

Prenatal Obesogen Exposure Causes Heritable Effects in Subsequent Generations

The background features a complex illustration of biological structures. A prominent DNA double helix is shown in shades of red and pink, winding across the frame. Interspersed with the DNA are various protein structures, some depicted as blue and purple spheres and others as more intricate, ribbon-like forms. The overall aesthetic is scientific and colorful.

出生前オビソゲン曝露が次世代に及ぼす遺伝的影響

*オビソゲンとは、肥満に関与する内分泌攪乱化学物質のこと

Bruce Blumberg, Ph.D.

Department of Developmental and Cell Biology

Department of Pharmaceutical Sciences

Developmental Biology Center

University of California, Irvine

ブルース・ブルームバーグ

カリフォルニア大学アーバイン校発生生物学センター

薬学科／発達細胞生物学科

Main Points

要点

- エピジェネティクスは環境要因と遺伝子発現の変化を関連付ける
- オビーツゲンは存在し、肥満の蔓延に関与している
- 幹細胞の再プログラム化にはオビーツゲンの作用が関与していると考えられる
- 出生前オビーツゲン曝露の影響は永続的なものである

Non-communicable Diseases On the Rise

増加傾向にある非伝染性疾患

- 白血病、脳腫瘍：1975年から現在まで20%超の増加
- ぜんそく：1980年から1995年の間に倍増し、なおも増加したまま
- 受胎・妊娠維持障害：1982年から2002年までに40%増（18～25歳女性では倍増）
- 自閉症診断：最近30年間で1000%（10倍）増加
- 肥満：米国では最近40年間で3倍、世界的には最近20年間で倍増



- 毎年3500万人の死亡原因
- 世界の全死亡数の60%（80%は発展途上国）

根本原因は何か？ 遺伝ではないことは明らか…

What is Epigenetics ?

エピジェネティクスとは何か？

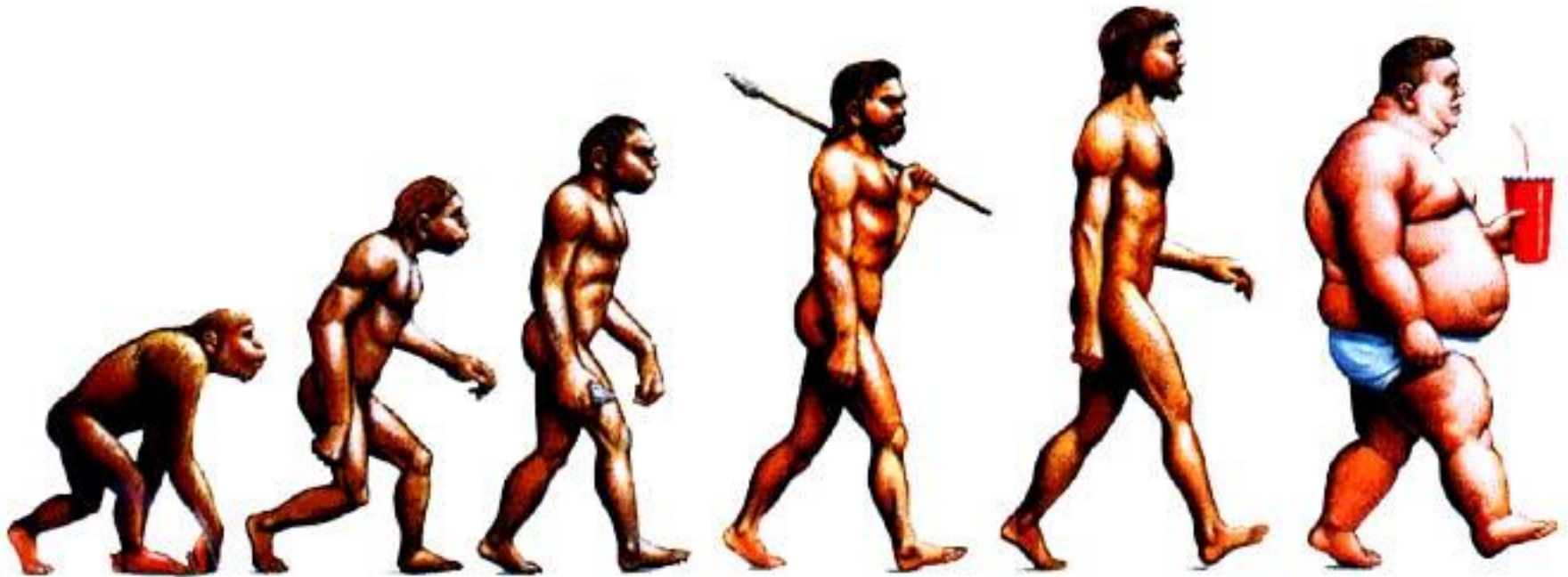
- ・ 語義は「ジェネティクスに加えて」
 - C.H. Waddingtonの造語（1957年）
- ・ エピジェネティクスは、DNAの配列変化によらない遺伝子発現の変化をもたらす
 - 継承的、持続的
 - 可逆的
 - クロマチンにエンコード
 - 細胞記憶
- ・ 例
 - X染色体不活性化
 - ゲノム刷り込み
 - がんー広範囲のサイレンシング、遺伝子の過剰発現



Epigenetics and Genetics

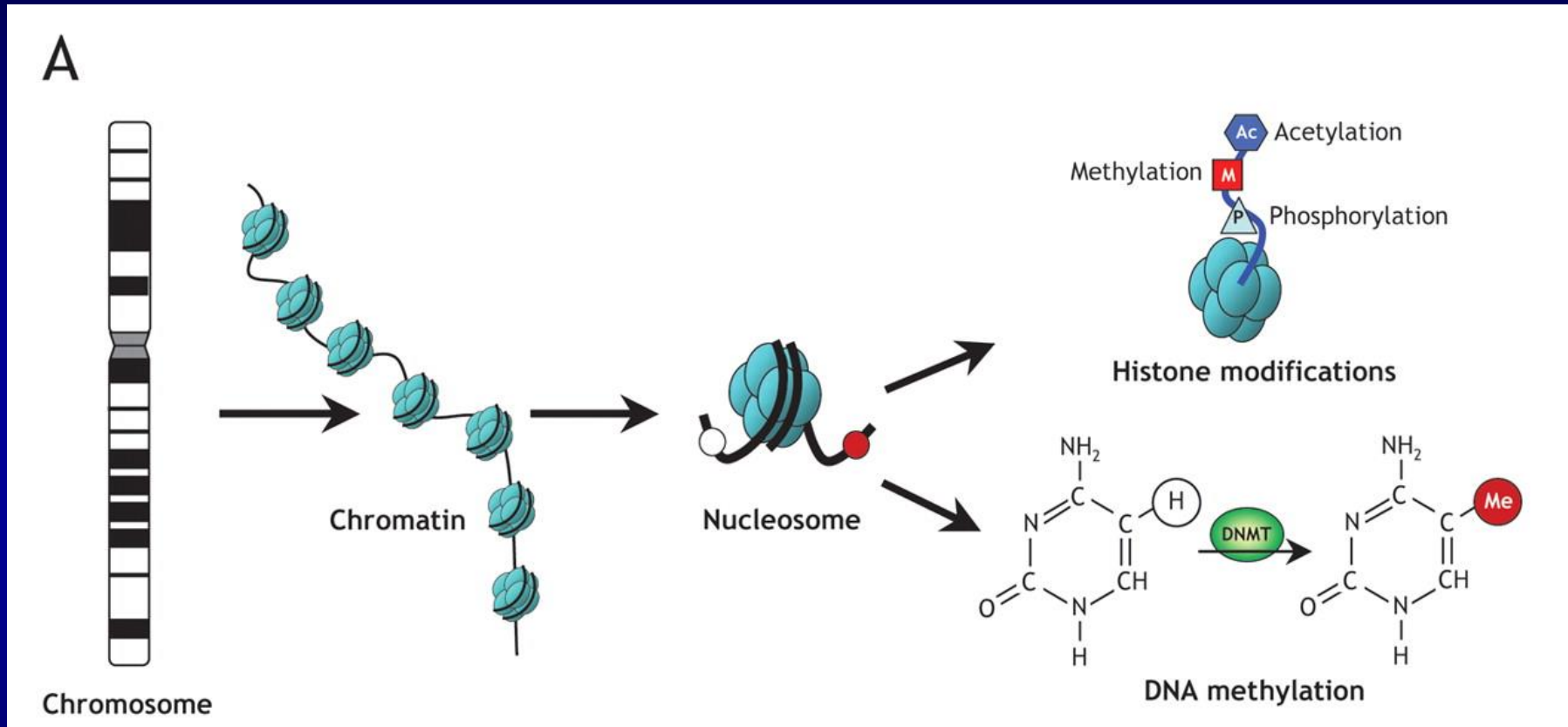
エピジェネティクスとジェネティクス

遺伝子型



Epigenetics acts through chromatin structure

クロマチン構造を通して作用するエピジェネティクス



- DNA、タンパク質のメチル化／脱メチル化
- DNA結合タンパク質のアセチル化／脱アセチル化
- 変化は数百kb～Mbという非常に広範囲に作用
—他の染色体から！

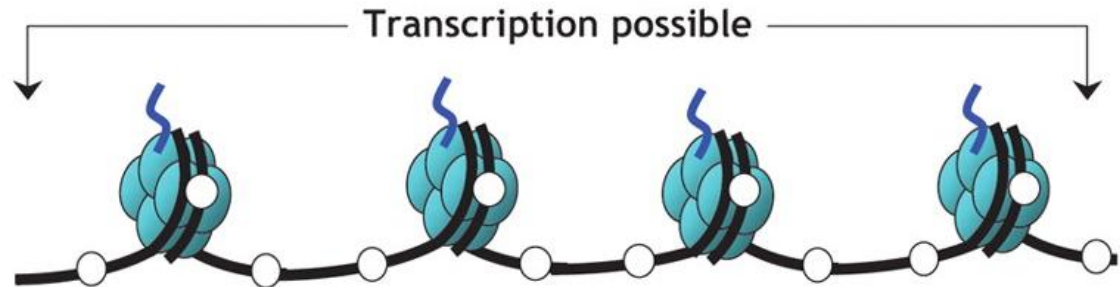
Epigenetics acts through chromatin structure

クロマチン構造を通して作用するエピジェネティクス

B

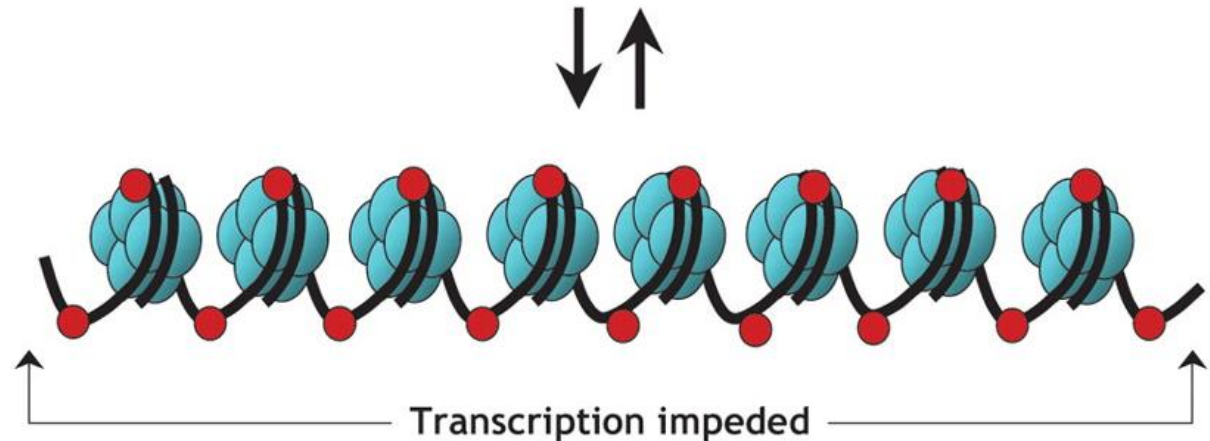
Gene “switched on”

