

博士學位論文

内容の要旨

及び

審査の結果の要旨

第 35 集

平成 30 年 6 月

愛知医科大学

は し が き

本集は、学位規則（昭和28年4月1日文部省令第9号）第8条による公表を目的として、平成29年4月から平成30年3月までに本学で博士の学位を授与した者の論文内容の要旨及び審査の結果の要旨を収録したものである。

目 次

掲載順位	学位授与番号	氏 名	論 文 題 名	頁
〔1〕	甲第 497 号	中 野 雄 介	Impact of Continuous Administration of Tolvaptan on Preventing Medium-Term Worsening Renal Function and Long-Term Adverse Events in Heart Failure Patients with Chronic Kidney Disease (慢性腎臓病を合併する心不全患者における中期的腎機能増悪および長期的有害事象の予防に対するトルバプタン継続投与の効果)	… 1
〔2〕	甲第 498 号	古 家 由 理	Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on serotype distribution of adult non-invasive <i>Streptococcus pneumoniae</i> isolates in Tokai region, Japan, 2008-2016 (2008～2016年に東海地方で分離された成人非侵襲性肺炎球菌感染症患者由来肺炎球菌の血清型分布における肺炎球菌結合型ワクチンの影響)	… 4
〔3〕	甲第 499 号	齋 藤 拓 実	Lidocaine prevents oxidative stress-induced endothelial dysfunction of the systemic artery in rats with intermittent periodontal inflammation (リドカイン投与は間欠的歯周炎症ラットの酸化ストレス誘発血管内皮機能障害を阻止する)	… 7
〔4〕	甲第 500 号	森 田 奈央子	C4b binding protein negatively regulates TLR4/MD-2 response but not TLR3 response (C4BP は TLR4/MD-2 応答を抑制するが、TLR3 応答は抑制しない)	…11

掲載順位	学位授与番号	氏名	論文題名	頁
〔5〕	甲第501号	渡辺理恵	Second-look US Using Real-time Virtual Sonography, a Coordinated Breast US and MRI System with Electromagnetic Tracking Technology: A Pilot Study (電磁気追尾システムによる乳房USとMRIを同期する Real-time virtual sonography を使用した second-look US について)	…14
〔6〕	甲第502号	永井麻矢子	Adoptive immunotherapy combined with FP treatment for head and neck cancer: An <i>in vitro study</i> (頭頸部がんにおけるFP療法併用養子免疫治療について: <i>in vitro</i> 研究)	…17
〔7〕	甲第503号	伊藤誠	Dose distributions of high-precision radiotherapy treatment: A comparison between the CyberKnife and TrueBeam systems (高精度放射線治療機の線量分布: サイバーナイフとトゥルービームの比較)	…20
〔8〕	甲第504号	中村絵美	Sevoflurane Inhalation Accelerates the Long-Term Memory Consolidation via Small GTPase Overexpression in the Hippocampus of Mice in Adolescence (若年成体マウスへのセボフルラン曝露は small GTPase の発現を介して長期記憶定着を促進する)	…22
〔9〕	甲第505号	辻本朋哉	Effects of regular water- and land-based exercise on physical function after 5 years: A long-term study on the well-being of older Japanese adults (5年間の定期的な水中・陸上運動が身体運動機能に及ぼす影響: 日本人中高年者の健康に対する長期的研究)	…25

掲載順位	学位授与番号	氏 名	論 文 題 名	頁
[10]	甲第 506 号	田 中 る い	The efficacy of combination therapy with oncolytic herpes simplex virus HF10 and dacarbazine in a mouse melanoma model (マウス悪性黒色腫モデルにおける HF10 とダカルバジン併用療法の検討)	…28
[11]	甲第 507 号	田 邊 奈 千	Different significances exist between steady-state change of cerebral blood flow and its dynamism depending on the effect of drugs in Parkinson's disease. -- A serial cerebral blood flow single-photon emission computed tomography (SPECT) study -- (Parkinson 病患者において抗 Parkinson 病薬が及ぼす動的脳血流変化と臨床効果の相関)	…30
[12]	甲第 508 号	安 藤 高 志	Pretreatment of LPS inhibits IFN- β -induced STAT1 phosphorylation through SOCS3 induced by LPS (LPS 前処理が、SOCS3 を介して、IFN- β による STAT1 のリン酸化を阻害する)	…33
[13]	甲第 509 号	下 郷 彰 礼	Risk Factors for Delayed Ulcer Healing after Endoscopic Submucosal Dissection of Gastric Neoplasms (胃腫瘍に対する内視鏡的粘膜剥離術後の人工潰瘍治癒が遅延するリスク因子についての検討)	…36
[14]	甲第 510 号	高 田 威 一 郎	Association of the <i>exoU</i> genotype with a multidrug non-susceptible phenotype and mRNA expressions of resistance genes in <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (緑膿菌における <i>exoU</i> 遺伝子保有と多剤耐性および耐性関連遺伝子 mRNA 発現量との相関)	…39

掲載順位	学位授与番号	氏 名	論 文 題 名	頁
[15]	甲第 511 号	宮 本 泰 周	Phosphatidylinositol 3-kinase inhibition induces vasodilator effect of sevoflurane via reduction of Rho kinase activity (ホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ阻害は、Rho キナーゼ活性の低下を介してセボフルランの血管拡張効果を増強する)	…42
[16]	甲第 512 号	Md.Abdullah Al Mamun	Adenosine triphosphate is a critical determinant for VEGFR signal during hypoxia (アデノシン三リン酸は低酸素下における血管内皮細胞増殖因子受容体シグナルを決定する)	…45
[17]	甲第 513 号	竹 下 昌 宏	Noninvasive Mathematical Analysis of Spectral Electrocardiographic Components for Coronary Lesions of Intermediate to Obstructive Stenosis Severity - Relationship with Classic and Functional SYNTAX Score (中等度から閉塞性狭窄の冠動脈病変の重篤度に関する非侵襲的心電図スペクトル成分の数学的解析と古典的、機能的 SYNTAX スコアの関連)	…49
[18]	甲第 514 号	吉 田 敦 美	Placental oxidative stress and maternal endothelial function in pregnant women with normotensive fetal growth restriction (子宮内胎児発育遅延を伴う正常血圧妊婦における胎盤の酸化ストレスと母体の血液内皮機能)	…52
[19]	甲第 515 号	内 野 かおり	<i>Toll-like</i> receptor genetic variations in bone marrow transplantation (骨髄移植における <i>Toll-like</i> receptor の遺伝子多型)	…55

掲載順位	学位授与番号	氏 名	論 文 題 名	頁
[20]	甲第 516 号	梅 本 佳納榮	Vascular branches from cutaneous nerve of the forearm and hand: application to better understanding Raynaud's disease (前腕および手の皮神経から分岐する血管枝：レイノー現象のさらなる理解への応用)	…58
[21]	甲第 517 号	加 藤 秀 雄	Considerations about the Use of a Loading Dose of Daptomycin in a Neutropenic Murine Thigh Infection Model with Methicillin-Resistant <i>Staphylococcus aureus</i> Infection (大腿部 MRSA 感染マウスモデルを用いたダプトマイシン負荷投与の検討)	…60
[22]	甲第 518 号	堀 部 裕一郎	Efficacy of the red blood cell distribution width for predicting the prognosis of Bell palsy: a pilot study (ベル麻痺予後予測因子としての赤血球容積粒度分布幅 (RDW) の有用性)	…63
[23]	甲第 519 号	多田井 幸 揮	Interaction of receptor type of protein tyrosine phosphatase sigma (RPTP σ) with a glycosaminoglycan library (グリコサミノグリカンライブラリーを用いた受容体型タンパク質チロシンホスファターゼ シグマ (RPTP σ) との親和性解析)	…65
[24]	甲第 520 号	松 本 慶 太	A Re-Analysis of Facial Expression and Voice Recognition Abilities in Children with Autism Spectrum Disorder (自閉症スペクトラム障害児の表情と音声の認知に関する再解析研究)	…68

掲載順位	学位授与番号	氏名	論文題名	頁
[25]	乙第 384 号	山本 高也	Glucagon-like peptide-1 analogue prevents nonalcoholic steatohepatitis in non-obese mice (GLP-1 アナログが、非肥満マウスにおいて非アルコール性脂肪肝炎を抑制する)	…71
[26]	乙第 385 号	丹羽 亨	Predictability of tricuspid annular plane systolic excursion for the effectiveness of tolvaptan in patients with heart failure (心不全患者における三尖弁輪部収縮期移動距離のトルバプタン有効性予測能)	…74
[27]	乙第 386 号	竹内 亜里紗	Breast Irradiation with Respiratory Gating Reduces Lung Dose: Assessment with a Phantom Simulating Respiratory Motion (呼吸同期下乳房照射の肺線量の減少:呼吸運動を模したファントムを用いた評価)	…77
[28]	乙第 387 号	池田 秀次	Renal dysfunction after abdominal or thoracic endovascular aortic aneurysm repair: incidence and risk factors (胸部および腹部大動脈瘤に対するステントグラフト内挿術後の腎機能障害の発生とリスク因子についての検討)	…80
[29]	乙第 388 号	三戸 秀哲	Consecutive Microscopic Anatomical Characteristics of the Lacrimal Sac and Nasolacrimal Duct: Cases With or Without Inflammation (涙嚢と鼻涙管における連続切片による組織学的特徴:炎症例と非炎症例の比較)	…83

掲載順位	学位授与番号	氏名	論文題名	頁
[30]	乙第 389 号	金森 寛 幸	Influence of nicotine on choline-deficient, L-amino acid-defined diet-induced non-alcoholic steatohepatitis in rats (コリン欠乏 L アミノ酸食によるラットの脂肪肝炎へのニコチンの影響)	…86

氏名	なかのゆうすけ 中野雄介
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第497号
学位授与年月日	平成29年6月8日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	Impact of Continuous Administration of Tolvaptan on Preventing Medium-Term Worsening Renal Function and Long-Term Adverse Events in Heart Failure Patients with Chronic Kidney Disease (慢性腎臓病を合併する心不全患者における中期的腎機能増悪および長期的有害事象の予防に対するトルバプタン継続投与の効果)
論文審査委員	(主査) 教授 佐藤元彦 教授 内藤宗和 教授 高村祥子 教授 松山克彦

学位論文内容の要旨

【背景】

心不全治療にナトリウム排泄性のループ利尿薬は不可欠であるが、高用量のループ利尿薬継続投与は、慢性心不全患者の腎機能障害を進展し予後を悪化させるといわれている。しかし、新しいカテゴリーの水利尿薬であるトルバプタンの継続投与が、慢性腎臓病を有する心不全患者の中期的な腎機能および予後に与える効果に関しての検討は十分になされていない。

【方法】

今回、高用量ループ利尿薬投与患者とトルバプタン追加投与患者における中期的な腎機能障害の頻度と予後の関係について後ろ向き観察研究を行った。腎機能障害を有する心不全患者のうち、退院後にトルバプタン継続投与を受けた34例(トルバプタン群)と、退院後にフロセミド換算で40mg以上の高用量ループ利尿薬の投与を受けた33例(ループ群)を対象とした。退院後6か月間までの中期的腎機能増悪(血清クレアチニン値0.3mg/dL以上の増加)および18ヶ月までの予後(全死亡と心臓再入院)を評価した。

【結果】

中期的腎機能増悪の発生率はトルバプタン群でループ群よりも有意に低かった(3.2%

vs. 31.0%, $p=0.002$)。多変量解析により、トルバプタンを投与していないことが中期的腎機能増悪の独立した予測因子であった。 Kaplan-Meier解析では、6か月までの中期的なイベント発生率は2群間で差がなかったが、長期的なイベント発生率はトルバプタン群で有意に低率であった (log-rank $p=0.01$)。

【考察】

ループ利尿薬はナトリウム排泄により利尿を促すため、腎血流を低下させ神経体液性因子を賦活化する。トルバプタンは腎集合管 V2 レセプターを介した水利尿薬であり、血圧を低下させずに体液貯留を改善させる効果を有する。腎血流低下や腎うっ血、高用量のループ利尿薬は腎機能障害を進展させる要因となるが、トルバプタンにより血圧を維持できたこと、従来治療に不応性の体液貯留を軽減できたこと、さらにループ利尿薬の使用量を低減できたことなどにより腎機能増悪を抑制できた可能性がある。また、腎機能増悪は予後と相関すると報告されている。本研究では初期段階ではなく従来治療に不応性の段階でトルバプタンを使用しているため、入院中や中期的なイベントの発生に差を認めなかった。しかしながら、トルバプタンの継続使用により、6ヶ月以降の長期イベントが低減した。

【結論】

トルバプタンの継続投与は、慢性腎臓病を有する慢性心不全患者において、中期的な腎機能増悪の発生を低減させ、長期イベントを抑制できる可能性がある。

論文審査の結果の要旨

心不全治療にナトリウム排泄性のループ利尿薬は不可欠であるが、高用量のループ利尿薬継続投与は、慢性心不全患者の腎機能障害を進展し予後を悪化させるといわれている。しかし、新しいカテゴリーの水利尿薬であるトルバプタンの継続投与が、慢性腎臓病を有する心不全患者の中期的な腎機能および予後に与える効果に関しての検討は十分になされていない。

中野雄介氏は、高用量ループ利尿薬投与患者とトルバプタン追加投与患者における中期的な腎機能障害の頻度と予後の関係について後ろ向き観察研究を行った。腎機能障害を有する心不全患者のうち、退院後にトルバプタン継続投与を受けた34例(トルバプタン群)と、退院後にフロセミド換算で40mg以上の高用量ループ利尿薬の投与を受けた33例(ループ群)を対象とした。退院後6か月間までの中期的腎機能増悪(血清クレアチニン値0.3mg/dL以上の増加)および18ヶ月までの予後(全死亡と心臓再入院)を評価した。

その結果、中期的腎機能増悪の発生率はトルバプタン群で、ループ群よりも有意に低かった(3.2% vs. 31.0% $p=0.002$)。多変量解析により、トルバプタンを投与していないことが中期的腎機能増悪の独立した予測因子であった。 Kaplan-Meier解析では、6か月までの中期的なイベント発生率は2群間で差がなかったが、長期的なイベント発生率はトルバ

ブタン群で、有意に低率であった (log-rank $p=0.01$)。

ループ利尿薬はナトリウム排泄により利尿を促すため、腎血流を低下させ神経体液性因子を賦活化する。トルバプタンは腎集合管 V2 レセプターを介した水利尿薬であり、血圧を低下させずに体液貯留を改善させる効果を有する。腎血流低下や腎うっ血、高用量のループ利尿薬は腎機能障害を進展させる要因となるが、トルバプタンにより血圧を維持できたこと、従来治療に不応性の体液貯留を軽減できたこと、さらにループ利尿薬の使用量を低減できたことなどにより腎機能増悪を抑制できた可能性がある。また、腎機能増悪は予後と相関すると報告されている。本研究では初期段階ではなく従来治療に不応性の段階でトルバプタンを使用しているため、入院中や中期的なイベントの発生に差を認めなかった。しかしながら、トルバプタンの継続使用により、6ヶ月以降の長期イベントが低減した。

トルバプタンの継続投与は、慢性腎臓病を有する慢性心不全患者において、中期的な腎機能増悪の発生を低減させ、長期イベントを抑制できる可能性がある。

バソプレシン V2 受容体阻害薬であるトルバプタンは、新しいカテゴリーの利尿薬として使用されている。本研究は、これが腎機能維持にとって有利であることを、実臨床の使用状況に即して検討した。研究成果は、心不全の利尿薬選択に関して非常に有用な情報を示すものであり、学位授与に値する論文であると判断した。

氏名	ふるやゆり 古 家 由 理
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第498号
学位授与年月日	平成29年7月13日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on serotype distribution of adult non-invasive <i>Streptococcus pneumoniae</i> isolates in Tokai region, Japan, 2008-2016 (2008～2016年に東海地方で分離された成人非侵襲性肺炎球菌感染症患者由来肺炎球菌の血清型分布における肺炎球菌結合型ワクチンの影響)
論文審査委員	(主査) 教授 高見昭良 教授 鈴木孝太 教授 山口悦郎 教授 奥村彰久

学位論文内容の要旨

肺炎球菌は、肺炎、菌血症、髄膜炎、急性中耳炎の原因菌であり、特に小児と高齢者にとって重要な病原菌である。

国内では、2010年2月に7価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV7)が小児に導入され、その後、2010年11月には公費助成が開始、2013年4月には5歳未満で定期接種ワクチンとなった。PCV7は、90種類以上ある肺炎球菌の血清型のうち7つをカバーしている(4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F型)。PCV7の導入により、小児における侵襲性肺炎球菌感染症の減少及び肺炎球菌血清型分布の変化がみられた。また、血清型分布の変化は、小児の非侵襲性肺炎球菌由来株でも認められた。その後、2013年11月にPCV7は13価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV13)に置き換わり、2014年6月から65歳以上の成人にもPCV13が使用可能となった。PCV13は、PCV7含有血清型に加え、1, 3, 5, 6A, 7F及び19A型をカバーしている。さらに、23価肺炎球菌莢膜多糖体ワクチン(PPSV23)が2014年10月から65歳以上の成人を対象として定期接種が開始となった。ワクチンの普及とともに血清型分離頻度の動向が注目されている。

本研究では、東海地方の成人から分離された非侵襲性肺炎球菌感染症由来株の血清型別分離頻度及び薬剤感受性を2008.6-2009.4 (Period 1), 2010.9-2011.3 (Period 2), 2011.10-

2012.3 (Period 3) 及び 2015.8-2016.1 (Period 4) の 4 期にわけ、全 504 株について調査した。

その結果、PCV7 及び PCV13 カバー率は、Period 1 の 38.6% 及び 60.5% から Period 4 の 6.6% 及び 31.1% へと有意に減少した。これは、主に PCV7 含有血清型である 19F、6B 及び 14 型が大幅に減少したためと考えられた。最も頻度が多かった 3 型は、PCV13 含有血清型であるにもかかわらず、徐々に増加傾向を示した。また、PCV13 非含有血清型である 11A、33F 及び 35B 型が有意に増加した。PCV7 含有血清型である 19F、23F、6B 及び 14 型の多くは、ペニシリン結合タンパク質 (PBP) 遺伝子変異及びマクロライド耐性遺伝子を保有しており、これらの血清型株はセフジニル及びクラリスロマイシンに低感受性を示した。調査期間中、カルバペネムに対する感受性の低下が認められたが、その他の抗菌薬に対しては大きな変化はみられなかった。

以上、成人の非侵襲性肺炎球菌感染症由来株においても、ワクチン導入による血清型分布の変化が認められ、今後も薬剤感受性と併せて動向に注視していく必要があると考えられた。

論文審査の結果の要旨

【背景】

肺炎球菌は、肺炎や菌血症、髄膜炎、急性中耳炎を来す代表病原体である。特に低年齢の小児や高齢者は、肺炎球菌感染症が起こりやすい。肺炎球菌感染症は重症・難治化しやすく、予防対策は重要である。米国に 10 年遅れ、日本でも 2010 年 2 月 7 価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV7) が小児で導入が開始された。2010 年 11 月には公費助成が始まり、2013 年 4 月 5 歳未満小児の定期接種ワクチンに指定された。肺炎球菌には 90 種類以上の血清型があり、PCV7 は 7 血清型 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F 型) を網羅する。PCV7 導入後、小児侵襲性肺炎球菌感染症は減少し、同時に肺炎球菌血清型分布にも変化がみられた。このような血清型分布の変化は、小児非侵襲性肺炎球菌由来株でもみられた。2013 年 11 月 PCV7 にかわり、13 価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV13) が小児で導入された。2014 年 6 月 65 歳以上成人にも使用できるようになった。PCV13 は、PCV7 含有血清型に加え、1, 3, 5, 6A, 7F, 19A 型をも網羅する。さらに、2014 年 10 月 65 歳以上成人を対象に 23 価肺炎球菌莢膜多糖体ワクチン (PPSV23) の定期接種が開始された。このようなワクチン普及後の血清型分離動態を明らかにできれば、肺炎球菌感染症の予防や早期診断・治療に役立つはずである。

【目的と方法】

本研究の目的は、東海地方の医療機関で成人から分離された非侵襲性肺炎球菌感染症由来株の血清型別分離頻度と薬剤感受性の調査・検証である。2008.6-2009.4 (Period 1)、2010.9-2011.3 (Period 2)、2011.10-2012.3 (Period 3) 及び 2015.8-2016.1 (Period 4) の 4

期にわけ、全 504 株について調査された。

【結果と考察】

PCV7 と PCV13 網羅率は、38.6% と 60.5% (Period 1) から、6.6% と 31.1% (Period 4) へ有意に低下した。主に PCV7 含有血清型の 19F, 6B, 14 型が大幅に低下したためと考えられた。最も頻度が高かった 3 型は、PCV13 含有血清型にもかかわらず、徐々に増加がみられた。PCV13 非含有血清型の 11A, 33F, 35B 型も有意に増加した。PCV7 含有血清型の 19F, 23F, 6B, 14 型は、ペニシリン結合タンパク質 (PBP) 遺伝子変異とマクロライド耐性遺伝子を保有しやすい。セフジニルとクラリスロマイシンへの低感受性がみられ、矛盾しない結果であった。調査期間中、カルバペネムへの感受性低下がみられた。他抗菌薬感受性動態に有意な変化はなかった。本研究は、ワクチン導入に伴い、成人の非侵襲性肺炎球菌感染症由来株でも血清型分布が変化を来すことを明らかにした。肺炎球菌感染症の血清型予測や今後の分離動態推定に役立ち、肺炎球菌感染症の新規予防・診断・治療法の開発に寄与すると期待される。以上より、学位を授与するに十分な価値のある論文と判定した。

氏名	さいとうたくみ 齋藤拓実
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第499号
学位授与年月日	平成29年9月14日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	Lidocaine prevents oxidative stress-induced endothelial dysfunction of the systemic artery in rats with intermittent periodontal inflammation (リドカイン投与は間欠的歯周炎症ラットの酸化ストレス誘発血管内皮機能障害を阻止する)
論文審査委員	(主査) 教授 佐藤元彦 教授 鈴木孝太 教授 春日井邦夫 教授 石橋宏之

