

〔博士 (医学)〕

氏名 Sunena Srivastava

〈学位〉	種類	博士 (医学)	論文項目	The PDZ domain protein PDZK1 interacts with human sodium-coupled monocarboxylate transporters SMCT1 and SMCT2
	授与番号	博甲医 第370号		(PDZドメインタンパク質PDZK1はNa ⁺ -モノカルボン酸共輸送体SMCT1およびSMCT2と相互作用する)
	授与年月日	平成22年8月5日	論文審査委員	主査 永松信哉
	授与の要件	学位規程第5条		副査 赤川公朗 奴田原紀久雄 楊 國昌 渡邊 卓

学位論文の要旨

Na⁺-モノカルボン酸トランスポーター SMCT1 (*SLC5A8*) および SMCT2 (*SLC5A12*) は、それぞれ腎臓において、糸球体濾過された乳酸の近位尿細管への高親和性および低親和性の再吸収を担うトランスポーターである。と同時に、SMCT1 および SMCT2 は細胞内から細胞外への乳酸濃度勾配を形成して、近位尿細管に存在する尿酸トランスポーター URAT1 の尿酸取込みの駆動力となり、腎尿酸再吸収にも関与している。

SMCT1 と SMCT2 の乳酸取込みは腎臓における乳酸再吸収量の大きな影響を与えると考えられるが、その輸送の制御機序は未だ不明である。当研究室ではその URAT1 が C 末端の PDZ モチーフを介して細胞内 PDZ タンパク質 PDZK1 と結合し、尿酸輸送活性が増加することを 2004 年に見出したが、SMCT1 および SMCT2 の C 末端にも PDZ モチーフが存在しており、これらが同様に PDZK1 と結合し、それらの機能が制御される可能性がある。

そこで本研究では SMCT1 および SMCT2 の結合タンパク質同定のため、両者の細胞内 C 末端を Bait とし、ヒト腎臓 cDNA ライブラリーに対し酵母 Two-hybrid スクリーニングを行った。SMCT1 および SMCT2 とそれらの結合タンパク質の結合特性の解析は *in vitro* 合成タンパク質、GST 融合 SMCT1 および SMCT2 C 末端側タンパク質を用いた pull down 実験で検討を行った。また結合タンパク質の輸送活性への影響は、SMCT1 および SMCT2 発現 HEK293 細胞への遺伝子導入後、RI 標識ニコチン酸取込み量を指標にした輸送実験により検討した。

SMCT1 細胞内 C 末端でのスクリーニングでは 22 個の陽性クローンの内の 13 個が、また SMCT2 細胞内 C 末端でのスクリーニングでは 34 個の陽性クローンの内の 8 個が PDZK1 であった。SMCT1 および SMCT2 の C 末端に存在する PDZ モチーフの欠損変異体および置換変異体の PDZK1 への結合は消失したため、これらと PDZK1 との結合には PDZ 相互作用の関与が確認された。SMCT1 と PDZK1 の遺伝子共導入では、輸送活性増加を認めたが、SMCT2 と PDZK1 の共導入では変化はなかった。Pull down 実験により、SMCT1-PDZK1-URAT1 の三者複合体形成が確認された。

以上の結果から PDZK1 はその PDZ モチーフを介して SMCT1 と結合し腎尿細管における乳酸輸送を制御する事が示唆され、さらに PDZK1 を通して URAT1-PDZK1-SMCT1 三者複合体の形成がなされた際には、腎尿酸再吸収にも影響する可能性が示唆された。

論文審査結果の要旨

乳酸は腎の糸球体においてろ過され、尿細管で再吸収されるが、その分子実体は不明であった。近年、乳酸の再吸収を担う Na⁺-モノカルボン酸トランスポーター (SMCT1 および SMCT2) が同定され、SMCT によって形成される乳酸濃度勾配が近位尿細管に存在する尿酸トランスポーター URAT1 の尿酸取り込みの駆動力になっていることが明らかとなってきた。一方、SMCT1 及び 2 の C 末端には PDZ モチーフが存在していることから、このモチーフを介した蛋白質間相互作用によって SMCT の機能が制御されている可能性が考えられた。本研究では、PDZ モチーフに結合する蛋白質を酵母 two-hybrid 法実験にて同定し、蛋白質間相互作用が SMCT を介した輸送活性に与える影響について検討した。

SMCT1 と 2 の C 末端 PDZ モチーフを bait とし、ヒト腎 cDNA ライブラリーに対し酵母 two-hybrid スクリーニングを施行した

ところ、その結合パートナーは PDZK1 であることを見出した。PDZ モチーフの欠損変異体、置換変異体は PDZK1 に結合しなかったため、SMCT と PDZK1 との結合には PDZ モチーフを介した蛋白質間相互作用が関与していることが確認された。HEK293 細胞に SMCT1 と PDZK1 の両遺伝子を共導入し、ニコチン酸の取り込みを測定したところ輸送活性の増大が認められた。又、*in vitro* binding 実験において、SMCT1-PDZK1-URAT1 の 3 者複合体の形成が認められた。

本研究は、SMCT1 の C 末端 PDZ モチーフを介した PDZK1 との相互作用により、SMCT を介した輸送活性が増大すること、更に、PDZK1 を介して URAT1-PDZK1-SMCT1 の 3 者結合が形成される可能性を示したものである。このことは、SMCT1 と PDZK1 の結合修飾が血中尿酸値の調節にも関与することを示唆し、新たな高尿酸血症治療薬の開発にもつながるものであり、審査の結果、学位論文として価値あるものと認めた。

氏名 井野 遼 恵

〈学位〉	種 類 博士(医学)	論 文 項 目	膵粘液性腫瘍における間質線維芽細胞増生の特徴と意義：病理組織学的、免疫組織学的解析
	授与番号 博甲医 第371号	論文審査委員	主査 高橋信一 副査 川上速人 佐藤喜宣 杉山政則 望月一男
	授与年月日 平成22年8月10日		
	授与の要件 学位規程第5条		

学位論文の要旨

【研究の背景および目的】 正常の膵臓にはstellate cellと称される間質細胞が存在し、炎症による組織破壊に伴い線維芽細胞へ形態を変え増生する。Stellate cellはCD34染色陽性を示すが、慢性膵炎ではCD34陽性細胞と共に α -SMA染色陽性を示す線維芽細胞がみられる。一方、浸潤性膵管癌（以下IDCs）の間質には α -SMA陽性細胞だけがみられ、疾患による相違を認める。近年、膵粘液性腫瘍の定義が明確にされたが、線維性間質の検討は少ない。本研究では、粘液性腫瘍である膵管内乳頭粘液性腫瘍（以下IPMNs）および粘液性嚢胞腫瘍（以下MCNs）の線維性間質の特徴を明らかにすることを目的とした。【対象および方法】 2000-2008年に杏林大学病院で外科的切除されたIPMNs 34例、MCNs 14例を検討した。比較対照としてIDCs 16例を用いた。粘液性腫瘍は悪性度で細分類し、CD34および α -SMA染色の陽性細胞の割合を判定した。陽性細胞の割合を0%：-、1-10%：±、11-50%：+、51-100%：++として判定した後、+、++を陽性、-、±を陰性として解析した。また、IPMNsは腫瘍上皮からの距離で6領域（A：0-10 μ m、B：11-50 μ m、C：51-100 μ m、D：101-150 μ m、E：151-200 μ m、F：200 μ m-）に分け、各領域の染色性を検索した。【結果】 1) 3疾患とも α -SMA陽性例は90%以上であった。2) MCNs、IPMNsはCD34陽性例が28%、78%であり、IDCsと有意差を認めた。3) IPMNsはMCNsと比較しCD34陽性例を有意に認めた。4) MCNsのCD34陽性例は腺腫だけであり、癌では陰性であった。5) IPMNsでは悪性度に関わらずCD34陽性例を認めたが、悪性度と共にその割合は減少した。6) IPMNsの腺腫、非浸潤癌では浸潤癌とは異なりCD34陽性細胞は100 μ m以上離れた領域で増加を認めた。【考察】 膵粘液性腫瘍には、IDCsと異なりCD34陽性細胞が認められた。その相違は、癌発生が腺腫由来とされるIPMNsやMCNsと、腺腫を介さずに発生するIDCsの発育進展の違いに起因すると推測された。本研究の結果は、膵腫瘍の発育進展に関わる線維芽細胞の動態に新たな知見を加えるものである。

論文審査結果の要旨

膵臓にはCD34染色陽性を示す間質細胞が存在し、炎症により線維芽細胞へ形態を変え増生する。慢性膵炎では、CD34陽性細胞と共に α -SMA染色陽性を示す線維芽細胞が見られ、また、浸潤性膵管癌（以下IDC）の間質には α -SMA陽性細胞だけが認められ、疾患による相違が存在する。近年、膵管内乳頭粘液性腫瘍（以下IPMNs）や粘液性嚢胞腫瘍（以下MCNs）など膵粘液性腫瘍の定義が明確にされたが、線維性間質の検討は少なく、そのため本研究を行っている。2000年-2008年に杏林大学病院で外科的切除されたIPMNs 34例、MCNs 9例を対象とし、比較対照としてIDC 16例を用いた。粘液性腫瘍は悪性度で細分類し、CD34および α -SMA染色の陽性細胞の割合を判定した。陽性細胞の割合を0%：-、1-10%：±、11-50%：+、51-100%：++として判定した後、+、++を陽性、-、±を陰性として解析した。また、IPMNsは腫瘍上皮からの距離で6領域（A：0-10 μ m、B：11-

50 μ m、C：51-100 μ m、D：101-150 μ m、E：151-200 μ m、F：200 μ m-）に分け、各領域の染色性を検索した。結果、1) 3疾患とも α -SMA陽性例は90%以上であった。2) MCNs、IPMNsはCD34陽性例が44%、72%であり、IDCと有意差を認めた。3) IPMNsはMCNsと比較しCD34陽性例を有意に認めた。4) IPMNsでは悪性度に関わらずCD34陽性例を認めたが、悪性度と共にその割合は減少した。5) IPMNsの腺腫、非浸潤癌では浸潤癌とは異なりCD34陽性細胞は100 μ m以上離れた領域で増加を認めた。

以上、膵粘液性腫瘍には、IDCと異なりCD34陽性細胞が認められた。その相違は、癌発生が腺腫由来とされるIPMNsやMCNsと、腺腫を介さずに発生するIDCの発育進展の違いに起因すると推測された。本研究の結果は、膵腫瘍の発育進展に関わる線維芽細胞の動態に新たな知見を加えるものであり、審査の結果、学位論文として相応しいものと認めた。

氏名 金 春 姫

〈学位〉	種 類	博士 (医学)	論 文 項 目	Characterization of the System L Amino Acid Transporter in BeWo Cells, a Human Choriocarcinoma Cell Line
	授与番号	博甲医 第372号		(ヒト絨毛癌由来細胞株BeWoにおけるL型アミノ酸トランスポーターの特性)
	授与年月日	平成22年8月30日	論文審査委員	主査 山田 明
	授与の要件	学位規程第5条		副査 大倉康男 林 潤一 森 俊幸 小林富美恵

学位論文の要旨

腫瘍細胞では、糖やアミノ酸の細胞への取り込みが亢進していることが知られているが、これは、それらの栄養素の細胞への取り込みを担当するトランスポーターの機能発現の亢進により実現される。特に、腫瘍細胞に必須アミノ酸を供給するL型アミノ酸トランスポーターは、腫瘍細胞増殖の律速段階の一つとなる可能性がある。その一例として、当研究室では、多くの悪性腫瘍細胞への必須アミノ酸の供給を担当する中性アミノ酸トランスポーターLAT1 (L-type amino acid transporter 1) を同定し、その古典的抑制薬BCH(2-aminobicyclo-(2,2,1)-heptane-2-carboxylic acid)により腫瘍細胞増殖が抑えられる事を明らかにした。ヒト胎盤絨毛癌は現在ではその9割が化学療法薬により治療する事が知られているが、薬物抵抗性を示す症例における有効な化学療法の開発が望まれている。本研究は、この新たな抗腫瘍薬の標的としてのLAT1のヒト胎盤絨毛癌への臨床応用を目指し、そのL型アミノ酸輸送特性の解析と新規LAT1特異的阻害薬JPH203の輸送活性阻害作用の解明を目的として検討を行った。

ヒト胎盤絨毛癌のモデルとして、株化されているBeWo細胞を用い、L型アミノ酸トランスポーターの発現を定量PCR法およびウエスタンブロット法にて検討した。また、必須L型アミノ酸の代表として、L-ロイシンの取り込みの輸送特性を解析した。さらに、この系で非標識アミノ酸やその類似化合物によるRI標識ロイシン取り込みの抑制により、基質特異性を調べた。

BeWo細胞におけるロイシンの取込みは時間依存性、そして濃度依存性の増加を示した。この取込みはNa⁺非依存性で、BCHによる濃度依存性の抑制を受けた (IC₅₀: 76.3μM)。またアミノ酸およびアミノ酸の阻害特性が、LAT1のそれと一致していること、及び、発現解析の結果から、BeWo細胞での主要なLATはLAT1であることを見出した。さらに、それを裏付ける結果として、新規LAT1特異的阻害薬JPH203は、BeWo細胞のロイシン取込みを強力に抑制した (IC₅₀: 0.037μM)。

以上の結果より、BeWo細胞では、LAT1がその中性アミノ酸の細胞膜輸送を担うことが示され、JPH203はその有効な阻害薬であることが明らかになった。

論文審査結果の要旨

中性の大きな側鎖を持つアミノ酸の細胞内への取り込みには、システムLと呼ばれるNa⁺非依存性のアミノ酸トランスポーターが重要な役割を果たしている。これらのアミノ酸には、ロイシン、イソロイシンなど必須アミノ酸も含まれている。システムLの分子実態の一つであるL型アミノ酸トランスポーター、LAT1は、様々な悪性腫瘍でその発現が増加することが報告されており、腫瘍細胞の増殖に必要なアミノ酸供給経路として働いていると考えられてきた。正常の胎盤組織では、システムLのうち、LAT1とLAT2、LAT4が発現することが報告されているが、胎盤の絨毛に由来する悪性腫瘍である絨毛癌のアミノ酸輸送についての研究はない。

本研究ではヒト絨毛癌の細胞株であるBeWo細胞でのアミノ酸輸送特性の解析を行った。その結果、定量PCR法とウエスタンブロット法により、BeWo細胞にはLAT1とその輸送機能に必要な関連タンパク質4F2hcの発現を認めたが、LAT2、LAT4の発現は僅かであった。アイソトープ標識したロイシンのBeWo細胞

への取り込みはNa⁺非依存性であり、システムL特異的な阻害薬であるBCH (2-aminobicyclo-(2,2,1)-heptane-2-carboxylic acid)により抑制された。標識ロイシンの取り込み阻害を非標識各種アミノ酸やL-dopa、α-methyldopaなどアミノ酸類縁物質について調べたところ、その抑制のパターンは、LAT1を強制発現させたアフリカツメガエル卵母細胞で報告されたものと同様であった。さらに、最近著者らのグループから報告した、新規LAT1特異的阻害薬であるJPH203により、BeWo細胞の標識ロイシンの取り込みが有意に阻害された。

以上の結果から、BeWo細胞では、ロイシンをはじめとする中性の大きな側鎖を持つアミノ酸の取り込みは、他の悪性腫瘍と同様、LAT1を介して行われていると考えられた。

本研究はヒト絨毛癌細胞においてLAT1が主要なアミノ酸トランスポーターであることを詳細な取り込み実験によって示したものであり、その輸送活性を阻害することによる抗癌効果の可能性をも示唆している。よって学位論文として充分価値あるものと認める。

