

東北大学東北メディカル・メガバンク機構
岩手医科大学いわて東北メディカル・メガバンク機構
岩手医科大学医学部産婦人科学講座
日本医療研究開発機構

臍帯血 DNA メチル化情報の公開 ～胎児期の情報を集積した世界初の試み～

【発表のポイント】

- 妊娠期間中の胎内環境を反映する臍帯血^{*1}に特有の有核赤血球^{*2}の DNA メチル化^{*3}情報 15 例分と、在胎週数^{*4}別の臍帯血 DNA メチル化情報 92 例分の統計情報を、マルチオミックスデータベース (iMETHYL^{*5}と jMorp^{*6}) に公開します。
- 東北メディカル・メガバンク計画では、これまで末梢血由来血球細胞^{*7}の DNA メチル化情報を公開してきましたが、今回、臍帯血有核赤血球の情報を取得したことで、臍帯血 DNA を用いた症例対照研究が可能となりました。
- 胎児期に受けたストレスなど胎児期の環境因子が、生涯に渡って疾患発症リスクを上昇させる可能性など、児にどのように影響を残すのかを研究するための基盤情報として活用されることが期待されます。

【概要】

東北メディカル・メガバンク計画では、三世代コホート調査^{*8}に参加した妊婦の方々の臍帯血、および岩手医科大学附属病院産婦人科を受診した妊婦の方々から分娩時に収集した臍帯血中の有核赤血球の DNA メチル化状態を解析し、国内外の研究者が参照できるデータベースとして公開しました。対象としたのは、有核赤血球 15 名の統計量と、母児の主な周産期疾患症例を除外した、妊娠 31 週から 42 週までの 92 例の統計量です。

iMETHYL および jMorp にて公開する在胎週数別臍帯血 DNA メチル化情報の要約統計量から、在胎週数に沿って変化する、変化しないゲノム領域を区別することが可能になります。また、採取直後に解析した有核赤血球の DNA メチル化情報を利用することで、検体の移送や保管等により生じる影響 (バイアス) を補正し、臍帯血を対象とした様々な症例対照研究の実施が可能となります。同様に、有核赤血球の DNA メチル化情報の要約統計量を用いることで、症例対照研究の際に細胞組成量を補正することが可能になります。これらにより、胎児が母体内で経験するエピジェネティックな変化^{*9}を推定することができます。

【背景】

ヒトを含めた哺乳類では、母体内で受精卵が発生する過程でエピジェネティックなリプログラミングが生じ、適切な時期に適切な部位で適切な遺伝子が働くように調整されます。このうち胎児期や出生直後の期間に経験した環境ストレス^{*10}は、児のエピジェネティックな特徴に生涯に渡って残るような変化を引き起こし、短期的および長期的な疾患発症リスク上昇につながることを指摘されています。この仮説を DOHaD 仮説 (Developmental Origins of Health and Disease) と呼びます。たとえば妊娠中の食事が制限されると、胎児は低栄養状態に晒されます。その結果、児は生涯に渡って生活習慣病などを発症しやすい体質になります。こういった背景から、生体内の環境因子によって遺伝子発現が調節されるエピジェネティクスの代表である DNA メチル化状態に注目して、胎児期の環境ストレスがもたらす影響を評価しようとする研究が世界中で行われています。

一方で、胎児の正常な成長過程でも DNA メチル化状態は大幅に変化します。したがって環境ストレスによる変化を正確に捉えるには、正常な状態で生じうる変化を把握しておく必要があります。しかしながら、研究者が在胎週数に沿った正常な変化を把握できる公開データベースはこれまで存在しませんでした。

そこで東北メディカル・メガバンク計画では、岩手医科大学附属病院産婦人科を受診した妊婦の方々、または三代目コホート調査に参加した妊婦の方々から母児の主な周産期疾患を除外した症例を対象として、分娩時に収集した臍帯血の DNA メチル化状態を解析し、国内外の研究者が参照できるデータベースとして公開しました。

【臍帯血有核赤血球 DNA メチル化情報の公開内容および公開方法】

15 名の臍帯血から単離した有核赤血球を用いて常染色体上に存在する約 2,700 万か所の個人ごとの CpG^{*11} の DNA メチル化率を測定し、それらの平均値と標準偏差を公開しました。この検体は、岩手医科大学附属病院で採取後すぐに解析を実施しており、移送や保管等により生じるバイアスを最小限に抑えています。このためバイアスを含む検体の解析値の補正に使用することができます。

