

学位論文要旨および審査要旨

## 〔博士（医学）〕

氏名 山口（宮岡） 智花

〔学位〕	種 類	博士（医学）	論 文 項 目	2型気道炎症を合併した肺気腫モデルマウスにおけるIL-33、2型サイトカインとIFN $\gamma$ との関連性の検討			
	授与番号	博甲医第525号	論文審査委員	主査	神崎恒一		
	授与年月日	令和6年6月19日	副査	横井秀格	藤原正親	三戸部治郎	安戸裕貴
	授与の要件	学位規程第5条					

## 学位論文の要旨

【背景・目的】IL-33は細胞傷害によって細胞内から放出されるサイトカインであり、細胞核内に存在するfull-length IL-33と、細胞外に放出され好中球の活性化や2型サイトカインの放出を促す活性型のprocessed IL-33に分類される。気腫肺を特徴とする慢性閉塞性肺疾患（COPD）ではIL-33が好中球性気道炎症を誘発することが知られている。また気管支喘息ではIL-33が2型気道炎症を誘発させることで病態形成に関与している。中でも、ヘルパー T 2（Th 2）細胞や2型自然リンパ球（ILC 2）はIL-33刺激により活性化し、2型サイトカインの産生を増強する。COPDに気管支喘息を合併している症例は喘息とCOPDのオーバーラップ（ACO）と呼ばれるが、IL-33との関連は明らかにされていない。ブタ膵臓由来エラストラーゼ（PPE）を投与したマウスは肺気腫モデルとして用いられている。また*Alternaria alternata*を投与したマウスはILC 2を介した2型気道炎症が誘発され喘息様気道炎症を呈する。PPE誘発肺気腫モデルマウスと*A. alternata*による2型気道炎症モデルマウスを組み合わせることで、肺気腫と2型気道炎症を合併している病態におけるIL-33に誘発される炎症と2型気道炎症の差異を明らかにする。

【方法】C57BL/6 J野生型マウスを用いたPPE誘発肺気腫モデルで肺組織溶解液中IL-33濃度を高感度ELISAで測定した。次にマウスにPPEと*A. alternata*を投与することでPPE群、*A. alternata*群、PPE+*A. alternata*群（合併モデル群）をそれぞれ作製し、気管支肺胞洗浄液（BALF）と肺組織溶解液中IL-33、IL-4、IL-5、IL-13濃度を測定した。更に、2型気道炎症の差異を生じる原因を検討するためIFN  $\gamma$ 、IL-27濃度を測定した。

【結果】PPE誘発肺気腫マウスでは無処置群と比較して肺組織溶解液中IL-33濃度が増加した。合併モデル群ではPPE群と同程度の気腫肺が形成され、肺組織内にマクロファージと好酸球の浸潤を認めた。合併モデル群の肺組織溶解液中full-length IL-33、processed IL-33濃度は*A. alternata*群やPPE群と比較して有意に高く、肺内IL-33の発現と放出が増強していた。一方でBALF中IL-13、IL-4濃度は*A. alternata*群と比べて低かった。ILC 2を下方制御するIFN  $\gamma$ 濃度は、合併モデル群の肺組織溶解液中で*A. alternata*群と比べて高値だったが、肺組織溶解液中IL-27では有意差は認められなかった。

【結論】合併モデル群では*A. alternata*群と比較して肺組織中IL-33が増強していた。IL-33による2型気道炎症も誘発されたが、*A. alternata*群よりも2型気道炎症が抑制されていた。合併モデル群ではILC 2を下方制御するIFN  $\gamma$ 濃度が高く、2型気道炎症の調節に関与している可能性が示唆された。今回の研究結果から、2型気道炎症を有する肺気腫の病態の一部が解明でき、この研究成果はACOの病態解明に寄与する可能性がある。

## 論文審査結果の要旨

【背景・目的】IL-33は細胞傷害によって細胞内から放出されるサイトカインであり、細胞核内に存在するfull-length IL-33と、細胞外に放出され好中球の活性化や2型サイトカインの放出を促す活性型processed IL-33がある。慢性閉塞性肺疾患（COPD）ではIL-33が好中球性気道炎症を誘発し、また気管支喘息でもIL-33が2型気道炎症を誘発することで病態形成に関与することが知られている。中でも、IL-33刺激はヘルパー T 2（Th 2）細胞や2型自然リンパ球（ILC 2）を活性化し、2型サイトカインの産生を増強する。COPDに気管支喘息を合併している症例は喘息とCOPDのオーバーラップ（Asthma-COPD overlap；ACO）と呼ばれるが、IL-33との関連は明らかにされていない。ブタ膵臓由来エラストラーゼ（PPE）を投与したマウスは肺気腫を呈し、肺気腫モデルとして用いられている。また真菌の一種である*Alternaria alternata*を投与したマウスはILC 2を介した2型気道炎症が誘発され喘息様気道炎症を呈する。そこで本研究ではPPE誘発肺気腫モデルマウスと*A. alternata*による2型気道炎症喘息モデルマウスを組み合わせることで、肺気腫と2型気道炎症喘息を合併している病態におけるIL-33に誘発される炎症と2型気道炎症の差異を明らかにすることを目的として研究を行った。

【方法】C57BL/6 J野生型マウスを用いたPPE誘発肺気腫モデルで、肺組織溶解液中IL-33濃度を高感度ELISAで測定した。次にマウスにPPEと*A. alternata*を投与することでPPE群、*A. alternata*群、

PPE+*A. alternata*群（合併モデル群）を作製し、気管支肺胞洗浄液（BALF）と肺組織溶解液中IL-33、IL-4、IL-5、IL-13濃度を測定した。さらに、2型気道炎症の差異を検討するためIFN  $\gamma$ 、IL-27濃度を測定した。

【結果】PPE誘発肺気腫マウスでは無処置群と比較して肺組織溶解液中IL-33濃度が増加した。合併モデル群ではPPE群と同程度の気腫肺が形成され、肺組織内にマクロファージと好酸球の浸潤を認めた。その際、合併モデル群の肺組織溶解液中full-length IL-33、processed IL-33濃度は*A. alternata*群やPPE群と比較して有意に高く、肺内IL-33の発現と放出が増強していることがわかった。一方で合併モデル群ではBALF中IL-13、IL-4濃度は*A. alternata*群と比べて低値であった。ILC 2を下方制御していることが知られているIFN  $\gamma$ 濃度は、合併モデル群の肺組織溶解液中で*A. alternata*群と比べて高値だったが、IL-27では有意差は認められなかった。

【結論】PPEと*A. alternata*の合併モデル群では*A. alternata*群と比較して肺組織中IL-33が増強していた。IL-33はまた2型気道炎症も増強したが、合併モデル群は*A. alternata*群に比べて抑制されていた。その原因として、合併モデル群ではIFN  $\gamma$ 濃度が高いためILC 2が下方制御されている、すなわちIFN  $\gamma$ が2型気道炎症の調節に関与している可能性が示唆された。【評価】本研究論文は、IL-33ならびに2型気道炎症を調節するIFN  $\gamma$ によるACOの病態形成における役割を一部解明することができた点で、学位論文としてふさわしいものと認める。

〔博士（医学）〕

氏名 瀧 浦 俊 彦

〈学位〉	種 類	博士（医学）	論 文 項 目	マウス膵に発現する glucocorticoid induced transcript 1 (GLCCII) のインスリン分泌に果たす役割			
	授与番号	博甲医第526号	論文審査委員	主査	安田和基		
	授与年月日	令和6年7月24日	副査	阪本良弘	後藤田貴也	小林陽一	寺尾安生
	授与の要件	学位規程第5条					

学位論文の要旨

【背景と目的】 Glucocorticoid induced transcript 1 (GLCCII) は、糖質ステロイドで発現が増強する分子であり、ヒト気管支喘息患者でのステロイド抵抗性への関与、2型糖尿病マウスの眼窩外涙腺での mRNA 発現の増強、マウスの胸腺や精巣での apoptosis への関与が報告されている。ステロイドは糖尿病の発症と関連し、GLCCII が膵臓でも機能を持つことが予想されるが、現時点で報告はない。本研究は、GLCCII のインスリン分泌への関与を仮説として、膵臓での GLCCII の機能解析を行った。

【方法】 ① C57BL/6J マウス（雄 4-9 週）膵臓での GLCCII の局在を解析（免疫組織化学染色、免疫蛍光染色 (IF)）② C57BL/6J マウス（雄 4-9 週。膵島のみ雄 14 週）膵臓・膵島・マウス膵β細胞株 MIN6 細胞での GLCCII タンパク (Immunoblot (IB)) および RNA の発現 (RT-PCR) を解析 ③ MIN6 細胞での GLCCII と LC8 の結合性を解析（共免疫沈降法）④ miRNA の *Glcc1* 発現抑制下で、MIN6 細胞の糖刺激下のインスリン分泌量 (ELISA), cleaved Caspase-3 の発現量 (IB), 細胞内 proinsulin 含量 (IB) を解析 ⑤ shRNA の *Glcc1* 発現抑制下で、MIN6 細胞の糖刺激下の細胞内インスリンの局在 (IF) とインスリン分泌量 (ELISA), 細胞内 proinsulin 含量 (IB), 細胞内インスリン量 (ELISA) を解析

【結果】 GLCCII は膵島、MIN6 細胞で発現し、MIN6 細胞では LC8 と結合していた。miRNA による発現抑制では糖負荷でのインスリン分泌量が低下した一方、cleaved Caspase-3 の発現量に有意な変化はなかった。shRNA の発現抑制でも糖負荷でのインスリン分泌量が低下し、HPA レクチンで囲まれた、ゴルジ体と思われる領域でのインスリンの顕著な集簇を認めた。細胞内 proinsulin 含量は有意に低下していた一方、細胞内インスリン含量は増加傾向を示した。

【考察と結論】 GLCCII は膵β細胞で発現し、インスリン分泌に関与することが示された。LC8 を通じた細胞内インスリンの小胞輸送に関与する可能性が示唆されたが、その詳細や病態との関係については今後の研究での検証を要する。

論文審査結果の要旨

【背景と目的】 Glucocorticoid induced transcript 1 (GLCCII) は、糖質ステロイドで発現が増強する分子であり、ヒト気管支喘息患者でのステロイド抵抗性への関与、2型糖尿病マウスの眼窩外涙腺での mRNA 発現の増強、マウスの胸腺や精巣での apoptosis への関与が報告されている。ステロイドは糖尿病の発症と関連し、GLCCII が膵臓でも機能を持つことが予想されるが、現時点で報告はない。本研究は、GLCCII のインスリン分泌への関与を仮説として、膵臓での GLCCII の機能解析を行った。

【方法】 ① C57BL/6J マウス（雄 4-9 週）膵臓での GLCCII の局在を解析（免疫組織化学染色、免疫蛍光染色 (IF)）② C57BL/6J マウス（雄 4-9 週。膵島のみ雄 14 週）膵臓・膵島、マウス膵β細胞株 MIN6 細胞での GLCCII タンパク (Immunoblot (IB)) および RNA の発現 (RT-PCR) を解析 ③ MIN6 細胞での GLCCII と LC8 の結合性を解析（共免疫沈降法）④ miRNA の *Glcc1* 発現抑制下で、MIN6 細胞の糖刺激下のインスリン分泌量 (ELISA), cleaved Caspase-3 の発現量 (IB), 細胞内 proinsulin 含量 (IB) を解析 ⑤ shRNA の *Glcc1* 発現抑制下で、MIN6 細胞の糖刺激下の細胞内インスリンの局在 (IF) とインスリン分泌量 (ELISA), 細胞内 proinsulin 含量 (IB), 細胞内インスリン量 (ELISA) を

解析

【結果】 GLCCII は膵島、MIN6 細胞で発現し、MIN6 細胞では LC8 と結合していた。miRNA による発現抑制では糖負荷でのインスリン分泌量が低下した一方、cleaved Caspase-3 の発現量に有意な変化はなかった。shRNA による発現抑制でも糖負荷でのインスリン分泌量が低下し、HPA レクチンで囲まれた、ゴルジ体と思われる領域でのインスリンの顕著な集簇を認めた。細胞内 proinsulin 含量は有意に低下していた一方、細胞内インスリン含量は増加傾向を示した。

【考察と結論】 GLCCII は膵β細胞で発現し、インスリン分泌に関与することが示された。LC8 を通じた細胞内インスリンの小胞輸送に関与する可能性が示唆されたが、その詳細や病態との関係については今後の研究での検証を要する。

【評価】 本研究は、GLCCII という分子が膵β細胞株 MIN6 細胞において、インスリン小胞輸送に関与する可能性を、初めて示したものである。インスリン小胞輸送の制御は複雑で、インスリン抵抗性の代償機構への関与や、糖尿病におけるさまざまな異常が想定されているが、不明の点が多い。今回の成果は、こうした病態の解明を推進すると考えられ、学位論文としてふさわしいと判断した。

〔博士（医学）〕

氏名 小栗典明

〈学位〉	種類	博士（医学）	論文項目	小腸微生物叢を標的とした <i>Akkermansia muciniphila</i> 経口投与による肝硬変に対する新規治療法としての可能性			
	授与番号	博甲医第527号	論文審査委員	主査	安田和基		
	授与年月日	令和6年9月14日	副査	阪本良弘	柴原純二	廣中秀一	花輪智子
	授与の要件	学位規程第5条					

学位論文の要旨

腸内微生物叢と肝硬変 (liver cirrhosis, LC) および肝性脳症 (hepatic encephalopathy, HE) の病態には密接な相互作用 (gut-liver axis) が存在すると考えられているが、その機序は完全に解明されていない。たとえば、腸管非吸収性抗菌薬リファキシミン (rifaximin, RFX) はHEの治療薬として保険収載されているが、これまでの研究で糞便中の細菌構成に大きな変化を生じないことが報告されており、腸内微生物叢に与える影響や作用機序は明らかとなっていない。腸内微生物叢の構成や量および腸管自体の機能は解剖学的な部位により異なり、これまで行われてきた糞便解析のみでは、腸内微生物叢全体がLCおよびHEに与える影響を評価するためには十分ではなかった可能性がある。本研究において、我々は、動物モデルを用いて消化管各部位の細菌叢解析を行い、腸内細菌叢がLCおよびHEに与える影響を検討した。さらに、腸内微生物叢を標的としたLCおよびHEに対する新規治療法を探索した。四塩化炭素 (carbon tetrachloride, CCl<sub>4</sub>) 誘導LCマウスモデルに対して、RFXの経口投与を行い、宿主および腸内細菌叢に与える影響を評価した。RFXの経口投与により、肝線維化が改善し、血中アンモニア (ammonia, NH<sub>3</sub>) 濃度が減少した。消化管各部位における細菌叢の解析ではRFXの経口投与により、盲腸・大腸・糞便と比較して、空腸・回腸の小腸細菌叢の構成変化が大きかった。さらに、小腸における *Akkermansia* 属を含む特定の細菌属の存在比率の増加が肝線維化または血中NH<sub>3</sub>濃度の改善と相関した。我々は、これらの細菌属の経口投与による小腸微生物叢への介入が、LCに対する新規治療法になるのではないかと仮説を立てた。そこで、本研究で小腸での存在比率の増加が肝線維化の改善と相関した *Akkermansia* 属に所属する細菌種の一つである *Akkermansia muciniphila* (*A. muciniphila*) を CCl<sub>4</sub> 誘導LCマウスモデルに経口投与して、肝線維化の改善および血中NH<sub>3</sub>濃度の減少に対する治療有効性を検討した。*A. muciniphila* の経口投与により、肝線維化が改善し、血中NH<sub>3</sub>濃度が減少した。本結果は、CCl<sub>4</sub> 誘導LCマウスモデルに対してRFXを経口投与して得られた臨床効果と同様であった。さらに、*A. muciniphila* の経口投与により小腸における細菌叢は有意に構成が変化した。この結果は、小腸微生物叢を標的として *A. muciniphila* の経口投与がLCに対する新規治療法となる可能性を示唆している。さらに本研究は、小腸細菌叢とLCの病態に相互関係が存在することを示しており、"small intestine-liver axis" (小腸と肝臓の相互作用) という新たな概念を提案するものである。

論文審査結果の要旨

腸内微生物叢と肝硬変 (liver cirrhosis, LC) および肝性脳症 (hepatic encephalopathy, HE) の病態には密接な相互作用 (gut-liver axis) が存在すると考えられているが、その機序は完全に解明されていない。たとえば、腸管非吸収性抗菌薬リファキシミン (rifaximin, RFX) はHEの治療薬として保険収載されているが、これまでの研究で糞便中の細菌構成に大きな変化を生じないことが報告されており、腸内微生物叢に与える影響や作用機序は明らかとなっていない。腸内微生物叢の構成や量および腸管自体の機能は解剖学的な部位により異なり、これまで行われてきた糞便解析のみでは、腸内微生物叢全体がLCおよびHEに与える影響を評価するためには十分ではなかった可能性がある。本研究において、我々は、動物モデルを用いて消化管各部位の細菌叢解析を行い、腸内細菌叢がLCおよびHEに与える影響を検討した。さらに、腸内微生物叢を標的としたLCおよびHEに対する新規治療法を探索した。四塩化炭素 (carbon tetrachloride, CCl<sub>4</sub>) 誘導LCマウスモデルに対して、RFXの経口投与を行い、宿主および腸内細菌叢に与える影響を評価した。RFXの経口投与により、肝線維化が改善し、血中アンモニア (ammonia, NH<sub>3</sub>) 濃度が減少した。消化管各部位における細菌叢の解析ではRFXの経口投与により、盲腸・大腸・糞便と比較して、空腸・回腸の小腸細菌叢の構成変化が大きかった。さらに、小腸における *Akkermansia* 属を含む特定の細菌属の存在比率の増加が肝線

維化または血中NH<sub>3</sub>濃度の改善と相関した。我々は、これらの細菌属の経口投与による小腸微生物叢への介入が、LCに対する新規治療法になるのではないかと仮説を立てた。そこで、本研究で小腸での存在比率の増加が肝線維化の改善と相関した *Akkermansia* 属に所属する細菌種の一つである *Akkermansia muciniphila* (*A. muciniphila*) を CCl<sub>4</sub> 誘導LCマウスモデルに経口投与して、肝線維化の改善および血中NH<sub>3</sub>濃度の減少に対する治療有効性を検討した。*A. muciniphila* の経口投与により、肝線維化が改善し、血中NH<sub>3</sub>濃度が減少した。本結果は、CCl<sub>4</sub> 誘導LCマウスモデルに対してRFXを経口投与して得られた臨床効果と同様であった。さらに、*A. muciniphila* の経口投与により小腸における細菌叢は有意に構成が変化した。この結果は、小腸微生物叢を標的として *A. muciniphila* の経口投与がLCに対する新規治療法となる可能性を示唆している。さらに本研究は、小腸細菌叢とLCの病態に相互関係が存在することを示しており、"small intestine-liver axis" (小腸と肝臓の相互作用) という新たな概念を提案するものである。  
**【評価】** 本論文はリファキシミンの臨床効果と糞便中細菌構成の変化との乖離に着想を得て、CCl<sub>4</sub> 誘導肝硬変モデルマウスを用いて、小腸における *Akkermansia* 属を含む特定の細菌属の変化と肝線維化の改善との関連を見出し、経口投与による治療の可能性まで示した。分子的なメカニズムの証明は今後の課題であるが、「small intestine-liver axis」という新規の概念を提示し今後の大いなる発展が期待できる独創的な成果であり、学位論文として極めて高い価値があると評価した。

