

【翻訳】

『環境健康展望』第 121 巻 10 号 2013 年 10 月

Environmental Health Perspectives vol.121, number 10, October 2013

不確かな遺伝－環境的曝露の継世代的効果

Uncertain Inheritance:

Transgenerational Effects of Environmental Exposures

チャールズ・W・シュミット (Charles W. Schmidt)

(チャールズ・W・シュミットは科学修士号を持つ、メイン州ポートランド出身の、受賞歴のある著述家。
Discover Magazine, *Science* および *Nature Medicine* に寄稿している。)

アンドレア・カップ (Andrea Cupp) は、ワシントン州立大学のポスドク研究員であったときに、思いがけない発見をした。動物胎児の性決定に対する化学物質の影響を調査するため、メトキシクロールという殺虫剤を投与された雌ラットの子孫たちを、彼女は繁殖させていた。その系統の雄たちが成年に達したとき、彼らの精子数は減少し、死亡率は上昇していたのだ。子宮内でメトキシクロールに曝露していた彼らの父親たちにも、カップは同様の異常を見出していた。だがその最後世代はそうにして曝露したわけではなく、そのことはメトキシクロールの毒性が世代をこえて影響するものであることを示唆していた。「はじめは信じられませんでした」と、カップの指導教官であった同大学の生化学教授、マイケル・スキナー (Michael Skinner) はいう。「しかし我々は繁殖実験をくりかえし、その結果が支持されることを確認したのです。」

スキナーと、現在はネブラスカ大学リンカーン校の教授であるカップは、その発見を 2005 年に発表した (文献 1)。メトキシクロールだけでなく、殺真菌剤ビンコルゾリンの継世代的効果も、少なくとも 4 世代は持続することをこの論文が示して以来、同様の効果を確認したとする論文は着実に増加していった。「過去 1 年半のあいだに、広範な環境ストレス源への曝露による継世代的効果を示唆した研究は、爆発的に増加しました」と、国立環境保健研究所 (NIEHS) のプログラム管理者であるリサ・チャドウィック (Lisa Chadwick) はいう。「この領域は本当に、いまにも離陸しようとしています。」

チャドウィックによると、このような新発見によって科学者たちは、環境保健上の脅威に対する認識の再考せざるを得なくなっている。「私たちは、日々曝露している化学物質の影響について、より長期的に考えなくてはなりません。この種の新発見が示唆しているのは、化学物質が健康に影響をおよぼしうるのは、私たちやその子供たちに対してだけでは

なく、来るべき世代に対してでもあるということです。」

NIEHS は先日、哺乳類における継世代的効果に関する研究に対して、総額 300 万ドルの拠出を要求した (文献 2)。チャドウィックによると、継世代的変化をもたらす可能性があるメカニズムは何かという点と、そうした効果を発揮しうる化学物質は何種類くらいあるのかという点の 2 点で基本的なデータが必要となっているが、この研究はそれに応えようとするものである。これらの研究は F3 世代、すなわち最初に曝露した動物のひ孫にまで拡張されるであろう。それというのも、妊娠した雌 (F0 世代) に投与された化学物質は、胎児である子 (F1 世代) のみならず、F2 世代の誕生に関与する、その子たちが生成する生殖細胞にまで、影響しうるからである。いいかえれば F3 が、最初の化学物質に全然曝露していない、最初の世代ということになる。F2 世代におよぶ効果を「多世代的」と称するのに対して、F3 世代にまでおよぶ効果のことは「継世代的」という (文献 3)。

継世代的効果が現在報告されている化学物質は、ペルメトリン、ジエチルメチルベンズアミド、ビスフェノール A、ある種のフタル酸塩、ダイオキシン、ジェット混合燃料、ニコチン、トリブチル錫 (すず) その他である。これらの発見の大部分は、齧歯類を使用した研究に由来する (文献 4,5,6,7)。しかしヒトにおいても化学物質の効果が世代をこえるという予備的な証拠は、F3 世代でのデータはまだ公表されていないものの、すでに出現している。複数人の一生にわたって効果を追跡することになる点を考えると、その証拠の解釈は一層困難であり、どのようなメカニズムが働いていそうかに関してはとりわけ難しいだろう、とオランダ・アムステルダム医学学術センターの早期発達保健学教授、テッサ・ローズブーム (Tessa Roseboom) はいう。それでも一部の報告が、飢餓による栄養失調および、1940 年代から 70 年代にかけて早産防止に使用された非ステロイド系女性ホルモンであるジエチルstilbestrol への曝露と、曝露女性の孫にまでおよぶ効果とを関連づけている (文献 8,9,10,11,12,13)。

