



話題

胎内環境と遺伝子修飾*

～胎生期低栄養を中心に～

河本絵里子** 益崎裕章**

Key Words: epigenetics, fetal programming, DOHaD, intrauterine hyponutrition, Low birth weight infants

はじめに

先進国・発展途上国を問わず、肥満症は世界的規模の流行病として位置づけられており、欧米では妊婦の過体重が問題となっている一方、わが国では若い女性の「やせ」の増加が問題視されている。2015年の国民健康・栄養調査によると、BMI 18.5未満の20歳代女性の割合は22.3% (単年報告)であり、わが国が目標と定めているやせの割合20%未満を達成できていない。

妊娠出産可能年齢女性の低栄養は低出生体重児や胎児の発育不全につながり¹⁾、そうして生まれた児は将来の肥満や生活習慣病の高リスクとなることが報告されている²⁾。わが国はOECD加盟国の中でも低出生体重児の割合が際立って高いことが知られており、妊婦に対する過度な体重管理に警鐘が鳴らされている。

糖尿病に代表される生活習慣病は体質・遺伝的素因などによる「遺伝因子」と、生活習慣など外的要因による「環境因子」が複雑に踏み合わさって発症する。低栄養に伴う胎生期プログラミングが生後の生活習慣病発症に影響を及ぼす分子機構には環境因子による遺伝子修飾(エピゲノム)が関与する³⁾。本稿では、主に胎児期低栄養が胎児の遺伝子修飾にもたらす影響について概説する。

わが国における若年女性の体重変化と出生体重の推移

わが国における肥満人口の増加は大きな社会問題であり、国を挙げて生活習慣病を予防する対策がなされている一方で、若年女性についてはBMI 18.5未満の「やせ」が問題になっている。厚生労働省による国民健康・栄養調査による、わが国における20歳代女性の「やせ」の割合と栄養摂取量について図1に示す。20歳代女性BMI 18.5未満の割合は1982年には11.4%であったが、1990年代には約25%にまで上昇した。近年はやや改善傾向で、2014年は20.4%と報告されているが、それでも1982年の2倍程度であり、健康日本21における目標値の20%未満を達成できていない。

近年のわが国の人口動態統計によると、男女ともに平均出生体重は減少し、低出生体重児の割合が増えている⁴⁾(図2)。2500g未満の出生児の割合は、1975年には5%程度であったものが、2014年は男児8.4%、女児10.7%と、女児に至っては10人に1人の高い割合となっている。先進国の中でも際立って多い状況である。低出生体重児が増加している原因として、出産の高齢化、女性の喫煙、産科・新生児医療の進歩による低出生体重児の生存、生殖医療の影響などが挙げられているが、妊娠中の過度な体重制限も原因の一

* Intrauterine hyponutrition and epigenetic modulation.

** Eriko KAWAMOTO, M.D. & Hiroaki MASUZAKI, M.D., Ph.D.: 琉球大学院医学研究科内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座(第二内科)[〒903-0215 沖縄県西原町上原207]; Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Hematology and Rheumatology (Second Department of Medicine), Graduate School of Medicine, University of the Ryukyus, Nishihara, Okinawa 903-0215, JAPAN

