

令和3年3月29日

報道機関 各位

## エストロゲンの免疫を介した妊娠糖尿病防御機構の解明

### 概要

近年増加している妊娠糖尿病は、胎児の異常だけでなく将来の肥満、ならびに母親の将来における糖尿病リスクに関連することから、その病態解明と効果的な対策が求められています。国立大学法人富山大学学術研究部 薬学・和漢系 笹岡利安（ささおか としやす）教授、和田努（わだつとむ）講師、医学系 田中智子（たなかともこ）診療助手らは、女性ホルモンのエストロゲン（注1）が妊娠中にTリンパ球の免疫機能を調節することで、インスリン分泌を支持して妊娠糖尿病から防御することを発見しました。エストロゲンは妊娠の維持に不可欠であり、その作用は妊娠にかかわる免疫機能の調節に重要です。また妊娠糖尿病や習慣性流産では、炎症を促進するIL17産生型ヘルパーT細胞（Th17）の増加や炎症を抑制する制御性T細胞（Treg）の減少などの免疫異常を生じ、病態悪化に寄与すると考えられています。当研究グループはTリンパ球だけでエストロゲン受容体を欠損するマウスを妊娠させ、エストロゲンの妊娠糖尿病での働きを探究しました。その結果、本遺伝子改変マウスは膵臓からのインスリン分泌低下に伴い血糖値の悪化を示しました。また、炎症性サイトカインIL17は単離ランゲルハンス島からのインスリン分泌を抑制しました。さらに本マウスの内臓脂肪ではTh17の増加を伴う慢性炎症が亢進し、肝臓では妊娠糖尿病患者と類似したヘパトカイン（注2）産生異常を生じました。本マウスは子宮でのTreg数の減少を示しましたが、妊娠率や流産率には影響しませんでした。本研究により、妊娠中に増加するエストロゲンはTリンパ球に作用することで膵臓、内臓脂肪、肝臓での免疫学的な環境を整え、母体の糖代謝機能を維持することが示唆されました。IL17は膵臓のインスリン分泌を抑制することから、妊娠糖尿病で増加するTh17およびIL17が、インスリン分泌低下を伴う妊娠糖尿病に対する新たな治療標的であることを突き止めました。

今回の研究成果は、科学専門誌Diabetologia（ダイアベトロジー）電子版において2021年3月31日に公開されました。

下線は別紙用語説明参照

(別紙)

## ポイント

- T リンパ球特異的にエストロゲン受容体を欠損するマウスは妊娠糖尿病病態下でインスリン分泌の低下に伴う耐糖能の悪化を示した。
- マウスから単離したランゲルハンス島のインスリン分泌は IL17 により抑制された。
- 本マウスの内臓脂肪では Th17 の増加に伴う慢性炎症の亢進を示し、肝臓では妊娠糖尿病患者と類似したヘパトカイン発現の異常を認めた。
- 以上より、Th17 と IL17 はインスリン分泌低下を伴う妊娠糖尿病の新たな治療標的と考えられる。

## 研究の背景

妊娠中、母体では血糖や栄養素を細胞に取り込ませるインスリンの作用が低下し、母体から胎児への潤滑な栄養素の分配が行われます。その一方で、母体の膵臓ではインスリンを産生するランゲルハンス島が肥大化し、インスリン分泌能が高まります。しかし、インスリン作用とインスリン分泌のバランスが崩れると糖代謝が悪化し、妊娠糖尿病を発症します。

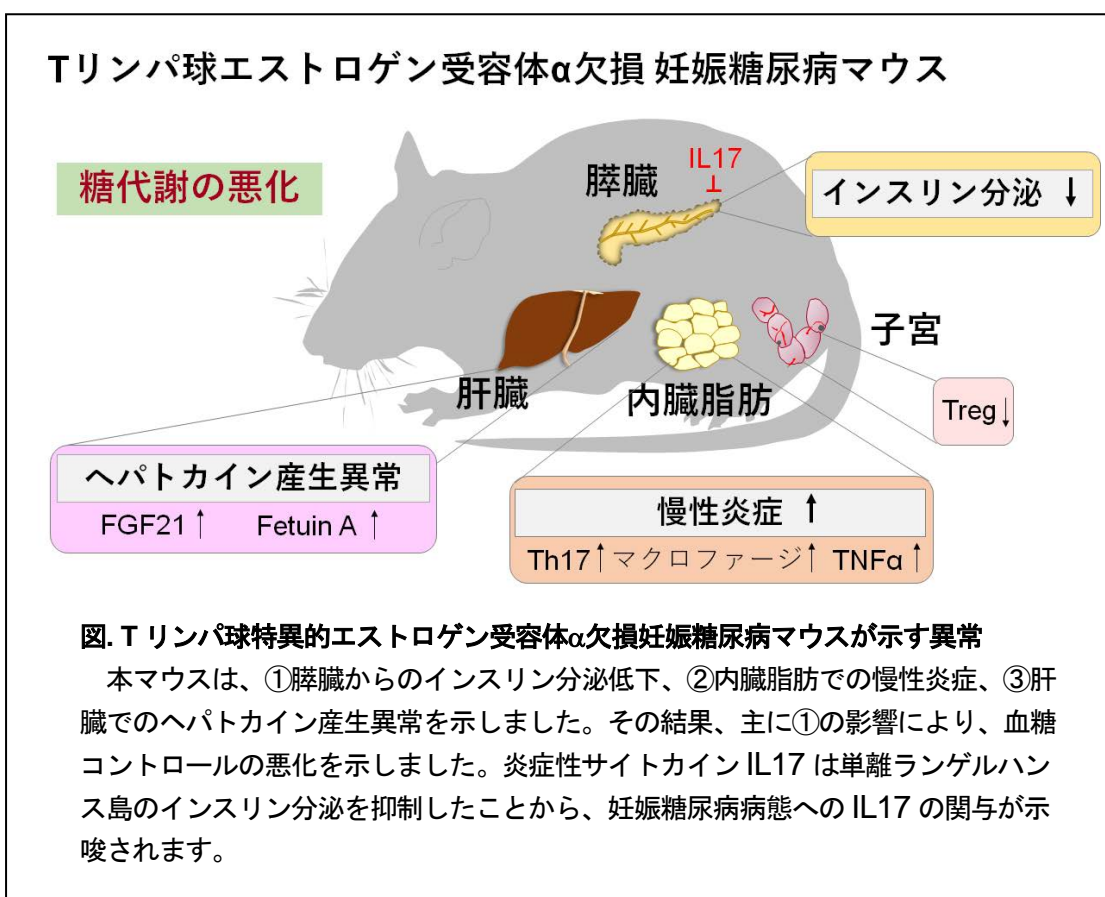
エストロゲンは糖脂質代謝の調節に重要な機能を示します。実際に、女性はエストロゲンが減少する閉経期以降、体重の増加や糖脂質代謝異常を示す人の割合が増加します。しかし妊娠中に胎盤から産生される高濃度のエストロゲンは、他の胎盤ホルモンとともにインスリンの作用低下を誘導します。また、妊娠糖尿病では Th17 や Treg などによる T リンパ球の異常が報告されています。エストロゲンは T リンパ球やマクロファージなどの免疫細胞の正常な発達や機能に影響することが知られていますが、エストロゲンが T リンパ球を介して糖代謝に影響するかについてはこれまで未知でした。