学位論文要旨および審査要旨

〔博士（医学）〕

氏名 中 田 千 穂

〔学 位〕	種 類	博士（医学）	論 文 項 目	The Usefulness of the Passive Leg Raise Method as a Diagnostic Tool for Latent HFpEF in Patients Suspected of Pulmonary Hypertension
	授与番号	博甲医第528号		(PHを疑う患者における潜在的HFpEF判別法としての受動的下肢挙上法の有用性)
	授与年月日	令和6年11月20日		
	授与の要件	学位規程第5条	論文審査委員	主査 窪田 博 副査 長谷川浩 大木 紫 山田 深 吉田正雄

学 位 論 文 の 要 旨

【目的】近年、社会の高齢化に伴う「収縮機能が保たれた心不全」(heart failure with preserved ejection function : HFpEF) 患者の増加が指摘されている。運動時の肺動脈楔入圧 (pulmonary artery wedge pressure : PAWP) の上昇を特徴とする潜在性 HFpEF の存在は、肺高血圧症 (pulmonary hypertension : PH) において、予後不良と関係することや治療方針に影響を与えることなどから注目されている。潜在性 HFpEF を判別するために、前負荷を増加させる簡単な方法である受動的下肢挙上 (passive leg raise : PLR) は有用であると考えられる。我々は PH と診断された、あるいは PH が疑われる患者において、潜在性 HFpEF の有病率を算出するとともに、潜在性 HFpEF 判別における PLR の有用性を評価することを目的とした。

【方法】当院における右心カテーテル併用心肺運動負荷試験のデータベースに収載された、PH と診断された、あるいは PH が疑われる患者のうち、安静時 PAWP が正常 (安静時 PAWP 15 mmHg 未満) であった 619 例 (59 歳以下 /60-69 歳 /70 歳以上 = 295/143/181 例、慢性血栓閉塞性肺高血圧症 / 特発性肺動脈性肺高血圧症 / 結合組織病関連肺高血圧症 / その他の肺動脈性肺高血圧症 / その他 = 392/87/74/26/40 例) を対象にした。この際の“疑われる”の定義は、“息切れ等の症状を有するか、経胸壁心臓超音波検査等から PH が疑われた患者”とした。

運動時 PAWP が 25 mmHg 以上となる症例を潜在性 HFpEF と定義し、潜在性 HFpEF 判別における PLR の有用性を検討するため、受信者動作特性曲線を作成し、曲線下面積 (Area Under the Curve : AUC) を算出した。

【結果】619 例の患者 (平均年齢 59 歳、女性 78%、平均安静時 PAWP : 8 mmHg) のうち、80 例 (13%) が潜在性 HFpEF を認めた。60 歳未満、60-69 歳、70 歳以上の患者における潜在性 HFpEF の有病率は、それぞれ 21 例 (7%)、30 例 (21%)、29 例 (16%) であった。下肢挙上 PAWP は、各年代群において非 HFpEF よりも潜在性 HFpEF で高値であった。下肢挙上 PAWP による潜在性 HFpEF の判別の AUC は全体で 0.79、各年代群では 0.75 (60 歳未満)、0.78 (60-69 歳)、0.79 (70 歳以上) であり、カットオフ値は全体で 13 mmHg、各年代群で 14 mmHg (60 歳未満)、13 mmHg (60-69 歳)、13 mmHg (70 歳以上) であった。

【結論】PH が疑われた患者において潜在性 HFpEF が一定数存在し、その判別法として PLR が有用であることが示された。

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

【目的】近年、社会の高齢化に伴う「収縮機能が保たれた心不全」(heart failure with preserved ejection function : HFpEF) 患者の増加が指摘されている。運動時の肺動脈楔入圧 (pulmonary artery wedge pressure : PAWP) の上昇を特徴とする潜在性 HFpEF の存在は、肺高血圧症 (pulmonary hypertension : PH) において、予後不良と関係することや治療方針に影響を与えることなどから注目されている。潜在性 HFpEF を判別するために、前負荷を増加させる簡単な方法である受動的下肢挙上 (passive leg raise : PLR) は有用であると考えられる。我々は PH と診断された、あるいは PH が疑われる患者において、潜在性 HFpEF の有病率を算出するとともに、潜在性 HFpEF 判別における PLR の有用性を評価することを目的とした。

【方法】当院における右心カテーテル併用心肺運動負荷試験のデータベースに収載された、PH と診断された、あるいは PH が疑われる患者のうち、安静時 PAWP が正常 (安静時 PAWP 15 mmHg 未満) であった 619 例 (59 歳以下 /60-69 歳 /70 歳以上 = 295/143/181 例、慢性血栓閉塞性肺高血圧症 / 特発性肺動脈性肺高血圧症 / 結合組織病関連肺高血圧症 / その他の肺動脈性肺高血圧症 / その他 = 392/87/74/26/40 例) を対象にした。この際の“疑われる”の定義は、“息切れ等の症状を有するか、経胸壁心臓超音波検査等から PH が疑

われた患者”とした。

運動時 PAWP が 25 mmHg 以上となる症例を潜在性 HFpEF と定義し、潜在性 HFpEF 判別における PLR の有用性を検討するため、受信者動作特性曲線を作成し、曲線下面積 (Area Under the Curve : AUC) を算出した。

【結果】619 例の患者 (平均年齢 59 歳、女性 78%、平均安静時 PAWP : 8 mmHg) のうち、80 例 (13%) が潜在性 HFpEF を認めた。60 歳未満、60-69 歳、70 歳以上の患者における潜在性 HFpEF の有病率は、それぞれ 21 例 (7%)、30 例 (21%)、29 例 (16%) であった。下肢挙上 PAWP は、各年代群において非 HFpEF よりも潜在性 HFpEF で高値であった。下肢挙上 PAWP による潜在性 HFpEF の判別の AUC は全体で 0.79、各年代群では 0.75 (60 歳未満)、0.78 (60-69 歳)、0.79 (70 歳以上) であり、カットオフ値は全体で 13 mmHg、各年代群で 14 mmHg (60 歳未満)、13 mmHg (60-69 歳)、13 mmHg (70 歳以上) であった。

【結論】PH が疑われた患者において潜在性 HFpEF が一定数存在し、その判別法として PLR が有用であることが示された。

【審査結果】本論文において、PH を疑う患者における潜在的 HFpEF 判別法として受動的下肢挙上法が有用であることが証明された。本結果は新発見であり、今後の臨床成績の向上に繋がる貴重なものであることから、審査員全員が学位論文として価値あるものと認めた。

〔博士（医学）〕

氏名 池 添 亨

〔学位〕	種 類 博士（医学）	論 文 項 目	The Influence of Hypercholesterolemia on Elastase-Induced Experimental Abdominal Aortic Aneurysm Progression (血清コレステロールの上昇がマウスのエラスターゼ注入大動脈瘤モデルに与える影響)
	授与番号 博甲医第529号	論文審査委員	主査 中富浩文 副査 安田和基 河野隆志 後藤田貴也 長瀬美樹
	授与年月日 令和6年12月18日		
	授与の要件 学位規程第5条		

### 学位論文の要旨

〔背景〕 腹部大動脈の正常径の1.5倍以上に血管が拡張すると腹部大動脈瘤と定義されているが、破裂すると死亡率は高く、動脈瘤の破裂を未然に防ぐことが治療の目的となる。腹部大動脈瘤の治療は現時点では外科的療法に限られており、本症の病態解明とそれに基づく薬物療法の開発が待ち望まれている。

臨床研究と基礎研究ともに大動脈瘤の治療としてのスタチン製剤などの脂質代謝異常改善薬の有効性については一貫した結果が得られておらず、脂質代謝異常症と腹部大動脈瘤の関係も意見が分かれています。

〔目的〕 本研究ではエラスターゼ注入大動脈瘤モデル（PPEモデル）を用いて、血清コレステロール値の上昇が腹部大動脈瘤モデルに及ぼす影響について検討した。

〔方法・研究デザイン〕 血清コレステロールの正常な群は野生型のC57BL/6マウス（WT）を使用し、血清コレステロールが高値な群はApoEノックアウトマウスに通常食を与えた群（ApoE KO群）とアデノ随伴ウイルスベクターを用いてPCSK9の変異遺伝子（PCSK9-AAV）を導入したWTに高脂肪食（HFD）を摂取させた群（PCSK9+HFD）の2種類の脂質代謝異常マウスモデルでPPEモデルを作成し動脈瘤の拡大と病理組織学的変化を比較検討した。

〔研究の手順〕PPEモデル作成のDay0,3,7,14に超音波検査を行い、大動脈径を測定し腹部大動脈瘤の形態と動脈瘤径を経時的な拡大を評価した。Day14に血清コレステロール値の測定と回収した大動脈瘤で病理組織学検討を行った。

a) 特殊染色にてエラスチンを評価

b) 免疫染色にて平滑筋細胞の萎縮と炎症細胞（CD11b,CD4,CD8,B220）の集積を評価

〔経過・結果〕 ApoE KO群とPCSK9+HFD群は比較対照群に比べ血清コレステロール値が有意に高いことが確認できた。比較対照群と血清コレステロールが高値な群で腹部大動脈瘤径の拡大を比較したところ、それぞれの群間で瘤径の拡大に有意差を認めなかった。病理組織学的検討では、エラスチンの破壊と血管平滑筋の萎縮、マクロファージおよび炎症細胞の集積においても群間で有意差を認めなかった。

〔結論〕 マウスのPPEモデルにおいて、遺伝子の組み換え操作や後天的に誘導した血清コレステロール値の上昇では大動脈瘤の瘤径拡大や組織学的変化に与える影響が少ないことが示唆された。

### 論文審査結果の要旨

〔背景〕 腹部大動脈の正常径の1.5倍以上に血管が拡張すると腹部大動脈瘤と定義されているが、破裂すると死亡率は高く、動脈瘤の破裂を未然に防ぐことが治療の目的となる。腹部大動脈瘤の治療は現時点では外科的療法に限られており、本症の病態解明とそれに基づく薬物療法の開発が待ち望まれている。

臨床研究と基礎研究ともに大動脈瘤の治療としてのスタチン製剤などの脂質代謝異常改善薬の有効性については一貫した結果が得られておらず、脂質代謝異常症と腹部大動脈瘤の関係も意見が分かれています。

〔目的〕 本研究ではエラスターゼ注入大動脈瘤モデル（PPEモデル）を用いて、血清コレステロール値の上昇が腹部大動脈瘤モデルに及ぼす影響について検討した。

〔方法〕 血清コレステロールの正常な群は野生型のC57BL/6マウス（WT）を使用し、血清コレステロールが高値な群はApoEノックアウトマウスに通常食を与えた群（ApoE KO群）とアデノ随伴ウイルスベクターを用いてPCSK9の変異遺伝子（PCSK9-AAV）を導入したWTに高脂肪食（HFD）を摂取させた群（PCSK9+HFD）の2種類の脂質代謝異常マウスモデルでPPEモデルを作成し動脈瘤の拡大と病理組織学的変化を比較検討した。

PPEモデル作成のDay0,3,7,14に超音波検査を行い、大動脈径を測定し腹部大動脈瘤の形態と動脈瘤径を経時的な拡大を評価した。

Day14に血清コレステロール値の測定と回収した大動脈瘤で病理組織学検討を行った。

a) 特殊染色にてエラスチンを評価し、b) 免疫染色にて平滑筋細胞の萎縮と炎症細胞（CD11b,CD4,CD8,B220）の集積を評価した。

〔結果〕 ApoE KO群とPCSK9+HFD群は比較対照群に比べ血清コレステロール値が有意に高いことが確認できた。比較対照群と血清コレステロールが高値な群で腹部大動脈瘤径の拡大を比較したところ、それぞれの群間で瘤径の拡大に有意差を認めなかった。病理組織学的検討では、エラスチンの破壊と血管平滑筋の萎縮、マクロファージおよび炎症細胞の集積においても群間で有意差を認めなかった。

〔考察〕 マウスのPPEモデルにおいて、遺伝子の組み換え操作や後天的に誘導した血清コレステロール値の上昇では大動脈瘤の瘤径拡大や組織学的変化に与える影響が少ないことが示唆された。

〔評価〕 これまで明確でなかった大動脈瘤の3つの動物モデルの明確な比較がなされ、高コレステロール血症と動脈硬化症の両者が成因に関わっており、今回の研究では高コレステロール血症が、先天性に発症する動物モデルと、後天的に発症する動物モデルの二つを合わせて研究することで、人のライフスパンに類似した二つの動物モデルで、高コレステロール血症の因子が単独では、大動脈瘤の病態の悪化には影響しないことを示した。動物モデルによる外科医ならではのマイクロサージャリーの手技力を生かして、臨床上の臨床カルクレーションに答えようとしてデザインされた基礎動物実験研究であり、審査員全員一致で学位論文に値する内容であると判断した。

〔博士（医学）〕

氏名 小野 慶介

〔学位〕	種類	博士（医学）	論文項目	急性腎障害における近位尿細管High mobility group protein B 1の役割に関する研究
	授与番号	博甲医第530号	論文審査委員	主査 福原 浩
	授与年月日	令和7年1月15日	副査	石井晴之 大山 学 後藤田貴也 櫻井裕之
	授与の要件	学位規程第5条		

### 学位論文の要旨

【背景と目的】 High mobility group protein B1 (HMGB1) は核内に多く存在しクロマチン構造や転写に関与する一方、特定のストレス下で細胞質や細胞外に移行し、TLR 4、RAGEなどの受容体を介してDamage-associated molecular patterns (DAMPs) として作用して炎症を惹起する。細胞外HMGB 1は虚血再灌流誘発性の急性腎障害 (AKI) を悪化させることが報告されてきたが、AKIで最も障害を受ける近位尿細管特異的に*Hmgbl*を欠失させた報告はこれまでになく、その影響を検討した。

【方法】 近位尿細管に発現している*Ndr1*の遺伝子座にタモキシフェン (TAM) 投与によりCreが誘導される*CreERT2*が挿入された*Ndr1<sup>CreERT2/+</sup>*マウスと、*Hmgbl<sup>fl/fl</sup>*マウスを交配し、TAM投与によりCre/loxPシステムで近位尿細管特異的に*Hmgbl*のノックアウトを成体期に誘導できる (コンディショナルノックアウト) マウス (cKO) を作成した。cKOとその同胞マウス (WT) を用いて本研究の実験を行った。AKI発症前のcKOとWTからMagnetic cell sorting (MACS) 法を用いて近位尿細管を分離し、マイクロアレイ解析及びGene Ontology (GO) 解析を行うことで*Hmgbl*欠失近位尿細管の遺伝子プロファイルを確認した。さらに、片側虚血再灌流 (uIRI)、片側虚血再灌流+対側腎摘出 (uIRI + Rx) 及びシスプラチン投与によるAKIモデルを作成し、cKOとWTと比較した。

【結果】 TAM投与後のcKOとWTの比較で、免疫蛍光抗体法により近位尿細管特異的なHMGB 1ノックアウトが達成されていることを確認した。また、近位尿細管のHMGB 1ノックアウトにより腎組織像、腎機能の変化を来さないことを確認した。マイクロアレイ解析では発現比2倍以上かつ有意差 (p<0.05) のある820個の発現変動遺伝子を認め、GO解析における生物学的プロセスでは*Hmgbl*欠失尿細管でI型インターフェロン応答や脂肪酸代謝などの用語が上位に挙げられたが、直接的に腎障害をきたす用語が上位に挙げられないことを確認した。uIRIモデルにおいてcKOはWTに比べ、組織障害の程度は変わらなかったが、尿細管傷害マーカー*Lcn2* (NGAL) mRNAの上昇を認めた。またuIRI + Rxモデルとシスプラチン誘発AKIモデルにおいては、cKOでWTに比べ腎組織障害の増悪と*Lcn2* mRNAの上昇を認めた。

【考察】 本研究では、近位尿細管特異的に*Hmgbl*を欠失させることができるマウスを新規に構築した。さらに、既報からの予想と反して近位尿細管*Hmgbl*欠失はAKIを増悪させることを新たに発見し、3つのAKIモデルでそれが再現されることを確認した。また、AKI発症前の腎組織像、腎機能の比較及びGO解析の結果から、*Hmgbl*欠失のみで近位尿細管の機能を含む恒常性維持に大きく寄与する可能性は低いと考えられる一方で、AKIに対する脆弱性を有していることが示唆された。

### 論文審査結果の要旨

【背景】 High mobility group protein B 1 (HMGB 1) は多くは核内に存在するが、特定のストレス下で細胞質や細胞外に移行し、Damage-associated molecular patterns (DAMPs) として作用して炎症を惹起する。細胞外HMGB 1は虚血再灌流誘発性の急性腎障害 (AKI) を悪化させることが報告されてきたが、近位尿細管特異的に*Hmgbl*を欠失させた報告はこれまでになく、その影響を検討した。

【方法】 タモキシフェン (TAM) 投与により近位尿細管特異的に*Hmgbl*のノックアウトを誘導できる、コンディショナルノックアウト (cKO) マウスを作製した。AKI発症前のcKOマウスとその同胞マウスからMagnetic cell sorting (MACS) 法を用いて近位尿細管を分離し、マイクロアレイによる網羅的遺伝子発現解析を行った。続いて、片側虚血再灌流 (uIRI)、片側虚血再灌流+対側腎摘出 (uIRI + Rx)、シスプラチン投与によるAKIモデルを作成し、cKOマウスとその同胞マウス (WT) で、組織学的変化とAKIマーカー分子のmRNA発現を比較した。

【結果】 免疫蛍光抗体法を用いて、近位尿細管特異的な*Hmgbl*ノックアウトの樹立を確認した。AKI発症前のcKOマウスは近位尿細管特異的にHMGB 1の発現が低下していることが確認されたが、腎組織像や腎機能にはWTと比べて変化がなかった。近位尿細管細胞の網羅的遺伝子発現解析では820個の遺伝子に発現変化があったが、

直接AKIに関連するような遺伝子やパスウェイは同定できなかった。uIRIではcKOはWTに比べ、組織障害の程度は変わらなかったが、AKIマーカー*Lcn2* mRNAの上昇を認めた。uIRI + Rxとシスプラチン誘発AKIモデルにおいてもcKOでは、組織障害の増悪と*Lcn2*の上昇を認めた。

【考察】 既報の全尿細管+集合管でのHMGB 1 cKOマウスではuIRIの急性期では腎障害に変化はなかったが、発症30日目の腎機能や組織像でcKOマウスに有意な改善がみられると報告されており、他のAKIでの既報もHMGB 1は増悪因子としての報告が多く、相反する結果が得られた。新規に作製したcKOマウスにおける腎組織像、腎機能の比較、及びGO解析の結果から近位尿細管における*Hmgbl*欠失のみで腎障害を来す可能性は低く、*Hmgbl*が近位尿細管の機能を含む恒常性維持に大きく寄与する可能性は低いと思われた。その一方で、同部における*Hmgbl*欠失は構成細胞の炎症・組織修復にかかわるプロセスの修飾などを介して虚血再灌流傷害に対する脆弱性の背景因子となりうることを示された。

