

エピジェネティックスとGWASからみたDOHaD最近の進展

メタデータ	言語: jpn 出版者: 日本DOHaD研究会 公開日: 2015-05-09 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 福岡, 秀興 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/2822

【基調講演】 エピジェネティクスと GWAS からみた DOHaD 最近の進展

早稲田大学・総合研究機構
福岡 秀興

生活習慣病（成人病）が著しく増加しており、WHO はがんを含めたこれらを NCD (non communicable disease) と定義し、予防を最重要課題としている。これは多因子疾患で、多くの人々が共有する SNP 異常が複合して疾患発症にかかわっていると考えられているが、疾患感受性遺伝子が単独で疾病の発症する事は考え難い。現在 GWAS (genome-wide association study) により疾病感受性遺伝子の大掛かりな解析が進んでいる。2 型糖尿病では既に 60 以上が同定されており、多くがイントロン、遺伝子間領域に位置している。その中でも *TCF7L2*, *KCNQ1* が注目されているが、発症リスク比は単独では 1.4-1.5 であり、これらの遺伝子解析は発症予測に有用であるか否かは議論されている。更なる解析としてエクソーム解析、全ゲノム解析が行われつつあり、missing heritability の探索が期待されている。

一方これら疾患の急激な増加は環境要因の関与が想定され、「望ましくない子宮内環境で胎児・胎仔が発育すると成人病の素因が形成され、出生後にマイナスの生活習慣が負荷されると成人病が発症する。疾病はこの二段階を経て発症する。」という「成人病胎児期発症(起源)説 : D. Barker」が注目され、この説は更に Developmental stage (受精から新生児期の短時間) に生ずるエピゲノム変化が、疾病リスクや健康を決定するという、DOHaD (Developmental origins of Health and Disease) 説に発展している。エピゲノム変化から疾病発症を解明するものであると共に、その解明は疾病リスクを低くし、ハイリスクで生まれてもそれを抑制する手段を明らかにする医学・医療の展開に通ずる。新たな先制医学の中心に位置する概念と言える。これは医療に留まらず、望ましい社会、経済、構築のためのパラダイムシフトを求めるものであり、第二のダーウィニズムとも称されている。日本での更なる研究の推進が期待される。

胎内低栄養下で疾病素因を形成する機序は、エピゲノム変化に基づく腎臓糸球体数・膵臓 β 細胞減少等の解剖学的な変化や代謝・内分泌・免疫・神経系の変化であり、それは出生後も存続する。表現型は類似してもエピゲノム変化は種で異なり人の解析が求められている。ヒトでは血液、胎盤、臍帯（稀に手術組織）と解析試料は限定されつつも、エピゲノム解析 (Line1, RXRa, GR インプリント遺伝子 IGF-2 等) が進んでいる。同時に Personalized epigenetic signature, epimutation 等の新たな概念から早期介入による疾病予防の有効性が明らかとなりつつある。このトレンドは、DOHaD に基盤を置く新たな医療体系、創薬の時代を迎えつつあるとも言え、まさに先制医療が芽生えつつあると言える。