ミニ特集

発達期環境に起因する疾患素因の形成—DOHaD の視点から—

発達期環境に起因する疾患素因の形成機構 —DOHaD の視点から—

福岡 秀興^{*1}, 佐田 文宏^{*2,3}

^{*1} 早稲田大学理工学術院理工学研究所

^{*2} 東京医科歯科大学難治疾患研究所

^{*3} 現所属：中央大学保健センター

Molecular Mechanism of Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD)

Hideoki FUKUOKA^{*1} and Fumihiro SATA^{*2,3}

^{*1}*Institute of Science and Technology, Waseda University*

^{*2}*Medical Research Institute, Tokyo Medical and Dental University*

^{*3}*Present affiliation: Health Center, Chuo University*

Abstract Epigenetic modification takes place in many types of environment. Undesirable epigenetic changes for the postnatal life at the developmental stage are induced in utero by exposure to harsh environment such as endocrine disruptors, severe psychological stress and insufficient or excessive nutrition. Some of these changes continues even for a long time after birth from womb to tomb. Under these circumstances with an unhealthy life style, such as higher caloric intake, insufficient exercise, or stress, there is a higher risk of developing various illnesses including lifestyle-related diseases, such as essential hypertension, type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia, psychological disorders and cancers. An illness goes through these two steps, first having origins in the early stage of life and secondary exposure of unhealthy life. In addition, some of these modifications have a tendency to be transmitted to the next generations, (transgenerational effect). This is the concept of Developmental Origins of Health and Disease theory (DOHaD). The incidence of noncommunicable diseases (NCDs) have been markedly increasing, especially in developing countries, and the prevention of these diseases is a high-profile objective for world economic growth. In addition to birth weight, specific epigenetic modifications are expected to be good marks for developing illness in later life. With analysis of these makers, even for the individuals with a higher risk, the illness development will be expected to be effectively controlled through intervention in the early stage. Research on predicting markers, and intervention supplements, and pharmacological materials for higher risk individuals has been progressing considerably. This DOHaD theory is expected to be highly beneficial for the prevention of many illnesses.

Key words: Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD), epigenetics (エピジェネティクス), transgenerational effect (世代間伝達現象), noncommunicable diseases (NCDs: 非感染性疾患), developmental stage (受精時, 胎芽期, 胎児期, 乳幼児期)

受付 2016 年 4 月 7 日, 受理 2016 年 4 月 21 日

Reprint requests to: Hideoki FUKUOKA

Institute of Science and Technology, Waseda University, S-705,
Waseda Building 55, 3-4-1 Okubo, Shinjyuku-ku, Tokyo 169-8555,
Japan

TEL & FAX: +81(3)5286-2679

E-mail: fukuoka-hp@aoni.waseda.jp

新しい概念 DOHaD

出生体重の低下は多様な生活習慣病を含めた多様な成人病の発症リスクが高い事が明らかとなってきた。これは David JP Barker が最初に提示した Fetal Origins of Health and Disease (成人病胎児期発症起源説: バーカー

説) (1) である。仮説としてこの説は無視に近い状況が続いたが、有名な米国 Nurses Health Study で出生体重と心臓循環器系疾患の発症リスクに明確な関連性のある事が明らかになり (2)、多くの関心を集めるになった。その後、膨大な疫学研究が行われて、出生体重と疾病発症リスクには密接な関連のある事が明らかとなり、この説の正しさが明らかとなってきた。この説は、疫学調査や動物実験・ヒト生体試料の解析から、「受精時、胎芽期、胎児期の子宮内及び乳幼児期 (developmental stage) の望ましくない環境がエピゲノム変化を起し、それが疾病素因となり、出生後の環境との相互作用によって疾病が発症する。生活習慣病等の多因子疾患はこの 2 段階を経て発症する。」(日本 DOHaD 研究会ホームページより一部引用) (3) という DOHaD (Developmental Origins of Health and Disease) 学説へ大きく展開している。現在、特に発展途上国を中心として世界的にこれら生活習慣病を含めた NCD (non communicable disease: WHO) が著しく増加しており、糖尿病は 30 年後に 1.7-1.8 倍にまで増えると予想されている (4)。当初は仮説に過ぎないとまでに評価されていたものが、ヒトでも分子機序が解明されつつあり、現在では確立した極めて重要な学説と考えられるに至っている。今や、NCDs の発症機序と予防法の解明は人類にとり最重要課題のひとつとなっており、DOHaD 説はその基盤となるべき学説として位置づけられている。発達障害、精神疾患、成人病、運動能力等を含め多くの身体機能、疾病がこの視点から検討されその本質が明らかになっていくものと予想されている。勿論、多様な疾患感受性遺伝子の存在が指摘されている自閉症に見るごとく、疾患感受性遺伝子と環境との相互関連による疾病発症機構も考えるべきである。それに加え疾患感受性遺伝子以外の遺伝子であっても、developmental stage (受精時、胎芽期、胎児期、乳幼児期) には環境の影響を受けてエピジェネティクス変化が起こる。その要因として低栄養に加え環境化学物質 (大気汚染、残留農薬や他の環境化学物質等)・精神的ストレスへの曝露、生殖医療その他等が考えられている。また低栄養に加えて過量栄養もその要因になる。エピジェネティクス変化は環境と共に変化する可逆的なものと一般に考えられているが、この developmental stage での変化の一部は、不変で一生変わらない場合のある事も明らかとなってきた。

