

# 子どもの脳の発達に関するエピジェネティクス研究 —神経発達と精神発達の理解のための過去30年間の論文レビュー—

久保田 健夫

## Progress of epigenetic research in the field of brain development — A review of literature within the past 30 years for understanding of neurodevelopment and mental development —

KUBOTA, Takeo

### 要旨

胎児の発生過程で遺伝子を精巧に調節するしくみであるエピジェネティクスが、幼少期の環境で変化し子どもの体質や性格を変えることが明らかにされ、子育てや保育、療育の生物学的エビデンスになる可能性が考えられ始めた。これを踏まえ、本研究では、子どもの神経と精神の発達の面からエピジェネティクス研究論文を探索し、子どもの発達理解に役立つ知見を抽出することを試みた。その結果、エピジェネティクスは、環境ストレスに対するからだやこころの受け皿、虐待によって子どもの脳に変化がもたらされるメカニズム、そして幼少期の環境で確立した体質を生涯持続させるシステムとして働いていることが判明した。以上よりエピジェネティクスは、幼少期の良好な食習慣の確立や発達障害児へのストレスの少ない環境など、良好な子どもの脳の発達を促す環境の理解に有用な生物学的エビデンスを提供する学問分野になると思われた。

### キーワード

エピジェネティクス、神経発達、精神発達、養育環境、虐待

### Abstract

Epigenetics is an important gene regulation mechanism that ensures normal fetal development. However, several lines of evidence suggested that epigenetic regulation can be altered by various environmental stresses during childhood which eventually changes individual constitution and personality. This indicates that epigenetic findings are possibly biological evidence for child care. Therefore, I searched medical literature in epigenetic research in the field of child neurological and mental development in order to obtain useful knowledges for child care. As a result, I found that epigenetics acted as a receptor of one's body and mind against environmental stresses, a mechanism how the brain architecture is altered by child abuse, and a system to preserved the nature established in infancy during all one's life long. Taken together, epigenetics will be a biological research field that offers strong scientific evidence for current child care, which includes the establishment of appropriate eating habits in early period of life and the less-stressed environment to the children with neurodevelopmental disorders.

### Key words

Epigenetics, neurodevelopment, mental development, nurturing practice, abuse

### はじめに

1990年代にヒト遺伝子のDNAを全部を解読するヒトゲノム計画が世界規模の研究が行われ、その数はおよそ2万であることが明らかにされた。その後この2万の遺伝子は、全部が勝手に働いているのではなく、必要な時に必要な場所で働いていることがわかった。例えば脳の発生に必要な遺伝子は胎児期に脳の中で働くといった具合である。この精巧な遺伝子制御の仕組みをエピジェネティクスと呼んでいる。そしてこの仕組みに異常が生ずると発達障害傾向につながることも後年、わかってきた<sup>1)</sup>。

エピジェネティクスという用語はもともとイギリスのエジンバラ大学のWaddington博士によって使用された発生学の言葉であった。受精卵から胎児ができる過程でさまざまな細胞が生まれ出され、この発生過程を遺伝子が規定しているという概念をエピジェネティクスとよんだ<sup>2)</sup>。そこには2万の遺伝子のうちどれがどの時期、どの段階で働くかはあらかじめプログラムされており、その精緻な仕組み、遺伝子のON/OFFの仕組みの詳細が1990年代以来、今日までの30年間でわかってきた(図1)。これを音楽で例えると、DNA配列という楽譜の上のフォルテッシモやピアノなどの強弱記号がエピジェネティクスであり、ヒ

\* 聖徳大学大学院教職研究科・教授

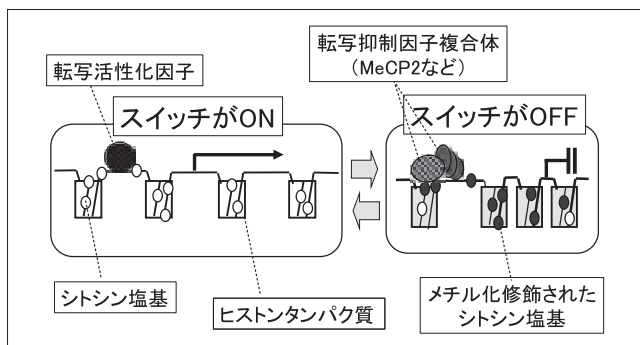


図1 エピジェネティックな遺伝子のスイッチメカニズム

DNA上に化学修飾が施されると転写抑制タンパク質が結合してDNAが閉じた状態になり遺伝子がOFFとなる。

トのからだだが心身ともに健康な音楽を奏するためには、ゲノム(DNA配列)とエピゲノムのどちらも正常を保つ必要性があることもわかってきた<sup>3)</sup>。

エピジェネティクスはまた、さまざまな外界のストレスで変化し、脳の遺伝子がONからOFFになってしまうことが示された。外界のストレスとは例えば幼少期の虐待である(図2)<sup>1)</sup>。逆に異常になったエピジェネティクスが、うつ病の治療薬(OFFになっていた*BDNF*遺伝子をONに戻す作用)<sup>4)</sup>やビタミンや葉酸、お茶成分のカテキンにON/OFFの根本となるDNA化学修飾を適正に保つ作用があることも判明した<sup>5)</sup>。

以上の流れから、エピジェネティクスは、心理的側面や栄養的側面から保育環境や教育環境を考える上で重要な生物学的エビデンスを提供する可能性のある学問分野と考えられる。実際、100年以上前に、幼児教育の祖と言われているイタリアの女医モンテッソーリは「身体の栄養のためには栄養学という科学が必要のように、心が育つためには科学的な教育学が必要である。心を育てるためには励ましやお説教、心がけや善意だけでは不十分であり、科学を尽くして子どもの成長に適切な物的環境と人的環境を明らかにしていかなければならない」と保育における科学的エビデンスの必要性に言及し<sup>6)</sup>、「子どもの精神的生命は環境によって肉体化される」、「子どもの知性は数十万年を要して進化を続けて開花したものである」、「子どもの知性はこ