- Active (open) chromatin
- Unmethylated cytosines (white circles)
- Acetylated histones



Gene “switched off”

- Silent (condensed) chromatin
- Methylated cytosines (red circles)
- Deacetylated histones

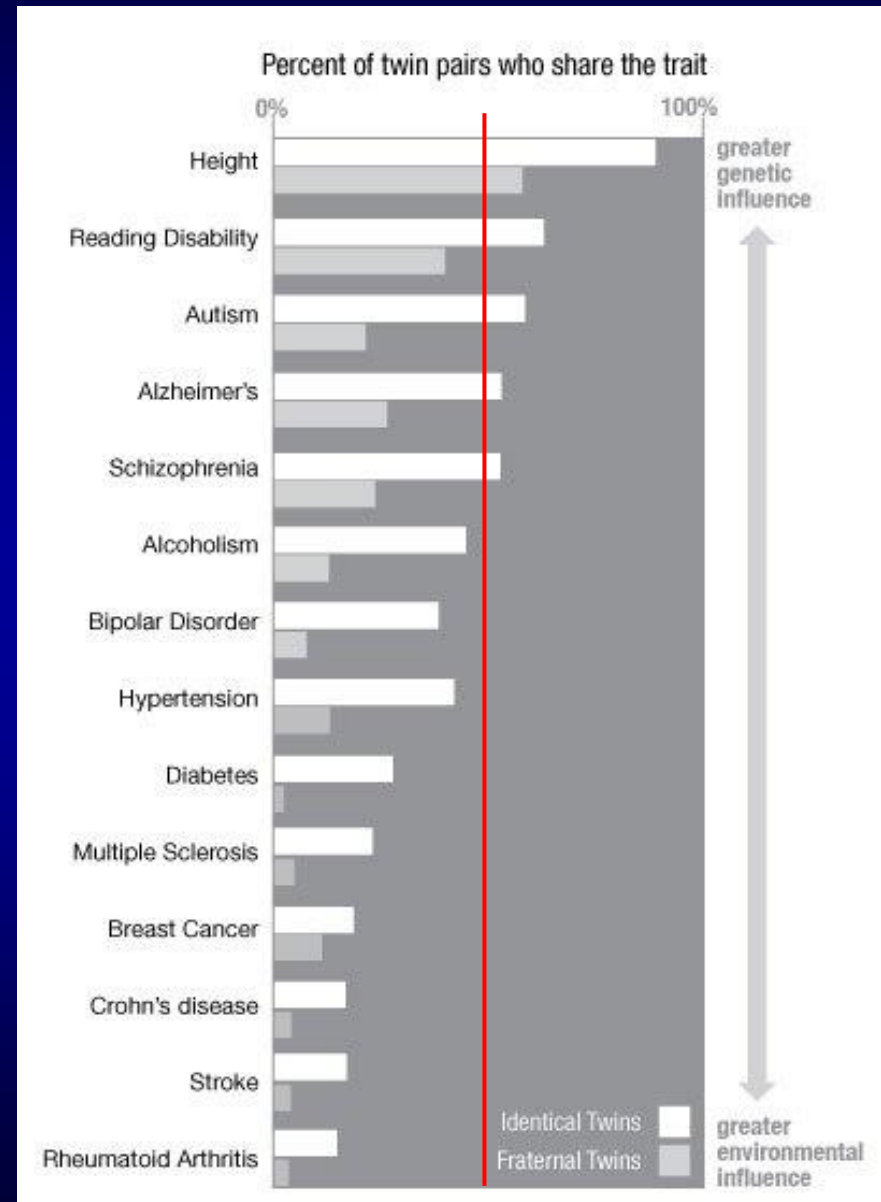


- クロマチン立体配座がDNAの転写機構への接近性に影響—エピジェネティクスが遺伝的性質を制御
- DNAメチル化の大幅な変化が疾患に関連している可能性—**がんにおける腫瘍抑制遺伝子の過剰メチル化**

Genetics and epigenetics of disease

疾患のジェネティクスとエピジェネティクス

- 遺伝性疾患の例
 - 鎌状赤血球貧血症
 - 嚢胞性線維症
 - 血友病
 - マルファン症候群
 - デュシェンヌ型筋ジストロフィー
 - ハンチントン病
- エピジェネティックな要因による疾患 (一卵性双生児の研究より)
 - 脆弱性X症候群
 - プラダー・ウィリー症候群
 - 強皮症
 - 自閉症
 - 統合失調症
 - 炎症性腸疾患
 - がん(黒色腫など)



Developmental Basis of Disease

疾患の発生学的基礎

- バーカーの仮説—妊娠期の栄養不良は儉約表現型の原因となる
 - 胎児期の成長不良と高齢期の慢性疾患に高い関連性
 - 栄養供給が制限された環境に胎児が適応した結果、感受性が増大
- **健康と疾患の発生学的起源(DOHaD)** (Mark Hanson) — 発達過程は疾患感受性の永続的変化をもたらす変動に対して非常に敏感
 - 出生異常、低出生体重、早産
- 発達プログラミングは青年期まで継続
 - Överkalixの研究(スウェーデン)によると、思春期前の栄養状態が父系の孫の寿命に影響
 - 脂肪細胞数のプログラミングは青年期まで継続
- 発生学的起源をもつ疾患(動物モデル)
 - 心血管疾患、肺疾患(ぜんそく)
 - 神経疾患(ADHD、神経変性疾患)
 - 免疫疾患／自己免疫疾患
 - 内分泌疾患、生殖器系疾患、がん
 - 肥満、糖尿病
- 発達プログラミングはほぼすべてがエピジェネティック

The Worldwide Obesity Epidemic

世界的な肥満の蔓延

- 米国民の35%超が臨床上の肥満 (BMIが30超)
 - 世界平均の2倍 (Flegal et al. JAMA 2010;303:235-241)
- 68%が体重過多 (BMIが25超) – 推定では2020年までに86%に



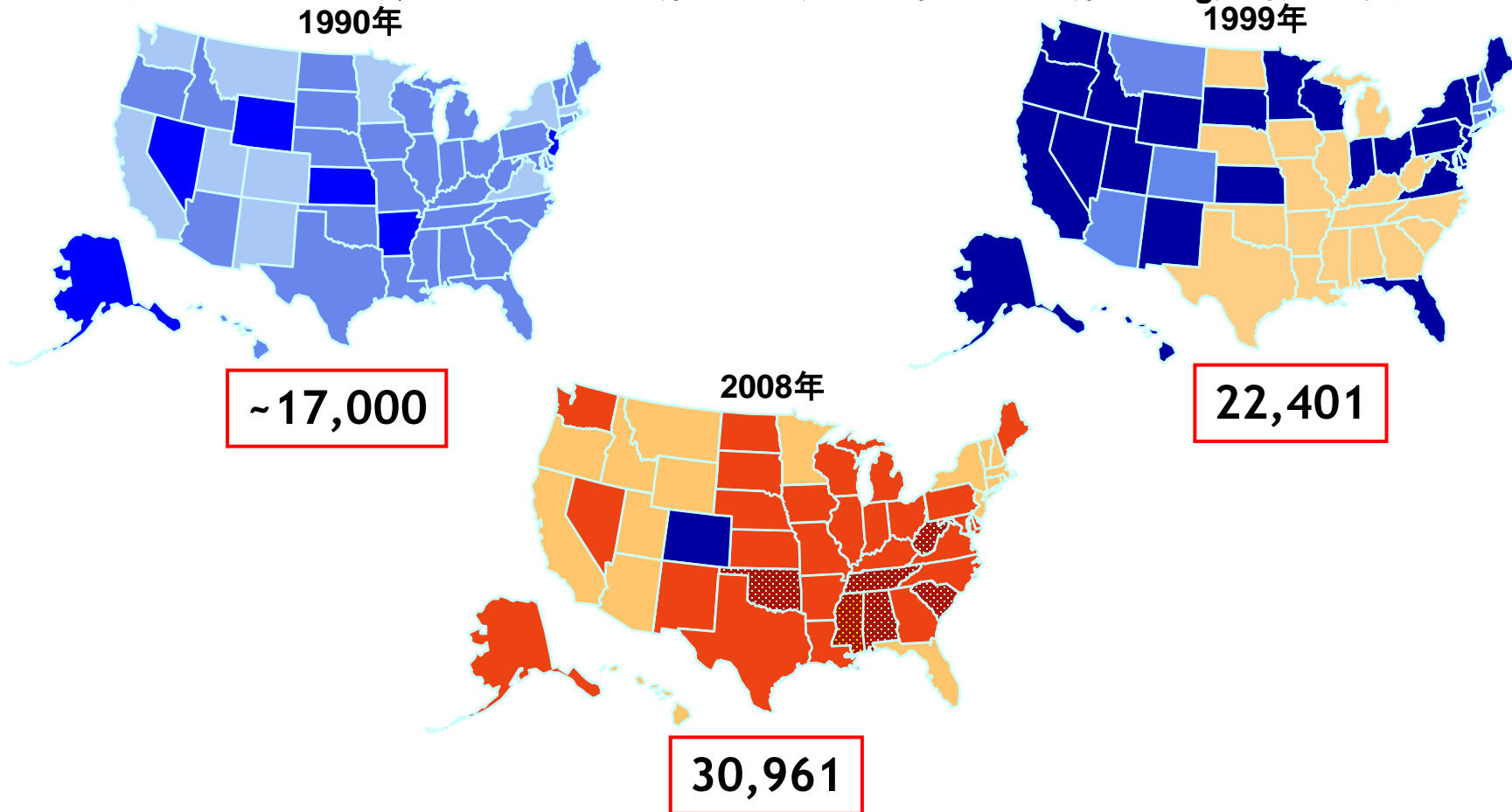
Obesity Trends* Among U.S. Adults

BRFSS, 1990, 1999, 2008

米国成人の肥満の動向*

BRFSS (1990年、1999年、2008年)

(*BMI 30以上 / 身長5フィート4インチ[約163cm]の人で約30ポンド[約13.6kg]の体重過多)



出典: CDC (地図)、米国国勢調査局(数値)

The Worldwide Obesity Epidemic

世界的な肥満の蔓延

- 米国民の35%超が臨床上の肥満(BMIが30超)
 - 世界平均の2倍(Flegal et al. JAMA 2010;303:235-241)
- 68%が体重過多(BMIが25超) – 推定では2020年までに86%に
- 肥満対策が医療費の非常に大きな部分を占める
 - 米国では年間857億ドル(2005年)、1470億ドル(2009年)
 - 新たなモデル(J. Health Economics, 2012) – 2097億ドル(2008年)
 - 米国の医療費の20.6%
- 肥満は次の疾患の増加に関連
 - メタボリック症候群 → 2型糖尿病
 - 心血管疾患
 - 高血圧症
 - 脳卒中

How does obesity occur ?

