

早発型妊娠高血圧腎症の新たな病態メカニズムを解明 -胎盤由来細胞外小胞による血管透過性亢進-

【本研究のポイント】

- ・血清中細胞外小胞^{*1}(EV)のプロテオミクス解析^{*2}と胎盤組織トランスクリプトーム解析^{*3}を統合し、早発型妊娠高血圧腎症^{*4}(Eo-PE)病態関連 EV タンパク質として LIMCH1^{*5}を同定
- ・LIMCH1 搭載 EV が血管内皮^{*6}の透過性を亢進(こうしん)させることを明らかにし、Eo-PE における血管内皮障害の新たな病態メカニズムを解明
- ・Eo-PE 重症化予測のバイオマーカー開発や、新規治療戦略創出につながる可能性を示唆

【研究概要】

名古屋大学医学部附属病院産科婦人科の松尾聖子 病院助教、横井暁 講師(同大学高等研究院兼務)、梶山広明 教授、小谷友美 病院教授(研究当時、現 浜松医科大学附属病院産婦人科 教授)らの研究グループは、早発型妊娠高血圧腎症(early-onset preeclampsia:Eo-PE)における血管内皮障害のメカニズムとして、LIMCH1(LIM and calponin homology domain-containing protein 1)搭載細胞外小胞(extracellular vesicles:EV)による血管透過性亢進を明らかにしました。

Eo-PE は、母児の生命を脅かす重篤な妊娠合併症です。母体では、高血圧のみならず全身の血管内皮障害を呈し、重症化すると肺水腫^{*7}などの致死合併症を引き起こします。しかし、その詳細なメカニズムは十分に解明されておらず、分娩(ぶんべん)以外に根本的な治療法が確立されていません。EV は、ヒトのあらゆる体液中に存在し、細胞間コミュニケーションを担う重要な因子として注目されています。今回、胎盤が産生する EV が、母体血管内皮に障害を与えるという仮説に基づき、研究を行いました。

本研究では、血清 EV プロテオミクス解析と胎盤 RNA シークエンシング解析を統合することで、Eo-PE に関連する EV タンパク質として、LIMCH1 を新たに同定しました。LIMCH1 は Eo-PE 胎盤、特に母体循環へ EV を放出する合胞体栄養膜細胞^{*8}で高発現しており、LIMCH1 を搭載した胎盤由来 EV が Eo-PE 妊婦の血清中で増加していることを示しました。さらに、LIMCH1 搭載 EV は血管内皮細胞のタイトジャンクション^{*9}タンパク質 ZO-1^{*10}発現を低下させ、血管透過性を亢進させることを in vitro および in vivo の実験により明らかにしました。本成果は、Eo-PE でみられる全身浮腫や肺水腫といった重篤な合併症の発症機序を説明する新たな知見であり、重症化リスクを評価する新規バイオマーカーの開発や EV を標的とした新しい治療戦略の創出につながる可能性があり、今後の周産期医療の発展への貢献が期待されます。

本研究成果は、2026 年 1 月 28 日付(日本時間 1 月 29 日)学術雑誌『Science Advances』の電子版に掲載されました。

1. 背景

妊娠高血圧腎症(preeclampsia:PE)は、妊娠中に新たに発症する高血圧を特徴と

する疾患であり、母児双方に深刻な影響を及ぼす重大な妊娠合併症の一つです。なかでも、妊娠 34 週未満に発症する早発型妊娠高血圧腎症(early-onset preeclampsia: Eo-PE)は重症化しやすく、早産、胎児発育不全、さらには母体の多臓器障害や死亡に至るリスクが高いことが知られています。世界的にも PE は妊産婦死亡の主要な原因の一つであり、その克服は周産期医療における重要な課題です。

Eo-PE では、高血圧や蛋白尿に加え、全身の血管内皮障害が病態の中核を成すと考えられています。血管内皮障害が進行すると、血管透過性が亢進し、全身浮腫や肺水腫、脳浮腫などの重篤な合併症を引き起こします。しかし、これらの血管内皮障害がどのような分子機構によって引き起こされるのかについては、いまだ十分に解明されていません。現在、Eo-PE に対する根本的な治療法は存在せず、母体や胎児の状態が悪化した場合には、妊娠週数にかかわらず分娩を選択せざるを得ないことが課題となっています。

