

令和 5 年 6 月 26 日現在

機関番号：82612

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K11735

研究課題名（和文）出生体重とは独立した子宮内栄養環境の胎児の健康への影響の解明

研究課題名（英文）The effects of in-uterine environment on infant health other than birth weight

研究代表者

河合 智子（Kawai, Tomoko）

国立研究開発法人国立成育医療研究センター・周産期病態研究部・室長

研究者番号：40423404

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、周産期の母親の栄養状態が児の将来の疾病発症に關与する可能性をエピゲノムの観点から解明することを目的とした。エピジェネティクスは環境の影響を細胞内で記憶する機構として注目されている。中でもDNAメチル化は、細胞分裂時に娘細胞に受けつがれる化学修飾であり、記憶に關わる分子機構として注目されている。我々は、妊娠前の母親の要因と關連するDNAメチル化変化を日本人約300名の臍帯血から検出した。この変化は他の研究グループでも報告されており、児の将来の糖代謝への影響の關与が示唆されている。

研究成果の学術的意義や社会的意義
本研究成果から、次世代の健康に影響を及ぼす可能性のある周産期の因子を同定し、次世代の疾病発症予防に繋げられることが期待される。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study was to elucidate the possibility that maternal nutritional status during the perinatal period may play a role in the future development of disease in the child from an epigenomic perspective. Epigenetics has attracted attention as a mechanism for intracellular memory of environmental influences. Among them, DNA methylation, a chemical modification of nucleic acid that is passed on to daughter cells during cell division, has attracted attention as a molecular mechanism involved in memory. We detected DNA methylation changes associated with maternal factors prior to pregnancy in cord blood from approximately 300 Japanese subjects. This change has been also reported by other research groups, suggesting involvement of effects on the child's future glucose metabolism.

研究分野：栄養学 分子生物学

キーワード：周産期環境 栄養 DNAメチル化 臍帯血

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

低出生体重児に成人期の二型糖尿病発症率が高いこと、妊娠糖尿病の母から出生した児に成人期の心疾患発症リスクが高いこと、など新生児周産期環境と成人期の疾患発症リスクに関連があることが疫学的に認められている。ガンビアの妊婦を対象とした研究より、ガンビアの雨季と乾季では、葉酸-メチオニン代謝系 (One carbon metabolism) に関与する代謝物の血中濃度が異なることが観察された。さらに、妊娠時期が雨季か乾季かにより乳児の nc886 の DNA メチル化に差が認められた。特に受精の時期の母親の Low vitamin B2(riboflavin) とメチオニンは出生した児の nc886 の非メチル化と有意に関連していた。DNA メチル化は、細胞分裂時に娘細胞に受けつがれる化学修飾であり、記憶に関わる分子機構として注目されている。nc886 の出生時の DNA メチル化状態は幼児期の BMI と関連していたことも報告されている。

2. 研究の目的

上記の背景より本研究では、周産期の母親の栄養状態が児の将来の疾患発症に関与する可能性をエピゲノムの観点から解明することを目的とし、なかでも出生時の nc886 の DNA メチル化に関連する周産期環境を同定することを目的とした。

3. 研究の方法

2010 年から 2013 年の間に国立成育医療研究センターの成育母子コホートにリクルートされ登録された 445 組の母子を対象に、周産期の環境に関する臨床情報、臍帯血を収集した。臍帯血より DNA を抽出し、nc886 の DNA メチル化値をターゲットバイサルファイトシーケンス法により測定した。nc886 の DNA メチル化状態と周産期の環境因子について関連解析を行った。母親の妊娠成立時年齢との関連、および児の BMI との関連をウィルコクソン順位和検定によって有意差検定を行った。

4. 研究成果

対象者のうち、情報と検体が揃っていた 268 名の解析を行った。成育母子コホート検体の新生児の nc886 DNA メチル化値は、図 1 に示すように約 50% のメチル化値を示すメチル化タイプの対象者とほとんどメチル化されていない非メチル化タイプの対象者が約 7 : 3 の割合で存在することを確かめた。

