

<特集「エピジェネティクスと疾患」>

新しい成人病（生活習慣病）の発症概念

—成人病胎児期発症説—

福 岡 秀 興

早稲田大学胎生期エピジェネティクス制御研究所*

Fetal Origins of Adult Disease

Hideoki Fukuoka

Institute of Epigenetic Regulation of Fetal Development Waseda University

抄 録

今著しく増加している生活習慣病（成人病）は、遺伝素因（遺伝子多型）と生活習慣の相互作用により生ずるといわれている。確かに特殊な遺伝子多型に由来する成人病はあるがそれは少ない。ここに第3の発症説として「受精時、胎芽期、胎児期または乳幼児期に、低栄養又は過栄養の環境に暴露されると、成人病の（遺伝）素因が形成され、その後の生活習慣の負荷により成人病が発症する。」という「成人病胎児期発症（起源）説」が注目されている。この説は「疾病及び健康の素因は人生の極めて初期に形成される。」という DOHaD 説に発展している。

その分子機序には、低栄養で生ずる腎臓ネフロンや膵臓β細胞の減少等の解剖学的変化であり、次いで低・過栄養環境に対応して生ずる代謝系の変化、エピゲノムの変化がある。更にストレス抵抗性の低下もある。これら変化は出生後も持続し負の生活習慣への暴露でやがて疾病を発症していく。日本では1980年代以降、低出生体重児（出生体重2500g未満）の頻度は増悪し、2006年は9.6%にまで達している。低栄養による胎生期のエピゲノム変化が示唆され、次世代の健康を確保するためにはこの視点からの妊婦栄養の重要性を周知していく必要がある。

キーワード：成人病胎児期発症説、低出生体重児、妊婦栄養、エピジェネティクス、成人病（生活習慣病）。

Abstract

The Fetal Origins of Adult Disease theory (FOAD) is essential for understanding the pathophysiology of life-style related adult disease development, which has now been changing to the Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD).

The molecular mechanism of FOAD or DOHaD is principally the epigenetic change of fetal or neonatal organs or cells. Epidemiologically, low birth weight infant has been confirmed to have a higher risk of developing type II diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia, and cardiovascular diseases. Malnourished offspring shows the dysdeveloped organogenesis, like decreased number of renal glomeruli

and reduction of pancreatic β cell volume and number, persistent dys-expression of genes and low resistance to stress. One mechanism of lowered glomerular number is explained by renal hyper-expression by hyper-methylation of p53 and persistent hyper-phosphorylation of p53. Maternal malnutrition with low or deficient folic acid induced fetal and offspring hypo-methylation of promoter region CpGs of hepatic glucocorticoid receptor and PPAR α . Maternal malnutrition with sufficient folic acid, however, recovered the methylation. These results disclose the maternal nutrition has much influence on the health of next generation. In Japan, however, many maternal nutritional states appear to be poor with, insufficient intake of energies, folate and vitamin D and so on. The intensive care of maternal nutrition should be introduced for the blameless next generation.

Key Words: Fetal Origins of Adult Disease theory (FOAD), Epigenetics, p53, Low birth weight infant, Maternal nutrition.

はじめに

生活習慣病（成人病）が世界的に著しく増加している。日本で2008年にはメタボリック症候群及びその予備群は1940万人、40～74歳では女子で約20%、男子で約50%に達するまでに至っている。インドでⅡ型糖尿病患者数は、2006年で2000万人、2035年には8000万人に達すると予想されている。これら増加する成人病（生活習慣病）の発症機序を明らかにする事は予防に通ずるものであり緊急性が高い。現在、これら成人病（生活習慣病）は遺伝素因と生活習慣の相互作用により生ずるものであり、生活習慣の改善が重要であると認識されている。しかし生活習慣病といわれ多発している成人病が、特殊な遺伝子多型、単一遺伝子変異で発症しているとは当然ながら考え難い。疾病は遺伝子の多型とこの生活習慣によって生ずるという考え方から、大掛かりな調査がなされた。しかし、日本のⅡ型糖尿病患者のSNPs解析からは、20%は遺伝子多型で説明できるが、残りは説明できない事も明らかになっている。特殊な遺伝子多型が原因で発症する症例も存在するが、大部分は必ずしも説明できないのである。イギリス心臓財団は、以前よりこの事を指摘してきた。そこに、新しい成人病の発症説が注目されている。それは、「受精時、胎児期または乳児期に、低栄養又は過量栄養の環境に胎芽、胎児（胎仔）、乳児が暴露されると、成人病の素因が形成され、マイナスの生活習慣が負

荷されることにより成人病が発症する。疾病は2段階の過程を経て発症する。」という成人病胎児期発症（起源）説：Fetal Origins of Adult Disease: FOAD説¹⁾²⁾である。この臨界期に形成される成人病の素因とは、同じ遺伝子配列構造を持っていても遺伝子発現制御系が変化する事により形成される（エピジェネティクス）のである。劣悪な、あるいは過量な栄養環境に暴露されると、DNA配列に変化はないが、クロマチン構造が変化（DNAメチル化度、ヒストン蛋白の特異部位のアセチル化、メチル化、ユビキチン化度等）する事で、その遺伝子発現の制御機構が変化する。この臨界期とも言うべき胎生期に生じたクロマチン構造の変化は出生後も変化しない。このエピゲノムの変化が生じている状態にマイナス生活習慣が負荷されると、同じ遺伝子配列であっても、そうでない人々に比べて、成人病に罹患するリスクが高くなる。それ故遺伝子配列、SNIPs等の解析を行っても、成人病の発症原因として多くがそれで説明されないのは当然といえる。同じ遺伝子配列の人々でも、成人病発症リスクの高い人も低い人もいるのである。それは胎生期に胎内環境との相互関連で形成されるエピゲノムに違いがある事による。更にこの疾病素因としての遺伝子発現制御系の変化は2～3代に渡って受け継がれていく（inter-generational effect）。この考え方は、多くの疫学研究から「健康及び成人病の素因は、胎芽、胎児、乳児期の環境に影響を受けて形成されて、出生後は変化せず、その素因と環境と

の相互作用で健康及び疾病が形成される。」という健康及び疾病の素因は胎生期及び出生直後に形成されるとする DOHaD 説 (Developmental Origins of Health and Disease) に進展している³⁾。これは疾病の発症機構の概念を大きく変える説であり、大きなパラダイムシフトを起こすものといえる。

