

令和 4 年 6 月 19 日現在

機関番号：24601

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K09783

研究課題名（和文）妊娠高血圧症候群の胎盤形成におけるインプリンティング遺伝子の関与

研究課題名（英文）Involvement of Imprinting genes in Hypertensive Disorders of Pregnancy

研究代表者

常見 泰平（TSUNEMI, TAIHEI）

奈良県立医科大学・医学部附属病院・研究員

研究者番号：20599831

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：妊娠高血圧症候群の胎盤でインプリンティング遺伝子発現の違い、メチル化異常が高頻度で起こることが示唆された。インプリンティング遺伝子発現の違いで、胎盤や胎児の成長は抑制されていることが可能性がある。妊娠高血圧症候群では、父と母の遺伝子の衝突の不均衡が生じたため、病因として提唱されている two step disorder が起こっていると考えた。今後、妊産婦高血圧症候群の予防につながる可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

妊娠高血圧症候群の胎盤でインプリンティング遺伝子発現の違い、メチル化異常が高頻度で起こることが示唆された。妊娠高血圧症候群が父と母の遺伝子の衝突の不均衡が生じたため、病因として提唱されている two step disorder が起こっている可能性がある。

妊娠前の母体のやせ、ストレス、父のタバコ、肥満、アルコールなどが妊娠高血圧症候群の一因である可能性が示唆された。今後、妊産婦高血圧症候群の予防につながる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：It was suggested that differences in imprinting gene expression and abnormal methylation occur frequently in the placenta of Hypertensive Disorders of Pregnancy. Differences in imprinting gene expression may suppress placental and fetal growth. In Hypertensive Disorders of Pregnancy, an imbalance in the genetic collision between the father and mother occurred, and it was considered that the two-step disorder proposed as the cause of the disease occurred. In the future, it may lead to prevention of Hypertensive Disorders of Pregnancy.

研究分野：妊娠高血圧症候群

キーワード：妊娠高血圧症候群 インプリンティング遺伝子 胎盤

1. 研究開始当初の背景

1) 妊娠高血圧症候群の病因として two step disorder が提唱されている。つまり、絨毛外栄養膜細胞の浸潤が不十分となり子宮らせん動脈のリモデリング不全となる first step、低酸素環境による血管新生遺伝子等の過剰発現の結果、母体の血管新生に異常をきたし高血圧やタンパク尿の出現する second step が起こると考えられている。しかし、なぜ絨毛外栄養膜細胞の浸潤が不十分になるのか、らせん動脈のリモデリング不全等が起こるかは、研究事例が少なく依然不明である。

2) 我々は妊娠高血圧症候群(HDP Hypertensive Disorders of Pregnancy)の胎盤組織で過剰発現あるいは低下する遺伝子群 (differentially expressed genes, DEG) を探索した結果、140 個の HDP 疾患感受性遺伝子を同定した (Kobayashi H. et al. Biochem Genet. 2015)。オントロジー解析によりこの遺伝子は脱落膜化、胎盤形成、低酸素、血管新生、細胞浸潤などに関連する遺伝子であった。HDP 疾患感受性遺伝子のパスウェイ解析の結果、140 個の HDP 疾患感受性遺伝子のうち、110 遺伝子 (78.6%) は絨毛細胞の浸潤に有利に進化した遺伝子で胎盤や胎児の成長を促進する遺伝子群 (例えば MMP-2/9 など) と 30 遺伝子 (21.4%) は絨毛細胞の浸潤を抑制し胎盤や胎児の成長を抑制する為に進化した遺伝子群 (例えば TIMP など) とに細分類することができた。そこで HDP 疾患感受性遺伝子の上位 35 個を染色体上にマッピングしたところ、これらの遺伝子の分布はランダムではなくクラスターを形成していることを発見した (Kobayashi H. Hypertens Pregnancy. 2016)。複数の疾患感受性遺伝子はインプリンティング遺伝子 (インプリント遺伝子) が密集しているメチル化特異的領域内あるいはその近傍に局在していた。インプリント異常の疾患として Beckwith-Wiedemann 症候群や Angelman 症候群などが知られる。Beckwith-Wiedemann 症候群は胎生期から過成長を示し、胎盤重量増加・羊水過多・臍帯過長が見られ、母体が HDP となる報告もある。すなわち、HDP で亢進もしくは低下している遺伝子がインプリント遺伝子領域内あるいはその近傍に局在していることは偶然ではないと考えた。

2. 研究の目的

1) 我々は、インプリンティング遺伝子に注目して HDP の病態の解明につなげたい。two step disorder の前段階として我々は妊娠初期にエピジェティクス異常がもたらされることで HDP が発症すると考えた。

