



妊娠中の母体ストレスをブロック！

感受性期の 11 β -HSD2 によるストレスホルモン遮蔽を解明

～妊婦の健康や胎児の発育に関わる妊娠中の母子関係の一端を解明～

本研究成果のポイント

- 妊娠中、母体ストレス時に急激に上昇するグルコルチコイド (GC) ^{※1} から、胎児 (胚) を守る仕組みの一端を解明。
- 器官形成期^{※2} (ヒトでは受精後 3～8 週頃にあたる) のマウス胎児 (胚) では、母体の GC が胎児 (胚) に作用しないよう遮蔽されていることを確認。
- GC 不活性化酵素 11 β -HSD2^{※3} 欠損マウス胎児 (胚) を用い、母体のストレス曝露環境下において、胎児 (胚) への GC の作用を遺伝子発現解析で確認し、遮蔽効果が失われたことを明らかにした。
- 妊娠期間を通した母体ストレスからの胎児保護メカニズムとして、母体の健康や胎児発育へのリスク回避など、臨床面での貢献にもつながることが期待できる。

京都府立医科大学大学院医学研究科 統合生理学 教授 八木田和弘、同 女性生涯医学 大学院生 藪本和也 及び 同 統合生理学 講師 梅村康浩ら研究グループは、京都大学医生物学研究所 教授 近藤 玄 および 同 助教 渡邊仁美 との共同研究により、器官形成期 (感受性期) の胎児 (胚) を母体のストレスから守る仕組みの一端を、マウスを用いた研究で解明しました。

妊娠中、器官形成期と呼ばれる身体の基礎 (身体の軸や基本構造・脳神経・心臓・四肢など) を作る時期は外部からの影響を受けやすく「感受性期」とも呼ばれ、母体からの様々な物質さえも有害となることがあります。ストレスホルモンと呼ばれる副腎皮質ホルモンの一種グルコルチコイド (GC) もその一つです。コルチゾルなど GC は、胎児の臓器発育にとって不可欠なホルモンですが、過剰な作用は胎児発育に悪影響を及ぼすため、その胎児への作用は厳密に調節されていると考えられてきました。

今回、胎児 (胚) や胎盤で発現する GC 不活性化酵素 11 β -HSD2 が、器官形成期における GC の遮蔽、特に母体のストレス環境において急上昇する GC の胎児移行をブロックするために不可欠な作用を担っていることを明らかにしました (図 1)。

本研究で明らかにした「胎児保護メカニズム」は、ヒトにおいては感受性期だけでなく妊娠期間を通して機能する仕組みであり、妊娠生理学の理解が進むことはもちろん、胎児発育のリスク回避や母体の健康を保つ生活習慣など、臨床医学への貢献が期待できます。

本研究成果は、2026 年 8 月 25 日付けで国際学術雑誌「PNAS Nexus」に掲載されました。

図 1： 11β-HSD2の働きによるグルコルチコイドの遮蔽

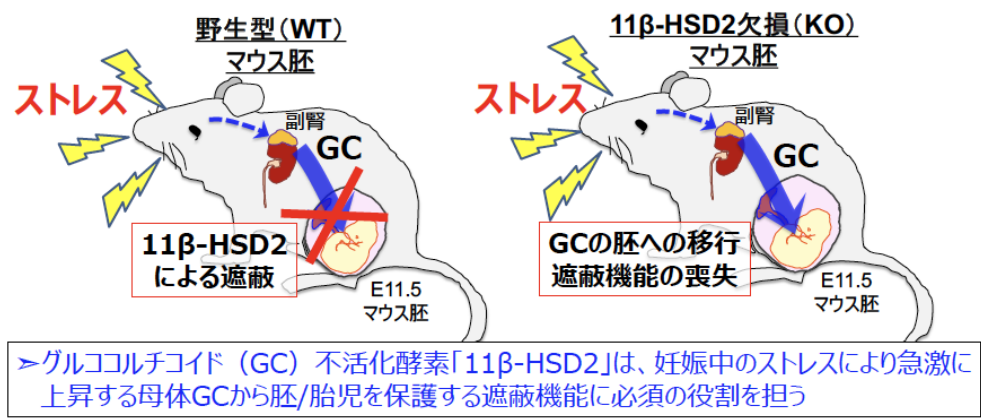


図 1： 11β-HSD2による母体グルコルチコイドの胎児移行の遮蔽

妊娠期間を通し、グルコルチコイド (GC) の胎児移行はそれぞれの時期ごとに厳密に制御されている。11β-ヒドロキシステロイド脱水素酵素 (11β-HSD2) は、このGCの胎児移行の遮蔽に不可欠であることをマウスを用いた実験で証明した。特に、器官形成期は母体GCの胎児移行がほぼ完全にブロックされており、母体のストレス負荷時においても母体の急激なGC上昇の影響は胎児にはほとんど伝わらない。

