

## 学位論文の要旨

学位の種類	博士	氏名	中村英記
学位論文題目			
<b>Maternal deletion allele of angiotensin-converting enzyme gene is associated with fetal growth restriction.</b>			
(母親のアンギオテンシン変換酵素遺伝子の欠失 (deletion:D) 多型は、胎児発育不全の発症と関係がある)			
共著者名			
林時仲、長屋建、岡本年男			
Pediatric and Developmental Pathology 15:			
平成 24 年			
研究目的			
<p>胎児発育は、種々の遺伝要因や胎児期の母体環境要因により影響をうけている。レニンアンギオテンシン系 (RAS) もまた、胎児発育に影響を与えている重要な因子のひとつと考えられている。RAS が胎児発育に関与する機序は、現在以下のように考えられている。ひとつは、母親の RAS がアンギオテンシン II 受容体を介して妊娠中の子宮胎盤循環の調節に重要な役割を果たしていることに着目した機序である。ふたつめは、RAS を構成する遺伝子の多型の研究から、RAS とインスリン作用との関連性が示唆されていることに着目した機序である。インスリンは胎盤において強力な成長因子として作用するため、胎児の RAS はインスリン作用を介して胎児発育に影響している可能性がある。上記のような機序から、RAS は胎児発育に影響していることが予想されるが、母親の RAS と胎児の RAS のどちらがより大きな役割を果たしているのかは明らかになっていない。</p> <p>我々は、RAS の機能を規定する遺伝因子の 1 つであるアンギオテンシン変換酵素 (ACE) 遺伝子の挿入・欠失多型と、胎児発育との関係に着目した。この多型は ACE 遺伝子の intron 16 に 287-bp の DNA フラグメントが挿入されているか (insertion:I)、欠失しているか (deletion:D) により規定される。D アレルを有する個体は高い ACE 活性を有し、様々な心血管系疾患の発症や重症化と関係することが報告されている。周産期領域では、妊娠高血圧症の発症と母親の ACE 遺伝子多型との関連についていくつかの報告があるが、関連性の有無について明確な結論はでていない。胎児発育との関係については、母親の D アレルと胎児発育不全が関係ある<sup>1)</sup>、児の D アレルと胎児発育不全が関係する<sup>2)</sup>、などいくつかの報告があ</p>			

るが、母親と児の両方の遺伝子検索を行った報告が少ないということもあって、母児どちらの ACE 遺伝子多型が胎児発育により強く関与しているのか、統一された見解は出ていない。

この点を明らかにするため、我々は日本人の新生児・母親を対象に、両者の ACE 遺伝子多型と出生時の体格との関係を検討した。

#### 材 料 ・ 方 法

対象：本研究への参加の同意が得られた、旭川市内の産婦人科病院で出生した正常産児とその母親を対象とした。出生時に児の体重、身長、頭囲を測定し、性別と在胎週数からそれぞれの SD スコアを算出した。また、胎児発育不良群として、出生体重が $-1.5SD$ 未満の児を small for gestational age(SGA)児と定義した。

児と母親の ACE 遺伝子多型の決定のために、それぞれ臍帯血と母親の末梢血を採取した。採取した血液から DNA を抽出し ACE 遺伝子多型を決定し (II、ID、DD)、D アレルを有する群 (D+群)、D アレルを有さない群 (D-群) の 2 群に分類した。児と母親のそれぞれで、D+群と D-群間における、出生時の体重・身長・頭囲の SD スコア値と SGA 児の発症頻度を比較した。

#### 成 績

470 ペアの児と母親 (計 940 検体) について検討した。児の ACE 遺伝子多型は II が 38.5%、ID が 47.7%、DD が 13.8%であった。母親の ACE 遺伝子多型は II が 40.4%、ID が 48.3%、DD が 11.3%であった。これらの遺伝子型分布は Hardy Weinberg の法則に合致した。

児の D+群と D-群における検討: 体重 (SD スコア) は D+群で $-0.05 \pm 0.85$ 、D-群で $-0.14 \pm 0.87$ 、身長 (SD スコア) は D+群で $-0.39 \pm 0.83$ 、D-群で $-0.51 \pm 0.85$ 、頭囲 (SD スコア) は D+群で $0.14 \pm 0.73$ 、D-群で $0.22 \pm 0.72$  と、いずれも有意な差を認めなかった。また、SGA 児の頻度は D+群で 289 例中 15 例 (5%)、D-群で 181 例中 9 例 (5%) と有意差を認めなかった。

母親の D+群と D-群における検討: 体重 (SD スコア) は D+群で $-0.11 \pm 0.86$ 、D-群で $-0.05 \pm 0.85$ 、身長 (SD スコア) は D+群で $-0.47 \pm 0.84$ 、D-群で $-0.39 \pm 0.83$ 、頭囲 (SD スコア) は D+群で $0.12 \pm 0.76$ 、D-群で $0.24 \pm 0.67$  と、いずれも D+群で小さい傾向があったが有意差は認めなかった。また、SGA 児の頻度は D+群で 280 例中 19 例 (7%)、D-群で 190 例中 5 例 (3%) と D+群の方が多かった ( $p=0.045$ )。

## 考 案

今回の日本人を対象にした検討では、母親が ACE 遺伝子の欠失(D)多型を持つと SGA 児の発症頻度が多くなるという結果が得られた。一方で、児の ACE 遺伝子多型と胎児発育との間には、明らかな関連性を認めなかった。

