

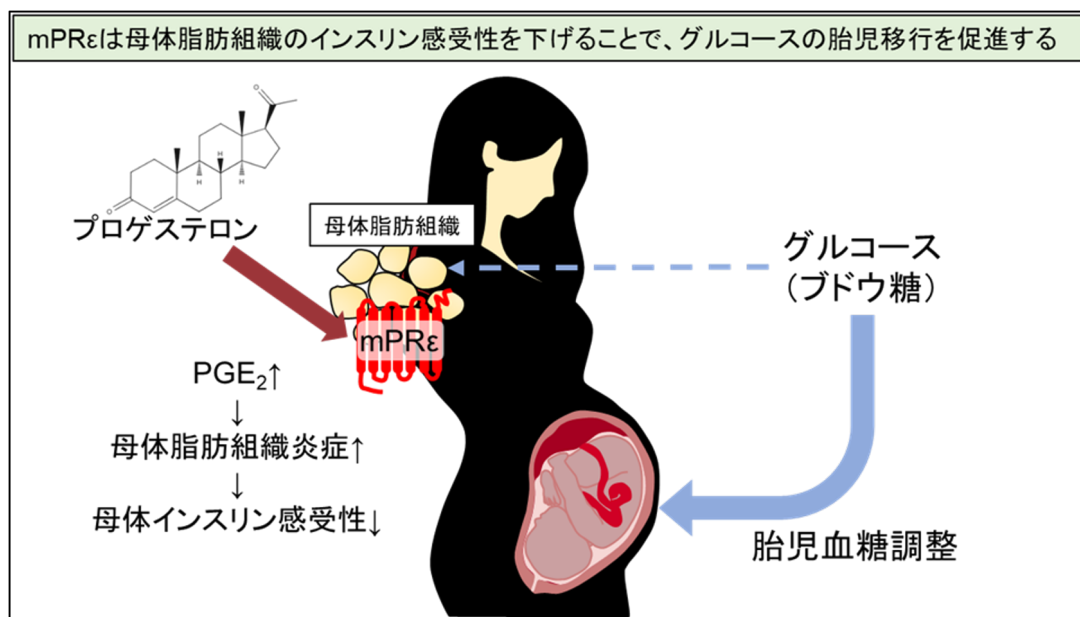
妊娠中の女性ホルモンは胎児の栄養環境とその後の成長に影響する —mPR ϵ 受容体を標的とした妊娠糖尿病治療薬開発の可能性—

概要

京都大学大学院生命科学研究所 木村郁夫 教授、渡辺啓太 同特定助教、京都大学大学院薬学研究科 山野真由 博士課程学生、東京農工大学大学院農学研究所 宮本潤基 准教授らの研究グループは、母親の脂肪組織にある mPR ϵ という細胞膜上の受容体が、妊娠に伴って上昇する女性ホルモン、プロゲステロンを感知することで、胎児の栄養環境を調節することを発見しました。これにより、母親の妊娠中に摂取した栄養（ブドウ糖：グルコース）が自身ではなく胎児に優先的に供給されることによって、仔の正常な発達を促す結果、出生後の代謝異常を抑えることをマウス実験で確認しました。この mPR ϵ が活性化することで母体の脂肪組織でのインスリン感受性が低下し、グルコースの取り込みが抑制されることで胎児への効率的なグルコース供給が可能になります。

妊娠中の母体の糖代謝調節が正常に働かないと、低出生体重児や巨大児の出生に繋がる結果、発育中の子供にとって肥満や糖尿病のような代謝性疾患発症の危険性が高まります。本研究結果は、女性ホルモンと mPR ϵ を介した、臓器間-母胎間情報センシングネットワークの新たな解明にとどまらず、プロゲステロン製剤にみられる副作用を回避した、mPR ϵ を標的とした妊娠糖尿病のような周産期疾患に対する新たな治療薬開発に繋がるが大いに期待されます。

