

知っておきたいDOHaD に関する用語解説

著者	久保田 健夫
雑誌名	DOHaD研究
巻	4
号	1
ページ	16-17
発行年	2015
URL	http://hdl.handle.net/10271/2931

DOHaD の科学的基盤確立シンポジウム

「DOHaD は仮説なのか？現在わかっていること・わかっていないこと」

知っておきたい DOHaD に関する用語解説

～DOHaD 研究を理解する時の土台となる知識～

久保田健夫

山梨大学・大学院総合研究部・環境遺伝医学講座

【はじめに】

DOHaD は「成人期の疾患の源は人生の超早期に形成される」という概念を意味し、FOAD (Fetal Origins of Adult Disease 成人病胎児期発症) や Fetal Programming (胎児プログラミング) とも呼ばれる。この分野は産婦人科学や小児科学、遺伝学、発生学、内分泌学、栄養学、環境学、公衆衛生学などの種々の分野から集まった研究者で構成されている。したがって、異なる分野の専門用語が頻繁に飛び交い、初学者には理解しづらいところがあると思われる。そこで、本講演では DOHaD 研究で用いられている重要な用語を解説する。

【DOHaD (Developmental Origins of Health and Disease) の命名】

DOHaD とは「発達期の環境変化に対応した不可逆的な反応 (developmental plasticity) が生じると、発達が完了した時期の環境とマッチすれば健康に生活ができるし、もしマッチしなければ成人期のさまざまな疾患の源になる」という Gluckman と Hanson によって提唱された概念で、このような研究を通じてヒトの健康に対する公衆衛生学的な啓発、疾病予防に貢献することも意図してこのように命名された¹⁾。

【thrifty phenotype】

Barker が疫学研究から胎児発育が抑制され不可逆的な組織や機能の変化が生じること (胎児プログラミング) が成人期の心血管疾患や 2 型糖尿病のリスクとなる考えを提唱した。その後、子宮内で低栄養に曝露されると、胎児には、体重を増やさず (結果的には子宮内発育不全)、インスリン抵抗性を獲得することで出生後の飢餓 (thrifty) に備えるための適用反応「thrifty phenotype (儉約体質)」が見られる、という仮説を提唱した¹⁾。

【trade-off】

感受性期 (胎児期) の環境が慢性的に悪化すると developmental plasticity が生じて、本来の成長・発達軌道が修正され、その後はその軌道に則って成長を続ける。その結果、例えば母体から栄養が十分に供給されないと、胎児は自身の代謝や内分泌機能を変化させ、脳重量を維持しつつ低体重になることで生存を凶ろうとする。しかし developmental plasticity でもたらされた体質変化は出生後の環境には不利であり、胎児期の一時期を乗り切るために好まざる体質変化と生存を交換したとする考え方を trade-off という¹⁾。

【predictive adaptive response】

感受性期 (胎児期) の環境が慢性的な悪化による developmental plasticity は本来の成長・発達軌道を修正する。このような成長・発達修正による新たな体質の獲得は、悪化状

況が生後も持続することを予測しての体質変化であり、予測通りの生後環境であれば有効に働く反応 (predictive adaptive response) といえる。しかし、予測通りでなかった場合は疾患発症リスクに変わる¹⁾。このような考え方から、低栄養曝露を受けた胎児において出生後、積極的に栄養制限をすることを進めることが理論的ではあるが、新生児期 (授乳期) の栄養制限は新生児の健康に悪影響を及ぼすとの研究成果も出始めてきており、その実施には慎重さを要する。

【胎児期の劣悪な栄養環境を反映した動物モデル】

ヒトで議論されている胎児期の低栄養のメカニズムの解明や予防法の開発を目的に、これまでラットやマウスによるさまざまな胎生期低栄養モデルが作製されてきた。一口に低栄養といっても、総カロリーを低下させた食餌制限モデル、栄養の3大要素のバランスを変え総カロリーはそのままとしたタンパク質の制限モデルなどがある。ストイックなダイエットを行っている女性のモデルとしては前者であり、ダイエットしているつもりがお菓子など脂質や炭水化物で補ってしまっている女性のモデルはさしずめ後者と言えよう。栄養の3大要素のバランスを変えるだけで胎児の体質変化がでることが示されつつある。

【エピゲノム】

遺伝子機能を変化させる要素には DNA の塩基配列変化の他に、DNA 上の化学修飾 (エピゲノム) 変化もある。DNA がメチル化修飾を受けたりヒストン蛋白質がある種の化学修飾を受けると遺伝子の発現が抑制される。また逆にメチル化修飾が外れたり、ヒストン蛋白質が別種の化学修飾を受けると遺伝子発現が回復する。すなわちエピゲノムはそのパターンによって遺伝子を調節しており、ON から OFF に、OFF から ON に遺伝子のスイッチが切り替わる可逆性に備えたメカニズムでもある。

もともと稀な先天異常症の発症に関わる概念であったが、近年、2型糖尿病や精神疾患といったわが国で患者が増加している疾患にも関わる概念であった。

例えば、DNA 塩基に CH₃ (メチル基) が結合する DNA のメチル化ステップには栄養素の葉酸が必須である。葉酸が肝臓で代謝されメチオニンとなりこれからメチル基が切り出され DNA に供与される。近年、葉酸と言った栄養要因のほか、さまざまな環境要因でエピジェネティックな化学修飾が変化することがわかってきた。

【HPA axis (視床下部-下垂体-副腎系)】

胎児期の低栄養環境が脳の海馬におけるグルココルチコイド受容体 (GR) 遺伝子の発現を低下させ、その結果、HPA axis が過剰反応を来し、ストレスに対して ACTH や糖質コルチコイドを過剰に産生させる。このことが情動や行動の異常を惹起すると考えられている。また自験例で恐縮だが、妊娠マウスへの精神ストレスが胎盤内の HSD1 酵素を活性化することで肝臓内の糖質コルチコイドが活性型に転換され、生後に高脂肪食を与えると、胎児期母体ストレス群で、顕著な脂肪肝の形成が認められた²⁾。

文献

1. DOHaD～その基礎と臨床～ 板橋家頭夫・松田義雄編、金原出版、2008
2. Maeyama H et al. Maternal restraint stress during pregnancy in mice induces β -HSD1-associated metabolic changes in the livers of the offspring. *J Dev Orig Health Dis* 6:105-114, 2015.
(略歴等は、同じ演者による DOHaD の科学的基盤確立シンポジウム「DOHaD の科学的基盤形成に必要な研究」の項に記載した)