出生体重と成人病〈生活習慣病〉の関連

JPBarker は 1911 年から 1930 年に生まれた児 15,726 名を対象に、心筋梗塞による死亡率と出生体重の関連性を検討した (Hartfordshire study)。その結果、出生体重が小さくなると共に死亡率は上昇する。またある体重以上の巨大児では同様にリスクが上昇するという J 字型を示しており、虚血性心疾患リスクは、出生体重と密接な関連を持つ事を始めて明らかとした。すなわち胎生期の低栄養状態によって胎児の発育が影響を受け、それで虚血性心疾患の素因が造られる事が示唆される結果であった⁴⁾(図 1)。これがバーカー説の最初の報告である。その後、やはり同地域の児の生育調査から、幼児期の発育状況も重要な要因である事が明らかとなっている。その後米国で 70,297 名の看護師

を対象としたアンケートによる Nurses' Health study⁵⁾ が行われ、冠動脈疾患罹患と出生体重について同様の結果が得られた。その後多くの疫学調査が、出生体重と成人病の関連についてなされて、出生体重の低下と疾患発症には強い関連性のある事が明らかとなった。

出生体重と 2 型糖尿病発症の関連を調べた 1966 年から 2005 年までに発表された疫学研究のメタアナリシス⁶⁾がある。対象人数は 132,180 で、そのうち 6,901 が 2 型糖尿病であった。多くが出生体重の低い場合のリスクを論じているが、出生体重が大きい場合もリスクのある事が明らかとなった。これ等を併せて図に示したのが図 2 であり、リスクの最低となる至適出生体重を中心として U 字型をしたリスク分布曲線が得られている。出生体重の増加と減少は共に 2 型糖尿病の発症リスクを高めるものである。日本を除き、今後は世界的に高体重児の増加が予想されている。リスクの低い理想的な出生体重は、民族毎、同一民族でも居住地域毎に異なっていると予想されるが、リスクの低い至適出生体重は米国で 3800 g、インドでは 2800 g であるとされており、日本でも分析が進むことが望まれる。中国と日本の両国では、共に小児

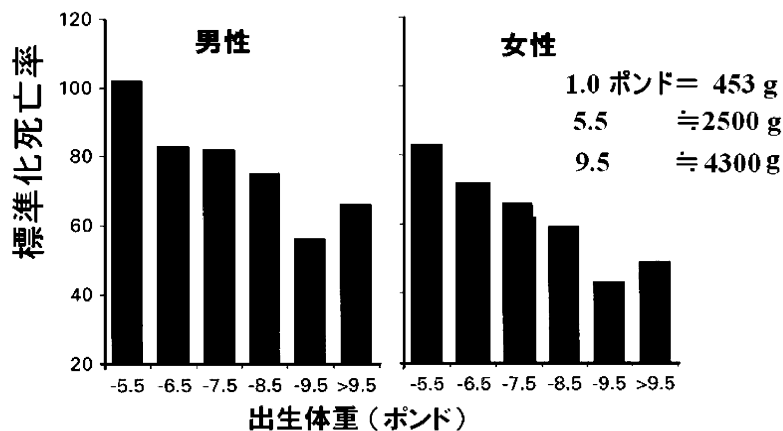


図 1 ハートフォードシャーに於ける冠動脈疾患での死亡率と出生時体重⁴⁾。

男性 10141 名と女性 5585 名を対象とした調査で、冠動脈疾患での標準化死亡率と出生時体重をみたもの。男女共に出生体重が減少すると共に死亡率が上昇する。

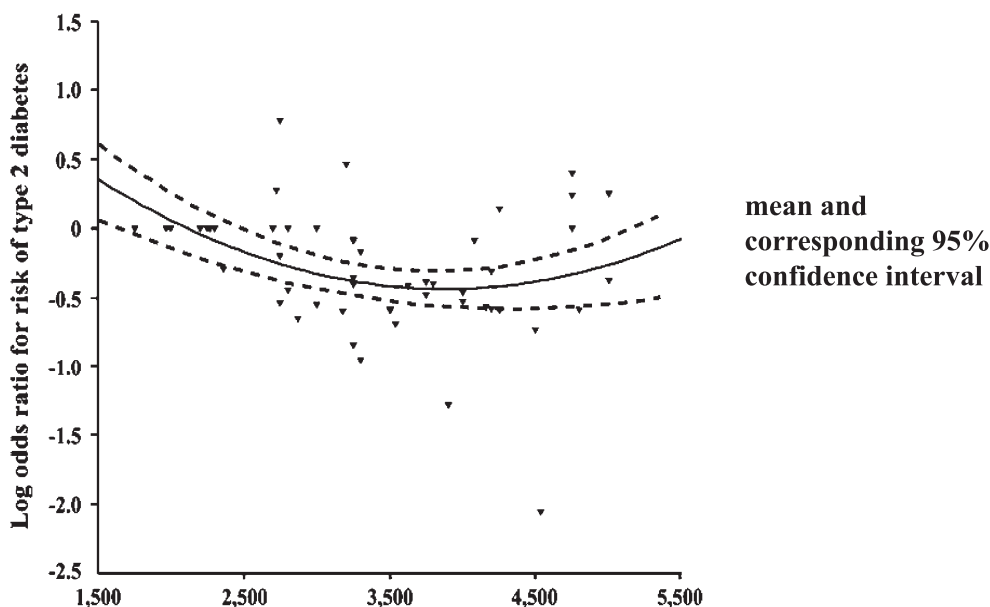


図2 出生体重と2型糖尿病発症リスクに関するメタアナリシス⁶⁾。

1966年から2005年に発表された疫学データのメタアナリシスであり、出生体重とリスクはU字型を示す。なおオッズ比は指数化されている。

糖尿病患者が増えてきている。中国では4000g以上の出生体重児は約10%と出生体重の増加があり、日本では2500g以下の出生体重児は約10%と出生体重の減少が著しい。この出生体重の変化が共に糖尿病の発症を引き起こしている背景であるといえる。メタアナリシスの結果をこの二国で具現化しているともいえる。

その後、多様な疾患について大掛かりな疫学調査が推進されている。その結果、出生体重と関連して発症する疾患として、高血圧、冠動脈疾患、2型糖尿病、脳梗塞、脂質異常症、血液凝固能の亢進、等が明らかになってきた。出生体重との関連が想定されるものとしては他にも、慢性閉塞性肺疾患、うつ病、統合失調症、行動異常、思春期早発症、乳がん、前立腺がん、睪丸がんなどが想定されており、多くの疫学調査が進行している(表1)⁷⁾。日本では、諸外国で行われている大規模な疫学調査はなお充分に行われていない。母子手帳を利用した日本人の疫学調査の推進が求められている。