学位論文内容の要旨

【目的】

歯周病は動脈硬化性心疾患発症の要因と言われ、背景として重度の菌血症動物モデルは血管での酸化ストレスが増大することや、炎症性サイトカインは各種細胞でNADPHオキシダーゼの活性化により活性酸素を過剰産生すると言われているが、歯周組織の炎症が血管内皮機能に及ぼす影響は依然不明である。また、臨床濃度、それ以上のリドカインの投与がリポポリサッカライド誘発性メディエーター遊離を抑制することや、肺血管内皮細胞でTNF- α が誘発した一酸化窒素合成酵素を阻害するなどのリドカインに抗炎症作用の可能性があるという文献が散見される。本研究は、間欠的歯周炎症ラットモデルで血管内皮機能を評価し、その変化に活性酸素種の関与を明らかにし、リドカイン投与により血管内皮機能を維持しうるかを検討した。

【方法】

間欠的歯周炎症ラットモデルとして、LPS150 μ gを生後8週で腹腔内に単回投与し各回LPS1500 μ gを生後11週まで1週間隔で歯肉局注するLPS群、2%リドカイン3mg/kgを生後11週まで1週間隔で歯肉局注するLidocaine3mg/kg群、LPS群に加えて2%リドカイン3mg/kgの歯肉局注(または腹腔投与)したLPS-Lidocaine 3mg/kg群(LPS-Lidocaine 3mg/kg, ip群)、LPS-Lidocaine 3mg/kg群の半量のリドカインを投与したLPS-Lidocaine

1.5mg/kg群, LPS150 μ gを生後8週で腹腔内に単回投与する Sham 群, LPS 群と同量の生理食塩水を投与した control 群を作製した。下顎骨を薬剤歯肉局注3日後および7日後で摘出し, 病理標本を作製し局所の炎症を評価した。循環動態評価として, 毎週イソフルラン3%吸入下で非観血的平均動脈圧および脈拍数を記録した。生後12週で摘出した胸部大動脈の内皮温存リング標本を作製し, フェニレフリン (3×10^7 mol/L) で収縮させ, アセチルコリン (10^{-9} - 10^{-5} mol/L) による拡張反応を評価した。一酸化窒素合成酵素阻害薬 L-NAME (3×10^4 mol/L), 一酸化窒素ドナー NOC-7 を投与し一酸化窒素の血管拡張反応への関与を評価した。同様に, NADPH オキシダーゼ阻害薬 gp91ds-tat (10^6 mol/L), 活性酸素阻害薬 Tiron (10mmol/L), 過酸化水素分解酵素 PEG Catalase (200U/mL) を投与し, 各薬剤が血管の拡張反応に与える影響を評価した。蛍光色素測定を用いて, DCF-DA (10^{-5} mol/L) による血管の活性酸素種レベルを測定した。ウエスタンブロッティングにて, 歯周組織における TNF- α の発現, NADPH オキシダーゼおよびサブユニットタンパクの細胞膜発現を評価した。データは平均 \pm 標準偏差で示し, 分散分析後 post-hoc テストで Scheffe's test を用いた。

【結果】

平均動脈圧, 脈拍数に群間差はなかった。LPS 群の血管は, アセチルコリンによる拡張反応が有意に抑制された。一酸化窒素合成酵素阻害薬 (L-NAME) は全群のこれら拡張反応を完全に抑制した。NADPH オキシダーゼ阻害薬 (gp91ds-tat) と過酸化水素分解酵素 (PEG Catalase) は, LPS 群の抑制された拡張反応を改善した。LPS-Lidocaine 群は LPS 群と比較して抑制された内皮依存性拡張反応を濃度依存性に優位に維持した。DCF-DA にて LPS 群, Lidocaine 群の血管で活性酸素種の発現を認めた。歯周組織の炎症細胞浸潤は, LPS 投与3日後には認めたが投与7日後には認めなかった。また, LPS 群, LPS-Lidocaine 群の歯周組織において TNF- α の発現を認めた。LPS 群の血管では, Catalase により抑制される活性酸素種レベルの上昇および NADPH オキシダーゼサブユニット p47phox, 過酸化水素合成酵素であるスーパーオキシドディスムターゼ (Cu/Zn SOD) の細胞膜発現の増大を認めたが, LPS-Lidocaine 群は p47phox の発現は減少した。

【結論】

間欠的歯周炎症ラットモデルでは, 一酸化窒素合成酵素を介する内皮依存性血管拡張反応が減弱する。この内皮機能の抑制には過酸化水素の過剰産生が関与している。過酸化水素の過剰産生には, NADPH オキシダーゼの活性化および細胞膜に存在するスーパーオキシドディスムターゼが関与している。リドカインの投与は局所の炎症反応には効果を及ぼさないが LPS で抑制されるはずの血管内皮機能を濃度依存性に維持することが示唆された。口腔内炎症制御は, 血管内皮機能温存のために重要であり, リドカイン投与が有効である可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

菌血症動物モデルでは、炎症性サイトカインが NADPH オキシダーゼの活性化を介して活性酸素の産生を促し、血管への酸化ストレスが増大するとされている。しかし、歯周組織の炎症が全身の血管内皮機能に及ぼす影響は十分に解明されていない。一方、歯科治療に使用されるリドカインの高濃度投与は抗炎症作用があるとする報告がある。本研究は、間欠的歯周炎症ラットモデルで血管内皮機能を評価し、その変化に活性酸素種の関与を明らかにし、リドカイン投与により血管内皮機能を維持しうるかを検討した。

間欠的歯周炎症ラットモデルとして、LPS を生後 8 週で腹腔内に単回投与し LPS を生後 11 週まで 1 週間隔で歯肉局注する LPS 群、リドカインを 1 週間隔で歯肉局注する Lidocaine 群、LPS に加えてリドカインの歯肉局注（または腹腔投与）した LPS-Lidocaine 群（LPS-Lidocaine ip 群）、LPS を生後 8 週で腹腔内に単回投与する Sham 群、LPS 群と同量の生理食塩水を投与した control 群を作製した。下顎骨の炎症は、病理標本作製し評価した。胸部大動脈より内皮温存リング標本作製し、フェニレフリンで収縮させ、アセチルコリンによる拡張反応を評価した。また、蛍光色素測定を用いて、DCF-DA による血管の活性酸素種レベルを測定した。

平均動脈圧、脈拍数に群間差はなかった。LPS 群の血管ではアセチルコリンによる拡張反応が有意に抑制された。一酸化窒素合成酵素阻害薬（L-NAME）は全群のこれら拡張反応を完全に抑制した。NADPH オキシダーゼ阻害薬（gp91ds-tat）と過酸化水素分解酵素（PEG Catalase）は、LPS 群の抑制された拡張反応を改善した。LPS-Lidocaine 群は LPS 群と比較して抑制された内皮依存性拡張反応を濃度依存性に優位に維持した。DCF-DA にて LPS 群、Lidocaine 群の血管で活性酸素種の発現を認めた。歯周組織の炎症細胞浸潤は、LPS 投与 3 日後には認めたが投与 7 日後には認めなかった。また、LPS 群、LPS-Lidocaine 群の歯周組織において TNF- α の発現を認めた。LPS 群の血管では、catalase により抑制される活性酸素種レベルの上昇および NADPH オキシダーゼサブユニット p47phox、過酸化水素合成酵素であるスーパーオキシドディスムターゼ（Cu/Zn SOD）の細胞膜発現の増大を認めたが、LPS-Lidocaine 群は p47phox の発現は減少した。

間欠的歯周炎症ラットモデルでは、一酸化窒素合成酵素を介する内皮依存性血管拡張反応が減弱していた。この内皮機能の抑制には、NADPH オキシダーゼの活性化および細胞膜に存在するスーパーオキシドディスムターゼを介する過酸化水素の産生過剰が考えられた。リドカインの投与は局所の炎症反応には影響を与えなかったが、LPS による血管内皮機能障害を濃度依存性に抑制することが示された。口腔内炎症制御は、血管内皮機能維持のために重要であり、リドカイン投与が有効である可能性が示唆された。

歯周病は動脈硬化性心疾患発症の要因とされる。本研究は、リドカインの歯周組織への

投与が、炎症により引き起こされる全身の血管内皮機能障害を改善することを示したものである。歯科治療のみならず、歯周組織に生じる慢性炎症の管理・治療方針に示唆を与えるものであり、学位を授与するのに値すると判断した。

氏名	もり た なおこ 森 田 奈央子
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第500号
学位授与年月日	平成29年9月30日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	C4b binding protein negatively regulates TLR4/MD-2 response but not TLR3 response (C4BPはTLR4/MD-2応答を抑制するが、TLR3応答は抑制しない)
論文審査委員	(主査) 教授 渡 辺 秀 人 教授 佐 藤 元 彦 教授 武 内 恒 成 教授 高 見 昭 良

学位論文内容の要旨

【背景】

Toll-like receptor (TLR) は、免疫応答を誘導する受容体の一種であり、病原体から生体を守るために重要な役割を果たしている。一方、TLRの制御機構が破綻したり、リガンドによる刺激が過剰あるいは長期化したりすると、TLRが必要以上に活性化され、疾患に繋がることもある。したがってTLR活性は高度に制御されなければならないが、制御機構については不明点も多い。

我々は先行の研究で、補体制御因子 C4b binding protein (C4BP) が TLR1/2 応答の新たな抑制因子でもあることを見出した。その抑制機構が「C4BPがTLR2に結合することで、リガンドとTLR1/2の結合を阻害する」ということ、さらに、TLRは互いに構造が似ていることから、C4BPが他のTLR応答にも影響を及ぼすことが推測された。本研究では、C4BPによるTLR抑制機構をさらに解明するため、細胞局在の異なる2種類のTLRで解析を行った。

【方法・結果】

① C4BP-TLR4 および C4BP-TLR3 の結合

TLR4 および TLR3 を内在的に発現している細胞(RAW264.7)にC4BPを安定発現させ、細胞溶解液について抗TLR4またはTLR3抗体にて免疫沈降を行った。その結果、C4BPはTLR4と共沈したが、TLR3とは共沈しなかった。TLR4, 3, およびC4BP強制発現細胞でも、同様の結果であった。これらのことから、C4BPはTLR4と会合しTLR3とは会

合しないことが示された。

② TLR4 応答および TLR3 応答における C4BP の抑制効果

培養細胞で C4BP を発現させ、C4BP 含有の培養上清を C4BP 溶液 (C4BP sup) として用いた。RAW264.7 細胞に C4BP 溶液を添加し、TLR4 刺激あるいは TLR3 刺激を行い、産生された炎症性サイトカイン TNF- α 量を ELISA で測定した。その結果、TLR4 刺激では C4BP 溶液の添加によって TNF- α 量が減少していたが、TLR3 刺激においては変化がなかった。このことから、C4BP は TLR4 応答を抑制し、TLR3 応答は抑制しないことが示された。

③ C4BP による TLR4 応答の抑制メカニズム

TLR4 を安定発現している細胞に C4BP を発現させ、蛍光標識された TLR4 リガンド (LPS) を添加し、その結合量をフローサイトメーターで測定した。その結果、C4BP の発現によって LPS の結合量が減少していた。さらに、抗 TLR4 抗体を用いた競合実験の結果、C4BP は TLR4 の LPS 結合部位に結合していることが示唆された。これらのことから、C4BP は TLR4 リガンドと TLR4 の結合を阻害することが示唆された。

【考察】

TLR は、主に細胞膜 (TLR1, 2, 4, 5, 6) に局在するものと、エンドソームなどの細胞内小器官の膜 (TLR3, 7, 8, 9) に局在するものとに分けられる。本研究より C4BP は細胞膜上の TLR に結合し TLR 応答を抑制することを見出した。生体内では C4BP は高濃度 (200 μ g /mL) で血中を循環しており、感染時にはさらに濃度が上昇する。これらのことから、C4BP は、サイトカインストームの緩和や、自己成分に対する TLR 応答を防止する役割を担っているのではないかと推察している。

論文審査の結果の要旨

【背景】

Toll-like receptor (TLR) は、免疫応答を誘導する受容体の一種であり、病原体から生体を守るために重要な役割を果たしている。一方、TLR の制御機構が破綻したり、リガンドによる刺激が過剰あるいは長期化したりすると、TLR が必要以上に活性化され、疾患に繋がることもある。したがって TLR 活性は高度に制御されなければならないが、制御機構については不明点も多い。

我々は先行の研究で、補体制御因子 C4b binding protein (C4BP) が TLR1/2 応答の新たな抑制因子でもあることを見出した。その抑制機構が「C4BP が TLR2 に結合することで、リガンドと TLR1/2 の結合を阻害する」ということ、さらに、TLR は互いに構造が似ていることから、C4BP が他の TLR 応答にも影響を及ぼすことが推測された。本研究では、C4BP による TLR 抑制機構をさらに解明するため、細胞局在の異なる 2 種類の TLR で解

析を行った。

【方法・結果】

① C4BP-TLR4 および C4BP-TLR3 の結合

TLR4 および TLR3 を内在的に発現している細胞(RAW264.7)に C4BP を安定発現させ、細胞溶解液について抗 TLR4 または TLR3 抗体にて免疫沈降を行った。その結果、C4BP は TLR4 と共沈したが、TLR3 とは共沈しなかった。TLR4, 3, および C4BP 強制発現細胞でも、同様の結果であった。これらのことから、C4BP は TLR4 と会合し TLR3 とは会合しないことが示された。

② TLR4 応答および TLR3 応答における C4BP の抑制効果

培養細胞で C4BP を発現させ、C4BP 含有の培養上清を C4BP 溶液 (C4BP sup) として用いた。RAW264.7 細胞に C4BP 溶液を添加し、TLR4 刺激あるいは TLR3 刺激を行い、産生された炎症性サイトカイン TNF- α 量を ELISA で測定した。その結果、TLR4 刺激では C4BP 溶液の添加によって TNF- α 量が減少していたが TLR3 刺激においては変化が無かった。このことから、C4BP は TLR4 応答を抑制し、TLR3 応答は抑制しないことが示された。

③ C4BP による TLR4 応答の抑制メカニズム

TLR4 を安定発現している細胞に C4BP を発現させ、蛍光標識された TLR4 リガンド (LPS) を添加し、その結合量をフローサイトメーターで測定した。その結果、C4BP の発現によって LPS の結合量が減少していた。さらに、抗 TLR4 抗体を用いた競合実験の結果、C4BP は TLR4 の LPS 結合部位に結合していることが示唆された。これらのことから、C4BP は TLR4 リガンドと TLR4 の結合を阻害することが示唆された。

【考察】

TLR は、主に細胞膜 (TLR1, 2, 4, 5, 6) に局在するものと、エンドソームなどの細胞内小器官の膜 (TLR3, 7, 8, 9) に局在するものとに分けられる。本研究より C4BP は細胞膜上の TLR に結合し TLR 応答を抑制することを見出した。生体内では C4BP は高濃度 (200 μ g /mL) で血中を循環しており、感染時にはさらに濃度が上昇する。これらのことから、C4BP は、サイトカインストームの緩和や、自己成分に対する TLR 応答を防止する役割を担っているのではないかと推察している。

本論文は、TLR2 に対する C4BP 分子の制御に関する申請者の副論文の研究内容をさらに発展させたものと位置付けられる。TLR2, TLR4 を介した免疫系の制御に関して新たな知見を加えるものとして高く評価でき、学位を授与するに値する論文であると判定した。

氏 名	わた なべ り え 渡 辺 理 恵
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第501号
学位授与年月日	平成29年10月26日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	Second-look US Using Real-time Virtual Sonography, a Coordinated Breast US and MRI System with Electromagnetic Tracking Technology: A Pilot Study (電磁気追尾システムによる乳房USとMRIを同期する Real-time virtual sonography を使用した second-look US について)
論文審査委員	(主査) 教授 三 嶋 秀 行 教授 内 藤 宗 和 教授 高 村 祥 子 教授 若 槻 明 彦

学位論文内容の要旨

【背景・目的】

乳房 magnetic resonance imaging (MRI) は乳癌検出や腫瘍範囲の予測に有用な検査である。乳癌診断後、MRIによる広がり診断・多発病変や対側病変の検出、さらに検出病変の組織的評価が術式決定のため必要である。初回のマンモグラフィや乳房超音波検査 (US) で検出できず初めて MRI で検出された病変 (MRI-detected lesion) は再度 US (second-look US) で評価するが、検査者の経験・技術の差や再現性の欠如が問題となる。最近、電磁気追尾システムを用いた Real-time virtual sonography (RVS) が開発され、US とその他の画像検査を同期させることの有用性が報告されている。今回、我々は、US と MRI を同期して MRI-detected lesion に対する RVS 下の second-look US の有用性を検討した。

【方法】

2011年7月から2015年5月の間に、MRI-detected lesion に対して second-look US を施行された53名 (59病変) を対象とした。MRIはSiemens社の1.5 Tesla MAGNETOM, USは日立社のEUB-8500を使用した。また、組織採取の針生検 (core needle biopsy ; CNB) にはBard社の16Gモノプティ, 吸引式組織生検 (vacuum-assisted biopsy ; VAB) にはLeica Biosystems社の11Gマンモトームを使用した。

【結果】

59病変中20病変(34%)はRVSを使用せずにsecond-look USのみで検出され、残りの39病変(66%)に対してRVS下second-look USが施行され、うち33病変(85%)が検出された。検出病変はRVS下USガイド下生検や切除生検が施行され、8病変(24%)が悪性、25病変(76%)が良性と診断された。MRI-detected lesionのうち6病変はRVS下でも検出できなかったが、経過観察により最終的に良性と診断された。MRI-detected lesionのsecond-look USにおいてRVS追加で53病変(90%)は超音波画像上に描出された($p < 0.001$)。MRI形態の特徴として明らかな違いはみられなかった。USでは境界不明瞭で、低エコーな腫瘍は明らかに組織学的に悪性の傾向があった。

【結論】

今後はさらなる前向き研究が必要ではあるが、本研究ではRVS下second-look USは超音波学・組織病理学的な検出率が向上することが示唆された。

論文審査の結果の要旨

【背景・目的】

乳房 magnetic resonance imaging (MRI) は乳癌検出や腫瘍範囲の予測に有用な検査である。乳癌と診断された後、初回のマンモグラフィや乳房超音波検査(US)で検出できずに、広がりや対側病変を検出する目的で行われるMRIで初めて検出された病変(MRI-detected lesion)は、術式決定のため再度US(second-look US)で評価することになるが、USは検査者の経験・技術の差や再現性の欠如が問題となる。最近、電磁気追尾システムを用いたReal-time virtual sonography (RVS)が開発され、USとその他の画像検査を同期させることで診断能が向上することが報告されている。今回、乳癌においてUSとMRIを同期してMRI-detected lesionに対するRVS下のsecond-look USの有用性を検討した。

【方法】

2011年7月から2015年5月の間に、MRI-detected lesionに対してsecond-look USを施行した53名(59病変)を対象とした。MRIはSiemens社の1.5 Tesla MAGNETOM, USは目立社のEUB-8500, 組織採取の針生検(core needle biopsy; CNB)にはBard社の16Gモノプティ, 吸引式組織生検(vacuum-assisted biopsy; VAB)にはLeica Biosystems社の11Gマンモトームを使用した。

【結果】

59病変中20病変(34%)はRVSを使用せずにsecond-look USのみで検出された。残りの39病変(66%)に対してRVS下second-look USを施行し、33病変(85%)が検出された。検出病変をRVS下USガイド下生検や切除生検を施行した結果、8病変(24%)が悪性、25病変(76%)が良性と診断された。MRI-detected lesionのうち6病変はRVS

下でも検出できなかったが、経過観察により最終的に良性と診断された。MRI-detected lesion の second-look US において RVS 追加で 53 病変 (90%) は超音波画像上に描出された ($p < 0.001$)。MRI 形態の特徴として明らかな違いはみられなかったが、US では境界不明瞭で低エコーな腫瘍は組織学的に悪性の傾向が高かった。

【結論】

RVS 下 second-look US は超音波学・組織病理学的な検出率が向上することが示唆された。現在 MRI-detected lesion の検出における画像 fusion 技術を併用した second-look US の有用性について多施設共同前向きコホート研究が進行中である。

本研究は、MRI と US を同期させることで乳癌の微少病変の検出を可能にし、がんの早期診断の精度を向上させる新たな診断方法となりうるという理由から、学位授与に値する論文である。

氏名	なが い まやこ 永井 麻矢子
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第502号
学位授与年月日	平成30年1月11日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	Adoptive immunotherapy combined with FP treatment for head and neck cancer: An <i>in vitro</i> study (頭頸部がんにおけるFP療法併用養子免疫治療について： <i>in vitro</i> 研究)
論文審査委員	(主査) 教授 高見 昭 良 教授 佐藤 元 彦 教授 細川 好 孝 教授 都築 豊 徳

学位論文内容の要旨

【背景】

進行性頭頸部がんにおける5年生存率は50%以下であり、新たな治療法の開発が望まれている。当講座では、進行性頭頸部がんに対し、細胞傷害性T細胞(CTL)輸注療法を行い、CRを含む、高い有効性を認めている。一方で、頭頸部がんに対する標準療法であるFP療法(5-FUとシスプラチン)が、免疫活性を亢進することが、多くの研究施設から報告されている。そこで私たちは、CTL輸注療法と、FP療法の併用による、治療効果について検証するための*in vitro*実験を行った。

【方法】

5-FU・シスプラチン(CDDP)といった抗がん剤の、CTLへの直接的な作用を明らかにするため、エフェクター細胞としては、サイトメガロウイルス(CMV)pp65抗原特異的CTL(CMVpp65-CTL)を、ターゲット細胞としては、CMVpp65抗原をレンチウイルスベクターにより強制発現させた頭頸部がん由来細胞株を用いて、*in vitro*実験を行った。具体的な方法としては、健常人末梢血単核球とCMVpp65エピトープペプチドの混合培養と、CD137抗原を標的としたCTL単離法により、HLA-A24または、HLA-A2拘束性のCMVpp65-CTLを調製した。がん抗原を標的にすることが本義ではあるが、がん抗原特異的CTLを恒常的に、十分量用意することは困難であること、標的細胞を傷害する機序としてはがん抗原もウイルス抗原も同様であり、実験系として支障は生じないことから、

CTL の調製が比較的簡単な、CMVpp65 抗原特異的 CTL を使用した。そして、細胞傷害活性は、調製した CMVpp65-CTL と、頭頸部がん由来細胞株 (HSC-2, 3, 4) を、96well 培養プレート内で、FP 療法で使用される 5-FU/ シスプラチンの血漿中の薬剤濃度の推移を *in vitro* にて再現した濃度を投与し、数日間混合培養した後、WST-1 アッセイを用いて測定した。これらの実験と併せて、HSC-3 細胞株由来の CDDP 耐性株を樹立し、この耐性株を用いて、5FU 存在下で、A24-CMV-CTL あるいは A2-CMV-CTL と共培養するか、あるいは、シスプラチンとともに 3 日間培養した。