◆用語集◆

エピジェネティック—世代をこえて伝達しうる、遺伝子発現可能性の変化に関する

F0, F1 等—継続する各世代を区別するのに使用される略語。‘F’ は「子世代」に由来の意。

生殖細胞系統—複数世代の個人間で伝達される、生殖細胞 (卵子および精源細胞) のつながり。

刷り込み遺伝子—父親あるいは母親のいずれに由来するかによって、その発現が決定される遺伝子。

指標 (マーク、タグ)—DNA に付加され、その発現に影響する分子。

メチル化—メチル基として知られる分子の付加による、DNA の修飾。

多世代的—F2 (孫) 世代にまでおよぶ影響に関する

無毒性量—毒性学研究において、曝露した動物に悪影響をおよぼさない、最大の投与量。

継世代的—F3 (ひ孫) 世代にまでおよぶ影響に関する

動物データにおける知見

環境的曝露が継代的効果をおよぼす経路は不明確である。チャドウィックによると近年の仮説はエピジェネティック・パターン、すなわち遺伝子配列それ自体の変異よりも、遺伝子の化学的修飾によるものへとかたむいている。「エピジェネティクス」の明確な定義について科学者は論争しているが、バイラー医科大学の小児科学・遺伝学助教授ロバート・ウォーターランド (Robert Waterland) は、最良の定義が『ネイチャー遺伝学』に10年前に公表されているという。「発生および細胞増殖のあいだに生じる、遺伝子発現能力の安定的変化に関する研究。」(文献14)

エピジェネティックな修飾は、いくつかのことなる形態をとりうる。すなわち、メチル基として知られる分子がDNA それ自体に付加することや、メチル基ないしアセチル基が遺伝子を取りまくヒストン蛋白質に付加することだ。「指標」として知られるこれらの付加された分子は、遺伝子発現に影響することにより、生体内のすべての細胞の特定機能を左右する。

両親から継承したエピジェネティックな指標はしばしば、胎児発生の初期における分子のプログラミングの最中に、きれいに消去される。ミシガン大学公衆衛生学科助教授、ダナ・ドリノイ (Dana Dolinoy) が説明するには、受精の直後に、一連のDNAの脱メチル化が起きて胚のゲノムが「白紙」状態になる。ただし、例えばインシュリン様成長因子2(IGF2)のような、ある種の刷り込み遺伝子ではメチル化された状態を保つ。その後、胚の発生が進むにつれて、将来各種組織・臓器を形成する体細胞となる細胞では最メチル化が起こる。一方生殖細胞は、胎児の性に特有の、それ自身のメチル化と再メチル化が進行する。

マウスであれば妊娠10.5日から12.5日、ヒトであれば妊娠41日から44日といった、性決定の時期のような、胎児発達の特定時期において化学物質を曝露することが、継代的効果をおこすことを科学者らは発見したと、デューク大学細胞生物学教授、ブランシェ・カペル (Blanche Capel) はいう。F3世代に観察される効果は、生殖細胞系統、すなわちある世代から次世代へと継承される生殖細胞遺伝子連鎖の、変化によるものであると考えられている。スキナーその他の研究者は、F3動物における継代的効果の基礎をなすとみられる、F3世代精子における遺伝子メチル化の変化を特定した。

これまでの証拠の多くは観察的なものであって、その生物学的な機構は依然として未知であることを、研究者は強調する。科学界の意見は発生学的な経路に大きくかたむいていると、ドリノイはいう。「この分野全体がめざす方向が、そちらにあるようです。」(文献1.4)

チャドウィックがいうには、スキナーの研究室は依然として、化学物質に曝露した動物への継代的効果の研究における連絡拠点である。スキナーはより最近の論文で、胎児プログラミング期の妊娠したラットに、殺虫剤・フタル酸塩・ダイオキシンおよびジェット燃料を投与すると、F3世代にまでおよぶその子孫に、雌における早期成熟、および雄における精子数の減少が、みいだされることを示した(文献4)。「私たちは、生殖細胞における遺伝子メチル化を特定し、各化合物が特有のエピジェネティック標識を誘発することを確認