日本の出生児の状況

低出生体重児とは、早産、満期児を含めて2500g未満の出生体重を示すものと定義する。現時点で、出生体重は胎内の栄養環境を示す指標として、唯一の間接的マーカーである。日本では低出生体重児が増加して2007年は早産児、満期産児を含めてその頻度は9.70%にまで達している。現在なお、妊娠中の母体体重増加を抑制する傾向(「小さく生んで大きく育てる。」)が

表1 出生体重と関連性して発症する疾患⁷⁾

低出生体重との関連が明確な疾患

高血圧、冠動脈疾患、(II型)糖尿病
脳梗塞、脂質代謝異常、血液凝固能の亢進
神経発達異常

低出生体重との関連が想定されている疾患

慢性閉塞性肺疾患、うつ病、統合失調症
行動異常、結婚(未婚)、指紋、
子宮及び卵巣重量、思春期早発症、
乳がん、前立腺がん、睪丸がん他

あるけれども、この考え方は必ずしも望ましいものでない。次世代の健康を確保するためには、思春期から始まり妊娠中、子育て中の母親の栄養の重要性を理解していくことが重要である。

図3⁸⁾に日本の低出生体重児頻度の推移を示すが、戦後からその頻度は減少し1975年前後に最低となり、その後増加している。現在も増加しており、2006年は男女合わせて9.60%に達している。出生児の10名に一人の頻度である。また出生数は減少していながら、低出生体重児の絶対数は当然ながら増加している。特に女兒では日本の47県中41県が既に10%を越えている。OECD加盟国中でその頻度は最も高く、次世代の健康が最も危惧される国である。

男女ともに同様の傾向が認められるが、女兒への胎内環境の影響はやや低い。その理由として、出生体重には男女差のある事に加えて、環境に対する遺伝子の反応性に性差がある事も指摘されている。動物実験で母獣への低栄養負荷に対しては、雌の方が疾病罹患リスクは少なく、エピゲノム変化量も少ない。

胎内低栄養での成人病素因の形成機序

胎生期の環境によって、将来の疾病素因が形成されるというのが成人病胎児期発症説である。この素因とは持続して存続するエピゲノム変化である。このエピゲノム変化の解析は動物実験の成果が蓄積されているが、人では胎内栄養環境との関連で生じたエピゲノム変化として直接証明されたものは、わずかに過ぎない。また疾病としての表現型は同じでも、動物種により夫々責任遺伝子のピジエネティックス変化は異なっている。本論では動物で見られた成果を示すが、これらの変化がヒトで同等に生じているとは必ずしも言えない事は理解しておく必要がある。

その素因の形成される機序には3つある。胎内低栄養暴露により、第一に非可逆的な解剖学的変化が生ずることが挙げられる。第二に胎児期のある時期（臨界期）にその低栄養に暴露されると、遺伝子発現制御系が変化して、その環境に適合すべく代謝反応が形成される。この遺伝子発現制御系は乳児期以降も変化せずに存続する。ところが出生後は豊富な栄養環境で生活

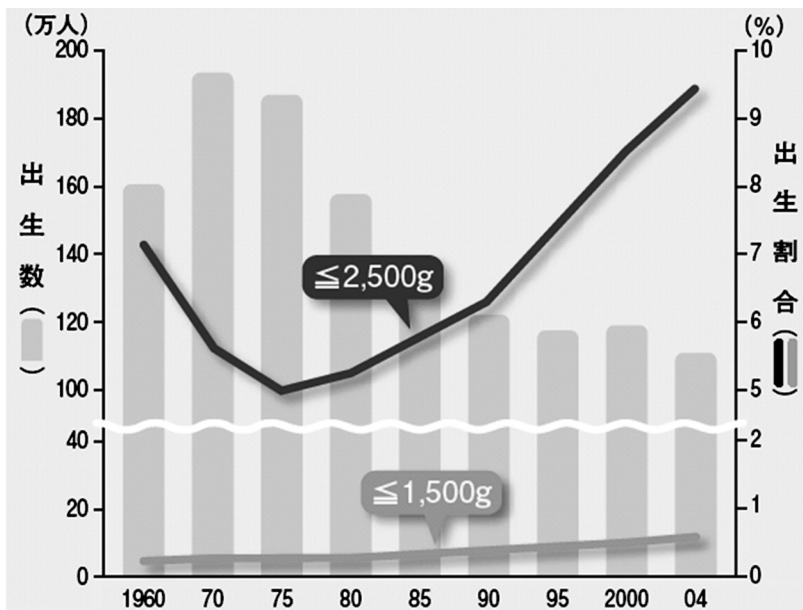


図3 日本の出生数及び低出生体重児の頻度推移⁸⁾

することになり、この遺伝子発現制御系とマイナスの生活習慣との相互関連で疾病が発症する。胎内環境が低栄養である場合にその状況に適合した代謝系が形成され、出生後その代謝系が過剰な高栄養に晒されるというミスマッチが起こることで疾病が発症すると考えると理解しやすい。第三に、胎児期に低栄養環境で育った場合、出生後は副腎皮質ホルモンの基礎値が高く、ストレスが負荷された時に過剰な反応を示す事が挙げられる。これは間脳—下垂体—副腎皮質系の過剰な反応である。その例としてフィンランドの調査では、出生体重が少ないと、年間収入が少ないほど心筋梗塞での死亡率が高くなり、出生体重が大きいと収入が少なくなってもその死亡リスクは高くないという、興味深いデータがある(図4)⁹⁾。これは出生体重が少なくなるとストレスに対する抵抗性が低くなる事を示す疫学調査と考えられる。

1. 解剖学的変化

胎内で低栄養への暴露により腎臓糸球体ネフロン数は減少する。死亡例の腎臓をスライスして、腎臓糸球体ネフロン数を数えるという気の遠くなる様な研究が数多くなされている。そ

の結果出生体重とネフロン数には明らかな相関性が認められ、出生体重の低下と共にネフロン数の減少が生じている(図5)¹⁰⁾。本態性高血圧の発症機序は、胎生期のネフロン数の減少が主なる原因とする説(Brenner説)がある。もちろん低栄養状態に胎児が暴露されると、アンジオテンシンⅡ受容体、エンドセリン受容体、グルココルチコイド受容体など血圧調節関連因子の遺伝子発現制御系の変化が引き起こされており、これらも高血圧発症には関与しているが、主たる要因は腎臓糸球体ネフロン数の減少であるという説である。出生体重が減少傾向にある現在、その傾向を防ぐことは、日本ではこの視点からも重要といえる。