2) インプリンティング遺伝子は、父性・母性のどちらか一方が発現する。精子や卵子 (配偶子) は初期段階ですべての遺伝子のメチル化が修飾され、その後にあらかじめ臓器ごとにメチル化される遺伝子とメチル化されない遺伝子が選別される。ほとんどのインプリント遺伝子は胎盤に存在し、父親由来遺伝子のみ発現し、母親由来遺伝子がメチル化される Paternally Expressed Genes (PEG) とその逆の母親由来遺伝子のみ発現し、父親由来遺伝子がメチル化される Maternally Expressed Genes (MEG) に分類される。

PEG と MEG 間のアンバランスが惹起されると同時に、その遺伝子領域内や近傍に局在している疾患感受性遺伝子の発現バランスが影響を受けて、現在 HDP の病因として提唱されている two step disorder が起こると考えた。

3. 研究の方法

1) 当院にて分娩となった早発型妊娠高血圧症候群 2 例 (26 週 2 日 出生体重 507g 女児 胎盤重量 160g、27 週 3 日 出生体重 917g 女児 胎盤重量 268g) 前期破水後陣痛発来に至った早産 2 例 (28 週 1 日 出生体重 1052g 女児 胎盤 363g、26 週 2 日 出生体重 871g 女児 胎盤 366g) の胎盤で RNA シークエンシング (RNA sequencing) を行い、インプリンティング遺伝子発現について検討した。

2) 当院にて分娩となった早発型 HDP 胎盤と HDP 以外の胎盤 (表 1) でインプリンティング遺伝子の蛋白発現を免疫組織学的に検討する。

Total score (TS) = Proportion score (PS) + Intensity score (IS) で点数化した。

PS 0: 染色性なし 1: 1%未満 2: 1%-10%未満 3: 10%-1/3 未満 4: 1/3-2/3 未満 5: 2/3 以上

IS 0: 陰性 1: 弱染色性 2: 中間染色性 3: 強染色性

	HDP 群 6 例	Control 群 6 例	p 値
分娩週数	28.4 ± 2.02 週 (26 週 ~ 31 週)	27.1 ± 3.53 週 (24 週 ~ 33 週)	0.528
性別	男児 3 名 女児 3 名	男児 3 名 女児 3 名	
出生体重	694.8 ± 297.4g (324g ~ 1004g)	1051.2 ± 392.7g (590 ~ 1632g)	0.132

表 1

4. 研究成果

1)胎盤の RNA シークエンシングにて、妊娠高血圧症候群で 2 倍以上発現が亢進したインプリンティング遺伝子が 12 個、遺伝子発現低下したものが 21 個あった。

遺伝子発現が 2 倍以上亢進した Maternally expressed genes(MEG)は、RAB1B、PON1、ANO1、ATP10ACHMP2A DLX5 HOXB2 PHLDA2、Paternally expressed genes(PEG)は、ISM1 LY6D CDH18 SDHD であった。

1/2 以下に発現が低下した Maternally expressed genes(MEG)は、CPA4 PAOX MEG3 HOXB3 PPP1R9A SLC22A2 ADAMTS16 E2F7 MEG8、Paternally expressed genes(PEG) KCNQ10T1 MIMT1 TMEM52 ZNF225 DNMT1 EVX1 GLIS3 HYMAI MAGEL2 PEG3 SNORD107 MEST であった。以上の遺伝子をマッピングしたものが図 1 である。

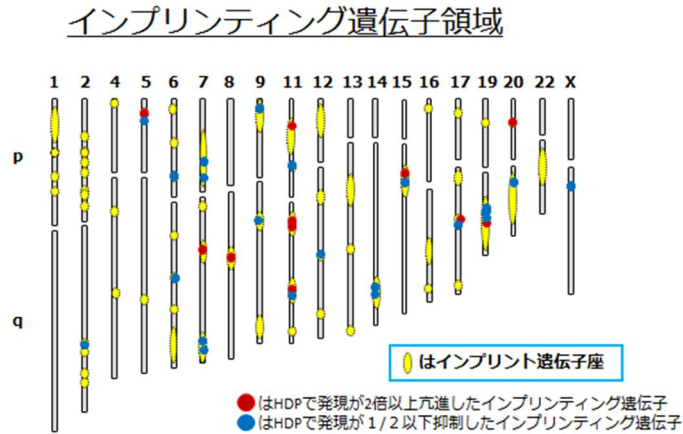
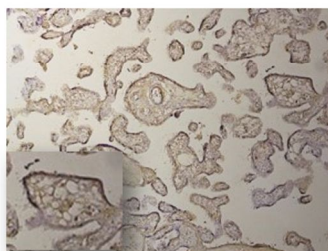


