

**金田博夫研究助成基金  
研究成果報告書  
(第3版)**

**一般財団法人サンスター財団**

**2022年1月**

# 目 次

---

## 研究報告

1	歯科医師 佐藤 真理	.....P03
---	------------	----------

北海道大学大学院歯学研究科 口腔先端融合科学分野

2	歯科医師 楠山 譲二	.....P08
---	------------	----------

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 口腔生化学分野

	選考委員一覧	.....P15
--	--------	----------

	受給者一覧	.....P16
--	-------	----------

# 研究報告

---

1

歯科医師 **佐藤 真理**

北海道大学大学院歯学研究科

2

歯科医師 **楠山 譲二**

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科

## Opn3 を介した光刺激が褐色脂肪の代謝機能に与える影響について

佐藤 真理

申請時：北海道大学 大学院歯学研究院

現在：北海道大学大学院歯学研究院 准教授

### 要旨

G-protein-coupled receptor (GPCR)のひとつである Opsin3 (Opn3) は光受容体として知られている。Opn3 は脂肪組織で多く発現しているが、Opn3 が脂肪組織に果たす役割は未だ不明である。興味深いことに Opn3 ノックアウト(Opn3-KO)マウスは野生型 (WT)マウスに比べ、高脂肪食飼育下で易肥満性を示しインスリン抵抗性を生じる。さらに、エピネフリン刺激による熱産生が低下していることから褐色脂肪の機能異常が示唆された。Opn3 を介した光刺激の褐色脂肪代謝への関与を調べるために、Opn3-KO 褐色脂肪細胞を樹立し、光照射実験および代謝機能測定実験を行った。WT 褐色脂肪細胞では、光照射による糖取り込みの増加とミトコンドリアでのエネルギー産生の増加が見られたが、Opn3-KO 褐色脂肪細胞ではこれらの効果は見られなかった。加えて、G-protein 結合領域を変異させた褐色脂肪細胞でも光刺激による効果が消失した。これらのことから、Opn3 を介した光刺激は GPCR シグナルを介して褐色脂肪細胞の代謝を制御することが分かった。この Opn3 を介した光刺激が喚起する細胞内分子機構を明らかにするために、RNA-sequencing 解析を行い、代謝シグナルに関与する 140 遺伝子を同定した。次に、Opn3 を介した光刺激による褐色脂肪代謝への影響を生体レベルで調べるため、in vivo illumination system を用いてマウス褐色脂肪への光刺激を行い代謝機能測定を行った。WT マウスでは光刺激による熱産生および酸素消費量が増大したが、この効果は Opn3-KO マウスでは消失した。このことから、Opn3 を介した光刺激は褐色脂肪組織の代謝機能を増強することで全身の代謝を正に制御していることが明らかとなった。

### 内容

我々の体には二種類の脂肪組織が存在する。腹部に蓄積しやすい白色脂肪は血中の過剰な糖や脂質を貯め込む貯蔵庫であり、肥満を原因とする代謝疾患の負の要因となる。一方、頸部や腋窩に存在する褐色脂肪は取り込んだ糖や脂肪をミトコンドリアの熱産生エネルギーとして消費する、いわゆる“善玉”の脂肪である。近年、このエネルギー代謝の高い褐色脂肪を活性化して、肥満の防止や代謝疾患治療につなげるための研究が盛んに行われている<sup>1</sup>。

Opsin は G protein coupled receptor (GPCR) のひとつであり光受容体として知られている。Opsin ファミリーの中では、目の視細胞に発現しているロドプシン (Rhod-opsin, Opsin2)がよく知られているが、近年、目以外の組織にも種々の Opsin の存在が見いだされている。Opn3 は 1999 年にマウスの小脳で発見され<sup>2</sup>、2008 年にマウス組織の GPCR 発現プロファイリングにより Adipose Cluster

に分類された<sup>3</sup>。しかし、脂肪組織における Opn3 の光応答機能とその効果に関する報告はこれまでになかった。興味深いことに、脊椎動物の Opn3 ホモログを発現させた HEK293 細胞は光感受性を獲得することが示されており<sup>4</sup>、光受容器である目以外の組織でも Opn3 が光受容体として働いていることが示唆されている。さらに、エステサロンにおいて光照射で脂肪を溶解する光痩身という施術が一般的に行われ効果があることから、Opn3 を介した光刺激が脂肪組織の代謝制御機構に何らかの影響を与えている可能性が考えられた。脂肪組織の Opn3 を介した光応答性とそれが脂肪組織、とりわけ褐色脂肪組織に与える影響を明らかにするために本研究を行った。