腎臓糸球体ネフロン数の減少の機序として、多くの機序が明らかとなってきた。そのひとつを紹介すると、腎臓組織が形成された後に低栄養に暴露されると、アポトーシスカスケードの活性化がおこり腎臓糸球体ネフロン数の減少が起こる。それは細胞増殖を抑制し、アポトーシスを促進するp53の過剰発現によって生ずる現象である¹¹⁾。その経路の一つを図6示す。低栄養に暴露されると腎臓のDNAメチル基転

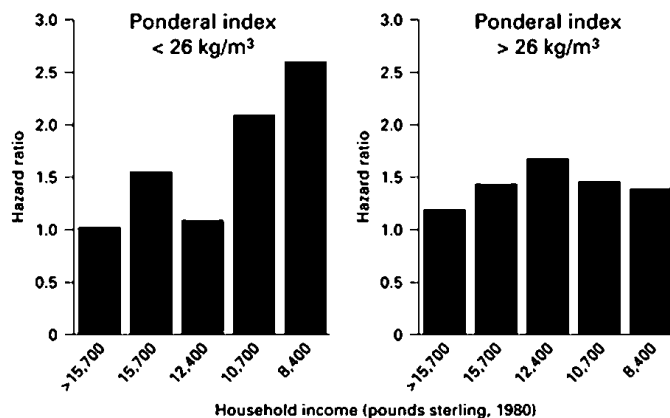


図4 出生時のボンデラルインデックスで分けて、年間収入別にみた虚血性心疾患発症の危険率の比較⁹⁾

低ボンデラルインデックス群すなわちやせた状態で生まれた群(左図)では年間収入の低下と共に虚血性心疾患による死亡率が上昇する。これは低収入というストレスに対する抵抗性がひくいことを示している。

他群(右図)ではストレスに対する抵抗性があるといえる。

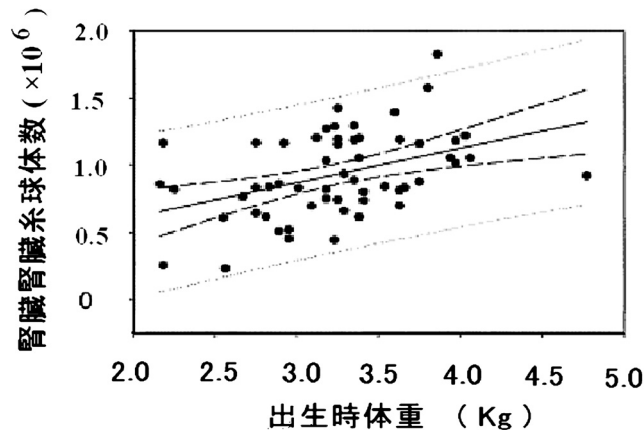


図5 出生体重と腎臓糸球体数の相関性¹⁰⁾
出生体重と糸球体数には相関しており、体重が小さくなると糸球体数は少なくなっている。

移酵素 1 (Dnmt1) の発現が抑制される。その結果メチル化されるべき p53 遺伝子のメチル化度が減少し、p53 の遺伝子発現量が増加する。その結果、アポトーシスカスケードの一つの経路の活性化、即ち Bax 蛋白とカスパーゼ 3 酵素の増加が起る。一方では Bcl-2 及び IGF-1 という細胞増殖を起こすサイトカインの発現抑制が起る。その結果、腎臓ネフロンのアポトーシスが生じる。p53 は細胞増殖及び細胞機能の維持に重要なサイトカインであり、活性化と非活性化の厳格な制御系が存在している。それは生理活性の亢進を起すリン酸化と、非活性化としてのユビキチン化の経路である。胎内低栄養暴露では、このリン酸化酵素群の発現量が増えているが、ユビキチン化の系が変化しないのである。この結果 p53 は生理活性の高い状態で長時間作用する事となる¹²⁾。それ故低栄養に胎児が暴露されると p53 の過剰な産生と活性の高い p53 が長く存続するという二重の機序が起こって、激しいアポトーシスが生じて、ネフロンの減少が生ずるものと想像される。この現象も一つのエピジェネティクス変化により起る現象である。他にも腎臓糸球体の形成が抑制される機序が報告されている。ヒトでは「出生体重 3200 g と 2600 g を比較すると、体重は約 20% 少ないのに対し腎臓堆積は 30% 少ない。」¹³⁾ と報

告されており、低体重児では体重の減少率以上に腎臓体積の減少率が著しい。是は低栄養状態に胎児が暴露されると腎臓に特異的なアポトー

Dnmt1 発現抑制による P53 遺伝子低メチル化

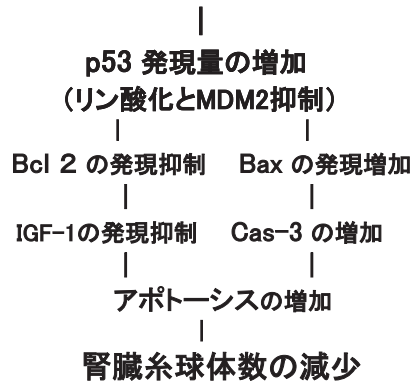


図6 胎内低栄養により生ずる糸球体数の減少現象の一つの機序¹¹⁾

糸球体の形成された後に低栄養に暴露されると、Dnmt1 (DNA methyltransferase 1) の発現が抑制され、p53 のメチル化が抑制される。その結果 p53 が過剰発現する。同時に p53 の活性化を起こすリン酸化酵素も多く発現し p53 の活性が高くなる。しかし非活性化を起こす MDM2 の系は変化せず、活性の高い p53 が多く存在することになる。その結果 Bax, Caspaase 3 の活性が亢進する。同時に細胞増殖を起こす Bcl-2, IGF-1 の発現の抑制がおこる。この過程を経て、アポトーシスカスケードの亢進が起こる。