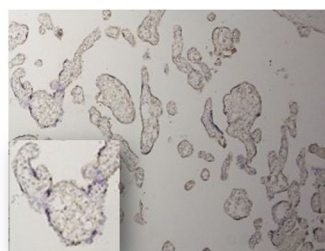
図 1

2)胎盤の免疫染色を行い、PEG 蛋白 (PEG10、MEST、PEG3) および MEG 蛋白 (PHLDA2、GRB10、M6PR) の発現を検討した。Total score (TS) = Proportion score (PS)+ Intensity score (IS) で点数化した。HDP 胎盤では PEG10、MEST 蛋白の発現の低下 (図 2)、M6PR 蛋白の発現亢進を認めた。PEG3、PHLDA2、GRB10 蛋白では発現の差異は認めなかった。HDP 胎盤において PEG 蛋白の発現の低下 (おそらく高メチル化) と MEG 蛋白の発現亢進 (おそらく低メチル化) を確認した。

MEST(Paternally expressed genes)



Control(26w)



HDP(26w)

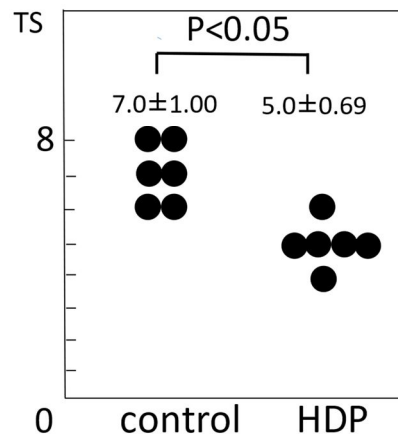


図 2

HDP 胎盤組織では正常胎盤組織に比べてメチル化異常が高頻度で起こり、胎盤や胎児の成長は抑制されていることが示唆された。

インプリンティング遺伝子発現の違いが、胎盤の成長発達に関わり HDP の病態に関与している可能性がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名	三宅龍太, 西川実沙, 日野友紀子, 中谷真豪, 山中彰一郎, 大西俊介, 中野和俊, 市川麻祐子, 赤坂珠理晃, 成瀬勝彦
2. 発表標題	Congenital contractural arachnodactyly ; A case report and literature review
3. 学会等名	第72回日本産科婦人科学会学術講演会Web開催
4. 発表年	2020年

1. 発表者名	山中彰一郎, 面川 渚, 上林潤也, 西川実沙, 中谷真豪, 竹田善紀, 大西俊介, 中野和俊, 市川麻祐, 赤坂珠理晃, 成子瀬勝彦, 小林 浩
2. 発表標題	妊娠高血圧症候群診断基準の改訂による管理の変化についての検討
3. 学会等名	第72回日本産科婦人科学会学術講演会Web開催
4. 発表年	2020年

1. 発表者名	成瀬勝彦, 岡田伊津子, 小川雅彦, 北村毅次郎, 常見泰平
2. 発表標題	妊娠後期B 群溶連菌スクリーニングの採取部位による陽性率と他菌種検出率の差異
3. 学会等名	第72回日本産科婦人科学会学術講演会Web開催
4. 発表年	2020年

1. 発表者名	山本皇之祐, 三宅龍太, 山中彰一郎, 大西俊介, 中野和俊, 市川麻祐子, 赤坂珠理晃, 成瀬勝彦
2. 発表標題	Listeria monocytogenesによる絨毛膜羊膜炎を発症し妊娠22週に早産となった1例
3. 学会等名	第142回近畿産科婦人科学会総会ならびに学術集会Web開催
4. 発表年	2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	小林 浩 (KOBAYASHI HIROSHI) (40178330)	奈良県立医科大学・医学部・研究員 (24601)	
研究分担者	佐道 俊幸 (SADO TOSHIYUKI) (50275335)	奈良県立医科大学・医学部・研究員 (24601)	
研究分担者	竹田 善紀 (TAKEDA YOSHINORI) (50825239)	奈良県立医科大学・医学部附属病院・研究員 (24601)	
研究分担者	中野 和俊 (NAKANO KAZUTOSHI) (70805879)	奈良県立医科大学・医学部附属病院・助教 (24601)	
研究分担者	山中 彰一郎 (YAMANAKA SHOICHIRO) (30866009)	奈良県立医科大学・医学部附属病院・研究員 (24601)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------