【在胎週数別 DNA メチル化情報の公開内容および公開方法】

常染色体上に存在する約 150 万か所の CpG それぞれについて、在胎週数 2 週間ごと、男女別の臍帯血 DNA メチル化率の平均値と標準偏差を公開しました(表 1)。

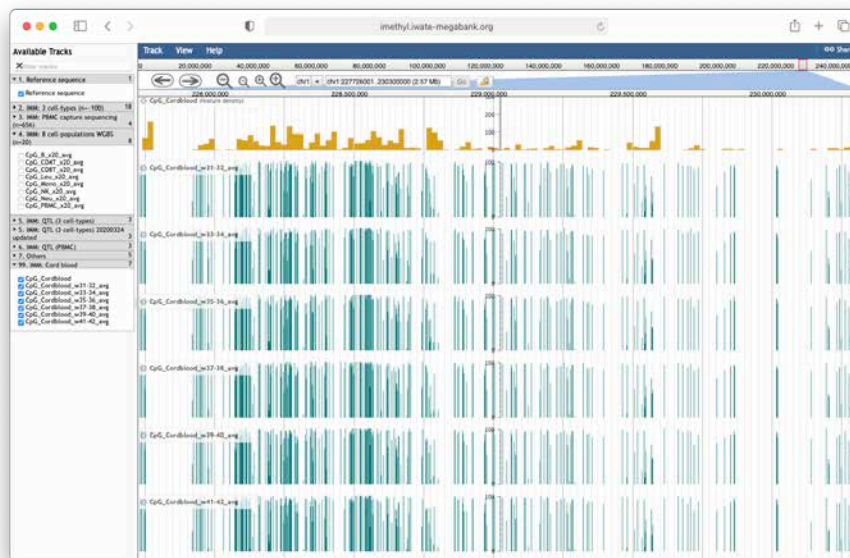
表 1 iMETHYL 掲載に用いられた検体の内訳

週数	31-32	33-34	35-36	37-38	39-40	41-42
女	10	5	6	9	10	7
男	2	7	10	11	10	5
合計	12	12	16	20	20	12

検体は単胎妊娠のみが対象です。この検体は三世代コホート調査により得られたものであり、移送や保管等によるバイアスが生じている可能性があります。臍帯血有核赤血球 DNA メチル化情報により補正済です。

これらの統計情報は、岩手医科大学いわて東北メディカル・メガバンク機構 (IMM) が管理するウェブサーバー上に構築された iMETHYL データベース、または東北大学東北メディカル・メガバンク機構 (ToMMo) が管理するウェブサーバー上に構築された jMorp データベースからテキストファイルとしてダウンロードできます。さらにデータベース内に構築されたゲノムブラウザ上¹²で閲覧することも可能です。

※公開日：iMETHYL 11月16日/jMorp 12月8日



iMETHYL 画面イメージ

【今後の展望】

iMETHYL または jMorp にて公開する在胎週数別臍帯血 DNA メチル化情報の要約統計量から、在胎週数に沿って変化する、変化しないゲノム領域を区別すること

が可能になり、また、有核赤血球の DNA メチル化情報を利用することで臍帯血を対象とした様々な症例対照研究を実施することが可能となります。これにより、胎児が母体内で経験するエピジェネティックな変化を推定することができます。

また今後、母体内で環境ストレスを受けた胎児の DNA メチル化状態を測定する研究が行われる際には、iMETHYL や jMorp と比較することで、様々な要因で変化する DNA メチル化サイト*13 から、環境ストレスによって変化した DNA メチル化サイトを高精度に発見することが可能になり、環境要因による疾患発症メカニズムの解明につながることを期待されます。

【参考】

<東北メディカル・メガバンク計画について>

東北メディカル・メガバンク計画は、東日本大震災からの復興事業として平成 23 年度から始められ、被災地の健康復興と、個別化予防・医療の実現を目指しています。ToMMo と IMM を実施機関として、東日本大震災被災地の医療の創造的復興および被災者の健康増進に役立てるために、合計 15 万人規模の地域住民コホート調査および三世代コホート調査を平成 25 年より実施し、収集した試料・情報をもとにバイオバンクを整備しています。

