

学位論文要旨および審査要旨

〔博士 (医学)〕

氏名 金 翔哲

〈学位〉	種 類	博士 (医学)	論 文 項 目	Deregulation of the histone lysine specific demethylase 1 (LSD1) is involved in human hepatocellular carcinoma (肝細胞癌におけるヒストン脱メチル化酵素 LSD1 の発現異常)
	授与番号	博甲医 第478号		
	授与年月日	令和 2 年 10 月 21 日		
	授与の要件	学位規程第5条	論文審査委員	主査 後藤田貴也 副査 石井晴之 古瀬純司 柴原純二 久松理一

学 位 論 文 の 要 旨

【目的】肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma; HCC) は原発性肝癌の最多を占め、世界でも有数の死因の癌腫であることが知られている。特に肝内再発や遠隔転移等に至った進行HCCの治療は限られたものである。そこで、HCCの新たな治療の開発の一助となるべく、HCCの治療標的としてヒストン脱メチル化酵素 lysine-specific demethylase-1 (LSD1) に注目した。LSD1 はヒストン H3K4, H3K9 のモノ・ジメチル基を特異的に脱メチル化し、その過剰発現は様々ながん腫において細胞増殖や浸潤能との関連が報告されている。しかしながら、HCCでの関連報告は少ない。今回我々は、303症例の肝細胞癌臨床切除標本を用いてHCCにおけるLSD1の分子メカニズムを明らかにすることを目的とした。

【方法】HCC 外科切除症例 303 例を対象に、LSD1 の発現を免疫染色にて評価し臨床病理学的因子との関連性を検討した。核の染色度を3段階評価し(0+, 1+, 2+), 2+をLSD1陽性とし、それ以外を陰性とした。In vitroの実験系では、CRISPR/Cas9 systemを用いて2種類のヒトHCC細胞株(SNU-423, SNU-475)でLSD1を特異的にknockoutしたLSD1 knockoutモデルを作製し機能解析(コロニー形成アッセイ, 細胞増殖アッセイ, 細胞周期アッセイ, RNA-seq)を行った。

【結果】臨床標本303例のうちLSD1陽性群は232例、陰性群は71例であった。全生存期間および無病期間の低下を認め、多変量解析でも独立した予後不良因子であった。In vitroの解析では、まず、Western blottingでLSD1のタンパク質発現を検討し、目的どおりにknockoutされていることを確認した。続いて解析したコロニー形成アッセイ、細胞増殖アッセイ、細胞周期アッセイでは、両細胞株でのknockout群での有意なコロニー形成・細胞増殖の低下とS期の細胞数の減少を認めた。さらにRNA-seqでは、両細胞株での共通した発現変動遺伝子(発現上昇遺伝子57個、発現低下遺伝子8個)を同定し、それら共通発現変動遺伝子のpathway解析によりレチノイン酸 (retinoic acid, RA) pathwayがLSD1発現低下に伴い有意差を認めた pathwayであることを明らかにした。

【結論】LSD1過剰発現はHCC患者において独立した予後不良因子であることが示唆された。さらに、HCC細胞株において、LSD1はコロニー形成・細胞増殖と細胞周期に影響を及ぼし、RA pathwayに関する遺伝子群の発現を変動させていることを明らかにした。本研究から、LSD1はHCCの分子標的治療薬のターゲット分子になり得る可能性が示唆された。

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

【目的】肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma; HCC) は原発性肝癌の中で最多かつ死因の面からも有数の癌腫であり、特に肝内再発や遠隔転移等に至る進行HCCの治療は限られたものになる。そこで、HCCの新たな治療法の開発の一助とすべく、その治療標的としてヒストン脱メチル化酵素 (LSD1) に注目した。LSD1はヒストン H3K4, H3K9 のモノ・ジメチル基を特異的に脱メチル化し、様々ながん腫においてその過剰発現と細胞増殖や浸潤能との関連が報告されているがHCCに関する報告は少ない。本研究では、肝細胞癌臨床切除標本の解析を端緒として、HCCにおけるLSD1の関与とその分子メカニズムの解明を目的とした。

【方法】HCC 外科切除症例 303 例を対象として、LSD1 の発現を免疫染色にて評価し臨床病理学的因子との関連を検討した。評価は核の染色度を3段階評価(0+, 1+, 2+)し、2+のみをLSD1陽性とした。さらに、2種類のヒトHCC細胞株(SNU-423, SNU-475)を用いてCRISPR/Cas9 systemによりLSD1を特異的にknockoutした細胞モデルを作製し機能解析(コロニー形成アッセイ, 細胞増殖アッセイ, 細胞周期アッセイ, RNA-seq)を行った。

【結果】臨床標本303例のうちLSD1陽性は232例、陰性は71例で

あり、LSD1陽性群は全生存期間および無病期間の有意な低下を示し、多変量解析でもLSD1陽性は独立した予後不良因子であった。In vitroの解析では、まず、western blottingでLSD1のタンパク質発現を検討し、目的どおりにknockoutされていることを確認した。また、コロニー形成アッセイ、細胞増殖アッセイ、細胞周期アッセイでは、両HCC細胞株のknockout群で有意なコロニー形成・細胞増殖の低下とS期の細胞数の減少を認めた。さらにRNA-seqでは、両knockout細胞株での共通した発現変動遺伝子(発現上昇遺伝子57個、発現低下遺伝子8個)を同定し、それらのpathway解析によりレチノイン酸 (retinoic acid, RA) pathwayがLSD1発現低下に伴い有意な変動を示す pathwayであることを明らかにした。

【結論】LSD1過剰発現はHCC患者において独立した予後不良因子であることが示唆された。さらに、HCC細胞株を用いた実験を通じて、LSD1の発現がコロニー形成・細胞増殖と細胞周期に影響を及ぼし、RA pathwayに関連する遺伝子群の発現を変動させることを示した。

【審査の結果】本論文は、臨床的および基礎的検討を通じて、LSD1の過剰発現がHCCの臨床病態や予後に影響を与え、さらに、LSD1がHCCの分子標的治療薬のターゲット分子になる可能性を示唆したものであり、学位論文として価値あるものと認められた。

〔博士 (医学)〕

氏名 山 賀 貴

〔学位〕	種 類	博士 (医学)	論 文 項 目	乳がん細胞MDA-MB-231のJPH203抵抗性にはアミノ酸飢餓ストレスを介したCTHの発現誘導が関与する
	授与番号	博甲医 第479号	論文審査委員	主査 楊 國昌 副査 井本 滋 柴原純二 長島文夫 木崎節子
	授与年月日	令和2年10月21日		
	授与の要件	学位規程第5条		

学位論文の要旨

〔背景〕アミノ酸トランスポーター LAT1 は多くのがん細胞に高発現し、細胞増殖に寄与すると考えられており、がん治療における新たな分子標的として注目されている。予備検討やこれまでの報告から、LAT1 を発現しているがん細胞株には、LAT1 阻害により細胞増殖が強く抑制される感受性の細胞と、抑制されにくい抵抗性の細胞が存在することに気づいた。そこで本研究では、LAT1 阻害への抵抗性のメカニズムを明らかにすることを目的とした。

〔方法と結果〕LAT1 を発現する乳がん細胞株MDA-MB-231 と T-47D において、LAT1 特異的な競合的阻害薬である JPH203 を用いて、放射標識したロイシンの取り込み阻害実験を行った結果、両細胞とも 1 μ M でロイシン取り込みが 90% 以上阻害された。しかし、JPH203 の細胞増殖抑制率は、MDA-MB-231 の IC₅₀ が 200 μ M であるのに対し、T-47D の IC₅₀ は 5 μ M と 40 倍異なった。この違いは、MDA-MB-231 のほうが T-47D よりも LAT1 の発現が 1.5 倍高いということでは説明できず、これらの細胞間で LAT1 阻害に対する反応性が異なるのではないかと考えた。JPH203 の有無で培養した T-47D 細胞から mRNA を抽出しマイクロアレイにより、トランスクリプトーム解析を行い、JPH203 によって変動した遺伝子を Gene ontology 解析すると、ストレス応答に関する遺伝子が多く抽出された。そのなかで、抗アポトーシスに働く転写因子 activating transcription factor 4 (ATF4) に着目した。JPH203 処理により、ATF4 は MDA-MB-231 と T-47D の両方で誘導されていたが、T-47D よりも MDA-MB-231 で強く誘導されていた。ATF4 をノックダウンした後に JPH203 を処理すると、ATF4 をノックダウンしなかった場合と比べて、MDA-MB-231 のみで生存率が減少した。ATF4 標的遺伝子のうち cystathionine gamma-lyase (CTH) は、システイン合成に関わり、酸化ストレスから細胞を保護することが報告されている。MDA-MB-231 では JPH203 によって CTH が誘導されていたが、T-47D では誘導されなかった。CTH をノックダウンした後に JPH203 を処理すると、CTH をノックダウンしなかった場合と比べて、MDA-MB-231 のみで生存率が減少した。

〔考察と結論〕これらの結果より、MDA-MB-231 において、JPH203 処理で生じた栄養飢餓ストレス反応は、ATF4 を介した抗酸化ストレス経路を活性化することで、JPH203 の細胞増殖抑制効果への抵抗性に関与することが示唆された。この結果は、CTH の阻害が抗 LAT1 療法への抵抗性を打破する治療戦略になりうる可能性を示すものである。

論文審査結果の要旨

〔目的〕アミノ酸トランスポーター LAT1 は多種類のがん細胞に高発現し、細胞増殖を促進するため、LAT1 機能の阻害が悪性腫瘍における新たな治療戦略として期待されている。しかし、LAT1 阻害に対して抵抗性を示す LAT1 発現がん細胞株が存在する。本研究では、LAT1 阻害による細胞増殖抑制に対して抵抗性を示す機序を明らかにすることを目的とした。

〔方法と結果〕LAT1 を発現する乳がん細胞株として、MDA-MB-231 と T-47D の 2 種類を用いた。LAT1 競合的阻害薬である JPH203 を用いてロイシンの取り込み阻害実験を行った結果、両細胞株において、1 μ M 処理により 90% 以上のロイシン取り込み阻害が観察された。しかし、JPH203 による細胞増殖における 50% 阻害濃度 (IC₅₀) は、T-47D では 5 μ M だったが、MDA-MB-231 では 200 μ M と高濃度を示した。両細胞株間の LAT1 の発現には著明な差はなかったことから、細胞内での LAT1 阻害の下流経路についてさらに検討した。JPH203 の有無で培養した T-47D 細胞の mRNA を材料としたマイクロアレイの結果について、トランスクリプトーム解析を行った。JPH203 によって変動した遺伝子群を基に gene ontology 解析すると、ストレス応答に関する遺伝子が多く抽出された。そのなかで、抗アポトーシス分子として機能する転写因子 activating transcription factor 4

(ATF4) に着目した。JPH203 処理による ATF4 の発現は、T-47D に比して MDA-MB-231 では有意に高かった。MDA-MB-231 において、ATF4 をノックダウンした後に JPH203 処理すると、ATF4 をノックダウンしなかった場合に比べて有意に生存率が減少した。一方、同様の系において、T-47D では差がなかった。ATF4 の標的遺伝子のうち cystathionine gamma-lyase (CTH) は、システイン合成に関わり、酸化ストレスから細胞を保護することが報告されている。この CTH は、JPH203 処理により MDA-MB-231 では誘導されたが、T-47D では誘導されなかった。さらに、CTH をノックダウンした後に JPH203 を処理すると、CTH をノックダウンしなかった場合と比べて、MDA-MB-231 のみで生存率が減少した。

〔考察〕以上の結果より、MDA-MB-231 における JPH203 抵抗性の機序には、アミノ酸枯渇で生じた栄養飢餓ストレス反応により ATF4 が誘導され、さらにその下流である CTH を一員とする抗酸化ストレス経路が活性化されることが関与すると考えられた。

〔審査の結果〕本研究は、LAT1 療法への抵抗性を示すがん細胞において、CTH を主軸とする新規の治療標的経路を示したものであり、学位論文として価値のあるものと認められた。

〔博士 (医学)〕

氏名 岡部直太

〔学位〕	種類	博士 (医学)	論文項目	胸腺上皮性腫瘍におけるSTAT3活性化の検討
	授与番号	博甲医 第480号	論文審査委員	主査 高山信之
	授与年月日	令和2年10月21日		副査 阪本良弘 窪田 博 櫻井裕之 秋元義弘
	授与の要件	学位規程第5条		

学位論文の要旨

【目的】胸腺上皮性腫瘍は成人縦隔腫瘍の中で最も頻度が高い。病理組織学的には胸腺腫、胸腺癌に大別され、さらに胸腺腫は主に A, AB, B1, B2, B3 型の 5 型に分類される。いずれの組織型も浸潤、播種、転移を来しうる悪性腫瘍である。Signal Transducers and Activator of Transcription 3 (STAT3) は主に Janus Kinase (JAK) によるリン酸化で活性化され、増殖に関する細胞内情報伝達を制御する。STAT3 の恒常的な活性化とそれに伴う Cyclin D1 発現亢進は様々な悪性腫瘍で確認されているが、胸腺上皮性腫瘍においてはほとんど検討されていない。本研究では胸腺上皮性腫瘍の増殖機序と組織型ならびに予後との関連を、STAT3 活性化に着目して明らかにすることを目的とした。

【材料と方法】杏林大学医学部付属病院で2005年から2018年までに切除された94例の胸腺上皮性腫瘍と、14例の非腫瘍胸腺を対象とした。各症例のホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) 標本を用いて STAT3 活性化、Cyclin D1 発現を免疫組織化学的に検討した。また、リアルタイム PCR 解析により発現を明らかにした JAK3 の活性化の有無を免疫組織化学的に検討した。これらの結果と臨床病理学的データとを統計学的に解析した (杏林大学医学部倫理委員会の承認番号: 1110,1520)。

【結果】胸腺上皮性腫瘍の内訳は A: 6 例, AB: 38 例, B1: 10 例, B2: 13 例, B3: 10 例, 扁平上皮癌: 14 例, その他の組織型: 3 例であった。病期は正岡分類 I 期: 31 例, II 期: 43 例, III 期: 7 例, IVa 期: 4 例, IVb 期: 6 例であり、残りの 3 例は転移、再発症例であった。STAT3 活性化率、Cyclin D1 発現率は高悪性度の組織型である B3 型胸腺腫と扁平上皮癌、さらに進行病期症例で有意に高かった。また、STAT3 活性化群では Cyclin D1 発現が亢進していた。胸腺上皮性腫瘍での JAK3 発現と悪性度の高い組織型での JAK3 活性化が確認されたが、STAT3 活性化とは必ずしも一致しなかった。生存時間解析では STAT3 活性化群、Cyclin D1 発現亢進群、JAK3 活性化群はいずれも非活性化群ないしは非発現亢進群と比較して有意に無増悪生存期間が短かった。

【考察と結論】胸腺上皮性腫瘍における STAT3 活性化、Cyclin D1 発現亢進、JAK3 活性化が明らかになり、これらが予後を悪化させる可能性が示唆された。また、STAT3 活性化には JAK3 以外の細胞内情報伝達経路が関与している可能性が示唆された。STAT3 活性化の機序についてはさらなる研究が必要だが、今後、胸腺上皮性腫瘍の増殖機序を明らかにすることで新たな分子標的治療の開発が期待される。

論文審査結果の要旨

【目的】胸腺上皮性腫瘍は成人縦隔腫瘍の中で最も頻度が高い。病理組織学的には胸腺腫、胸腺癌に大別され、さらに胸腺腫は主に A, AB, B1, B2, B3 型の 5 型に分類される。いずれの組織型も浸潤、播種、転移を来し得る悪性腫瘍である。Signal Transducers and Activator of Transcription 3 (STAT3) は主に Janus Kinase (JAK) によるリン酸化で活性化され、増殖に関する細胞内情報伝達を制御する。STAT3 の恒常的な活性化とそれに伴う Cyclin D1 発現亢進は様々な悪性腫瘍で確認されているが、胸腺上皮性腫瘍においてはほとんど検討されていない。本研究では胸腺上皮性腫瘍の増殖機序と組織型ならびに予後との関連を、STAT3 活性化に着目して明らかにすることを目的とした。

【材料と方法】杏林大学医学部付属病院で2005年から2018年までに切除された94例の胸腺上皮性腫瘍と、14例の非腫瘍胸腺を対象とした。各症例のホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) 標本を用いて STAT3 活性化、Cyclin D1 発現を免疫組織化学的に検討した。また、リアルタイム PCR 解析により発現を明らかにした JAK3 の活性化の有無を免疫組織化学的に検討した。これらの結果と臨床病理学的データとを統計学的に解析した (杏林大学医学部倫理委員会の承認番号: 1110,1520)。

【結果】胸腺上皮性腫瘍の内訳は A: 6 例, AB: 38 例, B1: 10 例,

B2: 13 例, B3: 10 例, 扁平上皮癌: 14 例, その他の組織型: 3 例であった。病期は正岡分類 I 期: 31 例, II 期: 43 例, III 期: 7 例, IVa 期: 4 例, IVb 期: 6 例であり、残りの 3 例は転移、再発症例であった。STAT3 活性化率、Cyclin D1 発現率は高悪性度の組織型である B3 型胸腺腫と扁平上皮癌、さらに進行病期症例で有意に高かった。また、STAT3 活性化群では Cyclin D1 発現が亢進していた。胸腺上皮性腫瘍での JAK3 発現と悪性度の高い組織型での JAK3 活性化が確認されたが、STAT3 活性化とは必ずしも一致しなかった。生存時間解析では STAT3 活性化群、Cyclin D1 発現亢進群、JAK3 活性化群はいずれも非活性化群ないしは非発現亢進群と比較して有意に無増悪生存期間が短かった。

【考察と結論】胸腺上皮性腫瘍における STAT3 活性化、Cyclin D1 発現亢進、JAK3 活性化が明らかになり、これらが予後を悪化させる可能性が示唆された。また、STAT3 活性化には JAK3 以外の細胞内情報伝達経路が関与している可能性が示唆された。STAT3 活性化の機序についてはさらなる研究が必要だが、今後、胸腺上皮性腫瘍の増殖機序を明らかにすることで新たな分子標的治療の開発が期待される。本研究は、胸腺上皮性腫瘍の悪性度の進展における JAK/STAT 経路の役割について新たな知見をもたらすものであり、審査の結果、学位論文として価値あるものと認められた。

〔博士 (医学)〕

氏名 關 里 和

〈学位〉	種 類	博士 (医学)	論 文 項 目	SLCO2A1 関連腸症におけるプロスタグランジン輸送蛋白の機能解析
	授与番号	博甲医 第482号	論文審査委員	主査 阿部展次
	授与年月日	令和 2 年 12 月 16 日		副査 楊 國昌 後藤田貴也 要 伸也 丑丸 真
	授与の要件	学位規程第5条		

学位論文の要旨

【背景】非特異性多発性小腸潰瘍症は、慢性貧血および低蛋白血症を呈する難治性疾患である。近年、本疾患の原因がプロスタグランジン (PG) 輸送蛋白をコードする SLCO2A1 遺伝子の変異であることが示され、新しい疾患概念として「SLCO2A1 関連腸症 (chronic enteropathy associated with SLCO2A1; CEAS)」が提唱された。しかし、変異 SLCO2A1 蛋白が CEAS の病態に関与する機序は不明である。本研究では、CEAS 患者で報告されている 11 種類の変異型 SLCO2A1 蛋白の PGE₂ 輸送能を検討した。

【方法】CEAS 患者および非 CEAS 患者の腸管粘膜における SLCO2A1 蛋白の発現を生検検体の免疫組織化学染色により比較検討した。蛋白機能予測プログラム (PROVEAN) を用いて、野生型および変異型蛋白の機能予測を行なった。野生型および変異型 SLCO2A1 蛋白を強制発現させたアフリカツメガエル卵母細胞を作成し、一定濃度 (5000 nM) の PGE₂ 取り込み量の測定、ならびにミカエリス・メンテン式を用いて Km, Vmax 値を算出し、PGE₂ 輸送能を比較検討した。

【結果】非 CEAS 患者と異なり、CEAS 患者では小腸粘膜内の血管内皮細胞における SLCO2A1 蛋白の発現を認めなかった。PROVEAN による検討では 97GC 変異以外の変異型で機能低下が予測された。PGE₂ 取り込み量の測定でも PROVEAN による予測と同様に 97GC 変異以外の 10 変異で PGE₂ 輸送能がほぼ喪失または低下していると考えられた。PGE₂ 輸送能が部分的に保たれていた変異については、97GC は野生型とほぼ同等の Km, Vmax 値を示したが、1372GT, 830dupT, 830delT は野生型と比べ Vmax が低下し、PGE₂ の取り込み能の低下が示唆された。

【考察】本研究において 97GC を除く 10 変異について PGE₂ 輸送能の低下または喪失を認めた。97GC については、compound hetero で有する CEAS 患者が報告されており、転写・翻訳レベルでの発現低下や、蛋白の翻訳後修飾や合成された蛋白の細胞膜への輸送障害などによる機能低下の可能性が推察される。CEAS 患者における各変異型と臨床像や重症度との相関を明らかにすることが、今後の重要な課題である。

論文審査結果の要旨

【背景と目的】非特異性多発性小腸潰瘍症は、慢性貧血および低蛋白血症を呈する難治性疾患である。最近になり、本疾患の原因がプロスタグランジン (PG) 輸送蛋白をコードする SLCO2A1 遺伝子の変異であることが示され、新しい疾患概念として「SLCO2A1 関連腸症 (chronic enteropathy associated with SLCO2A1; CEAS)」が提唱された。しかし、変異 SLCO2A1 蛋白が CEAS の病態に関与する機序は不明である。本研究では、CEAS 患者で報告されている 11 種類の変異型 SLCO2A1 蛋白の PGE₂ 輸送能を明らかにすることを目的とした。

【方法】CEAS 患者および非 CEAS 患者の腸管粘膜における SLCO2A1 蛋白の発現を免疫組織化学染色により検討した。蛋白機能予測プログラム (PROVEAN) を用いて変異型蛋白の機能予測を行った。野生型および変異型 SLCO2A1 蛋白を強制発現させたアフリカツメガエル卵母細胞を作成し、一定濃度 (5000 nM) 下での PGE₂ 取り込み量の測定、ならびにミカエリス・メンテン式を用いて Km, Vmax 値を算出し、PGE₂ 輸送能を比較検討した。

【結果】非 CEAS 患者と異なり、CEAS 患者では小腸粘膜内血管内皮細胞における SLCO2A1 蛋白の発現を認めなかった。PROVEAN による検討では 97GC 変異以外の変異型で機能低下が予測された。PGE₂ 取り込み量の測定でも PROVEAN による予測と同様に 97GC 変異以外の 10 変異で PGE₂ 輸送能がほぼ喪失または

