

氏名（本籍） 半田 有紀子 （和歌山県）

学位の種類 博士（医学）

学位授与番号 甲 第 700 号

学位授与日付 令和4年3月10日

学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当

学位論文題目 A novel gene associated with small bowel bleeding in patients taking low-dose aspirin

審査委員 教授 岡本 安雄 教授 野田 知之 教授 高尾 俊弘

論文の内容の要旨・論文審査の結果の報告

申請者らはこれまでに低用量アスピリン（LDA）によって引き起こされる消化管粘膜損傷および出血と関連する臨床背景や遺伝子多型の検討を行ってきた。本研究の目的は、これまでの結果を確認し、LDAによる小腸出血の遺伝的危険因子を特定することである。対象者はLDAを服用している患者で、小腸出血はカプセル内視鏡で診断した。合計466名の患者が登録され、そのうち56名は小腸からの出血が疑われる患者（出血群）であった。研究対象集団の特徴として、出血群における喫煙、脳血管疾患、慢性腎不全、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）および抗凝固剤を服用している患者の割合は対照群に比べて有意に高かった。候補となる4つの一塩基多型（SNP）のうち、CYP4F11 20043G>A（D446N）rs106046とGSTP1*Bc.313A>G（I105V）rs1695は出血群で有意に高かった。多変量解析の結果、喫煙、脳血管疾患、慢性腎不全、NSAIDsの服用、抗凝固剤との併用、GSTP1 313G alleleが小腸出血と有意に関連していた。2群間の比較を傾向スコアによるマッチングによってそれぞれ43症例で行った結果においても、GSTP1 313G alleleが出血群では対照群より有意に関連していた。GSTP1はグルタチオンS-転移酵素スーパーファミリーの一つで、既報からGSTP1のSNPは炎症、酸化ストレス、内皮細胞機能障害に対する感受性に関与することが示唆されており、GSTP1 313G alleleは細胞傷害に伴う小腸出血に関連している可能性が考えられた。以上の結果から、喫煙、慢性腎不全、脳血管障害、NSAIDsや抗凝固剤の使用、GSTP1 313G alleleは小腸出血のリスク増加と関連していることが示され、GSTP1 313G alleleはLDAを服用している患者の小腸出血の新たな予測マーカーになることが考えられた。以上の事から、今回の申請論文は医学的な価値を有し、学位論文に値するものと判断した。

学位審査会（最終試験）の結果の要旨

学位審査会・最終試験では、申請者から、所属する研究室の既報も含めた本研究の着想に至った経緯、LDAによる小腸粘膜傷害の発生機序、研究方法、結果とその科学的解釈、ならびに研究限界について、丁寧に準備されたスライドを用いて約15分間で説明がなされた。また、発表の仕方についても非専門領域の聴講者にもわかりやすい口調で、落ち着いた発表であり、申請者が本研究とその学問的背景について十分に理解していることがうかがわれた。審査委員からは①出血群・対照群の選定について、②LDAによる小腸粘膜傷害と上部消化管や大腸の粘膜傷害の違い（病理学的特徴、危険因子や併用薬剤など）について、③NSAIDsなどの内服の中止以外の小腸出血に対する予防・治療について、④プロトンポンプ阻害薬と小腸出血との関連について、⑤P2Y12阻害薬と小腸出血との関連について、⑥GSTP1 313G alleleの人種差について、⑦GSTP1 313G alleleと上部消化管・大腸の粘膜傷害や他の疾患との関係について、⑧GSTP1 313G alleleのヘテロ型やホモ型の酵素活性について、⑨NF- κ B経路やJNK経路におけるGSTP1の役割についてなどの質問がなされ、概ね適切な回答が得られた。また、今後の展望としては、LDAを服用している患者の小腸出血の新規予測マーカーとしてのGSTP1 313G alleleの臨床応用について説明があった。今回の学位論文は、LDAによる小腸出血の遺伝的危険因子を初めて明らかにしたものであり、極めて独創性に富み、今後さらなる解析により新知見が得られると期待された。以上から、申請者によっておこなわれた今回の研究成果は、学位論文に相応しい優れた内容であり、また申請者自身の研究領域における知識量と今後の研究遂行能力についても十分と判断され、最終試験の結果として合格とした。