シス系路の活性化が生じる事を示す現象として理解される。

2. 遺伝子発現制御系の変化

胎児期のある時期〔臨界期〕に低栄養に暴露されると、酵素、生理活性物質の受容体、情報伝達系等の多様な代謝応答機構が変化する。胎内で変化したこの状態は、出生後に栄養状態が良くなっても、変化することなく持続する。これが疾病の一つの素因となる。それにはDNAのメチル化や、核たんぱく質ヒストンのアセチル化、メチル化またはその逆のクロマチン構造の変化が起ることで生ずる遺伝子発現制御系の変化である。高血圧の発症を腎臓で考えると、ラットでは血圧調節に関与するグルココルチコイド受容体の発現量の増加、グルココルチコイドが組織に暴露されるのを防ぐグルココルチコイド非活性化酵素である 11β hydroxysteroid dehydrogenase-2の発現量低下、アンギオテンシンII受容体type 1A過剰発現及び1Bの発現抑制等が起り、出生後もこの状態が持続する。生まれて暫くは、生体に備わった予備力があって、高血圧の発症は阻止されるが、やがてリザーブがなくなり、少ない腎臓系球体に過剰な負荷がかかり、やがて高血圧が発症するに至ると考えられる。この機序を考えると、成人病を生活習慣病と見る視点からは、成人後の生活習慣の指導のみでは効率的な予防は難しいと言える。

DNAメチル化からみた 疾病素因の形成

妊娠初期、胎児期、授乳期で生ずる低栄養やスキンシップにより表現型が変化する（成人病の素因形成）。それをDNAメチル化からみた報告がある。受精時から出生直後までの短期間に生じた変化が長期に持続するエピジェネティクス変化が報告されているので、それぞれの例を述べる。エピジェネティクスを考えるとヒストン蛋白の変化も考慮しなくてはならないのは当然であるが、今回はDNAメチル化のみを取り上げる。

1. 受精、着床時の栄養が及ぼす影響

KD Sinclair¹⁴⁾らは、羊を対象としてメチル基代謝（one carbon metabolism）（図7）に関与する栄養素を短時間欠如させて、その影響を検討した。受精する8週間前から、受精後6日まで、メチオニン、葉酸、ビタミンB12のみが欠如して他の栄養素は正常である食事（これらは、メチル基の代謝に関与している重要なcofactorとして機能する栄養素とメチル基を結合する含硫アミン酸であるメチオニンであり、one carbon metabolismを構成する栄養素）を与えて、検討した。結果、出生体重は、対照群に比べ差は無いが、基礎血圧値の上昇、昇圧物質を血管内に投与した時の血圧上昇反応性の亢進、インスリン抵抗性、過剰な免疫応答反応等が認められた。この表現型はオスにより強く見られていた。胎生90日目の肝臓でのDNAメチル化度の検討では、CpGの4.0%という高頻度にメチル化の変化が形成され、表現型と同じく雌雄に差が認められていた。これは、妊娠初期であっても低栄養は重要な意味があるといえる。図8は、この様にして生まれた生後23ヶ月後に、昇圧物質angiotensin IIを血管内投与して収縮期血圧の反応をみたものである。栄養素を欠如した食事を与えた群ではその昇圧反応はより強く出現している。

均一な細胞より構成されていると思われる90日令の胎仔肝臓で、DNAのメチル化度を、1,400個のCpGアイランドを対象に分析したところ、4.0%にまで達するメチル化度の変化が生じていた（図9）。一般に加齢では1%¹⁵⁾、腫瘍では3.4%¹⁶⁾にメチル化度の変化が認められるに過ぎない。この4%の変化は相当大きな変化と見るべきであり、生理機能、代謝系に大きな変化が生じている可能性が高いと想像される。

胎内低栄養が成人病発症リスクを高めると指摘されてきた。受精直後は激しいインプリント現象が生じているが、この時期もメチル基代謝に関連した葉酸及びビタミンB12、メチオニン等の不足は強いエピジェネティクス変化をひき起こす事を示したものと見える。「オランダ

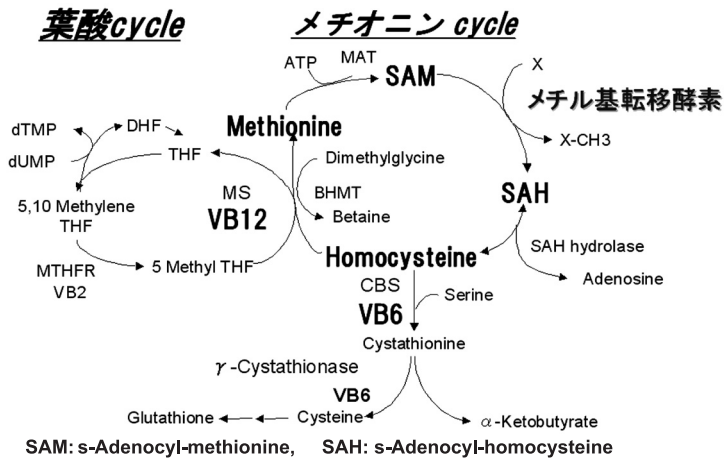


図7 簡略化した one carbon metabolism の代謝経路
メチル基を供与する代謝系であり葉酸, ビタミン B6, B12 などの栄養素が関与している。

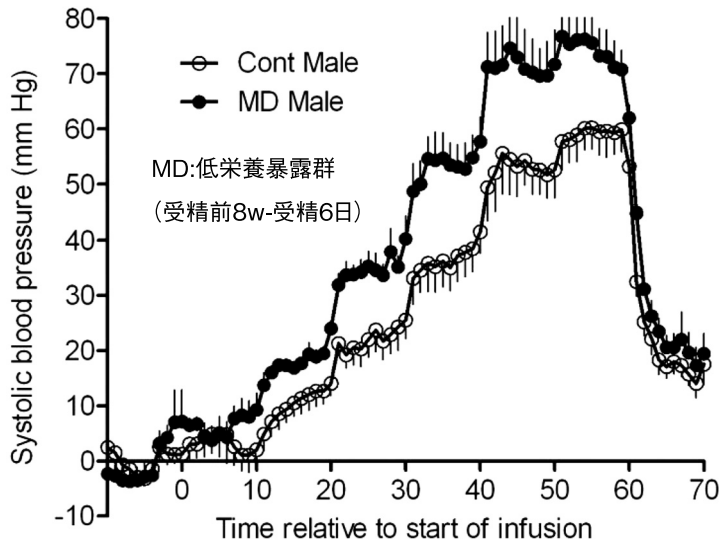


図8 受精時にメチオニン, 葉酸, ビタミン B12 を欠如した飼料を与えて, 出生後 23 ヶ月後に, 胎仔にアンギオテンシン II を血管内投与して収縮期血圧の推移をみたもの¹⁴⁾.
対照群に比べ血圧上昇が著しい。

の冬の飢餓事件」でも, 母親が妊娠初期に飢餓に露された場合, 出生体重は比較的大きくても, この群からは脂質異常症, 循環器系疾患が

多発していた事とも一致する現象といえる¹⁷⁾.