【評価】 本研究は、近位尿細管特異的に*Hmgbl*欠失マウスを初めて作製している点で新規性がある。近位尿細管細胞でのHMGB 1の役割につき、既報と相反する結果を得たが、3つのAKIモデルでそれが再現されることを確認し、本研究での条件ではHMGB 1の近位尿細管での欠失がAKIの増悪に働いていることを示したことは高く評価でき、審査員全員で学位論文に値する内容であると判断した。

学位論文要旨および審査要旨

〔博士（医学）〕

氏名 早川 怜那

〈学位〉	種 類 博士（医学）	論 文 項 目	毛包再生の基盤技術としての毛誘導能の高いヒト毛乳頭細胞調整法確立の試み
	授与番号 博甲医第531号	論文審査委員	主査 多久嶋亮彦
	授与年月日 令和7年3月31日		副査 柴原純二 慶野 博 今泉美佳 海田賢彦
	授与の要件 学位規程第5条		

学位論文の要旨

【はじめに】毛乳頭は毛包の形成・再生を制御する特殊な間葉系細胞塊である。脱毛症の創薬・再生医療などへの応用には機能性の高いヒト毛乳頭細胞（dermal papilla cell：DPC）が不可欠であるがヒト毛包からの毛乳頭の採取は手動的マイクロダイセクションに依存しており、さらに培養にて特性が失われるため、大量調整は困難であった。

【目的】ヒトDPCの生物学的特性を高レベルで維持する培養条件の確立と、それを活用し生きたヒトDPCのソーティングを可能にする細胞表面マーカーを、バイオインフォマティクス解析を用いて同定すること。

【方法】毛包再生に重要なWNT、FGFシグナル経路の活性化因子を添加しヒトDPCの特性を維持する新たな培養条件を設定し、3次元培養などを用いてDPCバイオマーカーの発現レベルを既報条件と比較しDPCの特性維持可能な培養条件を確立した。次にマイクロアレイによる網羅的遺伝子発現解析により新条件を検証しつつ、バイオインフォマティクス解析により毛乳頭細胞表面マーカーを同定し、それを細胞表面マーカーとして同定することができた。フローサイトメトリー解析では、特にROBO2陽性ヒトDPCは、既存の培養条件、あるいは新条件で培養したDPC全体のそれぞれ28.0±9.0%、67.4±6.4%であった。加えて抗ROBO2抗体と磁気ビーズ法を用いた細胞分離実験では、WNT5A、VCAN、BMP4などDPCバイオマーカーを高発現するヒトDPCが分離可能であった。さらに抗ROBO2抗体を用いて毛包を含むヒト頭皮組織由来細胞浮遊液を模したDPC、ケラチノサイト、線維芽細胞の混合細胞浮遊液からDPCが分離可能であったことからROBO2の細胞表面マーカーとしての有用性が確認できた。

【結果】定量的リアルタイムPCRを用いた遺伝子発現解析の結果、既存の因子無添加の培養条件と比して新条件では代表的なDPCバイオマーカーであるWNT5A、LEF1、BMP4、SOX2の発現がそれぞれ3.7倍、3.3倍、56.3倍、4.3倍に増強していた（ $p < 0.01$ ）。マイクロアレイを用いた網羅的遺伝子解析においても新条件では多くの毛乳頭関連因子が高発現することが確認された。ヒトDPCを3次元培養した実験系でも免疫組織化学的検討の結果、新条件の有用性が確認できたが、DPCバイオマーカーの発現レベルはDPC凝集塊の構成細胞間で差がみられた。そこで特性の高いヒトDPCをさらに効率よく分離するために細胞表面マーカーの同定を試みた。マイクロアレイデータのバイオインフォマティクス解析により、ヒトDPCの表面マーカーとしてroundabout guidance receptor 2（ROBO2）を含む細胞表面マーカーを同定することができた。フローサイトメトリー解析では、特にROBO2陽性ヒトDPCは、既存の培養条件、あるいは新条件で培養したDPC全体のそれぞれ28.0±9.0%、67.4±6.4%であった。加えて抗ROBO2抗体と磁気ビーズ法を用いた細胞分離実験では、WNT5A、VCAN、BMP4などDPCバイオマーカーを高発現するヒトDPCが分離可能であった。さらに抗ROBO2抗体を用いて毛包を含むヒト頭皮組織由来細胞浮遊液を模したDPC、ケラチノサイト、線維芽細胞の混合細胞浮遊液からDPCが分離可能であったことからROBO2の細胞表面マーカーとしての有用性が確認できた。

【結論】本研究で考案した、ヒトDPCの新規培養条件と新たに同定したヒトDPCの細胞表面マーカーは、脱毛症に対する創薬や再生医療に効率よくDPCを供給する上で有用なツールとなる可能性が示された。

論文審査結果の要旨

【はじめに】毛乳頭は毛包の形成・再生を制御する特殊な間葉系細胞塊である。脱毛症の創薬・再生医療などへの応用には機能性の高いヒト毛乳頭細胞（dermal papilla cell：DPC）が不可欠であるが大量調整は困難であった。

【目的】ヒトDPCの生物学的特性を高レベルで維持する培養条件の確立と、それを活用し生きたヒトDPCのソーティングを可能にする細胞表面マーカーを、バイオインフォマティクス解析を用いて同定すること。

【方法】毛包再生に重要なWNT、FGFシグナル経路の活性化因子を添加しヒトDPCの特性を維持する新たな培養条件を設定し、3次元培養などを用いてDPCバイオマーカーの発現レベルを既報条件と比較しDPCの特性維持可能な培養条件を確立した。次にマイクロアレイによる網羅的遺伝子発現解析により新条件を検証しつつ、バイオインフォマティクス解析により毛乳頭細胞表面マーカーを同定し、それを細胞表面マーカーとして同定することができた。フローサイトメトリー解析では、特にROBO2陽性ヒトDPCは、既存の培養条件、あるいは新条件で培養したDPC全体のそれぞれ28.0±9.0%、67.4±6.4%であった。加えて抗ROBO2抗体と磁気ビーズ法を用いた細胞分離実験では、WNT5A、VCAN、BMP4などDPCバイオマーカーを高発現するヒトDPCが分離可能であった。さらに抗ROBO2抗体を用いて毛包を含むヒト頭皮組織由来細胞浮遊液を模したDPC、ケラチノサイト、線維芽細胞の混合細胞浮遊液からDPCが分離可能であったことからROBO2の細胞表面マーカーとしての有用性が確認できた。

【結果】定量的リアルタイムPCRを用いた遺伝子発現解析の結果、既存の因子無添加の培養条件と比して新条件では代表的なDPCバイオマーカーであるWNT5A、LEF1、BMP4、SOX2の発現がそれぞれ3.7倍、3.3倍、56.3倍、4.3倍に増強していた（ $p < 0.01$ ）。マイクロアレイを用いた網羅的遺伝子解析においても新条件では多くの毛

乳頭関連因子が高発現することが確認された。ヒトDPCを3次元培養した実験系でも免疫組織化学的検討の結果、新条件の有用性が確認できたが、DPCバイオマーカーの発現レベルはDPC凝集塊の構成細胞間で差がみられた。そこで特性の高いヒトDPCをさらに効率よく分離するために細胞表面マーカーの同定を試みた。マイクロアレイデータのバイオインフォマティクス解析により、ヒトDPCの表面マーカーとしてroundabout guidance receptor 2（ROBO2）を含む細胞表面マーカーを同定することができた。フローサイトメトリー解析では、特にROBO2陽性ヒトDPCは、既存の培養条件、あるいは新条件で培養したDPC全体のそれぞれ28.0±9.0%、67.4±6.4%であった。加えて抗ROBO2抗体と磁気ビーズ法を用いた細胞分離実験では、WNT5A、VCAN、BMP4などDPCバイオマーカーを高発現するヒトDPCが分離可能であった。さらに抗ROBO2抗体を用いて毛包を含むヒト頭皮組織由来細胞浮遊液を模したDPC、ケラチノサイト、線維芽細胞の混合細胞浮遊液からDPCが分離可能であったことからROBO2の細胞表面マーカーとしての有用性が確認できた。

【結論】本研究で考案した、ヒトDPCの新規培養条件と新たに同定したヒトDPCの細胞表面マーカーは、脱毛症に対する創薬や再生医療に効率よくDPCを供給する上で有用なツールとなる可能性が示された。

【審査結果】本研究は、今後の脱毛治療に関する再生医療の応用への可能性を広げるものであり、学位論文としてふさわしいと判断した。

## 〔博士（医学）〕

氏名 麻 生 喜 祥

〔学位〕	種 類 博士（医学）	論 文 項 目 非乳頭部十二指腸上皮性腫瘍の臨床及び分子病理学的検討
	授与番号 博甲医第532号	論文審査委員 主査 長島文夫
	授与年月日 令和7年3月12日	副査 皿谷 健 宮東昭彦 徳永健吾 林 玲匡
	授与の要件 学位規程第5条	

## 学位論文の要旨

【背景・目的】非乳頭部十二指腸上皮性腫瘍（腺腫・腺癌）の疾患頻度は他の消化管腫瘍に比べ低いとされてきたが、最近では内視鏡技術の発達や本腫瘍認知度の拡大などによりその発見頻度は増加している。しかし、まとまった症例数を集積することは依然難しく、腫瘍学的背景に関する研究は進んでいない。今回の研究では、非乳頭部十二指腸腺腫・腺癌の臨床病理学的・免疫組織化学的検討を行い、本腫瘍の分子病理学的特徴を明らかにすることを目的とした。

【対象と方法】杏林大学医学部付属病院における内視鏡的・外科的切除および共同研究施設のNTT東日本関東病院にて内視鏡的切除を施行した非乳頭部十二指腸腺腫・腺癌の計152症例157病変（腺腫N=61, 粘膜内癌N=81, 粘膜下層浸潤癌N=8, 筋層以深癌N=7）を対象とし、免疫組織化学的検討（p53, Ki-67,  $\beta$ -catenin, CD204, 各種粘液形質マーカー, CD44, CD133, ALDH1）によりその分子病理学的特徴を検討し、臨床病理学的所見との関連について検討した。

【結果】腫瘍径は腺腫よりも粘膜内癌や筋層以深癌で有意に大きかった（ $p < 0.05$ ）。粘膜下層浸潤癌までで内視鏡上の形態に注目すると、腺腫では陥凹を有する病変が多く、発赤や絨毛の白色化が有意に多かった（ $p < 0.05$ ）。腺腫・粘膜内癌ではp53染色は全て陰性であり、粘膜下層以深癌にて陽性となる病変を認めた。CD133染色では粘膜内癌と筋層以深癌の比較において有意に後者で高率であった。ALDH1染色では腺腫と筋層以深癌、粘膜内癌と筋層以深癌との比較で後者において有意に陽性率が高かった（ $p < 0.05$ ）。CD204染色では腺腫・粘膜内癌よりも粘膜下層浸潤癌や筋層以深癌で有意に陽性率が高かった（ $p < 0.05$ ）。粘液形質別（胃型腫瘍21症例21病変、腸型腫瘍98症例102病変、混合型腫瘍32症例32病変）における臨床病理学的特徴の比較検討では、胃型腫瘍は腸型腫瘍よりも腫瘍径が有意に大きく（ $p < 0.05$ ）、深達度が深かった（ $p < 0.05$ ）。また、有意差はないものの、胃型腫瘍では他のものに比べ腺癌の割合が高かった。 $\beta$ -cateninの核染色陽性率は胃型腫瘍よりも腸型腫瘍や混合型腫瘍で有意に高く（ $p < 0.05$ ）、p53染色陽性率とCD44・ALDH1染色では胃型腫瘍が腸型腫瘍よりも有意に陽性率が高かった（ $p < 0.05$ ）。

【考察・結論】非乳頭部十二指腸上皮性腫瘍では、腺腫に比べ粘膜内癌や筋層以深癌で腫瘍径が有意に大きく、肉眼的発赤や陥凹・絨毛の白色化の所見は表在性腫瘍において腺癌を示唆する重要な所見であった。p53過剰発現は粘膜内癌で認めなかったことにより、p53が関与しない悪性形質転換（腺腫から癌）経路の存在が示唆された。また、がん幹細胞マーカー（ALDH1, CD133）や腫瘍随伴マクロファージ（CD204）の発現が癌深達度と正の相関が認められたことより、腺癌の進展にがん幹細胞やマクロファージの存在が関与する可能性が考えられた。粘液形質別の検討からは、胃型形質は悪性度（深達度など）に強く関連している可能性が考えられ、その原因としてCD44の発現が比較的高いことから上皮間葉転換を誘導しやすい環境にある可能性が考えられた。また、腸型や混合型腫瘍で高率に認められた $\beta$ -cateninの核内蓄積はWntシグナル経路亢進をみているものと考えられ、胃型と腸型・混合型では腫瘍の発生経路が異なる可能性が示唆された。

## 論文審査結果の要旨

【背景・目的】非乳頭部十二指腸上皮性腫瘍（腺腫・腺癌）の疾患頻度は他の消化管腫瘍に比べ低いとされてきたが、最近では内視鏡技術の発達や本腫瘍認知度の拡大などによりその発見頻度は増加している。しかし、まとまった症例数を集積することは依然難しく、腫瘍学的背景に関する研究は進んでいない。今回の研究では、非乳頭部十二指腸腺腫・腺癌の臨床病理学的・免疫組織化学的検討を行い、本腫瘍の分子病理学的特徴を明らかにすることを目的とした。

【対象と方法】杏林大学医学部付属病院における内視鏡的・外科的切除および共同研究施設のNTT東日本関東病院にて内視鏡的切除を施行した非乳頭部十二指腸腺腫・腺癌の計152症例157病変（腺腫N=61, 粘膜内癌N=81, 粘膜下層浸潤癌N=8, 筋層以深癌N=7）を対象とし、免疫組織化学的検討（p53, Ki-67,  $\beta$ -catenin, CD204, 各種粘液形質マーカー, CD44, CD133, ALDH1）によりその分子病理学的特徴を検討し、臨床病理学的所見との関連について検討した。

【結果】腫瘍径は腺腫よりも粘膜内癌や筋層以深癌で有意に大きかった（ $p < 0.05$ ）。粘膜下層浸潤癌までで内視鏡上の形態に注目すると、腺腫では陥凹を有する病変が多く、発赤や絨毛の白色化が有意に多かった（ $p < 0.05$ ）。腺腫・粘膜内癌ではp53染色は全て陰性であり、粘膜下層以深癌にて陽性となる病変を認めた。CD133染色では粘膜内癌と筋層以深癌の比較において有意に後者で高率であった。ALDH1染色では腺腫と筋層以深癌、粘膜内癌と筋層以深癌との比較で後者において有意に陽性率が高かった（ $p < 0.05$ ）。CD204染色では腺腫・粘膜内癌よりも粘膜下層浸潤癌や筋層以深癌で有意に陽性率が高かった（ $p < 0.05$ ）。

粘液形質別（胃型腫瘍21症例21病変、腸型腫瘍98症例102病変、混合型腫瘍32症例32病変）における臨床病理学的特徴の比較検討では、胃型腫瘍は腸型腫瘍よりも腫瘍径が有意に大きく（ $p < 0.05$ ）、深達度が深かった（ $p < 0.05$ ）。また、有意差はないものの、胃型腫瘍では他のものに比べ腺癌の割合が高かった。 $\beta$ -cateninの核染色陽性率は胃型腫瘍よりも腸型腫瘍や混合型腫瘍で有意に高く（ $p < 0.05$ ）、p53染色陽性率とCD44・ALDH1染色では胃型腫瘍が腸型腫瘍よりも有意に陽性率が高かった（ $p < 0.05$ ）。

【考察・結論】非乳頭部十二指腸上皮性腫瘍では、腺腫に比べ粘膜内癌や筋層以深癌で腫瘍径が有意に大きく、肉眼的発赤や陥凹・絨毛の白色化の所見は表在性腫瘍において腺癌を示唆する重要な所見であった。p53過剰発現は粘膜内癌で認めなかったことにより、癌遺伝子p53が関与しない悪性形質転換（腺腫から癌）経路の存在が示唆された。また、がん幹細胞マーカー（ALDH1, CD133）や腫瘍随伴マクロファージ（CD204）の発現が癌深達度と正の相関が認められたことより、腺癌の進展にがん幹細胞やマクロファージの存在が関与する可能性が考えられた。粘液形質別の検討からは、胃型形質は悪性度（深達度など）に強く関連している可能性が考えられ、その原因としてCD44の発現が比較的高いことから上皮間葉転換を誘導しやすい環境にある可能性が考えられた。また、腸型や混合型腫瘍で高率に認められた $\beta$ -cateninの核内蓄積はWntシグナル経路亢進をみているものと考えられ、胃型と腸型・混合型では腫瘍の発生経路が異なる可能性が示唆された。

【評価】非乳頭部十二指腸上皮性腫瘍について臨床病理学的・免疫組織化学的検討を行い、分子病理学的特徴について考察を行った研究であり、学位論文としてふさわしい内容と判断する。

## 学位論文要旨および審査要旨

〔博士（医学）〕

氏名 志賀久恵

〈学位〉	種類	博士（医学）	論文項目	MR bone imageの膝関節領域における臨床応用 —正常構造の評価による至適撮像法の検討および変形性膝関節症に対する病変描出能の評価—
	授与番号	博甲医第533号	論文審査委員	主査 長谷川 浩 副査 山田 深 大木 紫 尾崎 峰 高原哲士
	授与年月日	令和7年3月31日		
	授与の要件	学位規程第5条		

## 学位論文の要旨

**目的：**従来のMRIの撮像法では軟部組織のコントラスト分解能に優れているが、骨組織の描出に限界があり、詳細な評価には通常CTが用いられている。最近、CTと同様な画像コントラストを得ることが出来る高解像度の3D gradient echo法を用いたMR骨画像（MR bone image: MRBI）が撮像可能となり、臨床応用の可能性が期待されている。

本研究では、研究Ⅰで膝関節における正常構造描出の評価によるMRBIの至適撮像条件を検討する。

研究Ⅱでは、研究Ⅰで最適とされた撮像条件を用いて、変形性膝関節症におけるMRBIの病変描出についての評価を行い、CTと代替可能な手法となりえるかを明らかにする。

**研究Ⅰ. MRBIによる膝関節正常構造の評価、およびCT画像との比較**

**対象：**40歳以上60歳以下の健康人5名（男性3名、女性2名）の健康ボランティア。

**方法：**flip angle (FA), echo数, マトリックス数, スライス厚を変えた撮像法に対し2名の放射線診断専門医で視覚評価をし、膝関節における最適な撮像条件の検討を行った。さらに同一部位のCT画像と対比し、骨皮質や骨梁の描出に対する視覚評価および骨皮質の厚さや膝蓋骨の体積の定量評価を行った。また、骨皮質の厚さや膝蓋骨の体積の個人差の検討も行った。

**結果：**最適な撮像条件はFA 10°, echo time (TE) 4.6 - 9.2 - 13.8 (3echo), マトリックス数400×352, スライス厚0.8 mm, TR 19.2, 撮像時間5分4秒であった。また、至適撮像条件で得られたMRBIと同部位のCT画像との比較において、骨皮質および骨梁の描出能に有意差を認めなかった ( $P > 0.05$ )。骨皮質の厚さおよび膝蓋骨の体積測定においてもMRBIとCT画像では高い相関を示した。

