

学位論文要旨および審査要旨

〔博士 (医学)〕

氏名 松島実穂

〔学位〕	種類	博士 (医学)	論文項目	Regulation of insulin-like growth factor system in cultured decidua cells under hypoxia (低酸素環境における培養脱着膜細胞のインスリン様成長因子制御系の解析)
	授与番号	博甲医 第435号		
	授与年月日	平成28年9月14日		
	授与の要件	学位規程第5条	論文審査委員	主査 楊 國昌 副査 浮山越史 川上速人 後藤田貴也 高山信之

学位論文の要旨

【背景と目的】母体喫煙などによる妊娠初期の胎盤の低酸素状態は、母体の妊娠高血圧症や胎児の発育不全の原因になる。胎盤形成にはinsulin-like growth factors (IGFs)を介する絨毛の脱着膜への接着と浸潤が必要であるが、低酸素下での脱着膜内IGFsの発現様式の詳細は不明である。本研究は、脱着膜細胞のIGF-I分泌機構に及ぼす低酸素の影響を明らかにすることを目的とした。

【方法】妊娠7～9週のヒト胎盤から樹立した脱着膜細胞を、IGF-Iアナログの添加有無の状態、正常酸素下および低酸素下で培養した。3-4検体の培養上清中のIGF-I、IGF-IリガンドでIGF-I活性を抑制するIGF binding protein-4 (IGFBP-4)、IGFBP-4のプロテアーゼであるpregnancy associated plasma protein-A (PAPP-A)を、ELISAおよびWestern blot法で解析した。

【結果】ヒトIGF-Iアナログ無添加での脱着膜細胞では、正常酸素下に比して、低酸素下では、有意なIGF-Iの減少、IGFBP-4の増加、PAPP-Aの減少が観察された。また、IGF-Iアナログの添加の系では、正常酸素条件下では容量依存性にIGFBP-4の増加、PAPP-Aの減少が観察された。一方、低酸素条件下では、PAPP-Aの低値、IGFBP-4の高値が再現されたが、これらの分泌に対するIGF-Iアナログの効果は全く観察されなかった。

【考察】低酸素下の脱着膜細胞では、PAPP-Aの減少によるIGFBP-4の分解抑制が、IGF-Iの減少を導くことが考えられた。また、正常酸素下での脱着膜細胞のIGF-I産生機構には、IGF-I自身によるnegative feedback機構の存在が推測されたが、低酸素下では、この機構自体が働かないことが判明した。以上のことから、低酸素は脱着膜細胞でのIGF-I産生・分泌を抑制し、さらにそのnegative feedback機構も破綻させることで、胎盤形成に障害を及ぼすことが示唆された。

論文審査結果の要旨

【背景と目的】母体喫煙などによる妊娠初期の胎盤の低酸素状態は、母体の妊娠高血圧症や胎児の発育不全の原因になる。胎盤形成にはinsulin-like growth factors (IGFs)を介する絨毛の脱着膜への接着と浸潤が必要であるが、低酸素下での脱着膜内IGFsの発現様式の詳細は不明である。本研究は、脱着膜細胞におけるIGF-I分泌機構に及ぼす低酸素の影響を明らかにすることを目的とした。

【方法】妊娠7～9週のヒト胎盤から樹立した脱着膜細胞を、IGF-Iアナログの添加有無の条件で、正常酸素下および低酸素下で24～48時間培養した。IGF-I、IGF-Iの結合タンパクでIGF-I活性を抑制するIGF binding protein-4 (IGFBP-4)、IGFBP-4のプロテアーゼであるpregnancy associated plasma protein-A (PAPP-A)について、各々3-4検体からの培養上清を用いて、ELISAおよびWestern blot法で解析した。

【結果】ヒトIGF-Iアナログ無添加での脱着膜細胞では、低酸素下における有意なtotal IGF-I(正常酸素: 0.27 ± 0.03 ng/ml, 低酸素: 0.18 ± 0.01 ng/ml, $p < 0.05$)とfree IGF-I(正常酸素: 0.25 ± 0.02 ng/ml, 低酸素: 0.09 ± 0.01 ng/ml, $p < 0.05$)の減少がみられた。一方、低酸素下のIGFBP-4は増加し(正常酸素: 0.62 ± 0.17 IGFBP-4/ β actin ratio, 低酸素: 1.23 ± 0.39 IGFBP-4/ β actin

ratio, $p < 0.05$)。PAPP-Aは減少した(正常酸素: 10.9 ± 0.03 μ g/ml, 低酸素: 4.81 ± 1.2 μ g/ml, $p < 0.01$)。また、IGF-Iアナログの添加の系では、正常酸素条件下ではIGF-I濃度依存性にIGFBP-4は増加し(添加無し: 0.56 ± 0.04 IGFBP-4/ β actin ratio, 100 ng/ml IGF-I; 1.24 ± 0.18 IGFBP-4/ β actin ratio, $p < 0.05$)、PAPP-Aは減少した(添加無し: 6.52 ± 1.01 μ g/ml, 100 ng/ml IGF-I; 4.12 ± 0.83 μ g/ml, $p < 0.05$)。一方、低酸素条件下では、PAPP-Aの低値、IGFBP-4の高値が再現されたが、これらの分泌に対するIGF-Iアナログの効果は全くみられなかった。

【考察】低酸素下の脱着膜細胞では、PAPP-Aの減少によるIGFBP-4の分解抑制が、IGF-Iの減少を導くことが考えられた。また、正常酸素下での脱着膜細胞のIGF-I産生機構には、IGF-I自身によるnegative feedback機構の存在が推測されたが、低酸素下では、この機構自体が働かないことが判明した。以上のことから、低酸素は脱着膜細胞でのIGF-I産生・分泌を抑制し、さらにそのnegative feedback機構も破綻させることで、胎盤形成に障害を及ぼすことが示唆された。

【審査の結果】本論文は、妊娠初期の胎盤の低酸素状態が、脱着膜細胞自身のIGF-I産生調節系に負の影響を与えることを初めて見出したものである。妊娠高血圧症や胎児の子宮内発育不全の病態の理解に新たな知見を与えたものであり、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 末岡 順介

〔学位〕	種 類	博士 (医学)	論 文 項 目	抗カルジオリピンIgG抗体の有無における、慢性血栓性肺動脈高血圧症に対する経皮的肺動脈形成術の効果、安全性についての検討
	授与番号	博甲医 第436号	論文審査委員	主査 松村讓兒 副査 有村義宏 窪田 博 近藤晴彦 柴原純二
	授与年月日	平成28年9月14日		
	授与の要件	学位規程第5条		

学位論文の要旨

〔緒言〕慢性血栓性肺動脈高血圧症 (CTEPH) は肺動脈内の器質性血栓により肺動脈が狭窄・閉塞することで、肺高血圧症 (安静時平均肺動脈圧: mean PAP \geq 25mmHg) が慢性化する疾患である。CTEPH のリスク因子として、先行する急性肺動脈血栓性肺動脈高血圧症からの慢性化、遺伝子異常、血栓性素因などが挙げられる。ワルファリンと在宅酸素療法を中心とした従来の内科的治療での予後は非常に不良であり、過去の報告では mean PAP \geq 30mmHg の症例の5年生存率は50%未満、肺血管抵抗値 (PVR) $>$ 1000dyne \cdot sec \cdot cm⁵ (12.5wood単位) では5年生存率は約50%であった。

CTEPH の治療の第一選択は外科的肺動脈内膜摘除術 (PEA) であるが、40%程度存在すると見積られる手術困難な症例に対して、経皮的肺動脈形成術 (PTPA) の有効性が報告されている。しかし、血栓性素因を有する症例に対してのPTPAの効果、安全性については報告されていない。そこで本研究では、当院におけるCTEPHの血栓性素因の陽性率の把握と、血栓性素因を有するCTEPHに対してのPTPAの効果、安全性を検討した。

〔方法〕血栓性素因のスクリーニング検査を行っていたPTPA施行後のCTEPH100例を対象に後ろ向き研究を行い、血栓性素因としては、抗カルジオリピンIgG抗体 (ACL-IgG)、ループスアンチコアグulant (LAC)、アンチトロンビンIII (AT III) を対象とした。既にワルファリンを導入されていた症例が多く、プロテインC (PC)、プロテインS (PS) は除外した。PTPAの効果は、CTEPHの予後規定因子として重要であるPVRとmean PAPについて、安全性は術中・術後の再灌流性肺水腫と肺血管損傷の頻度について検討した。

〔結果〕LAC陽性は3例 (3.1%)、AT III欠乏は4例 (4.3%)、ACL-IgG陽性は12例 (12%) であった。陽性率の低いLAC、AT III欠乏は除外し、ACL-IgGの有無におけるPTPAの効果・安全性につき検討を行った。術前のPVRはACL-IgG (+) 群は8.90 [6.93-9.49] wood単位、ACL-IgG (-) 群は8.66 [5.41-11.4] wood単位で有意差はなかった ($p = 0.866$) が、術後は5.29 [2.57-6.67] wood単位 vs. 3.67 [2.10-4.32] wood単位でACL-IgG (-) 群で有意に低値であった ($p = 0.037$)。PTPA前後のPVRの較差 (Δ PVR) でもACL-IgG (-) 群で有意に改善を認めた ($p = 0.020$)。同様にmean PAPも両群間で術前の有意差はなく (43.23 [40.3-46.0] mmHg vs. 40.1 [32.0-46.3] mmHg; $p = 0.328$)、術後はACL-IgG (-) 群で有意に低値であった (30.7 [26.0-36.0] mmHg vs. 24.2 [19.0-28.0] mmHg; $p = 0.003$)。 Δ mean PAPもACL-IgG (-) 群で有意に改善を認めた ($p = 0.006$)。安全性は再灌流性肺水腫、肺血管損傷ともにACL-IgGの有無で有意差はなかった ($p = 1.000$, $p = 0.727$)。

〔結論〕ACL-IgG陽性のCTEPH症例はACL-IgG陰性の症例に比べ、PTPAによる血行動態の改善が乏しい可能性が示唆された。一方、安全性は同等であった。

論文審査結果の要旨

慢性血栓性肺動脈高血圧症 (CTEPH) は、肺動脈内器質性血栓による肺動脈狭窄・閉塞に伴う肺高血圧症である。ワルファリンと酸素療法による内科的治療での予後は不良で、5年生存率は、安静時平均肺動脈圧 (mean PAP) \geq 30mmHg例で50%未満、肺血管抵抗値 (PVR) $>$ 1000 dyne \cdot sec \cdot cm⁻⁵ (12.5wood単位) で約50%とされる。

CTEPH治療の第一選択は外科的肺動脈内膜摘除術 (PEA) だが、約40%の手術困難例には経皮的肺動脈形成術 (PTPA) が有効とされる。しかしながら、血栓性素因を有する症例でのPTPAの有用性は未検証である。本研究は、血栓性素因を有するCTEPHに対するPTPAの効果ならびに安全性を検討したものである。

2009～2014年に杏林大学医学部付属病院を受診したCTEPH患者で、血栓性素因検査を実施していたPTPA施行症例100例を対象に後ろ向き研究を行い、代表的血栓性素因である抗カルジオリピンIgG抗体 (ACL-IgG)、ループスアンチコアグulant (LAC)、アンチトロンビンIII (AT III) の陽性率を調査した。PTPAについては、CTEPHの予後規定因子であるPVRとmean PAPから効果を、術中・術後の再灌流性肺水腫や肺血管損傷の発生から安全性を検討した。

血栓性素因のうち、12% (12例) と高い陽性率を示したACL-

IgGについて、その有無とPTPAの効果・安全性との関連を調査した。PVRは、術前ではACL-IgG (+) 群で8.90 [6.93-9.49] wood単位、ACL-IgG (-) 群で8.66 [5.41-11.4] wood単位と有意差を示さなかったが ($p = 0.866$)、術後はそれぞれ5.29 [2.57-6.67] wood単位、3.67 [2.10-4.32] wood単位で、ACL-IgG (-) 群で有意に低値を示し ($p = 0.037$)、PTPA前後のPVRの較差 (Δ PVR) においてもACL-IgG (-) 群で有意な改善が認められた ($p = 0.020$)。同様にmeanPAPも術前に両群間の有意差はないが (43.23 [40.3-46.0] mmHg vs. 40.1 [32.0-46.3] mmHg; $p = 0.328$)、術後はACL-IgG (-) 群で有意に低値を示し (30.73 [26.0-36.0] mmHg vs. 24.2 [19.0-28.0] mmHg; $p = 0.003$)、術前後のmean PAP較差 (Δ mean PAP) もACL-IgG (-) 群で有意な改善が認められた。この結果から、CTEPHに対するPTPAは、ACL-IgG (-) 例では血行動態の改善をみるのに対し、ACL-IgG (+) 例では改善に乏しいことが示された。なお、安全性については、再灌流性肺水腫、肺血管損傷ともACL-IgGの有無で有意差はみられなかった ($p = 1.000$, $p = 0.727$)。

本研究は、従来、明確な効果の検討がなされていなかった「血栓性素因を有するCTEPHに対するPTPAの効果」を検証したもので、抗カルジオリピンIgG抗体の有無が術後の血行動態改善に密接に関与することををはじめて明らかにした報告である。審査の結果、学位論文として価値あるものと認めた。

学位論文要旨および審査要旨

〔博士 (医学)〕

氏名 仁科善雄

〔学位〕	種 類 博士 (医学)	論 文 項 目 慢性血栓塞栓性肺高血圧症のMRIによる右心機能評価
	授与番号 博甲医 第437号	論文審査委員 主査 山田達也
	授与年月日 平成28年9月14日	副査 布川雅雄 大木 紫 滝澤 始 遠山 満
	授与の要件 学位規程第5条	

学位論文の要旨

手術困難な慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (chronic thromboembolic pulmonary hypertension: CTEPH) の新たな治療法として経皮的肺動脈形成術 (percutaneous transluminal pulmonary angioplasty: PTPA) が注目されている。CTEPHの重症度評価や治療効果判定は右心カテーテル検査 (right heart catheterization: RHC) で行うが、中心静脈穿刺を要する侵襲的な評価法である。CTEPHの非侵襲的な右心機能評価として心臓MRI (cardiac magnetic resonance: CMR) の有用性が報告されているが、報告例は少なく、十分な検討が必要である。今回我々はPTPA前後のCMR所見がRHCの結果と関係があるかを検証し、CMRでCTEPHの重症度評価が可能かを検討した。

対象は当院でPTPA前後にCMRを施行したCTEPH連続42症例である。2名の画像診断医により右室容積と形態の変化を計測し、PTPA前後での変化、RHCとの相関を解析した。心電図、心臓超音波でも同様にPTPA前後で有意な変化を来すかを解析し、CMRと比較した。また、肺高血圧状態からの離脱を肺血管抵抗3Wood単位以下と定義し、PTPAによる肺高血圧離脱の独立した予測因子に関して多変量解析を行った。

PTPAによりRHCの指標は有意に改善した (平均肺動脈圧29.5 [25.0-42.0] to 22.5 [18.8-26.5] mmHg, $P < 0.001$; 肺血管抵抗5.7 [3.1-7.9] to 2.7 [1.6-3.9] Wood単位, $p < 0.001$)。CMRでは右室拡張末期容積係数 (106 [94-141] to 104 [90-119] ml/m², $p < 0.01$)、右室収縮末期容積係数 (80 [61-113] to 65 [55-83] ml/m², $p < 0.0001$)、右室駆出率 (32 [20-38] to 38 [28-44] % , $p < 0.001$)、心室中隔内反比 (0.59 [0.54-0.63] to 0.54 [0.50-0.58] $p < 0.0001$) が有意に改善した。多変量解析の結果、肺高血圧状態からの離脱を予測する独立したCMRの因子は、心室中隔内反比であった。

CMR所見はRHCの結果と良好な相関関係を示し、非侵襲的に右心機能の改善を定量的に確認することができる。

論文審査結果の要旨

慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (chronic thromboembolic pulmonary hypertension: CTEPH) の重症度評価は、右心カテーテル検査 (right heart catheterization: RHC) で求めた肺動脈圧や肺血管抵抗で行われるが、この検査は中心静脈穿刺を要する侵襲的な評価法である。一方、非侵襲的な右心機能評価法として心臓MRI (cardiac magnetic resonance: CMR) の有用性が報告されているが、報告例は少なく、十分な検討が必要である。今回、申請者はCTEPHの新たな治療法である経皮的肺動脈形成術 (percutaneous transluminal pulmonary angioplasty: PTPA) 前後のCMR所見が、RHCの結果と関係があるかを検証し、CMRによるCTEPHの重症度評価が可能かを検討した。

対象は当院でPTPA前後にCMRを施行したCTEPH連続42症例である。2名の画像診断医により右室容積と形態の変化を計測し、PTPA前後での変化、RHCとの相関を解析した。同様に、心電図、心臓超音波でもPTPA前後で有意な変化を来すかを解析し、CMRの結果と比較を行なった。さらに、肺高血圧状態か

らの離脱を肺血管抵抗3Wood単位以下と定義し、PTPAによる肺高血圧離脱の独立した予測因子に関する多変量解析も行った。

PTPAによりRHCの指標は有意に改善した (平均肺動脈圧29.5 [25.0-42.0] to 22.5 [18.8-26.5] mmHg, $P < 0.001$; 肺血管抵抗5.7 [3.1-7.9] to 2.7 [1.6-3.9] Wood単位, $p < 0.001$)。CMRでは右室拡張末期容積係数 (106 [94-141] to 104 [90-119] ml/m², $p < 0.01$)、右室収縮末期容積係数 (80 [61-113] to 65 [55-83] ml/m², $p < 0.0001$)、右室駆出率 (32 [20-38] to 38 [28-44] % , $p < 0.001$)、心室中隔内反比 (0.59 [0.54-0.63] to 0.54 [0.50-0.58] $p < 0.0001$) が有意に改善した。多変量解析の結果、肺高血圧状態からの離脱を予測する独立したCMRの因子は、心室中隔内反比であった。CMRの所見は心電図、心臓超音波の評価と比較し、RHCの結果と良好な相関関係を示し、非侵襲的に右心機能の改善を定量的に評価する事が可能であることが確認された。

本研究は、CTEPHの重症度評価における心臓MRIの有用性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られた。

〔博士（医学）〕

氏名 有益 優

〈学位〉	種類	博士（医学）	論文項目	ALTがん細胞における巨大テロメア核体形成機序の解明
	授与番号	博甲医 第438号	論文審査委員	主査 古瀬純司
	授与年月日	平成28年7月20日	副査	永根基雄 川上速人 近藤晴彦 栗崎 健
	授与の要件	学位規程第5条		

学位論文の要旨

【目的】がん細胞が無限に増殖するには、染色体末端のテロメアを維持する必要がある。多くのがん細胞はテロメラゼを発現してテロメアを維持しているが、一部のがん細胞はAlternative lengthening of telomeres (ALT) 機序によりテロメアを維持し、ALTがん細胞と呼ばれる。ALTがん細胞の分裂間期核には、巨大なテロメアがみられること、Promyelocytic leukemia nuclear body (PML核体) と共局在するテロメアがみられることが知られている。しかし、巨大なテロメアがどのくらい大きければALT特異的であるのか、また巨大テロメアとPML核体の関係は明らかでない。本研究ではALTがん細胞に特異的な巨大テロメアを巨大テロメア核体と名付け、その定量的な定義を試みる。さらに、巨大テロメア核体の核内分布、PML核体との関係を解析し、巨大テロメア核体の形成機序を明らかにする。

【対象と方法】ALTがん細胞としてH295R細胞とU2OS細胞を、対照のテロメラゼ陽性がん細胞としてHeLa細胞を用いた。分裂間期およびM期のテロメアのFluorescence in situ hybridization (FISH) 蛍光顕微鏡像を画像解析ソフトで定量的に比較解析した。テロメアのFISH蛍光シグナルの積分値から巨大テロメア核体を定量的に規定した。巨大テロメア核体の核内局在とPML核体との関係を共焦点レーザー顕微鏡ならびに超解像顕微鏡を用いて解析した。

【結果】HeLa細胞では分裂間期とM期のテロメアの大きさは同じ分布を示したが、ALTがん細胞であるH295R細胞とU2OS細胞では、分裂間期核にM期染色体より大きなテロメアがみられた。即ち、ALT特異的な分裂間期の巨大テロメア核体は、M期のテロメア蛍光積分値の最大値より、それぞれ定量的に規定され、全テロメアの10%弱であった。さらに細胞1個あたりのテロメア数は、分裂間期ではM期より約20%相対的に減少すること、巨大テロメア核体は核膜から遊離した核質に分布すること、巨大テロメア核体はPML核体と共局在すること、PML核体がテロメアを包み込む構造であることが示された。

【考察と結論】以上から、巨大テロメア核体は、核膜から遊離した染色体末端の複数のテロメアが、PML核体の内部で集合して形成され、ALT機序の相同組み換え中間体構造を表している可能性があると考えられた。

本研究により巨大テロメア核体は定量的に規定可能であることが示され、病理標本でのALTがんの鑑別診断に応用可能と考えられる。また、巨大テロメア核体の形成機序は、ALT機序の解明、それを標的とした抗がん療法の開発に寄与することが期待される。

論文審査結果の要旨

がん細胞が無限に増殖するには、染色体末端のテロメアを維持する必要がある。多くのがん細胞はテロメラゼを発現してテロメアを維持しているが、一部のがん細胞はAlternative lengthening of telomeres (ALT) 機序によりテロメアを維持しており、ALTがん細胞と呼ばれる。ALTがん細胞の分裂間期核には、巨大なテロメアがみられること、Promyelocytic leukemia nuclear body (PML核体) と共局在するテロメアがみられることが知られているが、ALTに特異的な巨大テロメアの特徴や巨大テロメアとPML核体の関係は明らかではない。本研究ではALTがん細胞に特異的な巨大テロメアを巨大テロメア核体と名付け、細胞核内の分布、PML核体との関係等、巨大テロメア核体の形成機序を明らかにした。