【論文基礎情報】

掲載誌情報	雑誌名 PNAS Nexus (Oxford University Press) 発表媒体 ☒ オンライン速報版 ☐ ペーパー発行 ☐ その他 雑誌の発行元国 英国 オンライン閲覧 可 (URL) https://doi.org/10.1093/pnasnexus/pgag286 掲載予定日 2026 年 8 月 25 日 午前 1 時 (日本時間)
論文情報	論文タイトル (英・日) 11β-HSD2 buffers fetal glucocorticoid exposure inducing Per1 expression under maternal stress (日本語：11β-HSD2 は母体ストレス環境下でのグルコルチコイドによる Per1 誘導を緩和する) 代表著者 京都府立医科大学大学院医学研究科 統合生理学 八木田和弘 筆頭著者 京都府立医科大学大学院医学研究科 女性生涯医科学・統合生理学 藪本和也 共同著者 京都府立医科大学大学院医学研究科 統合生理学 梅村康浩 京都大学 医生物学研究所 附属再生動物実験施設・統合生体プロセス分野 近藤 玄 同 渡邊仁美 他

研究 情報	研究課題名
	概日リズム成立機構の解明
	代表研究者
	京都府立医科大学医学研究科 統合生理学 八木田和弘
	資金的関与（獲得資金等）
	日本学術振興会（JSPS）科学研究費補助金 基盤研究（B）
	京都大学医生物学研究所「ウイルス・肝細胞システム医生物学共同研究拠点」他

【論文概要】

1 研究の背景

グルココルチコイド（GC）は妊娠中の胎児発育や臓器成熟にも影響する重要なホルモンであり、GC 動態は妊娠期間を通し母子双方においてダイナミックに変化することが知られています。また、GC はストレスに反応して急激に分泌されることから「ストレスホルモン」とも呼ばれていますが、妊娠中のストレスから胎児を守る仕組みとして、これまでもグルココルチコイド不活化酵素である 11β -HSD2 (11β -hydroxysteroid dehydrogenase) の関与が古くから想定されていました。しかし、意外なことに、これまで実際に 11β -HSD2 が GC を遮蔽し胎児への作用を防御することを示した直接的な証拠はありませんでした。

GC は、分泌に明瞭な日内変動（概日リズム^{*4}）が見られることで有名なホルモンでもあり、患者への投薬の際も朝の服用を多くするなど概日リズムを考慮します。妊娠中も GC 分泌には明瞭な概日リズムが見られますが、この GC のリズムが胎児に伝播されることで概日リズムの母体—胎児間での同調が生じると考えられています。ところが、我々は、器官形成期（ヒトでは受精後 3 週～8 週目頃）の完了までは母体—胎児間の同調（母子同調）が全く見られないことを発見し、この間の母体の GC リズムが胎児（胚）に伝わらないようにする何らかの遮蔽メカニズムがあることを明らかにしました（図 2）。

このように、概日リズムの母子同調の観点から、GC を通した母体—胎児間コミュニケーションのダイナミックな変化が思った以上に厳密に制御されている可能性が見えてきました。この独自の時点・切り口から、母体の GC の胎児移行をコントロールする詳細な制御メカニズムを、改めて明らかにする必要性がありました。



図 2： 妊娠中のグルココルチコイドについて

2 研究手法・結果

母体 GC の胎児への移行阻害は、胚・胎児の正常な発生に必須の生理的イベントでもあると考えられ、単に概日リズムの母子同調（つまりリズムの有無）のみにとどまらず、GC の胎児への作用の遮蔽機能そのものが非常に重要な仕組みとなります。しかし、これまで、器官形成期における GC の母子移行の遮蔽機能に関する研究はなく、 11β -HSD2 酵素の遮蔽機能そのものに関する証明も文献上見当たらず、意外なことにエビデンスとしては極めて乏しいことがわかりました。