一生を通じて存続するエピゲノム変化

アイスランド住民を対象として、エピジェネティクスを同一人で経時的変化をみた分析では、肥満に関連した遺伝子のエピジェネティクス変化は、維持され、存続することが報告されている。この結果は、胎生期または developmental stage で生じたエピジェネティクス変化の一部は変化せず一生存続し、個人毎に異なっていることを示唆している。DNA 配列は個人毎に異なり genetic

fingerprinting として個人識別にも応用されているのに対して、エピジェネティクス変化も個人毎に異なるとして epigenetic personalized signature という新たな概念が提唱されている (5)。これを臍帯血での疾病リスク予想マーカーとして応用し、成人病発症高リスク者を早期に見出し、発症抑制への早期の介入への新たな試みが期待されている。更にオランダの飢餓事件を胎生初期に経験して成長した人々 (60 歳前後) でのインプリント遺伝子である IGF-2 のプロモーター域の CpG 部位でのメチル化を検討した例では、低メチル化が存続していることが示されている (6)。この様に胎生期のエピジェネティクス変化の一部は、一生存続することが明らかとなってきた。更にこのエピジェネティクス変化は、世代を超えて存続していく場合がある。即ちエピゲノム修飾変化には世代間伝達現象 (transgenerational transmission, ソフトな伝達現象) が存在する。かつて環境の影響を受けて生ずる体質の伝達現象が生ずるというラマルク説が提案されていた。しかしダーウィン説が正しいとして排除されていたこのラマルク説の重要性が見直されてきており、生物学の新たな展開が期待される状況にある。

精神疾患、発達障害と DOHaD

精神疾患・発達障害 (自閉症スペクトラムや注意欠如・多動性障害等) の増加傾向が世界的に見られており、その発症が胎生期環境と関連する可能性が指摘され多くの知見が集積されてきている (6)。環境化学物質 (大気汚染、残留農薬等) への曝露、母体・母獣の低栄養 (蛋白質、ビタミン D、葉酸等の不足) 更に強い精神的ストレスは、エピジェネティクスの変化を起し、ニューロンの増殖・分化を含めた脳の機能・形態形成に影響を与える可能性が指摘されている。強いストレス負荷では、グルココルチコイドが過量に分泌され、胎仔・胎児の視床下部-下垂体-副腎系軸の反応セットポイントや、グルココルチコイド受容体・グルココルチコイド非活性化酵素発現量を変化させ、更に出生後もそれが存続し、行動異常や代謝変化が生じる (7)。更に動物実験で LPS を投与して炎症を起こすと胎仔の神経伝達経路の異常が観察され、胎生期の免疫反応異常は脳機能障害を引き起こすひとつの原因とされている。また高熱を伴うインフルエンザの感染は、炎症性サイトカインの過剰産生が起り、児に精神疾患や発達障害のリスクを高める可能性がある (8)。肥満や高脂肪食摂取であっても炎症性サイトカイン増加を生じ、自閉症リスクを増大させる (9)。また父親の年齢が高齢になるほど自閉症スペクトラムリスクが高くなる。このような知見の集積により、原因不明とされていた精神疾患、発達障害の発症にも DOHaD の視点からの分析の重要性が示されてきた。これはその解明に向け新たな研究が進みだしているともいえる。生殖や発生異常は、多因子性疾患であって、染色体、ゲノム検査を行っても必ずしも明らかな異常が見つからないことが多