氏名 田 崎 英 里

〈学位〉	種 類 博士(医学)	論 文 項 目	乳腺における小葉癌・乳管癌混合例の病理学的意義に関する研究
	授与番号 博甲医 第373号	論文審査委員	主査 川上速人
	授与年月日 平成22年12月20日		副査 岩下光利 呉屋朝幸 佐藤喜宣 古瀬純司
	授与の要件 学位規程第5条		

学位論文の要旨

乳癌の小葉病変と乳管病変は形態学的に異なった性質を持っている。元来、この2つの病変はそれぞれ独自の経路から発展を遂げた癌と考えられてきた。しかし、乳管内小葉病変からは浸潤性乳管癌、浸潤性小葉癌を含む浸潤性乳癌が発展する、という指摘もあった。これは、臨床のデータに基づいた結果から構築された論理だが、バイオロジーの観点からは関連性について解明されていない点が多い。今回、我々は、一人の患者に小葉病変と乳管病変が同時発生した症例に対し、共通の前駆病変からこのような病態に発展したのではないかと考え、研究を行った。

今回、過去5年間に杏林大学病院で外科的切除された病理組織標本を対象に、免疫組織化学的、遺伝子学的手法を加え研究を行った。過去5年間の乳癌手術症例708例中、15例が同側乳房に小葉癌と乳管癌を同時に合併していた。これらに対し、病理組織学的ならびに遺伝子学的に比較研究したところ、15症例中13例で乳管病変と小葉病変の混在を認めた。また、それぞれの病変からDNAを抽出し、HUMARA法を用いて遺伝子解析を行ったところ、解析可能であった9症例のうち、その全てがclonalityを共有することが判明した。このことから、異なる形態をもつ小葉病変と乳管病変は、全く別の経路で発展を遂げた癌ではなく、それぞれ共通した前駆病変から発展した癌である可能性が示唆された。

論文審査結果の要旨

乳癌の小葉病変と乳管病変は形態学的に異なった特徴を持ち、それぞれ別な細胞から発生すると考えられていたが、欧米の臨床病理学的データでは、小葉病変が浸潤性小葉癌と浸潤性乳管癌の両方の危険因子となることが指摘されている。本研究は、小葉病変が小葉癌と乳管癌の両方に関係する可能性を探求するために、小葉癌と乳管癌が同時に合併してみられる症例（以下、小葉癌・乳管癌混合例）に着目して病理学的な研究を行ったものである。

2005年から2009年までの4年間に杏林大学病院で外科的に切除された乳癌773症例の中から小葉癌症例を選別し、小葉癌単独例14例と小葉癌・乳管癌混合例15例のパラフィン切片に対しE-cadherinなどの免疫組織化学染色を行った。更にパラフィン切片の病変部からレーザーマイクロダイセクション法により悪性細胞を採取し、DNA抽出を行った後、X染色体不活性化に着目したメチル化特異的PCR法によってクロナリティー解析を行った。

その結果、小葉癌・乳管癌混合例における小葉癌成分の半数以上は非浸潤性小葉癌であり、小葉癌単独例はすべて浸潤性小葉癌であったが、両者の予後には差がなかった。E-cadherinが乳管癌病変部のみで発現することを指標にして小葉癌・乳管癌混合例における病変部局在を検討すると、小葉癌部位と乳管癌部位が同所性に発生している症例が13例認められた。また、クロナリティー解析の結果、解析可能であった混合例9例の全てにおいて、小葉癌・乳管癌それぞれの細胞はともに遺伝子学的に同一のX染色体不活性化を示し、双方とも同一の癌細胞から発症したモノクローナルな細胞集団である可能性が高いことが判明した。

小葉癌・乳管癌混合例を多数例で比較検討したのは国内では本研究が初めてであり、小葉癌と乳管癌の両方が同一の癌細胞から発症しうること、そのもとになる細胞として非浸潤性小葉癌が考えられることを指摘した意義ある研究で、乳癌の病理学的解明に寄与するところは大きい。審査の結果、学位論文として価値あるものと認めた。

氏名 橋 啓 盛

〈学位〉	種 類	博士 (医学)	論 文 項 目	Abnormality of the Hepatocyte Growth Factor/MET pathway in pulmonary adenocarcinogenesis (肺腺癌形成における肝細胞増殖因子/MET経路異常)に関する検討
	授与番号	博甲医 第374号		
	授与年月日	平成22年12月24日		
	授与の要件	学位規程第5条	論文審査委員	主査 古瀬純司 副査 赤川公朗 坂本穆彦 奴田原紀久雄 望月一男

学位論文の要旨

【目的】肝細胞増殖因子Hepatocyte growth factor (HGF)/MET経路は細胞増殖促進やアポトーシス阻害作用の他に細胞運動能の亢進や形態形成作用を有する。近年、HGFやMETの過剰発現、MET遺伝子増幅が多くの癌で確認され、予後不良因子であることが報告されている。今回、我々は小型肺腺癌におけるMET遺伝子コピー数とMET、HGF発現について解析し、肺腺癌形成や予後への影響について検討した。

【対象と方法】2001年から2008年までに筑波大学附属病院で外科的に切除された肺癌症例のうち2cm以下の小型肺腺癌症例106例を対象とした。MET遺伝子コピー数はFluorescence *in situ* hybridization (FISH)を用い、METとHGF発現については免疫組織化学的検討を行った。FISHの評価法はgene amplificationとHigh polysomyをFISH陽性、Low polysomy, trisomy, disomyをFISH陰性とした。免疫染色結果は腫瘍細胞内のMETとHGF発現を高発現群と低発現群に分類し、間質HGF発現を陽性群と陰性群に分類した。統計解析はSPSSを使用し、2群間の比較には χ^2 検定とFisherの正確検定、生存曲線はKaplan-Meier法、log-rankテスト、単変量あるいは多変量解析にはCox回帰分析を用い、p値0.05以下を有意差ありとした。

【結果】106例の患者背景は平均年齢64歳(31-89)、男性51例、女性55例、喫煙者55例、非喫煙者51例、病理病期I期96例、II-III期10例、小型腺癌の組織亜型分類(野口分類)ではType A、Bが32例、Type Cが51例、Type D-Fが23例であった。MET FISH陽性群はType A、B/C/D-F; 0/9/2例、METの高発現群は0/3/4例、腫瘍細胞内HGFの高発現群は0/12/7例、間質HGF陽性群は5/23/4例に認め、MET FISH陽性例、腫瘍細胞内HGF高発現例、間質HGF陽性例はType A、B腫瘍に比べてType C腫瘍で有意に多い結果であった(p=0.011, 0.003, 0.006)。MET高発現例は有意差はなかったが、Type A、B腫瘍では認められなかった。MET FISH陽性群、HGF、MET高発現群は胸膜浸潤、血管、リンパ管侵襲、リンパ節転移、核グレード陽性などの因子と関連があったが、5年生存率はMET FISH陽性のみ有意(MET FISH陰性/陽性の5年生存率、91.9/45.7%, p=0.005)であった。単変量解析では胸膜浸潤、血管、リンパ管侵襲、リンパ節転移、核グレード陽性、MET FISH陽性例に有意であったが、多変量解析では独立因子は認められなかった。

【考察・結論】非浸潤癌であるType A、B腫瘍にはMET FISH陽性例やMET、腫瘍細胞内HGFの高発現例は認めなかった。また間質HGF陽性例はType A、Bに比べてType Cに有意に多い結果であった。我々は肺腺癌形成において前癌病変である異型腺腫様過形成から非浸潤癌(Type A、B腫瘍)、非浸潤癌から浸潤癌(Type C腫瘍)へと様々な遺伝的異常により増悪することを報告してきた。本研究結果よりHGF/MET経路の異常は、様々な予後不良因子と有意に関連があり、また、非浸潤癌から浸潤癌への増悪に関与していることが推測された。

論文審査結果の要旨

肝細胞増殖因子Hepatocyte growth factor (HGF)/MET経路は細胞増殖促進やアポトーシス阻害作用の他に細胞運動能の亢進や形態形成作用を有する。近年、HGFやMETの過剰発現、MET遺伝子増幅が多くの癌で確認され、予後不良因子であることが報告されている。今回、小型肺腺癌におけるMET遺伝子コピー数とMET、HGF発現について解析し、肺腺癌形成や予後への影響について検討した。

2001年から2008年までに筑波大学附属病院で外科的に切除された肺癌症例のうち2cm以下の小型肺腺癌症例106例を対象とした。MET遺伝子コピー数はFluorescence *in situ* hybridization (FISH)を用い、METとHGF発現は免疫組織化学的に評価した。FISHの評価法はgene amplificationとHigh polysomyをFISH陽性、Low polysomy, trisomy, disomyをFISH陰性とした。免疫染色により、腫瘍細胞のMETとHGF (t-HGF)および間質HGF (s-HGF)を高発現(陽性)と低または発現なし(陰性)に分類した。2群間の比較には χ^2 検定とFisherの正確検定、生存曲線は

Kaplan-Meier法、log-rank test、単変量、多変量解析にはCox回帰分析を用い、p値0.05未満を有意差ありとした。

対象106例の病理病期はI期96例、II-III期10例、小型腺癌の組織亜型分類(野口分類)はType AまたはB (AB) 32例、Type C51例、Type D-F23例であった。MET FISH陽性はType AB/C/D-F: 0/9/2例、MET陽性は0/3/4例、t-HGF陽性は0/12/7例、s-HGF陽性は5/23/4例に認めた。MET FISH、t-HGF、s-HGFの発現はType ABに比べてType Cで有意に多く認めた(p=0.011, 0.003, 0.006)。一方、MET陽性は、両者に有意差はなかったが、Type ABでは認められなかった。HGFおよびMET発現と予後との関連では、5年生存率はMET FISH陰性例で45.7%、陽性例で91.9%と有意差を認めた(p=0.005)。単変量解析による予後因子として、胸膜浸潤、血管、リンパ管侵襲、リンパ節転移、核グレード陽性、MET FISH陽性が挙げられたが、多変量解析では独立した予後因子は認められなかった。

本研究により、小型肺腺癌において浸潤癌のtype Cに比べ、非浸潤癌であるType ABでは腫瘍細胞のMET FISH、MET、HGFの発現はなく、間質HGFの発現も低いことが明らかとなっ

た。肺腺癌形成および非浸潤癌から浸潤癌への増悪には様々な遺伝的異常が関連することが知られている。本研究の結果から、肺腺癌の発症ならびに増悪におけるHGF/MET経路の異常の関与が

示唆され、肺腺癌の遺伝子病理学的特徴の解明に寄与するところは大きい。審査の結果、学位論文として価値あるものと認めた。

氏名 坂田 征士

〈学位〉	種 類 博士(医学)	論文項目	ATP-binding cassette (ABC) transporters in primary central nervous system lymphoma: decreased expression of <i>MDR1</i> P-glycoprotein (Pgp) and breast cancer resistance protein (BCRP) in tumor capillary endothelial cells (中枢神経系原発悪性リンパ腫の腫瘍内血管におけるABC transporterの発現)
	授与番号 博甲医 第375号	論文審査委員	主査 川上速人 副査 櫻井裕之 塩川芳昭 千葉厚郎 望月一男
	授与年月日 平成23年1月17日		
	授与の要件 学位規程第5条		

学位論文の要旨

背景：腫瘍の化学療法に対する反応性には、薬剤の血管透過性が関わっている。脳には血液脳関門（BBB）が存在し、原発性脳腫瘍は一般的に治療抵抗性である。しかし、中枢神経系原発悪性リンパ腫（PCNSL）ではメソトレキセートを中心とした化学療法に対する反応が良好である。今回、PCNSLの腫瘍内血管におけるBBBの機能を調べるため、薬剤排出蛋白であるATP-binding cassette (ABC) トランスポーターの発現を免疫組織化学的に検討した。

方法：2001年から2009年に開頭生検されたPCNSL 22例（全例diffuse large B-cell type）を対象とした。PCNSLの浸潤様式をびまん性、血管周囲性、散在性の3つに分け22症例中30の腫瘍部で、BBBの主なABCトランスポーターである*MDR1* Pgp, BCRP, MRP1の発現を非腫瘍部の血管を正常コントロールとして染色強度を3段階でそれぞれ評価した。神経膠腫30例についても同様の検討を行い比較した。腫瘍内血管周囲のアストロサイトの分布や炎症性サイトカインを産生するマクロファージ、Tリンパ球数をそれぞれGFAP, CD68, CD3に対する抗体を用いて免疫組織化学的に評価した。

結果：PCNSLの腫瘍内血管では、3種のABCトランスポーターのうち*MDR1* Pgp, BCRPの発現が30の腫瘍部のうちそれぞれ19 (63%), 28 (93%) の腫瘍部で低下していた。特に、腫瘍細胞がびまん性や血管周囲性に浸潤する部分で顕著であった。神経膠腫の腫瘍内血管における発現は非腫瘍部と同程度であった ($P<0.05$)。PCNSL症例では、散在性に浸潤する部分で血管とアストロサイトとの接触が保たれていたのに対し、びまん性や血管周囲性に浸潤する部分では腫瘍細胞の介在により接触が絶たれていた。神経膠腫や非腫瘍部では血管とアストロサイトとの接触が保たれていた。マクロファージ、Tリンパ球の浸潤は、神経膠腫に比べPCNSLで強く見られた ($P<0.05$)。PCNSLの腫瘍内血管におけるABCトランスポーターの発現には、アストロサイトや炎症性サイトカインの関与が示唆された。

結論：PCNSLの腫瘍内血管では、BBBの主なABCトランスポーターである*MDR1* Pgp, BCRPの発現が低下していた。この低下により腫瘍内の薬剤透過性が亢進している可能性がある。

論文審査結果の要旨

脳には血液脳関門（BBB）が存在し、薬剤が血管を透過しにくいため、一般に原発性脳腫瘍は化学療法に対する抵抗性が高い。しかし、中枢神経系原発悪性リンパ腫（PCNSL）はメソトレキセートを中心とした化学療法の有効性が高いことが知られている。本研究は、PCNSLの腫瘍内血管におけるBBBの機能を調べるため、薬剤排出蛋白質であるATP-binding cassette (ABC) トランスポーターの発現を免疫組織化学的に検討したものである。

2001年から2009年の間に杏林大学病院にて開頭生検されたPCNSL22例（全例diffuse large B-cell type）の腫瘍部位30箇所を対象とした。PCNSLの浸潤様式をびまん性、血管周囲性、散在性の3つに分け、BBBの主なABCトランスポーターである*MDR1* Pgp, BCRP, MRP1の発現を免疫組織化学的に検討した。比較のために神経膠腫30例についても同様の検討を行い、非腫瘍部を正常コントロールとした。更に、腫瘍内血管周囲のアストロサイトの分布や、炎症性サイトカインを産生するマクロファージ、Tリンパ球の浸潤をそれぞれGFAP, CD68, CD3に対する抗体を用いて免疫組織化学的に評価した。

その結果、PCNSLの腫瘍内血管では、3種のABCトランスポーターのうち*MDR1* PgpとBCRPの発現が、30の腫瘍部のうちそれぞれ63%と93%の腫瘍部で正常より低下していた。特に、腫瘍細胞がびまん性や血管周囲性に浸潤する部分で顕著であった。神経膠腫の腫瘍内血管における発現は非腫瘍部と同程度であった。PCNSL症例では、特にびまん性や血管周囲性に浸潤する部分では、腫瘍細胞の介在によりアストロサイトと血管との接触が絶たれていた。神経膠腫や非腫瘍部では血管とアストロサイトとの接触が保たれていた。

以上の結果より、PCNSLの腫瘍内血管では、BBBの主なABCトランスポーターである*MDR1* Pgp, BCRPの発現低下やアストロサイトとの接触低下などにより、腫瘍内の薬剤透過性が亢進している可能性が指摘された。