近年、細胞外小胞(extracellular vesicles: EV)が、細胞間情報伝達を担う重要な因子として注目されています。EV は膜構造を持つ微小粒子であり、血液、尿、羊水などヒトのあらゆる体液中に存在します。EV は、由来となる細胞の状態を反映したタンパク質や核酸を搭載しており、がんや炎症性疾患など多くの病態において、疾患バイオマーカーや病態メディエーターとしての役割が報告されています。PE においても、胎盤由来 EV が母体循環に放出され、血管内皮細胞に影響を与えるという仮説が提唱されてきましたが、具体的にどの EV 分子がどのような機序で血管障害を引き起こすのかは不明でした。

本研究では、この仮説に基づき血清 EV プロテオミクス解析と胎盤 RNA シークエンシング解析を統合することで、Eo-PE に関連する EV タンパク質として、LIMCH1 を新たに同定し、さらに LIMCH1 搭載 EV が血管透過性を亢進させることを示しました(図 1)。

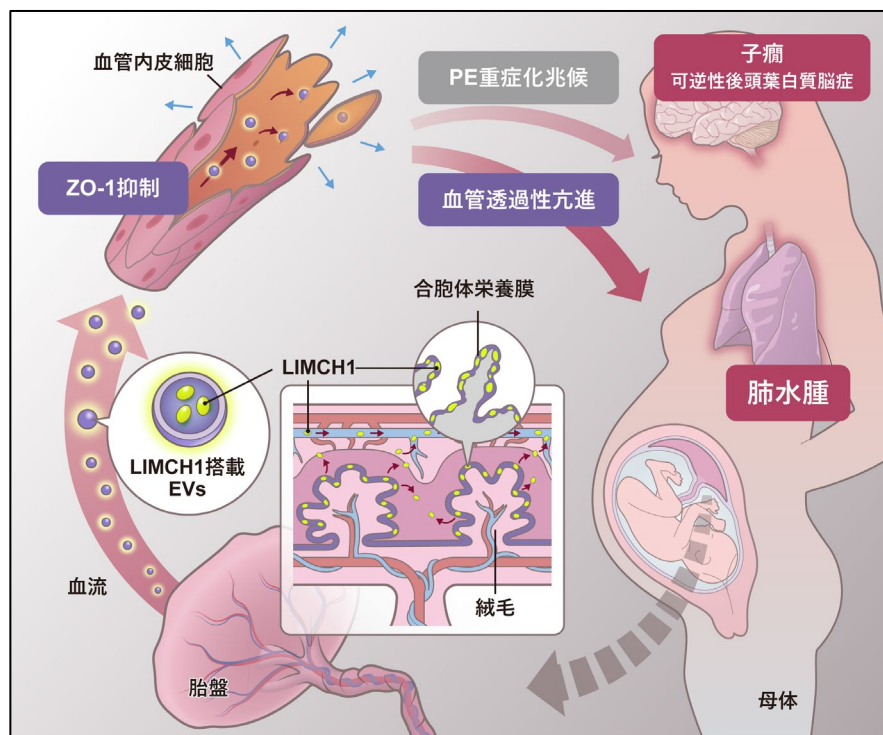


図 1: LIMCH1 搭載 EV による Eo-PE 重症化メカニズム

2. 研究成果

本研究では、Eo-PE における血管内皮障害の分子基盤を解明することを目的として、血清中の EV に着目しました。まず、Eo-PE 患者および正常妊娠女性の血清から EV を分離し、網羅的 EV プロテオミクス解析を実施しました。さらに、その結果を胎盤 RNA シークエンシング解析と統合することで、胎盤に由来し、かつ Eo-PE で特異的に増加する EV 関連タンパク質の探索を行いました。

その結果、LIMCH1 を、Eo-PE に関連する EV タンパク質として新たに同定しました。LIMCH1 は Eo-PE 胎盤において高発現しており、とくに母体循環へ EV を放出する合体栄養膜細胞で強く発現していることが明らかとなりました(図 2)。また、血清 EV の解析から、LIMCH1 を搭載した胎盤由来 EV が Eo-PE 患者の血中で増加していることを示しました。