当研究グループでは女性ホルモンによる糖代謝調節機構を長年研究してきました。そこで今回、T リンパ球だけでエストロゲン受容体を欠損するマウスを解析し、妊娠糖尿病でのエストロゲンの T リンパ球を介した機能を探究しました。

## 研究の内容

エストロゲンは免疫を介して妊娠中の膵インスリン分泌を支持し、妊娠糖尿病の進展を抑制します

Tリンパ球のみでエストロゲン受容体を欠損させた遺伝子改変マウスを解析することで、エストロゲンのT細胞を介した作用が明らかになります。本マウスを用いた妊娠糖尿病モデルマウスは、妊娠糖尿病患者と類似する下図に示す表現型を呈しました。



これらの結果から、エストロゲンはTリンパ球に作用し、様々な代謝組織で免疫学的に環境を調整することで、糖代謝の維持に寄与すると考えられます。特に、通常妊娠中は膵臓でのインスリン分泌が高まりますが、本マウスでは逆にインスリン分泌が低下し、糖代謝は悪化しました。また、妊娠糖尿病で増加するTh17が産生するIL17が、膵臓でのインスリン分泌を直接抑制することも明らかになりました。さらに、本マウスの内臓脂肪ではTh17の増加に伴い慢性炎症の増悪を、肝臓では妊娠糖尿病患者で報告されているヘパトカインの異常を認めました。母子免疫系を調節するTregの減少は習慣性流産の一因とされています。本マウスでは、Tregが全身では変化せずに子宮で減少しましたが、流産率や妊娠率には影響し

ませんでした。本研究により、エストロゲンはTregの分化を直接誘導するものの、その分化には必須ではなく、Tリンパ球へのエストロゲン作用は妊娠の継続には直接関連しないことが明らかとなりました。

以上、本研究によりエストロゲンのTリンパ球を介した新たな糖代謝制御機能が示されました。妊娠糖尿病で増加するTh17およびIL17は膵臓のインスリン分泌を抑制することから、IL17はインスリン分泌低下を伴う妊娠糖尿病に対する新たな治療標的と考えられます。

## 今後の予定

「エストロゲンのTリンパ球を介した代謝維持機構」の解明が進んだことに基づき、今後はその機序をさらに解明すると共に、臨床応用としてIL17を標的とした妊娠糖尿病、および肥満2型糖尿病での早期診断と治療法の開発を追究していきたいと考えています。

## 論文名

Tomoko Tanaka, Tsutomu Wada, Kimie Uno, Saki Ogihara, Hiromi Ie, Akira Okekawa, Akari Ishikawa, Tetsuo Ito, Yuichiro Miyazawa, Azusa Sameshima, Yasuhiro Onogi, Hiroshi Tsuneki, Masakiyo Sasahara, Akitoshi Nakashima, Shigeru Saito, Toshiyasu Sasaoka

Oestrogen receptor  $\alpha$  in T cells controls the T cell immune profile and glucose metabolism in mice with gestational diabetes mellitus

Diabetologia, March 31, 2021

## 用語説明

(注1) エストロゲン：代表的な女性ホルモンの1つ。性周期、妊娠の維持だけでなく、女性の多くの生理作用に重要な役割を果たす。また様々な免疫細胞への作用も知られている。

(注2) ヘパトカイン：肝臓から分泌されるホルモンの総称で、糖代謝を含む様々な機能に影響する。妊娠糖尿病ではインスリンの作用を阻害するFetuin A、代謝を改善するFGF21が増加することが知られるが、Tリンパ球エストロゲン受容体欠損妊娠糖尿病マウスでもこれらの増加を認めた。

### 【本件に関する問い合わせ先】

笹岡利安（ささおか としやす）  
富山大学 学術研究部 薬学・和漢系 教授

〒930-0194 富山県富山市杉谷 2630  
富山大学 病態制御薬理学研究室  
TEL: 076-434-7550 FAX: 076-434-5067  
E-mail: tsasaoka@pha.u-toyama.ac.jp