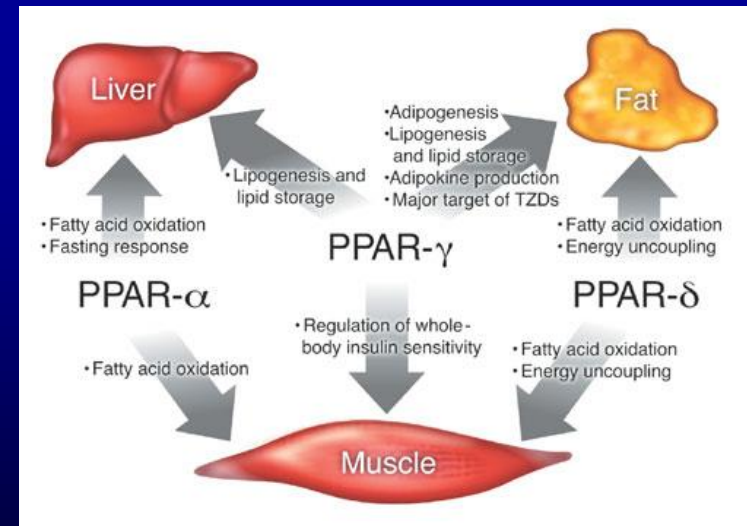
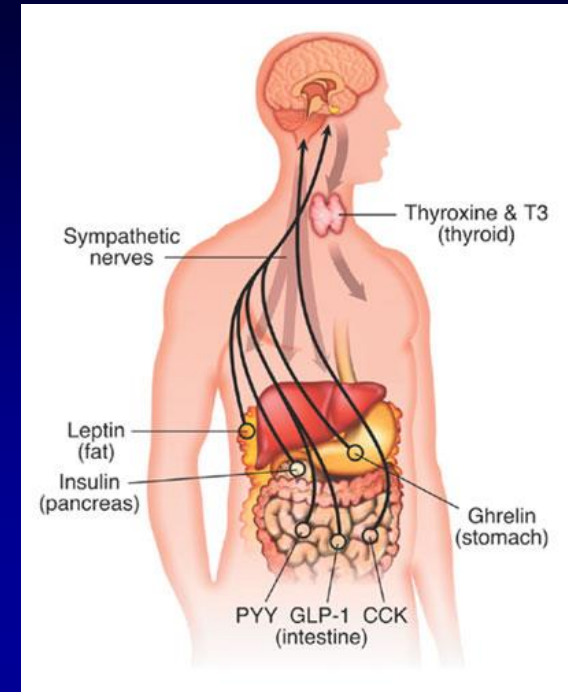
肥満の原因

- 一般的社会常識－「カウチポテト症候群」
 - エネルギー収支がプラス＝食べ過ぎ、運動不足
- 肥満を招くその他の要因
 - ストレス(糖質コルチコイドの上昇)
 - 睡眠不足(ストレス?)
 - 乏しいカロリーを最大限に活用するように進化した「儉約」遺伝子
 - ウイルス、腸内細菌、SNP
- 出生前栄養摂取／子宮内経験の影響
 - サウサンプトン大学の研究
 - 妊婦の喫煙に起因する出生体重の低下と肥満の増加
- 工業化学物質が肥満増加に及ぼす影響
 - Baillie-Hamilton (2002) が化学的毒素の影響を主張
 - 肥満の蔓延は化学物質使用量の増加とほぼ相関
 - Heindel (2003) 「Endocrine Disruptors and the Obesity Epidemic(内分泌攪乱物質と肥満の蔓延)」
- **化学物質の多くが内分泌系に影響を及ぼす**

Hormonal control of weight

ホルモンによる体重制御

- 食欲と代謝をホルモンが制御
 - レプチン、アディポネクチン、グレリンが主要な役割
 - レプチン、アディポネクチン - 脂肪細胞
 - グレリン - 胃
 - 甲状腺ホルモン / 受容体
 - 基礎代謝率を決定
- 脂肪細胞の発生と脂質バランスをホルモンが制御
 - 核内ホルモン受容体RXRとPPAR γ により制御
 - PPAR γ - 脂肪細胞の発生を制御する主要な受容体
 - 脂肪細胞の分化を増進
 - 既存細胞の蓄積を増大
 - インスリン感受性を亢進

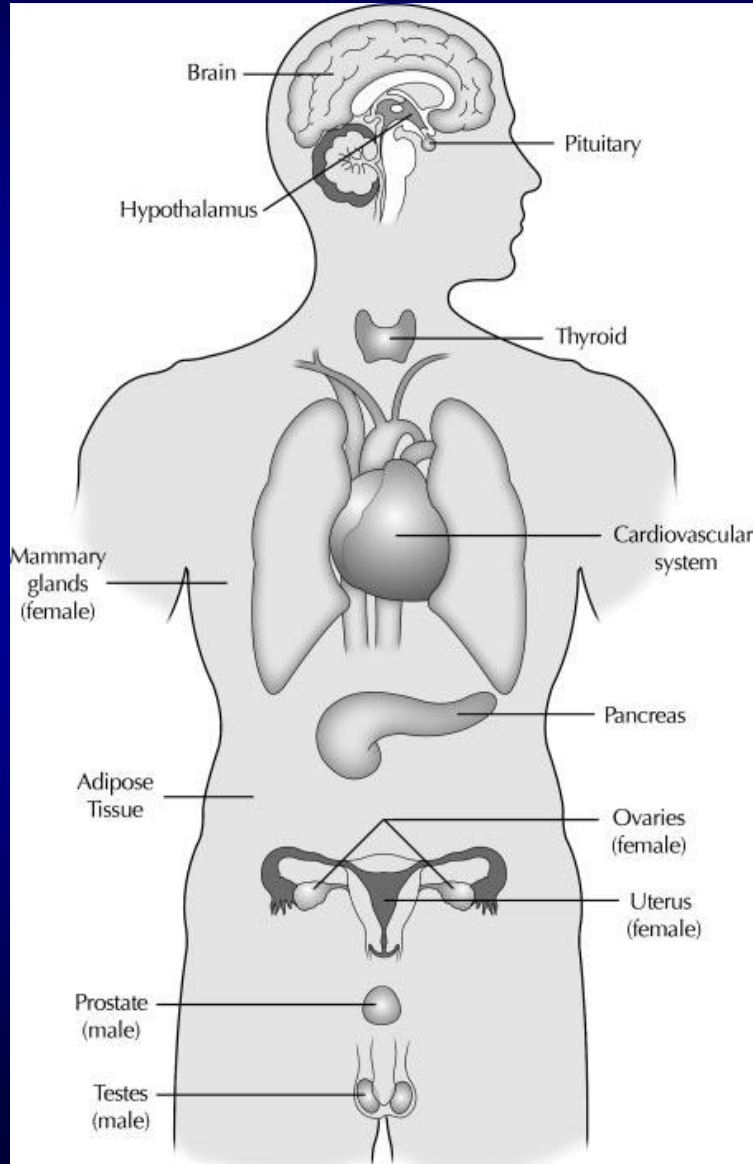


Endocrine Disrupting Chemicals (EDCs)

affect many organ systems

内分泌攪乱物質(環境ホルモン)(EDC)

多くの臓器系に作用



- 「内分泌攪乱物質—ホルモン作用を阻害する外因性化学物質またはその混合物」
- 内分泌学会、2012年
 - 間違った信号、信号の喪失、不適切な伝達場所とタイミング
 - ホルモン同様にEDCも低濃度で作用
 - 閾値は存在しない可能性
- EDCに曝露する機会
 - 残留性汚染物質(POP)
 - 食事成分(農薬)
 - パーソナルケア製品
 - 洗剤
 - 食品包装

Endocrine-Disrupting Chemicals

An Endocrine Society Scientific Statement

Diamanti-Kandarakis, E., Bourguignon, J. P., Giudice, L. C., Hauser, R., Prins, G. S., Soto, A. M., Zoeller, R. T. and Gore, A. C. (2009). Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev* 30, 293-342.



- EDC曝露が生殖機能に有害影響をもたらすことを示す証拠は強い。
 - 甲状腺、神経内分泌、肥満、代謝、インスリン／グルコース恒常性への影響を示す数々の証拠
- 2009年11月10日 - AMAが内分泌学会決議を採択
 - EDC曝露を低減するための新たな指針が必要
- 欧州議会（2013年3月15日）が欧州委員会に、2015年6月までにEDC使用の禁止／制限を提示するよう指示
 - （賛成489、反対102）

Endocrine Disrupting Chemicals (EDCs) 内分泌攪乱物質 (EDC)

除草剤

2,4,-D
2,4,5,-T
アラクロール
アミトロール
アトラジン
リニユロン
メトリブジン
ニトロフェン
トリフルラリン

殺菌剤

ベノミル
エチレンチオウレア
フェナリモル
ヘキサクロロベンゼン
マンコゼブ
マンネブ
メチラム - 合成
トリブチルスズ
ビンクロゾリン
ジネブ

金属

殺虫剤

アルジカルブ
B-HCH
カルバリル
クロルデン
クロルデコン
DBCP
ジコホル
ディルドリン
DDTおよびその代謝物
エンドスルファン
ヘプタクロル / H-エポキシド
リンデン (γ-HCH)
マラチオン
メミル
メトキシクロル
オキシクロルデン
パラチオン
合成ピレスロイド
トランスノナクロル
トキサフェン

工業用化学物質

ビスフェノールA
ポリカーボネート
ブチルヒドロキシアニソール (BHA)
カドミウム
クロロジフェニルおよびプロモジフェニル
ダイオキシン
フラン
鉛
マンガン
メチル水銀
ノニルフェノール
オクチルフェノール
PBDE
PCB
ペンタクロロフェノール
ペンタフェノール～ノニルフェノール
過塩素酸塩
PFOA
p-tert-ペンチルフェノール
フタル酸エステル
スチレン

テストステロン合成阻害物質
甲状腺ホルモン攪乱物質

エストロゲン受容体作動物質
アンドロゲン受容体拮抗物質

EDCs are in many personal care products

多くのパーソナルケア製品に含まれるEDC

SHAMPOO

AVERAGE NUMBER OF CHEMICALS: 26
MOST WORRYING: Lauryl Sulphate and Propylene Glycol
POSSIBLE SIDE-EFFECTS: Irritation; possible damage.

EYE SHADOW

CHEMICALS: 26
MOST WORRYING: Polyethylene terephthalate.
POSSIBLE SIDE-EFFECTS: Linked to cancer; infertility; hormonal disruptions and to the body's

LIPSTICK

CHEMICALS: 33
MOST WORRYING: Polymethyl methacrylate.
POSSIBLE SIDE-EFFECTS: Allergies; links to cancer.

NAIL VARNISH

CHEMICALS: 31
MOST WORRYING: Formaldehyde
POSSIBLE SIDE-EFFECTS: to fertility issue in developing babies

PERFUME

CHEMICALS: 25
MOST WORRYING: Phthalates
POSSIBLE SIDE-EFFECTS: to mouth, throat; nausea; linked to cancer

FAKE TAN

CHEMICALS: 22
MOST WORRYING: Ethylparaben, Methylparaben, Propylparaben
POSSIBLE SIDE-EFFECTS: Rashes; irritations; disruption.

RICK SMITH / BRUCE LOURIE

SLOW DEATH BY RUBBER DUCK



HOW THE TOXIC CHEMISTRY
OF EVERYDAY LIFE
AFFECTS OUR HEALTH

ergies;
throat;
to changes

acrylate.
ECTS:
immune
cancer.

pyl

nd
less;

CTS:

n.

