

令和 6 年 5 月 31 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K16916

研究課題名（和文）エピゲノム記憶に着眼した早産児における表現型予測法の開発

研究課題名（英文）Development of a prediction model for the phenotype of preterm infants based on epigenetic memory.

研究代表者

鹿嶋 晃平（Kashima, Kohei）

東京大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：10869077

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：早産児におけるエピジェネティックメモリー候補について、エピゲノムデータと蛋白データを更に集積し、胎児期のエピジェネティック変化による中長期的な遺伝子発現・表現型への関連を明らかにするのが、本来の目的だったが、コロナ禍の影響もあり、できる範囲での目標設定の変更を余儀なくされた。臍帯血・生後末梢血を用いたエピジェネティックメモリー候補についての論文公表を行い、炎症とエピゲノム変化の関連などについても明らかにしてきたが、これらに関しては現在論文2本を執筆中の段階である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我が国の低出生体重児の出生率は10%に上り先進国の中でも一位である。新生児医療の進歩により低出生体重児の救命率が飛躍的に向上しているが、一方でこれらのハイリスク児は成人期に生活習慣病、骨粗鬆症、精神疾患をはじめとする慢性疾患に罹患しやすく、周産期の悪環境曝露により疾病体質が形成されるのではないかと言われている(DOHaD: Developmental Origin of Health and Diseases)。DOHaDの中で重要と想定されているのが、DNAメチル化などエピジェネティクスである。年々、早産児の長期フォローの重要性は高まっており、本成果は早産児の健康計画助成案に貢献すると考える。

研究成果の概要（英文）：The objective of this study was to elucidate whether fetal epigenetic alteration predict the baby's traits among preterm infants by analyzing the association between fetal epigenetic alterations, gene expressions, and the baby's chronic traits. The coronavirus pandemic restricted the course of this study, and subsequently I was obliged to modify the goal. I published the results of "Identification of epigenetic memory candidates associated with gestational age at birth through analysis of methylome and transcriptional data". In addition, I found the epigenetic alterations associated with inflammation of placenta, by collaborating with co-researchers. Now, I am preparing for submission of the results.

研究分野：新生児医学，小児科学，DNAメチル化

キーワード：DNAメチル化 早産児 エピゲノム記憶 炎症

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

我が国の低出生体重児の出生率は10%に上り先進国の中でも一位である。低出生体重児の2大病因は早産と Small for Gestational Age (SGA) であるが、いずれも胎児期や生後早期に酸素や栄養の供給が攪乱された状態にある。新生児医療の進歩により低出生体重児の救命率が飛躍的に向上しているが、一方でこれらのハイリスク児は成人期に生活習慣病、骨粗鬆症、精神疾患をはじめとする慢性疾患に罹患しやすく、周産期の悪環境曝露により疾病体質が形成されるのではないかとされている(DOHaD: Developmental Origin of Health and Diseases)。DOHaDの中で重要と想定されているのが、DNAメチル化などエピジェネティックなメカニズムであるが、代表的標的分子は十分に解明されていない。

代表者は研究開始までに低出生体重児の臍帯血単核球および生後児血末梢血単核球を用いて、早産とSGAがもたらすDNAメチル化および遺伝子発現への影響を、マイクロアレイを用いて網羅的に解析・検討してきた。SGAとDNAメチル化との関連も確認したが、特に早産(在胎週数)がDNAメチル化・遺伝子発現と広範囲に関連していること、在胎週数関連DNAメチル化の中でDNAメチル化が維持されるエピジェネティックメモリー候補CpGサイトが多数あることを確認しており、これらのCpGサイトの特徴として抑制性ポリコーム結合もしくはH3K27me3がエピジェネティックメモリーに関与している可能性が高いことを明らかにした。

一方で、早産児には慢性肺疾患・未熟児網膜症・相対的副腎不全・未熟児骨減少症など特有の合併症があり、長期予後にも影響を与えるものだが、胎児期の炎症や栄養状態により左右されると考えられている。出生時のDNAメチル化状態はまさに胎児期の状態を反映しうるものであり、上述のエピジェネティックメモリー-CpG関連や抑制性ポリコーム結合関連の遺伝子のメチル化状態が出生後どのように遺伝子発現や表現型に影響を与えるのかは未解明であり、今後解明していくべき重要な学術的「問い」である。

