

様式3

群馬大学生体調節研究所内分泌・代謝学共同研究拠点共同研究報告書

平成25年3月12日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所属機関名 国立成育医療センター研究所
 職名 部長
 申請代表者 秦健一郎
 勤務先所在地 〒 157-8535
 東京都世田谷区大蔵2-10-1

電話番号 03-3416-0181、内線 4581
 ファックス番号 03-3417-2864
 E-メール khata@nch.go.jp

下記により共同研究成果を報告します。

記

(課題番号 10003)

1. 研究プロジェクト名と共同研究課題名	プロジェクト名: ①「代謝疾患ゲノム研究プロジェクト」、 (○で表示) ②「代謝シグナル機能研究プロジェクト」 ③ その他、((1)と(2)のいずれにも関連し区分できない場合等) 共同研究課題名: 母体環境によるエピジェネティックシフトと生活習慣病				
2. 共同研究目的	子宮内成長不全 (IUGR) におけるエピジェネティックな変化を調べることにより、母体環境による生活習慣病の発症のメカニズムを明らかにする。				
3. 共同研究期間	平成 24 年 4 月 1 日 ~ 平成 25 年 3 月 31 日				
4. 共同研究組織					
氏名	年齢	所属部局等	職名等	役割分担	
(申請代表者) 秦健一郎	46才	周産期病態研究部	部長	研究計画・実施全般	
(分担研究者) 中林一彦	38才		室長	サンプル調製・DNA メチル化解析	
前原佳代子	46才		室長	サンプル調製・DNA メチル化解析	
5. 群馬大学生体調節研究所の共同研究担当教員	分野名	ゲノム科学リソース分野	氏名	畑田出穂	

※ 次の6, 7, 8の項目は、枠幅を自由に変更できます。但し、6, 7, 8の項目全体では1頁に収めて下さい。

6. 共同研究計画

胎児期に低栄養状態にあった児や低出生体重児の疫学研究から、これらの児は成人後に、肥満・耐糖能異常・高血圧・心血管障害などの生活習慣病発症リスクが増大する可能性が示唆され、Barker 仮説や DOHaD 仮説として提唱されている。一方、遺伝情報と異なり DNA メチル化をはじめとするエピジェネティックな情報は環境により影響を受けることから、生活習慣病において重要な役割を担っていると考えられている。そこで本研究では母体環境に変化によるエピジェネティックな情報の変化が生後の生活習慣病の発症に影響するという仮説を考え、IUGR において網羅的なエピジェネティック解析を通じてこのことを明らかにしていく。

そのため本研究では胎児発育不全の症例と正常妊娠群の DNA のメチル化をマイクロアレイやパイロシーケンサーなどを用いて網羅的解析をおこない、正常と比べ胎児発育不全において変化している遺伝子を見つける。さらにそれらの遺伝子の機能と生活習慣病発症との関係について調べる。

7. 共同研究の成果

H22 年度はマイクロアレイを用いた DNA メチル化の網羅的解析法である MIAMI 法で IUGR 群の症例と正常妊娠群を比較解析した。比較方法としては、それぞれの症例 DNA を複数例プールして IUGR プールと正常妊娠群プールをつくり、それらの比較をおこなった。その結果、メチル化が2倍以上変化しているものを選び出したところ、IUGR 群の方がメチル化している遺伝子、IUGR 群の方が脱メチル化している遺伝子ともに多く見出された。さらにこれらの遺伝子に特徴がないかどうかオントロジー解析をおこなった結果、IUGR 群の方がメチル化している遺伝子に際立った特徴がみられることがわかり、これらの遺伝子がなんらかの役割をはたしていることが示唆された。H24 年度はこれらの結果を Pyro Sequence で確認した遺伝子の中から数個の遺伝子を選び出し、MassArray を用いた詳細なメチル化解析をおこなった。また、細かな臨床像・症状で分類し、エピジェネティックな異常との関連を解析するため症例収集をおこなってきた。今後更に100症例程度を目標に症例収集を進めることにより、個々の症例での詳細なメチル化変化の解析を行う予定である。

8. 共同研究成果の学会発表・研究論文発表状況

1. Aberrant methylation of H19-DMR acquired after implantation was dissimilar in soma versus placenta of patients with Beckwith-Wiedemann syndrome. Higashimoto K, Nakabayashi K, Yatsuki H, Yoshinaga H, Jozaki K, Okada J, Watanabe Y, Aoki A, Shiozaki A, Saito S, Koide K, Mukai T, Hata K, Soejima H. Am J Med Genet A. 2012;158A(7):1670-5.
2. 久須美真紀, 中林一彦, 前原佳代子, 田嶋敦, 副島英伸, 吉原一, 秦健一郎: 生殖補助医療技術が出生時の DNA メチル化状態に及ぼす影響の検討. 日本人類遺伝学会第57回大会, 東京, 2012.10.27