低下していると考えられた。PGE₂ 輸送能が部分的に保たれていた変異については、97GC は野生型とほぼ同等の Km, Vmax 値を示したが、1372GT, 830dupT, 830delT は野生型と比べ Vmax が低下し、PGE₂ の取り込み能の低下を認めた。

【考察と結論】本研究により PG 輸送蛋白である SLCO2A1 蛋白の機能低下 (PGE₂ 輸送能および取り込み能の低下) が CEAS 病態に関与している可能性が示唆された。CEAS 患者における各変異型と臨床像や重症度との相関を明らかにすることが今後の重要な課題である。

【評価】本研究によって得られた新しい知見は、難治性である CEAS だけでなく、NSAIDs 起因の小腸粘膜障害の診療に大きく貢献することが期待される。審査委員全員一致で学位授与に十分値するとの結論を得た。

〔博士 (医学)〕

氏名 下山 勇人

〈学位〉	種類	博士 (医学)	論文項目	Bilateral flank compression maneuver for reducing pain on coughing after abdominal surgery : A prospective study (両側側腹部圧迫法による腹部術後咳嗽時創部痛の軽減効果について：前向き試験)
	授与番号	博甲医 第483号		
	授与年月日	令和2年12月16日		
	授与の要件	学位規程第5条	論文審査委員	主査 小林陽一 副査 近藤晴彦 鎮西美栄子 大木 紫 栗崎 健

学位論文の要旨

【背景と目的】術後鎮痛は精神的・生理学的、術後早期回復プログラムなどの観点からも重要である。術後鎮痛法の進歩によっても咳嗽時の十分な鎮痛は未だに困難で、咳嗽時創部痛による不十分な咳嗽や排痰は、無気肺や肺炎を惹起する可能性がある。我々は両側側腹部を両手で挟み込むように圧迫する、両側側腹部圧迫法（以下 BFC）を考案し、本法により術後咳嗽時創部痛が軽減するか否かを前向きに検討した。

【対象・方法】2016年3月から2017年3月に当院消化器・一般外科で腹部手術（開腹・鏡視下）を行った514例を対象に同一患者において術後7日間 BFCの有無で咳嗽時の疼痛を比較した。疼痛評価には咳嗽痛を含む痛みを5段階にスコア化した Prince Henry pain scale を用い、鎮痛度を [(BFCなしの疼痛スコア - BFCありの疼痛スコア) / 4 × 100] と設定した。主要評価項目を術後1日目から術後7日目まで連日の、BFCの有無別の咳嗽時創部痛スコアと BFCによる鎮痛度、副次評価項目を1) BFCの有無別の疼痛スコアが0の患者の割合 2) 患者背景および手術因子と BFCによる鎮痛度の関連 3) BFCにより呼吸機能が回復した（スコア2以上が1以下になった）患者の割合 4) 呼吸器合併症（肺炎・無気肺）の発生率とした。

【結果】主要評価項目：観察期間中全ての日において、BFCにより有意に疼痛スコアは低下した。術後を前期（術後1・2日目）、中期（術後3～5日目）、後期（術後6・7日目）に分けると、術後前期で有意に鎮痛度が高値を示した。中等度以上（疼痛スコアが3以上）の有疼痛状況であっても疼痛スコアが2以下の疼痛状況下と比べ、咳嗽時創部痛を有意に軽減させる効果が認められた。副次評価項目：1) 疼痛スコアが0点の患者の割合は、非圧迫時と比べ圧迫時に上記観察期間中全ての日において有意に多かった 2) 術後呼吸器合併症の危険因子や高度術後疼痛の予測因子を有する患者に対しても、BFCにより十分に鎮痛が得られていた 3) 呼吸機能が回復した患者の割合は術後2日目から術後6日目まで有意に増加した 4) 術後呼吸器合併症の発生率は文献報告と比較し低い傾向にあった。

【結論】BFCは、標準的術後鎮痛法と併用することで術後早期から咳嗽時創部痛を軽減させ、積極的な咳嗽・排痰を促し、結果的に術後呼吸器合併症の予防に寄与する可能性が示唆された。

論文審査結果の要旨

【背景と目的】術後鎮痛は精神的・生理学的、術後早期回復プログラムなどの観点からも重要である。術後鎮痛法の進歩によっても咳嗽時の十分な鎮痛は未だに困難で、咳嗽時創部痛による不十分な咳嗽や排痰は、無気肺や肺炎を惹起する可能性がある。我々は両側側腹部を両手で挟み込むように圧迫する、両側側腹部圧迫法（以下 BFC）を考案し、本法により術後咳嗽時創部痛が軽減するか否かを前向きに検討した。

【対象・方法】2016年3月から2017年3月に当院消化器・一般外科で腹部手術（開腹・鏡視下）を行った514例を対象に同一患者において術後7日間 BFCの有無で咳嗽時の疼痛を比較した。疼痛評価には咳嗽痛を含む痛みを5段階にスコア化した Prince Henry pain scale を用い、鎮痛度を [(BFCなしの疼痛スコア - BFCありの疼痛スコア) / 4 × 100] と設定した。主要評価項目を術後1日目から術後7日目まで連日の、BFCの有無別の咳嗽時創部痛スコアと BFCによる鎮痛度、副次評価項目を1) BFCの有無別の疼痛スコアが0の患者の割合 2) 患者背景および手術因子と BFCによる鎮痛度の関連 3) BFCにより呼吸機能が回復した（スコア2以上が1以下になった）患者の割合 4) 呼吸器合併症（肺炎・無気肺）の発生率とした。

【結果】主要評価項目：観察期間中全ての日において、BFCによ

り有意に疼痛スコアは低下した。術後を前期（術後1・2日目）、中期（術後3～5日目）、後期（術後6・7日目）に分けると、術後前期で有意に鎮痛度が高値を示した。中等度以上（疼痛スコアが3以上）の有疼痛状況であっても疼痛スコアが2以下の疼痛状況下と比べ、咳嗽時創部痛を有意に軽減させる効果が認められた。副次評価項目：1) 疼痛スコアが0点の患者の割合は、非圧迫時と比べ圧迫時に上記観察期間中全ての日において有意に多かった 2) 術後呼吸器合併症の危険因子や高度術後疼痛の予測因子を有する患者に対しても、BFCにより十分に鎮痛が得られていた 3) 呼吸機能が回復した患者の割合は術後2日目から術後6日目まで有意に増加した 4) 術後呼吸器合併症の発生率は文献報告と比較し低い傾向にあった。

【結論】BFCは術後1日目から術後7日目まで全ての日で咳嗽時創部痛がない患者の割合を有意に増加させ、特に咳嗽時創部痛が最も顕著な術後前期に鎮痛効果を発揮した。BFCは、標準的術後鎮痛法と併用することで術後早期から咳嗽時創部痛を軽減させ、積極的な咳嗽・排痰を促し、結果的に術後呼吸器合併症の予防に寄与する可能性が示唆された。本研究は、新しく考案された簡便な手技により術後疼痛を軽減させることを前向き研究によって科学的に証明したものであり、審査の結果、学位論文として価値のあるものと認められた。

〔博士 (医学)〕

氏名 片山 あつ子

〔学位〕	種類	博士 (医学)	論文項目	安全な輪状甲状間膜穿刺のためのシミュレーショントレーニングシステムの改善を目指して：シミュレータの形状と穿刺針長の合併症発生リスク因子としての役割
	授与番号	博甲医 第484号		Challenge to improve simulation training system for safe cricothyroidotomy: Role of the shape of a simulator and the length of a needle as risk factors to affect the complication rate of cricothyroidotomy
	授与年月日	令和3年1月22日	論文審査委員	主査 齋藤康一郎 副査 長瀬美樹 横山健一 樽井武彦 高原哲士
	授与の要件	学位規程第5条		

学位論文の要旨

輪状甲状間膜 (CT) 穿刺は、患者生命に影響し得る重要な気道確保手技であるが、臨床現場での CT 穿刺の成功率は低い。安全な CT 穿刺技術の獲得には、効果的なトレーニング用シミュレータと安全性の高い穿刺キットの確立が重要と考えられる。そこで、「ヒトの解剖に近いシミュレータを用いたトレーニングにより、穿刺成功率と合併症の発生率が改善する」、さらに「市販の CT 穿刺キットより短い穿刺針の使用により、喉頭・気管の後壁を穿刺する合併症 (後壁穿刺) が減少する」という二つの仮説の検証を行った。

現在市販されているシミュレータ (C) は、ヒト喉頭の解剖を厳密に模していないことから、3D プリンターを用いてヒトの解剖に近いシミュレータ (3D) を作製した。初期臨床研修医を対象とし、C と 3D でハンズオントレーニングを行い、ヒトに近いとされる豚摘出喉頭モデルで穿刺成功率と重大な合併症である後壁穿刺の発生率を比較したところ、C (成功率 74.1%、後壁穿刺発生率 40.7%) と 3D (成功率 56.0%、後壁穿刺発生率 28.0%) で有意差はなかった (成功率 $p=0.24$ 、後壁穿刺発生率 $p=0.39$)。次に穿刺針の長さによる後壁穿刺発生率への影響を検討するため、患者の画像から計測した CT 穿刺部位での皮膚から喉頭内腔までの距離の値を基に、有効穿刺長が市販の CT 穿刺キット (市販キット) より 5 mm 短い針 (短針キット) を作製した。初期臨床研修医に対しハンズオントレーニングを行った後、両者のキットを用いて豚摘出喉頭での CT 穿刺を評価したところ (クロスオーバー試験)、後壁穿刺の発生率は、短針キット (3.8%) の方が市販キット (32.7%) よりも有意に低かった ($p<0.01$)。一方で、短針キットは CT 穿刺に十分な有効長を設定したにも関わらず、カニューラが内腔に達しないケースが発生した (9.6%)。今回の検討では、シミュレータ形状の変更は、成功率と後壁穿刺率の改善に寄与しなかった一方で、穿刺針長の調節により、後壁穿刺の発生率は減少した。安全な CT 穿刺技術を獲得するためには、シミュレーショントレーニングシステムや穿刺キットの構造について、さらなる研究を要すると考えられた。

論文審査結果の要旨

本論文は、気道緊急に際して重要な外科的気道確保手技の一つである輪状甲状間膜穿刺術 (CT 穿刺) の安全性と確実性の向上を目指し、CT 穿刺トレーニング用シミュレータの改良と CT 穿刺キット規格の工夫という二つの観点から、気道確保の成功率 (成功率) や、重大な合併症である気道後壁穿刺発生率 (後壁穿刺率) の改善効果を検証した一連の研究である。まず、市販のシミュレータ (C) は、構造が人体を正確に模していないことから、3D プリンターを用いてヒト生体に酷似した形態のシミュレータ (3D) を作成した。初期臨床研修医を対象に、C あるいは 3D を用いたトレーニング後に、豚摘出喉頭を用いた評価試験を行い、両者間で成功率と後壁穿刺率の比較を行った。結果、成功率 (C, 74.1%; 3D, 56.0%; $p=0.24$)、後壁穿刺率 (C, 40.7%; 3D, 28.0%; $p=0.39$) のいずれも 2 群間で有意差を認めなかった。教育用モデルの形状の改良は教育効果の向上に直結しない、という結果であった一方、穿刺針の気道への刺入角度や穿刺位置の確かな設定、そして逼迫した臨床現場に即した環境を設定したシナリオトレーニングなど、訓練に際して配慮すべき他の要素の重要性が示唆された。次に、市販の穿刺キット (市販キット) の穿刺針は、その長さに選択肢が無いことに注目し、100 例の患者の頸部側面の画像から

研究者が自ら計測した平均的な前頸部穿刺位置での皮下組織の厚さ (12.5 ± 3.0 mm) を元に、有効長を 15 mm に調整した穿刺針 (短針キット) を試作した。初期臨床研修医を対象に、両者でのハンズオントレーニング後の評価試験における後壁穿刺率をクロスオーバー試験と比較した。結果、後壁穿刺率は、短針キット (3.8%) の方が市販キット (32.7%) よりも有意に低かった ($p<0.01$)。一方で、短針キットは CT 穿刺に十分な有効長を設定したにも関わらず、カニューラが内腔に達しないケースが発生した (9.6%)。本研究は、生命に直結する手技である CT 穿刺を安全確実に施術することを目的に、臨床現場の実情を踏まえ、技術獲得のために頻用されているハンズオントレーニング用モデルの形状の改良、そして穿刺キットへの安全性の担保という二つの視点から、CT 穿刺における現実的な改善点を模索し、成果をまとめている。いずれも現場で即時に応用できる結果は得られなかったが、研究の視点は明快かつユニークで、一貫して問題解決に精力的に取り組んでおり、得られた結果には臨床的意義と将来性があると考え、学位論文にふさわしいと判断した。

〔博士（医学）〕

氏名 井坂 葵

〔学位〕	種 類	博士（医学）	論 文 項 目	肺動脈性肺高血圧症例の右室機能障害および予後の評価における3次元スペクトルトラッキング法の有用性についての検討
	授与番号	博甲医 第485号		
	授与年月日	令和3年3月10日	論文審査委員	主査 横山健一 副査 大木 紫 長谷川浩 細井 温 木崎節子
	授与の要件	学位規程第5条		

学位論文の要旨

【背景】重症心不全や肺高血圧症を含む多くの心疾患において心機能障害の重症度や予後に影響する因子として右室機能の重要性が認識されている。しかし、左室と異なり右室の特有な形態や収縮動態のため従来の心エコー指標では右室機能の正確な評価には限界があった。近年、右室機能評価のため新しい右室専用の三次元スペクトルトラッキング心エコー法（3D RV-STE）が開発された。

【目的】肺動脈性肺高血圧症（PAH 症例）において3D RV-STE 指標が、右心カテーテルの血行動態的指標と同等に右室機能障害の重症度を評価し予後予測に有用かを検討した。

【方法】症例は、PAH 109症例（男性 29人、女性 80人、平均年齢44±15歳）である。従来の右心機能評価の心エコー指標、2次元スペクトルトラッキング法による右室自由壁の長軸方向の最大ストレイン（Peak 2D RVFW-LS）とともに3D RV-STEによる右室全体の3次元ストレインであるPeak 3D Global RV-ACRを測定し、同時期に行った右心カテーテル指標との相関と3年間の長期予後を検討した。

【結果】Peak 3D Global RV-ACRは、右心カテーテルによる平均肺動脈圧（mPAP）（ $r = 0.5516, p < 0.001$ ）、肺血管抵抗（PVR）（ $r = 0.7042, p < 0.001$ ）、平均右房圧（mRAP）（ $r = 0.4246, P < 0.0001$ ）、心係数（CI）（ $r = -0.6214, p < 0.001$ ）と有意な相関を認めた。3年間の予後観察で109例中17例（15%）が心臓死した。ROC曲線ではPeak 3D Global RV-ACR > -15%が感度94%、特異度91%、AUC 0.9693（ $P < 0.0001$ ）で心臓死を予測でき、多変量解析で他の心エコー指標より強い予後規定因子であった（Hazard ratio 10.3713, 95%信頼区間2.5173-44.241； $p = 0.0011$ ）。

【結論】本研究は、Peak 3D Global RV-ACRがPAH症例の右室機能障害の重症度を非侵襲的に定量的に評価できる優れた予後予測因子であることを証明した初めての臨床研究である。Peak 3D Global RV-ACRを用いて予後不良の高リスクPAH症例を判定し、重症度に適した治療を行うことによりPAH症例の予後を改善することが可能となる。

論文審査結果の要旨

【背景】重症心不全や肺高血圧症を含む多くの心疾患において心機能障害の重症度や予後に影響する因子として右室機能の重要性が認識されている。しかし、左室と異なり右室の特有な形態や収縮動態のため従来の心エコー指標では右室機能の正確な評価には限界があった。近年、右室機能評価のため新しい右室専用の三次元スペクトルトラッキング心エコー法（3D RV-STE）が開発された。

【目的】肺動脈性肺高血圧症（PAH 症例）において3D RV-STE 指標が、右心カテーテルの血行動態的指標と同等に右室機能障害の重症度を評価し予後予測に有用かを検討した。

【方法】症例は、PAH 109症例（男性 29人、女性 80人、平均年齢44±15歳）である。従来の右心機能評価の心エコー指標、2次元スペクトルトラッキング法による右室自由壁の長軸方向の最大ストレイン（Peak 2D RVFW-LS）とともに3D RV-STEによる右室全体の3次元ストレインであるPeak 3D Global RV-ACRを測定し、同時期に行った右心カテーテル指標との相関と3年間の長期予後を検討した。

【結果】Peak 3D Global RV-ACRは、右心カテーテルによる平均肺動脈圧（mPAP）（ $r = 0.5516, p < 0.001$ ）、肺血管抵抗（PVR）（ $r = 0.7042, p < 0.001$ ）、平均右房圧（mRAP）（ $r = 0.4246, P < 0.0001$ ）、心係数（CI）（ $r = -0.6214, p < 0.001$ ）と有意な相関を認めた。3年間の予後観察で109例中17例（15%）が心臓死した。

ROC曲線ではPeak 3D Global RV-ACR > -15%が感度94%、特異度91%、AUC 0.9693（ $P < 0.0001$ ）で心臓死を予測でき、多変量解析で他の心エコー指標より強い予後規定因子であった（Hazard ratio 10.3713, 95%信頼区間2.5173-44.241； $p = 0.0011$ ）。

【結論】本研究は、Peak 3D Global RV-ACRがPAH症例の右室機能障害の重症度を非侵襲的に定量的に評価できる優れた予後予測因子であることを証明した初めての臨床研究である。Peak 3D Global RV-ACRを用いて予後不良の高リスクPAH症例を判定し、重症度に適した治療を行うことによりPAH症例の予後を改善することが可能となる。

本研究はPAHの重症度評価、予後予測、治療法の選択などに新たな知見をもたらすものであり、審査の結果、学位論文として価値のあるものと認められた。

〔博士 (医学)〕

氏名 麻 生 純 平

〔学位〕	種 類	博士 (医学)	論 文 項 目	Molecular Evolution of the Fusion Protein (F) Gene in Human respirovirus 3
	授与番号	博甲医 第486号		(ヒトレスピロウイルス 3 型の膜融合蛋白遺伝子における分子進化)
	授与年月日	令和 3 年 3 月 31 日	論文審査委員	主査 大崎敬子
	授与の要件	学位規程第5条		副査 駒形嘉紀 高山信之 大西宏明 粟崎 健

学 位 論 文 の 要 旨

【背景・目的】ヒトレスピロウイルス 3 型 (HRV3) は主に乳幼児に対し下気道感染症を引き起こし、高齢者や免疫不全患者において院内・施設内感染の原因となる。その主要抗原である膜融合蛋白質 (F 蛋白) は HRV3 の感染性に寄与し、主な治療標的となり得るが、未だにその分子進化は不明な点がある。そこで本研究において、HRV3 株の F 遺伝子について系統学的解析を行った。

【方法】HRV3 株の F 遺伝子の全長塩基配列を基に、ベイジアン・マルコフ連鎖モンテカルロ (MCMC) 法を用いて時系列系統解析および系統動態の解析を行った。また、プロトタイプ株との比較による遺伝子の相同性の解析と、最尤法を用いた遺伝的距離の算出を行った。F 蛋白の選択圧解析、ホモロジーモデリングによる構造モデルの作成と立体配座エピトープの予測を行い、3 次元立体構造解析を行った。

【結果】ベイジアン MCMC 法による時系列系統解析の結果、HRV3 とウシレスピロウイルス 3 型の共通祖先は、300 年以上前に分岐していた。更に、HRV3 は、この 100 年の間に 3 つの主要なクラスターと 4 つのサブクラスターに分岐していた。F 遺伝子の進化速度は 9.40×10^{-4} substitutions/site/year であった。系統動態解析の結果、2000 年代のゲノムポピュレーションサイズの増加と、2010 年代における減少が見られた。F 遺伝子の塩基配列は高い相同性を維持していた。また系統間距離の解析では、本研究におけるクラスター・サブクラスター分類の妥当性が確認された。F 蛋白の細胞外ドメインには正の選択を受けた座位は存在せず、388 残基の負の選択を受けた座位を認めた。また、F 蛋白の立体配座エピトープは、中和抗体の結合部位とは合致しなかった。F 蛋白の cleavage 部位のアミノ酸残基の多くは負の選択を受けた座位であり、高度に保存されていた。

【考察・結語】HRV3 の F 遺伝子は、系統樹上は多数の枝を形成したが、遺伝的多様性は低く、高度に保存されていたことが判明した。また、立体配座エピトープと中和抗体の結合部位との不一致は、F 蛋白に対する有効な中和抗体が産生されず、ヒトにおける HRV3 の再感染の原因の一つとなっている可能性が考えられた。これらの発見は、HRV3 のウイルス学的知見を深め、予防治療戦略の開発に貢献すると考えられた。

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

【背景・目的】ヒトレスピロウイルス 3 型 (HRV3) は主に乳幼児に対し下気道感染症を引き起こし、高齢者や免疫不全患者において院内・施設内感染の原因となる。その主要抗原である膜融合蛋白質 (F 蛋白) は HRV3 の感染性に寄与し、主な治療標的となり得るが、その分子進化には不明な点がある。そこで本研究において、HRV3 株の F 遺伝子の分子進化について系統学的解析を行い、蛋白立体構造の変化への寄与についても併せて検討した。

【方法】HRV3 F 遺伝子の塩基配列をデータベースから収集し、不完全配列および重複配列を除き、377 株の F 遺伝子全長塩基配列情報を得た。ベイジアン・マルコフ連鎖モンテカルロ (MCMC) 法を用いて時系列系統解析および系統動態の解析を行った。また、プロトタイプ株との比較による遺伝子の相同性の解析と、最尤法を用いた遺伝的距離の算出を行った。さらに、F 蛋白の選択圧解析、ホモロジーモデリングによる構造モデルの作成と立体配座エピトープの予測を行い、3 次元立体構造への分子進化の影響について解析した。

【結果】ベイジアン・MCMC 法による時系列系統解析の結果、HRV3 とウシレスピロウイルス 3 型の共通祖先は、300 年以上前に分岐していた。更に、HRV3 は、この 100 年の間に 3 つの主要なクラスターと 4 つのサブクラスターに分岐していた。F 遺伝子の塩基配列は高い相同性を維持しており、その進化速度は 9.40

$\times 10^{-4}$ substitutions/site/year であった。系統動態解析の結果、2000 年代のゲノムポピュレーションサイズの増加と、2010 年代における減少が見られた。また系統間距離の解析では、本研究におけるクラスター・サブクラスター分類の妥当性が確認された。F 蛋白の細胞外ドメインには正の選択を受けた座位は存在せず、388 残基の負の選択を受けた座位を認めた。また、F 蛋白の立体配座エピトープは、中和抗体の結合部位とは合致しなかった。F 蛋白の cleavage 部位のアミノ酸残基の多くは負の選択を受けた座位であり、高度に保存されていた。