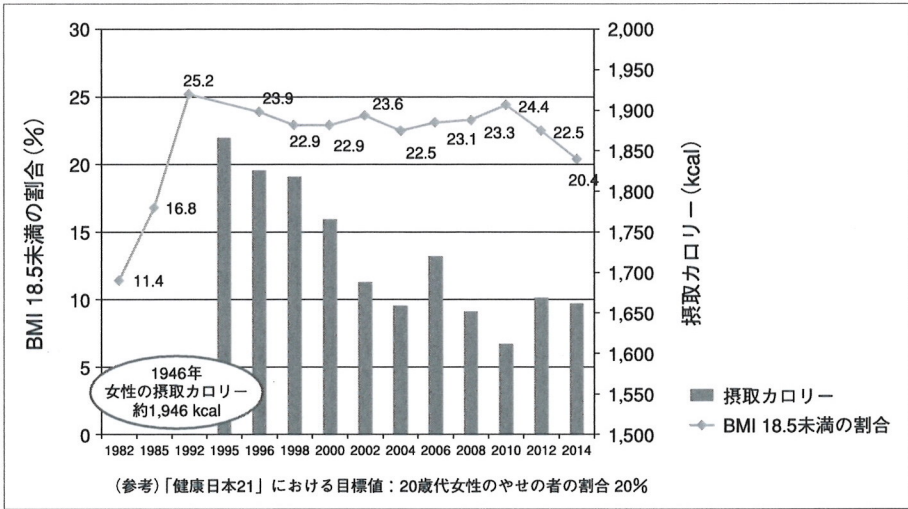


図1 20歳代女性に占めるやせ(BMI<18.5)の割合と食事での平均摂取カロリーの推移
〔国民健康栄養調査(厚労省)より作成〕

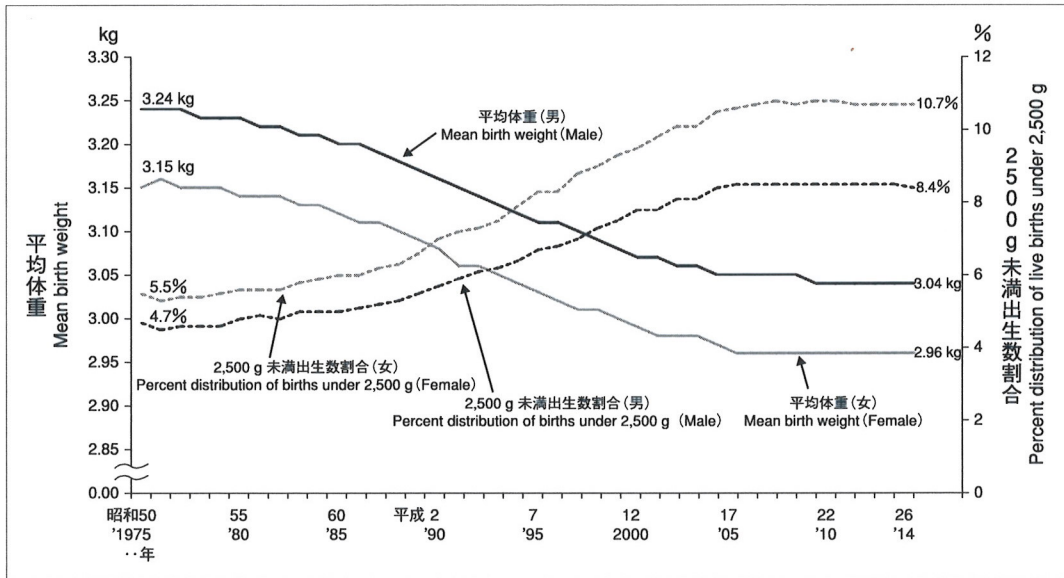


図2 わが国における出生児平均体重および2,500g未満出生数割合の年次推移
〔厚労省HP 平成26年人口動態統計(<http://www.mhlw.go.jp/toukei/list/dl/81-1a2.pdf>)より〕

つと考えられている。ダイエット志向の低年齢化、ファッションモデルや芸能人女性はBMI 18以下の場合が多く、SNSやメディアにはスリムな妊婦姿が美のお手本として現れる。低栄養傾向にある多くの若年女性が、妊娠後も食生活を変えることなく出産に至ると推測される。かつては、「小さく産んで、大きく育てる」との風潮があったが、低体重での出生は母体の栄養状態の

悪さを反映し、胎児にさまざまな影響を及ぼすことが明らかになってきており、若い女性の過度な体重管理に警鐘が鳴らされている⁵⁾。

疫学的史実とDoHAD仮説

胎生期の栄養状態が成人後の生活習慣病発症に関連するとする有名な疫学的史実が、第二次世界大戦中にオランダ西部で起きた「オランダ冬

の飢餓 Ducth famine」である。1944年、ナチスドイツがオランダを占領した際に、ドイツ軍がオランダ港を封鎖し物資の輸送を遮断したため深刻な食糧不足が起こった。さらに冬の寒波が人々を襲い、多くの人々が餓死した。この時、妊娠中であった女性は深刻な栄養不足に曝された。彼女達から生まれた子供は、成人してから肥満、糖尿病、脂質異常症、虚血性心疾患、精神疾患を発症する割合が有意に高いことが明らかになった。同様の出来事は、1958年から1961年に中華人民共和国で起こった大躍進事件でも指摘されている。