本研究成果は、2025年3月13日に国際学術誌「*Cell Reports*」にオンライン掲載されました。



1. 背景

胎児の成長は、母体内の様々なホルモンのバランスによって適切に制御される一方で、その乱れは次世代のアレルギー、神経疾患、肥満や糖尿病などの疾患リスクを高めることが知られています。例えば、妊娠中に過剰な栄養摂取によって妊娠糖尿病を発症した母体や、飢餓などの栄養不足の状態にあった母体から生まれた新生児は、将来的に肥満や糖尿病を発症するリスクが高まります。特に、母体のホルモンの中でも、性ステロイドホルモン（注1）の一つであるプロゲステロン（注2）は、妊娠中に通常の10倍以上の濃度に増加し、妊娠の維持や胎児の成長に不可欠であることが知られています。しかしながら、プロゲステロンが母体と胎児の代謝にどのように影響を及ぼすのか、その詳細なメカニズムは未だ十分に解明されていません。

当研究室では、従来、核内受容体では説明のできない、即時性の反応に寄与すると予想されていたプロゲステロンの細胞膜上受容体 mPRs (mPR α , mPR β , mPR γ , mPR δ , mPR ϵ の5つの受容体) の生体生理機能解析を行ってきました。この中で唯一 mPR ϵ だけが脂肪組織において発現していたことから、脂肪組織におけるプロゲステロンと mPR ϵ との関係にエネルギー代謝の観点から着目しました。本研究では、妊娠中に増加するプロゲステロンが脂肪組織に発現する mPR ϵ にどのように作用し、母体および胎児の代謝に影響を与えるのかを検討しました。さらに、mPR ϵ 遺伝子を欠損したマウスを用いることで、mPR ϵ が妊娠期の母体のインスリン感受性や胎児の栄養環境、さらには出生後の代謝機能に与える影響を明らかにしました。

2. 研究手法・成果

肥満には、食事や運動などの生活習慣に加え、遺伝的要因やホルモンバランスなど、さまざまな因子が関与していることが知られていますが、特に、性ステロイドホルモンと脂肪組織に発現する mPR ϵ がどのように関与するかは、これまで解明されていませんでした。我々は mPR ϵ がエネルギー代謝に与える影響を調べるために、高脂肪食を長期摂取させ肥満を誘導しましたが、成人期における野生型マウスと mPR ϵ 遺伝子欠損マウス (mPR ϵ ^{-/-}) では体重増加に変化が見られませんでした。通常の生理的なプロゲステロン濃度では mPR ϵ の機能発現に十分な影響を与えない可能性があると考え、プロゲステロンを皮下注射した後に、グルコース負荷試験（注3）とインスリン負荷試験（注4）を実施し、代謝機能への影響を評価しました。その結果、プロゲステロンを投与された野生型マウスではインスリン感受性が低下したのに対して、mPR ϵ ^{-/-} マウスではインスリン感受性の低下が見られませんでした。さらに、培養脂肪細胞を用いた実験では、野生型マウス由来の脂肪細胞ではプロゲステロンにより糖の吸収が抑制されましたが、mPR ϵ ^{-/-} マウス由来の脂肪細胞では糖の吸収の抑制が見られませんでした。これらの結果から、プロゲステロンによる刺激を受けることで、mPR ϵ が脂肪細胞のインスリン感受性を低下させることを明らかにしました(図1)。

次に、プロゲステロンが高濃度となる妊娠マウスを用いた実験では、野生型の妊娠マウスで見られたインスリン感受性の低下が、mPR ϵ ^{-/-} 妊娠マウスでは起こらないことが分かりました。さらに、mPR ϵ ^{-/-} マウスの胎児の血糖値は野生型マウスの胎児の血糖値より低下していたことから、母体のインスリン感受性の低下が、胎児へのグルコース供給を促進させることが分かりました。実際に出生後の体重増加を観察すると、仔の遺伝子型には関係なく、母親の mPR ϵ 遺伝子を欠損していると、仔の体重が軽く、小さく生まれることが分かり、母体の mPR ϵ が次世代の成長に影響を及ぼすことが分かりました (図2)。