本研究は、PCNSLの病理学的解明や治療に寄与するところが大きく、審査の結果学位論文として価値あるものと認めた。

氏名 本名 理恵

〈学位〉	種類	博士(医学)	論文項目	Influence of mitochondrial DNA 5178 C/A polymorphism on serum cholesterol changes: a short-term follow-up in middle aged Japanese men (ミトコンドリアDNA 5178C/A遺伝子多型の血清コレステロール値の変動に及ぼす影響:日本人中高年男性の短期追跡研究)
	授与番号	博甲医 第376号		
	授与年月日	平成23年1月31日		
	授与の要件	学位規程第5条		
			論文審査委員	主査 櫻井裕之 副査 有村義宏 塩原哲夫 永松信哉 楊 國昌

学位論文の要旨

ミトコンドリアDNAにおける5178番目の塩基シトシンとアデニンの多型(Mt5178 C/A)については、A型の遺伝子頻度は一般集団に比較して長寿者で高いこと、C型の者はA型の者に比べ、1型および2型糖尿病、心筋梗塞、脳血管疾患を発症しやすいこと、2型糖尿病患者においては動脈硬化が進行しやすいことなどが報告されている。以上のことより、Mt5178 C/Aは生活習慣病の発症に関与し、その結果として寿命に影響する遺伝子多型であると考えられている。

本研究では、C型とA型における血清コレステロール値の経時変化の相違から、Mt5178 C/A遺伝子型が血清コレステロール代謝に与える影響を検討した。

関東圏某病院の人間ドックを1999年から2000年の間に受診し、2003年から2004年の間に再度受診した者で、インフォームド・コンセントの得られた41歳~66歳(平均52.3±6.0歳)の男性110名を研究対象とした。

初回受診時の値を基準に、再受診時の総コレステロール値、LDLコレステロール値、HDLコレステロール値の%変化率を算出し、年齢で調整した共分散分析によりC型とA型の経時変化を比較した。

対象者の末梢血白血球よりDNAを抽出し、制限酵素Aluを用いたPCR-RELP法によりMt5178 C/A遺伝子型を分析したところ、C型は対象者の58.2%(64人)、A型は41.8%(46人)に認められた。追跡年数、喫煙および飲酒習慣者の割合は、A型群とC型群で差異はなかった。

総コレステロール値は、初回受診時に比べ再受診時において、C型群では有意な変化はみられなかったが、A型群では有意に低下していた。また、総数110名においても有意に低下していた。低下率はC型よりA型で大きかったが、有意差はみられなかった。

LDLコレステロール値は、初回受診時に比べ再受診時において、C型・A型ともに有意な変化はみられなかった。

HDLコレステロール値は、再受診時において、C型群では有意な変化はみられなかったが、A型群において有意に上昇していた。変化率においても、C型では変化がみられず、A型では上昇していた。

総コレステロール値、HDLコレステロール値は、C型群では有意な変化はなかったが、A型群においては有意に改善しており、Mt5178 C/A遺伝子多型は中高年日本人男性において、総コレステロール値、HDLコレステロール値の経時変化を修飾している可能性がある。動脈硬化性疾患の危険因子の一つとして脂質異常症の管理を行う際にはMt5178 C/Aの遺伝子型も考慮し、Mt5178 C型の受診者に対しては一層注意深く保健指導を実施することが推奨される。

論文審査結果の要旨

ミトコンドリア DNA 5178のシトシン/アデニン(Mt 5178 C/A)の遺伝子多型で、A型の日本人(40-45%)は長寿であり、動脈硬化性疾患を発症しにくいと報告されている。人間ドック受診者の横断的調査により、日本人男女ともA型の方がC型よりも血清脂質プロファイルがよいという先行研究を進展させ、Mt5178の遺伝子多型別に経時的な血清脂質値の変化を調査した。

1999年から2005年の間に2度人間ドックを受診した41~66歳(平均52.3歳)の日本人男性110名について、血清総コレステロール値(TC)、HDLコレステロール値(HDLC)を測定し、これらと血清中性脂肪値からFriedwald式によりLDLコレステロール値(LDLC)を算出した。Mt5178のタイピングを行い、遺伝子型別にTC、HDLC、LDLCの経時変化を評価した(測定値はmean±SD)。

対象110名のうちA型46名(41.8%)、C型64名(58.2%)で、

この割合は既報の日本人での頻度と同等であった。両群間で年齢、BMI、飲酒喫煙習慣に差が無く、両群とも初回受診時と再受診時でBMI、飲酒喫煙習慣に有意な変化は無かった。初回受診時の血清脂質検査値も両群間で差がなかったが、経時変化を調べると、TCはA型群で平均値は有意に低下し(204.0±33.6から194.5±25.2mg/dl; p=0.014)、基準値以上の人も17名(37.0%)から6名(13.0%)に有意に減少していた(p=0.016)。LDLCは両群で低下傾向がみられたが、有意差なく、群間での有意差もなかった。HDLCの平均値はA型群で有意に上昇していた(51.8±11.3から54.5±12.6mg/dl; p=0.011)。

以上の結果から、Mt5178多型は中高年日本人男性において血清コレステロール値の経時変化を修飾している可能性を示唆する。本研究は、ミトコンドリア遺伝子多型と血清脂質代謝の関連を疫学的に示した意義のあるもので学位論文として価値あるものと認めた。

氏名 Pattama Wiriyasermkul

〈学位〉	種 類 博士(医学)	論文項目	Selective transport of 3-fluoro-L- α -methyl-tyrosine by amino acid transporter LAT1 responsible for tumor specific accumulation in positron emission tomography imaging
	授与番号 博甲医 第377号		(ポジトロン断層法での腫瘍特異的集積の基盤となる3-フルオロ-L- α -メチルチロシンのアミノ酸トランスポーターLAT1による選択的輸送)
	授与年月日 平成23年2月7日		
	授与の要件 学位規程第5条		
		論文審査委員	主査 竹中 均 副査 似鳥俊明 楊 國昌 高橋信一 木崎節子

学位論文の要旨

【背景】3- ^{18}F フルオロ-L- α -メチルチロシン (^{18}F FAMT) は、ポジトロン断層撮影法方法ほ (PET) による腫瘍診断用の放射性トレーサーとして開発された。 ^{18}F FAMTは、現在広く用いられている ^{18}F フルオロデオキシグルコース (^{18}F FDG) に比し、悪性腫瘍と良性病変の識別において優れており、非小細胞性肺癌の予後予測において良好な成績が得られている。さらに ^{18}F FAMTは、他のPET用のアミノ酸トレーサーに比し、正常組織での背景値が低い。 ^{18}F FAMTの集積は、腫瘍細胞型アミノ酸トランスポーターLAT1の発現と相関しており、 ^{18}F FAMTはLAT1を介して腫瘍細胞に取り込まれることが示唆されていた。本研究は、 ^{18}F FAMTの腫瘍特異的集積の機序を明らかにする目的で、FAMTとアミノ酸トランスポーターとの相互作用を解析した。

【方法】腫瘍細胞型LAT1および正常細胞型LAT2を安定発現させた培養細胞株(S2)を用い、*in vitro*の輸送測定を行った。L- ^{14}C ロイシンの取り込みに対する化合物の抑制効果および前負荷したL- ^{14}C ロイシンの放出誘発効果を指標に、輸送の選択性とキネティクスを評価した。

【結果】FAMTは、LAT1を介するL- ^{14}C ロイシンの取り込みを強く抑制した。その阻害様式は競合阻害であり、Ki値は30.1 μM であった。FAMTは、LAT1を介するL- ^{14}C ロイシンの放出を誘発し、そのKm値は27.5 μM であった。一方、LAT2を介するL- ^{14}C ロイシン輸送へのFAMTの抑制効果およびL- ^{14}C ロイシン放出誘発効果は小さなものであった。以上より、 ^{18}F FAMTは、生体内で内在性のアミノ酸と同様な効率でLAT1に輸送されることが示唆された。また、PETトレーサーとして用いられているL-メチオニンや種々のL-チロシン誘導体と比較した結果、FAMTは、唯一LAT1選択的な基質であることが明らかになった。このLAT1選択性は、 α -メチル基に依ることが示唆された。

【結論】FAMTは、他のPETトレーサーと異なり、LAT1選択的な基質である。このLAT1選択性が、PETにおける ^{18}F FAMTの腫瘍特異的集積の機序となることが示唆された。

論文審査結果の要旨

腫瘍組織のPositron emission tomography (PET) において、広く用いられる2- ^{18}F fluoro-2-deoxy-D-glucoseは炎症組織や正常細胞に取り込まれる欠点があることから、腫瘍に対する選択性の高いトレーサーの開発が待たれていた。著者らが開発したチロシンの誘導体である3- ^{18}F fluoro-L- α -methyl-tyrosine (^{18}F FAMT) は、排泄経路である腎臓と膀胱以外には殆ど蓄積されず、悪性腫瘍と良性腫瘍の識別にも有用であることが示されている。L型アミノ酸輸送体の一つであるLAT1は多くの腫瘍細胞で発現が増加して成長と生存に寄与する。腫瘍細胞の ^{18}F FAMTの取り込みと蓄積はLAT1の発現と密接に関係するが、LAT1が実際に ^{18}F FAMTを輸送しているのかを明らかにする報告はなかった。他方、LAT1のイソ型であるLAT2は正常組織に発現するが腫瘍細胞には発現しない。本研究では、LAT1を発現する培養細胞株とLAT2を発現する培養細胞株を用いて ^{18}F FAMTの輸送を酵素反応速度論的に解析し、その分子レベルでの機序を明らかにすることを目的とした。さらに、Leuの取り込み・放出に対する影響を種々のFAMT構造類似体と比較し、FAMTが持つ特異性の根拠を調べた。

【方法】：腫瘍細胞型LAT1あるいは正常細胞型LAT2を発現する培養細胞株を用いて、L- ^{14}C Leuの取り込みに対するFAMTの阻害効果と、予め細胞に負荷したL- ^{14}C LeuのFAMTによる流出誘導を、酵素反応速度論的に解析した。【結果】：FAMTはLAT1を介するLeuの取り込みを阻害定数=30.1 μM で競合的に阻害し、細胞からのLeuの放出をKM=32.1 μM で誘発した。他方、LAT2を介するLeuの移動に対しては、FAMTは取り込みに対する阻害も放出の誘発も顕著ではなかった。このことからFAMTはLAT1を経由するアミノ酸の取り込みを選択的に阻害することが示された。また、FAMTの特異性はその α 炭素にメチル基が結合することにあることを見出した。【結論】：FAMTは他のPETトレーサーと異なりLAT1に選択的な基質であり、この選択性がPETにおける ^{18}F -FAMTの腫瘍特異的集積の根拠であることが判明した。

この研究は臨床応用されている ^{18}F -FAMTの効果が発現する機序を分子レベルで詳細に解明してその内容を明らかにした。得られた結果は今後の新しい腫瘍特異的なPETマーカーの開発を促すのみではなく、腫瘍細胞に特異的に蓄積される薬剤のデザインに大きく寄与するものであり、審査の結果、学位論文として価値あるものと認めた。

氏名 **Narakorn Khunweeraphong**

〈学位〉	種 類	博士 (医学)	論 文 項 目	Establishment of HEK293 cell lines stably expressing human amino acid transporters LAT1 and LAT2 and delineation of LAT2 function by selective substrate L-alanine
	授与番号	博甲医 第378号		(ヒトアミノ酸トランスポーター LAT1 または LAT2 を安定発現する HEK 293 細胞株の樹立と選択的基質 L-アラニンを用いた LAT2 機能の検討)
	授与年月日	平成23年2月25日		
	授与の要件	学位規程第5条		
			論文審査委員	主査 松田宗男 副査 山田 明 石田 均 古瀬純司 小林富美恵

学位論文の要旨

システムLは、哺乳類の主要なアミノ酸トランスポーターとして、中性アミノ酸の細胞膜を介する輸送を担っている。システムLトランスポーターのうち、L-type amino acid transporter 1 (LAT1)は、主に癌細胞への栄養としてのアミノ酸の供給を担うが、L-type amino acid transporter 2 (LAT2)は、非癌細胞の栄養吸収と小腸や腎尿管でのアミノ酸の上皮輸送に必須である。LAT1は、腫瘍細胞に高発現し、その増殖や生存を担うため、LAT1に特異的に作用する化合物は、腫瘍の診断と治療において有用な薬物となると期待される。そのような化合物の探索と解析の目的で、すでにマウス腎尿管由来S2細胞にヒトLAT1またはヒトLAT2を安定発現させた細胞株が樹立されている。しかし、特殊な培地が必要なこと、またLAT2の機能評価法が十分確立されていないことなどが問題点として残されている。そこで本研究は、より一般的な細胞株であるHEK 293細胞を用いて安定発現細胞株を樹立し、さらにLAT2の選択的基質を用いた機能評価法を検討した。

ヒトLAT1またはヒトLAT2のcDNAをpcDNA3.1により導入したHEK 293細胞からG418選択により、安定発現細胞(293-hLAT1, 293-hLAT2)を樹立した。ウエスタンブロット解析により、導入したLAT1とLAT2はHEK 293細胞の4F2hcと結合して機能性のトランスポーターを形成していることが示された。LAT1, LAT2の機能評価は、それぞれL-[¹⁴C]ロイシン, L-[¹⁴C]アラニンを用いて行った。その結果、両細胞ともに、アフリカツメガエル卵母細胞発現系で得られた機能特性に近い基質選択性とキネティクスを示し、LAT1, LAT2の機能評価系として適切であることが示された。本細胞を用いて α -メチルアミノ酸である α -メチルチロシンのキネティクスを解析し、これがLAT1に選択的であることをK_i値の比較により実証した。

本研究は、汎用の培地で維持可能なHEK 293細胞を用いてヒトLAT1, ヒトLAT2安定発現細胞を樹立した。また、LAT2の選択的基質であるL-[¹⁴C]アラニンを用いることにより、信頼のおけるLAT2機能評価が可能であることを見いだした。本安定発現細胞は、癌の診断・治療への応用が見込まれる、LAT1選択的でLAT2に作用しない、望ましい薬力学的・薬物動態学的特性を持つ薬物の探索に有用な評価系となるものと期待される。

論文審査結果の要旨

システムLは、哺乳類の主要なアミノ酸トランスポーターとして、中性アミノ酸の細胞膜を介する輸送を担っている。システムLトランスポーターのうちL-type amino acid transporter 1 (LAT1)は、主に腫瘍細胞で高発現し細胞への栄養としてアミノ酸の供給を担うが、L-type amino acid transporter 2 (LAT2)は、非癌細胞の栄養吸収と小腸や腎尿管でのアミノ酸の上皮輸送に必須である。従って、LAT1に特異的に作用する化合物は、腫瘍の診断と治療において有用な薬物となることが期待され、LAT1, LAT2を安定発現させた細胞株の樹立は、システムLの解析や有用薬物の探索に有効で有用である。マウス腎尿管由来S2細胞でのLAT1, LAT2導入細胞株が樹立されているが、培養条件が特殊であり機能評価法が不十分であった。本研究では、ヒトの一般的細胞株であるHEK 293にヒトLAT1またはヒトLAT2を導入させ、これらを安定に発現する細胞株の樹立を目指

した。『結果』LAT1とLAT2のcDNAをpcDNA3.1で細胞に導入後G418選択法により安定発現細胞(293-hLAT1, 293-hLAT2)を樹立することに成功した。導入したLAT1とLAT2は、HEK 293細胞の4F2hcと結合し機能性のあるトランスポーターを形成していることをウエスタンブロット法により確かめた。また、L-[¹⁴C]ロイシンとL-[¹⁴C]アラニンを用いたLAT1, LAT2の機能評価により、樹立した両細胞ともアフリカツメガエル卵母細胞発現系で得られた機能特性に近い基質選択性とキネティクスを示した。さらに、本細胞を用いて α -メチルアミノ酸である α -メチルチロシンのキネティクス解析することにより、これがLAT1に選択的であることをK_i値の比較により実証した。