【考察・結語】HRV3 の F 遺伝子は、系統樹上は多数の枝を形成したが、遺伝的多様性は低く、高度に保存されていたことが判明した。また、立体配座エピトープと中和抗体の結合部位との不一致は、F 蛋白に対する有効な中和抗体が産生されず、ヒトにおける HRV3 の再感染の原因の一つとなっている可能性が考えられた。これらの発見は、HRV3 のウイルス学的知見を深め、予防治療戦略の開発に貢献すると考えられた。

【評価】本研究は、HRV3 の F 遺伝子の全長塩基配列を収集し、バイオインフォマティクスの手法により網羅的な系統学的解析及び構造解析を行ったものである。その成果は、F 遺伝子の進化速度とサブクラスターの安定性等を明らかにし、ウイルス感染の予防と治療法に有用な情報をもたらした。審査委員全員一致で学位論文として価値のあるものと判断した。

〔博士（医学）〕

氏名 布川 寛 樹

〔学位〕	種 類	博士（医学）	論 文 項 目	喘息モデルマウスを用いた IgE 産生における Stimulator of interferon genes (STING) の機能の解明
	授与番号	博甲医 第487号	論文審査委員	主査 大山 学
	授与年月日	令和3年3月31日	副査	駒形嘉紀 寺尾安生 近藤晴彦 三戸部治郎
	授与の要件	学位規程第5条		

学 位 論 文 の 要 旨

Stimulator of interferon genes (STING) は小胞体に局在する蛋白質で、病原体に対する DNA センサーの1つとして機能している。I 型インターフェロンの産生に関わり自然免疫として感染防御に重要な因子である。また TNF α や IL6 などの炎症性サイトカインの発現にも関与していることが解っている。近年 TLR4 や Dectin1 などの自然免疫が喘息に深く関わっていることが報告されている。また喘息のモデル動物で炎症細胞由来の DNA が肺胞洗浄液中に上昇していることが報告され、DNA センサーが喘息病態形成に関与している可能性が示唆されているが、STING と喘息の関連を研究した報告はまだ少なく、STING が DNA センサーとしてどのように喘息の病態に関与しているかは明らかにはなっていない。本研究では野生型 (Wild type: WT) マウス及び STING knock out (KO) マウスに対してダニ抗原を用い、アレルギー性喘息モデルマウスを作製して STING がどのように喘息に関わっているのかを解析した。マウスの血清中の IgE 抗体は WT マウスに比べ STINGKO マウスの方が有意に低かった ($P = 0.003$)。このことから IgE 産生に関わる B 細胞を解析したところ、気管支肺胞洗浄液 (bronchoalveolar lavage fluid: BALF) 中の B 細胞は同様に STINGKO マウスの方が低かった ($P = 0.0426$)。さらに縦隔リンパ節 (mediastinal lymph nodes: MLN) の IgE 陽性 B 細胞を調べると STINGKO マウスの方が低く血清中の IgE 抗体の相違を支持する結果であった ($P = 0.0365$)。一方、肺から抽出した mRNA を用いて IL5, IL4, IL13 の発現を解析したが差異を認めなかった。同様に BALF 中の好酸球数にも有意な差を認めなかった。次に WT マウスにダニ抗原に加えて STING リガンドを投与し、ダニ抗原単独群と比較検討した。STING リガンド投与群では、血清 IgE 抗体の上昇 ($P = 0.0018$)、BALF 中の B 細胞の上昇 ($P < 0.0001$)、MLN の IgE 陽性 B 細胞の上昇を認め STINGKO マウスでの実験に合致する結果となった。これらの結果から STING が IgE 産生に関わっていることが明らかとなった。次に、STING が IgE 特異的 B 細胞に関与している機序として、B 細胞の成熟に関わる重要な細胞である濾胞性ヘルパー T 細胞 (Tfh) に着目し解析した。Tfh 細胞は、MLN において STINGKO マウスでは減少 ($P = 0.0142$)、STING リガンド投与群では増加を示した ($P = 0.0012$)。

以上、ダニ誘導喘息マウスにおいて、STING が B 細胞の成熟、IgE のクラススイッチにおいて重要な役割を持つという新規の機序を明らかにした。

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

背景と目的: Stimulator of interferon genes (STING) は病原体に対する DNA センサーの1つとして機能する小胞体に局在する自然免疫関連分子で、I 型インターフェロンや TNF α 、IL6 などの炎症性サイトカイン産生に関わる感染防御に重要な因子である。近年、自然免疫と喘息との関連が注目されており、喘息モデル動物の肺胞洗浄液中で炎症細胞由来 DNA が上昇するなどの所見から、DNA センサーの喘息病態形成への関与が示唆されている。そこで本研究では、STING の喘息の病態形成における役割を解明することを目的とした。

対象と方法: 野生型 (Wild type: WT) マウス及び STING knock out (KO) マウスにダニ抗原を経気道的に感作しアレルギー性喘息モデルマウスを作製した。これらと STING のリガンドである cyclic GMP-AMP (cGAMP) とダニ抗原を WT マウスに経気道的に投与した STING 刺激 WT 喘息モデルマウスを用いて STING が肺胞洗浄液 (bronchoalveolar lavage fluid: BALF)、肺・リンパ組織中のサイトカインまたはリンパ球プロファイル、好酸球数、血清 IgE 値などに与える影響を遺伝子発現解析、フローサイトメトリー法等の手法にて検討した。

結果: WT、STINGKO マウス間で BALF 中、または気管支周囲の好酸球浸潤、Th2 炎症性サイトカイン IL4, 5, 13 の肺組織中で

の発現に有意差はなかったが、血清 IgE 値、BALF 中の B 細胞数、B 細胞から形質細胞への分化の場である縦隔リンパ節 (MLN) 中の IgE 陽性 B 細胞数はいずれも STINGKO マウスの方が有意に低かった (各 $p = 0.003$, $p = 0.0426$, $p = 0.0365$)。STING 刺激 WT 喘息モデルマウスとダニ抗原単独刺激 WT 喘息モデルマウスを比較した。「STING 刺激群では、血清 IgE 値の上昇 ($P = 0.0018$)、BALF 中の B 細胞数の上昇 ($p < 0.0001$)、MLN の IgE 陽性 B 細胞数の上昇を認め STINGKO マウスでの所見を裏付ける結果を得た。STING が IgE 特異的 B 細胞を増加させる機序として、B 細胞の成熟に関わる重要な細胞である濾胞性ヘルパー T 細胞 (Tfh) に着目し解析した。縦隔リンパ節における Tfh 細胞数は、STINGKO マウスでは低下、($p = 0.0142$)、逆に STING リガンド投与群では上昇していた ($p = 0.0012$)。」

考察と結論: 本研究では STING の喘息病態への限定的な関与を示す所見が得られた。その一因としてダニ抗原の投与量、STINGKO マウスの遺伝的バックグラウンドの影響などが考えられた。しかし、喘息モデルにおいて STING が B 細胞の成熟、IgE のクラススイッチにおいて重要な役割を持つことが明らかされた。

評価: 本研究では、複雑な喘息の病態の解明につながる新規の所見が得られた。審査委員全員一致で、学位論文として十分に価値のあるものと認められた。

〔博士 (医学)〕

氏名 伊藤 準之助

〔学位〕	種類	博士 (医学)	論文項目	術前スクリーニングの電子カルテ入力システム構築による非心臓手術における循環器リスク評価及びコンサルテーション適正化の検証
	授与番号	博甲医 第488号	論文審査委員	主査 久松理一 副査 荻田香苗 長瀬美樹 近藤晴彦 大西宏明
	授与年月日	令和3年3月10日		
	授与の要件	学位規程第5条		

学位論文の要旨

【背景と目的】 American College of Cardiology/American Heart Association 非心臓手術の周術期管理ガイドラインを基に、我々は非心臓疾患術前リスク評価を目的とした「杏林大学方式の非心臓手術前評価スクリーニング (Kyorin Cardiac Preoperative Screening : KCPS) システム」を構築した。従来の KCPS システムでは、記入したスクリーニングシートをスキャン文書として電子カルテシステムに保存したため、医療者に認識されにくい可能性が危惧された。KCPS の認知度向上や情報共有促進を期待し、2017年6月より KCPS に関する情報を電子カルテシステムに直接入力・保存するシステムへ変更した。新システムによって、周術期循環器リスク評価の実施率向上やガイドラインに準じた循環器内科コンサルテーションが期待され、その効果を検証すべく本研究を実施した。

【方法】 対象は、杏林大学医学部付属病院で麻酔科管理下のもと施行された予定非心臓手術症例で、20歳未満の症例は除外した。従来システム群として2013年10月～2015年6月に手術を実施した連続8,571例、新システム群として2018年1月～同年4月に手術を実施した連続1,591例を抽出した。KCPS に基づき患者は循環器内科へのコンサルテーションが必要ない手術推奨群、循環器内科へのコンサルテーションを必要とするコンサルテーション推奨群に分類された。主要評価項目は周術期循環器リスク評価 (KCPS) 実施率、KCPS に基づく循環器内科コンサルテーション実施とし、副次評価項目は心血管イベントとした。KCPS 実施を規定する因子を検討するため、多変量ロジスティック回帰分析及び傾向スコアによる重み付け推定法を実施した。

【結果】 KCPS 実施率は、従来システム群に比して新システム群で有意に高く (84.2% vs 98.3%, $P < 0.001$)、ロジスティック回帰分析及び傾向スコアによる重み付け推定法の結果、新システム群であることは KCPS 実施の独立した規定因子であった (従来システム群を基準としたオッズ比 12.7, 95%信頼区間 8.5-18.9)。手術推奨群における循環器内科コンサルテーション実施率は、従来システム群と新システム群で有意差はなかった (7.8% vs 6.8%, $P = 0.182$)。コンサルテーション推奨群における循環器内科コンサルテーション実施率は、新システム群で有意に低かった (93.0% vs 86.9%, $P = 0.022$)。KCPS 実施症例における周術期心血管イベント発生率は、両群間で有意差はなかった (0.79% vs 0.64%, $P = 0.535$)。

【結論】 KCPS システムに関する情報を電子カルテシステムに直接入力・保存できる新システムが、KCPS 実施率の上昇と関連した。しかし、KCPS に基づく循環器内科コンサルテーションの実施の促進とは関連せず、更なるシステムの改善が必要と考えられた。

論文審査結果の要旨

【背景と目的】 American College of Cardiology/American Heart Association 非心臓手術の周術期管理ガイドラインを基に、非心臓疾患術前リスク評価を目的とした「杏林大学方式の非心臓手術前評価スクリーニング (Kyorin Cardiac Preoperative Screening : KCPS) システム」が構築された。従来の KCPS システムでは、記入したスクリーニングシートをスキャン文書として電子カルテシステムに保存したため、医療者に認識されにくい可能性が危惧された。KCPS の認知度向上や情報共有促進を期待し、2017年6月より KCPS に関する情報を電子カルテシステムに直接入力・保存するシステムへ変更した。新システムの導入によって、KCPS の実施率向上やガイドラインに準じた循環器内科コンサルテーションの促進が期待されたことから、その効果を検証すべく本研究を実施した。

【方法】 対象は、杏林大学医学部付属病院で麻酔科管理下のもと施行された予定非心臓手術症例で、20歳未満の症例は除外した。従来システム群として2013年10月～2015年6月に手術を実施した連続8,571例、新システム群として2018年1月～同年4月に手術を実施した連続1,591例を抽出した。KCPS に基づき患者は循環器内科へのコンサルテーションが必要ない手術推奨群、循環器内科へのコンサルテーションを必要とするコンサルテーション推奨群に分類された。主要評価項目は KCPS 実施率、KCPS に基づく循環器内科コンサルテーション実施率とし、副次評価項目は周術期心血管イベント発生率とした。KCPS 実施を規定する因子を検討するため、多変量ロジスティック回帰分析及び傾向スコアによる重み付け推定法を実施した。

【結果】 KCPS 実施率は、従来システム群に比して新システム群で有意に高く (84.2% vs 98.3%, $P < 0.001$)、ロジスティック回帰分析及び傾向スコアによる重み付け推定法の結果、新システム群であることは KCPS 実施の独立した規定因子であった (従来システム群を基準としたオッズ比 12.7, 95%信頼区間 8.5-18.9)。手術推奨群における循環器内科コンサルテーション実施率は、従来システム群と新システム群で有意差はなかった (7.8% vs 6.8%, $P = 0.182$)。コンサルテーション推奨群における循環器内科コンサルテーション実施率は、新システム群で有意に低かった (93.0% vs 86.9%, $P = 0.022$)。KCPS 実施症例における周術期心血管イベント発生率は、両群間で有意差はなかった (0.79% vs 0.64%, $P = 0.535$)。

【結論】 KCPS システムに関する情報を電子カルテシステムに直接入力・保存できる新システムが、KCPS 実施率の上昇と関連した。しかし、KCPS に基づく循環器内科コンサルテーションの実施の促進とは関連せず、更なるシステムの改善が必要と考えられた。

審査員総評

本研究により電子カルテシステムへの導入により KCPS 実施率は上昇したが、必ずしも効率的な循環器内科コンサルテーション実施にはつながっていないことが明らかになった。多数例の解析により現在当院で施行されている KCPS の課題を明らかにしたことは今後の KCPS の再評価と改良にもつながり、学術的、臨床的にも意味のあるものと評価され、学位論文として適格であると判断された。

〔博士 (医学)〕

氏名 羽田 伊知郎

〔学位〕	種 類	博士 (医学)	論 文 項 目	ポドサイト特異的分子 Crumbs2 を障害の足場とした新規ネフローゼモデルの樹立
	授与番号	博甲医第489号	論文審査委員	主査 長瀬美樹 副査 要 伸也 桶川隆嗣 大山 学 今泉美佳
	授与年月日	令和3年3月10日		
	授与の要件	学位規程第5条		

学位論文の要旨

【背景】特発性ネフローゼ症候群は、腎糸球体上皮（ポドサイト）の障害により発症するが、ポドサイト内の病態は不明である。その病理像は微小変化型（MCD）と巣状分節性糸球体硬化型（FSGS）に分類される。糖質ステロイドに対し、MCDの多くは依存性であり、FSGSは抵抗性を示す。このポドサイト障害の病態解明と抗ネフローゼ薬の創薬、その効果検証には従来の薬剤障害モデルは使用できない。本研究の目的はポドサイトに生理的に発現する分子を障害の足場とした新規ネフローゼモデルを樹立することとした。

【方法】本研究では、ポドサイト特異的細胞膜分子 Crumbs2 (Crb2) を介する out-side in signaling の活性化モデルの作製を試みた。31匹の C3H/HeN マウスと6匹の A/J マウス（補体欠損マウス）にリコンビナント Crb2 または生理食塩水を皮下注射し、経時的に尿を分析した。腎を試料に、光学顕微鏡下、透過型電子顕微鏡下で糸球体を観察し、さらにアクチンについての免疫電顕法を行った。マウス糸球体を単離し、蛋白試料とした。Crb2 強制発現培養マウスポドサイトを、抗 Crb2 抗体あるいはマウス IgG 下で時間依存性に培養後に蛋白試料とし、さらにアクチンの染色も行った。腎組織を材料に、Crb2, IgG, C3, 細胞膜 - アクチンクロスリンカー分子 ezrin, リン酸化 ezrin の免疫蛍光染色を行った。血清中の抗 Crb2 抗体の測定のための ELISA を作製した。蛋白試料を用いて、Crb2, ezrin, リン酸化 ezrin についての Western blot 法を行った。

【結果】Crb2 免疫群は、両系統のマウスにおいて4週～7週後に蛋白尿を認め、その約半数は18週以降に血尿が併発した。生食群に尿異常はなかった。Crb2 免疫群では血清中の抗 Crb2 抗体価の上昇を確認した。組織像は、蛋白尿単独群は MCD を示し、血尿併発群は FSGS であった。FSGS 群の蛋白尿は MCD 群に比べて早期に出現し、より高度であった。Crb2 免疫群の糸球体ポドサイトには係蹄壁パターンの IgG 沈着をみとめたが、C3 沈着はなかった。電顕では癒合したポドサイト足突起内の高電子密度領域が観察され、これは免疫電顕にて集積したアクチンと判明した。免疫染色と単離糸球体を用いた Western Blot 法では、蛋白尿早期の糸球体における ezrin のリン酸化亢進がみられた。抗 Crb2 抗体を反応させた培養ポドサイトは、細胞の縮小と ezrin のリン酸化亢進、アクチン再構成がみられた。

【考察と結論】本研究により、Crb2 を足場とした新規のネフローゼマウスモデルが樹立された。本モデルの蛋白尿は、Crb2 細胞外ドメインを介する out-side in signaling が ezrin のリン酸化経路を活性化させて、ポドサイトのアクチン再構成すなわち足突起癒合を誘導した結果と考えられた。MCD と FSGS の病態の違いはポドサイト障害の程度に起因すると推測された。今後、Crb2 を介した細胞内シグナリング系の詳細を解析することにより、本モデルは MCD/FSGS の病態解明に有用なネフローゼマウスモデルになると考える。

論文審査結果の要旨

【背景】特発性ネフローゼ症候群は、腎糸球体上皮（ポドサイト）の障害により発症するが、ポドサイト内の病態は不明である。その病理像は微小変化型(MCD)と巣状分節性糸球体硬化型(FSGS)に分類される。糖質ステロイドに対し、MCDの多くは依存性であり、FSGSは抵抗性を示す。このポドサイト障害の病態解明と抗ネフローゼ薬の創薬、その効果検証には従来の薬剤障害モデルは使用できない。本研究の目的はポドサイトに生理的に発現する分子を障害の足場とした新規ネフローゼモデルを樹立することとした。

【方法】本研究では、ポドサイト特異的細胞膜分子 Crumbs2(Crb2)を介する out-side in signaling の活性化モデルの作製を試みた。31匹の C3H/HeN マウスと6匹の A/J マウス（補体欠損マウス）にリコンビナント Crb2 または生理食塩水を皮下注射し、経時的に尿を分析した。腎を試料に、光学顕微鏡下、透過型電子顕微鏡下で糸球体を観察し、さらにアクチンについての免疫電顕法を行った。マウス糸球体を単離し、蛋白試料とした。Crb2 強制発現培養マウスポドサイトを、抗 Crb2 抗体あるいはマウス IgG 下で時間依存性に培養後に蛋白試料とし、さらにアクチンの染色も行った。腎組織を材料に、Crb2, IgG, C3, 細胞膜 - アクチンクロスリンカー分子 ezrin, リン酸化 ezrin の免疫蛍光染色を行った。血清中の抗 Crb2 抗体の測定のための ELISA を作製した。蛋白試料を用いて、Crb2, ezrin, リン酸化 ezrin についての Western blot 法を行った。

【結果】Crb2 免疫群は、両系統のマウスにおいて4週～7週後に蛋白尿を認め、その約半数は18週以降に血尿が併発した。生食群に尿異常はなかった。Crb2 免疫群では血清中の抗 Crb2 抗体価の上昇を確認した。組織像は、蛋白尿単独群は MCD を示し、血尿併発群は FSGS であった。FSGS 群の蛋白尿は MCD 群に比べて早期に出現し、より高度であった。Crb2 免疫群の糸球体ポドサイトには係蹄壁パターンの IgG 沈着をみとめたが、C3 沈着はなかった。電顕では癒合したポドサイト足突起内の高電子密度領域が観察され、これは免疫電顕にて集積したアクチンと判明した。免疫染色と単離糸球体を用いた Western Blot 法では、蛋白尿早期の糸球体における ezrin のリン酸化亢進がみられた。抗 Crb2 抗体を反応させた培養ポドサイトは、細胞の縮小と ezrin のリン酸化亢進、アクチン再構成がみられた。

【考察と結論】本研究により、Crb2 を足場とした新規のネフローゼマウスモデルが樹立された。本モデルの蛋白尿は、Crb2 細胞外ドメインを介する out-side in signaling が ezrin のリン酸化経路を活性化させて、ポドサイトのアクチン再構成すなわち足突起癒合を誘導した結果と考えられた。MCD と FSGS の病態の違いはポドサイト障害の程度に起因すると推測された。今後、Crb2 を介した細胞内シグナリング系の詳細を解析することにより、本モデルは MCD/FSGS の病態解明に有用なネフローゼマウスモデルになると考える。

【審査結果】申請者は、強制免疫により産生された抗 Crb2 抗体による新規ネフローゼ症候群モデルマウスを樹立し、マウスより採取した糸球体やポドサイト培養細胞株を用いて、分子生物学・細胞生物学的手法を駆使してその病態・機序を明らかにしており、学位論文に相応しいと考える。

〔博士 (医学)〕

氏名 毛利 崇人

〔学位〕	種 類	博士 (医学)	論 文 項 目	日本人におけるリードレスペースメーカ植込み後の急性期・長期成績、および植込み時のX線所見と良好な右室捕捉閾値との関係
	授与番号	博甲医 第490号		
	授与年月日	令和3年3月31日	論文審査委員	主査 窪田 博 副査 大木 紫 長谷川浩 萬 知子 大谷宗久
	授与の要件	学位規程第5条		

学位論文の要旨

【背景】リードレスペースメーカ (LPM) 植込み後の長期成績の報告はない。また右室捕捉閾値は電池寿命に影響するため、良好な閾値を得ることは重要である。本邦での植え込み患者は高齢で体格が小さいため心筋損傷リスクが高く、LPM 展開回数の増加に伴いリスクが急増するため、少ない展開回数での植込みが望ましい。LPM 展開前の良好な閾値の予測因子はこれまでに明らかにされておらず、展開直前のデリバリーカテーテルの角度と良好な閾値の関係を検討した。また、十分な圧着をしてからの展開が推奨され、圧着はデリバリーカテーテルのしなりで判断されてきたが、しなりと先端圧の関連は証明されておらず、これも検討対象とした。

【方法】LPM を植込んだ徐脈性不整脈患者を最長5年間経過観察し、植込み後の長期経過を評価した。LPM 植込み時のX線透視において、右前斜位でのデリバリーカテーテルのしなりを表す形成角、左前斜位でのデバイスの水平面からの仰角と展開後の閾値の関係を評価した。体外において3本のデリバリーカテーテルの先端圧を25g 毎に変化させ、右前斜位方向からの形成角を評価した。

