

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1022 号	氏 名	堀内 俊道
論文審査担当者	主 査 浅村 英樹 副 査 小泉 知展 ・ 今村 浩		

(論文審査の結果の要旨)

高地肺水腫 (high altitude pulmonary edema : HAPE) は、低地に住む健常者が急速に 2,500m以上の高度に移動した際の順応不全により発症する。低酸素環境で恒常性を維持する病態生理においては、低酸素誘導因子 (HIF) が、低酸素環境下でさまざまな遺伝子を制御し適応を図ることが知られている。*EPAS1* は HIF のサブユニットである HIF2A をコードし、その単塩基多型 (SNPs) は高地居住民族であるチベット族やシェルパ族において低酸素への耐性と関連することが報告されている。また、*EGLN1* は HIF の活性を制御する PHD2 をコードし、その SNPs はインド・イラン語族の高地適応と関連することが報告されている。しかし、高地居住民族の高地適応は何世代にもわたり低酸素環境に暴露され自然選択の結果獲得された形質であり、低地居住者が急速に高地に移動する事によって発症する HAPE で、高地民族における HIF に関する遺伝生物学的な事象があてはまるかは解明されていない。HIF 経路による HAPE 発症の機序を明らかにするため、*EPAS1* で 3 個、*EGLN1* で 3 個の SNPs の解析を行った。HAPE 既往者群 (HAPE-s) 59 例と健常登山者群 (HAPE-r) 67 例を対象とし、6 つの SNPs を用いて TaqMan® SNP Genotyping Assay で遺伝子の発現頻度を解析した。さらに、遺伝子 - 遺伝子の相互関係が HAPE の発症に関与するか否かを多元解析 (MDR) 法にて検討した。

この結果、堀内は以下の結論を得た。

1. アレルの発現頻度、および遺伝子型の分布は HAPE-s 群と HAPE-r 群の 2 群間で有意差はなく、*EPAS1* と *EGLN1* の各遺伝子単独では HAPE の発症には関与しないことが示唆された。
2. 2 つの遺伝子の相互作用が HAPE 発症に関与する可能性を MDR 法にて解析したところ、*EPAS1* の rs13419896 と *EGLN1* の rs2153364 の組み合わせを持つ場合、両群間に有意差を認めた。

これらの結果から、*EPAS1*、*EGLN1* 遺伝子それぞれ単独では有意差を認めなかったが、*EPAS1*、*EGLN1* の相互作用が、日本人の HAPE 発症に関与している可能性が示唆された。

よって、主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。