

# 博士學位論文

内容の要旨

及び

審査の結果の要旨

第 37 集

令和 2 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31年4月から令和2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544号	眞 野 まみこ	Impact of Gender and Age on Rapid Eye Movement-Related Obstructive Sleep Apnea: A Clinical Study of 3234 Japanese OSA Patients (REM 関連閉塞性睡眠時無呼吸における性と年齢の影響：3234人の日本人閉塞性睡眠時無呼吸患者の臨床研究)	… 1
〔2〕	甲第545号	坂 梨 大 輔	A novel disk-based detection method with superior sensitivity for $\beta$ -lactamase production in third-generation cephalosporin-resistant <i>Enterobacteriaceae</i> (第3世代セファロスポリン耐性腸内細菌科細菌の産生する $\beta$ -ラクタマーゼ検出のための感度に優れた新規ディスク法)	… 5
〔3〕	甲第546号	松 岡 絵 美	Daytime sleepiness in epilepsy patients with special attention to traffic accidents (交通事故に特別な注意を要するてんかん患者の日中の眠気について)	… 8
〔4〕	甲第547号	成 田 晶 子	In vitro evaluation of radiopacity of contrast-loaded superabsorbent polymer microspheres (SAP-MS) with static imaging and flow model (高吸水性ポリマー製球状塞栓物質の X線画像における視認性の検討)	… 11
〔5〕	甲第548号	伊佐治 泰 己	Posterior inferior cerebellar artery with an extradural origin from the V <sub>3</sub> segment: higher incidence on the nondominant vertebral artery (後下小脳動脈の椎骨動脈 V <sub>3</sub> segment における硬膜外分枝と劣位側椎骨動脈との関連)	… 14

掲載順位	学位授与番号	氏名	論文題名	頁
[6]	甲第549号	井上智司	CD70 expression in tumor-associated fibroblasts predicts worse survival in colorectal cancer patients (腫瘍間質線維芽細胞における CD70 発現は大腸癌患者の予後不良因子である)	…17
[7]	甲第550号	井上雅之	Analysis of follow-up data from an outpatient pain management program for refractory chronic pain (難治性慢性疼痛患者に対する外来型ペインマネジメントプログラムにおけるフォローアップデータの分析)	…20
[8]	甲第551号	川村百合加	Characteristics and Predictive Factor of <i>Helicobacter pylori</i> -Associated Functional Dyspepsia in Japanese Patients ( <i>Helicobacter pylori</i> 除菌による機能性ディスぺプシア症状改善効果と症状改善予測因子の検討)	…23
[9]	甲第552号	郷治洋子	The effect of perampanel on aggression and depression in patients with epilepsy: A short-term prospective study (てんかん患者の攻撃性および抑うつに対する perampanel の影響:短期前向き研究)	…26
[10]	甲第553号	坂上徹	Antifungal susceptibility trend and analysis of resistance mechanism for <i>Candida</i> species isolated from bloodstream at a Japanese university hospital (日本の1大学病院より分離された血液由来カンジダ属における薬剤感受性傾向及び薬剤耐性メカニズム解析)	…29

掲載順位	学位授与番号	氏 名	論 文 題 名	頁
[11]	甲第 554 号	坂 本 和 賢	Virological Factors Associated With the Occurrence of Hepatitis B Virus (HBV) Reactivation in Patients With Resolved HBV Infection Analyzed Through Ultradeep Sequencing (ディープシーケンス法による既往感染者から発生したB型肝炎再活性化症例のウイルス学的因子の解析)	…32
[12]	甲第 555 号	新 村 哲 也	Vonoprazan-Based Triple-Therapy Could Improve Efficacy of the Tailored Therapy of <i>Helicobacter pylori</i> Infection (vonoprazan をベースとした3剤併用療法は <i>H. pylori</i> 除菌のテーラーメイド療法で更に除菌率が向上する)	…35
[13]	甲第 556 号	杉 山 智 哉	The association among enterobacterial flora, dietary factors, and prognosis in patients with ulcerative colitis (潰瘍性大腸炎患者における腸内細菌, 食事, 経過の関連性の検討)	…38
[14]	甲第 557 号	高 須 倫 彦	The effects of antihistamines on the semiology of febrile seizures (熱性けいれんの症状に対する抗ヒスタミン薬の影響)	…41
[15]	甲第 558 号	橘 理 香	Dietary sesame diminishes bone mass and bone formation indices in ovariectomized rats (ゴマの摂取は卵巣摘出ラットにおいて骨量および骨形成を低下させる)	…44

