

DOHaD の科学的基盤形成に必要な研究

メタデータ	言語: jpn 出版者: 日本DOHaD研究会 公開日: 2016-03-24 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 久保田, 健夫 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/2941

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」

DOHaD の科学的基盤形成に必要な研究

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】

「成人期の疾患の源は人生の超早期に形成される」という DOHaD 概念は、今日さまざまな分野から注目されその意味するところも広がりつつある。この概念はもともと、疫学調査と動物実験の結果に基づく「低栄養曝露によって胎児に成人病体質が形成される」という仮説であった。その後研究が進められて来たが、疫学調査結果の科学的な裏付けのために実施されてきた動物実験の結果と同様のことがヒトの体内でも生じていることは証明されておらず、環境曝露によって体質変化が生じるメカニズムも不明な部分が少なくない(図 1)。したがって、今後この概念に基づいて予防医療や先制医療、国の施策への提言を行っていくためには、医療従事者や国民を納得させる科学的エビデンスを示す必要がある。本シンポジウムでは、今後の研究によって示すべき 5 つのエビデンスを提示する。

【低栄養エビデンスを基盤とする疫学調査】

「(1) オランダや中国の疫学調査で国民が栄養不足に陥った時期に低出生体重で生まれた子どもたちの成人病や精神疾患の発症率が高かったとの報告がなされ^{1,2)}、(2) わが国では近年、低出生体重児が増加の一途を辿って来ており、(3) 同時にわが国の妊婦は葉酸をはじめとする栄養素の摂取量が足りていないとのデータも示されたことを受けて、(4) 将来わが国では成人病や精神疾患の発症の増加が予測される」との 4 段論法で将来の日本人の健康危機が語られてきた。しかし「妊娠中の葉酸投与が発達障害リスクを低減させる」という間接的な知見は示されたものの^{3,4)}、直接的に「妊娠中に低葉酸血症が確認された妊婦から生まれた子どもは成人病や精神疾患の発症率が高い」ことはまだ示されていない。

【胎生期発症の生物学的メカニズムの解明】

以前から「低出生体重児を産むという特性は世代を超えて伝達される」といわれてきた。ある環境曝露を受けた場合、これは母体、胎児にとどまらず、胎児の中の原始生殖細胞にも及ぶ。すなわち 3 世代はこの環境の影響を受けることになる。この場合、環境による胎児体内のホルモンや内分泌学的な異常でも説明がつく。しかし、農薬に含まれる環境ホルモンの影響が 4 世代目まで影響を受けることが報告されて以来⁵⁾、積極的な伝達システム(遺伝のようなメカニズム)を考えざるを得なくなった。このような伝達までも含めた環境による体質変化のメカニズムが何であるのか、まだ決着を見ていない。

このような中、1 つの候補として登場して来た考え方が「環境エピゲノム変化の遺伝」である^{6,7)}。ある種の環境要因が諸臓器のゲノム DNA 上の化学修飾(エピゲノム)を変化させ、精子で変化したエピゲノムパターンが表現型とともに継代的に伝達されていく、という考え方である^{8,9)}。このメカニズムは 4 世代伝達も説明できるものであり、現在、DOHaD の生物学的基盤として有望視されつつある(図 2)。

【環境によるエピゲノム上の刻印の解釈】

環境エピゲノム変化は、環境によるゲノム上の刻印 (epigenetic signature) であるとの理解されるようになってきた。もしこの変化が遺伝子機能に影響を与え、その結果、疾患の源の形成に関与するのであれば DOHaD の原因とみなすことができ、当該エピゲノム変化の薬物や栄養物質による修復が疾患の早期治療の戦略の基盤となる。すなわち先制医療の生物学的な拠り所とみなすことができる^{10,11)}。

一方、環境エピゲノム変化が遺伝子機能に及ぼさないゲノム領域、例えばイントロン領域、に生じた場合は、刻印は単なるマークであり、環境による結果にすぎない。この場合は、疾患の源とみなすことはできない。しかし、疾患に関連するマーカーとして活用することはできる。しかしながら、まだ環境エピゲノム変化が疾患の源形成の原因となっているのか単なる結果なのか、未解明のままである。