ALTがん細胞としてH295R細胞とU2OS細胞を、テロメラゼ陽性がん細胞としてHeLa細胞を用いた。分裂間期およびM期のテロメアのFluorescence in situ hybridization (FISH) 蛍光顕微鏡像を画像解析ソフトで定量的に比較解析した。テロメアのFISH蛍光シグナルの積分値から巨大テロメア核体を定量的に規

定した。巨大テロメア核体の核内局在とPML核体との関係を共焦点レーザー顕微鏡ならびに超解像顕微鏡を用いて解析した。

HeLa細胞では分裂間期とM期のテロメアの大きさは同じ分布を示したが、ALTがん細胞では分裂間期核にM期染色体より大きなテロメアがみられた。ALT特異的な分裂間期の巨大テロメア核体は全テロメアの10%弱であった。さらにALTがん細胞1個あたりのテロメア数は、分裂間期ではM期より約20%相対的に減少すること、巨大テロメア核体は核膜から遊離した核質に分布すること、巨大テロメア核体はPML核体と共局在すること、PML核体がテロメアを包み込む構造であることが示された。

以上から、ALTがん細胞の巨大テロメア核体は、核膜から遊離した染色体末端の複数のテロメアが、PML核体の内部で集合して形成され、ALT機序の相同組み換え中間体構造を表していることが考えられた。また本研究により、巨大テロメア核体は定量的に規定可能であることが示され、病理標本でのALTがんの鑑別診断に応用が可能と考えられる。本研究の巨大テロメア核体の形成機序を進展させることで、ALT機序のさらなる解明やそれを標的とした抗がん療法の開発にも寄与することが期待され、本研究は審査の結果、学位論文として価値あるものと認めた。

学位論文要旨および審査要旨

〔博士 (医学)〕

氏名 木下訓光

〔学位〕	種類	博士 (医学)	論文項目	Modeling of Longitudinal Changes in Left Ventricular Dimensions among Female Adolescent Runners (思春期女子走者における経時的左室形態変化のモデリング分析)
	授与番号	博乙医 第580号		
	授与年月日	平成28年5月18日		
	授与の要件	学位規程第6条	論文審査委員	主査 岡島康友 副査 赤木美智男 大木 紫 木崎節子 窪田 博

学位論文の要旨

【背景】 持久的トレーニングによって左心室が遠心性に肥大することが知られている。しかしトレーニングの長期的継続に伴う左室肥大の進行様式についての研究は限定的であり、思春期女子走者における報告は皆無である。

【方法】 対象は中学時代より競技歴を有する高校女子1年生中長距離走者36名 (15歳, 身長158.1 ± 4.6cm, 体重44.7 ± 6.1kg, 体脂肪率17.0 ± 5.2%)。心エコー法による左心室の形態計測, 最大酸素摂取量 (VO₂max), 体脂肪率の測定を年2回行い, 3年間追跡した。同期間の1500mおよび3000m走の全記録を競技能力の指標として用いた。各変数の経時変化を分析するため, トレーニング期間を説明変数としたマルチレベル分析を行った。

【結果】 左室拡張末期径 (LVEDd)・心筋重量は当初よりそれぞれ47.0 ± 3.0mm, 122.6 ± 15.7gと体格に比して大きかった。競技能力およびVO₂maxは3年間継続的に向上していた。LVEDdの変化はトレーニング期間の2次関数モデルによって最適に説明された。すなわち初期に大きく増大し, 経過とともに増大の程度が徐々に小さくなり平定化していく傾向であった。この変化の軌跡は除脂肪体重のそれに一致し, 共変量として除脂肪体重を用いたLVEDdの経時変化モデルでは, トレーニング期間の説明変数としての有意性は消失し, 除脂肪体重の変化のみで説明する1次関数モデルが最適であった。左室中隔・後壁厚も増加したが変化は最小限であり, 除脂肪体重とは関連しなかった。左室心筋重量の変化は, 除脂肪体重を共変量として含めたトレーニング期間の2次関数モデルによって最適に説明された。

【結論】 思春期女子中長距離走者では除脂肪体重が左室形態の変化を決定する重要な因子であった。左室拡大への除脂肪体重増加の影響を考慮した場合, トレーニング期間がLVEDdに及ぼす効果は限定的であった。以上より, 既にトレーニングによる左室拡大を呈した思春期女子中長距離走者では, さらに数年の長期間に渡り継続的に持久的トレーニングを行っても, 除脂肪体重から予想される以上の左室拡大は生じないことが示唆された。

論文審査結果の要旨

【背景】 持久性トレーニングによって左心室が遠心性に肥大することが知られていて, 運動生理学, スポーツ医学の分野では, 病態との鑑別を含めて焦点が当てられている。しかしトレーニングの継続に伴う左室肥大の進行様式の研究は限定的であり, 基礎となる経時的なデータ解析が必要となっている。

【方法】 対象は中学時代より競技歴を有する高校1年生女子中長距離走者36名 (15歳, 身長158.1 ± 4.6cm, 体重44.7 ± 6.1kg, 体脂肪率17.0 ± 5.2%)で, 心エコー法による左心室の形態計測, 最大酸素摂取量 (VO₂max), 体脂肪率の測定を年2回行い, 3年間にわたり追跡した。なお, 同期間の1500mおよび3000m走の全記録を競技能力の指標として用いた。本指標では級内相関が高く, 個人間のばらつきが大きい階層構造をとるため, トレーニング期間を説明変数としたマルチレベル分析によって統計解析を行った。

【結果】 競技能力およびVO₂maxは3年間継続的に向上していた。左室拡張末期径 (LVEDd)は当初より47.0 ± 3.0mmと体格に比して大きく, LVEDdの経時変化はトレーニング期間の2次関数

モデルによって最適化された。すなわち初期に大きく増大し, 経過とともに増大の程度が徐々に小さくなり平定化していた。この変化の軌跡は除脂肪体重のそれに一致し, 共変量として除脂肪体重を用いたLVEDdの経時変化モデルでは, トレーニング期間の説明変数としての有意性は消失し, 除脂肪体重の変化のみで説明する1次関数モデルが最適となった。左室中隔・後壁厚も増加したが変化は最小限であり, 除脂肪体重とは関連しなかった。

【結論】 思春期女子中長距離走者では除脂肪体重が左室形態の変化を決定する重要な因子であった。左室拡大への除脂肪体重増加の影響を考慮した場合, トレーニング期間がLVEDdに及ぼす効果は限定的であった。以上より, 既にトレーニングによる左室拡大を呈した思春期女子中長距離走者では, さらに数年の長期間に渡り継続的に持久的トレーニングを行っても, 除脂肪体重から予想される以上の左室拡大は生じないことが示唆された。

本研究は持久性運動競技者において遠心性心肥大がトレーニングによる骨格筋量増加に呼応する変化であることを示したものであり, 心肥大の機序を考える上で重要な報告であるとともに, 病的な心肥大の早期発見に資する研究と考えられる。以上, 審査の結果, 学位論文として価値あるものと認めた。

〔博士 (医学)〕

氏名 平 原 和 久

〈学位〉	種 類	博士 (医学)	論 文 項 目	Differences in immunological alterations and underlying viral infections in two well-defined severe drug eruptions
	授与番号	博乙医 第581号		(2つの重症薬疹における免疫とウイルス感染についての検討)
	授与年月日	平成28年5月18日	論文審査委員	主査 神谷 茂
	授与の要件	学位規程第6条		副査 岡本 晋 木崎節子 滝澤 始 多久嶋亮彦

学 位 論 文 の 要 旨

背景：重症薬疹には、Stevens-Johnson症候群 (SJS) /中毒性表皮壊死症 (TEN) と薬剤性過敏症候群 (DIHS) /drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) といった対照的な2つの薬疹があり、前者は著明な表皮壊死を伴うが、後者ではそれを認めず様々なウイルスの連続的活性化を認める。しかし、原因薬は類似しているながら、この様な臨床的な差違もたらされるのか、これまで全く検討されてこなかった。それに関して我々は、個体の免疫反応の違いと基盤にあるウイルス感染の違いがこの様な差違をもたらすのではないかと考えた。

対象と方法：当科で1998年から2006年まで、入院加療を行った重症薬疹をSJS/TEN (9人) とDIHS/DRESS (19人) に分け、それぞれの入院時 (全身ステロイド投与を開始する前) の臨床的特徴や白血球数、リンパ球数、リンパ球のサブセット、血清免疫グロブリン値、血清サイトカイン値、基盤にあるウイルス感染 (肝炎ウイルス等) について、比較検討した。

結果：2つの群の間で年齢や性差、基礎疾患に差が無かった。しかし、発症までの期間、治療期間ともにDIHS/DRESSで長く、特に治療期間ではSJS/TENが4週間で軽快したのに対し、DIHS/DRESSでは軽快後も再発が見られるのが特徴であった。血清IgG、IgA、IgMはDIHS/DRESSにおいて有意に低下が見られた。白血球数、リンパ球数、CD3+T細胞数ではSJS/TENの方が有意に低かったが、DIHS/DRESSでは白血球数は増加していたものの、分画はどれも基準値内であった。CD56+NK細胞数とCD19+B細胞数は両者に有意差は無かったが、DIHS/DRESSにおいて基準値以下に低下している患者が多く見られた。血清サイトカイン値では、IFN- γ のみがDIHSにおいて有意に上昇していたが、IL-5やTNF- α 、IL-10、IL-4、IL-2では有意差を認めなかった。入院時の全血中のウイルスDNAの定量では、SJS/TENの全血中でEpstein-Barr virus (EBV) DNAの検出率が高くなっていたのに加え、herpes simplex virus (HSV) IgG抗体価も1例を除く全てが高値であった。

考察：DIHS/DRESSにおいて特徴的に認められるのはB細胞、NK細胞の低下を伴う血清グロブリンの減少であり、それがウイルスの再活性化に関与する一方、IFN- γ の上昇も特徴的な臨床に関与していると考えた。また、SJS/TENに見られるHSV抗体の高値やEBV DNA高値は表皮の障害や、自己免疫反応に関与している可能性を考えさせる。この様に、この2つの重症薬疹は患者の背景にある免疫反応のバランスや潜伏ウイルスの感染パターンに違いがあり、これらの要因が同じ薬剤の投与を行っても臨床型の著明な差違をもたらすのではないかと考えた。

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

重症薬疹にはスチーブンス・ジョンソン症候群 (Stevens-Johnson syndrome: SJS) /中毒性表皮壊死症 (toxic epidermal necrolysis: TEN) と薬剤性過敏症候群 (drug-induced hypersensitivity syndrome: DIHS) /ドレシ症候群 (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms: DRESS) の臨床的に対照的な2群が存在する。SJS/TEN群では著明な表皮壊死を伴うが、DIHS/DRESS群では表皮壊死は認められず種々のウイルスの連続的活性化が認められる。しかし、上記2群間の発症基盤については十分な解析が行われてこなかった。本研究では2群間における宿主の免疫反応およびウイルス感染の違いと臨床病態との関連性について検討を加えた。

杏林大学医学部付属病院皮膚科で入院加療を受けたSJS/TEN患者 (9例) とDIHS/DRESS患者 (19例) について、投与薬剤、入院時臨床的特徴、検査所見 (白血球数、リンパ球数、リンパ球サブセット、血清免疫グロブリン値、血清サイトカイン値) および基盤にあるウイルス感染について比較検討した。

DIHS/DRESS群では原因薬剤が抗痙攣剤である症例が19例中15例 (78.9%) であり、SJS/TEN群のそれ (9例中4例: 44.4%) に比べ多かった。両群間における年齢、性差および基礎疾患については差は認められなかったが、発症までの期間について

はDIHS/DRESS群 (34.9 \pm 8.3日) の方がSJS/TEN群 (13.8 \pm 8.7日) よりも長かった。またDIHS/DRESS群では軽快後も再発がみられる特徴がみられた。血清IgG、IgA、IgM値の有意な低下がDIHS/DRESS群で認められた。血球細胞については、白血球数、リンパ球数、CD3+T細胞数、CD8+T細胞数、好酸球数の有意な低下がSJS/TEN群において認められたが、DIHS/DRESS群ではCD56+NK細胞数とCD19+B細胞数が基準値以下に低下している症例が多数みられた。血清サイトカイン値については、IFN- γ のみがDIHS/DRESS群で有意に上昇していたが、IL-5、IL-10、TNF- α には差が認められなかった。血中ウイルスの定量において、SJS/TEN群ではEBウイルス陽性症例数が多かった (被験患者9例中7例)。加えてSJS/TEN群ではHSV (herpes simplex virus) IgG抗体価が高値を示した。

DIHS/DRESS群ではB細胞数およびNK細胞数の低下を伴う血清グロブリンの減少と血清IFN- γ の上昇、SJS/TEN群では白血球数およびリンパ球数の減少と血中EBV高値およびHSV抗体価の高値が特徴的に認められた。本研究より上記2群の重症薬疹は患者の背景にある免疫反応のバランスや潜伏ウイルスの感染パターンの違いに起因する可能性が提起された。これらの結果は重症薬疹の発症病態の解明に新たな知見を提示するものであり、審査の結果学位論文として価値あるものと認めた。

学位論文要旨および審査要旨

〔博士（医学）〕

氏名 山本 亜希子

〔学位〕	種類	博士（医学）	論文項目	One-year results of intravitreal aflibercept for polypoidal choroidal vasculopathy
	授与番号	博乙医 第582号		（ポリープ状脈絡膜血管症に対するアフリベルセプト投与1年成績）
	授与年月日	平成28年6月15日	論文審査委員	主査 永根基雄 副査 石田 均 吉野秀朗 木崎節子 秋元義弘
	授与の要件	学位規程第6条		

学位論文の要旨

〔目的〕日本人の滲出型加齢黄斑変性（age-related macular degeneration, AMD）の半数近くを占める特殊型であるポリープ状脈絡膜血管症（polypoidal choroidal vasculopathy, PCV）に対し抗血管内皮細胞増殖因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）の抗体製剤であるアフリベルセプトの硝子体内投与（2mg/0.05cc）を行い1年後の視力変化及び病理組織学的変化を検討すること。

〔対象・方法〕対象は2012年12月から2014年10月までに杏林大学、東京女子医科大学、福島県立医科大学を受診した治療歴のないPCV 87例90眼であり、後ろ向きに検討した。

対象の内訳は男性68例（78.2%）、女性19例（21.8%）であり、平均年齢は71.1 ± 7.3歳であった。治療方針としては、導入期は毎月の投与を3か月連続で施行し、その後の維持期は2か月毎の投与を継続した。毎月に診察を行い、矯正視力、眼底所見および画像所見を確認し、予定投与の間の診察日に悪化がみられた場合には追加投与を行った。

〔結果〕矯正視力はlogarithm of the minimum angle of resolution (logMAR) 換算にて治療開始前は0.31であり、治療開始3か月後は0.21 (P < 0.001)、治療開始12か月後は0.17 (P < 0.001) と有意に改善した。治療開始前矯正視力と比較し、1年後の平均視力は22眼（24.4%）では0.3logMAR以上改善、64眼（71.1%）では不変、4眼（4.5%）では0.3logMAR以上悪化していた。平均中心窩網膜厚は治療開始前315 μmであり、3か月後184 μm (P < 0.001)、1年後204 μm (P < 0.001) と有意に減少した。光干渉断層計を用いた滲出性変化の有無について検討したところ、治療開始1年後64眼（71.1%）では滲出が消失していた。ポリープ状病巣については治療開始前、3か月後、1年後ともにインドシアニングリーン蛍光眼底造影検査が可能であった80例83眼について検討した。ポリープ状病巣は治療開始3か月後では38眼（45.8%）に完全消失、26眼（31.1%）に部分消失がみられ、19眼（22.9%）は不変であった。治療開始1年後では46眼（55.4%）に完全消失、27眼（32.5%）に部分消失がみられ、10眼（12.1%）では不変であった。90眼における1年間の平均アフリベルセプト投与回数は7.1 ± 0.3回であり、7眼でそれぞれ1回ずつの追加投与を必要とした。治療期間中に副作用、合併症はみられなかった。

〔結論〕PCVに対し、アフリベルセプトを導入期後の維持期に2か月毎投与を継続し、視力および病理組織学的所見を改善させ、有効であることが示された。

〔医学的意義〕滲出性AMDに対するアフリベルセプトの有効性は世界的大規模臨床試験において示されたが、PCVのみでの解析はなかった。本研究によりアフリベルセプトのPCVに対する高い有効性が証明され、日本のみならずPCVの多いアジア圏において、今後の滲出性AMD治療に有用な情報になると考えられる。

論文審査結果の要旨

〔目的〕日本人の滲出型加齢黄斑変性（age-related macular degeneration, AMD）の半数近くを占める特殊型であるポリープ状脈絡膜血管症（polypoidal choroidal vasculopathy, PCV）は、高齢者に好発し失明を来す疾患である。その病態の主因は血管内皮細胞増殖因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）の高発現と考えられており、本研究ではVEGFに対する抗体製剤であるアフリベルセプトを硝子体内投与（2mg/0.05ml）し、1年後の視力変化及び病理組織学的変化を検討した。

〔対象・方法〕対象は2012年12月から2014年10月までに杏林大学、東京女子医科大学、福島県立医科大学を受診した治療歴のないPCV 87例90眼であり、後ろ向きに検討した。

男性68例（78.2%）、女性19例（21.8%）、平均年齢は71.1 ± 7.3歳であった。アフリベルセプトを導入期は3か月毎月投与し、その後の維持期は2か月毎の投与を継続した。毎月に診察を行い、矯正視力、眼底所見および画像所見を確認し、予定投与の間の診察日に悪化がみられた場合には追加投与を行った。

〔結果〕矯正視力はlogMAR換算にて治療開始前は0.31であり、治療開始3か月後は0.21 (P < 0.001)、治療開始12か月後は0.17 (P < 0.001) と有意に改善した。治療開始前矯正視力と比較し、1年後の平均視力は22眼（24.4%）では0.3logMAR以上改善、64眼

（71.1%）で不変、4眼（4.5%）では0.3logMAR以上悪化していた。平均中心窩網膜厚は治療開始前315 μm、3か月後184 μm (P < 0.001)、1年後204 μm (P < 0.001) と有意に減少した。光干渉断層計による滲出性変化の検討では、治療開始1年後64眼（71.1%）で滲出が消失していた。ポリープ状病巣は治療開始3か月後では38眼（45.8%）に完全消失、26眼（31.1%）に部分消失がみられ、19眼（22.9%）は不変であった。治療開始1年後ではさらに消失割合が増加した。90眼における1年間の平均アフリベルセプト投与回数は7.1 ± 0.3回であり、7眼でそれぞれ1回ずつの追加投与を必要とした。治療期間中に副作用、合併症はみられなかった。

〔考察と結論〕PCVに対するアフリベルセプトの導入期後2か月毎の維持治療は、視力および病理組織学的所見を改善させ、有効であることが示された。これまでの光線力学療法や抗VEGF抗体のラニズマブより高い視力改善と良好な安全性が確認され、日本のみならずPCVの多いアジア圏において、今後の滲出性AMD治療に有用な情報になると考えられる。

〔審査の結果〕本研究は、失明の主因の一つである滲出性AMDの、特に日本において多数を占めるPCVに対するアフリベルセプトの有効性を示し、同疾患における新たな治療法の確立に貢献する有用な知見と考えられ、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 匂坂正信

〔学位〕	種類	博士 (医学)	論文項目	ラットモデルにおける薬物誘発心房細動が皮弁形成術へ及ぼす悪影響の検討
	授与番号	博乙医 第583号	論文審査委員	主査 副島京子 副査 神崎恒一 布川雅雄 谷口善仁 松村譲児
	授与年月日	平成28年7月20日		
	授与の要件	学位規程第6条		

学位論文の要旨

目的

心房細動をはじめとする不整脈は、血圧の変動、血栓・塞栓形成を来す可能性があることから、皮弁生着における危険因子であると考えられている。しかし詳細を調べた報告はなく、適切な動物モデルも存在していない。そのため不整脈と皮弁形成術との関連を調べることを目的に、ラットにおける心房細動モデルの開発を行った。そして心房細動モデルにおける、有茎・遊離皮弁の生着域・生着率の検討を行った。

方法

循環器領域の薬効評価においてイヌ等を対象に汎用されているアコニチン誘発心房細動モデルに準じて、ラット27匹を対象に、右心耳に0.5%アコニチン20 μ lを局注し、心房細動を誘発した。6例では同時に動脈血圧を持続的に測定した。心房細動を誘発した心房細動群 (n=7) と、アコニチンに代わり生食を注入したコントロール群 (n=7) の腹壁に、浅下腹壁動静脈を血管茎とする2 \times 13cmの有茎皮弁を作成し、7日目に皮弁の生着域を算出した。次に心房細動群 (n=10) とコントロール群 (n=10) の腹壁に、浅下腹壁動静脈を血管茎とする2 \times 2cmの正方形の遊離皮弁を作成し、モデル作成7日目に皮弁の生着の有無を調べた。

結果

アコニチン投与後約1分で27例中21例に心房細動が安定して発生し、心房細動発生時には動脈血圧の明らかな変動を認めなかった。心房細動が安定して発生した21例中の7例に対して有茎皮弁を作成し、10例に遊離皮弁を作成した。有茎皮弁の平均生着域はコントロール群が75.1%、心房細動群が55.7%であり、皮弁生着域は心房細動群で有意に低下した (Non-paired t-test: p<0.01)。

遊離皮弁ではコントロール群の10例中8例が生着し、心房細動群の10例中4例が生着した。心房細動群では皮弁生着率が低下する傾向を認めたが、有意差は無かった (Chi-square test: p=0.07)。