**研究Ⅱ. 変形性膝関節症におけるMRBIの臨床的有用性についての検討**

**対象：**杏林大学医学部付属病院で2023年4月から2023年12月にMRIを撮像した変形性膝関節症 (knee osteoarthritis: KOA) 連続88名の患者。

**方法：**通常の膝関節撮像法に、研究Ⅰで得られた至適撮像条件でMRBIを追加撮像した。KOAの病変（骨棘、軟骨下骨の嚢胞、軟骨下骨の硬化像）の視覚評価を行なった。骨棘の評価はT2強調画像 (T2WI), プロトン密度強調画像 (PDWI) およびMRBI, 軟骨下骨の嚢胞は脂肪抑制T2強調画像 (T2FS) とMRBI, 軟骨下骨の硬化像はT2WIとMRBIで行い、いずれも3名の放射線診断専門医で5段階のスケールを用いて視覚評価を行い、各項目で統計学的解析を行った。

**結果：**全ての評価項目において、MRBIが他のシーケンスより病変の描出能が有意に高かった。

**結論：**健康人で膝関節のCTとMRBIでは骨の描出能に有意差がなかった。

MRBIは放射線被曝がなくCTと同様の情報が得られる利点があり、KOAの病変を評価する上で、有用性が高い撮像法と考えられた。

## 論文審査結果の要旨

従来のMRIの撮像法では軟部組織の描出に優れているものの、骨組織の描出に限界があり、通常、骨組織の詳細な評価にはCTが用いられている。最近、CTと同様な画像コントラストを得ることが出来る高解像度の3D gradient echo法を用いたMR骨画像（MR bone image: MRBI）が開発され、本研究はこれを用いた非常に新規性・独創性の高い研究である。

研究Ⅰでは、膝関節における正常構造描出の評価によるMRBIの至適撮像条件を探索した。

研究Ⅱでは、研究Ⅰで最適とされた撮像条件を用いて、変形性膝関節症におけるMRBIの病変描出についての評価を行い、CTの代替可能な手法となりえることを明らかにした。

**研究Ⅰ. MRBIによる膝関節正常構造の評価、およびCT画像との比較**

**対象：**40歳以上60歳以下の健康人5名（男性3名、女性2名）の健康ボランティア。

**方法：**flip angle (FA), echo数, マトリックス数, スライス厚を変えた撮像法に対し2名の放射線診断専門医で視覚評価をし、膝関節における最適な撮像条件の検討を行った。さらに同一部位のCT画像と対比し、骨皮質や骨梁の描出に対する視覚評価および骨皮質の厚さや膝蓋骨の体積の定量評価を行った。骨皮質の厚さや膝蓋骨の体積の個人差の検討も行った。

**結果：**最適な撮像条件はFA 10°, echo time (TE) 4.6 - 9.2 - 13.8 (3

echo), マトリックス数400×352, スライス厚0.8 mm, TR 19.2, 撮像時間5分4秒であった。また、至適撮像条件で得られたMRBIと同部位のCT画像との比較において、骨皮質および骨梁の描出能に有意差を認めなかった ( $P > 0.05$ )。骨皮質の厚さおよび膝蓋骨の体積測定においてもMRBIとCT画像との高い相関を示した。

**研究Ⅱ. 変形性膝関節症におけるMRBIの臨床的有用性についての検討**

**対象：**杏林大学医学部付属病院で2023年4月から2023年12月にMRIを撮像した変形性膝関節症 (knee osteoarthritis: KOA) 連続88名の患者。

**方法：**通常の膝関節撮像法に、研究Ⅰで得られた至適撮像条件でMRBIを追加撮像した。KOAの病変（骨棘、軟骨下骨の嚢胞、軟骨下骨の硬化像）の視覚評価を行なった。骨棘の評価はT2強調画像 (T2WI), プロトン密度強調画像 (PDWI) およびMRBI, 軟骨下骨の嚢胞は脂肪抑制T2強調画像 (T2FS) とMRBI, 軟骨下骨の硬化像はT2WIとMRBIで行い、いずれも3名の放射線診断専門医で5段階のスケールを用いて視覚評価を行い、各項目で統計学的解析を行った。

**結果：**全ての評価項目でMRBIが他のシーケンスより病変の描出能が有意に高かった。

**結論：**健康人で膝関節のCTとMRBIでは骨の描出能に有意差がなかった。

MRBIは放射線被曝がなくCTと同様の情報が得られる利点があり、KOAの病変を評価する上で、安全性、有用性が高い撮像法と考えられた。

**【審査の結果】**本論文は学位論文として十分に値すると判断した。

〔博士 (医学)〕

氏名 齋藤 翔子

〈学位〉	種 類	博士 (医学)	論 文 項 目	microRNA の視点からみた実験的自己免疫性ぶどう膜網膜炎の病態理解とバイオマーカーの探索
	授与番号	博甲医第534号	論文審査委員	主査 駒形嘉紀
	授与年月日	令和7年3月31日	副査	大西宏明 長瀬美樹 市川弥生子 藤原正親
	授与の要件	学位規程第5条		

学位論文の要旨

【背景と目的】 ぶどう膜炎は眼球内のぶどう膜（虹彩、毛様体、脈絡膜）に炎症が生じ、隣接する網膜や視神経へ炎症が波及することで重篤な視機能障害を生じる疾患である。ぶどう膜は血流の豊富な組織であることから全身の炎症反応の影響を受けやすいが、その病態については不明な点が多い。またぶどう膜炎患者の生体試料を用いた炎症活動性を反映するバイオマーカーは確立されていない。本課題ではぶどう膜炎の動物モデルである実験的自己免疫性ぶどう膜網膜炎（experimental autoimmune uveoretinitis : EAU）を用いて、ゲノム情報発現をepigeneticに制御するmicroRNA (miRNA) に注目し、ぶどう膜炎発症過程における血清miRNAの発現を網羅的に解析しmiRNAの視点からみたEAUの病態解明、活動性の指標となるバイオマーカーを探索することを目的とした。

【方法】 ルイスラットに網膜抗原ペプチドを皮下接種しEAUを誘導、眼炎症スコアを経時的に評価した（各病期 n=6）。同時に血清を採取しmiRNAの発現をマイクロアレイ (GeneChip® miRNA 4.0) にて解析、クラスター解析を行い発現パターンの違いを検証した（各病期 n=3）。

【結果】 ①EAUラットの誘導：抗原接種後7日目では眼炎症所見はみられず、14日目に炎症スコアの上昇（ $3.9 \pm 0.4$ ）がみられ、21日目に低下（ $1.1 \pm 0.2$ ）を示した。②各病期毎の血清miRNAの発現プロファイルの変動：クラスター解析ではベースライン（抗原接種当日：0日目）と抗原接種後（7, 14, 21日目）のmiRNAの発現プロファイルは異なる階層に分布していたが、接種後7（発症前）、14（活動期）、21（消退期）日目の各発現プロファイルは同一のクラスター内に存在していた。発現上昇のみられたmiRNAとして炎症病態に抑制的に作用することが報告されているmiRNA-146a-5pとmiRNA-150-5pが抽出され抗原接種後14日目、21日目でベースラインと比較し有意に上昇し、定量PCRでも同様の傾向を示した。③pathway解析：マイクロアレイの結果を基にバイオインフォマティクス手法を用いたpathway解析では炎症病態との関連の報告のあるムチンO型糖鎖の生合成や細胞接着分子に関する経路の他、全病期においてHuntington病に関わる経路が標的pathwayとして抽出された。④脾臓の炎症性サイトカインの評価：二次リンパ組織の炎症評価のため脾臓を用いてTNF- $\alpha$ とIL-6を測定したところ、0日目と比較して14, 21日目に有意な上昇を認めた。

【結論】 EAUの各病期毎での発現プロファイルの変動はみられなかったものの個々のmiRNAではEAUの病期的変化とともに複数のmiRNAの発現変動が観察された。特に炎症制御に作用することが知られるmiRNA-146a-5pとmiRNA-150-5pの発現がEAUの活動期から消退期にかけて上昇を示した。Pathway解析では、Huntington病やムチンO型糖鎖生合成、細胞接着分子に関わる経路の関与が示唆された。血清miRNAの網羅的発現プロファイルの解析はepigeneticな視点からのぶどう膜炎の病態理解、二次リンパ組織の炎症病態を反映するバイオマーカーの同定に有用である可能性が示されたがその応用には更なる検討を要する。

論文審査結果の要旨

【背景と目的】 ぶどう膜炎は眼球内のぶどう膜（虹彩、毛様体、脈絡膜）に炎症が生じ、隣接する網膜や視神経へ炎症が波及することで重篤な視機能障害を生じる疾患である。ぶどう膜は血流の豊富な組織であることから全身の炎症反応の影響を受けやすいが、その病態については不明な点が多い。またぶどう膜炎患者の生体試料を用いた炎症活動性を反映するバイオマーカーは確立されていない。本課題ではぶどう膜炎の動物モデルである実験的自己免疫性ぶどう膜網膜炎（experimental autoimmune uveoretinitis : EAU）を用いて、ゲノム情報発現をepigeneticに制御するmicroRNA (miRNA) に注目し、ぶどう膜炎発症過程における血清miRNAの発現を網羅的に解析しmiRNAの視点からみたEAUの病態解明、活動性の指標となるバイオマーカーを探索することを目的とした。

【方法】 ルイスラットに網膜抗原ペプチドを皮下接種しEAUを誘導、眼炎症スコアを経時的に評価した（各病期 n=6）。同時に血清を採取しmiRNAの発現をマイクロアレイ (GeneChip® miRNA 4.0) にて解析、クラスター解析を行い発現パターンの違いを検証した（各病期 n=3）。

【結果】 ①EAUラットの誘導：抗原接種後7日目では眼炎症所見はみられず、14日目に炎症スコアの上昇（ $3.9 \pm 0.4$ ）がみられ、21日目に低下（ $1.1 \pm 0.2$ ）を示した。②各病期毎の血清miRNAの発現プロファイルの変動：クラスター解析ではベースライン（抗原接種当日：0日目）と抗原接種後（7, 14, 21日目）のmiRNAの発現プロファイルは異なる階層に分布していたが、接

種後7（発症前）、14（活動期）、21（消退期）日目の各発現プロファイルは同一のクラスター内に存在していた。発現上昇のみられたmiRNAとして炎症病態に抑制的に作用することが報告されているmiRNA-146a-5pとmiRNA-150-5pが抽出され抗原接種後14日目、21日目でベースラインと比較し有意に上昇し、定量PCRでも同様の傾向を示した。③pathway解析：マイクロアレイの結果を基にバイオインフォマティクス手法を用いたpathway解析では炎症病態との関連の報告のあるムチンO型糖鎖の生合成や細胞接着分子に関する経路の他、全病期においてHuntington病に関わる経路が標的pathwayとして抽出された。④脾臓の炎症性サイトカインの評価：二次リンパ組織の炎症評価のため脾臓を用いてTNF- $\alpha$ とIL-6を測定したところ、0日目と比較して14, 21日目に有意な上昇を認めた。

【結論】 EAUの各病期毎での発現プロファイルの変動はみられなかったものの個々のmiRNAではEAUの病期的変化とともに複数のmiRNAの発現変動が観察された。特に炎症制御に作用することが知られるmiRNA-146a-5pとmiRNA-150-5pの発現がEAUの活動期から消退期にかけて上昇を示した。Pathway解析では、Huntington病やムチンO型糖鎖生合成、細胞接着分子に関わる経路の関与が示唆された。血清miRNAの網羅的発現プロファイルの解析はepigeneticな視点からのぶどう膜炎の病態理解、二次リンパ組織の炎症病態を反映するバイオマーカーの同定に有用である可能性が示されたがその応用には更なる検討を要する。

【評価】 EAUを用いてmiRNAによるぶどう膜炎の病勢を示す新規バイオマーカー同定への可能性を示した点で評価でき、審査委員全員で学位論文に値する内容であると判断した。

〔博士（医学）〕

氏名 北 濱 圭一郎

〔学位〕	種 類	博士（医学）	論 文 項 目	浸潤性膵管癌におけるDNAメチル化プロファイルによる層別化と腫瘍進化学的意義の検討
	授与番号	博甲医第535号	論文審査委員	主査 須並英二
	授与年月日	令和7年3月31日	副査	廣中秀一 松浦 稔 青柳共太 平井和之
	授与の要件	学位規程第5条		

学位論文の要旨

【背景・目的】 浸潤性膵管癌（Pancreatic ductal adenocarcinoma；PDAC）は予後不良の固形癌であり、この癌の進展に対するエピゲノム変化の影響は未解明な部分も多い。本研究では、遺伝子発現に重要な役割を示すDNAプロモーター領域に焦点を当て、PDACの腫瘍内におけるDNAメチル化の状態を詳細に解析し、臨床病理学的特徴との関連、さらに腫瘍進化学的な意義を検討した。

【対象・方法】 PDACの組織型は大部分が腺癌で、様々な分化度からなる腺癌細胞が混在している。そこで、PDAC手術症例6例を対象として、腫瘍内の異なる分化度を示す腺癌領域（合計44領域）とコントロールとして正常膵組織（合計5領域）からDNAを抽出し、網羅的DNAメチル化解析を実施した。プロモーター領域に注目して階層型クラスタリングを行い2群に分類し、同一腫瘍内におけるメチル化プロファイルの不均一性を検討した。さらに、グループ間に含まれるサンプルの病理組織学的特徴やグループ間での差分メチル化領域を詳細に検討した。また追加でメチル化系統解析を行い、腫瘍内メチル化プロファイルやコピー数の変化を多角的に検討した。

【結果・考察】 クラスタリング解析の結果、正常膵組織に類似したメチル化プロファイルを示すT1 Groupと、正常膵組織と異なるメチル化プロファイルを示すT2 Groupに分類された。高分化型腺癌はT1とT2の両Groupに、低分化型腺癌および扁平上皮分化型腺癌はT2 Groupにのみ確認された。また6症例中3症例で腫瘍内メチル化プロファイル（T1およびT2 Group）の不均一性が確認された。差分メチル化解析の結果をもとにした遺伝子オントロジー解析からは、T2 Groupでは転写関連遺伝子の脱メチル化がみられ、腫瘍内での遺伝子全体の転写活性を反映している可能性が強く示唆された。メチル化系統解析の結果から、T1 GroupからT2 Groupへのメチル化的進化の軌跡がみられ、組織型やコピー数の変化との関連も示唆された。

【結論】 本研究では、PDACの新たなメチル化プロファイルによる層別化とメチル化における腫瘍進化学的意義を示した。今後、さらに解析症例数を増やし、メチル化プロファイルの臨床病理学的意義が解明されれば、膵癌の個別化医療に大きく貢献できる可能性がある。

論文審査結果の要旨

【背景・目的】 浸潤性膵管癌（Pancreatic ductal adenocarcinoma；PDAC）は予後不良の固形癌であり、この癌の進展に対するエピゲノム変化の影響は未解明な部分も多い。本研究では遺伝子発現に重要な役割を示すDNAプロモーター領域に焦点を当て、PDACの腫瘍内におけるDNAメチル化の状態を詳細に解析し、臨床病理学的特徴との関連、さらに腫瘍進化学的な意義を検討した。

【対象・方法】 PDACの組織型は大部分が腺癌で、様々な分化度からなる腺癌細胞が混在している。PDAC手術症例6例を対象として、腫瘍内の異なる分化度を示す腺癌領域（合計44領域）とコントロールとして正常膵組織（合計5領域）からDNAを抽出し、網羅的DNAメチル化解析を実施した。プロモーター領域の階層型クラスタリングにより2群に分類し、同一腫瘍内におけるメチル化プロファイルの不均一性を検討した。さらにグループ間に含まれるサンプルの病理組織学的特徴やグループ間での差分メチル化領域を詳細に検討した。またメチル化系統解析を行い、腫瘍内メチル化プロファイルやコピー数の変化を多角的に検討した。

【結果・考察】 クラスタリング解析の結果、正常膵組織に類似したメチル化プロファイルを示すT1 Groupと、正常膵組織と異なる

メチル化プロファイルを示すT2 Groupに分類された。高分化型腺癌はT1とT2の両Groupに、低分化型腺癌および扁平上皮分化型腺癌はT2 Groupにのみ確認された。また6症例中3症例で腫瘍内メチル化プロファイル（T1およびT2 Group）の不均一性が確認された。差分メチル化解析の結果をもとにした遺伝子オントロジー解析からは、T2 Groupでは転写関連遺伝子の脱メチル化がみられ、腫瘍内での遺伝子全体の転写活性を反映している可能性が強く示唆された。メチル化系統解析の結果から、T1 GroupからT2 Groupへのメチル化的進化の軌跡がみられ、組織型やコピー数の変化との関連も示唆された。

【結論】 本研究では、PDACの新たなメチル化プロファイルによる層別化とメチル化における腫瘍進化学的意義を示した。今後、さらに解析症例数を増やし、メチル化プロファイルの臨床病理学的意義が解明されれば、膵癌の個別化医療に大きく貢献できる可能性がある。

【評価】 同一腫瘍内のメチル化プロファイルの不均一性および腫瘍学的進化を示した点で新規性が評価できる。その進化の要因が転写関連因子にあることや病理組織学的特徴を反映していることを示した意義は大きい。審査員全員一致で学位論文に値する内容であると判断した。

〔博士（医学）〕

氏名 上月直樹

〈学位〉	種類 博士（医学）	論文項目	パーキンソン病における小字症の病態解明
	授与番号 博甲医第536号	論文審査委員	主査 山田 深 副査 大木 紫 神崎恒一 中野正寛 高原哲士
	授与年月日 令和7年3月31日		
	授与の要件 学位規程第5条		

学位論文の要旨

【背景】 パーキンソン病（Parkinson's disease: PD）の一般的な症候の一つである小字症は、書字開始時から文字が小さい consistent micrographia (CM) と、文字が徐々に小さくなる progressive micrographia (PM) に分けられる。本研究はPDにおける小字症の症状と手指の運動機能、眼球運動における生理指標や臨床徴候との関連について比較検討し、小字症の病態生理を解明することを目的とした。

【対象と方法】 PD患者42名、年齢のマッチした健常者（Healthy Control: HC）31名を対象とした。書字課題として5文字の漢字（日 日 日 日）をタッチパネルに書字させ、視線解析装置により注視点を同時に記録した。書字課題はvisual feedback (VF) として書字の軌線を表示する条件、表示しない条件でも行った。平均文字面積と行の傾きを算出し、被験者を4群（HC群、非小字症群、PM群、CM群）に分けた。次に、Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) における上肢の運動機能評価課題（finger tapping: FT, pronation and supination: PS, open and close: OC）を実施し、手指の3次元的位置情報を評価した。さらに、眼球運動課題（Visually Guided Saccade: VGS, Memory Guided Saccade: MGS）におけるサッケードの潜時や振幅などの生理指標を計測し、MDS-UPDRSや各種臨床テスト、123I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) 心筋シンチグラフィ、dopamine transporter scan (DaT Scan) の値とともに各群を比較した。