2. 胎仔期・胎児期の低栄養と葉酸

妊娠中期での低栄養についての Lillycrop の

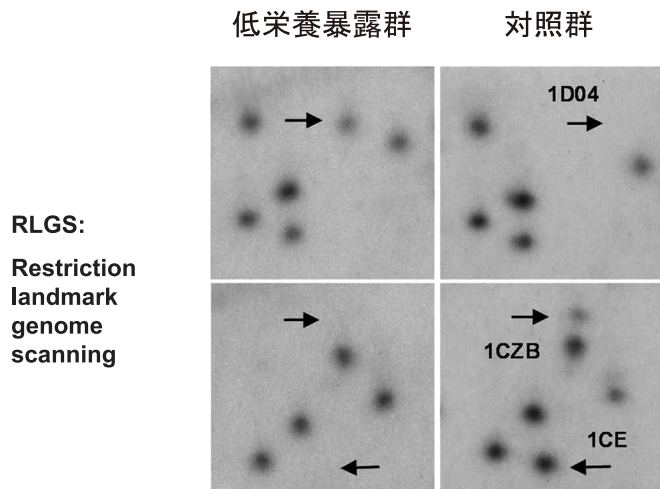


図9 RLGsでみた羊胎仔90日肝臓のCpGのメチル化プロファイル¹⁴⁾. 一部を拡大したもので右側の上下が対照群, 左側上下が対象群. 各スポットはメチル化したCpGを示している. 右上の欠如している1D04スポットが左では出現している. これは対象群でこのCpG部位にメチル化が起こっている事を示す. また下段で対照群で出現している1CZB, 1CEが対象では消失しており脱メチル化が対象で生じている事が示される. (文献14)を一部改変)

一連の実験を示したい. Lillycrop¹⁸⁾は妊娠ラットを低栄養(たんぱく質を半分にしたもの)に暴露させて, 出生後50日目に肝臓のmRNA DNAを抽出して脂質代謝に関連した遺伝子発現を検討した. その結果(図10)は, PPAR α , グルココルチコイド受容体の発現量は各々発現量の3倍から10倍と大きく増加していた. 出生後50日の仔の肝臓で見ているので, 胎内での変化が出生後も持続しているといえる. 同じ系での, 生後34日後, 80日後に同様の検討でメチル化度に殆ど変化はなく, 胎生期に生じた変化は出生後も存続する事が見られている. しかし何故に胎生期に生じたエピジェネティクス変化が存続するのかは現在不明である.

PPAR α は多様な生理活性を有している. 例えば, 活性型のグルココルチコイドを非活性型に変換する酵素11 β HSD II (11 β hydroxysteroid dehydrogenase type II)の発現を抑制する. 臓器局所でこの変化が生じている場合には, 同じグルココルチコイド血中濃度であっても, 局所での生理作用はより増すことになる. また,

AOX (Acetyl-CoA carboxylase)の発現量を増やす. この酵素はperoxysomal β -oxydationを亢進するので, 脂質代謝に変化を起こす. 更に Δ 6-desaturase活性を抑制する. 更にdocosahexaenoic acidを減少させる. この様に多彩な変化を脂質代謝に起こす. 出生時の腹囲は肝臓の大きさを示すマーカーといわれているが, 腹囲の小さい児は成人後に脂質異常症を起こすのもこの様な, 脂質代謝に関連した物質の遺伝子発現の変化が持続して出現している事により生ずる現象と考えられる.

ところが, この低蛋白食に葉酸を添加した食事を与えると, 低栄養状態が持続していながら, PPAR α , GRの遺伝子発現量が正常化したのである. そこで, これらのプロモーター領域に存在するCpGのメチル化度を検討すると, 低蛋白食で発現の亢進していたPPAR α , GRのメチル化度はそれぞれ79.4 \pm 4.8, 77.7 \pm 5.6%と減少していた状態から96.5 \pm 7.7, 102.8 \pm 6.5%と回復していたのである. 発現量の不変のものは変化していなかった(図10). 中期でも one

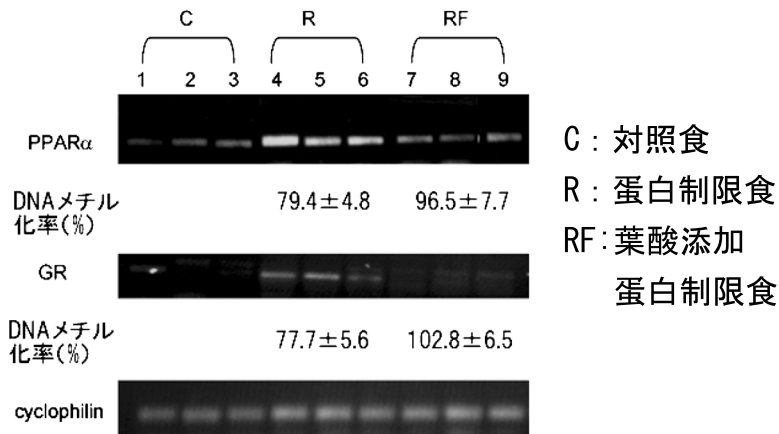


図10 母親ラットに妊娠中低蛋白食を与えた50日令仔ラットのPPAR α 及びGR(グルココルチコイド受容体)の遺伝子発現量(PCR)及び各遺伝子プロモーター領域のメチル化度¹⁸⁾。

蛋白制限食を与えた場合、PPAR α 及びGR(グルココルチコイド受容体)発現量は1045%、300%に増加し、プロモーター領域のメチル化度が低下していた。

低蛋白食に葉酸のみを添加した場合には、発現量及びメチル化度が正常化している。(文献18)を一部改変)

carbon metabolismに関連した栄養素はエピゲノムの変化を引き起こす事を示したものと見える。

3. スキンシップと中枢の機能変化(出生直後の臨海期)

出生後の早期にもエピジェネティクス変化が起こっており、しかもそれが長期にわたり持続して疾病、健康に影響している事を示す研究がある。カナダのM. Meaneyグループの成果¹⁹⁾である。子育てに熱心なラットと熱心でないラットに育てられた仔を比較すると、寿命、糖代謝、ストレスに対する反応性に差があることが知られていた。その機序を解析した成績である。両群では、海馬のグルココルチコイド受容体の発現量に差があり、子育てに熱心な母親ラットに育てられた群では発現量が多く、ストレス負荷に対する抵抗性が高く、コーチゾンの分泌反応は抑制されていた。海馬で、そのGRの遺伝子のメチル化を、グルココルチコイド受容体のプロモーター領域であるエクソンI7部位の上流側のメチル化を検討すると、ストレス