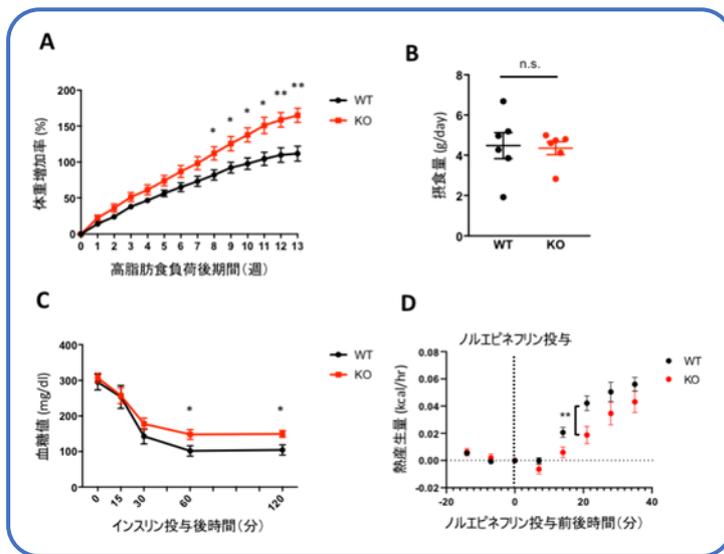


Figure1. Opn3-KOマウスは肥満傾向を示す

Opn3-KO マウス WT はマウスに比べて、高脂肪食負荷により摂食量の変化はないが易肥満性およびインスリン抵抗性を示す (Fig. 1A-C)。これらのマウスにエピネフリン投与による交感神経刺激を加えたところ、Opn3-KO マウスでは熱産生能が低下していた (Fig. 1D)。このことから、Opn3-KO マウスでは褐色脂肪組織の機能低下による代謝異常が生じていることが示唆された。

次に、褐色脂肪組織における Opn3 を介した光応答性とその機能的役割を細胞レベルで詳細に調べるため、Opn3 褐色脂肪細胞を樹立して光照射実験を行った。

その結果、WT 褐色脂肪細胞では光照射によりグルコース取り込み、グルコース依存酸素消費量が、Opn3-KO 褐色脂肪細胞では光照射によるこれらの効果が消失していた (Fig. 2A-B)。さらに、脂肪酸がミトコンドリアに流入するために必要なカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ 1 (CPT1) のタンパク発現および脂肪酸依存酸素消費量が、同様に WT 褐色脂肪細胞でのみ

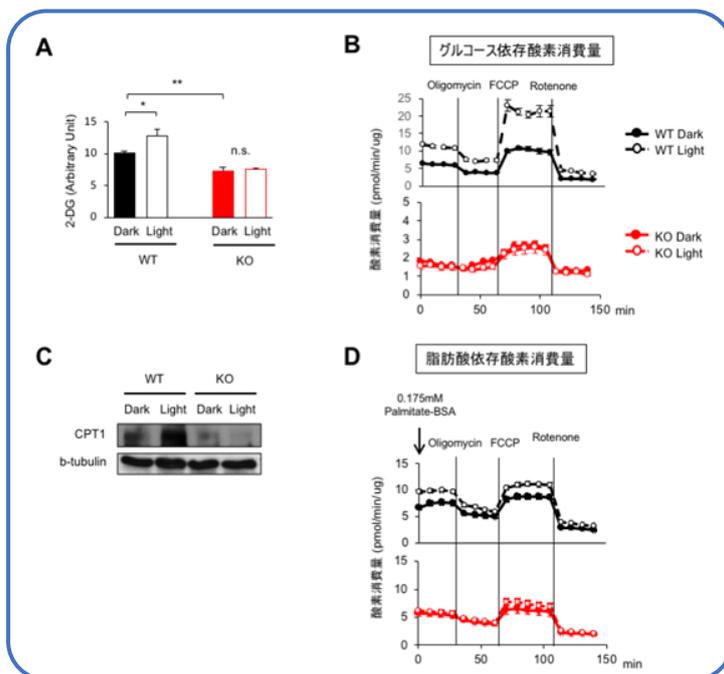


Figure2. Opn3を介した光刺激は褐色脂肪細胞の機能を増強する

光照射で増強された (Fig. 2C-D)。これらの結果から、Opn3 を介した光刺激は褐色脂肪細胞へのグルコースの取り込みを促進し、また脂肪酸のミトコンドリアへの流入を促進すること、それらグルコースと脂肪酸を利用したミトコンドリアの酸化的リン酸化によるエネルギー合成を増強させることが示唆された。

褐色脂肪細胞において、Opn3 を介した光刺激がどのような分子機構を経て上記の代謝機能を制御しているのかを明らかにするため、RNA-sequencing 解析を行った。光照射有無の WT および Opn3-KO 褐色脂肪細胞、計 4 サンプルを用いて遺伝子発現変動を比較した結果、光応答遺伝子が 1726 抽出された。また、その内の 140 遺伝子が Opn3 介在性の光応答遺伝子であった。この Opn3 介在性光応答遺伝子を用いて pathway 解析を行ったところ、脂肪酸酸化、ミトコンドリア代謝に関与するシグナル経路が複数同定された。このことから、褐色脂肪細胞は Opn3 を用いて光に応答し、140 の遺伝子を介在する代謝シグナルを変化させることで褐色脂肪細胞のエネルギー代謝機構を調節することが示唆された。

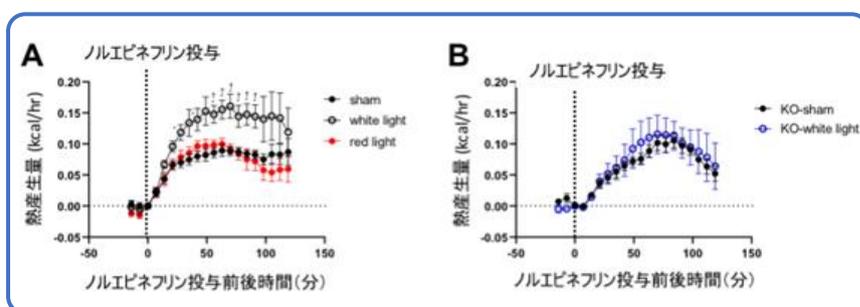


Figure3. Opn3を介した光刺激は褐色脂肪細胞の機能を増強する

実験<sup>5</sup>を行った。マウスの褐色脂肪表層に微小なワイヤレス光照射装置を埋め込み、8日間の連続光照射後にノルエピネフリン投与による交感神経刺激を行った。その結果、WTマウスでは白色光照射による熱産生増強が見られたが赤色光ではこの効果は見られなかった (Fig. 3A)。白色光には Opn3 が感知する 465nm 波長の光を含むため、褐色脂肪は Opn3 を介した光応答により熱産生機能が促進されたと考えられた。実際に、Opn3-KO マウスでは白色光による熱産生増強効果が消失した (Fig. 3B)。

