

PRESS RELEASE (2025/01/21)

妊娠中の喘息やストレスが子供の喘息を悪化させるメカニズムを解明 —肺の免疫細胞のエピジェネティックな記憶—

ポイント

- ① 喘息は世界中で約 2 億 6000 万人以上が影響を受けている重大な健康問題
- ② 妊娠中の喘息によって増加するストレスホルモンが産まれてくる子供の喘息リスクを増大させることを世界で初めて発見
- ③ 妊娠中の喘息やストレスの軽減による子供の喘息リスクの低下に期待

概要

妊娠中の環境要因（喫煙、ストレス、母親の喘息など）が産まれてくる子供の喘息の発症リスクを高めることが知られています。喘息を含むアレルギー性炎症には 2 型自然リンパ球（ILC2）（※1）が重要な役割を果たしています。しかし、妊娠中の喘息が胎児の免疫細胞にどのような影響を与え、それが子供の喘息発症にどのように関連しているのかは解明されていませんでした。

九州大学生体防御医学研究所の伊藤美菜子准教授、高尾智彬大学院生らの研究グループは、同研究所の須山幹太教授らとの共同研究により、喘息を起こした母親マウスから産まれた子供では、肺の ILC2 の数が増え、アレルギー応答を引き起こす機能も高まることで、喘息が悪化することを発見しました。母親の喘息により、胎生期および成体の肺の ILC2 では共通するエピジェネティック（※2）な変化が維持され、アレルゲン（※3）に対するアレルギー応答が過剰になることが明らかとなりました。母親が妊娠中にストレスホルモンであるグルココルチコイドに曝されることでも、胎児の肺 ILC2 に母親の喘息時と同様の変化が生じて、子供のアレルギー性炎症を増悪させることが分かりました。

今回の発見は、子供の喘息の予防に新たな道を開くものであり、特に妊娠中の母体の健康やストレス管理の重要性を示しています。

本研究成果は 英国の雑誌「Nature Communications」に 2025 年 1 月 14 日（火）に掲載されました。

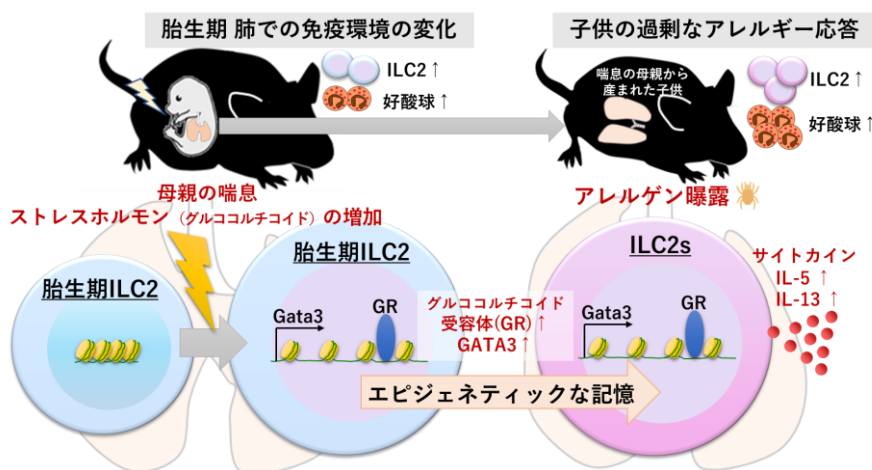


図 1. 妊娠中の母体の喘息やストレスが子供の喘息を悪化させるメカニズム

妊娠中の母親の喘息が、胎児の肺の ILC2 に影響を与え、その結果、大人になってからの肺の ILC2 の反応性が高まり、好酸球も増加する。胎生期 ILC2 でのグルココルチコイドを介したエピジェネティックな変化が、成体まで維持されることで過剰なアレルギー応答を引き起こす。

【研究の背景と経緯】

喘息は激しい咳や「ゼーゼー、ヒューヒュー」といった喘鳴（ぜんめい）、呼吸困難を引き起こす疾患で、その患者数は全世界で2億人以上にのぼり、医療や社会的な課題となっています。その原因や発症の仕組みを理解するためには、胎児期や幼少期の環境が重要であることが明らかになってきました。妊娠中の環境要因（喫煙、ストレス、母親の喘息など）が胎児や子供の免疫機能、さらには将来の喘息リスクにどのような影響を与えるのかが注目されています。

