



2024年9月27日

国立大学法人東京医科歯科大学

2024年10月、国立大学法人「東京科学大学」が誕生します

「胎盤由来タンパク質が子育てをする気持ちをサポートする」 — 胎盤制御性の母子間情報伝達機構の実証 —



【ポイント】

- 胎盤から分泌される SOD3 と呼ばれるタンパク質が、子育て行動の涵養に重要なことを解明しました。
- SOD3 は妊娠期の運動により分泌されるため、運動の新しい便益性の理解に進む可能性があります。
- 胎盤由来 SOD3 をターゲットとした新しい子育て環境セットアップ法への応用が期待できます。

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科生体情報継承学分野の楠山譲二テニュアトラック准教授の研究グループは、東北大学、米国・ハーバード大学ジョスリン糖尿病センター、米国・コロラド大学、インドネシア・アイルランガ大学との共同研究で、胎盤から分泌される SOD3 タンパク質が下垂体からのプロラクチン分泌を制御することで、出産後の養育行動を促進していることを、マウスを用いた実験で明らかにしました。この研究は文部科学省科学研究費補助金、日本医療研究開発機構革新的先端研究開発支援事業、神澤医学研究振興財団、上原記念生命科学財団、中富健康科学振興財団、ロッテ財団、持田記念医学薬学振興財団、かなえ医薬振興財団の支援のもとでおこなわれたもので、その研究成果は、国際科学誌 *Cell Reports*(セル・リポーツ) に、2024年9月25日にオンライン版で発表されました。

【研究の背景】

妊娠は、将来の育児に備えるために、母親の神経機能に大きな変化を誘導することで、出産後の母子関係の確立に寄与しています。母親による子の生後初期の養育行動は子の発達初期の重要なイベントであり、母親のストレスで育児の問題が生じると、子の脳の発達障害や、生後の行動・精神衛生問題へと繋がるのが報告されています。マウスなどの哺乳類は出産直後、母親が子に自然と大きな関心を示し、餌やり、保温、保護などの養育行動を示します。養育行動の開始は、妊娠に関連したホルモンの分泌により、脳機能が変化するからと考えられています。

妊娠すると、胎盤^{*1}と呼ばれる胎児由来の臓器が母体内に生じ、胎児の栄養補給、ガス交換、老廃物の排泄といった機能を代替することで、胎児の成長を担っています。胎盤は、多くの母体臓器に影響を及ぼすホルモン^{*2}も分泌しており、妊娠中に母体に起こる様々なイベントを制御しています。胎盤からの分泌因子は、妊娠

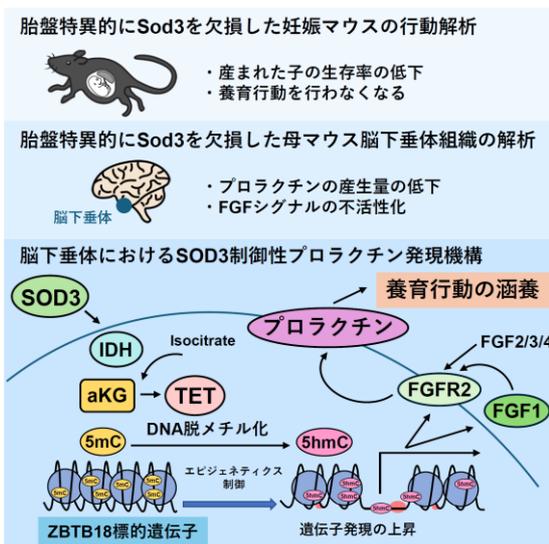
中の母親に対するさまざまな刺激によっても制御されています。研究グループはこれまでに、妊娠中に運動をすると胎盤からスーパーオキシドディスムターゼ3(SOD3)^{※3}と呼ばれるタンパク質が臍帯血^{※4}へ分泌されて胎児に作用し、産まれる子が太りにくくなることを証明しました(Kusuyama et al., 2021, Cell Metabolism)。この胎盤由来 SOD3 は臍帯血と母体血の両方に分泌されますが、妊娠中の母親に対してどのような役割を果たすかはわかっていませんでした。

妊娠中の母親の身体活動の増加には様々な良い効果があることが報告されています。特に妊娠中の身体活動は、出生前うつ病・産後うつ病の発症率の低下、育児中の不安の重症度を軽減するのに非常に効果的であると言われています。妊娠中の運動は胎盤から多くの SOD3 を分泌させることから、研究グループは胎盤由来 SOD3 が母親の運動による養育行動への有益性を仲介しているのではないかという仮説を立てました。

