



胎内環境・エピジェネティクスの視点から考える DOHaD

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 日本DOHaD研究会 公開日: 2019-01-31 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 栗津, 緑 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00003459

シンポジウム 2-3

胎内環境・エピジェネティクスの視点から考える DOHaD
Intrauterine environment and epigenetics in DOHaD

栗津 緑

慶應義塾大学小児科

Midori Awazu

Keio University School of Medicine

劣悪な胎内環境（母体低栄養、低酸素、胎盤機能不全など）は胎児、出生児の成長、発育に影響する。胎児、新生児は子宮内胎児発育遅延（IUGR）を来す。その重要なメカニズムの一つであるエピジェネティクスには DNA メチル化、ヒストン修飾、non-coding RNA（マイクロ RNA など）がある。環境が改善された生後もエピジェネティックな変化、それによる遺伝子発現の変化が続くため肥満、高血圧、メタボリック症候群などを来す。また心臓、肺、肝臓、腎臓、脳などの臓器の病変、疾患感受性増加も知られている。

私たちはラットにおいて母体低栄養の腎臓への影響を研究してきた。母体低栄養により体重、ネフロン数、尿管芽分岐、腎成長が減少するとともに全般的 DNA メチル化が減少する。またメチル化酵素 DNMT1 は減少、脱メチル化酵素 TET、全般的ヒドロキシメチル化は母体低栄養腎で増加する。食餌制限中の妊娠母体への葉酸補給により胎仔の全般的 DNA メチル化、尿管芽分岐、腎サイズの減少は軽減され、劣悪な胎内環境に対する治療の可能性が示唆された。

他の DOHaD 動物モデル（子宮動脈結紮、母体低蛋白など）においては遺伝子特異的 DNA メチル化の変化も報告されている。例として母体低蛋白ラットにおける肝臓のグルココルチコイド受容体プロモーター近傍の低メチル化と遺伝子発現増加がある。ヒトにおいても母体低栄養はメチオニン、葉酸などのメチル基ドナー欠乏を来すため DNA メチル化が変化すると思われる。事実、低出生体重者の脂肪由来幹細胞における転写因子 *CYCLIN T2* の高メチル化が報告されており、脂肪細胞レプチン分泌不全への関与が提唱されている。また IUGR 児の臍帯血造血幹細胞の糖尿病関連遺伝子 *HNF-4α* のメチル化増加が報告されている。さらに動物においては環境により生じたメチル化の変化が世代を超えて伝達される可能性も示されている。

ヒストン修飾、マイクロ RNA の動物モデル、ヒトにおける変化も報告されている。DOHaD におけるエピジェネティックな変化を明らかにすることによりこの制御機構を標的とした予防、診断、治療の可能性が開かれる。

【略歴】

学歴・職歴：

- 1977 年 慶應義塾大学医学部卒業
慶應義塾大学医学部小児科入局
1984 年 アメリカ Mayo Clinic, Department of Physiology and Biophysics
1986 年 アメリカ Vanderbilt 大学, Department of Pediatrics, Division of Pediatric
Nephrology
1992 年 慶應義塾大学小児科助手
1993 年 慶應義塾大学小児科講師
2018 年 慶應義塾大学小児科非常勤講師

専門領域：

小児科学
腎臓学

所属学会：

日本小児科学会
日本小児腎臓病学会
日本腎臓学会
American Society of Nephrology
International Pediatric Nephrology Association