【環境エピゲノム応答のメカニズムの解明】

今日まで、さまざまな環境要因が、遺伝子の ON と OFF を切り替えるスイッチの役目をしているエピジェネティックな修飾を変化させてしまうことが示されて来た (図 3)。この場合の従来モデルは、遺伝子の上流のプロモーター領域における ON のタイプのエピジェネティックな修飾と OFF のタイプのエピジェネティックな修飾であった (図 4)。近年、「遺伝子の転写開始点下流のエキソン領域のエピジェネティックな修飾が RNA の転写効率を決定する」ことが示され (図 5)¹²⁾、高血糖といった細胞内環境変化で転写量の調節が微妙に変化することも示唆され始めている。このモデルは、プロモーター領域の ON/OFF による All or Nothing の従来モデルよりも、環境要因による量依存的な発現変化を説明しやすいモデルであることから、DOHaD 病態に、よりフィットするモデルと想定できる。しかしながら、転写効率に関わる BRD4 といったアセチル化ヒストンタンパク質にエンハンサー領域から発現する非コード RNA が結合することが明らかにされるなど¹³⁾、環境エピゲノム応答メカニズムの解明研究の進展は、未だ留まるところを知らないといった状況である。

【胎生期低栄養げっ歯類知見のヒトでの実証】

胎生期の低栄養ストレスが胎児の肝臓にエピゲノム変化を生じさせたり、新生児期の精神ストレスが新生児の脳にエピゲノム変化を生じさせることは動物実験により示された^{14,15)}。しかしこのような動物実験結果がそのままヒトでも当てはまるか否か、すなわち胎児期や新生児期の環境ストレス曝露がヒトに於いてもエピゲノム変化を生じさせ、糖尿病や精神疾患の疾患素因の形成となっていることを明らかにした研究は今のところない。

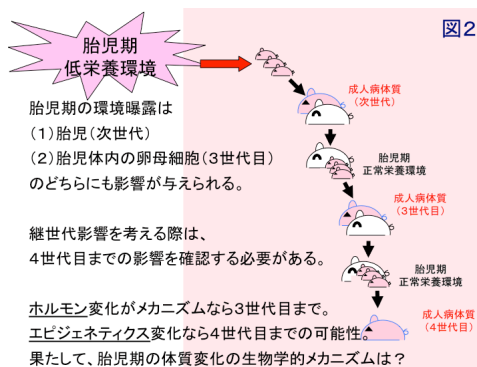
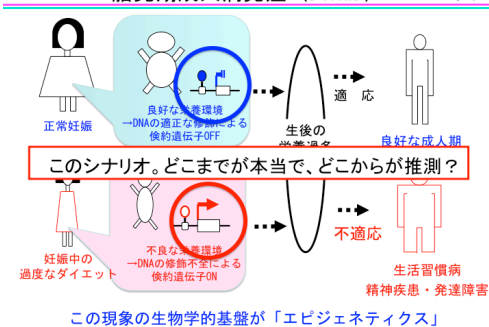
このようなヒトでの実証研究の実施の困難さの 1 つは、胎児期から成人期までヒトの一生を追跡するという長い年月がかかる研究であることがあげられる。またこのような長期研究を支援するシステムが乏しいことも困難な要因でもある。

そこで、ヒトにおいて比較的短期に結論の得られる研究課題を設定する必要がでてくる。例えば、授乳期だけで妊娠期低栄養の影響を結論づける研究等が挙げられる。具体的には、「妊娠期低栄養で過ごした女性の産後の母乳の質に劣化がないか」、「低栄養授乳婦の母乳に本来の新生児に免疫能を付加する能力の低下はないか」といった観点を、動物実験で明らかにした上で、ヒトでも明らかにする研究は短期間に実施可能であろう。さらに母乳中の免疫能の低下が確認された場合は、この新生児の長期的な疾患リスク (感染に対する抵抗力の低下やアレルギー体質獲得のリスク) の存在を予測することが可能であろう。