負荷に抵抗性を示す群でメチル化度は減少していた。しかし、下流側ではメチル化に差はなかった。この低メチル化により、GRの発現量が亢進していたのである(図11)。さらに、面倒見の良い母獣から生まれた仔と、そうでない仔を、出生直後に交換して各々の母獣に育てさせる実験も行われた。妊娠母親は違っていても、育て方の違いで、面倒見のよい母親に育てられるとストレス抵抗性を示す仔ラットが作られたのである。しかしその時期は生後5日以内であり、それ以降では変化はおこらず、これは出生直後の育児(生後5日以内)で生ずる変化であった。この海馬でのGRエピゲノム変化は出生直後の極めて短時間のスキンシップがもたらす結果であるといえる。この低メチル化の機序を更に検討するために、出生後短期間、DNAメチル基転移酵素の阻害剤(TSA)を、両群の仔に与えて、ストレスに対するコーチゾンの分泌反応を見ると、面倒見の悪い母獣で育児されても、面倒見の良い母獣で育てられた仔と同じ分泌反応を示し、ストレス抵抗性を示していた。両群

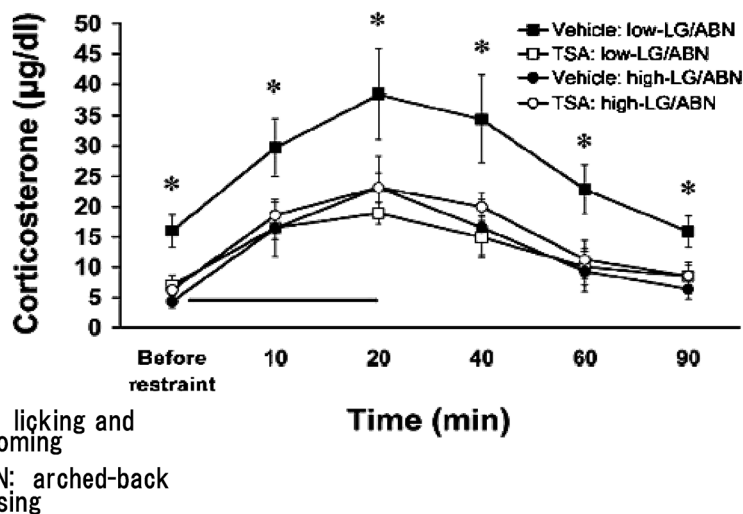


図11 ストレスに対するラットのコルチコステロン分泌反応の比較²⁰⁾

20分のストレス負荷を与えてコルチコステロンの分泌反応動態をみたものである。

Low-LG/ABNは面倒見の悪い母ラットに育てられた群, high-LG/ABNは面倒見の良い母ラットに育てられた群, TSAは, 出生直後から3日間, DNAメチル基転移酵素1の阻害作用のあるTSAを投与した群, 面倒見の悪い母親による育児群のみがストレスに対する過剰反応を示し, 基礎値も高い, 面倒見の良い母ラットに育てられた群, 面倒見が悪い母ラットに育てられてもTSAを投与した場合, 面倒見の良くてTSAを投与されたラットの3群では同じ分泌反応を示している, TSAの作用機序から, DNAのメチル化度の減少がこの分泌反応の差を起こしている。

TSA: DNAメチルトランスフェラーゼの特異的阻害剤

の仔の海馬GRの同部位のメチル化度は減少し, GR発現量は共に増加していた。面倒見の悪い母親に育てられた場合にはメチル化度が高くなってGR発現量が抑制されるのに対し, TSAがそのメチル化を阻止した結果といえる。これらからGR発現量の多い場合には, 視床下部—下垂体—副腎皮質の反応性は低く, ストレス抵抗性を示すが, 逆の場合はストレスに対する過剰反応と副腎皮質ホルモンの基礎値が高くなるといえる。しかもそのGRエピゲノムの変化は生後数日という短時間が臨海期であり, この時期に生じた変化が持続する事が示された²⁰⁾。

人で母乳哺育は, アディポシテリバウンド時期を先に延ばし, これは小児肥満を抑制し, ストレスに対する抵抗性を高め, 2型糖尿病の発症リスクを抑制すると言われている。その機序として, 母乳成分の作用に加えて, 母乳哺育は, 強いスキンシップを伴うものであり, これ

が中枢の遺伝子発現系を変化させて, ストレスに対する抵抗性を高める事が示唆される。またこの変化は出生後の半年以内の母乳哺育により生ずるとも言われている。赤ちゃんが生まれた直後に母親の乳房と乳房の間に抱いて肌と肌を接触させるカンガルーケアは極めて早期のスキンシップとして中枢のエピジェネティクス変化を起こす可能性があり興味深いところである。ヒトで海馬のGR過剰発現が, 視床下部—下垂体—副腎のフィードバック機序のセッティングを制御し, 将来の成人病発症を予防する可能性を示唆するものと想定される。

最 後 に

痩せた状態で妊娠した場合や, 体重増加の抑制等の栄養摂取量の不足, 妊娠高血圧症候群など, 胎児が低栄養に暴露される可能性のある場合, 胎内では一部メチル基代謝に関与する栄養

素の不足を引き起こし、胎児にエピジェネティクス変化を引き起こす可能性がある。その危険性は何としても避けたい。現在「妊産婦のための食生活指針」や、「栄養摂取基準（2005年版）」というガイドラインがつけられているが、これらを元にした妊婦への積極的な栄養指導が求められる。またサプリメントによる栄養学的介入も考慮するべきである。米国の妊婦外来の中心課題は、体重増加量の少ない場合と多すぎる場合の栄養指導であり、如何に体重を増やすか、如何に増加量を抑制するかという両者への指導が積極的になされている。また長期予

後を改善するという視点で、動物実験ではハイリスク仔に対し、出生後早期にアンギオテンシンⅡ受容体阻害剤、長時間作動性の合成グルカゴン等の薬物投与が試みられ始めた。栄養学的な介入に加えて、これら薬物による予防的薬物投与の成果も将来に臨床応用されていく事が期待される。望むべくは、次世代の健康を確保する為には、本人ばかりでなく、社会全体が、思春期以前からの栄養の重要性を十分理解した生活習慣を確立する重要性を周知していただく事を願うばかりである。