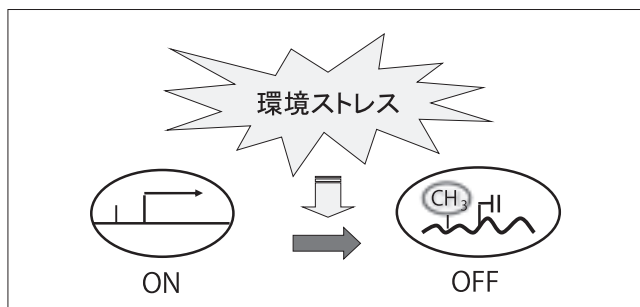


図2 環境ストレスによる遺伝子のスイッチング

環境化学物質や強い精神ストレスが加わるとある種の遺伝子はONからOFFになり、その動きが低下する。

れから数千億年の未来に引き継がれていく生命の贈り物である」といった言葉を残していた<sup>7)</sup>。このような子どもの生命現象が、今、エピジェネティクス研究で得られた知見で説明ができると考えられる<sup>8)</sup>。

以上を踏まえ、本研究の目的は、子どもの発達に関わる生命現象の説明がエピジェネティクスでどこまで説明可能かを明らかにすることである。

具体的には、子どもの脳の発達過程には「遺伝子にプログラムされた神経発達の内在性要素」と「外部から脳に影響を及ぼす環境で変化する精神発達の外在性要素」の両面があることをふまえ、「遺伝子にプログラムされた神経発達」に関する論文を抽出することを目的に「神経発達」をキーワードにしたエピジェネティクス研究論文を探索し、さらに「環境による脳の発達変化」に関する論文を抽出することを目的に「精神発達」をキーワードにしたエピジェネティクス研究論文の探索を行った。

## 研究方法

### 1. 研究の対象

本研究の対象は、子どもの脳の発達に関わるエピジェネティクスに関する先行研究とした。具体的には、世界の医学系の論文を網羅している米国国立生物学情報センター(NCBI)の医学論文データベース(PubMed)に登録されている医学論文(総数約630万)とした<sup>9)</sup>。

### 2. 研究の方法

この30年間エピジェネティクス研究が急速に進展してきたことを踏まえ、過去30年間のPubMedデータベースの中から子どもの脳の発達に関わるエピジェネティクス研究論文を検索した。その際、エピジェネティクスはプログラム化された脳の発達という内在性要素と脳に影響を及ぼす環境といった外在性要素を結びつけるメカニズムであることから、本論文では「生物学的な脳の発達メカニズム」といった内在的要素の抽出が期待される「子どもの神経発達」に関する論文と「脳の発達に影響を与える社会環境的な外在的要素」の抽出も期待される「子どもの精神発達」に関する論文の2つに分けて探索を行った。

具体的には、以下のように抽出した。

#### ① 「子どもの神経発達」に関わる論文検索

キーワードを「epigenetics」および「child neurodevelopment」として論文検索を行った。ここで、PubMedデータベースはこれらのキーワードが論文タイトルまたは要旨(abstract)に入っている論文を抽出する検索システムである。その結果、168編の研究論文が抽出された。内訳は第I期(～2000)1編、第II期(2001～2010)5編、第III期(2011～2020)162編で、論文数が近年、急増する傾向を認めた(図3)。

#### ② 「子どもの精神発達」に関わる論文検索

キーワードを「epigenetics」および「child mental development」

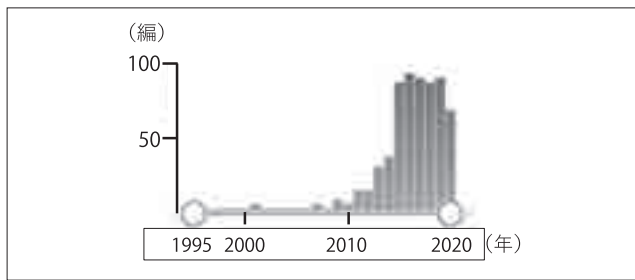


図3 神経発達分野のエピジェネティクス論文の年次推移

近年、1年あたりの論文数が増加してきていることがわかる(2020年8月時点)

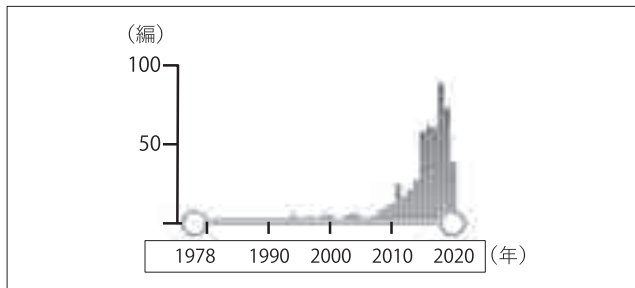


図4 精神発達分野のエピジェネティクス論文の年次推移

近年、1年あたりの論文数が増加してきていることがわかる(2020年8月時点)

として論文を検索した。その結果、358編の研究論文が抽出された。内訳は第I期(～2000)8編、第II期(2001～2010)25編、第III期(2011～2020)325編で、論文数が近年、急増する傾向を認めた(図4)。

なおPubMedデータベースでされた論文のタイトルと抄録から本研究の対象文献を選定し、子どもの神経発達と精神発達の理解に貢献すると思われるエピジェネティックな知見を提示している33編の論文を抽出し、それぞれ10年ごとに区分し、知見の推移を示した。

## 研究結果

### (1)「子どもの神経発達」に関わるエピジェネティクス研究

#### 第I期(1990年代まで)

培養した神経細胞から得られた神経発達における遺伝子調節のメカニズム：ラットの胎児脳を解剖して神経細胞を取り出して培養し、神経細胞の成長過程の転写因子タンパク質がDNA上の遺伝子に結合してさまざまな遺伝子の働きを調節しているプログラムが存在することが明らかにされた<sup>10)</sup>。

#### 第II期(2000年代)

精神疾患患者の脳サンプルから得られた異常な働きをする遺伝子：この年代の神経発達研究は、動物脳に加えヒト脳(死亡した方の脳)を材料に研究がなされるようになった。さらに遺伝子解析技術も大きく進展した。これらを受け、統合失調症患者の死後脳を調べた結果、神経系の発達や睡眠パターンに関与

