



National Institute of Environmental Health Sciences
Your Environment. Your Health.

DOHaD: A Good Start Lasts a Lifetime

Linda S. Birnbaum, Ph.D., D.A.B.T., A.T.S.
Director, National Institute of Environmental Health Sciences
and National Toxicology Program

Japan National Institute for Environmental Studies
August 20, 2015

National Institutes of Health • U.S. Department of Health and Human Services

何が人生のスタートにおいて起こっているのか、そして、その影響が健康に対して、疾患に対して、生涯に渡って影響するという話をしたいと思っています。

Why Environmental Health Matters

- 13 million deaths could be **prevented** per year by improving our environment
- Environmental factors influence 85 out of the 102 non-communicable diseases in WHO report
- Environmental factors account for at least 2/3 of cancer cases in the United States
- You can't change your genes, but you **CAN** change your environment



WHO Global Health Report (2010); Horton, R., Lancet (2013)

既に年1,300万件の死亡を環境の改善によって防止することができます。

そして、102種の非遺伝性疾患のうち85種に環境的な要因が影響しているとWHOの報告では言っています。ということで、こういった疾患、非遺伝性疾患による死亡率は、発展途上国においても現在は伝染性疾患によるものよりも高くなっているという状況です。

米国では、がんの少なくとも2/3が環境的な要因によるものであると言われています。

自分たちの遺伝子を変えることはできませんが、現在は環境を変えることができるということを覚えておかなければなりません。

More Importantly, Our Children Are Not as Healthy as They Should Be

- About 1 in 6 children in the U.S. have a developmental disability or developmental delay. This is a 17% increase over the past decade!
- 14% of US children under 18 have been diagnosed with asthma
- 32% of US children and adolescents were overweight or obese in 2010
- Nearly ½ of U.S. children are allergic to something



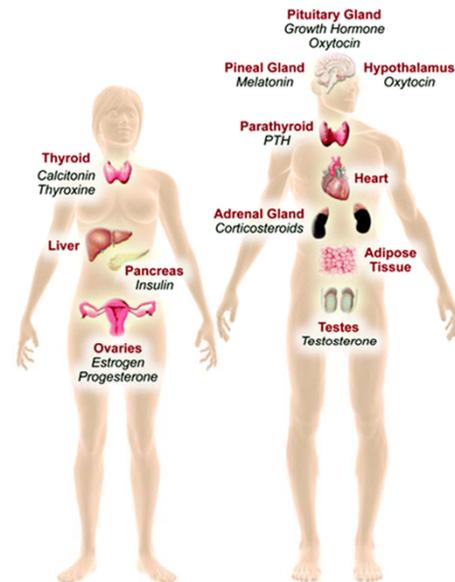
我々の子供たちは、我々が望むような健康な状態ではないということです。米国では、子供の6人に1人が発達障害あるいは発達遅滞の状態にあると言われています。これは非常に大きな割合です。この10年間で20%の増加に相当しています。そして米国では、18歳未満の子供の14%が喘息と診断されています。これもこの20年、30年で急増しています。

さらに我々がわかっていることとして、米国の子供たちの1/3が過体重あるいは肥満であるということです。これも急増しました。米国の肥満の上昇というのは、決して米国だけにとどまりません。ほとんどの先進国、発展途上国においても増加しています。

また、アレルギーも増加していることがわかっています。米国の子供の半数近くが何らかのアレルギーを持っているということがわかっています。

The Endocrine System

- Extremely complex, many controls, interacting parts
- Multiple points of regulation for finely-tuned responses
- Sensitive to perturbations
- Naturally operates at low doses
- Effects can be activational and/or organizational



Endocrine Disrupting Chemical:

An exogenous substance or mixture that alters function(s) of the endocrine system and consequently causes adverse health effects in an intact organism, or its progeny, or (sub) populations.