そこで、本研究では、まず、母体の GC の血中濃度が妊娠期間を通してどのように変化し、同時に胎児移行がどのように変化するかについて検討しました。妊娠マウスを用いて、受精後 10～12 日目および 17 日目の母体血中 GC 濃度、同じく羊水中の GC 濃度を計測したところ、受精後 12 日目から 17 日目の間に母体血中 GC 濃度が最大で 10 倍程度にまで急激に上昇していることがわかりました。特に、受精後 10～12 日にかけての母体血中 GC 濃度は、明瞭な概日リズムを示していました。そして、重要なことに、胎児羊水中の GC は、受精後 10～12 日目ではほとんど検出されずリズムも全くありませんでした（図 3）。これらの結果は、器官形成期では概日リズムの母子同調が遮蔽されているという我々の報告を支持し、さらに器官形成期の終了後では母体の GC が胎児に移行していることも確認でき、妊娠期間を通して母体 GC の劇的な分泌増加と胎児移行のダイナミックな制御の存在が確認できました。

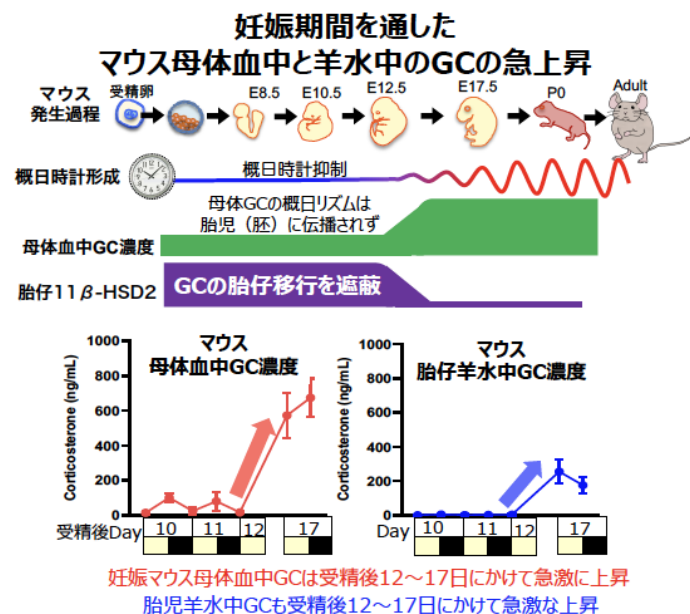


図 3：妊娠期間を通したマウス母体血中と羊水中のGCの急上昇

妊娠期間を通し、母体血中のグルコルチコイド（GC）濃度は時間軸に沿って大きく変化する。妊娠マウスを用いて、受精後 10～12 日目および 17 日目の母体血中 GC 濃度、同じく羊水中の GC 濃度を計測したところ、受精後 12 日目から 17 日目の間に母体血中 GC 濃度が最大で 10 倍程度にまで急激に上昇した。さらに、受精後 10～12 日にかけての母体血中 GC 濃度は、明瞭な概日リズムを示していたが、重要なことに、胎児羊水中の GC は、受精後 10～12 日目ではほとんど検出されずリズムも全くなかった。

続いて、概日リズムの伝播にとどまらず、さらに普遍的な重要性を明らかにする実験として、母体の急性ストレス実験を行いました。母体ストレス負荷による急性 GC 分泌モデルを用いて、受精後 11 日目（E11.5）の発生ステージにおける母体ストレス環境下での 11β -

HSD2 酵素の有無による胎児への GC 移行の確認と、RNA-seq によるグルココルチコイド受容体 (GR) 誘導性遺伝子発現の差異を解析しました。この時、**野生型 (WT) と 11β -HSD2 欠損の双方のマウス受精卵を移植する実験モデル系を確立し、厳密な同一環境下での母体から胎児への GC 遮蔽機能の証明を目的とする実験を行いました。**

