

# 論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 ㊦ 第	号	氏名	竹島 憲一郎
論文審査担当者	主 査	整形外科	松 本 守 雄	
ゲノム医学	小 崎 健次郎		解剖学	松 尾 光 一
ゲノム医学	工 藤 純			
学力確認担当者	河上 裕		審査委員長	小崎 健次郎
			試問日	平成29年 8月 7日
<b>( 論 文 審 査 の 要 旨 )</b>				
論文題名 : A missense single nucleotide polymorphism in the ALDH2 gene, rs671, is associated with hip fracture (2型アルデヒド脱水素酵素 (ALDH2) 遺伝子の一塩基多型は、大腿骨近位部骨折の発症に関与する)				
<p>アルデヒドを酸化する機能をもつ酵素である、アルデヒド脱水素酵素2 (aldehyde dehydrogenase2: <i>ALDH2</i>) 遺伝子の一塩基多型である <i>rs671</i> は、<i>ALDH2</i> の活性を著明に低下させることが知られている。本研究では、<i>ALDH2</i> 遺伝子の一塩基多型と大腿骨近位部骨折の関連を検討したところ、骨折群では非骨折群に比してオッズ比で2.33と有意差をもって <i>rs671</i> の保有率が高かった。 <i>in vitro</i> で骨芽細胞及び破骨細胞へアセトアルデヒドを添加すると、共に分化が抑制されること、ビタミンEのアナログであるTroloxを添加することで骨芽細胞への分化は回復するが、破骨細胞の分化は回復しなかった。以上より、<i>ALDH2</i> 変異による酸化ストレスの蓄積に対して抗酸化剤が有用である可能性が示された。</p> <p>審査では、アルコール摂取との関係について質問された。今回の対象群では1日に3単位 (エタノール30g相当) 以上のアルコールを摂取している患者はいなかったため、アルコールの影響は、本研究データからは評価不能であると回答された。次に、<i>rs671</i> はゲノムワイド相関解析 (GWAS) により同定されているかと質問された。東洋人での大腿骨近位部骨折に関するGWASでは、エストロゲン受容体レセプターに関連するSNP等が同定されているが <i>rs671</i> は同定されていないと回答された。</p> <p>次に、<i>in vitro</i> の実験において疑問がなされた。アセトアルデヒド添加によるアルカリホスファターゼ (<i>ALP</i>) 発現量の上昇は骨芽細胞の石灰化の亢進を予測させるが、アリザリンレッド染色のデータでは骨芽細胞の石灰化が抑制されていた理由について質問された。遺伝子の発現量を評価したのはアセトアルデヒド添加の2日後であり、その時点では未熟骨芽細胞における <i>ALP</i> の発現量が上昇していたが、7日経過した時点では成熟骨芽細胞に至らず、アリザリンレッド染色性が高まらなかったと考えられると回答された。次にアセトアルデヒドの添加と骨粗鬆症の発症の関連について質問された。骨芽細胞への分化の抑制の程度が破骨細胞への分化の抑制を上回ることによって骨粗鬆症になると考えたと回答された。そして、ビタミンEは骨吸収に働くという過去の報告がある中で、何故ビタミンEのアナログであるTrolox を使用したのかと質問された。Troloxは水溶性の抗酸化剤として広く使われており、先行研究においても <i>in vitro</i> で抗酸化作用を発揮し、骨芽細胞の分化の回復に寄与していたので今回使用したと回答された。</p> <p>次に、今後のTroloxの臨床応用についてどのように考えているか質問された。前向き観察研究として、<i>ALDH2</i> 変異を有する患者に対してTrolox投与群と非投与群に分類し、大腿骨近位部骨折の発症の割合について観察する研究等を考えていると回答された。</p> <p>以上、本研究には検討すべき課題を残すものの、ゲノム関連研究により <i>ALDH2</i> 遺伝子の一塩基多型が大腿骨近位部骨折に寄与することを示唆し、さらに <i>in vitro</i> の実験により抗酸化剤を使用することで <i>ALDH2</i> 変異による骨粗鬆症の予防に寄与出来る可能性があることを示した有意義な研究であると評価された。</p>				