する遺伝子(*TRAF4*, *Neurod1*, *PLP1*, *PER1*など)が正常な遺伝子制御のプログラムから逸脱して、異常に働いていることが判明した。これにより精神疾患は、脳の遺伝子の調節メカニズムに破綻があることが示唆された<sup>11)</sup>。

精神疾患の発症リスクを上げるエピジェネティック変化：遺伝子のDNA配列上でシトシン塩基にメチル基を供与され、メチル化修飾を受けたメチル化シトシン(5mC)に変化すると遺伝子発現が抑制される。このメカニズムは正常な神経発達に必須である。このような中、エピジェネティックな遺伝子制御プログラムに2種類のメチル化代謝酵素(MTHFR)が関わっていること、さらにこれらの酵素の遺伝子に異常があると統合失調症のリスクが上昇することから、すなわちエピジェネティックなDNAの化学修飾のなされ方が精神疾患のなりやすさに関係することが明らかにされた<sup>12)</sup>。

先天性の発達障害疾患における脳内の遺伝子制御の破綻メカニズム：原因の1つがエピジェネティックな遺伝子調節の異常であることも報告された。具体的には、遺伝子の異常が明らかになっている先天的に自閉傾向の症状を呈するRett症候群において原因となる*MECP2*遺伝子が脳の中でさまざまな遺伝子をコントロールするタンパク質を作る遺伝子であったことから、自閉症の病態に脳内の遺伝子のコントロール異常があることが想定されるようになった。また*MECP2*遺伝子に異常があると二次的に他の遺伝子の化学修飾にも異常が生じて遺伝子の調節不全に拍車をかけていることや、脳の中で神経細胞だけでなく、グリア細胞においても遺伝子の調節不全状態が存在することが明らかにされた<sup>13)</sup>。

#### 第III期(2010年代)

iPS細胞を用いた先天性の発達障害疾患の神経病態の解明：2010年代に入るとiPS細胞の作製技術を用いて、エピジェネティックな異常を原因とする先天的な神経障害疾患の病態解明研究が行われるようになった。その中で、前述のRett症候群と同様に、原因となる遺伝子異常が明らかにされた先天的に自閉傾向の症状を呈する脆弱X症候群において、iPS技術を用いて患者の皮膚細胞を神経細胞に分化誘導させて調べたところ、異常なDNAのメチル化修飾によってX染色体上の*FMRI*遺伝子が抑制された結果、神経細胞の分化過程に異常が生ずることが判明した<sup>14)</sup>。

神経機能に関わる新しいエピジェネティック修飾因子の発見：エピジェネティックな遺伝子の抑制に関わるDNA上の化学修飾(5mC)に加え、新たに化学修飾が解除して遺伝子の働きを復活するしくみが明らかにされた。このしくみには5hmCという新しいタイプの化学修飾が関わっており、しかも5hmCは神経細胞、脳の発達、神経疾患に重要であることが見出された<sup>15)</sup>。

ヒト脳と動物脳のエピジェネティクスの類似性：脳の組織は

神経細胞とその周りを埋めているグリア細胞からできている。神経細胞とグリア細胞はその働きが異なり、遺伝子の働き方も異なる。したがって遺伝子を調節するエピジェネティクスのパターン（エピゲノム）は異なる。しかしながら、ヒト脳の神経細胞とマウス脳の神経細胞同士のエピゲノムを比較すると類似していることがわかった。また同様にグリア細胞同士のエピゲノムも類似していた。したがってヒトから脳組織を採取して研究することは倫理上ハードルが高いが、エピジェネティクス研究においては、マウス脳で得られた知見はヒト脳でも当てはまるといった良いことが示唆された<sup>16)</sup>。

血液のエピジェネティクスに基づく精神疾患の診断：糖尿病の診断が血液検査の血糖値で行えるように、精神疾患にも血液検査でわかるバイオマーカーが求められてきた。そのような中、うつ病患者20名と健康な対象者18名のエピジェネティックな違いが、うつ病患者で低下する*BDNF*（脳栄養因子）の遺伝子のDNA領域で見出され、これがうつ病の血液検査による診断を可能とすることが示された<sup>17)</sup>。

妊娠中の葉酸摂取不良に起因する自閉スペクトラム症リスク：葉酸はエピジェネティックな遺伝子調節の基盤となるDNAの化学修飾に必須の栄養素である。これを十分に妊娠中に摂取しておかないと産まれた子どものエピジェネティクスに影響を与え、自閉スペクトラム症になりやすくなることが明らかにされた。具体的には、ノルウェーで行われた10万人規模を対象として行われた研究により、推奨どおりに妊娠前4週間から妊娠後8週間にかけて1日400マイクログラムの葉酸を服用した妊婦群とこれを行わなかった妊婦群で生まれてきた子どもの自閉症発症率を比較したところ、服用妊婦群は0.10%に対し非服用妊婦群は0.21%と約2倍のリスクに上昇することが判明した<sup>18)</sup>。

妊娠中の飲酒による障害につながる胎児エピジェネティクス変化：妊娠中の飲酒は胎児アルコール症候群と呼ばれる知的障害を生まれた子どもに引き起こすことが知られてきた。このような中、胎児期にアルコールに曝された既往を持つ子どもの口腔粘膜組織のエピジェネティクスを調べた結果、認知や注意欠損に関わる*DPPI10*遺伝子や*SLC16A9*遺伝子のエピジェネティクスに異常が生じていることが判明した<sup>19)</sup>。

妊娠中の喫煙による障害につながる胎児エピジェネティクス変化：妊娠中にタバコを吸うとニコチンの影響で胎児に発達障害の素因が形成されることが知られてきた。そのような中、マウスの胎児の脳組織（前頭部や海馬）を調べてみたところ、エピジェネティックな遺伝子の調節を司るタンパク質（MeCP2, DNMT3A, HDAC2, TET2）の発現が低下していた。このことから妊娠中の喫煙は、結果として胎児の脳の中で神経関係遺伝子の発現調節異常を引き起こし、これが発達障害の原因になりうる可能性が示唆された<sup>20)</sup>。

