

令和 5 年 6 月 15 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2022

課題番号：17K09197

研究課題名（和文）妊娠高血圧症候群の発症予防を目的とした解毒酵素遺伝子と嗜好品摂取との相互作用解析

研究課題名（英文）Analysis of the interaction between the polymorphisms of genes coding biotransformation enzymes and intake of coffee to prevent the development of hypertension due to pregnancy

研究代表者

能仲 太郎（Nonaka, Taro）

新潟大学・医歯学総合病院・助教

研究者番号：10725790

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：胎盤の形成不全・機能障害に関連して発症する一連の合併症は、Placenta related pregnancy complications：PRPCと呼ばれ、このPRPCの発症には、生体内において毒性物質を解毒する作用を持つ解毒酵素の活性低下が関与している可能性が指摘されている。本研究においては、PRPCのうち特に妊娠高血圧症候群について、コーヒーなど嗜好品の摂取と解毒酵素遺伝子多型との相互作用について検討した。結果として、コーヒー摂取例に関連して、妊娠高血圧症候群症例においてGST- $\mu$ 遺伝子欠失例が多い傾向にあることを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまでも妊娠高血圧症候群と遺伝子多型との関連性を解析した報告は存在するが、いずれも遺伝子多型の解析にとどまっており、本研究のように、コーヒーなどの嗜好品摂取と解毒酵素遺伝子多型との相互作用に着目して、発症リスクを解析した報告はほとんどない。本研究結果により、妊娠高血圧症候群発症の遺伝的高リスク群をあらかじめ抽出し、高リスク群に対しては妊娠中に嗜好品の摂取を控える等の適切な生活指導を行うことで、発症予防が可能になることが期待される。さらに本疾患の発症を予防することで、発症した場合の母体治療費が抑制され、低出生体重児出生数の減少も期待できる。

研究成果の概要（英文）：A series of complications related to placental dysplasia and dysfunction are referred to as placenta-related pregnancy complications (PRPC). PRPC is a disease characterized by a decrease in the activity of detoxification enzymes that detoxify toxic substances in vivo. In this study, we investigated the interaction between the polymorphisms of genes coding biotransformation enzymes and intake of coffee in PRPC, particularly with regard to hypertension due to pregnancy (HDP). As a result, we found that GST- $\mu$  gene deletions tended to be more common in cases of HDP in relation to coffee consumption.

研究分野：生殖医学

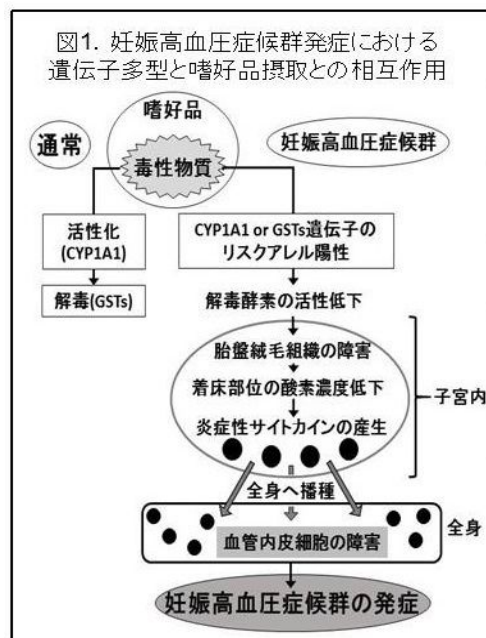
キーワード：遺伝子多型 妊娠高血圧症候群

### 1. 研究開始当初の背景

妊娠高血圧症候群は妊娠に伴い高血圧、蛋白尿などが認められる疾患であり、全妊娠のおよそ4%に発症すると考えられている。本疾患は、常位胎盤早期剥離や子宮内胎児死亡などの合併症をもたらすため、周産期領域において重篤な帰結を招く疾患である。本疾患は、遺伝的要因・免疫的要因・内分泌的要因などが関与する多因子疾患であり、発症原因はいまだ十分には解明されていない。よって発症予測が困難であり、有効な予防法もない状況である。本疾患の発症リスクの評価が可能となれば予防法の確立に結びつき、結果的に周産期予後を改善する可能性が高くなる。従って妊娠高血圧症候群の発症リスクの評価および予防法の確立は重要な課題である。

近年、妊娠高血圧症候群や習慣流産などの異常妊娠の発症原因について、生体内において毒性物質を解毒する作用を持つ解毒酵素の活性低下が関与している可能性が指摘されている。通常、コーヒー飲料やタバコ、アルコール飲料などの嗜好品を摂取した場合、これらに含まれる毒性物質は、第1相の酵素CytochromeP450 (CYP1A1) による活性化を受け、第2相の酵素Glutathione-S-transferases (GSTs) による解毒を受ける。妊娠婦人においてこれら解毒酵素の遺伝子多型(リスクアレル)が存在した場合、解毒酵素活性が低下し、生体内に毒性物質が蓄積する。それによって胎盤絨毛組織の障害が生じ、結果として各種異常妊娠が発症すると考えられる。

