

妊娠中毒症と PAI-1 遺伝子 promotor 領域 4G/5G 多型

The 4G/5G polymorphism of the plasminogen activator inhibitor-1 gene is associated with severe preeclampsia

筑波大学臨床医学系産婦人科¹⁾、筑波大学基礎医学系遺伝医学²⁾

山田直樹¹⁾、濱田洋実¹⁾、渡邊秀樹¹⁾、斉藤正博¹⁾、

小林公子²⁾、有波忠雄²⁾、濱口秀夫²⁾、久保武士¹⁾

目的

妊娠中毒症の原因は明らかではないが、絨毛間あるいはらせん動脈の血栓症および不十分な胎盤循環と関連があると考えられている。

Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) は、線溶系の主要な阻害因子である。血栓の構成成分であるフィブリンにプラスミノゲンと組織プラスミノゲンアクチベータ (t-PA) が結合すると、t-PA によってプラスミノゲンがプラスミンに変換される。活性化されたプラスミンは血栓の構成成分であるフィブリンを分解する。PAI-1 は t-PA と結合することにより、t-PA を不活性化させ、血栓溶解速度を調節している。これまで、重症妊娠中毒症妊婦では正常妊婦と比較して、血清中の PAI-1 が高値を示すことが報告されている^{1, 2}。

PAI-1 遺伝子は 7 番染色体長腕 7q21.3-22 に位置し、9 つの exon をもち、およそ 12.3kb の大きさである。近年、PAI-1 遺伝子の転写開始点から 675bp 上流の promoter 領域にあるグアニンの insertion/deletion 多型 (4G/5G 多型) が報告された³。In vitro で 4G allele は 5G allele と比較して高いプロモーター活性を示した。この多型は in vivo でも関連が認められ、PAI-1 遺伝子 4G/4G ホモ接合型の個体では、4G/5G ヘテロ接合型や 5G/5G ホモ接合型の個体よりも有意に PAI-1 活性が高かったと報告されている³。また、PAI-1 遺伝子 4G/5G 多型と血栓症、若年者の心筋梗塞との関連が報告されているが、妊娠中毒症との関連については未だ報告されていない。

今回、我々は PAI-1 遺伝子 4G/5G 多型と日本人集団における重症妊娠中毒症との関連について研究したので報告する。

対象

対象妊婦は当科にて妊娠管理を行った純粋型重症妊娠中毒症症例 115 例を対象とした。妊娠中毒症の診断は日本産婦人科学会の妊娠中毒症問題委員会分類に従い、純粋型中毒症で収縮期血圧が 160mmHg 以上、もしくは拡張期血圧が 110mmHg 以上を示したものを対象とした。

対照として、当科にて同じく妊娠管理した、少なくとも妊娠 20 週未満から分娩後一ヵ月までの間に、一度も高血圧・蛋白尿・浮腫を認めなかった正常妊婦 210 例を使用した。また、日本人一般集団における遺伝子頻度を検討するために、土浦協同病院の人間ドックを受診した成人男女 298 例を用いた。

本研究は筑波大学倫理委員会の承認を受けて行った。

方法

遺伝子 DNA は、参加者よりインフォームド・コンセントを得た後、全血約 10ml より抽出した。PAI-1 遺伝子 4G/5G 多型の分析は Margaglione ら³⁾の方法により解析した⁴。

結果 (表 1, 2)

PAI-1 遺伝子 4G/5G 多型の遺伝子型別の頻度については、4G/4G ホモ接合型の頻度は、妊婦コントロール群で 210 例中 101 例 (48.1%)、人間ドック受診者群で 298 例中 140 例 (47.0%)、妊娠中毒症群で 115 例中 69 例 (60.0%) であった。正常妊婦コントロール群 ($p=0.04$, odds 比=1.62)、人間ドック受診者群 ($p=0.04$, odds 比=1.62) のいずれと比較しても、妊娠中毒症群では有意に 4G/4G ホモ接合型を高頻度に認め、妊娠中毒症と PAI-1 遺伝子 4G/4G ホモ接合型との関連を認めた。

