

環境因子の妊娠期曝露による子の精子エピゲノム変化と次世代影響

国立環境研究所環境リスク・健康研究センター 野原恵子

「食」は重要な環境因子の一つであるが、妊娠中の環境因子の曝露が発達中の胎児に影響を及ぼし、子の出生後から生涯にわたる疾患リスクを増加させる可能性があるという概念が広く受け入れられるようになってきている。環境因子としては本講演会の趣旨にある環境ホルモンといわれる化学物質をはじめ食物などを通して体内に取り込まれる環境中の化学物質や、高脂肪や低栄養などの栄養状態、ストレスなどが報告され、曝露の影響はすぐには顕在化しないものの、後発的な影響があることが指摘されている。さらに妊娠中の環境因子の曝露は、胎児、すなわち F1 のみでなく、胎児体内の生殖細胞にも影響を及ぼし、そこから生まれる次の世代、すなわち孫世代 (F2) にも同様の生涯にわたる影響をおよぼすことや、また直接の曝露を受けていない F2 の生殖細胞から、F3 以降の世代にも影響を及ぼすという結果が主に動物実験で数多く報告されている。妊娠期曝露によって F2 に伝わる影響は多世代影響、F3 以降に伝わる影響は継世代影響とよばれる。

このような環境因子曝露による多世代影響や継世代影響を理解するためには、裏付けとなるメカニズムが重要である。現在は環境因子曝露によってその後の世代で健康影響が発現するメカニズムの具体的な全貌はまだほとんど明らかにされていないが、生殖細胞が次の世代に影響を伝えるメカニズムに関しては DNA メチル化やヒストン修飾、small RNA (miRNA, piRNA, tRNA フラグメントなど) をはじめとしたゲノムのエピジェネティックな修飾 (エピゲノム) の関与が明らかにされつつある。

私たちのグループでは無機ヒ素の妊娠期曝露による多世代影響を研究している。無機ヒ素は地球の構成成分として広く環境中に分布するが有害性をもち、現在地球上で最も大きな健康被害をもたらしているといわれる環境化学物質である。インド、バングラデシュ、中国等に分布するヒ素高濃度地域では、高濃度の無機ヒ素を含む地下水を飲水として利用することによって皮膚疾患や発がん、心疾患等の発症率が増加することが報告されている。さらに胎児期や出生後のヒ素曝露が発がんの増加に関与するという結果も報告されている。本講演会では、ヒ素曝露による多世代影響のメカニズムに関する私たちの最近の研究結果の紹介を中心に、精子を介した多世代・継世代影響について考察したい。

私たちはさきは無機ヒ素 (ヒ素) の妊娠期曝露によって F1 雄の肝腫瘍が増加するというマウスモデルを用いて、さらにヒ素群 F1 の雄の仔 (F2) で肝腫瘍が増加することを見いだした (Nohara et al. J Appl Toxicol. 2016; Okamura et al. Cancer Sci 2019)。このことから、ヒ素群 F1 精子のエピゲノムの変化が F2 に影響を伝えると考えて、F1 精子の DNA メチル化解析を行った。真核生物のゲノムには大量のレトロトランスポゾンが存在している。その多くは突然変異などによって不活化しているが、転移活性を

もつものも存在し、それらの活性化による異所的な挿入はゲノム機能の傷害につながる。DNA メチル化はこのようなレトロトランスポゾンの転移を抑制するという重要な役割を果たしている。レトロトランスポゾンはその配列から LINE, SINE, LTR の3つのグループに分けられるが、私たちはヒ素群 F1 精子では特にレトロトランスポゾンの LINE や LTR で低メチル化 DNA が有意に増加すること、それらの低メチル化 DNA は転写調節領域に集中して存在することを明らかにした (Nohara et al. under revision)。この結果は、レトロトランスポゾンの低メチル化が精子におけるレトロトランスポゾンの活性化や、またはそのメチル化パターンが受精後の胚に受け継がれ、胚やその発生過程においてレトロトランスポゾンの活性化につながる可能性を示している。レトロトランスポゾンの活性化は発がんの原因になることも報告されており、今後 F2 におけるレトロトランスポゾンの活性化や健康影響との関連のさらなる検討が必要と考えられた。

これまでにいろいろな環境因子のヒトや実験動物への直接的な曝露によって、体細胞で LINE の低メチル化が起こることが数多く報告されている。このような LINE 低メチル化が精子でもおこるか、どの領域で起こるかといった詳細な研究はまだ十分には行われていないが、将来世代への影響を明らかにするための一つの手がかりになる可能性がある。

多世代・継世代影響のような長期にわたる現象を検出するためには、メカニズムに基づいた影響評価が重要であり、そのためには均一な遺伝的バックグラウンドをもつ実験動物を用いた研究が必須である。さらに、その結果はすぐにヒトに適用できるわけではなく、ヒトへ外挿するためには種差などに関する科学的知見に基づく正当な解釈も不可欠である。今後の環境因子の健康影響研究は、人類の将来を視野にいたった長期的な取り組みが必要と考えられる。