

論文審査の結果の要旨

報告番号	博(医歯薬)甲第 208 号	氏名	大石 裕樹
学位審査委員	主査 塚元 和弘 副査 中嶋 幹郎 副査 吉浦 孝一郎		
論文審査の結果の要旨			
<p>1 研究目的の評価</p> <p>本研究では、原発性胆汁性肝硬変の病態の進行に関与している重症化感受性遺伝子を同定し、これをバイオマーカーに用いて、もっとも重症である病態に進行しやすい患者を同定できる遺伝子診断への応用を検証したものであり、目的は十分に妥当である。</p>			
<p>2 研究手法に関する評価</p> <p>原発性胆汁性肝硬変の患者を非進行群と進行群、あるいはもっとも重症である黄疸群と非黄疸群の2群に分けた。肝細胞から胆管内への胆汁酸排泄に関与している3つのABCトランスポーター(MDR3/BSEP/MRP2)とそれらの発現を調整している2つの転写因子(FXR/RXR)を候補遺伝子として計48個の一塩基多型(SNP)を解析した。そして、2群に分けた両群間でSNP多型およびそれらを組み合わせたhaplotype多型の出現頻度を有意差検定して重症化感受性遺伝子の同定を試みており、研究手法も妥当である。</p>			
<p>3 解析・考察の評価</p> <p>上記手法で解析した結果、5つの候補遺伝子のうち4つの遺伝子が重症化感受性遺伝子であった。相関を認めたすべての多型に対して多変量解析を行った結果、お互いに独立して黄疸群になりやすい多型を2つ同定できた。それらをバイオマーカーとして遺伝子診断した結果、両多型をもつ患者は約32倍黄疸群になりやすく、両者を持たないと約25倍なりにくいことがわかった。この結果は病気の診断時に遺伝子診断することで患者の予後まで予測できるものであり、今後の発展が大いに期待される。</p>			
<p>以上のように本論文は、ヒトのゲノム情報を用いた遺伝子診断研究に、それに続くテーラーメイド医療の実現に貢献するところが大きく、審査委員は全員一致で博士(薬学)の学位に値するものと判断した。</p>			