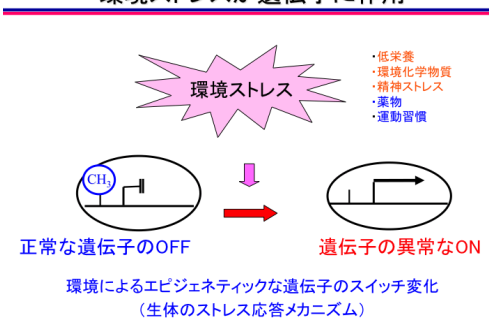
文献

1. Painter RC et al. Early onset of coronary artery disease after prenatal exposure to the Dutch famine. *Am J Clin Nutr* 84, : 322-327, 2006.
2. St Clair D et al. Rates of adult schizophrenia following prenatal exposure to the Chinese famine of 1959-1961. *JAMA* 294: 557-562, 2005.
3. Surén P et al. Association between maternal use of folic acid supplements and risk of autism spectrum disorders in children. *JAMA* 309:570-577, 2013.
4. Schmidt RJ et al. Maternal periconceptional folic acid intake and risk of autism spectrum disorders and developmental delay in the CHARGE (CHildhood Autism Risks from Genetics and Environment) case-control study. *Am J Clin Nutr* 96:80-89, 2012.
5. Anway MD et al. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility. *Science* 308: 1466-1469, 2005, Erratum in: *Science* 328: 690, 2010.
6. Franklin TB et al. Epigenetic transmission of the impact of early stress across generations. *Biol Psychiatry* 68: 408-415, 2010.
7. Seong KH et al. Inheritance of stress-induced, ATF-2-dependent epigenetic change. *Cell* 145: 1049-1061, 2011.
8. Kubota T et al. Chapter 24: Mental disorders and Transgenerational Epigenetic Inheritance. In "Transgenerational Epigenetics: Evidence and Debate" . Elsevier, pp. 343-354, 2014, ISBN 978-0-12-455944-3.
9. Kubota T et al. Understanding the epigenetics of neurodevelopmental disorders and DOHaD. *J Dev Orig Health Dis* 6:96-104, 2015.
10. Imura, H. Life course health care and preemptive approach to non-communicable diseases. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 89: 462-473, 2013.
11. Kubota T et al. Epigenomic-basis of Preemptive Medicine for Neurodevelopmental Disorders. *Curr Genomics* 16:175-182, 2015.
12. Mochizuki K et al. The bromodomain protein Brd4 stimulates G1 gene transcription and promotes progression to S phase. *J Biol Chem* 283 : 9040-9048, 2008.
13. Kanno T et al. BRD4 assists elongation of both coding and enhancer RNAs by interacting with acetylated histones. *Nat Struct Mol Biol* 21:1047-1057, 2014.
14. Lillycrop KA et al. Dietary protein restriction of pregnant rats induces and folic acid supplementation prevents epigenetic modification of hepatic gene expression in the offspring. *J Nutr* 135: 1382-1386, 2005.
15. Weaver IC et al. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci* 7: 847-854, 2004.

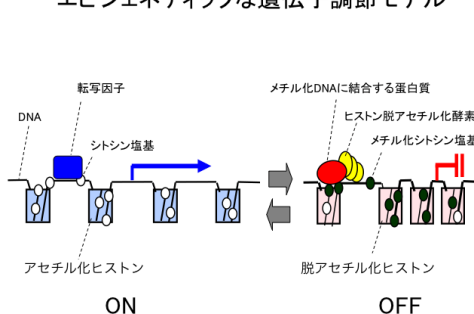
胎児期成人病発症 (DOHaD) 図1



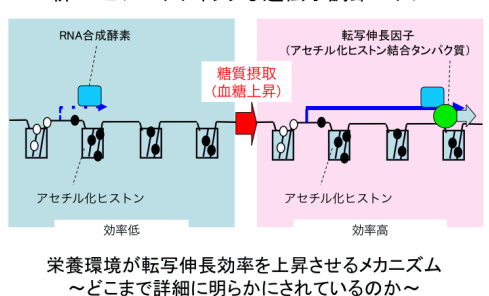
環境ストレスが遺伝子に作用 図3



エピジェネティックな遺伝子調節モデル 図4



新・エピジェネティックな遺伝子調節モデル 図5



【略歴】

学歴

昭和 60 年 3 月 31 日

北海道大学医学部卒業

平成元年 3 月 31 日

昭和大学大学院 医学研究科修了 (医学博士)

職歴

平成 2 年 12 月 1 日

昭和大学医学部助手 (小児科学教室)

平成 3 年 1 月 1 日

富士吉田市立病院医師 (小児科)

平成 3 年 7 月 1 日

長崎大学医学部研究生 (原研遺伝学部門)

平成 5 年 4 月 1 日

米国ベイラー医科大学研究員 (分子遺伝学部門)

平成 5 年 12 月 1 日

米国 NIH (国立ヒトゲノム研究所) 研究員 (診断法開発部門)

平成 8 年 6 月 1 日

米国シカゴ大学研究顧問 (遺伝医学部門) を兼務

平成 9 年 4 月 1 日

信州大学医学部助手 (衛生学教室)

平成 12 年 7 月 1 日

国立精神・神経センター神経研究所室長 (疾病研究第二部)

平成 15 年 4 月 1 日

山梨大学大学院総合研究部教授 (環境遺伝医学講座)

研究領域

エピジェネティクス、発達障害

所属学会

日本人類遺伝学会 (評議員)、日本小児神経学会 (評議員)、日本エピジェネティクス研究会 (代表庶務幹事・事務局長)、日本 DOHaD 研究会 (副代表幹事)