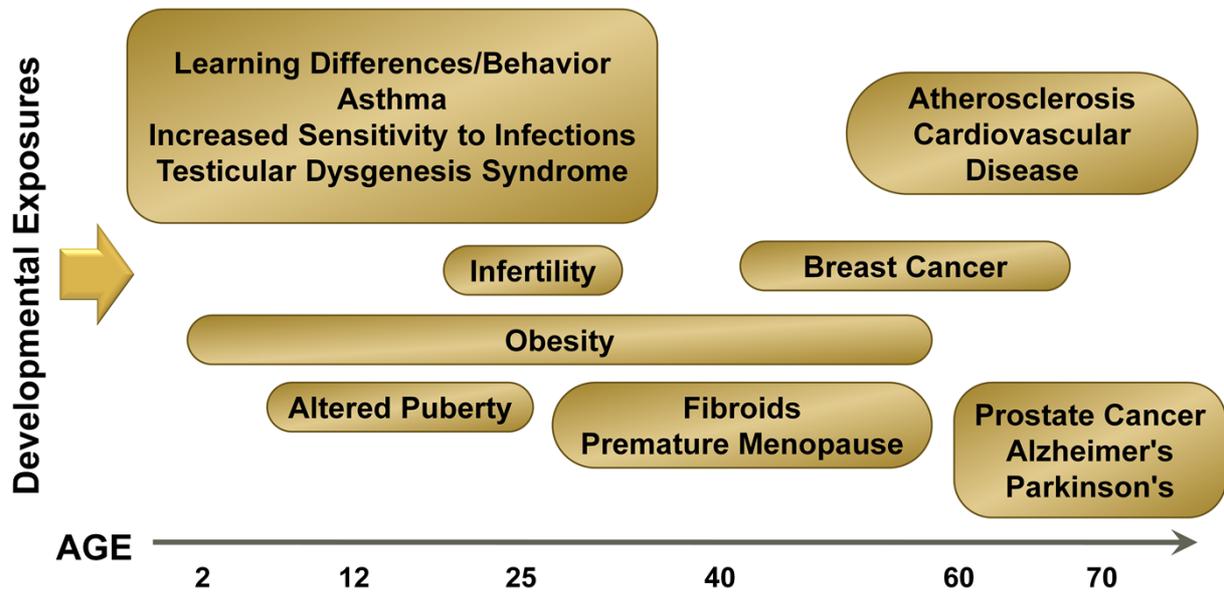


## Examples of Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD)

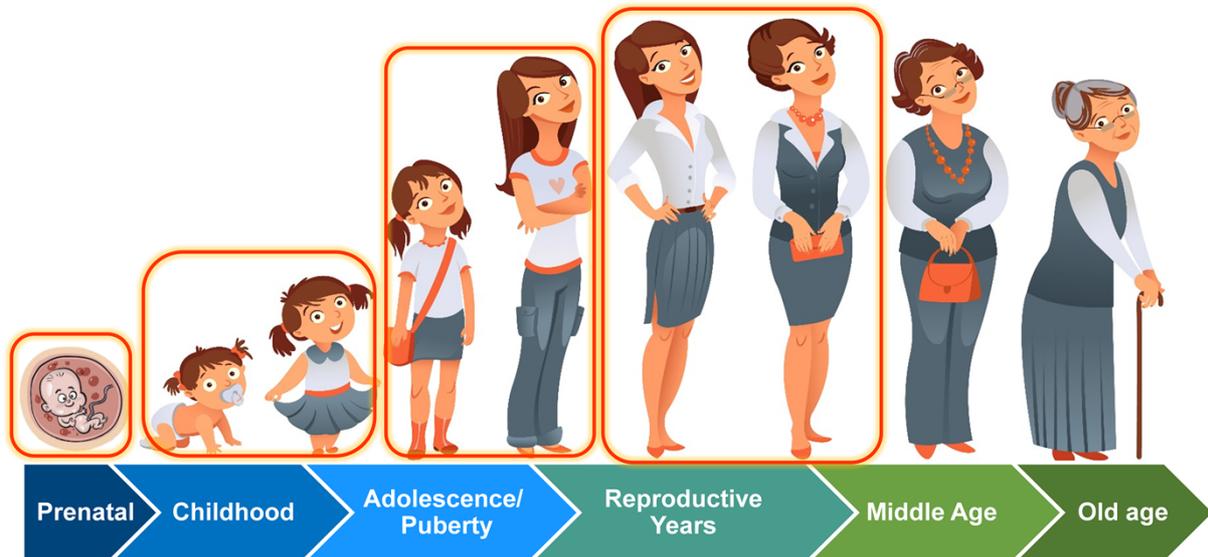


では、こういった健康への影響ですが、既に同定されていますが、いろいろな環境へのばく露によって起こることが知られています。そして、それが起こるのは、人生において年齢で違った時期に起こっています。例えば早期に起こる変化ですが、発達期のばく露によりまして、非常にばく露濃度が低いとしても、後で大きな影響を与える化学物質がたくさんあるわけです。また、低年齢の場合に、例えば学習障害や行動異常、喘息、感染に対する感受性の増大、男性の場合には生殖器に影響がある。特にこれは発達期のばく露によって起こるということが知られています。また不妊も起こる可能性があります。

また、我々NIHが出資した論文が出てきたばかりなんですが、DDTにばく露することによって乳がん罹患率が増えるということがわかりました。つまり、女性が、あるいは母親が妊娠中にばく露することによって、50年後にその子供は乳がんの罹患率が増えるということです。成人になったときに、子宮内でばく露されたことによって罹患率が増える。

発達期のばく露は肥満にも関連しています。また、二次性徴に異常があったり、あるいは早期の閉経があったりということも考えられます。さらに、心疾患、がん、その他の加齢性疾患、例えばアルツハイマーやパーキンソン病のような神経疾患にかかる可能性もあるわけです。

## Windows of Susceptibility



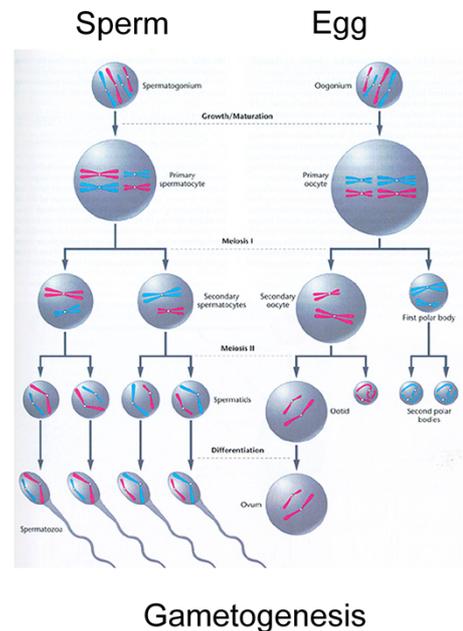
**What about preconceptional exposures to mom and dad?**

ということで、感受性の高い期間という概念が生まれました。早期に、このように発達期においてばく露することによってどういった影響が生涯起こるかということです。これは単に胎児のときにばく露したというだけではありません。妊娠する前に母親がばく露したことが卵あるいは精子にどういった影響を与えるかについては後でお話をしましょう。