2. 研究の目的

本研究の目的は、早産児における胎児期のエピジェネティック変化による中長期的な遺伝子発現・表現型への影響について検証することである。

3. 研究の方法

東大病院で出生する正常産児・早産児の臍帯および臍帯血・生後末梢血を収集し、DNAメチル化解析、RNA-seq、蛋白解析を行い、早産児を中心に出生時エピゲノム状態と生後の遺伝子発現(RNA、蛋白)および表現型との関連を明らかにすることを当初目標としていたが、コロナ禍の影響もあり、方法の修正を余儀なくされ、主にDNAメチル化解析によるデータ出力と臨床情報との検討に留まった。

4. 研究成果

臍帯血・生後末梢血を用いたエピジェネティックメモリー候補についての論文公表(Kashima et al. Sci Rep 2021; 図1~5)を行い、炎症とエピゲノム変化の関連などについても明らかにしてきたが、これらに関しては現在論文2本を執筆中の段階である。

研究期間全体としては、研究成果を教育講演を含めて招待講演を計5回行い、また自身が世話人として研究会(第7回臨床DOHaDセミナー)を開催し、研究室外との意見交換を行い、また早産に関連した論文11本の公表に共著者として関わることができ、本研究の今後の発展に大きな意義を持つ4年間だった。

図1: 在胎週数および出生体重SDスコアについてのエピゲノムワイド関連解析(Kashima et al. Sci Rep 2021 より改変引用)

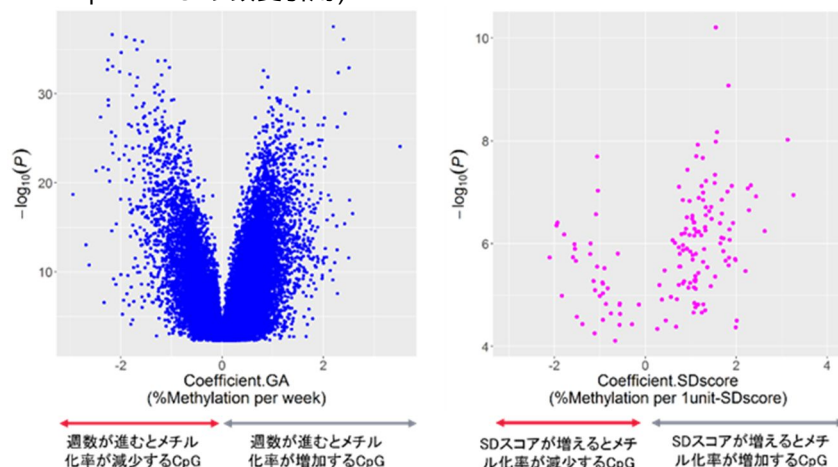


図2: 生後に在胎週数関連 DNA メチル化変化が持続する CpG サイトの候補絞り込み(Kashima et al. Sci Rep 2021 より改変引用)

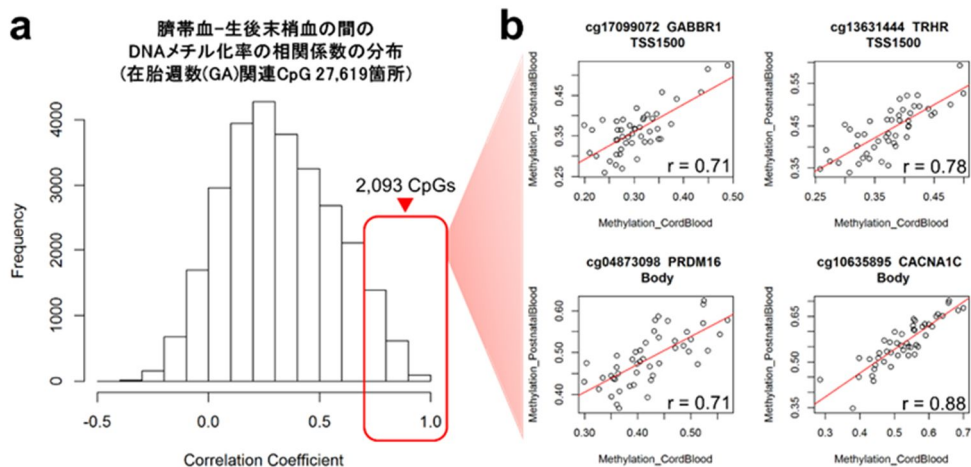


図3: H3K23me27 関連のヒストン修飾(抑制性ポリコム結合(Repressed Polycomb: ReprPC)と Bivalent Promoter (PromBiv))と維持メチル化との関係(Kashima et al. Sci Rep 2021 より改変引用)

