

2023年10月17日

報道機関 各位

国立大学法人東北大学

## 妊娠期に糖質が欠乏すると 胎仔マウスの生殖細胞に異常が出る 生殖細胞形成における糖質代謝の役割

### 【発表のポイント】

- 糖質の代謝は胚発生<sup>(注1)</sup>の初期に起こる生殖細胞の形成と、その後の精子と卵子への分化に必要です。
- 妊娠マウスにおける糖質の欠乏が胎仔の生殖細胞の形成と分化を阻害することを明らかにしました。
- 子の生殖能力に影響する妊娠期の栄養環境改善のヒントとなり得ます。

### 【概要】

妊娠期の栄養状態が、生まれた子の健康に影響することが知られていますが、胎児期に起こる生殖細胞の形成にどのように影響するかは分かっていません。

東北大学加齢医学研究所附属医用細胞資源センター 松居靖久（まついやすひさ）教授、林陽平（はやしようへい）助教の研究グループは、滋賀医科大学と共同で、培養下で多能性幹細胞<sup>(注2)</sup>から生殖細胞を誘導する系を用いて糖質（グルコース）の重要性を調べました。その結果、生殖細胞の形成においては、グルコースが特定の代謝経路を介してタンパク質の糖鎖修飾<sup>(注3)</sup>の基質として働くことが重要であることを突き止めました。

また妊娠マウスに糖質を含まない給餌を行うと、胎仔のタンパク質の糖鎖修飾が抑制され、生殖細胞形成と分化が阻害されることを明らかにしました。これらの結果は、妊娠期の糖質欠乏が、子の生殖機能に影響を与える可能性を示唆するものです。

本研究成果は10月16日、生命科学の専門誌 EMBO Reports 誌電子版に掲載されました。

## 【詳細な説明】

### 研究の背景

生殖細胞は初期胚で形成され、精子、卵への分化と受精を介して、命の次世代への継承を担う唯一の細胞です。ヒトを含む哺乳動物の生殖細胞は、胚発生初期過程で多能性幹細胞から始原生殖細胞 (primordial germ cell: PGC)<sup>(注4)</sup> として生じた後、精子または卵子への分化段階に入ります。PGCの形成過程は細胞外からのシグナルなどにより調節されることが知られていますが、生殖細胞内外の栄養環境や代謝状態が、どのような影響を与えるかは不明でした。

そこで、まずマウス胎仔生殖細胞の代謝状態を網羅的に解析したところ、糖質の代謝経路に特徴がみられました。そこで、生殖細胞形成でのこの経路の役割を、培養下でマウス多能性幹細胞から PGC を誘導する系で調べました。その結果、培養液から糖質 (グルコース) を除去するか糖質代謝を阻害することで、PGC 形成が抑制されることを見出しました。

しかし糖質が生殖細胞の形成に影響する仕組みや、妊娠期の糖質欠乏が胚発生中の生殖細胞形成に影響するかは分かっていませんでした。

### 今回の取り組み

この仕組みを明らかにするために、糖質に関わる代謝経路の生殖細胞形成での役割を培養系で調査しました。その結果ヘキソサミン合成経路<sup>(注5)</sup>を介したグルコースからの N-アセチルグルコサミン(GlcNAc)の合成と、それを基質としたタンパク質の糖鎖修飾 (O-GlcNAc 化)<sup>(注6)</sup> が、培養条件下の生殖細胞形成に寄与することを見出しました (図 1)。

また O-GlcNAc 化を触媒する酵素 (OGT) 遺伝子のノックアウトマウスを解析し、胎仔でも O-GlcNAc 化が PGC 形成に必要であることがわかりました。さらに妊娠マウスに糖質を含まないケトン食餌<sup>(注7)</sup>を供し、胎仔の O-GlcNAc 化レベルと PGC の形成を調べたところ、統計的に有意な低下が見られました (図 2)。この際、ケトン食の給餌を継続し、胎仔の発育に伴う生殖細胞の分化を観察すると、胎仔精巣、卵巣中の生殖細胞数の減少が見られました。

これらの研究から、妊娠期における糖質の摂取と適切な代謝はタンパク質の O-GlcNAc 化を介して、PGC 形成の制御に重要な役割を果たすことを明らかにしました。

### 今後の展開

この研究結果は、妊娠期の糖質の欠乏が、胎仔の生殖細胞の形成と分化を阻害することを示しています。今回の研究では、出生時までの生殖細胞の解析を行いました。その後の精子または卵子の形成や生殖機能への影響の有

無を明らかにする必要があります。さらにヒトでも同様なことが起こる可能性を、多世代ゲノムコフォート研究のデータから検証することを通じて、胎児の正常な生殖機能発達に最適な栄養環境やサプリメント摂取等の提案につながることを期待されます。