私たちの体を守る免疫システムは、病原体や異物への防御機能を果たしており、その中でも「自然リンパ球（ILC）」と呼ばれる細胞が即時の免疫応答を担っています。特に、ILC2は、IL-5やIL-13といったサイトカインを産生することでアレルギーや喘息の発症において重要な役割を果たします。また、ILC2は刺激を受けると「記憶様性質」を持つという特性もあり、再び刺激を受けた際により強い免疫応答を引き起こす可能性が示されています。

しかし、妊娠中の喘息が胎児期の免疫細胞に影響を与え、それが生後の喘息リスクに関係するのかは解明されていませんでした。

【研究の内容と成果】

母親と子供が同じアレルゲン（抗原）に反応する必要があるのかを調べるため、母親には妊娠中に卵白アルブミン（OVA）で喘息を起こし、その母親から産まれた子供にはダニ抗原（HDM）による喘息を誘導しました。その結果、喘息をもつ母親から産まれた子供では、ダニ抗原により肺における好酸球やILC2の数が増加していることが明らかになりました（図2）。また、気道の過敏性が高まり、肺の炎症も顕著でアレルギー性喘息が増悪することが分かりました。

妊娠中の喘息が胎児の肺の免疫細胞に与える影響を調べたところ、胎児の肺では母親の喘息により好酸球やILC2が増加することが明らかになりました（図3A）。ILC2の遺伝子発現解析では、喘息をもつ母親の胎児肺のILC2では、活性化やグルココルチコイド（※4）（ストレスホルモン）シグナルに関連する遺伝子の発現が増加していました（図3B）。

妊娠中の喘息が、胎児や成体の子供の肺に存在するILC2に長期的な影響を与える仕組みを調べたところ、エピジェネティックな変化を見出しました。喘息をもつ母親の胎児や成体の肺から得られたILC2では、DNAの構造体（クロマチン）の特定の領域が対照群と比べて開いて転写されやすい状態になっている部分（オープンクロマチン領域）があり、このような変化の一部は胎児期から成体期まで共有されていることが分かりました。さらに、これらの開いた領域には、ILC2の働きを制御する重要な転写因子であるGata3の転写制御に関わる領域や、グルココルチコイド受容体（GR）が結合する領域が含まれていました（図4）。これらの結果は、妊娠中の喘息が胎児の肺の免疫環境を変化させ、その影響が生後も持続し、成体のアレルギー性肺炎の悪化をもたら

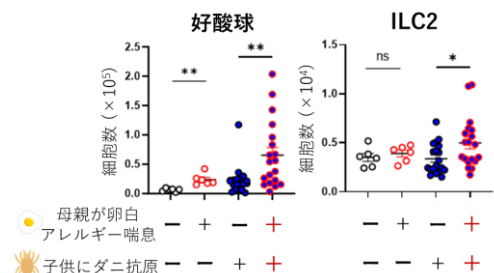


図2. 喘息の母親から産まれた子供は少量のダニ抗原に対してもアレルギー応答しやすくなる。好酸球やILC2の増加。

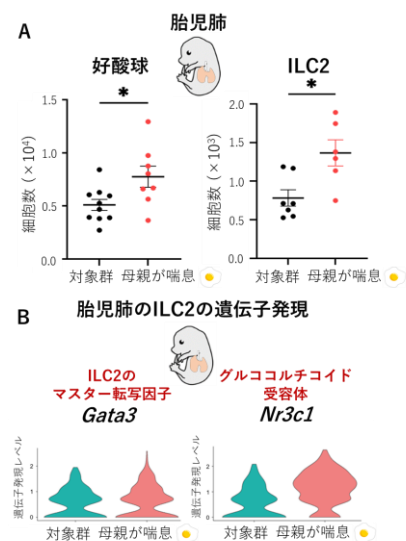


図3. (A) 喘息の母親の胎児の肺では、好酸球やILC2が増加している。(B) ILC2の代表的な遺伝子Gata3やストレスホルモンの受容体であるNr3c1の発現が高い。