【結果】対象は51例 (年齢: 79 ± 9 歳, 男性: 32例, 房室ブロック: 25例, 洞不全症候群: 26例, 心房細動合併: 38例) である。心筋損傷リスク因子スコアの中央値は2点であり、計93展開 (平均1.8展開) が行われ、急性期主要合併症は認めなかった。平均21.5ヶ月の経過観察中にLPM 関連死はなく、全ての患者で電氣的指標 (右室捕捉閾値, 右室波高値, 抵抗値) は安定しており、閾値上昇, 早期電池消耗による再手術やデバイス感染の合併はなかった。植込み時のX線透視画像は85展開中48展開で許容閾値 (≤ 2 Vパルス幅, 0.24ms) が得られ、許容閾値群で形成角は高閾値群 (> 2 V, パルス幅0.24ms) 37展開に比し有意に大きく ($7.4 \pm 5.1^\circ$ vs. $4.4 \pm 4.1^\circ$, $p < 0.01$)、仰角は有意に小さかった ($31.1 \pm 21.9^\circ$ vs. $40.6 \pm 16.2^\circ$, $p = 0.02$)。ROC 曲線分析では、形成角カットオフ値 $\geq 6^\circ$ で感度62%、特異度71%、仰角カットオフ値 $\leq 35^\circ$ で感度67%、特異度60%であった。両カットオフ値を満たす場合は感度50%、特異度78%であった。デリバリーカテーテルは先端圧が50g以上で形成角が大きくなり、2本は150gまで徐々に形成角が大きくなった。

【結論】LPM 植込みにおいて急性期主要合併症は認めず、最長5年の慢性期の測定値は安定しており、徐脈性不整脈に対する新しい治療法であるLPMは日本人においても長期的に安定した治療成績を有することが示された。一方、デバイス植込み時X線透視評価において、デリバリーカテーテルの強いしなりと右室中隔に対する垂直に近い展開は、植込み後の右室補足閾値と関連することが示された。従って、体格の小さな日本人に安定した植込みを行うには、展開時の角度に留意する必要があると考えられた。

論文審査結果の要旨

【背景】リードレスペースメーカ (LPM) 植込み後の長期成績の報告はない。また右室捕捉閾値は電池寿命に影響するため、良好な閾値を得ることは重要である。本邦での植え込み患者は高齢で体格が小さいため心筋損傷リスクが高く、LPM 展開回数の増加に伴いリスクが急増するため、少ない展開回数での植込みが望ましい。LPM 展開前の良好な閾値の予測因子はこれまでに明らかにされておらず、展開直前のデリバリーカテーテルの角度と良好な閾値の関係を検討した。また、十分な圧着をしてからの展開が推奨され、圧着はデリバリーカテーテルのしなりで判断されてきたが、しなりと先端圧の関連は証明されておらず、これも検討対象とした。

【方法】LPM を植込んだ徐脈性不整脈患者を最長5年間経過観察し、植込み後の長期経過を評価した。LPM 植込み時のX線透視において、右前斜位でのデリバリーカテーテルのしなりを表す形成角、左前斜位でのデバイスの水平面からの仰角と展開後の閾値の関係を評価した。体外において3本のデリバリーカテーテルの先端圧を25g 毎に変化させ、右前斜位方向からの形成角を評価した。

【結果】対象は51例 (年齢: 79 ± 9 歳, 男性: 32例, 房室ブロック: 25例, 洞不全症候群: 26例, 心房細動合併: 38例) である。心筋損傷リスク因子スコアの中央値は2点であり、計93展開 (平均1.8展開) が行われ、急性期主要合併症は認めなかった。平均

21.5ヶ月の経過観察中にLPM 関連死はなく、全ての患者で電氣的指標 (右室捕捉閾値, 右室波高値, 抵抗値) は安定しており、閾値上昇, 早期電池消耗による再手術やデバイス感染の合併はなかった。植込み時のX線透視画像において85展開中48展開で許容閾値 (≤ 2 Vパルス幅0.24ms) が得られ、これらの群では形成角は高閾値群に比し有意に大きく ($7.4 \pm 5.1^\circ$ vs. $4.4 \pm 4.1^\circ$, $p < 0.01$)、仰角は有意に小さかった ($31.1 \pm 21.9^\circ$ vs. $40.6 \pm 16.2^\circ$, $p = 0.02$)。ROC 曲線分析では、形成角カットオフ値 $\geq 6^\circ$ で感度62%、特異度71%、仰角カットオフ値 $\leq 35^\circ$ で感度67%、特異度60%であった。両カットオフ値を満たす場合は感度50%、特異度78%であった。デリバリーカテーテルは先端圧が50g以上で形成角が大きくなり、2本は150gまで徐々に形成角が大きくなった。

【結論】LPM 植込みにおいて急性期主要合併症は認めず、最長5年の慢性期の測定値は安定しており、徐脈性不整脈に対する新しい治療法であるLPMは日本人においても長期的に安定した治療成績を有することが示された。一方、デバイス植込み時X線透視評価において、デリバリーカテーテルの強いしなりと右室中隔に対する垂直に近い展開は、植込み後の右室補足閾値と関連することが示された。従って、体格の小さな日本人に安定した植込みを行うには、展開時の角度に留意する必要があると考えられた。

【審査結果】本論文は、LPM 留置時のカテーテル理想形成角と仰角を求め、先端圧を定量化した。留置後の長期安定性も示された。これらは何れも新発見であり、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 鵜澤 康 二

〔学位〕	種 類	博士 (医学)	論 文 項 目	The protective effect of hydroxyethyl starch solution on the glycocalyx layer in an acute hemorrhage mouse model (急性出血マウスモデルにおけるヒドロキシルエチルスターチ製剤のグリコカリックスに対する保護効果)
	授与番号	博乙医 第615号		
	授与年月日	令和2年10月21日		
	授与の要件	学位規程第6条	論文審査委員	主査 大木 紫 副査 佐藤 徹 櫻井裕之 樽井武彦 須並英二

学 位 論 文 の 要 旨

大量出血時の初期輸液蘇生療法は患者の予後を左右する。最も効果的な蘇生方法は輸血であるが、輸血が常に準備されている状況は少なく、血液製剤投与までにある程度の時間を要する。そのため緊急大量出血では、細胞外液もしくは人工膠質液が投与されるが、その内皮細胞機能に対する影響は不明である。申請者は、この内皮細胞機能に関して、近年注目される glycocalyx (GCX) に着目し、臨床で頻用される人工膠質液：hydroxyethyl starch (HES) 130kDa を使用した蘇生輸液療法が GCX の保護作用を示すという仮説のもとに in vivo 研究を行った。

15W 前後の BALB/c マウスに生体皮膚観察窓 (dorsal skin chamber) を移植し、生体蛍光顕微鏡にて末梢循環を観察できる動物モデルを使用した。右内頸静脈に直視下にカニューレーションを行い、マウスの循環血液量約 2.1ml の内 1.5ml の血液を脱血し、等量の輸液 (生食 (NS)、アルブミン (ALB)、HES130) によって蘇生し、対称群：DSC を移植され麻酔のみを行い脱血をしなかった群、NS 群：1.5ml 脱血後に 1.5ml 生理食塩水を投与した群、ALB 群：1.5ml 脱血後 0.75ml 生理食塩水に加えて 0.75ml の ALB を投与した群、HES130 群：1.5ml 脱血後 0.75ml 生理食塩水に加えて 0.75ml の HES130 を投与した群の 4 群にマウスを群分けし、処置後に末梢循環を観察した。Fluorescein isothiocyanate-labeled wheat germ agglutinin (FITC-WGA) を用いて GCX の厚さを計測し、syndecan-1 の血中濃度を測定することで、GCX の崩壊の程度を評価した。さらに血液ガス分析や 7 日累積死亡率も測定した。

NS 群は、対照群と比較し GCX の厚さが有意に減少し、syndecan-1 の血中濃度に関しては、対照群と比較し有意に高値であった。一方で ALB 群と HES130 群は、対照群と比べて GCX の厚さと syndecan-1 には、有意差がなかった。血液ガスでは、HES130 群において乳酸値と pH が改善していた。NS 群と HES130 群は、7 日累積死亡率が対照群に比べて有意に高かった。出血時の初期蘇生輸液に関して、生食は GCX を障害するが、HES130 は GCX の崩壊を抑制した。しかし、HES130 による GCX の保護作用が生命予後の改善に影響するかどうかは不明である。

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

大量出血時の初期輸液蘇生療法は患者の予後を左右する。最も効果的な蘇生方法は輸血であるが、輸血が常に準備されている状況は少なく、血液製剤投与までにある程度の時間を要する。そのため緊急大量出血では、細胞外液もしくは人工膠質液が投与されるが、その血管内皮細胞機能に対する影響は不明である。Glycocalyx (GCX) は血管内皮細胞の管腔表面に存在し、血管壁を維持し血漿の漏出を防ぐ。本研究では、近年注目されているこの GCX に着目し、臨床で頻用される人工膠質液：hydroxyethyl starch 130kDa (HES130) を使用した蘇生輸液療法が GCX の保護作用を示す、という仮説のもとに in vivo 研究を行った。加えて、HES130 の輸液が血液ガスや死亡率に及ぼす影響も検討した。

15 週令前後の BALB/c マウスに生体皮膚観察窓 (dorsal skin chamber) を移植し、生体蛍光顕微鏡にて末梢循環を観察できる動物モデルを使用した。右内頸静脈に直視下にカニューレーションを行い、マウスの循環血液量約 2.1ml の内 1.5ml の血液を脱血し、等量の輸液 (生食のみ (NS 群)、NS + アルブミン (ALB 群)、NS + HES130 (HES130 群)) によって蘇生した。健常マウスとの差を検討するため、脱血や輸液をせず、麻酔とカニューレーションだけを行ったマウスを対照群とした。その後マウスの末梢血管を用い、fluorescein isothiocyanate-labeled wheat germ agglutinin (FITC-WGA) を用いて GCX の厚さを計測した。更に、

syndecan-1 の血中濃度を測定することで、GCX の崩壊の程度を評価した。また、血液ガス分析や 7 日累積死亡率も測定した。

NS 群は対照群と比較し、GCX の厚さが有意に減少し、syndecan-1 の血中濃度は有意に高値であった。一方で ALB 群と HES130 群は、対照群と比べて GCX の厚さと syndecan-1 に有意差がなかった。血液ガスでは、HES130 群のみ乳酸値と pH が改善し、対照群との有意差が見られなかった。7 日累積死亡率は、NS 群 (8/10) と HES130 群 (4/10) が対照群 (0/10) に比べて有意に高かったが、ALB 群 (3/10) では有意差はなかった。これらの結果から、出血時の初期蘇生輸液として HES130 を使用することにより、生食使用時に比べて GCX の崩壊が抑制されることが示された。しかし、GCX の保護作用が生命予後の改善に影響するかは今後の課題である。

本研究は GCX に着目し、輸液として用いられる HES130 の血管内皮細胞への保護作用を示した有用な研究である。今後の発展性も感じられ、学位論文に値すると結論する。

〔博士（医学）〕

氏名 大 祢 英 昭

〔学位〕	種 類	博士（医学）	論 文 項 目	頸髄半截ラットにおける順行性神経トレーシング法による切除側皮質脊髄路の神経解剖学的変化
	授与番号	博乙医 第616号	論文審査委員	主査 塩川芳昭
	授与年月日	令和2年10月21日		副査 平野照之 寺尾安生 岡島康友 秋元義弘
	授与の要件	学位規程第6条		

学位論文の要旨

【背景】中枢神経損傷後に運動麻痺は回復しないと考えられてきたが、我々は脳損傷後幼若ラットの皮質脊髄路が大規模な経路変更により前肢運動機能が回復すること、頸髄半截ラットの行動評価と電気生理学的評価により損傷後に前肢運動機能が回復することを報告した。しかし頸髄半截ラットにおいては、その神経解剖学的代償経路の存在が不明であった。

【目的】頸髄半截ラットの皮質脊髄路に代償経路が存在するか神経解剖学的に検証する。

【対象と方法】対象は Wistar 系雄性ラットで、頸髄半截群 8 匹と正常群 8 匹である。頸髄半截ラットの作製は、18 週齢の正常ラットを腹腔内麻酔下に C3、C4 椎弓を切除し左側頸髄を約 2 mm の幅を持たせて分節状に半截した。半截後 6 週経過したラットを半截群、同週齢の 24 週齢正常ラットをコントロール群とした。損傷後の皮質脊髄路を評価するため、Biotinylated dextran amine (BDA) による順行性神経トレーシングを行った。BDA は損傷側の脳から注入した。標本の定量的評価をするため、全ての標本を高倍で「The rat brain」と照らし合わせ、コントロール群と半截群の皮質脊髄路の同側と皮質脊髄路の対側で神経線維と推定される形態変化を標本ごとに記録し、各領域で何例にその形態変化が出現するか調査した。さらに Image J で画像処理を行い、正中を越えた神経線維と推定される領域を定量的に評価するために同側と対側の免疫染色が陽性となった部分の面積をそれぞれ算出し、対側面積 / 同側面積 × 100 (%) として免疫染色面積増加率を定義した。

【結果】半截部より頭側では半截群で新たな神経線維と推定される形態変化の出現がコントロール群より多い領域がみられた。半截群はコントロール群と比較すると、錐体交叉頭側の対側では錐体路、中間網状核、錐体交叉尾側延髄の同側では灰白質第 7、8 層、半截頭側頸髄の対側では灰白質第 7 層、半截尾側頸髄の同側では側索が多く、背側皮質脊髄路、灰白質第 4、5、7 層で少なく、対側では側索が多かった。コントロール群と半截群で免疫染色面積増加率に有意差はみられなかった。

【結語】頸髄半截ラットの皮質脊髄路に正常ラットにはない非損傷側から損傷側へ投射する正中を越える新たな神経線維と考えられる形態変化が確認された。頸髄半截ラットの四肢運動機能代償にはこれらの新たな神経線維と考えられる形態変化の関与が示唆された。

論文審査結果の要旨

【背景・目的】中枢神経損傷後に運動麻痺は回復しないと考えられてきたが、申請者は脳損傷後幼若ラットの皮質脊髄路が大規模な経路変更により前肢運動機能が回復すること、頸髄半截ラットの行動評価と電気生理学的評価により損傷後に前肢運動機能が回復することを報告した。しかしこの頸髄半截ラットモデルにおいては、その神経解剖学的代償経路の存在が不明であったため、順行性神経トレーシング法により本モデルの皮質脊髄路に代償経路と推測される形態変化が存在するかを神経解剖学的に検証した。

【対象と方法】対象は Wistar 系雄性ラットで、頸髄半截群 8 匹と正常群 8 匹である。頸髄半截ラットの作製は、18 週齢の正常ラットを腹腔内麻酔下に C3、C4 椎弓を切除し左側頸髄を約 2 mm の幅を持たせて分節状に半截した。半截後 6 週経過したラットを半截群、同週齢の 24 週齢正常ラットをコントロール群とした。損傷後の皮質脊髄路を評価するため、Biotinylated dextran amine (BDA) による順行性神経トレーシングを行った。BDA は損傷側の脳から注入した。全ての標本を高倍で解剖アトラス「The rat brain」と照らし合わせ、コントロール群と半截群の両側皮質脊髄路で神経線維と推定される形態変化を記録し、各領域でその形態変化が出現する比率を観察した。さらに Image J で画像処理を行い、正中を越えた神経線維と推定される領域を定量的に評価するために半截同側と対側の BDA 免疫染色が陽性と

なった部分の面積をそれぞれ算出し、対側面積 / 同側面積 × 100 (%) として免疫染色面積増加率を定義し比較検討した。

【結果】半截部より頭側では半截群で新たな神経線維と推定される形態変化の出現がコントロール群より多い領域がみられた。半截群はコントロール群と比較すると、錐体交叉頭側の対側では錐体路、中間網状核が、錐体交叉尾側延髄の同側では灰白質第 7、8 層が、半截頭側頸髄の対側では灰白質第 7 層が多かった。また半截尾側頸髄の同側では側索が多く、背側皮質脊髄路、灰白質第 4、5、7 層で少なく、対側では側索が多かった。コントロール群と半截群で免疫染色面積増加率に有意差はみられなかった。

【結語】頸髄半截ラットの皮質脊髄路には、正常ラットで見られない非損傷側から損傷側へ投射する正中を越える新たな神経線維と推測される形態変化が確認された。本モデルの四肢運動機能代償には、これらの形態変化が関与している可能性が示唆された。

【審査結果】本研究は頸髄半截ラットモデルにおける神経解剖学的変化を明らかとしたもので、審査委員全員で学位論文にふさわしい内容であると判断された。

〔博士（医学）〕

氏名 笠倉（木村）奈津子

〈学位〉	種類	博士（医学）	論文項目	両側低音障害型感音難聴患者における WFS1 変異と GJB2 変異
	授与番号	博乙医 第617号	論文審査委員	主査 楊 國昌
	授与年月日	令和 2 年 11 月 18 日		副査 阪本良弘 栗崎 健 井本 滋 後藤田貴也
	授与の要件	学位規程第 6 条		

学位論文の要旨

【目的】両側感音難聴（以下、難聴と略）の聴力像は、高音漸傾型、皿状型、水平型、低音障害型などいくつかの特徴的な聴力型に分類することができる。特徴的な聴力像を示す難聴症例において、特定の遺伝子変異を有する確率がどの程度存在するかの検討は、遺伝子変異による難聴の可能性を考えて患者に行う遺伝カウンセリング、聴力予後の推定、聴力への介入方法を計画する上で重要である。WFS1 変異による非症候群性優性遺伝性難聴は、両側低音障害型感音難聴（以下、低音障害型難聴と略）の原因として日本人で最も多く報告されているが、正確な頻度は不明である。よって、本研究ではその頻度を明らかにするとともに、臨床的特徴について分析を行った。併せて、非症候群性遺伝性難聴を生じる原因遺伝子の中で頻度の高い GJB2、ミトコンドリア遺伝子（mtDNA）についても分析を行った。

【方法】杏林大学医学部、その他の共同研究施設で、二次的な要因に寄らない両側感音難聴を有する 1007 例について、聴力型の評価を行い、低音障害型難聴症例を抽出し、WFS1、GJB2、mtDNA の変異と遺伝形式の分析を行った。

【結果】1007 例の両側感音難聴症例（推定発症年齢中央値 0 歳、平均 8 歳、男：女 = 466：541）のうち 74 例（7.3%）（同中央値 0 歳、平均 11 歳、男：女 = 34：40）が低音障害型難聴症例であった。8 / 74 例（10.8%）に WFS1 または GJB2 変異を認めた。mtDNA 変異症例は認めなかった。4 例は WFS1 変異のヘテロ接合体、1 例は WFS1 変異と GJB2 変異の複合ヘテロ接合体、3 例は GJB2 変異のホモ接合体または複合ヘテロ接合体であった。WFS1 変異では新規の c.1480G > A を認めた。3 例の WFS1 変異保有例は孤発例であり、うち 2 例の変異（p.E864K、p.R859P）については両親の遺伝子解析を行い、de novo 変異であることを確認した。GJB2 変異症例の遺伝子変異同定年齢が平均 12 歳であったのに対し WFS1 変異症例では 21 歳と年齢が高くなる傾向があった。

【結論】低音障害型という聴力型に注目して遺伝子変異の頻度を示したのは本研究が初めてである。これまで優性遺伝形式とされてきた WFS1 変異による非症候群性難聴が孤発例にも生じていることが判明した。つまり、低音障害型難聴症例に遭遇した場合、たとえ孤発例であっても WFS1 変異を有している可能性を考慮して検査計画を立てる必要があることを示した。また、典型的には平坦型や高音漸傾型を示すとされている GJB2 変異も検査対象とすべきである。今後、就学時前後の健康診断における低音域の聴覚評価の必要性を示唆する結果であった。

論文審査結果の要旨

【目的】遺伝子変異による聴力障害の早期診断は、聴力確保への介入方法と時期、聴力予後の推定、遺伝カウンセリングの計画において極めて重要である。両側感音難聴の聴力型は、高音漸傾型、皿状型、水平型、低音障害型に分類される。このうち低音障害型感音難聴（以下、低音障害型難聴）の主原因は、WFS1 変異による非症候群性優性遺伝性難聴とされているが、その実際の頻度は不明である。そこで、本研究は、低音障害型難聴における WFS1 変異、そして同様に非症候群性遺伝性難聴の原因遺伝子である GJB2 遺伝子およびミトコンドリア遺伝子（mtDNA）の頻度を明らかにすることを目的とした。

【方法】本研究は、「難聴の遺伝子解析と臨床応用に関する研究」についての多施設共同研究の一部として行われた。明らかな要因のない両側感音難聴症例 1007 例を対象に、聴力検査により低音障害型難聴症例を抽出し、WFS1、GJB2、mtDNA の遺伝子変異と遺伝形式の解析を行った。

【結果】両側感音難聴症例 1007 例（推定発症年齢中央値 0 歳、平均 8 歳、男：女 = 466：541）のうち 74 例（7.3%）（推定発症年齢中央値 0 歳、平均 11 歳、男：女 = 34：40）が低音障害型難聴症例であった。この 74 例の中の 8 例（10.8%）に WFS1 または GJB2 の遺伝子変異を認めた。mtDNA 変異症例は認めなかった。

この 8 例の中の 4 例は WFS1 変異のヘテロ接合体、1 例は WFS1 変異と GJB2 変異の複合ヘテロ接合体、3 例は GJB2 変異のホモ接合体または複合ヘテロ接合体であった。WFS1 変異例では、新規の変異（c.1480G > A）を認めた。3 例の WFS1 変異例は孤発性であり、うち 2 例の変異（p.E864K、p.R859P）については両親の遺伝子解析を行い、de novo 変異であることが判明した。遺伝子変異の同定年齢は、WFS1 変異症例では平均 21 歳であり、GJB2 変異症例では平均 12 歳であった。

【結論】本研究は、日本人における非症候群性両側低音障害型を示す WFS1 と GJB2 の遺伝子変異の頻度を初めて明らかにした。さらに、本研究により、これまで優性遺伝形式とされていた WFS1 変異による非症候群性難聴が孤発性にも生ずることが判明した。したがって、両側低音障害型難聴症例では、たとえ孤発例であっても WFS1 変異を有している可能性を考慮して検査計画を立てる必要があることが明らかになった。さらに、本研究により、平坦型や高音漸傾型を示すとされていた GJB2 変異も、両側低音障害型を示すことが明らかになった。

【審査結果】本研究は、就学時前後の健康診断における非症候群性両側低音障害型難聴のスクリーニングが、WFS1 遺伝子と GJB2 遺伝子の異常者の早期診断と、その後の治療計画に貢献することを示したものであり、学位論文として価値のあるものと認められた。

〔博士 (医学)〕

氏名 水見 彩子

〔学位〕	種 類	博士 (医学)	論 文 項 目	右心カテーテル併用心肺運動負荷試験における体位の影響
	授与番号	博乙医 第618号	論文審査委員	主査 細井 温
	授与年月日	令和 2年 11月 18日	副査	大木 紫 長谷川浩 菅間 博 石井晴之
	授与の要件	学位規程第6条		

学位論文の要旨

【背景と目的】肺高血圧症患者において、右心カテーテル検査 (right heart catheterization: RHC) を併用した心肺運動負荷試験 (cardiopulmonary exercise testing: CPX) は運動時肺高血圧を検出し早期の診断や治療効果判定目的に広く用いられている。運動負荷検査時の体位として、臥位では圧データ (0点) の信頼性が高く評価の正確性が上がり、一方、座位では運動をより生理的に行うことができるが、一定の見解は得られていない。私たちは右心カテーテル併用心肺運動負荷試験を行う際、検査時の体位が体循環にどのような影響を及ぼすかを検討し、検査結果を正しく評価することを目的にこの研究を行った。