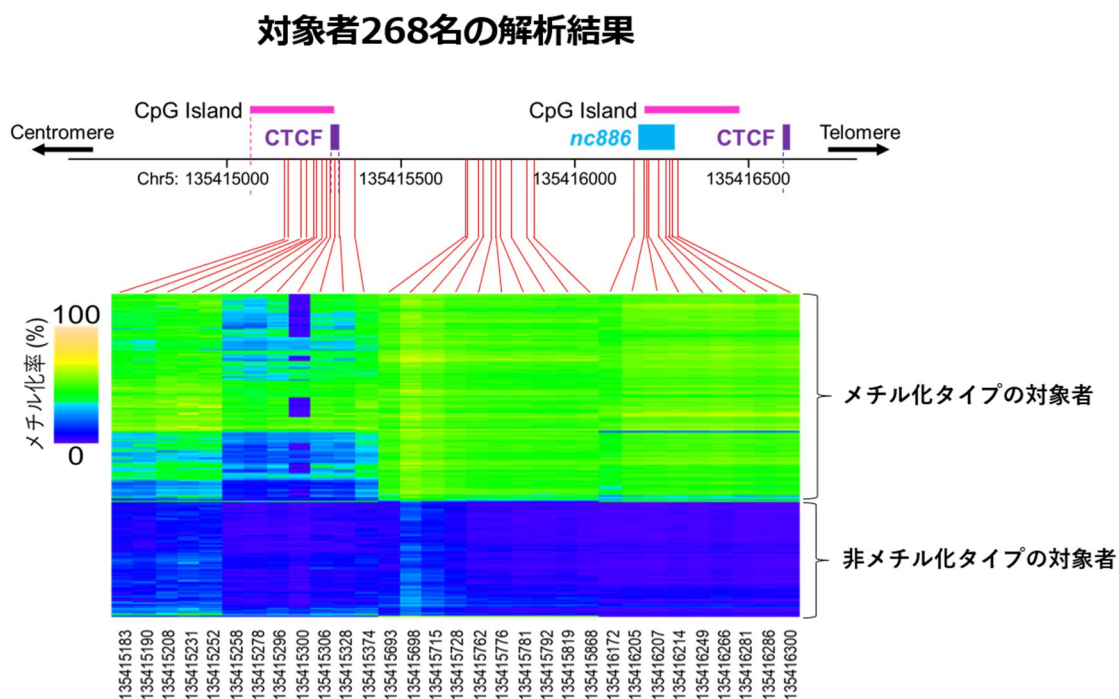


図 1

本研究期間中に、nc886 の DNA メチル化は卵子の時点で決定していることが他の研究グループにより示唆された。そこで、我々のコホート研究の母親の妊娠時の年齢と体格 (BMI) と新生児の

nc886 の DNA メチル化値との関連の有無を解析した。さらに、新生児の nc886DNA メチル化値と幼児期の体格の関連の有無を解析した。その結果、母親の妊娠成立時の年齢と新生児の nc886 の DNA メチル化値に有意な関連が認められた。一方、母親の妊娠成立時の体格との関連は認められなかった。新生児の nc886 の DNA メチル化値と幼児期の体格にも関連は認められなかった。

新生児の nc886 の DNA メチル化値と母親の妊娠成立時の年齢との有意な関連は、他の研究グループでも認められた。さらに、妊娠前の母親のアルコール摂取と関連していたことも他の研究グループでは認められている。nc886 の DNA メチル化値と児あるいは本人のフェノタイプとの関連として、若年期のコレステロールレベルと血糖値、GLP1 投与に対する糖代謝の応答と有意に関連している報告もなされている。

今後はさらに、nc886 の DNA メチル化と nc886 の発現量調節、nc886 の機能解析などを行い、妊娠前の環境と関連した nc886 の DNA メチル化が児に及ぼす影響の機序を明らかにする必要がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Kasuga Y, Kawai T, Miyakoshi K, Hori A, Tamagawa M, Hasegawa K, Ikenoue S, Ochiai D, Saisho Y, Hida M, Tanaka M, Hata K	4. 巻 10
2. 論文標題 DNA methylation analysis of cord blood samples in neonates born to gestational diabetes mothers diagnosed before 24 gestational weeks.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMJ Open Diabetes Res Care.	6. 最初と最後の頁 e002539
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1136/bmjdr-2021-002539.	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 Kasuga Y, Kawai T, Miyakoshi K, Saisho Y, Tamagawa M, Hasegawa K, Ikenoue S, Ochiai D, Hida M, Tanaka M and Hata K.	4. 巻 12
2. 論文標題 Epigenetic changes in neonates born to mothers with gestational diabetes mellitus may be associated with neonatal hypoglycaemia.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Endocrinology	6. 最初と最後の頁 690648
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fendo.2021.690648	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 Kashima Kohei, Kawai Tomoko, 共同筆頭著者、他22名	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 3381-3381
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 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Tomoko Kawai, Tomoka Kato, Kohei Kashima, Yoshifumi Kasuga, Kei Miyakoshi, Reiko Horikawa, Kenichiro Hata
2. 発表標題 Identification of epigenetic changes at birth in human that perinatal environment factors associate
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 河合 智子、鹿嶋 晃平、春日 義史、加藤 友花、秦 健一郎
2. 発表標題 周産期環境が俊約型体質獲得に及ぼす影響の機構解明
3. 学会等名 第10回日本DOHaD学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 加藤 友花、河合 智子、堀 あすか、鹿嶋 晃平、春日 義史、堀川 玲子、秦 健一郎
2. 発表標題 出生児に観察されるエピジェネティック多型およびその確立に関連する胎児期環境因子の同定
3. 学会等名 第10回日本DOHaD学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 河合 智子、鹿嶋 晃平、春日 義史、宮越 敬、田中 守、高橋 尚人、秦 健一郎
2. 発表標題 妊娠前の母親のBMIが児のエピゲノムに遺残する可能性の検討
3. 学会等名 第8回日本DOHaD学会学術集会
4. 発表年 2019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
---------	---------