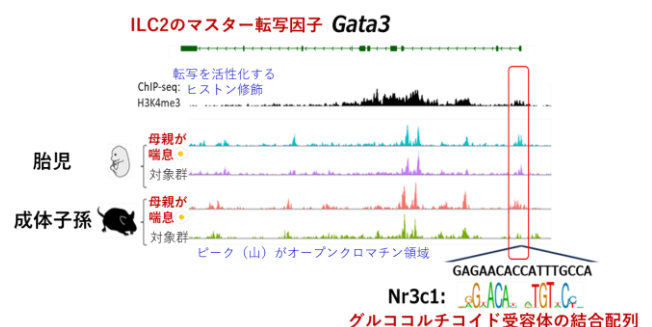


図4. 喘息の母親の胎児や成体子孫では、Gata3の転写を活性化する共通のオープンクロマチン領域をもち、その中にNr3c1結合領域が含まれる。

す可能性を示しています。

最後に、妊娠中の喘息ではストレスホルモンが増加していたことから、妊娠中の母体に合成グルココルチコイド（デキサメタゾン）を投与すると、その子供では、ダニ抗原によるアレルギー性炎症が重症化し、肺の ILC2 の数と反応性が増加していました（図5）。この結果は、妊娠中の喘息によるグルココルチコイドの上昇が、子供のアレルギー性炎症を悪化させる要因となることを示唆しています。

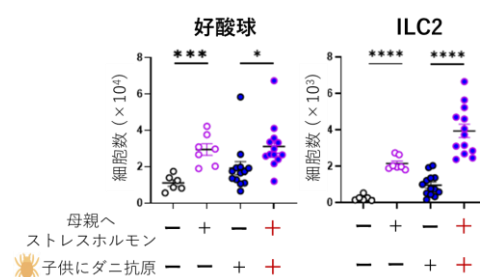


図5. ストレスホルモン(デキサメタゾン)を投与された母親から産まれた子供は好酸球やILC2が増加する。

【今後の展開】

この研究は、妊娠中の母親の喘息やストレスホルモン（グルココルチコイド）が子供の免疫細胞（ILC2）の機能や喘息リスクに長期的な影響を与える可能性を示しました。子供の喘息リスクを減らすためには妊娠中の母体の喘息のコントロールやストレス管理の重要性が明らかになりました。また、グルココルチコイドはステロイドであり、ステロイド治療が ILC2 の機能を高め、喘息リスクを増加させる可能性があることは、臨床的にも重要な発見です。妊娠中の喘息治療や胎児への影響をより良く理解し、安全で効果的な管理方法を見つけることにも寄与することが期待されます。

【用語解説】

(※1) 2 型自然リンパ球 (ILC2)

免疫システムの一部である自然リンパ球の一種。アレルギーや喘息などの「2 型炎症」に関与する。抗原を認識する受容体を持たず、主に気道や腸管などの粘膜組織に存在する。

(※2) エピジェネティック

DNA の配列そのものを変えず、遺伝子の働きを調節する仕組み。DNA メチル化・ヒストン修飾・クロマチン構造の変化などがある。

(※3) アレルゲン

アレルギー反応を引き起こす物質。代表例として、食物、花粉、ダニなどがある。OVA（Ovalbumin、卵白アルブミン）鶏卵の卵白に含まれるタンパク質。HDM（House Dust Mite）ハウスダストに含まれるダニ由来のアレルゲン。

(※4) グルココルチコイド

ストレスを受けたときに分泌が増加するホルモンで、ストレスへの適応や炎症・免疫応答を調整する役割を持つ。人工的に合成されたものは、ステロイド薬としてアレルギー性疾患や自己免疫疾患などに広く使用されている。

【謝辞】

本研究は JSPS 科研費（JP21H02719, JP21H05044, JP22H05061, JP23H04785）、革新的先端研究開発支援事業 AMED- PRIME「生体組織の適応・修復機構の時空間的解析による生命現象の理解と医療技術シーズの創出」（JP22gm6210012）科学技術振興機構創発的研究支援事業(FOREST)（JST-21470411）、多階層生体防御システム研究拠点、高深度オミクス医学研究拠点整備事業、学際領域展開ハブ形成プログラム（JPMXP1323015486）、その他多くのご支援を受けて実施されました。

【論文情報】

掲載誌：Nature Communications

タイトル：Maternal asthma imprints fetal lung ILC2s via glucocorticoid signaling leading to worsened allergic airway inflammation in murine adult offspring

著者名：Tomoaki Takao, Ako Matsui, Chie Kikutake, Keiko Kan-o, Azusa Inoue, Mikita Suyama, Isamu Okamoto and Minako Ito

D O I : 10.1038/s41467-025-55941-8

【お問合せ先】

<研究に関すること>

九州大学 生体防御医学研究所 准教授 伊藤 美菜子（イトウ ミナコ）

TEL：092-642-6965

Mail：minakoito@bioreg.kyushu-u.ac.jp

<報道に関すること>

九州大学 広報課

TEL：092-802-2130 FAX：092-802-2139

Mail：koho@jimu.kyushu-u.ac.jp