考察

形成外科領域において皮弁研究に用いられることが多いラットでの、心房細動モデルを確立することが出来た。有茎皮弁の生着域は心房細動群では有意に低下した。この原因としては代償性の末梢血管収縮による皮弁血流低下と、心房細動による血栓・塞栓形成が考えられた。また遊離皮弁の生着率は心房細動群で低下する傾向を示した。この原因としては、吻合部動脈血栓 (赤色血栓) を4例で認めたため、心房細動による塞栓形成の関与が考えられた。また2例においては、吻合部血栓が無いにも関わらず皮弁が全壊死していたため、末梢血管収縮により皮弁虚血が生じた可能性が考えられた。

論文審査結果の要旨

心房細動は、血行動態の変化、血栓形成を来す可能性があるため皮弁生着に影響を及ぼすと考えられてきた。心房細動と皮弁形成術の生着率の関連を調べることを目的に、ラットにおける心房細動モデルを作り、有茎・遊離皮弁の生着域・生着率の検討を行った。

循環器領域の薬効評価において汎用されているアコニチン誘発心房細動モデルに準じて、ラット27匹を対象に、右心耳に0.5%アコニチン20 μ lを局注し、心房細動を誘発した。6例では同時に動脈血圧を持続的に測定した。心房細動誘発群とアコニチンの代わりに生理食塩水を注入したコントロールを用いて有茎皮弁、遊離皮弁の生着を比較検討した。有茎皮弁の検討は、浅下腹壁動静脈を血管茎とする2 \times 13cmの有茎皮弁を作成し、7日目に皮弁の生着域を算出した。遊離皮弁の検討は、浅下腹壁動静脈を血管茎とする2 \times 2cmの正方形の遊離皮弁を作成し、7日目に皮弁の生着の有無を調べた。

アコニチン投与後約1分で27例中21例に心房細動が安定して発生した。うち7例に対して有茎皮弁、10例に遊離皮弁を作成し

た (それぞれの検討で同数のコントロール群を用いた)。有茎皮弁の平均生着域はコントロール群が75.1%、心房細動群が55.7%であり、皮弁生着域は心房細動群で有意に低かった (p<0.01)。遊離皮弁ではコントロール群の10例中8例が生着し、心房細動群の10例中4例が生着した。心房細動群では皮弁生着率が低下する傾向を認めたが、有意差は無かった (p=0.07)。

形成外科領域において皮弁研究に用いられることが多いラットで心房細動モデルを作成した。有茎皮弁の生着域は心房細動群では有意に低下した。代償性の末梢血管収縮による皮弁血流低下、心房細動による血栓・塞栓形成がその原因として考えられた。遊離皮弁の生着率は心房細動群で低下する傾向を示した。この原因としては、吻合部動脈血栓 (赤色血栓) を4例で認めたため、心房細動による塞栓形成の関与が考えられた。また2例においては、吻合部血栓が無いにも関わらず皮弁が全壊死していたため、末梢血管収縮により皮弁虚血が生じた可能性が考えられた。

以上のように本論文は心房細動モデルラットを作成し、これを用いて心房細動が有茎皮弁生着に影響を及ぼすことを明らかにしたもので、臨床上も有用な知見である。審査の結果学位論文として価値あるものと認めた。

〔博士（医学）〕

氏名 齋藤大祐

〔学位〕	種 類	博士（医学）	論 文 項 目	腸管嚢胞様気腫症における臨床的特徴に関する後方視的研究			
	授与番号	博乙医 第584号	論文審査委員	主査	杉山政則		
	授与年月日	平成28年7月20日	副査	吉野秀朗	似島俊明	菅間 博	神谷 茂
	授与の要件	学位規程第6条					

学位論文の要旨

目的：腸管嚢胞様気腫症（pneumatosis cystoides intestinalis; PCI）は腸管壁の粘膜下または漿膜下に多房性、直線状の含気性嚢胞を形成する原因不明の疾患であり、本邦では1901年にMiwaらによって初めて報告されている。比較的稀な疾患であるが、近年は画像診断の進歩に伴い報告例が増加しており、本邦では現在までに600例以上の報告がある。保存的治療で軽快する症例も多いが、外科手術に至る症例や死亡例も存在する。重症例では緊急手術の判断が必要となるためリスク因子を明らかにすることは臨床向きに重要である。しかし、これまでの報告は症例報告が多く、単施設での複数症例を検討した報告は極めて希少である。また、重症化に関与する様々な因子が提唱されているが、報告により一定していない。今回われわれは当院で経験したPCIについて、予後を規定する臨床的特徴と因子について検討した。

対象と方法：対象は2007年4月から2014年3月までの7年間に当院でCT検査または大腸内視鏡検査で多発する特徴的な含気性嚢胞を認めPCIと診断した症例とし、その臨床的特徴について後方視的に検討した。

結果：男性38例、女性30例、平均年齢65±13歳であった。多くは保存的治療で治癒したが、死亡8/68例（11.8%）も認めた。死亡例、生存例に分類し、予後予測因子として症状、基礎疾患、血液検査所見、病変部位、CT検査所見におけるそれぞれの項目について統計学的解析を行ったところ、腸管壊死、腹膜刺激症状、門脈ガス血症（Hepatic portal venous gas; HPVG）、炎症反応高値が多変量解析においてそれぞれ有意な因子として抽出された（ $p < 0.05$ ）。さらに、死亡例の多くを占めた腸管壊死に注視し、腹膜刺激症状、HPVG、炎症反応の関与について検討を行ったところ、腸管壊死の合併頻度はHPVG（+）群、腹膜刺激症状（+）群において有意に高率であった（ $p < 0.001$ ）。

結論：当院におけるPCIの臨床的特徴を検討した。単施設でのPCIの複数症例の検討は極めて希少であり、本研究によりその臨床的特徴が明らかになり、腹膜刺激症状、HPVGの有無が腸管壊死合併に関与し、PCIの予後予測、治療方針の決定に際して重要な因子となりうる可能性が示唆された。

論文審査結果の要旨

目的：腸管嚢胞様気腫症（pneumatosis cystoides intestinalis; PCI）は腸管壁の粘膜下または漿膜下に多房性、直線状の含気性嚢胞を形成する原因不明の疾患である。比較的まれな疾患であるが、近年は画像診断の進歩に伴い報告例が増加している。保存的治療で軽快する症例も多いが、外科手術に至る症例や死亡例も存在する。しかし、これまで単施設で多数の症例を検討した研究は国内外を含めほとんどなく、予後規定因子も明らかにされていない。本研究では単施設で経験したPCI症例を対象に予後を規定する臨床的特徴と因子について検討した。

対象と方法：2007年4月から2014年3月までの7年間に杏林大学医学部附属病院でCT検査または大腸内視鏡検査で多発する特徴的な含気性嚢胞を認めPCIと診断した68例とし、その臨床的特徴について後方視的に分析し、重症化因子を検討した。

結果：男性38例、女性30例、平均年齢65±13歳であった。多くは保存的治療で治癒したが、死亡8例（12%）も認めた。死亡例、生存例に分類し、予後予測因子として症状、基礎疾患、血液検査

所見、病変部位、CT検査所見におけるそれぞれの項目について統計学的解析を行ったところ、腸管壊死、腹膜刺激症状、門脈ガス血症（Hepatic portal venous gas; HPVG）、炎症反応高値が多変量解析においてそれぞれ有意な因子として抽出された（ $p < 0.05$ ）。さらに、死亡例の多くを占めた腸管壊死に注視し、腹膜刺激症状、HPVG、炎症反応の関与について検討を行ったところ、腸管壊死の合併頻度はHPVG（+）群、腹膜刺激症状（+）群において有意に高率であった（ $p < 0.001$ ）。

結論：単施設での多数のPCI症例の検討によって臨床的特徴が明らかになった。腹膜刺激症状、HPVGが腸管壊死合併による重症化に関与し、この2つの因子がPCIの予後予測や治療方針の決定に際して重要な因子となりうる可能性が示唆された。

これまでのPCIの研究のほとんどは症例報告であり、重症化予測因子も明らかになっていなかった。本研究では単施設での多数のPCI症例を対象に、臨床像を詳細に検討し重症化因子を明らかにした。本研究結果はPCIの診療において有用な情報となると考えられる。審査の結果、学位論文にふさわしいと判断した。

〔博士 (医学)〕

氏名 樋口 聡

〔学位〕	種 類	博士 (医学)	論 文 項 目	J Waves in Accidental Hypothermia —Body Temperature and Its Clinical Implications— (偶発低体温症におけるJ波—体温とその臨床的意味—)
	授与番号	博乙医 第585号	論文審査委員	主査 窪田 博 副査 山田達也 岡本 晋 大木 紫 櫻井裕之
	授与年月日	平成28年7月20日		
	授与の要件	学位規程第6条		

学 位 論 文 の 要 旨

【背景】 J波は特発性心室細動の心電図上のマーカーとして知られているが、健常人でもしばしば認められることがある。それぞれのJ波において外観上の違いがないことから、致死性不整脈のマーカーであるか否かの区別は時として困難である。歴史的にJ波が初めて報告されたのは低体温症例であったにもかかわらず、低体温におけるJ波の疫学や致死性不整脈との関連性、メカニズムの詳細については不明のままである。

【目的】 致死性不整脈のリスク層別化の観点から臨床的特徴を明らかにすることである。

【方法】 J波はQRS後半の0.1mV以上のノッチ、あるいはスラーと定義した。復温後にJ波が残存していた場合は低体温J波とみなさなかつた。低体温の定義を35℃未満の深部体温として、我々は低体温症例におけるJ波の発現頻度やその特徴、致死性不整脈との関連性を調査した。特発性心室細動に関連する悪性のJ波には、長い連結期の後に波高が増大するという特徴がある。逆に、健常人で認められる良性的J波は短い連結期の後に波高が増大する。低体温症例でのJ波は連結期に対してどのような挙動を示すのか、心房細動例で検討した。2002年から2012年の間で入院を要した低体温症例60例が解析対象となった。

【結果】 平均年齢は64±9歳、97%が男性であった。体温の中央値は31.3℃ (29.4℃-33.5℃)であった。J波は30例 (50%)で観察され、体温が低いほど多く (p<0.001)、30℃未満では全例で出現していた。33.5℃を越えた症例ではJ波は認められなかつた。また、波高は体温が低いほど高かつた (p<0.001)。本研究では8症例でJ波を伴う心房細動を合併しており、各症例で連結期と波高の関連性を調査した。その結果、3症例で連結期が長いほど波高が減弱し、短いほど波高が増大するという所見が有意に認められ、1症例でその傾向が認められた。残りの4症例では連結期の長短にかかわらず波高は一定であり、長い連結期で波高が増大するという症例は認められなかつた。心室細動は1例もなく、心室頻拍が1例認められた。

【結論】 低体温の程度は発生頻度や波高と有意に相関した。致死性不整脈の頻度は少なく、低体温との関連性は示せなかつた。長い連結期での波高増大は一過性外向きチャンネルの寄与が大きく、致死性不整脈発生に関連する。このチャンネルは体温低下に伴い失活することが報告されており、低体温J波の連結期に対する挙動はその事実を反映しているものと考えられる。短い連結期でJ波が増大する現象は不応期によるものと推察されるが、この所見は良性を示すものかもしれない。

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

J波は特発性心室細動の心電図上のマーカーとして知られているが、健常人でもしばしば認められることがあり、その臨床的意義について議論のあるところである。歴史的にJ波が初めて報告されたのは低体温症例であったにもかかわらず、低体温におけるJ波の疫学や臨床的意義、メカニズムの詳細については不明のままであり、致死性不整脈のリスク層別化の観点から臨床的特徴について検討した。

J波はQRS後半の0.1mV以上のノッチ、あるいはスラーと定義した。復温後にJ波が残存していた場合は低体温J波とみなさなかつた。低体温を35℃未満の深部体温と定義して、低体温症例におけるJ波の発現頻度やその特徴、致死性不整脈との関連性を調査した。さらに、特発性心室細動に関連する悪性のJ波では、長い連結期の後に波高が増大するという特徴が報告されていることから、低体温症例でのJ波は連結期に対してどのような挙動を示すのか、心房細動例で検討した。

2002年から2012年の間で入院を要した低体温症例60例を解析対象とした。平均年齢は64±9歳、97%が男性であった。体温の中央値は31.3℃ (29.4℃-33.5℃)であった。J波は30例 (50%)

で観察され、体温が低いほど多く (p<0.001)、30℃未満では全例で出現していた。33.5℃を越えた症例ではJ波は認められなかつた。また、波高は体温が低いほど高かつた (p<0.001)。1例の腎障害による死亡があつたが、心疾患は認めなかつた。不整脈による死亡は1例もなく、心室頻拍が1例のみみられたが、無治療で洞調律に復した。8症例で心房細動を合併しており、3症例で連結期が長いほど波高が減弱する所見が有意に認められ、1症例でその傾向があつた。残りの4症例では連結期の長短にかかわらず波高は一定であり、長い連結期で波高が増大するという悪性J波の特徴を示す症例はなかつた。これらの結果から、低体温によるJ波は、致死性不整脈の原因となる危険なものではないことが示唆された。悪性J波での長い連結期での波高増大は一過性外向きチャンネルの寄与が大きいとされるが、このチャンネルは体温低下に伴い失活することが報告されており、低体温J波の連結期に対する挙動はその事実を反映しているものと考えられる。

本研究は、低体温におけるJ波の臨床的意義、メカニズムに関する詳細をはじめて記したもので、臨床から基礎への橋渡しとなる貴重な報告である。審査の結果、学位論文として価値あるものと認めた。

〔博士 (医学)〕

氏名 本 田 有 子

〔学位〕	種 類	博士 (医学)	論 文 項 目	Volumetric analyses of cerebral white matter hyperintensity lesions on magnetic resonance imaging in a Japanese population undergoing medical check-up (日本人の脳ドックにおけるMRI大脳白質病変の容量分析)
	授与番号	博甲医 第439号		
	授与年月日	平成28年10月19日		
	授与の要件	学位規程第5条	論文審査委員	主査 松村讓兒 副査 千葉厚郎 岡本 晋 似鳥俊明 大木 紫

学 位 論 文 の 要 旨

【目的】大脳白質病変は“加齢性病変”とも言われ、日本人高齢者の約70%に見られる変化である。脳卒中や認知障害その他多くの疾患に関連することが知られながら発症の機序は不明である。今回日本でこれまで手法が確立されていなかったMRIの自動測定による大脳白質病変の定量評価法を用いて大脳白質病変の増大、脳葉別の分布、その関連因子を明らかにすることを目的とした。

【方法】2012年から2013年に富士脳障害研究所付属病院の脳ドックを受診した患者の中で脳梗塞、脳腫瘍などにより自動解析システム (Software for NeuroImage Processing in Experimental Research; SNIPER) で大脳白質病変が測定困難であったものを除外した健常人1047名 (男性609人、女性438人、平均56.5歳) を解析の対象とした。はじめに、SNIPERを使用した大脳白質病変の体積の計測と、Shinoharaらの分類による目視分類の関連を評価した。次に脳葉別、年齢階層別の大脳白質病変量を測定した。さらに対象者の臨床データ (年齢、性別、喫煙歴、アルコール歴、高血圧既往、糖尿病既往、脂質異常症既往、心房細動既往、受診時の収縮期血圧と拡張期血圧、心拍数、Body Mass Index; BMI、腹囲身長比、血清血糖値、ヘモグロビンA1c、総コレステロール、低密度リポ蛋白コレステロール、高密度リポ蛋白コレステロール、中性脂肪、尿定性検査、かなひろいテスト) を抽出し大脳白質病変量との相関の解析を行った。

【結果】大脳白質病変の測定量と、Shinoharaらの分類グレードは良好な相関を示していた (PVH: $R = 0.70$ $p < 0.001$, DSWMH: $R = 0.75$ $p < 0.001$)。脳葉別の大脳白質病変の年齢階層別変化では大脳白質病変と年齢階層に強い正の相関が見られた ($R = 0.574$ $p < 0.001$) が、後頭葉のみが年齢による影響が少なかった ($R = 0.182$ $p < 0.001$)。相関因子の解析では後頭葉を除いて大脳白質病変と拡張期血圧の有意な相関が見られた。

【結論】SNIPERによる大脳白質病変測定は従来の目視分類では不可能であった大脳白質病変量の詳細な変化を数値化することが可能であり、評価法として優れていると考えられた。さらに加齢による大脳白質病変の増大は後頭葉のみが他の脳葉と異なって少ないことが明らかとなり、内頸動脈系と椎骨動脈系での血管機能の違いが増大率の違いに影響していると考えられた。大脳白質病変の定量測定は病変評価に有用であり、支配血管による病変拡大の違いは大脳白質病変発症の機序解明のための鍵となると考える。

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

大脳白質病変は虚血性変化を主体とする加齢病変とされ、日本人高齢者の約70%に認められる。脳卒中や認知障害の発症要因の一つともいわれているが、その詳細は不明である。本研究は、従来、目視に依存していたMRI画像上の白質病変評価に自動解析システム Software for Neuro Image Processing in Experimental Research; SNIPER を適用、白質病変の体積を年齢階層、脳葉ごとに定量し、相関を解析してその有用性を検討した。

対象は2012年から2013年における富士脳障害研究所付属病院の脳ドック受診者で、脳梗塞、脳腫瘍などにより白質病変の測定困難な例を除外した1047名 (男性609人、女性438人、平均年齢56.5歳) である。対象者には研究の告知を行い、富士脳障害研究所付属病院倫理委員会の承認を得て研究を実施した。

大脳白質病変の総体積については、目視分類 (Sinohara, 2007) との相関を解析した。脳葉、年齢階層ごとの白質病変体積については、対象者の臨床データ (年齢、性別、喫煙歴、飲酒歴、高血圧既往、糖尿病既往、脂質代謝異常既往、心房細動既往、受診時の収縮期血圧及び拡張期血圧、心拍数、BMI、腹囲身長比、血清血糖値、HbA1c、総コレステロール、LDL-C、HDL-C、

TG、尿定性検査、かなひろいテスト) との相関を解析した。

解析の結果、大脳白質病変体積と目視分類グレードとは、脳室周囲病変 (PVH)、深部皮質下病変 (DSWMH) とともに明瞭な相関を示した (PVH: $R = 0.70$ $p < 0.001$, DSWMH: $R = 0.75$ $p < 0.001$)。また、各年齢階層における脳葉別白質病変の解析では、病変と加齢との間に正の相関が見られたが ($R = 0.574$ $p < 0.001$)、後頭葉では加齢との相関がみられず ($R = 0.182$ $p < 0.001$)、加齢による病変の増大率は他の脳葉に比べて低値であった。さらに、白質病変と拡張期血圧との相関も後頭葉では認められなかった。これらの所見は、内頸動脈灌流領域と椎骨動脈灌流領域における血管機能の差異を反映する結果と考えられた。

以上の結果から、SNIPERの適用により、従来の目視分類では不可能であった大脳白質病変の詳細な数値化と、体積変化の定量解析が可能となることが示され、本システムが白質病変評価に有用であることが判明した。また、動脈灌流領域による白質病変増大の差異の定量は、発症要因の解明に資する基礎データとして貴重な所見と考えられた。

本研究は、脳ドックにおける白質病変の定量的評価を推進するうえで有用な成果を得たものであり、審査の結果、学位論文として価値あるものと認めた。

〔博士（医学）〕

氏名 松本 祐磨

〔学位〕	種類	博士（医学）	論文項目	Gastrin-Releasing Peptide (GRP) is involved in the establishment of allergic rhinitis in mice (ガストリン放出ペプチドは、マウスにおけるアレルギー性鼻炎の成立に関与する)
	授与番号	博甲医 第440号		
	授与年月日	平成28年12月21日		
	授与の要件	学位規程第5条	論文審査委員	主査 滝澤 始 副査 大山 学 木崎節子 久松理一 神谷 茂

学位論文の要旨

【背景】神経ペプチドの一つである Gastrin Releasing Peptide (GRP) は脊髄後角における痒みの伝達に関与することが報告されており、アトピー性皮膚炎や気管支喘息においてその役割が研究されているが、アレルギー性鼻炎 (AR) においては Baraniuk らによる肥厚性鼻炎患者の鼻粘膜における GRP や GRPR の局在について示した報告のみで、同疾患を含む I 型アレルギーとの関連については未だ検討されていない。

【対象と方法】AR の感作過程における GRP や GRPR の発現変化を確認する目的で、BALB/c 雌マウスに4種類の処置を施した。A 群はコントロールとして PBS の腹腔内注射に続けて PBS の点鼻を2週間、B 群では全身感作のみとして卵白アルブミン (OVA) の腹腔内注射に続けて PBS の点鼻を2週間、C 群では軽症 AR モデルとして OVA の腹腔内注射に続けて OVA 及び PBS の点鼻を各1週間ずつ、D 群では重症 AR モデルとして OVA の腹腔内注射に続けて OVA の点鼻を2週間行った。処置開始日より34日目に OVA による抗原誘発を行い、くしゃみと鼻掻き回数を計測し、同35日目に鼻粘膜を採取し、GRP 及び GRPR の発現量とその局在をウェスタンブロット (WB) と蛍光免疫染色 (IHC) にて検討を行った。さらに重症 AR モデルマウスに GRPR 拮抗薬を投与して、その効果を観察した。

【結果】GRP は鼻粘膜上皮、鼻腺周囲に、GRPR は粘膜下腺、鼻粘膜上皮に局在した。GRP 及び GRPR は、全身感作のみでは鼻粘膜での発現に変化がないが、鼻粘膜のアレルギー炎症が成立すると共に鼻粘膜において発現量の増加を認めた。この GRPR の発現増加の少なくとも一部は、鼻粘膜へのマスト細胞の浸潤によるものと考えられた。GRPR 拮抗薬は AR モデルマウスの鼻症状の改善を認めた。

【考察】鼻粘膜の GRP や GRPR は、鼻粘膜からの分泌増加とマスト細胞への刺激という少なくとも2方面からアレルギー炎症に関与し、GRPR 拮抗薬が AR の新規治療薬となり得る可能性が示唆された。

