

論文審査の要旨(甲)

申請者領域・分野 氏名	病態制御領域 分子生体防御学分野 氏名 清水 直
指導教授氏名	伊東 健
論文審査担当者	主 査 水上 浩哉 副 査 今泉 忠淳 副 査 澤村 大輔
<p>(論文題目) Association of single nucleotide polymorphisms in the NRF2 promoter with vascular stiffness with aging (NRF2 プロモーター領域における一塩基多型と加齢による動脈の硬化との関係性)</p>	
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>脈波伝播速度 (PWV) は血管硬化の指標であり、加齢とともに増加し心血管疾患 (CVD) の独立した危険因子として認識されている。しかしながら、健常人における年齢依存的な PWV の増加に関連する遺伝的因子はいまだ不明のままである。転写因子である Nuclear factor E2 (NF-E2)-related factor 2 (Nrf2) は酸化ストレス応答のマスターレギュレーターの一つとして知られている。その一塩基多型 (-617C>A、以下 SNP-617) は CVD と関連することが報告されている。SNP-617 マイナー A アレルはメジャー C アレルに比べて <i>NRF2</i> 遺伝子発現が低下することが知られている。そこで、本研究では健常人における SNP-617 と血管硬化の相関について検討を加えている。2014 年から 2017 年度岩木健康増進プロジェクト参加者で、過去に喫煙歴のない健常者 642 名を対象に上腕足首間脈波伝播速度 (baPWV)、足関節上腕血圧比 (ABI)、収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧、脈圧と SNP-617 の相関について評価した。その結果、baPWV、収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧、脈圧について、SNP-617 AA>CA>CC の順に高まる傾向が認められた。一方で、ABI については、SNP-617 による差を確認できなかった。血液検査の項目と SNP-617 の相関は、血中 Creatinine、血中 HDL のみに有意差を検出した。さらに SNP-617 が baPWV に及ぼす影響に加齢が関係しているかを評価した。目的変数を baPWV、説明変数を SNP-617 および年齢とする重回帰分析を実施した。その結果、全年齢を対象とした場合、SNP-617 AA>CA>CC の順に baPWV が高まる傾向が認められた。加齢に伴う baPWV の上昇率についても SNP-617 AA>CA>CC の順に高い傾向があることが確認された。60 歳以上に対象者を限定した場合、この傾向が減弱することが確認された。</p> <p>本研究により、SNP-617 AA 遺伝型だけでなく CA 遺伝型も健常者の動脈硬化、血圧に関連していることが明らかとなった。本研究の結果は、NRF2 の遺伝子多型が動脈硬化の寄与因子であることを明らかにしたのみならず、Nrf2 を標的とした将来的な動脈硬化の予防・治療法の開発の可能性をもたらしたことから学位授与に値する。</p>	
公表雑誌等名	PLOS ONE 2020; 15(8): e0236834