

氏名(本籍)	やま だ なお き 山 田 直 樹 (埼 玉 県)
学位の種類	博 士 (医 学)
学位記番号	博 甲 第 2402 号
学位授与年月日	平成12年3月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
審査研究科	医学研究科
学位論文題目	妊娠中毒症の感受性遺伝子の同定
主査	筑波大学教授 薬学博士 後藤 勝 年
副査	筑波大学教授 医学博士 山本 雅 之
副査	筑波大学助教授 医学博士 永瀬 宗 重
副査	筑波大学助教授 医学博士 戸村 成 男
副査	筑波大学助教授 医学博士 川上 康

論 文 の 内 容 の 要 旨

(目的)

妊娠中毒症は、高血圧・糖尿病・浮腫を3主徴とする産科領域における代表的な疾患であり、現在の周産期死亡・妊産婦死亡の大きな原因の一つであるが、未だその病因が解明されていない。妊娠中毒症の大部分の症例は、遺伝要因と環境要因が複雑に関与して発症する多因子性のものであると考えられている。妊娠中毒症の感受性遺伝子についてはいくつか報告されているが、いずれも追試確認できなかったというもので、未だ感受性遺伝子は確定されていない。本研究は日本人集団における妊娠中毒症の感受性遺伝子を同定することを目的とし、いくつかの候補遺伝子を対象として、特に遺伝子多型を中心に解析した。

(対象・方法)

筑波大学附属病院産婦人科にて妊娠管理を行った純粋型重症妊娠中毒症115例および正常妊婦230例、更に日本人一般集団における遺伝子頻度を分析するための対照として土浦協同病院および九段坂病院(東京)の人間ドックを受診した男女計558例を対象とした。血中のmethylentetrahydrofolate reductase (MTHFR) 遺伝子677C/T多型, plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) 遺伝子4G/5G多型, endothelial nitric oxide synthase (eNOS) 遺伝子894G/T遺伝子多型および-786T/C多型, angiotensinogen (AGT) 遺伝子-6G/A多型, 凝固第V因子遺伝子1691G/A多型, prothrombin遺伝子20210G/A多型について分析した。各遺伝子多型の解析は、いずれも目的部位を至適条件下で増幅したのち制限酵素で切断し、遺伝子型を判別するpolymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) 法にて分析した。血清葉酸濃度は化学発光法, 血漿総homocysteine濃度はhigh-performance liquid chromatography (HPLC) 法にて測定した。

(結果)

妊娠中毒症群のMTHFR遺伝子677C/T多型のTTホモ接合型の頻度およびT対立遺伝子の頻度は、正常妊婦群および対照群と比較して有意に増加していた。MTHFR遺伝子677C/T多型T対立遺伝子に関しても妊娠中毒症群で有意な増加が認められた。血清葉酸濃度は各群間に差はなかったが、血漿homocysteine濃度は妊娠中毒症群で

有意に上昇していた。PAI-1 遺伝子 4G/5G 多型の 4G/4G ホモ接合型の頻度および 4G 対立遺伝子の頻度が妊娠中毒症群で有意に増加していた。一方、eNOS 遺伝子 894G/T 多型および -786T/C 多型、AGT 遺伝子 -6G/A 多型については、各群間における発現頻度に有意な差は認められなかった。凝固第 V 因子遺伝子 1691G/A 多型、prothrombin 遺伝子 20210G/A 多型については、変異型対立遺伝子は検出できなかった。

(考察)

妊娠中毒症において、MTHFR 遺伝子 677C/T 多型 TT ホモ接合型の発現頻度が有意に上昇しており、このホモ接合型では血漿 homocysteine 濃度が有意に高いことから、MTHFR 遺伝子 T 対立遺伝子が妊娠中毒症の感受性遺伝子であることが示唆される。さらに、PAI-1 遺伝子 4G/5G 多型の 4G/4G ホモ接合型の発現が妊娠中毒症で有意に高頻度であったことから、PAI-1 遺伝子 4G/5G 多型 4G 対立遺伝子も感受性遺伝子であることが示唆される。MTHFR 遺伝子 677C/T 多型 T 対立遺伝子が発現することにより、葉酸の代謝とは必ずしも関係のない何らかの原因により、血漿 homocysteine の濃度が上昇し、これが血栓形成傾向を高め、血管内皮細胞を障害する一因であることが考えられる。又、PAI-1 活性の増強による血栓形成傾向の上昇も、妊娠中毒症の病因子の一つと考えられる。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、妊娠中毒症に関与する感受性遺伝子の同定を試みたものである。数種類の候補遺伝子に的を絞って遺伝子多型発現頻度と妊娠中毒症との関連を調べ、妊娠中毒症患者において methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 遺伝子の多型と plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) 遺伝子多型の発現が有意に上昇していることを見いだした。これらの遺伝子多型により血栓形成傾向が高まることが予想され、妊娠中毒症の予知につながる可能性を示唆するものであり、臨床的意義が大きい。具体的に詰めるべき問題点も多いが、博士論文の研究としては評価されるものである。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。