被虐待歴を持つ母親から娘へのエピジェネティクスに基づく

虐待素因の伝達：虐待を受けた女性が母親になるとその娘も虐待をしてしまう傾向があることを虐待の連鎖という。この研究では被虐待歴がありそれがトラウマ（恐怖に対する過敏性）となっている母親から生まれた子どもの臍帯血のエピジェネティクスを調べた結果、女兒において、*BDNF*遺伝子のエピジェネティクス変化と発現低下が認められた。この変化はうつ病で見られるものと同様で、この女兒が将来、精神疾患や虐待の連鎖を引き起こす可能性が示唆された<sup>21)</sup>。

## (2)「子どもの精神発達」に関わるエピジェネティクス研究 第Ⅰ期（1990年代まで）

子どもの精神発達に影響を与えるエピジェネティクスの想定：一卵性双生児と二卵性双生児の比較研究から、子どもの成長発達には遺伝学的プログラムに加えて外界からの刺激による反応というエピジェネティックな要素が関係している可能性を提示した<sup>22)</sup>。

子どもの精神発達に影響を与えるエピジェネティックなメカニズム：重度の精神発達障害を認める先天性疾患であるアンジェルマン症候群の原因がエピジェネティックなメカニズムの異常であることが判明した。具体的には、*UBE3A*遺伝子は一对の15番染色体のうち母から受け継いだ染色体ではONになっているおり、欠失はその母から受け継いだ染色体で生じていることが判明した。一方、父から受け継いだ15番染色体は欠失はないがその働きはエピジェネティックな制御を受けてOFFになっていることがわかった。このような由来する親の性によって遺伝子のON/OFFが決まるエピジェネティックなメカニズムをゲノムインプリンティングという。アンジェルマン症候群の研究を通じて、遺伝子のエピジェネティックな制御のしくみとその異常による精神発達の障害の関連性が明らかになった<sup>23)</sup>。

## 第Ⅱ期（2000年代）

劣悪な養育環境がエピジェネティック変化をもたらす生物学的意味：種々のストレスで副腎皮質のグルココルチコイドホルモンの産生が上昇し、脳の海馬領域を刺激されると、グルココルチコイドの受容体（GR）が活性化して、神経細胞の興奮が落ち着くことが知られてきた。そのような背景の下、幼少期に母親を引き離されるという精神ストレス（虐待）を与える、仔ラットの脳の海馬領域の*GR*遺伝子がメチル化修飾されて遺伝子発現が抑制されること、さらにはこれにより精神ストレスに耐えるためのホルモンであるグルココルチコイドの作用が弱まり行動障害が生じること、すなわち、環境と遺伝子の相互作用が生じることがラットの実験より明らかにされた<sup>1)</sup>。一方、ヒトの社会において幼い頃に虐待された経験を持つ親は自分の子どもに虐待をしてしまうという虐待の連鎖が生じることが知られている。上述の母親を引き離された経験を持つ仔ラットが親ラットとなり子どもが生まれた際、その子どもが脳の海馬領

域のGR遺伝子がメチル化修飾された状態で生まれてきて行動障害を呈し、メチル化修飾状態と行動障害は3世代目まで引き継がれることがラットの実験で確認された<sup>24)</sup>。すなわち幼少期の環境による体質変化が次世代や次々世代に引き継がれるという従来生物学では想定されていなかった現象が見出されるようになってきた。

### 第Ⅲ期（2010年代）

**養育環境によるエピジェネティクスを介した自閉スペクトラム症の後天性発症：**自閉スペクトラム症は神経機能に必要な遺伝子の先天的な異常が原因であることが知られてきた。8歳時点で自閉症状に関する検査を行い、片方が自閉スペクトラム症様で片方が健常であることが判明したイギリスの50組の一卵性双生児に対し、DNA解析を行なったところ、50組のいずれの双子ペア間においてもDNA配列は同一であり、自閉スペクトラム症様の双子において先天的な遺伝子異常は見出されなかった。次いで50組のいずれの双子ペアにおいてエピジェネティクス比較解析を行った。その結果、自閉スペクトラム症様の双子に共通したエピジェネティック所見が見出された。このことは生後の何らかの環境要因がエピジェネティクス差異を双子間で生み出して、片方を自閉スペクトラム症様に導いた可能性がある。すなわち自閉スペクトラム症の後天性発症が示唆された<sup>25)</sup>。

**先天性の発達障害疾患のエピジェネティクス異常のiPS細胞による再現：**代表的な先天性の発達障害疾患である脆弱X症候群の原因は、X染色体上の*FMRI*遺伝子の調節領域が親の世代で異常に伸長し、伸長した領域のDNAが次の世代の精子や卵子の未分化状態からの発生過程でメチル化修飾を受け、これによって*FMRI*遺伝子の発現が抑制され、子どもの世代で本症候群の発症が見られることと考えられてきた。この研究では、まだメチル化を受けていない伸長したDNA領域がiPS技術を用いて未分化状態にさせたところ、メチル化とそれによる遺伝子の発現低下を人工的に再現することができた<sup>26)</sup>。

**ADHD児のドーパミントランスポーターのエピジェネティック異常：**ADHDの治療としてドーパミントランスポーター（DAT）の働きの改善を目的にメチルフェニデートの投与が広く行われている。脳のDATの動向と血液内のDATの動向は一致していることが動物実験で明らかにされた。そこで、ADHD児の血液サンプルを用いて、*DAT*遺伝子を調べた。その結果、*DAT*遺伝子に過剰な化学修飾がなされている傾向が認められた。またそのようなADHD児は脳画像診断技術PETにより脳の線条体領域のDATが低下していることが判明した。また死亡したADHD患者の脳の組織解析でDATが低下していることも判明した。したがってADHD児のエピジェネティック血液検査は脳におけるDATの状態を把握するのに有用な手段であると考えられた<sup>27)</sup>。