【結果】 HC群、非小字症群、PM群、CM群には、それぞれ31名、22名、9名、11名の被験者が分類された。書字課題ではPM群では書字中の注視点が上側に偏在し、CMでは左側に偏在していた。またVFがない条件では全群で書字は大きくなる傾向があり、PM群でも文字の大きさが改善したが、CM群では改善に乏しかった。PM群では上肢の運動振幅が縮小しCM群では運動の所要時間が延長していた。臨床項目ではPMでは認知機能テストの点数が低く、MIBG心筋シンチグラフィでMIBG取り込みが低下していた。CM群では姿勢反射障害が強くみられた。

【考察と結語】 小字症の症状は上肢運動機能や眼球運動の障害によって病態が異なり、認知機能脳障害や姿勢反射障害とも関連することを示した。小字症の病態によりPDをさらに詳細にサブタイプ分類することは、病態の解明や治療手段の開発に役立てることができる。PMとCMでは異なる病態が存在し、それぞれの書字障害の基盤としてPMは $\alpha$ シヌクレインによる病理学的変性が末梢から生じるbody-first typeと、CMは中枢から生じるbrain-first typeと関連することが考えられた。また、視覚情報を調整することで小字症を改善することも示唆された。これらの知見はPD患者のリハビリテーションや治療デバイスの開発に応用できる可能性がある。

論文審査結果の要旨

【背景】 パーキンソン病（Parkinson's disease: PD）の一般的な症候の一つである小字症は、書字開始時から文字が小さい consistent micrographia (CM) と、文字が徐々に小さくなる progressive micrographia (PM) に分けられる。本研究はPDにおける小字症の症状と手指の運動機能、眼球運動における生理指標や臨床徴候との関連について比較検討し、小字症の病態生理を解明することを目的とした。

【対象と方法】 PD患者42名、年齢のマッチした健常者（Healthy Control: HC）31名を対象とした。書字課題として5文字の漢字（日 日 日 日）をタッチパネルに書字させ、視線解析装置により注視点を同時に記録した。書字課題はvisual feedback (VF) として書字の軌線を表示する条件、表示しない条件でも行った。平均文字面積と行の傾きを算出し、被験者を4群（HC群、非小字症群、PM群、CM群）に分けた。次に、Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) における上肢の運動機能評価課題（finger tapping: FT, pronation and supination: PS, open and close: OC）を実施し、手指の3次元的位置情報を評価した。さらに、眼球運動課題（Visually Guided Saccade: VGS, Memory Guided Saccade: MGS）におけるサッケードの潜時や振幅などの生理指標を計測し、MDS-UPDRSや各種臨床テスト、

123I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) 心筋シンチグラフィ、dopamine transporter scan (DaT Scan) の値とともに各群を比較した。

【結果】 HC群、非小字症群、PM群、CM群には、それぞれ31名、22名、9名、11名の被験者が分類された。書字課題ではPM群では書字中の注視点が上側に偏在し、CMでは左側に偏在していた。またVFがない条件では全群で書字は大きくなる傾向があり、PM群でも文字の大きさが改善したが、CM群では改善に乏しかった。PM群では上肢の運動振幅が縮小しCM群では運動の所要時間が延長していた。臨床項目ではPMでは認知機能テストの点数が低く、MIBG心筋シンチグラフィでMIBG取り込みが低下していた。CM群では姿勢反射障害が強くみられた。

【考察と結語】 小字症の症状は上肢運動機能や眼球運動の障害によって病態が異なり、認知機能脳障害や姿勢反射障害とも関連することを示した。PMとCMでは異なる病態が存在し、それぞれの書字障害の基盤としてPMは $\alpha$ シヌクレインによる病理学的変性が末梢から生じるbody-first typeと、CMは中枢から生じるbrain-first typeと関連することが考えられた。また、視覚情報を調整することで小字症を改善することも示唆された。これらの知見はPD患者のリハビリテーションや治療デバイスの開発に応用できる可能性がある。

【審査の結果】 本論文は学位論文として十分に値すると判断した。

〔博士（医学）〕

氏名 山崎 智也

〈学位〉	種 類 博士（医学）	論 文 項 目	アミノ酸トランスポーター LAT1 の阻害が淡明細胞型腎細胞癌細胞株の遊走能に与える影響
	授与番号 博甲医第537号	論文審査委員	主査 福原 浩
	授与年月日 令和7年3月12日		副査 長島文夫 今泉美佳 川上貴久 長濱清隆
	授与の要件 学位規程第5条		

### 学位論文の要旨

【背景および目的】 L型アミノ酸トランスポーター1（LAT1；SLC7A5）は、癌細胞に必須アミノ酸を供給しており、多くの癌細胞で過剰発現していることから、癌治療の分子標的として有望であるが、腎細胞癌（Renal cell carcinoma：RCC）での報告は少ない。そこで予備実験として、淡明細胞型腎細胞癌（Clear cell renal cell carcinoma：ccRCC）に対して、細胞増殖や遊走の検討を行ったところ、ccRCC細胞株Caki-1、KMRC-1でのLAT1選択的阻害薬JPH203の腫瘍増殖抑制効果は乏しく、Scratch assayにてControlと比較してCaki-1で69%、KMRC-1で45%の創傷治癒面積の増加があり、遊走能の亢進を認めた。そこで、この研究ではLAT1阻害によるccRCC細胞株における遊走能亢進のメカニズムの解明を目的とした。

【方法】 細胞株はヒトccRCC細胞株のCaki-1、KMRC-1およびヒト前立腺癌細胞株のPC-3を用い、MTT assay、リアルタイム定量PCR（qPCR）、Scratch assay、RNAシーケンスをJPH203の有無やアミノ酸除去培地の条件下で行った。また、遊走能亢進に関与する分子の阻害を化学物質とsiRNAにて行った。

【結果】 前述のように予備実験ではJPH203投与によりCaki-1、KMRC-1で遊走能の亢進が認められた。JPH203投与による遊走能亢進は基質アミノ酸の一つであるフェニルアラニン除去にてControlと比較してCaki-1で63%、KMRC-1で58%の創傷治癒面積の増加を認め、再現できた。JPH203の有無やフェニルアラニン除去条件下でのCaki-1とKMRC-1のRNAシーケンスによる網羅的遺伝子発現解析の結果、遊走能に関与するとの報告がある含硫アミノ酸代謝酵素であるシスタチオニン-β-シターゼ（CBS）の遺伝子に2.3-8.1倍の発現上昇が見られ、qPCRにおいてもCBSの増加が確認された。また、阻害薬やsiRNAによるノックダウンにより、CBSを阻害したところ、JPH203投与やフェニルアラニン除去で認められた遊走能の亢進がキャンセルされた。

【結論】 ccRCC細胞株（Caki-1、KMRC-1）にJPH203を投与するとLAT1の阻害により主としてフェニルアラニン取り込み阻害による影響から、CBS発現のアップレギュレーションが起こり、細胞の遊走能亢進が生じた。その遊走能亢進はCBS阻害やノックダウンにてキャンセルされたことから、CBSが少なくともその一端を担うことが明らかとなった。CBSはccRCC悪性度のバイオマーカーとしての役割に加えて、選択的に阻害することで腫瘍の転移や浸潤抑制につながる可能性があることから、ccRCCの新たな治療ターゲットとなる可能性が期待できる。

### 論文審査結果の要旨

【背景および目的】 L型アミノ酸トランスポーター1（LAT1；SLC7A5）は、癌細胞に必須アミノ酸を供給しており、多くの癌細胞で過剰発現している。そのため、癌治療の分子標的として有望であるが、腎癌での報告は少ない。そこで予備実験として、淡明細胞型腎細胞癌（Clear cell renal cell carcinoma：ccRCC）に対して検討を行ったところ、LAT1選択的阻害薬JPH203の腫瘍増殖抑制効果は乏しく、Scratch assayにて遊走能の亢進を認めた。そこで、この研究ではLAT1阻害によるccRCC細胞株における遊走能亢進のメカニズムの解明を目的とした。

【方法】 細胞株はヒトccRCC細胞株のCaki-1、KMRC-1およびヒト前立腺癌細胞株のPC-3を用い、MTT assay、リアルタイム定量PCR（qPCR）、Scratch assay、RNAシーケンスをJPH203の有無やアミノ酸除去培地の条件下で行った。また、遊走能亢進に関与する分子の阻害を化学物質とsiRNAにて行った。

【結果】 予備実験ではJPH203投与によりCaki-1、KMRC-1で遊走能の亢進が認められた。JPH203投与による遊走能亢進は基質アミノ酸の一つであるフェニルアラニン除去にてControlと比較してCaki-1で63%、KMRC-1で58%の創傷治癒面積の増加を認

め、再現できた。JPH203の有無やフェニルアラニン除去条件下でのCaki-1とKMRC-1のRNAシーケンスによる網羅的遺伝子発現解析の結果、遊走能に関与するとの報告がある含硫アミノ酸代謝酵素であるシスタチオニン-β-シターゼ（CBS）の遺伝子に2.3-8.1倍の発現上昇が見られ、qPCRにおいてもCBSの増加が確認された。また、阻害薬やsiRNAによるノックダウンにより、CBSを阻害したところ、JPH203投与やフェニルアラニン除去で認められた遊走能の亢進がキャンセルされた。

【結論】 ccRCC細胞株（Caki-1、KMRC-1）にJPH203を投与すると、LAT1の阻害によるフェニルアラニン取り込み阻害が起こり、CBS発現がアップレギュレーションして細胞の遊走能亢進が生じた。その遊走能亢進はCBS阻害やノックダウンにてキャンセルされたことから、CBSが少なくともその一端を担うことが明らかとなった。CBSはccRCC悪性度のバイオマーカーとしてだけでなく、選択的に阻害することにより新たな治療ターゲットとなる可能性がある。

【審査結果】 LAT1阻害薬が癌細胞株の増殖を抑制せず遊走能を亢進させたという結果を受けて、CBSが遊走能亢進に関与していることを明らかにした実験研究である。難治性腎癌の臨床開発につながる有用な研究であり、学位論文に値する内容であると判断した。

〔博士（医学）〕

氏名 木庭露葉

〈学位〉	種 類	博士（医学）	論 文 項 目	空間トランスクリプトーム解析による大腸癌 癌 出・低分化胞 巢の特徴的な分子プロファイルの探索
	授 与 番 号	博甲医第538号	論文審査委員	主査 福原 浩 副査 小林陽一 宮東昭彦 栗崎 健 三好 潤
	授与年月日	令和7年3月31日		
	授与の要件	学位規程第5条		

### 学位論文の要旨

【背景・目的】 大腸癌は頻度の高い癌であり、患者予後の改善のために、多方面からの分子生物学的知見の蓄積が求められている。大腸癌における癌 出・低分化胞巢は予後不良と関連しているが、その分子生物学的機序は十分に明らかにされていない。本研究では、GeoMx-DSP (Digital Spatial Profiler) を用いた空間トランスクリプトーム解析により、大腸癌の浸潤先進部における癌 出・低分化胞巢の分子機序の一端を検討し、予後に関わる因子について探索することを目的とした。

【対象・方法】 2021年3月から2023年6月に外科的切除された大腸癌の中から、浸潤先進部で癌 出・低分化胞巢が目立つ症例12例を対象にした。高解像度の空間トランスクリプトミクスを使用して、12例84領域の関心領域を分析し、管状腺癌領域、移行領域、および癌 出・低分化胞巢領域における遺伝子発現プロファイルと比較した。

【結果】 癌 出・低分化胞巢領域では、管状腺癌領域と比較して、統計学的に有意ではないものの上皮間葉転換の傾向が見られた ( $p=0.073$ )。また、増殖活性は低下しており、MYCやMYC標的遺伝子、特に細胞質翻訳およびペプチド生合成に関与する遺伝子の有意な発現低下を認めた ( $p<0.001$ )。また、癌 出・低分化胞巢領域でGATA2やGATA2標的遺伝子、特に細胞外マトリックスの調節に関連する遺伝子の発現上昇を認めた ( $p=0.037$ )。癌 出・低分化胞巢で発現が上昇したGATA2標的遺伝子の生存解析を探索的に行ったところ、血管石灰化の抑制に関与するMGP (Matrix Gla Protein) の高発現が大腸癌患者における全生存率および無増悪生存率の低下と関連していた。

【考察・結論】 癌 出・低分化胞巢におけるMYCの相対的な発現低下とGATA2の相対的な発現上昇、および細胞外マトリックス関連遺伝子の発現変化が、豊富な線維性間質の中で他の細胞や間質との相互作用を表していることが示唆され、大腸癌の異質性に新たな知見を得た。また、予後因子の探索的検討として、MGPは予後的バイオマーカーとなる可能性が展望された。

### 論文審査結果の要旨

【背景・目的】 大腸癌における癌 出・低分化胞巢は予後不良と関連しているが、その分子生物学的機序は十分に明らかにされていない。本研究では、GeoMx-DSP (Digital Spatial Profiler) を用いた空間トランスクリプトーム解析により、大腸癌の浸潤先進部における癌 出・低分化胞巢の分子機序の一端を検討し、予後に関わる因子について探索することを目的とした。

【対象・方法】 2021年3月から2023年6月に外科的切除された大腸癌の中から、浸潤先進部で癌 出・低分化胞巢が目立つ症例12例を対象にした。高解像度の空間トランスクリプトミクスを使用して、12例84領域の関心領域を分析し、管状腺癌領域、移行領域、および癌 出・低分化胞巢領域における遺伝子発現プロファイルと比較した。

【結果】 癌 出・低分化胞巢領域では、管状腺癌領域と比較して、統計学的に有意ではないものの上皮間葉転換の傾向が見られた ( $p=0.073$ )。また、増殖活性は低下しており、MYCやMYC標的遺伝子、特に細胞質翻訳およびペプチド生合成に関与する遺伝子の有意な発現低下を認めた ( $p<0.001$ )。また、癌 出・低分化胞

巢領域でGATA2やGATA2標的遺伝子、特に細胞外マトリックスの調節に関連する遺伝子の発現上昇を認めた ( $p=0.037$ )。癌 出・低分化胞巢で発現が上昇したGATA2標的遺伝子の生存解析を探索的に行ったところ、血管石灰化の抑制に関与するMGP (Matrix Gla Protein) の高発現が大腸癌患者における全生存率および無増悪生存率の低下と関連していた。

【考察・結論】 癌 出・低分化胞巢におけるMYCの相対的な発現低下とGATA2の相対的な発現上昇、および細胞外マトリックス関連遺伝子の発現変化が、豊富な線維性間質の中で他の細胞や間質との相互作用を表していることが示唆され、大腸癌の異質性に新たな知見を得た。また、予後因子の探索的検討として、MGPは予後的バイオマーカーとなる可能性が展望された。

【審査結果】 大腸癌の癌 出・低分化胞巢における遺伝子発現を、空間トランスクリプトーム解析を用いて検討した研究である。空間的遺伝子発現解析の結果から、この領域では特有の分子プロファイルが形成されていることを解明している。さらに、新規予後バイオマーカーの可能性にも言及しており、学位論文に値する内容であると判断した。

学位論文要旨および審査要旨

〔博士（医学）〕

氏名 白石 知 大

〔学位〕	種 類	博士（医学）	論 文 項 目	乳頭乳輪温存皮下乳腺全摘術後の組織拡張器・人工乳房を用いた一次二期再建における乳頭偏位に関する考察と対処法
	授与番号	博乙医第642号	論文審査委員	主査 井本 滋
	授与年月日	令和6年4月17日	副査	長瀬美樹 阪本良弘 大山 学 北村 修
	授与の要件	学位規程第6条		

学位論文の要旨

〔緒言〕乳癌に対する乳頭乳輪温存皮下乳腺全摘術後に乳房インプラントによる一次二期再建を行った場合、温存された乳頭乳輪の頭側偏位が生じやすい。その理由は完全には解明されておらず、乳頭的位置が非対称であることは患者の不満の原因となる。本研究では、形態学的シミュレーションを用いて乳頭的位置に影響を与える変数を分析し対称性を獲得するための対策を立て、それを臨床応用した結果について評価を行った。

〔方法〕乳房切除術前、組織拡張器挿入術時、組織拡張器の拡張後までの過程において、乳頭位置の変化の様子を乳房縦断面において乳頭位置に関わる部分の長さ、組織拡張器の直径、組織拡張器の挿入位置などの二次元の情報を用いて最終的な乳頭位置に関するシミュレーションを行い、乳頭の頭側偏位の原因の究明と対策を検討した。また、臨床研究として乳頭乳輪温存皮下乳腺全摘術後に組織拡張器とインプラントによる一次二期再建術を受けた症例のうち、本研究の形態学的シミュレーションと対策に基づいた再建術を受けていた対策あり群（N=57）と上記の対策を行っていなかった対策なし群（N=32）に分けて、再建終了後1年以上経過した時点での乳頭位置の対称性を後ろ向きに評価した。

〔結果〕形態学的シミュレーションの結果、切除される乳腺組織が存在する範囲（縦の長さ）より組織拡張器の縦の長さが短い場合、乳頭より頭側の組織の一部が拡張されないことが乳頭偏位の原因であることが分かった。そこで、ラウンド型の組織拡張器を通常より尾側に留置し、乳頭乳輪を尾側に牽引し組織拡張器の中央付近に固定を行うことで、修正が可能な場合が多くなることが分かった。臨床研究の結果は、対策あり群の方が優位に良好な乳頭位置を保っていた（ $p < 0.01$ ）。良好または優れた対称性が得られたのは対策あり群で45/57人（79%）で、対策なし群で8/32人（25%）であった。また、対策なし群では、乳頭的位置異常の程度は乳房切除重量（ $\rho = 0.47, P < 0.006$ ）、術前の乳房の下垂度（ $\rho = 0.38, P = 0.04$ ）、乳房上極の長さ（B）と鎖骨下～乳房下端の長さ（I）の差（B-I）（ $\rho = 0.067, P < 0.01$ ）と相関を示していたが、対策あり群ではこれらの項目と相関を示さなかった。

〔考察〕形態学的シミュレーションによる対策は臨床上也有用であり、対策なしの場合には乳頭偏位が生じやすい条件の症例でもこの対策を行うことで改善が認められると考えられた。

〔結論〕乳頭乳輪温存皮下乳腺全摘術後の一次二期再建では、ラウンド型の組織拡張器を用いて、それを乳房下溝線より尾側に（1-3cm程度）留置し、温存された乳頭を尾側に牽引し組織拡張器の中心付近に固定することで、多くの条件下で乳頭位置を修正することが可能となった。

論文審査結果の要旨

〔緒言〕乳癌に対する乳頭乳輪温存皮下乳腺全摘術後に乳房インプラントによる一次二期再建を行った場合、温存された乳頭乳輪の頭側偏位が生じやすい。その理由は十分に解明されておらず、乳頭的位置が非対称であることは患者の満足度の低下となる。本研究では、形態学的シミュレーションを用いて乳頭的位置に影響を与える変数を分析し対称性を獲得するための対策を立て、それを臨床応用した結果について評価を行った。

