

妊娠高血圧症候群と  
*APELA* 遺伝子との関連解析(要約)

日本大学大学院医学研究科博士課程

社会医学系 法医学専攻

島田 奈緒美

修了年 2021 年

指導教員 内ヶ崎 西作

## 【背景】

妊婦の 20 人に 1 人が発症するとされている妊娠高血圧症候群（hypertensive disorders of pregnancy: HDP）の主な病態は胎盤発育不全による胎盤虚血であり、母体の血管内皮細胞障害、高血圧および子宮内胎児の発育遅延などがそれらに起因する。また、常位胎盤早期剥離や HELLP 症候群、周産期心筋症<sup>1</sup>といった重大な合併症を併発しやすくなり、長期的な予後としても、加齢後に罹患率が高まり、高血圧発症のリスクは 70%（通常の 4~7 倍）、虚血性心疾患は約 2~7 倍、脳血管障害は約 3~5 倍、腎疾患では約 4.5~17 倍といわれている<sup>2</sup>。

APELA は Apelin レセプター（APJ）の内因性リガントとして 2013 年に発見された<sup>3,4</sup>。その後、胎盤によって分泌される循環ホルモンである APELA 遺伝子をノックアウトした妊娠マウスでは妊娠高血圧腎症（preeclampsia: PE）の特徴である高血圧症状および蛋白尿を呈したとの報告がある<sup>5</sup>。この報告は妊娠母体における生来的な（germline、生殖細胞系列）APELA 遺伝子の機能低下による要因が、HDP に直接的に関与するとの証左になっていると考えられ、ヒトにおける APELA 遺伝子機能低下が HDP の遺伝的要因である可能性を示唆している。

HDP は遺伝的要因と環境要因の相互作用によって発症する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ントが関係するといわれている。現在まで遺伝的背景を調べる研究は候補遺伝子の遺伝子マーカーを用いた

解析が実施されてきているが、現時点で特定の原因となる遺伝子の同定はなされていない。今後、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 *APELA* 遺伝子内の一塩基バリエーション (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て、本遺伝子が HDP の疾患感受性遺伝子になりうるかを関連解析にて解析することである。

### 【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 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) を対象とし関連解析の遺伝子マーカーとして用い、*TaqMan*<sup>®</sup> 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の関連解析を実施した。

### 【結果】

臨床データではコントロール群と比較して、高血圧症の家族歴は HDP、PE および SPE 群において有意差を認めた。全ての疾患群はコントロール群と比較し妊

娠前の収縮期血圧、拡張期血圧および妊娠前の BMI (body mass index) は高く、分娩時週数および新生児の出生体重が有意に低かった。また、分娩時の BMI や Apgar score 5 分値などにも有意差を認めた。ハプロタイプを用いた関連解析では *APELA* 遺伝子上の T-A (rs4541465-rs67448487) が GH 群で、T-A (rs4541465-rs13152225) が HDP 群と GH 群でコントロール群より有意に高かった。

#### 【考察】

HDP 妊婦ではトロホブラストが子宮筋層まで浸潤せず、血管置換が欠如するためらせん動脈の筋弾性層が残存し、その結果、交感神経による支配が残り、らせん動脈の血管が収縮するため、絨毛間腔に十分な母体血を流入させることができなくなる<sup>6</sup>。動物実験と *in vitro* 研究では、*APELA* が胎児と胎盤の血管新生、およびトロホブラストの移動と浸潤に重要な役割を果たす可能性があることが示されている<sup>5</sup>。また、*APELA* は心血管および腎不全に対して保護効果があるとも報告されている。したがって、*APELA* 欠乏症は、胎盤虚血と HDP や PE のいずれかの妊娠中の女性に発現する母体の腎臓・内皮機能障害の両方に寄与している可能性がある。HDP の根治的な治療法がない現在、本症候群を可及的早期に発見する方法と早期発見し得た場合の有効かつ安全な発症予防法の確立は重要とされる。

本研究では、*APELA* 遺伝子と HDP の関連が示されたことから、遺伝因子を持つ

患者に対しては、妊娠初期から環境因子によるリスクを促し生活指導を行うことで発症を予防または延長することが可能になると思われる。また、産後の生活指導も通して行うことで、中高年以降の高血圧や心血管イベント等の予防につながる事が可能となる。

#### 【結論】

個々の SNV を用いた関連解析では有意差が認められなかったが、同一染色体上に存在するアレルの並びであるハプロタイプを用いた関連解析にてコントロール群と HDP 群で、特に GH 群との間で有意差を認めた。よって、本遺伝子は HDP の遺伝学的素因の有効な遺伝子マーカーとなり得ることが示唆された。

#### 【引用文献】

1. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, et al. (2011). Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women 2011 update: a guideline from the American Heart Association. *Circulation*. 123(11): 1243-1262.
2. 妊娠高血圧学会編：妊娠高血圧症候群の診療指針 2015. (2015). メジカルビュー社, 東京, p42-46.
3. Chng SC, Ho L, Tian J and Reversade B. (2013). ELABELA: a hormone essential for heart development signals via the apelin receptor. *Dev Cell*. 27(6): 672-80.
4. Pauli A, Norris ML, Valen E, Chew GL, et al. (2014). Toddler: an embryonic signal that promotes cell movement via Apelin receptors. *Science*. 343(6172):1248636.

5. Ho L, van Dijk M, Chye STJ, Messerschmidt DM, et al. (2017). ELABELA deficiency promotes preeclampsia and cardiovascular malformations in mice. *Science*. 357: 707-713.
6. Pijnenborg R, Anthony J, Davey DA, Rees A, et al. (1991). Placental Bed Spiral Arteries in the Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*. 98(7): 648-55.