【方法】症例は臨床的に安定した軽症の慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者 17例 (平均年齢 58 ± 14才, 男性 5例) で、経皮的肺動脈形成術後半年以上経過し、肺動脈圧 (pulmonary arterial pressure: PAP) が十分に低下した患者である。それらの患者に対して6カ月の期間をあけて2回の検査を行った。運動はエルゴメーターを使用して行い、1回目は臥位 (30°の下肢挙上)、2回目は座位で施行し、二つの体位において検査結果を比較した。プロトコールはエルゴメーターに足を掛けた状態で3分間の無動作 (rest時) の後、10Wでのウォームアップ、続いて6秒おきに1Wずつ増加する漸増負荷で施行した。rest時、嫌気性代謝閾値 (anaerobic threshold: AT) 時、運動終了時 (peak時) の3点で動脈 (橈骨動脈) 採血、肺動脈採血を行った。またその際 RHCで PAP、肺動脈楔入圧 (pulmonary arterial wedge pressure: PAWP) を記録した。

【結果と考察】負荷前 (臥床・下肢挙上なし) の RHC 結果では、1回目、2回目に血行動態に有意差は認めなかった。しかしながら運動中は、臥位での試験は座位と比較し平均肺動脈圧 (mean PAP: mPAP)、PAWP が有意に高値であった (mPAP 45 ± 7 vs. 40 ± 11 mmHg, p = 0.006, PAWP 17 ± 4 vs. 11 ± 7 mmHg, p = 0.008, 臥位 vs. 座位)。臥位では下肢挙上により静脈還流量 (前負荷) が増大するためだと考える。一方で肺血管抵抗 (pulmonary vascular resistance: PVR) や Transpulmonary Gradient (TPG)、運動時の最高酸素摂取量 (peak VO₂)、VE versus VCO₂ slope においては臥位と座位の間に有意な差は認めなかった。どちらの体位で検査を行うかは、体位による生理的特性や循環動態を理解したうえで目的や対象者によって選択し、肺血管障害の検出や診断の精度を高めていくことが今後の課題である。

【結論】運動中の体位は PAP と PAWP に影響を与えるが、PVR や TPG などの肺循環や、peak VO₂、VE versus VCO₂ slope には影響がなかった。体位による生理的特性や循環動態を理解して結果を解釈することが重要と考える。

論文審査結果の要旨

【背景と目的】肺高血圧症患者において、右心カテーテル検査 (right heart catheterization: RHC) を併用した心肺運動負荷試験は、早期診断や治療効果判定に広く用いられている。検査時の体位としては臥位および座位の双方が用いられており、どちらの体位で行うかについては定まった見解はない。そこで本研究では、右心カテーテル併用心肺運動負荷試験を行う際の体位が体循環に及ぼす影響について検討することを目的とした。

【方法】症例は臨床的に安定した軽症の慢性血栓塞栓性肺高血圧症患者 17例 (平均年齢 58 ± 14才, 男性 5例) で、経皮的肺動脈形成術後半年以上経過し、肺動脈圧 (pulmonary arterial pressure: PAP) が十分に低下した患者である。それらの患者に対して6カ月の期間をあけて2回の検査を行った。運動はエルゴメーターを使用して行い、1回目は臥位 (30°の下肢挙上)、2回目は座位で施行し、二つの体位において検査結果を比較した。プロトコールはエルゴメーターに足を掛けた状態で3分間の無動作 (rest時) の後、10Wでのウォームアップ、続いて6秒おきに1Wずつ増加する漸増負荷で施行した。rest時、嫌気性代謝閾値 (anaerobic threshold: AT) 時、運動終了時 (peak時) の3点で動脈 (橈骨動脈) 採血、肺動脈採血を行った。またその際

RHCで PAP、肺動脈楔入圧 (pulmonary arterial wedge pressure: PAWP) を記録した。

【結果】負荷前 (臥床・下肢挙上なし) の RHC 結果では、1回目、2回目に血行動態に有意差は認めなかった。しかし運動中には、臥位では座位と比較し平均肺動脈圧 (mean PAP: mPAP)、PAWP が有意に高値であった (mPAP 45 ± 7 vs. 40 ± 11 mmHg, p = 0.006, PAWP 17 ± 4 vs. 11 ± 7 mmHg, p = 0.008, 臥位 vs. 座位)。一方で、肺血管抵抗 (pulmonary vascular resistance: PVR) や Transpulmonary Gradient (TPG)、運動時の最高酸素摂取量 (peak VO₂)、VE versus VCO₂ slope においては臥位と座位の間に有意な差は認めなかった。

【結論】運動中の体位は PAP と PAWP に影響を与えるが、PVR や TPG などの肺循環や、peak VO₂、VE versus VCO₂ slope には影響がなかった。体位による生理的特性や循環動態を理解して結果を解釈することが重要と考える。

【審査結果】本研究は RHC 併用心肺運動負荷試験における検査時の体位による影響を明らかにした基礎的検討として臨床的意義が高く、学位論文としてふさわしい内容であると判断された。

〔博士 (医学)〕

氏名 宮 国 泰 彦

〈学位〉	種 類	博士 (医学)	論文項目	Angiography versus colonoscopy in patients with severe lower gastrointestinal bleeding: a nation-wide observational study
	授与番号	博乙医 第619号		(重症下部消化管出血患者における血管造影検査と大腸内視鏡検査の比較: 全国規模観察研究)
	授与年月日	令和3年2月17日	論文審査委員	主査 久松理一
	授与の要件	学位規程第6条		副査 浮山越史 阿部展次 丑丸 真 吉田正雄

学位論文の要旨

目的: 急性下部消化管出血の診療ガイドラインでは、内視鏡治療が困難な場合や血行動態が不安定な一部の重症下部消化管出血において非内視鏡治療を推奨しているが、血管造影検査の適応については明確ではない。本研究は重症下部消化管出血患者に対して、大腸内視鏡検査よりも血管造影検査を優先して治療を行うべきかどうかを検討することを目的とした。

方法: DPC データを用いた過去起点コホート研究を実施した。2010～2017年までに重症下部消化管出血で入院当日に大腸内視鏡検査または血管造影検査を受けた成人患者を対象とした。主要評価項目は院内死亡とし、副次評価項目は、入院当日に実施された手術、入院2～7日に実施された手術とした。交絡因子の調整のために、傾向スコアマッチング分析を行った。**結果:** 研究期間内の該当患者は6,546人であった。患者を大腸内視鏡群 (n=5,737) と血管造影群 (n=809) の2群に分けた。1:4の傾向スコアマッチング後、大腸内視鏡群3,220例と血管造影群805例を比較した。院内死亡は血管造影群と大腸内視鏡群で統計学的有意差を認めなかった (血管造影群 15.9% vs. 大腸内視鏡群 14.0%, リスク比 1.14, 95%信頼区間 0.95 - 1.36, p=0.16)。入院当日に手術を受けた患者の割合は、大腸内視鏡群に比べて血管造影群の方が有意に少なかった (血管造影群 2.9% vs. 大腸内視鏡群 6.5%, リスク比 0.44; 95%信頼区間 0.29 - 0.67, p<0.001)。入院2～7日に手術を受けた患者の割合は、大腸内視鏡群と血管造影群に有意な差を認めなかった (血管造影群 4.2% vs. 大腸内視鏡群 3.7%, リスク比 1.15; 95%信頼区間 0.79 - 1.67, p=0.46)。

結論: 本研究では、重症下部消化管出血患者において大腸内視鏡群と血管造影群で院内死亡率に有意差がないことを示した。入院当日に手術を受けた患者の割合は、大腸内視鏡群に比べて血管造影群の方が有意に少なかった。本研究ではどのような患者群に血管造影検査を第一選択するべきか特定することはできなかったが、より重症の下部消化管出血症例には、大腸内視鏡検査よりも血管造影の方が良い選択肢となりうる症例がある可能性が示唆された。

論文審査結果の要旨

目的: 急性下部消化管出血の診療ガイドラインでは、内視鏡治療が困難な場合や血行動態が不安定な一部の重症下部消化管出血において非内視鏡治療を推奨しているが、血管造影検査の適応については明確ではない。本研究は重症下部消化管出血患者に対して、大腸内視鏡検査よりも血管造影検査を優先して治療を行うべきかどうかを検討することを目的とした。

方法: DPC データを用いた過去起点コホート研究を実施した。2010～2017年までに重症下部消化管出血で入院当日に大腸内視鏡検査または血管造影検査を受けた成人患者を対象とした。データベースには、バイタルサイン、出血量、臨床検査データなどの臨床情報は含まれていないため、これらのパラメータの代わりに入院当日に4単位以上の赤血球の輸血および/または強心薬・血管収縮薬の使用を受けた患者を対象とした。主要評価項目は院内死亡とし、副次評価項目は、入院当日に実施された手術、入院2～7日に実施された手術とした。交絡因子の調整のために、傾向スコアマッチング分析を行った。サブグループ解析を以下の患者背景に実施した。i) 年齢 (16～64歳または65歳以上), ii) 入院当日の強心薬・血管収縮薬使用の有無, iii) 輸血 (入院当日に赤血球4～9単位または10単位以上), iv) 入院当日のICU入室の有無, v) 入院当日の人工呼吸器管理の有無。解析はBreslow-Day検定を用いてサブグループにおける共通リスク比の均一性の検定を行った後、共通リスク比の推定を行った。

結果: 研究期間内の該当患者は6,546人を大腸内視鏡群 (n=5,737) と血管造影群 (n=809) の2群に分けた。1:4の傾向スコアマッチング後、大腸内視鏡群3,220例と血管造影群805例を比較した。マッチング前は血管造影群で、人工呼吸器管理、造影CT検査、動脈圧モニター、強心薬・血管収縮薬、輸血、集中治療

室への入院を必要とする患者の割合が高く血管造影群の方がより重症患者が多い結果であったが、傾向スコアマッチングを行った後の患者背景は2群間で同等であった。院内死亡は血管造影群と大腸内視鏡群で統計学的有意差を認めなかった (血管造影群 15.9% vs. 大腸内視鏡群 14.0%, p=0.16)。入院当日に手術を受けた患者の割合は、大腸内視鏡群に比べて血管造影群の方が有意に少なかった (血管造影群 2.9% vs. 大腸内視鏡群 6.5%, リスク比 0.44; 95%信頼区間 0.29 - 0.67, p<0.001)。入院2～7日に手術を受けた患者の割合は、大腸内視鏡群と血管造影群に有意な差を認めなかった (血管造影群 4.2% vs. 大腸内視鏡群 3.7%, p=0.46)。傾向スコアマッチング後のコホートにおけるサブグループ解析の結果、集中治療室入院と人工呼吸器管理の2項目についてリスク比に有意差があった。集中治療室に入院しておらず人工呼吸器管理を必要としない患者では、大腸内視鏡群の方が転帰良好であった。

結論: 本研究では、重症下部消化管出血患者において大腸内視鏡群と血管造影群で院内死亡率に有意差がないことを示した。入院当日に手術を受けた患者の割合は、大腸内視鏡群に比べて血管造影群の方が有意に少なかった。本研究ではどのような患者群に血管造影検査を第一選択するべきか特定することはできなかったが、より重症の下部消化管出血症例には、大腸内視鏡検査よりも血管造影の方が良い選択肢となりうる症例がある可能性が示唆された。

審査委員総評: 本論文は重症下部消化管出血に対する内視鏡検査と血管造影検査の選択についてDPCデータベースを使用したclaim database研究であり、多くの対象症例数数を必要とする本課題にふさわしい方法である。limitationである治療効果や臨床情報の解析についてはその限界も含めてしっかり議論された。重症下部消化管出血患者の治療方針の決定に有用な情報を提供するものであり、学位論文としてふさわしいと判断した。

〔博士（医学）〕

氏名 林 田 真 理

〈学位〉	種 類	博士（医学）	論 文 項 目	ベーチェット病患者における小腸病変スクリーニング検査としての便バイオマーカーの有用性
	授与番号	博乙医 第620号	論文審査委員	主査 大山 学
	授与年月日	令和3年2月17日		副査 須並英二 柴原純二 矢島知治 後藤田貴也
	授与の要件	学位規程第6条		

学 位 論 文 の 要 旨

背景と目的：ベーチェット病 (Behçet disease ; BD) は、再発性口腔内潰瘍、眼病変、皮膚病変、外陰部潰瘍を主徴とする自己炎症性疾患である。BD の小腸病変は、消化管穿孔や出血のリスクから予後不良因子の一つとされる。本研究では、ビデオカプセル内視鏡 (video capsule endoscopy ; VCE) を用いて消化器症状の有無にかかわらず BD 患者における小腸病変を評価し、その非侵襲的なバイオマーカーの探索を目的とした。

対象と方法：2016年5月から2019年1月に当院通院中で、本研究への参加に同意し VCE (PillCam® SB3) 検査を受けた BD 患者 33 名を対象とした。除外基準に該当した 6 名を除く 27 名について、臨床所見 (年齢、性別、BD 発症年齢・罹病期間、BD 病型、消化器症状・眼病変の有無など)、HLA タイピングを含む血液検査、免疫学的便潜血反応 (fecal immunochemical test ; FIT)、便中カルプロテクチン値 (fecal calprotectin, FC)、便中ラクトフェリン値 (fecal lactoferrin, FL) を検討した。VCE 検討の対照群として既報の健常日本人 145 名のデータを用いた。

結果：解析対象患者で腸管 BD の診断基準を満たすのは 2 名のみであった。BD 患者と既報の健常人において、小腸びらん数 (mean ± SEM) は 1.85 ± 1.13 対 0.29 ± 0.11、小腸潰瘍数は 1.22 ± 0.86 対 0.04 ± 0.02、総小腸病変数 (びらんまたは潰瘍) は 3.07 ± 1.46 対 0.32 ± 0.12 といずれも多い傾向にあった。また、小腸病変を有する BD 患者 2 名のみで貧血を認めたものの、検討した患者背景、臨床所見、血液検査の各項目は BD における小腸病変の信頼性の高い予測因子とはなり得なかった。しかし、小腸病変を有する BD 患者 12 名では、それを認めない患者 15 名と比較して便中 FC と FL が有意に高値であった (FC ; 384 ± 101.8 対 176.9 ± 121.7 μg/g, FL ; 45.25 ± 19.78 対 31.78 ± 19.38 μg/g, それぞれ p = 0.034 および p = 0.046)。Receiver operating characteristic (ROC) 解析により、FC (カットオフ値 119 μg/g, AUC 0.89) および FL (カットオフ値 17 μg/g, AUC 0.86) が BD 患者の小腸病変有無の検出に有用なバイオマーカーとなる可能性が示された。

考察と結論：BD の小腸病変が長期予後に与える影響、FC、FL と病勢の相関の有無など今後検討すべき課題はあるものの、本研究により消化器症状のない BD 患者にも小腸病変があり、既報の健常人との比較において病変が多いことが示され、FC および FL が BD 小腸病変のスクリーニングに有用である可能性が示された。

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

背景と目的：ベーチェット病 (Behçet disease ; BD) は、再発性口腔内潰瘍、眼病変、皮膚病変、外陰部潰瘍を主徴とする自己炎症性疾患である。BD の小腸病変は、消化管穿孔や出血のリスクから予後不良因子の一つとされる。本研究では、ビデオカプセル内視鏡 (video capsule endoscopy ; VCE) を用いて消化器症状の有無にかかわらず BD 患者における小腸病変を評価し、その非侵襲的なバイオマーカーの探索を目的とした。

対象と方法：2016年5月から2019年1月に当院通院中で、本研究への参加に同意し VCE (PillCam® SB3) 検査を受けた BD 患者 33 名を対象とした。除外基準に該当した 6 名を除く 27 名について、臨床所見 (年齢、性別、BD 発症年齢・罹病期間、BD 病型、消化器症状・眼病変の有無など)、HLA タイピングを含む血液検査、免疫学的便潜血反応 (fecal immunochemical test ; FIT)、便中カルプロテクチン値 (fecal calprotectin, FC)、便中ラクトフェリン値 (fecal lactoferrin, FL) を検討した。VCE 検討の対照群として既報の健常日本人 145 名のデータを用いた。

結果：解析対象患者で腸管 BD の診断基準を満たすのは 2 名のみであった。BD 患者と既報の健常人において、小腸びらん数 (mean ± SEM) は 1.85 ± 1.13 対 0.29 ± 0.11、小腸潰瘍数は 1.22 ± 0.86 対 0.04 ± 0.02、総小腸病変数 (びらんまたは潰瘍) は 3.07 ± 1.46 対 0.32

± 0.12 といずれも多い傾向にあった。また、小腸病変を有する BD 患者 2 名のみで貧血を認めたものの、検討した患者背景、臨床所見、血液検査の各項目は BD における小腸病変の信頼性の高い予測因子とはなり得なかった。しかし、小腸病変を有する BD 患者 12 名では、それを認めない患者 15 名と比較して便中 FC と FL が有意に高値であった (FC ; 384 ± 101.8 対 176.9 ± 121.7 μg/g, FL ; 45.25 ± 19.78 対 31.78 ± 19.38 μg/g, それぞれ p = 0.034 および p = 0.046)。Receiver operating characteristic (ROC) 解析により、FC (カットオフ値 119 μg/g, AUC 0.89) および FL (カットオフ値 17 μg/g, AUC 0.86) が BD 患者の小腸病変有無の検出に有用なバイオマーカーとなる可能性が示された。

考察と結論：BD の小腸病変が長期予後に与える影響、FC、FL と病勢の相関の有無など今後検討すべき課題はあるものの、本研究により消化器症状のない BD 患者にも小腸病変があり、既報の健常人との比較において病変が多いことが示され、FC および FL が BD 小腸病変のスクリーニングに有用である可能性が示された。

評価：本研究は、非侵襲的、かつ効率的に BD 患者の小腸病変を評価する新たな方法論を提示したものであり、その臨床的意義は大きいと考えられる。審査委員全員一致で、学位論文として十分に価値のあるものと認められた。

〔博士（医学）〕

氏名 中山 真紀子

〔学位〕	種類	博士（医学）	論文項目	Clinical features and visual outcomes of 111 patients with new-onset acute Vogt-Koyanagi-Harada disease treated with pulse intravenous corticosteroids
	授与番号	博乙医 第621号		（ステロイドパルス療法で治療された急性期Vogt-小柳-原田病患者（初発例）111例の臨床像と視力予後）
	授与年月日	令和3年2月17日		
	授与の要件	学位規程第6条		
			論文審査委員	主査 駒形嘉紀 副査 水川良子 苅田香苗 久松理一 柴原純二

学位論文の要旨

【目的】原田病はメラニン色素を含んだ組織、すなわち脈絡膜、髄膜、毛包、内耳、皮膚などが障害される疾患であり、メラニン色素細胞を標的としたT細胞を中心とした自己免疫疾患と考えられている。本研究では急性期にステロイドパルス療法で治療された原田病患者を対象として、臨床的特徴、治療への反応性と副作用、シクロスポリンによる追加治療の有無、および長期的な視力予後について検討した。

【方法】1999年から2015年の間に杏林アイセンター眼炎症外来を受診した111例の診療録を後ろ向きに検討した。

【結果】111例の患者（女性68例、男性43例）のうち、16例が完全型、90例が不全型、5例が原田病の疑い型であった。経過観察期間の中央値は36か月（4～175か月）。初診時の平均年齢は41歳（19～74歳）。初診時所見として漿液性網膜剥離（202眼）と視神経乳頭の発赤（89眼）が観察された。HLA検査を行った48例の患者において、45例（93.8%）はHLA-DR4陽性を示した。また、髄液検査を受けた77例の患者において、63例（81.8%）は髄液細胞数の上昇を認めた。発症初期のステロイド治療として、すべての患者に対してステロイドパルス療法を行った。回復期に夕焼け状眼底は49.5%で認め、前眼部、および/または後眼部の再燃は25例（22.5%）で認められた。ステロイド投与量の減量目的（6例）、再燃抑制目的（11例）のため、17例（15.3%）に対してシクロスポリンが導入され、良好な経過を示した。眼合併症は222眼中47眼（21.2%）（主に白内障）で認め、全身合併症は111例中9例（8.1%）（主に高血圧と糖尿病）で認めた。初診から1年の時点で、178眼中167眼（93.8%）が矯正視力1.0以上を示した。

【結論】急性期原田病初発例に対するステロイドパルス療法による初期治療は、一部の症例でシクロスポリンの導入を行ったものの、ステロイドパルス療法を実施していない過去の報告と比較して良好な視力の維持、再燃の抑制に有効であることが示唆された。

論文審査結果の要旨

【目的】原田病はメラニン色素を含んだ組織、すなわち脈絡膜、髄膜、毛包、内耳、皮膚などが障害される疾患であり、メラニン色素細胞を標的としたT細胞を中心とした自己免疫疾患と考えられている。本研究では急性期にステロイドパルス療法で治療された原田病患者を対象として、臨床的特徴、治療への反応性と副作用、シクロスポリンによる追加治療の有無、および長期的な視力予後について検討した。

【方法】1999年から2015年の間に杏林アイセンター眼炎症外来を受診した111例の診療録を後ろ向きに検討した。

【結果】111例の患者（女性68例、男性43例）のうち、16例が完全型、90例が不全型、5例が原田病の疑い型であった。経過観察期間の中央値は36か月（4～175か月）。初診時の平均年齢は41歳（19～74歳）。初診時所見として漿液性網膜剥離（202眼）と視神経乳頭の発赤（89眼）が観察された。HLA検査を行った48例の患者において、45例（93.8%）はHLA-DR4陽性を示した。また、髄液検査を受けた77例の患者において、63例（81.8%）は髄液細胞数の上昇を認めた。発症初期のステロイド治療として、すべての患者に対してステロイドパルス療法を行った。回復期に夕焼け状眼底は49.5%で認め、前眼部、および/または後眼部の再燃は25例（22.5%）で認められた。ステロイド投与量の減量

目的（6例）、再燃抑制目的（11例）のため、17例（15.3%）に対してシクロスポリンが導入され、良好な経過を示した。眼合併症は222眼中47眼（21.2%）（主に白内障）で認め、全身合併症は111例中9例（8.1%）（主に高血圧と糖尿病）で認めた。初診から1年の時点で、178眼中167眼（93.8%）が矯正視力1.0以上を示した。

【結論】急性期原田病初発例に対するステロイドパルス療法による初期治療は、一部の症例でシクロスポリンの導入を行ったものの、ステロイドパルス療法を実施していない過去の報告と比較して良好な視力の維持、再燃の抑制に有効であることが示唆された。（学位論文要旨は以上。）

