.
- [7] 宇田川潤. 2023. 7章 DOHAD を基盤とする動物・細胞モデル. 4. 胎生期の栄養と行動異常. DOHAD 先制医療への展開 (日本 DOHAD 学会)、編集代表 佐田文宏、福岡秀興. 金原出版株式会社、pp 247-251.
- [8] Grigoletti-Lima, G.B., Lopes, M.G., Franco, A.T.B., Damico, A.M., Boer P.A., Gontijo, J.A.R. 2022. Severe gestational low-protein intake impacts hippocampal cellularity, tau, and amyloid- $\beta$  levels, and memory performance in Male Adult offspring: An Alzheimer-Simile Disease Model? *J Alzheimers Dis. Rep.* 6:17-30.
- [9] Vinkhuyzen, A.A.A.E., Eyles, D.W., Burne, T.H.J., Blanken, L.M.E., Kruithof, C.J., Verhulst, F., White, T., Jaddoe, V.W., Tiemeier, H., McGrath, J.J. 2017. Gestational vitamin D deficiency and autism spectrum disorder. *BJPsych Open*. 385-390.
- [10] Xu, P., Pang, D., Zhou, J., Li, S., Chen, D., Yu, B. 2021. Behavioral changes and brain epigenetic alterations induced by maternal deficiencies of B vitamins in a mouse model. *Psychopharmacology (Berl)*. 238: 1213-1222.
- [11] Leyrolle., Q., Decoeur, F., Briere, G., Amadiou, C., Quadros, A.R.A.A., Voytyuk, I., Lacabanne, C., Benmamar-Badel, A., Bourel, J., Aubert, A., Sere, A., Chain, F., Schwendimann, L., Matrot, B., Bourgeois, T., Grégoire, S., Leblanc, J.G., De Moreno De Leblanc, A., Langella, P., Fernandes, G.R., Bretillon, L., Joffre, C., Uricaru, R., Thebault, P., Gressens, P., Chatel, J.M., Layé, S., Nadjar, A. 2021. Maternal dietary omega-3 deficiency worsens the deleterious effects of prenatal inflammation on the gut-brain axis in the offspring across lifetime. *Neuropsychopharmacology*. 46:579-602.
- [12] Barnes -Powell, L.L. 2007. Infants of diabetic mothers: the effects of hyperglycemia on the fetus and neonate. *Neonatal Netw*. 26:283-290.
- [13] Agarwa, P. Morriseau, T.S., Kereliuk S.M., Christine A Doucette, C.A., Wicklow, B.A., Dolinsky, V.W. 2018. Maternal obesity, diabetes during pregnancy and epigenetic mechanisms that influence the developmental origins of cardiometabolic disease in the offspring. *Crit Rev. Clin. Lab. Sci.*55:71-101.
- [14] Haji, N.E., Plushch, G., Schneider, E., Dittrich, M., Müller, T., Korenkov, M., Aretz, M., Zechner, U., Lehnen, H., Haaf, T. 2013. Metabolic programming of MEST DNA methylation by intrauterine exposure to gestational diabetes mellitus. *Diabetes*. 62: 1320-1328.
- [15] Haertle, L., Haji, N.E., Dittrich, M., Müller, T., Nanda, I., Lehnen, H., Haaf, T. 2017. Epigenetic signatures of gestational diabetes mellitus on cord blood methylation. *Clin. Epigenetics*. 9:28-38.
- [16] Galante, L., Milan, A.M., Reynolds, C.M., Cameron-Smith, D., Vickers, M.H., Pundir, S. 2018. Sex-specific human milk composition: the role of infant sex in determining early life nutrition. *Nutrients*. 10: 1194.
- [17] 水野克己. 5章 DOHAD を基盤とする保険・医療. F. DOHAD と発育. 1. 新生児・乳幼児の栄養. 2023. DOHAD 先制医療への展開 (編集日本 DOHAD 学会). 編集代表 佐田文宏、福岡秀興. 金原出版株式会社 .pp 178-183.
- [18] Geuking, M.B., Cahenzli, J., Lawson, M.A.E., Derek, C.K.Ng., Slack, E., Hapfelmeier, S., McCoy, K.D., Macpherson, A.J. 2011. Intestinal bacterial colonization induces mutualistic regulatory T cell responses. *Immunity*. 34:794-806.
- [19] Sommer, F., Bäckhed, F. 2013. The gut microbiota – masters of host development and physiology. *Nat. Rev. Microbiol*. 11:227-238.
- [20] Schroeder, B.O., Bäckhed, F. 2016. Signals from the gut microbiota to distant organs in physiology and disease. *Nat. Med*. 22: 1079-1089.
- [21] Tamburini, S., Shen, N., Wu, H.C., Clemente, J.C. 2016. The microbiome in early life: implications for health outcomes. *Nat. Med*. 22: 713-722.
- [22] Romero, R., Mirand, J., Kusanovie, J.P., Chaiworapongsa, T., Chaemsaitong, P., Martinez, A., Gotsch, F., Dong, Z., Ahmed, A.I., Shaman, M., Lannaman, K., Yoon, B.H., Hassan, S.S., Kim, C.J., Korzeniewski, S.J., Yeo, L., Kim, Y.M. 2015. Clinical chorioamnionitis at term I: microbiology of the amniotic cavity using cultivation and molecular techniques. *J. Perinat. Med*. 43: 19-36.
- [23] Hughes, K.R., Scholfield, Z., Dalby, M.J., Caim, S., Chalklen, L., Bernuzzi, F., Alcon-Giner, C., Gall, G.L., Watson, A.J.M., Hall, L.J. 2020. The early life microbiota protects neonatal mice from pathological small intestinal epithelial cell shedding. *FASEB J*. 34: 7075-7088.
- [24] Bunker, J.J., Bendelac, A. 2018. IgA responses to microbiota. *Immunity*. 49: 211-224.
- [25] Nabhani Z.A.I., Dulauroy, S., Marques, R., Cousu, C., Bounny, S.A.I., Déjardin, F., Sparwasser, T., Bérard, M., Cerf-Bensussan, N., Eberl, G. 2019. A