本研究で樹立された293-hLAT1と293-hLAT2細胞は、システムLの機能解析だけでなく、LAT1選択的でLAT2に作用しない特性をもつ薬物の探索に有用な評価系であり、今後の癌診断・治療に寄与するものである。審査の結果、学位論文として価値あるものと認めた。

氏名 三 倉 真一郎

〈学位〉	種 類 博士(医学)	論 文 項 目	Erythromycin resolves the pulmonary inflammation induced by exposure to cigarette smoke (タバコの煙に起因する肺の炎症に対するエリスロマイシンの抗炎症作用に関する検討)
	授与番号 博甲医 第379号		
	授与年月日 平成23年2月25日		
	授与の要件 学位規程第5条	論文審査委員	主査 呉屋朝幸 副査 山本 実 川上速人 楊 國昌 小林富美恵

学位論文の要旨

〔目的〕マクロライド系抗菌薬は慢性閉塞性肺疾患 chronic obstructive pulmonary disease (COPD) の急性増悪の頻度や治療期間を減少させることが報告され、びまん性汎細気管支炎 diffuse panbronchiolitis の治療にも使用される。両疾患の共通点よりマクロライド系抗菌薬は好中球性の炎症を抑制すると考えられるが、メカニズムは未解明である。一方、我々が作成した短期喫煙曝露モデルマウスは、matrix metalloproteinase (MMP)-9の上昇と sirtuin (SIRT)-1の低下を認め、喫煙による肺障害の病態解析モデルとして有用である。そこで本研究では短期喫煙曝露マウスに対するエリスロマイシンの投与の影響を検討した。

〔方法〕環境曝露マウス、喫煙曝露マウス、喫煙曝露にエリスロマイシンを投与したマウスの3群を比較した。喫煙曝露装置 (INH06-CIGR02A; MIPS社) を用い1日20本の煙草 (ピース; タール28mg /本 ニコチン2.3mg /本; 日本たばこ) を12日間喫煙曝露させた。エリスロマイシンは喫煙曝露5日目から12日目までの8日間100mg/kgを経口投与した。肺の炎症細胞は broncho-alveolar lavage を施行して評価した。また、肺での炎症関連遺伝子の発現を定量的RT-PCRにより検討した。

〔結果〕喫煙曝露に伴いBAL中のマクロファージ数、好中球数、リンパ球数の有意な上昇を認め、肺組織中のkeratinocyte-derived chemokine (KC), macrophage inflammatory protein (MIP)-2, surfactant protein (SP)-DのmRNAの有意な上昇を認めた。エリスロマイシン投与により喫煙曝露モデルマウスのBAL中の好中球数とリンパ球数の上昇が有意に抑制され、肺組織中のKC, tumor necrosis factor (TNF)- α のmRNAの発現が抑制傾向を示した。

〔結語〕エリスロマイシンには、喫煙曝露に関連した肺への好中球の集積を抑制する作用が認められた。これらは、KCやTNF- α の発現抑制を介することが想定された。

論文審査結果の要旨

マクロライド系抗菌薬は慢性閉塞性肺疾患 chronic obstructive pulmonary disease (COPD) の急性増悪の頻度や治療期間を減少させることが報告され、びまん性汎細気管支炎 diffuse panbronchiolitis の治療にも使用される。このことからマクロライド系抗菌薬は好中球性の炎症を抑制すると推定されるが、メカニズムは未解明である。一方、著者らが作成した短期喫煙曝露モデルマウスは、matrix metalloproteinase (MMP)-9の上昇と sirtuin (SIRT)-1の低下を認め、喫煙による肺障害の病態解析モデルとして有用である。本研究では短期喫煙曝露マウスに対するエリスロマイシンの投与の影響を検討した。

環境曝露マウス、喫煙曝露マウス、喫煙曝露にエリスロマイシンを投与したマウスの3群を比較した。喫煙曝露装置 (INH06-CIGR02A; MIPS社) を用い1日20本の煙草 (ピース; タール28mg /本 ニコチン2.3mg /本; 日本たばこ) を12日間喫煙曝露させた。エリスロマイシンは喫煙曝露5日目から12日目までの

8日間100mg/kgを経口投与した。肺の炎症細胞は broncho-alveolar lavage (BAL) を施行して評価した。また、肺での炎症関連遺伝子の発現を定量的RT-PCRにより検討した。

喫煙曝露に伴いBAL中のマクロファージ数、好中球数、リンパ球数の有意な上昇を認め、肺組織中のkeratinocyte-derived chemokine (KC), macrophage inflammatory protein (MIP)-2, surfactant protein (SP)-DのmRNAの有意な上昇を認めた。エリスロマイシン投与により喫煙曝露モデルマウスのBAL中の好中球数とリンパ球数の上昇が有意に抑制され、肺組織中のKC, tumor necrosis factor (TNF)- α のmRNAの発現が抑制傾向を示した。

本研究の結果エリスロマイシンには、喫煙曝露に関連した肺への好中球の集積を抑制する作用が認められた。これらは、KCやTNF- α の発現抑制を介することが想定され、エリスロマイシンについて臨床的に有用な知見が得られ、審査の結果、学位論文として価値あるものと認めた。

氏名 武本和也

〈学位〉	種 類 博士(医学)	論 文 項 目	たこつぼ型心筋症62症例の臨床的特徴および心エコーによる心機能評価
	授与番号 博甲医 第380号	論文審査委員	主査 赤木美智男 副査 大野秀樹 呉屋朝幸 佐藤喜宣 渡邊 卓
	授与年月日 平成23年3月7日		
	授与の要件 学位規程第5条		

学位論文の要旨

可逆性心筋障害であるたこつぼ型心筋症は、急性期には広範囲な心筋障害を認めるが、慢性期には正常心機能に改善し、多くは予後良好であるといわれている。しかし、なかには急性期にショック状態となり重症な経過をとる症例も存在する。今回、当院にたこつぼ型心筋症と診断されて当院に入院した連続62例の臨床的特徴および心エコーによる心機能を検討し、急性期のCardiac events出現症例において左室収縮能および拡張能障害の特徴につき検討した。

発症誘因は、精神的ストレスが62例中25例(40%)と最も多く、次が呼吸器疾患・気管支刺激の誘発によるものが21例(34%)に認められた。急性期に、心原性ショック14例(23%)、急性心不全21例(34%)、院内心原性死亡2例(3.2%)、心室頻拍9例(16%)、房室ブロック1例(1.6%)の合併を認めた。急性期にこれらのCardiac eventsを認めた29例(47%)をGroup CEとし、Cardiac eventsを認めなかった33例(53%)をGroup Nとした。急性期には、Group Nと比較してGroup CEでは、左室収縮末期容量(LVESV)が有意に増大($53 \pm 5 \text{ml}$ vs. $40 \pm 4 \text{ml}$; $p=0.039$)し、左室駆出率(LVEF)は有意に低下($40 \pm 2\%$ vs. $48 \pm 2\%$; $p=0.015$)し、左室のtotal wall motion index (TWMI)は有意に高値(18 ± 1 vs. 13 ± 1 ; $p=0.001$)であった。また、左室拡張機能の指標であるドブラ心エコーによるE/A (1.5 ± 0.2 vs. 0.7 ± 0.2 ; $p=0.009$)およびE/E' (19 ± 11 vs. 12 ± 4 ; $p=0.024$)もGroup Nと比較してGroup CEで有意に高値であり、左室収縮能のみでなく拡張能の重度の障害も認められた。さらに、Group CEの6例(21%)では、体外式補助循環を含めた加療が必要な重症な循環不全症例であった。しかし、Group CEでもGroup Nと同様に、慢性期には心機能は正常に改善し、両群間に有意差は認められなかった。可逆性心筋障害で予後が良好であるといわれているたこつぼ型心筋症において、急性期には47%の症例でcardiac eventsを合併し、これらの例では左室収縮能のみでなく左室拡張能障害が重度であったことが急性期の心エコーより明らかになった。たこつぼ型心筋症の急性期に心エコーにより左室収縮能および拡張能を評価することは、重症例を抽出しより慎重な治療を迅速に行うことが可能であり、有用である。

論文審査結果の要旨

たこつぼ型心筋症は、1990年に佐藤らが、急性心筋梗塞に類似した胸痛と心電図変化を有しながら、冠動脈造影で有意病変を認めず、左室の形状が特有の「たこつぼ型」を呈する症例を報告して以来、本邦のみならず諸外国からも多くの報告がなされるようになった。本症は大多数の症例が正常の心機能に自然回復するが、中にはショックや心不全を呈するものがあり、死亡例も認められる。冠動脈病変の有無の診断には冠動脈造影が必須であるが、急性期・慢性期の心機能の評価には心エコーが有用と考えられる。しかし、本症の急性期・慢性期の心エコー所見に関する知見はまだ十分とは言えない。本研究は、連続62症例という多数の症例において心エコー所見の経過を検討したものである。

対象は2005年2月から2010年10月までに杏林大学医学部付属病院に入院したたこつぼ型心筋症、連続62症例である。診断は、急性期の①特徴的な左室壁運動異常、②心電図変化、および③有意狭窄病変を認めない冠動脈造影所見によった。心エコーによる経時的な心機能評価は、左室駆出率・局所壁運動インデックス・パルスドブラ法および組織ドブラ法による左室拡張機能により行った。急性期に急性心不全・心原性ショック・不整脈などのcardiac eventsを呈した症例をGroup CE、それ以外をGroup Nとして両者を比較した。

対象全体の臨床像では、高齢者(平均年齢 71 ± 9 歳)特に女性に多いこと(48例, 77%)、精神的ストレス・心疾患以外の急性疾患・診療手技などが発症要因になっていることは他の報告と共通していたが、心疾患以外の急性疾患の中でも呼吸器疾患が発症要因と考えられる症例(21例, 34%)が他の報告に比して多かった。Group CEは29例(うち2例が心病変により死亡、5例が心臓以外の原因で死亡)、Group Nは33例(うち3例が心臓以外の原因で死亡)であった。急性期の心機能では、Group CE、Group Nともに左室駆出率の低値・左室局所壁運動インデックスの高値(高値ほど異常)・左室拡張機能障害を認めたが、Group Nと比較してGroup CEでこれらの異常の程度が有意に高度であった。しかし、発症1か月後の心エコー検査(死亡例では死亡直近の検査)では、Group CE、Group Nともに改善を認め、両者に有意差は認めなかった。

本症は多くが良好な経過を辿るが、一部に大動脈バルーンパンピング、経皮的な心肺補助装置、カテコラミン、一時的ペースメーキング、抗不整脈薬などによる治療を必要とする重症例や治療にもかかわらず死亡する症例などがあり、患者の重症度をより正確に把握して必要な治療を開始する必要がある。本研究で明らかにされた重症例と軽症例の急性期の心エコー所見(収縮能ならびに拡張機能)の違いは、患者重症度の把握に有用な知見を与えるものであり、審査の結果、学位論文として価値あるものと認めた。

氏名 原田 貴子

〈学位〉	種 類 博士(医学)	論 文 項 目	利き手不全片麻痺の書字運動解析
	授与番号 博乙医 第519号	論文審査委員	主査 里見和彦 副査 平井直樹 千葉厚郎 齋藤英昭 赤川公朗
	授与年月日 平成22年3月24日		
	授与の要件 学位規程第6条		

学位論文の要旨

書字は手指巧緻性をもっとも必要とする運動であり、リハビリテーション医学分野では大きな関心があるにもかかわらず、科学性の高い研究は乏しかった。本研究では、巧緻運動障害を生じる一般的な病態である脳卒中不全片麻痺による利き手の書字運動を非利き手書字あるいは健常者の書字と比較検討し、書字障害評価の視点だけではなく、書字運動解明に寄与することを意図した。

方法：皮質下病巣の脳血管障害による利き手の右不全片麻痺者（以下、麻痺群）20名（関節運動覚障害なし14名、あり6名）および年齢を一致させた右利き健常者13名を対象に、1.2cm、6cm、15cm画のサイズの升に平仮名「ふ」を個人の自由な書体で左右の手で書かせ、ペン先、第2中手骨々頭、橈骨遠位端の3評点の運動を解析した。指標は書字時間、ペン先の揺れを示すと考えられる躍度二乗和と速度の平均周波数、各評点の速度変化パターンの均一性を示す相関係数、ペン先が手の近位部と独立あるいは従属して動いているかを表すペン先と他の評点の運動半径比を計算し、各サイズの左右の書字を比較した。

結果：健常群の書字時間は有意な左右差はなかったが、麻痺群では右>左で有意差を認めた。書字サイズによる書字時間の差は健常群と運動覚の正常な麻痺群では同様に小さかったが、運動覚障害がある麻痺群では右>左の顕著な差を生じた。ペン先の躍度二乗和と速度平均周波数には一定の傾向を見出せなかった。各評点の速度変化の相関係数は健常群のペン先と第2中手骨々頭および運動覚が正常な麻痺群のペン先では右>左の有意差を認め、右手書字の均一性が麻痺にもかかわらず高いことが示された。一方、運動覚障害のある麻痺群はすべての評点で逆に右<左の有意差を認めた。運動半径比については第2中手骨々頭/ペン先と橈骨遠位端/ペン先は健常群と運動覚正常の麻痺群で右<左の有意差を認め、ペン先が手の近位部と独立して運動することが示された。一方、運動覚障害ありの麻痺群では左≒右であり、左書字と同様に右書字でもペン先と第2中手骨々頭、橈骨遠位端が一塊となった運動であることが示された。

結論：不全片麻痺による巧緻運動障害があっても運動覚が正常であれば書字時間の書字サイズ非依存性、書字運動均一性ならびに分離運動性といった利き手の書字運動の特徴は保持された。一方、運動覚障害の麻痺によって、これらの特徴は失われ、書字における運動覚の重要性が示された。

論文審査結果の要旨

書字は手指巧緻性をもっとも必要とする運動であり、リハビリテーション医学分野では大きな関心があるにもかかわらず、科学性の高い研究は乏しかった。本研究では、巧緻運動障害を生じる一般的な病態である脳卒中不全片麻痺による利き手の書字運動を非利き手書字あるいは健常者の書字と比較検討し、書字障害評価の視点だけではなく、書字運動解明に寄与することを意図した。

方法：皮質下病巣の脳血管障害による利き手の右不全片麻痺者（以下、麻痺群）20名（関節運動覚障害なし14名、あり6名）および年齢を一致させた右利き健常者13名を対象に、1.2cm、6cm、15cm画のサイズの升に平仮名「ふ」を個人の自由な書体で左右の手で書かせ、ペン先、第2中手骨々頭、橈骨遠位端の3評点の運動を解析した。指標は書字時間、ペン先の揺れを示すと考えられる躍度二乗和と速度の平均周波数、各評点の速度変化パターンの均一性を示す相関係数、ペン先が手の近位部と独立あるいは従属して動いているかを表すペン先と他の評点の運動半径比を計算し、各サイズの左右の書字を比較した。

結果：健常群の書字時間は有意な左右差はなかったが、麻痺群では右>左で有意差を認めた。書字サイズによる書字時間の差は健常群と運動覚の正常な麻痺群では同様に小さかったが、運動覚

障害がある麻痺群では右>左の顕著な差を生じた。ペン先の躍度二乗和と速度平均周波数には一定の傾向を見出せなかった。各評点の速度変化の相関係数は健常群のペン先と第2中手骨々頭および運動覚が正常な麻痺群のペン先では右>左の有意差を認め、右手書字の均一性が麻痺にもかかわらず高いことが示された。一方、運動覚障害のある麻痺群はすべての評点で逆に右<左の有意差を認めた。運動半径比については第2中手骨々頭/ペン先と橈骨遠位端/ペン先は健常群と運動覚正常の麻痺群で右<左の有意差を認め、ペン先が手の近位部と独立して運動することが示された。一方、運動覚障害ありの麻痺群では左≒右であり、左書字と同様に右書字でもペン先と第2中手骨々頭、橈骨遠位端が一塊となった運動であることが示された。

