

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 川島 希

論 文 題 目

Aldehyde dehydrogenase-2 polymorphism contributes to the progression of bone marrow failure in children with idiopathic aplastic anaemia

(2型アルデヒド脱水素酵素多型は小児特発性再生不良性貧血における骨髄不全の進行に寄与する)

論文審査担当者

主 査

委員

名古屋大学教授

清井

仁 

委員

名古屋大学教授

阿部 健治



委員

名古屋大学教授

中村 栄男



指導教授

名古屋大学教授

小島 勢二



論文審査の結果の要旨

特発性再生不良性貧血と診断された小児79例において2型アルデヒド脱水素酵素 (ALDH2) 一塩基多型 (rs671, c. 1510G>A) を判定して骨髄不全の進行の根底にALDH2不全が関与するという仮説を検討した。再生不良性貧血の診断時年齢は、ALDH2活性型GG型の中央値9.5歳(1.6-15歳)および低活性型GA型の中央値9歳(1-14歳)と比較して不活性型AA型では中央値2歳(0.83-6歳)と統計学的に有意に低値であった。また再生不良性貧血に対する初期治療として免疫抑制療法を受けた56例について、免疫抑制療法開始後、10年治療奏功維持生存率はGG群(0.467)と比較してGA・AA群では統計学的に有意に低値であった(0.162, $P=0.0465$)。小児ではエタノール摂取によるアルデヒド産生はないと考えられるため、脂質代謝などにより生じた内在性アルデヒドが造血幹細胞を障害して造血幹細胞プールが低下したことで、低年齢での特発性再生不良性貧血の発症や、それに対する免疫抑制療法後の治療奏功維持生存率低下をきたしたと考えられた。またAla-1などのALDH2賦活剤が、造血幹細胞の機能障害を予防するという骨髄不全症の新規治療法となりうる可能性も示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. ファンconi貧血ヒト患者においてALDH2不全者では骨髄異形性症候群(MDS)への進展が有意に促進されると既報で示されているが、今回の小児再生不良性貧血患者コホートのALDH2不全者はMDSへの進展以前に骨髄不全が進行した例がほとんどであり、ALDH2不全がMDS進行に寄与するかどうかは検討できなかった。またALDH2ノックアウトマウスの造血幹細胞をALDH2野生型マウスに移植すると長期骨髄再構築能が低下することから、骨髄間葉系幹細胞などではなく造血幹細胞自体の機能低下が骨髄不全の機序として考えられる。
2. アルデヒドは外因性アルコールの代謝により生じるだけでなく、脂質代謝などの内在性代謝産物としても生じる。このアルデヒドはDNA-蛋白質架橋やDNA鎖切断によりDNA損傷を引き起こす。マウスによる先行研究では特に造血幹細胞でアルデヒドの遺伝毒性が高いことが示唆されている。Ala-1は分子シャペロンとしてALDH2野生型の活性化や不活性型の機能をほぼ野生型程度に回復させる機能を有し、アルデヒドの解毒に役立つのではないかと期待されている。
3. ALDH2低活性型多型はアルコール性疾患リスクのほか、上部消化管、上気道、肺、大腸の発がんリスクと関連することが報告されている。アセトアルデヒドの蓄積が変異原性に寄与することが示唆されている。また心血管障害との関連性も動物実験およびヒト疫学研究により示唆されている。

本研究は、骨髄不全症の病態を理解する上で、重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士(医学)の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

別紙2

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	川島 希
試験担当者	主査 三井 仁	指導教授 小島 勇二	門松 健	中野 裕
<p>(試験の結果の要旨)</p> <p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ALDH2 不全者における骨髄不全進行の機序について 2. アルデヒドの遺伝毒性とALDH2 賦活化剤の機序について 3. ALDH2 多型と疾患の関連について <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、小児科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				