

[課程-2]

審査の結果の要旨

氏名 伊吹 愛

本研究は、肥満者における真皮コラーゲン密度低下のハイリスク者を同定するために、①抗酸化酵素ヘムオキシゲナーゼ 1 (HMOX1)は肥満の皮膚の酸化ストレスに反応して発現するか否かの検討、②HMOX1プロモーター領域のGT繰り返し数 (HMOX1 遺伝子多型)と真皮コラーゲン密度との関連の検討を行い、下記の結果を得ている。

1. 肥満マウスと UV 照射マウスをそれぞれ慢性的および急性的酸化ストレスモデルとして、皮膚における HMOX1 およびスーパーオキシドディスムターゼ (SOD)1 の発現を mRNA および蛋白質レベルで解析した。
Hmox1 mRNA 発現量は、対照群と比較して肥満群においてのみ有意な増加が認められた。一方で、*Sod1* の発現量は、対照群と比較して肥満群、UV 照射群ともに有意に高かった。さらに、HMOX1 および SOD1 の蛋白質発現は、上記 mRNA 発現解析の結果と一致していた。これらの結果は、SOD1 は急性的・慢性的酸化ストレスのいずれにも反応し、HMOX1 は肥満に伴う慢性的酸化ストレスのみに反応する抗酸化酵素であることが示された。
2. GT 繰り返し数と HMOX1 mRNA 発現量との相関を解析したところ、両者には負の相関が認められた。また、HMOX1 遺伝子多型の Long アリルを定義するために、GT 繰り返し数 25-30 回の各アリルの有無と HMOX1 mRNA 発現量との関連を検討した。その結果、GT 繰り返し数のカットオフ値を 27 回にした場合、Short アリルと Long アリル間での HMOX1 mRNA 発現量の差が最も大きくなることが示された。
3. 遺伝子型と HMOX1 mRNA 発現量を比較した結果、S/S は S/L、L/L と比較して有意に高値であった。この結果から、Long アリルを 1 つでも持つことが HMOX1 mRNA 発現量の減少に関与することが示された。
4. 非肥満群、肥満群における Long アリル保有の頻度を比較したところ、両群の保有割合に有意差は認められなかった。この結果から、肥満と HMOX1 多型との間には関連が認められないことが示された。

5. 超音波画像タイプと Long アリルの有無を肥満群・非肥満群で層別解析したところ、肥満群で Long アリルを保有する者の割合は、正常群と比較しコラーゲン低密度群において有意に高かったが、非肥満群では Long アリル保有者の割合に差は認められなかった。この結果から、単に Long アリルを保有することがコラーゲン密度低下のリスクとなるのではなく、活性酸素種生成要因である肥満と Long アリルを併せ持つことが、コラーゲン密度低下のリスクになることが示された。

以上、本論文は①HMOX1 は肥満による皮膚の酸化ストレスに反応して発現する抗酸化酵素であること、②肥満者における *HMOX1* 多型の Long アリルの保有は、真皮コラーゲン密度低下と関連があることを明らかにした。本研究は *HMOX1* 多型が肥満者におけるコラーゲン密度低下のハイリスク者の同定を可能とし、今後、個々の患者の抗酸化能に応じたスキンケアの開発に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。