ACE 遺伝子多型が胎児発育に与える影響を説明する仮説としては、以下の二つが存在する。ひとつは、胎児が ACE の挿入(I)多型を有するとインスリン分泌が亢進し胎児発育が促進するとする「胎児仮説」である。ふたつめは、母親が ACE の欠失(D)多型を有すると母体血の ACE 活性が増加し、その結果、子宮-胎盤循環における血管抵抗が高くなり胎児への血流が減少し、胎児発育が抑制されるとする「母親仮説」である。どちらの仮説も D アレルを有することと胎児発育不全との関係を説明することが可能である。しかし、これまでの研究では児と母親のどちらか一方のみの遺伝子型を検討したものが多く、どちらの ACE 遺伝子型がより胎児発育に影響するかについては明確な結論はでていなかった。

今回の研究の特徴は、母親と児の両方の ACE 遺伝子多型を同時に検討した点である。それにより、胎児発育に対してどちらの ACE 遺伝子型がより大きな影響を持つかを検討することができた。今回の検討結果は上記のふたつの仮説のうち、「母親仮説」を支持する結果となった。また、ACE 遺伝子の挿入・欠失多型は RAS の機能を規定する重要なマーカーであることから、今回の結果は、母親の RAS が胎児発育において重要な役割をはたしていることを示唆している。

## 結 論

日本人において、母親の ACE 遺伝子の欠失(D)多型は SGA 児の発症と関連するという結果が得られた。一方で、児の ACE 遺伝子多型と胎児発育の間には関連性を認めなかった。この結果からは、胎児発育において母親の RAS が重要な役割をはたしていることが示唆される。




#### 引用文献

1. Mello G, Parretti E, Gensini F, et al. Maternal-fetal flow, negative events, and preeclampsia. Role of ACE I/D polymorphism. *Hypertension* 2003; 41:932-937.
2. Cambien F, Léger J, Mallet C, Marchal CL, Collin D, Czernichow P. Angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism modulates the consequences of in utero growth retardation on plasma insulin in young adults. *Diabetes* 1998; 47:470-475.
3. Hindmarsh PC, Rodeck CH, Humphries SE. Polymorphisms in the angiotensin converting enzyme gene and growth in the first year of life. *Ann Hum Genet* 2006; 71:176-184.

#### 参考文献

1. Nakamura E, Makita Y, Okamoto T, Nagaya K, Hayashi T, Sugimoto M, Manabe H, Taketazu G, Kajino H, Fujieda K. 5.78 Mb terminal deletion of chromosome 15q in a girl, evaluation of NR2F2 as candidate gene for congenital heart defects. *Eur J Med Genet* 2011; 54:354-356.
2. Nagaya k, Makita Y, Taketazu G, Okamoto T, Nakamura E, Hayashi T, Fujieda K. Paternal allele of IGF2 gene haplotype CTG is associated with fetal and placental growth in Japanese. *Pediatr Res* 2009; 66:135-139.

## 学位論文の審査結果の要旨

報告番号	第 号		
学位の種類	博士 (医学)	氏 名	中村 英記
審査委員長 千石 一雄 			
審査委員 長谷部 直幸 			
審査委員 東 寛 			
学 位 論 文 題 目  <b>Maternal deletion allele of angiotensin-converting enzyme gene is                  Associated with fetal growth restriction</b> (母親のアンギオテンシン変換酵素遺伝子の欠失 (deletion : D) 多型は、 胎児発育不全の発症と関係がある)			

胎児発育は母体、胎児の遺伝要因や胎児期の母体環境に影響を受けることが知られている。しかし、胎児発育不全のメカニズムに関しては未だ不明な点が多く、その解明が待たれる。

本研究は、胎児発育不全の候補因子の一つであるレニンアンギオテンシン系 (RAS) の機能を規定するアンギオテンシン変換酵素(ACE)に着目し、ACE 遺伝子の intron16 に 287 bp の DNA 遺伝子が挿入されている (insertion :I) と、欠失している (deletion :D) 多型に関し、母親および児のどちらの ACE 遺伝子多型が胎児発育により密接に関連するのかを明らかにすることを目的としたものである。

本研究ではまず、470 組の母体血と新生児の臍帯血を用いた ACE 遺伝子多型の解析により母親および児の ACE 遺伝子多型頻度を明らかにした。

また、児の欠失多型を有する群と、有しない群の検討から、胎児の ACE 多型は胎児発育と関連しないことを示した。一方、母親が欠失多型を有する群では SGA の発症頻度が有意に高いことを明らかにした。

これまで ACE 遺伝子多型と胎児発育との関連に関しては、胎児の ACE の挿入多型がインスリン分泌を亢進し、胎児発育を促進するとする「胎児仮説」と、母親の ACE の欠失多型が母体血の ACE 活性を増加させ子宮胎盤循環の血管抵抗が亢進し、胎児発育不全を起こすとする「母親仮説」が唱えられていたが、児と母親いずれの ACE 多型が胎児発育に影響するかについて明確な結論は得られていなかった。

本研究は正常妊娠の母親と児の両方の ACE 多型を同時に解析し、母親の ACE 多型が胎児発育と密接な関連を有していることより、母親の RAS が胎児発育に重要な役割を果たしていることを初めて証明したものであり、学術的価値は極めて高いと判断される。

また、諮問審査においても適切かつ論理的な回答が得られ、提出者は十分な学問的知識を有することが示された。

以上の審査結果から、本審査委員会は本論文が学位論文としてふさわしい内容であると判断する。