

課題番号 5

妊娠期運動効果が世代間情報伝播する分子メカニズム

[1] 組織

代表者：楠山 譲二
(東北大学学際科学フロンティア研究所)
対応者：丹藤 由希子
(東北大学加齢医学研究所)
林 陽平
(東北大学加齢医学研究所)

研究費：物件費 20 万円

[2] 研究経過

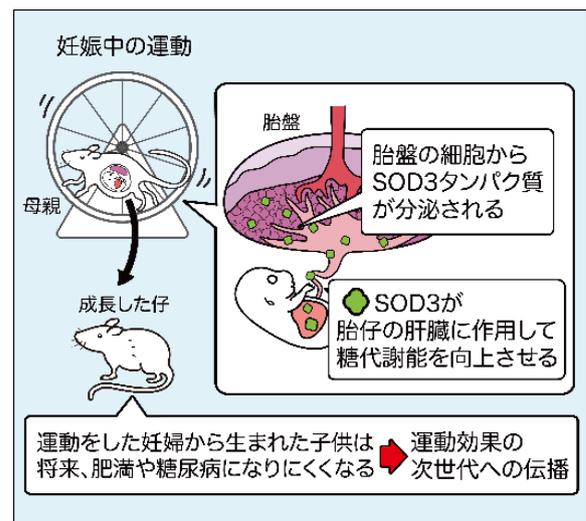
習慣的運動は2型糖尿病のみならず様々な疾病を予防・遅延させる、生活習慣上で最も重要な要素の1つである。申請者は運動の多面的有益性と極めて低い副作用に着目し、妊娠中の母マウスを車輪ケージで自発運動させて仔の糖代謝能に及ぼす影響を評価した。その結果、妊娠期運動は仔の肝臓の糖代謝能を向上し、母親の肥満による子への耐糖能障害の伝播を防ぐ作用があることを明らかにした(Kusuyama et al. Nature Metabolism. 2020)。また妊娠期運動の効果は胎生期に開始し、胎仔臓器にDNA 配列変化を伴わない遺伝子発現修飾機構であるエピジェネティクス改変を引き起こして、生後の糖代謝能を向上していることを突き止めた。

それではどのように母体の妊娠期運動情報が胎仔へ次世代伝播されているのだろうか。申請者は、胎盤から分泌される生理活性物質(プラセントカイン)が胎仔肝臓に作用していると仮説を立て、母親の運動で胎盤から分泌される Superoxide dismutase 3 (SOD3)が母体運動効果の子への伝達因子であることを証明した(Kusuyama et al. Cell Metabolism. 2021 図)。更にヒトコホート解析にて SOD3 は身体活動が活発な妊婦の血清及び胎盤で有意に増加しており、臨床応用が有望なタンパク質であることが示唆された。このように、母親の妊娠中の運動は胎盤由来 SOD3 の作用を介して、現世代の肥満の次世代伝播を断ち切るための有望な方法である。これらの研究成果は、胎盤を中心とした母体情報伝達メカニズムを強く示唆する。

そこで胎盤が生活習慣・獲得形質を子に伝達する情報インターフェースであると考え、妊娠期運動の

胎盤機能を介した次世代情報伝達機構を解明するため研究プロジェクトを、加齢研の林陽平助教、丹藤由希子助教と立案した。母体運動から成長した子に至るまでの時空間的イベントの流れを全てたどり、胎盤による運動・生活習慣伝播の分子生理的メカニズムの解明をできるように設計している。

丹藤助教、林助教とともに、定期的な研究ミーティングを月1~2回行い、共同研究の準備を入念に行ってきた。妊娠期に運動をしたマウスから、胎盤、胎児組織、胎児のもつ配偶子前駆細胞の回収を行い、解析するための十分なサンプルを準備することができた。