胎児期・新生児期の栄養環境が児の将来の健康状態に影響を及ぼす概念は、DoHAD (Developmental origins of health and disease) 仮説と呼ばれる。出生時低体重と虚血性心疾患の関連について着目したBakerらは、1921~1925年のEnglandとWalesにおいて新生児死亡率が高い地域では1969~1978年の虚血性心疾患による死亡率が高いことを明らかにした⁶⁾。この疫学調査の解析により2500 g以下の低体重出生児は心血管障害死亡リスクであるとし、Baker仮説と呼ばれた。その後、HalesとBakerらは、胎生期低栄養による出生時低体重児が飢餓環境に適応した体質(儉約表現型)を獲得するというThrifty phenotype hypothesisを提唱した⁷⁾。このような体質を持つ児が出生後に過栄養に曝された場合、体質と栄養環境にミスマッチが生じ、肥満や糖尿病などの生活習慣病を発症しやすくなるというものである(成人病胎児期発症仮説)。DoHAD仮説はこのBaker仮説を基盤として考案され、発達中の胎児臓器が遺伝子修飾(エピジェネティクス)機序を介して環境に適応する生命現象は胎生期プログラミング(fetal programming)と呼ばれている。

エピジェネティクスとは

エピジェネティクスとは、「DNAの塩基配列の変化を伴わない遺伝子発現の調節と情報記憶」のことであり、その分子学的本態はDNAメチル化やヒストンの修飾、クロマチン構造の形成とリモデリングである。

人間の体は約50~70兆個の細胞から構成され、これらの細胞は1個の受精卵の同一のゲノムか

ら分化していく。種々の細胞が同じDNA配列を共有しながら、それぞれに特徴的な機能を持つ細胞に分化していくのはなぜか。これはDNA配列上のゲノム修飾変化(エピゲノム)が発達段階や細胞ごとに異なり、結果的に読み取られる(機能する)遺伝子が違うからと考えられている。エピジェネティクスは細胞の分化・脱分化、増殖、老化などに深くかかわっており、同時に環境因子によって大きく左右される。micro-RNAやsmall

RNAによる転写後の発現調節にも関与しており、癌や肥満、生活習慣病の発症・進展悪化にも深くかかわっていることがわかってきた⁸⁾。エピジェネティックな変化は可逆性、可変性を持つため、エピジェネティックな異常による疾患は「一生治る可能性のない遺伝病」とは異なり環境や栄養、薬物などによって変化しうると期待されている。エピジェネティクスをターゲットとした医薬品開発研究も爆発的に進んでおり、DNAメチル基転移酵素阻害薬やヒストン脱アセチル化酵素阻害薬などがすでに実用されている。さらに重要な事実として、エピジェネティックな異常は親から子へと、次の世代に受け継がれていくことが判明している(transgenerational transmission)⁹⁾。ダーウィンは「獲得形質は遺伝しない」と唱えたが、近年、動物実験などで否定されている。

胎内環境とエピジェネティクス

DoHAD仮説のメカニズムは、胎生期・新生児期に曝される環境が児にエピジェネティックな変化をもたらすためと考えられている。胎生期・新生児期の栄養環境により、児の代謝関連遺伝子群のDNAメチル化・ヒストン修飾が調整・維持されることで遺伝子発現に個体差が生じるため将来の生活習慣病や肥満発症に影響を与えると考えられる(図3)。妊娠母体のカロリー制限や子宮動脈結紮により得られた子宮内発育遅延(IUGR)マウスの実験において、IUGRマウスは成獣期になると血圧が上昇し心筋肥大、冠動脈周囲血管の線維化がみられ¹⁰⁾、高脂肪食を与えると耐糖能異常や肥満の増悪をきたしやすい¹¹⁾と報告されている。肥満症や耐糖能異常を発症するメカニズムには代表的なアディポカインであるレ