論文審査結果の要旨

アレルギー性鼻炎 (allergic rhinitis, AR) は、アレルゲン特異的 IgE を基盤として鼻粘膜に発症する I 型アレルギー疾患であるが、神経系調節の寄与も指摘されている。神経ペプチドのひとつである Gastrin Releasing Peptide (GRP) の役割については、アトピー性皮膚炎や喘息で報告されているが、AR においては未だ示されていない。

申請者は、広く用いられているマウスの AR モデルを作成し、GRP 及びその受容体 (GRP receptor, GRPR) の役割を検討することを目的とした。

6週令の BALB/c 雌マウスにアジュバントとともに卵白アルブミン (Ovalbumin, OVA) を腹腔内注射して感作のち OVA の鼻腔内投与を2週間連日反復することにより AR モデルを作成した (重症 AR 群: Group D)。比較のために OVA 鼻腔内投与を1週間反復した群 (軽症 AR 群: Group C)、PBS の腹腔内投与と鼻腔内投与を行った群 (コントロール群: Group A) 及び OVA の全身感作のみ行った群 (感作群: Group B) を置いた。GRP と GRPR の鼻粘膜での局在を蛍光免疫染色で、発現量の変化をウェスタンブロット法で検討した。さらに、GRPR 拮抗薬の AR 症状への効果について検討した。

くしゃみや鼻掻きという AR 症状の回数は AR 群 (Group C, D) においてコントロール群 (Group A) に比べ有意に増加した。血液中の抗 OVA IgE 抗体も同様に Group A と比較して有意に増加し、血中好酸球%は重症 AR 群 (Group D) で有意に増加した。鼻粘膜の組織学的変化では AR 群 (Group C, D) において上皮細胞の変化や好酸球の浸潤を認めた。

蛍光免疫染色による検討で、GRP は鼻粘膜上皮、鼻腺周囲に、GRPR は粘膜下腺、鼻粘膜上皮に局在した。ウェスタンブロット法による検討で、鼻粘膜組織中の GRP はコントロール (Group A) に比較して AR 群 (Group C, D) で有意に増加した。一方、GRPR は Group A に比較して重症 AR 群 (Group D) で有意に増加した。GRPR と肥満細胞に特異的なトリプターゼ染色の二重染色では、GRPR 発現細胞の少なくとも一部は肥満細胞であると示唆された。GRPR 拮抗薬の投与により、重症 AR マウスのくしゃみ回数が有意に減少した。

以上から、GRP がアレルギー性鼻炎モデルの成立に関与することが新たに示された。

【審査の結果】本論文は、アレルギー性鼻炎における GRP の関与を初めて示したものであり、今後の治療にもつながる可能性があり、学位論文に値するものと認められた。

〔博士（医学）〕

氏名 氣賀澤 秀 明

〈学位〉	種 類 博士（医学）	論 文 項 目 大腸癌の腫瘍境界部粘膜でのCytokeratin7, CD117発現の変化
	授与番号 博甲医 第441号	論文審査委員 主査 正木忠彦
	授与年月日 平成28年12月21日	副査 森 秀明 川上速人 今泉美佳 大西宏明
	授与の要件 学位規程第5条	

学 位 論 文 の 要 旨

ヒト大腸癌は、分子生物学的変化の蓄積により腺腫や異形成を始めとした前癌状態を経て、癌化することが知られている。近年では、分子レベルの変化は大腸癌近傍の形態的には正常な粘膜（腫瘍境界部粘膜）にも生じていることが示されている。

サイトケラチン7（CK7）は、中間径フィラメントの1つであり、通常の大腸・胃粘膜上皮には発現しないが、胃癌では腫瘍境界部粘膜にCK7が発現し、発癌過程に関連した一過性の脱分化によるものと説明されている。CD117は細胞増殖や抗アポトーシス作用に関わるチロシンキナーゼレセプターである。CD117は大腸癌の発生や進行との関連が報告され、正常の大腸粘膜には通常発現しない。

これまでに、CK7とCD117は前癌病変において発現が証明されているが、大腸癌では腫瘍境界部粘膜におけるCK7、CD117の発現は検討されていない。そのため本研究では、大腸腫瘍近傍の形態的に正常な腺管に生じる分子レベルの変化の一部を解明するために、CK7とCD117の発現について免疫組織化学的検討を行った。

検体は、大腸切除術施行検体を用い、低異型度腺腫、高異型度腺腫、粘膜内癌、小型浸潤癌、大型浸潤癌の5つの群に分類した。各群について、腫瘍境界部粘膜におけるCK7とCD117の陽性率を算出した。また、一部の症例において癌胎児性抗原（CEA）とCD117のリガンドであるstem cell factor（SCF）の発現を検索した。

結果は、CK7では低異型度腺腫から小型浸潤癌にかけて陽性率が高くなったが、大型浸潤癌（25.0%）では小型浸潤癌（62.1%）よりも低い陽性率を示した。CD117では低異型度腺腫から小型浸潤癌にかけて高くなり、小型浸潤癌（39.4%）から大型浸潤癌（45.0%）にかけても陽性率が高くなった。CEAは腫瘍境界部粘膜において、CK7の発現に関係なく全例で表層から陰窩底部までの全体にわたって陽性を示した。腫瘍境界部粘膜でCD117が陽性を示した場合、SCFは80.0%で腫瘍あるいは腫瘍境界部粘膜に陽性であり、SCFとCD117の発現に関連がみられた（ $P < 0.05$ ）。

本研究によって、大腸癌の腫瘍境界部粘膜にCK7とCD117の発現に変化が起こっていることを示した。さらに悪性度・進行度による発現の違いから、それらの発現が大腸癌の発生や進行において異なる意義を有する可能性が示された。

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

ヒト大腸癌は、分子生物学的変化の蓄積により腺腫や異形成を始めとした前癌状態を経て、癌化することが知られている。近年では、分子レベルの変化は大腸癌近傍の形態的には正常な粘膜（腫瘍境界部粘膜）にも生じていることが示されている。

サイトケラチン7（CK7）は、中間径フィラメントの1つであり、通常の大腸・胃粘膜上皮には発現しないが、胃癌では腫瘍境界部粘膜にCK7が発現し、発癌過程に関連した一過性の脱分化によるものと説明されている。CD117は細胞増殖や抗アポトーシス作用に関わるチロシンキナーゼ型受容体である。CD117は大腸癌の発生や進行との関連が報告され、正常の大腸粘膜には通常発現しない。

既に大腸の前癌病変におけるCK7とCD117の発現は報告されているが、大腸癌の腫瘍境界部粘膜における発現は検討されていない。本研究では、大腸腫瘍近傍の形態的に正常な腺管に生じる分子レベルの変化の一部を解明するために、CK7とCD117の発現について免疫組織化学的検討を行った。

検体は、大腸切除標本計180検体を用い、低異型度腺腫、高異型度腺腫、粘膜内癌、小型浸潤癌、大型浸潤癌の5つの群に分類

した。各群について、腫瘍境界部粘膜におけるCK7とCD117の陽性率を算出した。また、一部の検体（40検体）において癌胎児性抗原（CEA）とCD117のリガンドであるstem cell factor（SCF）の発現を検索した。

結果は、CK7では低異型度腺腫から小型浸潤癌にかけて陽性率が高くなったが、大型浸潤癌（25.0%）では小型浸潤癌（62.1%）よりも有意に低い陽性率を示した（ $P < 0.05$ ）。CD117では低異型度腺腫から大型浸潤癌にかけて陽性率が高くなり、癌の方が腺腫よりも有意に陽性率が高かった（38.8% vs. 13.4%, $P < 0.05$ ）。CEAは腫瘍境界部粘膜において、CK7の発現に関係なく全例で表層から陰窩底部までの全体にわたって陽性を示した。腫瘍境界部粘膜でCD117が陽性を示した場合、SCFは80.0%で腫瘍あるいは腫瘍境界部粘膜に陽性であり、SCFとCD117の発現に関連がみられた（ $P < 0.05$ ）。

本研究によって、大腸癌の腫瘍境界部粘膜にCK7とCD117の発現に変化が起こっていること、さらに悪性度・進行度による発現の違いから、それらの発現が大腸癌の発生や進行において異なる意義を有する可能性が示された。以上より、本論文は学位論文としてふさわしいものと考えられる。

〔博士（医学）〕

氏名 田 中 啓

〔学位〕	種 類	博士（医学）	論 文 項 目	Branched-chain amino acids regulate insulin-like growth factor binding protein (IGFBP)-1 production by decidua and influence trophoblast migration through IGFBP-1
	授与番号	博甲医 第442号		(分枝鎖アミノ酸は脱着膜細胞からのインスリン様成長因子結合タンパク-1分泌を制御し、絨毛細胞の遊走に影響を与える)
	授与年月日	平成29年3月31日		
	授与の要件	学位規程第5条		
			論文審査委員	主査 楊 國昌 副査 石田 均 後藤田貴也 櫻井裕之 要 伸也

学 位 論 文 の 要 旨

【目的】 正常な胎盤形成には、子宮内膜への絨毛外栄養細胞（EVT）の侵入が必要不可欠であり、不十分な侵入は妊娠高血圧症候群や胎児発育不全の原因となる。脱着膜細胞から分泌されるインスリン様成長因子結合蛋白（IGFBP）-1は、 $\alpha 5\beta 1$ インテグリンを介してEVTに直接作用し、その遊走を制御するといわれているが、脱着膜細胞からのIGFBP-1分泌の調節機序は不明な点が多い。肝細胞では、分枝鎖アミノ酸（BCAAs）の欠乏がIGFBP-1分泌を促進することが知られており、BCAAsが脱着膜細胞からのIGFBP-1分泌に与える影響を検討した。

【方法】 人工妊娠中絶検体（妊娠初期）より、コラゲナーゼ処理によってヒト脱着膜細胞を分離培養した。BCAAsを含む/含まない培養液中で脱着膜細胞を培養し、培養液中のIGFBP-1濃度をELISAで測定した。培養液中のIGFBP-1およびプロラクチン（PRL）濃度をWestern blot法で評価した。中絶検体から分離培養したEVTを、リコンビナントIGFBP-1を含む培養液および脱着膜細胞を培養した培養液中で培養し、その遊走能を評価した。また、それらの培養液がEVTのFocal Adhesion kinase（FAK）のリン酸化に与える影響をWestern blot法で評価した。同様の実験を、 $\alpha 5\beta 1$ インテグリンと結合するGRGDSPを添加した条件で行った。

【結果】 BCAAs欠乏下で、脱着膜細胞からのIGFBP-1分泌は選択的に抑制された。リコンビナントIGFBP-1および脱着膜細胞の培養液により、EVTの遊走およびFAKのリン酸化は促進され、GRGDSPの添加でその促進効果は消失した。BCAAsが欠乏した脱着膜細胞の培養液中では、EVTの遊走およびFAKのリン酸化は抑制された。

【考察】 母体の低栄養のみならず、子宮内膜への血流不全をきたす病態では、脱着膜へのBCAAs供給が低下し、その結果、IGFBP-1分泌が抑制され、EVTの遊走が抑制されている可能性がある。母体の体重増加不良や血栓性素因は、妊娠高血圧症候群や胎児発育不全を合併しやすいことが知られている。すなわち、脱着膜細胞へのBCAAs供給の低下が、妊娠高血圧症候群や胎児発育不全をひきおこす病態のひとつである可能性がある。

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

正常な胎盤形成には、胎児側の絨毛外栄養細胞（EVT）と母体の子宮内膜を構成する脱着膜細胞との機能的相互作用が必須である。脱着膜細胞から分泌されるインスリン様成長因子結合蛋白（IGFBP）-1は、EVTの $\alpha 5\beta 1$ インテグリンを介した遊走を促進するが、この経路の障害は妊娠高血圧症候群や胎児発育不全の原因になる。しかし、脱着膜細胞におけるIGFBP-1の分泌機序は未解明である。本研究の目的は、肝細胞における分枝鎖アミノ酸（BCAAs）によるIGFBP-1分泌の制御機序の存在という最近の報告をもとに、BCAAsが、脱着膜細胞においてもIGFBP-1分泌機序の制御因子であることを証明することである。

脱着膜細胞とEVTは、ヒト人工妊娠中絶検体（ $n = 20$ ）から分離培養した。まず脱着膜細胞を用いて、BCAAsの存在の有無の環境下で培養し、培養液中のIGFBP-1をELISAとWestern blotで検討した。また、分離培養したEVTについて、リコンビナントIGFBP-1を濃度依存性に添加した系、あるいは脱着膜細胞のconditioned mediumで培養した系を作成した。この系において、 $\alpha 5\beta 1$ インテグリン結合RGDペプチドの共存の有無におけるEVTのFocal Adhesion kinase（FAK）のリン酸化と遊走能

を比較検討した。

脱着膜細胞培養液中のIGFBP-1濃度は、BCAAs存在下で 50 ± 10 ng/ml、BCAAs欠乏下で 25 ± 3 ng/mlであり、IGFBP-1分泌におけるBCAAsによる正の制御機序が観察された。EVTの遊走およびFAKのリン酸化は、リコンビナントIGFBP-1の濃度依存性に、また脱着膜細胞のconditioned medium下培養により促進された。この促進効果は、 $\alpha 5\beta 1$ インテグリン結合RGDペプチドの存在により消失した。BCAAsの非存在下での脱着膜細胞のconditioned mediumの培養条件では、EVTの遊走能およびFAKのリン酸化は抑制された。以上のことから、BCAAsは、脱着膜細胞からのIGFBP-1によるEVT遊走能に対する正の調節因子であることが初めて判明した。このことは、母体の低栄養や子宮内膜への血流不全をきたす病態では、脱着膜細胞へのBCAAs供給の低下によるIGFBP-1分泌の減少が、EVTの遊走を抑制する可能性を示唆した。

【審査の結果】 本研究は、妊娠高血圧症候群や胎児発育不全の原因と病態において、BCAAsを上流とするEVT-脱着膜細胞相互作用の障害が関与する可能性を初めて示したものであり、学位論文として価値のあるものと認められた。

学位論文要旨および審査要旨

〔博士（医学）〕

氏名 山 岸 民 治

〔学位〕	種 類	博士（医学）	論 文 項 目	Comparison of risk factors for acute worsening renal function in heart failure patients with and without preserved ejection fraction (左室駆出率保持性と非保持性心不全における急性腎障害発症の危険因子の比較検討)
	授与番号	博甲医 第443号	論文審査委員	主査 窪田 博 副査 近藤晴彦 大木 紫 北村 修 要 伸也
	授与年月日	平成29年3月31日		
	授与の要件	学位規程第5条		

学 位 論 文 の 要 旨

〔目的〕急性心不全患者において、急性腎障害（acute worsening renal function: AWRF）の発症は予後悪化の重要因子として報告されている。近年、左室駆出率保持性心不全（heart failure with preserved ejection fraction: HFpEF）と左室駆出率非保持性心不全（heart failure with reduced ejection fraction: HFrEF）の病態生理の違いが注目されており、AWRFについても、両者でその発症機序が異なる可能性がある。我々は、HFpEFとHFrEFにおいてAWRFの危険因子について比較検討を行った。

〔方法〕急性心不全で入院した連続181例を対象として、AWRFの危険因子について遡及的調査を施行した。入院時の血清Cr値と第3病日の血清Cr値を測定し0.3mg/dL以上の上昇をAWRFと定義した。各群において、単変量解析で $P < 0.10$ の因子と過去にAWRFの危険因子として報告されている因子に対して変数減少法ロジスティック回帰分析を施行した。

〔結果〕急性心不全で入院した連続181例の中で、HFpEF（EF $\geq 50\%$ ）は46%でHFrEF（EF $< 50\%$ ）は54%であった。HFpEF群において、高血圧の既往歴（オッズ比 [OR] 32.46, 95%CI 2.39-440.12, $P = 0.009$ ）、入院時血清Kの高値（OR 4.61, 95%CI 1.14-18.73, $P = 0.032$ ）、Ca拮抗薬の内服（OR 8.52, 95%CI 1.21-60.09, $P = 0.032$ ）は、AWRFに対する独立した危険因子であった（ $P < 0.05$, OR > 1.01 として定義した）。対照的に、入院の拡張期血圧（OR 1.07, 95%CI 1.02-1.13, $P = 0.004$ ）はHFrEF群においてAWRFの唯一の独立した危険因子であった。

〔結論〕高血圧がHFpEFとHFrEFの両群において急性心不全患者のAWRF発症に強く関連している結果を得た。しかし、高血圧症の既往の関与か、入院時の血圧高値の関与かという観点から解析した結果、HFpEFでは入院時の血圧高値よりも高血圧症の既往がより重要な危険因子であり、HFrEFではその逆であった。本研究の結果の背後にあるメカニズムの研究は、急性心不全時の心腎連関の病態解明・新たな治療法の開発につながる可能性が示唆された。

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

急性心不全患者において、急性腎障害（acute worsening renal function: AWRF）の発症は予後悪化の重要因子として報告されている。近年、左室駆出率保持性心不全（heart failure with preserved ejection fraction: HFpEF）と左室駆出率非保持性心不全（heart failure with reduced ejection fraction: HFrEF）の病態生理の違いが注目されており、AWRFについても、両者でその発症機序が異なる可能性がある。本研究では、HFpEFとHFrEFにおいてAWRFの危険因子について比較検討を行った。

急性心不全で入院した連続181例を対象として、AWRFの危険因子について遡及的調査を施行した。入院時の血清Cr値と第3病日の血清Cr値を測定し0.3mg/dL以上の上昇をAWRFと定義した。AWRFの頻度は、HFrEF群（10/98 = 10.2%）に比べ左室駆出率の保持されたHFpEF群（18/83 = 21.7%）でより高かった。次に各群において、単変量解析で $P < 0.10$ の因子と過去にAWRFの危険因子として報告されている因子に対して変数減少法ロジスティック回帰分析を施行した。

その結果、急性心不全で入院した連続181例の中で、HFpEF

（EF $\geq 50\%$ ）は46%でHFrEF（EF $< 50\%$ ）は54%であった。HFpEF群において、高血圧の既往歴（オッズ比 [OR] 32.46, 95%CI 2.39-440.12, $P = 0.009$ ）、入院時血清Kの高値（OR 4.61, 95%CI 1.14-18.73, $P = 0.032$ ）、Ca拮抗薬の内服（OR 8.52, 95%CI 1.21-60.09, $P = 0.032$ ）は、AWRFに対する独立した危険因子であった（ $P < 0.05$, OR > 1.01 として定義した）。対照的に、入院の拡張期血圧（OR 1.07, 95%CI 1.02-1.13, $P = 0.004$ ）はHFrEF群においてAWRFの唯一の独立した危険因子であった。

以上より高血圧がHFpEFとHFrEFの両群において急性心不全患者のAWRF発症に強く関連しているという結果を得た。一方、HFpEFでは入院時の血圧高値よりも高血圧症の既往がより重要な危険因子であり、HFrEFではその逆であるとの結果を得たことから、本研究の結果の背後にあるメカニズムは複雑であり、その解明が、急性心不全時の心腎連関の病態解明・新たな治療法の開発につながる可能性が示唆された。

本研究は、HFpEFとHFrEFにおいてAWRF発症の危険因子について比較検討を行い、異なる病態が背景にある可能性を指摘した点で有意義であり、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 乾 俊 哉

〔学位〕	種 類	博士（医学）	論 文 項 目	慢性閉塞性肺疾患の気道炎症病態におけるCXCL1の意義に関する基礎的、臨床的検討
	授与番号	博甲医 第444号	論文審査委員	主査 後藤田貴也
	授与年月日	平成29年3月31日	副査	神谷 茂 近藤晴彦 大西宏明 楊 國昌
	授与の要件	学位規程第5条		

学 位 論 文 の 要 旨

【背景と目的】慢性閉塞性肺疾患（chronic obstructive pulmonary disease ; COPD）や重症喘息等の慢性気道炎症では好中球性炎症の関与が示唆されており、その制御に気道上皮細胞が重要な役割を演じる。CXCL1は好中球活性化能を持つケモカインであり、COPDの病態に関与する可能性が報告されているが、気道局所での臨床的意義や産生制御機構には未だ不明な点が多い。今回これらに関する基礎的及び臨床的検討を行った。

【方法】各種呼吸器疾患のうち、慢性気道炎症疾患である気管支喘息9例、COPD 18例、両者を合併する ACOS 4例、そして気道領域の炎症が乏しい間質性肺炎7例を対象に、喀痰中CXCL1濃度測定を enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) で行い臨床データとの関連を解析した。また、ヒト気道上皮細胞株BEAS-2B細胞を lipopolysaccharide (LPS) や tumor necrosis factor α (TNF α) 等の活性化物質で刺激し、CXCL1タンパク質産生をELISAで、mRNA発現を reverse transcription - PCR で評価し、併せてLPS刺激による下流シグナル伝達経路の変化と治療薬効果についても検討した。

【結果】喀痰中CXCL1濃度は、COPD群で間質性肺炎群に比べ有意に高く（152 vs. 53ng/mL, $p < 0.01$ ）、気管支喘息とCOPDにおける吸入ステロイド治療群と長時間作用型抗コリン薬治療群で、非治療群に比べ有意に低かった（ $p = 0.02$ と $p = 0.04$ ）。BEAS-2B細胞において、TNF α やLPSの刺激によりCXCL1タンパク質産生とmRNA発現が有意に増強し、NF- κ Bとp38 MAPKの阻害薬によりタンパク質産生とmRNA発現が、ステロイドによりタンパク質産生が有意に抑制された。

【考察】臨床的検討から、COPDでのCXCL1を介した気道炎症亢進が示唆された。基礎的検討から、炎症性刺激にて気道上皮細胞からのCXCL1産生増強がみられ、NF- κ Bとp38 MAPKを介するシグナル伝達経路の関与が考えられた。更に、臨床的検討からステロイドと長時間作用型抗コリン薬による、基礎的検討からステロイドによるCXCL1抑制を介する治療効果が示唆された。

