

記者発表  
令和8年2月17日



Wakayama Medical University  
university that contributes to the development in the community and society



大阪公立大学  
Osaka Metropolitan University



Université  
de Lille

# 妊娠高血圧腎症もアルツハイマー病と 同じアミロイド $\beta$ が原因だった

和歌山県立医科大学  
生化学講座  
准教授 西辻 和親  
産科・婦人科学講座  
助教 西岡 香穂  
講師 岩橋 尚幸

# 妊娠高血圧腎症

- 妊娠高血圧症候群の病型のひとつ
- 妊娠20週以降に高血圧を発症し、かつ蛋白尿あるいは臓器障害(肝機能障害、腎障害、脳卒中、神経障害、血液凝固障害)を認め、分娩12週までに正常に復する場合
- 妊娠20週以降に高血圧を発症し、子宮胎盤機能不全(胎児発育不全、血流異常、死産など)を伴う場合
- 根本的治療はなく、治療の基本は妊娠終結

# 胎盤の細胞と機能

## 妊娠初期

細胞性栄養膜細胞(CTB)から分化した絨毛外栄養膜細胞(EVT)が母体側に浸潤する。これにより、らせん動脈のリモデリングが行われる。

## 妊娠中後期

CTBは合胞体化と呼ばれる過程により融合し、合胞体栄養膜細胞(STB)に分化する。

STBは、栄養素と酸素の交換、ホルモンの産生と分泌、免疫防御に重要であり、その機能不全、形成の障害はさまざまな妊娠合併症の原因になることがある。

# A $\beta$ 凝集体は妊娠高血圧腎症（PE）胎盤に沈着している

発表論文

<https://doi.org/10.26508/lsa.202503453>

Figure 1 参照

- ProteoStat：タンパク質の凝集体を検出する試薬。
- A $\beta$ とProteoStatのシグナルが重なっている（黄色に見える部分）ため、異常に凝集したA $\beta$ が沈着していることが分かる。
- PE胎盤でのA $\beta$ の沈着についてはこれまでも報告があるが、今回、我々も確認した。

# 研究の目的

胎盤におけるアミロイド $\beta$  ( $A\beta$ ) の  
生理的・病態的機能を解明する

仮説：

PE胎盤では正常胎盤と比較し $A\beta$ の沈着が多い

→PE発症、増悪への病態的役割があるのではないか

## A $\beta$ はどのようにしてできるのか

- アミロイド前駆体タンパク質（APP）より切り出される。
- $\beta$ -セクレターゼ（BACE-1、BACE-2）、 $\gamma$ -セクレターゼにより切断される。
- 主にA $\beta$ 40、A $\beta$ 42の分子種が産生される。
- アルツハイマー病ではA $\beta$ が凝集し、不溶性のアミロイド線維となり、老人斑として脳に沈着する。

# 妊娠高血圧腎症胎盤は低酸素状態にある 妊娠高血圧腎症胎盤ではBACE1が増えている

発表論文

<https://doi.org/10.26508/lsa.202503453>

Figure 2 参照

- HIF1- $\alpha$  : 低酸素状態のマーカー
- BACE1は、A $\beta$ 産生の最初の切断を行う酵素。
- 脳内では、BACE1の発現が低酸素状態で上昇する可能性が報告されていたが、胎盤では分かっていなかった。

低酸素状態で、胎盤の細胞でA $\beta$ 産生が亢進することをモデル細胞（BeWo細胞）を使って調べた

発表論文

<https://doi.org/10.26508/lsa.202503453>

Figure 3 参照

低酸素で培養すると、BACE1の発現が上昇した。

低酸素で培養すると、A $\beta$ 産生が増加した。

BACE1の阻害剤（LY2886721）が存在すると、低酸素培養下のA $\beta$ 産生は減少した。



# A $\beta$ アミロイド線維があると、胎盤の細胞はどうなるのか

## ・使った細胞と実験系について

BeWo細胞は特殊な試薬（フォルスコリン：Fsk）で処理すると、合胞体化し、STB様に分化することができる。

BeWo細胞の分化を、妊娠の維持に必要なヒト絨毛性ゴナドトロピン $\beta$ -サブユニット（ $\beta$ -hCG）分泌能を指標に評価した。

## ・用語

合胞体化：複数の細胞が融合して、複数の核を持つ一つの大きな細胞（合胞体、シンシチウム）になる現象。

胎盤の細胞性栄養膜細胞（CTB）は合胞体化することにより、合胞体栄養膜細胞（STB）に分化する。

STBは、栄養素と酸素の交換、ホルモンの産生と分泌、免疫防御に重要であり、STBの機能不全、形成の障害はさまざまな妊娠合併症の原因になることがある。

# A $\beta$ アミロイド線維があると、胎盤の細胞はどうなるのか

発表論文

<https://doi.org/10.26508/lsa.202503453>

Figure 4 参照

A $\beta$ アミロイド線維があると、BeWo細胞の分化が抑制された。

なぜか？？

A $\beta$ アミロイド線維でBeWo細胞を処理すると（Fskは無し）、細胞間接着に重要なタンパク質が細胞膜からいなくなってしまう。そのため、細胞間接着がうまくできず、合胞体化ができなくなると考えられる。