[3] 成果

(3-1) 研究成果

まず第1に、妊娠期の母親と生殖行動前の父親の運動効果をシステムティックに明らかにするために、①母親非運動+父親非運動、②母親運動+父親非運動、③母親非運動+父親運動、④母親運動+父親運動の4条件を準備し、胎盤細胞の RNA-seq を行った。その結果、母親の運動特異的に発現が変化する遺伝子、父親の運動特異的に発現が変化する遺伝子、父親の運動によって増強する母親の運動特異性遺伝子など、胎盤の運動応答性に関するユニークなプロファイリングを得ることができた。

第2に、母親の運動が胎児の配偶子前駆細胞のヒストン修飾に与える影響をスクリーニング解析した。その結果、一部のヒストンアセチル化が胎児の精子前駆細胞において変化していることを見出した。

(3-2) 波及効果と発展性など

本共同研究によって、東北大学学際科学フロンティア研究所が主催する学内グラントである、領域創成研究プログラムに丹藤助教が採択された。また楠山が指導する大学院生の研究指導に両者が積極的に関与していただき、共同研究プロジェクトへと発展した。また、本共同研究でできた繋がりによって、日本分子生物学会にてシンポジウムを行うこととなり、今後の発展が期待されている。

[4] 成果資料

1. 楠山譲二、運動惹起性プラセントカインの発現調節と経世代情報伝達、第27回日本心血管内分泌代謝学会学術総会、2023年2月8日
2. 楠山譲二、両親と子の性差から考える運動情報の次世代伝播機構、第16回日本性差医学・医療学会学術集会、2023年2月5日
3. 楠山譲二、ビタミンDによる運動惹起性プラセントカインの発現調節と経世代情報伝達、第45回日本分子生物学会年会、2022年12月2日
4. 楠山譲二、運動惹起性胎盤由来 SOD3 は H3K4me3 安定化と WDR82 カルボニル化を防ぐことで母親の高脂肪食摂取で誘導される子の糖代謝能悪化を防ぐ、第30回日本胎盤学会学術集会、2022年11月25日
5. 楠山譲二、妊娠期運動効果の次世代伝播機構、栄養分子生物学セミナー in 鶴岡、2022年11月2日
6. 楠山譲二、妊娠期運動効果の次世代伝播と子の糖代謝向上効果、第20回国際 SHR(Japanese Society for Hypertension Related Disease Model Research)シンポジウム、2022年10月16日
7. 楠山譲二、胎盤由来 SOD3 は胎児肝臓の H3K4me3 レベルを安定化させることで子の糖代謝能を向上させる、第9回日本DOHaD学会学術集会、2022年10月8日
8. 楠山譲二、妊娠期運動による子の肥満予防効果を規定するエピジェネティクス調節機構、第77回日本体力医学会大会、2022年9月23日
9. 楠山譲二、胎盤情報伝達の基盤解明と臨床応用をめざす国際共同研究、第64回歯科基礎医学学会学術大会、2022年9月18日
10. 楠山譲二、妊娠期運動効果の次世代伝播機構、第12回分子骨格筋代謝研究会、2022年9月18日
11. Joji Kusuyama, Placental Superoxide Dismutase 3 Mediates Benefits of Maternal Exercise on Offspring Health, 27th Annual

Congress of the European College of Sport Science, 2022年9月1日

12. 楠山譲二、胎盤による母体情報の次世代伝達機構、第62回日本先天異常学会学術集会 2022年7月30日
13. Joji Kusuyama, Molecular Mechanisms of Exercise That can Transform and Improve our Future Health, 2022 IADR (International Association for Dental Research) /APR (Association for Dental Research Asia Pacific Region) General Session, 2022年6月23日
14. 楠山譲二、妊娠期運動による胎盤由来 SOD3 を介した肥満予防効果の次世代伝播機構、東北大学創生応用医学研究セミナー 第6回オンラインセミナー、2022年4月15日
15. 楠山譲二、妊娠期運動の胎盤由来 SOD3 を介した肥満予防効果の次世代伝播機構、第42回日本肥満学会・第39回日本肥満症治療学会学術集会、2022年3月26日
16. Joji Kusuyama, Maternal exercise improve offspring metabolic health through a novel placentokine, 77th IRCMS seminar Mini Symposium, 2022年3月15日