掲載順位	学位授与番号	氏名	論文題名	頁
[16]	甲第 559 号	中川 頌子	Treatment Adherence in Patients with Ulcerative Colitis Is Dependent on the Formulation of 5-Aminosalicylic Acid (潰瘍性大腸炎患者における 5-ASA 製剤の剤型と服薬アドヒアランス)	…48
[17]	甲第 560 号	丸地 佑樹	Plasma myeloperoxidase-conjugated DNA level predicts outcomes and organ dysfunction in patients with septic shock (血中 myeloperoxidase-conjugated DNA 測定による敗血症性ショック予後予測の検討)	…51
[18]	甲第 561 号	由良 絵美梨	Secreted factors from cultured dental pulp stem cells promoted neurite outgrowth of dorsal root ganglion neurons and ameliorated neural functions in streptozotocin-induced diabetic mice (歯髄幹細胞由来の分泌因子は脊髄後根神経節細胞の神経突起伸長を促進し、ストレプトゾトシン誘発糖尿病マウスの神経機能を改善した)	…54
[19]	甲第 562 号	横田 紘季	Evaluation of the pressure on the dorsal surface of the distal radius using a cadaveric and computational model: clinical considerations in intersection syndrome and Colles' fracture (解剖体とコンピュータモデルを用いた橈骨遠位端背側部における圧力評価：インターセクション症候群と Colles 骨折に関する臨床的考察)	…57
[20]	甲第 563 号	林 和寛	Effects of Virtual Reality-Based Exercise Imagery on Pain in Healthy Individuals (バーチャルリアリティを用いた運動イメージが健常者の痛みに及ぼす効果)	…60

掲載順位	学位授与番号	氏 名	論 文 題 名	頁
[21]	甲第 564 号	浅 野 紗恵子	Ranirestat Improved Nerve Conduction Velocities, Sensory Perception, and Intraepidermal Nerve Fiber Density in Rats with Overt Diabetic Polyneuropathy (ラニレスタットはラットの確立した糖尿病性多発神経障害における神経伝導速度、温覚閾値および表皮内神経線維密度を改善する)	…63
[22]	甲第 565 号	犬 飼 大 輔	Identification of cisplatin-resistant factor by integration of transcriptomic and proteomic data using head and neck carcinoma cell lines (頭頸部癌細胞株を用いたトランスクリプトームおよびプロテオームデータの統合によるシスプラチン耐性化因子の同定)	…67
[23]	甲第 566 号	シャミマ イスラム	Accumulation of versican facilitates wound healing: Implication of its initial ADAMTS-cleavage site (バーシカンの蓄積は創傷治癒を促進する：ADAMTS 切断部位の意義)	…70
[24]	甲第 567 号	宮 田 憲 二	Efficacy of Oral Propranolol and Laser Therapy for Infantile Hemangioma (乳児血管腫におけるプロプラノロール療法とレーザー療法の有効性)	…73
[25]	甲第 568 号	中 島 昭 奈	Phospholipase A2 from bee venom increases poly(I:C)-induced activation in human keratinocytes (ハチ毒由来のホスホリパーゼ A2 は Poly(I:C) によるヒト角化細胞活性化を増強する)	…76