これらのメカニズムを明らかにするために、RNA シーケンス（注5）による遺伝子発現解析や質量分析装置による脂肪組織中のリピドミクス解析を実施しました。その結果、妊娠中の母体の脂肪組織において、mPR ϵ が細胞膜を構成するアラキドン酸（注6）を遊離させ、炎症マーカーの一つであるプロスタグランジン E2 (PGE₂)（注7）の産生を促進することで、脂肪組織炎症によるインスリン感受性の低下が起こる事を明らかに

しました。また、プロゲステロン投与前に、PGE₂ 合成阻害剤を投与すると、野生型マウスで見られたインスリン感受性の低下が消失することを確認しました(図 3)。これらの事から、mPR ϵ の作用を介して産生された PGE₂ が、妊娠中の母体の脂肪組織においてインスリン感受性を低下させていることが分かりました。本来、インスリン感受性の悪化は、糖利用が滞る結果、糖尿病などの生体に悪影響を与える原因となりますが、妊娠中はむしろ、自身の糖利用を抑えることによって、胎児に栄養を優先的に与えるような、母親の胎児に対する代償機構が存在することを、私たちは本研究によって明らかにしました。

3. 波及効果、今後の予定

本研究により、妊娠中の母体における mPR ϵ の機能が、胎児の発育や出生後の代謝機能に与える影響を明らかにしました。特に、mPR ϵ がプロゲステロン刺激を受けることで母体の脂肪組織のインスリン感受性が低下し、胎児へのグルコース供給を促進するメカニズムを解明したことは、母体と胎児の代謝制御における新たな知見を提供します。今後、mPR ϵ の制御を通じて妊娠期の代謝異常を緩和する治療法の開発が期待されるとともに、妊娠糖尿病や出生後の代謝性疾患のリスク軽減に向けた応用研究へと進展することが望まれます。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) の革新的先端研究開発支援事業 AMED-CREST 研究開発総括：永井良三（研究開発代表者：木村郁夫）、JST のムーンショット型研究開発事業 目標 2 PM: 片桐秀樹（課題代表者：木村郁夫）の一環で行われました。

<用語解説>

- (注 1) 性ステロイドホルモン：性腺組織（卵巣・精巣）で合成・分泌されるステロイドホルモンの総称。代表的な性ステロイドホルモンに、男性ホルモンとしてテストステロン、女性ホルモンとしてエストロゲンやプロゲステロンがある。
- (注 2) プロゲステロン：子宮内膜の発達や機能の制御、着床と妊娠の確立・維持に重要なホルモン。近年、細胞運動、代謝機能、神経保護作用や免疫機能などの生理機能に関与することが明らかとなった。黄体ホルモンとも呼ばれる。
- (注 3) グルコース負荷試験：耐糖能を評価するための試験の一つ。一定量のグルコースを投与し、時間経過に伴う血糖値の変化を測定する。正常な場合、血糖値は上昇後に速やかに低下するが、糖尿病やインスリン感受性が低下していると血糖値の低下が遅くなる。
- (注 4) インスリン負荷試験：インスリン感受性を評価するための試験の一つ。一定量のインスリンを投与した後の血糖値の低下速度を測定することで、細胞がインスリンにどの程度応答しているかを調べる。正常な場合、インスリン投与後に血糖値は速やかに低下するが、インスリン感受性が低下している場合、血糖値の低下が遅れる。
- (注 5) RNA シーケンス：次世代シーケンサーを用いて、細胞や組織内の RNA の配列情報を網羅的に解析する手法。得られた配列情報から、どのような遺伝子が、どの程度発現しているかを数値化することができる。
- (注 6) アラキドン酸：多価不飽和脂肪酸の一種で、細胞膜のリン脂質に多く含まれている。炎症や免疫応答などに関与する生理活性物質の前駆体として重要な役割を果たしている。
- (注 7) PGE₂：プロスタグランジン E₂。アラキドン酸を前駆体として生合成される生理活性脂質。炎症、免

疫応答や代謝調節など多様な生理機能を有している。

<論文タイトルと著者>

タイトル：Maternal progesterone and adipose mPR ϵ in pregnancy regulate the embryonic nutritional state (妊娠中の母体プロゲステロンと脂肪組織の mPR ϵ は胎児の栄養状態を調節する)