表 1 PAI-1 遺伝子 4G/5G 多型 遺伝子型頻度

	n	4G/4G	4G/5G	5G/5G	p*	OR(95%CI)*
妊娠中毒症	115	69(0.60)	37(0.32)	9(0.08)	-	-
正常妊婦コントロール	210	101(0.48)	84(0.40)	25(0.12)	0.04	1.62 (1.02-2.57)
人間ドック受診者	298	140(0.47)	122(0.41)	36(0.12)	0.02	1.67 (1.08-2.59)
コントロール計	508	241(0.47)	206(0.41)	61(0.12)	0.02	1.66 (1.10-2.51)

*4G/4G vs 4G/5G+5G/5G

表 2 PAI-1 遺伝子 4G/5G 多型 遺伝子型頻度

	n	4G	5G	p*	OR(95%CI)*
妊娠中毒症	115	0.76	0.24	-	-
正常妊婦コントロール	210	0.68	0.32	0.03	1.49 (1.03-2.15)
人間ドック受診者	298	0.67	0.33	0.02	1.53 (1.08-2.17)
コントロール計	508	0.68	0.32	0.01	1.51 (1.09-2.11)

*4G vs 5G

PAI-1 遺伝子 4G/5G 多型各対立遺伝子の遺伝子頻度について検討しても、4G 対立遺伝子の頻度は、妊婦コントロール群で 68.1%、人間ドック受診者群で 67.4%であったのに対し、妊娠中毒症群で 76.1%であった。正常妊婦コントロール群 ($p=0.03$, odds 比=1.49)、人間ドック受診者群 ($p=0.02$, odds 比=1.53) のいずれと比較しても、妊娠中毒症群では 4G 対立遺伝子が有意に増加していた。

考察

妊娠中毒症妊婦では正常妊婦と比較して、血清中の PAI-1 が高値を示すことが報告されていること^{1,2}、PAI-1 遺伝子 4G/4G ホモ接合型の個体では、4G/5G ヘテロ接合型や 5G/5G ホモ接合型の個体よりも有意に PAI-1 活性が高かったと報告されていることから³、PAI-1 遺伝子 4G/4G ホモ接合型の増加による PAI-1 活性の上昇が日本人集団における重症妊娠中毒症の発症に関与していることが示唆された。妊娠中毒症患者の胎盤では梗塞巣あるいは血栓がみられることが知られている。妊娠中毒症患者の胎盤では PAI-1 遺伝子の発現が増加しており、その発現の増加は、正常絨毛部分のみならず、梗塞巣でもみられることが報告されている⁵。

胎盤における PAI-1 遺伝子発現の増加による PAI-1 濃度の増加が血栓形成や胎盤における梗塞を

惹起し、それが妊娠中毒症の病態発生の一因となっている可能性が考えられた。

以上のことから、PAI-1 遺伝子 4G/5G 多型が日本人における重症妊娠中毒症の感受性遺伝子であることが示唆された。

文献

1. Estelles A, Gilabert J, Aznar J, Loskutoff DJ, Schleef RR. Changes in the plasma levels of type 1 and type 2 plasminogen activator inhibitors in normal pregnancy and in patients with severe preeclampsia. *Blood* 1989; 74:1332-8.
2. Reith A, Booth NA, Moore NR, Cruickshank DJ, Bennett B. Plasminogen activator inhibitors (PAI-1 and PAI-2) in normal pregnancies, pre-eclampsia and hydatidiform mole. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100:370-4.
3. Dawson SJ, Wiman B, Hamsten A, Green F, Humphries S, Henney AM. The two allele sequences of a common polymorphism in the promoter of the plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene respond differently to interleukin-1 in HepG2 cells. *J Biol Chem* 1993; 268:10739-45.
4. Margaglione M, Grandone E, Cappucci G, et al. An alternative method for PAI-1 promoter polymorphism (4G/5G) typing. *Thromb Haemost* 1997; 77:605-6.
5. Estelles A, Gilabert J, Grancha S, et al. Abnormal expression of type 1 plasminogen activator inhibitor and tissue factor in severe preeclampsia. *Thromb Haemost* 1998; 79:500-8.