掲載順位	学位授与番号	氏名	論文題名	頁
[26]	甲第 569 号	高橋 礼子	Estimation for Hospitals Handling the Patient Load after a Nankai Trough Earthquake in the Tokai Region (東海地区における南海トラフ地震での受入病院の課題)	…79
[27]	甲第 570 号	丸山 優貴	Effects of patency of run-off arteries on distal bypass in critical limb ischemia (重症下肢虚血肢に対する末梢バイパスにおける run-off 動脈開存性の影響)	…82
[28]	甲第 571 号	近藤 孝行	Effect of high blood glucose level on the antimicrobial activity of daptomycin against <i>Staphylococcus aureus</i> in streptozotocin-induced diabetic mice (ストレプトゾトシン誘導糖尿病マウスにおけるダプトマイシンの黄色ブドウ球菌への抗菌活性に及ぼす高血糖値の影響)	…85
[29]	乙第 397 号	山永 成美	Inferior long-term graft survival after end-to-side reconstruction for two renal arteries in living donor renal transplantation (生体腎移植時の2本の腎動脈に対する、端側吻合による血管形成は、長期生着が劣る)	…88
[30]	乙第 398 号	濱野 浩一	Oral Litholysis in Patients with Chronic Calcific Pancreatitis Unresponsive to or Ineligible for Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy and Endoscopic Therapy (慢性石灰化膵炎における体外衝撃波結石破碎療法や内視鏡的治療の非奏功例あるいは不適應例に対する経口膵石溶解)	…91



掲載順位	学位授与番号	氏 名	論 文 題 名	頁
[31]	乙第 399 号	鈴木 昭 博	Effects of polyunsaturated fatty acids on periprocedural myocardial infarction after elective percutaneous coronary intervention (経皮的冠動脈インターベンション後の周術期心筋梗塞に対する多価不飽和脂肪酸の効果)	…94
[32]	乙第 400 号	田 邊 敦 資	Gut Environment and Dietary Habits in Healthy Japanese Adults and their Association with Bowel Movement (健常人における食生活・腸内細菌叢と便通の関連)	…97
[33]	乙第 401 号	向 井 健太郎	Impact of vascular access site on procedural time of endomyocardial biopsy (心筋生検におけるアクセスサイトの違いによる手技時間の検討)	…100
[34]	乙第 402 号	田 中 博 之	Cathepsin S, a new serum biomarker of sarcoidosis discovered by transcriptome analysis of alveolar macrophages (カテプシン S : 肺胞マクロファージのトランスクリプトーム解析によって発見されたサルコイドーシスの新たな血清バイオマーカー)	…103

氏名	眞野 まみこ
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第544号
学位授与年月日	令和元年5月23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	<b>Impact of Gender and Age on Rapid Eye Movement-Related Obstructive Sleep Apnea: A Clinical Study of 3234 Japanese OSA Patients</b> (REM 関連閉塞性睡眠時無呼吸における性と年齢の影響：3234人の日本人閉塞性睡眠時無呼吸患者の臨床研究)
論文審査委員	(主査) 教授 前川 正人 教授 増 渕 悟 教授 馬 場 研二 教授 福 沢 嘉 孝

## 学位論文内容の要旨

### 【背景および目的】

閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）は、通常、咽頭気道が睡眠時に繰り返し閉塞することで生じる。Rapid eye movement（REM）関連 OSA は OSA 患者全体の 10–36% と高頻度に認められるサブタイプの一つであり、呼吸障害が REM 期に集中して生じることを特徴とする。先行研究では、REM 関連 OSA は比較的若年の女性に多いと報告されてきた。しかし、REM 関連 OSA の頻度、性差に関する大規模な検討は過去に報告がない。さらに、加齢による変化が病態に与える影響を考慮した研究も過去に報告がない。本研究の目的は、REM 関連 OSA の頻度、性差について多数例での検討を行い、さらに加齢による変化が REM 関連 OSA に与える影響について検討することである。