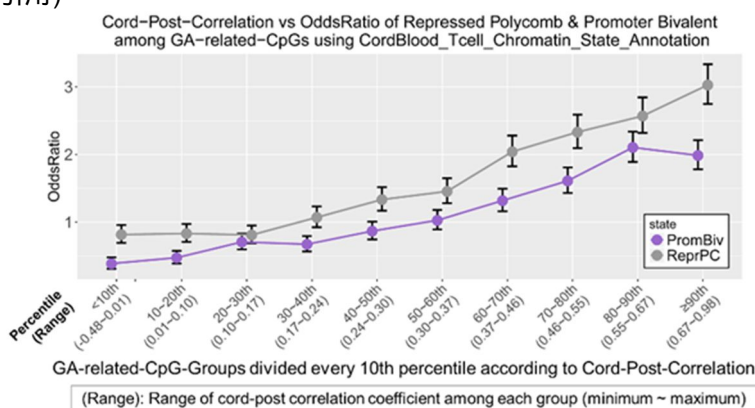
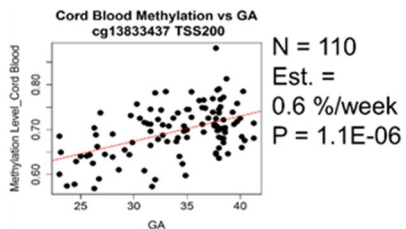


図4: UCN 遺伝子のクロマチン修飾状態(Kashima et al. Sci Rep 2021 より改変引用)

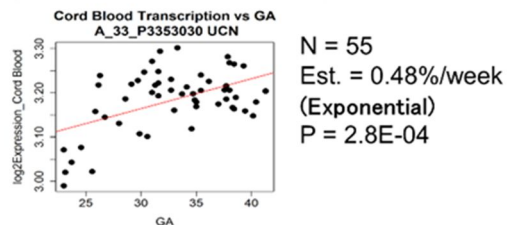


図 5: UCN 内の CpG サイトにおける在胎週数と DNA メチル化、遺伝子発現の関係 (Kashima et al. Sci Rep 2021 より改変引用)

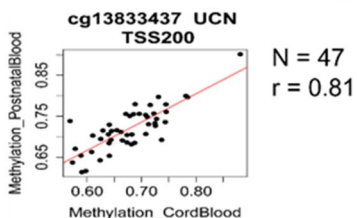
GA vs Cord Blood Methylation



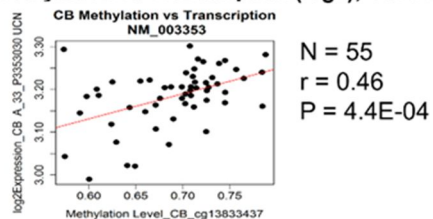
GA vs Cord Blood Transcription (log2)



