

## [課程—2]

### 審査の結果の要旨

氏名: ナヤール スルタナ

Nayar Sultana

本学位論文は、2つの酸化ストレスマーカー8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG)と15-F2t-isoprostane (15-F2t-IsoP)を用いて、ヒ素曝露された男性および女性の酸化ストレスを比較することにより、バングラデシュのヒ素曝露集団中のヒ素誘発酸化ストレスにおける性別の役割を評価した。また、ヒ素代謝関連の遺伝子、DNA損傷に関わるDNA修復関連遺伝子の遺伝多型も評価し、下記の結果を得ている。

#### 1. 尿中ヒ素およびその代謝物

対象集団において、水中ヒ素濃度と尿中ヒ素濃度の間に正相関( $r=0.55; p<0.001$ )が認められた。女性は男性より低い%MMA(monomethylarsonic acid / total arsenic) ( $p=0.04$ )および高い%DMA(dimethylarsinic acid / total arsenic) ( $p=0.006$ )と高い第2メチル化インデックスDMA/MMA( $p=0.03$ )を示した。このことは、第2メチル化段階における女性の高いヒ素メチル化能を示唆した。尿中ヒ素代謝物比が尿中総ヒ素、性別、体格指標(BMI)、年齢に依存するかを多変量回帰分析で解析した。年齢、年齢<sup>2</sup>、BMI、BMI-性別相互作用、いずれの変数もヒ素代謝物比%iAs(inorganic arsenic)、%MMA、%DMAとも有意な関連がなかった。尿中総ヒ素は%MMAとのみ負の関連があり、%iAsまた%DMAとは関連を示さなかった。性別は有意に%DMA(女性>男性)と関連したが、%iAsと%MMAのモデルでは有意な関連はみられなかった。

#### 2. 酸化ストレスマーカー

酸化ストレスのバイオマーカーである8-OHdGおよび15-F2t-IsoPは、対象集団では尿中ヒ素濃度と正に相関した( $r=0.60; p<0.001$  および  $r=0.46; p<0.001$ )。多変量重回帰分析では、尿中総ヒ素は8-OHdGに有意な効果を示したが、性別は8-OHdGに効果を示さなかった。性別と尿中総ヒ素は15-F2t-IsoPに効果があった。多変量重回帰分析において、尿中総ヒ素は男女とも酸化ストレスのバイオマーカーに対して有意な効果があった。しかしながら、%iAsは男性においてのみ15-F2t-IsoPに影響した。他の代謝物比(%iAsと%MMA)は女性において酸化ストレス・マーカーに効果がなかった。

### 3. 遺伝子分析

5つの単一塩基多型 SNP(AS3MT-rs3740393、AS3MT-rs11191453、AS3MT-rs3740390、AS3MT-rs11191439、DNMT1a-rs10854076)が、尿中ヒ素代謝産物の間の統計的に有意な関連性を示した(Tukey-Kramer post-hoc test)。

性別に階層化された分析では、AS3MT-rs3740393、AS3MT-rs3740390、AS3MT-rs11191453の各 SNP が女性において%MMA にと関連を示した。さらに女性において、AS3MT-rs3740390は第2メチル化インデックス(DMA/MMA)と、DNMT1a-rs10854076は第1メチル化インデックス(MMA/iAs)と有意な関連があった。AS3MT-rs11191439を例外として、他の SNP は男性において代謝物比と関連がなかった。

性別に階層化された分析において、男性においてのみ AS3MT-rs11191439 異型接合体がより高い%MMA および第2メチル化インデックス(DMA/MMA)に関係していることが示唆された。対象集団において、AS3MT-rs10748835、AS3MT-rs1046778、DNMT1a-rs2228611、DNMT1a-rs7253062、DNMT3b-rs2424913、MTHFR-rs1801133、GSTO1-rs4925、GSTO2-rs2297235、GSTO2-rs156697と代謝パターンには関連が認められなかった。

性別による DNA 修復遺伝子多型および 8-OHdG の相互作用もまた評価した。DNA 修復遺伝子多型(OGG1、XRCC1-rs25487、XRCC1-rs1799782、ERCC5、APE1、LIG4)は、男性か女性のいずれにおいても 8-OHdG と関連を示さなかった。更に、酸化了的 8-OHdG 濃度と、ヒ素メチル化あるいは解毒関連遺伝子型間の相関もみられなかった。DNMT3b-rs2424913 SNP のみが男性において 8-OHdG と関連していた。

男性における 15-F2t-IsoP については、AS3MT-rs3740393、AS3MT-rs3740390、AS3MT-rs11191453 SNP は関連を示した。AS3MT-rs3740393 および AS3MT-rs3740390 SNP の異型遺伝子型を持つ男性は、同型遺伝子型より高い 15-F2t-IsoP を示したが、AS3MT-rs11191453 SNP の異型遺伝子型を持った男性は、同型遺伝子型より低い 15-F2t-IsoP を示した。女性において 15-F2t-IsoP 濃度とヒ素メチル化あるいは解毒関連遺伝子型には相関がみられなかった。

以上、本研究は、女性がより高いヒ素メチル化能を持ち、同様にヒ素誘発酸化ストレス 15-F2t-IsoP が高いことを示した。これはヒ素誘発毒性の感受性の違いを説明し得る。本研究は、バングラデシュ集団においてヒ素メチル化に影響するかもしれない AS3MT の 4 つの SNP と DNMT の 1 つの SNP を同定した。異型接合体の AS3MT(rs11191439)は、特に男性において、ヒ素曝露対象集団においてメチル化インデックスが高かった。AS3MT のイントロン SNP は特に男性において酸化ストレスのマーカーと関連があった。このような尿中ヒ素代謝物を変えるヒ素代謝遺伝子多型の性別特異的な関連はいまだかつて報告がない。