

小児科診療 UP-to-DATE

2015年4月22日放送

エピジェネティクスと子どもの健康

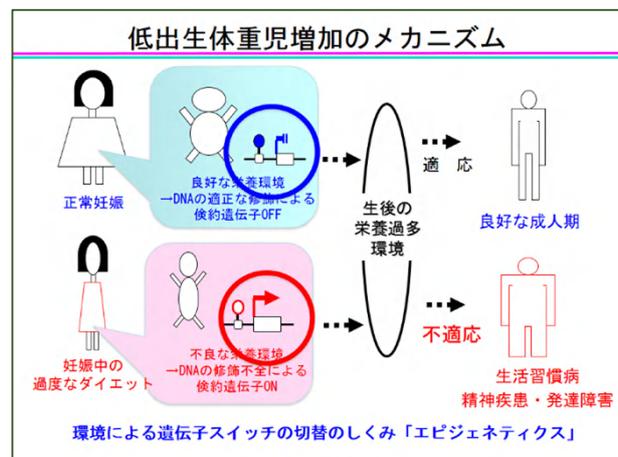
山梨大学大学院 環境遺伝医学
教授 久保田 健夫

初めに子ども達を取り巻く2つの社会現象についてご紹介したいと思います。1つは、今日わが国では、小さく生まれる赤ちゃんが増えていること、そして軽度の発達障害を持つお子さん達が増えているということがあります。これら2つに、今日お話ししますエピジェネティクスという遺伝子のしくみが関わっていることが判ってきました。

この20~30年の間、日本では2,500g未満の低出生体重児が増えてきていることが判ってきました。何故増えてきたかという、いろいろな意見がありますが、“妊婦さん達が食事を十分に食べていない”、この背景には若い女性にみられる痩せ願望というのがあるようですが、十分に栄養を摂っていないということが理由として挙げられています。そうすると、赤ちゃんはお腹の中で低栄養にさらされるわけです。

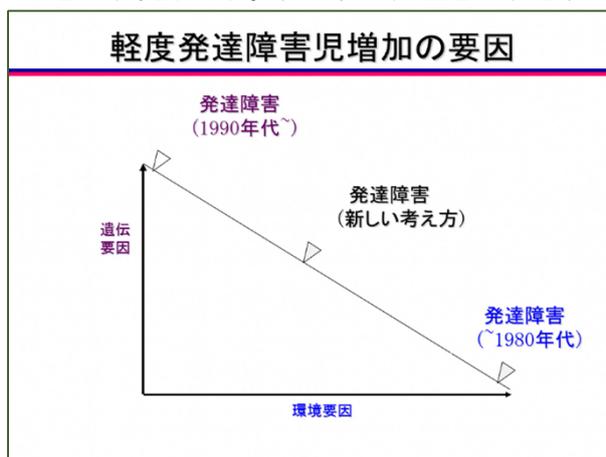
その低栄養にさらされたことが直ちに赤ちゃんの健康状態を悪化させるわけではありませんが、その赤ちゃんは栄養の貧しい環境で耐えられるように自ら体質を変えようとするしくみがあります。ここに、今日お話しするエピジェネティクスと呼ばれる遺伝子のしくみがあるわけです。

そのような形で、栄養が貧しい環境に耐えられるような体質になった赤ちゃんは、生まれた後、今の日本では十分な栄養を親から与えられるわけです。コンビニエンスストアのお弁当など十分すぎるほどの栄養があり、そういった生まれた後の栄養過多の環境で育つと、肥満や糖尿病といった生活習慣病になっていくということが

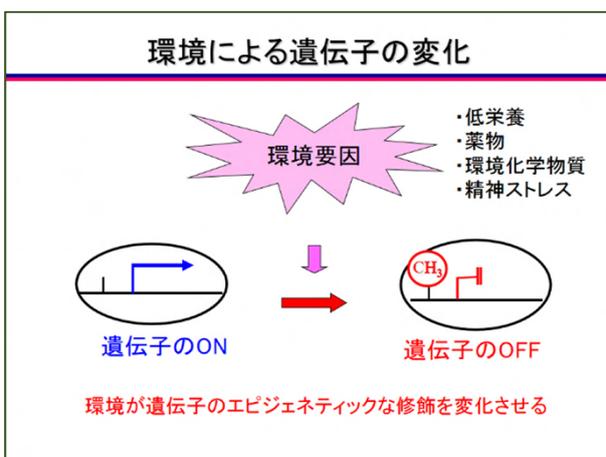


予測されます。こういった予測は、貧しい時期、戦時中に妊娠した妊婦さんの赤ちゃんが、大人になった時に生活習慣病の発症率が高かったという外国のデータなどが裏付けています。このような、お腹の中の栄養環境によって遺伝子の状態が変わるしくみ、遺伝子のスイッチが切り替わるしくみをエピジェネティクスと呼んでいます。