【結果】

シスプラチンは末梢血において CTL の増殖を部分的に阻害するが、5-FU は CTL の増殖を阻害しなかった。シスプラチン・5-FU どちらにおいても、CTL の機能活性を阻害しなかった。これら 2 剤、特に 5-FU は、頭頸部がん由来細胞株の CTL に対する細胞傷害感受性を増強した。これらの実験に併せて、CDDP 耐性の頭頸部がん由来細胞株 (HSC-3/CDDP-R1) に対する CTL の細胞傷害活性は、親株に対する傷害活性と同程度であった。

【考察】

シスプラチンや 5-FU は、標的細胞の CTL に対する抗原特異的な細胞傷害感受性を増強したことより、临床上では抗がん剤の濃度が低濃度であるため効果が乏しいと推測されるような場合であっても、FP 療法と CTL を用いた輸注療法を併用することによって、がん患者さんの治療成績の向上が期待できる可能性が示唆された。また、抗がん剤の副作用で薬物治療を継続できないがん患者さんにおいて、CTL を用いた輸注療法が有効である可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

【背景と目的】

進行頭頸部がんの標準治療は、5-フルオロウラシル (5-FU) とシスプラチン (CDDP) の併用療法 (FP 療法) である。FP 療法は、直接的な殺細胞効果に加え、がん微小環境の免疫応答誘導が示唆されている。これまで、免疫抑制細胞の減少や、腫瘍抗原・主要組織適合抗原の発現亢進作用が報告されている。ただし、FP 療法が、細胞傷害性 T 細胞 (cytotoxic T-lymphocytes : CTLs) などエフェクター細胞機能に及ぼす影響はよくわかっていない。本研究の目的は、これらを *in vitro* モデルを用いて解明することにある。

【方法】

サイトメガロウイルス pp65 抗原特異的 CTLs (CMVpp65-CTLs) をエフェクター細胞に用いた。頭頸部がん由来細胞株に CMVpp65 抗原をレンチウイルスベクターにより強制発現させ、標的細胞とした。健常人末梢血単核球に CMVpp65 エピトープペプチドを添加し、CD137 抗原発現を指標に、HLA-A24 または HLA-A2 拘束性の CMVpp65-CTL を単

離した。CDDP と 5-FU を添加の上, CMVpp65-CTL と頭頸部がん由来細胞株を共培養し, WST-1 アッセイで細胞傷害活性を測定した。頭頸部がん細胞株 HSC-3 から CDDP 耐性株 (HSC-3/CDDP-R1) を樹立し, 同様に解析した。

【結果】

メモリー CMVpp65-CTLs の増殖は, CDDP 添加により抑制されたが, 5-FU の影響を受けなかった。CMVpp65-CTLs の細胞傷害活性と IFN- γ 放出能は, いずれも有意な影響はみられなかった。2 剤とも頭頸部がん由来細胞株細胞に対する CMVpp65-CTL の感受性を高め, 特に 5-FU で顕著であった。CDDP 耐性頭頸部がん由来細胞株 HSC-3/CDDP-R1 細胞に対する CMVpp65-CTL の細胞傷害活性は, 親株細胞への傷害活性と同程度であった。

【考察】

本研究により, 5-FU が頭頸部がん由来細胞株の CTL に対する感受性を亢進させることがわかった。これを首尾よく増強できれば, 進行期頭頸部がん治療に対する免疫学的効果を誘導できる可能性がある。本研究は, 進行期頭頸部がんに対する化学療法における免疫病態を明らかにし, 新規免疫療法の開発につながる成果をもたらした。以上から, 学位授与に値する論文と判断した。

氏名	伊藤 誠 <small>いとう まこと</small>
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第503号
学位授与年月日	平成30年2月8日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	Dose distributions of high-precision radiotherapy treatment: A comparison between the CyberKnife and TrueBeam systems (高精度放射線治療機の線量分布:サイバーナイフとトゥルービームの比較)
論文審査委員	(主査) 教授 高 安 正 和 教授 笠 井 謙 次 教授 植 田 広 海 教授 風 岡 宜 暁

学位論文内容の要旨

【背景】

近年、複数の高精度放射線治療機が臨床応用されるようになってきている。我々はサイバーナイフ (CyberKnife ; CK) とトゥルービーム (TrueBeam ; TB) という2つの治療機において、種々の形態の標的に対し、どちらがより適しているのかを放射線物理学の観点から検討した。

【対象と方法】

仮想の標的として球体 (直径 ; 5 - 50mm)、三角柱・立方体 (一辺 ; 10 - 50mm) が各計画装置上で用いられ、評価された。また、線量測定フィルムが付随したファントムが各治療機により照射され、線量の平坦度と勾配が計測された。

【結果】

球状の標的における線量均一性の指標 (homogeneity index ; HI) はCKに比し、TBにおいて有意に高値を示していた (1.9 vs. 1.4; $p=0.002$)。一方でより複雑な形態の標的に関しては治療機間で差を認めなかった。CKにおいて、仮想の標的径が大きくなるにつれてHIは単調増加を示した ($p=0.048$)。平坦度の指標はCKに比しTBにおいて有意に低値を示していた (1.4 vs. 1.1; $p<0.001$)。

【結論】

CKは特に小さな標的に対して有用である一方、TBは標的の形態が単純な場合や、HI

が臨床的に重要な場合に有用であることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

【背景】

近年、複数の高精度放射線治療機が臨床応用されるようになってきている。我々はサイバーナイフ（CyberKnife；CK）とトゥルービーム（TrueBeam；TB）という2つの治療機において、種々の形態の標的に対し、どちらがより適しているのかを放射線物理学の観点から検討した。

【対象と方法】

仮想の標的として球体（直径；5 - 50mm）、三角柱・立方体〔一辺；10 - 50mm〕が各計画装置上で用いられ、評価された。また、線量測定フィルムが付随したファントムが各治療機により照射され、線量の平坦度と勾配が計測された。

【結果】

球状の標的における線量均一性の指標（homogeneity index；HI）はCKに比し、TBにおいて有意に高値を示していた（1.9 vs. 1.4; $P=0.002$ ）。一方でより複雑な形態の標的に関しては治療機間で差を認めなかった。CKにおいて、仮想の標的径が大きくなるにつれてHIは単調増加を示した（ $p=0.048$ ）。平坦度の指標はCKに比しTBにおいて有意に低値を示していた（1.4 vs. 1.1; $P<0.001$ ）。

【結論】

CKは特に小さな標的に対して有用である一方、TBは標的の形態が単純な場合や、HIが臨床的に重要な場合に有用であることが示唆された。

本論文は高精度放射線治療機の臨床応用に際し、有用な情報を提供するものであり、学位授与に値する論文であると判断した。

氏名	なかむらえみ 中村絵美
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第504号
学位授与年月日	平成30年2月8日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	Sevoflurane Inhalation Accelerates the Long-Term Memory Consolidation via Small GTPase Overexpression in the Hippocampus of Mice in Adolescence (若年成体マウスへのセボフルラン曝露は small GTPase の発現を介して長期記憶定着を促進する)
論文審査委員	(主査) 教授 渡辺秀人 教授 兼本浩祐 教授 奥村彰久 教授 高安正和

学位論文内容の要旨

【背景】

セボフルランやイソフルランといった揮発性麻酔薬の新生児期の齧歯類への曝露は、神経変性による長期の学習障害を誘発すると言われている。成体期の齧歯類ではこれらの麻酔薬による学習障害等の影響は確定的ではないと言われているが、その間の学童期（齧歯類の生後4～6週間目と定義される）での揮発性麻酔薬の吸入が長期記憶に影響を及ぼすかどうかは、未だ不明である。

記憶の機序の詳細は未だ明らかでないが、海馬での長期増強現象とFアクチン構成の増強が記憶形成に関与するとされてきた。Fアクチンの構成の変化はシナプスの可塑性に関連する細胞骨格の変化を誘発する。一方 small GTPase はニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸 (NADPH) オキシダーゼの細胞骨格のサブユニットである rac1 は、活性酸素産生や、Fアクチンの構成を介してニューロンや樹状突起の形成による記憶の形成に役割を果たしている。

本論文は、学童期のマウスにおけるセボフルランの曝露が長期記憶を形成するか、さらに海馬でのFアクチンの構成と rac1 の発現を介する活性酸素の産生が関連するか、を研究したものである。

【方法】

生後4週の雄若年成体マウスに2.5%セボフルランを空気(2L/min)をキャリアにし自発呼吸下に3時間吸入させた(セボフルラン群)。コントロール群では2L/min 空気のみ吸入させた。これらマウスに対し、長期記憶を評価するために生後8週で驚愕反応検査を行った。すなわち、仕切られた明室-暗室付属の装置で、1日目に馴化させ、2日目に暗室侵入までの時間(獲得時間)測定と暗室侵入直後の電気刺激を施行した。ついで、3日目に暗室侵入までの時間(保続時間)を測定した。

行動薬理を行った後、脳を取り出し免疫染色、ウエスタンブロット、細胞内の活性酸素レベルを調べた。

【結果】

セボフルランの曝露により保続時間は有意な延長を認め、長期記憶を増強すると考えられた。

また活性酸素のレベルに差はなかったが、海馬での *rac1* の発現と F アクチンの輝度は有意に高値を示した。

【考察】

生後4週のマウスにおけるセボフルランの曝露は、海馬での F アクチンの構成と *rac1* の発現を伴って長期記憶の構築を促進する。したがって、ヒトでの学童期に相当する動物において、セボフルランの曝露は海馬での細胞骨格構成の増強を通し、長期記憶の構築を促進し得ると考えられる。

論文審査の結果の要旨

【緒言】

セボフルランやイソフルランといった揮発性麻酔薬の新生児期の齧歯類への曝露は、神経変性による長期の学習障害を誘発すると言われている。成体期の齧歯類ではこれらの麻酔薬による学習障害等の影響は確定的ではないと言われているが、その間の学童期(齧歯類の生後4~6週間目と定義される)での揮発性麻酔薬の吸入が長期記憶に影響を及ぼすかどうかは未だ不明である。

記憶の機序の詳細は未だ明らかでないが、海馬での長期増強現象と F アクチン構成の増強が記憶形成に関与するとされてきた。F アクチンの構成の変化はシナプスの可塑性に関連する細胞骨格の変化を誘発する。一方 small GTPase はニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸(NADPH) オキシダーゼの細胞骨格のサブユニットである *rac1* は、活性酸素産生や、F アクチンの構成を介してニューロンや樹状突起の形成による記憶の形成に役割を果たしている。

本研究の目的は、学童期相当の週齢マウスにおけるセボフルランの曝露が長期記憶形成

に影響を与えるか否かを検討し、さらに海馬での F アクチンの構成と *rac1* の発現を介する活性酸素の産生が関与するか否かを明らかにすることである。

【方法】

生後 4 週の雄若年成体マウスに 2.5%セボフルランを空気 (2L/min) をキャリアにし自発呼吸下に 3 時間吸入させた (セボフルラン群)。コントロール群では 2L/min 空気のみ吸入させた。これらマウスに対し、長期記憶を評価するために生後 8 週で驚愕反応検査を行った。すなわち、仕切られた明室 - 暗室付属の装置で、1 日目に馴化させ、2 日目に暗室侵入までの時間 (獲得時間) 測定と暗室侵入直後の電気刺激を施行した。ついで、3 日目に暗室侵入までの時間 (保続時間) を測定した。

行動薬理を行った後、脳を取り出し免疫染色、ウエスタンブロット、細胞内の活性酸素レベルを調べた。

【結果】

セボフルランの曝露により保続時間は有意な延長を認め、長期記憶を増強すると考えられた。

また活性酸素のレベルに差はなかったが、海馬での *rac1* の発現と F アクチンの輝度は有意に高値を示した。

【考察】

生後 4 週のマウスにおけるセボフルランの曝露は、海馬での F アクチンの構成と *rac1* の発現を伴って長期記憶の構築を促進する。したがって、ヒトでの学童期に相当する動物において、セボフルランの曝露は海馬での細胞骨格構成の増強を通し、長期記憶の構築を促進し得ると考えられる。

本研究論文は、未だ結論の出ていない揮発性麻酔薬の長期記憶への影響に関して、一定の条件下ではあるが明確な答えを出しており、したがって学位を授与するに値するものと判定した。

氏名	辻 本 朋 哉
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第505号
学位授与年月日	平成30年2月8日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	Effects of regular water- and land-based exercise on physical function after 5 years: A long-term study on the well-being of older Japanese adults (5年間の定期的な水中・陸上運動が身体運動機能に及ぼす影響：日本人中高年者の健康に対する長期的研究)
論文審査委員	(主査) 教授 天 野 哲 也 教授 内 藤 宗 和 教授 米 田 政 志 教授 中 野 正 吾

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

【背景】

中高年者の健康維持・増進のため、定期的な運動の継続は世界的に推奨されており、運動の種類を問わず短・中期間での介入効果が実証されている。運動療法は主に、陸上運動療法と水中運動療法があるが、これらの長期間継続者において、その運動量や頻度の効果について検討された報告は少ない。そこで健康増進施設利用者に対し1年毎に実施しているメディカルチェックデータをもとに、後方視的に縦断的な運動機能評価を行い、効果的かつ効果的な運動療法のエビデンスを確立しようと試みた。

【目的】

本研究は、日本人中高年者において定期的な水中運動単独、又は水中及び陸上併用運動、さらにその頻度が5年間の身体運動機能に及ぼす影響を明らかにすることである。

【方法】

対象は1988年から2015年間に健康増進施設を利用した5707人のメディカルチェックデータとした。施設利用開始時年齢を60歳以上に限定し、運動療法を週に1回以上行い、且つ5年以上継続している者を抽出した。また5年間の全体利用回数の8割を水中運動単独または、水中・陸上運動併用に費やしているものを対象としたところ、前者は38人、後者は39人抽出された。調査項目はBMI、血圧、握力、片脚立位時間、歩行速度、歩幅

／身長比とした。時間経過及び運動の種類による身体機能への影響について2元配置分散分析を行い、各群における運動頻度と各項目における5年後の変化を相関分析で検討した。

【結果】

両運動群において、5年後のすべての身体機能測定項目で測定開始時と比較して有意な低下が認められた。また歩行速度において運動の種類との間に交互作用が見出され、水中・陸上運動併用群で歩行速度の早期低下が認められた。一方、運動頻度と身体運動機能との相関分析において、水中運動単独群の片脚立位時間でのみ負の相関関係 ($r=-0.4$) が認められた。

【考察・結論】

運動の種類及び、運動頻度に関わらず長期間での身体運動機能維持の効果は認められなかった。水中・陸上運動併用群は、長期的にみて早期に歩行速度の低下を招く事が示唆された。また相関分析から、長期間にわたる高頻度の水中単独運動は片脚立位バランスを低下させる事が判明した。本研究は、運動頻度や運動種目の相違が中高年者の身体運動機能の維持に影響は少ない事が判った。

論文審査の結果の要旨

【背景】

中高年者の健康維持・増進のため、定期的な運動の継続は世界的に推奨されており、運動の種類を問わず短・中期間での介入効果が実証されている。運動療法は主に、陸上運動療法と水中運動療法があるが、これらの長期間継続者において、その運動量や頻度の効果について検討された報告は少ない。そこで健康増進施設利用者に対し1年毎に実施しているメディカルチェックデータをもとに、後方視的に縦断的な運動機能評価を行い、効率的かつ効果的な運動療法のエビデンスを確立しようと試みた。

【目的】

本研究は、日本人中高年者において定期的な水中運動単独、又は水中及び陸上併用運動、さらにその頻度が5年間の身体運動機能に及ぼす影響を明らかにすることである。

【方法】

対象は1988年から2015年間に健康増進施設を利用した5707人のメディカルチェックデータとした。施設利用開始時年齢を60歳以上に限定し、運動療法を週に1回以上行い、且つ5年以上継続している者を抽出した。また5年間の全体利用回数の8割を水中運動単独または、水中・陸上運動併用に費やしているものを対象としたところ、前者は38人、後者は39人抽出された。調査項目はBMI、血圧、握力、片脚立位時間、歩行速度、歩幅／身長比とした。時間経過及び運動の種類による身体機能への影響について2元配置分散

分析を行い、各群における運動頻度と各項目における5年後の変化を相関分析で検討した。

【結果】

両運動群において、5年後のすべての身体機能測定項目で測定開始時と比較して有意な低下が認められた。また歩行速度において運動の種類との間に交互作用が見出され、水中・陸上運動併用群で歩行速度の早期低下が認められた。一方、運動頻度と身体運動機能との相関分析において、水中運動単独群の片脚立位時間でのみ負の相関関係 ($r=-0.4$) が認められた。

【考察・結論】

運動の種類及び、運動頻度に関わらず長期間での身体運動機能維持の効果は認められなかった。水中・陸上運動併用群は、長期的にみて早期に歩行速度の低下を招く事が示唆された。また相関分析から、長期間にわたる高頻度の水中単独運動は片脚立位バランスを低下させる事が判明した。本研究は、運動頻度や運動種目の相違が中高年者の身体運動機能の維持に影響は少ない事が判った。

我が国における中高年に対する運動療法にこれまでにない新たな知見を与え、学位授与に値する論文であると判断した。

氏名	田中 るい
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第506号
学位授与年月日	平成30年2月22日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	The efficacy of combination therapy with oncolytic herpes simplex virus HF10 and dacarbazine in a mouse melanoma model (マウス悪性黒色腫モデルにおける HF10 とダカルバジン併用療法の検討)
論文審査委員	(主査) 教授 三嶋 秀行 教授 高村 祥子 教授 植田 広海 教授 横尾 和久

学位論文内容の要旨

【背景】

悪性黒色腫は皮膚癌の一種で、皮膚癌関連死亡原因のトップを占めているにも関わらず、治療選択肢は限られており、新たな薬剤の開発・承認が望まれている。

【目的】

悪性黒色腫における HF10 の腫瘍縮小効果はすでに報告されている (Watanabe D, et al. J Dermatol Sci 2008)。本研究では、悪性黒色腫多発皮下マウスモデルを作製し、HF10 治療と本疾患の第一選択薬であるダカルバジンを併用し、検討した。

【方法】

MTS assay によりマウス悪性黒色腫細胞株である clone M3 に対するダカルバジンの殺細胞効果を検討した。また、clone M3 細胞を DBA マウスの両側の背部皮下に接種し、多発皮下マウスモデルを作製した。接種後 4・5 日目にダカルバジンを腹クウ内投与、続いて 7・10・13 日目に HF10 (10^7 PFU/0.1ml) を右側の腫瘍に接種し、腫瘍縮小および、マウスの生存に対する効果を検討した。

【結果】

in vitro において、clone M3 の生存率を MTS assay で測定したところ、HF10 とダカルバジンを併用することによりそれぞれの単独治療に比べ強い殺細胞効果がみられた。多

発皮下腫瘍モデルを作製し、HF10、ダカルバジンを用いて治療を行ったところ、単独群よりも併用群において長期的な高い腫瘍抑制効果がみられ、生存延長効果もみられた。HF10 とダカルバジン併用は、悪性黒色腫の新たな有力な治療選択肢の一つになりうることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

【背景】

悪性黒色腫は皮膚癌の一種で、皮膚癌関連死亡原因のトップを占めている。近年、新たに免疫チェックポイント阻害薬や BRAF/MEK 阻害薬が使用されているが、非常に高価であり、新たな薬剤の開発・承認が望まれている。

【目的】

悪性黒色腫における腫瘍溶解性ウイルス HF10 の腫瘍縮小効果はすでに報告されている (Watanabe D, et al. J Dermatol Sci 2008)。本研究では、HF10 と悪性黒色腫の第一選択薬であるダカルバジン併用療法の効果と作用機序について検討した。

【方法】

MTS assay によりマウス悪性黒色腫細胞株である clone M3 に対するダカルバジンの殺細胞効果を検討した。また、clone M3 細胞を DBA マウスの両側背部皮下に接種し、悪性黒色腫多発皮下マウスモデルを作製した。接種後 4・5 日目にダカルバジンを腹腔内に投与し、続いて 7・10・13 日目に HF10 (10^7 PFU/0.1ml) を右側の腫瘍に接種し、腫瘍縮小および、マウスの生存に対する効果を検討した。

【結果】

in vitro で clone M3 の生存率を MTS assay で測定した結果、HF10 とダカルバジンを併用することにより、それぞれの単独治療に比べ早期から強い殺細胞効果がみられた。多発皮下腫瘍モデルを作製し、HF10 とダカルバジンを用いて治療した結果、HF10 単独群よりも HF10 とダカルバジン併用群において、HF10 を接種した右側の腫瘍だけでなく、反対側の左側の腫瘍の増殖抑制効果が持続した。ダカルバジン 2 回投与群において生存延長効果もみられた。以上から、HF10 とダカルバジン併用療法は、悪性黒色腫の新たな治療選択肢の一つになりうることが示唆された。

本研究は、HF10 とダカルバジンの併用を検討した初めての論文である。悪性黒色腫に対する新たな治療選択肢の一つになる可能性が示唆され、新薬の開発や患者の QOL 向上に寄与すると期待される。

以上より、学位を授与するに値する論文であると判定した。

氏名	田邊奈千
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第507号
学位授与年月日	平成30年2月22日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	Different significances exist between steady-state change of cerebral blood flow and its dynamism depending on the effect of drugs in Parkinson's disease. -- A serial cerebral blood flow single-photon emission computed tomography (SPECT) study -- (Parkinson 病患者において抗 Parkinson 病薬が及ぼす動的脳血流変化と臨床効果の相関)
論文審査委員	(主査) 教授 石口恒男 教授 岡田尚志郎 教授 吉田眞理 教授 兼本浩祐

学位論文内容の要旨

【目的】

PD 診断における脳機能画像検査として、脳血流 SPECT 検査は広く普及しているにもかかわらず、未だ診断の決め手となる血流パターンは明確でなく、抗 PD 薬が脳血流変化に与える影響を詳細に検討した報告にも乏しい。今回我々は、PD 患者に対する抗 PD 薬投与が脳血流に与える影響を検証することを目的として本研究を行った。

【方法】

PD 患者 43 例を対象に、抗 PD 薬内服 2 時間後に SPECT を施行し、局所脳血流量を解析した。さらに、43 例中 14 例についてはトラフ状態でも SPECT を施行し、抗 PD 薬内服前後での血流低下分布率の改善度を評価した。