### 【方法】

2004年3月～2013年4月の期間で愛知医科大学病院睡眠科において、終夜睡眠ポリグラフ検査により OSA と診断された 20 歳以上 80 歳未満の 3,234 例を対象とした。1) 単変量解析により REM 関連 OSA における頻度、性差を検討した。2) 50 歳をカットオフとし、ロジスティック回帰分析により加齢による変化が病態に与える影響について検討した。

なお、REM 関連 OSA の診断には、以下 3 種類の診断基準 #1～#3 の基準を用いた。

#1 overall AHI  $\geq$  5 AHI-REM/AHI-NREM $>$ 2

#2 overall AHI  $\geq$  5 AHI-REM/AHI-NREM $>$ 2 かつ AHI-NREM $<$ 15

#3 overall AHI  $\geq$  5 AHI-REM/AHI-INREM $>$ 2 かつ AHI-NREM $<$ 8 かつ REM 睡眠時間  $>$ 10.5 分

## 【結果】

- 1) 対象 3,234 人の OSA 患者のうち、男性 2,764 例、女性 470 例であった。単変量解析の結果、年齢、AHI、AHI-NREM、AHI-REM/AHI-NREM、mean event duration、CT90 において男女間に有意差があった。REM 関連 OSA の頻度は、50 歳未満において男女別に、#1 (22.8% vs 44.3%,  $p<0.001$ )、#2 (16.5% vs 35.5%,  $p<0.001$ )、#3 (11.2% vs 25.8%,  $p<0.001$ ) であった。50 歳以上においてはそれぞれ、#1 (19.1% vs 47.7%,  $p<0.001$ )、#2 (14.5% vs 37.5%,  $p<0.001$ )、#3 (8.7% vs 26.3%,  $p<0.001$ ) であった。
- 2) 従属変数に REM 関連 OSA #1-#3 を、独立変数に性別、BMI 及び、単変量解析において有意差を認めた年齢、CT90、AHI-NREM を加えてロジスティック回帰分析を行った。50 歳未満を対象とした場合、男性に対する女性のオッズ比は、#1 (OR, 1.419;95% CI 0.81-2.488)、#2 (OR, 1.335 ;95 % CI 0.633-2.814) 、 #3 (OR, 1.192 ;95 % CI 0.357-3.981)。50 歳以上を対象とした場合、それぞれ #1 (OR, 2.523;95% CI 1.796-3.545)、#2 (OR, 1.798 ;95% CI 1.117-2.654) 、 #3 (OR, 1.476 ;95% CI 0.729-2.99) であった。

## 【考察および総括】

これまで REM 関連 OSA は比較的若年の女性に多いと報告されてきたが、本研究において 3,234 人という多数例の OSA 患者の検討を詳細に行った結果、REM 関連 OSA の発症リスク因子としては、女性、特に 50 歳以上という年齢的要因の強いことが判明した。REM 関連 OSA は上気道括約筋の低下が発生の一因と考えられており、また女性ホルモンは上気道括約筋の維持に対して有効に作用しているともいわれている。それ故、日本人 REM 関連 OSA の発症に関しては、女性ホルモンの影響が重要な役割を果たしていると考えられた。しかし、性ホルモン変化については今後詳細な検討の追加が必要である。

## 論文審査の結果の要旨

### 【背景と目的】

Rapid eye movement (REM) 関連閉塞性無呼吸 (OSA) は、OSA 患者全体の 10 - 36% と高頻度に認められるサブタイプの一つであり、呼吸障害が REM 期に集中して生じることを特徴とする。

REM 関連 OSA の頻度、性差に関する大規模な検討は過去に報告がなく、加齢による

変化が病態に与える影響を考慮した研究も過去にない。

本論文では、REM 関連 OSA の頻度、性差について多数例での検討を行い、さらに加齢による変化が REM 関連 OSA に与える影響について検討した。

## 【方法】

2004 年 3 月～2013 年 4 月の期間で愛知医科大学病院睡眠科において、終夜睡眠ポリグラフ検査により OSA と診断された 20 歳以上 80 歳未満の 3,234 例を対象とした。1) 単変量解析により REM 関連 OSA における頻度、性差を検討した。2) 50 歳をカットオフとし、ロジスティック回帰分析により加齢による変化が病態に与える影響について検討した。