しました」とスキナーはいう。「でもほかのエピジェネティック機構が役割を演じることもありえます。」

一方ほかのグループも、動物における継代的効果を研究している。ワシントン州立大学分子生物学教授、キム・カンヒ (Kwan Hee Kim) は、妊娠7日から14日のマウスを、フタル酸ジエチルヘキシル(DEHP)に曝露させた(文献7)。F4世代にまでおよぶ子孫に、精子数の減少あるいは精子運動性の低下がみられることを、キムは観察した。さらに重要なことには、精原幹細胞の再生においても、80パーセントの減少が観察された。「したがって」と彼女はいう、「動物が年をとるほど、新しい精子を作る能力は急激に低下します。」

遺伝子メチル化こそが、機能変化の背後にある、潜在的なエピジェネティック機序であると、キムはみている。この研究で彼女は、それぞれことなるようにメチル化し、子供において発現する16の遺伝子を特定したという。目標とされたこの遺伝子の集団が、フタル酸ジエチルヘキシルが継代的にどのように影響するのかを解明するための、鍵をにぎっているのかもしれない。

カリフォルニア大学ロサンゼルス校ハーバー医学センターの小児科学教授、ビレンデル・レーハン (Virender Rehan) は、妊娠6日以降のラット胎児へのニコチン投与が、F3世代の雌雄での喘息類似症候群に関連することを確認した。しかしF2世代まで実施された初期の研究においては、その効果は性に左右されるものであって、呼吸器障害は雌よりも雄においてはるかに重大であったが、それというのも部分的には、気道収縮が雄においてのみみられたためであった(文献5,6)。いまだに不明であり、現在の研究主題にもなっているのは、継代的効果が、雄あるいは雌いずれの生殖細胞系列により伝達されるのか、ということだという。

カリフォルニア大学アーバイン校の発生細胞生物学教授、ブルース・ブルムバーグ (Bruce Blumberg) は最近、殺生物剤トリブチル錫への母体の曝露が、F3世代にまでおよぶ、非アルコール性脂肪肝に類似した状態を惹起するとする、マウスでの研究を発表した(文献15)。他の継代的毒物と同様に、トリブチル錫も肥満原因物質、つまり部分的には脂肪細胞の成長を増進することにより、肥満を促進する化学物質ともみられる、内分泌障害剤である(文献16)。ブルムバーグの研究で使用されたのは、トリブチル錫の無毒性量(NOEL)の、50分の1に相当する用量である。

ブルムバーグによるとこの知見は、生殖生物学において発展しつつある概念である「健康と病気の発生学的起源」、すなわち子宮内で経験された低用量化学物質曝露ないし母体の食事の変化が、動物成体における恒久的な身体的変化を誘発するという仮説をも、支持するという(文献17)。「この効果は曝露を除去しても持続するほどに恒久的です」と彼はいう。「そしていまや我々はその効果が、次世代にも持続することを発見しつつあります。」

継代的効果が繁殖行動にも、したがって集団の進化にも影響するという証拠を、みつけた研究者もいる。一例としてテキサス大学オースチン校生物学・心理学教授デビッド・クリューズ (David Crews) は、雌のラットは祖先がビンコルゾリンに曝露したF3世代の

雄をさけると報告した。この研究が強調するところによると、すべての雌が（祖先がビンコルゾリンに曝露しなかった）対照群の雄を好んだのに対して、祖先が曝露した雄も対照群の雄も同様に、雌の性質についてはこれといった好みを示さなかった（文献18）。「進化において肝心なのは性行動です。」とクリューズはいう。「それはつまり、だれがだれとつがいになり、だれの子供を残すかということなのです。」



ヒトにおける多世代的効果の事例

環境的に誘発された、ヒトにおける多世代的効果の証拠は数年前に、スウェーデン北部の孤立した地域であるエベルカリックス区で、出現し始めた。ロンドン小児保健研究所大学の臨床遺伝学者、マーカス・ペンブリー（Marcus Pembrey）らに引きいられた研究者らは、小児期における食物の豊富さが、将来の子孫における心臓病および糖尿病の危険に、影響するかどうかを調査した。研究者たちはとりわけ、「低成長期」すなわち思春期以前の急成長期に入る前の「なぎ」のあいだの、食べすぎについて研究した。