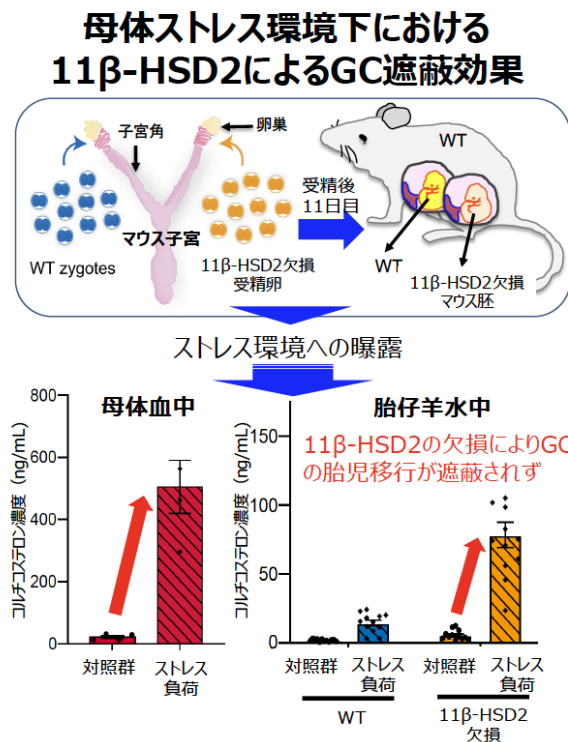


図 4 :母体ストレス環境下における 11β -HSD2によるGC遮蔽効果

母体ストレス負荷による急性GC分泌モデルを用いて、受精後 1 1 日目 (E11.5) の発生ステージにおける母体ストレス環境下での 11β -HSD2酵素の有無による胎児へのGC移行を検討した。厳密な同一環境下での母体から胎児へのGC遮蔽機能の証明を目的として、野生型 (WT) と 11β -HSD2欠損の双方のマウス受精卵を移植する実験モデル系を確立した。その結果、まず、母体の急性ストレス曝露によって血中のGC濃度が約 1 0 倍にまで上昇していることを確認。さらに、この条件で、同じ母体に移植された野生型 (WT : 対照群) と 11β -HSD2欠損のマウス羊水中のGCを測定したところ、 11β -HSD2欠損マウス胚ではGCの羊水中への移行が顕著に増加し、WT (対照群) と比べて 7 ~ 8 倍にも達していた。

その結果、まず、母体の急性ストレス曝露によって血中の GC 濃度が約 10 倍にまで上昇していることを確認しました。さらに、この条件で、同じ母体に移植された野生型 (WT : 対照群) と 11β -HSD2 欠損のマウス羊水中の GC を測定したところ、 11β -HSD2 欠損マウス胚では GC の羊水中への移行が顕著に増加し、WT (対照群) と比べて 7 ~ 8 倍にも達していました (図 4)。この結果は、 11β -HSD2 が GC の胎児移行を実際に遮蔽していることを明確に示しており、特に母体ストレスによる過剰な GC 分泌から胎児を守るバリア機能として不可欠な役割を担っていることを証明したものと考えています。

3 波及効果・今後の予定

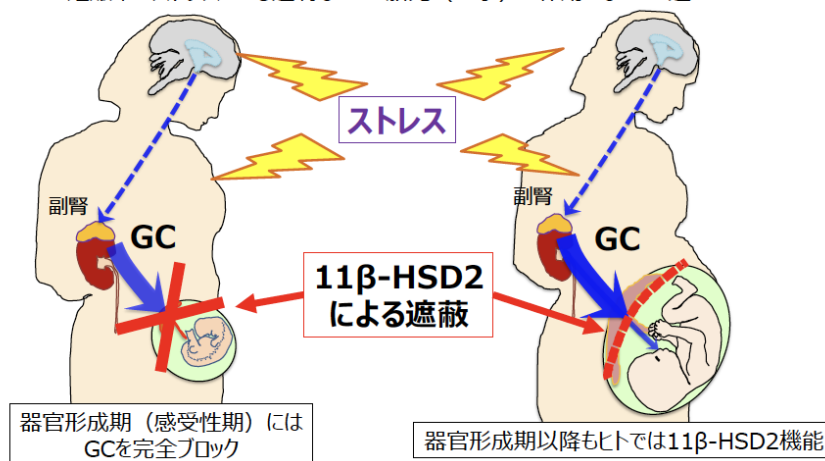
妊娠中の母体環境と胎児の健康については、生後にまで影響が続く様々な現象が明らかとなっており、その重要性に注目が高まっています。母体環境は、食物や化学物質などの関与が有名ですが、生活習慣と密接に関わる概日リズムも、胎児の健康に対して様々な影響を及ぼす可能性が指摘されています。しかし、その実態はまだよくわかっておらず、

具体的なメカニズムや、そもそもどのような疾患や病態のリスクとなるのかも十分に理解が進んでいるとは言えません。エビデンスがいまだに乏しい状況であり、推測の域を出ていないことも多くあります。

