

1. **報告者氏名** 山澤一樹
2. **所属施設名** (留学時) 国立成育医療センター研究所小児思春期発育研究部
(現 在) 慶應義塾大学医学部小児科学教室
3. **留学先の国及び地名** 英国ケンブリッジ
4. **留学先の施設及び所属(部門)の名称**
Department of Physiology, Development & Neuroscience, University of Cambridge
5. **指導者名(指導教官名)** Professor Anne C Ferguson-Smith
6. **留学期間** 2009年9月～2012年3月(2年6ヶ月)
7. **留学の趣旨・目的** 生活習慣病における胎生期プログラミングの機序を解明し、その治療戦略を探求すること
8. **研究課題** 生活習慣病における胎生期プログラミングを制御するエピジェネティックな機序の解明
9. **研究成果** 論文投稿準備中

10. 研究内容・成果の要点

<研究目的>

ライフスタイルの欧米化に伴い、我が国においても肥満、糖尿病、高血圧症、高脂血症、動脈硬化性疾患等の生活習慣病の罹患率は増加の一途をたどり、その発症機序の解明は国民医療の観点からも極めて重要な課題である。

近年の疫学的研究から、第二次世界大戦前後の飢餓を妊娠中に経験した母親から出生した子宮内発育遅延児が、成人後に生活習慣病を高率に発症することが明らかとなり、Developmental Origins of Health and Diseases (DOHaD: 胎生期における栄養障害や環境因子の作用に起因する、成人期の疾患の発生) という概念が注目されているが、その分子遺伝学機序は未だ明らかでない。

また多くの生活習慣病は、環境因子と遺伝因子の複雑な相互作用により発症する多因子疾患である。肥満や糖尿病に関しては、比較的稀な単一遺伝子変異や、疾患感受性を付与する一塩基多型が数多く報告されている。一方で塩基配列の変化を伴わない機序として、種々の環境因子によりもたらされる後天的なゲノム修飾による遺伝子発現制御、すなわちエピジェネティクスが生活習慣病の発症に関与する可能性が想定されているが、これに関するエビデンスもまた極めて乏しい。

本研究は、胎生期の環境変化がエピジェネティックなゲノム修飾としてプログラミングされ、成人期の生活習慣病発症に関連するという仮説の下、低栄養マウス母獣モデルを作成し、出生した新生仔のエピゲノム異常を網羅的に探索することにより、血管病変や代謝異常を誘発するエピゲノム因子の同定を試みる。得られた知見から治療戦略の開発をめざし、生活習慣病の克服に資することを目的とする。

<研究進捗>

妊娠マウス母獣をカロリー制限下に飼育し、低栄養の状態でマウス胎仔を発育出生させ、低栄養暴露に対する胎生期プログラミングの動物モデルを開発した。具体的には、妊娠マウス母獣(以下 F0)の妊娠3週目に50%のカロリー制限を行い、新生仔(以下 F1)の表現型や生理機能の解析を行った(別紙図1)。その結果、低栄養群(以下 U)は、正常コントロール群(以下 C)と比して、明らかな出生時体重の減少が認められた(図2)。また糖負荷試験において明らかな耐糖能異常が認められた(図3)。

次に、F1マウス同士を交配させ、4種類(CC、CU、UC、UU)のF2マウスを作成した(図4)。CUおよびUUタイプはCC、UCタイプと比して有意に出生時体重が小さく(図5)、またCU、UC、UUタイプはCCタイプと比して明らかな耐糖能異常が認められた(図6)。

特にF1世代の父獣が低栄養の場合(CUおよびUU)に明らかな表現型異常が認められることから、在胎中の低栄養暴露が、次世代の精子に特異的にエピジェネティックな変化を惹起している可能性が示唆された。現在、F1雄マウスの精子からDNAを抽出し、メチル化DNA免疫沈降法(MeDIP法)と次世代シーケンサーを組み合わせたMeDIP-seq法により、正常群(C)と低栄養群(U)とで網羅的にメチル化状態を比較し、特に代謝関連遺伝子におけるエピゲノム異常を探索している。

11. まとめ(感想及びコメント)

この度は、海外留学助成を頂きまして誠にありがとうございました。貴協会のご支援のおかげで、大過なく2年半の国外留学を終えることができました。

研究に関しましてはまた道半ばでありますので、帰国後も引き続き胎生期プログラミングを制御するエピジェネティックな機序の解明に邁進し、生活習慣病の克服に向けて努力して参る所存です。

