

論文審査の結果の要旨

報告番号	博(医歯薬)甲第 887 号	氏名	馬渡 力
学位審査委員	主 査	西田 孝洋	
	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 本研究では、肺結核患者を対象に抗結核薬の肝障害感受性遺伝子を複数同定し、遺伝子診断に応用したものであり、目的は十分に妥当である。</p>			
<p>2 研究手法に関する評価 肺結核患者を抗結核薬による肝障害出現群と非出現群の 2 群に分けた。グルタチオン合成に関する遺伝子をはじめ、抗酸化酵素発現に関する遺伝子や活性酸素種の生成や抑制に関する遺伝子の計 12 個を候補遺伝子とし、同遺伝子内の計 51 個の一塩基多型を解析した。そして、両群間で 3 つの遺伝モデルにおける多型の出現頻度を有意差検定して肝障害感受性遺伝子を同定した。さらに、多変量解析後に有意差のあった多型をバイオマーカーに用いて遺伝子診断を行っており、研究手法も妥当である。</p>			
<p>3 解析・考察の評価 単変量解析で 12 個の候補遺伝子のうち 6 つの遺伝子が抗結核薬誘発性肝障害感受性遺伝子であった。多変量解析の結果、5 つの遺伝子がお互いに独立して肝障害に寄与していた。独立していた遺伝子多型をバイオマーカーに用いて遺伝子診断を行った結果、感度は低かったが、特異度と陰性的中率が高く、同多型を持っていない患者は安心して抗結核薬を投与し続けることが可能であることが示唆された。今後は機能解析を追加して、同経路を分子標的とした新規ゲノム創薬（肝庇護薬）の開発に繋がることが予想され、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て肝障害発症の分子病態の解明と遺伝子診断への応用、それに続く個別化治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>			