本研究において、1. 褐色脂肪は Opn3 を介して光刺激に応答して 140 の遺伝子を変動させること  
2. 140 の光応答遺伝子は脂肪酸酸化およびミトコンドリア代謝に関わるシグナル経路を介して褐色脂肪のエネルギー代謝を促進させること  
3. 生体内においても Opn3 を介した光応答により褐色脂肪の熱産生能が促進されて全身の代謝を正に制御することが明らかとなった。

#### 引用文献

1. Townsend, K. & Tseng, Y.H. Brown adipose tissue: Recent insights into development, metabolic function and therapeutic potential. *Adipocyte* 1, 13-24 (2012).
2. Blackshaw, S. & Snyder, S.H. Encephalopsin: a novel mammalian extraretinal opsin discretely localized in the brain. *J Neurosci* 19, 3681-3690 (1999).

3. Regard, J.B., Sato, I.T. & Coughlin, S.R. Anatomical profiling of G protein-coupled receptor expression. *Cell* 135, 561-571 (2008).
4. Koyanagi, M., Takada, E., Nagata, T., Tsukamoto, H. & Terakita, A. Homologs of vertebrate Opn3 potentially serve as a light sensor in nonphotoreceptive tissue. *Proc Natl Acad Sci U S A* 110, 4998-5003 (2013).
5. Shin G, Gomez AM, Al-Hasani R, Jeong YR, Kim J, Xie Z, et al. Flexible Near-Field Wireless Optoelectronics as Subdermal Implants for Broad Applications in Optogenetics. *Neuron*. 93(3), 509-521. (2017)

#### 発表業績一覧

#### 論文

1. **Mari Sato**, Significance and application of light therapy based on photoreceptors to the regulation of fat metabolism, *Current Oral Health Reports*, 2021, Published online, 10.1007/s40496-021-00298-2
2. **Mari, Sato**, Tadataka, Tsuji Kunyan, Yang Xiaozhi Ren, Jonathan M. Dreyfuss, Tian Lian Huang, Chih-Hao Wang, Farnaz Shamsi, Luiz O. Leiria, Matthew D. Lynes, King-Wai Yau., Yu-Hua Tseng, Cell-autonomous light sensitivity via Opsin3 regulates fuel utilization in brown adipocytes, *PLOS Biology*, 2020, Published online, doi.org/10.1371/journal.pbio.3000630
3. Luiz Osório Leiria, Chih-Hao Wang, Matthew D. Lynes, Kunyan Yang, Farnaz Shamsi, **Mari Sato**, Satoru Sugimoto, Emily Y. Chen, Valerie Bussberg, Niven R. Narain, Brian E. Sansbury, Justin Darcy, Tian Lian Huang, Sean D. Kodani, Masaji Sakaguchi, Andréa L. Rocha<sup>1</sup>, Tim J. Schulz, Alexander Bartelt, Gökhan S. Hotamisligi, Michael F. Hirshman, Klausvan Leyen, Laurie J. Goodyear, Matthias Blüher, Aaron M. Cypess, Michael A. Kiebish, Matthew Spite, Yu-Hua Tseng. 12-Lipoxygenase Regulates Cold Adaptation and Glucose Metabolism by Producing the Omega-3 Lipid 12-HEPE from Brown Fat. *Cell Metabolism*, 2019, 30(4):786-783, doi.org/10.1016/j.cmet.2019.07.001

#### 学会発表

1. **Mari Sato**, Light sensitivity of brown adipose tissue via photoreceptor Opsin3, 第63回歯科基礎医学学会学術大会, 神奈川, 2021/10/10
2. **佐藤 真理**, Light sensitivity and metabolic regulation of brown adipose tissue via

Opsin3, 第 64 回日本糖尿病学会年次学術集会, 富山, 2021/5/22

3 . **Mari Sato**, Kunyan Yang, Xiaozhi Ren, King-Wai Yau, Yu-Hua Tseng, Cell-autonomous light sensitivity via Opsin3 regulates fuel usage in brown adipocytes, 55th European Association for the Study of Diabetes Annual Meeting, Sep 16-20, 2019, Barcelona, Spain

4 . **佐藤 真理**, Light Sensitivity of Brown Adipose Tissue, 第 58 回日本生体医工学会大会, 沖縄, 2019/6/7

5 . **佐藤 真理**, Light Sensitivity of Brown Adipose Tissue, 第 60 回歯科基礎医学会学術大会, 福岡, 2018/9/6

6 . **Mari Sato**, Xiaozhi Ren, Luiz O Leiria, Chih-Hao Wang, Matthew Lynes, King-Wai Yau, Yu-Hua Tseng, Cell-autonomous light sensitivity via Opsin 3 regulates fuel utilization in adipose tissue, American Diabetes Association's 77th Scientific Sessions, June 9-13, 2017, San Diego, California

