

主 論 文 要 旨

報 告 番 号	① 乙 第	号	氏 名	原 田 成
主 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)				
(内 容 の 要 旨) メタボローム・プロファイリングは、血漿中バイオマーカーの発見に際して非常に有望な手法である。この手法を大規模疫学研究に適用し、2012年より、山形県鶴岡市において、市民約1万名が参加する鶴岡メタボロームコホート研究を立ち上げた。事前の基礎検討に基づき、キャピラリー電気泳動-質量分析法を用いてヒト血漿から115種の極性代謝物質を安定して同定し、全115物質に対して完全定量を行う手法を採用した。 本論文では、アルコール摂取およびアルコール性肝障害のバイオマーカー候補を同定する目的で、鶴岡メタボロームコホート研究の一部の参加者男性について時間断面研究を行った。896名の男性に対して血漿のメタボローム・プロファイリングを行うほか、日常的なアルコール摂取を標準化された自己記入式質問票により収集した。習慣飲酒が血中メタボロームに与える影響を検討し、飲酒関連バイオマーカー候補を明らかにするために、アルコール摂取と血漿中メタボローム濃度の関連を、重回帰分析を用いて検討した。さらに、アルコール起因性肝障害バイオマーカー候補を明らかにするために、高飲酒者群 (>46g/日) において飲酒関連メタボローム濃度と血清中肝逸脱酵素の関連を検討した。さらに、この解析結果が別の集団で再現されるかを確認するために、本コホート内の別の男性193名 (replication population) についても、同様の解析を実施した。 19の代謝物質が、アルコール摂取量と有意に関連するバイオマーカーとして見出され、replication populationでも再現された。13物質はアミノ酸代謝経路、3物質は中心炭素代謝経路、2物質は脂質代謝経路、1物質は補酵素類に含まれる物質であり、飲酒習慣が広範な代謝変化に関連していることが示唆された。さらに、19の飲酒関連バイオマーカーのうち、3物質 (スレオニン、グルタミン、グアニジノサクシネート) は、高飲酒者群において血清肝逸脱酵素上昇と有意に関連する一方で、非飲酒群では関連しないことから、アルコール起因性肝障害バイオマーカーの有力な候補と考えられた。さらに、グルタミン酸/グルタミン比は、グルタミン単独よりも、血清肝逸脱酵素上昇と非常に強い関連を示すことが明らかになった。 示された結果は、時間断面研究の結果であるため、逆因果等の可能性を充分には排除できない。より精緻な因果関係の検討を行うために、引き続き追跡調査を進めている。				