

## 論文審査の結果の要旨

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

審査委員：（主査） 教授 阿部 雅紀

（副査） 教授 早川 智 教授 多田 敬一郎

教授 根東 義明

島田 奈緒美 氏が提出した学位論文「妊娠高血圧症候群と *APELA* 遺伝子との関連解析」につき審査した。

本研究は、胎盤で分泌される循環ホルモンである *APELA* に着目した。*APELA* は着床前の胚盤胞から発見され、胚性幹細胞のアポトーシスや自己複製、再生、心臓形成の役割など中内胚葉の分化を調整する。また、血管新生、大動脈弛緩、心収縮力・拍出量を増加させ、血管拡張を誘発する。*APELA* ノックアウト妊娠マウスでは妊娠高血圧症候群（hypertensive disorders of pregnancy: HDP）の1つである妊娠高血圧腎症（preeclampsia: PE）の特徴である高血圧および蛋白尿が認められ、外因性 *APELA* の投与によりそれらが改善したことが報告されている。そこで、本研究は *APELA* 遺伝子の一塩基バリエント（single nucleotide variant: SNV）およびそれらで構成されるハプロタイプを用い、*APELA* が HDP の疾患感受性遺伝子であるかについて解析した。対象は日本大学医学部附属板橋病院を受診した HDP 群 196 例と HDP の既往のないコントロール群 254 例である。HDP 群は病型により PE 群 (n=106)、妊娠高血圧 (gestational hypertension: GH) 群 (n=78)、加重型妊娠高血圧腎症 (superimposed preeclampsia: SPE) 群 (n=12) の3群に分け、検討を行った。コントロール群と比較し、HDP 群では高血圧の家族歴を有する割合が高く、妊娠前の血圧（収縮期および拡張期）、妊娠前 BMI が有意に高値であり、分娩時週数および新生児の出生体重が有意に低値であった。ハプロタイプの関連解析では、*APELA* 遺伝子上の T-A (rs4541465-rs67448487) が GH 群で、T-A (rs4541465-rs13152225) が HDP 群全体および GH 群で有意な関連を認めた。

今後、わが国では HDP の増加が危惧される。HDP は遺伝要因と環境要因の相互作用により発症する多因子遺伝性疾患と考えられ、疾患感受性遺伝子のバリエントが関与することが示唆されている。本研究は、HDP の疾患感受性遺伝子マーカーとして *APELA* 遺伝子のハロタイプを見出した点で新規性が高く、HDP 診療の進歩に多いに貢献するものである。

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る。

以 上

令和 3年 2月 17日