発達障害児の二次障害（内在化障害と外在化障害）のエピゲ

ノム：発達障害児は成長発達の中で二次障害を被ることが少なくない。このような二次障害には内在化障害と外在化障害がある。内在化障害とはうつ状態など自分に向けられる症状である。一方、外在化障害は精神的な葛藤が他者に向けられる症状である。反抗、暴力、家出、非行、反社会的な行動がこれにあたる。精神ストレスを和らげるホルモンであるグルココルチコイドの受容体遺伝子のプロモーター領域（遺伝子のスイッチの働きをする領域）のDNAのメチル化修飾を調べたところ、内在化障害を引き起こした発達障害患者ではメチル化修飾の程度は高くこの遺伝子の発現が低下し、逆に外在化障害を引き起こした発達障害患者では修飾の程度は低くこの遺伝子の発現が上昇していることが判明した。さらにこのことから、グルココルチコイド受容体遺伝子のメチル化が発達障害の二次障害の方向性に関わっていることが示唆された<sup>28)</sup>。

**妊娠中のダイエットによる自閉スペクトラム症につながる胎児脳エピゲノム変化：**近年、体型が崩れることを恐れて妊娠中にダイエットに勤しむ女性が増えており、低栄養に曝された胎児の生後の様々な疾患リスクの上昇が危惧されている。その病態を解明する目的で胎児期に妊娠中のラットを低栄養に晒した結果、新生仔の肝臓において、発達障害疾患の1つであるRett症候群の責任遺伝子*Mecp2*の発現低下が認められ、これにより脂質代謝関連遺伝子の発現が上昇して肥満や糖尿病素因の獲得につながることを報告された。さらに、妊娠中のラットを低栄養に晒した結果、新生仔の出生体重の低下が認められ、成体になってから脳の海馬領域の*Mecp2*遺伝子の発現低下や、統合失調症患者脳で低下している*Slc2a1*遺伝子の発現低下が認められた<sup>29)</sup>。以上の結果から、胎児期に低栄養に暴露されると、エピジェネティックな変化を介して様々な遺伝子の発現異常が生じ、肥満や糖尿病などの生活習慣病だけでなく、自閉症や統合失調症のリスクも増大する可能性が示唆された。

**妊娠中の喫煙による子どもの中の長期エピジェネティック変化：**妊娠中の喫煙が胎児に有害な影響を与え先天奇形や気管支喘息のリスクを上昇させることが知られてきた。そのような中、妊娠中に喫煙した女性から生まれてきた新生児の血液を調べた結果、エピジェネティックな異常が2017の遺伝子に認められた。またこのような異常が年長時期になっても継続していることが判明した。妊娠中の喫煙の影響はエピゲノムという環境に対する生体の受け皿を介して、生まれてくる子どもに低出生体重、気管支喘息、発達障害などの健康被害をもたらすことが示唆された<sup>30)</sup>。

**妊娠中の夫の暴力による胎児エピジェネティクス変化：**妊娠中に過度なダイエットにふけると胎児にエピジェネティクス変化を介した疾患リスクが形成されることが知られてきた。本研究では、妊娠中に夫の暴力を受けた場合の胎児のエピジェネティクス変化の有無について調べた。具体的には暴力を受けた

母親から生まれた10~19歳の子どものグルココルチコイド受容体遺伝子の化学修飾を調べた結果、異常があることが判明した。この遺伝子の異常メチル化は行動異常を惹起することが知られていることから、妊娠中の夫の暴力は子どもの行動を変えてしまう（精神ストレスに弱く切れやすい子どもを生み出す元となる）ことが示唆された<sup>31)</sup>。

**胎児期のストレスの受け皿であるエピゲノム：**幼少期に虐待を受けると脳の発達や性格形成に長期にわたって影響が残ることが知られてきた。さらにそれ以前の胎児期に加えらるるストレスでもエピジェネティクスの変化が生じて胎児に疾患体質を生じさせ得ることが主に動物実験を介して理解され始めた。現在研究が進んでいる胎児期のストレスには母体側の要因として妊娠中のダイエット（食事制限）、栄養摂取不良（低栄養）、喫煙、飲酒、高血圧、糖尿病、精神ストレス、暴力を受けること、環境化学物質の暴露、一方、胎児側の要因として胎児仮死（低酸素状態）、胎盤機能不全、未熟、低出生体重、母体及び胎児への薬物投与などである<sup>32)</sup>。

**未熟児の出生後の長期入院によるエピジェネティックな発達影響：**未熟児医療が進歩し1000グラム未満の超未熟児も元気に退院させられるようになった。しかし学童期になって社会性に問題があるなど発達障害傾向を認めるリスクが問題となってきた。その理由として新生児病棟に長期の入院を余儀なくされることがあげられている。そこで長期入院歴のある超未熟児を調べてみた。その結果、脳の発達に関わるセロトニントランスポーター遺伝子にエピジェネティック異常が認められた。これにより遺伝子の働きが低下し、脳の発達に影響を与えている可能性が示唆された<sup>33)</sup>。

**愛着ホルモンの受容体遺伝子のエピジェネティクス異常の効果：**愛着ホルモンとよばれるオキシトシンは、母親が子どもを抱きしめる際に母親と子どもの双方の脳の中から分泌されるホルモンである。このホルモンの受け取り手であるオキシトシン受容体の遺伝子を調べた結果、行動障害を呈した4歳から16歳の男児では遺伝子のDNA上の化学修飾が上昇していて遺伝子が働きづらくなっていることが見出された。このことから、愛情ホルモンが脳の中で十分受け取れない状態であることが行動障害に関係していることが示唆された<sup>34)</sup>。

**虐待を受けた子どもに生じた遺伝子のエピジェネティクス異常：**生後親から引き離された新生仔は脳の海馬領域においてグルココルチコイド受容体のエピジェネティクス異常が見られ、のちに行動障害が生じることが動物実験で知られていた。この研究では幼い頃に虐待を受けた11歳から14歳の56人の子どもを対象に血液サンプルで調べた結果、動物実験と同様なエピジェネティクス異常が認められた。このことから精神ストレスに耐えるためのホルモンであるグルココルチコイド受容体の働きが低下し、行動障害を呈する要因になっていることが示唆され

