

【第128回生涯教育講座】

胎児科学をめざして (その2),
出雲から展開した研究

おお	たに	ひろき	う	だ	がわ	じゅん
大	谷	浩 ¹⁾	宇	田	川	潤 ²⁾
はっ	た	とし	ひさ			
八	田	稔	久 ³⁾			

キーワード：胎児，脳，DOHaD，ストレス，LIF

はじめに

本講座（第120回，2018）にて同タイトルのもと，寄稿は最後になると考えて大谷の研究についてまとめさせていただいた。ところが，執筆順の「再編」とのことで，期せずして再度の寄稿の機会をいただくこととなった。教室での研究は牛歩のごとくながら着々と進めてはいるが，せっかくの機会なので同じような話ではなく，本稿では，当教室から巣立たれ，今も当教室と共同研究を続けているお二人，八田稔久先生（本学8期卒）と，宇田川潤先生（本学11期卒）にお願いして，本学に端を発してその後独自に展開しておられるご研究を紹介させていただくこととした。今回はご紹介できないが本学看護学科の橋本龍樹教授（8期卒）とともに，卒後直ちに故田中修先生の門をたたかれ，それぞれ学位論文研究に大谷も関わり，ご栄転後独自の研究を展開されている。本稿では，

緒言と結語を大谷が担当し，両先生からいただいたご自身の研究のご紹介と領域の総説を，若干の大谷による編集を加えさせていただき本体部分に配することとした。

お二人とも多彩な研究を展開されているが，本稿では，中でも脳の発生・発達，児の神経・精神発達，発育に関する研究を紹介いただく。まず宇田川先生には，120回本講座で大谷が触れた Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) についての研究から紹介いただく。妊娠中の栄養不良・過多，精神的ストレスなど，妊娠期の環境は生後のメタボリックシンドローム，統合失調症などの精神疾患の発症リスクと関連することが疫学的に示されてきた¹⁾。また，自閉症などの発達障がいリスクも，妊娠期のストレスによって高まることが示唆されている²⁾。一方で早産児でも発達障がいのリスクは高く³⁾，胎児を取り巻く適切な環境が子の将来の健康にとって重要である。胎生期のストレスが児の疾患発症リスクにどうつながるのか，ご教室の研究の紹介とともに，明らかとなってきたメカニズムを解説していただく。

八田先生は，大脳の発生・発達について，田中

Hiroki OTANI et al.

1) 島根大学医学部解剖学講座発生生物学

2) 滋賀医科大学解剖学講座生体機能形態学部門

3) 金沢医科大学医学部解剖学 I

連絡先：〒693-8501 島根県出雲市塩冶町89-1

島根大学医学部解剖学講座

教室以来、細胞・組織レベルと分子機構の観点からユニークな研究を続けておられる。その中でも、児の脳の発生・発達における「母体と胎児の胎盤を介した連関」について、極めて独創性の高い研究を展開され、その分子機構と生理的な役割を解明されてきた。さらに、母体の炎症によってその生理的な連関が破綻されることによる児の脳の発達への影響について、近年研究を展開されている。これら一連のご教室の研究とその意義について紹介していただく。

1. DOHaD 研究の最前線 ～母体環境, 胎生期ストレスと児の発育～

1) 胎生期や幼少期の環境が成長後の非感染性疾病のリスクに関わるメカニズム

【子宮内発育不全】

妊娠期のストレスは、各臓器の組織発生異常を介して、子の非感染性疾病の発症リスクを高めている。例えば、腎臓のネフロンはほとんど妊娠第3半期に形成されるため、子宮内発育不全や早産、低出生体重児ではネフロン数が減少する。ネフロン数減少はろ過面積の減少を招き、成人での高血圧リスクとの関連が指摘されている。低出生体重児では、蛋白尿や低GFRなどを特徴とする慢性腎臓病のリスクが高いことも示されており、ネフロン数の少なさが、ネフロン障害に対する適応能を低下させていると考えられている¹⁾。

【エピゲノムの変化】

胎生期あるいは幼少期のストレスが後の臓器の機能に影響を及ぼす主要因として、エピゲノムの変化が重要である²⁾。エピゲノムとは、DNAの塩基配列の変化を伴わずにDNAやヒストンに加えられた化学的な修飾を指し、これらの修飾により遺伝子の発現量が調節され、その変化は細胞機

能に直接影響を及ぼす。また、DNAのメチル化状態は、DNA複製時に新しく合成される相補的なDNAに受け継がれるため、幹細胞のエピゲノムの変化も、その子孫の細胞の遺伝子発現プロファイルや機能に影響を与える。妊娠中の栄養不良や栄養過多、心理的ストレスにより子の細胞のエピゲノムが変化すると、細胞や組織・臓器機能において生涯にわたる変化が生じ、非感染性疾病の発症リスクが高まる。

2) 母体にストレスのかかる時期と児の発達障がいや精神疾患のリスクとの関連

過去の疫学調査から、妊娠中の発熱や感染症・栄養(食生活)・心理的ストレス・腸内フローラ・特定の化学物質への暴露と、児の統合失調症や双極性障害などの精神疾患や自閉症スペクトラム障害(ASD)などの発達障がいのリスクとの関連が示唆されてきた。ストレスの種類と疾患との密接な関連に加えて、ストレスに対して感受性のある時期が疾患によって異なることも非常に興味深い。例えば、統合失調症のリスクは妊娠第1三半期(妊娠13週6日まで)の母親のインフルエンザ感染や低栄養との関連が示され¹⁾、双極性障害は特に第3三半期(妊娠28週0日以降)のインフルエンザ感染によりリスクが高まるとの報告がある²⁾。また自閉症は、コホート研究から、妊娠第2三半期(妊娠14週0日～27週6日)の発熱やウイルス・細菌感染、ならびに第3三半期の細菌感染との関連が指摘されている。同時期の心理的ストレスも児の自閉症のリスクになりうる事が示唆され、ハリケーンなど自然災害によって心理的ストレスに曝された妊娠の調査では、妊娠5～6か月あるいは9～10か月で、かつ自然災害が深刻であるほど、生まれた児の自閉症罹患率が高かったと報告されている³⁾。第1三半期のストレスは