

Title	Effects of the XRCC1 Gene-Environment Interactions on DNA Damage in Healthy Japanese Workers
Author(s)	翁, 祖銓
Citation	大阪大学, 2009, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/49807
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"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名	オウ 翁	ソ 祖	セン 銜
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)		
学位記番号	第 2 2 7 2 5 号		
学位授与年月日	平成 21 年 3 月 24 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科予防環境医学専攻		
学位論文名	Effects of the XRCC1 Gene-Environment Interactions on DNA Damage in Healthy Japanese Workers (健康な日本人労働者における DNA 損傷に及ぼす XRCC1 遺伝子と環境の相互作用)		
論文審査委員	(主査) 教授 森本 兼襄 (副査) 教授 藤堂 剛 教授 磯 博康		

論文内容の要旨

〔目的〕

不健康なライフスタイルは、DNA損傷を誘発する。DNAの塩基損傷 (Abasic site) と一本鎖切断 (SSB: Single strand break) は、ほとんどがBER (Base Excision Repair) とSSBR (Single Strand Break Repair) により修復される。この修復過程においてXRCC1蛋白質は中心的な役割を担っており、「XRCC1遺伝子型ノックアウトマウスの胎児が死亡した」、「XRCC1タンパク質が失活したCHO細胞のアルキル化試薬、ROS、及び放射線に対する感受性が高くなった」報告がある。しかし、ヒトにおいてXRCC1遺伝子多型と発癌リスクの関連性に関する同じ報告が乏しい。本研究では、分子疫学方法を用いて、XRCC1遺伝子多型及びライフスタイルとDNA損傷の関連性を検討することを目的とした。

〔方法なら及び成績〕

定期健康診断施行時に、書面での同意の得られた222人日本人労働者を対象に調査を行った。ライフスタイル調査は自記式質問紙法により行い、末梢白血球のDNA損傷測定のため採血 (10mL) を行った。末梢白血球のベースラインDNA損傷は、Comet assayによりTail moment (DNA damage parameter) を測定した。XRCC1遺伝子のジェノタイプング (*Arg194Trp*, *Arg280His*, と *Arg399Gln*) はPCR-RFLP (Polymerase Chain Reaction-based Restriction Fragment Length Polymorphisms) を用いて分析した。

解析の結果、ライフスタイルが悪い者は、ライフスタイルが良い者と比べて、Tail momentが有意に高かった。XRCC1 280遺伝子多型に変異型を持つ者は、野生型を持つ者と比べて、Tail momentが有意に高かった。他のファクター (年齢、喫煙、飲酒、XRCC1 194と399遺伝子多型) に関しては、Tail momentに有意な差を認めなかった。XRCC1遺伝子とライフスタイルの関連性を分析したところ、XRCC1 280変異型を持つ飲酒者は、野生型を持つ飲酒者とくらべて、Tail momentが有意に高かった。XRCC1 280変異型を持つ高齢者は、野生型を持つ高齢者と比べて、Tail momentが有意に高かった。次に、三ヶ所のXRCC1ジェノタイプうち、二つずつの変異の組合せがDNA損傷に与える影響を検討した。280変異型と194変異型を持つ者は、対応する野生型を持つ者と比べて、Tail momentが有意に高かった。280変異型と399変異型を持つ者は、対応する野生型を持つ者と比べて、Tail momentも有意に高かった。しかし、194変異型と399変異型を持つ者に対応する野生型を持つ者とは、DNA損傷に有意な差を認めなかった。最後に、三ヶ所のジェノタイプの組合せを分析した、280変異型・194変異型・399野生型、あるいは280変異型・399変異型・194野生型の組合せは、Tail momentが有意に高かった。

〔総合〕

以上の結果から、ライフスタイルが悪い者、あるいはXRCC1 280変異型を持つ者は、体内のベースラインDNA損傷が高いことが示された。このことより、XRCC1 280多型はXRCC1蛋白質の修復能力に対する影響において主な役割を果たしている可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

不健康なライフスタイルは、DNA損傷を誘発する。DNAの修復過程においてXRCC1蛋白質は、重要な役割を担っている。XRCC1遺伝子多型が、DNA損傷に与える影響に関する報告はあるが、今まで日本人において、XRCC1遺伝子多型とDNA損傷の関連性に関する報告はまだ無い。本研究では、分子疫学的手法を用いて、XRCC1遺伝子多型及びライフスタイルとDNA損傷の関連性を検討することを目的とした。

222人の日本人労働者を対象に調査を行い、ライフスタイルは自記式質問紙法により、末梢白血球のベースラインDNA損傷はComet assayによりTM (Tail moment: DNA Damage Parameter) を測定し、XRCC1遺伝子のジェノタイプングはPCR-RFLPを用いて分析した。その結果、Poor HPI (Health Practice Index) 群は、Moderate HPI群・Good HPI群と比べて、TMが有意に高かった。また、XRCC1 280変異型は野生型と比べて、TMが有意に高かった。次に、三ヶ所のXRCC1遺伝子型において、二つずつの組合せがDNA損傷に与える影響を分析した。280と194の変異型は、対応する野生型と比べて、TMが有意に高かった。280と399の変異型は、対応する野生型と比べて、TMも有意に高かった。しかし、194と399の変異型は、対応する野生型と比べて、TMに有意な差を認めなかった。さらに、三ヶ所の遺伝子型の組合せを分析した。280変異型・194変異型・399野生型、或いは280変異型・399変異型・194野生型の組合せは、TMが有意に高かった。これらのことより、ライフスタイルが悪い者、或いはXRCC1 280変異型を持つ者は、DNA損傷が高いことが示された。また、XRCC1 280多型はXRCC1蛋白質の修復能力に対する影響において主な役割を果たしている可能性が示唆された。

以上の結果は、ライフスタイルとXRCC1 280多型はDNA損傷に与える影響における役割を理解する上で重要な知見を提供するものであり、学位の授与に値すると考えられる。