結論：不全片麻痺による巧緻運動障害があっても運動覚が正常であれば書字時間の書字サイズ非依存性、書字運動均一性ならびに分離運動性といった利き手の書字運動の特徴は保持された。一方、運動覚障害を伴う患者ではこれらの特徴は失われた。

本研究結果は、利き手不全片麻痺患者の書字運動における関節運動覚の重要性を明らかにしたもので、その臨床的意義は高いと考える。審査の結果、本論文は学位論文として価値あるものと認めた。

氏名 藏 田 訓

〈学位〉	種 類	博士 (医学)	論 文 項 目	Antimicrobial and immunomodulatory effect of clarithromycin on macrolide-resistant <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
	授与番号	博乙医 第520号		(マクロライド耐性肺炎マイコプラズマに対するクラリスロマイシンの抗菌および免疫調節作用)
	授与年月日	平成22年6月3日	論文審査委員	主査 松田宗男
	授与の要件	学位規程第6条	副査	大倉康男 有村義宏 岡 明 山本 実

学位論文の要旨

Mycoplasma pneumoniae (肺炎マイコプラズマ) は学童から青年年齢層にかけて好発する市中肺炎の原因菌である。本菌は著明な病原因子を保有しないことから、肺炎および続発する多彩な合併症の発症機構には宿主免疫応答による間接的な組織障害の関与が考えられている。マイコプラズマ肺炎の治療にはマクロライド系抗菌薬が第一選択剤として常用されているが、近年、臨床分離株の15~20%がマクロライド耐性を示し、その大半が高度耐性であるという報告がなされ、今後のマイコプラズマ肺炎治療に及ぼす影響が憂慮されている。

一方、クラリスロマイシン (CAM) をはじめとする14員環マクロライド系抗菌薬は、その抗菌作用に加えて宿主への免疫調節作用を有することが報告され、注目されている。今回我々は、IQI系無菌マウスにマクロライド耐性 *M. pneumoniae* (No. 379株, MIC of CAM $\geq 256\mu\text{g/ml}$)、および感受性 *M. pneumoniae* (M129株, MIC of CAM = $0.0156\mu\text{g/ml}$) をそれぞれ反復感染させた2種類の肺炎マイコプラズマノートバイオームマウスを作成し、マイコプラズマ肺炎の治療に用いられる抗菌薬の有効性について細菌学的、病理学的解析を行った。また、肺炎マイコプラズマの可溶性菌体抗原をBALB/c系SPFマウスに鼻腔吸入させた実験的マイコプラズマ肺炎モデルを作成し、抗マイコプラズマ薬の免疫調節作用について検討を加えた。更に株化肺胞上皮細胞をマイコプラズマ菌体抗原で刺激した *in vitro* の実験系を使用して、マクロライド系抗菌薬のサイトカイン産生調節作用について検討を加えた。

CAMはマクロライド感受性肺炎マイコプラズマノートバイオームマウスの肺内生存菌数を抗マイコプラズマ薬非投与マウスの肺内生存菌数に比べ約1/100に低下させるとともに、マクロライド耐性肺炎マイコプラズマノートバイオームマウスにおいても、肺内生存菌数を約1/5に低下させた。また、マクロライド感受性マイコプラズマ菌体抗原吸入マウスの肺炎像はCAM投与により軽減した。*in vitro* 試験では、肺胞上皮細胞よりマイコプラズマ菌体抗原によって誘導されるIL-8の産生をCAMは抑制した。

本研究により、CAMがマイコプラズマ肺炎に対する細菌学的な有効性に加えて、抗菌作用とは独立した免疫調節作用を有することが明らかにされ、マイコプラズマ肺炎に対するCAMの有用性が示された。

論文審査結果の要旨

Mycoplasma pneumoniae (肺炎マイコプラズマ) は、市中肺炎の原因菌であるが、著明な病原因子を保有しないことから、肺炎および続発する多彩な合併症の発症機構には宿主免疫応答による間接的な組織障害の関与が考えられている。マイコプラズマ肺炎の治療にはマクロライド系抗菌薬が第一選択剤として常用されているが、近年、臨床分離株の15~20%がマクロライド耐性を示し、その大半が高度耐性であるという報告がなされ、今後のマイコプラズマ肺炎治療に及ぼす影響が憂慮されている。本研究では、3種の抗菌薬 (clarithromycin, minocycline, ciprofloxacin) のマイコプラズマ肺炎に対する有効性と抗菌作用と免疫調節作用について明らかにする事を目的とした。

IQI系無菌マウスにマクロライド耐性 *M. pneumoniae* (No. 379株, MIC of CAM $\geq 256\mu\text{g/ml}$)、および感受性 *M. pneumoniae* (M129株, MIC of CAM = $0.0156\mu\text{g/ml}$) をそれぞれ反復感染させた2種類の肺炎マイコプラズマノートバイオームマウス (“耐性マウス”, “感受性マウス”) を作成し、抗菌薬の有効性につい

て細菌学的、病理学的解析を行った。また、肺炎マイコプラズマの可溶性菌体抗原をBALB/c系SPFマウスに鼻腔吸入させた実験的マイコプラズマ肺炎モデルマウス (“肺炎モデルマウス”) を作成し、抗マイコプラズマ薬の免疫調節作用について検討を加えた。更に株化肺胞上皮細胞をマイコプラズマ菌体抗原で刺激した *in vitro* の実験系を使用して、抗菌薬のサイトカイン産生調節作用についても検討した。

3抗菌薬のうち、14員環マクロライド系抗菌薬 clarithromycin が “感受性マウス” の肺内生存菌数を抗マイコプラズマ薬非投与マウスの肺内生存菌数に比べ約1/100に低下させるとともに、“耐性マウス” においても、肺内生存菌数を約1/5に低下させた。また、“肺炎モデルマウス” の肺炎像は clarithromycin 投与により軽減し、*in vitro* 試験では、肺胞上皮細胞よりマイコプラズマ菌体抗原によって誘導されるIL-8の産生を抑制した。

以上の結果、clarithromycinがマイコプラズマ肺炎に対する細菌学的な有効性と抗菌作用とは独立した免疫調節作用も有することを明らかにし、今後のマイコプラズマ肺炎治療法に新たな知見を加えたことから、学位論文として価値あるものと認められた。

氏名 栗田 昌和

〈学位〉	種類	博士(医学)	論文項目	Validity of the orthopedic POSSUM scoring system for the assessment of postoperative mortality in patients with pressure ulcers. (褥瘡患者の術後死亡率評価方法としてのorthopedic POSSUMスコアリングシステムの妥当性)
	授与番号	博乙医 第521号	論文審査委員	主査 里見和彦 副査 須藤憲一 渡邊 卓 佐藤喜宣 大野秀樹
	授与年月日	平成22年6月22日		
	授与の要件	学位規程第6条		

学位論文の要旨

褥瘡患者においては、外科治療によって短期間で創の閉鎖を得ることができる。しかし、褥瘡患者には全身状態に多くの問題を抱えている例が多く、外科的侵襲の全身状態への影響を適切に評価する必要がある。周術期のリスク評価、とくに予測死亡率を示すスコアリングシステムとして外科領域において有用性、妥当性が示されているPOSSUM (The Physiological and Operative Severity Score for enUmeration of Mortality and morbidity) および整形外科疾患に対応するデータセットをもつorthopedic POSSUMは褥瘡患者の全身状態評価においても有用であると考えられる。しかし、算出される予測死亡率の妥当性について統計学的な検討はなされてこなかった。

杏林大学形成外科および関連施設において手術を行った褥瘡患者50症例(男22例,女28例,平均72.1歳,死亡症例8例を含む)および褥瘡以外の形成外科の手術を行った62症例(男27例,女35例,平均47.2歳)についてPOSSUMおよびorthopedic POSSUM予測死亡率をレトロスペクティブに算出した。さらに、より一般的な全身状態の指標としてヘモグロビン、アルブミン値についても調べた。レシーバーオペレーティング曲線およびHosmer-Lemeshowのカイ自乗検定を用いて、各検査値および予測死亡率の有用性、妥当性を統計学的に検討した。

その結果、褥瘡患者は、褥瘡以外の形成外科の手術を行った患者に比較して、低いヘモグロビン、アルブミン値、高いPOSSUM, orthopedic POSSUM予測死亡率を示していた。統計学的な検討より、orthopedic POSSUMが、褥瘡患者の周術期リスク評価において有用な指標であり、統計学的に妥当な予測死亡率を算出しうることが示唆された。

褥瘡患者の中には、軽微な外科的処置が致命的な侵襲となるほど全身状態の悪い症例が含まれるため、慎重な術前評価が必要である。orthopedic POSSUMの利用は、褥瘡患者の術前の全身状態評価に有用であり、日常診療、臨床研究の一助となる。

論文審査結果の要旨

褥瘡患者においては、外科治療によって短期間で創の閉鎖を得ることができる。しかし、褥瘡患者には全身状態に多くの問題を抱えている例が多く、外科的侵襲の全身状態への影響を適切に評価する必要がある。周術期のリスク評価、とくに予測死亡率を示すスコアリングシステムとして外科領域において有用性、妥当性が示されているPOSSUM (The Physiological and Operative Severity Score for enUmeration of Mortality and morbidity) および整形外科疾患に対応するデータセットをもつorthopedic POSSUMは褥瘡患者の全身状態評価においても有用であると考えられる。しかし、算出される予測死亡率の妥当性について統計学的な検討はなされてこなかった。

杏林大学形成外科および関連施設において手術を行った褥瘡患者50症例(男22例,女28例,平均72.1歳,死亡症例8例を含む)および褥瘡以外の形成外科の手術を行った62症例(男27例,女35例,平均47.2歳)についてPOSSUMおよびorthopedic POSSUM予測死亡率をレトロスペクティブに算出した。さらに、より一般的な全身状態の指標としてヘモグロビン、アルブミ

ン値についても調べた。レシーバーオペレーティング曲線およびHosmer-Lemeshowのカイ自乗検定を用いて、各検査値および予測死亡率の有用性、妥当性を統計学的に検討した。

その結果、褥瘡患者は、褥瘡以外の形成外科の手術を行った患者に比較して、低いヘモグロビン、アルブミン値、高いPOSSUM, orthopedic POSSUM予測死亡率を示していた。統計学的な検討より、orthopedic POSSUMが、褥瘡患者の周術期リスク評価において有用な指標であり、統計学的に妥当な予測死亡率を算出しうることが示唆された。

褥瘡患者の中には、軽微な外科的処置が致命的な侵襲となるほど全身状態の悪い症例が含まれるため、慎重な術前評価が必要である。orthopedic POSSUMの利用は、褥瘡患者の術前の全身状態評価に有用であり、日常診療、臨床研究の一助となる。

本研究成果は、全身状態の悪い例が多い褥瘡手術においてorthopedic POSSUMを用いることにより術後の死亡確率を予測し術前から対処できることを明らかにした。その臨床的意義は高く、審査の結果、本論文は学位論文として価値あるものと認められた。

氏名 寶 亀 登

〈学位〉	種 類 博士(医学)	論 文 項 目	スパイナルマウス [®] による日本人健常成人と背・腰部痛患者の姿勢分析
	授与番号 博乙医 第522号	論文審査委員	主査 角田 透
	授与年月日 平成22年6月28日		副査 岡島康友 似鳥俊明 平井直樹 吉野秀朗
	授与の要件 学位規程第6条		

学位論文の要旨

〔緒言〕ヒトの姿勢は莫大な歳月をかけて獲得されたものであり、姿勢の異常は腰・背部痛の原因あるいは結果として理解することが出来る。姿勢の評価はX線像で可能であるが、被爆や測定誤差の問題があった。そこで、経皮的測定装置であるインデックス社製スパイナルマウス[®]を用いることで、X線被爆もなく、短時間に矢状面の姿勢を記録できた。本研究では、同法を用いて健常成人の姿勢を分析すると共に、腰・背部痛患者の姿勢を健常群と比較検討した。

〔対象と方法〕対象はボランティア健常成人180名(男性90名,女性90名,19~79歳)と腰痛患者(LP群)36名(男性20名,女性16名),背部痛患者(BP群)29名(全例女性)である。健常成人10名でX線像とスパイナルマウス[®]による測定値を比較し、6名でスパイナルマウス[®]による測定値の再現性をみた。健常成人,疾患群につき以下の項目を調査した。(1)胸椎後弯角(以下TK),(2)腰椎後弯角(以下LK),(3)脊椎可動域(a.前屈域,b.後屈域),(4)腰椎の椎間可動域である。健常群ではその測定値の男女間ならびに立位・座位間を,疾患群では同年齢帯の健常群を対照群として比較検討した。

〔結果〕スパイナルマウス[®]による矢状面の姿勢評価はX線像のそれと同等で,測定値の再現性も確認できた。健常成人では,TKは男女とも立位の値は座位に比し有意に高値を示した。また,立位から座位になると男女とも腰椎は前弯から後弯へ変化した。腰痛群は対照群に比し腰椎の後弯が増強し,骨粗鬆症性圧迫骨折骨癒合後の背部痛群では腰椎の後弯化が著明であった。脊椎可動域は,後屈が腰痛群では男女とも対照群に比し減少し,男性は前屈でも減少した。背部痛群では後屈域が更に減少した。

〔結論〕スパイナルマウス[®]を用いたヒトの矢状面の姿勢評価はX線像のそれとほぼ同等で,測定値の再現性も確認できた。LP群では対照群に比し腰椎の後弯化を呈した。BP群では腰椎の後弯化が更に増した。これは骨粗鬆症に伴う下位胸椎,胸腰移行部圧迫骨折により低位亀背や角状後弯を示すことが示唆された。

スパイナルマウス[®]を使用することにより経皮的にヒトの姿勢評価が可能であることが明らかになった。更にそれを用いた腰・背部痛患者の矢状面姿勢の解析は,疼痛との関連を把握する一助となることが示された。

論文審査結果の要旨

健常人の姿勢を矢状面でみると、頸椎および腰椎は適度な前弯を、胸椎は適度な後弯を呈している。姿勢の異常は背・腰部痛の原因あるいは結果として理解するのに有用な情報であるが、従来よりヒトの矢状面の姿勢の評価はX線像やモアレ画像などによりなされており、X線被爆や煩雑さが欠点とされている。

本研究は3軸加速度センサーを利用した経皮的な位置測定装置であるインデックス社製スパイナルマウス[®]を用いて矢状面の姿勢測定を試みたもので、健常成人の姿勢を分析すると共に、背・腰部痛患者の姿勢を健常群と比較検討した。調査対象はボランティア健常成人180名(男性90名,女性90名,19~79歳)と腰痛患者(LP群)36名(男性20名,女性16名),背部痛患者(BP群)29名(全例女性)である。まず始めに健常成人10名を対象にX線像とスパイナルマウス[®]による測定値を比較検討し、次に健常成人6名を対象にスパイナルマウス[®]による測定値の再現性について検討した。また、健常成人,疾患群を対象に(1)胸椎後弯角(以下TK),(2)腰椎後弯角(以下LK),(3)脊椎可動域(a.前屈域,b.後屈域),および(4)腰椎の椎間可動域を立位・座位で測定した。健常群ではそれら測定値の男女間を,疾患群では同性で,ほぼ同年齢にある健常者を対照群として比較検討した。

その結果,スパイナルマウス[®]による矢状面の姿勢評価はX線像のそれと同等で,測定値の再現性も確認できた。健常成人で

は,TKは男女とも立位の値は座位に比し有意に高値を示した。また,立位から座位になると男女とも腰椎は前弯から後弯へ変化した。腰痛群は対照群に比し腰椎の後弯が増強し,骨粗鬆症性圧迫骨折骨癒合後の背部痛群では腰椎の後弯化が著明であった。脊椎可動域は,後屈が腰痛群では男女とも対照群に比し減少し,男性は前屈でも減少した。背部痛群では後屈域が更に減少した。

