

# 論文審査の要旨及び担当者

報告番号	(甲) 乙 第	号	氏 名	原 田 成
論文審査担当者	主 査	衛生学公衆衛生学	武 林 亨	
衛生学公衆衛生学	大 前 和 幸		内科学 伊 藤 裕	
	内科学 金 井 隆 典			
学力確認担当者：			審査委員長：大前 和幸	
			試問日：平成27年12月28日	

( 論 文 審 査 の 要 旨 )

論文題名：Metabolomic profiling reveals novel biomarkers of alcohol intake and alcohol-induced liver injury in community-dwelling men  
 (メタボローム・プロファイリングを用いた、地域在住男性におけるアルコール摂取およびアルコール起因性肝障害バイオマーカーの解明)

本研究ではメタボローム解析を用いて生活習慣病発症のバイオマーカーを探索する鶴岡メタボロームコホート研究(2012年開始)の初年度4-8月の参加者の男性1,232名を対象に、キャピラリー電気泳動-質量分析計(CE/MS)によるメタボローム解析を行い、飲酒習慣とアルコール性肝障害のバイオマーカーの検討を行った。その結果、19の飲酒関連バイオマーカー候補と3つのアルコール性肝障害のバイオマーカー候補(スレオニン、グルタミン、グアニジノサクシネート)が示された。

審査では、まず参加者の同意様式が問われた。広く生活習慣に関連する健康状態やゲノムまで含めた包括的同意だと回答された。次に、男性1,232名の対象者の選定理由が問われた。初年度4-8月の全参加者を対象としたこと、女性は飲酒者・量が少なく飲酒との関連の解析が困難であった旨回答された。さらに、メタボローム解析で115物質を選定した理由と、より多くの物質を測定できる可能性を問われた。CE/MSは極性/水溶性物質について最も感度・分離能が高いこと、ノンターゲットで全290物質が検出されたが、標準物質があり広く血漿で同定できる物質として115物質を選定した旨回答された。また、今後どのようにしてバイオマーカーの臨床応用を目指すかについて質問があった。本研究は時間断面研究で、肝臓の評価もAST,γ-GTPによっているため、今後の追跡調査で腹部エコー等の臨床評価を行うこと、新規バイオマーカーの変化とAST上昇や疾患発症との時間的関連を明らかにし、早期発見や重症化予測への有用性の検討を行う旨回答された。この質問に関連し、アルコール依存患者の肝硬変発症の予測や、非アルコール性肝障害との判別など、臨床への有用性を意識した研究を進めてほしい旨コメントされた。

続いて、コホート研究全体への質問として、重要な疾患予測バイオマーカーの発見可能性について問われ、1万名で10年追跡が進めば、脳卒中・心筋梗塞等の重要な循環器疾患や糖尿病の発症は予測できるが、稀な疾患は症例対照研究と組み合わせて行う必要がある旨、回答された。また測定値の信頼性について問われ、変動係数が20%以内となるよう精度管理を行った上で濃度の絶対値を示していると回答された。次に、本解析で飲酒と関連した27物質のうち8物質が別解析で有意とならなかった理由を問われた。少ないn数と機械の感度低下のため有意性の検出力が低く、この8物質が必ずしも飲酒と関連しないとは言えない旨回答された。さらに、飲酒と血漿メタボロームの関連が急性的な影響か慢性的な影響かについて問われた。前日に飲酒した者を除いても関連を認めたため、ある程度慢性的な影響を反映していると考えられると回答された。

以上、本研究は追跡調査を含め今後さらに検討すべき課題を残すものの、アルコール性肝障害の新規バイオマーカー候補をメタボロミクス疫学により示した有意義な研究であると評価された。