なお、REM 関連 OSA の診断には、以下 3 種類の診断基準 #1～#3 の基準を用いた。

#1 overall AHI  $\geq$  5 AHI-REM/AHI-NREM $>$ 2

#2 overall AHI  $\geq$  5 AHI-REM/AHI-NREM $>$ 2 かつ AHI-NREM $<$ 15

#3 overall AHI  $\geq$  5 AHI-REM/AHI-INREM $>$ 2 かつ AHI-NREM $<$ 8 かつ REM 睡眠時間  $>$ 10.5 分

## 【結果】

- 1) 対象 3,234 人の OSA 患者のうち、男性 2,764 例、女性 470 例であった。単変量解析の結果、年齢、AHI、AHI-NREM、AHI-REM/AHI-NREM、mean event duration、CT90 において男女間に有意差があった。REM 関連 OSA の頻度は、50 歳未満において男女別に、#1 (22.8% vs 44.3%,  $p<0.001$ )、#2 (16.5% vs 35.5%,  $p<0.001$ )、#3 (11.2% vs 25.8%,  $p<0.001$ ) であった。50 歳以上においてはそれぞれ、#1 (19.1% vs 47.7%,  $p<0.001$ )、#2 (14.5% vs 37.5%,  $p<0.001$ )、#3 (8.7% vs 26.3%,  $p<0.001$ ) であった。
- 2) 従属変数に REM 関連 OSA #1-#3 を、独立変数に性別、BMI 及び、単変量解析において有意差を認めた年齢、CT90、AHI-NREM を加えてロジスティック回帰分析を行った。50 歳未満を対象とした場合、男性に対する女性のオッズ比は、#1 (OR, 1.419;95% CI 0.81-2.488)、#2 (OR, 1.335 ;95 % CI 0.633-2.814)、#3 (OR, 1.192 ;95 % CI 0.357-3.981)。50 歳以上を対象とした場合、それぞれ #1 (OR, 2.523;95% CI 1.796-3.545)、#2 (OR, 1.798 ;95% CI 1.117-2.654)、#3 (OR, 1.476 ;95% CI 0.729-2.99) であった。

## 【結論】

これまで REM 関連 OSA は比較的若年の女性に多いと報告されてきたが、本研究において 3,234 人という多数例の OSA 患者の検討を詳細に行った結果、REM 関連 OSA の発症リスク因子としては、女性、特に 50 歳以上という年齢的要因の強いことが判明した。日本人 REM 関連 OSA の発症に関しては、女性ホルモンの影響が重要な役割を果たしている可能性があるかと推察した。

以上より，本論文は日本人の REM 関連 OSA の特徴を明確にしたものであり，その病態の解明に役立つ情報を提供するための有用な研究であり，学位授与に値する論文である。

氏名	坂梨大輔
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第545号
学位授与年月日	令和元年9月19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	<b>A novel disk-based detection method with superior sensitivity for <math>\beta</math>-lactamase production in third-generation cephalosporin-resistant <i>Enterobacteriaceae</i></b> (第3世代セファロスポリン耐性腸内細菌科細菌の産生する $\beta$ -ラクタマーゼ検出のための感度に優れた新規ディスク法)
論文審査委員	(主査) 教授 高村祥子 教授 増  潤  悟 教授 高見昭良 教授 前川正人