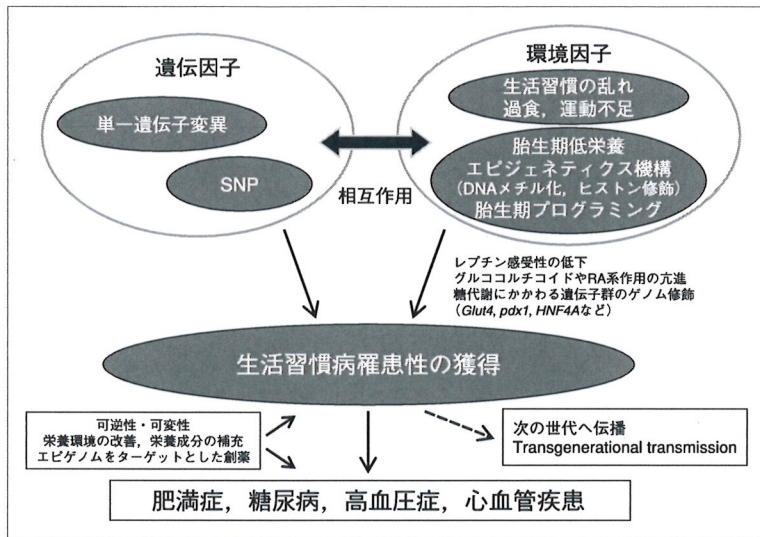


図3 生活習慣病発症と遺伝子修飾のかかわり

(文献¹⁵⁾より引用改変)

プチンの分泌調節がかかわっている。レプチンは脂肪細胞が中枢神経に対してエネルギーの備蓄状況を伝え、食欲や糖代謝を制御する担い手として機能するが、母体が低栄養に曝されると生後のレプチン濃度の一過性上昇(レプチンサージ)のタイミングがずれてしまい、正常なニューロンネットワークが構築されず、中枢のレプチン感受性が低下する¹¹⁾。レプチン感受性が低下すると易肥満性の体質となり、生活習慣病を発症しやすくなると考えられる。IUGRマウスでは、高血圧も発症するが、これにはグルココルチコイド系やアンジオテンシン系のシグナル亢進が関与している。このような研究結果にエピジェネティックな変化が関連するという報告の一つとして、IUGRラット骨格筋においては、糖取り込みを担う *Glut4* 遺伝子のプロモーター領域のヒストンH3に転写抑制の変化が認められたという報告がある¹²⁾。また、2型糖尿病を発症したIUGRラットでは膵β細胞機能にかかわる *Pdx1* 遺伝子プロモーター領域のDNAメチル化亢進やヒストン修飾の変化によって、mRNAの発現減少が観察される¹³⁾。ヒトでは、IUGR児において、糖代謝にかかわる転写因子HNF4Aなどの遺伝子にエピジェネティックな変化が認められたことが報告されている¹⁴⁾。

また、低栄養だけでなく栄養素の偏りや過栄養もエピジェネティックな変化を起こすことが確認されている¹⁵⁾。DNAやヒストンのメチル化は、メチオニン・葉酸代謝経路において、S-アデノシルメチオニン(SAM)からメチル基が与えられることにより生じる。SAMの合成にはメチオニン、葉酸、ビタミンB12などが必要であるため、妊娠中にこれら栄養素の過不足が起こると胎児にエピジェネティックな変化を起こし、遺伝子発現に影響を与える可能性が指摘されている¹⁵⁾。過栄養状態の親から生まれた児におけるエピゲノム変化の影響も示されている。一般に肥満妊婦は妊娠糖尿病になりやすく、高血糖に曝された胎児は高インスリン血症になるため膵β細胞障害から将来の糖尿病発症リスクが高くなると考えられているが、ヒトにおいてはエピゲノムを介した詳細なメカニズムは明らかにされていない。しかし、動物実験においては、交配前のSprague-Dawley(SD)雄ラットに対する慢性的な高脂肪食負荷により、その雌性の仔が膵β細胞機能不全に陥り、糖尿病を発症することが報告されている¹⁶⁾。次世代の雌性の仔ラットではカルシウム、MAPK, Wntシグナル系、アポトーシス、細胞周期にかかわる種々の遺伝子発現制御が大きく変化しており、特に *I13ra2* 遺伝子のメチル化が著