い。生殖細胞、胎児、胎仔、胎盤の発生・分化・発育には、エピジェネティックな機構による遺伝子発現制御が強く関与しており、胎生期の時期・臓器毎にこのエピジェネティック修飾は異なり、その詳細はなお明らかでないが、それらエピゲノム修飾状況が次第に明らかとなってきた。ヒト生殖異常・発生異常で観察されるエピゲノム変化は栄養に加えて、精神的ストレスによっても生ずる。妊娠マウスに強い精神ストレスを与えると胎仔は出生後に脂肪肝発症リスクが高くなることが見いだされている(10)。更に胎児付属物である胎盤、臍帯のエピジェネティクス変化も胎児胎仔の代謝動態、エピジェネティクスに大きく影響する事も明らかとなってきた。胎盤のサイトカイン過量発現が胎児・胎仔の血管内皮機能に影響してそれが出生後の内皮の肥厚に関連している可能性があるように、胎盤・臍帯のエピジェネティクス解析も新たな展開が求められている(11)。

日本の現況と先制医療に向けた期待

なお日本では、想像される以上に低栄養の妊婦が多く、低出生体重児（出生体重 2,500 g 未満児）の頻度は先進工業国の中では著しく高く（2012 年：9.6%）、次世代の健康及び社会が危惧される。少子高齢化に加えて、低体重児の抑制についての社会的な認知を共有すべき時といえる。これら疾病の発症機構の解析と本質的な疾病予防という新たな視点に基づく研究が、これからの人類の発展のカギを握ると言える。道はなお遠いが、出生体重がひとつの目安となるが、それに加えて胎児期の低栄養環境曝露に起因する成人病リスクを有するエピゲノム変化を出生後可能的速やかに検出し、それらの情報を総合的判断し、育児方法、栄養、時に薬物を加えて、一生を通じた成人病予防への隙間の無い適切なライフスタイルを実行して行く事が、疾病リスクの少ない個人及び社会の出現を可能とするものと考えられる。これが新たな医療としての先制医療(12)の実現を可能とする道と考えている。今回連携関連研究会として日本 DOHaD 研究会から第 85 回の衛生学会総会に於いて、宇多川 潤、久保田健夫、秦 健一郎の各先生に世界を含めた DOHaD 研究の先端的な新しい研究成果を紹介戴いた。今後の世界の研究の方向性を知るうえで重要な総説としてそれを纏め投稿いただいた。衛生学会会員の先生方に少しでも興味を持っていただければ大変に幸いと考えます。

利益相反：なし

文 献

- (1) Osmond C, Barker DJ, Winter PD, Fall CH, Simmonds SJ. Early growth and death from cardiovascular disease in women. *BMJ* 1993;307(6918):1519–1524.
- (2) Curhan GC, Chertow GM, Willett WC, Spiegelman D, Colditz GA, Manson JE, Speizer FE, Stampfer MJ. Birth weight and adult hypertension and obesity in women. *Circulation* 1996;94:1310–1315.
- (3) <http://square.umin.ac.jp/Jp-DOHaD/> (2016.5.10)
- (4) Bauer UE, Briss PA, Goodman RA, Bowman BA. Prevention of chronic disease in the 21st century: elimination of the leading preventable causes of premature death and disability in the USA. *Lancet* 2014;384(9937):45–52.
- (5) Feinberg AP, Irizarry RA, Fradin D, Aryee MJ, Murakami P, Aspelund T, Eiriksdottir G, Harris TB, Launer L, Gudnason V, Fallin MD. Personalized epigenomic signatures that are stable over time and covary with body mass index. *Sci Transl Med* 2010;2:49–67.
- (6) Heijmans BT, Tobi EW, Stein AD, Putter H, Blauw GJ, Susser ES, Slagboom PE, Lumey LH. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:17046–17049.
- (7) 黒田洋一郎, 木村一黒田純子. 発達障害の原因と発症メカニズム—脳科学から見た予防, 治療, 療育の可能性—. 東京：河出書房新社, 2014.
- (8) Cai L, Wan CL, He L, de Jong S, Chou KC. Gestational influenza increases the risk of psychosis in adults. *Med Chem* 2015;11:676–682.
- (9) Sullivan EL, Riper KM, Lockard R, Valleau JC. Maternal high-fat diet programming of the neuroendocrine system and behavior. *Horm Behav* 2015;76:153–161.
- (10) Wang N, Chen Y, Ning Z, Li Q, Han B, Zhu C, Chen Y, Xia F, Jiang B, Wang B, Wang X, Jensen MD, Lu Y. Exposure to famine in early life and non-alcoholic fatty liver disease in adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;jc20161076.
- (11) Tarrade A, Panchenko P, Junien C, Gabory A. Placental contribution to nutritional programming of health and diseases: epigenetics and sexual dimorphism. *J Exp Biol* 2015; 218:50–58.
- (12) Imura H. Life course health care and preemptive approach to non-communicable diseases. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 2013;89(10):462–473.