【結果】

抗 PD 薬投与後の定常状態における脳血流低下の分布パターンは視覚的に前方優位低下、後方優位低下および斑状血流低下の 3 群に区別され、前方優位低下群では、抗 PD 薬反応性は良好だが病状進行や On 時運動機能障害の低下は速く、抗 PD 薬効果の減衰も比較的早い傾向がみられた。これに対し、後方優位低下群では病状進行は緩徐であり、On 時運動機能障害や抗 PD 薬効果も比較的長期に保たれていた。また、斑状低下群は 3 群間

で最も薬剤効果が低く、病状進行や On 時運動機能障害低下も速い傾向を認めた。抗 PD 薬投与前後における脳血流の動的变化について行った頭葉レベルの局所定量解析では、抗 PD 薬内服後にレンズ核の血流は改善する傾向を認め、その変化度は運動症状の改善度と有意に相関がみられた。一方、前頭葉における抗 PD 薬内服後の脳局所血流低下分布はむしろ動的に拡大する傾向があり、その変化度は運動症状の改善度と有意に相関がみられた。

【考察】

抗 PD 薬内服後のレンズ核の動的血流改善は抗 PD 薬に対する反応性を反映していることが示唆された。さらに、この血流改善度は罹患年数との間に負の相関を認めており、PD 患者の投薬長期化に伴う薬剤効果の減衰は、レンズ核における血流のダイナミズムに依存する可能性が推察された。一方、前頭葉では抗 PD 薬内服後の脳局所血流低下分布の動的拡大の変化度が運動症状の改善度と有意に相関することから、抗 PD 薬投与による大脳基底核ドパミン作動系システムの改善による、それ以降の円滑な随意運動制御に関わる前頭葉情報ネットワークの過度な非特異血流に対する適正制御を示唆するのではないかと推察された。本研究で得られたこれらの知見は、今後日常診療において SPECT を用いたデータを蓄積していくことにより、病状進行の予測、薬剤効果判定あるいは薬剤選択において大いに役立つ可能性を期待させるものと考えられる。

論文審査の結果の要旨

パーキンソン病 (PD) の診断における脳機能画像検査として、脳血流 SPECT が普及しているが、診断の決め手となる特異的所見は明確でなく、また抗 PD 薬が脳血流変化に与える影響を詳細に検討した報告は乏しい。筆者らは、PD 患者に対する抗 PD 薬投与が脳血流に与える影響を検証するため、PD 患者 43 例を対象に、抗 PD 薬内服 2 時間後に SPECT を施行し、局所脳血流量を解析した。さらに、43 例中 14 例についてはトラフ状態の SPECT も施行し、抗 PD 薬内服前後での血流低下分布率の改善度を評価した。

抗 PD 薬投与後の定常状態における脳血流低下の分布パターンは視覚的に前方優位低下、後方優位低下および斑状血流低下の 3 群に区別され、前方優位低下群では、抗 PD 薬反応性は良好だが病状進行や On 時運動機能障害の低下は速く、抗 PD 薬効果の減衰も比較的早い傾向がみられた。後方優位低下群では病状進行は緩徐であり、On 時運動機能障害や抗 PD 薬効果も比較的長期に保たれていた。斑状低下群は最も薬剤効果が低く、病状進行や On 時運動機能障害低下も速い傾向を認めた。

抗 PD 薬投与前後における脳血流の定量解析では、抗 PD 薬内服後にレンズ核の血流が改善する傾向を認め、その変化度は運動症状の改善度と有意に相関することから、レンズ核の動的血流改善が抗 PD 薬に対する反応性を反映していると示唆された。さらに、この血流改善度は罹患年数との間に負の相関を認めており、PD 患者の投薬長期化に伴う薬剤

効果の減衰は、レンズ核における血流のダイナミズムに依存する可能性が推察された。一方、前頭葉における抗PD薬内服後の血流低下域はむしろ拡大する傾向があり、その変化度は運動症状の改善度と有意に相関することから、抗PD薬投与による大脳基底核ドパミン作動系システムの改善による、前頭葉情報ネットワークの過度な血流に対する適正制御を示唆すると推察された。

本研究で得られたこれらの知見は、今後日常診療においてSPECTを用いたデータを蓄積していくことにより、病状進行の予測、薬剤効果判定あるいは薬剤選択において大いに役立つ可能性があることから、本論文は学位授与に値すると判定した。

氏名	安藤高志
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第508号
学位授与年月日	平成30年3月3日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	Pretreatment of LPS inhibits IFN-β-induced STAT1 phosphorylation through SOCS3 induced by LPS (LPS前処理が、SOCS3を介して、IFN- β によるSTAT1のリン酸化を阻害する)
論文審査委員	(主査) 教授 横尾和久 教授 米田政志 教授 高見昭良 教授 三嶋廣繁

学位論文内容の要旨

【はじめに】

リポポリサッカライド (LPS) はグラム陰性菌の外膜成分であり、TLR4 を介して自然免疫を誘導することが知られている。

IFN- β はウイルス複製阻害作用や抗腫瘍作用が知られており、臨床では悪性黒色腫や多発性硬化症の治療に IFN- β 製剤を用いるが、効果には個人差がある。

LPS が IFN- γ によるシグナリングを妨げることは知られているが、IFN- β によるシグナリングに対する影響はよく知られていない。

今回、LPS が IFN- β シグナリングに与える影響から、LPS の有無による IFN- β 製剤の臨床的な効果の差について考えた。

【実験と結果の概要】

実験1：マクロファージ系である RAW264.7cell を様々な時間 LPS で前処理した細胞と、そうでない細胞とを IFN- β で刺激し、そのシグナリング活性を STAT1 のリン酸化で評価したところ、2時間以上の LPS 前処理で IFN- β による STAT1 リン酸化が抑制された。

実験2：抗 IFN- β 抗体を作用させた RAW264.7cell を実験1と同様に LPS・IFN- β で刺激したところ、LPS による STAT1 リン酸化抑制作用は保たれた。

実験3：RAW264.7cell に発現している IFN- α/β 受容体の変化を調べたところ、LPS で2

時間刺激した場合とそうでない場合とで受容体発現量に著明な差は見られなかった。

実験4：RAW264.7cellに実験1と同濃度のLPSで2時間以上刺激を加えると、サイトカイン抑制系因子であるSOCS3発現が誘導された。

実験5：siRNAを用い、RAW264.7cellのSOCS3をノックアウトし実験1と同様にLPS・IFN- β で刺激すると、LPSによるSTAT1リン酸化抑制作用が減弱した。

【まとめ】

実験1より、2時間以上のLPS前処理により、IFN- β によるJAK/STAT経路の活性化が抑制されることが示された。

当初、この抑制反応はLPS刺激により産生された内因性IFN- β によるトレランスと考えられたが、実験2～5の結果を受け、内因性IFN- β やIFN- α β 受容体の発現量は関係ないことが示され、SOCS3を介していると考えられた。

自然免疫においてLPS刺激がIFN- β 産生を増強することは知られているが、上記より、ある時間以上のLPS曝露によってIFN- β の作用が抑制されることが分かり、グラム陰性菌による敗血症など、長時間LPSに暴露される状況下では、IFN- β 製剤の有益な作用が阻害される可能性があると考えた。

論文審査の結果の要旨

IFN- β はウイルス複製阻害作用や抗腫瘍作用が知られており、臨床では悪性黒色腫や多発性硬化症の治療にIFN- β 製剤が用いられるが、効果は一定しない。

グラム陰性菌の外膜成分LPSがIFN- γ によるシグナリングを妨げることは知られているが、IFN- β によるシグナリングに対する影響はまだ十分に解明されていない。

本論文は、マクロファージにおいてLPSがIFN- β シグナリングに与える影響を調べ、そのメカニズムについて考察したものである。

まず、2時間以上のLPS前処理により、外因性のIFN- β によるSTAT1リン酸化が抑制されることが示された。

当初この抑制反応はLPS刺激により産生された内因性IFN- β によるトレランスと考えられた。ところが、抗IFN- β 抗体を作用させたマクロファージにおいても、LPSによるSTAT1リン酸化抑制作用は保たれた。また、LPSで2時間刺激した場合とそうでない場合とでIFN- α β 受容体発現量に著明な差が見られなかったことから、内因性IFN- β やIFN- α β 受容体の発現量はこの抑制反応に関係ないことが示された。

SOCS3をノックアウトしたマクロファージをLPS・IFN- β で刺激すると、LPSによるSTAT1リン酸化抑制作用が減弱した。すなわち、LPS前処理による外因性のIFN- β のSTAT1リン酸化抑制はSOCS3を介していることが示された。

自然免疫において LPS 刺激が IFN- β 産生を増強することは知られているが、一連の実験の結果は、ある時間以上の LPS 曝露によって外因性の IFN- β の作用が抑制されることを示している。グラム陰性菌による敗血症など、長時間 LPS に暴露される状況下では、IFN- β 製剤の有益な作用が阻害される可能性があることを裏付ける重要な知見であり、学位を授与するに値する論文と評価した。

氏名	しも ぎと あき ひろ 下 郷 彰 礼
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第509号
学位授与年月日	平成30年3月3日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	Risk Factors for Delayed Ulcer Healing after Endoscopic Submucosal Dissection of Gastric Neoplasms (胃腫瘍に対する内視鏡的粘膜剥離術後の人工潰瘍治癒が遅延するリスク因子についての検討)
論文審査委員	(主査) 教授 佐野 力 教授 菊地 正悟 教授 都築 豊徳 教授 森 直治

学位論文内容の要旨

【背景】

内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)は胃腫瘍に対しての内視鏡治療において標準的治療になりつつある。その一方でESD施行8週間後の潰瘍治癒遅延は5-20%程度であると報告されている。制酸剤はESD後の人工潰瘍治癒を促進すると言われ、proton pump inhibitor (PPI)はhistamine H₂ blocker (H₂RA)より潰瘍治癒促進に効果的とされ一般的に使用されている。2015年2月に発売されたpotassium-competitive acid blocker (P-CAB)はPPIより制酸作用が強いとされているが、ESD後人工潰瘍治癒における使用報告は少なく潰瘍治癒効果に関する一定のコンセンサスは得られていない。

【目的】

今回我々は胃ESD後の人工潰瘍治癒が遅延するリスク因子について検討した。

【方法】

2015年4月～2017年3月の期間において愛知医科大学病院で胃腫瘍に対しESDを行った症例を対象とした。胃ESD施行8週後に潰瘍が治癒しているかを確認し、潰瘍治癒群と潰瘍未治癒群に分け、年齢、性別、既往歴(高血圧、脂質異常症、糖尿病、心筋梗塞、脳梗塞、肝疾患、腎疾患)の有無、抗血小板剤あるいは抗凝固剤使用の有無、ヘリコバクター・ピロリ菌感染の有無、除菌歴の有無、ESD後に使用した制酸剤種類(PPIあるいはP-CAB)、病変の部位(上/中部(U/M)もしくは下部(L)、前壁あるいは後壁)、病

理組織（腺腫あるいは癌）、ESD 施行時間、ESD 後人工潰瘍面積、ESD 施行中の出血回数、ESD 後出血の有無について比較検討した。

【結果】

81 症例のうち 8 週後の follow up が行われなかった 6 例、病理結果で 8 週以内に外科的な追加手術が行われた 2 例を除いた 73 例について検討を行った。潰瘍未治癒群は 16 例（21.9%）であった。単変量解析では脂質異常症 ($p=0.04$)、ESD 施行時間 ($p=0.003$)、ESD 後人工潰瘍面積 ($p<0.001$) が潰瘍治癒遅延のリスク因子であった（表 1）。多変量解析では病変部位が L 領域 [Odds ratio (OR) 6.76; $p=0.016$] と ESD 後の人工潰瘍面積 [OR 1.18; $p=0.024$] がリスク因子であった。ESD 施行 8 週間後の人工潰瘍治癒が遅延する人工潰瘍面積のカットオフ値を決めるため ROC 曲線を用いて検討したところ 854mm² で感度 29.8%、特異度 87.5% であった。ESD 後人工潰瘍面積 854mm² 以上の症例で検討したところ、統計学的有意差は認めなかったも P-CAB 使用例で ESD 施行 8 週間後の潰瘍治癒率は 70% (7/10) で、PPI 使用例の 47.6% (10/21) に比べ高率であった。

【結語】

胃 ESD 後人工潰瘍面積が 854mm²（長径 35mm）以上の場合は 8 週間以上の PPI 投与あるいは P-CAB 投与が望ましいことが示唆された。

論文審査の結果の要旨

【背景】

内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD）は胃腫瘍に対しての内視鏡治療において標準的治療になりつつある。その一方で ESD 施行 8 週間後の潰瘍治癒遅延は 5 - 20% 程度であると報告されている。制酸剤は ESD 後の人工潰瘍治癒を促進すると言われ、proton pump inhibitor (PPI) は一般的に使用されている。一方 potassium-competitive acid blocker (P-CAB) は PPI より制酸作用が強いとされているが、ESD 後人工潰瘍治癒における使用報告は少なく潰瘍治癒効果に関する一定のコンセンサスは得られていない。

【目的】

胃 ESD 後の人工潰瘍治癒が遅延するリスク因子について検討した。

【方法】

2015 年 4 月から 2 年間に愛知医科大学病院で胃腫瘍に対し ESD を行った症例を対象とした。胃 ESD 施行 8 週後に潰瘍が治癒しているかを確認し、潰瘍治癒群と潰瘍未治癒群に分け、潰瘍治癒遅延のリスク因子について比較検討した。

【結果】

81 症例のうち 8 週後の follow up が行われなかった 6 例、病理結果で 8 週以内に外科的な追加手術が行われた 2 例を除いた 73 例について検討を行った。潰瘍未治癒群は 16

例（21.9%）であった。単変量解析では脂質異常症（ $p=0.04$ ）、ESD 施行時間（ $p=0.003$ ）、ESD 後人工潰瘍面積（ $p<0.001$ ）が潰瘍治癒遅延のリスク因子であった。多変量解析では病変部位がL領域 [Odds ratio (OR) 6.76; $p=0.016$] と ESD 後の人工潰瘍面積 [OR 1.18; $p=0.024$] がリスク因子であった。ESD 施行8週間後の人工潰瘍治癒が遅延する人工潰瘍面積のカットオフ値を決めるため ROC 曲線を用いて検討したところ 854mm²で感度 29.8%、特異度 87.5%であった。ESD 後人工潰瘍面積 854mm²以上の症例で検討したところ、統計学的有意差は認めなかったも P-CAB 使用例で ESD 施行8週間後の潰瘍治癒率は70%で、PPI 使用例の47.6%に比べ高率であった。

【結語】

胃 ESD 後人工潰瘍面積が 854mm²（長径 35mm）以上の場合は8週間以上の PPI 投与あるいは P-CAB 投与が望ましいことが示唆された。

ESD 後潰瘍の治癒過程を明らかにするために本研究より得られた知見は新たなものであり、今後更なる発展・普及が予想される ESD を行ううえで有用な情報を提供していると考えられることから、学位を授与するに値する論文であると判定した。

氏名	高田威一郎
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第510号
学位授与年月日	平成30年3月3日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	Association of the <i>exoU</i> genotype with a multidrug non-susceptible phenotype and mRNA expressions of resistance genes in <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (緑膿菌における <i>exoU</i> 遺伝子保有と多剤耐性および耐性関連遺伝子 mRNA 発現量との相関)
論文審査委員	(主査) 教授 高見昭良 教授 高村祥子 教授 山口悦郎 教授 奥村彰久

学位論文内容の要旨

【目的】

緑膿菌は院内感染症の起因菌のひとつであり、緑膿菌感染症は予後不良が多くみられることから、臨床上大きな問題となっている。緑膿菌感染症における予後不良の関連因子として、多剤耐性や、緑膿菌3型分泌装置から分泌される毒素である ExoUなどが報告されている。緑膿菌臨床分離株において、*exoU* 遺伝子型が多剤耐性株で多くみられることは報告されているが、多剤耐性株が有する耐性遺伝子との関連については十分に研究されていない。本論文では、緑膿菌臨床分離株において、薬剤耐性遺伝子と3型分泌装置から分泌される毒素因子に関連がみられるかを検証した。

【方法】

緑膿菌に適応を有する抗菌薬であるキノロン系薬の ciprofloxacin, カルバペネム系薬の imipenem および meropenem 全てに対して非感性である緑膿菌臨床分離株 49 株（非感性株群）と、感性である 45 株（感性株群）を解析に用いた。これらの株について、緑膿菌3型分泌装置から分泌される毒素である *exoS*, *exoT*, *exoU*, *exoY* 遺伝子型、複数の抗菌薬の耐性に関与する薬剤排出ポンプ遺伝子および染色体性 β -ラクタマーゼ *ampC* の mRNA 発現量を解析した。さらに、非感性株群 49 株については、ciprofloxacin の耐性に関連する遺伝子である GyrA および ParC のアミノ酸変異、カルバペネム系薬の耐性に関連する

遺伝子であるカルバペネマーゼ遺伝子の保有および OprD のアミノ酸変異についても解析した。これらの統計解析を行い、感性株群と非感性株群における毒素因子の保有率の検討および複数の薬剤耐性遺伝子と毒素因子の相関関係を解析した。

【結果】

評価した毒素遺伝子のうち、*exoU* 遺伝子は感性株群の 17.8%、非感性株群の 69.4% でみられ、非感性株群で有意 ($p < 0.05$) に多かった。さらにこの非感性株群を用いて、他の薬剤への感受性分布と *exoU* 遺伝子保有の関係を検討した結果、*exoU* 遺伝子保有株では、他の薬剤である、amikacin, tazobactam/piperacillin 及び ceftazidime に対しても低い感受性を示す傾向がみられた。

さらに、非感性株群を用いて *exoU* 遺伝子保有株において多くみられる耐性因子を検証した。キノロン系薬に特異的な耐性因子である GyrA および ParC のキノロン耐性決定領域 (QRDR) の変異、カルバペネム系薬に特異的な耐性因子である OprD の変異およびプラスミド性の β -ラクタム系薬耐性因子であるカルバペネマーゼ遺伝子保有は、*exoU* 遺伝子非保有株と比較して *exoU* 遺伝子保有株で多くみられる耐性因子ではなかった。

一方、複数の薬剤の耐性化に関与する薬剤排出ポンプ遺伝子の 1 つである *mexY* および染色体性 β -ラクタム系薬耐性因子である *ampC* の mRNA 過剰発現は、*exoU* 遺伝子保有株において有意に ($p < 0.05$) 多くみられた。

【結論】

緑膿菌株の毒性に関与する因子である *exoU* 保有と多剤耐性に関与する耐性因子である *mexY* および *ampC* の mRNA 過剰発現に相関が認められた。これらの因子を保有している菌株による感染症は治療に難渋する可能性が高く、*exoU* 保有と多剤耐性に関与する耐性因子が相関することは緑膿菌感染症の疫学研究において有用な情報である。

論文審査の結果の要旨

【背景と目的】

グラム陰性菌の緑膿菌は、院内発症感染症の代表的起因菌である。免疫不全患者や人工呼吸管理下の患者に感染すると、急激に致死的経過をたどる恐れがある。原因として、多剤耐性化に加え、3型分泌システムを通じて分泌される毒素 ExoU の関与が示唆されている。特に、多剤耐性緑膿菌臨床分離株に *exoU* 遺伝子型が多いと報告されている。ただし、多剤耐性株の耐性遺伝子との関連はよくわかっていない。そこで、緑膿菌臨床分離株を用い、薬剤耐性遺伝子と 3 型分泌システム由来毒素因子の関連を検証した。

【方法】

緑膿菌感染症には通常、キノロン系薬 ciprofloxacin や、カルバペネム系薬 imipenem, meropenem が用いられる。これら全てに非感性の緑膿菌臨床分離株 49 株（非感性株

群) と、感性の 45 株 (感性株群) を解析に用いた。緑膿菌 3 型分泌システム由来毒素の *exoS*, *exoT*, *exoU*, *exoY* 遺伝子型, 複数の抗菌薬の耐性に関与する薬剤排出ポンプ遺伝子および染色体性 β -ラクタマーゼ *ampC* の mRNA 発現量を解析した。非感性株群 49 株は, ciprofloxacin 耐性関連遺伝子 GyrA・ParC のアミノ酸変異, カルバペネム系薬耐性関連遺伝子カルバペネマーゼ遺伝子の保有・OprD のアミノ酸変異も解析した。感性株群と非感性株群の毒素因子の保有率を検討した。さらに, 多剤耐性遺伝子と毒素因子との関連を調べた。

【結果】

ExoU 遺伝子は, 感性株群の 18%, 非感性株群の 69% にみられた ($p<0.05$)。非感性株群を用い, 他薬剤への感受性分布と *exoU* 遺伝子保有の関係を検討したところ, *exoU* 遺伝子保有株は, amikacin, tazobactam / piperacillin, ceftazidime にも低感受性の傾向を示した。非感性株群を用い, *exoU* 遺伝子保有株によくみられる耐性因子を検証した。キノロン系薬特異的耐性因子 GyrA・ParC のキノロン耐性決定領域 (QRDR) の変異, カルバペネム系薬特異的耐性因子 OprD の変異, プラスミド性 β -ラクタム系薬耐性因子カルバペネマーゼ遺伝子保有を調べた。*ExoU* 遺伝子非保有株・*exoU* 遺伝子保有株間で, 耐性遺伝子保有頻度に差は無かった。一方, *exoU* 遺伝子保有株では, 多剤耐性化に関与する薬剤排出ポンプ遺伝子 *mexY* と染色体性 β -ラクタム系薬耐性因子 *ampC* mRNA の過剰発現がみられた ($p<0.05$)。

【考察】

緑膿菌株の高毒性関連因子 *exoU* 保有は, 多剤耐性に関連する *mexY*・*ampC* mRNA の過剰発現に関連するとわかった。これら多剤耐性関連 mRNA を保有する緑膿菌感染症は難治化しやすい。したがって, 本研究成果は, 今後難治性緑膿菌感染症の新規治療法開発に寄与する可能性がある。以上から, 学位授与に値する論文と判断した。

氏名	みやもと やす のり 宮 本 泰 周
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第511号
学位授与年月日	平成30年3月3日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	Phosphatidylinositol 3-kinase inhibition induces vasodilator effect of sevoflurane via reduction of Rho kinase activity (ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ阻害は、Rhoキナーゼ活性の低下を介してセボフルランの血管拡張効果を増強する)
論文審査委員	(主査) 教授 佐藤元彦 教授 笠井謙次 教授 天野哲也 教授 風岡宜暁