## 学位論文内容の要旨

### 【背景】

近年, extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL), AmpC  $\beta$ -lactamase (AmpC) および carbapenemase 産生腸内細菌科細菌 (CPE) の増加が問題となっている。これらの  $\beta$ -lactamase 産生菌を正確に検出することは感染制御上極めて重要であるが, 既存の表現型検査法は複数の  $\beta$ -lactamase を共同産生する菌株に対して有効性が低い。本研究で我々は, cefpodoxime と各種  $\beta$ -lactamase 阻害剤を組み合わせ様々な  $\beta$ -lactamase 産生腸内細菌科細菌の検出に対応した表現型分析法「Applied Multiplex Disk Method: AMU-DM」を開発し評価した。

### 【方法】

愛知県で臨床分離され, The Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) の定める ESBL スクリーニング試験で陽性, 確認試験で陰性となり, PCR によって薬剤耐性遺伝子が明らかにされた腸内細菌科細菌 78 株, および 5 株の標準菌株 (NCTC 1 株, ATCC 4 株) を AMU-DM の対象とし, PCR と AMU-DM の結果一致率を比較評価した。

## 【結果】

全対象株における AMU-DM と PCR の一致率は 79/83 (95%) であった。AmpC 産生株, ESBL/AmpC 共同産生株, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) 産生株, KPC/ESBL 共同産生株, metallo  $\beta$ -lactamase (MBL) 産生株, MBL/ESBL 共同産生株, および MBL/AmpC 共同産生株に対する AMU-DM と PCR の一致率はそれぞれ 31/31 (100%), 11/11 (100%), 3/3 (100%), 0/1 (0%), 15/15 (100%), 16/19 (84%), および 3/3 (100%) であった。

## 【結論】

AMU-DM は AmpC 産生株, ESBL/AmpC 共同産生株, KPC 産生株, MBL 産生株, MBL/ESBL 共同産生株, および MBL/AmpC 共同産生株を高感度に検出可能であった。操作が簡便で検査コストも安価である本法は, 病院検査室における感染制御および薬剤耐性菌サーベイランスを目的とした表現型検査として有用であると考えられた。

# 論文審査の結果の要旨

## 【背景】

近年, extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL), AmpC  $\beta$ -lactamase (AmpC) および carbapenemase 産生腸内細菌科細菌 (CPE) の増加が問題となっている。これらの  $\beta$ -lactamase 産生菌を正確に検出することは感染制御上極めて重要であるが, 既存の表現型検査法は複数の  $\beta$ -lactamase を共同産生する菌株に対して有効性が低い。本研究で我々は, cefpodoxime と各種  $\beta$ -lactamase 阻害剤を組み合わせ様々な  $\beta$ -lactamase 産生腸内細菌科細菌の検出に対応した表現型分析法「Applied Multiplex Disk Method : AMU-DM」を開発し評価した。

## 【方法】

愛知県で臨床分離され, The Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) の定める ESBL スクリーニング試験で陽性, 確認試験で陰性となり, PCR によって薬剤耐性遺伝子が明らかにされた腸内細菌科細菌 78 株, および 5 株の標準菌株 (NCTC 1 株, ATCC 4 株) を AMU-DM の対象とし, PCR と AMU-DM の結果一致率を比較評価した。

## 【結果】

全対象株における AMU-DM と PCR の一致率は 79/83 (95%) であった。AmpC 産生株, ESBL/AmpC 共同産生株, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) 産生株, KPC/

ESBL 共同産生株, metallo  $\beta$ -lactamase (MBL) 産生株, MBL/ESBL 共同産生株, および MBL/AmpC 共同産生株に対する AMU-DM と PCR の一致率はそれぞれ 31/31 (100%), 11/11 (100%), 3/3 (100%), 0/1 (0%), 15/15 (100%), 16/19 (84%), および 3/3 (100%) であった。

## 【結論】

AMU-DM は AmpC 産生株, ESBL/AmpC 共同産生株, KPC 産生株, MBL 産生株, MBL/ESBL 共同産生株, および MBL/AmpC 共同産生株を高感度に検出可能であった。操作が簡便で検査コストも安価である本法は, 病院検査室における感染制御および薬剤耐性菌サーベイランスを目的とした表現型検査として有用であると考えられた。

