

論文審査の結果の要旨

| | | | |
|--|--------------------|-------|---------------|
| 博士の専攻分野の名称 | 博士（医学） | 氏名 | Andi Ariyandy |
| 学位授与の条件 | 学位規則第 4 条第 ①・2 項該当 | | |
| 論文題目 XRCC3 polymorphism is associated with hypertension-induced left ventricular hypertrophy (XRCC3 多型は、高血圧誘発左心室肥大に関連する) | | | |
| 論文審査担当者 | | | |
| 主査 | 教授 | 川上 秀史 | 印 |
| 審査委員 | 教授 | 木原 康樹 | |
| 審査委員 | 講師 | 高橋 信也 | |
| 〔論文審査の結果の要旨〕 | | | |
| <p>DNA 二本鎖切断の修復に関わる蛋白である XRCC3 の欠損および XRCC3 の 241 番目のスレオニン（Thr）がメチオニン（Met）に変化した遺伝子多型 Thr241Met は、DNA 複製後細胞分裂を経ずに次の細胞周期への移行（endoreduplication）を起こすことが報告されている。これにより多倍体細胞が増えることから、本論文では、この機序が高血圧に起因する心肥大発症に関与するか否か、また関与するならばその機序を検討した。血液透析患者 77 名中、XRCC3 の遺伝子多型 241Thr/Thr 型は 59 名、241Met/Thr 型は 18 名で、241Met/Met 型は認められなかった。241Th/Thr 型と 241Met/Thr 型間に年齢、BMI、透析間での体重増加量、透析歴（年数）、透析前後の収縮期および拡張期血圧について差は認められなかった。心エコー検査上、左室中隔壁厚に差はなかったが、左室後壁は 241Met/Thr 型が有意に厚かった。左室拡張末期径、左室駆出率、左房径に差は認められなかった。左室中隔壁厚、左室後壁厚とも 12 mm を超える場合を左室肥大と定義すると、241Met/Thr 型は、左室肥大を有する群に 42.3%、左室肥大を有さない群に 13.7%存在し、その頻度に有意差が認められた（$\chi^2=7.85$, $p=0.0051$）。続いて XRCC3 遺伝子多型 Thr241Met が心肥大発症に関連する機序について培養細胞を用いて検討した。ヒト XRCC3 241Thr または 241Met cDNA を Chinese hamster ovary (CHO)-K1 細胞に導入すると、241Met を発現する細胞は 241Thr を発現する細胞に比べ表面積が有意に増大した。さらにヒト XRCC3 241Thr または 241Met cDNA を NIH3T3 細胞に安定的に遺伝子導入し、DNA 二本鎖切断の蓄積の有無を 53BP1 抗体を用いた蛍光免疫染色によって解析したところ、241Met では 241Thr に比較し DNA 損傷がより蓄積していることが明らかとなった。</p> <p>また、放射線照射により誘導される老化細胞数を SA-β-gal を用いて検討すると、241Met を発現する細胞では老化細胞が有意に増加した。リアルタイム PCR を用いて測定した炎症性サイトカインの発現量は、241Met で 241Thr に比べて MCP-1</p> | | | |

の発現が有意に高かったが、IL6, IL8 の発現には差がなかった。フローサイトメーターを用いて細胞周期を解析すると、241Met を発現する細胞は 241Thr を発現する細胞に比べ G2/M 期に存在する割合が増加しており、倍数体細胞の割合も多かった。さらに MCP-1 の発現と G2/M 期の細胞の割合に正の相関を認めた。

以上の結果を総括すると、XRCC3 241Met は DNA 損傷応答の不全によって細胞周期の進行に変化を起し、細胞の肥大や老化形質、炎症性サイトカインの発現増加を誘導することにより、心肥大のリスクを増加させることが示唆された。

以上より、審査委員会委員全員は、本論文が Andi Ariyandy に博士(医学)の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。

最終試験の結果の要旨

| | | | |
|---|----------------|-------|---------------|
| 博士の専攻分野の名称 | 博士（医学） | 氏名 | Andi Ariyandy |
| 学位授与の条件 | 学位規則第4条第①・②項該当 | | |
| 論文題目 XRCC3 polymorphism is associated with hypertension-induced left ventricular hypertrophy (XRCC3多型は、高血圧誘発左心室肥大に関連する) | | | |
| 最終試験担当者 | | | |
| 主査 | 教授 | 川上 秀史 | 印 |
| 審査委員 | 教授 | 木原 康樹 | |
| 審査委員 | 講師 | 高橋 信也 | |
| 〔最終試験の結果の要旨〕 | | | |
| 判 定 合 格 | | | |
| <p>上記3名の審査委員会委員全員が出席のうえ、平成30年2月1日の第73回広島大学研究科発表会（医学）及び平成30年2月6日本委員会において最終試験を行い、主として次の試問を行った。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 高血圧患者肥大心筋における endoreduplication を示す病理組織像の既報 2 DNA 損傷修復における XRCC3 蛋白の役割 3 241番目のスレオニンとメチオニンの違いによる XRCC3 蛋白の機能変化の機序 4 XRCC3 241Met を導入した NIH3T3 細胞の MCP-1 mRNA の基礎発現増加の機序 5 高血圧あるいは心肥大を有する高血圧患者における genome-wide association study (GWAS) と XRCC3 の遺伝子多型 <p>これらに対して適切な解答をなし、本委員会が本人の学位申請論文の内容及び関係事項に関する本人の学識について試験した結果、全員一致していずれも学位を授与するに必要な学識を有するものと認めた。</p> | | | |