

## 論文審査の要旨及び担当者

報告番号	(甲) 乙 第	号	氏 名	黒 田 葵
論文審査担当者 主 査 内科学 別 役 智 子				
外科学 浅 村 尚 生			ゲノム医学 工 藤 純	
病理学 金 井 弥 栄				
学力確認担当者：			審査委員長：浅村 尚生	
試問日：平成29年 7月 5日				
( 論 文 審 査 の 要 旨 )				
論文題名：Effects of the common polymorphism in the human aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) gene on the lung (肺におけるヒトALDH2遺伝子多型の影響)				
<p>アルデヒド脱水素酵素 (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、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ため、本研究では呼吸器系への影響を検証した。</p> <p>審査では、まず研究デザインを着想した理由を質問された。ALDH2は19種あるALDHの中でも気道上皮に発現していることが先行研究からわかっており、日本人に多い遺伝子多型であることから、呼吸器系に影響があるか否かを検証することは有意義であると考えたと回答された。</p> <p>次に、2種類の遺伝子改変マウスを用いた理由について質問された。Aldh2*2トランスジェニック (Tg) マウスは、正常なALDH2タンパク質を持ちながら異常なALDH2タンパク質が発現しており、Aldh2 ノックアウト (KO) マウスは、ALDH2の活性をまったく持たない。Tgマウスは、アセトアルデヒド以外のアルデヒドへの酵素活性も低く、ALDH2活性はいくらか持ち合わせていることからヒトの遺伝子型をより模倣していると解釈されるが、TgマウスとKOマウスを比較した研究はないため、両者を用いたと回答された。</p> <p>そして、TgマウスのALDH2タンパク質の発現は臓器間で異なるのではないかと質問された。内因性のALDH2は肝臓に多く発現しているのに対して、Tgマウスの異常なALDH2は心臓や骨格筋に多く発現している。気道では、他臓器に比べると内因性および異常なALDH2が低発現であり、肝臓や心臓や骨格筋に比べて疾患への影響が少ないのではないかと推測されると回答された。</p> <p>ヒトの検体では、ALDH2/ALDH2*2群において抗酸化遺伝子の発現が低下している理由の解釈を質問された。ホモの検体を欠いた事に加え、ALDH2/ALDH2群とALDH2/ALDH2*2群において喫煙歴には差がなかったものの、最近の喫煙状況がNRF2の発現に影響があった可能性があるかと回答された。</p> <p>ヒトではALDH2*2が一秒率の低下を来す結果であり、マウスではAldh2*2Tgマウスで肺気腫にむしろ抵抗性あったという結果の解釈を質問された。閉塞性肺障害と肺気腫について検証しており、厳密には同じ病態を検証しているものではない。マウスの喫煙実験では、野生型マウスのコントロールでは再現性を持って肺気腫の発生を確認しており、Tgマウスが肺気腫に対して抵抗性を示していた結果は確かであり、何らかの代償機構が働いていると推測されると回答された。</p> <p>以上、遺伝子多型ALDH2*2は呼吸器系に軽微な変化をもたらしているが、疾患を惹起するに十分な影響を呼吸器系にはもたらさないと考えられることを包括的に初めて示した点で有意義な研究であると評価された。</p>				