

他科の先生に
知って欲しい

豆知識・・・小児科編⑪

エピジェネティクス

岡山愛育クリニック小児科 横山裕司



もう20年程前、岡山大学医学部小児科での私の臨床・研究のテーマの一つにPrader-Willi症候群やBeckwith-Wiedemann症候群に代表されるインプリンティング病というものがありました。最近急速に研究の進んだエピジェネティクスという機構が関与する疾患です。エピジェネティクスとは、遺伝子の欠失や塩基配列の異常ではなく、メチル化やヒストンの修飾等による遺伝子の発現に異常がある、父由来と母由来の遺伝子が異なる発現レベルを示す、といった特徴を持ちます。簡単に言うと、遺伝子の配列は変わらないのに、その発現が変わるということです。

有名なものとしては、DOHaD (Developmental Origins of Health and Disease) があります。胎児期・生後早期の環境が、将来の健康・疾病へのかかりやすさを決定する、という概念です。戦時下のオランダで妊娠中に飢餓を経験した妊婦から生まれた児の追跡調査や低出生体重児が、成人して高血圧、虚血性心疾患、糖尿病といった生活習慣病に罹患しやすいという疫学的調査が基になっています。つまり、低栄養にさらされた胎児は、糖や脂質の代謝遺伝子の発現を変えて、その環境に耐えます。生後、この子たちが栄養過多の環境で育てられると生活習慣病を発症しやすい、というわけです。これだけではなく、最新の知見では、父親の低たんぱく食が精子を通じて子供のコレステロール代謝に影響する、ということがマウスで証明されています。我が子の将来の生活習慣病を予防するためには、両親の食事をしっかり見直すということが重要です。

同様の働きが、発達障害やPTSD等のストレス関連精神疾患にも関与していることもわかってきました。栄養や養育環境、薬剤、各種ストレス等の影響により、ストレス耐性に関する遺伝子等の発現が変化し、その結果いろいろな疾患をきたす、というものです。ラットの実験では、生後早期に親から引き離されるといった精神的ストレスを受けた子ラットの脳内で遺伝子のメチル化が起こり、その後、行動異常・発達障害をきたした、ということです。

虐待で亡くなった児の剖検脳でのDNAメチル化の検討では、虐待ではない内因性急死例との比較で、海馬の神経細胞のグルココルチコイド受容体遺伝子のメチル化が亢進していることが報告されました。つまり、虐待を受けた子は、ストレス状況下の恒常性維持に重要な視床下部・下垂体・副腎システムがうまく機能せず、脳発達に悪影響を与えることを示唆しています。また、虐待などの不適切な養育を受けた子供は愛情ホルモンともよばれるオキシトシンの受容体遺伝子の一部が、同年代の子と比較して強くメチル化されており、これが人との愛着形成に重要な左前頭葉眼窩皮質の容積低下と関係していることも報告されています。つまり、虐待などの不適切な養育を受けた子供は、対人関係の形成に重要なオキシトシンがうまく機能せず、その結果、脳の器質的な変化を惹起し、親密な対人関係を形成することが困難となる、ということが示唆されたのです。

少し取っつきにくい感のあるエピジェネティクスという概念ですが、ここに記載したように、身近な病気や社会現象、我々が何となく感じ取っている事象を科学的に証明してくれています。また、遺伝子の発現は修復可能なのです。これを利用した新しい発達障害児の治療薬の開発も行われています。虐待は予防するのが一番ですが、早期に発見し、良好な養育環境を整えてあげることができれば、遺伝子の発現が改善し良好な対人関係を築くことの手助けになります。いろいろな情報を詰め込んだ少し小難しい文章ですが、日常診療の中で、新しい視点から身近な疾患や社会現象をみる手助けになれば幸いです。