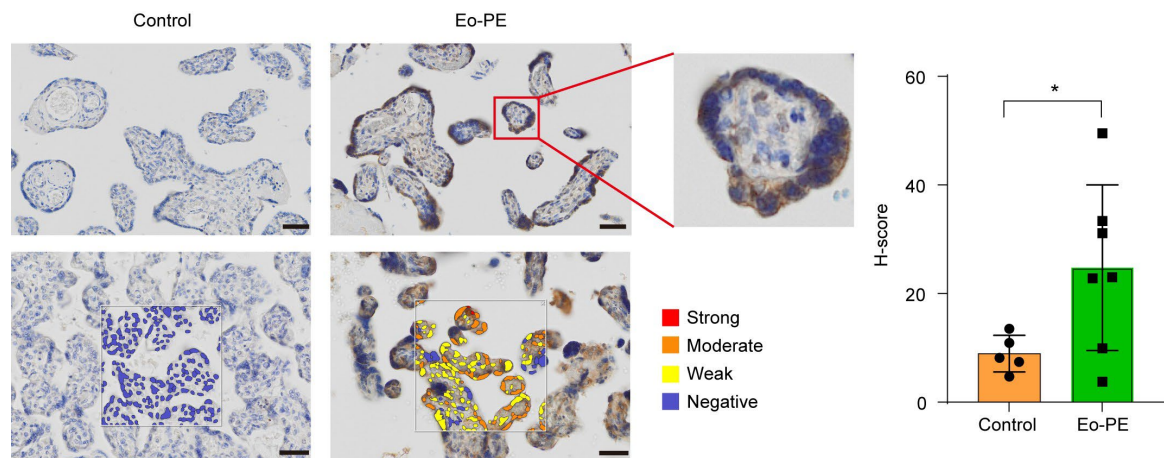
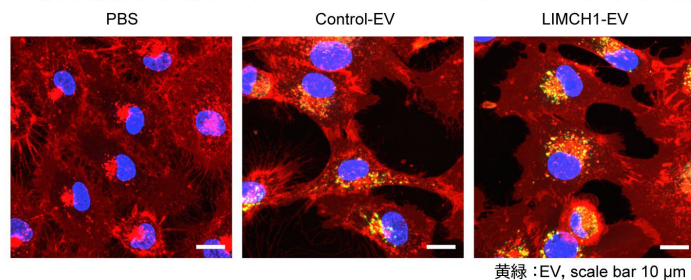


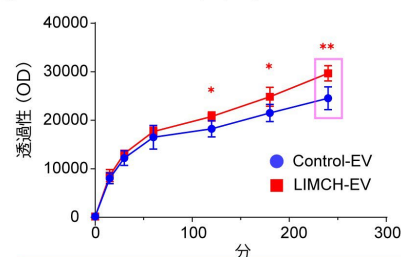
図2:Eo-PE 胎盤における LIMCH1 の高発現

さらに、LIMCH1 搭載 EV の機能解析を行ったところ、これらの EV が血管内皮細胞に取り込まれ、細胞間結合構造に重要なタイトジャンクション蛋白である ZO-1(Zonula Occludens-1)の発現を低下させることが明らかとなりました。その結果、血管内皮のバリア機能が障害され、血管透過性が亢進することが、in vitro 実験およびマウスモデルを用いた in vivo 実験の双方で確認されました(図 3)。

