

令和4年4月11日

報道機関 各位

国立大学法人 東北大学 学際科学フロンティア研究所
 国立大学法人 東北大学 大学院 医工学研究科
 国立研究開発法人 理化学研究所
 学校法人 金沢医科大学

妊娠中の運動が子の肥満を防ぐ仕組みを解明 胎盤由来 SOD3 タンパク質が胎子肝臓に誘導する「一挙両得」な効果

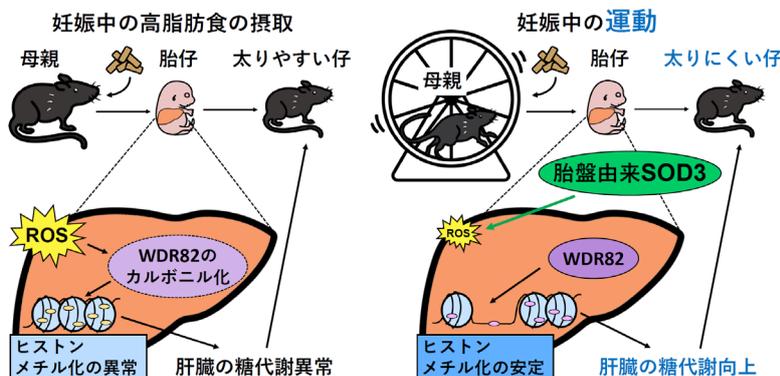
【発表のポイント】

- 母親の肥満による子の肥満リスクを妊娠中の運動が低減するメカニズムを解明
- 胎盤から産生されるタンパク質 SOD3 は一般的な薬では代替しなかった
- 妊娠期の運動は次世代の健康を守る実践的な予防方策である可能性がある

【研究概要】

母親の肥満は子の将来の糖尿病リスクを増加させることが知られています。この世代間連鎖は、子に生まれつきの健康格差を強いる重大な原因となるため、母親から子への肥満の悪循環を防ぐ効果的な手段の確立が望まれています。東北大学学際科学フロンティア研究所の楠山譲二助教、理化学研究所生命医科学研究センターの小塚智沙代基礎科学特別研究員、金沢医科大学の八田稔久教授、東北大学大学院医工学研究科の永富良一教授らのグループは、マウスを使った実験の結果、妊娠期の運動が親から子への肥満の伝播を防ぐメカニズムを解明しました。本研究は、胎盤から産生されるスーパーオキシドジスムターゼ 3 (SOD3) のユニークな機能を明らかにした重要な報告です。

本研究成果は、2022年3月15日(日本時間3月16日)付でDiabetes誌(電子版)に掲載されました。



【研究内容】

2型糖尿病患者は2045年までに世界で6億3000万人に増加すると予想されています。欧米やアジア諸国では出産可能年齢の女性の30%以上が肥満に分類されていますが、近年、母親の肥満や2型糖尿病は、子が健康的な生活をしていても糖尿病のリスクを高めることが分かっています。この世代間連鎖は子に生まれつきの健康格差を強いる重大な原因となるため、母親から子への肥満と糖尿病の連鎖という悪循環を防ぐ効果的な手段の確立は喫緊の課題です。楠山助教らはこれまでに、妊娠中の運動で胎盤^{注1}から分泌されるスーパーオキシドジスムターゼ3 (SOD3)タンパク質が母親の運動の有益な効果の子へ伝達していることを報告しました。しかし肥満の妊婦において、SOD3がどのように肥満による子への悪影響を予防できるかは、よく分かっていませんでした。

本研究ではマウスを用いた実験で、妊娠中に運動をすることによって、肥満による子の糖代謝への悪影響を予防する新たな分子メカニズムを解明しました。母親が妊娠中に高脂肪食を摂取すると、胎子の肝臓においてエピジェネティクス^{注2}改変の一種であるヒストンメチル化^{注3}のH3K4me3^{注4}レベルが低下し、主要な糖代謝遺伝子の発現が低下していることを見出しました。この現象は、胎仔肝臓における活性酸素(Reactive oxygen species; ROS)^{注5}の上昇と、ヒストンメチル化酵素の活性制御分子であるWDR82^{注6}のカルボニル化^{注7}による機能異常に起因していました。しかし、このような母親の高脂肪食摂取で誘導される一連の悪影響は、妊娠中の運動によって胎盤から分泌されるSOD3によって防ぐことができ、母親の肥満による子の糖代謝異常を予防することができました。更に興味深いことに、胎子肝臓にSOD3を注入すると生後の糖代謝能は向上しましたが、代表的な抗酸化剤であるN-acetylcystine (NAC)を注入してもSOD3の効果を模倣することはできず、妊娠中の運動や胎盤由来SOD3のもつ特別な効果があることが示唆されました。