Not everyone agrees about the hazards of EDCs (e.g., industry stakeholders)

共通認識とはなっていないEDCの危険性
(業界関係者などは否定的)



Recent trends in select reproductive disease, disorders and function

代表的な生殖器系疾患・障害・機能に関する最近の動向

生殖疾患・障害	増加率	期間	地域	参考資料
精巣腫瘍	1~6% 60%	1953-1999 1973-2003	ヨーロッパ アメリカ	[20] [21]
特定の小児癌	20~24%	1976-2005	アメリカ	[22]
自閉症	700~800%	1990-2006	カリフォルニア	[23]
注意欠陥・多動性障害 (ADHD)	年間3%	1997-2006	アメリカ	[24]
先天性異常				
停留精巣	200%	1970-1993	アメリカ	[25]
腹壁破裂	300%	1978-2005	カリフォルニア	[26]
先天性甲状腺機能低下症	138%	1987-2003	ニューヨーク	[27]
生殖機能		期間	地域	
妊娠および妊娠の維持が困難という報告				
全年齢	女性は60%増	1982,2002	アメリカ	[28,29]
25歳未満	女性は200%増	1982,2002	アメリカ	[28,29]
早産	妊娠期間が2.9%短縮	1992-2002	アメリカ	[30]
子癇前症	19~36%	1968-2002	ノルウェー	[31]
妊娠糖尿病	122%	1989-2004	アメリカ	[32]
早発思春期				
乳房発育開始年齢	1-2歳の若年化	1940-1994	アメリカ、デンマーク	[6,33]
月経開始年齢	2.5~4カ月の若年化	1940-1994	アメリカ	[6]
精子数	年間1%以下の減少	1931-1994	欧米	[34,35]
血清テストステロン	年間1%減少	1987-2004	ボストン (アメリカ)	[36,37]

Endocrine Disrupting Chemicals (EDCs)

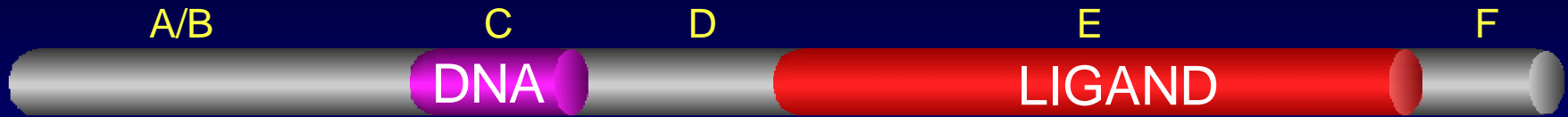
内分泌攪乱物質 (EDC)



- EDC媒介の内分泌信号伝達経路の混乱は、脂質生成や肥満に関与しているか

The Nuclear Hormone Receptor Superfamily

核ホルモン受容体スーパーファミリー



既知の受容体

旧知の受容体(生化学)

GR	コルチゾル
MR	アルドステロン
→ AR	テストステロン
PR	黄体ホルモン
→ ER α, β	エストラジオール
VDR	1,25-(OH) ₂ ビタミンD3
→ TR α, β	トリヨードチロニン
EcR	20-OHエクジソン

リガンドが同定された(元)オーファン受容体

RAR α, β, γ	全トランス型レチノイン酸
→ RXR α, β, γ	9- <i>cis</i> レチノイン酸
→ PPAR α, β, γ	脂肪酸、エイコサノイド
LXR α, β	オキシステロール
FXR α, β	胆汁酸
BXR α, β	安息香酸

リガンドがほぼ同定されているオーファン受容体(天然リガンド?)

CAR	アンドロスタン、生体異物
SXR/PXR	ステロイド、生体異物

オーファン受容体

脊椎動物

TR-2 α, β	DHR78
NGFI-B α, β, γ	DHR38
ROR α, β, γ	DHR3
Rev-erb α, β	E75, E78
SF-1 α, β	FTZ-F1 α, β
COUP α, β, γ	<i>svp</i>
HNF-4 α, β	HNF-4
Tlx α, β	<i>tll</i>

ショウジョウバエ

未知のホモログ

ERR α, β, γ	knirps
DAX-1	knirps関連
SHP	胚性腺
GCNF	DHR96

線虫の一種

キロショウジョウバエ
ホモ・サビエンス
シロイヌナズナ

核内受容体: ~250

核内受容体: ~20

遺伝子: ~48

ファミリーなし

EDCs and the obesogen hypothesis

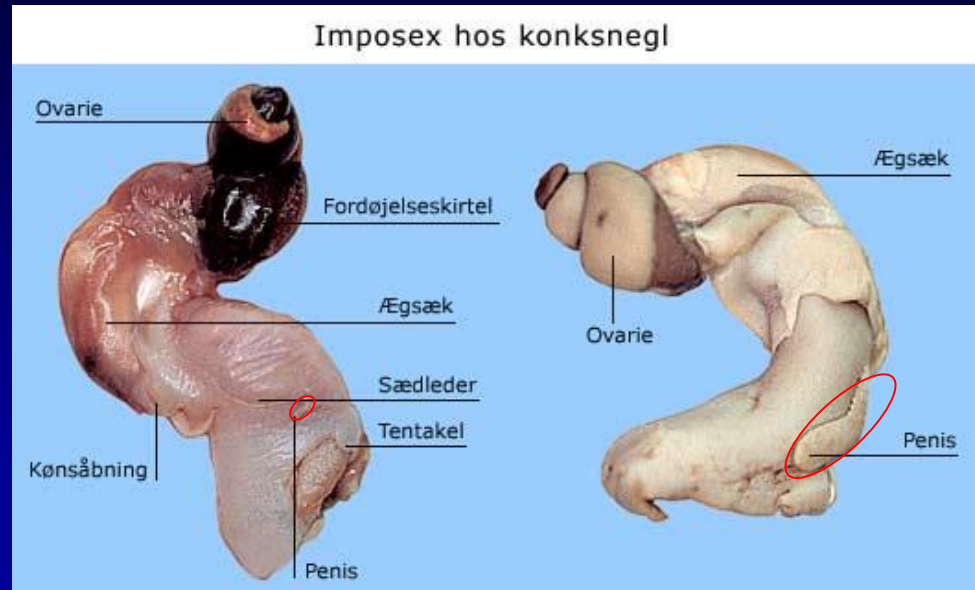
EDCとオビースゲン仮説

- **オビースゲン** - 脂質生成と脂肪蓄積を不適切に刺激、脂肪組織の恒常性を阻害、あるいは食欲／満腹感の制御を改変して、体重増加や肥満を引き起こす化学物質
- 環境エストロゲン(ER)などのEDCへの出生前／出生後曝露により体重が増加
 - **DES、ゲニステイン、ビスフェノールA**
- チアゾリジンジオン抗糖尿病薬(PPAR γ)
 - **全年齢のヒトで脂肪蓄積と脂肪細胞数が増加**
- 尿中フタル酸濃度とヒトの胴囲およびインスリン抵抗性との間に相関関係
 - **疫学的研究では多くの化学物質を肥満と関連付け**
- 体外実験では複数の化合物によって脂肪細胞の分化が発生(PPAR γ)
 - **フタル酸、BPA、アルキルフェノール、PFOA、有機スズ**
- オビースゲンの存在は信憑性が高い

Endocrine disruption by organotins

有機スズによる内分泌攪乱

- 有機スズ → 軟体動物の生殖不能
- メスのカレイ/ヒラメやゼブラフィッシュが遺伝子レベルでオス化
- 有機スズの標的となるのはどのホルモン受容体か？



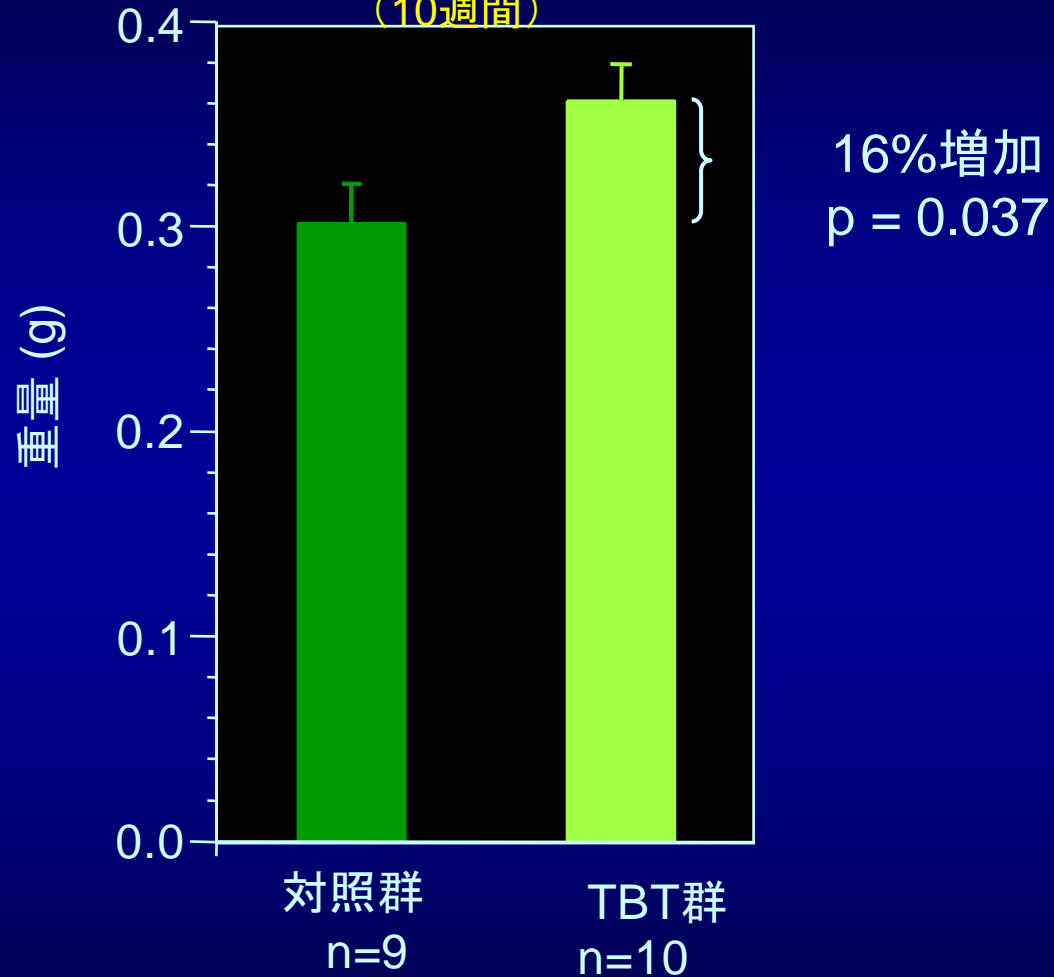
- トリブチルスズ (TBT) に関する所見
 - 脂質生成に不可欠な2つの核内受容体であるRXRとPPAR γ に結合し、ppbレベル(低nM)で活性化
 - 細胞培養モデル(nM)で脂質生成を誘導
 - マウスでは出生前TBT曝露により体重が増加



TBT increases testis fat pad weight

at 10 weeks

TBTに起因する精巣脂肪体の重量増加
(10週間)



体重の代わりに脂肪蓄積量が増加

How does TBT exposure cause weight gain?

TBT曝露が体重増加を引き起こすしくみ

- ホルモンによる食欲／満腹感の制御が変化

- 脂肪細胞の脂質生成・蓄積能力が変化

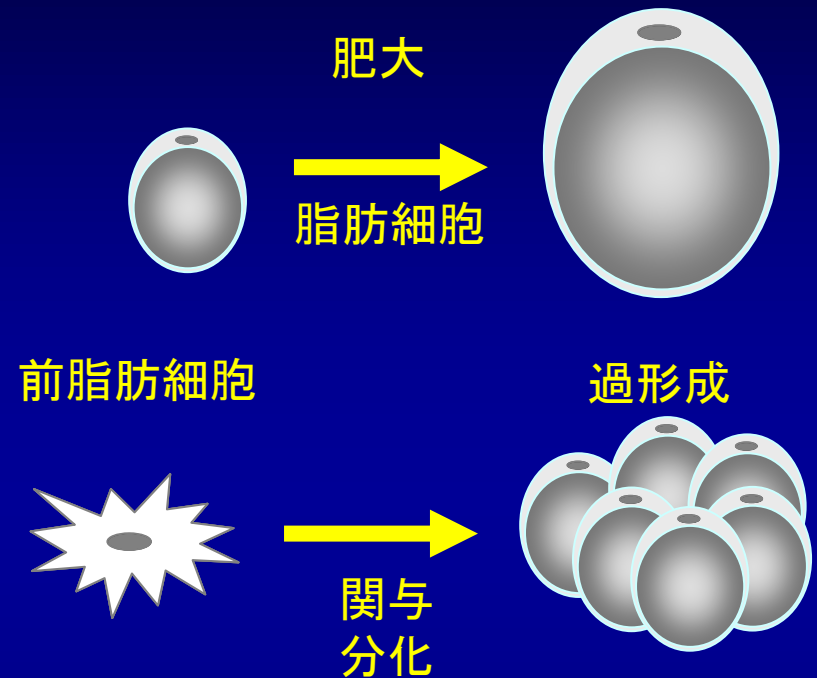
- 脂肪細胞／前脂肪細胞の数が増加

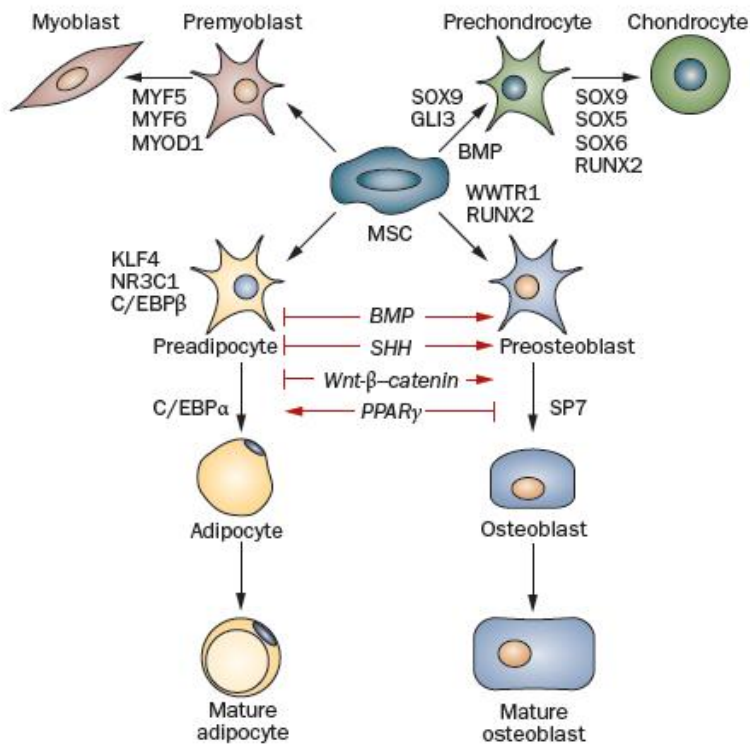
- 間葉系幹細胞(MSC、現在の呼称は多能性間質細胞)は、骨、軟骨、脂肪など多くの系統に分化