た<sup>35)</sup>。

**虐待で生じた脳の扁桃体と海馬領域のエピジェネティックな変化：**幼少期に親の世話（毛繕い）を受けさせられずに育ったラットでは、成体期のメスの脳の扁桃体（情動に関わる脳領域）と海馬（記憶学習に関わる脳領域）において、*Bdnf*遺伝子の調節領域に高メチル化が認められたこと、またBDNF（脳栄養因子）はヒトのうつ病患者で低下していることが知られていることから、幼少期のネグレクトが*Bdnf*遺伝子の高メチル化変化を生じさせ、その結果、遺伝子発現が低下し、その後の情動や気分、記憶学習能力を低下させる可能性が示唆された<sup>36)</sup>。

**虐待によって生じたエピジェネティックな刻印の老年期までの残存：**幼少期に虐待を受けた既往を有するスイスの高齢者集団を対象にゲノムワイドの多数の遺伝子を対象にしたエピジェネティクス解析を行った。その結果、外傷性ストレスに関係するDLG associated protein 2遺伝子にエピジェネティックな異常が認められた。このことから幼少期に受けた虐待の名残が高齢になってもエピジェネティクスとして残存することが示された<sup>37)</sup>。

**幼少期の虐待による精子のエピジェネティクス変化と次世代効果：**虐待は脳だけでなく、精子においてもエピジェネティクス変化をもたらすことがわかってきた。具体的には、虐待歴を有する男性の精子と有さない男性の精子を比較したところ、12の遺伝子領域においてエピジェネティクスの違いが見出された。その中には、神経細胞の増殖・分化に関与しアルツハイマー病やパーキンソン病の原因となることが知られている*MAPT*遺伝子や神経再生やアルツハイマー病の病態形成に関わる*CLU*遺伝子といった脳機能に関わる遺伝子が含まれており、精子形成過程でエピジェネティックな情報が消去されない場合があることと考え合わせると、生まれてくる次世代の子どもの脳の発達に影響する可能性が考えられた<sup>38)</sup>。

**被虐待児に対する母子支援プログラムのエピジェネティックな効果：**虐待をした母親とその子どもの支援プログラム（看護師・家族パートナーシッププログラム）を27年前に実施したケースを対象に、虐待によるエピゲノム変化と支援によるエピゲノムの改善効果を調べた。27歳になった虐待を受けた子どもの血液サンプルを解析した結果、精神ストレスに対抗するステロイドホルモン遺伝子や家族の喫煙状況を反映してエピゲノム変化を生じる遺伝子が含む14%の遺伝子にエピゲノム異常が見出された。またこのうち母子支援プログラムに母親が参加したケースは、参加しなかったケースに比較したところ、シナプス機能、神経発生、末梢神経の成長に関わる遺伝子を含む1%の遺伝子でエピジェネティックな違いを認め、このプログラムの効果と考えられた<sup>39)</sup>。

**乳児期の愛着形成の程度を反映するエピジェネティックな変化：**幼少期の虐待が愛着形成に影響を与えることが知られてい

る。そこで、心理学的スケールで測定した愛着形成の程度と遺伝子のエピジェネティック変化の関係を検討した。乳児の口腔粘膜組織を材料にエピジェネティクス解析を行った結果、12%の遺伝子領域で愛着形成の程度に呼応したエピジェネティック変化が見られることが判明した。この結果は、エピジェネティクスが愛着形成の生物学的指標として、早期介入プログラムの実践に活用できる可能性が示唆された<sup>40)</sup>。

自閉スペクトラム症の社会性を反映するオキシトシン受容体エペゲノム：自閉スペクトラム症の治療に母子の愛着形成に関わるオキシトシンが使用されるようになり、一部の患者での有効性が明らかになった。しかしながら自閉スペクトラム症のオキシトシンの効果のメカニズムは不明な点があった。そこで、自閉スペクトラム症患者のオキシトシンの作用部位であるオキシトシン受容体遺伝子のDNAのメチル化を調べた。その結果、他者を思いやる能力（心の理論）や周囲のものを取り込んで自分を周囲に合わせていく能力（自我形成）といった社会性が低い患者ではオキシトシン受容体遺伝子のDNAのメチル化が高い傾向が見出された。働きの低下が示唆されるエピジェネティクス異常が認められた。またエピジェネティクス異常の程度と社会性低下の程度に相関性が認められた。したがって、オキシトシン受容体遺伝子のエピジェネティクス所見は患者の社会的適合性の判断に有用な指標になる可能性が示唆された<sup>41)</sup>。

幼少期の環境を記憶するエペゲノムを指標にした先制医療の提唱：DNA上に化学修飾を施すメカニズムをエピジェネティクスと呼んでいるが、施されたDNA上の化学修飾をエペゲノムと呼ぶ。このエペゲノムは環境に対する生体の受け皿であり、以前に曝された環境の影響を示す刻印でもある。さらにDNAであるゲノムそのものと異なり、DNA上の化学修飾であるエペゲノムは、遺伝子のON/OFFを司るゆえ、可逆性を有し、原理的に修復が可能である。以上より、幼少期に刻印されたエペゲノム情報に基づいた早期診断、早期修復を実践する“先制エピジェネティック医療（Preemptive Epigenetic Medicine）”の実現が望まれる<sup>42)</sup>。

## 考 察

神経発達分野と精神神経分野の両方の研究論文をエピジェネティックな観点から振り返ると、エピジェネティクスが生命の発生期における遺伝子選択基盤であることが明らかにされ、ついでその異常が先天異常症のような疾患のメカニズムであることが判明し、その後は我々を取り巻く環境のからだところの受け皿のメカニズムであることが示されてきた。

エピジェネティクスの生物学的な特徴は、環境によって刻印されたDNA上の化学修飾変化が長期に、場合によっては一生涯、持続することである。これにより変化した遺伝子の働きとそれによる体質や性格の変化も持続することになる。言い換えると、幼