## 妊娠期運動による生活習慣病予防効果の次世代伝播機構

楠山讓二

申請時：鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 口腔生化学分野

現在：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

### 要旨

近年、妊婦の肥満や生活習慣が、子の成人期の慢性疾患発症リスクに強く影響することが知られている。この概念は Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) 仮説と称され、2型糖尿病はその代表的疾患である。DOHaD の影響は、子が通常的生活習慣を送った場合でも覆すことが困難であり、重篤な健康格差の原因となる。我々は運動が健康に与える多面的有益性と極めて小さな副作用に着目し、妊娠期の運動は母親の肥満による子への耐糖能障害の伝播を防ぐ作用があることを見出した。更に運動の有益な効果の子への伝達が胎盤由来タンパク質によって担われており、胎仔肝臓のエピジェネティクス改変による運動効果伝達機構を明らかにした。運動は安易で安価な高い実践性を持つことから、将来の子の慢性代謝性疾患の先制的予防法として、広く社会に実装されることが期待される。

### 内容

#### ■ 本研究の背景

2型糖尿病は、環境因子と遺伝的感受性の組み合わせから生じる複合疾患である。日本の糖尿病有病者は1000万人を超え（2016年国民健康栄養調査）、米国でも2030年までに米国人口の15%以上が糖尿病に罹患する可能性が報告されている（*Population health management 2017*）。そのため、糖尿病やその付随疾患が個人、公衆衛生、経済レベルでもたらす社会的コストの増大は世界的な重大課題である。更に、妊婦の過剰栄養や肥満は、子の将来的な糖尿病罹患率を

増大させることが、ヒトおよび動物モデルによって明らかとなっている（*N Engl J Med 1997, Cell Metab 2017*）。すなわち、親の肥満、前糖尿病、糖尿病は自身の健康に害悪を及ぼすだけでなく、子に対して糖尿病をはじめとした慢性代謝性疾患の発症リスクを伝播させる悪循環

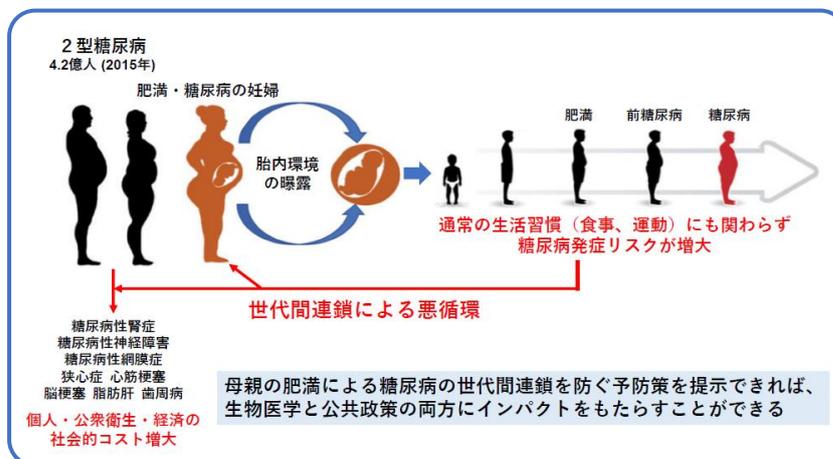


図1 母親の肥満・糖尿病は次世代に伝播する

を引き起こすと考えられる（図1）。しかし、糖尿病の世代間連鎖を防ぐ効果的な予防方策や、それを実証するエビデンスは分かっていない。

習慣的運動は、グルコース恒常性を改善することで、2型糖尿病や関連代謝障害の発症を予防・遅延させる、最も重要な要素の1つである（*Annals of internal medicine* 2013）。

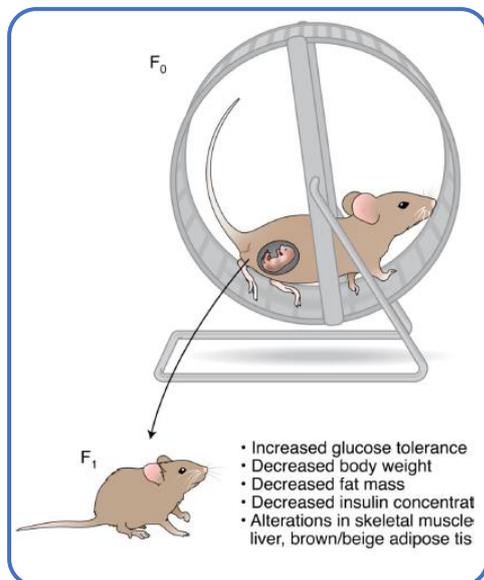


図2 母親の妊娠中の運動は子の糖代謝能を向上させる

は、子の肝臓のグルコース代謝能を改善し、母親の肥満による子への耐糖能障害の伝播を防ぐ作用があることを示す（図2）。しかし、妊娠中の母親の運動がいつどのような分子機構で、子のグルコース恒常性の改善を導くかは未解明のままである。

妊婦の肥満は、胎児の肝臓におけるトリグリセリド量には影響しないことから

（*Nat Rev Genet* 2012）、子宮内環境において胎児のグルコース恒常性を維持することが、糖尿病の世代間連鎖を予防すると予想される。高脂肪食を摂取した母親から生まれた仔マウスでは、耐糖能障害、血清インスリン濃度と体脂肪の増加が認められるが、申請者の研究グループは、妊娠中の母マウスを車輪の設置された飼育ケージで飼い、自発運動させると、母親の肥満による仔マウスの耐糖能機能の低下を劇的に改善できることを報告した（*Diabetes* 2017）。

