

# 「環境エピジェネティクスと疾患」

日時：2021年10月16日（土） 午後2時から5時まで

環境エピゲノミクス研究会（EEG）主催 健康エピジェネティックネットワーク・環境エピジェネティクス研究所（LEEG）共催

1. はじめに （5分） 堀谷 幸治 （LEEG）
2. 環境要因曝露によるエピゲノム変異 (45分)  
牛島俊和 先生（国立がんセンター研究所）
3. エピジェネティクスからみた養育環境 ～発達障害疾患における DOHaD 説～ (45分)  
久保田健夫 先生（聖徳大学）
- 休憩（10分）
4. 環境ストレスによる精子エピゲノム変化を介した遺伝 （45分）  
吉田圭介・石井俊輔 先生（理化学研究所）
5. 総合討論・総括 （30分） 座長 澁谷 徹 （LEEG）

なおシンポジウムに参加ご希望の方は [epilabo@leeg.jp](mailto:epilabo@leeg.jp) までお名前・所属をお知らせください。

環境エピゲノミクス研究会(EEG)事務局 澁谷 徹・堀谷 幸治

## 講演要旨

### 1. 環境要因曝露によるエピゲノム変異

牛島俊和 (国立がん研究センター研究所 エピゲノム解析分野)

エピゲノムは同じゲノムをもつ細胞が、様々な組織の細胞に分化し、その状態を記憶するための装置である。DNA メチル化と、DNA が巻き付くヒストンのアセチル化・メチル化などがその実体である。各組織の細胞はそれぞれ固有のエピゲノムをもち、その細胞特有の遺伝子発現状態を維持している。同時に、エピゲノムは細胞環境の影響を受けて変化する。生理的には発生時に発生プログラムに従って整然と変化していく。加齢に伴い、DNA メチル化異常が徐々に蓄積することもよく知られる。これらに加え、特定の環境要因に曝露することでエピゲノムは攪乱される。我々は、ヘリコバクター感染者の胃粘膜には DNA メチル化異常が高度に蓄積していて、その蓄積量は胃癌リスクとよく相関することを証明してきた[Takeshima, npj Precis Oncol, 3:7, 2019; Yamashita, Clin Epigenet, 11:191, 2019]。その仕組みとして、DNA 脱メチル化酵素 TET の発現低下と DNA メチル基転移酵素 DNMTs の活性上昇が同時に誘発されることが重要であることも証明した[Takeshima, J. Clin Invest, 130:5370, 2020]。特に、DNMTs の活性上昇は nitric oxide (NO) によるもので、慢性炎症以外の環境要因曝露でも NO の産生増加はよく知られる。TET の補酵素としてビタミン C が必要なことも知られ、その欠乏も DNA メチル化異常につながるとされる。DNA メチル化異常に加えて、ヒストンアセチル化・メチル化の異常も発がんに重要と考えられ、特に細胞分裂時にも高精度に維持されると考えられている H3K27me3、H3K9me3 などの異常は疾患の原因となる可能性が高い。これらのエピゲノム異常は、環境要因曝露によるヒストンメチル化酵素やヒストン脱メチル化酵素の活性や発現の異常により誘発される可能性がある。ただ、これまでの研究の多くは bulk の細胞での遺伝子発現変化の解析で、変異原研究で行われるような稀な異常を高感度に検出することはほとんど行われていない。突然変異とエピゲノム変異の特性の違いを踏まえた上で、どのような検出戦略が有効なのか考えてみたい。

## 2. エピジェネティクスからみた養育環境～発達障害疾患における DOHaD 説～

久保田健夫 (聖徳大学)

DOHaD (ドーハッド) とは成人病の起源は胎児期に遡るといいう学説である。具体的には、「妊娠中の栄養摂取不良により低栄養にさらされた胎児は体質が変化し肥満・糖尿病に罹患しやすい体質を獲得する」との知見から提唱されたものである。

そしてこのような胎児期の体質変化が環境エピジェネティクス変化であること、具体的には「低栄養環境下における肝臓内の脂質代謝関連遺伝子のエピジェネティックな変化」であることが動物実験と戦時中の飢餓期に生まれた集団の解析から明らかにされた。

この事例を皮切りに「ヒトの遺伝子は生涯安定なものではなく、DNA の化学修飾変化によって遺伝子の働きが変わること」が次々に示され、その1つが「生後まもなくの虐待 (育児放棄) が子どもの脳の遺伝子にエピジェネティック変化をもたらし、遺伝子機能の変化が生涯にわたる行動異常を生じさせる」という「三つ子の魂百まで」の諺の生物学的理解である。

以上を踏まえ、本講演では、現代社会における後天性発達障害児の増加についてエピジェネティクスの切り口から考察し、そのような子どもたちに対する良き手立てや方策をエピジェネティクスの可逆性に基づいて、医療・保育・教育の立場から論ずる。

### 3. 環境ストレスによる精子エピゲノム変化を介した遺伝

吉田圭介・石井俊輔（理化学研究所）

昨今の疫学的・実験的データから、親の受けた環境ストレスの影響が世代を超えて、次世代の表現型に影響することが示されている。例えば、遺伝的背景の一致した雄マウスを低タンパク質飼料で飼育した後に交配すると、次世代マウス個体では肝臓におけるコレステロール代謝系が変化する。この現象は、DNA 配列変化を伴わない遺伝形式が存在することを示しており、環境ストレスによって精子に含まれる何らかのエピゲノム要素が変化し、それが子孫へと継承されたためと考えられる。こうした、親の環境要因に起因する次世代の表現型変化の分子メカニズムの解明は、進化学だけでなく、子供の疾患発症のリスク評価においても重要だと考えられる。本講演では、次世代の表現型に影響を与えうる精子エピゲノム要素と分子モデルについて解説すると共に、我々が最近見出した、ストレス応答性の転写因子 ATF7 によって制御される父親ストレスの遺伝メカニズムについて紹介する。