

論文の内容の要旨

氏名：島田 奈緒美

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：妊娠高血圧症候群と *APELA* 遺伝子との関連解析

【背景】妊娠高血圧症候群（hypertensive disorders of pregnancy: HDP）は全妊婦の3～5%で発症するとされ、重大な合併症を併発しやすい。

APELA は *Apelin* レセプター（APJ）の内因性リガンドとして発見され、胎盤から分泌される循環ホルモンであることがわかった。*APELA*（*ELABELA*）遺伝子をノックアウトさせた妊娠中のマウスは、胎盤血管新生の欠陥により妊娠高血圧腎症（preeclampsia: PE）様症状を呈し、胎盤の脈管形成不全、アポトーシスの増加、増殖の減少を伴い、らせん動脈のリモデリング不全を呈したが、外因性 *APELA* を注入するとこれらの症状を改善することができたと報告された。

HDP は多因子遺伝性疾患と考えられ、疾患になり易い感受性遺伝子のバリエーションが関係すると考えられている。本研究の目的は *APELA* 遺伝子内の一塩基バリエーション（single nucleotide variant: SNV）およびハプロタイプを用いた関連解析を実施し、HDP の疾患感受性遺伝子を見出すことである。

【方法】日本大学医学部附属板橋病院産科婦人科に受診された196人のHDP群および254人のコントロール群を対象とした。対象者の末梢血よりゲノムDNAを抽出して *APELA* 遺伝子内の6つのSNV（rs2068792, rs13120303, rs4541465, rs13152225, rs78639146, rs67448487）を用い、*TaqMan*[®] PCR法にて遺伝型を決定した。HDP群、PE群、妊娠高血圧群（gestational hypertension: GH）、加重型妊娠高血圧腎症群（superimposed preeclampsia: SPE）とコントロール群とで関連解析を実施した。

【結果】個々のSNVでHDP群とコントロール群とで遺伝型頻度分布およびアレル頻度分布において有意差を認めなかった。ハプロタイプを用いた関連解析では *APELA* 遺伝子の T-A（rs4541465-rs13152225）ハプロタイプがHDP群と、特にGH群でコントロール群より有意に高かった。

【結論】 *APELA* 遺伝子内のSNVおよびハプロタイプを用いた関連解析の結果、HDP群とGH群の疾患感受性ハプロタイプを見出した。本研究はHDPの発症機序の解明や発症の予知、予防に貢献することが期待される。