

学位授与番号：乙 3 1 0 0 号

氏 名：荒井 吉則

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 26 年 11 月 26 日

学位論文名：

潰瘍性大腸炎の粘膜炎症評価におけるプロスタグランジン E 尿中主要代謝物の有用性

主論文名：

Prostaglandin E-major urinary metabolite as a reliable surrogate marker for mucosal inflammation in ulcerative colitis.

（潰瘍性大腸炎の粘膜炎症評価におけるプロスタグランジン E 尿中主要代謝物の有用性）

学位審査委員長：教授 池上雅博

学位審査委員：教授 本間定 教授 大草敏史

論文要旨

論文提出者名	荒井 吉則	指導教授名	田尻 久雄
主論文題名			
Prostaglandin E-major urinary metabolite as a reliable surrogate marker for mucosal inflammation in ulcerative colitis			
Arai Y, Arihiro S, Matsuura T, Kato T, Matsuoka M, Saruta M, Mitsunaga M, Matsuura M, Fujiwara M, Okayasu I, Ito S, Tajiri H.			
(潰瘍性大腸炎の粘膜炎症評価におけるプロスタグランジン E 尿中主要代謝物の有用性)			
雑誌名: <i>Inflammatory Bowel Diseases</i> . 2014; 20(7): 1208-16.			
<p>潰瘍性大腸炎 (UC) の活動性を示すバイオマーカーの一つとして血清 CRP が使用されているが、必ずしも UC の活動性を十分には反映していないため優れた感度と特異度を備え UC の活動性を鋭敏に評価可能なバイオマーカーの開発が望まれている。我々は大腸粘膜の炎症とプロスタグランジン E₂ の産生に関連があることに着目し、尿中プロスタグランジン E 主要代謝物 (PGE-MUM) 濃度が UC の活動性評価のバイオマーカーとして有用であるか検討した。2011 年 3 月から 2012 年 2 月に東京慈恵会医科大学附属病院に通院した UC 患者 99 例を対象とした。UC の臨床的活動性指標 SCCAI (n=99)、内視鏡的活動性指標 Mayo (n=79)、組織学的活動性指標 Matts (n=64) を用い、CRP を比較対象とし PGE-MUM の有用性について検討した。PGE-MUM、CRP ともに有意に UC の活動性を反映した (p<0.01、p<0.01)。SCCAI、Mayo、Matts の全てにおいて PGE-MUM の方が CRP よりも高い AUC を示した (0.93>0.73、0.90>0.77、0.89>0.75)。多重ロジスティック分析で PGE-MUM、CRP はともに内視鏡的寛解の予測に有用であることが示された (p=0.02、0.04)。さらに、組織学的寛解の予測には PGE-MUM のみが有用であることが示された (p<0.01)。PGE-MUM は CRP より鋭敏に UC の活動性を反映し、特に組織学的寛解の評価にも優れており UC の粘膜治癒の評価に有用であることが示された。簡便かつ非侵襲的に測定可能であることから PGE-MUM は UC の活動性評価において有用なバイオマーカーと考えた。</p>			

論文審査の結果の要旨

荒井吉則氏の主論文は、2014年に、Inflammatory Bowel disease 2014 ; 20 : 1208-1216 に掲載された、Prostaglandin E-Major Urinary Metabolite as a Reliable Surrogate Marker for Mucosal Inflammation in Ulcerative Colitis (和文表題:潰瘍性大腸炎の粘膜炎症評価におけるプロスタグランジンE尿中主要代謝物の有用性)であり、指導教授は、田尻久雄教授であります。

本論文の要旨は、「プロスタグランジンEの尿中主要代謝物PGE-MUMは潰瘍性大腸炎の内視鏡的活動性のみならず組織学的活動性をも評価することができ、CRPなどの従来のバイオマーカーに比べ鋭敏に潰瘍性大腸炎の粘膜炎症を評価可能であることが判明した」という点である。

荒井氏の学位論文審査は、平成26年11月13日、審査委員長 池上教授、審査委員 本間教授、大草教授の担当のもと、公開口頭試験の形式で行われた。論文内容プレゼンテーションの後、口頭試験が行われ、審査委員から以下のような質問がなされた。

- ・PGE-MUMは尿中の成分であるが、採尿後測定するまで、凍結保存しておくことが可能か。
 - ・測定にラジオアイソトープを使用するので、処理が繁雑・高価と考えられるが、ELISA法など測定できないのか。
 - ・従来のバイオマーカーであるCRPと比較してどのような点が優れているか。
 - ・PGE-MUMはCRPと比較してfalse negativeが少ないがその理由は。
 - ・潰瘍性大腸炎の罹患範囲とPGE-MUMの陽性率との関係は。
 - ・「粘膜治癒」判定は何をもってするのか。
 - ・臨床的活動性指標(SCCAI)、内視鏡的活動性指標(Mayo)、組織学的活動性指標(Matts)と、潰瘍性大腸炎の活動性の指標としていくつかのものがあるが、それぞれの利点を欠点について、臨床医としてどのような印象を持っているか。臨床医として、どの指標を用いるのが、患者の症状、状態、長期予後と関連すると思われるか。
 - ・PEG-MUMの測定は、寛解期から病勢がぶり返した時に有用か、重症化したときの判定に有用なのか。
 - ・PEG-MUMは、腎障害の影響を受けるか。
 - ・PEG-MUMは、年齢、性別、喫煙、飲酒などの影響を受けるのか。
 - ・PEG-MUMは、今後日常診療で実用化される可能性があるか。
 - ・潰瘍性大腸炎の患者を、PEG-MUMで長期経過観察することは、colitic cancerの発生予防あるいは発生予測に有効となる可能性があるか。
- など、多数の質問がなされた。これらに対して、荒井氏は適切に解答した。

本研究の内容は、プロスタグランジン E の尿中代謝物 PGE-MUM が、①潰瘍性大腸炎の活動性を鋭敏に反映すること、②簡便であること、③低侵襲であることから、潰瘍性大腸炎の活動性を示す優れたバイオマーカーであることを、世界に提唱したものであり、今後日常診療への普及も期待されると考えられる。

その後、本間教授、大草教授と慎重に討議致した結果、博士論文として十分に価値あるものと判定した。