【審査委員総評】世界の原田病治療の流れにおいて海外においてはあまり行われていないステロイドパルス治療がどのような意味があるのか、また有効性や安全性が担保されているのかについて単施設としては膨大な患者のデータをまとめた上で、それを世界に発信しているという意味において有意義な研究であると考えられ、学位論文にふさわしいと判断した。

〔博士 (医学)〕

氏名 北 村 健

〈学位〉	種 類	博士 (医学)	論 文 項 目	心室頻拍アブレーションでの全週アブレーション部位の決定における心外膜インピーダンス評価の有用性 (Usefulness of epicardial impedance evaluation for epicardial mapping and determination of epicardial ablation for ventricular tachycardia)
	授与番号	博乙医 第622号		
	授与年月日	令和3年3月10日		
	授与の要件	学位規程第6条		
			論文審査委員	主査 窪田 博 副査 長瀬美樹 横山健一 寺尾安生 永根基雄

学 位 論 文 の 要 旨

背景： 心室頻拍 (VT) に対するカテーテルアブレーションは有効な治療法である。しかし、心筋中層や心外膜にリエントリー回路を有する VT は通常の心内膜側からのアブレーションでは治療が困難であり心外膜側からアブレーションを行う必要がある。しかし、心外膜脂肪の存在によって十分な治療効果を発揮できないことがある。そのため、心外膜脂肪の厚さと分布の同定は有効なアブレーションを行う上で重要と考えられる。脂肪組織はインピーダンスが高いことが報告されており、心外膜脂肪の厚い部位と薄い部位でインピーダンスに差があり、心外膜脂肪の薄い部位ではアブレーションの効果が高いことを仮説とし検討した。

目的： CT 画像を利用して厚い心外膜脂肪に覆われた部位とそうでない部位のインピーダンスを評価すること。また、心外膜脂肪の厚い部位と薄い部位でのアブレーションの効果を比較すること。

方法： 心内膜アブレーション後に心室頻拍の再発を来した症例に対して心外膜アプローチで心室頻拍アブレーションを行った症例を登録した。後ろ向きに心外膜脂肪の CT 画像を 3-D マッピングシステムに取り込み、洞調律中に取得された全てのマッピングポイントと心外膜脂肪 CT と重ね合わせ解析した。

結果： この研究では 10 症例の心外膜アブレーション手技が含まれた。手技後に電位マップとアブレーションポイントと心外膜脂肪 CT を統合した。1,730 のマッピングポイントと 349 のアブレーションポイントを解析した。低電位領域と正常電位領域において、心外膜脂肪の厚い部位よりも心外膜脂肪の薄い部位において低いインピーダンスを示した (低電位領域: 220 [151,269] Ω vs. 125 [107,185] Ω, P < 0.001, 正常電位領域: 243 [228,427] Ω vs. 178 [134,225] Ω, P < 0.001)。349 のアブレーションポイントのうち、アブレーション前のインピーダンスは心外膜脂肪の厚い部位でより高かった (心外膜脂肪の厚い部位: 136 [123,158] Ω vs. 心外膜脂肪の薄い部位: 109 [98,119] Ω, P < 0.001)。また、アブレーション後の電位の振幅の減高は有意に心外膜脂肪の薄い部位で大きく、電位の振幅の減高が 50% を超えたアブレーションポイントの割合が高かった。

結語： インピーダンス測定は経皮的な心外膜アプローチによる VT アブレーションで心外膜脂肪を同定するのに有用と考えられる。インピーダンスの低い心外膜脂肪の薄い部位の通電で有効なアブレーションを行うことができる可能性が高い。

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

背景： 心室頻拍 (VT) に対するカテーテルアブレーションは有効な治療法である。しかし、心筋中層や心外膜にリエントリー回路を有する VT は通常の心内膜側からのアブレーションでは治療が困難であり心外膜側からアブレーションを行う必要がある。しかし、心外膜脂肪の存在によって十分な治療効果を発揮できないことがある。そのため、心外膜脂肪の厚さと分布の同定は有効なアブレーションを行う上で重要と考えられる。脂肪組織はインピーダンスが高いことが報告されており、心外膜脂肪の厚い部位と薄い部位でインピーダンスに差があり、心外膜脂肪の薄い部位ではアブレーションの効果が高いことを仮説とし検討した。

目的： CT 画像を利用して厚い心外膜脂肪に覆われた部位とそうでない部位のインピーダンスを評価すること。また、心外膜脂肪の厚い部位と薄い部位でのアブレーションの効果を比較すること。

方法： 心内膜アブレーション後に心室頻拍の再発を来した症例に対して心外膜アプローチで心室頻拍アブレーションを行った症例を登録した。後ろ向きに心外膜脂肪の CT 画像を 3-D マッピングシステムに取り込み、洞調律中に取得された全てのマッピングポイントと心外膜脂肪 CT と重ね合わせ解析した。

結果： この研究では 10 症例の心外膜アブレーション手技が含まれた。手技後に電位マップとアブレーションポイントと心外膜脂

肪 CT を統合した。1,730 のマッピングポイントと 349 のアブレーションポイントを解析した。低電位領域と正常電位領域において、心外膜脂肪の厚い部位よりも心外膜脂肪の薄い部位において低いインピーダンスを示した (低電位領域: 220 [151,269] Ω vs. 125 [107,185] Ω, P < 0.001, 正常電位領域: 243 [228,427] Ω vs. 178 [134,225] Ω, P < 0.001)。349 のアブレーションポイントのうち、アブレーション前のインピーダンスは心外膜脂肪の厚い部位でより高かった (心外膜脂肪の厚い部位: 136 [123,158] Ω vs. 心外膜脂肪の薄い部位: 109 [98,119] Ω, P < 0.001)。また、アブレーション後の電位の振幅の減高は有意に心外膜脂肪の薄い部位で大きく、電位の振幅の減高が 50% を超えたアブレーションポイントの割合が高かった。

結語： インピーダンス測定は経皮的な心外膜アプローチによる VT アブレーションで心外膜脂肪を同定するのに有用と考えられる。インピーダンスの低い心外膜脂肪の薄い部位の通電で有効なアブレーションを行うことができる可能性が高い。

審査委員総評： 本論文は臨床例における VT アブレーションの結果を解析し、脂肪組織が薄い心筋でのインピーダンスが厚い部分のインピーダンスよりも低いことから、インピーダンス測定が適切なアブレーションサイトの同定に有用であると結論した。術中得られたデータの理解を深める意味において意義深く、結果は有効性を高める今後の様々な工夫に繋がる可能性を有しており、学位論文としてふさわしいと判断した。

〔博士 (医学)〕

氏名 小澤 悠里

〈学位〉	種 類	博士 (医学)	論文項目	Assessment usefulness of video laryngoscopy for intubation in the incubator without opening side or top walls : A randomized cross-over study (閉鎖式保育器内での挿管におけるビデオ喉頭鏡の有用性の検討:無作為化クロスオーバー試験)
	授与番号	博乙医第623号		
	授与年月日	令和3年3月10日		
	授与の要件	学位規程第6条	論文審査委員	主査 萬 知子 副査 石井晴之 齋藤康一郎 長瀬美樹 木崎節子

学位論文の要旨

目的: 閉鎖式保育器を開放しない事で新生児の環境を変えずに行う挿管は、新生児の低体温の発症を減少させる。しかし、このような新生児の挿管困難な状況において、ビデオ喉頭鏡を用いた挿管の有用性は明らかにされていない。我々は、熟練した挿管経験のある新生児科医を対象に、閉鎖式保育器内の新生児マネキンに対して、手入用窓もしくは頭側窓のみの開放下での挿管を行わせることで、ビデオ喉頭鏡の有用性の有無について検討した。

方法: 日本の総合周産期母子医療センター3施設において、無作為化クロスオーバー試験を用いた研究を行った。新生児科医師27名が先にビデオ喉頭鏡を使い挿管する群と先に直視下喉頭鏡を用いる群の2群に無作為に分けられた。挿管時の新生児マネキンの体位は、保育器内に通常収容されている体位と、90度回転させた新生児の頭が2つの手入用窓の間になる体位の2体位とした。声門の見え方のスコアリング、挿管成功率、挿管所要時間、喉頭鏡の使い易さをビデオ喉頭鏡と直視下喉頭鏡と比較した。解析は始めにウィルコクソンの符号順位検定を用いて検定した。次に本研究は無作為化クロスオーバーデザインであるため、繰り返し測定を考慮した一般化線形モデルを用いて解析した。

結果: 27人の新生児科医により108回の挿管が行われた。声門の見え方の中央値において、ビデオ喉頭鏡を用いた群はどちらの体位でも直視下喉頭鏡と比べて有意に高かった。挿管所要時間の中央値においては、どちらの体位でもビデオ喉頭鏡の方が長くなったが、統計学的に有意差を認めなかった。挿管成功率に関しては、ビデオ喉頭鏡では96.3%、直視下喉頭鏡は100%とどちらも高値であり、両者に統計学的有意差を認めなかった。一般化線形混合モデルで予測効果を算出した結果では、ビデオ喉頭鏡において声門の見え方が14% (95%信頼区間7%-20%, $p < 0.01$) 増加した。また、喉頭鏡の使い易さはビデオ喉頭鏡の方が0.8ポイント (95%信頼区間0.2-1.4, $p < 0.01$) 高くなり、直視下喉頭鏡の挿管技術に熟達した新生児科医でもビデオ喉頭鏡は直視下喉頭鏡に比べて使いやすしい傾向があると結論づけた。

結語: ビデオ喉頭鏡は、熟練した挿管経験のある新生児科医に対して、閉鎖式保育器内の環境を変えずに円滑な挿管を可能ならしめると考えられた。

論文審査結果の要旨

目的: 閉鎖式保育器を開放しない事で新生児の環境を変えずに行う挿管は、新生児の低体温の発症を減少させる。しかし、このような新生児の挿管困難な状況において、ビデオ喉頭鏡を用いた挿管の有用性は明らかにされていない。我々は、熟練した挿管経験のある新生児科医を対象に、閉鎖式保育器内の新生児マネキンに対して、手入用窓もしくは頭側窓のみの開放下での挿管を行わせることで、ビデオ喉頭鏡の有用性の有無について検討した。

方法: 日本の総合周産期母子医療センター3施設において、無作為化クロスオーバー試験を用いた研究を行った。新生児科医師27名が先にビデオ喉頭鏡を使い挿管する群と先に直視下喉頭鏡を用いる群の2群に無作為に分けられた。挿管時の新生児マネキンの体位は、保育器内に通常収容されている体位と、90度回転させた新生児の頭が2つの手入用窓の間になる体位の2体位とした。声門の見え方のスコアリング、挿管成功率、挿管所要時間、喉頭鏡の使い易さをビデオ喉頭鏡と直視下喉頭鏡と比較した。解析は始めにウィルコクソンの符号順位検定を用いて検定した。次に本研究は無作為化クロスオーバーデザインであるため、繰り返し測定を考慮した一般化線形モデルを用いて解析した。

結果: 27人の新生児科医により108回の挿管が行われた。声門の見え方の中央値において、ビデオ喉頭鏡を用いた群はどちらの体位でも直視下喉頭鏡と比べて有意に高かった。挿管所要時間の中央値においては、どちらの体位でもビデオ喉頭鏡の方が長くなったが、統計学的に有意差を認めなかった。挿管成功率に関しては、ビデオ喉頭鏡では96.3%、直視下喉頭鏡は100%とどちらも高値であり、両者に統計学的有意差を認めなかった。一般化線形混合モデルで予測効果を算出した結果では、ビデオ喉頭鏡において声門の見え方が14% (95%信頼区間7%-20%, $p < 0.01$) 増加した。

また、喉頭鏡の使い易さはビデオ喉頭鏡の方が0.8ポイント (95%信頼区間0.2-1.4, $p < 0.01$) 高くなり、直視下喉頭鏡の挿管技術に熟達した新生児科医でもビデオ喉頭鏡は直視下喉頭鏡に比べて使いやすしい傾向があると結論づけた。

結語: ビデオ喉頭鏡は、熟練した新生児科医に対して、閉鎖式保育器内の環境を変えずに円滑な挿管を可能ならしめると考えられた。研究当初、ビデオ喉頭鏡は成人の挿管困難に有用であることは周知されていたが、新生児に対しての臨床応用はほとんど研究されていなかった。保育器内の新生児の気管挿管において、直視下喉頭鏡の欠点である、視野が悪い、操作性が悪いなどが、ビデオ喉頭鏡で克服できるのではないかが本研究の着想である。そこで、ビデオ喉頭鏡に慣れていない新生児科医を対象とし保育器内でのビデオ喉頭鏡による気管挿管は、視野が良く、操作性が良いであろうという仮説を立て、本研究が計画された。結果として、ビデオ喉頭鏡のほうが声門が良く見え、操作性もよかった。保育器内の新生児への気管挿管にビデオ喉頭鏡の有用性の可能性を示したことは意義がある。ただし、挿管の成功率は直視下では100%なのに、ビデオでは失敗例があった。また挿管時間もビデオ喉頭鏡のほうが長かった。今回は、正常新生児モデルなので、視野と操作性が悪くても、慣れている直視下喉頭鏡で全例、挿管が成功したが、実際に、未熟児や挿管困難児の場合は、直視下喉頭鏡では挿管成功率が下がるかもしれない。その場合にはビデオ喉頭鏡の利点が活かされるかもしれない。今後の研究課題としては、実臨床により則した挿管時の環境セッティング、早産児モデルや挿管困難モデルの使用、加えて、挿管による児の影響を客観的に評価する事、また対象者はハンズオントレーニングだけではなく、ビデオ喉頭鏡にも熟達しているものとする事など、研究の発展も期待できると考える。よって、本研究は学位論文として価値あるものと判断した。

〔博士（保健学）〕

氏名 飛田 和基

〈学位〉種類	博士(保健学)	論文項目	肺高血圧症患者における運動時肺循環動態を予測する指標に関する検討		
授与番号	博甲保第 60 号				
授与年月日	2021.03.31				
授与の条件	学位規程第 5 条	論文審査員	主査	柴田 茂貴	
			副査	田中 浩輔 丹羽 正利 石黒 友康	

学位論文の要旨

【背景】

肺高血圧症（Pulmonary Hypertension: PH）に対する運動療法は、運動耐容能およびQOLの改善が期待される治療法としての有効性が認められつつある。しかし、運動中の肺動脈圧上昇は病態の増悪を招く危険性があり避けるべきであるが、実際には運動中の肺循環動態が容易に測定できないことから、いまだ運動療法の安全性に関しては十分に確立しているとは言えない。そこで安静時において測定可能な指標から運動時の肺循環動態に影響を与える指標が明らかとなれば、PH患者における運動療法の安全性向上に寄与することができると思われる。本研究の目的は、安静時に測定可能な指標を用いて、運動中の肺循環動態を予測する指標を明らかにすることとした。

【方法】

対象は、2018年5月から2019年12月までの間に当院へ右心カテーテル併用心肺運動負荷試験目的に入院した患者のうち同意が得られた27例とした。検査入院期間中に右心カテーテル検査併用心肺運動負荷試験、握力および膝伸展筋力測定、Short physical performance battery (SPPB)、体組成測定を行った。対象を運動時の肺動脈圧上昇を表すmPAP-CO slopeが3.0以上の上昇群、3.0未満の非上昇群と定義し、安静時の各項目の群間比較および年齢を調整したロジスティック回帰分析を行った。

【結果】

両群の病型、治療内容、SPPBに有意差は認めなかったが、上昇群において年齢が有意に高く[46.0 (36.8-54.8)歳 vs 71.0 (61.0-75.5)歳, $p=0.004$]、年齢で調整したロジスティック回帰分析では、安静時分時換気量（オッズ比7.93, 95%CI 1.94-87.06, $p=0.001$ ）、安静時収縮期肺動脈圧（オッズ比1.35, 95%CI 1.06-2.23, $p=0.007$ ）、安静時VE/VC02（オッズ比1.18, 95%CI 1.02-1.42, $p=0.012$ ）、安静時R（オッズ比3.28, 95%CI 1.33-11.01, $p=0.046$ ）が有意な項目であった。

【考察】

上昇群においては安静時の時点で換気亢進が生じ換気血流比不均衡がすでに強く、運動時の換気効率低下と換気量増大が生じる一因となっていることが示唆された。この安静時の換気量増大は肺血管床のリバースリモデリングが不十分である可能性を示唆している。PH患者の運動時の肺動脈圧上昇には安静時のVE、SPAP、VE/VC02の増大が影響していることが考えられた。

論文審査結果の要旨

【背景】本研究は、肺高血圧症（PH）患者において病態の急性増悪を招く危険性がある運動中の肺動脈圧上昇に影響を与える安静時の生理学的因子を明らかとすることを目的とした研究である。

【方法】右心カテーテル併用心肺運動負荷試験目的に入院した患者のうち同意の得られた27例を対象としている。検査入院期間中に右心カテーテル検査併用心肺運動負荷試験、握力および膝伸展筋力測定、Short physical performance battery (SPPB)、体組成測定を行い、対象を運動中の肺動脈圧上昇を表す心拍出量増加に対する平均肺動脈圧上昇率（mPAP-CO slope）が3.0 mmHg/L/min 以上の上昇群、3.0 mmHg/L/min 未満の非上昇群と定義し、安静時の測定データの群間比較および年齢を調整した二項ロジスティック回帰分析を行っている。

【結果】両群間に病型、治療内容、SPPBに有意差は認めな

かったが、上昇群において年齢が有意に高く[46 (37-55)歳 vs. 71 (61-76)歳, $p=0.004$]、年齢で調整したロジスティック回帰分析では、安静時分時換気量（VE, オッズ比7.93, 95%CI 1.94-87.06, $p=0.001$ ）、安静時収縮期肺動脈圧（SPAP, オッズ比1.35, 95%CI 1.06-2.23, $p=0.007$ ）、安静時二酸化炭素換気当量（VE/VC0, オッズ比1.18, 95%CI 1.02-1.41, $p=0.012$ ）、安静時呼吸商（オッズ比3.28, 95%CI 1.33-11.01, $p=0.046$ ）が有意な予測因子であることが示されている。

【考察】PH患者の運動時の肺動脈圧上昇には安静時のVE、VE/VC02の増加が影響していると考えられた。つまり安静時の時点で換気量亢進が生じている患者において、運動中に過度の肺高血圧を生じるリスクが高いと考えられる。換気亢進の原因としては肺血管床のリバースリモデリングが不十分であり、換気血流不均衡が大きき可能性が考えられたが、詳細な病態生理に関しては今後更なる検討が必要である。

PH患者に対する運動療法の有効性が認められつつあるが、その安全性に関しては確立されていない。本研究は非侵襲的な指標を用いて運動中の肺動脈圧上昇率を予測できる可能性を示すものであり、臨床的意義は高い。また右心カテーテル検査併用心肺運動負荷試験をPH患者に用いた研究は国内外を見渡しても少なく、本研究と類似の研究は皆無であり非常に新規性の高い、開拓的研究と言える。

【結論】 本研究結果よりPH患者の運動時の肺動脈圧上昇は安静時の換気量の増大から予測できる可能性が示されている。

上記内容に関して厳正なる審査を行い本論文は保健学研究科の博士論文に値すると判断した。

〔博士（保健学）〕

氏名 大森 拓哉

〈学位〉種類	博士(保健学)	論文項目	バグモデルを仮定したバイズの適応型診断システムの開発 Bayesian Adaptive Diagnoser of Bug Rules		
授与番号	博乙保第 54 号				
授与年月日	2021.03.05				
授与の条件	学位規程第 6 条	論文審査員	主査	橋本 雄幸	
			副査	山田 慎 天沼 誠 繁桝 算男	

学位論文の要旨

計算問題の学習が不完全な者に対しその誤りの方略(バグルール)を効果的に検出し、診断するシステムを提案した。各学習者の診断にはテストを行なうことが必要であるが、その評価に必要なテスト項目数は少ない方がよいことはいままでもない。そのため本研究では教材構造とそのバグルールとの間にツリー構造を仮定し、バイズ的アプローチにより診断に最適な項目を出題する適応型テストのアルゴリズムを開発した。さらにどのバグルールをもっているか、あるいは完全習得しているかの可能性の程度を事後確率によって示した。また、実データを用いたシミュレーション分析を行い、バグルールの同定とその推定精度が有用であることを確認した。

教授 — 学習過程において教師が学習者の習得状態を把握することは教育上必要不可欠な問題である。故に、学習者がどのような誤り方をしているかを同定し、その誤りを正すためにはどのような教授を与えることが適切かということが重要となる。一般にはその一連の作業は教師の知識と経験で行われているが、本研究はその手続きを自動化し、学習者の誤った手続きの修正を支援するシステムを提案するものである。

学習者の誤答は、“バグ”と“スリップ”に大別される。バグとは誤ったルールに基づいて問題を解決してしまうもの、スリップとは不注意によるミス(いわゆるケアレスミス)のことであり、一貫性・安定性はなく、規則性のない誤答であると考えられる。ただし、学習者のもつバグルールは必ずしも固定的なものではなく、一貫して同じルールを用いているとは言い切れないとされている。本研究ではバグルールの不確実性を考慮し、学習者がバグルールをもつか、あるいは完全習得しているかの程度を確率で表現する。その方法として、本研究では 1) 教材構造とそのバグルールとの間にツリー構造モデルを仮定すること、2) 学習者の持つバグルールを適応型テストによって同定すること、の 2 点を提案した。

本論文では、まず、バグルールの分類および同定の方法について解説し、実際に行なった学習者における誤りの調査について論じた。分類及び同定の方法として、①潜在変数による判別分析モデル、②ツリーモデルによるバグルール同定モデル、を提案し、そのアルゴリズムを解説した。潜在変数による判別分析モデルでは、2 値の正答・誤答データから得られる潜在因子得点からバグルールを判別する方法を考案した。ツリーモデルによるバグルール同定モデルでは、教師の知恵に基づく教材構造をツリーモデルによって表現し、バイズ更新によって事後確率を求めるアルゴリズムと適応型テストにおける項目選択の方法を示した。また、実際の学習者がどれくらいの割合でバグルールを持つのか、およびその種類について実地調査を行ない、その実データを用いたシミュレーション実験の方法について解説した。それぞれのモデルの有用性を確認するため、本手法の評価のために実データを用いた分析とシミュレーション実験を行い、バグルールを仮定することが妥当であること、バグルールの同定とその推定精度が有用であることを確認した。その結果、対象とする領域では 5 問程度で同定が可能であることが確認された。さらに、本研究の適用可能性と今後の展開について論じた。

