

妊娠前の母親のBMIが児のエピゲノムに遺残する可能性の検討

メタデータ	言語: jpn 出版者: 日本DOHaD学会事務局 公開日: 2019-08-27 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 河合, 智子, 鹿嶋, 晃平, 春日, 義史, 宮越, 敬, 田中, 守, 高橋, 尚人, 秦, 健一郎 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00003610

優秀演題候補セッション

妊娠前の母親の BMI が児のエピゲノムに遺残する可能性の検討

河合 智子¹、鹿嶋 晃平²、春日 義史³、宮越 敬³、田中 守³、高橋 尚人²、秦 健一郎¹

1. 国立成育医療研究センター 研究所 周産期病態研究部
2. 東京大学医学部附属病院 小児科
3. 慶應義塾大学医学部 産婦人科

【背景・目的】

本研究の目的は、妊娠前の不適切な栄養状態が児に遺残し児の疾病発症に関与する可能性をエピゲノムの観点から解明することである。19 cohorts (9,340 mother-newborn pairs) を対象にしたメタ解析で、妊娠前の母親の BMI が児の出生時の一部の DNA メチル化値と関連しており、さらに、そのうちの一部は 15-18 歳時にも関連が維持されているという結果が報告されている (PACE consortium)。本研究では、妊娠前の母親の BMI が児のエピゲノムに及ぼす影響を、出生時 DNA メチル化値を指標に、メタ解析とは異なる手法も加え解析した。

【対象・方法】

母親の妊娠前の BMI が児に及ぼす影響を測定するため、2 種類の異なる study で収集した新生児を対象とした (表 1)。臍帯血より DNA を抽出し、それぞれ、DNA メチル化値を Illumina human methylation array を用いて、ゲノムワイドに測定した。後者のスタディでは、臍帯血と同時に胎盤も採取したため、胎盤の DNA メチル化値も測定した。まず最初に母親の妊娠前の BMI 値と関連して変化する DNA メチル化塩基 (CpG) を検出するため、臍帯血血球分布の偏りを共役因子として加味し、線形回帰分析を行った。次に、対象検体を BMI 値を基準に群分けし、群間検定を limma package で行った。

	臍帯血 (n)	胎盤 (n)	母親の妊娠前の BMI					
			Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.
Study 1	227	—	16.40	18.97	20.18	20.74	22.09	32.85
Study 2.1	127		16.02	18.67	20.34	21.16	22.54	35.38
Study 2.2		114	16.02	18.66	20.39	20.98	22.29	32.03

【結果】

妊娠前の BMI 値と連続して DNA メチル化値が関連する部位は study1, study2.1, study2.2 でそれぞれ、1、0、1 か所認められたが、study 間で一致していなかった。次に、対象検体を BMI25 以上の肥満、18.5 越え 25 未満の普通、と、18.5 以下の痩せの 3 群に分類し群間比較を行った結果、肥満と普通で有意に異なるメチル化部位は、study1 でのみ 22 カ所検出された。痩せと普通で有意に異なるメチル化部位は、0 カ所であった。次に、測定箇所が 7 か所以上かつ 2 か所の間が 300 bp 以上離れていない、領域を対象に肥満と普通で有意に異なるメチル化領域を検出したところ、study1, study2.1, study2.2 でそれぞれ、1、28、16 領域認められた。臍帯血では、study 間で一致した領域が検出された。

【結論】

本研究で検出された、母親の妊娠前の肥満と関連して臍帯血 DNA メチル化が変化する領域は、5 歳児の肥満と関連して臍帯血 DNA メチル化で差が認められる領域として報告されていた。本領域は、肥満に関連し、かつ、世代を超えて遺残する領域であることを明らかにした。今後この領域に発現が制御される遺伝子と病態との関連、ならびに、対象の genotype との関連を解明する。