学位論文内容の要旨

【背景】

ホスファチジルイノシトール3キナーゼ (PI3K) は血管平滑筋収縮に役割を果たす。臨床使用濃度のセボフルランには強い血管拡張作用はないが、PI3K 阻害がセボフルランの作用を修飾するかは不明である。本研究は、PI3K 阻害がセボフルランによる血管平滑筋収縮抑制作用を増強するか、またその機序を明らかにすることを目的とした。

【方法】

内皮除去ラット大動脈および腸間膜動脈、ヒト大網動脈リング標本を作製し、コントロール、PI3K 阻害薬 (LY294002) 処置、セボフルラン処置、セボフルランと PI3K 阻害薬 (LY294002) の併用の4群に分けた。セボフルランは1.5あるいは3%を使用し、セボフルラン、PI3K 阻害薬 (LY294002) とともに適用後15分からフェニレフリンを累積適用し等尺性張力変化の結果からえられた、フェニレフリンの用量作用曲線を比較検討した。血管平滑筋細胞のカルシウム感受性機構に関連する Rho キナーゼ、ミオシン軽鎖ホスファターゼ調節サブユニット (MYPT1)、マイトジェン活性化プロテインキナーゼ (MAPK)、プロテインキナーゼ C (PKC) のリン酸化をウェスタンブロッティングで評価した。セボフルラン2%吸入で鎮静したラットで、尾静脈を確保し選択的 PI3K 阻害薬 (LY294002) を静脈内投与後、1分間隔で平均血圧及び心拍数の経時的变化を評価した。データは平均±標準偏差で示し、分散分析後 post-hoc テストとして Scheffe's test を用いた。

【結果】

等尺性張力変化の結果からラット大動脈および腸間膜動脈、ヒト大網動脈では PI3K 阻害薬 (LY294002) あるいはセボフルラン 3% 処置単独では、フェニレフリン収縮を抑制する作用は認めない一方で、セボフルランと PI3K 阻害薬併用では、フェニレフリンによる血管収縮反応が大きく抑制されることが明らかとなった。またその作用には濃度依存性があることが明らかとなった。ラット大動脈では PI3K 阻害薬 (LY294002) とセボフルランそれぞれ単独では MYPT1 のリン酸化は抑制されないがその一方で、PI3K 阻害薬 (LY294002) とセボフルラン併用でのみラット大動脈では MYPT1 リン酸化が有意に抑制された。2%セボフルラン吸入下で PI3K 阻害薬 (LY294002) を静脈内投与した結果、ラットにおける平均血圧を大幅に低下させた一方で、心拍数は変化しなかった。

【結論】

臨床使用濃度のセボフルランは、PI3K 抑制下ではヒト血管を含む血管収縮反応を抑制し、少なくともラットでは血圧を低下させる。これらの結果は、セボフルランが、PI3K を阻害する抗癌剤治療を受けている患者において、血管拡張及び低血圧を引き起こす可能性があることを示唆している。

論文審査の結果の要旨

ホスファチジルイノシトール 3 キナーゼ (PI3K) は血管平滑筋収縮に役割を果たすことが知られており、特にカルシウム非依存性収縮への関与も示唆されている。一方、臨床使用濃度のセボフルランには強い血管拡張作用はないが、平滑筋の収縮調節に関与する Rho キナーゼの活性に影響を与えるとされる。しかし、これら薬剤が平滑筋収縮に与える相互作用については検討がない。本研究は、PI3K 阻害がセボフルランによる血管平滑筋収縮抑制作用を増強するか、またその機序を明らかにすることを目的とした。

内皮除去ラット大動脈および腸間膜動脈、ヒト大網動脈リング標本を作製し、コントロール、PI3K 阻害薬 (LY294002) 処置、セボフルラン処置、セボフルランと PI3K 阻害薬 (LY294002) の併用の 4 群に分け、フェニレフリンの用量作用曲線を比較検討した。また、血管平滑筋細胞のカルシウム感受性機構に関連する Rho キナーゼ、ミオシン軽鎖ホスファターゼ調節サブユニット (MYPT1)、マイトジェン活性化プロテインキナーゼ (MAPK)、プロテインキナーゼ C (PKC) のリン酸化をウェスタンブロッティングで評価した。さらに、セボフルラン 2% 吸入で鎮静したラットで、尾静脈を確保し選択的 PI3K 阻害薬 (LY294002) を静脈内投与後、1 分間隔で平均血圧及び心拍数の経時的变化を評価した。データは平均 ± 標準偏差で示し、分散分析後 post-hoc テストとして Scheffe's test を用いた。

等尺性張力変化の結果からラット大動脈および腸間膜動脈、ヒト大網動脈では PI3K 阻

害薬 (LY294002) あるいはセボフルラン 3% 処置単独では、フェニレフリン収縮を抑制する作用は認めない一方で、セボフルランと PI3K 阻害薬併用では、フェニレフリンによる血管収縮反応が大きく抑制されることが明らかとなった。またその作用には濃度依存性があることが明らかとなった。ラット大動脈では PI3K 阻害薬 (LY294002) とセボフルランそれぞれ単独では MYPT1 のリン酸化は抑制されないがその一方で、PI3K 阻害薬 (LY294002) とセボフルラン併用でのみラット大動脈で MYPT1 リン酸化が有意に抑制された。2%セボフルラン吸入下で PI3K 阻害薬 (LY294002) を静脈内投与した結果、ラット平均血圧は大幅に低下したが、心拍数は変化しなかった。

臨床使用濃度のセボフルランは、PI3K 抑制下ではヒト血管を含む血管収縮反応を抑制し、少なくともラットでは血圧を低下させた。これらの結果は、セボフルランが、PI3K を阻害する抗癌剤治療を受けている患者において、血管拡張及び低血圧を引き起こす可能性があることを示唆している。

PI3K 阻害薬は、がん治療薬として広く使用される可能性がある。本研究は、吸入麻酔薬であるセボフルランを PI3K 阻害薬と共に使用すると、血管拡張と血圧低下を起こしうることを示した。また、その機序にカルシウム非依存性の収縮経路が関与している可能性を示唆した。臨床的課題に、興味深い新知見を与えるものであり、学位を授与するのに適当と判断した。

氏名	もはまど あぶどうら ある まむん Md. Abdullah Al Mamun
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第512号
学位授与年月日	平成30年3月3日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	Adenosine triphosphate is a critical determinant for VEGFR signal during hypoxia (アデノシン三リン酸は低酸素下における血管内皮細胞増殖因子受容体シグナルを決定する)
論文審査委員	(主査) 教授 細川好孝 教授 高村祥子 教授 天野哲也 教授 若槻明彦

学位論文内容の要旨

Background

Hypoxia-induced angiogenesis is implicated in the pathogenesis of several disorders, including neoplasia and coronary heart disease. In hypoxia, cells undergo several biological changes resulting in transcriptional activation of genes involved in angiogenesis and other pathophysiological responses. Vascular endothelial growth factor (VEGF) is a key molecule for angiogenesis. In many diseases, tissue hypoxia also induces VEGF expression and leads to angiogenesis. However, regulation of VEGF-mediated signaling in hypoxia is still unclear.

Objectives

This study sought to investigate VEGF-mediated signaling in hypoxia, which might be influenced by metabolic changes.

Methods

Human umbilical vein endothelial cells (HUVEC) and isolated mouse retina were cultured with endothelial cell growth medium-2TM in 1% O₂ (hypoxia). VEGF mRNA expression was determined by quantitative real-time polymerase chain reaction. Protein phosphorylation in cells and isolated membranes were determined by immunoblot. Cell surface and whole-cell VEGF receptor 2 (VEGFR-2) expressions were analyzed by flow

cytometry. HUVEC tube formation was evaluated by Matrigel assay; intracellular ATP concentration was measured by luminescencebased assay.

Results

Hypoxia attenuated VEGF-mediated VEGFR-2 and downstream signaling in endothelial cells and retinal tissues. Hypoxia for 3 h decreased VEGF-mediated VEGFR-2 phosphorylation associated with reduced intracellular ATP concentration. Hypoxia did not influence TGF- β 1 mediated phosphorylation of SMAD2 and SMAD3. Inhibition of intracellular ATP synthesis by antimycin-A or 2-deoxy-D-glucose attenuated VEGF-induced phosphorylation of VEGFR-2. In contrast, hypoxia simulation by treatment with CoCl₂, an inducer of hypoxiainducible factor-1, did not influence intracellular ATP concentration and VEGF-mediated phosphorylation of VEGFR-2. Interestingly, VEGF-induced VEGFR-2 phosphorylation was restored by addition of ATP to the membranes prepared from 3 h hypoxia-treated cells. Prolonged hypoxia (12 h) resulted in inhibition of VEGF-mediated phosphorylation of VEGFR-2 with decreased VEGFR-2 expression. Additionally, inhibition of VEGFR-2 phosphorylation was not fully recovered by addition of ATP to the membranes from cells exposed to prolonged hypoxia, suggesting further modification of VEGF signaling by prolonged hypoxia.

Significance

ATP, an indicator of metabolic status, is an important determinant of VEGF-mediated signaling in hypoxia. This finding enhances understanding of angiogenesis and related therapeutic approaches.

学位論文内容の要旨

【背景】

低酸素による血管新生は悪性腫瘍，冠動脈心疾患など多くの病態に関与する。低酸素に曝露された細胞では，血管新生や低酸素環境適応に関連する遺伝子が発現する。なかでも，血管内皮増殖因子（VEGF）は血管新生促進因子として重要である。多くの場合，低酸素組織は VEGF を発現誘導することによって血管新生を誘導する。しかし，低酸素環境下で VEGF シグナルがどのように制御されているかは十分解析されていない。

【目的】

本研究は低酸素環境下での VEGF シグナルを，代謝状態に注目して解析することを目的とした。

【方法】

ヒト臍帯静脈血管内皮細胞（HUVEC）とマウス網膜組織を低酸素下（1% O₂）で培養

した。HUVEC の管腔形成能はマトリゲル法，遊走能はボイデンチャンバー法，細胞増殖能は MTT 法により検討した。また，細胞内 ATP 濃度は発光試薬を用いて測定した。細胞全体および膜分画に存在する蛋白の発現とリン酸化は免疫ブロット法により解析した。細胞表面および細胞全体に発現する VEGFR2 受容体はフローサイトメトリー解析により評価した。

【結果】

低酸素（1% O₂）3 時間の曝露は，VEGF による HUVEC の管腔形成，細胞遊走，細胞増殖を抑制した。また，低酸素下の HUVEC および網膜組織では，VEGF 刺激による VEGFR2 受容体リン酸化は抑制されていた。さらに，この低酸素条件では HUVEC 内 ATP 濃度は著明に低下していた。一方，低酸素曝露は TGF-β₁ シグナルには影響を与えなかった。興味深いことに，Antimycin-A および 2-デオキシ-D-グルコースより細胞内 ATP 産生を抑制すると，正常酸素分圧下においても VEGF 刺激 VEGFR2 受容体リン酸化は低下した。低酸素誘導因子（HIF）-1 を増加させ低酸素への細胞適応を模倣する塩化コバルトは，細胞内 ATP 濃度に影響を与えず，VEGF 刺激 VEGFR2 受容体リン酸化も変化がみられなかった。さらに，低酸素（1% O₂）3 時間に曝露した HUVEC 細胞膜を調整し，ATP を加えたところ VEGF 刺激による VEGFR2 受容体リン酸化は回復した。12 時間の低酸素曝露（1% O₂）は，VEGFR2 受容体の発現を低下させ，調整細胞膜上の受容体のリン酸化能は ATP 添加によっても完全には回復しなかった。

【結論】

ATP は細胞内代謝状態を示す指標であるが，低酸素下においては VEGF シグナル形成の重要な制御因子であることが明らかとなった。短時間・間欠性虚血は細胞内 ATP レベルを回復させ血管新生を誘導する可能性が示唆された。一方，長時間・持続性虚血では他の修飾機構も働くことが考えられた。本研究の結果は血管新生とその関連領域の理解を深め，血管新生制御に新たな視点をもたらすことが期待できる。

論文審査の結果の要旨

低酸素による血管新生は多くの病態に関与しているが，特に血管内皮増殖因子（VEGF）は血管新生促進因子として重要である。低酸素組織では，VEGF を発現誘導することによって血管新生を誘導する。しかし，低酸素環境下で VEGF シグナルがどのように制御されているかは十分解析されておらず，不明のままである。

本論文では，低酸素環境下での VEGF シグナルを，代謝状態に注目して解析を行った。低酸素下において，細胞内代謝状態を示す指標である ATP が，VEGF シグナル形成の重要な制御因子であることを明らかにした。短時間・間欠性虚血は細胞内 ATP レベルを回復させ，血管新生を誘導する可能性が示唆された。本研究の結果は，血管新生とその関連

領域の理解を深め、血管新生制御に新たな視点をもたらすことが期待されることから学位を授与するに十分な価値がある論文と判定した。

氏名	たけ した まさ ひろ 竹 下 昌 宏
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第513号
学位授与年月日	平成30年3月3日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	Noninvasive Mathematical Analysis of Spectral Electrocardiographic Components for Coronary Lesions of Intermediate to Obstructive Stenosis Severity - Relationship with Classic and Functional SYNTAX Score (中等度から閉塞性狭窄の冠動脈病変の重篤度に関する非侵襲的 心電図スペクトル成分の数学的解析と古典的、機能的 SYNTAX スコアの関連)
論文審査委員	(主査) 教授 佐藤元彦 教授 内藤宗和 教授 石口恒男 教授 松山克彦

学位論文内容の要旨

【目的】

SYNTAX スコア (以下 SS) は CAG の結果を元にした解剖学的 scoring system であり, lesion complexity だけでなく PCI 後のイベントを予測できる。

再血行再建の潜在的恩恵は心筋虚血の存在に依存しており, 虚血を有する狭窄を注意深く同定することが再血行再建によるさらなる恩恵をもたらす。

Hence らは FFR ガイドの SS である functional SS (以下 FSS) が classic な SS よりも優れていることを証明した。しかしこのスコアには CAG や FFR のような侵襲的 modality を使用しなければ得られないという制限が存在している。

MCG は非侵襲的検査の質を改善する新しい安静時心電図解析装置である。

これは冠動脈疾患が疑われる際に評価するための最適な decision making algorithm を決定することに用いられる。

本研究の目的は, 中等度から閉塞性狭窄の冠動脈病変の診断に関する MCG と SYNTAX スコア (SS) 及び Functional SYNTAX (FSS) スコアの関連性を評価することである。

【方法】

冠動脈病変が疑われる CAG 実施予定の 87 名の被検者に対し、CAG 実施前に MCG を実施し解析した。MCG スコアによる High, Borderline, Low のリスクに応じて、被検者を 3 つのグループに分類した。SS は機能的虚血の傾向がある病変 ($FFR \leq 0.8$) を組み込む以外は FSS と同様に算出し、MCG と SS, FSS の関連性を評価した。なお SS, FS は ECG, フラミンガムリスクスコア (FRS) との関連性も評価した。

【結果】

CAG の結果、191 病変が SS の計算に選択された。MCG スコアが low, borderline, high の患者毎に指摘された病変数は、それぞれ 2.2 ± 1.3 , 1.9 ± 1.2 , 3.1 ± 1.2 であった。MCG スコア high は狭窄の増悪に有意に関連した。

平均 SS はそれぞれ 11.4 ± 7.0 , 11.8 ± 8.4 であり、一方 FSS はそれぞれ 7.8 ± 8.7 , 7.5 ± 8.4 であった。

MCG スコア low と borderline, high における SS と FSS はそれぞれ 8.8 ± 6.1 と 5.1 ± 6.0 , 10.9 ± 7.0 と 7.0 ± 7.9 , 17.2 ± 9.7 と 15.4 ± 10.0 であり、MCG スコア high は SS と FSS の上昇に関連していた。

SS と FSS を予測するための 3 つの検査 (MCG, ECG, FRS) の中で、MCG が SS, FSS と有意に関連する唯一の検査であった。

High SS と FSS の予測について、4 点以上の MCG スコア high はそれぞれ特異度 92.6% と 92.3% で、陰性適中率は 71.4% と 85.7% であった。MCG の正診率は SS に対し 72.4%, FSS に対しては 82.8% であった。

結果、MCG 分類の特異度は 92.6% (SS), 92.3% (FS) であり、正診率は 72.4% (SS), 82.8% (FS) であった。(機能的虚血を含めた FS との比較の方が高い正診率であった。)

【結論】

MCG は高い特異度と高い陰性的中率を示しており、機能的有意虚血の検知に利用できるだけでなく、不必要な CAG を減らすために利用できるであろうことが示唆された。

論文審査の結果の要旨

【目的】

Multifunction Cardiogram (MCG) は新しい安静時心電図解析装置であり、非侵襲的検査の質を改善する。冠動脈疾患が疑われる際にも、最適な decision making algorithm を決定することに用いられる。冠動脈病変を評価するための解剖学的スコアとしては、SYNTAX スコア (SS) があり、lesion complexity だけでなく PCI 後のイベントを予測できる。また、Fractional Flow Reserve (FFR) ガイドの SS である functional SS (FSS) は classic な SS よりも優れているとされる。しかし、SS および FSS は侵襲的検査が必要

である。本研究は、非侵襲的検査である MCG の有用性を評価するため、中等度から閉塞性狭窄の冠動脈病変の診断に関する MCG と SYNTAX スコア (SS) 及び Functional SYNTAX (FSS) スコアの関連性を検討した。

【方法】

冠動脈病変が疑われる冠動脈造影実施予定の 87 名の被検者に対し、冠動脈造影実施前に MCG を実施し解析した。MCG スコアによる High, Borderline, Low のリスクに応じて、被検者を 3 つのグループに分類した。SS は機能的虚血の傾向がある病変 (FFR \leq 0.8) を組み込む以外は FSS と同様に算出し、MCG と SS, FSS の関連性を評価した。なお SS, FS は ECG, フラミンガムリスクスコア (FRS) との関連性も評価した。

【結果】

冠動脈造影の結果、191 病変が SS の計算に選択された。MCG スコアが low, borderline, high の患者毎に指摘された病変数は、それぞれ 2.2 ± 1.3 , 1.9 ± 1.2 , 3.1 ± 1.2 であった。MCG スコア high は狭窄の増悪に有意に関連した。SS と FSS を予測するための 3 つの検査 (MCG, ECG, FRS) の中で、MCG が SS, FSS と有意に関連する唯一の検査であった。High SS と FSS の予測について、4 点以上の MCG スコア high はそれぞれ特異度 92.6% と 92.3% で、陰性適中率は 71.4% と 85.7% であった。MCG の正診率は SS に対し 72.4%, FSS に対しては 82.8% であった。結果、MCG 分類の特異度は 92.6% (SS), 92.3% (FS) であり、正診率は 72.4% (SS), 82.8% (FS) であった。

【結論】

MCG は高い特異度と高い陰性的中率を示しており、機能的有意虚血の検知に利用できるだけでなく、不必要な冠動脈造影を減らすために利用できることが示唆された。

新しい心電図解析法である MCG と冠動脈病変との関連を、MCG スコアと解剖学的・機能的重症度を比較し詳細に検討した研究である。非侵襲的検査法の有用性を確認、適応の拡大を示唆する内容で、当該領域の診療に直接関係する有益な情報を示した研究成果は学位を授与するに値すると判断した。

氏名	よし だ あつ み 吉 田 敦 美
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第514号
学位授与年月日	平成30年3月3日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	Placental oxidative stress and maternal endothelial function in pregnant women with normotensive fetal growth restriction (子宮内胎児発育遅延を伴う正常血圧妊婦における胎盤の酸化ストレスと母体の血管内皮機能)
論文審査委員	(主査) 教授 奥村 彰久 教授 佐藤 元彦 教授 武内 恒成 教授 天野 哲也

学位論文内容の要旨

【目的】

本研究の目的は、子宮内胎児発育遅延（FGR）を伴う正常血圧妊婦における胎盤の酸化ストレスと母体の血管内皮機能との関係を検討することである。

【方法】

同意を得た合併症のない正常妊婦21例、早発型HDP妊婦17例、遅発型HDP妊婦18例、FGRを伴う正常血圧妊婦14例を対象とし、母体の活性酸素代謝物（d-ROM）、抗血管新生因子のsFlt-1と血管新生因子のPlGF、血管内皮機能の指標として上腕動脈の拡張率（FMD）の計測、胎盤絨毛組織の酸化的DNA障害の指標として8-Hydroxy-2'-deoxyguanosin（8-OHdG）、その修復の指標としてRedox factor-1（Ref-1）を免疫染色しその陽性率を算出した。

【結果】

母体血清のd-ROM、sFlt-1、およびFMDは、コントロール群とFGRを伴う正常血圧妊婦群とで有意差はなかった。8-OHdG陽性率はFGRを伴う正常血圧妊婦群でコントロール群に比べ有意に高かった。

【結論】

本研究の結論としては、FGRを伴う正常血圧妊婦では、HDP妊婦でみられたような胎盤の酸化的DNA障害が存在するにも関わらず、sFlt-1およびd-ROMの上昇を認めず、

また FMD の低下を認めないことを示した。

論文審査の結果の要旨

【目的】

子宮内胎児発育遅延 (FGR) は、妊娠期間の出生児の標準体重と比較して出生体重が 10 パーセント未満の場合に低出生体重児 (LFD 児) とされ、LFD 児となるような子宮内の病態をいう。FGR をきたす胎児の原因としては母体因子、胎児因子、臍帯・胎盤因子などがあるが、明らかな原因がない特発性の症例も認められる。

我々は、母体因子である妊娠高血圧症候群 (HDP) により FGR をきたすことについて、亢進した酸化ストレスが母体および胎盤の血管内皮機能を障害し、血圧上昇や胎児発育不全 (FGR) を併発することを報告してきた。本研究の目的は、正常血圧 FGR 妊婦の病因・病態を明らかにする目的で PIH 妊婦の病態と比較し検討した。

【方法】

同意を得た合併症のない正常妊婦 21 例、早発型 HDP 妊婦 17 例、遅発型 HDP 妊婦 18 例、FGR を伴う正常血圧妊婦 14 例を対象とし、母体および臍帯血中の活性酸素代謝物 (d-ROM) と抗酸化因子 (BAP)、血管内皮機能の指標として上腕動脈の拡張率 (FMD) の計測、子宮動脈の pulsatility index (PI)、母体血中の血管新生因子である placental growth factor (PlGF) と vascular endothelial growth factor (VEGF) の可溶性受容体の soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1)、胎盤絨毛組織の酸化的 DNA 障害の指標として 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosin (8-OHdG)、その修復の指標として Redox factor-1 (Ref-1) を免疫染色しその陽性率を算出した。