【結論】本邦の報告で初めて、COPDの気道炎症にCXCL1が関与する可能性と、抗炎症薬がCXCL1産生を抑制し気道炎症を抑える可能性を示した。また、LPSがNF- κ B及びp38 MAPKを介して気道上皮細胞のCXCL1産生を増強する事が示唆された。

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

【背景と目的】慢性閉塞性肺疾患（chronic obstructive pulmonary disease ; COPD）や重症喘息等の慢性気道炎症では好中球性の炎症の関与が示唆されており、その制御には気道上皮細胞が重要な役割を演ずる。CXC chemokine ligand 1 (CXCL1) は好中球活性化能を持つケモカインでありCOPDの病態に関与する可能性が報告されているが、気道局所におけるその臨床的意義や産生制御機構には未だ不明な点が多く、本研究ではこれらに関する基礎的及び臨床的検討を行った。

【方法】各種呼吸器疾患のうち、慢性気道炎症疾患である気管支喘息9例、COPD 18例、両者を合併する ACOS 4例と、対照として気道領域の炎症が乏しい間質性肺炎7例を対象に、喀痰中CXCL1濃度を enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) を用いて測定し臨床指標との関連を解析した。また、ヒト気道上皮細胞株BEAS-2B細胞を lipopolysaccharide (LPS) や tumor necrosis factor α (TNF α) 等の活性化物質で刺激し、CXCL1タンパク質産生をELISAで、mRNA発現をreverse-transcription-PCRで評価し、併せてLPS刺激による下流シグナル伝達経路の変化と治療薬の効果についても検討した。

【結果】喀痰中CXCL1濃度は、COPD群で間質性肺炎群に比べて有意に高く（152 vs. 53ng/mL, $p < 0.01$ ）、気管支喘息とCOPDでは治療群（吸入ステロイドと長時間作用型抗コリン薬治療）で非治療群に比べて有意に低かった（それぞれ $p = 0.02$ と $p = 0.04$ ）。BEAS-2B細胞では、TNF α やLPSの刺激によりCXCL1タンパク質産生とmRNA発現が有意に増加し、NF- κ Bとp38 MAPKの阻害薬によりタンパク質産生とmRNA発現が、また、ステロイドによりタンパク質産生がそれぞれ有意に抑制された。

【考察】臨床的検討から、COPDにおけるCXCL1を介する気道炎症の亢進と、ステロイドと長時間作用型抗コリン薬によるCXCL1抑制を介する治療効果が示唆された。また、基礎的検討から、炎症性刺激による気道上皮細胞からのCXCL1産生の増強とNF- κ Bとp38 MAPKを介するシグナル伝達経路の関与、およびステロイドによるCXCL1抑制を介する治療効果が示唆された。

【審査の結果】本論文は、臨床的および基礎的検討を通じて、COPDの気道炎症にCXCL1が関与し抗炎症薬がCXCL1の抑制を介して気道炎症を抑える可能性を本邦で初めて示し、さらに、LPSがNF- κ Bとp38 MAPKを介して気道上皮細胞におけるCXCL1産生を増強する可能性を初めて示したものであり、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 佐田 充

〔学位〕	種 類	博士（医学）	論 文 項 目	ウイルス感染によるCCL5ケモカインの産生発現とその制御機構についての基礎的検討
	授与番号	博甲医 第445号	論文審査委員	主査 神谷 茂 副査 河合 伸 櫻井裕之 武井秀史 楊 國昌
	授与年月日	平成29年3月31日		
	授与の要件	学位規程第5条		

学位論文の要旨

【背景・目的】気管支喘息は慢性気道炎症を呈する疾患であり、ウイルス感染等呼吸器感染症は気管支喘息の増悪原因の一つである。CCL5は強い好酸球の走化性を有するケモカインである。ウイルス感染による気道上皮からのCCL5の発現やその制御機構を検討する事を目的とした。【方法】ヒト気道上皮細胞の細胞株BEAS-2B細胞及び初代培養細胞NHBE細胞を二本鎖RNAウイルスアナログのpoly(I:C)で刺激した。上清中CCL5タンパク質濃度をELISA法、CCL5 mRNAレベルをqRT-PCR法で測定し、それらが各種サイトカインや喘息治療薬などの存在下でどの様に变化し、細胞内シグナルの阻害薬やノックダウンによりどの様な影響を受けるかを測定した。【結果】poly(I:C)刺激でヒト気道上皮細胞におけるCCL5タンパク質濃度はpoly(I:C)の濃度及び時間に依存し増強した。また、CCL5 mRNAレベルもpoly(I:C)濃度に依存し上昇した。poly(I:C)刺激によるCCL5発現はTLR3のノックダウンにより有意に抑制された。更に、CCL5増強効果はJAK1/JAK2阻害薬RuxolitinibやPI3K阻害薬LY294002により有意に抑制されたがJAK2/JAK3阻害薬AG490では有意な抑制効果は得られなかった。NF- κ Bに関する検討ではNF- κ B阻害薬BAY 11-7082を用いた場合やNF- κ B構成タンパク質のRelAをノックダウンした場合はpoly(I:C)刺激によるCCL5発現は影響を受けなかった。また、poly(I:C)刺激によるCCL5の産生はIL-4やIL-13との共刺激により更に増強したが、IL-33、IL-37、Club cell Secret protein 16は影響を及ぼさなかった。STAT6をノックダウンした際にはpoly(I:C)刺激なしでもCCL5発現は増強する傾向を示し、poly(I:C)刺激によるCCL5発現に対するIL-13の増強効果は維持された。喘息治療薬であるFluticasone propionateによりpoly(I:C)刺激によるCCL5発現は減弱するが、Tiotropium bromide, Theophylline, Montelukast sodium, Clarithromycin, Minocycline hydrochloride, Pravastatin sodium, N-acetyl-l-cystein や Pyrrolidinedithiocarbamate ammoniumは影響を及ぼさなかった。【結論】ウイルス感染により気道上皮細胞ではTLR3, JAK1, PI3Kを介しCCL5産生が亢進する。その発現はIL-4やIL-13等のTh2サイトカインの影響によりSTAT6以外の経路を介し更に修飾を受ける。一方、喘息治療薬であるFluticasone propionateはウイルス感染時のCCL5発現を抑制する。

論文審査結果の要旨

気管支喘息は慢性気道炎症を基盤として発症し、ウイルス性呼吸器感染時に本症の増悪を来す。CCL5 (regulated on activation, normal T cell expressed and secreted; RANTES) は好酸球に対する強い走化能をもつケモカインであり、気管支喘息の発作時にCCL5の産生量が増加する。本研究ではウイルス感染による気道上皮細胞からのCCL5の発現ならびにその制御機構を明らかにするとともに、気管支喘息治療薬のCCL5産生に及ぼす効果についても検討を加えた。

ヒト気道上皮樹立化細胞および初代細胞 (BEAS-2BおよびNHBE) を二本鎖RNAおよび一本鎖DNAの核酸アナログであるpoly(I:C)およびCpG oligodeoxynucleotides (CpG-ODN) にて刺激した。培養上清中のCCL5タンパク質量をELISA法、細胞内mRNA発現量を定量的逆転写PCR法 (qRT-PCR) にて測定した。poly(I:C)刺激に際してはIL-8, ICAM-1, TLR3 (Toll-like receptor 3) の発現についても解析した。またpoly(I:C)と各種サイトカインのCCL5産生における共同作用について解析した。細胞内シグナル伝達因子阻害薬および気管支喘息治療薬のCCL5産生に及ぼす影響についても検討した。TLR3, STAT6およびRelAのノックダウンにはそれぞれのsiRNA (低分子干渉RNA) を使用した。poly(I:C)刺激によりBEAS-2BおよびNHBE細胞からの

CCL5の産生量はpoly(I:C)の濃度および処理時間に依存し増強したが、CpG-ODNにはこのような効果はなかった。CCL5 mRNAレベルもpoly(I:C)濃度に依存して増強した。またpoly(I:C)はIL-8, ICAM-1, TLR3の発現を誘導した。siRNA (TLR3) はCCL5産生を抑制したが、siRNA (RelA) は抑制しなかった。細胞内シグナル伝達因子阻害剤中、JAK1/2阻害剤 (ruxolitinib), PI3K阻害剤 (LY294002) はpoly(I:C)によるCCL5誘導を抑制したが、NF κ B阻害剤, JAK2/3阻害薬は抑制しなかった。IL-4およびIL-13はpoly(I:C)によるCCL5産生誘導を増強し、その効果はsiRNA (STAT6) で抑制されなかった。一方、CC16, IL-33, IL-37にはpoly(I:C)と共同作用はなかった。気管支喘息治療薬中、ステロイド剤 (fluticasone propionate) はpoly(I:C)によるCCL5産生を抑制したが、長時間作用型抗コリン薬、テオフィリン、ロイコトリエン受容体拮抗薬、各種抗菌薬、NF κ B阻害薬などは抑制効果をもたなかった。

poly(I:C)がヒト気道上皮細胞よりCCL5産生を誘導すること、本誘導効果がIL-4, IL-13等のTh2サイトカインの影響によりSTAT6以外の経路を介して修飾を受けることが明らかとなった。加えて、ステロイド剤がウイルス感染時のCCL5発現を抑制するという結果は気管支喘息治療に際して有用な知見となった。これらの結果はウイルス感染時の気管支喘息の病態の解明に新たな知見を提示するものであり、審査の結果学位論文として価値あるものと認めた。

〔博士（医学）〕

氏名 田部井 勇 助

〔学位〕	種 類	博士（医学）	論 文 項 目	初回増悪膠芽腫における <i>IDH</i> 遺伝子変異の予後に対する意義			
	授与番号	博甲医 第446号	論文審査委員	主査	近藤晴彦		
	授与年月日	平成29年3月31日	副査	正木忠彦	今泉美佳	古瀬純司	藤原智徳
	授与の要件	学位規程第5条					

学 位 論 文 の 要 旨

【背景・目的】近年、*isocitrate dehydrogenase (IDH)* の遺伝子変異は、頻度は低いながら初発膠芽腫（glioblastoma: GBM）における予後良好因子の一つと考えられている。しかし、増悪したGBMについても予後因子となるかについて論じた報告はほとんどない。今回、GBMの初発および増悪後の生存期間について、*IDH* 変異の有無による差異を検討する。

【方法】2000-2015年に杏林大学医学部付属病院及び関連施設にて手術しGBMと診断され、病歴および*IDH* の遺伝子変異を解析可能であった147症例について、Kaplan-Meier法により初発診断後及び初回増悪後の生存期間を後方視的に解析した。

【結果】147例中19例（12.9%）に*IDH* 変異を認めた。全例*IDH1* の変異で*IDH2* の変異は認めなかった。野生型*IDH* (*wild-type IDH; wtIDH*) GBM 128例中3例（2.3%）がGrade II, IIIの低悪性度神経膠腫の増悪時にGBMとなるsecondary GBM (sGBM) であった。変異型*IDH* (*mutated IDH; mIDH*) GBM 19例中8例（42.1%）がsGBMで、1例を除き初発時に補助療法が施行されていた。神経膠腫初発からの全生存期間中央値（median overall survival; mOS）は、*wtIDH* 18.4ヶ月に対して、*mIDH* 47.5ヶ月と後者で長かった（ $p = 0.035$ ）。初回増悪後のmOSは、*wtIDH*（109例）10.5ヶ月、*mIDH*（13例）10.1ヶ月と有意差を認めなかった（ $p = 0.559$ ）。初発時よりGBMであるprimary GBM (pGBM) のみの解析でも、初回増悪後のmOSは、*wtIDH*（10.5ヶ月）と*mIDH*（13.5ヶ月）との間に差を認めなかった（ $P = 0.747$ ）。sGBM（11例）のGBM診断後のmOS（10.1ヶ月）は、pGBM（136例）のmOS（18.6ヶ月）より不良であった（ $p = 0.001$ ）。

【結論】本解析の結果から、*IDH* 変異は増悪GBMの予後因子とはならないことが示唆された。*mIDH* GBMが主体をなすsGBMは、従来pGBMより予後良好とされていたが、神経膠腫初発時に補助療法を施行されたsGBMはpGBMより予後不良であると考えられた。

Key words: *IDH*, recurrent glioblastoma, secondary glioblastoma, prognosis

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

Isocitrate dehydrogenase (IDH) の遺伝子変異は、頻度は低いながら初発膠芽腫（glioblastoma: GBM）における予後良好因子の一つと考えられている。しかし、増悪したGBMについても予後因子となるかについて論じた報告はほとんどない。本研究は、GBMの初発および増悪後の生存期間について、*IDH* 変異の有無による差異を検討したものである。

【対象と方法】2000-2015年に杏林大学医学部付属病院及び関連施設にて手術しGBMと診断され、病歴および*IDH* の遺伝子変異を解析可能であった147症例について、Kaplan-Meier法により初発診断後及び初回増悪後の生存期間を後方視的に解析した。

【結果】147例中19例（12.9%）に*IDH* 変異を認めた。全例*IDH1* の変異で*IDH2* の変異は認めなかった。野生型*IDH* (*wild-type IDH; wtIDH*) GBM 128例中3例（2.3%）がGrade II, IIIの低悪性度神経膠腫の増悪時にGBMとなるsecondary GBM (sGBM) であった。変異型*IDH* (*mutated IDH; mIDH*) GBM 19例中8例（42.1%）がsGBMで、1例を除き初発時に補助療法が施行されていた。神経膠腫初発からの全生存期間中央値（median overall

survival; mOS）は、*wtIDH* 18.4ヶ月に対して、*mIDH* 47.5ヶ月と後者で長かった（ $p = 0.035$ ）。初回増悪後のmOSは、*wtIDH*（109例）10.5ヶ月、*mIDH*（13例）10.1ヶ月と有意差を認めなかった（ $p = 0.559$ ）。初発時よりGBMであるprimary GBM (pGBM) のみの解析でも、初回増悪後のmOSは、*wtIDH*（10.5ヶ月）と*mIDH*（13.5ヶ月）との間に差を認めなかった（ $P = 0.747$ ）。sGBM（11例）のGBM診断後のmOS（10.1ヶ月）は、pGBM（136例）のmOS（18.6ヶ月）より不良であった（ $p = 0.001$ ）。

【結論】本解析の結果から、*IDH* 変異は増悪GBMの予後因子とはならないことが示唆された。*mIDH* GBMが主体をなすsGBMは、従来pGBMより予後良好とされていたが、神経膠腫初発時に補助療法を施行されたsGBMはpGBMより予後不良であると考えられた。

【審査の結果】本研究は、従来予後良好とされてきた*IDH* 変異を持つGBMであっても、増悪後は野生型*IDH* のGBMと同様に予後不良であることを本邦で初めて示したものであり、今後の臨床試験への重要な知見にもなっており、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 小島洋平

〔学位〕	種 類 博士（医学）	論 文 項 目	Mutation analysis of duodenal adenomas and adenocarcinomas with the next generation sequencing. (十二指腸腺腫および腺腫の次世代シーケンスによる遺伝子変異解析)
	授与番号 博甲医 第447号		
	授与年月日 平成29年3月31日		
	授与の要件 学位規程第5条	論文審査委員	主査 久松理一 副査 柴原純二 井本 滋 今泉美佳 小林陽一

学位論文の要旨

【目的】 十二指腸を含む小腸腺腫や腺腫の分子生物学的検討の報告は少ない。また、大腸癌に見られる adenoma-carcinoma sequence が、小腸癌においても関与しているか否かに関して一定の見解は無い。十二指腸は胃酸の影響や腸間膜の欠如などの特異性から、空腸/回腸と区別して検討する必要がある。今回我々は、十二指腸癌の発生に関与する分子異常を明らかにすべく、十二指腸腺腫・腺腫をターゲットとして次世代シーケンスを用いた癌関連遺伝子の解析を行った。

【対象と方法】 十二指腸腺腫・腺腫19症例を対象とした。内視鏡的/外科的に切除された腫瘍組織中の腺腫、高度異型腺腫、低度異型腺腫、及び正常粘膜領域を同定し、レーザーマイクロダイセクションを用いてそれぞれの部分を採取した。DNA抽出後に Ion PGM を使用し、変異の頻度が高いとされる50種の癌関連遺伝子について Ion AmpliSeq Cancer Hotspot Panel v2 を用いて変異を検出し、Ion Reporter により有意な変異を同定した。高頻度に変異が認められた遺伝子に対しては、腺腫・腺腫の間の変異の頻度の差異について Fisher 検定を施行し比較した。

【結果】 19例中18例に1つ以上の遺伝子変異が認められた。変異頻度が高い *KRAS*, *TP53*, *APC* 変異に注目すると、*KRAS* 変異は腺腫で62.5%、高異型度腺腫では55.6%、低異型度腺腫では30.0%に検出された。*TP53* 変異は腺腫で50.0%、高異型度腺腫では33.3%、低異型度腺腫では10.0%に検出された。*APC* 変異は腺腫で25.0%、高異型度腺腫で66.7%、低異型度腺腫で50.0%に検出された。しかしながら、腺腫・腺腫の間における変異の頻度には統計学的な有意差は見られなかった。特徴的な異常として、*APC* T1556fs 変異が6例 (31.6%) に認められた。加えて、*STK11* 変異が腺腫に12.5%、腺腫に18.2% 検出された。

【考察】 次世代シーケンスを用いた十二指腸腺腫・腺腫の変異解析報告は過去にほとんどなく、特に一つの検体において腺腫と腺腫部分を個別に解析した報告はない。今回の検討では、大腸癌同様 *KRAS* 変異は高度異型腺腫及び腺腫に多く *TP53* 変異は腺腫に比べ腺腫に頻度が高い傾向であったが、統計学的に有意差はなかった。また、明らかな変異の蓄積を示す例は少数であり、大腸癌で提唱されている adenoma-carcinoma sequence の関与は十二指腸癌では限定的であると考えられた。一方で *APC* 変異が腺腫で少なく腺腫で多かったことは大腸癌とは異なるパターンであり、十二指腸癌の進展には *de novo* 発癌など、他の発癌様式も重要である可能性が考えられた。また、*APC* の T1556fs 変異および *STK11* の変異頻度が高く、これらの遺伝子変異が十二指腸腫瘍の発生に重要な役割を果たしていると考えられた。十二指腸腺腫・腺腫の分子異常の特徴の一部が明らかとなったことで、今後の十二指腸腫瘍の発症機序の解明に、本研究が一助となることが期待される。

論文審査結果の要旨

【背景と目的】 十二指腸を含む小腸腺腫や腺腫の分子生物学的検討の報告は少なく、大腸癌で認められる adenoma-carcinoma sequence の小腸癌発生における関与は不明である。本研究では十二指腸腺腫および十二指腸癌発生の分子メカニズムを明らかにするために次世代シーケンスを用い50種の癌関連遺伝子の遺伝子変異解析を行った。【対象と方法】 十二指腸腺腫・腺腫19症例を対象とした。内視鏡的/外科的に切除された腫瘍組織中の腺腫、高度異型腺腫、低度異型腺腫、及び正常粘膜領域を同定し、レーザーマイクロダイセクションを用いてそれぞれの部分よりゲノムDNAを抽出した。変異の頻度が高いとされる50種の癌関連遺伝子の hot spot について Ion AmpliSeq Cancer Hotspot Panel v2 システムを用いて解析した。高頻度に変異が認められた遺伝子に対しては、腺腫・腺腫の間の変異の頻度の差異について Fisher 検定を施行し比較した。【結果】 19例中18例に1つ以上の遺伝子変異が認められた。変異頻度が高い *KRAS*, *TP53*, *APC* 変異に注目すると、*KRAS* 変異は腺腫で62.5%、高異型度腺腫では55.6%、低異型度腺腫では30.0%に検出された。*TP53* 変異は腺腫で50.0%、高異型度腺腫では33.3%、低異型度腺腫では10.0%に

検出された。*APC* 変異は腺腫で25.0%、高異型度腺腫で66.7%、低異型度腺腫で50.0%に検出された。しかしながら、腺腫・腺腫の間における変異の頻度には統計学的な有意差は見られなかった。特徴的な異常として、*APC* T1556fs 変異が6例 (31.6%) に認められた。加えて、*STK11* 変異が腺腫に12.5%、腺腫に18.2% 検出された。【考察】 次世代シーケンスを用いた十二指腸腺腫・腺腫の遺伝子変異解析、特に一つの検体において腺腫と腺腫部分を個別に解析した報告はない。大腸癌同様 *KRAS* 変異は高度異型腺腫及び腺腫に多く *TP53* 変異は腺腫に比べ腺腫に頻度が高い傾向であったが、統計学的に有意差はなかった。同一患者で腺腫から癌になるにつれて変異の蓄積を示す例は少数であり、adenoma-carcinoma sequence の関与は十二指腸癌では限定的であると考えられた。さらに大腸癌とは異なり *APC* 変異は腺腫よりも腺腫で多く、十二指腸癌への進展には *de novo* 発癌など、他の発癌様式が関与している可能性が考えられた。また、*APC* の T1556fs 変異および *STK11* の変異頻度が高く、十二指腸腫瘍の発生に重要な役割を果たしていると考えられた。希少な十二指腸腺腫・癌の癌関連遺伝子のゲノム解析を行った研究であり、本研究の結果は十二指腸腺腫の治療方針など臨床上の課題にも重要な情報を提供するものである。よって学位論文として価値あるものと考えられた。

〔博士（医学）〕

氏名 神 山 智 幾

〔学位〕	種 類	博士（医学）	論 文 項 目	Accuracy of pulse oximeters in detecting hypoxemia in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension
	授与番号	博甲医 第448号		(慢性血栓塞栓性肺高血圧症を対象にした低酸素血症を回避するために必要なパルスオキシメーターの精度)
	授与年月日	平成29年3月31日	論文審査委員	主査 滝澤 始
	授与の要件	学位規程第5条		副査 荻田香苗 副島京子 寺尾安生 布川雅雄