少期環境の良否が一生ついて回るものになることであり、これはちょうど「三つ子の魂、百まで」ということわざが表してきたことである。実際、今回検索された研究の中で、幼少期の劣悪な環境、具体的には低栄養<sup>29)</sup>、アルコールの暴露<sup>19)</sup>、タバコ喫煙の暴露<sup>30)</sup>が、脳障害や自閉スペクトラム症、気管支喘息などののちの発症の源になる生物学的プロセスが報告されてきた。

予想外であったのは、最近の精神発達分野のエピジェネティクス研究の多くが、精神のしくみや精神発達障害に関する研究ではなく、子ども虐待に関するものであったことである<sup>35-38)</sup>。このことは、エピジェネティクスが精神ストレスの受け皿であることを改めて示していると思われた。また子どもたちに与えられた精神ストレスがさらにどのような過程を経て脳の機能を傷害するかという社会的な課題の重要性が生物学研究者の中でも認識された証であると考えられた。

さらに虐待のエピジェネティクス研究は、劣悪なストレスによる脳内変化の分子生物学的メカニズムの解明に貢献しただけではなく、母子支援プログラムの効果<sup>39)</sup>、母子間の愛着形成の客観評価<sup>40)</sup>、自閉症児の社会性獲得度評価<sup>41)</sup>といった療育や福祉の現場に有用な情報を提供しうることが示された。このことは、エピジェネティクス研究は病態の解明や疾患の診断という従来の医学や医療への貢献に加え、療育や心理、福祉への貢献が期待される研究分野になりつつあることを示している。

## おわりに

本研究では子どもの脳の発達を神経発達と精神発達を切り口に、この30年間のエピジェネティクス研究を振り返ってみた。その結果、近年の研究から、エピジェネティクスがストレスに対するからだやこころの受け皿であること、幼少期の劣悪な環境は脳を傷害させること、良い養育環境の提供はその子の生涯にわたる健康基盤の確立に貢献することが示唆された。

エピジェネティクスは温故知新の生物学である。これまで言い伝えられてきた社会概念（ことわざなど）を科学的に証明する学問分野とも言える。例えば「三つ子の魂、百まで」、「ビタミンを取りなさい」、「抗うつ剤はなぜ効くか」といったこれまで言われてきたことを改めて科学的に明らかにする生物学でもある。

だからこそエピジェネティクス研究者は、研究のヒントをもらうために教育、保育、福祉などの実践の場に赴いて啓発していく必要があると考える。30年間、エピジェネティクス研究に携わってきた医師として、これからも教育や保育の実践に役立つ科学的知見を見出していけたらと考えている。

## 謝 辞

本研究は、文部科学省科学研究費 挑戦的研究（萌芽）課題番号18K18663（研究課題：発達障害の幼少期評価と早期介入のための遺伝子エペゲノム指標の確立、研究代表者：久保田健