ヒトの姿勢評価はX線像で行うのが一般的であったが,新しい機器スパイナルマウス[®]を用いることで矢状面の評価ができた。本法を用いることにより立位,座位共に前屈位,後屈位でも簡便に姿勢評価を行えた。その結果をX線像による過去の報告と比較すると同様であった。疾患群との比較では,腰痛は椎間板の変性狭小などにより腰椎の後弯を増強させると言われているが,自験腰痛群も対照群に比し腰椎の後弯化を呈した。また,背部痛の原因となる脊柱姿勢変形は,骨粗鬆症に伴う脊椎圧迫骨折により円背,凹円背などをきたし,胸腰椎の後弯化が更に増強すると言われており,自験背部痛群でも腰痛群に比し胸腰椎の後弯化が増強していた。

本研究はスパイナルマウス[®]を用いることにより経皮的に,X線被爆もなく,短時間に矢状面のヒトの姿勢評価が可能であることを明らかにした。更にそれを用いた背・腰部痛患者の矢状面姿勢の解析は,疼痛との関連を示唆するものであった。それらの臨床的意義は高く,審査の結果,本論文は学位論文として価値あるものと認められた。

氏名 今 瀬 教 人

〈学位〉	種 類 博士(医学)	論 文 項 目	<i>Lactobacillus reuteri</i> tablets can suppress <i>Helicobacter pylori</i> infection — a double-blind, randomised, placebo-controlled cross-over clinical study. — (<i>Lactobacillus H. pylori</i> 陽性reuteriを含むプロバイオティクスの <i>Helicobacter pylori</i> 抑制効果についての検討)
	授与番号 博乙医 第523号		
	授与年月日 平成22年7月5日		
	授与の要件 学位規程第6条		
		論文審査委員	主査 櫻井裕之 副査 神谷 茂 林 潤一 森 俊幸 山田 明

学位論文の要旨

【目的】今回、我々は抗生剤によらない抗*H. pylori*療法の探索を目指し*Lactobacillus reuteri* (*L. reuteri*)を含んだ整腸剤 (*L. reuteri*製剤、ロイテリナ[®])の効果を尿素呼気試験 (13C-UBT; UBT)を用いてウレアーゼ活性値から検討した。

【対象と方法】(検討-1) UBT値と*H. pylori*菌量の相関に関する検討: 33名の*H. pylori*陽性者に対して上部消化管内視鏡検査を行い、同時に胃生検と内視鏡検査後にUBTを施行した。採取した生検検体を用いて、*H. pylori*の菌量測定を行い、その量に応じてGroup I (低菌量群)、II (中菌量群)、III (高菌量群)に分類して、UBT値との相関関係について検討した。

(検討-2) *L. reuteri*の*H. pylori*抑制効果に関する検討: 無症状のボランティア40名 (*H. pylori*陽性者35名、陰性者5名)に、UBTを施行して検討した。15%以上の*H. pylori*陽性者35名は無作為・二重盲検法による交差試験によって、A群15名(前半の4週間を*L. reuteri*製剤、後半4週間をプラセボの内服)、B群15名(前半にプラセボ、後半を*L. reuteri*製剤)、C群5名(8週間プラセボ)に分類して*L. reuteri*製剤またはプラセボ4錠/日(2分服)の内服を8週間行った。さらに対照群として*H. pylori*陰性者をD群5名に、*L. reuteri*製剤の内服を8週間行った。また、この期間でUBTは内服開始前、4週間目および8週間目に施行した。

【成績】(検討-1) Group Iで11.6±2.0%、Group IIで22.1±2.6%、Group IIIで35.4±7.6% (I vs. II: p<0.01, I vs. III: p<0.05)と菌量の増加に従って、UBTは有意に増加した。(検討-2) Group AとBにおける、*L. reuteri*製剤の内服前後の期間で、*L. reuteri*製剤の内服により、UBT値は内服前値の69.7±4.0% (p<0.05)へと有意な減少が見られた。一方で、C群およびD群ではUBT値の変動に有意差は認められなかった。

【結論】*L. reuteri*製剤内服によって、*H. pylori*感染者のUBT値は有意に低下した。これにより、*L. reuteri*は*H. pylori*のウレアーゼ活性と菌量を抑制することが示唆された。

論文審査結果の要旨

慢性胃炎、胃十二指腸潰瘍、さらには胃癌の原因となる*Helicobacter pylori*感染を、乳酸菌*Lactobacillus reuteri*を含んだプロバイオティク製剤(ロイテリナ[®])投与により制御できないかを検討した。*H. pylori*感染は尿素呼気試験(UBT)にて評価した。まず、UBTの値と内視鏡検査で得られた生検組織からの培養による*H. pylori*の菌量とが相関するかを、インフォームド・コンセントを得られた胃、十二指腸潰瘍患者にて検討した。年齢、性別、診断をマッチさせた症例(N=33)を、*H. pylori*菌量により、低、中、高のグループに分けると、それぞれのグループでのUBTの平均値は菌量に応じて高くなっていった。続いて、インフォームド・コンセントを得られた無症状のボランティア179名にUBTを施行し、UBT値15%以上50%未満の*H. pylori*陽性者35名、UBT値2.5%未満の陰性者5名を選定し、8週間の二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、クロスオーバー試験を行っ

た。*H. pylori*陽性者35名はA群15名(前半4週間ロイテリナ[®]、後半4週間プラセボ)、B群15名(前半プラセボ、後半ロイテリナ[®])、C群5名(8週間プラセボ)とし、*H. pylori*陰性者はD群5名とし、8週間ロイテリナ[®]内服をさせた。UBTを内服直前、4週間後、8週間後に評価した。A群2名、B群4名の脱落者を除くと、A、B群24名(A 13名、B 11名)中、ロイテリナ[®]の服用によりUBT値の低下したものは19名で、この両群の平均UBT値は内服前の69.7±4.0% (P<0.05)に低下した。C、D群では、UBT値に有意な変化は見られなかった。以上の結果、ロイテリナ[®]内服は、無症状の*H. pylori*陽性者のUBT値を低下させ、その低下は*H. pylori*の菌量の減少によったものである可能性を示唆した。無症候性*H. pylori*感染者や除菌療法抵抗性の症例に対し、*Lactobacillus reuteri*を含んだプロバイオティク製剤という新たな治療の可能性を示した点で学術的な意義があり、学位論文として価値あるものと認めた。

氏名 多武保 光 宏

〈学位〉	種 類 博士(医学)	論 文 項 目	Comparison of serum HER2/neu with immunohistochemical HER2/neu expression for the prediction of biochemical progression in metastatic prostatic cancer (転移性前立腺癌における生化学的進行の予測に対する血清HER-2/neuと免疫組織化学的HER-2/neu発現の比較に関する研究)
	授与番号 博乙医 第524号		
	授与年月日 平成22年7月5日		
	授与の要件 学位規程第6条		
		論文審査委員	主査 永松信哉 副査 川上速人 杉山政則 古瀬純司 吉野秀朗

学位論文の要旨

前立腺癌はアンドロゲン依存性癌から始まるためアンドロゲン枯渇療法(以降、内分泌療法と記す)が有効であるが、多くの前立腺癌はいずれ内分泌療法に抵抗性を示すようになる。現在前立腺腫瘍マーカーとして頻用している前立腺特異抗原(PSA)は治療のサーベイランスに有用であるが、内分泌療法に対する抵抗性(以降、生化学的進行と記す)を予測することは困難である。生化学的進行の一つの機序としてはアンドロゲン・レセプターが何らかの因子により活性化されることが考えられているが、アンドロゲン・レセプターを活性化する因子として上皮成長因子(epidermal growth factor; 以降、EGFと記す)が挙げられている。EGF受容体の一つであるヒト上皮成長因子受容体(Human epidermal growth factor receptor 2; 以降、HER-2/neuと記す)は、前立腺癌において免疫組織化学的検討や血清での検討で生化学的進行や臨床的進行の予測に有用であることが報告されている。ただし、免疫組織化学的検討と血清での検討について比較した研究はなく、本研究では転移性前立腺癌患者における内分泌療法後の生化学的進行の予測について両者の比較検討を行った。血清HER-2/neuの測定が転移性前立腺癌患者における生化学的進行への予測に有用であることを示した。

75名の転移性前立腺癌患者の診断前に採取された血清検体を用いてHER-2/neuを測定し、前立腺癌が診断された前立腺生検検体を用いてHER-2/neuの免疫組織化学染色を行った。97名のコントロール症例(前立腺生検で前立腺癌が陰性であった症例)と比べて、転移性前立腺癌患者の血清HER-2/neuは有意に高値であった($p=0.005$)。転移性前立腺癌において、血清HER-2/neu高値群は低値群と比べて有意に生化学的進行へのリスクが高かった($p<0.001$)。免疫組織化学染色の結果では生化学的進行に関連を認めなかった。従来より予後予測因子に有用であるとされている骨転移の程度や診断時のPSA値・グリソンスコア(前立腺癌の組織学的分類)、内分泌療法後のPSA下降度を加えた多変量解析において、血清HER-2/neuが生化学的進行の独立した予測因子であった($p=0.031$)。

論文審査結果の要旨

前立腺癌の治療にはアンドロゲン枯渇療法、すなわち内分泌療法が有効であるが、多くの場合、次第に内分泌療法に抵抗性を示すようになることが知られている。前立腺腫瘍マーカーである前立腺特異抗原PSAは治療のサーベイランスとしては有用であるが、これをもって内分泌療法抵抗性、すなわち生化学的進行を予測することは難しい。一方、上皮成長因子がアンドロゲンレセプターを活性化することは以前より知られていた。事実、ヒト上皮成長因子受容体(HER-2/neu)の前立腺癌における発現、又は血清でのHER-2/neu測定値が生化学的進行の予測に有用であることが報告されている。そこで本研究では、HER-2/neuの免疫組織化学的評価、又は血清測定値のどちらが生化学的進行の予測に有用であるのかについて比較検討が行われた。

血清HER-2/neuの測定はELISA法を用いて、又、免疫組織化学的検討は癌組織の切片をHER-2抗体を用いて染色し、Hercept test kit scoring guidelinesによって0-3+scaleにて評価した。

75名の転移性前立腺癌患者のPSA値は9.9-9200ng/ml(平均値120)、HER-2値は7.0-46.6ng/ml(平均値12.5)であった。一方、97名のコントロール症例(前立腺生検にて癌陰性)においてはPSA値の平均7.6ng/ml、HER-2値の平均11.2と低値であった($P<0.001$)。次にHER-2値12.5ng/mlを境にしてHER-2値の低値群と高値群に分け、生化学的進行を比較したところ、HER-2高値群においては有意に生化学的進行へのリスクが高かった。PSA値120ng/mlを境にして同様の検討を行ったところ有意差は見られなかった。更に免疫組織化学的評価の陰性群と陽性群とに分けて、生化学的進行を比較したところ、両群間に差は認められなかった。この様に、血清でのHER-2/neu測定値が前立腺癌の生化学的進行を予測する上で独立した因子であることが明らかとなった。

本研究は、従来より予後予測因子として有用であるとされている診断時のPSA値、グリソンスコアに加えて、血清HER-2/neuが生化学的進行の独立した予測因子であることを示したものであり、審査の結果、学位論文として価値あるものと認めた。

氏名 白 矢 勝 子

〈学位〉	種 類 博士(医学)	論 文 項 目	A novel transporter of SLC22 family specifically transports prostaglandins and co-localizes with 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase in renal proximal tubules (プロスタグランジンを特異的に輸送し15-ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼと腎近位尿管で共局在するSLC22ファミリーの新規輸送体に関する研究)
	授与番号 博乙医 第525号		
	授与年月日 平成22年9月9日		
	授与の要件 学位規程第6条		
		論文審査委員	主査 楊 國昌 副査 石田 均 川上速人 佐藤 徹 竹中 均

学位論文の要旨

〈目的〉 SLC22ファミリーに属する有機アニオントランスポーター (organic anion transporter; OAT) は、プロスタグランジン (PG) などの生理活性物質や薬物等を含む有機アニオン物質の吸収・代謝・排泄に関与している。一方、腎は局所的にPGを産生・代謝しオータコイドとして作用するがその機序は不明な点が多い。近年腎に発現しPGを輸送するOATメンバーが報告されているが、PGクリアランスへの関与は明らかではない。本研究ではSLC22ファミリーのorphanメンバーの中でPGを輸送するトランスポーターを検索し、その機能を解析するとともにPG代謝への関与と局所調節における役割を検討した。

〈方法〉 OAT 1の塩基配列をもとにマウス腎由来cDNAライブラリーを検索し新規OATを単離した。これを近位尿管S2細胞に導入し、uptake, efflux, inhibitionにより基質同定、輸送特性、kinetic parameter、構造認識に関する実験を行った。またNorthern blot法、RT-PCR法、免疫染色法により発現部位、膜局在を解析した。

〈結果〉 新規OATは基質選択性が狭く、PGE₂を含む特定のPGにのみ高い親和性を示したことから、OAT-PG (organic anion transporter-prostaglandin) と命名した。OAT-PGによるPGE₂輸送はNa⁺非依存的で飽和動態に従う輸送活性を示した。輸送形式は促進拡散型輸送と交換輸送の混合型であるが、実際には高い濃縮性を示した。OAT-PGの基質となるにはα-カルボキシル基、C13-C14間二重結合、C15位(S)-水酸基が必要であった。またC20位のエチル基はOAT-PGとの相互作用を増強させたが、C19位・C20位の水酸基は相互作用を阻害し、ω鎖末端部の疎水性が重要と考えられた。OAT-PGは腎特異的に発現し、15-PGDH (15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase) と共に近位尿管上皮細胞の側底膜側に局在した。しかし15-PGDHによるPGE₂の代謝物15-ケトPGE₂はOAT-PGにより輸送されなかった。

〈考察〉 15-PGDHの代謝物がOAT-PGの基質とはならないことより、15-PGDHによる輸送と代謝の共役がPGE₂の効率的な一方向性の輸送を可能にしていると推察された。OAT-PGは細胞外のPGE₂を除去することによって、腎皮質局所におけるPGE₂クリアランスとPGシグナル不活性化のための代謝過程に関与すると想定される。

論文審査結果の要旨

プロスタグランジン (PGs) は、腎では輸入細動脈拡張、レニン分泌亢進、尿管での水・ナトリウム再吸収調節など多岐に亘る生理活性を有するが、その腎局所における輸送系や代謝は不明な点が多い。SLC22ファミリーに属する有機アニオントランスポーター (organic anion transporter; OAT) は、有機アニオン物質の吸収・代謝・排泄に関与している。本研究では、SLC22ファミリーのorphanメンバーの中でPGsを輸送するトランスポーターを探索し、その局在と輸送特性を解析した。

OAT1の塩基配列をもとにマウス腎由来cDNAライブラリーを検索し新規OATを単離した。これを近位尿管細胞に導入し、uptake, efflux, inhibition assayにより輸送基質の同定、輸送特性、kinetic parameter、構造認識に関する実験を行った。またNorthern blot法、RT-PCR法、免疫染色法により発現臓器および臓器内局在を検討した。

新規OATは基質選択性が狭く、PGE₂を含む特定のPGsに高い親和性を示し、OAT-PG (organic anion transporter-prostaglandin) と命名した。OAT-PGによるPGE₂輸送はNa⁺非依存的で、