〔方法〕まず乳房切除術前、組織拡張器挿入術時、組織拡張器の拡張後までの過程において、乳頭位置の変化の様子を乳房縦断面において乳頭位置に関わる部分の長さ、組織拡張器の直径、組織拡張器の挿入位置などの二次元の情報を用いて最終的な乳頭位置に関するシミュレーションを行い、乳頭の頭側偏位の原因の究明と対策を検討した。次に臨床研究として乳頭乳輪温存皮下乳腺全摘術後に組織拡張器とインプラントによる一次二期再建術を受けた症例のうち、本研究の形態学的シミュレーションと対策に基づいた再建術を受けていた対策あり群（N=57）と上記の対策を行っていなかった対策なし群（N=32）に分けて、再建終了後1年以上経過した時点での乳頭位置の対称性を後ろ向きに評価した。

〔結果〕形態学的シミュレーションの結果、切除される乳腺組織が存在する範囲（縦の長さ）より組織拡張器の縦の長さが短い場合、

乳頭より頭側の組織の一部が拡張されないことが乳頭偏位の原因であることが分かった。そこで、ラウンド型の組織拡張器を通常より尾側に留置し、乳頭乳輪を尾側に牽引し組織拡張器の中央付近に固定を行うことで修正が可能になることが判明した。臨床研究の結果から、対策あり群の方が優位に良好な乳頭位置を保っていた（ $p < 0.01$ , Fisherの正確検定）。良好または優れた対称性が得られたのは対策あり群で45/57人（79%）で、対策なし群で8/32人（25%）であった。また、対策なし群では、乳頭的位置異常の程度は乳房切除重量（ $\rho = 0.47, P < 0.006$ , Spearman順位相関係数）、術前の乳房の下垂度（ $\rho = 0.38, P = 0.04$ ）、乳房上極の長さ（B）と鎖骨下～乳房下端の長さ（I）の差（B-I）（ $\rho = 0.067, P < 0.01$ ）と相関を示していたが、対策あり群ではこれらの項目と相関を示さなかった。

〔考察〕形態学的シミュレーションによる対策は臨床上也有用であり、対策なしの場合には乳頭偏位が生じやすい条件の症例でもこの対策を行うことで改善が認められると考えられた。

〔結論〕乳頭乳輪温存皮下乳腺全摘術後の一次二期再建では、ラウンド型の組織拡張器を用いて、それを乳房下溝線より尾側に（1-3cm程度）留置し、温存された乳頭を尾側に牽引し組織拡張器の中心付近に固定することで、多くの条件下で乳頭位置を修正することが可能となった。審査の結果、乳頭乳輪を温存する乳房再建術における乳頭偏位を修正する上で、本研究は形成外科の指標と手技を明らかにした点で優れており学位に資する論文である。

学位論文要旨および審査要旨

〔博士（医学）〕

氏名 小林 賢子

〔学位〕	種 類	博士（医学）	論 文 項 目	造血器腫瘍細胞株の融合転写産物の網羅的検出および染色体立体配座捕捉法による複雑な染色体構造異常の解析			
	授与番号	博乙医第643号	論文審査委員	主査	大西宏明		
	授与年月日	令和6年7月24日	副査	吉野 浩	栗崎 健	高山信之	林 玲匡
	授与の要件	学位規程第6条					

学位論文の要旨

【背景】造血器腫瘍の発症や進展にはゲノム異常が密接に関わると考えられているが、その詳細、特に複雑な染色体構造異常については不明の点が多く残されている。複雑なゲノム構造異常の混沌とした集合に潜在する未知の病因を解明することは、ゲノムの不安定性の抑制による造血器腫瘍の進行阻止に基づく治療戦略の開発につながる可能性がある。

【目的と方法】本研究では、造血器腫瘍の複雑なゲノム構造異常の種類や機序について理解を進めることを目的とした。そのために、まず造血器腫瘍由来99細胞株のトランスクリプトームデータに公共ソフトウェアSTAR-Fusionを適用し、融合転写産物を網羅的に検出し、病的意義を有する可能性のある新規の融合と、複雑なゲノム構造異常の部分所見と推定される融合を探索した。次いで、解析した細胞株の1つ急性骨髄性白血病（AML）由来のNB-4に注目し、ハイスループット染色体立体配座捕捉法（*in situ* high-throughput capture of chromosomal conformation, *in situ* Hi-C法）により、STAR-Fusionで検出された融合転写産物のゲノムレベルでの存在の確認と、8q24領域について、融合転写産物を手がかりに複雑なゲノム構造異常の解析を行った。

【結果】STAR-Fusionの解析では、従来の方法で検出できない短距離の融合を大半として700種1284個の融合転写産物が得られた。インフレームの融合は15.6%で、均衡型は少数、部分欠失が最多であった。長鎖ノンコーディングRNAを構成要素とするものを18.5%に認めた。また、病的意義を有する可能性が示唆される新規の融合を病型横断的に8種見出した（*CLECL1* :: *KLRB1*, *STEAP1B* :: *RAPGEF5*, *TRDV2* :: *TRAC*, *YAF2* :: *RYBP*, *PFKFB3* :: *LINC02649*, *LINC01934* :: *ITGA4*, *MTAP* :: *CDKKN2B-ASI*, *CBFB* :: *MYLPPF*）。*in situ* Hi-C法の解析で、NB-4細胞株においてSTAR-Fusionで検出された融合がすべてゲノムレベルで存在することを確認し、また、8q24領域に、縦列重複および不均衡型逆位と考えられる2つの複雑な構造異常と、その部位に対応する染色体外DNAを見出した。

【考察】実行可能性の高い材料である細胞株は多くが本質的にゲノム不安定性を呈している点で、腫瘍の複雑なゲノム異常の解析に有用と考えられた。融合転写産物の解析と*in situ* Hi-C法により、NB-4細胞株の8q24領域の複雑な構造異常の一機序としてbreakage-fusion-bridgeが推定された。STAR-Fusionと*in situ* Hi-C法の組み合わせは、造血器腫瘍の複雑なゲノム異常の解析に有用と考えられる。これらを用いたAML細胞株の解析により認められた新規遺伝子異常や複雑なゲノム構造異常がAMLの発症や進展にどのように寄与しているか、今後の解析が必要である。複雑なゲノム異常の解析をさらに蓄積し、複雑核型を呈する予後不良な造血器腫瘍症例の治療法を見出してゆくことが今後の課題である。

論文審査結果の要旨

【背景】造血器腫瘍の発症や進展にはゲノム異常が密接に関わると考えられているが、その詳細、特に複雑な染色体構造異常については不明の点が多く残されている。複雑なゲノム構造異常の混沌とした集合に潜在する未知の病因を解明することは、ゲノムの不安定性の抑制による造血器腫瘍の進行阻止に基づく治療戦略の開発につながる可能性がある。

【目的と方法】本研究では、造血器腫瘍の複雑なゲノム構造異常の種類や機序について理解を進めることを目的とした。そのために、まず造血器腫瘍由来99細胞株のトランスクリプトームデータにソフトウェアSTAR-Fusionを適用し、融合転写産物を網羅的に検出し、病的意義を有する可能性のある新規の融合と、複雑なゲノム構造異常の部分所見と推定される融合を探索した。次いで、解析した細胞株の1つ急性骨髄性白血病（AML）由来のNB-4に注目し、ハイスループット染色体立体配座捕捉法（*in situ* high-throughput capture of chromosomal conformation, *in situ* Hi-C法）により、STAR-Fusionで検出された融合転写産物のゲノムレベルでの存在の確認と、8q24領域について、融合転写産物を手がかりに複雑なゲノム構造異常の解析を行った。

【結果】STAR-Fusionの解析では、従来の方法で検出が困難な短距離の融合を主とする700種1284個の融合転写産物が得られた。イン

フレームの融合は15.6%で、均衡型は少数、部分欠失が最多であった。長鎖ノンコーディングRNAを構成要素とするものを18.5%に認めた。また、正常検体には存在せず、病的意義を有する可能性が示唆される新規の融合を病型横断的に8種見出した（*CLECL1* :: *KLRB1*, *STEAP1B* :: *RAPGEF5*, *TRDV2* :: *TRAC*, *YAF2* :: *RYBP*, *PFKFB3* :: *LINC02649*, *LINC01934* :: *ITGA4*, *MTAP* :: *CDKKN2B-ASI*, *CBFB* :: *MYLPPF*）。*in situ* Hi-C法の解析で、NB-4細胞株においてSTAR-Fusionで検出された融合がすべてゲノムレベルで存在することを確認し、また、NB-4細胞株の8q24領域にbreakage-fusion-bridgeを機序とすると推定される縦列重複および不均衡型逆位と、その部位に対応する染色体外DNAを見出した。

【考察】造血器腫瘍細胞株の網羅的な融合転写産物の*in silico*解析により、複数の未知の融合遺伝子が検出された。また、代表的な細胞株に対する*in situ* Hi-C解析により、融合遺伝子の生成に新たなメカニズムが働いていることが示唆された。これらの結果から、STAR-Fusionと*in situ* Hi-C法の組み合わせは、造血器腫瘍の複雑なゲノム異常の解析に有用であると考えられた。本研究は、*in silico*の遺伝子解析を主体としており、得られた結果の意義の解明には今後の*in vitro/in vivo*の研究が必要となるが、そのような研究を促進するための礎となる研究であり、考察の深さや得られた結果の新規性から、学位授与に相応しい内容であると判定した。

〔博士（医学）〕

氏名 稲田 成 作

〈学位〉	種 類	博士（医学）	論 文 項 目	家兔仮骨延長モデルにおける parathyroid hormone (1-34) 至適投与時期の検討
	授与番号	博乙医第644号	論文審査委員	主査 山田 深 副査 長瀬美樹 浮山越史 安田和基 藤原正親
	授与年月日	令和6年12月18日		
	授与の要件	学位規程第6条		

学位論文の要旨

運動器の種々の疾患や外傷の治療過程では、ときに大きな骨欠損が発生し、著しい障害が生じる。そのため、骨欠損への対応は運動器の機能維持において極めて重要な課題である。骨欠損の治療には骨再建術を要するが、そのひとつの方法である仮骨延長法は、骨に創外固定器を装着して行う治療であり、1) latency phase: 骨切りから延長開始までの待機期間、2) distraction phase: 骨切り部に牽引をかけて組織を延長する期間、3) consolidation phase: 延長終了後から仮骨が成熟するまでの期間、とした3つの過程が存在する。仮骨延長法では、骨欠損量が多いほど distraction phase および consolidation phase に要する期間も延長する。これは仮骨延長法の欠点であり、長期間の創外固定器の装着は日常生活や社会活動の制限、経済的および精神的負担を及ぼすだけでなく、創外固定器のピン刺入部における感染リスクを高める。そのため、仮骨延長法において治療期間を短縮させることは臨床上に重要な課題である。これまで様々な治療期間短縮に関する報告がある中で、副甲状腺ホルモン製剤である PTH (1-34) は、家兔仮骨延長法において骨形成を促進することが報告されている。その PTH (1-34) を投与する時期については distraction phase と consolidation phase の両方に投与した場合と consolidation phase のみに投与した場合とでは骨形成に違いがなかったとする報告がある。しかし、これまで distraction phase のみに PTH (1-34) を投与した場合の延長仮骨について調査した報告はなく、distraction phase あるいは consolidation phase のどの時期に PTH (1-34) を投与するのが骨形成に有効かは不明であった。そこで家兔の脛骨に仮骨延長法を施行する際、PTH (1-34) を distraction phase と consolidation phase の両時期に投与 (D+C 群)、distraction phase あるいは consolidation phase のみに投与 (D 群、C 群)、生理食塩水を投与 (N 群) の4実験群を設け、延長仮骨の骨密度、骨断面積、骨微細構造、骨強度、組織像を比較した。PTH (1-34) は先行研究に準じて 30 μg/kg/day を家兔の後頸部皮下に隔日投与した。その結果、骨密度は C 群が D 群に比し有意に高く、全断面積は PTH (1-34) を投与した全ての群で N 群より有意に大きく、骨量と骨梁数は C 群が D 群より有意に多かった。C 群が最も骨強度が高く N 群に対して有意差を示したが、D 群は N 群との間に有意差を示さなかった。また、本実験系でも過去の報告と同様に D+C 群と C 群との間に有意な差は認めなかった。組織像では distraction phase で内軟骨性骨化が、consolidation phase で膜性骨化が優勢であった。以上より本仮骨延長モデルにおける PTH (1-34) 投与は consolidation phase の膜性骨化過程において良質な骨量および骨微細構造をもつ骨形成を介してもっとも良好な強度を延長仮骨に与えたと考えられた。これは、今回、仮骨延長モデルで初めて distraction phase のみに PTH (1-34) を投与した群を設け比較することにより明らかになった。

論文審査結果の要旨

【背景と目的】 骨欠損の治療のひとつである仮骨延長法には、1) latency phase: 骨切りから延長開始までの待機期間、2) distraction phase: 骨切り部に牽引をかけて組織を延長する期間、3) consolidation phase: 延長終了後から仮骨が成熟するまでの期間、とした3つの過程が存在する。副甲状腺ホルモン製剤である PTH (1-34) は、家兔仮骨延長法において骨形成を促進することが報告されている。その PTH (1-34) を投与する時期については distraction phase と consolidation phase の両方に投与した場合と consolidation phase のみに投与した場合とでは骨形成に違いがなかったとする報告がある。今回、distraction phase のみに PTH (1-34) を投与した群も加えて延長仮骨について調査した。【方法】 家兔の脛骨に仮骨延長法を施行する際、PTH (1-34) を distraction phase と consolidation phase の両時期に投与 (D+C 群)、distraction phase あるいは consolidation phase のみに投与 (D 群、C 群)、生理食塩水を投与 (N 群) の4実験群を設け、延長仮骨の骨密度、骨断面積、骨微細構造、骨強度、組織像を比較

した。PTH (1-34) は先行研究に準じて 30 μg/kg/day を家兔の後頸部皮下に隔日投与した。

【結果】 骨密度は C 群が D 群に比し有意に高く、全断面積は PTH (1-34) を投与した全ての群で N 群より有意に大きく、骨量と骨梁数は C 群が D 群より有意に多かった。C 群が最も骨強度が高く N 群に対して有意差を示したが、D 群は N 群との間に有意差を示さなかった。また、本実験系でも過去の報告と同様に D+C 群と C 群との間に有意な差は認めなかった。組織像では distraction phase で内軟骨性骨化が、consolidation phase で膜性骨化が優勢であった。

【結論】 本仮骨延長モデルにおける PTH (1-34) 投与は consolidation phase の膜性骨化過程において良質な骨量および骨微細構造をもつ骨形成を介してもっとも良好な強度を延長仮骨に与えたと考えられた。

【審査結果】 本論文において、仮骨延長モデルにおける PTH (1-34) の有効な投与時期が明確となった。本結果は新知見であり、今後の臨床応用にも繋がる貴重なものであることから、審査員全員が学位論文として価値あるものと認めた。

〔博士（医学）〕

氏名 野々口 紀子

〔学位〕	種 類	博士（医学）	論 文 項 目	日常生活における腕時計型脈波計による心房細動判定機能の精度の検討
	授与番号	博乙医第645号	論文審査委員	主査 荻田香苗
	授与年月日	令和7年3月12日	副査	窪田 博 平野照之 寺尾安生 中澤春政
	授与の要件	学位規程第6条		

学位論文の要旨

【背景】 無症候性発作性心房細動（atrial fibrillation: AF）の発見は困難であったが、近年スマートフォンやスマートウォッチを用いた光電式容積脈波記録法（photoplethysmography: PPG）により、不規則な脈拍の検知が可能であることが多く報告されてきた。一方で、高齢者ではスマートフォンやスマートウォッチの普及率は低く、また使用を躊躇する者が多い。我々は、PPGによるAF判定機能を有する腕時計型脈波計を用いて日常生活におけるAF検出精度を評価し、その有用性を検討した。

【方法】 過去にAFの既往はないもののAFのハイリスク患者（ハイリスク群：163例、平均CHADS2スコア 1.9）と既知のAFを有する患者（既知のAF群：123例、うち34例は持続性AF）において腕時計型脈波計とテレメトリ心電計を同時に3日間（72時間）装着した。AF発症のリスク判定には、既知のAF発症のリスクの報告を基に作成した『Kyorin Atrial Fibrillation Risk Score』を用いた。腕時計型脈波計は30分の区間ごとにAFの有無を判定し、その結果をテレメトリ心電計の記録と比較した。

【結果】 腕時計型脈波計はハイリスク群で2例のAFを、既知のAF群ではテレメトリ心電計で認めた49例のAFのうち48例をAFありとそれぞれ正確に判定した。腕時計型脈波計の精度は、症例ベースで感度98.0%、特異度90.6%、陽性的中率69.4%、陰性的中率99.5%であった。

また、全被験者286名での総記録時間は20,241.9時間であり、平均70.8±6.0時間の記録が得られた。30分毎の区間では、総計40,055区間が記録され、7,022区間は腕時計型脈波計の記録が不十分と機械判定されたため除外し、33,033区間（82.5%）をテレメトリ心電計と対比し、6,963区間（17.4%）はテレメトリ心電計記録の読影者により記録が不十分と判断され除外した。そのため最終的に26,070区間（65.1%）を検討した。区間ベースでの精度はそれぞれ感度86.9%、特異度98.8%、陽性的中率89.6%、陰性的中率98.5%であった。

偽陽性となる要因には、ウエンケバッハ型房室ブロックや著明な洞性不整脈、多発性心房性期外収縮など、心電図での確認が必要となる不整脈であり、偽陰性となる要因は、頻脈性心房細動で脈の乱れが少ない場合であった。

【結論】 腕時計型脈波計を日常生活環境で装着し十分な精度でAF検出が可能であることが示された。今後、腕時計型脈波計は一般市民に対するAFスクリーニングツールとして利用できる可能性がある。

論文審査結果の要旨

【背景】 無症候性発作性心房細動（atrial fibrillation: AF）の発見は困難であったが、近年スマートフォンやスマートウォッチを用いた光電式容積脈波記録法（photoplethysmography: PPG）により、不規則な脈拍の検知が可能であることが多く報告されてきた。一方で、高齢者ではスマートフォンやスマートウォッチの普及率は低く、また使用を躊躇する者が多い。我々は、PPGによるAF判定機能を有する腕時計型脈波計を用いて日常生活におけるAF検出精度を評価し、その有用性を検討した。

【方法】 過去にAFの既往はないもののAFのハイリスク患者（ハイリスク群：163例、平均CHADS2スコア 1.9）と既知のAFを有する患者（既知のAF群：123例、うち34例は持続性AF）において腕時計型脈波計とテレメトリ心電計を同時に3日間（72時間）装着した。AF発症のリスク判定には、既知のAF発症のリスクの報告を基に作成した『Kyorin Atrial Fibrillation Risk Score』を用いた。腕時計型脈波計は30分の区間ごとにAFの有無を判定し、その結果をテレメトリ心電計の記録と比較した。

【結果】 腕時計型脈波計はハイリスク群で2例のAFを、既知のAF群ではテレメトリ心電計で認めた49例のAFのうち48例をAFありとそれぞれ正確に判定した。腕時計型脈波計の精度は、症例ベースで感度98.0%、特異度90.6%、陽性的中率69.4%、陰

性的中率99.5%であった。また、全被験者286名での総記録時間は20,241.9時間であり、平均70.8±6.0時間の記録が得られた。30分毎の区間では、総計40,055区間が記録され、7,022区間は腕時計型脈波計の記録が不十分と機械判定されたため除外し、33,033区間（82.5%）をテレメトリ心電計と対比し、6,963区間（17.4%）はテレメトリ心電計記録の読影者により記録が不十分と判断され除外した。そのため最終的に26,070区間（65.1%）を検討した。区間ベースでの精度はそれぞれ感度86.9%、特異度98.8%、陽性的中率89.6%、陰性的中率98.5%であった。