また、小児でのばく露も長期的な影響を及ぼします。思春期あるいは青年のときにティーンエイジャーでばく露した場合、非常に大きな体の変化が起こります。そして安定した精神状態であっても体に何が起っているかわからない。また、出産年齢の女性の場合、こういった大きな変化が訪れるかもしれない。その変化によって老年期に影響があるかもしれないわけです。ですから、それぞれの感受性が時期によって違う。そして、どの時期にばく露したかによってどういう影響があるかというのが生涯に渡って変わってくるわけです。

## The Preconception Window

- **Period of rapid changes**
  - Cell growth
  - Meiotic division
  - Hormonal changes
    - Estrogen, progesterone, GnRH, FSH, LH, androgen
  - Epigenetic changes
- **Can exposures during germ cell development in mom or dad effect the offspring?**



妊娠前のばく露については今お話をしたわけですが、受精前の期間です。精子や卵ができる前。これが配偶子ですが、配偶子の形成を表しています。分裂や分化により成熟した精子になるわけです。例えば細胞増殖や減数分裂、ホルモンの変動、エピジェネティック的な変化というのがあります。こういった変化がある。こういった時期が感受性の高い時期ということになります。

生殖細胞の発達期における母親や父親へのばく露というのは新生児に影響を及ぼすのかどうかみてみましょう。

## Exposures to Germ Cells and Supporting Tissues

- Teratogenic effects
- Alter germ cell quality, and fertility
- Cause DNA damage
- Disrupt mitochondrial integrity