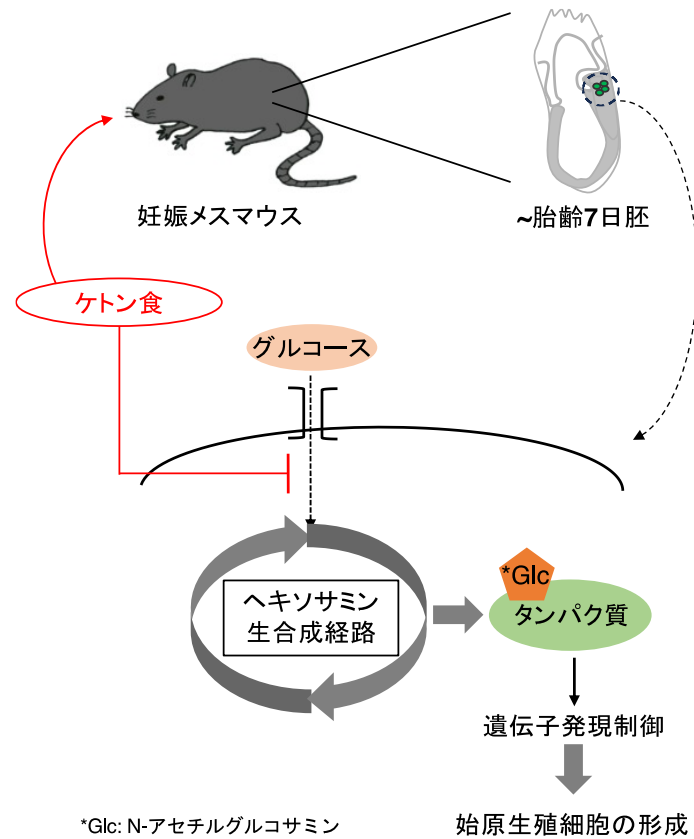


図 1. 本研究の概要：生殖細胞形成における糖質代謝の役割。

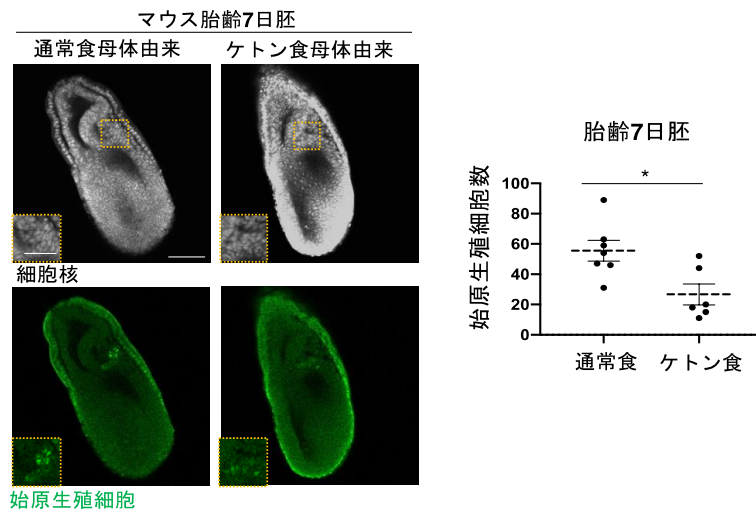


図 2. 妊娠マウスに対する給餌の変化と胎仔の始原生殖細胞形成への影響。胎齢 7 日胚（通常食胚 7、ケトン食胚 6）における始原生殖細胞数をカウントし、Student の t 検定により有意差を確認した（p 値は 0.05 未満）。

#### 【謝辞】

この研究は、JSPS KAKENHI（grant number: JP22K06245, JP 20H04917, JP19H05238, JP19H03231, JP22H04662, JP23H04950）、および武田科学振興財団、加藤記念バイオサイエンス振興財団、三島海雲記念財団、稲盛財団、アステラス病態代謝研究会の助成を受けて行いました。

#### 【用語説明】

- 注1. 胚発生：多細胞生物の受精卵が細胞分裂を繰り返し成体になる過程。
- 注2. 多能性幹細胞：体を構成するほとんどすべての細胞に分化できる幹細胞。
- 注3. 糖鎖修飾：アミノ酸残基に糖鎖を付加する、タンパク質の主要な翻訳後修飾の一つ。
- 注4. 始原生殖細胞：精子あるいは卵の源となる細胞。発生の初期、マウスの場合は胎齢 6.5 日前後に分化する。
- 注5. ヘキソサミン生合成経路：グルコースをウリジンニリン酸-N-アセチルグルコサミン（UDP-GlcNAc）に変換する代謝経路。
- 注6. O-GlcNAc 化：タンパク質のセリンおよびスレオニン残基の OH 基への GlcNAc の O-グリコシド結合による酵素的付加。UDP-GlcNAc を基質として行われる。
- 注7. ケトン食：糖質を控え、脂肪を増やす食事。体内にケトン体と呼ばれる代謝物を増やし、糖質の供給を抑え、ケトン体がエネルギー源として利用される。

**【論文情報】**

タイトル : Nutritional and metabolic control of germ cell fate through O-GlcNAc regulation

著者 : Yohei Hayashi\*, Yukiko Tando, Yumi Ito-Matsuoka, Kaho Ikuta, Asuka Takehara, Katsutaro Morino, Hiroshi Maegawa & Yasuhisa Matsui\*

\*責任著者 : 東北大学加齢医学研究所 教授 松居 靖久、助教 林 陽平

掲載誌 : EMBO Reports

DOI : 10.15252/embr.202356845

URL : <https://www.embopress.org/doi/10.15252/embr.202356845>

**【問い合わせ先】**

(研究に関すること)

東北大学加齢医学研究所

附属医用細胞資源センター

教授 松居 靖久、助教 林 陽平

TEL:022-717-8571

Email: yasuhisa.matsui.d3@tohoku.ac.jp

Email: yohei.hayashi.e2@tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学加齢医学研究所

広報情報室

TEL: 022-717-8443

E-mail: ida-pr-office@grp.tohoku.ac.jp