同様のしくみは、実は発達障害のお子さんにも関係していることが判ってきました。この場合の発達障害は、重いお子さんではなく、コミュニケーションが取れないといった自閉症に代表されるような軽度の発達障害のお子さんが増えているという現象です。以前、自閉症というと親の子育ての仕方、いわゆる環境要因が理由だということで説明されていましたが、最近では遺伝子の研究が進み、遺伝子の異常、遺伝的な原因と言われてきました。しかしながら、ここにきて遺伝子と環境の両方、持って生まれた体質と生まれた後の環境の両方が発達障害に関わっていると考えられるようになり、生後環境の最近の社会変化がこれを増加させているのではないかという考え方も出てきました。



このような、様々な環境、栄養や養育環境の他、薬や環境化学物質、生まれた後の精神ストレスなどで遺伝子のスイッチが、例えば正常な ON の状態から異常な OFF の状態に切り替わってしまう、環境が遺伝子のスイッチ、エピジェネティックな修飾を変化させてしまうしくみが判ってきたわけです。すなわち、エピジェネティクスとは遺伝子の DNA 上に施される化学修飾、メチル基 (-CH₃) が DNA に結合する化学修飾が施されることをもってエピジェネティックの修飾と呼んでいます。



例えば動物実験ですが、生後1週間、親に可愛がってもらった赤ちゃんのラットの場合は脳の中の遺伝子は良好に発現しますが、親に引き離されてしまうと、その遺伝子の働きは低下してしまいます。その理由として、今お話しした DNA のエピジェネティックな修飾が施されるというしくみがあることが判りました。これにより、精神ストレスに耐えうるホルモンを出す遺伝子の働きが鈍り、その結果、赤ちゃんのラットはその後、行動障害・発達障害を呈するという研究が報告されました。その行動障害は一生つきまとうということで、日本のことわざでいう「三つ子の魂百

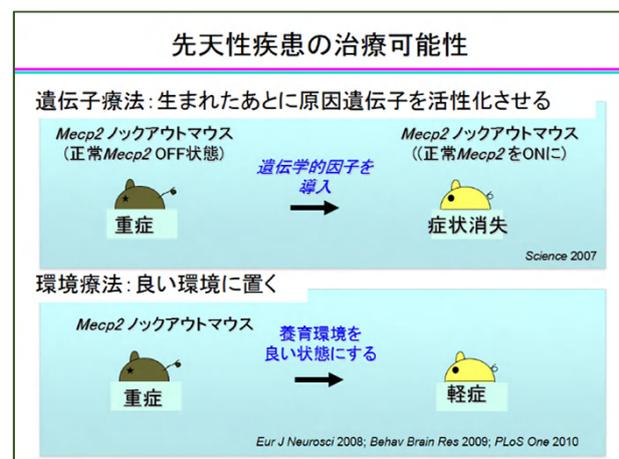
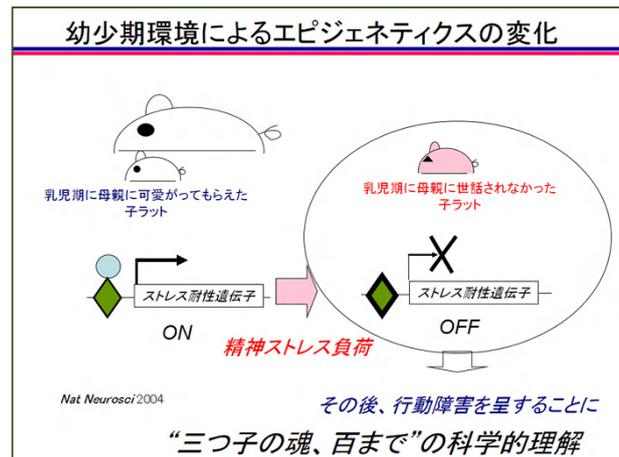
まで」の科学的理解と言えるかも知れません。