偽陽性となる要因には、ウエンケバッハ型房室ブロックや著明な洞性不整脈、多発性心房性期外収縮など、心電図での確認が必要となる不整脈であり、偽陰性となる要因は、頻脈性心房細動で脈の乱れが少ない場合であった。

【結論】 腕時計型脈波計を日常生活環境で装着し十分な精度でAF検出が可能であることが示された。今後、腕時計型脈波計は一般市民に対するAFスクリーニングツールとして利用できる可能性がある。

【審査結果】 本研究は、腕時計型脈波計のAF早期検出の精度とスクリーニングツールとしての有用性を検討したもので、今後このようなPPGによるAF判定機能を有するデバイスが臨床応用されることになれば、ハイリスク患者の健康寿命の延伸に寄与することにつながり、意義の高い研究であると思われる。審査委員で協議し、学位論文に値する内容であると判断された。

## 学位論文要旨および審査要旨

## 〔博士（保健学）〕

氏名 林 直 弥

〈学位〉	種 類 博士（保健学）	論 文 項 目	薬剤関連顎骨壊死における骨SPECTおよびCT画像を用いた新しい切除範囲の決定法に関する研究
	授与番号 博甲保第72号	論文審査委員	主査 戸成綾子
	授与年月日 令和7年3月31日		副査 小池貴久 樽井武彦 阿部伸一
	授与の要件 学位規程第5条		

## 学位論文の要旨

【目的】 薬剤関連顎骨壊死（MRONJ）の外科的治療において、統一された切除領域の決定法は存在せず、骨の色調や出血の有無など術中における肉眼的所見により決定されている。そのため、客観的かつ術前に切除領域を決定する新たな手法の構築が求められている。本研究の目的は、MRONJにおける局所的な外科的治療を対象として、骨SPECT-SUV およびCT所見を用いた新たな切除領域の決定法を提案することである。

【方法】 顎骨SPECT検査において、MRONJの評価に最適な収集処理条件をファントム実験によって決定した。局所的な外科的治療を実施したMRONJ症例8例を対象とし、顎骨SPECT/CT検査およびCT検査を実施した。CT所見（溶骨性変化、隙間型もしくは不規則骨膜反応、および混合型の骨硬化）および骨SPECT-SUVの閾値設定（SUVmeanに対して58%）を用いて推定切除領域の設定を行い、実際の切除領域に対する一致度の評価を行った。一致度の評価は、Dice係数、一致率、体積比を評価指標として使用した。また、提案手法の妥当性の検証として、推定切除領域の境界部における病理学的所見を評価した。

【結果】 実際の切除領域に対する推定切除領域の一致度は、Dice係数 一致率、体積比において、それぞれ $0.750 \pm 0.059$ 、 $79.3 \pm 10.4\%$ 、 $111.5 \pm 26.6\%$ を示した。全ての指標において高い水準を示しており、視覚的に高い精度で切除領域を描出できていることが確認された。病理学的所見の評価において、推定切除領域の境界領域では、軽度の炎症性細胞の浸潤を伴う健常骨細胞領域や骨新生を示す所見が確認され、再発を示唆する所見は確認されなかった。

【結論】 CT所見および最適化された収集処理条件における骨SPECT-SUVの閾値設定（SUVmeanに対して58%）を用いて領域設定を行うことが、切除領域の決定に適していることが明らかとなった。

## 論文審査結果の要旨

悪性腫瘍の増加に伴い病勢進行随伴症状の一つである骨転移も増加傾向にある。骨転移は溶骨による疼痛や神経障害による麻痺など患者の生活の質（QOL）を低下させ問題となる。治療法は薬剤による保存的治療がある。主には骨修飾薬 bone modifying agents：BMAを用いて、骨吸収抑制により生じるがん細胞と骨の宿主細胞との負の相互作用を遮断する方法である。現在使用される薬剤には、ビスホスホネート製剤（例ゾレドロン酸）と receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand：RANKLに対する抗体薬（例デノスマブ）が存在し日々使用されている。効果は高いものの、これら薬剤の副作用により腎障害、低カルシウム血症、顎骨壊死（osteonecrosis of the jaw：ONJ）などが生じ問題となっている。中でも顎骨壊死は組織変化そのものによる疼痛、顎の違和感、しびれ、歯肉の腫脹や排膿、歯牙の動揺など摂食行動に大きく影響し、牽いては全身状態保持を困難とする原因となり得る。口腔内の清潔保持と保存的治療が原則ではあるが、

病勢の進行によっては外科的治療を要することがある。この際、可能な限り切除範囲を必要最小限に留め、機能温存に努めることで後のQOL維持、向上が可能となる。

本研究は侵襲のある外科的切除を選択する場合、従来は外科医（口腔外科医）個々人の経験と勘を頼りに切除範囲を決定しているため一律の基準が明確でなく、加療後に病巣の残存、再発の原因ともなり得る。これを加療前の病勢評価に有効な検査方法の構築を示唆する事で、可能な範囲で切除範囲を適正かつ最小限に留め、再発再燃のない治療となる様、術前情報の質を向上させ臨床実地に用いることを目標とした。

今回の研究では臨床例を使用しているため症例数が少なく（8例）有効性については断定できるものではなく、今後さらに症例数経験数を増加し改めて研究精度を向上させる必要はある。しかし今後も増加するだろう患者のQOL維持に寄与することを示唆、期待できる研究として有用であると考え。研究テーマ設定および研究デザインを検討した結果、博士課程後期論文として相応しいと判断する。

## 〔博士（保健学）〕

氏名 村田 裕 康

〈学位〉	種 類	博士（保健学）	論 文 項 目	Night Shift Work が動脈硬化と糖代謝に及ぼす影響
	授与番号	博甲保第73号	論文審査委員	主査 石井博之 副査 竹田里江 金子多喜子 小河繁彦
	授与年月日	令和7年3月31日		
	授与の要件	学位規程第5条		

## 学位論文の要旨

【背景・目的】夜勤労働（Night Shift Work: NSW）は、勤務時間が異なることで不規則な生活を労働者に余儀なくさせる。また、概日リズムが乱れることで生活習慣病発症のリスクが増加することが指摘されている。動脈硬化や2型糖尿病などの生活習慣病の発症が心血管疾患の発症に関連するため、NSW従事者に対するこれらの予防が重要となる。しかし、日勤労働（Day Work: DW）とNSWの間での動脈硬化や糖代謝にどのような違いがあるのかは明らかではなく、生活習慣との関連も不明である。そこで、本研究では、DW群とNSW群の間で血管内皮機能（FMD）および構造的な動脈硬化の指標（PWVやABI）や糖代謝に違いがあるかどうかを明らかにし有効な対応策を検討することを目的とした。

【方法】対象は健康な職種を問わない成人労働者40名（DW群とNSW群各20名）とし、DW群は直近1年間以上夜勤労働を行っておらず、現在は日勤労働のみを行っている者とし、NSW群は1回/週以上の夜勤労働を行なっている者と定義した。横断研究デザインを用いて、体組成検査、動脈硬化検査（baPWV, ABI）、自律神経機能検査、FMD検査、血液検査を実施した。また、持続血糖測定（CGM）、食事内容、活動量および睡眠状況の計測も1週間連続で実施した。統計解析はNSW群とDW群の2群間で比較を行うためにT検定およびMann-WhitneyのU検定、カイ二乗検定を用いた。次に、動脈硬化や糖代謝指標と生活習慣（食事・活動量・睡眠）の相関関係を見るために、ピアソン積率相関係数またはSpearmanの相関係数を算出した。

【結果】DW群とNSW群で年齢、BMI、勤務歴に差はなかった。夜勤歴はDW群0（0-1）年、NSW群10（8-12）年で有意差を認めた。なお、DW群のうち夜勤経験があった者は5名であり、その5名の夜勤歴は7±3年であった。職種はDW群に看護師および医師、NSW群に看護師、理学療法士、作業療法士、研究職となっており、異なる属性を示していた（ $p < 0.01$ ）。NSW群はDW群と比べて、右上腕の最低血圧および平均血圧がいずれも高値を示した（ $p < 0.05$ ）が、baPWV、ABIには有意差を認めなかった。一方で、DW群のFMD（ $7.0 \pm 2.9\%$ ）とNSW群のFMD（ $4.0 \pm 1.9\%$ ）を比較すると、NSW群で有意に低かった（ $p < 0.01$ ）。CGMより得られた糖代謝指標では、DW群の平均グルコース値（ $95 \pm 8$  mg/dL）とNSW群の平均グルコース値（ $88 \pm 11$  mg/dL）を比較すると、NSW群で有意に低く（ $p = 0.04$ ）、DW群の低グルコース域 [% TBR, 70mg/dL未満]（ $5.8 \pm 11.2\%$ ）とNSW群の低グルコース域（ $18.0 \pm 19.9\%$ ）を比較するとNSW群で有意に長かった（ $p = 0.02$ ）。NSW群におけるFMDと活動量には有意な関連が見られ、Sedentary [1.5Mets以下]と負の相関（ $r = -0.47, p = 0.04$ ）、Light [1.6 ~ 2.9Mets]と正の相関（ $r = 0.52, p = 0.02$ ）を示した。

【結論】NSW群はDW群と比較して、baPWVおよびABIには有意差が見られなかったが、FMDが有意に低く、低血糖時間が有意に長いことが確認された。また、NSW群ではFMDと活動量に有意な関連が確認され、NSW従事者の生活習慣改善が動脈硬化リスク軽減に寄与することが示唆された。

## 論文審査結果の要旨

夜勤労働（Night Shift Work: NSW）は不規則な生活を余儀なくすることで生活習慣病発症のリスクが増加することが指摘されている。そのため動脈硬化や2型糖尿病など生活習慣病による心血管疾患発症を防ぐための予防策が必要である。しかし日勤労働（Day Work: DW）とNSWの間での動脈硬化や糖代謝にどのような違いがあるのかは明らかではなく、生活習慣との関連も不明である。そこで、本研究ではDW群とNSW群の間で血管内皮機能（FMD）および構造的な動脈硬化の指標（PWVやABI）や糖代謝に違いがあるかどうかを明らかにし、有効な対応策を検討することを目的とした。

研究方法として対象は健康な職種を問わない成人労働者40名（DW群とNSW群各20名）とした。DW群は直近1年間以上夜勤労働を行っておらず、現在は日勤労働のみを行っている者とし、NSW群は1回/週以上の夜勤労働を行なっている者とした。動脈硬化や糖代謝などに違いがあるかどうかを明らかにすることを目的に、体組成検査、動脈硬化検査（baPWV, ABI）、自律神経

機能検査、FMD検査、血液検査を実施した。加えて持続血糖測定（CGM）、食事内容、活動量および睡眠状況も計測した。

結果はDW群のFMDとNSW群のFMDを比較すると、NSW群で有意に低かった。CGMより得られた糖代謝指標では、DW群の平均グルコース値とNSW群の平均グルコース値を比較すると、NSW群で有意に低く、DW群の低グルコース域とNSW群の低グルコース域を比較するとNSW群で有意に長かった。NSW群におけるFMDと活動量には有意な関連が見られた。これらの結果からNSW従事者の生活習慣改善が動脈硬化リスク軽減に寄与することが示唆された。

本研究はDW従事者とNSW従事者における慢性的なFMDの状態の違いや、CGMを用いた血糖変動の評価を行った初めての研究である。また、単一の生活習慣のみならず、食事・活動量・睡眠の状態を客観的かつ連続的に評価した点も過去に類を見ない研究である。夜勤勤務の影響をさらに明確にすることに加え、今後さらに有効な予防策を検討することで本研究はさらに発展すると考えられる。これらから厳正なる審査の結果、村田氏の研究論文は保健学研究科の博士論文に値すると判断した。

## 学位論文要旨および審査要旨

## 〔博士（保健学）〕

氏名 川 田 悟

〈学位〉	種 類	博士（保健学）	論 文 項 目	深層学習を用いた2方向投影像からの3D動脈構造推定の研究
	授与番号	博甲保第74号	論文審査委員	主査 山本智朗
	授与年月日	令和7年3月31日	副査	坂田好美 松岡弘芳 下瀬川正幸
	授与の要件	学位規程第5条		

## 学位論文の要旨

従来の3D DSAでは、多方向の投影画像取得を取得するために回転撮影が必須であり、これが患者にとって身体的負担や動きによるアーチファクトの発生要因となっていた。そこで本研究では、回転撮影を用いることなく、これらの課題を解消しつつ、臨床に耐えうる再構成精度を達成することを目的とし、2方向の投影画像のみから高精度な3次元データを構築する手法を提案した。

提案手法では、ディープラーニングモデルU-Netを基盤に、スタック化によるデータ量の増加、3軸処理の処理結果の統合、さらにマスク処理を組み合わせることで再構築精度を向上させた。また、全体再構成と特定領域の拡大再構成の両方を評価対象とし、それぞれの有効性を検証した。データ解析にはDice係数およびIoU、PSNRを指標とし、ウィルコクソン検定を用いて統計的有意性を評価した。

全体再構成では、スタック数11で最も高い再構築精度が得られ、この条件での平均Dice係数は0.530、平均IoUは0.356となった。これらの値は他のスタック数と比較して統計的に有意に高い結果を示した ( $p < 0.01$ )。一方、拡大再構成では、右側動脈の平均Dice係数が0.800（最大値0.839）、IoUが0.668を示し、PSNRは $31.60 \pm 1.17$  dBであった。拡大再構成の結果も統計的に有意な改善を示した ( $p < 0.01$ )。

考察では、2方向投影像のみを用いても十分な再構築精度を達成できる理由として、スタック化により空間的連続性を強化し、モデルが特徴を学習しやすくなった点を挙げた。すなわち、スタック数を増加させることでデータの統合性が向上し、さらに適切な範囲であるならばノイズや冗長な情報を排除しながら学習ができるために学習しやすくなったので高精度な再構成を可能にしたと考えられる。また、拡大再構成が局所的な血管の詳細再現に有効である一方、全体再構成においても空間的な一貫性を維持していることを示した。本手法は特に緊急時や高頻度の検査において有効であり、患者の被ばく量削減と診療フローの効率化に寄与することが期待される。これらの成果は、従来の3D DSAにおける被ばく量削減および臨床利用の可能性を大きく広げるものである。

## 論文審査結果の要旨

本論文は脳血管造影検査における被ばく線量の低減、造影剤使用量の低減、被検者の動きの影響の低減などを目的に、バイプレーン装置の使用を想定した脳血管3D-DSAに対し、深層学習を応用し2方向のみから脳血管3D-DSA画像再構成法を検討した内容である。使用されたデータは施設倫理委員会承認済の頭部CTA画像から脳血管DSA像を模擬し、シミュレーションにて異なる投影数で再構成された画像を用いた。深層学習を利用した2方向再構成法を本研究の提案法とし、先行研究にある4方向および6方向の少数投影データによる再構成画像との比較を行った。その際、3D-CTA像を真の画像として類似性を物理的指標で評価した。なお提案法では、スタック化によるデータ量の増加やマスク処理、拡大再構成などを加え再構成精度の向上を新たに加えている。

スタック数を変化させることで脳血管画像の描出能が異なったことから、最適なスタック数を求めた。類似性の評価としてのDice係数、IoU、PSNRなどの物理評価にて再構成画像の精度評価を行った。最適なスタック数は脳血管全体の物理評価の結果よ

り、平均Dice係数は0.530、平均IoUは0.356となったスタック数11が統計的に最適であることを提示した。拡大再構成法では、右側動脈の平均Dice係数が0.800、IoUが0.668、PSNRが $31.60 \pm 1.17$  dBとなり、統計的にも拡大再構成が有意に画像改善に寄与したことが示された。

提案法の2方向による画像再構成でも3D-DSA像は構築されたが、先行研究の4方向、6方向の画像よりは若干劣っていた。視覚的には動脈瘤の有無による差は統計解析でもみられなかったが、末梢血管の一部消失や主要血管の濃度不均一などが観察された。しかし選択的拡大再構成を行ったところ主要血管部の改善はみられた。とはいえ、現状のまま臨床利用できるレベルにはまだ到達しているとはいえ、さらなる改善が必要である。

本研究では被ばく線量の低下や造影剤使用量の減少などの検討はされず、先行研究による推定に留まっていたが、深層学習を用いた選択的拡大画像再構成は新規性があり、将来的には臨床応用が可能な新しい手法といえ、今後の脳血管管内治療施行時に応用出来る可能性が示唆された。改善の余地がまだあるとはいえ、学術性は高く、博士の学位に相応しい内容と判断し合格とした。

## 〔博士（保健学）〕

氏名 相原 圭太

〈学位〉	種 類	博士（保健学）	論 文 項 目	仮想現実刺激が運動の心理・生理機能に及ぼす影響
	授与番号	博甲保第75号	論文審査委員	主査 跡見友章
	授与年月日	令和7年3月31日		副査 田中浩輔 丹羽正利 大森圭貢
	授与の要件	学位規程第5条		

## 学位論文の要旨

【背景と目的】中強度運動は幅広い年代に適応可能であり、心理の状態を改善する。また、Virtual Reality（VR）を用いた映像刺激は、心理的および生理的状态に良好な影響を与える。しかし、両者を組み合わせた効果について検討した研究は少なく、特に健康上の問題を生じやすい中年者を対象とした効果検証は行われていない。本研究では、VR中強度運動が中年者の心理的および生理的状态に及ぼす影響を検討した。実験1において健康若年者を対象に知見を得た上で実験条件を最適化し、実験2において中年者への影響を検討した。

【方法】実験1では、健康な成人39名（ $21 \pm 1.99$ 歳）を対象とした。運動条件は、映像刺激なし（Control条件）、スクリーンを用いた拡張映像視聴（AR条件）、ヘッドマウントディスプレイを用いた仮想現実映像視聴（VR条件）によるウォーキングとし、運動強度はカルボーネン法の式を用いて中強度に設定した（ $k=0.5$ ）。評価指標は、主観的感情尺度（Mood Check List-short form 2: MCL-S.2）、自律神経活動指標（Heart Rate Variability: HRV）による副交感神経活性（HF norm）および交感神経活性（LF/HF）、ストレス評価指標（唾液アミラーゼ活性値）を用いた。実験2では、健康な中年者16名（ $47 \pm 7.25$ 歳）を対象とした。運動条件は、Control条件とVR条件によるリカンベント式エルゴメータによる運動とし、運動強度や評価指標は実験1と同様とした。統計学的検定として、運動条件間における変化量の比較について、実験1ではTukey法もしくはSteel-Dwass法による多重比較検定を、実験2では対応のあるt検定もしくはWilcoxonの符号付順位検定を行った。運動前後における各指標の比較は、実験1では対応のあるt検定もしくはWilcoxonの符号付順位検定を、実験2では運動前の値を共変量とした共分散分析（analysis of covariance: ANCOVA）を行った。なお、統計学的有意水準はいずれも0.05とした。

