

視 点

エピジェネティクスの世界

—胎児期から小児期の環境による遺伝子修飾—

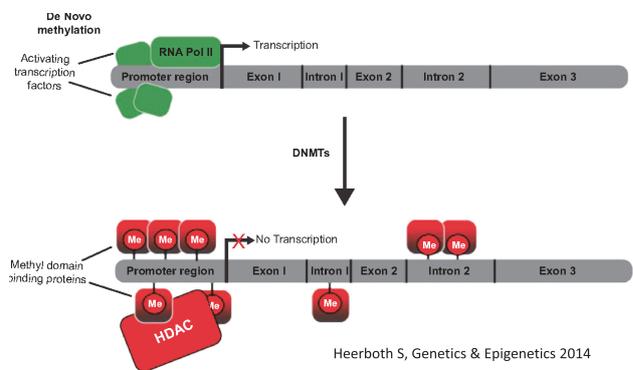
寒竹 正人

I. 一卵性双胎でも体質が異なる

両親から同じDNAを受け継いだ一絨毛膜性双胎（いわゆる一卵性双胎）においても、その同胞間で性格や体質が異なることはよく知られている。これは全く同じ遺伝子構成をもっているにもかかわらず表現型が異なることを意味しており、塩基配列による遺伝をジェネティクスと呼ぶのに対して、別な機序による遺伝形式をエピジェネティクスと呼び、この一卵性双胎の場合は後者によりその違いが形成される。

II. エピジェネティクスとは

エピジェネティクスとはエピ（上の、外の、といった接頭語）+ジェネティクスのことで、ジェネティクス、つまり塩基配列の相違によるさまざまな遺伝現象あるいは疾病の原因となる病態形成に対して、塩基配列の変化を伴わない同様の現象のことをいう。ジェネティクスにおいては遺伝子の主にたんぱく翻訳領域の塩基の置換、欠失、挿入などがその機序となるが、エピジェネティクスにおいては非翻訳領域における修飾がその変異の舞台となる。世代を超えて継承されるものから、減数分裂時にいったんリセットされるものまである。3つの主要な機序が知られており、それぞれは独立しているのではなくお互いに関連しているため、最終的な効果はかなり複雑なものであり、合わせてエピジェネティックコードという呼び名もある。本稿では「1. DNAメチル化」、「2. ヒストンアセチル化」について説明する。



Heerboth S, Genetics & Epigenetics 2014

図1 What is epigenetics?—DNA methylation

1. DNAメチル化

図1のごとくDNAのプロモーター領域にメチル基(CH₃)が結合することにより転写因子やRNA polymeraseのプロモーター領域への結合を阻害する。あるいはイントロンに結合したメチル基との相互作用により、クロマチンの立体構造が変化することにより転写活性を調節する。原則はメチル基の結合により転写活性は抑制されることが多いが、亢進することも報告されている。また次項で述べるヒストン脱アセチル化酵素との相互作用も知られている。

2. ヒストンアセチル化

図2のごとくDNAが巻き付いたたんぱく質であるヒストンにアセチル基が付くことにより遺伝子発現活性を調節する。この場合はアセチル化によりオープンクロマチン構造をとり近傍の遺伝子転写活性が亢進する。