ヒト臍帯静脈内皮細胞（HUVEC）への EV 取り込み（共焦点顕微鏡）

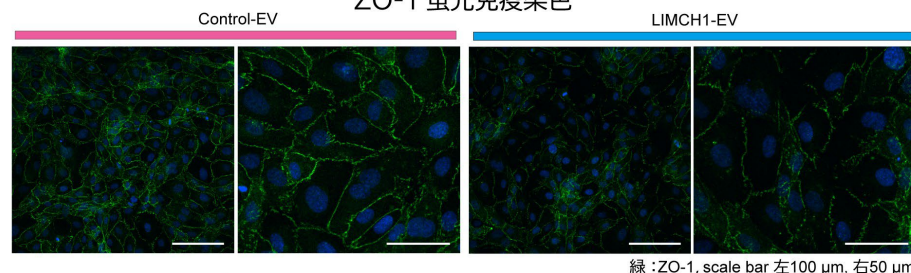


in vitro 透過性アッセイ

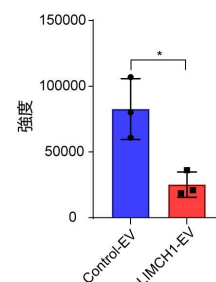


LIMCH1-EV投与によりHUVECの透過性が亢進

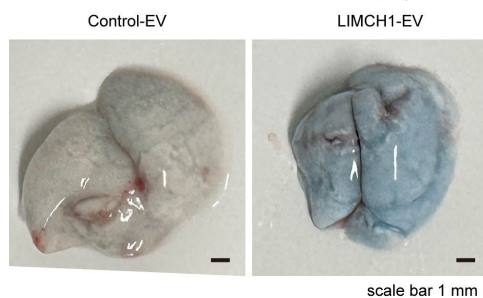
ZO-1 蛍光免疫染色



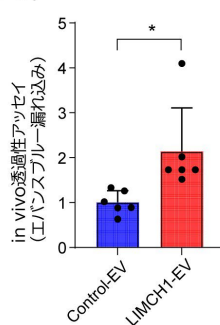
LIMCH1-EV投与によりHUVECにおける ZO-1 発現が低下



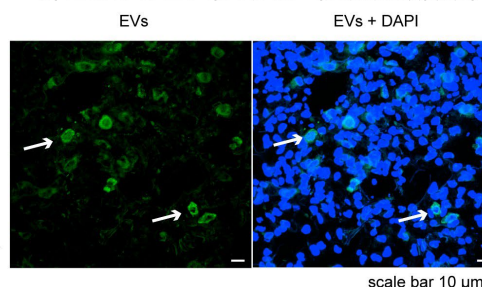
in vivo 透過性アッセイ 肺



LIMCH1-EV投与により肺の血管透過性が亢進



肺における EV 取り込み（共焦点顕微鏡）



緑で標識したEVを静脈注射したのちに肺を観察
緑の細胞はEVを多数取り込んだ細胞

図3: LIMCH1 搭載 EV の機能解析

これらの知見は、Eo-PE で認められる全身浮腫や肺水腫といった重篤な合併症が、LIMCH1 搭載 EV による血管内皮バリア破綻を介して生じる可能性を示唆するものです。本研究は、Eo-PE における血管障害の新たな分子メカニズムを提示する成果といえます。

3. 今後の展開

本研究成果は、Eo-PE の重症化予測および治療戦略に新たな可能性をもたらします。まず、LIMCH1 を搭載した EV は、Eo-PE の重症化リスクを反映する新規バイオマーカーとしての応用が期待されます。妊娠中の血液検査によって EV 中の LIMCH1 を評価できれば、従来の血圧や尿検査では捉えきれなかった血管障害の進行度を、より早期かつ精度高く把握できる可能性があります。

また、EV そのもの、あるいは LIMCH1 を標的とした治療戦略の開発も将来的な展望として考えられます。たとえば、病的 EV の産生やその作用を抑制する手法や、血管内皮バリアを保護する新規治療法の創出につながる可能性があります。これにより、分娩以外に有効な治療手段がなかった Eo-PE に対して、新たな治療選択肢を提供できることが

期待されます。

今後は、より大規模な臨床コホートを用いた検証や、LIMCH1 搭載 EV と臨床症状との関連解析を進めることで、臨床応用に向けたエビデンスの構築が必要です。本研究を通じて得られた知見は、Eo-PE のみならず、妊娠期における血管障害全般の理解を深め、周産期医療の質の向上に寄与することが期待されます。

4. 支援・謝辞

本研究は主に、国立研究開発法人科学技術振興機構(JST)の創発的研究支援事業:研究課題名『がん細胞外小胞の臨床応用へ向けた基盤技術開発研究』(JPMJFR204J)、日本学術振興会(JSPS)科学研究費助成事業:研究課題名『細胞外小胞に着目した周産期予後改善に向けた総合的アプローチ』(JP25K20084)、ならびに株式会社新日本科学(代表者:永田一郎)との企業共同研究『女性のヘルスケア課題解決へ向けた包括的EV 研究』の支援を受け行ったものです。

【用語説明】

*1)細胞外小胞:すべての生細胞が放出する直径 40~1000nm(ナノメートル;ナノは10 億分の 1 を意味する)の小胞体です。タンパク質や核酸を運び、他の細胞に情報を伝達する役割を担っています。血流に乗って体内を循環し、病気の発症や進行に関与することが知られています。膜につつまれており、内部のタンパク質や核酸が安定して存在するため、バイオマーカー研究領域でも注目されています。