では、我々は基本的に体をどういうふうに調節しているのでしょうか。どういったコントロールがあるのか。そして内分泌系というのはどういったものなのか。内分泌というのは非常に複雑で、いろいろな相互作用をする部分があります。内分泌系というのは、決して分子、生殖に関連する部分だけではありません。女性ホルモンや男性ホルモンだけではない。甲状腺ホルモンも含まれるわけです。多くの内分泌系というのが我々の体内にはあります。

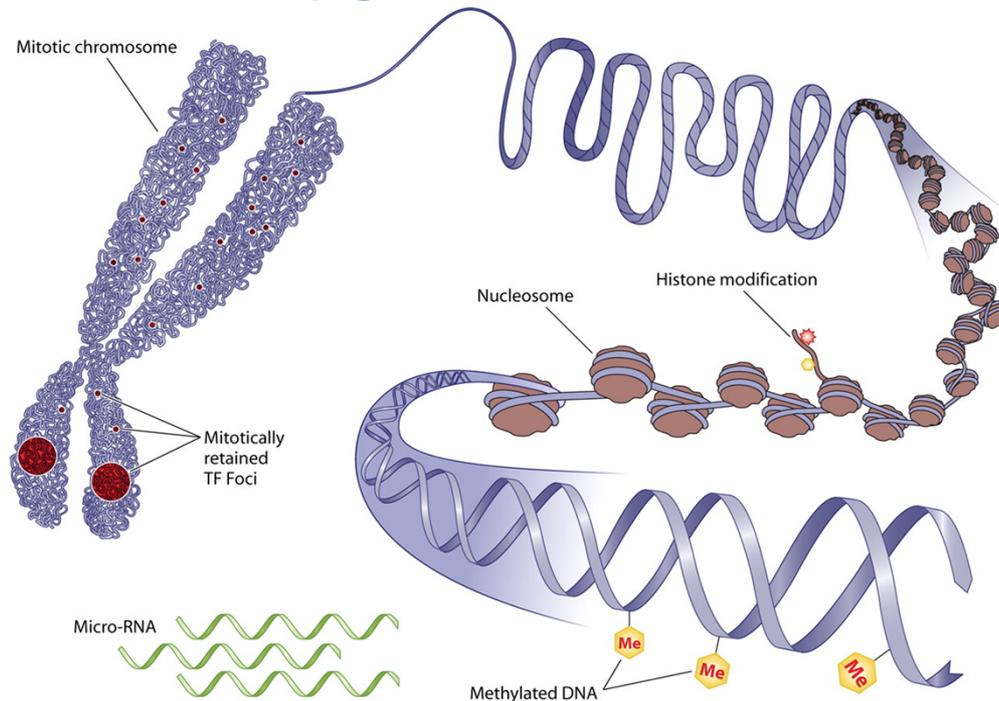
内分泌系というのは、容易にかく乱されやすいわけです。

そしてもう1つ重要なのは、その濃度です。ホルモンの濃度。我々の体内で作用するホルモンの濃度というのは非常に低いレベルです。ピコモル、ナノモルの濃度範囲で作動するということです。

また、我々がわかっていることは、2つの作用がホルモンによって提供されるということです。1つは、成人になった場合に、ホルモンはいわゆる活性化作用というのを持っています。基本的な生理学です。ただ、発達途上の場合には、ホルモンはいわゆる組織的な作用を体内に及ぼします。つまり、生物の発達のプログラムとして作用するわけです。ですから、発達中のホルモンの作用というのが永久的に我々の体内で作用するということです。

WHOは、EDC、内分泌かく乱物質をこのように定義しています。つまり、最終的に内分泌系をかく乱するような外因性の物質あるいは混合物であるということです。そして、そのかく乱によることによりまして、未処理の生物あるいは子孫、そして集団、準集団群に影響を与える、健康的な有害作用を与えるということです。ということで、各個人のレベルでのかく乱物質だけではなく、集団全体での作用をするということです。多くの人たちがリスクにさらされるということになるわけです。