論文審査結果の要旨

学習が不完全な者において、一定の誤りのパターンが存在するとき、その誤りの方略をバグルールと呼ぶ。本研究ではそのバグルールを効果的に検出し、診断するシステムを構築することが目的である。教授—学習過程において、学習者がどのような誤り方をしているかを同定し、その誤りを正すためにはどのような教授を与えることが適切かということが重要となる。一般にはその一連の作業は教師の知識と経験で行われているが、「個に応じた指導」の重要性が高まり、教授側の負担が極めて大きくなっている。その手続きを自動化し、学習者の誤りの修正を支援するシステムが求められている。学習者の診断にはテストを行なうことが必要であるが、そのテスト項目は少ない方がよい。テスト項目を少なくするため、以下に示す方法を提案した。

1) 教材構造とそのバグルールとの間に単純なツリー構造モデ

ルを仮定する。

2) バイズ的アプローチである潜在変数モデルを用い、診断に最適な項目を出題する適応型テストによって、学習者の持つバグルールを同定する。

この方法は、教師の知恵に基づく教材構造をツリーモデルによって表現し、バイズ更新によって事後確率を求め、その確率に従って適応型テストにおける項目を選択するものである。このアルゴリズムをもとに 2 桁の引き算の学習支援に関する Web システムを開発した。バグルールの同定とその推定精度が有用であることを、小学生 127 名に対して行った実データを用いて確認した。

潜在変数モデルによる判別妥当性においては、潜在変数を介しないと正答率が 38.9%であったのに対し、潜在変数を介した結果が 88.9%であったことから、バグルールが恒常的に存在すること

が再確認された。実データを用いた診断シミュレーションの結果は、対象とする2桁の引き算において、5問終了時点でバグルールの同定が可能であった。先行研究では、診断に必要な問題項目数は5～7問であると報告されているので、このシステムが先行研究以上の効率を上げていると考察された。

以上により、バグルールの同定にベイズ的アプローチを入れて効率化を図ったところに新規性があり、Web上に診断システムを構築し、実地調査によりその有効性も検証されているので、本論文が保健学研究科の博士論文に値すると判断した。

〔博士（学術）〕

氏名 齊藤 慎弥

〈学位〉種類	博士(学術)	論文項目	新たな産業モデルの検討—ICTの台頭による戦略・組織の実態と問題		
授与番号	博甲国第46号				
授与年月日	2020.03.31				
授与の条件	学位規程第5条	論文審査員	主査	内藤 高雄	
			副査	齊藤 崇 石川 伊吹	

学位論文の要旨

本研究は、ICTが発達し、大きな影響を与え続けているなかで企業・産業はどのように変化、適応すべきかという点に焦点を当てる。そして、従来までの産業論に対する批判的検討をおこなうこと、そしてそこから導出される課題をふまえて新たな産業モデルを検討することを本研究における最大の目的とする。

まず1つ目の検討課題は、Marshallの産業集積論から始まり、Porterの産業クラスター論などへと変遷している産業論についてである。

Marshall等が研究した産業集積論は、リソース獲得を目的として特定地域に企業・産業が集中する現象に着目している。そして、そうした集団は大きくなり、規模の経済性のような外部経済効果を生じさせるようになる。こうしたことから、産業集積は、外部経済効果を強みに競争優位を獲得するとされている。

Saxenianは、こうした産業集積などの研究を、地域開発の研究という領域・分野であると認識した。そして、Saxenianは、このような従来の地域開発の研究では、企業とその周辺とを結びつけているさまざまなコンテクストを無視していると指摘した。すなわち、企業あるいは産業は、社会的なコンテクストの一部であるため、独立して捉えではなれないとしている。

そこでSaxenian研究では、産業システムに注目を促し、そのシステムの役割と有効性について、アメリカにある大きな2つの産業地域を取り上げ、比較研究をおこなった。片方は、地域ネットワーク型システムをベースにした強みを有するシリコン・バレー、もう一方は、企業独立型のR128である。

この2地域の比較研究から、シリコン・バレーのような地域ネットワーク型システムが優位性を有することが示され、そうしたシステムが正常に機能し続けているからか、現在もシリコン・バレーは世界で最も有名な産業の中心地の1つと位置づけられている。

一般的に、シリコン・バレーのような産業の集積地域を産業クラスターと呼ぶ。こうした産業クラスター研究の代表的な研究者の一人であるPorterは、産業クラスター論の定義とも言える“条件”について示した。この条件は、産業クラスター論のみでなく、地域開発の研究の領域に大きな影響を与えた。

しかし、ICTなど、社会構造の構成要素（要因）が変化しているにもかかわらず、こうした周辺環境のコンテクストに則った議論は活発化せず、現在ではほとんどおこなわれていない。

その結果、産業クラスターを形成する条件として、地理的な側面を重要視する研究が未だに残っており、Porter研究から20年以上経っている今日でも大きな変化を見せていない。

このことは、産業集積論に欠けていた周辺環境とのコンテクストを無視していたことと同様、時代変化に伴って登場したICTというコンテクストを無視していると考えられる。つまり、産業集積論から産業クラスター論へと変遷する過程で指摘された問題点を再び、繰り返しているのが地域開発の研究の現状である。

こうしたことから、産業集積論を源流として発展した産業クラスター論も含めた地域開発の研究領域で重要視されている地理的な条件は形骸化するならばまだしも、今もなお強い存在感を発揮し、マイナスの効果を与え続けている。これを課題と捉え、地理的条件からの脱却として、ICTを介して拡大していくネットワークの概念を重要視すべきだと考える。

次に2つ目の検討課題は、人的リソースに関する資源論から、ICTの台頭に伴って生じる現象をふまえて見ると、場所や時間に制約されないワークスタイルを可能としたことで、企業に属さずに活動をおこなうフリーランサーの増加してきた。

企業から市場へと人的リソースが転出していくことで、今日までの企業、特に大企業が採ってきた人材の内部化戦略が成り立ちにくくなっていく。そんな激しい環境変化が企業の内外で発生しながらも企業・産業は活動を継続していかなければならない。そうしたことから、導出される選択肢は、“企業外”からリソース獲得へシフトする戦略の変更だろう。これが大企業の直面するICTに関連した課題と見る。

他方で、市場の方へと視点を変えると、以前よりもベンチャー企業などスタートアップ企業が多く出現しやすい市場環境へ変化しているように見受けられる。こうしたベンチャー企業などは、数人で立ち上げている場合も多く、外部のリソースを活用してビジネスをおこなうことを基本とする戦略を採っているケースもあることから、初期段階で既にICTへの対応力・適応力が高いことが伺える。

本研究では、大企業とベンチャー企業という、市場での立ち位置や戦略まで対象的な両者にもかかわらず、共通している将来的な

課題として重要となるのが、1つ目で確認したネットワークの概念の捉え方である。

言い換えると、ネットワークの捉え方を整理しておくことで、さらなる ICT の発達にも適応し、共存した活動をおこなっていく事を可能にすると考えている。

以上の2つの視点から、本研究で検討をおこなう新たな産業モデルの基礎となるのは、ネットワークであると読み取れるだろう。それでは、ここからネットワークについて具体的に見ている。

結論から言うと、本研究で検討するネットワークにおいて重要視する点は、「ネットワークの柔軟性」と今日までヒト・技術・知識・研究機関などと認識してきたものを「アクターとして捉える」ことである。

ネットワークの柔軟性は、アクター同士が弱い紐帯のようなつながりを拡大していくことで、補完性を発揮する有意なネットワークを意味する。

もう一方の「アクターとして捉える」とは、Latour 等のアクター・ネットワーク理論に則った考え方である。さまざまなリソースなどを従来のように個別に分類すると極論、人か人でないかという大きな分断を見る。しかし、非人的なものもすべて「アクター」と認知し、多様なアクターの組み合わせで構成されたネットワークは、アクターの小さな変化もネットワーク全体に刺激を与え、不可分なものとなると Callon は示している。

つまり、アクター・ネットワーク理論を組み合わせた、あるいはアクターと捉える概念を埋め込んだ新たなネットワークをベースに全体を捉えることで、新たな産業モデルを提示できるのではないかと考える。

こうした考えのもとでおこなった分析は、以下の3つのモデルから多様性に富んだネットワークのあり方の検討である。モデルはそれぞれ、(I) 企業とフリーランサーから見る戦略と組織、(II) 企業と大学から見る教育リソースの見直し、(III) 企業と AI・機械化から見る技術の進化、となっている。

(I) では、上記で触れたフリーランサーの増加と関連させて検討をおこなった。時代の変遷とともに市場環境の変化を捉え、大企業が市場で激しく競争をおこなっていた過去から今日のワーカーの市場化(フリーランサーの登場)までを見た。

さまざまな研究から確認されるフリーランサーの認識について、以下の特徴と注意すべき点がある。フリーランサーは、必ずしも個々で活動しているのではなく、むしろサイバー空間を介してワーカー同士が緊密なコミュニティを形成し、コミュニケーションを図っていることだ。

こうしたことをふまえて、彼らをアクターとして認識したネットワークを検討すると、企業の枠組みに固執するほど、優意性を失っていくことが導出される。性質が複雑化するアクターと柔軟なネットワークを構築することで、企業の境界は曖昧となっていき、新規性が高い情報との接点が増すため、有意なネットワークを構築すると考える。

続く(II)では、従来の産業論において、研究機関としか認識されていなかった大学に有する教育機関としての側面あるいは教育リソースへと視点を転換し、ネットワークに組み込む。

教育機関として認識した大学というアクターは、今日まで多くの企業が注目してこなかったが、潜在的な問題を内包化してきた社会人のキャリア教育という部分を充実させ、補完性を発揮するアクターとなり得る。

そして、新たなスキルの獲得のみでなく、企業やフリーランサーどちらのアクターにとっても新たなネットワーク探索の場を提供する有益なつながりと見なされるため、大学も新たな社会的役割を得られ、未来的な産学連携のあり方へと議論を展開させる可能性を見た。

最後の(III)では、AI など ICT の技術の発達は、現状の雇用を奪う驚異だとする見方をする人も多いなか、補完的で共存できるアクターであるという根底からの認識の転換から始まる。

特に日本においては AI や機械化が脅威という認識が強く、意図的に導入を遅らせている可能性が岩本・田上の研究から示唆される。しかし、こうして社会変化の受容を拒むことで、将来的に国際的な競争で負け、衰退していくことも指摘されている。

実際の AI などの活用事例として、医療分野における AI、AR、VR、MR を活用した診断技術の向上が見られる。また、これらと共存して適宜、活用できる人材が重要であることも確認された。つまり、ICT の発達への対応には、リテラシーの重要性を示唆した。

以上の検討から、柔軟なネットワークの広がり構築すると、従来から存在するアクターに新たな役割や価値を見出すと考える。

論文審査結果の要旨

齊藤慎弥氏より提出された博士学位申請論文「新たな産業モデルの検討-ICTの台頭による戦略・組織の実態と問題」は、齊藤氏が本学大学院国際開発専攻博士前期課程および博士後期課程における、糟谷崇准教授の指導の下での経営学研究成果としてまとめたものである。

【論文の構成】

本論文は4つの章から構成されており、具体的な構成は以下のとおりである。

第1章 はじめに

第2章 先行研究サーベイ

(1) サーベイ

先行研究 I - 産業論領域

- Marshall アプローチ (産業集積論)
- Saxenian アプローチ (地域開発の研究)
- Porter アプローチ (産業クラスター論)
- その他の研究

先行研究 II - ICT 領域 (クラウドソーシング)

先行研究 III - 分析視角

(2) 導出された問題の整理

第3章 新たな産業モデル

- モデル I - 企業とフリーランサー (戦略と組織)
- モデル II - 企業と大学 (教育リソースの見直し)
- モデル III - 企業と AI・機械化 (技術の進化)

第4章 今後の検討における課題

参考文献

【論文の概要】

本論文は ICT が高度に発達し、大きな影響を与えている状況の下で、企業を取り巻く競争環境、産業構造がどのように変化しているか、そして企業の戦略・組織はその変化にどのように適応すべきかという点に焦点を当てて、研究を試みたものである。特に地域集積から産業クラスターに至る産業論の議論の適用範囲に、現代の ICT がもたらしたクラウドソーシングという人的ネットワーク（具体的にはフリーランサーの存在を中心とする）を位置付けることによって、既存の企業関係、産業論に関する先行研究に対する批判的検討を行っている。その検討から導き出された課題を踏まえて新たな産業モデルを提案・検討することが本研究のこれまでの産業論研究に対する最大の貢献といえるであろう。

第1章は本論文の導入部分である。インターネットなどの“ICT”と呼ばれる情報通信技術の発達にもかかわらず、既存産業の企業、ワーカーはともに疑いもなく当たり前のようにオフィスへの通勤や対面でのワークスタイルを継続している。

そして、COVID-19のような外的要因が契機となり、大多数の企業が、内部・外部の両方の環境において ICT 環境が不完全な状態で ICT 化せざるを得ない状況に直面した。しかしながら齊藤氏は、こうした現状変化を遂げる以前から ICT に関連する業界では既に他の業界から先行する形でデジタルに移行する動きがあり、フリーランサーのようなワーカーが増加するなど、変化が生じていたことを指摘している。

こうした動向に注目し、齊藤氏は本論文で、今後さらに速度を増して進化を遂げるであろう ICT 化によって技術などが発達する中で、大きな影響を受け続ける企業や産業はどのように変化、適応していくべきか、に焦点を当てて研究している。そのうえで従来の産業論に対する批判的検討とそこから導き出される課題を踏まえた新たな産業モデルについて検討することを本論文の最大の目的としているのである。

第2章ではこれまでの先行研究のサーベイを行い、先行研究では説明できない点を指摘している。齊藤氏は、まずこの論文における「産業」と「企業」がどのように扱うかを、契約論ベースと資源論ベースという2つの企業組織に関する分析枠組みから提示している。ここでは「企業」が、産業集積などを見る際の中核の一つであるとの認識が示されている。

契約論からは、企業論の伝統的な論者である R.Coase の定義に従っている。Coase は、労働力の供給に伴うコストという観点から長期的な契約を結ぶことが望ましいとしている。加えて、そうした契約などのなかで資源配分の主導権が買い手側に依存すると「企業」の関係が成立するとしている。ここでの最大の目的は、長期契約によってコストを抑えることにあると考える。

また資源ベース論では、「企業」を生産資源の集合体とする Penrose と Langlois and Robertson の組織のケイパビリティに関する研究を提示している。こうした研究から、特異な知識・スキル・行動などが企業の中心を成し、そうした資源を活用する組織が企業であると見なしている。

しかし、“フリーランサー”という存在の登場によって、労働の契約は短期あるいは単発の契約となり、資源は企業内にスト

ックされている状態ではなくなっていく、上記で見たような「企業」の概念を覆す状況になっているということが齊藤氏の主張であり、こうした現状を踏まえて今後の企業や産業について検討をおこなっている。

先行研究 I - 産業論領域

まず第1節の検討課題は、Marshall の産業集積論から始まり、Saxenian の地域開発の研究、Porter の産業クラスター論へと変遷している産業論に関するものである。齊藤氏は Marshall、Jacob、Krugman、Saxenian、Porter、伊丹他、石倉他、安藤、藤原、井上、藤田、渡辺、高橋、立本ら多くの産業における先行研究をサーベイし、批判的検討をしている。

経営学における産業論は、企業などの組織が集まる現象あるいはその集団を産業集積などと呼び、そうした集団を対象とした産業集積論の研究から出発している。齊藤氏は産業集積研究の源流ともいえる Marshall の研究に焦点を当てた。Marshall は、企業はリソースの獲得を求めて特定地域に企業・産業が集中化することで産業集積が形成されると見ている。そうした集団は大きくなり、規模の経済性のような外部経済効果を生じさせるようになる。齊藤氏は、こうした産業集積による経済発展を説明した日本の研究にも言及しており、これらの背景に存在している日本的経営がもたらした硬直化が今日のイノベーションへの対応の遅れを引き起こしている批判している。

次に、この産業集積論に関する研究には大きな見落としがあるとした Saxenian の研究についても検討している。Saxenian は、産業集積の研究を地域開発の領域・分野であると認識し、企業はさまざまなコンテクストによる結びつきがあるとして、Marshall 研究ではその視点が欠けていると指摘した。そして、産業システムという視点を追加することによって、集積内について補足できるとした。

そこで Saxenian 研究では産業システムの有効性と役割について、地域ネットワーク型システムをベースにした強みを有するシリコン・バレーと、起業独立型の R128 の2つの産業地域を取り上げた上でシリコン・バレーが該当するとし、そうした地域を産業クラスターと呼ぶと位置づけた。齊藤氏は、特に Saxenian が示したシリコン・バレーの事例における非公式コミュニティが産業に与える影響、つまり社会的コンテクストの重要性に着目している。

そして、産業クラスター研究は、Porter が示した定義が大きな影響力を有しており、今日でもその定義に依拠した研究が多いことを齊藤氏は指摘している。だが、その定義にある産業クラスターの条件は範囲（地理的な距離）の制約が強く、今日に至るまで産業クラスター研究では、この地理的な制約を中心においていて、今日的な ICT の発達などを加味されていないままであることから、ここでも社会的なコンテクストを無視しているという問題点を導出している。すなわち産業集積論を源流として発展した産業クラスター論も含めた地域開発の研究領域で重要視されている地理的な条件は形骸化するならばまだしも、今もなお強い存在感を発揮し、マイナスの効果を与え続けている。これを課題と捉え、地理的条件からの脱却として、ICT を介して拡大していくネットワークの概念を重要視すべきだと、齊藤氏は主張している。

また、近年、注目されているビジネス・エコシステムに関する議論やダイナミック・ケイパビリティ論との相違についても触れつつ、本論文が産業論のみならず、他の経営学の研究領域の

中でどのような位置づけにあるかについても指摘されている。

先行研究Ⅱ-ICT 領域

次いで第 2 節では人的リソースに関する資源論、ICT の台頭に伴って生じるクラウドソーシング、さらには場所や時間に制約されないワークスタイルを可能にした、起業に属さずに活動を行うフリーランサーの問題を先行研究として取り上げている。

齊藤氏はこの領域の先行研究として、Friedman、Manyika、Lund、Bughin、Robinson、Mischke and Manajan、Gandini、Johnston and Land-Kazalaukas、prassl らの多くの先行研究をサーベイしている。しかし、日本では ICT を活用したテレワークなどの新たなワークスタイルをサポートするサービスの需要が急増したものの、専門性や特殊性が高い技術あるいは知識を持っているフリーランサーについての研究は十分に存在していないと彼は指摘している。

一般にテレワークとクラウドソーシングとの違いが混同されていることを指摘し、タスク内容やその性格・性質について、先行研究を用いて説明がされている。

この「中小企業における経営の承継の円滑化に関する法律」はその後何度か改正され、適用要件の緩和や複数後継者への承継などが導入されたが、要件や選択肢が増えたことで制度が複雑になり、それぞれのケースごとのシミュレーションを行うなど、慎重に検討を進める必要が生まれ、そのことが中小企業経営者にとって負担になることも指摘されている。

齊藤氏は、クラウドソーシングに参加するフリーランサーを検討する際、opportunism と Williamson 研究の枠組みで見たとときにフリーランサーは市場化されているのか中間組織に属するのかという点を論点として取り上げている。そして、クラウドソーシングとは、これまでの企業間関係における中間組織では説明できないものとし、フリーランサーについて、opportunism に関しては、危険性を完全には払拭できないもののそれ以上に大きなプラスをもたらすと考え、フリーランサーは、市場化されていて、新たな市場のなかに点在するものとして捉えるべきだとしている。

そして、クラウドソーシングの普及によって、企業から市場へと人的リソースが転出していくことで、今日までの企業、特に大企業が採ってきた人材の内部化戦略が成り立ちにくくなっていき、そんな激しい環境変化が企業の内外で発生しながらも、企業・産業は活動を継続していかねばならないため、企業がとりうる選択肢は、“企業外”からリソース獲得へシフトする戦略、クラウドソーシングの積極的活用戦略への変更が必要であると齊藤氏は指摘している。

先行研究Ⅲ-分析視角

最後に第 3 節で齊藤氏が取り上げるのは、ダイナミック・ケイパビリティであるが、加えてイノベーションやネットワークなどの概念についても検討の対象としている。齊藤氏はこの領域についても、Hefat、Finkelstein、Mitchell、Peteraf and Singh、Teece and Winter、菊澤、渡部、赤尾、加納、小沢ら多くの先行研究をサーベイしている。その上でまず、ダイナミック・ケイパビリティを取り上げ、資源ベース論を中心とした戦略的な考え方と取引コスト論的な考え方の大きく 2 つの流れがあることを指摘している。

しかし、こうした多くの研究をもとにダイナミック・ケイパビリティを見ても、ダイナミック・ケイパビリティについて、未

だ、明確な概念は示されていないと齊藤氏は主張している。これは、ダイナミック・ケイパビリティという概念が今後も進化していく可能性も考えられるが、現時点では既存の大企業すなわち、資源を十分に有しており市場での立ち位置も確立されている組織にのみ適応可能な概念ではないかという課題を導出している。

続いて、イノベーションについては、オープン・イノベーション、ユーザー・イノベーションに着目している。この 2 つを取り上げる理由として、クラウドソーシングという概念が企業内で完結せずにより広い範囲から知的なリソースを活用するという点から説明可能であるからとしている。オープン・イノベーションは、企業にとって知的財産の流出やコントロールが困難になるなどの脅威がある一方で、組織の硬直化の回避あるいは多様性をもたらすといったプラス効果が予測される。この点から今後、オープン・イノベーションやユーザー・イノベーションを選択しない企業は衰退していく可能性があるとしている。

最後にネットワークについては、Granovetter の紐帯の強弱などにも触れているが、アクター・ネットワーク理論に関する分析視覚によって、組織や産業内で形成されるネットワークから新たなつながりが導出されると指摘している。アクター・ネットワーク理論については、人と人以外としてきた従来のネットワーク上での捉え方を改め、非人的なものもすべてアクターと捉えることでネットワーク広がり不可分なものとする概念であり、こうした概念をベースにすることで、産業や企業のつながりを見直すきっかけとなり、その延長線上に企業境界の考え方を再構成すると齊藤氏は考えている。

第 2 章の先行研究サーベイをもとに、第 3 章で齊藤氏は 3 つの新たな産業モデルを提案し、その検討を試みている。ここでのポイントは ICT などを通じて外部リソース（アクター）をどのように組み合わせるかという点である。

モデルⅠ 企業とフリーランサー

フリーランサーの増加に伴い、企業内の人的資源あるいは知的資源は市場化すると考えると、企業が継続的に活動をおこなうためには外部リソースの活用つまり、フリーランサーの登用が積極的になると齊藤氏は考えている。

しかしながら従来の企業・組織のネットワークの範囲を見ると中核の企業があり、グループ企業や取引関係がある企業と近い関係のなかで完結することが多かったように見受けられる。そして、科学など専門的な知識や研究を要する企業では大学や研究所など企業とは異なる組織と関係を築き、外部とのつながりを形成し始める。だが、この場合も実質的にはクローズドな関係であることから従来のネットワークの延長線上に存在しているとしている。