生理学的にグルコース負荷に対する処理の大部分を担うのは骨格筋であるが、母親の運動は仔の筋における糖代謝に影響しなかった。一方で興味深いことに、母親の運動は仔マウスの肝臓における、インスリン感受性の増加、グルカゴン刺激によるグルコース産生の低下をもたらした。この成果は、妊娠期運動

妊娠中に運動をした母親から生まれた仔マウスは、肝臓の糖・脂肪代謝に関わる遺伝子発現が有意に増加していた（*Diabetes* 2017）（図2）。そのため、母親の運動は、遺伝子プロモーター部位のDNA 脱メチル化を代表とした、DNA 配列の変化を伴わないエピジェネティックな機構によって、仔マウス肝臓の遺伝子発現の増加を誘導し、仔のグルコース恒常性を向上させている可能性がある。つまり、仔マウスの肝エピジェネティクスの変化を同定し、糖代謝機能にアノテーションできれば、母親の運動が仔の糖代謝能にもたらす有益な作用の分子メカニズムを解明できると考えられる。

#### ■ 本研究の目的

母親の妊娠中の運動が、仔の肝代謝遺伝子上流の脱メチル化を、発生のいつの時期に、ゲノム上のどの場所にもたらすかを解析し、妊娠期運動による仔のグルコース恒常性の改善の分子機構を明らかにする。

#### ■ 本研究の成果

##### ① 妊娠期運動プログラムの設計

8週齢のC57BL/6雌マウスを4群に分け、通常の飼育箱（静的ケージ）または車輪の設置された飼育箱（運動ケージ）に収容し、通常飼料または高脂肪食を与えながら2週間飼育する。その後、4群の雌を交配のために、静的ケージにて通常飼料で飼育された雄と3日間飼育する。交配後、

雌を再び4種の飼育条件に戻す(図3)。マウスは、妊娠前は約7km/日、妊娠中は約3km/日の走行をすることを確認している。各4群の雌は3週後に出産した後、静的ケージで育児を行わせる。

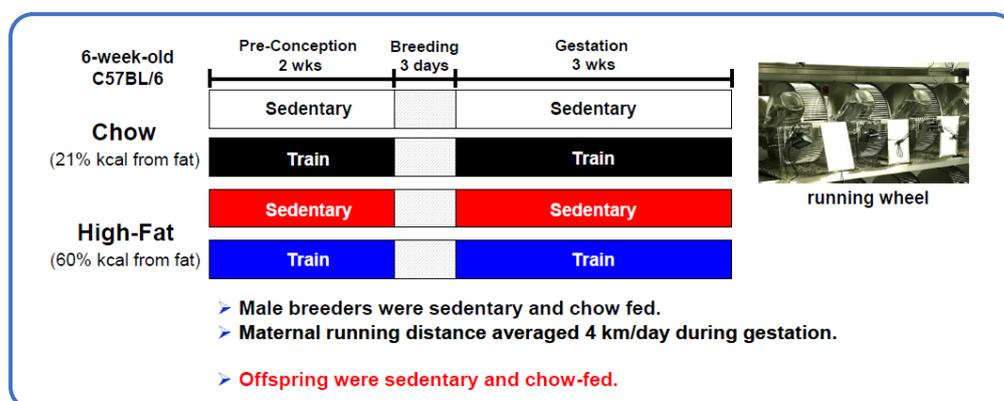


図3 マウスの妊娠期運動プログラム

②妊娠期運動は、子の肝代謝遺伝子プロモーターの脱メチル化を促進し、高脂肪食による耐糖能障害を回復する

4週齢の子の肝臓を単離し、全ゲノムDNAの5-メチルシトシン(5-mC)を測定したところ、妊娠期運動は子の5-mC量を減少させた。また、子の肝臓における糖・脂質代謝遺伝子プロモーター部位のCpGアイランドでも同様に、脱メチル化が誘導された。CpGアイランドの低メチル化は、遺伝子発現の増加と密接に関係する(Cell Metab 2017)。実際、母親の高脂肪食の摂取は、子の糖・脂質代謝遺伝子の発現低下に一致して、CpGアイランドのメチル化を増加したが、妊娠期運動は脱メチル化を促進することで、子を糖代謝障害から回復させることが分かった。これらの結果は、母親の運動による子の肝機能改善が、DNA脱メチル化を介したエピジェネティックな機構によりもたらされる可能性があることを示している。

③子の肝臓ゲノムDNAの脱メチル化は、TETシグナルの活性化による5-hmCの生成によって引き起こされる。

4週齢の子の肝臓において、5-mCの脱メチル化誘導体である5-ヒドロキシメチルシトシン(5-hmC)の量を測定したところ、母体運動は子の5-hmC量を増加させた。また、糖・代謝遺伝子プロモーター部位のCpGアイランドにて5-mC生成量が増加していた。5-mCの5-hmCへの変換はTen-eleven translocation methylcytosine dioxygenase(TET)によって触媒される(Nat Cell Biol 2015)。母体運動は子のTET1及びTET2の発現を上昇させるとともに、TETの活性化因子であるイソクエン酸デヒドロゲナーゼ(IDH)と・ケトグルタル酸(・KG)の量を促進していた。そこでマウス初代肝細胞を単離し、TETを過剰発現させたり、細胞膜透過性のαKGで刺激したりすると、肝代謝遺伝子の発現が上昇し、グルカゴン刺激によるグルコース産生能が低下した。更に、母親の高脂肪食の摂取は、子の肝臓IDH-αKG-TETシグナルを抑制していた。これらのデータから、TETは母体運動が子の肝臓でDNA脱メチル化を誘導するための重要シグナル分子であることが考えられる。

