

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（要約）

日本大学大学院医学研究科博士課程
外科系産婦人科学専攻

新屋 芳里

修了年 2016 年

指導教員 山本 樹生

【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¹。

Orai1^{2,3}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*^{4,5}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⁶。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と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)。

【考察】

分娩時週数、分娩時体重、アプガースコアに有意差を認めたのは、妊娠高血圧症候群の治療として妊娠の終了が選択されるため、疾患群では早産を選択せざるをえないからと考えた。

intron に存在する SNPs はその多型が直接発現に影響するものではないが、あくまで個人差のある遺伝子マーカーとして選択したものであり、それぞれの SNPs が関連解析で有意差を認めなかったからといって、疾患とその遺伝子が関連無いとは言い切れない。

妊娠高血圧症候群は多因子遺伝性疾患であり、今まで単一の遺伝子で証明できるものは発表されていない。今回の研究では遺伝子マーカーとして感受性 SNPs やハプロタイプを認め、一つの遺伝子が有用な感受性遺伝子として同定された。遺伝因子を持つ患者に対し、環境因子によるリスクを妊娠前及び妊娠中に指導することで発症を抑制、延長することが可能となるだろう。

【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。

【引用文献】

1. Putney JW, Jr. A model for receptor-regulated calcium entry. *Cell Calcium* 1986;7:1-12.
2. Feske S, Gwack Y, Prakriya M, et al. A mutation in Orai1 causes immune deficiency by abrogating CRAC channel function. *Nature* 2006;441:179-85.
3. Vig M, Peinelt C, Beck A, et al. CRACM1 is a plasma membrane protein essential for store-operated Ca²⁺ entry. *Science* 2006;312:1220-3.
4. Liou J, Kim ML, Heo WD, et al. STIM is a Ca²⁺ sensor essential for Ca²⁺-store-depletion-triggered Ca²⁺ influx. *Current Biology* 2005;15:1235-41.
5. Roos J, DiGregorio PJ, Yeromin AV, et al. STIM1, an essential and conserved component of store-operated Ca²⁺ channel function. *The Journal of Cell Biology* 2005;169:435-45.
6. Lewis RS. The molecular choreography of a store-operated calcium channel. *Nature* 2007;446:284-7.