



Title	8-Hydroxydeoxyguanosine in Human Leukocyte DNA and Daily Health Practice Factors : Effects of Individual Alcohol Sensitivity
Author(s)	中島, 円
Citation	大阪大学, 1999, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/41661
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 ＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed >大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名	なか じま まどか 中 島 円
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 4 4 8 1 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 11 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科社会系専攻
学 位 論 文 名	8-Hydroxydeoxyguanosine in Human Leukocyte DNA and Daily Health Practice Factors : Effects of Individual Alcohol Sensitivity (末梢血白血球の酸化的 DNA 損傷と生活習慣との関連性について－ 飲酒行動における ALDH2 酵素多型性の影響－)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 森本 兼麿 (副査) 教 授 野村 大成 教 授 堀 正二

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

一次予防によって効果的にがんの発生を抑えるには、より早い段階で個々人の発がん危険度を評価し、原因となり得る因子を明らかにすることが重要である。本研究では、がん組織での増加が認められかつ変異を誘発することが知られる酸化的 DNA 損傷 8-ヒドロキシデオキシグアノシン (8OHdG) を指標として、日常生活習慣因子と酸化的 DNA 損傷との関連性について健常人集団を対象にした検討を行った。

【方法および成績】

某製造業社男性従業員 92 名 (20-59 歳) を対象に採取した末梢血から白血球を分離して測定に供した。白血球分画には酸化損傷生成の原因となる活性酸素産生能に差があるため、多形核白血球分画 (PMN) と単核球分画 (MN) を分取し、各々について無酸素下処理による 8OHdG の測定を行った。対象者には日常生活習慣について質問紙を用いた調査を行い、PMN、MN 各分画の 8OHdG 量との関連性について解析した。

測定値は $0.6 \sim 7.8 / 10^6 \text{dG}$ の範囲をとり、ヒト由来試料の 8OHdG として従来報告された中でも低いレベルの値で検出された。PMN 分画と MN 分画では、外的刺激に対して活性酸素を産生しやすい好中球を多く含む PMN 分画の 8OHdG の平均値が MN 分画に比べて高い値を示した。生活習慣因子の中では、飲酒について PMN 分画で影響が認められた。毎日アルコールを摂取する群は週 5 回以下の摂取群に比べて高い 8OHdG 値を示したが、この傾向はアセトアルデヒド脱水素酵素 (ALDH2) の多型によって層別した場合に、ALDH2 活性が低い対象者で顕著に現れた。またこの酵素活性が低い対象者では PMN 分画の 8OHdG 量と摂取アルコール量との間にも有意な相関が認められた。MN 分画については、いずれの群間にも差はなく、さらに、喫煙・運動などその他の生活習慣因子では、PMN、MN いずれにおいても関連性が認められなかった。

【総括】

健常人集団を対象に白血球 DNA 中の 8OHdG と生活習慣因子との関連について検討を行ったところ、毎日の習慣的な飲酒が酸化的 DNA 損傷を増加させ、かつ ALDH2 の活性によるアルコール感受性の違いが損傷生成に影響を及ぼしている可能性が示唆された。代謝酵素活性によって決定される外的因子に対する個々人の感受性は、喫煙など飲

酒以外の多くの因子についても影響を及ぼす可能性は大きく、今後の発がん危険度評価において検討されるべき重要な点である。さらに健常人の白血球で検出される8OHdG 値のレベルは培養細胞や *in vitro* 実験で得られる値に比べるときわめて低いため、集団を対象にした場合の指標として、より検出が容易な系の開発あるいは血液以外の試料を用いた検討が求められる。

論文審査の結果の要旨

一次予防による発がん抑制には健常人を対象とした発がん危険度評価が必須であり、その指標として末梢血白血球中の酸化的 DNA 損傷を定量的に把握することが有用である。本研究ではまず、酸化的 DNA 損傷 (8OHdG) の測定に無酸素下での DNA 処理法を用いることで、測定誤差を軽減し、健常人集団の試料について従来より精度のよい検出が可能となることを明らかにした。次に、この無酸素下 DNA 処理法を用いた8OHdG 測定法によって、日常生活習慣、なかでも頻回多量の飲酒が酸化的 DNA 損傷量に影響を及ぼすことを示した。すなわち、日本人 (モンゴロイド) の約半数はアルコール代謝物であるアセトアルデヒドの分解に働くアセトアルデヒド脱水素酵素 (ALDH2) の変異型をもつため、ALDH2活性が低くアルコール耐性が弱いことが知られているが、この ALDH2活性の低い対象者の白血球分画中8OHdG は摂取アルコール量に応じて有意に増加 ($r=0.351$, $P=0.026$) していることが明らかとなった。これらの知見は、重要な生活習慣因子である飲酒行動が発がん性の指標である酸化的 DNA 損傷量に影響を及ぼすことをはじめて明らかにしたものであり、予防医学分野において重要な成果であると考えられる。よって学位授与に値すると認める。