【結果】

正常血圧の FGR を伴う妊婦では、HDP 妊婦とは異なり、妊娠中の母体の酸化ストレス亢進を認めず、子宮動脈の血流障害も認めないことが明らかとなり、また、血管内皮機能障害も認めないことが明らかとなった。さらに、正常血圧の FGR 妊婦では HDP 妊婦と異なり、抗血管新生因子の sFlt-1 も上昇していなかった。胎盤の組織学的検討としては、8-OHdG 陽性率が HDP 妊婦と同様に FGR を伴う正常血圧妊婦群でコントロール群に比べ有意に高かった。

【結論】

本研究の結論としては、FGR を伴う正常血圧妊婦では、HDP 妊婦でみられたような胎盤の酸化的 DNA 障害が存在するにも関わらず、sFlt-1 および d-ROM の上昇を認めず、また FMD の低下を認めないことを示した。

本研究は、FGR を伴う正常血圧妊婦の病態が HDP 妊婦とは異なることを、血管内皮機能、血流動態、血管新生、酸化ストレスの 4 つの観点から証明した質の高い研究である。

本研究の結果から、FGRを伴う正常血圧妊婦の病態には酸化ストレスが関与していることが明らかになり、今後の対策を考える上で重要な知見を得ることができたことから、意義深い研究結果であると考えます。

以上のことから本論文は、学位を授与するに値すると判断しました。

氏名	内野 かのり
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第515号
学位授与年月日	平成30年3月3日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	<i>Toll-like receptor genetic variations in bone marrow transplantation</i> (骨髄移植における <i>Toll-like receptor</i> の遺伝子多型)
論文審査委員	(主査) 教授 高村 祥子 教授 武内 恒成 教授 奥村 彰久 教授 三嶋 秀行

学位論文内容の要旨

【背景・目的】

同種造血幹細胞移植は、白血病など血液難病の根治を期待して行われるが、致命的合併症や再発死亡も多い。最近の研究から、ドナー・患者の免疫調整遺伝子多型が、移植後転帰に関連することが明らかとなってきた。自然免疫誘導に重要な役割を担う toll-like receptor (TLR) family には遺伝子多型があり、感染症重症化や悪性腫瘍発症との関連が示唆されている。今回我々は、*TLR1*・*TLR2*・*TLR4* 遺伝子の遺伝子多型と HLA 一致非血縁者間骨髄移植後転帰の関連を後方視的に解析した。

【方法・対象】

探索コホート研究として、日本骨髄バンクを通じ、1993年から2005年に HLA 一致非血縁者間骨髄移植を受けた前移植歴の無い血液がん患者とドナー(365ペア)の DNA と臨床情報を収集した。*TLR1* (rs5743551, -7202A>G), *TLR2* (rs7656411, 22215G>T), *TLR4* (rs11536889, +3725G>C) 遺伝子多型は TaqMan SNP 遺伝子多型解析法により決定した。検証コホート研究として、1993年から2005年に HLA-DPB1 アリル不一致非血縁者間骨髄移植を受けた前移植歴の無い血液がん患者とドナー(502ペア)の *TLR4* (rs11536889, +3725G>C) 遺伝子多型を調べ、骨髄移植転帰との関連を検証した。

【結果】

探索研究において、*TLR4*+3725G/G 遺伝子型ドナーからの移植患者の5年生存率は、C/C または C/G 遺伝子型に比べ有意に高かった(62% vs. 43%, $P=0.0068$)。5年

生存率も良好な傾向がみられた (54% vs. 41%, $P=0.055$)。多変量解析でも、ドナー *TLR4*+3725G/G 遺伝子型は C/C または C/G 遺伝子型に比べ、5年無病生存率は有意に高く (HR, 0.57; 95% CI, 0.40-0.82; $P=0.0022$)、5年生存率も良好な傾向がみられた (HR, 0.75; 95% CI, 0.55-1.0; $P=0.061$)。検証研究において、ドナー *TLR4*+3725G/G 遺伝子型は、有意に良好な5年生存率に関連していた (58% vs. 51%, $P=0.032$)。この結果は、多変量解析でも同じであった。

【結語】

ドナー *TLR4*+3725G>C 遺伝子多型が、非血縁者間同種骨髄移植後5年無病生存率と有意に関連することが示された。したがって、ドナー *TLR4*+3725G>C 遺伝子多型解析が、最適ドナーの選択や予後予測に役立つ可能性が示唆された。予後良好に関連する *TLR4* G/G 遺伝子型と *TLR4* 低誘導能との関連が報告 (J Biol Chem 287, 25163, 2012) されており、移植後 *TLR4* 活性と移植後転帰との関連も示唆される。今後、*TLR4* 遺伝子多型の機能や同種移植後免疫構築・臓器機能における *TLR4* の役割が解明できれば、ゲノム・分子標的治療法開発への発展も期待される。

論文審査の結果の要旨

【背景・目的】

同種造血幹細胞移植は、白血病など血液難病の根治を期待して行われるが、致命的合併症や再発死亡も多い。最近の研究から、ドナー・患者の免疫調整遺伝子多型が、移植後転帰に関連することが明らかとなってきた。自然免疫誘導に重要な役割を担う toll-like receptor (TLR) family には遺伝子多型があり、感染症重症化や悪性腫瘍発症との関連が示唆されている。今回我々は、*TLR1*・*TLR2*・*TLR4* 遺伝子の遺伝子多型と HLA 一致非血縁者間骨髄移植後転帰の関連を後方視的に解析した。

【方法・対象】

探索コホート研究として、日本骨髄バンクを通じ、1993年から2005年に HLA 一致非血縁者間骨髄移植を受けた前移植歴の無い血液がん患者とドナー (365 ペア) の DNA と臨床情報を収集した。*TLR1* (rs5743551, -7202A>G)、*TLR2* (rs7656411, 22215G>T)、*TLR4* (rs11536889, +3725G>C) 遺伝子多型は TaqMan SNP 遺伝子多型解析法により決定した。検証コホート研究として、1993年から2005年に HLA-DPB1 アリル不一致非血縁者間骨髄移植を受けた前移植歴の無い血液がん患者とドナー (502 ペア) の *TLR4* (rs11536889, +3725G>C) 遺伝子多型を調べ、骨髄移植転帰との関連を検証した。

【結果】

探索研究において、*TLR4*+3725G/G 遺伝子型ドナーからの移植患者の5年生存率は、C/C または C/G 遺伝子型に比べ有意に高かった (62% vs. 43%, $P=0.0068$)。5年

生存率も良好な傾向がみられた (54% vs. 41%, $P=0.055$)。多変量解析でも、ドナー *TLR4+3725G/G* 遺伝子型は C/C または C/G 遺伝子型に比べ、5年無病生存率は有意に高く (HR, 0.57; 95% CI, 0.40-0.82; $P=0.0022$)、5年生存率も良好な傾向がみられた (HR, 0.75; 95% CI, 0.55-1.0; $P=0.061$)。検証研究において、ドナー *TLR4+3725G/G* 遺伝子型は、有意に良好な5年生存率に関連していた (58% vs. 51%, $P=0.032$)。この結果は、多変量解析でも同じであった。

【結語】

ドナー *TLR4+3725G>C* 遺伝子多型が、非血縁者間同種骨髄移植後5年無病生存率と有意に関連することが示された。したがって、ドナー *TLR4+3725G>C* 遺伝子多型解析が、最適ドナーの選択や予後予測に役立つ可能性が示唆された。予後良好に関連する *TLR4 G/G* 遺伝子型と TLR4 低誘導能との関連が報告 (J Biol Chem 287, 25163, 2012) されており、移植後 TLR4 活性と移植後転帰との関連も示唆される。今後、*TLR4* 遺伝子多型の機能や同種移植後免疫構築・臓器機能における TLR4 の役割が解明できれば、ゲノム・分子標的治療法開発への発展も期待される。

本研究は骨髄移植における *TLR4* 遺伝子多型の重要性を報告したものであり、今後の移植治療現場や新規治療方法開発においてたいへん有用な情報であると考えられる。以上より学位を授与するに値する論文であると判定した。

氏名	うめもと かなえ 梅本佳納榮
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第516号
学位授与年月日	平成30年3月3日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	Vascular branches from cutaneous nerve of the forearm and hand: application to better understanding Raynaud's disease (前腕および手の皮神経から分岐する血管枝：レイノー現象のさらなる理解への応用)
論文審査委員	(主査) 教授 渡邊大輔 教授 増渕悟 教授 笠井謙次 教授 石橋宏之

学位論文内容の要旨

【背景】

動脈に分布する脊髄神経の血管枝は、交感神経線維を含む。そのため、手指の難治性レイノー現象に対して、交感神経線維の切断によって血流を改善する目的で、橈骨動脈あるいは尺骨動脈の外膜切除術を行うことがある。しかし、血管枝の分布領域は明らかではなく、外膜切除の範囲は定まっていない。本研究の目的は、前腕および手の皮神経から分岐する血管枝の分岐形態および分布領域を調査することである。

【対象と方法】

対象は、愛知医科大学に供された解剖実習体 20 体 40 肢（男性 9 体、女性 11 体）とした。橈骨神経浅枝、外側前腕皮神経、内側前腕皮神経、尺骨神経掌枝を同定し、それぞれの血管枝における分岐形態および分布領域を肉眼的に観察した。

【結果】

橈骨動脈および、尺骨動脈に分布する血管枝は、40 肢すべてにおいて観察された。血管枝の分岐形態は、6 タイプに分類された。橈骨神経浅枝および外側前腕皮神経の血管枝は、橈骨茎状突起からそれぞれ遠位 $34.3 \pm 4.8\text{mm}$ 、近位 $38.5 \pm 15.8\text{mm}$ において橈骨動脈に分布していた。内側前腕皮神経および尺骨神経掌枝の血管枝は、尺骨茎状突起からそれぞれ近位 $60.3 \pm 25.9\text{mm}$ 、近位 $43.8 \pm 26.0\text{mm}$ において尺骨動脈に分布していた。

【結論】

前腕および手の皮神経から分岐する血管枝の分岐形態は多様であることが明らかとなった。橈骨神経浅枝の血管枝の分布領域は、他の血管枝に比べて限局しており、外膜切除部位として適切であることが示唆された。この知見は、手指の難治性レイノー現象の治療を行う上で、有益な情報であると考えられる。

論文審査の結果の要旨

【背景】

動脈に分布する脊髄神経の血管枝は、交感神経線維を含む。そのため、手指の難治性レイノー現象に対して、交感神経線維の切断によって血流を改善する目的で、橈骨動脈あるいは尺骨動脈の外膜切除術を行うことがある。しかし、血管枝の分布領域は明らかではなく、外膜切除の範囲は定まっていない。本研究の目的は、前腕および手の皮神経から分岐する血管枝の分岐形態および分布領域を調査することである。

【対象と方法】

対象は、愛知医科大学に供された解剖実習体 20 体 40 肢（男性 9 体、女性 11 体）とした。橈骨神経浅枝、外側前腕皮神経、内側前腕皮神経、尺骨神経掌枝を同定し、それぞれの血管枝における分岐形態および分布領域を肉眼的に観察した。

【結果】

橈骨動脈および尺骨動脈に分布する血管枝は、40 肢すべてにおいて観察された。血管枝の分岐形態は、6 タイプに分類された。橈骨神経浅枝および外側前腕皮神経の血管枝は、橈骨茎状突起からそれぞれ遠位 $34.3 \pm 4.8\text{mm}$ 、近位 $38.5 \pm 15.8\text{mm}$ において橈骨動脈に分布していた。内側前腕皮神経および尺骨神経掌枝の血管枝は、尺骨茎状突起からそれぞれ近位 $60.3 \pm 25.9\text{mm}$ 、近位 $43.8 \pm 26.0\text{mm}$ において尺骨動脈に分布していた。

【結論】

前腕および手の皮神経から分岐する血管枝の分岐形態は多様であることが明らかとなった。橈骨神経浅枝の血管枝の分布領域は、他の血管枝に比べて限局しており、外膜切除部位として適切であることが示唆された。

本研究では、前腕および手の皮神経から分岐する血管枝の解剖学的分布形態を詳細に観察した。本研究で得られた知見は、手指の難治性レイノー現象の治療を行う上で、有益な情報であると考えられ、学位授与に値すると考えられる。

氏名	加藤秀雄
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第517号
学位授与年月日	平成30年3月3日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	Considerations about the Use of a Loading Dose of Daptomycin in a Neutropenic Murine Thigh Infection Model with Methicillin-Resistant <i>Staphylococcus aureus</i> Infection (大腿部 MRSA 感染マウスモデルを用いたダプトマイシン負荷投与の検討)
論文審査委員	(主査) 教授 渡邊大輔 教授 増渕悟 教授 高村祥子 教授 高見昭良

学位論文内容の要旨

【目的】

ダプトマイシン (DAP) は Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) および Vancomycin-resistant enterococcus sp. (VRE) などの多剤耐性菌に抗菌活性をもつ環状リポペプチド系抗菌薬である。国内外における感染症治療ガイドラインにおいて、DAP は特に重症敗血症や骨髄炎に対して、通常の推奨投与量 (4–6mg/kg/day; 通常量) よりも高用量 (8–10mg/kg/day) で治療することが推奨されている。以前に我々が行った、DAP の負荷投与の臨床的有効性を評価した調査においても、炎症性マーカーを早期かつ有意に低下させ、有害事象の発現に大きな影響を与えなかったことが認められた。そのため、DAP の負荷投与による初期治療の有用性が認められたが、その投与方法における抗菌活性に対する有用性については検討されていなかった。そこで、マウス大腿部感染モデルとヒトの血中動態を模擬する抗菌薬の投与方法を用いて、DAP の負荷投与とその有用性について検討した。

【方法】

DAP に対して異なる薬剤感受性を示す MRSA (DAP の minimum inhibitory concentration (MIC) : 0.5, 1, 2 mg/L) を用いて、マウス大腿部感染モデルにおける DAP の負荷投与の有無の抗菌効果を比較検討した。なお、DAP の投与方法は、マウスを

用いた薬物動態試験の結果に基づいて、ヒトの血中動態を模擬した4パターンのレジメン（i .day1: 8mg /kg q24h and day2: 6mg /kg q24h, 負荷投与あり, ii .day1 and day2: 6mg /kg q24h, 負荷投与なし, iii .day1: 8mg /kg q24h and day2: 4mg /kg q24h, 負荷投与あり, iv.day1 and day2: 4mg /kg q24h, 負荷投与なし）で行った。抗菌効果は、大腿部組織中の菌量の変化で評価した。

【結果】

DAP の MIC 1mg /L の MRSA に対して、レジメン iii（負荷投与あり）は、レジメン iv（負荷投与なし）よりも強い抗菌活性を示した（ $-3.10 \pm 0.63 \log_{10}\text{CFU}$ vs $-0.71 \pm 0.34 \log_{10}\text{CFU}$, $p < 0.01$ ）。また、2日間の総投与量が同じレジメン（12mg /kg /2日）を比較した結果、レジメン iii（負荷投与あり）がレジメン ii（負荷投与なし）よりも有意な菌量の低下を示した（ $-3.10 \pm 0.63 \log_{10}\text{CFU}$ vs $-1.46 \pm 0.48 \log_{10}\text{CFU}$, $p < 0.05$ ）。また、DAP の MIC 0.5mg /L の MRSA に対しても、レジメン iii（負荷投与あり）は、レジメン iv（負荷投与なし）と比較して、強い抗菌活性を示した。しかしながら、DAP の MIC 2mg /L の MRSA に対しては、レジメン i と iii（負荷投与あり）は菌量の低下を示さなかった。

【考察】

DAP の負荷投与は、DAP の MIC が 1mg /L 以下の MRSA による感染症に対する有益な投与方法の一つであると思われる。

論文審査の結果の要旨

ダプトマイシン（DAP）は Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*（MRSA）および *Vancomycin-resistant enterococcus sp.*（VRE）などの多剤耐性菌に抗菌活性をもつ環状リポペプチド系抗菌薬である。国内外における感染症治療ガイドラインにおいて、DAP は特に重症敗血症や骨髄炎に対して、通常の推奨投与量（4 - 6mg /kg /day ; 通常量）よりも高用量（8 - 10mg /kg /day）で治療することが推奨されている。以前に審査論文提出者らが DAP の負荷投与の臨床的有効性について調査したところ、炎症性マーカーを早期かつ有意に低下させ、有害事象の発現に大きな影響を与えなかった。このことから DAP の負荷投与による初期治療の有用性が認められたが、その投与方法における抗菌活性に対する有用性については検討されていなかった。そこで、マウス大腿部感染モデルとヒトの血中動態を模擬する抗菌薬の投与方法を用いて、DAP の負荷投与とその有用性について検討した。

本研究では DAP に対して異なる薬剤感受性を示す MRSA（DAP の minimum inhibitory concentration (MIC) :0.5, 1, 2mg /L）を用いて、マウス大腿部感染モデルにおける DAP の負荷投与の有無の抗菌効果を比較検討した。なお、DAP の投与方法は、マウスを用いた薬物動態試験の結果に基づいて、ヒトの血中動態を模擬した4パターンの

レジメン (i . day1: 8mg /kg q24h and day2: 6mg /kg q24h, 負荷投与あり, ii . day1 and day2: 6mg /kg q24h, 負荷投与なし, iii . day1: 8mg /kg q24h and day2: 4mg /kg q24h, 負荷投与あり, iv . day1 and day2: 4mg /kg q24h, 負荷投与なし) で行った。抗菌効果は、大腿部組織中の菌量の変化で評価した。

DAP の MIC 1mg /L の MRSA に対して、レジメン iii (負荷投与あり) は、レジメン iv (負荷投与なし) よりも強い抗菌活性を示した ($-3.10 \pm 0.63 \log_{10}\text{CFU}$ vs $-0.71 \pm 0.34 \log_{10}\text{CFU}$, $p < 0.01$)。また、2 日間の総投与量が同じレジメン (12mg /kg /2 日) を比較した結果、レジメン iii (負荷投与あり) がレジメン ii (負荷投与なし) よりも有意な菌量の低下を示した ($-3.10 \pm 0.63 \log_{10}\text{CFU}$ vs $-1.46 \pm 0.48 \log_{10}\text{CFU}$, $p < 0.05$)。DAP の MIC 0.5 mg /L の MRSA に対しても、レジメン iii (負荷投与あり) は、レジメン iv (負荷投与なし) と比較して、強い抗菌活性を示した。しかしながら、DAP の MIC 2mg /L の MRSA に対しては、レジメン i と iii (負荷投与あり) は菌量の低下を示さなかった。

以上の結果から、DAP の負荷投与は、DAP の MIC が 1mg /L 以下の MRSA による感染症に対する有益な投与方法の一つであることが示された。本研究は実臨床における DAP の効果的な投与方法のエビデンスとなるものであり学位授与に値する論文である。

氏名	堀部裕一郎 <small>ほりべ ゆういちろう</small>
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第518号
学位授与年月日	平成30年3月15日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	Efficacy of the red blood cell distribution width for predicting the prognosis of Bell palsy: a pilot study (ベル麻痺予後予測因子としての赤血球容積粒度分布幅 (RDW) の有用性)
論文審査委員	(主査) 教授 高見昭良 教授 菊地正悟 教授 渡邊大輔 教授 横尾和久

学位論文内容の要旨

【背景】

現在、ベル麻痺の予後予測検査は、誘発筋電図検査が最も信頼性が高い検査とされている。ただし予後予測可能になるには発症後1週間以上が必要とされる。一方、赤血球容積粒度分布幅 (RDW) は炎症による赤血球の産生や循環内半減期の変化を反映するため、近年さまざまな急性期疾患・慢性疾患の予後因子として注目されている。そこで、予後予測因子を調べていくうちに、RDW がベル麻痺の改善予後に寄与することが明らかになった。

【方法】

2011年1月から2014年12月までの期間に当院に入院した、50歳以下のベル麻痺61例のRDWを測定し、顔面麻痺の程度を評価した。すべての患者は、ステロイドと抗ウイルス剤で治療した。顔面神経減荷術を7人の患者に施術した。治療後に、柳原スコアで36点以上を治癒とした。患者は、治療への反応に応じ治癒群と非治癒群の2群に分けた。そしてRDWを含むいくつかの因子を2群で検討した。

【結果】

非治癒群ではRDW値が有意に高かった ($13.5 \pm 1.7\%$ 対 $12.7 \pm 0.7\%$, $p=0.046$)。年齢、性差、RBC、Hb、Platelet、NLR (好中球-リンパ球比)、MPV (平均血小板容積) などで行った、多重ロジスティック回帰分析では、RDWがベル麻痺の回復に関連する唯一の因子で

あった（オッズ比 1.93, 95%信頼区間 1.02 - 4.65, $p=0.042$ ）。

【結論】

RDW が 50 歳以下のベル麻痺患者の予後予測因子となりうることを、我々は初めて明らかにした。

論文審査の結果の要旨

【背景と目的】

末梢性顔面麻痺の原因は多彩だが、ベル麻痺が最多である。ベル麻痺はウイルス感染によって生じると考えられている。ベル麻痺の予後予測には、従来誘発筋電図検査が主に用いられる。しかし、これでは、発症後 1 週間以上経たないと予後予測できない。

赤血球容積粒度分布幅（RDW）は、本来赤血球サイズの偏りの大きさを測る指標として開発された。自動血球分析装置で迅速測定され、貧血の鑑別診断に用いられてきた。最近、RDW が、急性期・慢性疾患の予後因子に活用できることがわかり、注目されている。今回、ベル麻痺の予後予測における RDW の有用性を明らかにするため、検討した。

【対象】

2011 年 1 月から 2014 年 12 月まで愛知医科大学に入院した 50 歳以下のベル麻痺 61 例を対象に検討した。

【方法】

RDW 値と顔面麻痺との関連を調べた。全例が、ステロイドと抗ウイルス薬の治療を受けた。7 例で顔面神経減荷術が施行された。治療後柳原スコア 36 点以上の場合治癒と判断された。治癒群と非治癒群の 2 群に分け、RDW を含む因子との関連を検討した。

【結果】

非治癒群の RDW 値は治癒群より有意に高かった（ $13.5 \pm 1.7\%$ vs. $12.7 \pm 0.7\%$, $p=0.046$ ）。

年齢、性別、赤血球数、ヘモグロビン濃度、白血球数、血小板数、好中球・リンパ球比、平均血小板容積、診断から治療までの日数を含む多重ロジスティック回帰分析を行ったところ、RDW がベル麻痺の回復に関連する唯一の因子とわかった（オッズ比 1.93, 95%信頼区間 1.02 - 4.65, $p=0.042$ ）