Mechanisms of epigenetics



さて、多くの環境作用、影響というのが言われていますが、特に内分泌系で作用します。これは新しいプロセスではなく、新たに我々が発見したプロセスです。いわゆるエピジェネティクスのメカニズムです。皆さん御存じのように体内の細胞はすべてDNA、同じ配列を持っています。肺の細胞、髪の毛の細胞、皮膚の細胞、肝臓の細胞、それぞれの細胞は違います。ただ、ここでいっているエピジェネティクスというのは、これが修飾された状態にある。DNAがここにあります。何らかのメチル化した群がここにあります。あるいは蛋白の修飾、ヒストンは4種類ありますけれども、DNAのカールアップに関連している。そして染色体をつくるわけです。これも修飾される可能性があります。また、小さなRNA、およそ22塩基対の長さ、これがこの細胞内において、これをマイクロRNAと呼びます。これも重要です。こういった修飾がDNAに起こると、あるいはヒストンあるいはマイクロRNAに起こると、これらは遺伝子においてオン・オフを伝える機能でありますので、細胞タイプに異なる機能が提供されています。こういったDNAのメチル化がオフになった場合、遺伝子の発現があります。あるいはヒストンのメチル化があった場合にはやはり遺伝子の発現に影響をあらわすわけです。

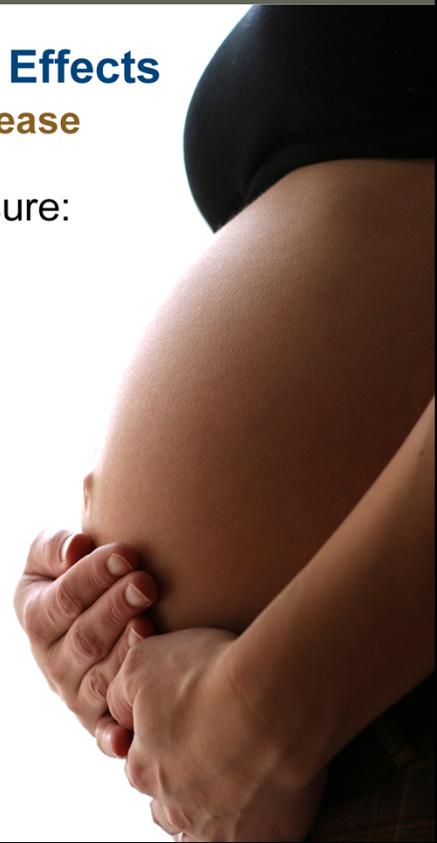
ということで、これは全体像なんですけど、ヒストンというのはメチル化だけではなく。他のカーボングループ、アセチル基、プロポニル基、ブチニル基などがつくこともある。1つ以上のものがつくジメチルヒストンあるいはトリメチルヒストンに変わる可能性もあるわけです。そして、それぞれの修飾が異なる影響を持っています。遺伝子が発現するかどうかに影響を与えるわけです。マイクロRNAはこの遺伝子の発現を抑える機能を持っています。徐々に我々はこれを解明してきました。

類似した事例を挙げてみますと、我々のゲノムは、オーケストラの楽譜のようなものであると。エピジェネティクスというのは指揮者である。どの楽器が、いつ、こういった形で演奏されるかを決めているのがエピジェネティクスだということです。

Early Life Exposures Have Lasting Effects

Developmental Origins of Health and Disease

- Early life is a sensitive time for exposure:
 - Organs are forming
 - Gene expression programs are being established
 - Epigenetic reprogramming is occurring
 - Changes occurring during development permanently alter the potential of an organ



これは前にもお話ししたことがあるのですが、人生の初期におけるばく露というのが長きに渡る影響を与えるということです。発達期にまでさかのぼる健康と疾病の起源があるということです。

発達期に非常に感受性が高くなります。なぜでしょうか。我々の体が成長している時期ですので、細胞が分裂、そして分化する段階にあるわけです。肺の細胞、骨の細胞、あるいは肺の細胞になるかどうかというのが決まる時期であるわけです。そして、いろいろな変化があると、エピジェニックプログラミングに影響が与えられるわけです。

そして、成熟前の発達期に起きている変化がその後の臓器や器官のあり方に影響を与えるということです。