

## 論文審査の結果の要旨

氏名：河野 愛

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：妊娠高血圧症候群と *Myosin Phosphatase Target Subunit 1* 遺伝子 (*PPP1R12A*)との関連解析

審査委員：(主査) 教授 奥村 恭男  
(副査) 教授 國分 眞一郎 教授 松本 直也  
教授 權 寧博

妊娠高血圧症候群は、母体側、胎児側に重大な合併症を併発するだけでなく、将来の心血管イベントの発症とも関連している。したがって、同症候群のリスク患者を未然に検出することは臨床的に極めて重要である。本論文は、血管平滑筋の収縮や血圧の維持を制御する調節サブユニットである myosin phosphatase target subunit1 (MYPT1)に注目し、MYPT1 の遺伝子である *PPP1R12A* 遺伝子内の single nucleotide variant(一塩基バリエーション：SNV)を遺伝子マーカーとして、妊娠高血圧症候群の関連性を探求した論文である。対象は2006年から2016年までに日本大学附属板橋病院産婦人科に受診した妊娠高血圧症候群194例、対照群262例である。本研究では、ヒト *PPP1R12A* 遺伝子領域のうち、rs7296839、rs11114256、rs2596793、rs2694657の4つのSNVを選択した。対象者の末梢血よりゲノムDNAを抽出し、TaqMan® PCR法で遺伝子型を同定し、妊娠高血圧症候群の細分類である妊娠高血圧群、妊娠高血圧腎症群および加重型妊娠高血圧腎症群のそれぞれの群と対照群と比較を行った。結果：妊娠高血圧群、妊娠高血圧腎症群の4つのSNVにおけるゲノタイプの高頻度は、対照群と有意差はなかった。しかしながら、rs11114256において、ゲノタイプの高頻度は加重型妊娠高血圧腎症群でT/T 33.3%、T/A 50.0%、A/A 16.7%、対照群でT/T 10.3%、T/A 48.5%、A/A 41.2%と有意差を認めた(P=0.0286)。また、T/TとT/A+A/Aとの頻度分布でも、加重型妊娠高血圧腎症群は対照群と比較し、T/Tの高頻度がT/A+A/Aに比べ有意に高かった(P=0.0138)。また、rs2694657においても、G/GとG/C+C/Cとの頻度分布で、加重型妊娠高血圧腎症群は対照群と比較し、G/Gの高頻度がG/C+C/Cに比べて有意に高かった(P=0.0182)。さらにハプロタイプを用いた関連解析ではG-A-A-G(rs7296839-rs11114256-rs2596793-rs2694657)が、対照群0%であったのに対し、加重型妊娠高血圧腎症群において、2.46%と有意に多かった(P=0.038)。以上から、*PPP1R12A* 遺伝子のバリエーションが、加重型妊娠高血圧腎症の感受性遺伝子である可能性を示している。加重型妊娠高血圧腎症は、妊娠高血圧症候群の細分類のうち重症な疾患群であり、本研究はその発症機序の解明の一助になるばかりでなく、この遺伝子バリエーションを用いることで、リスク患者の同定に応用可能である可能性もある。

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る。

以 上

平成 31年 2月 27日