【結論】

本研究から、RDW が 50 歳以下ベル麻痺患者の予後予測因子とわかった。ベル麻痺の治療や予後予測診断の進歩に寄与する重要な研究成果であり、学位授与に値する論文と判断した。

氏名	ただい こう き 多田井 幸 揮
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第519号
学位授与年月日	平成30年3月15日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	Interaction of receptor type of protein tyrosine phosphatase sigma (RPTP σ) with a glycosaminoglycan library (グリコサミノグリカンライブラリーを用いた受容体型タンパク質チロシンホスファターゼシグマ (RPTP σ) との親和性解析)
論文審査委員	(主査) 教授 武内 恒 成 教授 佐藤 元 彦 教授 高村 祥 子 教授 道 勇 学

学位論文内容の要旨

【背景】

Receptor type of protein tyrosine phosphatase sigma (RPTP σ) は中枢神経系および末梢神経系において神経細胞のグリコサミノグリカン (GAG) 受容体として機能している。代表的な GAG 多糖体であるコンドロイチン硫酸 (CS) およびヘパラン硫酸 (HS) は細胞外マトリックスにおいて神経回路網の維持やシナプス形成において重要な役割を果たしている。しかし、CS および HS は神経細胞に対して反対の影響を及ぼすことが知られている。前者は神経軸索の再生、伸展を阻害し、後者は促進的な効果を示すとされている。CS および HS が RPTP σ に結合することにより、シグナル伝達がなされると考えられているが、それぞれの誘導体である多種の GAG がクラスター形成および下流へのシグナル伝達にどのような影響を及ぼすのかは未だ不明な点が多い。そこで我々は表面プラズモン測定 (SPR) を用いて多種の GAG と RPTP σ との親和性解析を行った。

【方法】

RPTP σ の N 末端に GAG 結合領域を含む組み換えタンパク質を精製し、CS および、HS の誘導体との親和性解析を SPR により行った。また、CS および HS の誘導体が神経軸索伸展へ及ぼす影響について、ラット小脳顆粒細胞を用いて蛍光免疫染色により解析した。

【結果】

我々が所有する CS ライブラリと RPTP σ との親和性解析により高硫酸化された CS (CSE, N アセチルガラクトサミンの C-4, C-6 位に硫酸基を持つ) で強い相関がみられることが示された。また, CSE 誘導体では糖鎖長が短いほど強い親和性を示し, 至適分子量は, 約 10kDa であることが示唆された。一方で, ヘパリン (HP) は RPTP σ に対し, CS ライブラリよりさらに高い親和性を示した。また, ラット小脳顆粒細胞において, 神経軸索伸展に CSE は強い阻害作用を示したのに対し, HP では強い促進効果を確認した。

【結論】

我々は, GAG ライブラリが RPTP σ のような GAG 結合物質の有益なリガンドとして含まれていることを証明した。我々の所有する GAG ライブラリは, 糖質科学や細胞生物学の分野において貢献するだけでなく, 神経再生を調節するための医療へも応用されることが期待される。

論文審査の結果の要旨

Receptor type of protein tyrosine phosphatase sigma (RPTP σ) は中枢神経系および末梢神経系において神経細胞のグリコサミノグリカン (GAG) 受容体として機能している。代表的な GAG 多糖体であるコンドロイチン硫酸 (CS) およびヘパラン硫酸 (HS) は細胞外マトリックスにおいて神経回路網の維持やシナプス形成において重要な役割を果たしている。しかし, CS および HS は神経細胞に対して反対の影響を及ぼすことが知られている。前者は神経軸索の再生, 伸展を阻害し, 後者は促進的な効果を示すとされている。CS および HS が RPTP σ に結合することにより, シグナル伝達になされると考えられているが, それぞれの誘導体である多種の GAG がクラスター形成および下流へのシグナル伝達にどのような影響を及ぼすのかは未だ不明な点が多い。

そこで, 表面プラズモン測定 (SPR) を用いることで多種の GAG 糖鎖とそれらの重要な機能である硫酸化の程度による, RPTP σ との親和性解析と機能解析を行った。

RPTP σ の N 末端側の GAG 結合領域を含む組み換えタンパク質を精製し, CS および HS の誘導体との親和性解析を SPR により行った。また, CS および HS の誘導体が神経軸索伸展へ及ぼす影響について, ラット小脳顆粒細胞を用いて蛍光免疫染色により解析した。特に申請者らグループがかつてから所有する人工合成によって作成された多種類の CS ライブラリーをリガンドとして用いることを当該研究で大きな優位性として示しつつ, 詳細な解析を進めた。

当該研究に対して, CS ライブラリーを用いることで, RPTP σ との親和性解析により CS のなかでも硫酸化が少ない CS に比べて, 高硫酸化された CS (CS-E, N アセチルガラクトサミンの C-4, C-6 位に硫酸基を持つ) で強い相関がみられることが示された。また,

この高硫酸型の CS-E 誘導体では、その糖鎖長が短いほど強い親和性を示し、至適分子量は約 10kDa であることが示唆された。

一方で、ヘパリン (HP) は RPTP σ に対し、CS ライブラリーよりさらに高い親和性を示した。また、ラット小脳顆粒細胞を用いた蛍光免疫染色により、神経軸索伸展に CSE は強い阻害作用を示したのに対し、HP では強い促進効果を確認した。その他の誘導体に関しては、神経軸索進展に影響を及ぼさなかった。

本研究により、使用した GAG ライブラリーには、RPTP σ のような GAG 結合物質の有益なリガンドとして含まれていることを証明した。申請者らが所有する GAG ライブラリーは、糖質科学や細胞生物学の分野において貢献するだけでなく、さまざまな領域への応用が期待される。また、RPTP σ が細胞外の GAG リガンドに対して、神経細胞内機能を変換しているメカニズムに対して、この人工的な CS 糖鎖ライブラリーを用いてその基本データを示した当該論文と研究内容の価値は十分に認められる。

以上から、上記論文について学位を授与するに値するものであると判断した。

氏名	まつもと けいた 松本慶太
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第520号
学位授与年月日	平成30年3月22日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	A Re-Analysis of Facial Expression and Voice Recognition Abilities in Children with Autism Spectrum Disorder (自閉症スペクトラム障害児の表情と音声の認知に関する再解析研究)
論文審査委員	(主査) 教授 奥村彰久 教授 池田洋 教授 高安正和 教授 植田広海

学位論文内容の要旨

【背景】

我々はASD者の感情認知処理機能を明らかにして、彼らの社会適応力の向上に努める事を目的に研究を行った。我々は前回の報告で、Autism Spectrum Disorders (ASD)は感情的な音声を認知した際に、Typical Developments (TD)に比べて、感情を弁別する能力は同等であるが、反応時間は有意に遅れ、感情認知の苦手さを有していると指摘した。今回、感情音声だけでなく、表情認知課題の結果を加えて再解析を行ったので報告する。

【方法】

10歳から15歳までの、投薬治療を行っていないASD者12名、及びTD者12名を対象とした。診断は精神疾患の診断・統計マニュアル第5版(DSM-5)及び、広汎性発達障害日本自閉症協会評定尺度(PARS)を用い対面して行った。両群間の男女比、年齢、知能指数(IQ)を揃えた。実験はPresentation (Neurobehavioral Systems, Inc, USA)を用いた。3種類の感情(happy, angry, neutral)が込められた表情写真の感情を弁別させる表情課題、単語音声を聞き取り感情を弁別させる音声課題、単語の意味内容を答える意味課題で構成した。回答はそれぞれボタン押し反応(3択)を用い、正答率及び、反応時間を両群間で比較検討した。

【結果】

正答率は、いずれの課題においても刺激感情にかかわらず、両群間に有意な差はみられ

なかった。反応時間については、課題が意味認知であった場合、群間差がみられなかったが、課題が音声認知であった場合と表情認知であった場合は両群間に有意な差を生じていた。また、相関解析を用いて、各課題における反応時間を比較した結果、TD者では全ての課題が有意に相関していたが、ASDでは表情課題と意味課題の反応時間における相関は有意ではなかった。

【結論】

ASD者はTD者に比べ、表情でも音声でも感情の認知処理に苦手さを有していることが示唆された。ASD者と円滑なコミュニケーションを図るには、ASD者の感情認知特性を理解し、会話のテンポや情報量に十分な注意を払う必要があると考えられた。

論文審査の結果の要旨

【背景】

ASD者の感情認知処理機能を明らかにして、彼らの社会適応力の向上に努める事を目的に研究を行った。我々は前回の報告で、自閉スペクトラム症（ASD）者は感情的な音声を認知した際に、定型発達（TD）者に比べて、感情を弁別する能力は同等であるが、反応時間は有意に遅れ、感情認知の苦手さを有していると指摘した。今回、感情音声だけでなく、表情認知課題の結果を加えて再解析を行ったので報告する。

【方法】

10歳から15歳までの、投薬治療を行っていないASD者12名、及びTD者12名を対象とした。診断は精神疾患の診断・統計マニュアル第5版（DSM-5）及び、広汎性発達障害日本自閉症協会評定尺度（PARS）を用い対面して行った。両群間の男女比、年齢、知能指数（IQ）を揃えた。3種類の感情（happy, angry, neutral）が込められた表情写真の感情を弁別させる表情課題、単語音声を聞き取り感情を弁別させる音声課題、単語の意味内容を答える意味課題で構成した。回答はそれぞれボタン押し反応（3択）を用い、正答率及び、反応時間を両群間で比較検討した。

【結果】

正答率は、いずれの課題においても刺激感情にかかわらず、両群間に有意な差はみられなかった。反応時間については、課題が意味認知であった場合、群間差がみられなかったが、課題が音声認知であった場合と表情認知であった場合は両群間に有意な差を生じていた。また、相関解析を用いて、各課題における反応時間を比較した結果、TD者では全ての課題が有意に相関していたが、ASDでは表情課題と意味課題の反応時間における相関は有意ではなかった。

【結論】

ASD者はTD者に比べ、表情でも音声でも感情の認知処理に苦手さを有していること

が示唆された。ASD 者と円滑なコミュニケーションを図るには、ASD 者の感情認知特性を理解し、会話のテンポや情報量に十分な注意を払う必要があると考えられた。

本研究は、ASD 者が感情の認知処理の苦手さを有していることを、よく計画された研究によって明らかにした研究である。タスクを用いる研究ではその作成が研究結果に大きく影響するが、本研究は交絡因子を可能な限り排除するために綿密にタスクを作成しており、質の高い研究であるといえる。本研究の結果から、ASD 者との会話では会話のテンポや情報量に十分な注意を払う必要があることが示唆され、ASD 者とのコミュニケーションを考える上で意義深い結果であると考えられる。

以上のことから本論文は、学位を授与するに値すると判断した。

氏名	やま もと たか や 山 本 高 也
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	乙第384号
学位授与年月日	平成29年4月13日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題目	Glucagon-like peptide-1 analogue prevents nonalcoholic steatohepatitis in non-obese mice (GLP-1 アナログが非肥満マウスにおいて非アルコール性脂肪肝炎を抑制する)
論文審査委員	(主査) 教授 中 村 二 郎 教授 増 渕 悟 教授 佐 藤 元 彦 教授 池 田 洋

学位論文内容の要旨

【背景】

メタボリックシンドロームが増えている現代において非アルコール性の脂肪性肝疾患 (NAFLD) が世界的に増えつつある。NAFLD はアルコールを摂取することなく肝臓が脂肪化する状態で、肥満や糖尿病を合併することが多い。NAFLD において肝脂肪化を伴う肝細胞の壊死や変性を特徴とするものを非アルコール性の脂肪性肝炎 (NASH) といい、肝硬変の原因となる。しかし、NASH はその病態や治療法に確立されたものは無い。

Glucagon-Like-peptide-1 は近年糖尿病の治療薬として使用されているが、肥満糖尿病を有する NASH の肝組織学的な改善がみられている。また、近年、非肥満 NASH が増えていることが報告されている。

【目的】

今回の実験では GLP-1 アナログが、非肥満 NASH モデルに有効かを検討する。

【方法】

メチオニンコリン欠乏食 (MCD) を糖尿病を有する雄マウスに、自由摂取させ、GLP-1 アナログの一つである Exendin-4 もしくは生食を連日、腹腔内投与する。4週間または8週間後に犠死させ肝臓および血液を採取した。肝の脂肪化および炎症を組織学的に検討し肝の中性脂肪および遊離脂肪酸を定量し比較した。肝脂肪化および炎症に関連する遺伝子発現を定量し、酸化ストレスマーカーである MDA および肝マクロファージを評価した。

【結果】

4週間 MCD を与えたマウスでは、肝の脂肪化および炎症が出現し、肝の中性脂肪や遊離脂肪酸も増加した。また、肝への遊離脂肪酸の取り込みに関連する FATP4 および MDA も増加した。Exendin-4 の投与により MCD による肝の脂肪化、中性脂肪および遊離脂肪酸の増加を著明に抑制し、また肝臓の炎症、マクロファージの増加も抑制した。FATP4 と MDA も著明に抑制した。

【考察】

以上から GLP-1 アナログは非肥満 NASH マウスにおいて肝の中性脂肪の増加および酸化ストレスを抑制することによって肝臓の脂肪化や炎症を抑えている可能性が考えられる。

【結語】

GLP-1 アナログが非肥満 NASH において有効な治療薬となる可能性が考えられた。

論文審査の結果の要旨

【背景】

メタボリックシンドロームが増えている現代において非アルコール性の脂肪性肝疾患 (NAFLD) が世界的に増えつつある。NAFLD はアルコールを摂取することなく肝臓が脂肪化する状態で、肥満や糖尿病を合併することが多い。NAFLD において肝脂肪化を伴う肝細胞の壊死や変性を特徴とするものを非アルコール性の脂肪性肝炎 (NASH) といい、肝硬変の原因となる。しかし、NASH はその病態や治療法に確立されたものは無い。

Glucagon-Like-peptide-1 は近年糖尿病の治療薬として使用されているが、肥満糖尿病を有する NASH の肝組織学的な改善がみられている。また、近年、非肥満 NASH が増えていることが報告されている。

【目的】

今回の実験では GLP-1 アナログが、非肥満 NASH モデルに有効かを検討する。

【方法】

メチオニンコリン欠乏食 (MCD) を糖尿病を有する雄マウスに、自由摂取させ、GLP-1 アナログの一つである Exendin-4 もしくは生食を連日、腹腔内投与する。4週間または8週間後に犠死させ肝臓および血液を採取した。肝の脂肪化および炎症を組織学的に検討し肝の中性脂肪および遊離脂肪酸を定量し比較した。肝脂肪化および炎症に関連する遺伝子発現を定量し、酸化ストレスマーカーである MDA および肝マクロファージを評価した。

【結果】

4週間 MCD を与えたマウスでは、肝の脂肪化および炎症が出現し、肝の中性脂肪や遊離脂肪酸も増加した。また、肝への遊離脂肪酸の取り込みに関連する FATP4 および

MDA も増加した。Exendin-4 の投与により MCD による肝の脂肪化，中性脂肪および遊離脂肪酸の増加を著明に抑制し，また肝臓の炎症，マクロファージの増加も抑制した。FATP4 と MDA も著明に抑制した。

【考察】

以上から GLP-1 アナログは非肥満 NASH マウスにおいて肝の中性脂肪の増加および酸化ストレスを抑制することによって肝臓の脂肪化や炎症を抑えている可能性が考えられる。

GLP-1 アナログが非肥満 NASH において有効な治療薬となる可能性を示す優れた論文であり，学位を授与するに十分な価値のある論文であると判定した。

氏名	丹羽 亨 ^{にわ とおる}
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	乙第385号
学位授与年月日	平成29年7月13日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題目	Predictability of tricuspid annular plane systolic excursion for the effectiveness of tolvaptan in patients with heart failure (心不全患者における三尖弁輪部収縮期移動距離のトルバプタン有効性予測能)
論文審査委員	(主査) 教授 高見 昭良 教授 内藤 宗和 教授 藤原 祥裕 教授 都築 豊徳

学位論文内容の要旨

【背景】

心不全患者の治療として利尿剤は広く利用されているが、既存のループ利尿剤は高用量で腎機能障害や低ナトリウム血症、死亡率の上昇のような有害事象の原因になりうると言われている。新規の利尿剤であるトルバプタンは、細胞外液への影響が少なく血行動態や腎機能を悪化させることなく効果を発揮するが、薬価が高いため、投与にあたっては有効な症例を厳選することが望ましい。これまで心不全患者において、非侵襲的検査である心エコーでトルバプタンの効果を予測する因子は存在しなかった。本研究は、心エコーによるトルバプタンの有効性の予測因子を評価することを目的としている。

【方法】

この観察研究は、標準的な心不全治療を行ったにも関わらず、過剰な体液貯留を認め、トルバプタンを使用した62例の入院患者を対象としている。心エコーのデータはトルバプタン使用前1週間以内に測定し、トルバプタン投与から8日後にベースラインから1kg以上の体重減少を認めた症例を responder と定義した。そして、その心エコー上の予測因子を解析した。

【結果】

62例の患者の平均年齢は 75.1 ± 13.9 歳で、45例(72.6%)が responder であった。TAPSE(三尖弁輪部収縮期移動距離)は responder group において有意に高く ($17.1 \pm$

3.8mm vs. 13.0 ± 3.9mm; p=0.0004), TRPG (三尖弁圧較差), eRAp (推定右房圧) は responder group で有意に低かった (33.3 ± 14.6mmHg vs. 44.9 ± 12.2mmHg; p=0.007, 7.8 ± 4.2mmHg vs. 10.3 ± 4.5mmHg; p=0.043)。多変量ロジスティック回帰分析では TAPSE は responder の独立した予測因子であった (OR 1.28; 95% CI 1.03-1.60)。ROC 曲線から得られた responder 患者予測における TAPSE の cut-off 値は 17.0mm であった (sensitivity=56.8%, specificity=94.1%)。

【考察】

TAPSE は右室自由壁側の三尖弁輪の移動距離を計測し右室機能を評価する指標である。右室機能不全が生じると TAPSE は低下し、前方への影響として心拍出量が低下し、後方への影響として静脈圧の上昇が生じる。近年、腎機能不全の病態生理学的なメカニズムとして腎うっ血を伴う右房圧の上昇が関与していると報告されている。トルバプタンは腎集合管の V2 受容体へ拮抗的に結合することにより水排泄効果を示すが、集合管は腎髄質に発現しており、それゆえ過剰に腎うっ血が生じると腎髄質の血流が低下しトルバプタンの効果が減弱する。そのため重度の右心不全を有する患者においては腎うっ血が解除されずトルバプタンの効果が減じる可能性が考えられた。

【結論】

心不全患者において、TAPSE はトルバプタンの有効性を予測するシンプルで、有用な指標である。

論文審査の結果の要旨

【背景】

新規利尿薬トルバプタンは、選択的バソプレシン受容体拮抗薬で、心不全治療に用いられる。細胞外液への影響が少なく、血行動態や腎機能を損なわない点で優れる。ただし、高価な薬剤のため、全例に用いるのは難しい。トルバプタンの効果が事前に予想できれば、使用すべき症例を厳選できるはずである。従来、心不全患者において、トルバプタンの効果を非侵襲的・簡便に予測するよい指標はなかった。心エコー検査の有効性を検証するため、本研究が実施された。

【方法】

本研究は観察研究として実施された。対象は、標準的心不全治療後も過剰な体液貯留があり、トルバプタンが使用され、トルバプタン使用前1週以内に心エコー検査が実施された62例の入院患者。Responder の定義は、トルバプタン投与8日後ベースラインから1kg以上の体重減少。心エコー検査との関連性が統計学的に解析された。

【結果】

62例の平均年齢は75 ± 14歳。Responder は45例 (73%)。TAPSE (三尖弁輪部収縮

期移動距離)は、responder群で有意に高く ($17.1 \pm 3.8\text{mm}$ vs. $13.0 \pm 3.9\text{mm}$; $p=0.0004$), TRPG (三尖弁圧較差), eRAp (推定右房圧)は responder群で有意に低かった ($33.3 \pm 14.6\text{mmHg}$ vs. $44.9 \pm 12.2\text{mmHg}$; $p=0.007$, $7.8 \pm 4.2\text{mmHg}$ vs. $10.3 \pm 4.5\text{mmHg}$; $p=0.043$)。多変量ロジスティック回帰分析において, TAPSEは responderの独立した予測因子であった (オッズ比 [OR] 1.28; 95%信頼域 [CI]1.03-1.60)。ROC 曲線解析により, responder 予測における TAPSE の cut-off 値を 17.0mm (sensitivity=57%, specificity=94%) と算出した。

【考察】

TAPSEは、右室自由壁側三尖弁輪の移動距離で、通常右室機能の評価に用いられる。右室機能不全では、TAPSEは低下し、心拍出量の低下と静脈圧の上昇が生じる。最近、腎うっ血を伴う右房圧の上昇が、腎機能不全に病態生理的にかかわることがわかった。トルバプタンは、腎集合管 V2 受容体へ拮抗的に結合し、水排泄効果を惹起する。一方、集合管は腎髄質に発現するため、過剰な腎うっ血が生じると腎髄質血流が低下し、トルバプタンの効果は弱まる。したがって、重度の右心不全患者において、腎うっ血が解除されずトルバプタンの効果が減じると考えられた。本研究により、心不全患者に心エコー検査を行い、TAPSEを計測することにより、トルバプタンの有効性が非侵襲的・迅速・簡便に予測できることがわかった。以上より、学位を授与するに十分な価値のある論文と判定した。

氏名	たけ うち ありさ 竹 内 亜里紗
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	乙第386号
学位授与年月日	平成29年11月9日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題目	Breast Irradiation with Respiratory Gating Reduces Lung Dose: Assessment with a Phantom Simulating Respiratory Motion (呼吸同期下乳房照射の肺線量の減少:呼吸運動を模したファン トムを用いた評価)
論文審査委員	(主査) 教授 中野正吾 教授 内藤宗和 教授 山口悦郎 教授 横尾和久

学位論文内容の要旨

【背景】

乳房温存術後の乳房照射は、乳腺が呼吸によって上下動するため乳房直下の肺も照射野に含まれ、放射線肺炎を来す可能性が懸念されている。そこで異なった数種類の呼吸法による肺への入射放射線量の違いについて、呼吸性移動を模した乳房ファントムを作成して検討した。