学 位 論 文 の 要 旨

【目的】パルスオキシメーターで測定される経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) は、動脈血酸素飽和度 (SaO₂) を過大評価する事があり、漫然と低酸素血症を見逃す危険性がある。慢性的に低酸素血症を有する慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) を対象にして、SpO₂とSaO₂の差について、集中治療室で広く使用されているNihonkohden, Nellcor, Masimo社製のパルスオキシメーターを用いて前向きに検討する事にした。

【方法】対象は32症例。経皮的肺動脈形成術 (PTPA) の際に、3社のパルスオキシメーターでSpO₂とSaO₂の差について検討した。更に、SaO₂を5%毎に区切ったの差についても検討した。低酸素血症 (SaO₂ ≤ 90%) を回避するために最低限必要なSpO₂ (Optimal SpO₂) を、ROC曲線を用いて算出した。

【結果】90% < SaO₂ ≤ 95%の範囲でSpO₂とSaO₂の差は、0.19 ± 1.78% (Nihonkohden), 0.18 ± 1.63% (Nellcor), 1.61 ± 1.91% (Masimo) とMasimoが有意に高値であった。Optimal SpO₂は、89% (Nihonkohden), 90% (Nellcor), 92% (Masimo) であった。

【考察】パルスオキシメーターは、機種により精度に差がある。SpO₂はSaO₂を過大評価するため、注意しないと低酸素血症を見逃す危険性がある。低酸素血症を回避するために、機種毎にOptimal SpO₂を決めて使用する必要がある。

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

パルスオキシメーターで得られる経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) は、採血で測定する動脈血酸素飽和度 (SaO₂) の代替えとして、非侵襲的かつ連続的にモニターできる利点がある。しかし、その測定精度は使用機器により異なり一律にSpO₂の目標下限値を90%にすると、低酸素血症 (SaO₂ ≤ 90%) を見落とす可能性があることが指摘されていた。

申請者は、慢性低酸素血症の患者を対象に使用機器による精度を比較してSaO₂ ≤ 90%を検知するうえで最適のSpO₂ (optimal SpO₂) を明らかにすることを目的に研究を行った。

対象は安定した呼吸循環動態にある慢性血栓塞栓性肺高血圧症32例とし、経皮的肺動脈形成術の際に行った。わが国で汎用されるNihonkohden OLV-3100, Nellcor N-BS, Masimo Radicalの3機種を用いて、各プローブを第2, 3, 4指にランダムに装着し、SaO₂とSpO₂を同時に測定した。各測定値のバイアス (SpO₂-SaO₂)、SpO₂のcut-off値を90%とした時にSaO₂ ≤ 90%だった感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率および精度を算定した。さらにROC解析を行い、SaO₂ ≤ 90%を回避するための最適SpO₂を求め、その場合の感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率およ

び精度を算定した。

バイアス (SpO₂-SaO₂) は3機種すべてでSpO₂ > SaO₂であり、SpO₂はSaO₂を過大評価することがわかった。このうちMasimoでのバイアスは他の2機種と比較して有意に大きかった (p < 0.0001)。SpO₂のcut-off値を90%とした時にSaO₂ ≤ 90%だった精度、感度、陽性的中率、陰性的中率および精度は、Nihonkohden : 81.2%, 90.3%, 65.0%, 95.6%, 88.6%, Nellcor : 85.7%, 93.9%, 75.0%, 96.9%, 92.5%, Masimo : 45.5%, 100%, 100%, 91.4%, 92.0%であった。ROC解析の結果得られた最適SpO₂は、Nihonkohden : 89%, Nellcor, 90%, Masimo : 92%であり、その場合の精度、感度、陽性的中率、陰性的中率および精度は、Nihonkohden : 81.2%, 97.2%, 86.7%, 95.9%, 94.3%, Nellcor : 85.7%, 93.9%, 75.0%, 96.9%, 92.5%, Masimo : 81.8%, 93.8%, 69.2%, 96.8%, 92.0%となった。以上から、低酸素血症 (SaO₂ ≤ 90%) を検出するための最適SpO₂値は機種により異なることが明らかとなった。

【審査の結果】本論文は、実地臨床で汎用されるパルスオキシメーターの機種ごとに、低酸素血症を検出するための最適SpO₂値が異なることを明らかにした。呼吸管理の向上に資する新規性の高い報告であり、学位論文に値するものと認められた。

学位論文要旨および審査要旨

〔博士（医学）〕

氏名 吉田 裕 毅

〔学位〕	種 類 博士（医学）	論 文 項 目 常染色体優性多発性嚢胞腎患者265名に対する頭蓋内動脈瘤のスクリーニング結果
	授与番号 博甲医 第449号	論文審査委員 主査 要 伸也
	授与年月日 平成29年3月31日	副査 窪田 博 松村讓児 遠山 満 平野照之
	授与の要件 学位規程第5条	

学位論文の要旨

【背景・目的】常染色体優性多発性嚢胞腎（autosomal dominant polycystic kidney disease : ADPKD）は多数の腎嚢胞の進行性の増大を特徴とする遺伝性疾患である。ADPKDでは頭蓋内動脈瘤（intracranial aneurysm : ICAN）の合併が多いことが知られている。しかしADPKDの総腎容積（total kidney volume :TKV）や推定糸球体濾過量（eGFR）とICANの関係についての調査は少ない。本研究では265例のADPKD患者に対してスクリーニング目的で行われたMR Angiographyを調査し、合併するICANの特徴について検討し、TKVおよびeGFRとICANの有無との間の相関について解析した。

【対象・方法】2006年3月から2016年3月の間に杏林大学医学部付属病院泌尿器科を受診し、Ravineの診断基準によりADPKDと診断された患者連続348例中、ICANに関する既往がない、頭部MRIでのスクリーニング検査を受けた265例を対象とし、ICANの数や局在、大きさなどの特徴と、高血圧や家族歴などの背景因子との関係について調査した。TKVはMRIのvolumetric法を用いて測定した。

【結果】265例（平均48.8±0.9才 最小14.9才-最大88.3才）のうち49例に65個のICANを認めた。ICANの有病率は18.5%で、女性患者における有病率は男性患者のそれと比べて有意に高かった（ $p = 0.02$ ）。ICAN合併群は、ICAN非合併群と比べて有意に年齢が高かった（ $p = 0.04$ ）。脳卒中の家族歴、ADPKD家族歴、降圧剤の服用に関して、ICANの有無で有意な違いは認めなかった。ICAN65個の最大径の分布は、<3mmが28個（43%）、3-4mmが23個（35%）、5-6mmが9個（14%）、7-9mmが2個（3%）、10-24mmが3個（5%）、 ≥ 25 mmが0個だった。局在は内頸動脈が26個（40%）、中大脳動脈が24個（37%）、前大脳動脈または前交通動脈が9個（14%）、脳底動脈が5個（7%）、椎骨動脈が1個（2%）だった。単発例が36例（73%）、複数例は13例（27%）だった。女性におけるICAN診断危険率は男性と比較して有意に高く（ $p = 0.04$ ）、MRIスクリーニングでのICAN診断のhazard ratioは1.98倍（ $p = 0.03$ ）であった。ICAN合併群では年齢補正後にも、TKVは大きかったが（ $p = 0.004$ ）、eGFRには有意差を認めなかった（ $p = 0.68$ ）。ICANの数やその最大径とTKVの間には相関は認めなかった（ $p = 0.65$, $p = 0.72$ ）。

【考察】TKVの増大と、ICAN合併に相関が認められ、嚢胞の増大とICAN発生との間に何らかの関連性があることが示唆された。

【結語】ADPKD患者のICAN発生率は年齢とともに上昇し、女性に高く、TKVとの間に相関が認められた。性別と年齢及びTKVを指標としてICANスクリーニングの適応の検討が必要であると考えられた。

論文審査結果の要旨

常染色体優性多発性嚢胞腎（autosomal dominant polycystic kidney disease : ADPKD）は多数の腎嚢胞の進行性の増大を特徴とする遺伝性疾患である。ADPKDでは頭蓋内動脈瘤（intracranial aneurysm : ICAN）の合併が多いことが知られている。しかしICANとADPKDの総腎容積（total kidney volume :TKV）や推算糸球体濾過量（eGFR）との関係についての報告はほとんどない。本研究では265例のADPKD患者に対してスクリーニング目的で行われたMR angiographyを調査し、合併するICANの特徴、およびICANの有無と年齢・性別、TKVやeGFRとの関連について解析した。方法は、2006年3月から2016年3月の間に当院泌尿器科を受診し、Ravineの基準によりADPKDと診断された348例中、頭部MRIによるスクリーニング検査を受けた273例から、脳卒中やICAN治療の既往を有する8例を除いた265例を対象とし、ICANの数や局在・大きさなどの特徴および、ICANの有無と様々な背景因子との関係を検討した。TKV測定はMRIによるvolumetric法を用いた。結果は、265例（平均48.8±0.9才、最小14.9才-最大88.3才）のうち49例に65個のICANを認めた。ICANの有病率は18.5%と従来の報告より高く、また、女性患者における有病率（23.1%）は男性患者（11.4%）と比べて有意に高かった（ $p = 0.02$ ）。ICAN65個の最大径の分布は、<3mmが28個（43%）、3-4mmが23個（35%）、5-6mmが9個（14%）、7-9mmが2個（3%）、10-24mmが3個（5%）、 ≥ 25 mm

は0個であった。局在は内頸動脈が26個（40%）、中大脳動脈が24個（37%）、前大脳動脈または前交通動脈が9個（14%）、脳底動脈が5個（7%）、椎骨動脈が1個（2%）であった。単発例が36例（73%）、複数例は13例（27%）であった。女性におけるICAN診断危険率は男性と比較して有意に高く（ $p = 0.04$ ）、MRIでのICAN診断のhazard ratioは1.98（ $p = 0.03$ ）であった。ICAN合併群と非合併群の比較では、ICAN合併群において有意に年齢が高く（ 52.7 ± 2.1 vs 47.9 ± 1.0 歳, $p = 0.04$ ）、TKVは大きく（ 2142 ± 168 vs. 1592 ± 68 ml, $p = 0.0008$ ）、eGFRは低値であった（ 54.5 ± 4.9 vs. 64.3 ± 2.3 ml/min/1.73m²）。年齢補正後も両群間のTKVの差は有意であったが（ $p = 0.004$ ）、eGFRの有意差は消失した（ $p = 0.68$ ）。脳卒中の家族歴、ADPKD家族歴、降圧剤の服用には両群間で差がなかった。ICANの頻度はTKV<1500mlでは11.9%、 $1500 \leq$ TKV<3000mlでは25%、 $3000 \leq$ TKVでは29.6%であった。ICANの数・最大径とTKV値との間に相関はなかった。

以上より、ADPKD患者のICAN発生率は年齢とともに上昇し、女性に高く、eGFRよりもTKVとの間に強い相関が認められることが示され、嚢胞の増大とICAN発生との間に何らかの関連があることが示唆された。

審査の結果、ICAN発症とTKVとの関連を検討した研究は本研究が初めてであり、ICANスクリーニングを検討する際に性別、年齢及びTKVがその指標となることを示唆していることから、臨床的意義があり、学位論文として価値あるものと認めた。

〔博士（医学）〕

氏名 中本 啓太郎

〔学位〕	種 類	博士（医学）	論 文 項 目	ヒト気道上皮細胞における緑膿菌由来FlagellinによるIL-6、IL-8産生およびその制御機構
	授与番号	博甲医 第450号	論文審査委員	主査 小林富美恵 副査 齋藤康一郎 河合 伸 木崎節子 平野浩一
	授与年月日	平成29年3月31日		
	授与の要件	学位規程第5条		

学 位 論 文 の 要 旨

【背景と目的】 緑膿菌は慢性閉塞性肺疾患（COPD）などの気道炎症病態に関与していると考えられている。緑膿菌はFlagellinという Toll-like receptor を介した炎症反応を引き起こす病原因子を有しているが、気道上皮においてその作用やメカニズムを詳細に検討した報告は少ない。今回、緑膿菌由来Flagellinを用いて、炎症性サイトカイン・ケモカイン産生にどのような影響を示すのか、またその制御機構について検討した。

【方法】 ヒト気道上皮細胞株BEAS-2B細胞を使用し、緑膿菌由来のFlagellinで刺激して、Interleukin（IL）-6およびIL-8の産生をELISA法で、IL-6およびIL-8 のmRNA発現量をqRT-PCRで測定した。Flagellinのシグナル伝達経路としてMitogen-activated Protein Kinase（MAPK）のリン酸化をWestern blot法で検証した。また、MAPK阻害薬及び抗炎症薬を用いて、IL-6、IL-8産生に対する効果についても検討した。

【結果】 BEAS-2B細胞において、緑膿菌由来Flagellinの刺激はIL-6、IL-8の産生を時間依存性、濃度依存性に増強し、mRNAの発現は2時間後をピークとして濃度依存性に増強させた。

シグナル伝達経路の検証では、MAPK経路であるp38 MAPK、ERK MAPK、JNK MAPKそれぞれのリン酸化が確認された。

p38 MAPK阻害薬下では、Flagellin刺激によるIL-6、IL-8産生は抑制され、ERK MAPK阻害薬下ではIL-8の産生が抑制された。JNK MAPK阻害薬下では抑制されなかった。また、Dexamethasone、Fluticasone propionate存在下においてはIL-6、IL-8産生が抑制されたが、Clarithromycin存在下ではIL-6、IL-8産生は抑制されなかった。

【結論】 ヒト気道上皮細胞株BEAS-2B細胞において緑膿菌由来Flagellinによる刺激はIL-6、IL-8の産生を増強し、炎症作用を有することが示された。またこの反応はMAPK経路を介すること、DEX、FPによって抑制されることが確認された。これらの知見はCOPDなどの慢性気道炎症疾患において、病態解明や新たな治療戦略に寄与する可能性がある。

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

緑膿菌は慢性閉塞性肺疾患（COPD）などの気道炎症病態に関与していると考えられている。緑膿菌はFlagellinという Toll-like receptor を介した炎症反応を引き起こす病原因子を有しているが、気道上皮においてその作用やメカニズムを詳細に検討した報告は少ない。本研究では、緑膿菌由来Flagellinが炎症性サイトカイン・ケモカイン産生に及ぼす影響とその制御機構について検討した。

ヒト気道上皮細胞株BEAS-2B細胞を緑膿菌由来Flagellinで刺激後、Interleukin（IL）-6とIL-8蛋白の産生をELISA法で、IL-6とIL-8のmRNA発現量をqRT-PCRで測定した。Flagellinのシグナル伝達経路としてMitogen-activated Protein Kinase（MAPK）のリン酸化をWestern blot法で検証した。また、MAPK阻害薬及び抗炎症薬を用いて、IL-6とIL-8産生に対する効果について検討した。

BEAS-2B細胞において、緑膿菌由来Flagellinの刺激はIL-6とIL-8の産生を時間依存性、濃度依存性に増強し、mRNAの発現

は2時間後をピークとして濃度依存性に増強させた。シグナル伝達経路の検証では、MAPK経路であるp38 MAPK、ERK MAPK、JNK MAPKそれぞれのリン酸化が確認された。p38 MAPK阻害薬下では、Flagellin刺激によるIL-6とIL-8の産生が抑制され、ERK MAPK阻害薬下ではIL-8の産生が抑制された。JNK MAPK阻害薬下ではIL-6とIL-8産生のいずれも抑制されなかった。また、Dexamethasone（DEX）、Fluticasone propionate（FP）存在下においてはIL-6とIL-8産生が抑制されたが、Clarithromycin存在下ではIL-6とIL-8産生のいずれも抑制されなかった。本研究により、ヒト気道上皮細胞株BEAS-2B細胞において緑膿菌由来Flagellinによる刺激はIL-6とIL-8の産生を増強し炎症作用を有すること、この反応はMAPK経路を介すること、DEXやFPによって抑制されることが明らかとなった。

審査の結果、本研究は緑膿菌由来Flagellinによる炎症性サイトカイン・ケモカイン産生への影響を明らかにしたもので、これらの知見はCOPDなどの慢性気道炎症疾患における病態解明や新たな治療戦略に寄与する可能性も考えられることから、学位論文として価値あるものと認めた。

〔博士 (医学)〕

氏名 野 崎 江里子

(学位)	種 類 博士 (医学)	論 文 項 目 大腸癌におけるケモカイン受容体CXCR3の発現と機能の解析
	授与番号 博甲医 第451号	論文審査委員 主査 今泉美佳
	授与年月日 平成29年3月8日	副査 楊 國昌 大木 紫 森 秀明 古瀬純司
	授与の要件 学位規程第5条	

学位論文の要旨

【目的】CXCR3は、癌の浸潤や転移に関与することが知られているケモカイン受容体で、2種のバリエントCXCR3AとCXCR3Bがある。著者らは大腸癌組織検体を用いて、癌先進部でCXCR3に共通のリガンドであるCXCL10をはじめとするCXCL群の遺伝子発現が亢進していることを報告したが、大腸癌におけるCXCR3バリエントの発現や機能について詳細な解析を行っている報告はこれまでない。本研究ではCXCR3AとCXCR3Bについて、大腸癌組織検体中心部と先進部における発現の解析、および大腸癌細胞を用いた機能解析を行った。

【方法】大腸癌組織検体において、total CXCR3と2種のバリエントの発現について検討するため遺伝子発現解析アレイ (20例)、定量RT-PCR (7例)を行った。次いでCXCR3AとCXCR3Bが増殖および浸潤に果たす役割について検討を行うため、大腸癌培養細胞HCT116にCXCR3AもしくはCXCR3Bを導入した細胞を作成しCXCL10存在下でMTTアッセイ、スクラッチアッセイ、トランスウェルアッセイを行った。次いで増殖マーカーであるKi-67の陽性率について免疫組織化学染色で検討を行った (3例)。マイクロアレイ解析の2群間の比較にはStudent t検定を、定量RT-PCR以降の解析は多群間の比較にKruskal-Wallis検定、2群間の比較にはMann-Whitney Uを用い $P < 0.05$ を有意とした。

【結果】大腸癌組織検体を用いた発現解析の結果、total CXCR3の発現は遺伝子発現解析アレイで中心部と先進部に差は認められなかった。定量RT-PCRでは大腸癌中心部、先進部いずれにおいてもCXCR3Aに比べCXCR3BのmRNA発現量が有意に高かった ($P = 0.004$, $P = 0.002$)。中心部と先進部の各々におけるCXCR3AmRNA/CXCR3BmRNA発現量比は中心部と比較し先進部で有意に低かった ($P = 0.047$)。MTTアッセイでは非導入細胞・mock細胞と比較しCXCR3A導入細胞で有意に増殖能が亢進し ($P = 0.049$, $P = 0.049$)、スクラッチアッセイとトランスウェルアッセイにおいてもCXCR3A導入細胞で浸潤能が有意に亢進していた ($P = 0.049$, $P = 0.004$)、 $P = 0.004$, $P = 0.004$)。一方、CXCR3B導入細胞では増殖・浸潤の有意な亢進は見られなかった。Ki-67の免疫組織化学染色では中心部と比較し先進部でKi-67陽性率が有意に低下していた ($P < 0.001$)。

【考察】CXCR3バリエントの機能解析では大腸癌においてCXCL10/CXCR3Aシグナルは増殖・浸潤いずれも促進すると考えられた。一方CXCR3Bについては大腸癌の増殖・浸潤における役割は明らかではなかった。しかしながら、CXCR3AmRNA/CXCR3BmRNA発現量比が中心部と比較し先進部で低かったことは、両者の発現量のバランスが中心部と先進部における癌の進展様式の差異に関与している可能性が示唆された。またKi-67の陽性率が先進部で低下していたことは、増殖能に関与するCXCR3Aの発現の低下傾向がみられたことと適合するものと考えられた。ただ、先進部では浸潤が亢進していると考えられるが、CXCR3Aの発現低下傾向との関連については未だ不明であり、今後の研究課題である。

【結語】本研究で大腸癌におけるCXCR3A,Bの発現と機能の一部が明らかになったことは、今後これらの分子が大腸癌の進展に果たす役割を明らかにするうえで意義があるものと考えられた。

論文審査結果の要旨

CXCR3は、癌の浸潤や転移に関与することが知られているケモカイン受容体で、2種のバリエントCXCR3AとCXCR3Bがある。著者らは大腸癌組織検体を用いて、癌先進部でCXCR3のリガンドであるCXCL10をはじめとするCXCL群の遺伝子発現が亢進していることを報告したが、大腸癌におけるCXCR3バリエントの発現や機能についての報告はこれまでない。本研究ではCXCR3AとCXCR3Bについて、大腸癌組織検体中心部と先進部における発現の解析、および大腸癌細胞を用いた機能解析を行った。

【方法】大腸癌組織検体の中心部と先進部におけるtotal CXCR3と2種のバリエントの発現を遺伝子発現解析アレイ (20例)、定量RT-PCR (7例)により調べた。またKi-67に対する免疫染色により、中心部と先進部における細胞増殖を調べた (3例)。さらにCXCR3AとCXCR3Bが増殖および浸潤に果たす役割を調べるため、大腸癌培養細胞HCT116にCXCR3AもしくはCXCR3Bを発現させた細胞を作成しCXCL10存在下でMTTアッセイ、スクラッチアッセイ、トランスウェルアッセイを行った。【結果】大腸癌組織検体を用いた発現解析の結果、total CXCR3の発現は遺伝子発現解析アレイで中心部と先進部に差は認められなかった。定量RT-PCRでは大腸癌中心部、先進部いずれにおいてもCXCR3Aに比べCXCR3BのmRNA発現量が有意に高かった ($P = 0.004$, $P = 0.002$)。CXCR3BmRNA発現量は中心部と先進部では差は認められなかった ($P = 0.655$)。一方、CXCR3AmRNA発現量は中心部に比べて先進部が低い傾向にあり、CXCR3AmRNAと