著者：

京都大学 大学院生命科学研究科 生体システム学分野

教授 木村郁夫、特定助教 渡辺啓太、特定職員 増島侑紀、共同研究員 笹原大暉

京都大学 大学院薬学研究科 代謝ゲノム薬学分野

教授 木村郁夫、大学院生 山野真由

東京農工大学 大学院農学研究院応用生命化学部門 食品機能学研究室

准教授 宮本潤基

近畿大学 産業理工学部 生物環境化学科

准教授 北野（大植）隆司

Noster 株式会社 R&D 本部

主任 笹原大暉

東京大学 大学院薬学研究科 衛生化学分野

教授 青木淳賢、准教授 河野望、大学院生 毛利優希

京都大学 大学院薬学研究科 創発有機化学分野

教授 大野浩章、准教授 井貫晋輔（研究当時）

名古屋大学 大学院創薬科学研究科 細胞薬効解析学分野

准教授 小坂田文隆

東京農工大学 大学院農学研究院動物生命科学部門 獣医生理学研究室

教授 永岡謙太郎

京都大学 大学院医学研究科附属 がん免疫総合研究センター

特定准教授 杉浦悠毅

熊本大学 大学院生命科学研究部 産科婦人科学講座

教授 近藤英治

掲載誌：Cell Reports

DOI：10.1016/j.celrep.2025.115433

< 参考図表 >

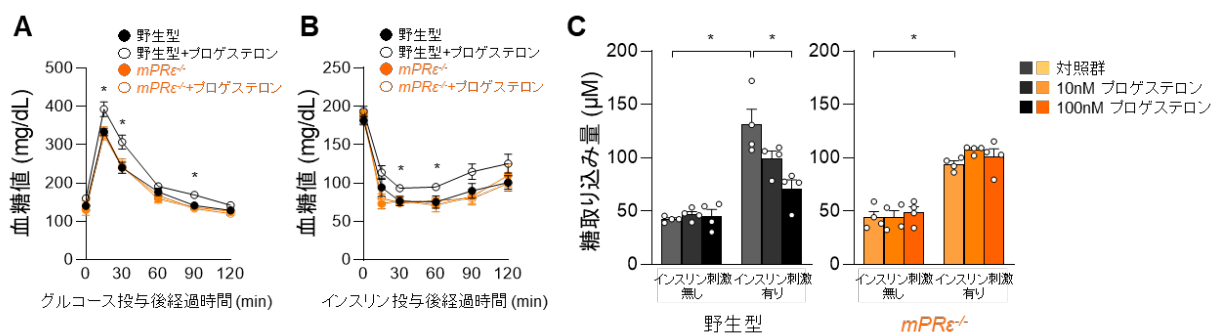


図1 *mPRe* によるプロゲステロン依存的なインスリン感受性変化

- (A) プロゲステロン投与後のグルコース負荷試験の結果 * $p < 0.05$ (野生型と野生型+プロゲステロンの比較)
- (B) プロゲステロン投与後のインスリン負荷試験の結果 * $p < 0.05$ (野生型と野生型+プロゲステロンの比較)
- (C) 野生型または *mPRe*^{-/-}マウス由来のマウス胎児線維芽細胞を分化させた脂肪細胞における、プロゲステロン刺激による糖取り込み量 * $p < 0.05$ (インスリン刺激有りの対照群と比較)

