

妊娠高血圧症候群と
Myosin Phosphatase Target Subunit 1 遺伝子
(*PPP1R12A*) 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

河野 愛

修了年 2019 年

指導教員 川名 敬

【背景】

血管平滑筋の収縮の調節に関わり血圧の維持に寄与しているミオシン軽鎖のリン酸化には、ミオシン軽鎖キナーゼ（MLCK）とミオシン軽鎖ホスファターゼ（MLCP）のバランスが関係する。MLCPの脱リン酸化活性は、調節サブユニットである Myosin Phosphatase Target Subunit 1（MYPT1）のリン酸化によって制御される^{1,2}。MYPT1の遺伝子である *PPP1R12A* 遺伝子をノックアウトマウスでは恒久的に血圧が高値になったとの報告がある³ほか、MYPT1の産生は正常妊娠マウスの子宮動脈で増加するとの報告もある⁴。

妊娠高血圧症候群は母体側、胎児側に様々な臨床症状を引き起こし、常位胎盤早期剥離やHELLP症候群といった重大な合併症を併発しやすいだけでなく、長期的な予後としても虚血性心疾患や脳血管障害などの罹患率が高まるといわれている^{5,6}。治療法は対症療法が主で、最終的には妊娠の終了しかないのが現状であり、発症予知・予防が求められる。病因・病態としては”two-stage disorder” theoryが提唱され解明されつつあるが、それだけでは説明できないことも多く、遺伝要因と環境要因との相互作用によって発症する多因子遺伝とも考えられている。多因子遺伝は疾患になりやすいことに関係する疾患感受性遺伝子の個人差（バリエーション）が関係していると考えられている。妊娠高血圧症候群（Hypertensive Disorders of Pregnancy : HDP）の疾患感受性遺伝子を検索することで、発症機序の解明や発症の予知、予防につながることを期待される。

【目的】

本研究の目的は *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、個々の SNV を用いた関連解析を実施し、

HDP の疾患感受性遺伝子とバリエーションを見出すことである。

【方法】

2006年から2016年までに日本大学医学部附属板橋病院産科婦人科に受診された者のうち、妊娠高血圧症候群 194 人、妊娠高血圧症候群の既往がないコントロール群 262 人を対象とした。ヒト *PPP1R12A* 遺伝子領域のうち 4 つの SNV (rs7296839、rs11114256、rs2596793、rs2694657) を選択した。対象者の末梢血よりゲノム DNA を抽出し、TaqMan[®] PCR 法で遺伝型を同定し、妊娠高血圧症候群 (HDP 群)、妊娠高血圧群 (GH 群)、妊娠高血圧腎症群 (PE 群) および加重型妊娠高血圧腎症群 (SPE 群) とコントロール群での関連解析を実施した。

【結果】

rs11114256 において、ゲノタイプの頻度は SPE 群で T/T 33.3%、T/A 50.0%、A/A 16.7%、コントロール群で 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 SPE 群において二群間で有意差を認め、SPE 群では T/T の頻度が T/A+A/A に比べて有意に高かった ($p=0.0138$)。同群間の rs2694657 においても、G/G と G/C+C/C との頻度分布で二群間に有意差を認め、SPE 群では G/G の頻度が G/C+C/C に比べて有意に高かった ($p=0.0182$)。

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、コントロール群 0.00%に比較して HDP 群で 2.46%と HDP 群で有意に多かった ($p=0.038$)。また、病型分類におけるハプロタイプを用いた関連解析の結果では、SPE 群では G-T-A-G (rs7296839-rs11114256-rs2596793-rs2694657) がコントロール群に比較して有意に多かった ($p=0.011$)。

【考察】

遺伝型とハプロタイプの結果に関しては以下のように考える。妊娠により誘発される適合反応により、血管や子宮の平滑筋の収縮性は変化する。この適合反応にはミオシンのリン酸化を調節しているタンパク質の発現の変化が関与すると考えられている。妊娠により MYPT1 の発現が増加するという報告があることから、妊娠によるホルモンの影響により、正常妊娠では血管や子宮の平滑筋における MYPT1 の発現が増加し、ミオシンの脱リン酸化が促進されて平滑筋は弛緩すると考えられる。しかし、*PPP1R12A* 遺伝子のバリエントにより妊娠により本来増加すべき MYPT1 の発現が増加せず、血管弛緩作用が抑制され hypoxia の助長や、高血圧、それに伴う臨床症状が生じたと推測される。

本研究では遺伝子マーカーとして感受性 SNV やハプロタイプを認め、一つの遺伝子が有用な疾患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て、環境因子に対する生活指導を妊娠前から産後も通して行うことで、妊娠高血圧症候群の発症の抑制や、中高年以降の高血圧や心血管イベント等の予防にもつながることが可能になるとと思われる。

【結論】

PPP1R12A 遺伝子内の SNV と加重型妊娠高血圧腎症との間の関連解析で有意差を認め、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、本遺伝子のバリエントが加重型妊娠高血圧腎症の疾患感受性遺伝子である可能性を示唆した。

引用文献

- 1) Hirano K. Current topics in the regulatory mechanism underlying the Ca²⁺ sensitization of the contractile apparatus in vascular smooth muscle. *J Pharmacol Sci* 2007; **104**: 109-115.
- 2) Grassie ME, Maffat LD, Walsh MP, MacDonald JA. The myosin phosphatase targeting protein (MYPT) family: a regulated mechanism for achieving substrate specificity of the catalytic subunit of protein phosphatase type 1δ. *Arch Biochem Biophys* 2011; **510**, 147-159.
- 3) Qiao YN, He WQ, Chen CP, Zhang CH, Zhao W, Wang P, Zhang L, Wu YZ, Yang X, Peng YJ, Gao JM, Kamm KE, Stull JT, Zhu MS. Myosin Phosphatase Target Subunit 1 (MYPT1) regulates the contraction and relaxation of vascular smooth muscle and maintains blood pressure. *J Biol Chem* 2014; **289**: 22512-22523.
- 4) Lontay B, Bodoor K, Weitzel DH, Loisel D, Fortner C, Lengyel S, Zheng D, Devente J, Hickner R, Haystead TA. Smoothelin-like 1 protein regulates myosin phosphatase-targeting subunit 1 expression during sexual development and pregnancy. *J Biol Chem* 2010; **285**: 29357-29366.
- 5) Hannaford P, Ferry S, Hirsch S. Cardiovascular sequelae of toxemia of pregnancy. *Heart* 1997; **77**: 154-158.
- 6) McDonald SD, Malinowski A, Zhou Q, Yusuf S, Decereaux PJ. Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 2008; **156**: 845-856.