CXCR3BmRNAの発現量比 (CXCR3AmRNA/CXCR3BmRNA) は中心部に比べて先進部で有意に低かった ($P = 0.047$)。Ki-67の免疫組織化学染色では中心部に比べ先進部でKi-67陽性率が有意に低下していた ($P < 0.001$)。大腸癌培養細胞のMTTアッセイではmock細胞と比較しCXCR3A導入細胞で有意に増殖能が亢進し ($P = 0.049$)、スクラッチアッセイとトランスウェルアッセイにおいてもCXCR3A導入細胞で浸潤能が有意に亢進していた ($P = 0.049$, $P = 0.004$)。一方、CXCR3B導入細胞では増殖・浸潤の有意な亢進は見られなかった。【考察】CXCR3バリエントの機能解析では大腸癌においてCXCL10/CXCR3Aシグナルは増殖・浸潤いずれも促進すると考えられた。一方CXCR3Bについては大腸癌の増殖・浸潤における役割は明らかではなかった。しかしながら、CXCR3AmRNA/CXCR3BmRNA発現量比が中心部と比較し先進部で低かったことは、両者の発現量のバランスが中心部と先進部における癌の進展様式の差異に関与している可能性が示唆された。またKi-67の陽性率が先進部で低下していたことは、増殖能亢進に寄与するCXCR3Aの発現が低下傾向であったことと適合するものと考えられた。ただ、先進部では浸潤が亢進していると考えられるが、CXCR3Aの発現低下傾向との関連については未だ不明であり、今後の研究課題である。

本研究により大腸癌におけるCXCR3A, Bの発現と機能の一部が初めて明らかになったことは、今後これらの分子が大腸癌の進展に果たす役割を明らかにする上で意義があるものと考えられ、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 小林 義 雄

〔学位〕	種 類	博士（医学）	論 文 項 目	特発性正常圧水頭症とアルツハイマー型認知症の定量的画像指標の比較
	授与番号	博乙医 第586号	論文審査委員	主査 千葉厚郎 副査 似鳥俊明 松村譲児 大西宏明 大木 紫
	授与年月日	平成28年9月21日		
	授与の要件	学位規程第6条		

学 位 論 文 の 要 旨

【緒言】本邦の特発性正常圧水頭症（以下iNPH）診療ガイドラインでは、possible iNPHの診断基準を満たす症例に対して髄液排除試験を行うよう推奨している。しかしこの診断基準はアルツハイマー型認知症（以下AD）の合併を除外しきれず、病理学的検討でAD病理を合併する例が多く報告されている。またMRI画像でもADの特徴である側脳室下角の開大や側脳室の拡大はiNPHの画像所見に隠れて、通常の読影でAD合併の有無を判断することは容易ではない。今回、代表的なreversible dementiaであるiNPHとirreversible dementiaであるADとの鑑別あるいはiNPHにおける髄液排除試験の効果を予測するための新たな画像診断マーカーを探索した。

【方法】臨床的にpossible iNPHと診断され、髄液排除試験を施行した18例（髄液排除試験有効12例、無効6例）と、外来通院中のprobable AD 19例を対象に、頭部MRI画像のVSRADのZスコア、Evans Index、側脳室前角脳幅比、鈎回間距離、内側側頭葉最小厚、海馬高、脈絡膜裂高、側脳室下角横径と縦径、シルビウス裂最大高の左右平均値を測定し、probable AD症例とpossible iNPH症例の間、およびpossible iNPH症例の髄液排除試験有効例と無効例の間で、それぞれ比較した。次に、各MRI画像測定値、VSRADのZスコア、Evans Indexを独立変数とし、probable ADとpossible iNPHの2値を従属変数としたロジスティック回帰分析を行い、有意な変数を複数抽出した場合、それぞれを乗したiNPH indexを算出し、ROC曲線を作成し、感度・特異度に優れるカットオフ値の算出を試みた。

【結果】probable AD症例に比べてpossible iNPH症例で、VSRADのZスコア、Evans index、側脳室前角脳幅比、側脳室下角横径と縦径、シルビウス裂最大高は有意に高値であり、VSRADのZスコア、Evans Indexを除くカットオフ値はそれぞれ、0.31, 6.9mm, 3.13mm, 7.6mmであった。またpossible iNPH症例における髄液排除試験無効例に比べて有効例では、内側側頭葉最小厚が高値であり、そのカットオフ値は11.0mmであった。この内側側頭葉最小厚は髄液排除試験有効例においてMMSE得点と強い正の相関が認められた（ $p < 0.001$, $r^2 = 0.758$ ）。probable ADとpossible iNPHの鑑別を目的としたロジスティック回帰分析では側脳室前角脳幅比、側脳室下角横径、内側側頭葉最小厚の3つが抽出された。これらの画像指標と3指標を乗したiNPH indexのROC曲線を比較したところ、単独の画像指標よりもiNPH indexのAUC値の方が高く（ $AUC = 0.924$ ）、15.9をカットオフとした場合、感度94.4%、特異度84.2%であった。

【結論】頭部MRIを用いた簡易な定量評価を行うことによりpossible iNPHとprobable ADの鑑別、possible iNPH症例に対する髄液排除試験の有効性の予測ができる可能性が示された。

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

可逆性の認知症として正常圧水頭症を正確に診断することは重要である。本邦の特発性正常圧水頭症（以下、iNPH）診療ガイドラインにおける診断基準では、脳室拡大の定量的指標としてEvans index が主に用いられているが、この診断基準ではアルツハイマー型認知症（以下、AD）の合併を除外しきれていない。iNPHと診断された症例の病理学的検討で、AD病理が合併する頻度も高く、それが強い症例ではシャント術の効果が低いことが報告されている。本研究は、このような背景のもとに、iNPHとADとの鑑別および、iNPHにおける髄液排除試験の効果を予測するための新たな定量的画像診断マーカーの探索を目的として行われた。【方法】臨床的にpossible iNPHと診断し、髄液排除試験を施行した18例（髄液排除試験有効12例、無効6例）と、probable AD 19例を対象に、頭部MRI画像の各種パラメーター（VSRADのZスコア、Evans index、側脳室前角脳幅比、鈎回間距離、内側側頭葉最小厚、海馬高、脈絡膜裂高、側脳室下角横径と縦径、シルビウス裂最大高）を計測し、possible iNPH群とprobable AD群の間、およびpossible iNPH症例の髄液排除試験有効群と無効群の間で、それぞれ比較した。また、MRI画像の各計測値を独立変数とし、possible iNPHとprobable ADの2値を従属変数とし

たロジスティック回帰分析を行い、有意に関連する変数を抽出し、ROC分析から感度・特異度に優れるカットオフ値を求めた。

【結果】possible iNPH群はprobable AD群に比べ、VSRADのZスコア、Evans index、側脳室前角脳幅比、側脳室下角横径と縦径、シルビウス裂最大高は有意に高値であった。またpossible iNPH症例における髄液排除試験有効群は無効群に比べ、内側側頭葉最小厚が有意に高値であり、ROC分析により求められた最適カットオフ値11.0mmで、両群が感度66.7%、特異度75%で鑑別された。possible iNPHとprobable ADの鑑別を目的としたロジスティック回帰分析では側脳室前角脳幅比、側脳室下角横径、内側側頭葉最小厚の3つが有意に関連する変数として抽出された。これら3つの変数を乗したものを新たにiNPH indexと定義し、ROC分析を行ったところ、3変数それぞれ単独の場合よりもiNPH indexの方が高いAUC値（0.924）を示し、15.9をカットオフとした場合、possible iNPHとprobable ADが感度94.4%、特異度84.2%で鑑別された。

以上、本研究は治療可能な認知症であるiNPHとADとの鑑別、およびpossible iNPHにおける髄液排除試験の有効性の予測に有用な、頭部MRI上での定量的指標を示したものであり、臨床的意義は高いと考えられる。審査の結果、学位論文として価値あるものと認めた。

〔博士 (医学)〕

氏名 井原 玲

〈学位〉	種 類	博士 (医学)	論 文 項 目	Subcutaneous injection of normal saline prevents cutaneous complications of ethanol sclerotherapy for superficial vascular lesions: an experimental study (浅在性静脈病変に対するエタノール硬化療法における皮膚合併症予防法としての生理食塩水皮下注射についての実験的検討)
	授与番号	博乙医 第587号	論文審査委員	主査 楊 國昌 副査 布川雅雄 松村讓児 大山 学 菅間 博
	授与年月日	平成28年11月16日		
	授与の要件	学位規程第6条		

学位論文の要旨

静脈奇形において、経皮的硬化療法は効果的かつ低侵襲であり有効な治療の選択肢となる。無水エタノールは治療効果の高い硬化剤であることが知られているが、浅在性の血管奇形に対する硬化療法では治療後に皮膚合併症を引き起こすことが問題となる。一方、無水エタノールは希釈によって急速に障害性を失うことが知られている。そこでわれわれは、硬化剤注入直後に生理食塩水を皮下注射することによって硬化剤を希釈し、皮膚障害を軽減できるのではないかと考え、実験的検討を行った。

生理食塩水で段階的に希釈した無水エタノールが、培養ケラチノサイト、培養皮膚線維芽細胞に対する細胞障害性に及ぼす影響をMTTアッセイを用いて検討した。また、無水エタノールの皮下静脈内注入によって皮膚障害をおこす動物モデルを作成し、生理食塩水の皮下注射によって無水エタノールの皮膚障害性を低減できるか否かの検討を行った。動物モデルでは家兎の耳介静脈を周囲組織を含めて円周状に圧迫することで血流遮断を行い、皮膚直下の流速の遅い静脈奇形に類似したモデル静脈を作成した。無水エタノール (n = 10) および生理食塩水 (n = 6) それぞれ0.2ccを血流遮断部位の外からモデル静脈内に注入し、薬剤投与後30分で血流遮断を解除し皮膚への影響を検討した。さらに、周囲組織障害を予防する目的で無水エタノールを0.2cc同様にモデル静脈内に注入した直後に、直上の静脈周囲の皮下組織に生理食塩水を注射し、30分後に血流遮断解除を行ったもの (n = 10) についても同様に検討した。7日、30日経過時点で肉眼的所見および組織学的所見の検討を行った。

培養細胞を用いた検討では、全細胞を死滅させるエタノールの最小濃度はケラチノサイトと皮膚線維芽細胞で異なっていたが10倍希釈においては両者とも細胞障害を認めなかった。家兎耳介モデルでは、無水エタノールのモデル静脈注入群全例で直上に皮膚壊死を認めた。一方、生理食塩水のモデル静脈注入群および無水エタノールをモデル静脈に注入し、直後に生理食塩水を静脈周囲の皮下に注射した群は全例で皮膚壊死を生じなかった。

血管内に貯留した無水エタノールは血管壁に障害を与え、血管外に拡散することによって周囲組織にも障害を与えるものと考えられる。本研究では、生理食塩水の皮下注射により漏出した無水エタノールの希釈、深部組織方向へのウォッシュアウト、ハイドロダイゼクションにより皮膚障害を予防できたと考えられる。以上の結果から臨床的に静脈瘤や静脈奇形の硬化療法施行時に周囲組織へ生理食塩水を注射することにより、皮膚壊死などの合併症を予防できる可能性が示唆された。

論文審査結果の要旨

血管内への無水エタノール注入法は、浅在性静脈奇形に対する最も低侵襲的かつ効果的な硬化療法であるが、治療の合併症としての皮膚障害への対策は未解決である。その皮膚障害の病態は、エタノールの血管外への漏出による潰瘍形成と考えられている。本研究は、生理食塩水皮下注射の併用が、無水エタノール注入後の皮膚潰瘍形成を予防するという仮説のもとに、以下の方法で検討された。

1) 新規静脈奇形モデルの作成：アクリル板とシリコンリングから成る器具を新規に作成し、家兎の耳介静脈を囲む部位を圧迫することで、皮膚直下に流速の遅い静脈奇形に類似した病変モデル (以下、モデル) を作成した。

2) モデルの妥当性の検証：モデル静脈内に蛍光色素を加えた無水エタノール (以下、エタ群, n = 2) あるいは生理食塩水 (以下、生食群, n = 1) を各0.2ml注入後30分間放置した。その後血流遮断を解除し、同部位の蛍光強度を観察した。さらに、無水エタノールの注入直後に、同部位の皮下内に生理食塩水2mlを注入した群 (以下、エタ生食群, n = 2) についても観察した。多くの組み合わせによる基礎実験を行った結果、各注入量を決定した。

3) 生理食塩水皮下注射の効果の検証：蛍光色素を加えない2と同様のモデル：エタ群 (n = 10)、生食群 (n = 6)、エタ生食

群 (n = 10) を作成し、7日と30日後に同部位の皮膚組織を病理学的に観察した。

4) ヒト皮膚細胞のエタノール感受性の検証：ヒト皮膚から採取した線維芽細胞と角化細胞の初代培養を行い、濃度依存性にエタノールを添加し細胞生存率を検討した。

注射周囲の皮下組織の蛍光強度は、エタ群で強いシグナルとして観察されたが、生食群とエタ生食群では全く検出されなかったことから、本モデルを用いた実験系の妥当性を得た。モデル部位の皮膚組織の病理学的観察では、7日と30日後のいずれにおいても、エタ群の全例で潰瘍形成と細胞浸潤を認め、その他の2群ではこれらは全く観察されなかった。ヒト皮膚角化細胞は、線維芽細胞に比してエタノールに対する細胞障害の感受性は高いことが判明した。ただし、両細胞のいずれにおいても、10倍以上に希釈した無水エタノール濃度 (10%以下) においては、全く細胞死に至らなかった。

以上の結果から、浅在性静脈奇形への無水エタノール硬化療法では、皮下組織でのエタノール希釈を目的に、注入部位の周辺組織への生理食塩水皮下注射を併用することで、皮膚潰瘍などの合併症を予防できる可能性が示唆された。

【審査の結果】本論文は、浅在性静脈奇形に対する無水エタノール注入法による合併症の予防法を見いだしたものであり、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 長谷川 淳

〔学位〕	種 類	博士（医学）	論 文 項 目	頸髄半截ラットにおける前肢の運動機能代償機構—幼若と成熟の比較—
	授与番号	博乙医 第588号	論文審査委員	主査 千葉厚郎
	授与年月日	平成28年12月21日		副査 大木 紫 岡島康友 寺尾安生 塩川芳昭
	授与の要件	学位規程第6条		

学 位 論 文 の 要 旨

損傷した中枢神経は再生せず、麻痺は改善しないと考えられていた。しかし、幼若ラットの脳損傷モデルで健常側の皮質脊髄路の経路変更によって、一度麻痺した前肢の運動機能が回復すると報告された。そこで我々は頸髄を損傷した場合にも同様な前肢の運動機能の回復が生じるか3週齢の幼若ラットと12週齢の成熟ラットで評価し、比較検討した。頸髄損傷モデルはC3とC4の椎弓切除後に左側の頸髄を分節状に半截したラットとした。このような正確に頸髄を半截して、前肢運動機能を評価した報告はない。運動機能評価はNew Rating Scale (NRS), Forelimb Locomotor Scale (FLS), 肘関節と手関節のRange of Motion (ROM) の3種類を使用し、術後6週間の経過をみた。幼若と成熟ラット群共に左（障害側）の前後肢は術直後、完全運動麻痺となり、右側は運動麻痺とならなかった。術後6週で左前肢のNRSは幼若ラット群 $50.2 \pm 24.7\%$ 、成熟ラット群 $34.0 \pm 19.8\%$ 、FLSは幼若ラット群 $60.4 \pm 26.8\%$ 、成熟ラット群 $46.5 \pm 26.9\%$ 、ROMは幼若ラット群肘関節 $88.9 \pm 20.6\%$ 、手関節 $44.4 \pm 24.1\%$ 、成熟ラット群肘関節 $70.0 \pm 29.2\%$ 、手関節 $40.0 \pm 21.1\%$ と回復した。回復の程度は幼若ラット群が成熟ラット群より良好でNRSとROMの肘関節で有意差を認めた ($P < 0.05$)。両群の左側頸髄を半截した場合、左前後肢のみ運動麻痺が生じ、時間の経過とともに運動機能はある程度は回復することが確認された。過去の報告から健常側の皮質脊髄路からの対側運動神経核への投射が確認されている。頸髄を半截した場合も残存した神経回路からの様々な代償機能が起ることが推察された。またこのような代償機能は幼若ラットの方が成熟ラットよりも起こりやすいことが確認された。残存した神経回路の代償機構を評価し、賦活化させることができればヒトの頸髄損傷の治療につながると考えられる。

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

ヒトにおける脊髄損傷は、重篤な四肢の運動機能障害を生じる病態であり、その機能回復に向けての動物モデルを利用した研究が、これまでも多く報告されている。本研究は、脊髄損傷に関して、これまでに報告の無い頸髄の正確な完全半側の離断動物モデルを作製し、特に前肢運動機能回復に焦点を当てた研究である。

頸髄損傷モデルとして、C3とC4の椎弓切除後に左側の頸髄を分節状に半截したラットを作製した。前肢運動機能について、New Rating Scale (NRS), Forelimb Locomotor Scale (FLS), 肘関節と手関節のRange of Motion (ROM) の3つの指標を用いて、術後6週間の経時的評価を行った。33匹（幼弱モデルとして2週齢21匹、成熟モデルとして12週齢12匹）のラットに手術を行い、25匹（幼弱15匹、成熟10匹）で評価可能な個体を得ることが出来た。幼若と成熟ラット群共に、術直後には左（障害側）の前後肢は完全運動麻痺となり、右側は運動麻痺とならなかった。術後6週で左前肢の運動機能は術前と比べて、NRSでは幼若ラット群 $50.2 \pm 24.7\%$ 、成熟ラット群 $34.0 \pm 19.8\%$ 、FLSでは幼若ラット群 $60.4 \pm 26.8\%$ 、成熟ラット群 $46.5 \pm 26.9\%$ 、ROMでは幼若ラット群肘関節 $88.9 \pm 20.6\%$ 、手関節 $44.4 \pm 24.1\%$ 、成熟ラット群肘関節 $70.0 \pm 29.2\%$ 、手関節 $40.0 \pm 21.1\%$ まで回復した。回復の程

度は、幼若ラット群が成熟ラット群より良好で、NRSとROMの肘関節で両群間に統計学的有意差を認めた ($p < 0.05$)。今回観察された上肢運動機能回復の機序に関して、申請者は次の2つの可能性を推定している：(1) 過去の幼若ラットの脳損傷モデルの報告において、健常側の皮質脊髄路からの対側運動神経核への投射が生じることが確認されていることから、今回のモデルにおいても非手術側の下降路からの側枝の伸長した可能性；(2) 腰膨大に存在し脊髄損傷後の後肢機能回復に関与する中枢運動発生器が頸髄にも存在し、それが賦活された可能性。また、今回の研究では、このような代償機能は幼若ラットの方が成熟ラットよりも起こりやすいことを確認した。脊髄損傷後の残存した神経回路の代償機構を評価し、賦活化させることができればヒトの頸髄損傷の治療につながると考察している。

本研究は、損傷後の運動機能の変化の臨床観察記載のレベルに留まっており、回復機序に関する考察は推察の域をでるものではない。しかしながら、頸髄を正確に半截したラットモデルの報告はこれまでになく、また前肢運動機能回復過程を観察したという点においても、研究としての新規性を有している。今後の脊髄損傷治療の研究を進める上での、基礎的なデータとなるものであり、審査委員会として学位論文として価値あるものと認めた。

〔博士（医学）〕

氏名 井上 孝 隆

〔学位〕	種 類	博士（医学）	論 文 項 目	Kidney and Liver Injuries After Major Burns in Rats Are Prevented by Resolvin D2 (熱傷敗血症ラットモデルにおける Resolvin D2 投与の、臓器障害予防効果に関する研究)
	授与番号	博乙医 第589号	論文審査委員	主査 滝澤 始 副査 平野照之 木崎節子 大木 紫 有村義宏
	授与年月日	平成29年3月8日		
	授与の要件	学位規程第6条		

学 位 論 文 の 要 旨

熱傷や外傷により過度に賦活化された炎症は、内因性免疫機能を障害し、二次的臓器障害を引き起こす。抗炎症性脂質メディエーターである Resolvin D2 (RvD2) は、熱傷ラットモデルにおいて好中球遊走能を改善し、生存率を改善する事が報告されている。RvD2は Docosahexaenoic acid の代謝産物であり、様々な研究が行われているが、その生理学的有効性については未だ解明されていない。そこで本研究では、熱傷敗血症ラットモデルを作成し、RvD2投与による臓器障害予防への効果について研究を行った。

Wistar種雄ラットを用いて、30% Total Body Surface Areaの3度熱傷モデルを作成し、治療群では25ng/kgのRvD2を、熱傷2時間後より7日後まで経尾静脈的に連日投与した（8日間）。敗血症群は、熱傷10日後に2mg/kgのLipopolysaccharide (LPS)を投与した。その後24時間観察を行い、各臓器の病理検査を施行した（熱傷11日後）。全群において、定点で血液生化学検査と血行循環動態の評価を行った。

熱傷後の敗血症という二重の侵襲により、病理検査にて腎尿細管障害と肝細胞壊死を認めた。これらの変化は、RvD2の投与により著明な改善を認めた。血液生化学検査も同様に、RvD2投与群で肝・腎機能障害は予防された。全群においてLPS投与後も平均動脈血圧は65mmHg以上と臓器血流は保たれており、これらの変化は臓器虚血による影響は少ないものと推察された。熱傷敗血症群において、血液中のdouble-strand DNAは未治療群で有意に増加しており（ 575.1 ± 331.0 vs 264.1 ± 122.4 ng/ml, $p \leq 0.05$ ）、また免疫染色にて未治療群にのみ臓器障害と関連してNeutrophil Extracellular Traps (NETs) が認められた。

熱傷敗血症ラットモデルにおいて、RvD2の投与は肝・腎機能障害を予防した。RvD2の投与にて熱傷後の好中球機能が修復され、二次的な敗血症による臓器障害を予防するものと推察された。また、好中球由来のchromatinであるNETsは、過大侵襲後の臓器障害と関連する可能性が示唆された。