妊娠高血圧症候群においても、同様に解毒酵素の活性低下に伴い胎盤絨毛組織の障害が生じ、着床部位が低酸素状態になることで、TNF- $\alpha$ などの炎症性サイトカインが産生され得る。このように着床局所で産生された炎症性サイトカインが全身に播種され、血管内皮細胞の障害が起こり、結果として妊娠高血圧症候群が発症するというメカニズムが推測される(図1)。この点については国際的にはいくつかの報告があるものの、本邦からの報告は存在しない。



本研究は妊娠高血圧症候群発症のメカニズムの中で、いまだ未解明の最も上流の部分に着目したもので、嗜好品摂取と遺伝的要因(遺伝子多型)および両者の相互作用を明らかにして、妊娠高血圧症候群の発症リスク解明を目指す。本研究成果により、妊娠高血圧症候群発症の遺伝的高リスク群をあらかじめ抽出し、高リスク群に対しては妊娠中に嗜好品の摂取を控える等の適切な生活指導を行うことで、発症予防が可能になることが期待される。さらに本疾患の発症を予防することで、発症した場合の母体治療費が抑制され、低出生体重児出生数の減少も期待できる。

### 2. 研究の目的

本研究ではまず、解毒酵素遺伝子のうち代表的なCYP1A1およびGSTs遺伝子の多型を妊娠高血圧症候群症例について解析する。研究期間内には以下のことを明らかにする。

- (1) 妊娠高血圧症候群症例について嗜好品の飲用歴を聴取し、嗜好品の摂取状況を明らかにする。同時に解毒酵素遺伝子の多型解析を行い、遺伝子多型頻度を明らかにする。
- (2) 健常群(正常分娩群)との比較検討を行うことにより、本疾患発症における嗜好品の摂取と解毒酵素遺伝子多型(リスクアレル)との相互作用を明らかにする。
- (3) CYP1A1遺伝子の酵素活性について胎盤組織の免疫染色を施行し染色性を確認する。また、GSTs遺伝子の各酵素の活性については測定キットを用いて測定する。これにより解毒酵素遺伝子多型の存在下で特定の嗜好品を常用した場合に、酵素活性の低下が認められるか否かを明らかにする。

### 3. 研究の方法

本研究では妊娠高血圧症候群症例と正常分娩婦人についての症例-対照研究を行う。

- (1) 両群において解毒酵素(CYP1A1, GSTs)の遺伝子多型の解析を、Polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP)法により行う。多型解析と同時に、アルコール、タバコ、コーヒーなどの嗜好品の飲用歴を聴取する。
- (2) 両群間で各解毒酵素遺伝子多型の頻度について統計学的解析を行い、特定の嗜好品の常用といずれの解毒酵素遺伝子多型との組み合わせが、発症リスクを上昇させるかを明らかにする。
- (3) 免疫染色と測定キットを用いて各解毒酵素の活性を測定し、遺伝子多型の存在下で酵素活

性低下の有無を明らかにする。

#### 4. 研究成果

コーヒー摂取例に関連して、妊娠高血圧症候群症例においてGST- $\mu$ 遺伝子欠失例が多い傾向にあることを見出した(表2)。

表2. 妊娠高血圧症候群症例とコントロールにおけるコーヒー摂取とGST- $\mu$ 欠失との関連

コーヒー摂取症例	妊娠高血圧症候群 (n=40)	コントロール (n=108)
GST- $\mu$ 欠失	26例 (65%)	53例 (49%)

OR (95%CI;P) : 1.92 (0.90-4.08 ; P=0.14)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Nonaka Taro, Yamaguchi Masayuki, Nishijima Koji, Moriyama Masato, Takakuwa Koichi, Enomoto Takayuki	4. 巻 47
2. 論文標題 A successfully treated case of an acute presentation of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura (Upshaw-Schulman syndrome) with decreased ADAMTS13 during late stage of pregnancy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Obstetrics and Gynaecology Research	6. 最初と最後の頁 1892 ~ 1897
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.14737	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nonaka Taro, Takahashi Makiko, Nonaka Chika, Enomoto Takayuki, Takakuwa Koichi	4. 巻 18
2. 論文標題 The analysis of chromosomal abnormalities in patients with recurrent pregnancy loss, focusing on the prognosis of patients with inversion of chromosome (9)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Reproductive Medicine and Biology	6. 最初と最後の頁 296 ~ 301
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/rmb2.12281	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔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	高桑 好一  (Takakuwa Koichi)  (80187939)	新潟大学・医歯学総合病院・教授   (13101)	
研究分担者	山口 雅幸  (Yamaguchi Masayuki)  (20529771)	新潟大学・医歯学総合研究科・特任准教授   (13101)	

6. 研究組織（つづき）

	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	本多 啓輔  (Honda Keisuke)  (50769453)	新潟大学・医歯学総合病院・特任講師    (13101)	
研究分担者	加嶋 克則  (Kashima Katsunori)  (50345500)	新潟大学・医歯学総合病院・特任教授    (13101)	

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