夫) の助成による研究成果の一部である。

#### 引用文献

- 1) Weaver, I.C.; Cervoni, N.; Champagne, F.A. et al. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat. Neurosci.* 2004, vol.9, p. 847-854.
- 2) Waddington, C.H. The epigenotype. *Endeavour* 1942, vol. 1, p.18-20.
- 3) Qiu, J. Epigenetics Unfinished symphony. *Nature.* 2006, vol.441, p.143-145.
- 4) Tsankova, N.M., Berton, O., Renthal, W. et al. Sustained hippocampal chromatin regulation in a mouse model of depression and antidepressant action. *Nat. Neurosci.* 2006, vol. 9, p.519-525.
- 5) Ogiwara, S., Komatsu, T., Itoh, Y., et al., Metabolic-Pathway-Oriented Screening Targeting S-Adenosyl-L-methionine Reveals the Epigenetic Remodeling Activities of Naturally Occurring Catechols. *J. Am. Chem. Soc.* 2020, vol. 142, p.21-26.
- 6) 相楽敦子. お母さんの工夫～モンテッソーリ教育を手がかりとして～. *文藝春秋*, 2014, 233p.
- 7) Montessori M (吉本二郎・林信二郎 訳) (2001) *モンテッソーリの教育* ○歳～六歳まで. あすなろ書房.
- 8) 久保田健夫. モンテッソーリ教育観の最新生物学からの理解 – 発達支援研究部門創設の科学的基盤 –. *聖徳大学児童学研究所紀要* 2020, vol.22, p.51-59.
- 9) PubMed Central (NCBI) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/> (2020.8.16確認)
- 10) Agoston, D.V., Eiden, L.E., Brennehan, D.E. Calcium-dependent regulation of the enkephalin phenotype by neuronal activity during early ontogeny. *J. Neurosci. Res.* 1991, vol. 28, p.140-148.
- 11) Aston, C., Jiang, L., Sokolov, B.P. Microarray analysis of postmortem temporal cortex from patients with schizophrenia. *J. Neurosci. Res.* 2004, vol. 77, p.858-866.
- 12) Lewis, S.J., Zammit, S., Gunnell, D. et al. A meta-analysis of the MTHFR C677T polymorphism and schizophrenia risk. *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 2005, vol. 135B, p.2-4.
- 13) Maezawa, I., Swanberg, S., Harvey, D., LaSalle, J.M., Jin, L.W. Rett syndrome astrocytes are abnormal and spread MeCP2 deficiency through gap junctions. *J. Neurosci.* 2009, vol. 29, p.5051-5061.
- 14) Sheridan, S.D., Theriault, K.M., Reis, S.A. et al. Epigenetic characterization of the FMR1 gene and aberrant neurodevelopment in human induced pluripotent stem cell models of fragile X syndrome. *PLoS One.* 2011, vol. 6, e26203.
- 15) Sun, W., Zang, L., Shu, Q. et al. From development to diseases: the role of 5hmC in brain. *Genomics.* 2014, vol. 104, p.347-351.
- 16) Kessler, N.J., Van Baak, T.E., Baker, M.S. et al. CpG methylation differences between neurons and glia are highly conserved from mouse to human. *Hum. Mol. Genet.* 2016, vol. 25, p.223-32.
- 17) Fuchikami, M., Morinobu, S., Segawa, M., et al. DNA methylation profiles of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene as a potent diagnostic biomarker in major depression. *PLoS One.* 2011, vol 6, e23881.
- 18) Surén, P., Roth, C., Bresnahan, M., et al. Association between maternal use of folic acid supplements and risk of autism spectrum disorders in children. *JAMA.* 2013, vol. 309, p.570-577.
- 19) Frey, S., Eichler, A., Stonawski, V. et al. Prenatal Alcohol Exposure Is Associated with Adverse Cognitive Effects and Distinct Whole-Genome DNA Methylation Patterns in Primary School Children. *Front. Behav. Neurosci.* 2018, vol. 12, p.125.
- 20) Buck, J.M., O'Neill, H.C., Stitzel, J.A. Developmental nicotine exposure engenders intergenerational downregulation and aberrant posttranslational modification of cardinal epigenetic factors in the frontal cortices, striata, and hippocampi of adolescent mice. *Epigenetics. Chromatin.* 2020, vol. 13, e. 13.
- 21) Pilkay, S.R., Combs-Orme, T., Tylavsky, F. et al. Maternal trauma and fear history predict BDNF methylation and gene expression in newborns *Peer. J.* 2020, vol. 8, e8858.
- 22) Wilson, R.S. Synchronies in mental development: an epigenetic perspective. *Science.* 1978, vol. 202, p.939-948.
- 23) Lalonde, M., Minassian, B.A., DeLorey, T.M., et al. Parental imprinting and Angelman syndrome. *Adv Neurol.* 1999, vol. 79, p.421-429.
- 24) Franklin, T.B., Russig, H., Weiss, I.C., et al. Epigenetic transmission of the impact of early stress across generations. *Biol. Psychiatry* 2010, vol. 68, 408-415.
- 25) Wong, C.C., Meaburn, E.L., Ronald, A. et al. Methylomic analysis of monozygotic twins discordant for autism spectrum disorder and related behavioural traits. *Mol. Psychiatry.* 2014, vol. 19, p.495-503.
- 26) de Esch, C.E., Ghazvini, M., Loos, F. et al. Epigenetic characterization of the FMR1 promoter in induced pluripotent stem cells from human fibroblasts carrying an unmethylated full mutation. *Stem. Cell. Reports.* 2014, vol. 3, p.548-555.
- 27) Wiers, C.E., Lohoff, F.W., Lee, J. et al. Methylation of the dopamine transporter gene in blood is associated with striatal dopamine transporter availability in ADHD: A preliminary study. *Eur. J. Neurosci.* 2018, vol. 48, p.1884-1895.
- 28) Heinrich, A., Buchmann, A.F., Zohsel, K. et al. Alterations of Glucocorticoid Receptor Gene Methylation in Externalizing Disorders During Childhood and Adolescence. *Behav. Genet.* 2015, vol. 45, p.529-536.
- 29) Xu, J., He, G., Zhu, J. et al. Prenatal nutritional deficiency reprogrammed postnatal gene expression in mammal brains: implications for schizophrenia. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2014, vol. 18, p.054.
- 30) Joubert, B.R., Felix, J.F., Yousefi, P. et al. DNA Methylation in Newborns and Maternal Smoking in Pregnancy: Genome-wide Consortium Meta-analysis. *Am. J. Hum. Genet.* 2016, vol. 98, p.680-696.
- 31) Radtke, K.M., Ruf, M., Gunter, H.M. et al. Transgenerational impact of intimate partner violence on methylation in the promoter of the glucocorticoid receptor. *Transl. Psychiatry.* 2011, vol. 1, e. 21.
- 32) Faa, G., Manchia, M., Pintus, R. et al. Fetal programming of neuropsychiatric disorders. *Birth. Defects Res. C Embryo Today.* 2016, vol. 108, p. 207-223.
- 33) Fumagalli, M., Provenzi, L., De Carli, P. et al. From early stress to 12-month development in very preterm infants: Preliminary findings on epigenetic mechanisms and brain growth. *PLoS One.* 2018, vol. 13, e. 0190602.
- 34) Dadds, M.R., Moul, C., Cauchi, A. et al. Methylation of the oxytocin receptor gene and oxytocin blood levels in the development of psychopathy. *Dev. Psychopathol.* 2014, vol. p.33-40.
- 35) Romens, S.E., McDonald, J., Svaren, J. et al. Associations between early life stress and gene methylation in children. *Child. Dev.* 2015, vol. 86, p.303-309.
- 36) Doherty, T.S., Forster, A., Roth, T.L. Global and gene-specific DNA methylation alterations in the adolescent amygdala and hippocampus in an animal model of caregiver maltreatment. *Behav. Brain Res.* 2016, vol. 298 (Pt A), p.55-61.
- 37) Marinova, Z., Maercker, A., Küffer, A., et al. DNA methylation profiles of elderly individuals subjected to indentured childhood labor and trauma. *BMC. Med. Genet.* 2017, vol. 18, e. 21.
- 38) Roberts, A.L., Gladish, N., Gatev, E. et al. Exposure to childhood abuse is associated with human sperm DNA methylation. *Transl. Psychiatry.* 2018, vol. 8, e. 194.
- 39) O'Donnell, K.J., Chen, L., MacIsaac, J.L. et al. DNA methylome variation in a perinatal nurse-visitation program that reduces child maltreatment: a 27-year follow-up. *Transl. Psychiatry.* 2018, vol. 8, e. 15.
- 40) Garg, E., Chen, L., Nguyen, T.T.T. et al. The early care environment and DNA methylome variation in childhood. *Dev. Psychopathol.* 2018, vol. 30, p.891-903.
- 41) Andari, E., Nishitani, S., Kaundinya, G. et al. Epigenetic modification of the oxytocin receptor gene: implications for autism symptom severity and brain functional connectivity. *Neuropsychopharmacology.* 2020, vol. 45, p.1150-1158.
- 42) Kubota, T. Preemptive epigenetic medicine based on fetal programming. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2018, vol. 1012, p.85-95.