

氏 名 陶山 洋二
学位の種類 博士 (医学)
学位記番号 甲第344号
学位授与年月日 平成23年3月4日
審査委員 主査 教授 竹下 治男
副査 教授 原田 守
副査 教授 山口 清次

論文審査の結果の要旨

酸化ストレスの亢進は多くの心血管疾患の発症進展にかかわる危険因子と考えられており、酸化ストレス制御にかかわる酵素をコードする遺伝子内の single nucleotide polymorphism (SNP)が心血管疾患の遺伝的危険因子になるという報告もいくつかなされている。しかし、ヒト集団においてこのような SNP が、実際に酸化ストレスレベルに影響を与えるか否かについての報告はまだない。

申請者らは、この点に着目し、酸化ストレス制御に関与する酵素の遺伝子内にあり、かつ酵素活性や酵素発現量に影響を与えることが知られている6個の SNP を選んで、これらが一般住民集団において酸化ストレスレベルに影響するかどうかを検討した。疾病予知予防研究拠点 [The Center for Community-based Health Research and Education (COHRE)] が行った地域住民健康調査で得られた集団(合計 1092 名)を用い、酸化ストレスマーカーとして尿中 8-isoprostane (IsoP)を測定した。IsoP レベルに対する6個の SNP の影響を検討したところ、いずれも有意とならなかった。そこで申請者らは複数の SNP の組み合わせによる効果について、近年開発された解析手法である Generalized Multiple Dimensionality Reduction を用いて分析したところ、*methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR)*遺伝子内の C677T 多型と *endothelial nitric oxide synthase (eNOS)*遺伝子プロモーター内の T-786C 多型の組み合わせが IsoP レベルに有意な影響を与えることが明らかとなった。

この結果は、これまで知られていなかった SNP 間の相互作用が酸化ストレスのレベルに影響を与えることを示す結果であり、今後の研究に重要な示唆を与えるものである。