臍帯血中水銀濃度と臍帯組織のDNAメチル化との関係

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 日本DOHaD学会事務局 公開日: 2019-08-28 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 上瀧（西沢）, 紫乃, 櫻井, 健一, 江口, 哲史, 田邉, 裕美, 渡邉, 応宏, 森, 千里 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00003640

DOHaD 研究（ISSN 2187-2597）
2019 年 第 8 巻 第 3 号　50 頁

臍帯血中水銀濃度と臍帯組織の DNA メチル化との関係

上瀧（西沢）紫乃[1]、櫻井健一[2]、江口哲史[1]、田邉裕美[2]、渡邉応宏[1]、森千里[3,4]
1. 千葉大学大学院医学薬学府先進予防医学共同専攻
2. 千葉大学予防医学センター栄養代謝医学分野
3. 千葉大学予防医学センター環境健康学分野
4. 千葉大学大学院医学研究院環境生命医学

【背景・目的】

母体の化学物質曝露などの環境因子が､胎児組織の一部である臍帯の DNA メチル化(DNA-m)を変動させること、それが児の発育とも関連があることが示唆されている。また、出生前後の発達期における環境因子が、成長後の健康に影響を及ぼすことも知られている（DOHaD 仮説)。一方、DNA-m に影響する母体の環境因子及びメチル化を受ける遺伝子に関する知見は十分ではない。そこで今回、千葉大学で進行中の出生コホート研究（C-MACH）において、出生前曝露による児への悪影響が知られている水銀に着目し、臍帯血清中の総水銀（Hg）濃度と、臍帯組織の DNA-m との関係を児の男女別に調べた。

【対象・方法】

C-MACH 参加者のうち、母児 67 例（男児 27 例、女児 40 例）を対象とした。出生時に採取した臍帯より DNA を抽出し、Illumina MethylationEPIC BeadChip により、臍帯組織の DNA-m データを取得した。メチル化状態の変動の判断には、メチル化比率を示すβ値を用いた。β値の標準偏差が 0.1 以上の各プローブ（約 15000 プローブ）について、児の男女別に臍帯血清中の Hg 濃度と、臍帯組織の DNA-m 状態との相関解析を行なった。多重検定の補正には FDR を用い、FDR<0.05 のとき有意と判定した。Hg 濃度と有意な相関があったプローブについては、母体年齢、出生児体を説明変数に加えて重回帰分析を実施した。統計解析には R 3.4.4 を用いた。

【結果】

男児のみ、1 プローブで臍帯血 Hg 濃度と DNA-m との間に有意な正の相関がみられた（r = 0.767, FDR=0.046)。このプローブは、X 染色体上の HDHD1（Haloacid dehalogenase-like hydrolase domain containing 1）遺伝子のイントロン 4 内にありインスレーター機能を持つ CTCD 結合部位であった。重回帰分析においても、Hg 濃度と DNA-m との相関は有意であった。

【結論】

男児において、臍帯血清 Hg 濃度と HDHD1 遺伝子内の CTCF 結合部位のメチル化に有意な正の相関を認めた。出生前の Hg 暴露が CTCF の結合を阻害し、インスレーター機能を抑制する可能性が考えられる。また、遺伝子領域の DNA-m はスプライシングに影響することが報告されており、胎児期 Hg 曝露による *HDHD1* 内の CTCF 結合部位の DNA-m が、*HDHD1* のスプライシングパターン及びその近傍の遺伝子に影響を与える可能性が推測された。また、出生前 Hg 曝露に対する反応には性差があることが知られており､Hg 曝露と DNA-m との関係も、性別特異性がある可能性が示された。

ポスターセッション