- weaning reaction to microbiota is required for resistance to immunopathologies in the adult. *Immunity*. 50:1276-1288.
- [26] 野原恵子. 7章 DOHaD を基盤とする動物・細胞モデル. 7. 環境化学物質と DOHaD. DOHaD 先制医療への展開 (編集日本 DOHaD 学会). 編集代表 佐田文宏、福岡秀興. 金原出版株式会社、pp 271-277.
- [27] Ebara, T., Kamei, Y., Yuan, X., Takahashi, M., Kanai, S., Tamura, E., Tsujimoto, K., Tamiya, T., Nakagawa, Y., Shimano, H., Takai-Igarashi, T., Hatada, I., Suganami, T., Hashimoto, K., Ogawa, Y. 2015. Ligand-activated PPAR $\alpha$ -dependent DNA demethylation regulates the fatty acid  $\beta$ -oxidation genes in the postnatal liver. *Diabetes* 64: 775-784.
- [28] 佐藤直市、小川佳宏. 7章 DOHaD を基盤とする動物・細胞モデル. 1. 肥満・メタボリックシンドローム. DOHaD 先制医療への展開 (編集日本 DOHaD 学会). 編集代表 佐田文宏、福岡秀興. 金原出版株式会社、pp 226-232.
- [29] Yuan, X., Tsujimoto, K., Hashimoto, K., Kawahori, K., Hanzawa, N., Hamaguchi, M., Seki, T., Nawa, M., Ehara, T., Kitamura, Y., Hatada, I., Konishi, M., Itoh, N., Nakagawa, Y., Shimano, H., Takai-Igarashi, T., Kamei, Y., Ogawa, Y. 2018. Epigenetic modulation of Fgf21 in the perirenal mouse liver ameliorates diet-induced obesity in adulthood. *Nat Communications* 9: 636
- [30] Zhang, Y., Otomaru, K., Oshima, K., Goto, Y., Oshima, I., Muroya, S., Sano, M., Saneshima, R., Nagao, Y., Kinoshita, A., Okamura, Y., Roh, S., Ohtsuka, A., Gotoh, T. 2021. Effects of low and high levels of maternal nutrition consumed for the entirety of gestation on the development of muscle, adipose tissue, bone, and the organs of Wagyu cattle fetuses. *Animal Science Journal*, 92(1) e13600.
- [31] Muroya, S., Zhang, Y., Kinoshita, A., Otomaru, K., Oshima, K., Gotoh, Y., Oshima, I., Sano, M., Roh, S., Oe, M., Ojima, K., Gotoh, T. 2021. Maternal Undernutrition during Pregnancy Alters Amino Acid Metabolism and Gene Expression Associated with Energy Metabolism and Angiogenesis in Fetal Calf Muscle. *Metabolites*, 11(9)582.
- [32] Muroya, S., Zhang, Y., Otomaru, K., Oshima, K., Oshima, I., Sano, M., Roh, S., Ojima, K., and Gotoh T. 2022. Maternal Nutrient Restriction Disrupts Gene Expression and Metabolites Associated with Urea Cycle, Steroid Synthesis, Glucose Homeostasis, and Glucuronidation in Fetal Calf Liver. *Metabolites*, 12, 203.
- [33] Muroya, S., Otomaru, K., Oshima, K., Oshima, I., Ojima, K., Gotoh, T. 2023. DNA Methylation of Genes Participating in Hepatic Metabolisms and Function in Fetal Calf Liver Is Altered by Maternal Undernutrition during Gestation. *International journal of molecular sciences* 24: 13.
- [34] Zhang, Y., Otomaru, K., Oshima, K., Goto, Y., Oshima, I., Muroya, S., Sano, M., Roh, S., Gotoh, T. 2022. Maternal Nutrition During Gestation Alters Histochemical Properties, and mRNA and microRNA Expression in Adipose Tissue of Wagyu Fetuses. *Frontiers in Endocrinology* 12: 797680.
- [35] Khounsaknalath, S., Etoh, K., Sakuma, K., Saito, K., Saito, A., Abe, T., Ebara, F., Sugiyama, F., Kobayashi, E., Gotoh, T. 2021. Effects of early high nutrition related to metabolic imprinting events on growth, carcass characteristics, and meat quality of grass-fed Wagyu (Japanese Black cattle). *Journal of Animal Science*, 99(6): 1-9.
- [36] 後藤貴文. 7章 DOHaD を基盤とする動物・細胞モデル. 9. DOHaD の畜産への応用: DOHaD を応用して国土保全型牛肉生産システムを構築. DOHaD 先制医療への展開 (編集日本 DOHaD 学会). 編集代表 佐田文宏、福岡秀興. 金原出版株式会社、pp 271-277.