最後になりますが、貴協会の益々のご発展をお祈りしております。

图 1

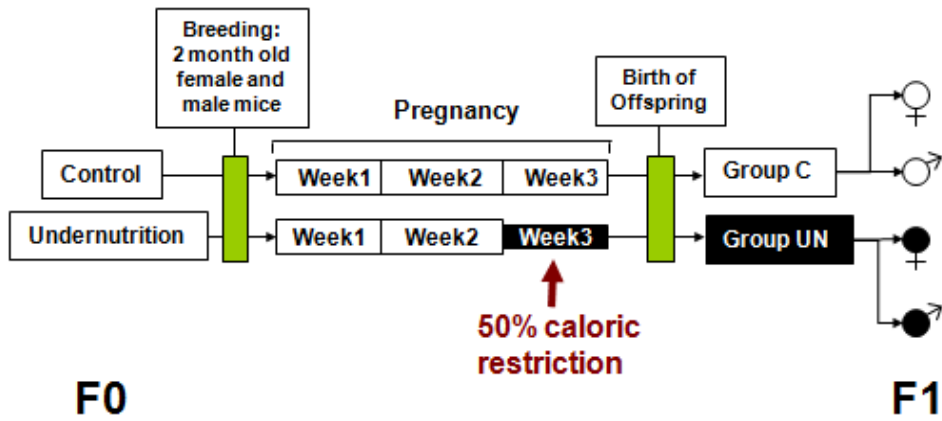


图 2

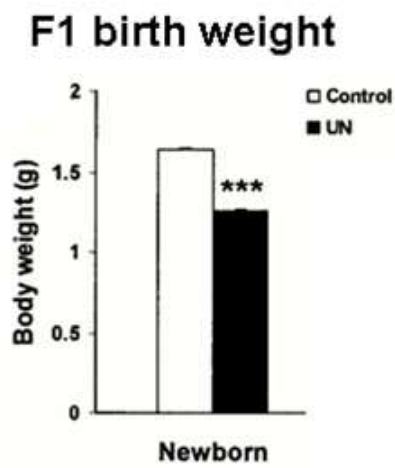


图 3

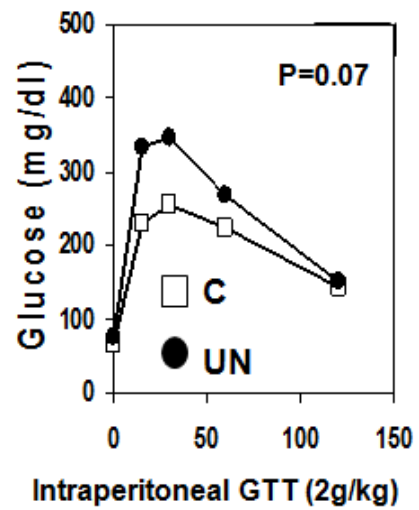


图 4

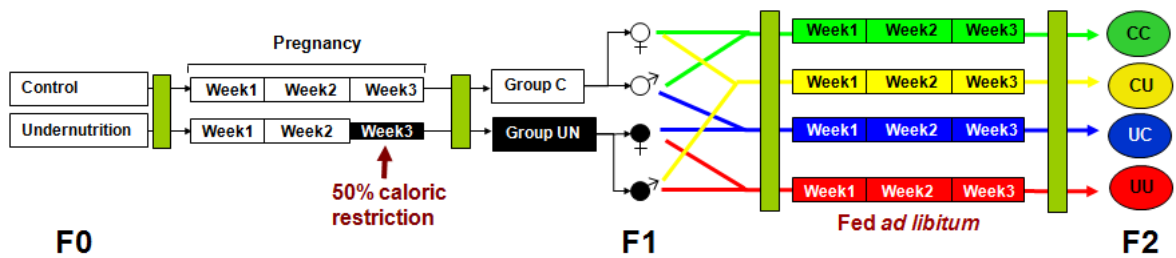


图 5

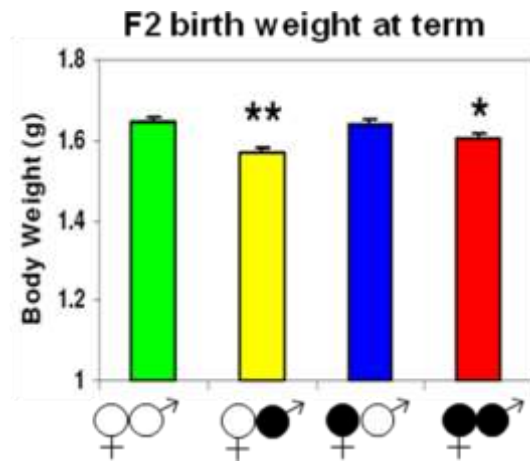


图 6