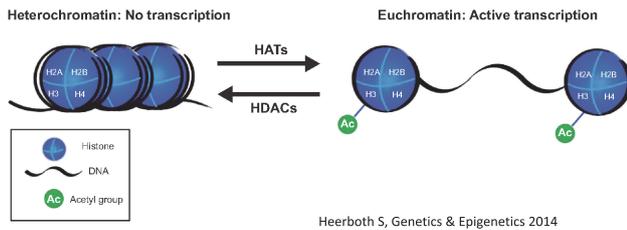


図2 What is epigenetics?—Histone Acetylation

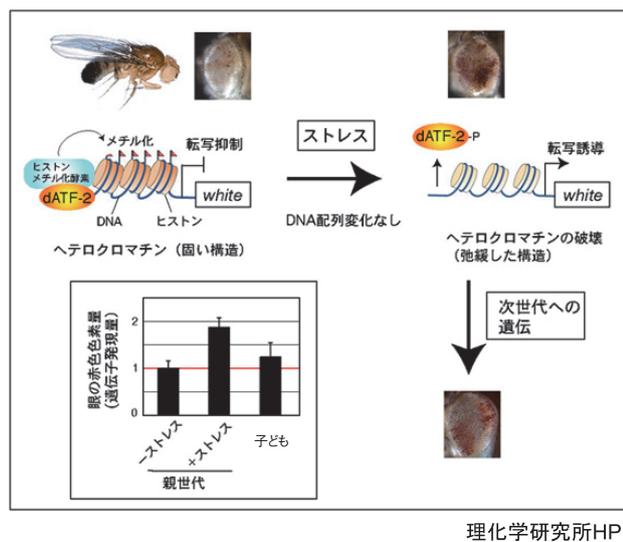


図3 エピゲノムの遺伝

3. ncRNA

オープンクロマチンから転写されたたんぱく質に翻訳されないRNA (non coding RNA) のうち比較的長いもの (200-300bp) が、近傍のDNAからのRNAへの転写および転写後の mRNA 活性を調節することがいわれている。これは配列の相補性を基としたものとは違う反応である。

Ⅲ. エピゲノム修飾の獲得と遺伝

エピゲノムの修飾は細胞分化にとっても重要な機序であるから、基本的に不可逆的なことが多く、一部は生殖細胞に受け継がれ遺伝する。これがエピジェネティクスといわれる所以である。ヒトにおいて証明はされていないが、3世代コホート研究なども動き出しており、いずれ明らかになると思われる。図3は理化学研究所にて発見されたショウジョウバエにおけるエピゲノムの遺伝現象である。ストレスを受けたショウジョウバエは *white* と呼ばれる遺伝子がストレスに伴って発現される。この遺伝子産物は目を赤くする作

用 (白くしない) がある。いったん発現されるとストレスにかかわらず次の世代の目はやや赤くなる。このように環境によって獲得されたエピゲノムは遺伝するのである。

Ⅳ. エピジェネティクスの実際

実際のヒトにおいて観察されるエピゲノムの修飾現象を解説する。胎児期および新生児期は臓器の形成、成熟期であり、特に妊娠後期は環境に応じて体格や代謝活性、ストレス反応性などがプログラムされる。後述するがこの時期のエピゲノムの修飾が将来の成人病につながるといわれている。

1. IGF1 (insulin like growth factor 1)

ヒトの体格を決定する分子として IGF1 はよく知られている。IGF1 は胎児期から新生児、小児期における成長・発育の中心的役割を担うが、その分泌の調節は発達段階で異なる。胎児期では母の栄養状態およびそれに関連する児のインスリン分泌に依存しているが、出生後は小児期にかけて次第に成長ホルモンの制御を受けるようになる。刺激に対して IGF1 が分泌される程度は、IGF1 遺伝子のプロモーター領域のメチル化によって厳密に調節されることがわかってきた。IGF1 プロモーターのメチル化が正常新生児の身長体重、7歳における正常小児の身長、さらに8歳の成長ホルモン投与中の低身長児の成長ホルモン反応性に強く相関していることが示されている。低身長児ではメチル化が高く IGF1 遺伝子活性が低かったのである。つまり低身長になるべく調節されているとも考えられる。これは子宮内で低栄養にさらされた胎児は、出生後も食環境は悪いと予測し、少ない栄養を体の成長に使うよりも、神経発達や心臓や肺などのほかの重要臓器の発達に振り分けるべく適応していると考えられる^{1,2)}。われわれはこの制御が両親から遺伝したものなのか、あるいは子宮内環境により獲得されるものなのかを解析するため、在胎32週未満で出生した児について IGF1 遺伝子メチル化を解析したところ、驚いたことにこの時期に子宮内発育不全を呈している児においては IGF1 遺伝子メチル化はむしろ低く、遺伝子活性は高められていることが判明した。これは IGF1 遺伝子メチル化は両親から遺伝したものではないことを示すとともに、妊娠中期の児は将来よりも目の前の現実のために IGF1 を産生すべく制御していることを