④妊娠期運動による子の肝臓のAMPK-IDH-αKG-TETシグナル増強とDNA脱メチル化は、胎生13.5日の時点で誘導される

妊娠期運動が子の糖代謝に改善効果をおよぼす時期を探るために、妊娠した雌マウスから胚盤胞

(Blastocyst; E3.5) 及び胚盤葉上層 (Epiblast; E7.5) と、胎生 13.5 日の胎仔及び新生仔の肝臓を採取した。改善効果の指標として、肝代謝遺伝子の発現量の上昇、プロモーター部位の脱メチル化、IDH- $\alpha$ KG-TET シグナルの増強を用いた。母体運動は Blastocyst と Epiblast の 5-mC 及び 5-hmC 量や肝代謝遺伝子プロモーター部位のメチル化に影響を与えなかった。しかし、胎生 13.5 日の肝臓では、肝代謝遺伝子の発現が増加し、IDH- $\alpha$ KG-TET シグナルの上昇による DNA 脱メチル化が誘導され、新生仔においても持続的に糖代謝が改善されていた。これらの結果は、母体運動による仔のグルコース恒常性の改善効果は、胎生 13.5 日の時点で誘導されることを示す。更に、胎生 13.5 日の肝臓において活性化しているシグナル経路を網羅的に解析した結果、AMPK の著しいリン酸化が誘導されていた。肝芽細胞を AMPK 活性化剤で刺激したところ、IDH- $\alpha$ KG-TET シグナルが上昇しており、AMPK が本シグナルの上流に存在することが示唆された。

⑤運動惹起性胎盤由来タンパク質 SOD3 は運動効果伝達因子である

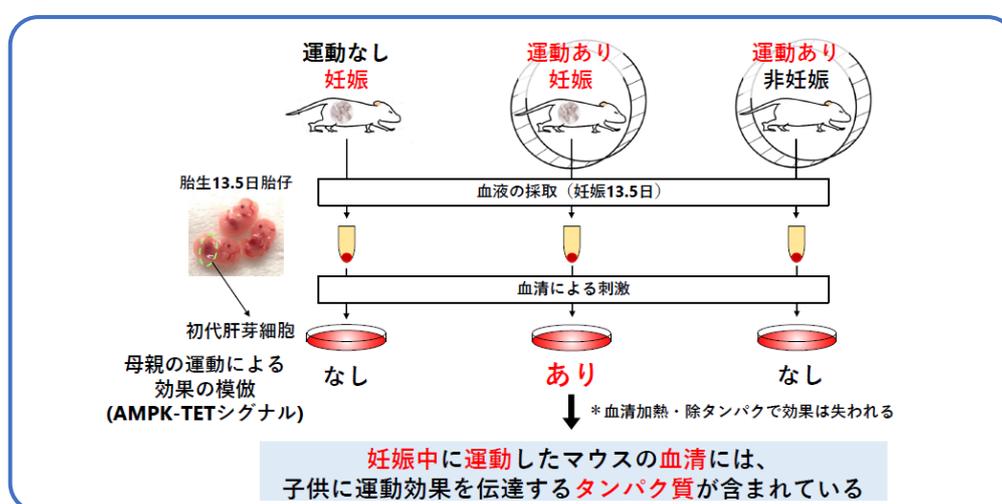
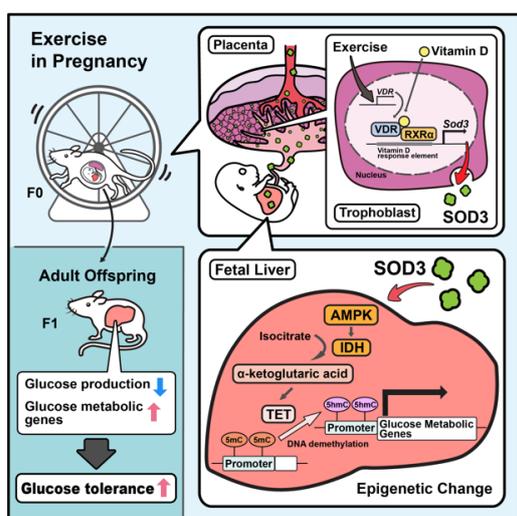


図4 妊娠中に運動したマウス血清には運動効果伝達因子が存在する

胎生マウス肝臓から肝芽細胞を採取し3条件の雌マウス(妊娠・非運動、妊娠・運動、非妊娠・運動)由来の血清で刺激したところ、運動した妊娠マウス由来の血清で刺激したときのみ、母親の運動による肝機能向上を模倣できることを見出した(図4)。そこで妊娠・運動をした雌マウス由来の血清のマススペック解析を行い、候補となる分泌タンパク質群を絞り込んだ。一般に母体側タンパク質は血液胎盤関門を通過できないと考えられるため、候補となるタンパク質は胎盤由来であると予想された。更に胎盤における RNA-seq、胎盤特異的遺伝子改変マウス、in vitro 実験を組み合わせた解析により、母親の運動によって胎盤から分泌される Superoxide dismutase 3 (SOD3)が母体運動効果の子への伝達因子であることを同定した。SOD3 はシグナル伝達タンパク質としての新たな機能を有しており、胎児肝臓に作用することで、AMPK-IDH- $\alpha$ KG-TET シグナル経路を活性化した。これにより肝臓の主要な糖代謝遺伝子のプロモーターで DNA 脱メチル化が起こり、糖代謝遺伝子発現向上による肝機能改善が誘導された。更に妊娠期運動による胎盤での SOD3 発現を制御する転写因子として vitamin D receptor (VDR: ビタミン D 受容体)を同定した。食餌中のビタミン D 量が少ないと妊娠期運動効果は認められない一方で、高ビタミン D は運動効果を増進したことから、妊娠期の運動と栄養の協調の重要性が示唆された。更にヒトの複数コホート解析においても、SOD3 は日常の身体活動が活発な妊婦の血清及び胎盤で有意に増加していた。すなわち SOD3 はヒトでの臨床応用が有望なタンパク質であることが予想される。