- ロシグリタゾン曝露でMSCが脂肪細胞に分化

- 誘導後、MSCが蓄積脂肪化する？

- **仮説:** TBTがMSCの脂質生成を誘導





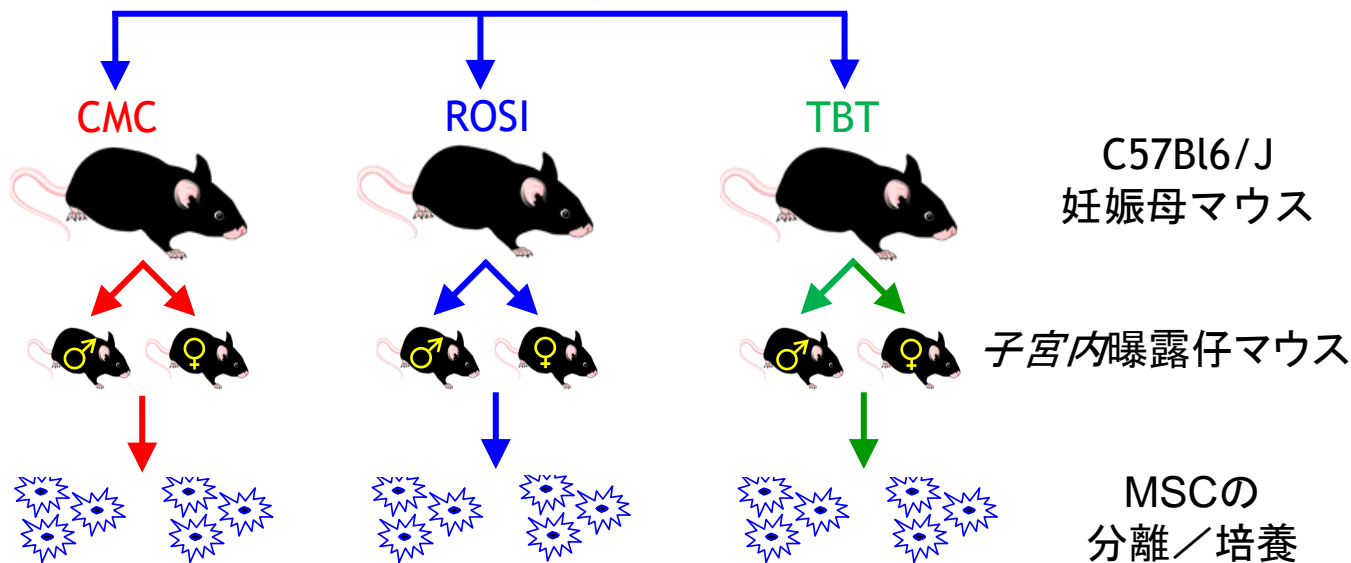
MSCs can give rise to many cell types in vivo

体内でさまざまな細胞種になるMSC

- MSCが脂肪になるか骨になるかは PPAR γ が制御
- PPAR γ の発現・活性化は脂質生成を促し、骨形成を抑制

Takada et al., 2009 Nature Reviews Immunology 5, 442-447

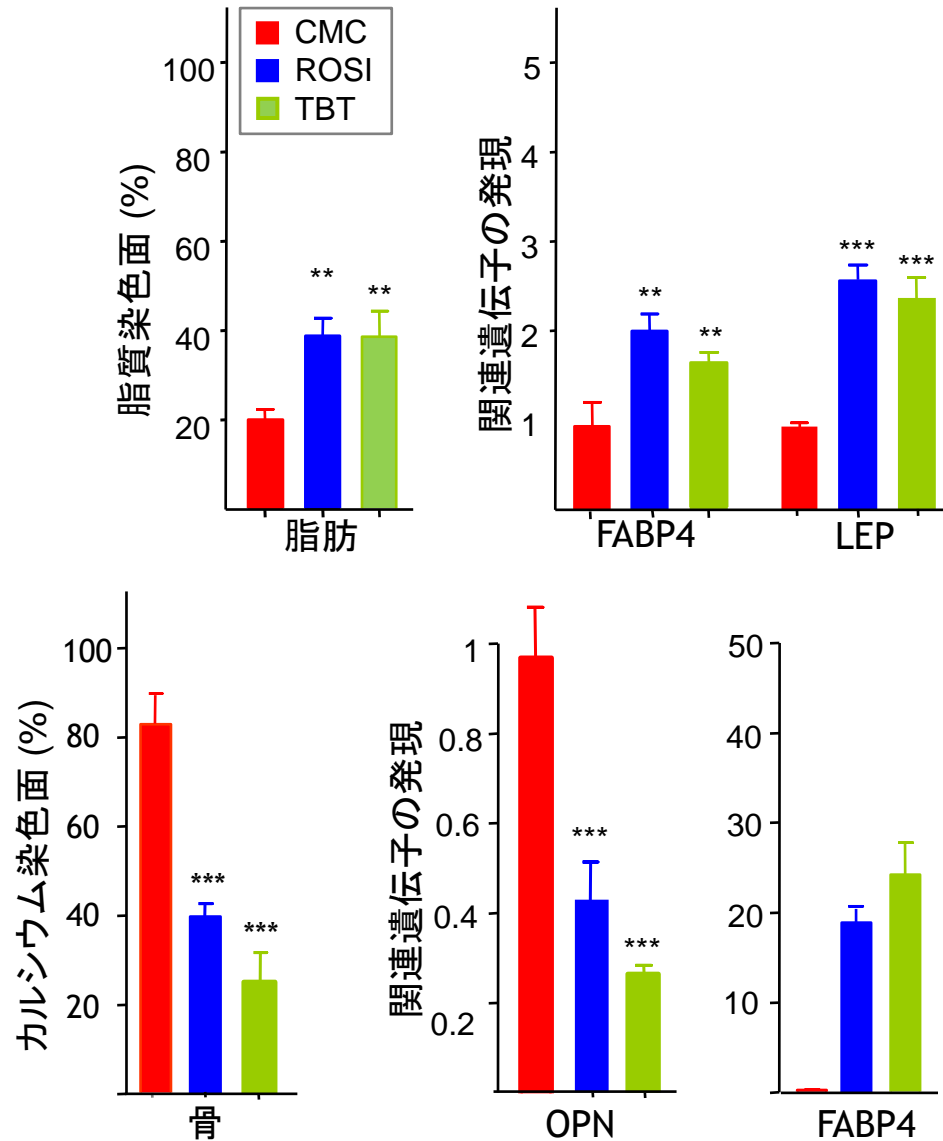
出生前曝露



Kirchner et al, 2010 Molecular Endocrinology 24, 526-539

Prenatal TBT exposure reprograms MSCs to become fat cells instead of bone cells

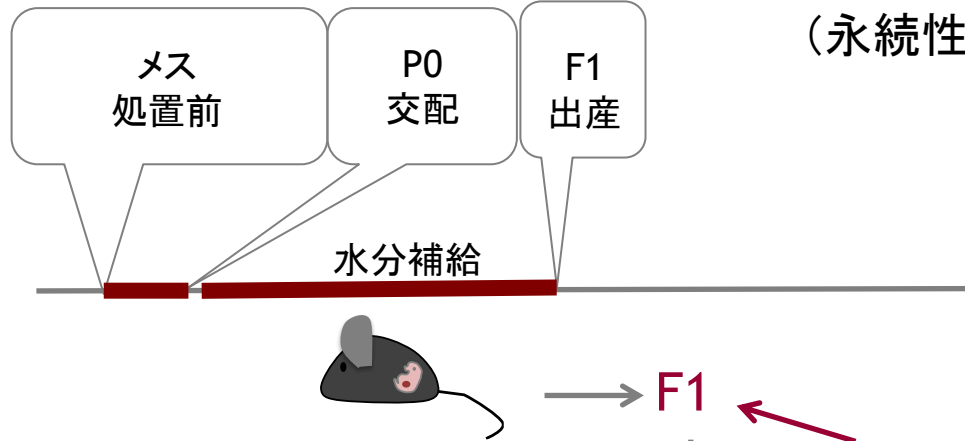
MSCの骨細胞化抑制／脂肪細胞化促進を再プログラム化する出生前TBT曝露



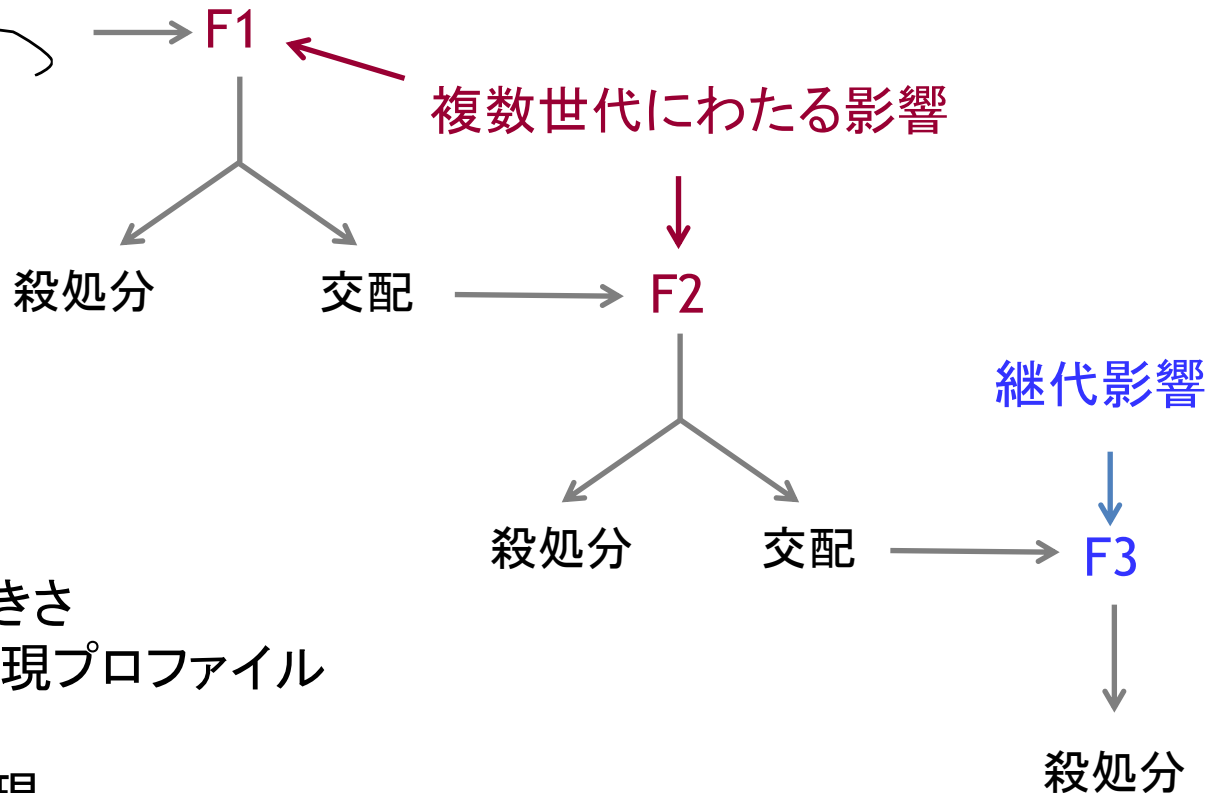
Are effects of TBT exposure transgenerational? (i.e., permanent)