【研究成果の概要】

まず妊娠中に全ての胎盤で SOD3 タンパク質を分泌しない遺伝子改変マウス(Sod3 ノックアウトマウス)を作成し、巣作り、子の輸送、子の防御行動、授乳といった養育行動に対する影響を行動学的に解析しました。その結果、妊娠中に胎盤から SOD3 が分泌されないと、母親マウスは出産後の養育行動を積極的に行わなくなり、産まれてきた子の生存率が低下することが分かりました。次に妊娠や養育行動に関わるホルモンの分泌量を測定したところ、プロラクチン^{※5}と呼ばれるホルモンの量が母体血中で低下していることが分かりました。そこでプロラクチンを産生する下垂体^{※6}と呼ばれる脳組織の遺伝子発現を網羅的に解析したところ、Sod3 ノックアウトマウスではプロラクチン産生に重要な線維芽細胞増殖因子(FGF^{※7})シグナルが減弱していました。更にこの現象の分子メカニズムを解析し、下垂体において Fgf1 と FGF 受容体である Fgfr2 のプロモーター^{※8}部位で DNA メチル化^{※9}が亢進するというエピジェネティクス^{※10}制御によるものだということが分かりました。また、胎盤由来 SOD3 が Fgf1/Fgfr2 といった特定の遺伝子群にだけ制御を誘導する機構として、ZBTB18 と呼ばれる転写因子が関与していることも証明しました。本研究ではさらに、Sod3 ノックアウトマウスの母親から生まれた子において、その子(母親から見ると孫)に対しても養育行動が悪化することも観察され、胎盤由来 SOD3 が養育行動において世代を超えた影響を持っており、分泌器官としての胎盤の重要性が示唆されました。

図 胎盤からの SOD3 分泌によって生じる養育行動の涵養シグナル経路



【研究成果の意義】

本研究によって、胎盤から分泌される SOD3 タンパク質が、母親の出産後の養育行動を涵養させるという現象を見出しました。また、胎盤から下垂体へとシグナルが送られるという胎盤・脳連関の存在も見出し、胎盤が持つより広範な役割を明らかにすることができました。SOD3 はヒトにおいても妊娠中の運動によって旺盛に分泌されるため、妊娠期間中に適切な運動や活動量を維持することによって、産後ストレスの予防や子に健康な成長をサポートすることができる可能性があります。

今後さらにどのような時期に、どのような種類・強度の運動をすれば、効率よく SOD3 が分泌されるかといった点を解析することで、妊娠中の運動のもつ便益性を更に明らかにし、社会実装につなげていくことを目指します。

【用語解説】

※¹胎盤：妊娠中に母親の子宮内に形成され、母体と胎児を連絡する臓器。

※²ホルモン：臓器や組織でつくられ、血流に乗って標的器官へ運ばれて情報を伝達する物質。

※³SOD3：細胞外に分泌される抗酸化タンパク質の1種。近年、他の細胞に情報を伝達する機能も併せ持つことが分かってきている。

※⁴臍帯血：胎盤と胎児をつなぐ血管。

※⁵プロラクチン：脳下垂体前葉から分泌されるホルモン。乳汁分泌、妊娠維持、養育行動に関わる。

※⁶下垂体：脳の底の部分にぶらさがっている部位で、多くのホルモンを産生する。

※⁷線維芽細胞増殖因子(FGF)：特定の細胞の機能を変化させる作用を持つタンパク質。発見当初、線維芽細胞の増殖を誘導することが分かり、FGF の名が付いたが、それ以外の細胞にも広範な作用を有する。

※⁸プロモーター：転写(DNA から RNA を合成する段階)の開始に関与する遺伝子上流領域。

※⁹DNA メチル化：DNA のシトシン塩基にメチル基が付加されること。遺伝子のプロモーター領域がメチル化されると、転写因子の結合を阻害し、遺伝子の発現を抑制する役割を果たす。

※¹⁰エピジェネティクス：DNA 塩基配列の変化を伴わずに細胞分裂後も継承される遺伝子発現の制御機構。

【論文情報】

掲載誌: *Cell Reports*

論文タイトル: Placenta-derived SOD3 deletion impairs maternal behavior via alterations in FGF/FGFR–prolactin signaling axis

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2024.114789>

【研究者プロフィール】

楠山 譲二 (クスヤマ ジョウジ) Joji Kusuyama

東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科

生体情報継承学分野 テニュアトラック准教授

・研究領域

運動生理学、内分泌代謝学、エピジェネティクス



【問い合わせ先】

<研究に関すること>

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科

生体情報継承学分野 楠山 譲二(クスヤマ ジョウジ)

E-mail: joji.kusuyama.bsin@tmd.ac.jp

<報道に関すること>

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係

〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45

TEL: 03-5803-5833 FAX: 03-5803-0272

E-mail: kouhou.adm@tmd.ac.jp