

主 論 文 要 旨

報告番号	甲 ㊦ 第	号	氏 名	竹島 憲一郎
主 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關与する)				
(内容の要旨)				
<p>家族歴は大腿骨近位部骨折の発症リスクであることが知られており、骨粗鬆症治療の投薬開始基準の1つとなっている。しかし、大腿骨近位部骨折発症リスクを説明する遺伝的因子の同定までには至っていない。本研究では、アセトアルデヒド (Acetaldehyde : ALD) の代謝酵素の1つである2型アルデヒド脱水素酵素 (acetaldehyde dehydrogenase 2 : ALDH2) 遺伝子に注目し、大腿骨近位部骨折発症との相関を調査した。</p> <p>慶應義塾大学病院および関連施設で、骨粗鬆症外来を受診あるいは大腿骨近位部骨折を受傷した患者で、文書での同意が得られた427名の女性を対象とした。骨密度が若年成人平均値の70%以下、あるいは大腿骨近位部骨折を有する患者を骨粗鬆症群、それ以外を正常群に分類した。関節リウマチ、糖尿病、悪性腫瘍、ステロイド薬の使用歴、正常群で骨粗鬆症薬内服歴がある131名を除外した296名について、採取した血液からdirect sequence法でALDH2遺伝子の一塩基多型であるrs671の有無を調べた。骨粗鬆症群は248名で、その内大腿骨近位部骨折群は92名だった。一方、正常群は48名だった。rs671の保有率は大腿骨近位部骨折群、骨粗鬆症群、正常群でそれぞれ57.6%、52.8%、35.4%であった。rs671の有無によるオッズ比は大腿骨近位部骨折群と正常群で2.48 (95%信頼区間1.20-5.10) であり、rs671を有することが大腿骨近位部骨折のリスクになりうることを示唆された。</p> <p>次に、ALDの骨芽細胞と破骨細胞に与える影響を検証した。分化誘導を行った骨芽細胞にALDを添加した後に、western blot法で4-hydroxynonenal (4-HNE) の発現量を測定したところ、4-HNEの発現は増加していた。続いて、ALD添加骨芽細胞にVit.Eの水溶性アナログであるTrolox Cを添加しreal-time PCRで各遺伝子の発現の変動を測定したところ、それぞれの遺伝子の挙動は一定でなかった。一方alizarin red染色を行うと、ALD添加骨芽細胞では染色性が減少したが、Trolox C添加群では染色性が回復することが確認された。続いて破骨細胞前駆細胞にRANKL、RANKL+ALD、RANKL+ALD+Trolox Cを添加したものをそれぞれ作成して、TRAP染色される多核巨細胞の数を計測した。さらに、real-time PCRで破骨細胞関連遺伝子の発現の変動を測定した。TRAP染色される多核巨細胞の発現はRANKL添加で有意に増加していた。その発現はALD添加で有意に減少したが、Trolox Cの添加では回復しなかった。破骨細胞関連遺伝子の発現はすべてALDにより抑制され、Trolox Cの添加で回復しなかった。</p> <p>以上より、ALDは骨芽細胞及び破骨細胞の分化を障害すること、そしてその影響はTrolox Cの添加により骨芽細胞では回避できるが破骨細胞では回避できない事が明らかとなった。</p> <p>ALDH2遺伝子の一塩基多型のうち、rs671はアルコール摂取で体が赤くなるflash syndromeと呼ばれる体質の原因となる事が知られている。アルコール摂取で体が赤くなる体質かどうかを聴取することで大腿骨近位部骨折のリスクの有無を把握できる可能性があると考えられた。また、本遺伝子多型を有する患者に対して抗酸化剤であるVit.Eの摂取が有用である可能性も示された。Rs671は大腿骨近位部骨折防止を目的とした骨粗鬆症治療開始の新たな指標になり得ると思われた。</p>				