示している。実際この時期の IGF1 は、体格のみならず各種臓器の成熟に大きな役割を果たしている。

2. GR (グルココルチコイドレセプター)

GR は、ストレス反応システムである視床下部-下垂体-副腎系 (HPA 軸) の活性をネガティブフィードバック機構をとおして調節しており、その発現低下は成人におけるうつ病や人格障害の発症にかかわっている。GR 遺伝子がメチル化されると視床下部の GR 発現が低下し HPA 軸の基礎活性が上昇する。最近では小児においてもうつ病、ADHD、PTSD などさまざまな発達遅滞を含む精神疾患との関連が示されている。出生後 1 週間の間の親ラットの育て方で仔ラットの GR 遺伝子のメチル化が変化し、ストレス反応性を含まさまざまな行動様式を規定することで注目された。ヒト小児においては被虐待児で同様の変化が観察されている。筆者らは、NICU 入院の早産児においては、早期に子宮外環境に暴露されたことに加え、人工呼吸管理や頻回の足底採血、長期にわたる母子分離などさまざまな侵襲を受けることにより GR 遺伝子メチル化に変化を起こすと考えた。出生時、1 か月後、2 か月後における GR 遺伝子のメチル化を測定したところ、出生時はほぼゼロであったメチル化が、徐々に増加し、特に 1~2 か月にかけて大きく上昇することが判明した。そして関連する因子を調べたところ子宮内発育不全と出生後の副腎不全であった。前項の IGF1 の部分でも述べたが、妊娠後半は IGF1 により各臓器が成熟する時期であるため、子宮内発育不全の児では各臓器の形成、成熟が不十分であるため、HPA 軸も未成熟で、ストレスに対して十分に反応できない可能性がある。このため出生後のさまざまな侵襲に対応できず、結果として HPA 軸の恒久的な活性化につながる変化が起きることは十分に説明可能である^{3,4)}。

V. DOHaD

DOHaD は「Developmental Origins of Health and Diseases」の頭文字で、成人病子宮内起源説とも訳されている。英国の Barker らが提唱した理論で、第二次大戦中のナチス侵攻によりオランダ国民に訪れた飢餓 (Dutch famine) の影響を長期にわたり調べたところ、当時子宮内にいた人間がのちに心血管病や脳血管疾患などのいわゆる成人病の発症が高かったことから提唱された。その後自然災害時などでも同様に胎児に

影響がみられることが観察され、最近エピジェネティクスの観点から考察されている。それによると、影響を受ける遺伝子は数百個に上り、しかも機能的に連鎖した遺伝子がメチル化されることが判明している⁵⁾。

VI. 病的なエピゲノム修飾の予防と治療

総論として、胎児のエピゲノムに影響を及ぼすものとして、妊娠中の母の栄養がまず挙げられる。葉酸などのメチル基供与体過剰摂取、長鎖多価不飽和脂肪酸不足、VitD 不足、高脂肪食は、児のエピゲノムに悪影響を与える。抑うつなどの母の精神状態もエピゲノム修飾効果をもつ。

児の栄養法について、母乳のさまざまな利点 (抗炎症作用や代謝調節機能など) がいわれているが、直接のエピゲノム調節効果は証明されていない。一方人工ミルクは腸管壁の細胞においてヒストン修飾効果により炎症を惹起することが示されている⁶⁾。