TBT曝露の影響は世代を超える？
(永続性)

処置



- DMSO
- ROSI 0.5 uM
- TBT 5.42 nM (50x < NOAEL)
- TBT 54.2 nM (5x < NOAEL)
- TBT 542 nM



生後8週

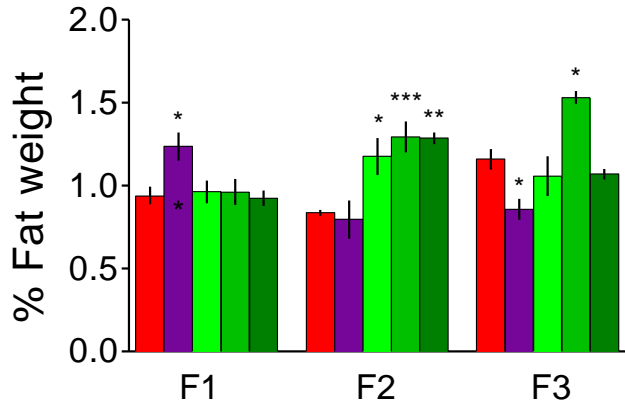
- 体重
- 脂肪組織重量
- 脂肪細胞の大きさ
- MSC遺伝子発現プロファイル
- 肝臓脂肪症
- 肝臓遺伝子発現

TBT exposure has transgenerational effects

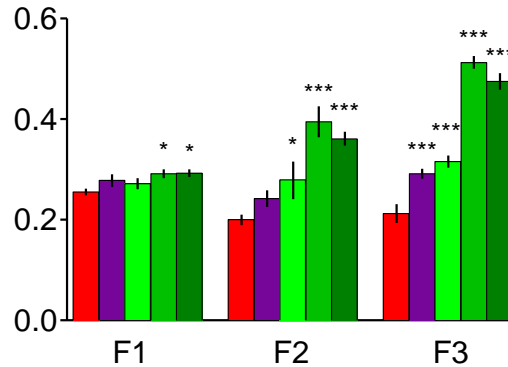
Heavier fat depots

TBT曝露の継代影響 脂肪蓄積の増大

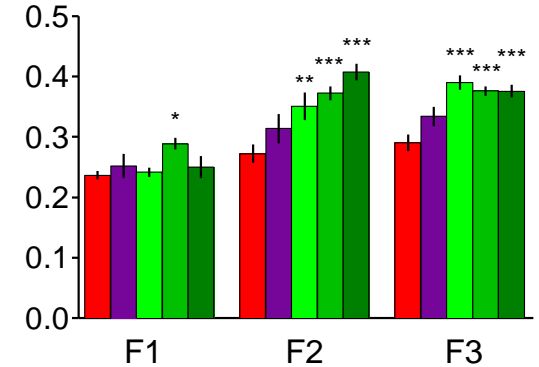
精巣上体WAT



腎周囲WAT



肩甲骨間WAT



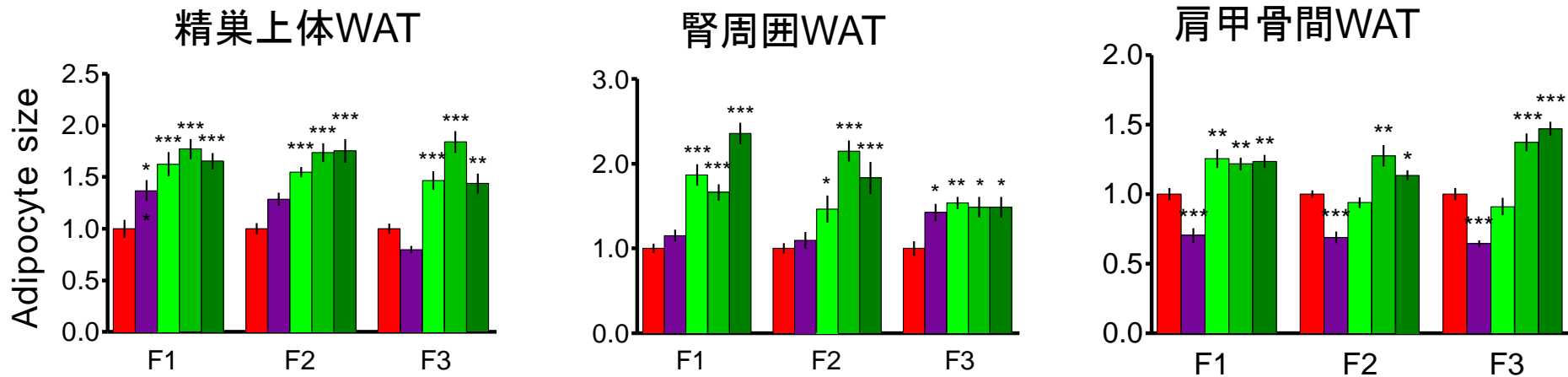
■ 溶媒 ■ ROSI ■ TBT 5.4 nM ■ TBT 54.2 nM ■ TBT 542 nM

TBT exposure has transgenerational effects

Larger fat cells

TBT曝露の継代影響

脂肪細胞の肥大



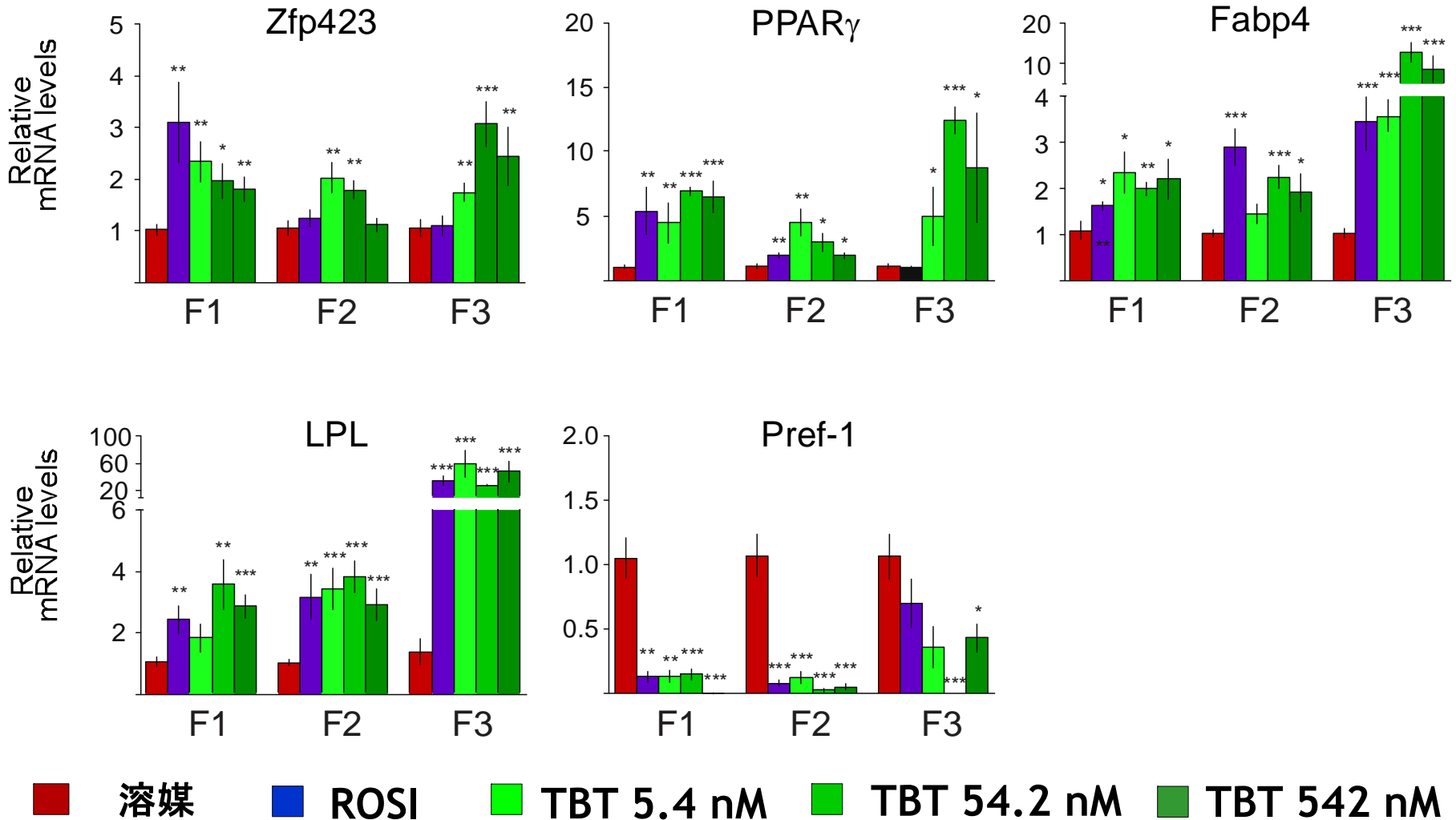
■ 溶媒 ■ ROSI ■ TBT 5.4 nM ■ TBT 54.2 nM ■ TBT 542 nM

