

## 論文の内容の要旨

氏名：新 屋 芳 里

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：妊娠高血圧症候群と *Orai1* 遺伝子および *STIM1* 遺伝子との関連解析

### 【緒言】

細胞外から刺激を受けると、小胞体からの一時的なカルシウムイオンの放出に引き続き、細胞外よりチャネルを介しての継続するカルシウムイオン流入が起こることで細胞質内のカルシウムイオン濃度が上昇する仕組みとなっている。これがストア作動性カルシウム流入（store-operated calcium entry, SOCE）である。

*Orai1* は細胞膜上に存在しているカルシウムチャネル蛋白である。小胞体内のカルシウムイオン濃度が減少すると、その N 末端の EF hand motif で小胞体内のカルシウムイオン濃度を感知する *STIM1* とクラスターを形成し、相互作用によって SOCE が発動し、細胞外よりカルシウムイオンが流入する。SOCE の血管系、免疫系での動態より、*Orai1* 遺伝子と *STIM1* 遺伝子が妊娠高血圧症候群に関連する可能性を検討した。

妊娠高血圧症候群は多因子遺伝性疾患と考えられており、疾患感受性遺伝子の遺伝子変異の解析が発症機序の解明に繋がることが期待されている。本研究の目的は妊娠高血圧症候群と *Orai1* 遺伝子および *STIM1* 遺伝子内の一塩基多型（single nucleotide polymorphisms, SNPs）を遺伝子マーカーとして、個々の SNPs あるいはハプロタイプを用いた関連解析を施行し、妊娠高血圧症候群の疾患感受性遺伝子を検出することである。

### 【対象と方法】

平成 18 年から 27 年まで当院産婦人科に受診され、研究に対し同意を得られた妊娠高血圧症候群日本人女性 160 例、コントロールとして妊娠高血圧症候群の既往がない日本人女性 188 例の末梢血よりゲノム DNA を採取した。*Orai1* 遺伝子に存在する 2 つの SNPs（rs12313273、rs6486795）、*STIM1* 遺伝子の 5 つの SNPs（rs7945554、rs10458894、rs7929653、rs2923956、rs10835596）を対象とした。TaqMan® PCR 法にて遺伝型を同定し、妊娠高血圧症候群罹患群(HDP 群)、妊娠高血圧症群(GH 群)、妊娠高血圧腎症群(PE 群)およびコントロール群での関連解析を行った。

### 【結果】

臨床背景では *Orai1* 遺伝子および *STIM1* 遺伝子で HDP 群と PE 群ではコントロール群に比べ、高血圧の家族歴、妊娠前の BMI、分娩時の BMI、分娩時週数、出生時体重、アプガースコア 5 分値で有意差を認めた。GH 群は *Orai1* 遺伝子では妊娠前の BMI、分娩時の BMI、分娩週数、出生時体重で、*STIM1* 遺伝子では妊娠前の BMI、分娩時の BMI、分娩時週数でコントロール群との有意差を認めた。

*STIM1* 遺伝子では rs7945554 において HDP 群の遺伝型（ $P=0.041$ ）、劣性モデル（ $P=0.045$ 、オッズ比：2.68）、rs10458894 において GH 群の優性モデル（ $P=0.015$ 、オッズ比：3.25）、アレル（ $P=0.043$ 、オッズ比：2.16）でコントロール群に比して有意差を認めた。

ハプロタイプを用いた関連解析では *Orai1* 遺伝子ではすべてのハプロタイプで有意差を認めなかった。*STIM1* 遺伝子では A-T-G-G、A-C-A-G、A-T-A-G、G-T-G-C、A-T-G-C、G-C-A-C（rs7945554-rs10458894-rs7929653-rs2923956）で有意差を認めた。

ロジスティック回帰分析では年齢および高血圧症の家族歴を交絡因子として補正したうえで、rs7945554 の AA genotype が有意に HDP 群に多いことが分かった（ $P=0.045$ ）。

### 【まとめ】

今回の研究によって *STIM1* 遺伝子の rs7945554 の AA genotype は HDP 群で有意に多く、ハプロタイプを用いた関連解析でも有意差を認めた。よって、*STIM1* 遺伝子の変異が妊娠高血圧症候群の遺伝的素因の有効な遺伝子マーカーとなり得ることが示唆された。