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

重症熱傷に引き続いて起こる敗血症などの感染症は、腎臓や肝臓の二次的臓器障害を惹起し、このことが生命予後を決定する重要な要因となる。先行研究により、抗炎症作用を有する脂質メディエーター Resolvin D2 (RvD2) の全身投与を熱傷後から行うと、熱傷敗血症ラットモデルにおいて生存率を改善することが示された (FASEB J 2013)。しかし、その作用機構は未解明である。

申請者は、これと同様の熱傷敗血症ラットモデルにおいて、RvD2投与による臓器障害予防効果について検討した。

Wistar系雄ラットを用いて体表面積の30%の3度熱傷モデルを作成した。RvD2 (25ng/kg) は受傷2時間後から7日後まで経尾静脈的に連日投与した。熱傷10日後に大腸菌由来のlipopolysaccharide (LPS) を経尾静脈的に投与した。血液生化学検査、血行動態の計測を行い、24時間後に病理組織学的所見をスコア化し比較を行った。熱傷処置、RvD2、LPS投与について、非処置（非投与）群をおき全8群（各群9匹以上）間で比較を行った。

熱傷後のLPS投与により、RvD2非投与群では、腎尿細管の障害と肝細胞壊死が認められた。RvD2投与群では、生存率の改善とともに、これら臓器障害のスコアが有意に低下した。血液生化学検査においては、BUN ($p < 0.001$)、ALT ($p < 0.01$)、Total Bilirubin ($p < 0.01$)、ALP ($p < 0.001$) の上昇がRvD2投与群で非投与群に比べ有意に抑制された。血行動態では血圧は各群で維持されており血圧低下による臓器障害は否定的であった。

以上から、重症の熱傷敗血症モデルにおいて、脂質メディエーター RvD2を熱傷後から投与すると、腎臓及び肝臓の二次的臓器障害に対して予防効果が得られることが明らかにされた。さらに、その予防効果とneutrophil extracellular traps (NETs) の抑制との関連性を示唆する知見も得ており、今後の研究進展が期待される。

【審査の結果】本論文は、重症の熱傷敗血症モデルにおける腎臓及び肝臓の二次的臓器障害に対してRvD2が予防効果を示すことを初めて明らかにしたものであり、将来の治療薬開発につながる新規性の高い報告であり、学位論文に値するものと認められた。

〔博士（保健学）〕

氏名 鈴木 優喜子

〔学位〕	種 類	博士（保健学）	論 文 項 目	アルツハイマー病患者におけるADL・IADL評価としてのAssessment of Motor and Process Skills (AMPS) の特徴—FIMおよびHADLSとの比較より—
	授与番号	博甲保 第48号	論文審査委員	主査 八並光信
	授与年月日	平成29年3月31日	副査	丹羽正利 阪本奈美子 石黒友康
	授与の要件	学位規程第5条		

学位論文の要旨

AD患者のADL・IADL障害に対する援助には自立度や介助量のみならず、その遂行時に、どのような場面で、どのように出来ないのかを捉えることが重要である。AMPSはそれを捉えられる可能性がある。そこで従来からAD患者のADL・IADLの評価に使用されてきたFIM、HADLSとの比較を通して、AMPSの特徴を明らかにしたいと考えた。

AD患者を対象としたAMPSの妥当性検討はまだ不十分であり、AD患者に特異的なADL・IADL評価法との関連をみた研究はみあたらない。そこで本研究1では、AMPSと認知症重症度、認知機能、ADL能力、AD患者に特異的なADL・IADL能力との関連を検討した。対象はAD患者105名とした。結果、AMPSは全ての評価との間に有意な相関が認められた。特にAD患者のADL・IADL能力を特異的に評価するために開発されたHADLSとの相関が認められたことはAMPSが併存的妥当性を有していることを示している。

次に研究2として、FIM、HADLS、AMPSの得点における天井・床効果を検討した。各評価における最高・最低得点者の割合を算出し、その割合が20%を超えた場合に天井・床効果が認められたこととした。結果、天井効果は認められなかった。HADLS-IADLにおいて、最低得点者が21.9% (23/105名) おり、床効果が認められた。最低得点者23名のうち、7名はCDR2、1名はCDR1であり、中等度・軽度であってもHADLS-IADLで床効果を示す患者がいた。AMPSでは床効果を認めなかった。この結果は自宅での生活においてIADLを全く行っていないAD患者に対してAMPSを用いてIADLを評価することで、残存能力をより捉えることができる可能性があることを示している。

次に研究3として、中等度と重度AD患者の重症度の違いをより把握することができるADL・IADL評価（FIM、HADLS、AMPS）について検討した。結果、FIM認知およびAMPSプロセス技能が、中等度と重度AD患者の重症度の違いをより把握できることが明らかとなった。さらに、この2つの評価を組み合わせて用いることは、中等度と重度AD患者の重症度の違いをより把握できる可能性が高まる方法であるとの結論を得た。

以上の3つの研究により、AD患者におけるADL・IADL評価としてのAMPSの特徴を明らかにできたと考える。また事例紹介を通して、AMPSを用いることで、自宅で全くIADLを行っていない重度に進行したAD患者においても、残存能力を把握することができ、作業療法プログラム立案やアプローチに役立つ情報となり得ることを示した。

論文審査結果の要旨

本論文は、アルツハイマー病患者を対照に、リハビリテーション領域、特に作業療法領域でADL評価（日常生活動作：Activities of Daily Living）のAMPS（Assessment of Motor and Process Skill）を用いて、評価の妥当性を検討したものである。

論文の構成は3部となっており、(1) AMPSが、アルツハイマー病の患者の特異性を評価するHADLS（兵庫脳研版日常生活活動評価尺度：Hyogo Activities of Daily Living Scale）との併存的妥当性を証明した (2) AMPSと一般的にADL評価として用いられるFIM（機能的自立度評価：Functional Independence Measure）、HADLSの三者における天井効果と床効果について検討し、AMPSがアルツハイマー病患者の残存能力をFIMやHADLSより優位に反映することを示唆した (3) AMPS、FIM、HADLSによるアルツハイマー病の重症度の判別においてAMPS

プロセス技能とFIM認知の得点が寄与することを証明した。

研究の新規性は、先行研究で認知症全般を対象に検討したものはあるが、アルツハイマー病に限定したものはなく、AMPSの妥当性と有用性を証明した点である。また、検証方法としてAMPSの診断能に関して、ROC曲線（Receiver Operating Characteristic curve）を用いて、AUC（area under the curve）で比較している。

今後、保健学へ普遍的に貢献するためには、著者も本研究の限界として言及しているが、入院時初回のデータである、大学病院の入院患者である、AMPS使用者がトレーニングを受けた作業療法士に限られている点を改善する必要がある。

以上の研究に関する新規性、方法論的妥当性、表現的的確性を踏まえ、主査・副査・外部審査委員による審査結果として、本論文は博士論文に値すると評価した。

学位論文要旨および審査要旨

〔博士（保健学）〕

氏名 澁井 実

〔学位〕	種 類	博士（保健学）	論 文 項 目	地域生活をしている統合失調症患者における心的回転課題の遂行方略および心的回転課題遂行能力と精神症状・認知機能・社会生活能力との関連
	授与番号	博甲保 第49号	論文審査委員	主査 中野尚子 副査 嶋津秀昭 渡部和彦 岩崎テル子
	授与年月日	平成29年3月31日		
	授与の要件	学位規程第5条		

学位論文の要旨

統合失調症患者における認知機能は精神症状よりも社会的転帰に関連する。また記憶、遂行機能、運動イメージ能力の障害などが報告されている。統合失調症患者は運動の模倣などが下手な場合があり、運動イメージ能力の関与の可能性がある。運動イメージ能力を評価できる課題に手写真の左右判断をさせる手の心的回転課題（HMRT）がある。この課題では手を重ねるとしたら動かしにくい角度の写真において応答時間が延長することより、被験者は手の動きをイメージしている（運動イメージ方略）と考えられている。統合失調症患者において写真の角度と応答時間の関連を検討し、運動イメージ方略を用いたことを示した報告はない。また文字の心的回転課題（LMRT）では視覚イメージ方略を用いていると考えられている。そこで目的1を、地域生活をしている統合失調症患者におけるLMRT・HMRT遂行方略を明らかにすることとした。

統合失調症患者における精神症状・認知機能・社会生活能力の関連に関する報告はあるが、運動イメージ能力と精神症状・認知機能との関連を検討した報告は少なく、社会生活能力との関連を検討した報告はない。そこで目的2を、地域生活をしている統合失調症患者におけるLMRT・HMRT遂行能力と精神症状・認知機能・社会生活能力との関連を明らかにすることとした。

対象は統合失調症患者・健常者各23名で、LMRTでは60度おきに回転させたRの鏡像・正像、HMRTでは左手・右手を提示し、判断における正誤と応答時間を計測した。

統合失調症患者はPANSS、BACS日本語版、LASMIを評価した。LMRTの鏡像、正像、全体、HMRTの指先が身体の外側に向かう角度、内側に向かう角度、全体における各正答率・応答時間を従属変数とし、PANSS、BACS日本語版、LASMIの得点を独立変数として重回帰分析を行った。

LMRTの正答率・応答時間は0度との角度差に依存したことより、視覚イメージ方略を用いたことが示唆された。HMRTの統合失調症患者の応答時間は手を重ねるとしたら動かしにくい角度の写真において延長したことより、運動イメージ方略を用いたことが示唆された。

重回帰分析では、HMRTにおける指先が身体の外側に向かう角度の正答率が、PANSS陽性症状、LASMI自己認識、LASMI労働または課題の遂行、PANSS陰性症状、BACS運動機能の5要因により高い予測精度で説明された。HMRT遂行能力が社会生活能力とも強く関連することが明らかになった。この結果は社会参加促進を目指す援助に際し、運動イメージ能力の評価がその一助になる可能性を示すものである。

論文審査結果の要旨

本論文は、統合失調症患者における運動イメージ（MI）能力に焦点をあて、地域生活をしている統合失調症患者と健常者各23名を対象に、手写真や線画を用いる手の心的回転課題（Hand Mental Rotation；HMRT）、および文字を用いる課題（Letter Mental Rotation Task；LMRT）に対する、正答率と応答時間を計測し、計測結果と精神症状、認知機能、社会生活能力との関連性について分析したものである。

結果として、LMRTの正答率・応答時間は0度との角度差に依存していたことから視覚イメージ方略を用いた事が示唆され、HMRTに対する応答時間は手を重ねるのに動かしにくい角度の写真において延長が認められたことからMI方略を用いたことが示唆された。さらに、HMRTにおける指先が身体の外側に向かう角度の正答率と、精神科作業療法で用いられる評価バッテリーである、「陰性・陽性症状評価尺度」(Positive and Negative Syndrome Scale; PANSS)や「統合失調症認知機能簡易評価尺度日本版」(Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia Japanese version; BACS)、「精神障害者社会生活評価尺度」(Life Assessment Scale

for the Mentally Ill; LASMI) との関連性が認められ、HMRT遂行能力が社会生活とも強く関連する事が示された。運動イメージ能力が関与しているHMRTに、精神症状や認知機能のみならず、社会生活能力が関与する事が明らかになったのは新たな知見と言える。

これらの結果は、精神科作業療法の分野において新たな解析手法を樹立したものと評価できるものであり、リハビリテーションの臨床現場にも還元できるものであると考える。

今後、他の心的回転課題、例えば漢字、かなを用いた課題の識別の差異に応用できれば、日本独自の研究に発展する可能性もあると思われる。計測においては、対象者の知的能力を測定した上で課題を遂行する、課題遂行の順序による計測結果への影響の有無を検証して健常者との比較を行う、等の点についても配慮し症例を重ねていくことで発展が期待できる研究であると考えられる。さらに統合失調症患者における臨床場面への応用に繋がるよう研究を継続し、大脳生理学的な側面からも、fMRI等を駆使して脳機能局在の解析や、患者の重症度・予後判定、向精神薬の治療効果判定などへの応用が期待できるものと考えられ、慎重な審査の結果、本論文は博士論文として価値を有していると認めた。

〔博士（保健学）〕

氏名 原 田 祐 輔

〈学位〉	種 類	博士（保健学）	論 文 項 目	脳卒中片麻痺患者における手の心的回転課題の応答方法および課題遂行方略の検討
	授与番号	博甲保 第50号	論文審査委員	主査 齋藤昭彦
	授与年月日	平成29年3月31日	副査	大迫俊二 金子哲也 岩崎テル子
	授与の要件	学位規程第5条		

学 位 論 文 の 要 旨

脳卒中片麻痺患者（脳卒中患者）の麻痺肢に対する運動イメージ（MI）訓練が始められている。MI能力の評価・訓練として、様々な角度で提示された手写真の左右判断における応答時間や正答率を計測する手の心的回転課題（HMRT）が使用されている。

HMRTは評価・訓練に使用されているが、脳卒中患者を対象として、HMRT遂行時にMIを生じさせているかどうかを手写真の提示角度と応答時間の関連から分析した報告はほとんどない。また脳卒中患者における応答手の運動応答時間を考慮している先行研究はみあたらない。

そこで本研究では、1. HMRTにおける応答方法を検討すること、2. 手写真の提示角度と応答時間の関連の検討することにより、脳卒中患者が遂行方略としてMI方略を用いているかどうかを明らかにすることを目的とした。

対象は、右手利きの初発脳卒中患者40名（左・右大脳半球損傷者各20名）・健常者40名（左手・右手応答各20名）とした。応答には左・右ボタンを用いた。矢印の左右選択課題を実施し、次いでHMRTを実施した。提示写真として、60度おきに回転させた手写真を用いた。被験者には手写真が左手か右手かを出来るだけ速く正確に判断し、ボタンを押すように指示した。応答手による運動応答差を除くために、手写真への応答時間から矢印への応答時間を減算し、分析した。

矢印の左右選択課題の正答率において、脳卒中患者、健常者ともに左・右矢印に差はなかった。応答時間において、左大脳半球損傷者は非利き手である左手で応答しているにも関わらず、健常者との差はなく、健常者同士でも差がなかった。また、左大脳半球損傷者、健常者において左・右矢印で差はなかった。この結果は、本研究で使用した矢印の左右選択課題や応答方法は、利き手、非利き手の影響を受けず、妥当な方法であったことを示唆している。右大脳半球損傷者の左矢印は、健常者の左矢印よりも応答時間が長かった。よって手写真への応答時間から矢印への応答時間を減算して分析することが妥当と考えられた。

HMRTにおける脳卒中患者の正答率は高く、健常者との差はなかった。入院によるリハビリテーションが必要な患者においても、精度高く課題を実行できることが確認できた。脳卒中患者、健常者の応答時間は、提示された手の写真に実際に手を重ね合わせる場合、動かしにくい角度の手写真において延長したことから、脳卒中患者および健常者は、遂行方略としてMI方略を用いていることが示唆された。

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

近年、脳卒中片麻痺患者の麻痺肢に対する機能評価や運動イメージトレーニングにおいて、手の心的回転課題（Hand Mental Rotation Task; HMRT）が用いられるようになってきている。HMRTは様々な角度で提示した手写真の左右判断における応答時間や正答率を計測し、評価するものであるが、脳卒中患者を対象とした応答方法の検討やHMRT遂行時の被験者の方略に関して検討した研究はほとんどみられない。

本研究では、脳卒中患者および健常者を対象として、① HMRTにおける応答方法を検討すること、②手写真の提示角度と応答時間を検討することにより脳卒中患者の課題遂行方略を明らかにすることを目的とした。

対象は、右手利きの初発脳卒中患者40名、健常者40名であった。最初に左右選択課題を実施し、次いでHMRTを実施した。HMRT

では60°ずつ回転させた手写真を被験者に提示し、手写真が左手か右手かを出来るだけ速く正確に判断し、左・右ボタンを押すように指示した。なお、応答手による運動応答差を除くために、手写真への応答時間から矢印への応答時間を減算し、分析した。

その結果、HMRTにおける脳卒中患者の正答率は高く、健常者との差はみられず、精度高く課題を実行できることが確認された。また、脳卒中患者、健常者の応答時間は、提示された手の写真に実際に手を重ね合わせる場合、動かしにくい角度の手写真において延長したことから、脳卒中患者および健常者は、課題遂行方略として運動イメージ方略を用いていることが示唆された。

審査の結果、若干の修正が必要であったが、脳卒中患者のリハビリテーション医療におけるHMRTを用いた機能評価やトレーニングの可能性の基礎研究として一定の提言を行った点は有意義であり、慎重な審査の結果、保健学研究科の博士論文としての価値を有していると認めた。

〔博士（保健学）〕

氏名 水 島 岩 徳

〔学位〕	種 類	博士（保健学）	論 文 項 目	NPPVマスク（インターフェース）からのリーク量の解析		
	授与番号	博甲保 第51号	論文審査委員	主査	副島昭典	
	授与年月日	平成29年3月31日	副査	小林 治	川村治子	石山陽事
	授与の要件	学位規程第5条				

学位論文の要旨

近年、NPPV（非侵襲的陽圧換気療法）の症例が増加している。NPPVによる呼吸管理では挿管を必要としないため、NPPVマスクの患者への装着状態が重要となる。現状では、患者へのマスクの装着状態が、対応するスタッフのスキルにより治療効果に大きな影響を与えている。

そこで、本研究ではマスクのフィッティングの状態によってリーク量がどのように変化するかを計測するシステムを構築した。また、リークが存在する状況下で人工呼吸器によって設定された陽圧が、マスク内で維持されるかどうかを検証した。

頻用されているフルフェイスマスクからのリーク量を測定するため、顔モデルを用いた測定システムを構築した。顔モデルは、フルフェイスマスクを装着する口-鼻周囲の部分に3Dプリンターで作製し、表面には皮膚の弾性を模擬した樹脂を被せた。

フィッティングの状態は、圧力センサをマスク装着時の皮膚との接触部分で特に圧迫を生じる5か所に設置し、4種の装着状態で測定した。圧力センサからの信号は専用アンプ基板等を介してPCに取込み、各センサに働く圧力を求めた。

マスクからのリーク量 V_L [L]は、作製した換気量計を用いて呼吸器からの換気量 V_1 [L]、及びテスト肺に入る換気量 V_2 [L]を測定し、 $V_L = V_1 - V_2$ より求めた。換気量のデータ収集にはLabVIEW™を用いた。

2種類のマスクについてそれぞれ4通りの装着状態においてリーク量を計測したが、いずれの装着状態でも80%を上回るリーク率となった。マスクからのリークを恐れるあまり強くフィッティングしがちであるが、強くフィッティングしてもリークは減少しないことが示された。また、リークが存在していてもマスク内圧は人工呼吸器で設定された陽圧を維持していることが示された。これらの結果より、強くフィッティングしなくてもマスク内圧は設定値を維持できているといえる。

患者の換気状態を評価するためには患者の呼気量を計測する必要があるが、NPPVにおいて患者の呼気量は実測されておらず、装置に表示される換気量は予測値となっている。これは呼気ポートからのリーク量とマスクと患者顔面との接触面におけるリーク量を予想し表示しているからである。またNPPVで使用される人工呼吸器において、人工呼吸器から供給される換気量は計測されているが、患者の呼気量を計測するフローセンサが内蔵されていないことからわかる。患者の実質的な換気量を知るためには、呼気ポートからのリーク量とマスクと患者顔面との接触面におけるリーク量を併せたリーク量を計測する必要がある。

今後、マスク内外の気流動態を可視化するなど、送気ガスのマスク部分での気流動態解析を検討し、より詳細なデータを提供し患者QOLの向上につなげていく。

論文審査結果の要旨

非侵襲的陽圧換気療法（Non-invasive Positive Pressure Ventilation: NPPV）は、その簡便性と非侵襲性から、より広い領域での適応が検討されている。気管内挿管することなく呼吸管理が可能であれば、人工呼吸器関連肺炎（VAP）などのリスクが減少することは明らかである。

本研究では、NPPVマスクのフィッティングの状態によって、リーク量がどのように変化するかを計測するシステムの開発を目的とした。また、種々の程度のリークが存在する状況下で、人工呼吸器によって設定された陽圧がマスク内で維持されているかを検討した。二種類のマスクについて、それぞれ4通りの装着状態でのリーク量を計測したが、いずれの装着状態でも80%を上回るリーク率となった。一方、リークが存在しても、マスク内では人工呼吸器で設定されている陽圧が維持されていることを明らかにした。これらの結果から、マスクからのリークを恐れるあまり顔面に強くフィッティングしても、リーク量は必ずしも減少しないことを示した。

換気の状態を正確に測定するためには、患者の呼吸量を測定する必要がある。NPPVでは患者の呼吸量は実測されておらず、装置に表示される換気量は予測値となっている。これは、呼気ポ-

トからのリーク量、またマスクと患者の顔面との接触面からのリークを見越しているからである。また、NPPVで使用される人工呼吸器では、供給される換気量は計測されているが、患者の呼吸量を計測するフローセンサが内蔵されていないことから明らかである。

NPPVでは患者に自発呼吸があり、上気道が確保されていること、さらに咽頭反射があり痰の咯出が可能であることなど、適応とするには一定の条件が必要である。本研究で得られた検討の結果は、いずれもNPPVによる呼吸管理の限界を示すものとなった。一方、3Dプリンターで作製した顔-気道モデルには種々のマスクについても汎用性が見込める。また、本研究ではマスクのフィッティングの状態を定量的に評価する為の圧力センサを用いた計測システムを開発している。さらに、換気量計を自作し、その定量性について一定の性能評価が行なわれているなど、臨床工学的な技術と知見には評価すべきことが多い。

本論文では、当初の目的であるマスクのフィッティングとリーク量の変化を計測するシステムの完成には至っていない。しかし、NPPVによる人工呼吸療法の限界を工学的な手法を用いて明らかにし、さらに、この分野に関連する工学的な技術情報を提供している。これらを総合的に勘案した結果、本論文には学位を授与するのに相応しい学術的な内容と成果があるものと判断した。