TBT exposure has transgenerational effects

Increased expression of fat-specific genes in MSCs

TBT曝露の継代影響

MSCの脂肪特異的遺伝子発現の増加



Epigenomic analysis of MSC fate

MSCの運命のエピゲノム解析

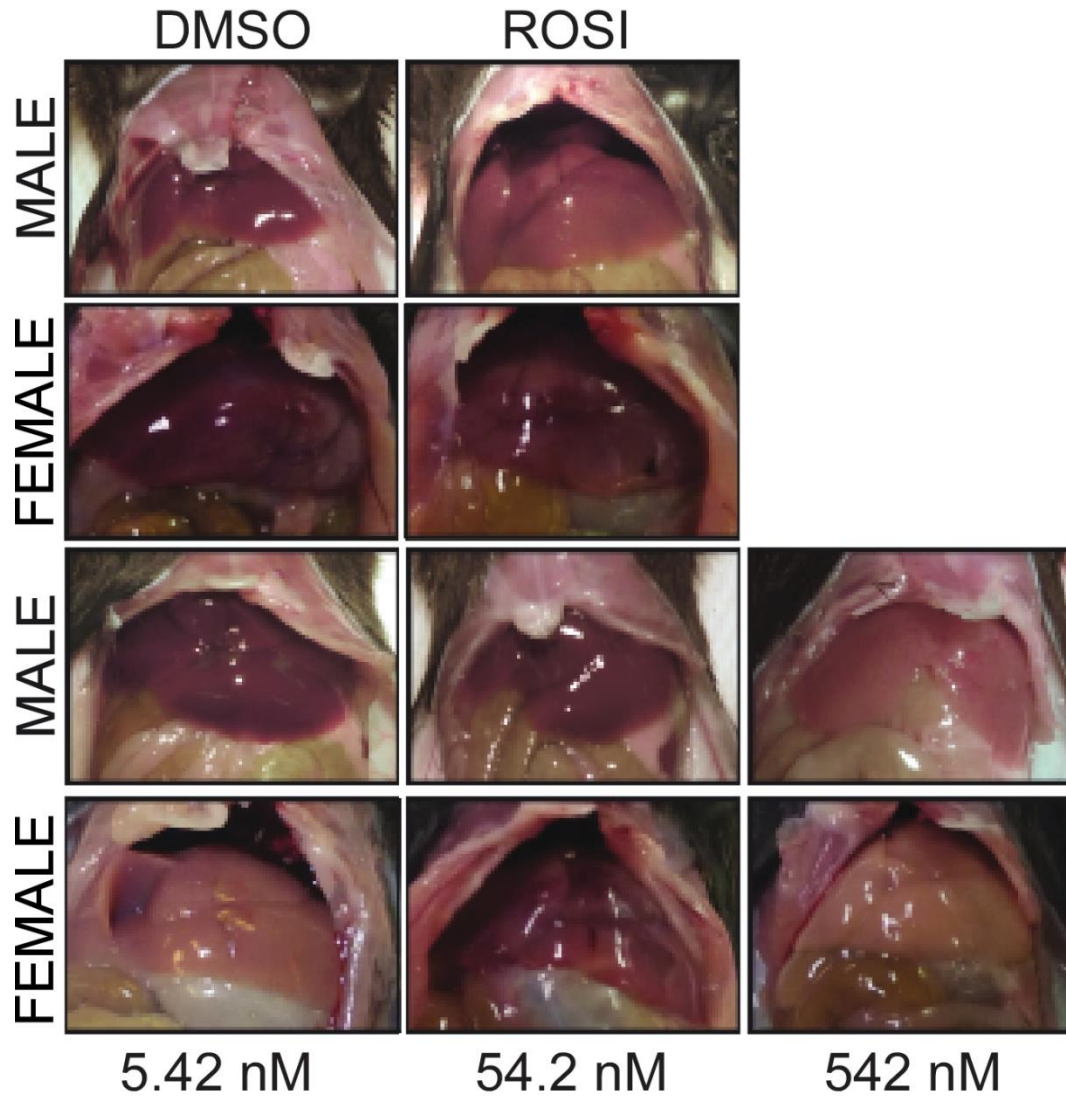
- F3オス／メスから分離したMSCのゲノムDNA (TBT、溶媒)
- MethylMiner™ ディープシーケンシング解析 (2×10^8 リード) [Toshi Shioda, MGH]
- MSCゲノム全体で440,000のDNAメチル化のピークを確認
 - ~450リード／ピーク
- コンピューター統計スクリーニング ($p < 0.001$)
 - TBT曝露MSCに対して溶媒曝露MSCの方が強度が高いピークは900
 - TBTがメチル化を抑制
 - 溶媒曝露MSCに対してTBT曝露MSCの方が強度が高いピークは6215
 - TBTがメチル化を増大
- 予備データは、子宮内処置を受けたF0系統のF3個体群にはMSCのDNAに関連性のあるエピジェネティックな変化が現れることを示唆

TBT exposure has transgenerational effects

Non-alcoholic fatty liver disease

TBT曝露の継世代影響

非アルコール性脂肪肝疾患



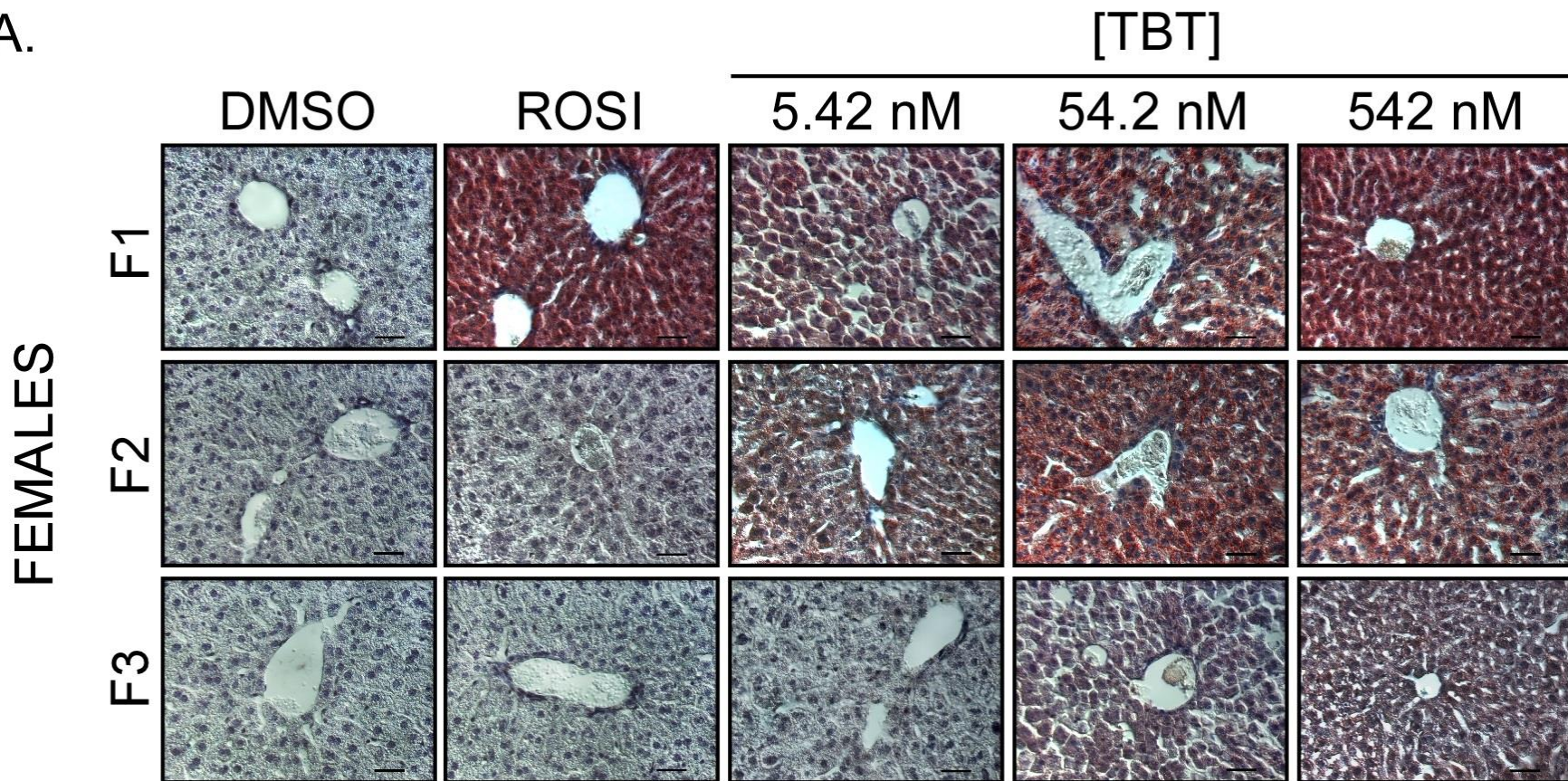
TBT exposure has transgenerational effects

Non-alcoholic fatty liver disease

TBT曝露の継代影響

非アルコール性脂肪肝疾患

A.

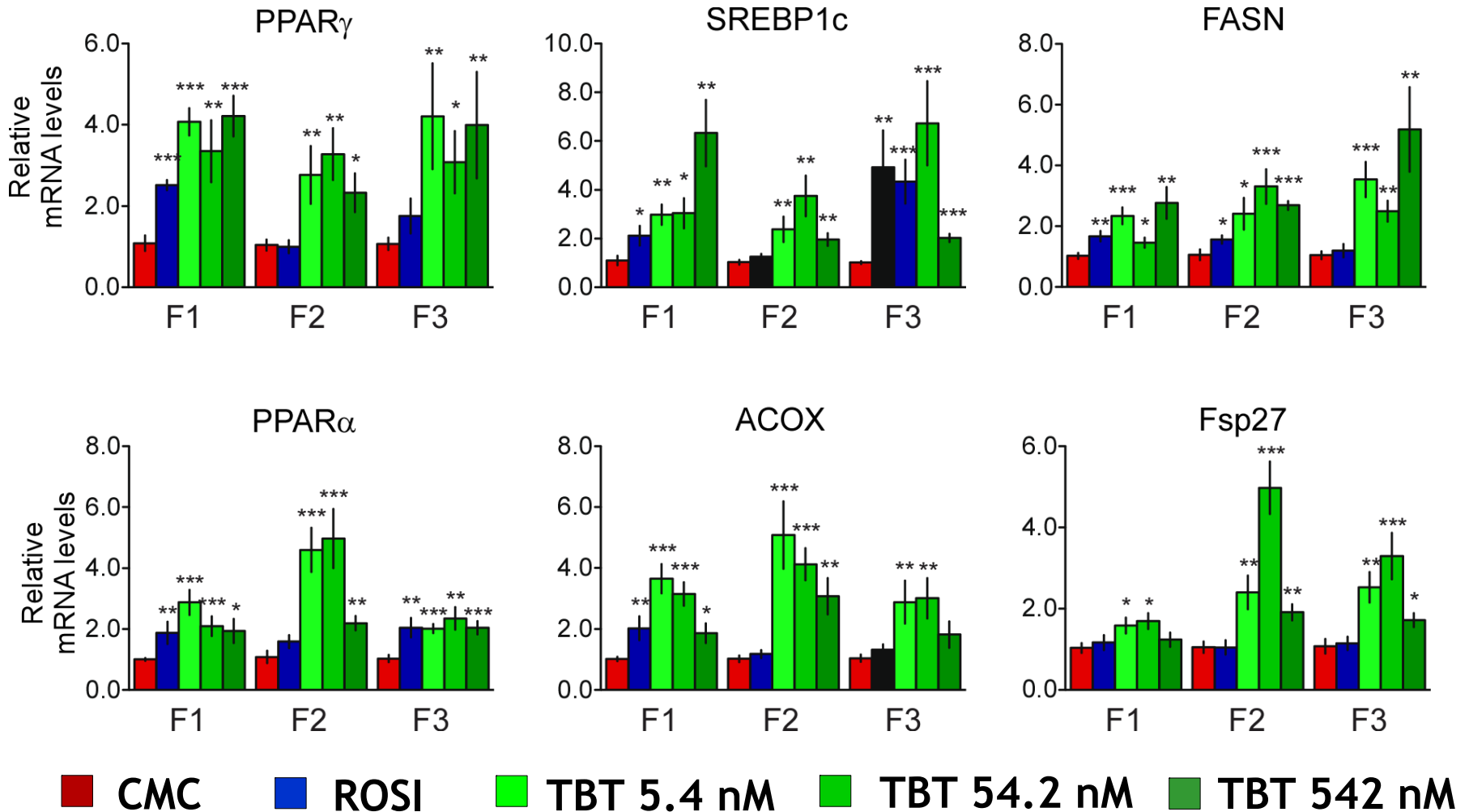


TBT exposure has transgenerational effects

Increased hepatic gene expression

TBT曝露の継代影響

肝臓遺伝子発現の増加



Obesogen exposure and development

オビソゲン曝露と発達

- 有機スズは環境濃度 (ppb) で極めて強力な作用を及ぼすRXRおよびPPAR γ のアゴニスト
 - RXR α : $\sim 5\text{nM}$ EC $_{50}$ 、 12.5nM K $_d$
 - PPAR γ : $\sim 20\text{nM}$ EC $_{50}$ / K $_d$
- 細胞培養モデルでは、TBTが脂肪細胞分化を活性化
- 2種類の脊椎動物 (マウスとアフリカツメガエル) では、発達過程でのTBT曝露が脂質生成を誘導
 - 培養細胞とメスで骨形成を抑制
- 母体のTBT曝露がもたらす影響は継世代的
 - 脂肪蓄積量、脂肪細胞の大きさ、MSC遺伝子発現 - オス
 - 脂肪細胞の大きさ、MSC遺伝子発現 - メス
 - 生後8週時は、体重への影響はほとんどなし
- 作用機序が複数存在する可能性
 - PPAR γ -RXR
 - アロマターゼ発現 / 作用 - エストラジオール濃度
 - 糖質コルチコイド濃度
 - その他のストレス因子?