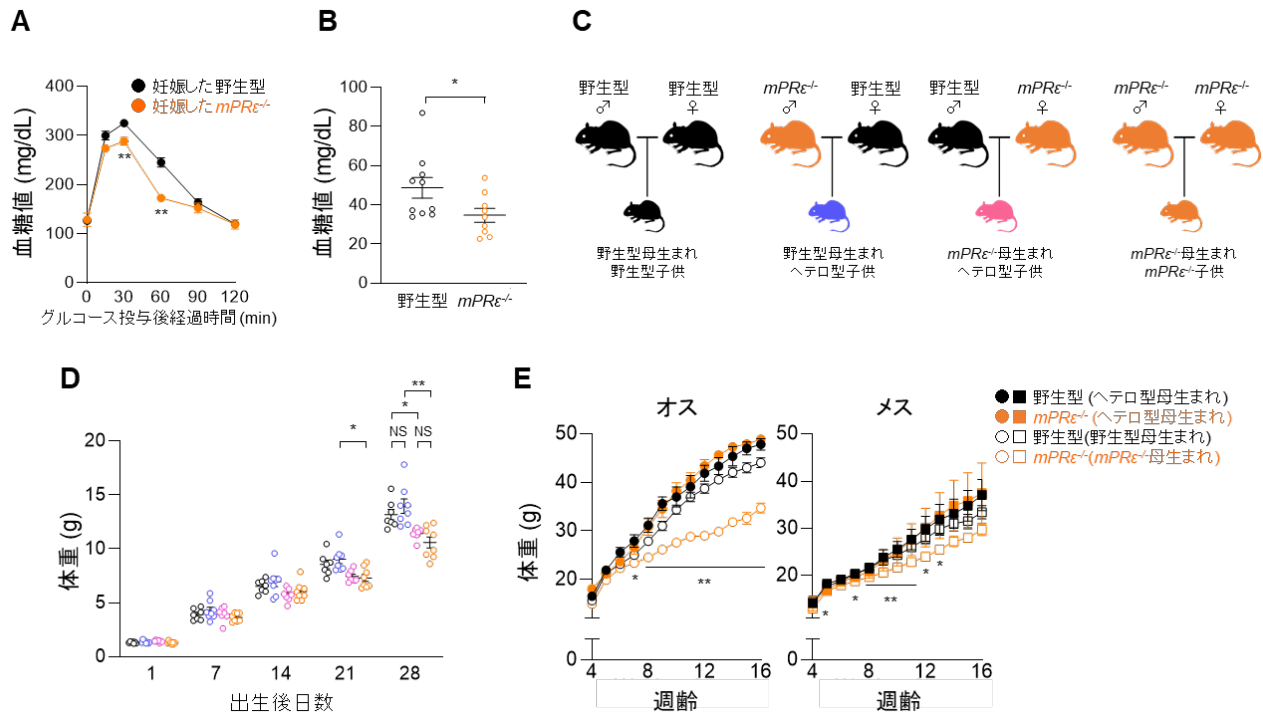


図2 母体 $mPR\epsilon$ の欠損による胎児の成長への影響

(A) 妊娠マウスに対するグルコース負荷試験の結果 * $p < 0.05$ (野生型と比較)

(B) 胎児の血糖値 * $p < 0.05$ (野生型と比較)

(C) 実験対象とした、野生型または $mPR\epsilon^{-/-}$ マウス由来の子供の遺伝子型

(D) 各マウス群の出生後の体重推移 * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ 、(野生型母生まれと $mPR\epsilon^{-/-}$ 母生まれの比較)

(E) 高脂肪食を摂取した野生型または $mPR\epsilon^{-/-}$ マウス由来の子供のオス(左)あるいはメス(右)の体重推移 * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ 、(野生型母生まれの野生型との比較)