2002年に公表された初期研究は、その答えが「条件つきでしかり」であるとしている。収穫統計・穀物価格その他の記録を調査することにより、研究者らは、19世紀各年のエベルカリックスにおける食糧入手可能性を、貧・中・良に等級づけた。彼らは次に1890年・1905年・1920年に生まれた子孫らの健康状態を調べ、（祖母の、ではなく）祖父の低成長期における食物の豊富さが、糖尿病死亡率の増加と関連していることを発見した（文献19）。

エベルカリックスの対象者に対する追跡調査において、ペンブリーらは性に左右される多代的効果の、さらなる証拠を発見した。男性の子孫が、彼らの父方の祖父が低成長期にたっぷりと食べていたときに、相対死亡率を統計的に有意に上昇させたのに対して、女性の子孫は、彼女らの父方の「祖母が」低成長期にたっぷりと食べていたときに、相対死亡率を統計的に有意に上昇させていた（文献12）。

ドイツ占領軍が食糧輸入を制限したために、栄養摂取が1日あたり400カロリーにまで低下した、1944年から45年の西部オランダにおいて妊娠していた女性の、孫たちからもデータがあがっている。2008年にローズブームにひきいられた研究者らが発見したところによると、子宮内で飢饉にさらされた女性の子供たちには、飢饉の前後に出生した女性の子供たちよりも、誕生時に肥満していて、また成人してからは健康問題をおこしやすい傾向があった（文献10）。ローズブームらはより初期の研究においても、子宮内で飢餓状態にさらされたF1世代において、心臓血管病（文献20,21）、糖尿病（文献22,23）、肥満（文献24）および乳癌（文献25）の発症率が、より高いことを報告している。



エピジェネティックスは1940年代に、この用語を考案し、環境に影響された非メンデル的現象を記述するのに使用した、コンラッド・ワディントン（Conrad Waddington）の業績により基礎づけられた。それよりはるか以前、フランスの生物学者ジャン・バプティスト・ラマルクは、生物はその生涯に獲得した形質を伝達しようとして主張していた。ダーウィンの『種の起源』より50年も前に公表されていたラマルクの理論は、1900年代初頭に、獲得形質は遺伝子を通じてのみ伝達されるとする、メンデル遺伝学が確立するまでは、ダーウィンやその他の人々によって受け入れられていた。

2008年の研究におけるF1世代の母親らは、すでに成人した子供らの、誕生時の状況や現在の健康状態に関する、質問票に回答していた。質問票は健康状態を、「先天的」「心臓血管的および代謝的」「精神科学的」「その他」の4範疇に分類している。祖先の飢饉体験と健康不良とが、統計的に有意に関連づけられたのは「その他」においてのみであったが、それには事故、後天的神経病、自己免疫疾患、感染症、悪性新生物（がん）および皮膚病がふくまれる。ローズブームらはこの発見が「妊娠期間における母体の劣悪な栄養状態が、健康に有害な影響を後年次世代に継承させるということの、ヒトにおける最初の直接的な証拠を構成するものである」と結論づけている（文献10）。

ローズブームはこの知見を、出生前飢餓体験の多代的効果の、「最初の、ただし薄弱な」

証拠とよんでいる。「薄弱だというのは、F2を直接にはなく、F1を対象としたからです」と彼女は説明する。「しかし次の研究では私たちはF2と直接に契約しており、彼らは出生時ばかりか、40代になった現在でもより肥満していますから、したがって彼らが年をとったら、心臓血管病が増加するのではないかと予想しています。」

ヒトにおけるこの分野のもうひとつの重要な証拠は、ジエチルスチルベストロール(DES)の多世代の効果からきている(文献9)。そのデータを出しているのは国立癌研究所のふたつの研究、すなわち、曝露女性と胎児期に曝露したその子の健康状態を記録したDES継続研究と、最初に曝露した女性の男女の孫を追跡したDES第三世代コホート研究である。

ダートマス・ガイゼル医科大学地域家庭医学・皮膚科学教授リンダ・ティトゥス(Linda Titus)によると、DESに曝露した女性の孫息子たちは、あらゆる先天異常、ただし多くは泌尿器異常において、わずかに高いリスクを示したものの、それは統計的に有意ではなかった。一方孫娘においては、臀部形成異常・不正月経周期・遅発性初潮が頻発し、したがって潜在的には不妊のリスクの増大がみられた。曝露女性の孫娘においては、卵巣癌の危険も増大していたが、それはたった3事例しかなく、予備的な結果とみなすべきだという(文献26)。