本研究では、概日リズムの母体—胎児間コミュニケーションの観点からアプローチして、良い普遍的な GC の胎児移行の遮蔽機能の解明につなげることができました。今回の研究結果からは、母体—胎児間の GC を介したコミュニケーションの時間軸に沿ったダイナミックな変化が 11β -HSD2 によって厳密にコントロールされていることがわかりました。妊娠期間を通して、母体と胎児との関係性が変化し、そのステージごとの関係性が適切に制御されることで、初めて母子共に健康であることができるのです。この事実は、妊娠中の母体の健康や胎児の発育や生後の健康に対するリスク回避に有用な知見を与えてくれると期待できます。また、今後は、さらに概日リズムと母子関係について理解を深め、母子ともにより健康で健やかに育つことができるための研究を進めていきたいと考えています。

11 β -HSD2の働きによるストレスホルモンのブロック

グルココルチコイド (GC) 不活化酵素「11 β -HSD2」は、妊娠中のストレスによる過剰なGCが胎児（胚子）に作用しないよう遮蔽



<研究者のコメント>

古くから知られ、すでに全て解明されているだろう、と思いながら古い文献を丹念に確認するところから、今回の研究はスタートしました。産婦人科から藪本先生が大学院生として研究室に参加してくれたことで、妊娠という生命の萌芽を育む生理現象を新たな角度から考えることができ、私にとっても、また藪本先生にとっても新しい視点が生まれた大切な研究となりました。そして、今回の研究を成功に導いた鍵は、京都大学医生物学研究所・附属再生動物実験施設の近藤玄教授と渡邊仁美助教のお二人の存在です。長年、共同研究をさせていただいていますが、今回はこれまでにない新しい高度な生殖工学技術を駆使した研究であり、このコラボレーションがなければ実現できなかった研究です。京都大学医生物学研究所は、京都府立医大と鴨川を挟んで隣接する立地で、歩いて5分という近さもあって頻繁に通いながら密接な共同研究ができました。このような素晴らしい共同研究のネットワークにも感謝です。研究成果の重要性はもちろんですが、今回の研究は、今ある環境の素晴らしさ、人のつながり、一期一会の大切さを改めて実感する機会となりました。感謝です。

京都府立医科大学大学院医学研究科 統合生理学 教授 八木田和弘

4 研究プロジェクトについて

今回の研究は、日本学術振興会（JSPS）科学研究費補助金 基盤研究（B）、学術変革研究（A）、京都大学医生物学研究所共同研究などの支援により行われました。

<用語説明>

※¹ グルココルチコイド：glucocorticoids（GC）。副腎皮質束状層で合成分泌されるステロイドホルモンの一種。具体的なホルモンとしてコルチゾルやコルチコステロンがあり、ヒトではコルチゾル、マウスではコルチコステロンが主となる。ストレスに応答して合成分泌が誘導されることから「ストレスホルモン」とも呼ばれる。

※² 器官形成期：発生過程において、身体の軸や基本構造・脳神経・心臓・四肢など身体の基礎を作る時期（ヒトでは受精後3週目～8週目頃）のこと。器官形成期は外部からの刺激や化学物質などの影響を受けやすいことから「感受性期」と呼ばれることもある。器官形成期は、体節が形成されていく時期でもあり、この時、概日時計はまだ形成されておらず、概日リズムの抑制期間でもある。

※³ 11 β -HSD2：11 β -hydroxysteroid dehydrogenase（11 β -ヒドロキシステロイド脱水素酵素2型）は、活性型グルココルチコイドのコルチゾルおよびコルチコステロンを不活性型に変換する酵素。成人では腎臓や大腸などに多く発現しており、通常はアルドステロンと同程度にグルココルチコイドにも親和性があるミネラルコルチコイド受容体へのグルココルチコイドの結合を防ぐために働く。

※⁴ 概日リズム：サーカディアン・リズム（Circadian Rhythm）とも呼ばれる約1日周期の生体リズム。行動リズムや睡眠覚醒リズム、自律神経リズム、ホルモン分泌リズム、体温リズム、代謝リズム、など多くの生理機能に見られる約1日周期のリズム現象を指す用語。概日リズムを生み出す仕組み（メカニズム）が概日時計（体内時計）。

<取材等に関する問い合わせ先> 京都府立医科大学事務局 企画課企画広報係 電 話：075-251-5804 E-mail：kouhou@koto.kpu-m.ac.jp