Correlation between CB & PB methylation



Methylation vs Transcription (log2); Cord Blood



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 6件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Sekiguchi Mariko, Mukai Takeo, Shitara Yoshihiko, Kashima Kohei, Seyama Takahiro, Kumasawa Keiichi, Takahashi Naoto	4. 巻 11
2. 論文標題 Case report: A case of fetal umbilical vein varix presenting disseminated intravascular coagulation, polycythemia, and neonatal hepatitis in an extremely low birth weight infant	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Pediatrics	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fped.2023.1154820	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 鹿嶋晃平	4. 巻 52
2. 論文標題 【Late preterm・Early termを展望する】在胎週数とDNAメチル化変化	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 周産期医学	6. 最初と最後の頁 464 - 467
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 鹿嶋晃平, 河合智子	4. 巻 12
2. 論文標題 【環境の影響とその遺伝・DOHaD】ヒト周産期異常症例で実際に観察される環境依存のエピゲノム変化とその遺残	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 遺伝子医学	6. 最初と最後の頁 20 - 24
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yoshihiko Shitara, Satsuki Kakiuchi, Takeo Mukai, Kohei Kashima, Motohiro Kato, Naoto Takahashi	4. 巻 9
2. 論文標題 Treatment of Extremely Preterm Infants With Birthweight Below 300 g: Case Series	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Pediatrics	6. 最初と最後の頁 758683
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fped.2021.758683.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hitomi Masuda, Ryo Inuzuka, Masatake Toshimitsu, Kohei Kashima, Hikoro Matsui	4. 巻 64
2. 論文標題 Perinatal management of fetal congenital heart disease in the era of COVID-19	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pediatrics international	6. 最初と最後の頁 e14932
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ped.14932.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 足立夏帆, 入佐千晴, 鹿嶋晃平, 垣内五月, 西村力, 高見尚平, 渡辺美穂, 高橋尚人	4. 巻 57
2. 論文標題 Beckwith-Wiedemann症候群の超早産児で多発乳児肝血管腫を合併した1例	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本周産期・新生児医学会雑誌	6. 最初と最後の頁 371
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.34456/jjspnm.57.2_371	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kohei Kashima, Tomoko Kawai, et al.	4. 巻 11
2. 論文標題 Identification of epigenetic memory candidates associated with gestational age at birth through analysis of methylome and transcriptional data	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 3381
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-83016-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kimoto Goh, Kakiuchi Satsuki, Tanaka Hiroyuki, Shitara Yoshihiko, Kashima Kohei, Kato Motohiro, Takahashi Naoto	4. 巻 65
2. 論文標題 Mucopolysaccharidosis II with neonatal respiratory distress syndrome and bronchopulmonary dysplasia	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Pediatrics International	6. 最初と最後の頁 149-154
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ped.15642	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kitaoka Hiroki, Shitara Yoshihiko, Kashima Kohei, Ochiai Shingo, Chikai Hayato, Watanabe Keiko, Ida Hiroto, Kumagai Tadayuki, Takahashi Naoto	4. 巻 69
2. 論文標題 Risk factors for anemia of prematurity among 30-35-week preterm infants	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 FUKUSHIMA JOURNAL OF MEDICAL SCIENCE	6. 最初と最後の頁 115 ~ 123
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5387/fms.2022-21	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kitaoka Hiroki, Konishi Takaaki, Shitara Yoshihiko, Ito Atsushi, Kashima Kohei, Fujita Asahi, Matsui Hiroki, Kato Motohiro, Takahashi Naoto, Yasunaga Hideo	4. 巻 120
2. 論文標題 Effects of Milrinone on Neonates after Patent Ductus Arteriosus Ligation: A Retrospective Nationwide Database Study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Neonatology	6. 最初と最後の頁 751 ~ 759
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000533958	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Mukai Takeo, Ito Atsushi, Shitara Yoshihiko, Kashima Kohei, Kobayashi Mika, Shiraga Kazuhiro, Takazawa Shinya, Takahashi Naoto	4. 巻 12
2. 論文標題 The importance of designing a protector for a preterm and low birth weight infant with ectopia cordis	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Clinical Case Reports	6. 最初と最後の頁 e8403
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ccr3.8403	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kitaoka Hiroki, Konishi Takaaki, Shitara Yoshihiko, Ito Atsushi, Kashima Kohei, Hashimoto Yohei, Matsui Hiroki, Kato Motohiro, Takahashi Naoto, Yasunaga Hideo	4. 巻 65
2. 論文標題 Treatments and outcomes of neonatal disseminated intravascular coagulation with and without neonatal asphyxia: A retrospective study using nationwide data in Japan	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Pediatrics & Neonatology	6. 最初と最後の頁 117 ~ 122
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pedneo.2023.07.003	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 5件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 鹿嶋晃平
2. 発表標題 新生児医療とエピジェネティクス-早産児・低出生体重児におけるエピゲノム異常とその長期遺残-
3. 学会等名 第58回日本周産期・新生児医学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 木本 豪, 垣内 五月, 衣斐 恭介, 久世 崇史, 片山 有里子, 杉本 美紀, 向井 丈雄, 設楽 佳彦, 伊藤 淳, 井上 毅信, 鹿嶋 晃平, 高橋 尚人
2. 発表標題 出生直後から遷延する呼吸障害を呈したムコ多糖症II型の1例
3. 学会等名 第58回日本周産期・新生児医学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 杉本 美紀, 伊藤 淳, 井上 毅信, 衣斐 恭介, 片山 有里子, 木本 豪, 久世 嵩史, 小林 真美, 設楽 佳彦, 廣畑 晃司, 松岡 貴子, 向井 丈雄, 鹿嶋 晃平, 高橋 尚人
2. 発表標題 新生児期に腸捻転を発症しNICU退院後に歌舞伎症候群と診断した2例
3. 学会等名 第58回日本周産期・新生児医学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鹿嶋晃平
2. 発表標題 早産児・低出生体重児における 血液検体での網羅的DNAメチル化・遺伝子発現解析を用いた エピジェネティック変化の探索
3. 学会等名 第20回新生児栄養フォーラム（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鹿嶋晃平
2. 発表標題 早産児に観察されるエピゲノム異常とその長期遺残
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第66回大会・第28回日本遺伝子診療学会大会 合同開催（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kohei Kashima
2. 発表標題 Epigenetic memory candidates associated with gestational age - a Japanese preterm infants' study
3. 学会等名 The 16th Congress of Asian Society for Pediatric Research (ASPR)（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kohei Kashima
2. 発表標題 Epigenetic memory among preterm infants
3. 学会等名 The 22nd Congress of the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------