ヒトにおけるエピジェネティックスの証拠はまだ出現しつつある

ヒトに関するエピジェネティックなデータは、一般にF1集団に限定されており、また主としてオランダ飢饉の研究に由来している(文献8,10,11,12)。ローズブームによると、妊娠期間中の低栄養と、エピジェネティック状態の変化とを関連させた最初の研究は、ライデン大学医学センター遺伝学助教授、バスティアン・T・ヘイエマンズ(Bastian T. Heijmans)によって公表された(文献8)。その研究でヘイエマンズらが報告したところによると、子宮内でオランダ飢饉を体験したF1世代は、体験しなかった同性の同世代者とくらべて、60年後においてIGF2遺伝子のメチル化が軽度であった。(寒冷ないし感情など他のストレス要因もまた、この観察結果に寄与するという事は、彼らも注記しているとおりでである。)

ローズブームがいうにはこの発見は、出生前の飢餓がメチル化の変化を通じて、遺伝子発現の変化を生じさせることを示唆している。しかしヘイエマンズのチームはIGF2遺伝子の軽度メチル化を、いかなる特定の健康上の結果とも統計的に関連づけられなかった。ローズブームもまたいう、「メチル化のこういう変化が実際に、遺伝子発現の変化に、さらにたとえば、心臓血管危険因子の変化に帰結するかどうかについては、さらなる調査がすすめられなければなりません。」

ローズブームのチームは昨年、食餌制限により永続的に変化させられたとみられる、動物における4遺伝子について、追加的な研究をおこなった。だがこの研究は、おそらく後半生における生活様式と食餌の選択による混乱のために、飢餓体験とメチル化状態とのあいだに、いかなる安定的な関連も示唆することはできなかった。このチームは現在、オランダ飢饉に影響されたF0, F1 および F2 世代から採取された遺伝子において、メチル化の程

度を分析しているが、そのデータはまだ公表されるにはいたっていない。

ヒトにおける多代的なエピジェネティックな決定的な証拠は、F3世代の知見に依拠するであろうとティトゥスはいう。「たとえ新たな研究がDES曝露した孫での知見を確認したとしても、それがエピジェネティックな変化によるものであるのかどうかは、まだ確実ではありません」と彼女はいうのだ。「遺伝可能なエピジェネティックな変化を本当に評価するには、DES曝露していない最初の世代である、ひ孫たちを調べなければなりません。」

ブルムバーグが強調するのは、ただデータがまだ具体化していないからといって、環境に誘発される、継代的なエピジェネティック変化がヒトには存在しないと、ということにはならないということだ。「継代的なエピジェネティック変化が動物にみられるからには、我々が信じるのは、動物のデータが人間の反応を予測するものであるということです」と彼はいう。「それだけでなく、遺伝子を見ているだけではエピジェネティックな変化は見えない、変化はむしろ遺伝子の非コード領域にみられる、ということもありえます。」

環境的な曝露が継代的に持続する無数の効果を誘発するという証拠の増加は、人類の進化がどこにむかうかという大きな問題を残すと、クリューズは主張する。「それは『生まれか育ちか』という論争の、新しい窓になります」と彼はいう。「私たちはみな、遺伝されたものと、生活の中で曝露したものと、組み合わせです。そしていまではこの惑星には、ホルモン攪乱化学物質の負荷を身体におっていない、いかなる人間もいないし、いかなる動物もいないのです。」

【文献および注】

1. Anway MD, et al. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility. *Science* 308(5727):1466–1469 (2005); <http://dx.doi.org/10.1126/science.1108190>.
2. Other National Institutes of Health entities, including the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism and the National Institute on Drug Abuse, have launched parallel programs.
3. Skinner MK. What is an epigenetic transgenerational phenotype? F3 or F2. *Reprod Toxicol* 25(1):2–6 (2008); <http://dx.doi.org/10.1016/j.reprotox.2007.09.001>.
4. Manikkam M, et al. Transgenerational actions of environmental compounds on reproductive disease and identification of epigenetic biomarkers of ancestral exposures. *PLoS ONE* 7(2):e31901 (2012); <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0031901>.