## まとめ



これらの研究成果から、母親の妊娠中の運動は、胎盤からの SOD3 分泌を介して、胎児肝臓のエピジェネティック改変を引きこし、糖尿病の現世代から次世代に跨る悪循環を断ち切る有望な方法であることを裏付ける分子生理メカニズムが明らかとなった（図 5）。

親の運動の影響に関する研究における最大のハードルの 1 つは、げっ歯類モデル研究から得られた知識のヒトへの適用である。現在、我々は、妊娠中のげっ歯類とヒトの両方で共通の血清タンパク質や代謝産物を用いることで、運動の影響を評価するための予測因子として利用することを目指している。運動は 2 型

糖尿病や関連疾患の発症を予防・遅延させる重要要素の中で、最も安易且つ安価な方策であり、その実践が次世代の健康増進を目指して広く一般の健康増進や社会政策に組み込まれることが期待される。

## 発表業績一覧

### ■論文

1. **Joji Kusuyama**, Ana Barbara Alves-Wagner, Royce H Conlin, Nathan S Makarewicz, Brent G Albertson, Noah B Prince, Shio Kobayashi, Chisayo Kozuka, Magnus Møller, Mette Bjerre, Jens Fuglsang, Emily Miele, Roeland J W Middelbeek, Yang Xiudong, Yang Xia, Léa Garneau, Jayonta Bhattacharjee, Céline Aguer, Mary Elizabeth Patti, Michael F Hirshman, Niels Jessen, Toshihisa Hatta, Per Glud Ovesen, Kristi B Adamo, Eva Nozik-Grayck, Laurie J Goodyear Placental superoxide dismutase 3 mediates benefits of maternal exercise on offspring health. *Cell metabolism* 33(5) 939-956 2021
2. **Joji Kusuyama**, Ana Barbara Alves-Wagner, Nathan S Makarewicz, Laurie J Goodyear Effects of maternal and paternal exercise on offspring metabolism. *Nature metabolism* 2(9) 858-872 2020

### ■受賞

1. 第 10 回日本 DOHaD 学会学術集会 優秀演題賞 2021 年 9 月
2. 日本体力医学会 第 18 回大塚スポーツ医・科学賞 特別賞 2021 年 9 月

3. 第 61 回日本先天異常学会学術集会 優秀演題賞 2021 年 8 月
4. AMED/NYAS 2020-2021 Interstellar Initiative Outstanding Team Presentation Award 2021 年 3 月
5. 岩垂育英会賞 2020 年 3 月
6. The Japan-US Science forum in Boston 2019 JSPS Washington Office Award 2019 年 11 月
7. 第 42 回日本分子生物学会 海外若手会員招聘企画 Travel Award 2019 年 9 月
8. American Diabetes Association Young Investigator Travel Grant Award 2019 年 3 月
9. Keystone Symposia Future of Science Fund Scholarship 2018 年 11 月

■ 学会発表

1. **楠山讓二** 次世代への運動情報伝達器官としての胎盤機能の新定義 第 63 回歯科基礎医学会学術大会 歯科基礎アカデミーシンポジウム 2021 年 10 月 9 日
2. **楠山讓二** 胎盤由来 SOD3 を介した妊娠期運動による肥満予防効果の次世代伝播機構 第 76 回日本体力医学会大会 2021 年 9 月 17 日
3. **楠山讓二** 胎盤由来 SOD3 を介した妊娠期運動による肥満予防効果の次世代伝播機構 第 45 回日本女性栄養・代謝学会学術集会・第 10 回日本 DOHaD 学会学術集会 2021 年 9 月 4 日
4. **Joji Kusuyama** Placental Superoxide Dismutase 3 Mediates Benefits of Maternal Exercise on Offspring Health. the 2021 meeting of the International Federation of Placenta Associations (IFPA) 2021 年 9 月 3 日
5. **楠山讓二** 胎盤由来 SOD3 を介した妊娠期運動による肥満予防効果の次世代伝播機構第 61 回日本先天異常学会学術集会 2021 年 8 月 7 日
6. **Joji Kusuyama** Placental Superoxide Dismutase 3 Mediates Benefits of Maternal Exercise on Offspring Health. Nature Conference, Metabolism in Health and Disease 2021 年 6 月 30 日
7. **Joji Kusuyama** Beneficial Effects of Exercise in the Middle Age on Metabolic Health Outcomes in Aging. MIRAI2.0 Digital Research and Innovation Week 2021 2021 年 6 月 8 日
8. **Joji Kusuyama** How engaging in exercise can transform and improve our health. Stovit Online Series (SOS) 2021 2021 年 5 月 21 日
9. **楠山讓二** 母親と父親の運動効果は子にどのように伝達されるか?~げっ歯類モデル研究から~ 第 94 回 日本内分泌学会学術集会 2021 年 4 月 23 日
10. **Joji Kusuyama**, Ana B Wagner, Royce H Conlin, Nathan S Makarewicz, Magnus Møller, Emily Miele, Roeland J W Middelbeek, Niels Jessen, Per Glud