文 献

- 1) Barker DJ. The origins of the developmental origins theory. *J Intern Med* 2007; 261: 412-7.
- 2) 福岡秀興監訳. デイビッド・バーカー著 藤井留美訳. 「胎内で成人病は始まっている。」ソニーマガジン社. (東京) 2005.
- 3) Gluckman PD, Hanson MA, Beedle AS. Early life events and their consequences for later disease: a life history and evolutionary perspective. *Am J Hum Biol* 2007; 19: 1-19.
- 4) Barker DJ, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet* 1986; 1: 1077-81.
- 5) Rich-Edwards JW, Stampfer MJ, Manson JE, Rosner B, Hankinson SE, Colditz GA, Willett WC, Hennekens CH. Birth weight and risk of cardiovascular disease in a cohort of women followed up since 1976. *B Med J* 1997; 315: 396-400.
- 6) Harder T, Rodekamp E, Schellong K, Dudenhausen JW, Plagemann A.. Birth weight and subsequent risk of type 2 diabetes: a meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2007; 165: 849-57.
- 7) de Boo HA, Harding JE. The developmental origins of adult disease (Barker) hypothesis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2006; 46: 4-14.
- 8) 厚生労働省統計表データベースシステム (<http://www.dbtk.mhlw.go.jp/toukei/index.html>)
- 9) Barker DJ, Forsén T, Uutela A, Osmond C, Eriksson JG. Size at birth and resilience to effects of poor living conditions in adult life: longitudinal study. *BMJ* 2001; 323: 1273-6
- 10) Hughson M, Farris AB 3rd, Douglas-Denton R, Hoy WE, Bertram JF. Glomerular number and size in autopsy kidneys: the relationship to birth weight.. *Kidney Int* 2003; 63: 2111-3.
- 11) Pham TD, MacLennan NK, Chiu CT, Laksana GS, Hsu JL, Lane RH., Uteroplacental insufficiency increases apoptosis and alters p53 gene methylation in the full-term IUGR rat kidney. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003; 285: R962-70.
- 12) Ke X, McKnight RA, Wang ZM, Yu X, Wang L, Callaway CW, Albertine KH, Lane RH. Nonresponsiveness of cerebral p53-MDM2 functional circuit in newborn rat pups rendered IUGR via uteroplacental insufficiency. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005; 288: R1038-45.
- 13) Silver LE, Decamps PJ, Korst LM, Platt LD, Castro LC. Intrauterine growth restriction is accompanied by decreased renal volume in the human fetus. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 1320-5.
- 14) Sinclair KD, Allegrucci C, Singh R, Gardner DS, Sebastian S, Bispham J, Thurston A, Huntley JF, Rees WD, Maloney CA, Lea RG, Craigon J, McEvoy TG, Young LE. DNA methylation, insulin resistance, and blood pressure in offspring determined by maternal periconceptional B vitamin and methionine status. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 19351-6.
- 15) Tra J, Kondo T, Lu Q, Quick R, Hanash S, Richardson B. Infrequent occurrence of age-dependent changes in

- CpG island methylation as detected by restriction landmark genome scanning. *Mech Ageing Dev* 2002; 123: 1487-1503.
- 16) Smiraglia DJ, Plass C. The study of aberrant methylation in cancer via restriction landmark genomic scanning. *Oncogene* 2002; 21: 5414-26.
- 17) Roseboom TJ, van der Meulen JH, Ravelli AC, Osmond C, Barker DJ, Bleker OP. Effects of prenatal exposure to the Dutch famine on adult disease in later life: an overview. *Mol Cell Endocrinol* 2001; 185: 93-8.
- 18) Lillycrop KA, Phillips ES, Jackson AA, Hanson MA, Burdge GC. Dietary protein restriction of pregnant rats induces and folic acid supplementation prevents epigenetic modification of hepatic gene expression in the offspring. *J Nutr* 2005; 135: 1382-1386.
- 19) Weaver IC, Cervoni N, Champagne FA, D'Alessio AC, Sharma S, Seckl JR, Dymov S, Szyf M, Meaney MJ. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci* 2004; 7: 847-54.
- 20) Diorio J, Meaney MJ. Maternal programming of defensive responses through sustained effects on gene expression. *J Psychiatry Neurosci* 2007; 32: 275-284.

著者プロフィール



福岡 秀興 Hideoki Fukuoka

所属：早稲田大学胎生期エピジェネティック制御研究所 教授

略歴：1973年3月 東京大学医学部医学科卒業

1976年2月 東京大学助手（医学部産婦人科学教室）

1961年4月 香川医科大学助手（母子科学教室）

1961年11月 米国ワシントン大学薬理学教室リサーチアソシエート
ロックフェラー財団生殖生理特別研究生

1963年12月 香川医科大学講師（母子科学講座）

1990年4月 東京大学助教授（医学部母子保健学講座）

1997年4月 東京大学大学院助教授（医学系研究科発達医科学）

2007年4月 現職

専門分野：生殖内分泌，（胎内環境とエピジェネティクス，骨代謝）

最近興味のある事：成人病（生活習慣病）胎児期発症説は生命現象，社会現象に対するパラダイムシフトを引き起こすものとの認識の下に，その発症機序を，胎生期の栄養の及ぼすエピゲノム変化を解析する事。次世代の健康確保のためには若年から妊娠中，子育て中の栄養及びその社会的サポートの必要性を広く説いている。

成人病胎児期発症説に到達したのは，思春期，不動状態や胎内栄養と骨代謝の関連性についての研究を介したものであり，新たな視点から骨代謝研究も展開している。

- 業績：1. Ishizaki Y, Fukuoka H, Tanaka H, Ishizaki T, et al. exclusive function on the 16-day of ged rest in young healthy men. *Acta Astronautica* 2009; 54: 864-8.
2. Peter D Gluckman , Fukuoka H, Beedle AS, Hanson MA. Low birthweight and subsequent obesity in Japan. *The lancet* 2007; 369: 1081-2.
3. Yoshitake, Y, Fukuoka H, Fukunaga T, et al.. Modulation of muscle activity and force fluctuations in the plantarflexors after bedrest depends on knee position. *Muscle Nerve* 2007; 35: 745-55
4. Tsukamoto H, Fukuoka H, Koyasu M, Nagai N, Takimoto. H. Risk factors for small for gestational age. *Pediatrics International* 2007; 49: 985-990.
5. N, Mito., H, Takimoto., H, Fukuoka., et al. Folate intakes and folate biomarker profiles of pregnant Japanese women in the first trimester. *Eur J Nutr.* Aug 2; 2006.
6. H, Tsukamoto., H, Fukuoka., K, Inoue., et al. Restricting weight gain during pregnancy in Japan: A controversial factor in reducing perinatal complications. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* 5893; 1-7: 16 Jul. 2006.