東北メディカル・メガバンク計画は、平成 27 年度より、日本医療研究開発機構 (AMED) が本計画の研究支援担当機関の役割を果たしています。

【用語解説】

- *1 臍帯血 : 母体と胎児をつなぐ臍帯に含まれる血液。
- *2 有核赤血球 : 核を含んだ赤血球のこと。胎児や新生児の末梢血および臍帯血に含まれる。乳児期以降の末梢血には通常含まれない。
- *3 DNA メチル化 : DNA 分子がメチル基による修飾を受ける現象。とくに DNA 塩基のひとつであるシトシンで生じる現象を指すことが多い。DNA メチル化状態は環境要因によって変化することがあり、DNA メチル化状態の変化は遺伝子の働きを変化させることがある。
- *4 在胎週数 : 分娩予定日を 40 週 0 日とした分娩時の妊娠週数。
- *5 iMETHYL : IMM にて管理しているウェブデータベースおよびゲノムブラウザ (iMETHYL: integrative database of human DNA methylation)。東北メディカル・メガバンク計画の地域住民コホート調査で収集した DNA メチル化情報の要約統計量などを公開している。
<http://imethyl.iwate-megabank.org/>
- *6 jMorp : ToMMo が公開するデータベースである日本人多層オミックス参照パネル (jMorp: Japanese Multi Omic Reference Panel)。全ゲノムリファレンスパネル、日本人基準ゲノム配列、メタボローム解析情報などを収載する。
<https://jmorp.megabank.tohoku.ac.jp/>

- *7 末梢血由来血球細胞：末梢血は血管中の通常の血液のことを指す。東北メディカル・メガバンク計画で公開している情報は、これまで末梢血由来の血球細胞に限られていたが、今回初めてこれ以外である臍帯血の解析結果を公開した。
- *8 三世代コホート調査：ToMMoが実施する、祖父母・父母・児を対象としたコホート調査。生活習慣や生理機能の情報、生体試料を収集している。臍帯血の採取は、参加妊婦さんが出産したそれぞれの産科医療機関にて行われる。
- *9 エピジェネティックな変化：DNAの塩基配列の変化を伴わない、遺伝子の働きの変化。DNAメチル化が代表例である。また、エピジェネティックな現象の総体をエピジェネティクスと呼ぶ。
- *10 環境ストレス：児に対してストレスとなる様々な外的要因。たとえば母体の低栄養、喫煙、飲酒、不安など。
- *11 CpG：DNAメチル化はDNA中の塩基にメチル基(-CH₃)が付加されるDNA修飾のひとつである。CとGが連続して並ぶ2塩基をCpGと呼び、哺乳類のゲノム中のCpGの60-90%はメチル化されている。
- *12 ゲノムブラウザ：DNAメチル化率などの遺伝的な情報をゲノム上に表示させて閲覧するシステム。
- *13 DNAメチル化サイト：メチル化されたCpGをDNAメチル化サイトと呼ぶ。

【お問い合わせ先】

(本研究に関すること)

岩手医科大学いわて東北メディカル・メガバンク機構

副機構長 清水 厚志

電話番号:019-651-5111(内線 5472)

Eメール:ashimizu[AT]iwate-med.ac.jp

(本研究の臨床情報に関すること)

東北大学東北メディカル・メガバンク機構

地域医療支援部門長 菅原 準一

電話番号:022-273-6283

Eメール:jsugawara[AT]med.tohoku.ac.jp

(報道担当)

東北大学東北メディカル・メガバンク機構

広報戦略室長 長神 風二(ながみ ふうじ)

電話番号:022-717-7908

ファクス:022-717-7923

Eメール:pr[AT]megabank.tohoku.ac.jp

岩手医科大学いわて東北メディカル・メガバンク機構

広報・企画部門長 遠藤 龍人

電話番号:019-651-5111(内線 5508/5509)

Eメール:megabank[AT]j.iwate-med.ac.jp

(AMED 事業に関すること)

日本医療研究開発機構(AMED)

ゲノム・データ基盤事業部 ゲノム医療基盤研究開発課

電話番号:03-6870-2228

Eメール:tohoku-mm[AT]amed.go.jp