【方法】

- 線量一濃度変換テーブルの作成：フィルムに5, 10, 15, 20, 25, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 400MUを照射し、フィルムをスキャンし線量分布を求めた。
- ファントムの作成：ファントムは、乳房をアクリル、肺をコルクで自作した。さらに呼吸運動をシミュレートするために、乳房と肺ファントムを載せる可動式スタンドを作成した。
- ファントムへの放射線照射：2分割した乳房・肺ファントムの間にフィルムを挿入し、フィルムが照射方向と垂直となるように、放射線治療装置の寝台に設置し、以下の3つの方法で照射した。
 - (1) 呼吸停止下（ファントムを完全に停止させた状態での照射）
 - (2) 自由呼吸下（ファントムを吸気相、呼気相で上下動させながらの照射）
 - (3) 呼吸同期下（吸気相、呼気相で上下動させながら、呼気時のみにマニュアル操作で

照射)

4. 測定値の評価, 統計解析: 照射されたフィルムをスキャンし, 中心線に沿った線量分布を求めた。Mann-Whitney U 検定後, 多重比較の補正は Bonferroni 法によって行った。

【結果】

線量-濃度変換テーブルは, 直線の結果が得られた。

肺線量のグラフは, X 軸が乳房ファントムの底面を 0 とした高さ (単位: mm), Y 軸が照射された線量 (単位: MU) として示した。3 種類の呼吸法によるグラフの肺ファントム領域のグラフの曲線下の面積 (area under the curve) を比較した。呼吸停止下と自由呼吸下, 自由呼吸下と呼吸同期下の間で有意差があった (Bonferroni $p < 0.001$, $p = 0.018$)。対して, 呼吸停止下と呼吸同期下の間では有意差はなかった (Bonferroni $p = 0.16$)。

【考察】

過去の文献では, Vikstrom や Hjelstuen らが 17 人の早期乳癌患者に対し, 自由呼吸下と呼吸同期システムを使用した深吸気下での照射を比較し, 呼吸同期システムを使用することでターゲットへの線量を保ちながら心肺の線量は軽減できたと述べている。Verhoeven らは 34 人の乳癌患者に対し, 自由呼吸下での仰臥位照射, 深吸気下での仰臥位照射, 腹臥位照射を比較し, 肺への線量は腹臥位での照射が最も減少する結果となった。腹臥位での照射は呼吸停止下に類似した状態であり, 呼吸停止下と呼吸同期下の間では有意な差がなかった我々の結果と類似したものであった。

今回の実験の限界は, 実際の呼吸運動とは誤差があること, 今回考慮した腹背方向の呼吸性移動のみではなく実際は頭尾・左右方向の動きも考慮する必要があること, さらには胸郭の形態は考慮されていないことなどが挙げられる。

呼吸同期照射の実臨床での応用として高精度放射線治療が挙げられ, 肺癌, 肝癌に対する定位放射線治療に加え, 最近になり行われ始めた乳癌に対する定位放射線治療の際にも, この呼吸同期照射が応用できると考えられる。

【結論】

呼吸同期下での照射は, 自由呼吸下に比し有意に肺線量を軽減できることがわかった。このことの実臨床への応用により, 放射線肺炎の発生を予防することが可能であるかもしれない。

論文審査の結果の要旨

乳房温存術後の乳房照射は, 乳腺が呼吸によって上下動するため, 乳房直下の肺も照射野に含まれ, 放射線肺炎を来す可能性が懸念されている。これを回避するため様々な乳房照射法が試みられている。呼吸同期下での仰臥位照射や自由呼吸下で腹臥位照射により肺への線量の低下が軽減できたと報告されているが, 一定の見解は示されていない。そこで

今回、呼吸性移動を模した乳房ファントムを作成し、呼吸停止下、自由呼吸下、呼吸同期下に対応する照射のモデルを考案し、それぞれの照射法による肺への入射放射線量の違いについて検討を行った。

照射機器はリニアック三菱 EXL-15DP、使用 X 線エネルギーは 4MV エックス線、使用フィルムはガフクロミックフィルムを用いた。まず線量-濃度変換表を作成するためにフィルムに 5, 10, 15, 20, 25, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 400MU を照射し、フィルムをスキャンし線量を求めた。ファントムは、乳房をアクリル、肺をコルクで自作した(乳房・肺ファントム)。さらに呼吸運動をシミュレートするために、ファントムを載せる可動式スタンドを作成した。2分割した乳房・肺ファントムの間にフィルムを挿入し、フィルムが照射方向と垂直となるように、放射線治療装置の寝台に設置し、1) 呼吸停止下(ファントムを完全に停止させた状態での照射)、2) 自由呼吸下(ファントムを吸気相、呼気相で上下動させながらの照射)、3) 呼吸同期下(吸気相、呼気相で上下動させながら、呼気時のみにマニュアル操作で照射)の方法にて照射を行った。角度 30° のウェッジフィルターを使用した。照射されたフィルムをスキャンし、中心線に沿ったそれぞれの線量分布を求めた。統計解析は Mann-Whitney U 検定および Bonferroni 法によって行い、p 値が 0.05 以下を有意差ありとした。

X 軸を乳房ファントムの底面を 0 とした高さ、Y 軸を照射された線量とし、肺線量グラフを作成し、3 種類の呼吸法によるグラフの肺ファントム領域のグラフの曲線下の面積(area under the curve) を比較した。自由呼吸下と比べ、呼吸停止下や呼吸同期下は肺線量を有意に減らすことができた(Bonferroni $p < 0.001$, $p = 0.018$)。一方、呼吸停止下と呼吸同期下の間では肺線量は有意差を認めなかった(Bonferroni $p = 0.16$)。以上より自由呼吸下に比べ呼吸同期下や呼吸停止下の肺線量は少なく、呼吸停止下と同等に呼吸同期下は肺線量を減らす可能性が示唆された。

本研究においてファントムモデルを用いて自由呼吸に比べ、照射法の工夫による同期下により乳房照射における肺への入射放射線量が減少できることが示された。今回シミュレートした呼吸運動法は頭尾方向や左右方向の運動が加味されておらず、また胸郭の形態が再現されていないため、さらなる検討が必要である。近年、呼吸同期照射が肺癌、肝癌領域で注目されているが、今後、乳房温存術後の乳房照射に対する呼吸同期照射の有用性を検討する preliminary なデータとして役立つものと考えられる。以上より学位を授与するに値する論文であると判定した。

氏名	池田秀次 <small>いけ だ しゅう じ</small>
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	乙第387号
学位授与年月日	平成30年2月8日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題目	Renal dysfunction after abdominal or thoracic endovascular aortic aneurysm repair: incidence and risk factors (胸部および腹部大動脈瘤に対するステントグラフト内挿術後の腎機能障害の発生とリスク因子についての検討)
論文審査委員	(主査) 教授 松山克彦 教授 天野哲也 教授 伊藤恭彦 教授 小林孝彰

学位論文内容の要旨

【背景】

腹部大動脈瘤、胸部大動脈瘤に対するステントグラフト内挿術（EVAR, TEVAR）は、外科的手術と比して、低侵襲で、周術期死亡率の低い治療として、広く普及してきている。ステントグラフト内挿術の術後合併症として、腎機能障害がある。手術後の腎機能障害の発生と長期生存率の低下が関係するとの報告がみられる。ステントグラフト内挿術において術後腎障害を予防することは治療成績の向上につながる可能性があり、腹部大動脈瘤、胸部大動脈瘤に対するステントグラフト内挿術における腎機能障害のリスク因子について検討した。

【方法】

2006年12月から2014年4月までに腹部大動脈瘤に対してステントグラフト内挿術を施行した227例、2009年1月から2014年4月までに胸部大動脈瘤に対してステントグラフト内挿術を施行した93例を後ろ向きに調査した。腎機能障害の定義は、ESURのガイドラインにおける造影剤腎症の定義に準じて、術後3日以内に起こった血清クレアチニン値の25%以上の上昇、あるいは0.5mg/dl以上の上昇とした。

【結果】

術後の腎機能障害は、EVARで33例（15.1%）、TEVARで7例（8.9%）に生じた。EVARにおいて、単変量解析では、年齢、腎動脈閉塞の有無で、有意差が見られ

た ($p=0.034$, 0.0001)。多変量解析では、腎動脈閉塞の有無のみが有意差が見られた ($p=0.0003$)。

TEVARにおいて、単変量解析では、年齢、造影剤量、下行大動脈の壁不整で、有意差がみられた ($p=0.021$, 0.042 , 0.023)。多変量解析では、年齢と造影剤量、下行大動脈の壁不整に有意差が見られた ($p=0.02$, 0.026 , 0.042)

【考察】

術後の腎機能障害と年齢については、EVAR、TEVARのどちらも単変量解析で有意差がみられた。ステントグラフト治療を受ける患者は高齢者が多く、術後の腎機能については常に注意が必要である。

術前腎機能が術後の腎機能障害と関連するという報告があるが、本研究では有意差がみられなかった。今回、腎機能の低下した患者では造影剤使用量が有意に少なく、常に造影剤を減らして手技を行うことが大切である。

TEVARでは、下行大動脈の壁不整の強い症例では、手技中の微細な塞栓も腎障害の発生に影響を及ぼした可能性が示唆される。

【結論】

EVARでは腎動脈閉塞の有無、TEVARでは年齢、造影剤量、下行大動脈の壁不整が、術後腎機能障害のリスク因子と考えられた。

論文審査の結果の要旨

【背景】

腹部大動脈瘤、胸部大動脈瘤に対するステントグラフト内挿術 (EVAR, TEVAR) は、外科的手術と比して、低侵襲で、周術期死亡率の低い治療として、広く普及してきている。ステントグラフト内挿術の術後合併症として、腎機能障害がある。手術後の腎機能障害の発生と長期生存率の低下が関係するとの報告がみられる。ステントグラフト内挿術において術後腎障害を予防することは治療成績の向上につながる可能性があり、腹部大動脈瘤、胸部大動脈瘤に対するステントグラフト内挿術における腎機能障害のリスク因子について検討した。

【方法】

2006年12月から2014年4月までに腹部大動脈瘤に対してステントグラフト内挿術を施行した227例、2009年1月から2014年4月までに胸部大動脈瘤に対してステントグラフト内挿術を施行した93例を後ろ向きに調査した。腎機能障害の定義は、ESURのガイドラインにおける造影剤腎症の定義に準じて、術後3日以内に起こった血清クレアチニン値の25%以上の上昇、あるいは 0.5mg/dl 以上の上昇とした。

【結果】

術後の腎機能障害は、EVARで33例（15.1%）、TEVARで7例（8.9%）に生じた。EVARにおいて、単変量解析では、年齢、腎動脈閉塞の有無で、有意差が見られた（ $p=0.034$, 0.0001 ）。多変量解析では、腎動脈閉塞の有無のみが有意差が見られた（ $p=0.0003$ ）。TEVARにおいて、単変量解析では、年齢、造影剤量、下行大動脈の壁不整で、有意差がみられた（ $p=0.021$, 0.042 , 0.023 ）。多変量解析では、年齢と造影剤量、下行大動脈の壁不整に有意差が見られた（ $p=0.02$, 0.026 , 0.042 ）

【考察】

ステントグラフト内挿術による腎障害の危険因子について解析した。EVARでは15%に、TEVARでは9%に腎障害が認められた。EVARでは腎動脈閉塞を最小限にすることが重要で、TEVARでは、造影剤量を最小限にすることが重要で、高齢者、下行大動脈の壁不整の強い症例は術後腎機能障害のリスクが高いことがわかった。これらの情報は、ステントグラフト内挿術を行う上で重要な情報と考えられる。以上より、学位を授与するに十分な価値が有る論文と判定した。

氏名	三戸秀哲 ^{みとひでのり}
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	乙第388号
学位授与年月日	平成30年2月22日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題目	Consecutive Microscopic Anatomical Characteristics of the Lacrimal Sac and Nasolacrimal Duct: Cases With or Without Inflammation (涙嚢と鼻涙管における連続切片による組織学的特徴：炎症例と非炎症例の比較)
論文審査委員	(主査) 教授 内藤 宗和 教授 笠井 謙次 教授 植田 広海 教授 横尾 和久

学位論文内容の要旨

【背景】

涙嚢と鼻涙管は腸管のような連続した構造であるが、その上端から下端までの構造的多様性や解剖学的変移は、未だ十分報告されていない。従って、本領域における現在までの顕微鏡解剖の知見では、原発性後天性鼻涙管閉塞の病理概念を理解するには十分ではない。

【目的】

涙嚢と鼻涙管における連続切片による組織学的特徴（炎症例と非炎症例）を検討すること。

【方法】

18側の解剖検体（10%ホルマリン固定）の涙嚢と鼻涙管を用いた（日本人検体12名。男性5名、女性7名。死亡時年齢は75-98歳。右側9側、左側9側。）摘出した粘膜壁は、水平方向に切開した。最初のスライスは内総涙点付近とした。

2番目のスライスは、骨性鼻涙管の上方開口部とし、残りの4つのスライスは鼻涙管を等間隔にスライスして得た。全ての検体は脱水ののち、パラフィン包埋され、7 μ m厚で切り、マッソン・トリクロームで染色した。

【結果】

涙嚢内腔は、鼻涙管内腔よりも広がった。2側を除く全ての標本で鼻涙管に狭窄部を認

めた。涙嚢壁，鼻涙管壁ともに静脈叢がみられたが，鼻涙管において著明に発達していた。

明らかな炎症のない標本では，僅かに上皮下の炎症細胞浸潤を認めた。杯細胞の数は，涙嚢内は少なかったが，鼻涙管に入るとかなり増加した。著明な炎症のある標本では，鼻涙管の狭窄部に炎症や滲出物がみられ，同部では上皮が脱落し，杯細胞は消失していた。炎症が部分的にみられた標本では，炎症のある部分は著名な炎症のある標本と同様の所見であったが，炎症のない部分では炎症のない標本と同様であった。

【結論】

涙嚢と鼻涙管における連続切片による組織学的特徴は，涙嚢と鼻涙管で異なっていた。鼻涙管では内腔が狭く静脈叢が著明に発達していたことから，涙液の再吸収に有利な構造であると考えられた。しかし，鼻涙管内腔には狭窄部があり，内腔が狭いことから，この解剖学的特質が涙道閉塞の原因となりうると考えられた。

本研究は，涙嚢と鼻涙管における顕微鏡解剖の理解を深め，原発性後天性鼻涙管閉塞の病理概念解明に光を当てるものと考えられる。

論文審査の結果の要旨

【背景】

涙嚢と鼻涙管は腸管のような連続した構造であるが，その上端から下端までの構造的多様性や解剖学的変移は，未だ十分報告されていない。従って，本領域における現在までの顕微鏡解剖の知見では，原発性後天性鼻涙管閉塞の病理概念を理解するには十分ではない。

【対象と方法】

18側の解剖検体（10%ホルマリン固定）の涙嚢と鼻涙管を用いた（日本人検体12名。男性5名，女性7名。死亡時年齢は75-98歳。右側9側，左側9側。）摘出した粘膜壁は，水平方向に切開した。最初のスライスの内総涙点付近とした。

2番目のスライスは，骨性鼻涙管の上方開口部とし，残りの4つのスライスは鼻涙管を等間隔にスライスして得た。全ての検体は脱水ののち，パラフィン包埋され，7 μ m厚で切り，マッソン・トリクロームで染色した。

【結果】

涙嚢内腔は，鼻涙管内腔よりも広がった。2側を除く全ての標本で鼻涙管に狭窄部を認めた。涙嚢壁，鼻涙管壁ともに静脈叢がみられたが，鼻涙管において著明に発達していた。

明らかな炎症のない標本では，僅かに上皮下の炎症細胞浸潤を認めた。杯細胞の数は，涙嚢内は少なかったが，鼻涙管に入るとかなり増加した。著明な炎症のある標本では，鼻涙管の狭窄部に炎症や滲出物がみられ，同部では上皮が脱落し，杯細胞は消失していた。炎症が部分的にみられた標本では，炎症のある部分は著名な炎症のある標本と同様の所見であったが，炎症のない部分では炎症のない標本と同様であった。

【結論】

涙嚢と鼻涙管における連続切片による顕微鏡下の解剖学的特徴は、涙嚢と鼻涙管で異なっていた。鼻涙管では内腔が狭く静脈叢が著明に発達していたことから、涙液の再吸収に有利な構造であると考えられた。しかし、鼻涙管内腔には狭窄部があり、内腔が狭いことから、この解剖学的特質が涙道閉塞の原因となりうると考えられた。

本研究は、涙嚢と鼻涙管における顕微鏡解剖の理解を深め、原発性後天性鼻涙管閉塞の病理概念解明に寄与するものであることから学位を授与するに値する論文であると判定した。

氏名	かな もり ひろ ゆき 金 森 寛 幸
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	乙第389号
学位授与年月日	平成30年3月15日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題目	Influence of nicotine on choline-deficient, L- amino acid-defined diet-induced non- alcoholic steatohepatitis in rats (コリン欠乏Lアミノ酸食によるラットの脂肪肝炎へのニコチンの影響)
論文審査委員	(主査) 教授 伊藤 恭彦 教授 増 渕 悟 教授 岡 田 尚志郎 教授 妹 尾 洋

学位論文内容の要旨

【背景】

タバコの主要成分であるニコチンは、哺乳類において、食事摂取量と体重を減少させることが知られている。一方近年、非アルコール性脂肪肝炎（non-alcoholic steatohepatitis, NASH）はメタボリック症候群の増加に伴い高血圧、糖尿病と共に著増していることが知られている。喫煙は種々の病態に対して悪影響を及ぼすことが報告され、NASHに対しても負の影響についての報告がなされているが、ニコチンがNASH病態に及ぼす影響については議論のあるところである。本研究では、コリン欠乏アミノ酸食（choline-deficient, L-amino acid-defined diet, CDAA食）を用いたNASHモデルに対するニコチンの影響について検討した。

【方法】

Wistar系雄性ラットにCDAA食を摂食させる群と、対照としてコリン添加アミノ酸食（choline-sufficient, L-amino acid-defined diet, CSAA食）を摂食させる群を設定し、ラット背側皮下に留置した浸透圧ポンプより、ニコチン（12mg/kg/day）または生理食塩水を持続投与する群を設定した。6週間摂食させ、食事摂取量、体重増加、肝脂肪化、炎症、線維化を評価した後に、肝脂肪化、炎症、線維化に関連する遺伝子発現について検討をおこなった。さらに、ニコチンのNASHに与える影響を明らかにするために、迷走神経肝枝切断術を施行した。迷走神経肝枝は、肝門脈域からの知覚を中枢神経系に伝え、中枢か

らのフィードバックにより肝での循環と糖代謝を制御しており、食事摂取の制御に重要な役割を果たしている。そこで迷走神経肝枝切断術とシャム手術を行った群を設定し、それぞれの群に生理食塩水とニコチンを持続投与する群を設定し、CDAA食を6週間摂取させた。

【結果】

CDAA群では肝脂肪化、炎症、線維化を誘導すると同時に肝炎症関連遺伝子発現を増加させた。一方で、CDAA群にニコチンを投与すると食事摂取量、体重増加、肝脂肪化、炎症および線維化は抑制され、肝炎症関連遺伝子発現を有意に低下させた。次に、迷走神経肝枝切断術を行った結果、手術はそれ自体で、食事摂取量、体重増加を抑え、CDAA食による肝脂肪化を減弱させたが、炎症は抑えなかった。一方、迷走神経肝枝切断術を行ったラットにニコチンを投与したところ、食事摂取量、体重増加に変化はなく、肝脂肪化、肝炎症関連遺伝子発現にも変化がなかった。

【結論】

ニコチン投与が迷走神経肝枝に作用して、摂食抑制および脂肪肝軽減に寄与した可能性が示唆された。また、迷走神経自体は抗炎症作用に関与する可能性も示唆された。

論文審査の結果の要旨

【背景】

タバコの主要成分であるニコチンは、哺乳類において、食事摂取量と体重を減少させることが知られている。一方近年、非アルコール性脂肪肝炎（non-alcoholic steatohepatitis, NASH）はメタボリック症候群の増加に伴い高血圧、糖尿病と共に著増していることが知られている。

喫煙は種々の病態に対して悪影響を及ぼすことが報告され、NASHに対しても負の影響についての報告がなされているが、ニコチンがNASH病態に及ぼす影響については議論のあるところである。本研究では、コリン欠乏アミノ酸食（choline-deficient, L-amino acid-defined diet, CDAA食）を用いたNASHモデルに対するニコチンの影響について検討した。

【方法】

Wistar系雄性ラットにCDAA食を摂食させる群と、対照としてコリン添加アミノ酸食（choline-sufficient, L-amino acid-defined diet, CSAA食）を摂取させる群を設定し、ラット背側皮下に留置した浸透圧ポンプより、ニコチン（12mg/kg/day）または生理食塩水を持続投与する群を設定した。6週間摂食させ、食事摂取量、体重増加、肝脂肪化、炎症、線維化を評価した後に、肝脂肪化、炎症、線維化に関連する遺伝子発現について検討をおこなった。さらに、ニコチンのNASHに与える影響を明らかにするために、迷走神経肝

枝切断術を施行した。迷走神経肝枝は、肝門脈域からの知覚を中枢神経系に伝え、中枢からのフィードバックにより肝での循環と糖代謝を制御しており、食事摂取の制御に重要な役割を果たしている。そこで迷走神経肝枝切断術とシャム手術を行った群を設定し、それぞれの群に生理食塩水とニコチンを持続投与する群を設定し、CDAA食を6週間摂取させた。

【結果】

CDAA群では肝脂肪化、炎症、線維化を誘導すると同時に肝炎症関連遺伝子発現を増加させた。一方で、CDAA群にニコチンを投与すると食事摂取量、体重増加、肝脂肪化、炎症および線維化は抑制され、肝炎症関連遺伝子発現を有意に低下させた。次に、迷走神経肝枝切断術を行った結果、手術はそれ自体で、食事摂取量、体重増加を抑え、CDAA食による肝脂肪化を減弱させたが、炎症は抑えなかった。一方、迷走神経肝枝切断術を行ったラットにニコチンを投与したところ、食事摂取量、体重増加に変化はなく、肝脂肪化、肝炎症関連遺伝子発現にも変化がなかった。

【考察】

ニコチン投与が迷走神経肝枝に作用して、摂食抑制および脂肪肝軽減に寄与した可能性が示唆された。また、迷走神経自体は抗炎症作用に関与する可能性も示唆された。

本研究成果は、NASHの病態解明にきわめて重要な知見であり、今後予防・治療へ結びつく可能性があり、学位を授与するに値する論文であると判断した。