

課題番号 90

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

(麻布大学獣医学部動物応用科学科)

対応者：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

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-Gly one carbon metabolism)** 経路(図 1)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。昨年度には、この発見を実験的に検証することができたので、本年度ではエピゲノム変異が生じ、発生が停止してしまう **SGOC** 経路阻害剤(**CBR5884**)処理胚において、どのような遺伝子発現異常が生じているかを明らかにすることを目的として研究を行った。

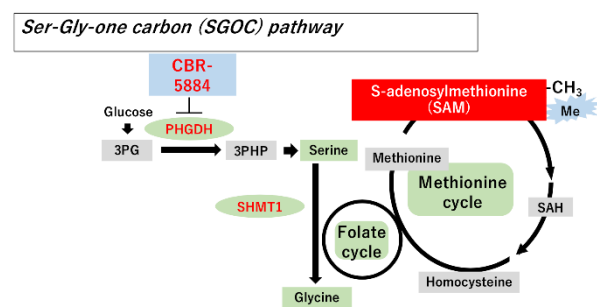


図 1 SGOC 経路の概要

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。

2022 年 10 月 9 日

2022 年 11 月 1 日

2022 年 12 月 22 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

(3-1) 研究成果

CBR 処理によりヒストンに対するメチル化などのエピジェネティック修飾におけるメチル基のドナーとなる **S-adenosylmethionine (SAM)** の合成量が低下する。本年度は **CBR** に加え、**SAM** を添加した培地にて培養した着床前初期胚について研究を行い、以下に示す成果を得た。

まず第一に、**H3K9me2**, **H3K27me3** および **H3K4me3** が **CBR** 処理により急激なメチル化低下を示したのに対して、**SAM** を添加することでメチル化レベルが回復し(図 2)、胚発生もまた回復することを見出した(図 3)。

第二に、**CBR** 処理により 2 細胞期胚での遺伝子発現パターンに変化が生じ、**SAM** を添加することで、そ

の変化は修正されることがわかった(図4)。
 第三に、CBR 処理により発現が低下し、SAMにより発現が変化する遺伝子には、RNA 代謝関連とリボソーム関連の遺伝子が高度に濃縮されていることがわかった(図5)。
 最後に、いずれの遺伝子群も2細胞期において、遺伝子発現の活性化に関わる H3K4me3 を転写開始点周辺に豊富に持つことを明らかにした(図6)。

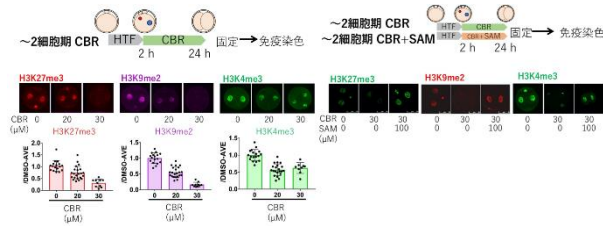


図2 SGOC 経路阻害によるエピゲノム異常と SAM によるその回復

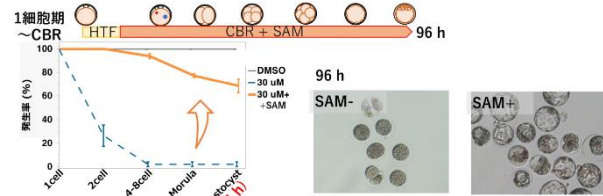


図3 SGOC 阻害による発生停止と SAM 添加による回復

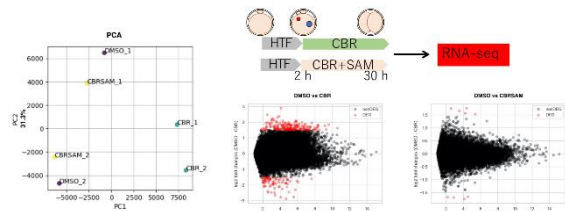


図4 SGOC 阻害によるトランスクリプトーム異常と SAM によるその修正

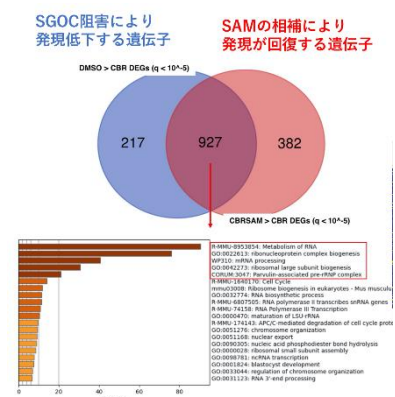


図5 SGOC 阻害による RNA 代謝およびリボソーム関連の遺伝子群の発現変動

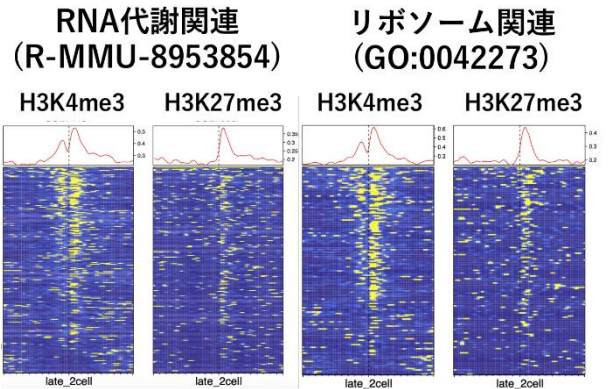


図6 発現変動遺伝子群における H3K4me3 の濃縮

以上の結果は、SGOC 経路がエピジェネティック修飾の制御を介して着床前初期胚発生の調節に重要な働きを果たしていることを意味している。転写が胚発生に必須でなく、翻訳活性に強く依存する1から2細胞期に RNA 代謝とリボソーム関連の遺伝子の発現が阻害されていたことは、この時期の胚発生制御機構に関する新しい知見となり、興味深い。

(3-2) 波及効果と発展性など

本共同研究は、全能性を有する1から2細胞期に SGOC 経路が必須の役割を果たすことを明らかにしたことで、全能性の制御機構に関わる新しい機構を見出した可能性がある。この点が評価され、林氏を代表として新学術領域・全能性プログラムに採択された。続いて、先進ゲノム支援の支援課題にも採択され、微量サンプルからの RNA-seq を支援いただくことができた。本年度の成果はこのトランスクリプトーム解析によるところが大きい。このように本共同研究は着実に成果を出してきたことで評価され、発展してきていると言え、今後も飛躍が期待される。

[4] 成果資料

(1) Role of serine metabolism in early embryogenesis and epigenetic regulation. 発表者: Yohei Hayashi et al 新学術・全能性公開シンポジウム 2022.11.24 福岡

(2) 1-2 細胞機特異的にエピゲノムを制御する代謝経路の同定 発表者: 武田盛也他 第115回日本繁殖生物学会 2022.09.11 東京

(3) 初期胚発生におけるセリン代謝の役割とエピジェネティックな調節機構 発表者: 大我政敏他 第3回有性生殖研究会 2023.03.11 神戸