【結果】実験1における運動前後での比較の結果、VR条件においてMCL-S.2の快感情は運動後に有意に高値、不安感に運動後に有意に低値を示した。運動条件間での比較の結果、HF normはAR条件、VR条件で有意に高値、LF/HFは、AR条件、VR条件で有意に低値を示した。実験2におけるANCOVAの結果、運動後のHF norm、LF/HF、唾液アミラーゼ活性値に有意な主効果が示された。また、HF norm、LF/HF、唾液アミラーゼ活性値の運動前の値は共変量として有意であった。運動条件間での比較の結果、VR条件においてHF normは有意に高値、LF/HFおよび唾液アミラーゼ活性値は有意に低値を示した。

【考察】VR刺激を付与した中強度運動により、中年者の運動後における肯定的な感情を増加、自律神経活動の回復促進、ストレス緩和を促すことが示された。これは、VR刺激が運動中のストレスに対する注意を転換し、また自律神経活動が調整されやすいリカンベント式のエルゴメータによる運動様式が影響したものと考えられる。本研究の結果から、VR中強度運動が、中年者の心理的および生理的状态に対する即時効果を促す上で有用である可能性を示した。この知見は、運動習慣の獲得や健康寿命延伸に資する可能性がある。一方で、本研究は即時的効果を検討したものであり、今後は効果の持続性についても検討を進める。

## 論文審査結果の要旨

運動は、生活習慣病や、加齢に伴う運動機能の低下、認知症を含む認知機能の低下などについて、そのリスクを低減させることが知られている。加えて、運動にはメンタルヘルスの不調に対する予防効果があるなど、多様な側面からQOLを高める効果があるとされる。運動強度において、中強度運動は若年者から高齢者まで幅広い年代に適用可能であり、心理的・身体的に様々な効果を有することが示されている。従って、中強度運動の効果を高める環境を検討することは重要である。近年技術開発が進んでいる仮想現実（Virtual Reality：VR）を用いた映像刺激は、感情などの心理的状态や自律神経活動などの生理的状态において、実環境に近い効果を誘発する可能性が示されている。

本研究では、VRによる視覚刺激付加の有用性に着目し、中強度運動の効果をより安全かつ効果的に高める介入方法として、中強度運動におけるVR環境での視覚刺激付加が心理的・生理的に与える影響を2つの実験により検討した。実験1では、若年健康男女39名を対象に、視覚刺激なし条件、拡張現実（Augmented Reality：AR）条件、VR条件の3条件におけるウォーキングによる中強度運動が感情、自律神経活動、ストレス応答に与える影響をランダム化比較試験により検討した。実験1の結果を踏まえ、①自律神経活動および

感情に効果的な視覚刺激の提示方法、②視覚刺激を伴う中強度運動を実施する上で適切な運動様式の2点から、実験2では健康中年男女16名を対象に、視覚刺激なし条件とVR条件の2条件におけるリカンベントエルゴメータによる中強度運動の影響について、クロスオーバー法によって検討した。実験2の結果から、健康中年者に対するリカンベントエルゴメータ条件における中強度運動において、VRによる視覚刺激の付加が、運動後の自律神経系および身体的ストレス応答系、快・不快感情に肯定的な影響を与えることが示された。

本研究はあくまでも中強度運動におけるVR刺激付加における即時的な効果の検証である。また、実験1,2とも個人差や生活習慣、運動経験といった要因が本研究の対象群とより広範な被験者集団との間で異なる可能性があり、結果の外的妥当性には制約がある。一方で、超高齢社会となった我が国において、より安全で効果的な運動要件を検討する本研究の目的は、保健学において重要な意義がある。複数の審査会を通じて、追加解析により結果における統計的妥当性が確認され、また論文の論旨および研究の限界が整理されたことから、今後VRを利用した効果的な運動条件を検証する上で重要な基礎的知見となると判断した。

以上より、主査・副査での審査の結果、博士論文としての価値を認めるとの結論に至った。

## 〔博士（学術）〕

氏名 王 佳杰

（学位）種類	博士(学術)	論文項目	在日若年中国人によるマインドフルネス実践の継続要因に関する研究	
授与番号	博甲国第 53 号			
授与年月日	2025.3.25			
授与の条件	学位規程第 5 条	論文審査員	主査	進邦 徹夫
			副査	劉 迪、渡辺 剛、呂 曉彤

## 学位論文の要旨

【研究の背景】在日若年中国人のメンタルヘルス問題への対処策が求められている。近年、抑うつ症を含めた問題への対処方法として注目されているのは、マインドフルネスである。マインドフルネスには様々なプログラムがあり、ストレスを解消するための MBSR(マインドフルネスストレス低減法)抑うつ症状を改善するための MBCT(マインドフルネス認知療法、Mindfulness Based Cognitive Therapy: 以下 MBCT) などがあり、若年層を対象としたマインドフルネス実践の効果について数多くの報告がされる一方で、実践の継続に関連する要因についての研究は少なく、実践中のドロップアウトへの対処策については十分な研究がされていない。またそれは在日若年中国人についても同様である。

【研究目的】在日若年中国人によるマインドフルネス実践の継続要因の一つとしてマインドフルネス実践の簡便さの違いが、その効果と実践の継続にどう影響するのかについて明らかにすることを目的とした。

【研究方法】在日若年中国人をランダムに二つのグループに分けて介入研究を行った。グループ A は複数のマインドフルネスの実践メニューを 8 週間継続して行う「複数メニュー法」、グループ B は一つのマインドフルネスのメニューのみを 8 週間継続して行う「簡易単一メニュー法」として、二つのグループの実践結果を比較した。

【結果及び考察】本研究における仮説では、複数メニューと簡易単一メニューの間では、何らかの差が生じるものと考えていた。複数メニューよりも簡易単一メニューを実践した群で、その簡易さや負担が少ないことから継続する傾向が高まるか、あるいは、逆に単一なのは、変化や種類がないことから実践者が容易に飽きてしまい、逆に実践継続意欲が低くなるかのどちらかになるといった仮説であった。結果として本研究では、標本数が少なかったことから、小さな差を検出できなかった可能性はあるが、検定結果に従うならば、両群に大きな差は生じなかった。同時に両群における SDS 得点と MAAS 得点の有意差は認められず、ほぼ同じ効果があったことが示唆された。このことから、「簡易単一メニュー法」は「複数メニュー法」よりも効率的で継続しやすい傾向があると思われた。また、継続理由として、実践によって効果を実感したことや実践において負担を感じないことが比較的多かったことから、継続意欲を維持するための実践プログラムの設計については、「効果」と「負担軽減」を考慮する必要があることが明らかになった。在日若年中国人にマインドフルネスの実践をしてもらう際には、比較的短時間のマインドフルネス実践プログラムを推奨することが適切であると考ええる。

## 論文審査結果の要旨

## ・本論文の構成

はじめに

I. 在日若年中国人の来日ルートと各段階における特徴

II. マインドフルネスの概要

III. 研究方法

IV. 結果

V. 考察

おわりに

## ・論文の概要

本稿は、マインドフルネスの実践により、在日若年中国人のメンタルヘルスについて改善を検証したもので、とりわけその効果の背景にあるものと、実践を継続させる要因についての解明を試みた興味深い論考である。王氏は、若年層を対象としたマインドフルネス実践の効果については先行研究が多く見られるが、実践中のドロップアウトに関する対処策については、これまで十分な研究がなされていないとする。本稿では、マインドフルネス実践の継続要因の一つとして、その簡便さが、効果と実践の継続に影響する

という視点に立ち、在日若年中国人を対象として、複数のメニューを実践するグループ A と簡易的なメニューを実践するグループ B という 2 つのグループに分け、両者の実践結果を比較検証している。

なお、本稿は、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(2021 年、文部科学省・厚生労働省・経済産業省)を遵守し、調査に際し杏林大学大学院国際協力研究科・研究倫理審査委員会の承認を経て調査研究が行われたことを付記する(承認番号 64)。

以下に、論文の概要を示す。

「はじめに」では、在留中国人の数が在留外国人の中で 30% を占め、なかでも学生や社会人など若年層が増加していることが示される。環境の変化に伴う抑うつ症状の発症例が多く見られ、その対処方法として MBCT(マインドフルネス認知療法)、及びその基礎となった MBSR(マインドフルネスストレス低減法)を挙げ、その実践の効果については検証がなされているものの、実践中のドロップアウトについての検証が十分でないことを指摘し、本稿の意義を明確にした。

「Ⅰ 在日若年中国人の来日ルートと各段階における特徴」では、本稿がサンプルとして取り上げる在日若年中国人を留学生(日本語学校、大学、大学院)、社会人(日本企業、中国系企業、他の外資系企業)に分類し、それぞれのメンタルヘルスを悪化させる背景についての指摘を行っている。

「Ⅱ マインドフルネスの概要」では、マインドフルネスの起源や、その実践の効果についての先行研究が整理される。マインドフルネスは、仏教研究や心理学に起源を持つ概念で、1979年にカバット・ジンによるMBSRが心理療法の端緒とされる。MBSRを起源とし、1990年代にうつ病の再発予防としてMBCTが開発され、やがて不安障害、心身症をはじめとした様々な症状を改善する臨床研究が行われたという。かかるエビデンスから、現在ではMBCTを教育、司法、ビジネスに活用している事例が紹介される。また若年層へのマインドフルネスに基づく介入についても紹介され、行動力や注意力の持続を促進する効果があることが示されている。ここで王氏は、マインドフルネスの実践について着手することと継続することが重要であることを指摘する。次に、大学生に対するマインドフルネスの効果に関する先行研究が紹介される。対象は看護学生や教育を専攻する学生など、幅広い学生が挙げられ、様々なマインドフルネスの手法が例示されている。王氏は、これまでの研究成果は、総じてストレス管理に効果的であるが、厳格で時間や費用がかかり大学生に向かないのではないかと指摘する。

「Ⅲ 研究方法」では、MBCTを用いたマインドフルネス実践への介入方法が示される。王氏は31名の在日若年中国人を、ランダムに2つのグループに分けて研究を行っている。グループAは複数の実践メニューを8週間継続して行う「複数メニュー法」、グループBは同一のメニューのみを8週間継続する「簡易単一メニュー法」とし両者の実践結果について、基本的属性、ストレス状況、S-DS(抑うつ自己評価尺度)、MAAS(マインドフルネス測定する尺度)、効果、期待感、負担感、興味、簡便さ、印象などの項目について比較検証したという。

「Ⅳ 結果」では、前章で見た研究の成果が示される。王氏は、「複数メニュー法」と「簡易単一メニュー法」では、「簡易単一メニュー」が簡易さや負担感から継続する傾向が高いか、同メニューは、変化がなく単調であることから実践者が飽きてしまい、継続意欲が低くなるのではないかと仮説を立てていた。

しかるに、結果を見ると両群に大きな差は生じていなかったという。効果については、両群に有意差が認められなかったという。王氏は、その背景に、標本数が少なかったことを挙げている。

「Ⅴ 考察」では、本稿についての総括が行われる。王氏は在日若年中国人を対象とした本稿について、サンプル数が少なかったこと、十分に無作為抽出ができていないことなど、反省すべき点を挙げる。しかるにサンプルの属性などについては、偏在が見られなかったことから、研究の有用性を説く。そして「複数メニュー法」と「簡易単一メニュー法」の効果に有意差が認められていなかったことから、効率的な「簡易単一メニュー法」の方が継続しやすい傾向があると結論付けた。王氏の問題意識である、マインドフルネス実践の簡便さが、効果と実践の継続に影響するという視点が検証されたとまでは言い切れないものの、その導入としての本稿の意義は高いと言える。

#### 【論文審査の総評】

本件につき、4名の審査委員は王佳杰氏から提出された学位論文の査読を行ったうえで、令和7年1月15日17:30より面接による最終試験を実施した。審査員からは、主として1.本研究の独

創性について、2.在日中国人を研究対象とする意義について、の2点から指摘がなされた。本研究の独創性については、まず在日中国人のメンタルヘルスを扱った研究として高く評価し、心理的支援を継続が期待されることが伝えられた。そのうえで、マインドフルネスは、宗教と混同される危険性もあるので視野を広げたほうがいい、今後、①対象者の生育状況、②社会的属性(経済状況も含む)、③障がいの有無、の3つの視点を入れて研究を継続してほしい。研究結果に有意差が見られなかった背景には、調査対象をさらに深く分析する必要があったと思われる。今後の研究に期待したい、といった指摘がなされた。次に在日若年中国人を研究対象とする意義について、在日若年中国人を研究対象にした意義について、やや明確さに欠けるとの指摘があった。いっぽうで、若年層という点で、学生だけでなく社会人も対照にしたのは、良かった、あるいは学生や社会人という属性ごとに、ストレスを感じる事象や機会が異なると思われ、個別にインタビューを試みてほしいなど、さらなる精緻な研究への期待が込められたコメントが多く寄せられ、本研究への建設的な指摘となった。

いっぽう、本稿の体裁上の不具合については、修正が求められた。注の表記について、参考文献と引用注の混同が見受けられたほか、参考文献、引用文献ともに表記揺れが見られた。また、目次に示されたページの不具合があったほか、図表がページに示されていないなどの体裁上の指摘がなされた。かかる指摘については、適切な加筆修正がなされたことを確認している。

以上の結果、審査委員一同は、全員一致で王佳杰氏に学位(学術)を授与するにふさわしいと判断する。

## 【博士（学術）】

氏名 井上 淳

〈学位〉種類	博士(学術)	論文項目	「利用者主体」のケアを志向する援助者の視点に関する研究	
授与番号	博甲国第 54 号			
授与年月日	2025.3.25			
授与の条件	学位規程第 5 条	論文審査員	主査	北島 勉
			副査	小堀 貴亮、古本 泰之、北澤 健文

## 学位論文の要旨

本論文では、「社会福祉基礎構造改革」(1998 年)以降目指されている「利用者主体」のあり方について検討している。この改革以降、日本の社会福祉は行政主体のあり方から、利用者本人による選択・決定に基づくあり方へと大きく変化した。こうした「利用者主体」を基本に捉えたあり方は、当然ながらサービスの選択・契約時にとどまらず、実際に利用者がサービスを使用する日常生活においても守られなくてはならない。その際、利用者に向けた援助者の専門的視点を明らかにするのが本論文の目的である。

上記の目的を果たすため、本論文では次の六つの章で検討を行っている。

第 1 章では、ケア概念の変遷を辿り、本論文でのケアの立ち位置を明示している。ケアを人間に所与のものや一方的な志向性と捉えるのではなく、他者との相互性から捉える必要があることを示している。第 2 章では、N・ノディングズのケア理論を導きの糸として、関係性から生まれるケアについて論じている。ノディングズのケア(の定式化)では役割を固定的に捉え、ケアされる側のケアする能力に光が当てられない可能性がある。関わりを生きる過程で役割が生まれ、その役割を発見する援助者の視点(関係的発想)の必要性について論じている。第 3 章では、前述の関係性の視点を考えるうえで有用な手がかりとなる M・ブーバーの「我-汝」の原理的意義を明らかにしている。第 4 章と第 5 章では、これまでの理論研究を基盤に、利用者(認知症高齢者)との関わりを考察し、関係性からのケアの実践的意義を明らかにしている。利用者へのケア場面では「援助者」という社会的役割を果たすだけでは不十分で(援助が止まり)、ときとして利用者の生きている「世界」から求められる役割に応答する必要がある(応答的役割)ことを示した。第 6 章では、これまでの考察から、「利用者主体」のケアには援助者の役割への視点が重要であると考え、介護士を対象に実施した量的調査を分析した。本調査の結果から、援助者が自身の「援助者」としての社会的役割を固持することにより、対照的に利用者の主体性が十分に顧慮されない可能性があることが示唆された。裏返していえば、援助者が自らの社会的役割を固持せず、場合に応じ利用者の積極的役割を見出し、ケアに活かそうとする視点が「利用者主体」のケアに繋がることが明らかとなった。

## 論文審査結果の要旨

本論文では、「社会福祉基礎構造改革」(1998 年)以降目指されている「利用者主体」のあり方について検討している。この改革以降、日本の社会福祉は行政主体のあり方から、利用者本人による選択/決定に基づくあり方へと大きく変化した。こうした「利用者主体」を基本に捉えたあり方は、サービスの選択・契約時にとどまらず、実際に利用者がサービスを使用する日常生活においても守られなくてはならない。その際、利用者に向けた援助者の専門的視点を明らかにするのが本論文の目的である。

本論文では、次の 6 つの章で検討を行っている。第 1 章では、ケア概念の変遷を辿り、本論文でのケアの立ち位置を明示している。ケアを人間に所与のものや一方的な志向性と捉えるのではなく、他者との相互性から捉える必要があることを示している。第 2 章では、N・ノディングズのケア理論を導きの糸として、関係性から生まれるケアについて論じている。ノディングズのケアの定式化では、役割を固定的に捉え、ケアされる側のケアする能力に光が当てられない可能性がある。関わりを生きる過程で役割が生まれ、その役割を発見する援助者の視点(関係的発想)の必要性について論じている。第 3 章では前述の関係性の視点を考えるうえで有用な手がかりとなる M・ブーバーの「我-汝」の原理的意義を明らかにしている。第 4 章と第 5 章では、これまでの理論研究を基盤に、利用者(認知症高齢者)との関わりを考察し、関係性からのケアの実践的意義を明らかにしている。

利用者へのケア場面では、「援助者」という社会的役割を果たすだけでは不十分で、時として利用者の生きている世界から求められる役割に応答する必要があることを示した。第 6 章ではこれまでの考察から「利用者主体」のケアには援助者の役割への視点が重要であると考え、介護士を対象に実施した量的調査を分析した。本調査の結果から、援助者が自身の「援助者」としての社会的役割を固持することにより、対照的に利用者の主体性が顧慮されない可能性があることが示唆された。援助者が自らの社会的役割を固持せず、場合に応じ利用者の積極的役割を見出し、ケアに活かそうとする視点が「利用者主体」のケアにつながる事が明らかとなった。

## 【論文審査の総評】

福祉サービスの利用者に向けた援助者の専門的視点を明らかにするために、主に欧米の研究者によって提示されたケアに関する概念や理論に関する考察、申請者自身がこれまで関わってきた高齢者施設におけるケアの現場における事例研究、そして、高齢者にケアを提供している介護士らに対する自記式質問票による横断研究を行った。これらの考察やデータから、援助者が、利用者を援助するだけではなく、利用者の積極的役割を見出し、ケアに活かそうとする視点が「利用者主体」のケアであると結論付けている。理論や事例研究で終わりにせず、量的な調査から得られたデータを元に「利用者主

体」のケアを提供する上での援助者の視点を示したという点で新規性がある研究であると考えられる。

口頭試問では、各章のつながりが不明確であること、国際協力研究科の論文であるため、この研究課題の国際的な位置づけを明確にすること、論文で取り上げられている理論や概念が認知症高齢者のケアを検討するための拠り所としての妥当性、「利用者主体」がテーマの研究ではあるが利用者の視点が不足していること、横断研究の調査方法や分析結果の解釈に関する質問や指摘等があった。申請者は可能な範囲で回答し、論文の加筆修正を行った。上記の経緯を踏まえ、審査委員は全員一致で申請者が博士(学術)の学位を授与するに値するものと認めた。なお、申請者がこの研究の限界として述べていることや、指摘を受けた点が十分に対応できなかった点については、申請者の今後の研究において明らかにしていくことを期待したい。