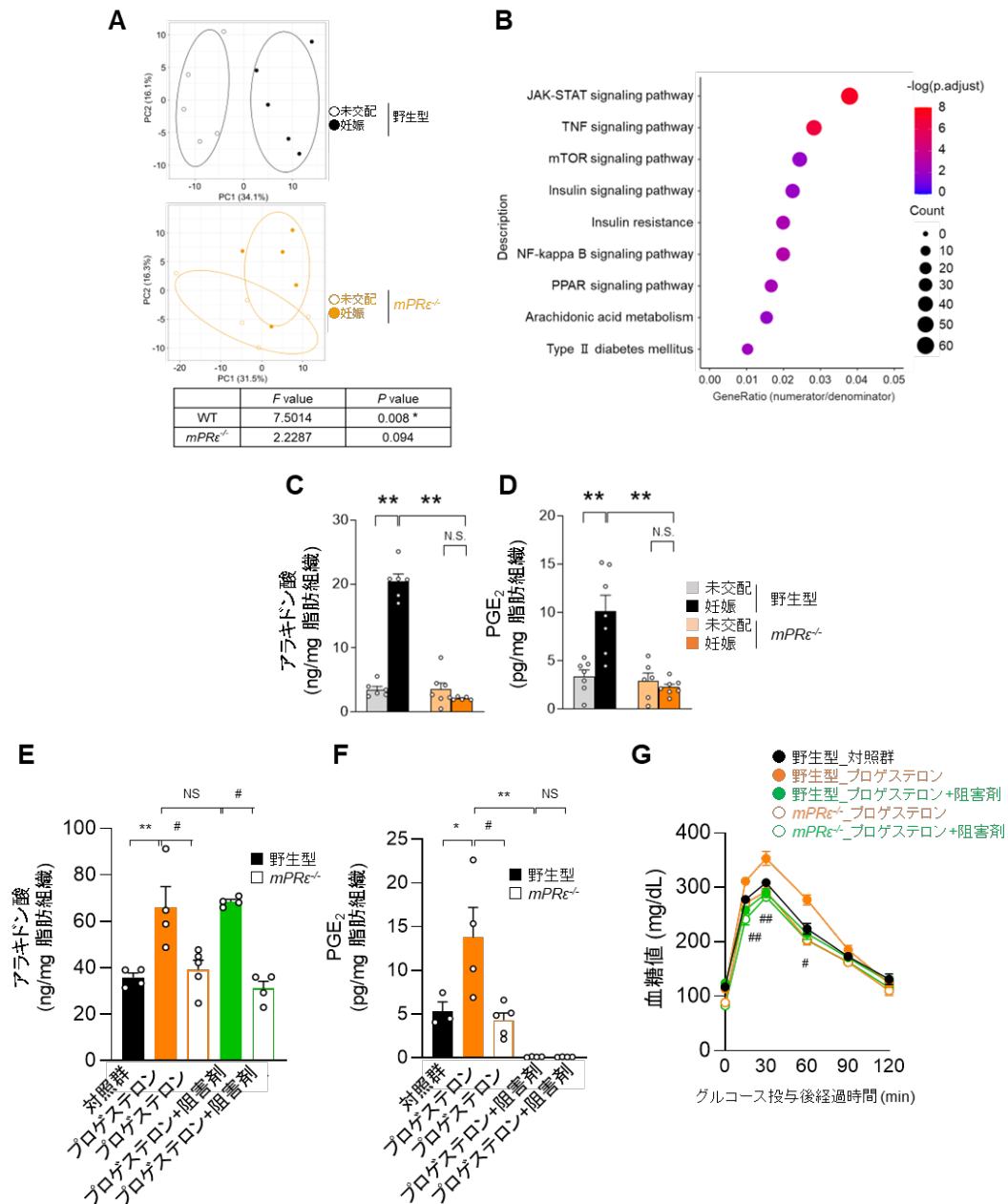


図3 mPReによるアラキドン酸遊離と PGE₂産生を介した脂肪組織の代謝調節

- (A) 未交配マウスと妊娠マウスの脂肪組織中の発現遺伝子の主成分分析 野生型(上)、*mPRe*^{-/-}(下) (未交配マウスと妊娠マウスの比較)
- (B) 野生型または *mPRe*^{-/-}妊娠マウスの脂肪組織における遺伝子発現パターン
- (C) 未交配マウスと妊娠マウスの脂肪組織中アラキドン酸量 **p < 0.01 (妊娠野生型と比較)
- (D) 未交配マウスと妊娠マウスの脂肪組織中 PGE₂量 **p < 0.01 (妊娠野生型と比較)
- (E) PGE₂合成阻害剤投与後のアラキドン酸量 **p < 0.01 (野生型_プロゲステロンと比較)、#p < 0.05 (野生型と *mPRe*^{-/-}の比較)
- (F) PGE₂合成阻害剤投与後の PGE₂量 *p < 0.05, **p < 0.01 (野生型_プロゲステロンと比較)、#p < 0.05 (野生型と *mPRe*^{-/-}の比較)
- (G) PGE₂合成阻害剤投与後のグルコース負荷試験の結果 #p < 0.05, ##p < 0.01 (野生型_プロゲステロンと野生型_プロゲステロン+阻害剤の比較)