

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、ホルモンの产生と分泌、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にも報告があるが、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の分子種が產生される。
- 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Aβ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、Aβ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Aβ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てしまった。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Aβ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Aβ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Aβを產生する  
Aβ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Aβ產生は低酸素培養により増加した。

凝集していないAβ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Aβ産生が上昇
- Aβの凝集は濃度に依存するため、局所的に Aβ濃度が上昇し、Aβ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

Aβ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Aβ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Aβ産生が増加
- Aβ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Aβ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、 $\text{A}\beta$ の沈着が多い。

→  $\text{A}\beta$ 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が、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, Takanori Tomiyama, Yoshito Ihara, Kenji Uchimura, Kazuhiko Ino, Kazuchika Nishitsujii
- 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、井笠一彦 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、福嶋桃 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中心 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