

論文審査の結果の要旨

氏名：中山 琢 生

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：カルパイン関連遺伝子(*CAPN1* 遺伝子、*CAPN2* 遺伝子)と妊娠高血圧症候群との関連解析

審査委員：(主査) 教授 石原 寿 光

(副査) 教授 増田 しのぶ 教授 橋本 修

教授 森山 光彦

妊娠高血圧（pregnancy induced hypertension PIH）症候群は、全妊娠の3～5%にみられる。その成因については、two step theory が提唱され、step 1 として、胎盤の異常が想定されている。この胎盤異常を基盤に、step 2 として、胎盤からの細胞塊や抗血管新生因子が母体血中に流入し、炎症反応や血管内皮障害を惹起し、PIH が発症すると考えられている。カルパインはカルシウム依存性に活性化される細胞内プロテアーゼで、細胞内シグナル伝達に関与する蛋白質などを限定的に分解してその性質を変化させ、シグナル伝達に様々な役割を果たしている。また、最近のノックアウトマウスを用いた研究などから、胎盤形成において μ -カルパインと m -カルパインが重要な役割を果たしている可能性が、明らかにされている。このような背景から、中山琢生氏は μ -カルパインと m -カルパインの触媒サブユニットをコードする *CAPN1* および *CAPN2* 遺伝子の多型が、PIH の発症に関与する可能性を着想し、日本大学医学部附属板橋病院を受診した PIH の患者の両遺伝子の多型をコントロール妊婦のそれと比較した。

HapMap データベースに蓄積された SNP のうち minor allele frequency や、研究資材の入手可能性等を考慮して *CAPN1* 遺伝子内の 3 個の SNP (rs10895991, rs625750, rs2271448) および *CAPN1* 遺伝子内の 5 個の SNP (rs1892077, rs1153968, rs9804140, rs17599, rs1153954) を選択し、PIH 患者 167 人、コントロール妊婦 266 人を対象に検討した。具体的には、被験者の末梢血白血球よりゲノム DNA を抽出し、TaqMan®PCR 法を用いて、SNP 遺伝型を決定した。

個々の SNP の比較では、いずれの SNP の頻度も PIH 患者とコントロール妊婦の間で有意差を認めなかった。しかし、*CAPN1* 遺伝子 rs10895991-rs625750-rs2271448 のハプロタイプの解析で、C-C-C の頻度が PIH において有意に高いことが明らかになった。また *CAPN2* 遺伝子 rs1892077-rs9804140-rs17599-rs1153954 のハプロタイプの解析で、PIH において G-A-C-T と G-G-A-A の頻度が有意に高く、G-A-A-T の頻度が有意に低いことが見出された。以上の成績から、中山氏は、*CAPN1* および *CAPN2* 遺伝子のハプロタイプの解析が、PIH の早期発見・早期治療に有用であると結論した。

これらの研究成果は、PIH の発症を予見できる可能性を示すものであり、より安全な妊娠管理のための情報を提供するものである。また、PIH の病態のより深い理解のために資する成果である。

よって本論文は博士（医学）の学位を授与されるに値するものと認められる。

以 上

平成28年2月17日