5. Rehan VK, et al. Perinatal nicotine exposure induces asthma in second generation offspring. *BMC Med* 10:129 (2012); <http://dx.doi.org/10.1186/1741-7015-10-129>.
6. Rehan VK. Perinatal nicotine-induced transgenerational asthma. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*; <http://dx.doi.org/10.1152/ajplung.00078.2013> [online 2 August 2013].
7. Doyle TJ, et al. Transgenerational effects of di-(2-ethylhexyl) phthalate on testicular germ cell associations and spermatogonial stem cells in mice. *Biol Reprod* 88(5):112 (2013); <http://dx.doi.org/10.1095/biolreprod.112.106104>.
8. Heijmans BT, et al. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 105(44):17046–17049 (2008); <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0806560105>.
9. Titus-Ernstoff L, et al. Birth defects in the sons and daughters of women who were exposed *in utero* to diethylstilbestrol (DES). *Int J Androl* 33(2):377–384 (2010); <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2605.2009.01010.x>.
10. Painter RC, et al. Transgenerational effects of prenatal exposure to the Dutch famine on neonatal adiposity and health in later life. *BJOG* 115(10):1243–1249 (2008); <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.2008.01822.x>.
11. Veenendaal MV, et al. Transgenerational effects of prenatal exposure to the 1944–45 Dutch famine. *BJOG* 120(5):548–553 (2013); <http://dx.doi.org/10.1111/1471-0528.12136>.
12. Pembrey ME, et al. Sex-specific, male-line transgenerational responses in humans. *Eur J Hum Genet* 14(2):159–166 (2006); <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201538>.
13. Veenendaal MV, et al. Prenatal famine exposure, health in later life and promoter methylation of four candidate genes. *J Develop Orig Health Dis* 3(8):450–457 (2012); <http://dx.doi.org/10.1017/S2040174412000396>.
14. Jaenisch R, Bird A.. Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nat Genet* 33(3s):245–254 (2003); <http://dx.doi.org/10.1038/ng1089>.

15. Chamorro-Garcia R, et al. Transgenerational inheritance of increased fat depot size, stem cell reprogramming, and hepatic steatosis elicited by prenatal exposure to the obesogen tributyltin in mice. *Environ Health Perspect* 121(3):359–366 (2013); <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.1205701>.
16. Grün F, et al. Endocrine-disrupting organotin compounds are potent inducers of adipogenesis in vertebrates. *Mol Endocrinol* 20(9):2141–2155 (2006); <http://dx.doi.org/10.1210/me.2005-0367>.
17. Gluckman PD, Hanson MA. Developmental origins of disease paradigm: a mechanistic and evolutionary perspective. *Pediatr Res* 56(3):311–317 (2004); <http://dx.doi.org/10.1203/01.PDR.0000135998.08025.FB>.
18. Crews D, et al. Transgenerational epigenetic imprints on mate preference. *Proc Natl Acad Sci USA* 104(14):5942–5946 (2007); <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0610410104>.
19. Kaati G, et al. Cardiovascular and diabetes mortality determined by nutrition during parents' and grandparents' slow growth period. *Eur J Hum Genet* 10(11):682–688 (2002); <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ejhg.5200859>.
20. Painter RC, et al. Early onset of coronary artery disease after prenatal exposure to the Dutch famine. *Am J Clin Nutr* 84(2):322–327 (2006); <http://ajcn.nutrition.org/content/84/2/322>.
21. Roseboom TJ, et al. Coronary heart disease after prenatal exposure to the Dutch famine, 1944–45. *Heart* 84:595–8 (2000); <http://dx.doi.org/10.1136/heart.84.6.595>.
22. de Rooij SR, et al. Glucose tolerance at age 58 and the decline of glucose tolerance in comparison with age 50 in people prenatally exposed to the Dutch famine. *Diabetologia* 49(4):637–643 (2006); <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00125-005-0136-9>.
23. Ravelli ACJ, et al. Glucose tolerance in adults after prenatal exposure to famine. *Lancet* 351(9097):173–177 (1998); <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673697072449>.
24. Ravelli ACJ, et al. Obesity at the age of 50 y in men and women exposed to famine prenatally. *Am J Clin Nutr* 70(5):811–816 (1999); <http://ajcn.nutrition.org/content/70/5/811.full.pdf+html>.

25. Painter RC, et al. A possible link between prenatal exposure to famine and breast cancer: a preliminary study. *Am J Hum Biol* 18(6):853–856 (2006); <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajhb.20564/abstract>.

26. Titus-Ernstoff L, et al. Offspring of women exposed *in utero* to diethylstilbestrol (DES): a preliminary report of benign and malignant pathology in the third generation. *Epidemiology* 19(2):251–257 (2008); <http://dx.doi.org/10.1097/EDE.0b013e318163152a>.

(翻訳：杉野実＋上田昌文)