Ovesen, Michael F Hirshman, Kristi B. Adamo, Eva Nozik-Grayck, Laurie J Goodyear Mechanism for the Beneficial Effect of Maternal Exercise to Improve Offspring Metabolic Health. American Diabetes Association 80th Scientific Sessions 2020 年 6 月 13 日

11. **Joji Kusuyama**, Ana Wagner, Michael Hirshman, Laurie J Goodyear 母体運動による糖尿病予防効果の次世代伝播機構 第 42 回日本分子生物学会 2019 年 12 月 3 日
12. **Joji Kusuyama**, Ana Wagner, Michael Hirshman, Laurie J Goodyear Identification of a Novel Placenta-Derived Protein that Mediates the Beneficial Effects of Maternal Exercise on Offspring Liver. The Japan-US Science forum in Boston 2019 2019 年 11 月 2 日
13. **Joji Kusuyama**, Ana Wagner, Michael Hirshman, Laurie J Goodyear Novel Epigenetic Mechanism for Maternal Exercise Effects on Offspring Metabolic Health. American Association Diabetes 79th Scientific Sessions 2019 年 6 月 10 日
14. **Joji Kusuyama**, Ana Wagner, Michael Hirshman, Laurie J Goodyear Maternal Exercise Improves Offspring Metabolic Health Through Epigenetics Changes Mediated by a Novel Placenta-Derived Protein. Cell Symposia, Exercise Metabolism 2019 年 5 月 5 日
15. **Joji Kusuyama**, Ana Wagner, Michael Hirshman, Laurie J Goodyear Identification of a Novel Placenta-Derived Protein that Mediates the Beneficial Effects of Maternal Exercise on Offspring Liver Keystone Symposium, Diabetes: Innovations, Outcomes and Personalized Therapies 2019 年 3 月 7 日
16. **楠山讓二** 母体運動による糖尿病予防効果の次世代伝播機構 第 60 回歯科基礎医学会 2018 年 9 月 5 日

### 第三版 執筆者選考時の選考委員一覧

委員長 柏木 厚典 社会医療法人 誠光会 理事長

#### 委員 (五十音順)

// 和泉 雄一 東京医科歯科大学大学院教授  
// 稲垣 暢也 京都大学大学院医学研究科教授  
// 春日 雅人 (独) 国立国際医療研究センター理事長  
// 門脇 孝 東京大学大学院医学系研究科代謝栄養病態学  
(糖尿病・代謝内科) 教授  
// 下村 伊一郎 大阪大学大学院医学系研究科教授  
// 村上 伸也 大阪大学大学院歯学研究科教授

## 受給者一覧

2021.12

年度	氏名	申請時の所属	留学先 メンター	現在の所属
2009	水谷 幸嗣	東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 歯周病学分野	George L. King, M.D.	東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 歯周病学分野 助教
	福井 健司	大阪大学大学院 医学系研究科 内分泌・代謝内科学	C. Ronald Kahn, M.D.	堺市立総合医療センター 疾病予防管理室 副センター長
2010	秋山 優	山口大学大学院医学研究科 応用医工学系学域病態制御内科学分野	Rohit N. Kulkarni, M.D., Ph.D.	山口大学大学院医学系研究科 病態制御内科学講座 (第三内科) 講師
2011	片桐 さやか	東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 歯周病学分野	George L. King, M.D.	東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 歯周病学分野 准教授
	藤坂 志帆	富山大学附属病院 第一内科	C. Ronald Kahn, M.D.	富山大学学術研究部医学系 第一内科 准教授
2012	佐竹栄一郎	浜松医科大学医学部小児科	Rohit N. Kulkarni, M.D., Ph.D.	Genetics and Epidemiology, Joslin Diabetes Center, Harvard Medical School Research Fellow
2013	対象者なし			
2014	四釜 洋介	徳島大学病院糖尿病対策センター	Steven E. Shoelson, M.D.	国立長寿医療研究センター・口腔疾患研究部 副部長
	佐藤 真理	北海道大学大学院歯学研究科	Yu-Hua Tseng, Ph.D,	北海道大学 大学院歯学研究院 口腔医学部門 口腔健康科学分野 口腔分子生化学教室 准教授
2015	新城 尊徳	九州大学大学院歯学研究院	George L. King, M.D.	九州大学大学院 歯学研究院口腔機能修復学講座 歯周病学分野 助教
	小塚 智沙代	琉球大学大学院医学研究科	Mary-Elizabeth Patti, M.D.	理化学研究所 生命医科学研究センター 基礎科学特別研究員
2016	木村 友彦	川崎医科大学 糖尿病・代謝・内分泌内科学	Rohit N. Kulkarni, M.D., Ph.D.	川崎医科大学 糖尿病・代謝・内分泌内科学 講師
	楠山 譲二	鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 口腔生化学分野	Laurie Goodyear, Ph.D,	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
2017	長尾 博文	大阪大学大学院医学系研究科 内分泌・代謝内科学	C. Ronald Kahn, M.D.	Integrative Physiology and Metabolism Joslin Diabetes Center, Harvard Medical School Research Fellow
	辻 忠孝	大阪大学大学院歯学研究科 口腔外科学第一教室	Yu-Hua Tseng, Ph.D,	Tseng lab Joslin Diabetes Center, Harvard Medical School Research Fellow
2018 2019	中断			
2020	鬼塚 理	九州歯科大学 口腔機能学講座歯周病学分野	George L. King, M.D.	Vascular Cell Biology, Joslin Diabetes Center, Harvard Medical School Research Fellow