【結論】

本研究は、妊娠中の運動がもつ、母親の肥満による子への悪影響を予防作用の分子メカニズムを実証しました。また胎子肝臓の発生中に胎盤由来SOD3の効果を受けることの重要性を明らかにし、妊娠中の運動がその方法として非常に有効であることを提唱しました。妊娠中の運動と胎盤を通じて子の将来の健康を増進できれば、これまでにない次世代医療の実現に繋がる可能性があります。

【支援】

本研究は、日本学術振興会科学研究費補助金JP21H03315、サンスター金田博夫研究助成基金、日本学術振興会海外特別研究員助成、かなえ医薬振興財団、明治安田厚生事業団、文部科学省世界で活躍できる研究者戦略育成事業「学際融合グローバル研究者育成東北イニシアティブ(TI-FRIS)」からの助成を受けて実施されました。

本研究は、ハーバード医科大学ジョスリン糖尿病センター、コロラド大学、テキサス大学、理化学研究所、金沢医科大学との共同研究です。また、本研究は、SDGsのうち、目標 3「すべての人に健康と福祉を」、「10.ひとや国の不平等をなくそう」に関するものです。

【用語説明】

- 注1. 胎盤:妊娠時に子宮内に形成され、母体と胎子を連絡する器官。
- 注2. エピジェネティクス:DNA の塩基配列の変化を伴わず、細胞分裂後も継承される遺伝子発現や細胞表現型の変化。ヒストン修飾、DNA メチル化などが代表。
- 注3. ヒストンメチル化:ヒストン修飾の一種。DNA をまきつけているヒストンタンパク質のテール部のアミノ酸にメチル基(-CH₃)が結合し、遺伝子発現が変化すること。
- 注4. H3K4me3: ヒストンタンパク質 H3 のヒストンテールの4番目のアミノ酸であるリジンに3つのメチル基が結合(トリメチル)したもの。転写の活性化に働く。
- 注5. 活性酸素: 体内に取り込まれた酸素の一部が、通常よりも反応性の高い活性化された状態となったもの。活性酸素は、体内の代謝や細胞機能に重要な役割を果たすが、過剰になると細胞傷害などの悪影響に原因にもなる。
- 注6. WDR82: 正式名称は WD Repeat Domain 82。ヒストンメチル化を触媒するヒストンメチル化酵素の働きを助ける作用のあるタンパク質。
- 注7. カルボニル化: タンパク質のアミノ酸が活性酸素によって酸化修飾をうけてカルボニル基(-C(=O)-)を生じること。タンパク質機能を損なう酸化的損傷の1つ。

【論文題目】

Title: Maternal exercise-induced SOD3 reverses the deleterious effects of maternal high fat diet on offspring metabolism through stabilization of H3K4me3 and protection against WDR82 carbonylation

Authors: Joji Kusuyama*, Nathan S. Makarewicz, Brent G. Albertson, Ana Barbara Alves-Wagner, Royce H. Conlin, Noah B Prince, Christiano R. R. Alves, Krithika Ramachandran, Chisayo Kozuka, Yang Xiudong, Yang Xia, Michael F. Hirshman, Toshihisa Hatta, Ryoichi Nagatomi, Eva S. Nozik, and Laurie J. Goodyear*

タイトル: 妊娠期運動によって誘導される SOD3 は H3K4me3 の安定化と WDR82 カルボニル化の防御を介して、妊娠期の高脂肪食摂取による子の代謝への悪影響を防ぐ

著者: 楠山譲二*, Nathan S. Makarewicz, Brent G. Albertson, Ana Barbara Alves-Wagner, Royce H. Conlin, Noah B Prince, Christiano R. R. Alves, Krithika Ramachandran, 小塚智沙代, Yang Xiudong, Yang Xia, Michael F. Hirshman, 八田稔久, 永富良一, Eva S. Nozik, and Laurie J. Goodyear*

掲載誌名:Diabetes

URL: <https://doi.org/10.2337/db21-0706>

DOI: 10.2337/db21-0706

【お問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学学際科学フロンティア研究所 新
領域創成研究部

助教 楠山 譲二

電話番号: 022-717-8588

Eメール: joji.kusuyama.c1@tohoku.ac.jp

(取材に関すること)

東北大学学際科学フロンティア研究所
企画部

特任准教授 藤原英明

電話番号: 022-795-5259

Eメール: hideaki@fris.tohoku.ac.jp

理化学研究所

広報室 報道担当

Eメール: ex-press@riken.jp