*2)プロテオミクス解析:細胞や組織、体液に含まれる多数のタンパク質を一度に網羅的に解析し、その種類や量の変化を調べる研究手法です。病気の原因解明や新しい診断マーカーの探索に用いられます。今回は、正常妊婦と Eo-PE 妊婦の血清から EV を抽出し、含まれるタンパク質の違いを検討するために用いました。

*3)トランスクリプトーム解析:細胞内でどの遺伝子がどの程度変化しているかを、RNA の情報をもとに網羅的に解析する手法です。今回は、コントロール EV と LIMCH1 搭載 EV を添加したヒト臍帯(さいたい)静脈内皮細胞における RNA の違いを検討するために用いました。

*4)早発型妊娠高血圧腎症:妊娠 34 週未満に発症する妊娠高血圧腎症で、高血圧や蛋白尿、全身の臓器障害を引き起こし、母体および胎児の生命を脅かす可能性のある重篤な妊娠合併症です。

*5)LIMCH1:細胞の骨格や収縮に関与すると考えられているタンパク質の一つです。本研究では、Eo-PE において、LIMCH1 を含む細胞外小胞が血管内皮障害に関与する可能性が示されました。

*6)血管内皮:血管の内側を一層でおおう細胞の層で、血液中の物質や水分が血管外へ移動する量を調節する働きを担う。機能が障害されると、血管から水分が漏れ出し、全身浮腫や肺水腫などの原因となる。

*7)肺水腫:血管から水分が漏れ出し、肺に水がたまる状態です。酸素化が保てなくなり、重症化すると命にかかわることがあります。

＊8)合胞体栄養膜細胞:胎盤を構成する重要な細胞で、絨毛の最外層に存在します。母体と胎児を隔てるバリアとして働くとともに、酸素や栄養の受け渡しを担っています。

＊9)タイトジャンクション:隣り合う細胞同士を密着させる構造で、血管内皮のバリア機能を維持し、体内の液体が漏れ出さないように働いています。

＊10)ZO-1:タイトジャンクションを構成する重要なタンパク質の一つで、細胞同士の結合を安定させ、血管の透過性を制御する役割を担っています。

【論文情報】

雑誌名:Science Advances

論文タイトル:LIMCH1-enriched extracellular vesicles promote vascular permeability in early-onset preeclampsia

著者名・所属名:

Seiko Matsuo¹, Akira Yokoi^{1-3*}, Takafumi Ushida^{1,4}, Kosuke Yoshida^{1,2}, Hironori Suzuki^{1,5}, Masami Kitagawa¹, Eri Asano-Inami¹, Hiroaki Yamada^{1,6}, Rika Miki^{7,8}, Sho Tano¹, Kenji Imai^{1,9}, Ichiro Nagata¹⁰, Shota Kawaguchi¹¹, Takao Yasui^{11,12}, Yusuke Yamamoto⁵, Hiroaki Kajiyama¹, Tomomi Kotani¹³

1. Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan
2. Nagoya University Institute for Advanced Research, Nagoya, Japan
3. Japan Science and Technology Agency (JST), FOREST, Japan
4. Division of Reproduction and Perinatology, Center for Maternal-Neonatal Care, Nagoya University Hospital, Nagoya, Japan
5. Laboratory of Integrative Oncology, National Cancer Center Research Institute, Tokyo, Japan
6. Department of Obstetrics and Gynecology, Kurume University School of Medicine, Kurume, Japan
7. Maternal Fetal Health Laboratory, Research Institute, Nozaki Tokushukai Hospital, Daito, Osaka, Japan.
8. Bell Research Center for Reproductive Health and Cancer, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan.
9. Department of Obstetrics and Gynecology, Japanese Red Cross Aichi Medical Center Nagoya Daini Hospital, Nagoya, Japan.
10. Shin Nippon Biomedical Laboratories, Ltd., Kagoshima, Japan.
11. Department of Life Science and Technology, Institute of Science Tokyo, Nagatsuta 4259, Midori-ku, Yokohama 226-8501, Japan.
12. Research Institute for Quantum and Chemical Innovation, Institutes of Innovation for Future Society, Nagoya University, Furocho, Chikusa-ku, Nagoya 464-8603, Japan.
13. Department of Obstetrics and Gynecology, Hamamatsu

University School of Medicine, Hamamatsu, Japan.

DOI: [10.1126/sciadv.aeb8806](https://doi.org/10.1126/sciadv.aeb8806)

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Sci_260129en.pdf