

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28年 2月15日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所 属 機 関 名 国立成育医療研究センター
職 名 室長
研 究 代 表 者 中林 一彦

下記のとおり平成27年度の共同研究成果を報告します。
記

(課題番号: 13001)

1. 共同研究課題名	子宮内環境と胎盤エピゲノム変化に関する研究			
2. 共同研究目的	妊婦の体重変化(子宮内環境)に着目し、ヒト胎盤のエピゲノム変化を明らかにすることを目的とする。			
3. 共同研究期間	平成27年 4 月 1 日 ~ 平成28年 3 月 31 日			
4. 共同研究組織				
氏 名	所属部局等	職名等	役 割 分 担	
(研究代表者) 中林 一彦	周産期病態研究部	室長	研究計画立案・実施全般	
(分担研究者) 秦 健一郎 田山 千春 富川 順子 河合 智子	周産期病態研究部 周産期病態研究部 周産期病態研究部 周産期病態研究部	部長 研究員 研究員 研究員	データ解析 データ解析 データ解析 データ解析	
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

疫学研究から導き出された”バーカーの仮説“および DOHaD 学説では、胎児期の栄養環境が悪いと、成人期の肥満、耐糖能異常、高血圧、心血管障害など生活習慣病に罹患するリスクが増大するという因果関係が強く示唆されている。その有力な分子病態として、子宮内環境ストレスが、DNAメチル化をはじめとするエピジェネティックな情報の変化をもたらし、出生後もそのエピジェネティックな変化が長期遺残し、生活習慣病の発症において重要な働きを成していると推測されている。実際に動物実験では胎児期環境に起因するエピゲノム変化と疾患発症の関与が示されている一方で、ヒトではこの説の分子機序はほとんど解明されていない。そこで本研究では、妊婦の体重変化(子宮内環境)に着目し、細かな臨床像・症状を関連させた解析を行った。

7. 共同研究の成果

胎盤エピジェネティクスに影響を与えるかもしれない子宮内環境因子として、母体の体重変化に注目したところ、新生児の出生体重に注目した場合には検出されなかったエピジェネティクス調節の特徴を認めた。つまり、エピジェネティック調節変化のアウトプットではなく、エピジェネティック調節を変化させうるインプットを明らかにした。本研究では、児の出生体重は正常であっても、妊娠期体重増加量が適正範囲より下方にも上方にも逸脱すればするほど、胎盤にランダムなメチル化異常が誘発されることを明らかにした。さらに、低出生体重児の胎盤では、正常出生体重児を分娩し適正な妊娠期体重増加をした胎盤に比べて、DNA メチル化異常を示す頻度が高いことを認め、それは母体の体重増加量とは無関係であることを認めた。本研究により、環境により左右されるエピジェネティックな情報の多様性(≒個体差)を明らかにすることができた。同時に、研究を進めるにあたり、DNA メチル化値の個体差を検出する解析手法を考案し論文報告を行った。さらに、この研究では追求しきれていない課題として、エピジェネティックな個体差の根底に含まれるジェネティックな素因の影響を考慮するため、解析系に用いたアレイのジェネティックな情報のアノテーションを行い、メソドロジーとして論文報告を行った。DNA メチル化を介してその発現が制御されていることが知られている、片親アレルのみから発現するインプリンティング遺伝子についても、新たな知見を得ることができた。これらの研究により、遺伝と環境の相互作用と、環境によるエピジェネティック調節の個体差を示すことによる遺伝と環境の差別化を、明らかにすることができたと考えている。

8. 共同研究成果の学会発表・研究論文発表状況

(本研究所の担当教員の氏名の記載, 又はこの共同研究に基づくとの記載のある論文等を記載して下さい。なお, 論文の場合は, 別刷りを1部提出してください。)

1. Morita S, Nakabayashi K, Kawai T, Hayashi K, Horii T, Kimura M, Kamei Y, Ogawa Y, Hata K, and Hatada I. Gene expression profiling of white adipose tissue reveals paternal transmission of proneness to obesity. *Sci Rep* in press [Paper #SREP-15-32087C]