その輸送形式は、交換輸送に加え、高い濃縮性を示す促進拡散型輸送が同定された。OAT-PGの基質としてのPGsには、α-カルボキシル基、C13-C14間二重結合、C15位(S)-水酸基の存在が必要であった。またC20位のエチル基はOAT-PGとの相互作用を増強させたが、C19位・C20位の水酸基は相互作用を阻害し、ω鎖末端部の疎水性が重要と考えられた。OAT-PGは腎特異的に発現し、その不活化酵素15-PGDH (15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase) と共に近位尿管上皮細胞の側底膜側に局在した。しかし15-PGDHによるPGE₂の代謝物15-ケトPGE₂はOAT-PGにより輸送されなかった。

以上のことから、OAT-PGは、腎の近位尿管側底膜側において腎間質毛細血管からのPGsを選択的に尿管細胞内に取り込み、腎皮質局所におけるPGsシグナル不活性化のための代謝過程に関与することが示唆された。さらに、OAT-PGによるPGE₂の一方向性輸送には、15-PGDHとの共役作用の存在が必須であることが判明した。本研究は、腎内のプロスタグランジンの新規代謝経路を明らかにした点で学術的意義が高いものであり、審査の結果、学位論文として価値あるものと認めた。

氏名 長谷川 崇

〈学位〉	種 類	博士(医学)	論 文 項 目	治療抵抗性うつ病における反復経頭蓋磁気刺激による睡眠構築の変化
	授与番号	博乙医 第526号	論文審査委員	主査 里見和彦 副査 岡島康友 平井直樹 千葉厚郎 松村譲児
	授与年月日	平成22年9月24日		
	授与の要件	学位規程第6条		

学位論文の要旨

反復経頭蓋磁気刺激 repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) は、非侵襲的に大脳皮質を刺激し大脳皮質や皮質下の機能を変化させる方法である。1993年に初めてうつ病の治療に応用され、これまでに多くの抗うつ効果に関する研究がなされている。うつ病患者には睡眠障害が高率に合併することが知られており、その睡眠構築の変化として、レム潜時の短縮、レム密度の増加、徐波睡眠の減少などが報告されている。抗うつ薬や電気けいれん療法 electroconvulsive therapy (ECT) による治療により、これらの睡眠構築の変化も正常化するとされる。一方、rTMSにおいては、その治療前後におけるうつ病の睡眠構築の変化についての研究は未だ報告されていない。本研究では、治療抵抗性うつ病患者に対して左背外側前頭前野 dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) にrTMSを施行し、ポリソムノグラフィ polysomnography (PSG) を用いて睡眠構築の変化を検討した。治療抵抗性うつ病を呈する単極性うつ病の患者11名の左DLPFCにrTMSを施行した。刺激条件は、10Hz、5sec、20trainsとし12sessions実施した(合計12,000pulses)。rTMSによる治療開始の前日及び治療終了の当日の20時から翌朝7時まで Rechtschaffen & Kales (1968) の方法に基づきPSGを施行し睡眠構築の変化を比較した。なお、rTMSの開始前1週間以内にPSGの順応夜を設けた。うつ症状は、ハミルトンうつ病評価尺度 Hamilton Rating Scale for Depression (HDRS) により評価し、一元配置分散分析で解析した。各睡眠段階の出現量、レム潜時、レム密度は対応のあるt検定を用いて解析した。うつ症状は有意に改善し、各睡眠段階の出現量に有意な変化は認められなかった。また、レム潜時の有意な短縮、レム密度の有意な増加を認めた。レム睡眠は、monoaminergic-cholinergic systemで制御されていると考えられており、本研究でのTMS後の睡眠構築の変化と抗うつ効果は、rTMSがmonoaminergic-cholinergic systemに影響を及ぼした結果である可能性がある。

論文審査結果の要旨

反復経頭蓋磁気刺激 repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) は、非侵襲的に大脳皮質を刺激し大脳皮質や皮質下の機能を変化させる方法である。rTMSは、1993年に初めてうつ病の治療に応用され、これまでに多くの抗うつ効果に関する研究がなされている。うつ病患者には睡眠障害が高率に合併することが知られており、その睡眠構築の変化として、レム潜時の短縮、レム密度(急速眼球運動数/時間)の増加、徐波睡眠の減少などが報告されている。しかし、rTMSによる治療前後におけるうつ病の睡眠構築の変化についての研究は未だ報告されていない。

本研究では、治療抵抗性の単極性うつ病患者11名に対して左背外側前頭前野 dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) にrTMSを施行し、ポリソムノグラフィ polysomnography (PSG) を用いて睡眠構築の変化を検討した。rTMSの刺激条件は、10Hz、5sec、20trainsとし12sessions実施した(合計12,000

pulses)。rTMSによる治療開始前日及び治療終了当日の20時から翌朝7時まで Rechtschaffen & Kales (1968) の方法に基づきPSGを施行し睡眠構築の変化を比較した。なお、rTMSの開始前1週間以内にPSGの順応夜を設けた。うつ症状は、ハミルトンうつ病評価尺度 Hamilton Rating Scale for Depression (HDRS) により評価し、一元配置分散分析で解析した。各睡眠段階の出現量、レム潜時、レム密度は対応のあるt検定を用いて解析した。

結果、ハミルトンうつ病評価尺度からみたうつ症状は有意に改善した。また、睡眠障害の自覚的改善もみられた。PSGによる各睡眠段階の出現量に有意な変化は認められなかったが、レム潜時の有意な短縮、レム密度の有意な増加を認めた。

本研究結果は、睡眠障害を伴う治療抵抗性うつ病に対して非侵襲的に施行可能なrTMSの有効性を示した。さらにPSGによる睡眠構築の定量的評価は、うつ病の診断や治療評価の新たな手段にもなりうることを示し、その臨床的価値は高く、審査の結果、本論文は学位論文として価値あるものと認めた。

氏名 檜山孝美

〈学位〉	種 類 博士(医学)	論文項目	Angiogenesis in Atherosclerotic Plaque Obtained from Carotid Endarterectomy: Association Between Symptomatology and Plaque Morphology (内膜剥離術標本を用いた粥状プラーク内血管新生の形態学とその臨床像の関連)
	授与番号 博乙医 第527号		
	授与年月日 平成23年2月15日		
	授与の要件 学位規程第6条	論文審査委員	主査 佐藤 徹 副査 似鳥俊明 大倉康男 塩原哲夫 松村譲児

学位論文の要旨

目的：出血・壊死を伴う頸動脈の不安定型プラークは脳梗塞を誘発することが知られており、プラーク内血管新生がその要因の1つと考えられている。特に、血管新生因子の1つである内皮細胞増殖因子（VEGF: vascular endothelial growth factor）が動脈硬化の進行やプラーク内出血の原因となっている可能性が指摘されている。本研究では、内頸動脈狭窄病変に対する内膜剥離術から得られた標本を用いて、症候の有無とプラーク内血管新生およびVEGF発現レベルを病理組織学的に検討した。

方法：1999年から2005年までに当院で施行した頸動脈内膜剥離術41例（症候性：21例，無症候性：20例）を対象にし、H&E染色によるプラーク病理像に加えプラーク内微小血管密度およびVEGF発現レベルを免疫組織染色により解析し、症候性群と無症候性群に分けて比較検討した。また、Sary分類による解析も併せ行った。

結果：プラーク内出血，石灰化，foam cellの浸潤所見は症候性プラークに多く認められる傾向があった（ $p < 0.001$, student t test）。また壊死，foam cellの浸潤が認められるプラークでは、VEGFが高発現であり微小血管密度が高かった（ $p < 0.001$, posthoc analysis by Turkey method）。統計学的検索には至らなかったが、Sary分類による動脈硬化，進展度と症候の有無と血管密度の関係において、無症候性プラークで血管密度が高く見られた。

結論：頸動脈プラーク内の血管新生とVEGFの発現レベルは、内頸動脈狭窄症による虚血症状の進行に関与していると考えられた。またプラーク内マクロファージの浸潤がVEGFの分泌に寄与しており、症候性への変化の過程でVEGFが関与し、プラーク内血管新生の促進と動脈硬化病変の進行が密接に関連している可能性が示唆された。また統計学的検索には至らなかったが、無症候性プラークで血管密度が高いことや、狭窄率によるVEGFの発現や血管密度に有意差が認められなかったことは、Saryの分類で、どの段階でVEGFが関与しているのか不明であり、もしかすると、急速に症候性になる病変や緩徐に変化する病変など、VEGFが関与する時期によって症候性となる時期が予想できるようになるのかもしれない。

そして、無症候性から症候性のプラークとなる前段階としてVEGFにより血管新生が誘導されていることが関与しているとも考えられた。

論文審査結果の要旨

出血・壊死を伴う頸動脈の不安定型プラークは脳梗塞を誘発することが知られており、プラーク内血管新生がその要因の1つと考えられている。特に、血管新生因子の1つである内皮細胞増殖因子（VEGF: vascular endothelial growth factor）が動脈硬化の進行やプラーク内出血の原因となっている可能性が指摘されている。本研究は、内頸動脈狭窄病変に対する内膜剥離術から得られた標本を用いて、症候の有無とプラーク内血管新生およびVEGF発現レベルを病理組織学的に検討したものである。

1999年から2005年までに石岡循環器脳外科病院で施行された頸動脈内膜剥離術41例（症候性：21例，無症候性：20例）を対象にし、H&E染色によるプラーク病理像に加えプラーク内微小血管密度およびVEGF発現レベルを免疫組織染色により解析し、症候性群と無症候性群に分けて比較検討した。また、Sary分類

による解析も併せ行った。

結果は、プラーク内出血，石灰化，foam cellの浸潤所見は症候性プラークに多く認められる傾向があった。また壊死，foam cellの浸潤が認められるプラークでは、VEGFが高発現であり微小血管密度が高かった（ $p < 0.001$ ）。統計学的検索には至らなかったが、Sary分類による動脈硬化進展度と症候の有無と血管密度の関係において無症候性プラークで血管密度が高かった。

頸動脈プラーク内の血管新生とVEGFの発現レベルは内頸動脈狭窄症による虚血症状の進行に関与していると考えられ、プラーク内マクロファージの浸潤がVEGFの分泌に寄与し、症候性への変化の過程でVEGFが関与し、プラーク内血管新生の促進と動脈硬化病変の進行が密接に関連している可能性が示唆され、頸動脈狭窄症における無症候性から症候性に進展する病理学的解明に重要な貢献をしたと評価し、審査の結果、学位論文として価値あるものと認めた。

氏名 佐野 秀 仁

〈学位〉	種 類 博士(医学)	論 文 項 目	ヒトの上肢運動に関連した脊髄固有ニューロンの機能解析
	授与番号 博乙医 第528号		Function analysis of propriospinal neurons relating to human arm movements
	授与年月日 平成23年2月23日		
	授与の要件 学位規程第6条	論文審査委員	主査 千葉厚郎 副査 岡島康友 古賀良彦 遠山 満 平井直樹

学位論文の要旨

【目的】ヒトの腕の運動指令を伝える経路には、錐体路から直接運動ニューロンにシナプス結合する直接経路と、C3-4に存在する脊髄固有ニューロン(propriospinal neuron: PN)等を介して間接的に伝える経路が存在すると言われている。通常間接経路は近位筋運動(例えばtarget-reaching運動)に関係しているが、直接経路が損傷した際には手の機能回復にも関与していると示唆されている。しかし間接経路の機能を確実に評価できる検査法は、現在のところ確立されていない。そこでヒトの間接経路の機能検査法として、新しい手法の確立を計画した。さらにこの方法を用い利き腕による間接経路への影響を検証した。

【方法】年齢23~45(平均 29.8 ± 7.6)歳の正常被検者(右利き11人, 左利き3人)の右または左腕の上腕二頭筋から表面筋電図(MEP)を記録, 同側の尺骨神経の電気刺激と反対側運動野の経頭蓋磁気刺激(TMS)の組み合わせ刺激を実施し, TMS単独刺激時の効果と比較した。なお, 尺側神経電気刺激はTMSより8.0~15.0ms先行させ, 両刺激による効果がPN上で同時に収束するようにした。また両刺激とも, 刺激強度は系統的に変えた。

【結果】全被検者で刺激間隔が8.0または9.0msの組み合わせ刺激により, 上腕二頭筋のMEPの振幅がTMS単独刺激時と比較して有意に大きくなり, 促通効果が確認された。直接経路の効果には促通は観察されず, PN上で起こることが示された。促通効果を観察するには被検者により適切な刺激強度を用いる必要があり, TMSは単独刺激時のMEP第1ピークの振幅が50~150 μ V程度, 尺骨神経刺激は0.6~1.1 x MT (motor threshold: 第一背側骨間筋の運動閾値)の強度であった。右利き正常被験者では, 利き腕側で促通効果が大きかった。尺骨神経刺激による上腕二頭筋への脊髄反射効果は非常に弱く, 利き腕による左右差は観察されなかった。

【結論】本評価法により, 間接的皮質脊髄路の機能を評価できることが示された。右利き被検者でみられた促通効果の左右差は, 手の使用頻度によりPNに対する錐体路からの下行性入力が強さが可塑的に変化したためと考えられた。今後は本検査法を頸髄症や脊髄損傷患者に応用し, 病態評価や予後予測に役立てたい。

論文審査結果の要旨

ヒトの上肢の運動指令を伝える経路には、錐体路から直接運動ニューロンにシナプス結合する直接経路と、C3-4に存在する脊髄固有ニューロン(propriospinal neuron: PN)等を介して間接的に伝える経路が存在すると言われている。通常間接経路は近位筋運動(例えばtarget-reaching運動)に関係しているが、直接経路が損傷した際には手の機能回復にも関与していることが示唆されている。しかし間接経路の機能を確実に評価できる検査法は、これまで確立されていなかった。本研究ではヒトの間接経路の機能検査法の確立を計画した。さらにこの方法を用い利き腕による間接経路への影響を検証した。

年齢23~45(平均 29.8 ± 7.6)歳の健常者14人(右利き11, 左利き3)の右または左腕の上腕二頭筋から表面筋電図(MEP)を記録, 同側の尺骨神経の電気刺激と反対側運動野の経頭蓋磁気刺激(TMS)の組み合わせ刺激を実施し, TMS単独刺激時の効果と比較した。尺側神経電気刺激はTMSより8.0~15.0ms先行させ, また両刺激とも刺激強度を系統的に変えて検討した。

全被検者で刺激間隔が8.0または9.0msの組み合わせ刺激によ

り, 上腕二頭筋のMEPの振幅がTMS単独刺激時と比較して有意に増大し, 促通効果が確認された。直接経路の効果には促通は観察されず, 従って促通効果は上腕二頭筋の運動ニューロン上ではなくPN上で起こっていると考えられた。促通効果を観察するには被検者により適切な刺激強度があることが明らかになった。それらは, TMSは単独刺激時のMEP第1ピークの振幅が50~150 μ V程度, 尺骨神経刺激は0.6~1.1 x MT (motor threshold: 第一背側骨間筋の運動閾値)の強度であった。右利き被験者では, 利き腕側で促通効果が大きかった。尺骨神経刺激による上腕二頭筋への脊髄反射効果は非常に弱く, その利き腕・非利き腕間での差は観察されなかったことから, 右利き被検者で観察された促通効果の左右差は, 皮質脊髄路からPNへの入力の左右差によるものである可能性が考えられた。

本研究成果は, 間接的皮質脊髄路の機能評価が可能であることを示すとともに, 上肢の使用頻度によりPNに対する錐体路からの下行性入力の強さが可塑的に変化する可能性を示した。本検査法は今後, 頸髄症や脊髄損傷患者の病態評価や予後予測のための新たな検査手段として臨床応用出来る可能性がある。審査の結果, 本論文は学位論文として価値あるものと認めた。

〔博士（保健）〕

氏名 福田 潤

〈学位〉	種 類	博士（保健学）	論文項目	質問紙調査による介入がPrototype/Willingness Model における認知要因に与える影響
	授与番号	博甲保 第34号	論文審査委員	主査 岸 邦和 副査 大木幸子 照屋浩司
	授与年月日	平成23年2月23日		
	授与の要件	学位規程第5条		