例えば生殖細胞や関連組織へのばく露は、催奇形性に影響を及ぼしたり、例えば目がないとか、先天性の心疾患があるとか、あるいは四肢が欠損しているというようなことが起こるわけです。

そしてDNAが損傷するかもしれない。

また、生殖細胞のばく露によってミトコンドリア機能がかく乱するかもしれないわけです。

## Exposures to Germ Cells and Supporting Tissues

- Teratogenic effects
- Alter germ cell quality, and fertility
- Cause DNA damage
- Disrupt mitochondrial integrity
- DNA copy number variations
- Alter sex-specific gene expression
- Interfere with meiosis
- Alter Redox states, inflammation
- Alter the epigenome of germ cells



**It is likely that some of these subtle effects carry on to the offspring**

さらに我々は解明してきました。今まで検出が難しかったところです。わずかな変化も最近ではわかってきました。

多くの遺伝子がありますが、遺伝子にはDNAのコピー数がたくさんあるわけです。このコピー数に変化が起こる可能性があります。

また、女子か男子かによって、どの遺伝子がいつオンになるのか、オフになるのかというのが決まります。これに影響が与えられる可能性もある。減数分裂への妨害や酸化還元状態の変化、炎症が起こったり、あるいは生殖細胞のエピゲノムに変化が起こる可能性もあるわけです。

こういったわずかな変化が子孫に影響を与えます。例を挙げてみましょう。

## Examples of Paternal Exposures on Offspring

### • Drug use

- Cocaine exposure to adult males influences anxiety & other behaviors of offspring (Pierce, 2014; Killinger, 2012)
- Similar developmental abnormalities seen in offspring of adult male use of alcohol, cannabis & tobacco



### • Social instability

- Dad's stress experience effects offspring stress response and metabolism (Bale, 2012, 2014)

### • Nutrition/ Obesity

- Offspring of adult males fed a Low Protein Diet show impaired liver function (Rando, 2010)
- Offspring to dads fed a High Fat Diet have diabetes and poor semen quality (Ng, 2014)
- Paternal obesity results in obese offspring (Freeman, 2011), increased rates of autism (Suren, 2013)



父親のばく露が、特に母親が妊娠する前に父親がばく露したことによって子孫に影響を及ぼします。

例えば成人の男性がコカインにばく露しますと、子供の不安や行動に影響を及ぼします。また、似たような影響が、アルコールやマリファナや煙草の使用によっても認められています。

父親がかなりのストレス状態にあると、この父親の体験は、子供のストレス応答にも影響します。これはヒトのデータです。ペンシルバニア大学のBaleらの研究からもわかっています。

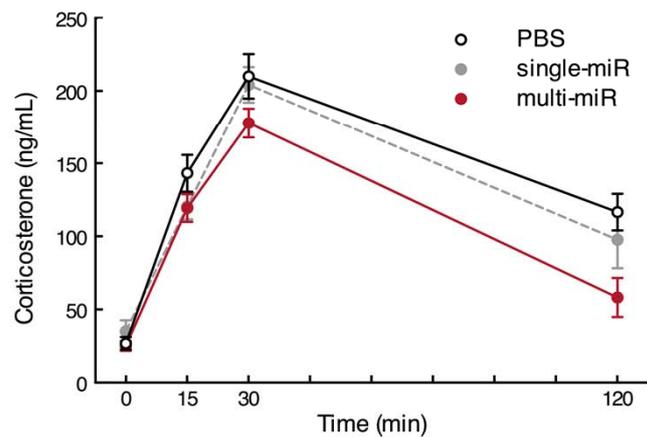
げっ歯類のラットでの研究、ヒト研究からわかったことですが、肥満に関する研究が行われています。例えば低蛋白質食を成人男子に提供すると肝臓機能の欠陥が認められる。また、高脂肪食の場合には糖尿病や精子質の低下が認められる。そして父親が肥満の場合には、子供の肥満あるいは自閉症の発生率が上がるということも知られています。

## Paternal Stress and Effects on Offspring

miRNA from sperm of stressed animal injected into normal Zygote



### Stress Response of Offspring



(Bale, 2014)

これは男性へのばく露、つまり子供ができる受胎前の父親のばく露による影響です。マイクロRNAについて先ほどお話ししました。のちにどの遺伝子がオンになるか、オフになるかという影響を与えと言いました。ストレスを与えた動物の精子由来のマイクロRNAを正常受精卵に注入してみたところ、このようなストレス応答の低下がみられています。