しかしながら、このエピジェネティクスは環境によって悪化するだけではなく、この修飾を再び外してあげれば元に戻って健康な状態を回復するという期待も込められています。これがいわゆる遺伝子そのものの異常で起こってくる様々な子ども達の病気が中々治療が難しいのに対して、その上辺の修飾のありなしというしくみ、エピジェネティクスは可逆性があります。

例えば、エピジェネティクスの遺伝子の調節に関わる *Mecp2* というたんぱく質に異常のある自閉症の病気、レット症候群があります。この病気を模したモデルマウスが遺伝学的な研究で作られ“*Mecp2* ノックアウトマウス”と呼んでいます。患者さん同様に精神神経症状を呈します。このマウスに、正常な遺伝子を別に OFF の状態で入れ込んでおきます。そのままですと神経症状が出てきますが、その症状が出た後に薬を飲ませることで、この遺伝子を ON にすることがモデルマウスではできます。そして、その働きを元に戻してあげると、間に合って症状が消失することが判りました。このような薬は、ヒトの患者さんに対しては開発途上ですが、開発された暁には少なくともこのようなエピジェネティックな発達障害の病気は生まれた後に治療しても間に合って症状を消失させることができるということで、この病気のお子さんを持つ親御さんを大変喜ばせた科学的なニュースでした。

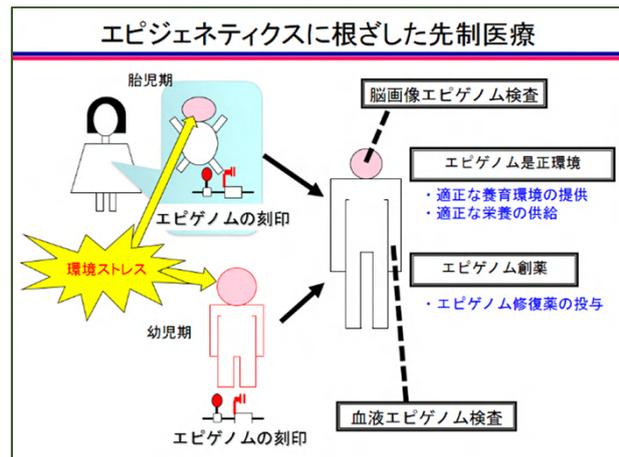
このような遺伝子を元に戻すという難しいしくみを使わなくても、このマウスを良い環境で育てるだけで、具体的にはこのマウスが遊びやすい脳を刺激するようなおもちゃを沢山配置したような所で飼育すると神経症状が軽くなったという報告も多数出てきています。従いまして、このようなエピジェネティックな異常を持ったお子さんも、良い環境で育てることで回復することを期待できると言えるわけです。

最後にこのようなエピジェネティクスに根ざした新しい医療についてお話したいと思います。今までお話してきましたように、胎児期あるいは生まれて間もなくの幼い時期に様々な環境ストレスにさらされた場合、その影響は DNA 上に化学修飾という形で施されます。このような遺伝子全体のゲノム上に施された修飾パターンをエピゲノムという言い方をしていますが、このエピゲノムをいち早く診断し、それを見出して適正なアドバイスを医療者・医者が行っていくというこ



と、あるいは、この可逆性に根ざした薬の開発、現在経済産業省と取り組んでいるところですが、そういった薬を使っていくということで、早期診断・早期治療を行っていく考え方が先制医療です。ある先生のお話ですと、発達障害の治療に要する年数は診断された年数の倍かかるということがあります。1歳で発達障害と判れば治療は2年で、3歳では6年、5歳なら10年、10歳なら20年かかるということで、早期発見・早期介入治療の必要性が言われているわけです。

子どもの病気、特に先天異常あるいは発達障害といいますと、なかなか治療法がないという親御さんたちも多いかと思います。しかしながら、遺伝学の進歩によって治療可能である、元に戻すことができる先天的な病気があることも次々とわかってきています。我々託された使命は、DNA上の修飾、エピジェネティクスにより客観的に早期診断できる方策の実現を目指して研究を進め、こういったお子さんを見出し適正な治療をしていくことと考えています。このような情報に根ざした先制医療を実現したいと思っています。



「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>