こうした従来までの関係とは対照的に、フリーランサーの登場はこれまで明確だった企業群の境界があいまいになっていくと齊藤氏は捉えている。言い換えると、フリーランサーは企業との距離が図られているため、既存の枠組みに当てはめられることはなく、新たな企業ネットワークあるいは産業ネットワークを構成するきっかけとなる。また、フリーランサーは彼らの間でも非公式なコミュニティを形成しているため、企業は 1 つのアクターとつながりをつくるとそこから予測できない範囲までワーカー間のネットワークを広げる可能性を秘めると彼は考えたのである。

モデルⅡ 企業と大学

このモデルは、企業から見たときの大学という組織の役割あるいは機能を見直し、大学のアクターとしての役割を期待するものである。多くの企業の場合、大学は人的資源を輩出する機関あるいは共同研究などをおこなう専門的な知的資源が存在している機関といった見方をしているが、これは企業が大学の教育的側面に注目していないことを示唆している。現状の企業と大学とのネットワークには、教育の認識に乖離がある。こうした“大学”という機関に対する企業の認識のギャップを整理し、今日では機能していると言えない企業内教育の置き換えやリカレント教育の促進としての大学の教育リソースとしての活用を齊藤氏はこのモデルⅡでは検討している。

新たな教育手法の導入によって、ワーカー個人のキャリアアップに則した教育を受けられるようになる他、大学という場を介してさまざまな業種のワーカーや学生がコミュニティを形成することで新たな知的交流のネットワークを構築するため、大学にも新たな価値が生じると彼は考えている。

モデルⅢ 企業と AI・機械化

ICT 技術の発達により、機械化が進み、AI が搭載されたビジネスも多くなってきたが、こうした AI・機械化に関する認識を改めて検討することと活用の仕方考えることがここでの齊藤氏の目的である。

まず、AI について誤った認識をしていることの是正が直近の課題であると彼は考えた。先行研究を見ると、日本は他国と比較しても AI や機械化の導入が遅いことが示されており、それは人為的な間違った意思決定である可能性が示唆された。こうした遅延は、短期的視点での自己利益追求としては有効的かもしれないが、中長期的視点では国際競争となった際に初動の出遅れが原因で争いに負けて産業そのものの衰退や廃止を招くと彼は指摘している。

そもそも、AI がルーティン化されている業務に関しては代替可能であるが、複雑なコンテキストを要するビジネスに関しては現時点では得意な分野ではない。すなわち、適切な ICT リテラシーを獲得したうえでコミュニケーションなどからヒントを得てデザイン思考、イノベティブな思考へと変換することができる人材を今後も重要な役割を担うと彼は考えている。

こうしたことから、AI や機械化と共存することが重要であり、新たな産業モデルの検討をおこなううえでは持続的な事業継続という意味でも適切な認識がなされるべきと彼は考えている。

第 4 章 今後の検討における課題

従来の産業論から見ると、地理的な範囲の条件は産業のネットワークを狭域にさせてしまう要因であると考えられ、今日的な ICT の導入などは今後さらに大きな意味を有すると齊藤氏は考えている。

第 2 章、第 3 章を通じた検討から、企業は戦略と組織それぞれで ICT 環境への以降が重要であり、特に空間的距離やビジネスの境界が曖昧になっていく状況で、産業論における研究範囲の見直しが必要であることを提示した。

また、今後の研究としては、本研究で考えた新たな産業モデルを支えるネットワークを分析するためには、ダイナミック取引コストやダイナミック・ケイパビリティの視点を取り入れた分析をおこなうことを彼は検討している。

【論文の評価】

本論文は、これまでの企業論、産業論が扱ってこなかった ICT による影響を考察・検討し、産業論に対して新たな視野を提供する研究論文である。本論文では、これまでの企業間関係、産業論に関する先行研究について詳細にサーベイし、その上で既存の研究が地理的条件をもとに組み立てられているとしている。そして、近年、ICT やネットワークが高度に発展し、企業環境に大きなインパクトを与えているにもかかわらず、個別のケース研究の場合にはともかく、産業論という領域においてはそれらを前提に考えていなかったとの問題提起を行っている。そして ICT やネットワークの高度な発展という企業環境の変化、クラウドソーシングやフリーランサーという新たな形態を考慮し、先行研究に対する批判的検討から導出されたビジネスモデルとして、企業とフリーランサー（戦略と組織）、企業と大学（教育リソースの見直し）、企業と AI・機械化（技術の進化）の 3 つの新しいモデルを提案している。

これまでの学会においても ICT やネットワークを前提とした産業システムに関して深く考えられてこなかったことを問題提起しながら、今日両者が経済的に企業に非常に大きな影響を与えていることを指摘している。その上で、それを前提とした企業間関係、産業論を研究し、今後の企業間関係のあるべき姿としての 3 つのモデルを提示している論理展開は、学会への貢献ということからも、高く評価されるといえるであろう。

本論文の特に評価できる点は以下の通りである。

第 1 に先行研究で取り扱われてこなかった課題について明確かつ丁寧に問題提起している点である。これは本論文の最大の長所である。これまでの産業論の研究においては、物理的距離に注目することが多く、ICT やネットワークの影響を理論的に検討したモデルが作成されていない。すなわち、近年、ICT やネットワークが及ぼす経済的インパクトが非常に大きくなってきたにもかかわらず、個別ケースの研究では考慮に入れていても、企業間研究ではそれらが軽視されていたといっても過言ではないであろう。この点に注目し、ICT やネットワークをベースに企業間関係、産業論の在り方を構築していくべきであると考えた齊藤氏の問題提起は、オリジナリティが非常に高く、挑戦的であると言える。本論文第 2 章は、「先行研究サーベイ」と言うタイトルになっているが、1 つの学術論文としても十分に評価できる内容となっている。本論文における齊藤氏のこうした取り組みは、今後彼が自立した研究者としての道を進んでいけるであろうことを担保するものであり、大いに評価されるべきであろうと考える。

第 2 に齊藤氏が上記の問題提起のみにとどまらず、その解決方法としての 3 つの規範的モデルを構築していることである。すなわち、先行研究のサーベイの結果、企業間研究では ICT やネットワークなどをこれまで軽視してきたという批判にとどまらず、今日、経済的に大きな影響を与えている ICT やネットワークをベースとした企業間関係、産業論を再構築することにチャレンジしている。そしてその結果、3 つの新しいモデルを産業モデルのあるべき姿として提示し、それを理論的に説明しようとする本論文における齊藤氏の研究姿勢は、独自の切り口

で理論構成されていると言えよう。実際、ICTやネットワークをベースとした企業間関係、産業論はこれまではなかったものであり、また現実的にICTやネットワークによって産業モデルは大きく変わると言えよう。したがってそういう意味でも彼の研究は学会の発展に大きく貢献しているのである。

第3に本論文が第2章の先行研究サーベイにおいて、産業集積論の領域、ICTの領域、ダイナミック・ケイパビリティの領域を中心に、内外の非常に多くの文献や資料に対して丹念な調査を行っている点である。巻末の参考文献一覧にもあるように、欧米文献82点、和文献91点、合計173点にも及ぶ先行研究を詳細に検討している。とりわけこの中には経営の専門領域における難解な英語文献が一定数含まれているが、それらの文献をも非常によく読みこんで、論文に結びつけていることが垣間見られ、研究者として英語力についても十分であると言える。

第4に上記の非常に多くの文献や資料に対して、非常に丁寧に理解している点である。論文で引用あるいは参考にした文献に対して、十分に検討し、齊藤氏の研究領域ごとに整理・類型化している。そして産業論領域における既存の先行研究に対して、現代社会に照らし合わせて、充分である点、および不足している点を整理している。本論文の第3章では理論モデルに基づく考察を中心に行っているが、齊藤氏は現実の経済社会に対する視点も十分にもっている。本論文における先行研究についての批判的検討には、そうした現代社会への高い関心が表れたものである。その上で、これまで多くの研究者が軽視してきたICTやネットワークを前提とした産業論を提唱し、モデル提示に結び付けている点は、手堅い研究能力を裏付ける証拠となっている。

しかしながら、本論文は、以上のような優れた研究成果や学界における理論水準を示すものであるものの、問題点が全くないわけではない。

例えば第2章における非常に丁寧な先行研究のサーベイに比べて、第3章の3つのモデルの提示、とりわけ第2・3のモデルの説明に関する論理的展開に物足りなさが残るのは事実である。本論文の第1のモデルと第2・第3のモデルとは若干異なるものであり、その点も含めて考察を行った方が良かっただろう。また論文で使用するいくつかの用語の定義という点でも、より慎重な精緻さが必要であると言える。齊藤氏には理論的視点から考察を行う能力が十分にあるので、重要な用語の扱いに厳密さが加わることで、より優れた研究につながっていくと期待できる。

さらには、これはあくまで今後の課題であるが、齊藤氏が提起した3つのモデルを今後の個別企業の事例を対象にしたケース・スタディなどによって実証するようなことも望まれると言えよう。今後、齊藤氏が研究者としてさらなる研鑽を踏まえて研究をまとめ、成果を発表することを期待するものである。

ただ、こうした検討課題は残されているものの、本論文はこれまで検討されなかった、オリジナリティのある斬新な問題提起と、その問題に正面から取り組み3つの規範的モデルを提示するという意味で、挑戦的で独創的な研究である。この分野における有益かつ具体的な示唆を与えてくれるものであると評価することができるであろう。従って、上記の本論文に対する課題、は今後の研究の進行におけるさらなる発展を期待するものであって、これにより、本論文の評価がいささかも損なわれる

ものではない。さらには、口頭発表ならびに口頭試問でも明晰に論旨を述べ、質問には的確に答えて、時間をかけて丹念に作成された論文であることが確認できた。以上のことから、審査員一同はこの研究の学術的価値を認め、博士(学術)の学位を受けるに値するものと認める。

【博士（学術）】

氏名 Shieba, Magno-De Gula (シェバ, マグノ デグラ)

〈学位〉種類	博士(学術)	論文項目	Cross-National Case of ALTs in Japan		
授与番号	博乙国第 11 号				
授与年月日	2020.03.31				
授与の条件	学位規程第 5 条	論文審査員	主査	倉林 秀男	
			副査	坂本 ロビン コミサロフ アダム	

学位論文の要旨

This paper focused on assistant language teachers' (ALTs) subjective perspectives on their actual experiences under the Japan Exchange and Teaching (JET) Programme. Recently, the number of foreign workers in Japan has increased, including people in the education industry, like ALTs. Data were collected through a questionnaire completed by 59 Filipino and non-Filipino respondents, and 12 participants were chosen for an in-depth case study exploring their stories of successes and struggles in teaching in a country that is culturally and linguistically different from their own. The information from the survey and interviews were transcribed, and emerging themes were presented, analyzed, and interpreted through thematic analysis. The findings of this study reveal three results: Firstly, most of these teachers have had successes or positive experiences in their personal growth, career development, and interpersonal relationships. Secondly, these findings showed that they had struggles mainly due to an unfamiliar educational system and curriculum, cultural difference, relationship with colleagues, and language. Thirdly, differences between the experiences of Filipino and non-Filipino ALTs, particularly in acquiring new teaching materials and adjusting to Japanese culture, were seen as significant. This research aimed to interpret the participants' stories of teaching in Japan and, the events, people, and situations that made an impact in their life abroad to gain a further understanding of their situation. Thus, several significant issues were discussed, along with implications for the JET Programme's service development programs for ALTs and suggestions for further studies.

論文審査結果の要旨

Shieba Mango-De Gula 氏より提出された博士学位請求論文「Cross-National Case of ALTs in Japan」は外国語指導助手 (ALT) への統計調査および、インタビュー調査を手段として、データを収集したうえで、ALT が日本で仕事するうえで直面する問題について、異文化コミュニケーションの観点から分析したものである。日本で働くフィリピン人労働者に対するステレオタイプ化されたネガティブなイメージや、非西洋人であることが、彼らの個人生活や仕事に影響を及ぼしているなかで、フィリピン人英語教師がどのような経験をし、それについてどのように感じているのかを、非フィリピン人英語教師と比較し、明らかにすることにある。本論文は、JET プログラムだけではなく、外国人労働者を雇用する日本の企業・機関に示唆を与える可能性がある。

論文の構成

本論文は、158 ページ(目次および参考文献、Appendix を含む)でまとめられており、論文は以下の通りの構成となっている。

Chapter1 INTRODUCTION

- Background of the Study
- Purpose of the Study
- Rationale of the Study
- Research Questions
- Theoretical Lens
- Importance of the Study
- Delimitation and Limitation of the study

Chapter2 LITERATURE REVIEW

Teaching English Abroad

- Rewards of Teaching Abroad
- Challenges of Teaching Abroad

Role of English in the Japanese Settings

- History of English Education in Japan
- JET Programme: Assistant Language Teachers (ALTs)
- Struggles of JET ALTs in Japan

Role of English in the Philippines

- History of English Education in the Philippines
- Struggles of Filipino ALTs in Japan

Native/Non-native Teachers

- Summary
- Null Hypotheses

Chapter3 RESEARCH METHODOLOGY

- Research Design
- Research Participants
- Data Sources
- Data Collection
- Data Analysis
- Statistical Treatment

Chapter4 RESULTS

- Profile of the Respondents
 - Respondents according to Age and Gender
 - Respondents grouped as Filipino and Non-Filipino
 - Respondents by Prefecture

Reasons for Entry in the JET Programme
Quantitative Result of the Successes
Overall Successes of Filipino and Non-Filipino ALTs
Quantitative Result of the Struggles
Overall Struggles of Filipino and Non-Filipino ALTs
Comparison of Successes
Overall Difference of Successes between ALTs
Comparison of Struggles
Overall Difference of Struggles between ALTs
In-Depth Case Studies of Filipino and Non-Filipino ALTs
Cross Case Analysis
Chapter5 DISCUSSION
Findings 1:Successes of ALTs in Japan
Findings 2:Struggles in ALTs in Japan
Findings 3:Significant Differences between Filipino and non-Filipino ALTs
Implications to Improve the Situation of ALT
Recommendations for Future Research
Concluding Remarks
REFERENCES
APPENDIX A. In-depth Interview Guide Questions
APPENDIX B. Distribution of Respondents' of Demographic Profile
APPENDIX C. Keys to Improving ALTs&JTEs Relations
APPENDIX D. Eligibility Criteria for the 2020-2021 JET Programme

論文の概要

本学位請求論文では、JET (Japan Exchange and Teaching) プログラムの下での外国語指導助手 (ALT) の主観的な実体験に焦点を当てた分析がなされている。本論文において、執筆者は、フィリピン人と非フィリピン人の ALT59 名に対して、アンケート調査を実施してデータを収集した。さらに、その中から 12 名の調査対象者を抽出し、文化的・言語的に異なる日本での ALT としての経験を特に、成功体験や職場や日常生活で直面した困難について掘り下げ、詳細なケーススタディを行った。統計調査 (量的調査) とインタビュー (質的調査) から得られた情報をテーマ別に分析・解釈したものである。

論文の第 1 章では、論文の目的が示されている。本論文の研究対象として、ALT に焦点を当て、特に、フィリピン人と非フィリピン人に焦点を当て、日本での ALT の生活体験を記述することで、彼らが異文化でどのような問題に直面するのかにについて明らかにするものである。

フィリピン人 ALT と非フィリピン人 ALT が日本で経験したことの類似点を比較するために、質的、量的調査の必要性が述べられている。特に、フィリピン人が英語を教える「非西洋人」としての差別や偏見のまなざしが向けられる場合、非フィリピン人 ALT と比較して、それがフィリピン人教師の現在の仕事に影響を与えているかどうかを知ることが目的とされている。

第 2 章では日本の英語教育の歴史的背景を見ながら、日本の環境における英語の役割と、教育手法について、海外の事例と比較しながら先行研究が紹介されている。特に、日本における

JET プログラムの問題点として、アメリカ人の ALT への調査を行った Komisarof (2001) の意見を参考にした。さらに、多くの指導助手が直面する困難として、日本の英語教育システムに問題があると Turnbull (2018) の論を紹介している。Turnbull (2018) は、ALT の日本での JET プログラムに対する内省的な研究として、ALT の目的意識や価値観を調査した。Turnbull (2018) の調査結果から、ALT は英語教育に対して貢献したいと感じていたにもかかわらず、文法中心の教授法が支配しており、よりコミュニケーション型な教授法を実践する機会が少ないと感じていたことが明らかにした。執筆者は、文法中心の大学入試に向けた準備のために授業が設計されている教育システムに問題があるという点に着目した。この指導法に対する考え方の相違が、結果として、ALT と日本人英語教師との教育観のズレを生じさせていることについて、インタビューを通じて筆者は明らかにしている。

第 3 章では量的調査および質的調査のための前提が提示される。この質的調査では、調査対象者を東京都、島根県、兵庫県、北海道、埼玉県、石川県、広島県、群馬県、長野県、静岡県、福井県、岐阜県、山口県の各県で雇用されている ALT59 名とした。また、調査対象者の出身国もフィリピン人以外の ALT については、様々な文化的背景を持つアメリカ、イギリス、オーストラリア、カナダ、ニュージーランド、南アフリカなどと多岐にわたる調査協力者からデータを収集することができている。量的調査として、日本におけるフィリピン人 ALT と非フィリピン人 ALT の成功と苦戦の差の結果を決定するためにカイ二乗検定を用いた。また、インタビュー項目についての検討を行っている。

第 4 章では、日本での ALT の「成功」に関する定量的な結果が示されている。定量的な結果から、1. フィリピン人教師と非フィリピン人教師の日本での成功には、世界的な能力、新しい指導法や教授法、様々な授業の知識、生徒との連携能力、英語と日本語の語学力、友人の獲得などの点で、フィリピン人と非フィリピン人の間に有意差はない、2. フィリピン人 ALT の日本での成功には、フィリピン人と非フィリピン人の間に有意差はない。また、困難に直面する要素として、日本の文化に適應することができるかどうかについて、フィリピン人 ALT と非フィリピン人 ALT の間に有意な差があることを示している。

そして、こうした定量的な調査を元に、具体的にインタビューを行うことで数値化されていない部分を掘りさげている。

今回のケーススタディでは、ほとんどの参加者 (74%) が母国の小学校や高校で教職経験を積んだ後、外国語指導助手として来日していることがわかった。ALT の教職経験の不足を示す大谷 (2010) のデータとは対照的に、7 割以上の回答者の 2~3 年の教職経験を有しているため、先行研究の不備を指摘できている。また、ALT の多くは、日本の教室では講義形式のテスト中心の授業が多く、教科書を多用するために学生の受け身になってしまうのとは異なり、ディスカッションやディベート、プレゼンテーションなど、学生中心のアプローチが採用されている母国の授業文化を好んでいることが示されている。

第 5 章では、定量的データと定性的データの結果から詳細なテーマ別分析を行っている。まず、JET プログラムの下での ALT の成功と苦労を記述することで、ALT の生の声を捉えることを目指した。「成功」とは、「日本で教職に就いている間に得られた報酬や利益、JET キャリア中やキャリア後に自分たちの望む将来設計や計画された目標の達成」と定義している。第二に、ALT の課題や苦労を列挙した。「苦労」とは、「主に家庭の事情、教育

制度、文化の違い、人間関係、差別など、ALT が教職や生活をする中で直面したこと」と定義している。第三に、フィリピン人 ALT と非フィリピン人 ALT が経験した成功と苦勞の間の有意な違いがまとめられている。そして、3つの結論が示された。第一に、これらの教師のほとんどが、個人的な成長、キャリア開発、対人関係において成功や肯定的な経験をしていることである。第二に、不慣れた教育システムやカリキュラム、文化の違い、同僚との関係、言語などが原因で苦勞していることが明らかになった。第三に、フィリピン人 ALT と非フィリピン人 ALT の経験の違い、特に新しい教材の習得や日本文化への適応についての違いが大きいことが示された。本研究では、JET プログラム参加者の日本での教職体験談、生活に影響を与えた出来事、人、状況などを分析、解釈し、JET プログラム参加者の状況をより深く理解することができている。そして、今後 JET プログラムに参加するの ALT のための教育プログラム開発や今後の研究の展開について示されている。

審査結果

当該論文は、これまであまり注目されてこなかったフィリピン人の英語指導助手についての研究であり、非英米圏出身者の JET プログラム参加者についての研究調査に重要な貢献をしていると考えられる。

先行研究による文献調査は非常に充実しており、筆者は幅広い分野や視点からの知見を統合することで、問題点を明確にしている。また、定性的アプローチと定量的アプローチを組み合わせた混合法のアプローチは、非常に有効な手段であると考えられる。しかし、特に定量的な部分については、改善すべき点がある。40 ページでは、「Null Hypotheses」ではなく「Hypotheses」としなければならない箇所が認められる。また、有意差があると思われる場合には、その旨を記載すべきである。つまり、提示されなければならない仮説は、これまでの先行研究を前提として、筆者が明らかにしたいことを明確に含んでいなければならない。また、筆者は仮説を 2 つにまとめているがそれはさらに細分化できる可能性がある。具体的な仮説として少なくとも 10 個の仮説は提示することは可能である。あわせて、仮説の前には、なぜこれらの仮説設定しているのかについて詳細に論じなければならない。例えば、筆者は差別において 2 つのグループ間に有意な差がないと考えているが、その理由が明確になっていないためさらなる精査が必要となる。カイ二乗検定の結果は問題ないのだが、仮説は、発見された差を予測して検定される（差がないことを予測する帰無仮説ではありません）ため、有意差が発見された場合（ p 値が 0.05 以上）には仮説が棄却されることを示すように、丁寧に説明する必要がある。

しかしながら、この研究の最も優れている点は、これまであまり注目されてこなかったフィリピン人の JET プログラム参加者に特化して分析をしたということである。筆者は、JET プログラム参加者の成功や苦勞だけでなく、偏見の問題も調べている。その中で興味深いのは、フィリピン人は英語を母国語としないフィリピン人のように、直接的な偏見を経験したわけではないが、実際には欧米の英語教師よりも日本の文化に馴染みやすいということである。このことは、日本が外国人労働者の受け入れを拡大する際には、アジア文化圏からの人材の採用の方が有利であることを示唆している。JET プログラムは 1987 年から始まっているが、本研究では、最近の知見にフィリピン人という新しい母集団を取り入れることで、研究に貢献しているといえ

る。

以上の通り、仮説の提示と説明について、不十分な点はあるものの、本研究は博士論文として、学術的、社会的意義を持ち、有用性と発展性を持つものと評価できる。加えて、JET プログラムにとどまらず、日本における多様な文化的背景を持った人材の採用についても寄与できるものと判断できる。論述・分析において指摘された問題点を一つずつ修正していくことにより、博士論文に相応しい緻密な論考となり、さらに完璧なものになると思う。

以上の点をもって、審査員一同はこの研究の学術的価値を認め、博士（学術）の学位授与要件を十分に満たしていると判断する。