Conclusions - organotins and obesity

結論 - 有機スズと肥満

- 有機スズ曝露は肥満の要因か？
 - 成人では曝露が脂質生成遺伝子を急速に誘導
 - PPAR γ 活性薬が肥満を増進
 - 出生前TBT曝露により成人表現型が永続的に改変
 - 出生前TBT曝露がMSCを骨系列から脂肪細胞系列に分化経路を転換
- ヒトは懸念すべき濃度のTBTに曝露しているのか？
 - ポリ塩化ビニルは最大3% w/w (0.1M) の有機スズを含有
 - 汚染物質が食物由来で蔓延
 - 高価な農作物では給水設備に防かび剤を使用
 - 無作為抽出被験者32人の検査では平均血中濃度27nM
 - フィンランドの漁師ではTPT濃度が0.5~2nM
- 人体の有機スズ曝露は、高親和性受容体を活性化させる濃度に達している可能性がある
 - 食物から自然に摂取するRXR/PPAR γ リガンドより1000倍少ない量

環境が肥満をもたらすのか？

Obesogens - Just the Tip of the Iceberg ?

オビソゲン - 氷山の一角？

TBT/TPT

フタル酸

PFOA

DES

ビスフェノールA

ゲニステイン

有機リン農薬

ニコチン

大気汚染

BaP

果糖

COX-2阻害剤

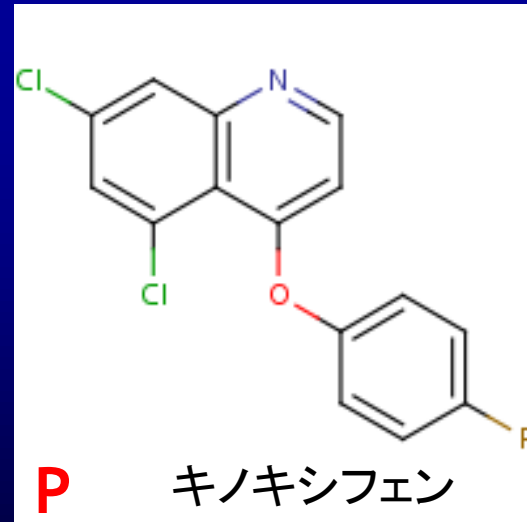
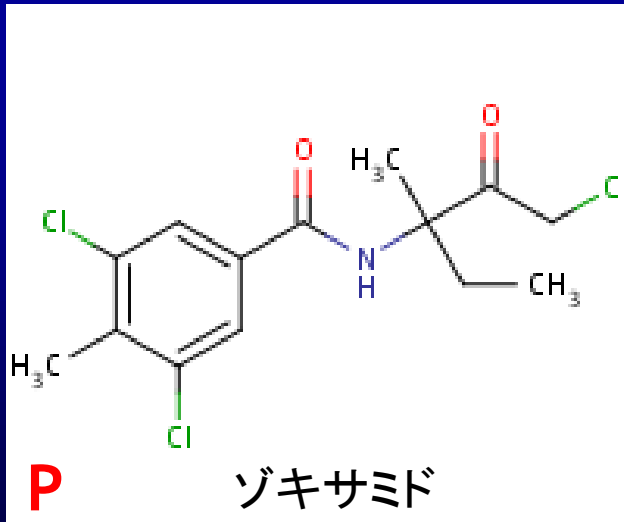
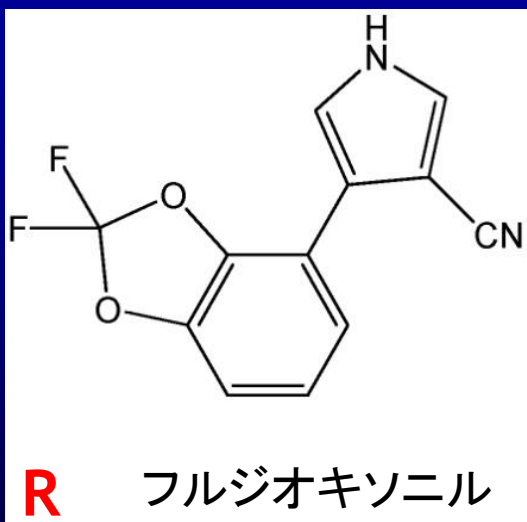
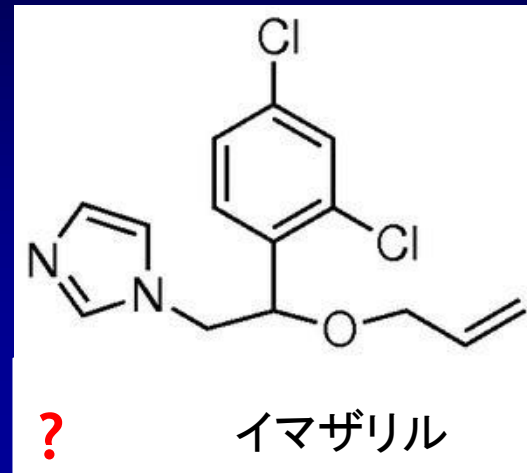
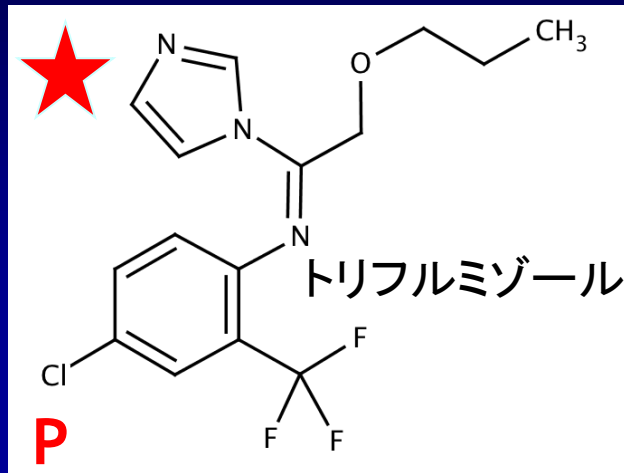
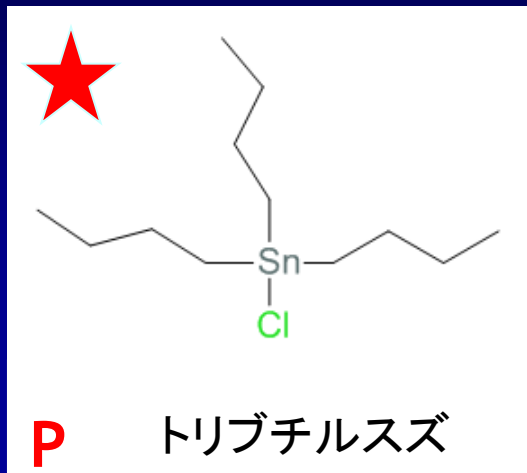
PCB?、PBDE?

多くの防かび剤

- What don't we know yet?
 - How many obesogens are out there
 - Body burdens in population
 - Molecular targets of action beyond RXR-PPAR γ
 - Critical windows of exposure
 - How does prenatal exposure alter adult phenotype ?
 - Is the prenatal reprogramming epigenetic?

Surprisingly, Many Fungicides are Obesogens

多くの防かび剤はオビースゲンであるという驚き



Obesogens - Just the Tip of the Iceberg ?

オビーツゲン - 氷山の一角？

TBT/TPT

フタル酸

PFOA

DES

ビスフェノールA

ゲニステイン

有機リン農薬

ニコチン

大気汚染

BaP

果糖

COX-2阻害剤

PCB?、PBDE?

多くの防かび剤

- まだわかっていないこと
- 世の中に存在するオビーツゲンの種類
- 有害物質の体内負荷量
- RXR-PPAR γ を超えた作用の分子標的
- 危険な曝露時期(クリティカルウィンドウ)
- 出生前曝露により成人表現型が改変される機序
- 出生前再プログラム化はエピジェネティックか？

Implications For Human Health

ヒトの健康への影響

- 特に低年齢層での肥満蔓延の原因を食習慣と運動だけで説明するのは不十分
- オビーソゲンが脂質生成と脂肪蓄積を不適切に刺激
 - 処方薬
 - チアゾリジンジオン抗糖尿病薬(アクトス、アバンディア)
 - 非定型抗精神病薬、抗うつ剤
 - 環境汚染物質
 - 有機スズ、エストロゲン(BPA、DEHP)、PFOA/S、DDE、POP
 - トリフルミゾール、ゾキサミド、有機リン、パラベン
- 動物実験では、出生前オビーソゲン曝露による再プログラム化で肥満化
 - エピジェネティックな変化が幹細胞コンパートメントの運命を改変 → 前脂肪細胞、脂肪前駆細胞が増加
- オビーソゲンの存在によって胎児期・小児期・思春期の対応が治療から予防にパラダイム転換
 - オビーソゲン曝露の低減、栄養摂取の最適化

Chemicals with Transgenerational Effects

継代影響を及ぼす化学物質

- トリブチルスズ (RXR、PPAR γ) [プラスチック、工業用、水道管) - 脂肪塊の増大、幹細胞の再プログラム化による脂肪細胞の経年増加、脂肪肝疾患 (Chamorro-Garcia et al, 2013)
- ビンクロゾリン (抗アンドロゲン) - 防かび剤、男性生殖機能が低下 (Anway and Skinner, 2005)
- プラスチック混合物、BPA、DEHP、DBP、(エストロゲン、抗アンドロゲンに関連する) 肥満、生殖器系疾患、精子エピミューテーション (Manikkam et al, 2013)
- 炭化水素、JP-8ジェット燃料に関連する(?) 肥満、生殖器系疾患、精子エピミューテーション (Tracey et al, 2013)
- BPA、エストロゲン (プラスチック、感熱紙、再生紙、食品包装)、社会的交流の変化、遺伝子発現の修正 (Wolstenholme et al, 2012)
- DDT、エストロゲン (農薬) - F3 (オス/メス) の50%で肥満発生 (Skinner et al, 2013)

- UCI - ブラムバーグ研究室

Kotaro Azuma

Kayla Barekat

Raquel Chamorro-García

Hannah Chung

Riann Egusquiza

Catrine Ibrahim

Amanda Janesick

Heidi Käch

Elina Karimullina

Takashige Kawakami

Ron Leavitt

Eric Martinez

Tuyen Nguyen

Mary Sargious

Bassem Shoucri

Weiyi Tang

Stephanie Wu

- 前研究室メンバー

Christy Boulos

Giorgio

Dimastrogiovanni

Felix Grun

Tine Hectors

Séverine Kirchner

Jasmine Li

- MGH/ハーバードメ
ディカルスクール

Toshi Shioda

- NINS - 愛知県岡崎市

Taisen Iguchi

- NIHS - 東京

Jun Kanno

- NTP-NIEHS

Kris Thayer

- ウプサラ大学

Monica & Lars Lind



NIEHS、US-EPA、UC TSR&TPからの資金提供

Human Studies Supporting the Obesogen Hypothesis

オビソゲン仮説を支持するヒト対象臨床研究

- 出生前／若年期の低濃度PCB／DDE曝露と思春期男女の体重増加との関連性 (Gladen et al, J. Pediatr., 2000)
- 小児肥満症と妊娠期の母親の喫煙との関連性 (Toschke et al, Eur J Pediatr 2002)
- 後年の体重過多の潜在的危険因子となる幼年期の大豆調整乳摂取 (Strom et al., JAMA, 2001; Stettler et al., 2005)
- 米国成人男性の尿中フタル酸代謝産物濃度と胴囲およびインスリン抵抗性の増加との関連性 (Stahlhut et al, EHP, 2007)
- 妊娠期のHCB曝露に起因する6歳児の体重過多リスクの上昇 (Smink et al, Acta Paediatrica, 2008)
- 子宮内での環境汚染物質 (POP) 曝露に起因する生後3年間の体重増加 (Verhulst et al EHP, 2009)
- 出生前DDE曝露と生後6か月の急激な体重増加および後年のBMI上昇との関連性 (Mendez et al EHP, 2011)