個々の遺伝子に関して、自験例を中心に解説すると、IGF1 遺伝子のメチル化を予防するには母の栄養状態の改善が最も有効であると思われる。IGF1 は胎盤通過性がないため、母への IGF1 投与は意味がない。早産児においては、出生後、同じ週数の胎児より IGF1 濃度は低いことが報告されている。これはエネルギー産生が出生後はまだ不十分であること、羊水からの IGF1 供給がなくなること、低酸素など臨床的重症度が高いと IGF1 産生が抑えられることなどによるもので、各臓器の発育、成熟がさらに悪化することになる。これらのことから児への IGF1 投与の治療が進行中であり、これにより各臓器の成熟が期待できるため、IGF1 プロモーターやひいては GR プロモーターのメチル化の予防につながるものと思われる。GR メチル化に関しては、早産児においては出生前に母へステロイド投与すること、出生後ストレスを軽減すること、副腎不全の程度に応じて適切にグルココルチコイドを投与することが挙げられる。またいったんメチル化が獲得された状態でも、早期介入によりストレス反応性がおだやかになったりする differential susceptibility model などの心理学的なエビデンスもあるため、環境整備により治療することができる可能性がある。

DNA メチル化もヒストンアセチル化も酵素反応であるから阻害物質が存在する。理由ははっきりしないが、治療薬としての可能性がある多くの薬物はヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害剤である。ヒスト

ン脱アセチル化はDNAメチル化と同じく遺伝子発現を抑制するため、その阻害剤により発現を正常化するものである。以下に代表的なものを挙げる。

- (1) 漢方薬のかなりの部分(40%)にHDAC阻害活性がみられる。逍遙酸はGR遺伝子の発現を増加させ、ストレス暴露時のステロイド過剰分泌抑制効果が証明されている。
- (2) 腸内細菌叢によるさまざまな作用が解析されており、腸脳相関の一環としての腸内細菌叢はエピゲノム調節活性をもつことが示されている。ビフィズス菌と乳酸菌にはHDAC阻害活性がみられ、腸管内のみならず、全身性にも炎症を抑制する作用が確認されている。酪酸菌の産生する酪酸、短鎖脂肪酸には抗HDAC活性がみられる。そして脳保護作用とともに可塑性の増加など、中枢神経作用が注目されている^{6,7)}。

VII. おわりに

冒頭で述べた一卵性双胎の件をご理解いただけたでしょうか？子宮内で栄養状態が異なった場合などは出生時にすでに異なった体質をもっていることになる。またその後の育て方、たとえば先に生まれた子どもを兄あるいは姉として育てる環境により、性格なども形成されていく過程にエピジェネティクスが関与していることが考えられる。

文 献

- 1) Ouni M. The IGF1 P2 promoter is an epigenetic QTL for circulating IGF1 and human growth. *Clinical Epigenetics* 2015 ; 7 : 22.
- 2) Stunff CL. Fetal growth is associated with CpG methylation in the P2 promoter of the IGF1 gene. *Clinical Epigenetics* 2018 ; 10 : 57.
- 3) Kantake M. Postnatal relative adrenal insufficiency results in methylation of the glucocorticoid receptor gene in preterm infants : a retrospective cohort study. *Clinical Epigenetics* 2018 ; 10 : 66.
- 4) Parade SH. Methylation of the glucocorticoid receptor gene promoter in preschoolers : links with internalizing behavior problem. *Child Dev* 2016 ; 87 : 86-97.
- 5) Lei LC. DNA methylation signatures triggered by prenatal maternal stress exposure to a natural disaster : project ice storm. *PLOS One*, 2014 : Sep 19.
- 6) Indrio F. Epigenetic matters : the link between early nutrition, microbiome, and long-term health development. *Frontiers in pediatrics*, 2017 : Aug 22.
- 7) Bourassa MW. Butyrate, neuroepigenetics and the gut microbiome : can a high fiber diet improve brain health?. *Neuroscience Letters*, 2016 : Feb 8.