学位論文の要旨

背景：日本におけるHIV感染者・AIDS患者報告数は増加傾向のままである。青少年に性感染症の拡大が懸念される中、学校教育の現場では学習指導要領に基づいた教育が行われているが、感染予防のための教育プログラムが十分に機能しているとは言い難い。我が国の健康教育の分野においては、個人の意図に反した不合理な行動（リスクを意識しているが回避行動をとらない）の説明・予測に有用とされているPrototype/Willingness Model (PWM) を適用した研究はみあたらない。

目的：PWMを適用した教育プログラム、すなわち予防的な性的行動をする人物のイメージ (protective prototype: PP) を鮮明化することによって望ましい性的行動の選択を支援する教育プログラムを提案したいと考え、その開発に資する基礎的知見を得ることを目的とした。PWMによれば、PPに対して肯定的な評価が高まる、または無防備な性的行動をとる人物イメージ (risk prototype: RP) に対して否定的な評価が高まることでリスク行動を抑制することが考えられるため、質問紙調査による介入がPWMの認知要因に与える影響を検討した。

方法：大学生を対象に、PWMに仮定されている認知要因に対する調査 (T1) を行い、次に1週間後にRP及びPPの鮮明度を高めるための介入調査及び他者意識尺度を用いた性格特性調査を実施した (T2)。更に介入効果を評価するために3ヶ月後にT1と同じ認知要因の調査を行って回答を得た (T3)。調査対象はT1を1509名としT1からT3を通して474名の有効回答を得た。

結果：PPはRPよりも好ましいと評価されていたが、RPは否定的にとらえられているわけではなかった。質問紙調査による介入によって、「被害が発生する可能性の認識水準 (A)」は無防備な性的行動が高リスクであることを認知している方向、すなわちリスク行動を抑制する方向への変化であったが、他の要因は有意な変化がないあるいはリスク行動を誘導する方向への変化であり、PWMに仮定されている全ての認知要因に対して、介入が必ずしも有効でないことが示された。「RPの得点」と「PPの得点」は質問紙調査による介入によって両者が近接する方向に変化していた。また、予防行動への快・不快の認識の変化では、男性で「理性的な行為をとる可能性 (BE)」、リスク行動をとる可能性 (BW)」の変化との関連が、予防行動の実行可能性への認識では、女性で「A」との関連がみられた。介入した人物イメージによる自己の予防行動への評価に差はみられなかったが、自己の予防行動への評価の変化は、男性で「BE」の変化と、女性で「A」及び「BW」の変化との関連が認められた。また、予防行動への評価の変化別にみると、評価が低下した男性において、「PPの得点」が低下し、評価が向上した女性において、「RPの得点」の低下がみられ、prototypesの予防行動への影響が示唆された。

結論：質問紙を用いた介入によってRPとPPの差が小さくなることが明らかとなり、性感染症予防のために有効な教育プログラムのprototypesについての示唆が得られた。また、自己の予防行動への評価と認知要因との関連については、性別や人物イメージなどとの相関が認められたものがあり、介入方法に関する基礎的な資料が得られた。

論文審査結果の要旨

若者に性感染症の拡大が懸念される中、学校教育の現場では学習指導要領に基づいた教育が行われているとはいえ、感染予防のための教育プログラムが十分に機能しているとは言い難い。そこで著者は、性感染症の危険性を説明する従来の予防教育の限界を感じ、これまでの行動理論が合理的な判断による行動変容説明するのに対して、Prototype/Willingness Model (以下、PWM) が意図に反した不合理な行動（リスクを意識しているが回避行動をとらないこと）を説明した概念であることに着目して、質問紙調査による介入がPWMにおける認知要因に与える影響を検討した。

先行研究を参考にして、行動に影響を及ぼす認知要因として「理性的な行動をとる可能性 (BE)」と「リスク行動をとる可能性 (BW)」を、これらの先行要因として、「(他人の行為に対する回答者の評価(DN))」、「誰かの行為に対してもつ他人の期待(IN)」、「被害が発生する可能性の認識水準 (A)」、

「リスク行動をとる人物イメージ (RP)」並びに「リスク行動をとる人物イメージ (RP)」の7項目を導入した質問紙を開発した (5件法、中間値:3)。さらに人物イメージの鮮明性を高めるための質問紙を考案した。研究方法は、先ずPWMに仮定されている認知要因に対する調査 (T1) を行い、次に1週間後にPP及びRPの鮮明性を高めるための介入調査及び他者意識尺度を用いた性格特性調査を実施した。更に介入効果を評価するために3ヶ月後にT1と同じ認知要因の調査を行って回答を得た (T3)。調査対象はT1を1509名の大学生としT1からT3を通して474名の有効回答を得た。本研究は、性感染症予防教育手法として、PWMを導入した点で独創的であり、また、質問紙調査で同一人物を追跡しながらPP及びRPの各群で統計処理に耐えうる回答数を確保しているため、よく計画された調査と評価することができた。

その結果、PPはRPよりも、平均点が高く好ましいと評価されていたが、RPも3点以上であり否定的にとらえられているわけではなかった。PWMの認知要因の得点をT1とT3で比較すると、「A」は無防備な性的行動が高リスクであることを認知してい

る方向への変化であったが、他の要因は有意な変化がないあるいはリスク行動を誘導する方向への変化であり、介入が必ずしも有効でないことが示された。また、RPとPPの人物イメージは質問紙調査による介入によって両者が近接する方向に変化していた。介入による自己の予防行動への評価に差は認められなかったが、すべての群をまとめてT1とT3の変化をみると、自己の予防行動への評価の変化は、男性で「BE」の変化と、女性で「A」及び「BW」の変化との関連が認められた。また、予防行動への快・不快の認識の変化では、男性で「BE」、「BW」の変化との関連が、予防行動の実行可能性への認識では、女性で「A」との関連が見られ

た。これらの結果はPWMを用いた教育プログラムの開発のために有用な情報を提供すると考えられた。

本研究では、性感染症予防のための新たな教育手法を開発したいとの観点から、行動変容の主要な認知要因である人物イメージの介入による変化を明らかにした。質問紙の項目には検討が十分なものも混在したが、それらを除外しても十分な成果をえていた。また、質問の改良点をしっかりと議論しており、PWMを用いた有効な教育プログラムの開発に資するところが大きいものと判断できた。よって、博士論文としての価値があるものと評価した。

氏名 堀江 沙和

〈学位〉	種 類 博士 (保健学)	論 文 項 目	鼻腔化学受容粘膜における性ステロイド代謝酵素の局在
	授与番号 博甲保 第35号	論文審査委員 主査	小池秀海
	授与年月日 平成23年2月23日	副査	蒲生 忍 安井英明
	授与の要件 学位規程第5条		

学位論文の要旨

複数の研究が、嗅覚系および鋤鼻系の機能が生殖腺で産生される性ステロイドの影響を受けていることを示唆してきた。しかしながら、両系における性ステロイド代謝酵素の組織細胞内局在については明らかになっていなかった。そこで、嗅覚および鋤鼻系における性ステロイドの生理学的役割を明らかにする為に筆者は、両系の感覚細胞の存在する嗅粘膜および鋤鼻器における4種類の性ステロイド代謝酵素の発現と免疫局在を、ラットを研究対象として調べた。本研究で注目したステロイド代謝酵素は、ステロイド側鎖切断酵素(P450scc)、17 β -水酸基脱水素酵素タイプ1(17 β HSD-1)、17 β -水酸基脱水素酵素タイプ2(17 β HSD-2)、およびaromataseである。

嗅粘膜では、調べた4種類全ての酵素のmRNAが検出された。また、aromatase以外の3種類の酵素蛋白が嗅粘膜で検出された。免疫蛍光抗体法により、aromatase以外の全ての酵素についての免疫反応性(IR)が、嗅上皮内の支持細胞および付属腺であるボウマン腺で観察できた。しかしながら、嗅細胞では観察されなかった。さらに免疫電子顕微鏡法により、支持細胞のミトコンドリアにP450scc-IRが、良く発達した滑面小胞体(SER)には17 β HSD-1-IRおよび17 β HSD-2-IRが認められた。しかしながら、いずれの酵素のIRも、嗅細胞には見られなかった。

鋤鼻器では、P450scc、17HSD-1、さらに17 β HSD-2のmRNAが検出されたが、aromataseは検出されず、17 β HSD-1および2蛋白が検出された。既に報告されている17 β HSD-1-IRと同様に、17 β HSD-2-IRは免疫蛍光抗体法では鋤鼻受容細胞(VRC)の細胞質に見られたが、支持細胞と鋤鼻器の付属腺には検出されなかった。免疫電子顕微鏡法では、17 β HSD-2-IRはVRC内の極めて良く発達したSERに局在していることが明らかになった。なお、鋤鼻感覚上皮の支持細胞にはSERは発達しておらず、17 β HSD-2-IRも見られなかった。また、P450sccとaromataseについては、IRが全く見られなかった。

今回の研究は、齧歯類の嗅粘膜が性ステロイド代謝酵素を産生している事を明らかにした。さらに鋤鼻器では、嗅粘膜と異なる可能性を示唆した。

論文審査結果の要旨

本論文は、鼻腔に存在する嗅覚系と鋤鼻系の2つの化学受容系において、性ステロイド生合成系が異なっている可能性があることを、形態学的に証明したものである。性ステロイドは、個体の繁殖等に関わる主要なホルモンであるが、昨今中枢神経系においても多くの神経細胞で独自に合成されていることが分かり、その生理作用が注目されている。

著者は、ラットを用いて性ステロイド生合成系の4つの酵素、すなわちステロイド側鎖切断酵素(P450scc)、17 β -水酸基脱水素酵素タイプ1および2(17 β HSD-1および2)、およびアロマトラーゼ、についてまず組織内の存在の有無についてRT-PCR法およびウエスタンブロット法を用いて検討し、次に存在が示唆された酵素の組織内局在を免疫蛍光抗体法で、また細胞内局在を免疫電子顕微鏡法によって観察している。

その結果、①性ホルモンが活発に合成されている性腺同様、嗅粘膜支持細胞および鋤鼻受容細胞内によく発達した滑面小胞体が存在すること、および同部における17 β HSD-1および2の存在が

確認されたことから、嗅覚系および鋤鼻系に性ステロイド生合成系が存在すること、ただし②その生合成系の組織内局在には両者に明確な相違があり、嗅覚系では嗅細胞ではなく支持細胞に存在するのに対し、鋤鼻系では鋤鼻受容細胞に存在し支持細胞には認められないこと、③嗅粘膜支持細胞にはコレステロールから性ホルモンを合成する初発酵素であるP450sccが存在するが鋤鼻受容細胞には存在しないこと、が明らかにされた。

これらの結果から著者は、嗅覚系と鋤鼻系の性ステロイドの合成と分泌に関する作業仮説を展開しているが、今回の結果および文献からの裏付けが十分でない点もあり、この仮説を証明するにはなお多くの研究が必要であることから、今後の研究の方向性を示したものと受け取りたい。

しかしながら、嗅覚系におけるステロイド生合成系について高度な技術を用いて形態学的に詳細に検討し、その存在を明らかにし、鋤鼻系との相違を明確にしたという点は十分な学術的価値を有しており、本論文は博士(保健学)の学位に値するものと判断した。

氏名 高 橋 宗 良

〈学位〉	種 類 博士(保健学)	論 文 項 目	冷水浸漬中の血圧および下肢筋酸素動態に関する研究
	授与番号 博乙保 第43号	論文審査委員	主査 照屋浩司 副査 副島昭典 四倉正之
	授与年月日 平成22年7月21日		
	授与の要件 学位規程第6条		

学位論文の要旨

健康を維持, 増進させるには適度な運動が必要である。陸上での運動に比べてメカニカルストレスの小さい水中運動は障害発生率が低い運動として, 年齢や体力を問わず健康の維持, 増進のための運動として普及している。一方で, 水中運動では水温や水圧による生体への影響によって事故を誘起している可能性が指摘されている。しかしながら, 水中運動が実施される水温域における浸漬が引き起こす生理的変化についての検討はほとんどなされていない。

そこで, 本研究は水中運動における事故防止という視点から, 水中運動を実施する可能性のある水温域での浸漬における血圧および筋酸素動態の変化について検討することを目的とした。

被験者には9名の健康な成人男子を用い, 3種類の水温条件(20℃, 25℃, 30℃)における浸漬中の心拍数, 血圧, 下肢筋酸素動態を測定した。浸漬時間は15分間であり, 水温条件毎にそれぞれ日を変えて実施した。また, 同一被験者に対しては自律神経活動の影響を一定とするために同一時間に実験を実施した。

その結果, 3条件とも心拍数は浸漬前に対して浸漬中は有意に低下した($P < 0.05$)。収縮期血圧は, 20℃条件で浸漬直後に有意に上昇を示し($P < 0.05$)。30℃条件では浸漬15分目には浸漬前より有意に低値となった($P < 0.05$)。拡張期血圧は, 20℃と25℃条件では浸漬前に対して浸漬直後に上昇したものの, 30℃条件では低下した。なお, 拡張期血圧は浸漬直後に20℃条件に比べて30℃条件で有意に低値を示した($P < 0.05$)。総ヘモグロビンおよび脱酸素化ヘモグロビンは, 浸漬前に比べて浸漬期には有意に減少した($P < 0.05$)。酸素化ヘモグロビンは, 20℃および25℃条件では浸漬前に比べて浸漬直後に減少した($P < 0.05$)。また30℃条件では酸素化ヘモグロビンは浸漬前値まで回復したが, 20℃と25℃条件では減少したままであった。また, 酸素化ヘモグロビンについては, 浸漬10分および15分に20℃条件に比べて30℃条件で有意に高値を示した($P < 0.05$)。

以上より, 水泳や水中運動を行う際には, 水温条件が25℃以下の場合には, 特に循環系の疾患を有する者にとっては入水直後の血圧の変動や酸素化ヘモグロビンが安静レベルから回復しない点を考慮した注意が必要であることが明らかとなった。他方, 水温が30℃の場合には, 浸漬によって顕著な血圧の変動は認められず, 末梢の血液循環についても静脈還流量が増えるものの酸素化ヘモグロビンは安静レベルを維持することから, 25℃以下の水温条件に比べてより安全な水温域であることが明らかとなった。

キーワード

水中運動, 冷水浸漬, 血圧, 筋酸素動態, 近赤外線分光法(NIRS)

論文審査結果の要旨

論文提出者は水球選手として活躍した経歴を持ち, 現在も水泳などの水中運動を指導する立場にある。本研究においては, 水中運動における事故防止という視点から, 屋外プールや自然の水域において観察される水温域での浸漬時の血圧および筋酸素動態の変化について検討が行われた。成人男子9名の被験者について, 20℃, 25℃, 30℃の3種類の水温条件下で15分間の浸漬を行い, 浸漬中の心拍数, 血圧(収縮期血圧, 拡張期血圧), 下肢筋酸素動態(総ヘモグロビン, 酸素化ヘモグロビン, 脱酸素化ヘモグロビン)が測定されている。

本研究では, 血圧および下肢筋酸素動態に関して, 先行研究では検討されていない低水温条件を含む20℃~30℃の範囲内での全身浸漬について検討が行われており, 水温が30℃の場合と比較して25℃および20℃の水温条件では血圧は上昇し, 酸素化ヘモグロビンは有意に低下することを明らかにした。これらのことは25℃および20℃では特に循環系の疾患を有する者にとっては十分な注意が必要であることを示唆している。

水泳や水中運動の際の事故発生につながりうる生体反応を解明することは, 以て事故発生の防止に資することが可能であり, 審査の結果, 本論文を保健学領域における博士論文として価値あるものと認めた。