

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	黒 田 葵
主 論 文 題 名				
Effects of the common polymorphism in the human aldehyde dehydrogenase 2 (<i>ALDH2</i>) gene on the lung (肺におけるヒトALDH2遺伝子多型の影響)				
(内 容 の 要 旨)				
アルデヒド脱水素酵素 (aldehyde dehydrogenase : ALDH) 2は、ミトコンドリアに存在し、アルデヒドの解毒を行う。遺伝子多型ALDH2*2は、日本人の4割以上に認められ、アルコールフラッシング症候群・冠動脈疾患・食道癌などのリスク因子である。気道は様々なアルデヒドに曝露されており、ALDH2の機能欠損があるとアルデヒドが蓄積しやすいと推測されるが、呼吸器系への影響はこれまでほとんど研究がなされていない。 健診を受けた肺に基礎疾患のない約1000人を解析し、ALDH2*2が肺機能において一秒率を低下させることが判明した。ただ、気管支喘息やCOPDなどの疾患においてALDH2*2の頻度は健常者と比べて差がなかった。また、肺癌などで切除した正常肺部分の検体を用いて行ったRT-PCRの解析では、Aldh2*2を有する群は、無い群に比べNrf2とPrdx1の発現が有意に低い結果であったが、酸化ストレスに対してALDH2機能欠損の代償性の機構が働いていることを証明するには至らなかった。 Aldh2 KO (Knockout) マウスはALDH2を発現しないのに対し、Aldh2*2 Tg (Transgenic) マウスは変異したタンパクを発現し、それが内生の正常なALDH2を妨害することで、この遺伝子多型を持つヒトの表現型を模倣している。マウスの気道上皮を組織学的に評価すると、Tg・KOマウスではWT (Wild Type) マウスに比べ、上皮が薄く、核の密度が小さく、基底細胞が少ないことがわかった。高齢マウスにおいて、過去に同様の変化が報告されている。 次に、気道上皮の構造的変化を電子顕微鏡レベルでも確認した。クリステがほぼ完全に消失した“異常な”ミトコンドリアがKOマウスでは有意に多く認めた。KOマウスではミトコンドリアの機能の異常が起こっている結果、活性酸素種の濃度が高くなっていると考えられたが、細胞のATP産生やミトコンドリア呼吸の差は認めなかった。 最後に、傷害モデルにおけるALDH2機能欠損の影響を検証した。慢性モデルでは、マウスに喫煙させたところ、WTマウスでは肺容積と平均肺胞径の増大から肺気腫が確認できたが、Tgマウスではこれらの変化がみられず、肺気腫の誘導においてむしろ抵抗性を認めた。急性モデルでは、インフルエンザウィルスを感染させ肺炎を起こしたところ、KOマウスではWTマウスに比べて、2型肺胞上皮細胞とクラブ細胞が有意に脱落していたが、炎症細胞の浸潤の程度や生存率には差がなかった。 ALDH2の呼吸器系への影響を包括的に検証した。遺伝子多型Aldh2*2は気道や肺において軽微な変化をもたらしており、マウスの気道上皮では高齢化と同様の現象が観察された。疾患単位で評価すると、ALDH2は呼吸器系では影響は少ないのではないかと考えられた。				