明に減少していた。哺乳類において、父親の食習慣によるエピジェネティック変化が子に受け継がれる可能性が注目される。

おわりに

胎内環境は母体の栄養状態、薬物、喫煙などさまざまなファクターの影響を受ける。母体の栄養状態が生まれてくる児の遺伝子発現調節に影響し、エピジェネティックな変化をひき起こし、将来の生活習慣病をはじめ、さまざまな疾患罹患リスクを高める可能性について最近の知見を概説した。わが国における若年女性のやせ、低体重児出生率の増加は懸念されるべき大きな問題である。厚生労働省は2006年に“妊産婦のための食生活指針”を発表した。インターネット、スマートフォンの普及に伴って食事や妊娠に関するさまざまな情報が溢れるなか、女性のボディ・イメージも多様であることから、個々の健康に関する認識の程度や生活スタイルを踏まえたうえでの栄養指導や啓発が有効と考えられる。一方で、適切な胎内環境と遺伝子修飾に関連する日本人を対象とした大規模な疫学的研究による調査は不十分であり、今後の解明が期待される。

文 献

- 1) Nandi C, Nelson MR. Maternal pregravid weight, age, and smoking status as risk factors for low birth weight births. *Public Health Rep* 1992 ; 107 : 658-62.
- 2) Desai M, Beall M, Ross MG. Developmental origins of obesity : programmed adipogenesis. *Curr Diab Rep* 2013 ; 13 : 27.
- 3) 益崎裕章, 小塚智沙代, 仲村英昭, 屋比久浩市. 総説 : 三つ子の魂百まで～子供の食育が人生を決める～. *日本抗加齢医学会雑誌* 2015 ; 8 : 67.
- 4) 厚生労働省. 人口動態統計. 平成26年度報告.
- 5) 福岡秀典. 胎生期環境と生活習慣病発症機序—成人病(生活習慣病)胎児期発症起源説から考える—. *日衛誌* 2016 ; 71 : 37.
- 6) Barker DJ, Winter PD, Osmond C, et al. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet* 1989 ; 2 : 577.
- 7) Hales CN, Baker DJ. The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull* 2001 ; 6 : 5.
- 8) 益崎裕章, 小塚智沙代, 土井基嗣, ほか. 太りやすい体質は変えられますか? エピゲノム医学の進歩を踏まえて. *Modern Physician* 2014 ; 35 : 141.
- 9) Pembrey M, Saffery R, Bygren LO ; Network in Epigenetic Epidemiology ; Network in Epigenetic Epidemiology. Human transgenerational responses to early-life experience : potential impact on development, health and biomedical research. *J Med Genet* 2014 ; 51 : 563.
- 10) Kawamura M, Itoh H, Yura S et al. Undernutrition in utero augments systolic blood pressure and cardiac remodeling in adult mouse offspring : possible involvement of local cardiac angiotensin system in developmental origins of cardiovascular disease. *Endocrinology* 2007 ; 148 : 1218.
- 11) Yura S, Itoh H, Masuzaki H, et al. Role of premature leptin surge in obesity resulting from intrauterine undernutrition. *Cell Metabolism* 2005 ; 1 : 371.
- 12) Raychaudhuri N, Raychaudhuri S, Thamotharan M, Devaskar SU. Histone code modifications repress glucose transporter 4 expression in the intrauterine growth-restricted offspring. *J Biol Chem* 2008 ; 283 : 13611.
- 13) Park J, Stoffers DA, Nicholls RD, Simmons RA. Development of type 2 diabetes following intrauterine growth retardation in rats is associated with progressive epigenetic silencing of Pdx1. *J Clin Invest.* 2008 ; 118 : 2316.
- 14) Einstein F, Thompson RF, Bhagat TD, et al. Cytosine methylation dysregulation in neonates following intrauterine growth restriction. *PLoS One* 2010 ; 5 : e8887.
- 15) 江原達弥, 亀井康富, 高橋真由美, ほか. 栄養環境と代謝のエピジェネティクス. *実験医学* 2011 ; 29 : 2217.
- 16) Ng SF, Lin RC, Laybutt DR, et al. Chronic high-fat diet in fathers programs β -cell dysfunction in female rat offspring. *Nature* 2010 ; 467 : 963.