

## 論文の内容の要旨

氏名：中山 琢 生

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：カルパイン関連遺伝子 (*CAPN1* 遺伝子、*CAPN2* 遺伝子) と妊娠高血圧症候群との関連解析

【目的】PIH は多くの病態、病因論が展開されているが、two step theory が提唱されてから、その病態形成が明らかになってきた。まず胎盤機能不全が形成され、障害を受けた胎盤から抗血管新生因子が母体血中に流入し、PIH の病態を形成すると考えられている。 $\mu$ -カルパイン、 $m$ -カルパインは胎盤形成に関与するものと考えられており、 $\mu$ -カルパイン、 $m$ -カルパインの触媒サブユニットはそれぞれ *CAPN1* 遺伝子、*CAPN2* 遺伝子から産生される。本研究の目的は妊娠高血圧症候群と *CAPN1* 遺伝子および *CAPN2* 遺伝子内の SNP を遺伝子マーカーとして、個々の SNP あるいはハプロタイプを用いた関連解析を実施し PIH の疾患感受性遺伝子を検出することである。

【方法】Informed consent を取得した上で、当院受診した PIH 群 167 人、control 群 266 人を対象とした。*CAPN1* 遺伝子内の rs10895991、rs625750、rs2271448 を、*CAPN2* 遺伝子内の rs1892077、rs1153968、rs9804140、rs17599、rs1153954 を選択した。末梢血から DNA を抽出し、TaqMan® PCR 法を行い個々の SNP の遺伝型を決定し、SNP あるいはハプロタイプを用いた関連解析を実施した。

【結果】個々の SNP 毎の検討では *CAPN1* 遺伝子についての関連解析ではどの SNP も有意差は認めなかった。*CAPN2* 遺伝子の GH 群と control 群との比較において rs1153968 の Recessive model において有意差を認めたが、rs1153968 は Hardy-Weinberg 平衡には合致していなかったことから有意なものとは考えにくい。そのほかの個々の SNP 毎の検討では有意差は認められなかった。

ハプロタイプを用いた関連解析では、*CAPN1* 遺伝子 rs10895991-rs625750-rs2271448 のハプロタイプで、PIH では C-C-C の頻度が有意に高く、C-C-T は有意に頻度が高いことと、*CAPN2* 遺伝子 rs1892077-rs9804140-rs17599-rs1153954 のハプロタイプで、PIH では G-A-A-T の頻度が有意に低く、G-A-C-T、G-G-A-A は有意に頻度が高いことがわかった。

【結論】今回の研究の成果は PIH を発症しやすいハプロタイプを保有する患者に対し、発症予防と早期発見、早期治療に役立てることが出来ると考えられる。