

## 課題番号 62

## 着床前初期胚発生期に生じた代謝記憶の生殖系列への継承

## [1]組織

代表者:大我 政敏  
(山梨大学生命環境学部)  
対応者:林 陽平  
(東北大学加齢医学研究所)

研究費:物件費 15 万円

## [2]研究経過

近年では、外部環境からの刺激による経験が世代を超えて次世代へ伝わる (**transgenerational inheritance**) という概念が生み出されて来た。この現象には、DNA の塩基配列の変化を伴わないエピジェネティックな情報が書き換えられ、その後長期的に保持されることがメカニズムとして推測されている。しかし、その実体はほとんど分かっていない。

本研究の目的は、受精からわずか数日間の胚(F1)が曝される環境変化の記憶が、エピゲノムマークを介して世代を超えて次世代(F2)へと継承(**transgenerational inheritance**)されるのかを明らかにすることである。次世代に記憶を伝えるためには、生殖細胞に情報を伝達しなければならない。そこで、着床前初期胚で活発な栄養環境/代謝経路を人為的に攪乱し、生じるエピゲノム変異(Epimutation)が、その後の発生過程に生じる生殖細胞に継承されるかどうかを調べる。

代謝とエピゲノムは密接に関連している。細胞内で生じる代謝産物はエピゲノムマークを形成するためのメチル基やアセチル基のドナーとしても機能し、また、エピジェネティクス因子の機能や活性を変化させることが知られている(代謝-エピゲノムクロストーク)。よって栄養環境やその影響を受ける代謝の変化はエピゲノム変化のトリガーとなり、遺伝子発現の変化を介して細胞の性質を変化させる。さらに、エピゲノムが長期的に保持されることでこの経験は記憶として長期的に保持される。この一連の流れは**代謝記憶**と呼ばれ、この代謝記憶により、栄養環境の変化による影響が世代を超えて次世代へ伝わると考えられている。

林氏との共同研究において、着床前初期胚発生の既存のトランスクリプトーム解析から、エピゲノム制御の関与が知られている SGOC (Ser-Glycine one carbon metabolism) 経路が受精後急激に亢進していることを

見出した。このことから、受精後の胚では、SGOC 経路がエピゲノム制御として重要な働きを担うことが推測された。本年度は、この発見を実験的に検証することから着手して来た。

下記の通り、研究打ち合わせをメールまたは LINE を用いた対話形式にて行った。

2021 年 9 月 22 日

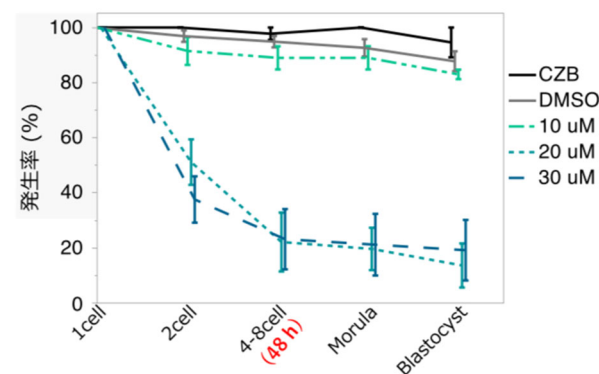
2021 年 8 月 26 日

2021 年 10 月 12 日

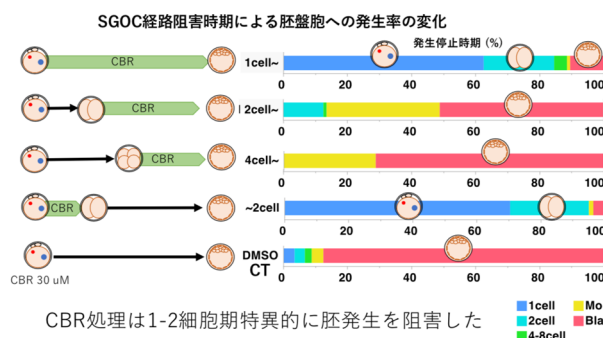
上記以外にも LINE のテキスト送信による進捗報告と方向性についての discussion を頻繁に行っている。

## [3]成果

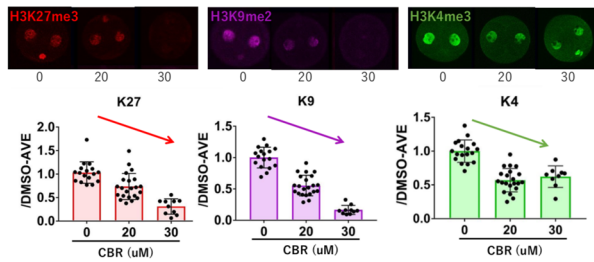
## A



## B



C



1-2cell時期でのSGOC経路阻害は各種ヒストンメチル化を減少させた

### (3-1)研究成果

本年度は、SGOC 経路特異的阻害剤である CBR5884(CBR)を用いた実験により、以下に示す研究成果を得た。

まず第1に、CBR 処理により、胚発生が阻害されたことから、SGOC 経路が着床前胚発生に重要であることを実証することができた(図 A)。

第2に、CBR による胚発生阻害効果は、1,2 細胞期に特異的に発揮されるという興味深い知見を得た(図 B)。

第3に、CBR 処理は、H3K9me2, H3K4me3, H3K27me3 の3種類のエピジェネティック修飾を顕著に減少させることが明らかとなった(図 C)。

以上の結果は、代謝経路である SGOC 経路が着床前初期胚発生前にエピゲノムを制御することで、胚発生をサポートすることを示唆しており、第一段階として代謝記憶を攪乱する実験系の確立を目指す本研究にとって、新規性に富み、価値ある成果であると考えている。

### (3-2)波及効果と発展性など

CBR 処理は濃度依存的にエピゲノム形成と胚発生を阻害することも明らかとなってきている。処理胚が致死となつては代謝記憶が生殖細胞へと伝達されるかどうかにはアプローチすることは不可能だが、低濃度で処理することで、その検証も可能となる。本実験系を用いれば、着床前初期胚発生前に形成された代謝記憶がエピゲノムを介して、生殖細胞系列へと伝達され、次世代へと継承される仕組みを体外受精胚の薬物処理という容易な系で検証することが可能となり、良くわかっていない代謝記憶の分子メカニズムの謎に迫る糸口となる。

今回の知見は、着床前初期胚発生期の中でも 1,2 細胞期と分化全能性を有する時期に SGOC 経路が重要性を発揮することを示唆している。このことから、全能性を形成する仕組みには特異的な代謝経路によるエピゲノム制御が重要であると考えられ、非常に興味深い。

### [4]成果資料

現在、引き続き解析段階にあるため、該当するような成果はない。