# A $\beta$ アミロイド線維があると、胎盤の細胞はどうなるのか

ヒト胎盤由来初代培養CTBを使って、さらに実験を行った。  
ヒト初代培養CTBの分化には、Fskは不要。

発表論文

<https://doi.org/10.26508/lsa.202503453>

Figure 5 参照

ヒト初代培養CTBは96時間培養するとSTBに分化し、 $\beta$ -hCGを分泌する。A $\beta$ アミロイド線維があると、ヒト初代培養CTBの分化が抑制された。

単離後24時間から48時間の間、A $\beta$ アミロイド線維で処理すると（合胞体化のプロセスが進む前の段階）、BeWo細胞と同様に、細胞間接着に重要なタンパク質が細胞膜からいなくなった。そのため、細胞間接着がうまくできず、合胞体化ができなくなったと考えられる。

凝集していないA $\beta$ は、何をしているのか？

妊娠初期のEVTの浸潤は生理的な低酸素状態で促進されるため、EVTの浸潤にはA $\beta$ が良い働きをするのではないかと考えた。

使った細胞

HTR-8/SVneo細胞：浸潤能を維持しており、ヒト胎盤EVTのモデルとして、よく用いられる細胞。

実験系：マトリゲル浸潤アッセイ

HTR-8/SVneo細胞はA $\beta$ を産生する  
A $\beta$ はHTR-8/SVneo細胞の浸潤を促進する

発表論文

<https://doi.org/10.26508/lsa.202503453>

Expanded View Figure S3

Expanded View Figure S9A 参照

HTR-8/SVneo細胞のA $\beta$ 産生は低酸素培養により増加した。

凝集していないA $\beta$ をマトリゲル中に含ませることにより、HTR-8/SVneo細胞の浸潤が亢進した。

# まとめ

## 本研究のメインの結果 病態的な低酸素状態

- 低酸素状態によりA $\beta$ 産生が上昇
- A $\beta$ の凝集は濃度に依存するため、局所的にA $\beta$ 濃度が上昇し、A $\beta$ の凝集、アミロイド線維形成、蓄積につながる



STBへの分化不全

**A $\beta$ 線維は妊娠において  
病態的役割を持つ**

注：ここでは示していないが、HTR-8/SVneo細胞のA $\beta$ 産生量はBeWo細胞よりはるかに少ないことが本研究から分かった。

## 追加で分かったこと 生理的な低酸素状態（妊娠初期）

- 低酸素状態によりEVTのA $\beta$ 産生が増加
- A $\beta$ によりEVTの浸潤が促進された



らせん動脈のリモデリング

**凝集していないA $\beta$ は善玉か**

# 結論

妊娠高血圧腎症胎盤では正常胎盤と比較し、 $A\beta$ の沈着が多い。

→  $A\beta$ は妊娠高血圧腎症発症・増悪の病態病因に深く関わることで、本研究により明らかとなった。

# 論文情報

- 論文名 : Amyloid- $\beta$  fibrils accumulated in preeclamptic placentas suppress cytotrophoblast syncytialization
- 著 者 : Kaho Nishioka, Midori Ikezaki, Naoyuki Iwahashi, Miyu Arakawa, Momo Fukushima, Noa Mori, Mika Mizoguchi, Yuko Horiuchi-Tanizaki, Megumi Fujino, Takami Tomiyama, Yoshito Ihara, Kenji Uchimura, Kazuhiko Ino, Kazuchika Nishitsuji
- 掲載誌 : Life Science Alliance (2026年1月20日付けの電子版で公開)
- DOI: 10.26508/lsa.202503453
- URL: <https://www.life-science-alliance.org/content/9/4/e202503453>
- 本研究成果はRockefeller University Pressからプレスリリースされ、主要な科学系ニュースサイトで取り上げられました。

<https://www.eurekalert.org/news-releases/1113293>

<https://medicalxpress.com/news/2026-01-alzheimer-disease-protein-linked-preeclampsia.html>

<https://healthcare-in-europe.com/en/news/alzheimers-disease-amyloid-beta-preeclampsia.html>

<https://www.scimex.org/newsfeed/alzheimers-disease-protein-linked-to-pregnancy-related-high-blood-pressure>



# 謝辞

## 共同研究者

### 和歌山県立医科大学医学部産科・婦人科学講座

堀内優子 講師、溝口美佳 講師、藤野めぐみ 学内助教、井篁一彦 教授

### 和歌山県立医科大学医学部生化学講座

池崎みどり 助教、森乃絢 修士、荒川実結 学士、福島桃 学士、井原義人 教授

### 大阪公立大学大学院医学研究科老化・認知症制御学寄附講座

富山貴美 特任教授

### フランス国立科学研究センター リール大学

内村健治 研究ディレクター

### 長岡崇徳大学

森啓 前学長

## 研究サポート

科研費 基盤研究C（課題番号23K08853、19K09784、22K09601、20K09605）、国際共同研究強化A（課題番号20KK0371）

2019年度及び2020年度 和歌山県立医科大学特定研究助成