## Next Generation Livestock Production and Infectious Disease Control Based on the DOHAD Theory at One Health

Takafumi Gotoh

Field Science Center for Northern Biosphere, Hokkaido University  
Kita 11 Nishi 10, Kita-ku, Sapporo, Hokkaido 060-0811, Japan  
Tel/Fax +81-10-706-3940  
E-mail: gotoh@fsc.hokudai.ac.jp

### **[Abstract]**

One Health" refers to the concept of protecting the health of humans, animals, and ecosystems as a single world or category. The conventional individual approach of treating human health in human and livestock health in livestock cannot be applied to the maintenance of the health of each, but rather the health of the entire earth, including the ecosystem, must be considered in order to maintain the health of each sustainably. In the maintenance of livestock health related to livestock production, the development of vaccines and treatments is indispensable for treatment and prevention, but this alone cannot control the occurrence of infectious diseases. It is necessary to reduce the risk of disease spread through preemptive medical treatment rather than symptomatic treatment after the disease has occurred. Currently, human medicine is facing the problem of non-communicable diseases (NCDs), and the DOHAD (Developmental Origins of Health and Disease) theory is recognized in relation to these diseases. Animals need to adapt to live in their environment, which encourages adaptation to metabolic systems with high survival rates adapted to the environment and making the next generation in a harsh natural environment. In the current situation of livestock medical care and livestock feeding management, infectious diseases caused by various highly infectious viruses are occurring, and it is necessary to enhance immunity and strengthen the level of control over infectious diseases from the viewpoint of preventive medicine. This paper provides an overview of the DOHAD theory, the status of recent research, and the status of research related to immunity for the control of infectious diseases.

**Keywords:** One Health, DOHAD, Immunology, Epigenetics