本論文は Journal of Infection and Chemotherapy 誌に掲載され, 多様な  $\beta$ -lactamase 産生腸内細菌科細菌の表現型検出法に対する研究内容は一般病院における院内感染対策の質の向上に少なからず貢献するものと考えられるため, 学位を授与するのに相応しい論文であると判断した。



氏名	まつおか えみ 松岡 絵美
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第546号
学位授与年月日	令和元年10月17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	<b>Daytime sleepiness in epilepsy patients with special attention to traffic accidents</b> (交通事故に特別な注意を要するてんかん患者の日中の眠気について)
論文審査委員	(主査) 教授 宮地 茂 教授 佐藤 元彦 教授 吉田 眞理 教授 奥村 彰久

## 学位論文内容の要旨

### 【目的】

抗てんかん薬を内服しているてんかん患者における、日中の過度な眠気、睡眠障害、交通事故に影響を及ぼす要因について調査し、てんかん患者の睡眠に関する問題と交通事故との間に相関があるのかどうか検討する。

### 【方法】

愛知医科大学病院精神神経科外来に通院する325名のてんかん患者にエプワース眠気尺度(ESS)を実施し、322名にピッツバーグ睡眠質問票(PSQI)を実施した。また、運転免許を持つ239名のてんかん患者には、交通事故の前歴や交通事故とてんかん発作に関連があったか否かについてのアンケートを実施した。これらの結果をもとに、調査時の年齢、性別、てんかんの発症年齢、てんかんの種類、てんかんの発作型、過去6か月間の発作回数、抗てんかん薬の投与、抗てんかん薬の薬剤数、抗てんかん薬以外の眠気を生じる薬剤の投与などの因子を独立変数とし、ESSの得点、PSQIの得点、交通事故全体、てんかん発作に関連する交通事故、てんかん発作に関連しない交通事故を従属変数として統計学的解析を行った。また、ESSおよびPSQIの得点に基づく日中の眠気、睡眠障害の有無を独立変数とし、交通事故全体、てんかん発作に関連する交通事故、てんかん発作に関連しない交通事故を従属変数として解析した。

## 【結果】

日中の眠気について、複雑部分発作の存在は ESS の得点を有意に増加させ、高齢者、ラコサミドの投与は、ESS の得点を有意に減少させることが示された。睡眠障害については、抗てんかん薬以外の眠気を生じる薬剤、バルプロ酸の投与は、PSQI の得点を有意に増加させ、ラコサミドの投与は PSQI の得点を有意に減少させることが示された。全ての交通事故については、高齢であるほど増加し、レベチラセタム の投与では減少する傾向がみられた。てんかん発作に関連した交通事故を増加させる因子は、抗てんかん薬以外の眠気を生じる薬剤のみであった。てんかん発作に関連していない交通事故においては、有意な関連因子は認めなかった。また、ESS の得点および PSQI の得点は、全ての交通事故、てんかん発作に関連した交通事故、てんかん発作に関連していない交通事故の各々に対して相関関係を認めなかった。

## 【結論】

抗てんかん薬の投与と、日中の眠気、交通事故のリスクの増加との間に相関は示されなかった。また、てんかん患者の日中の眠気および睡眠障害と、交通事故との間に相関関係は認めなかった。

# 論文審査の結果の要旨

## 【目的】

抗てんかん薬を内服しているてんかん患者における、日中の過度な眠気、睡眠障害、交通事故に影響を及ぼす要因について調査し、てんかん患者の睡眠に関する問題と交通事故との間に相関があるのかどうか検討する。

## 【方法】

愛知医科大学病院精神神経科外来に通院する 325 名のてんかん患者にエプワース眠気尺度 (ESS) を実施し、322 名にピッツバーグ睡眠質問票 (PSQI) を実施した。また、運転免許を持つ 239 名のてんかん患者には、交通事故の前歴や交通事故とてんかん発作に関連があったか否かについてのアンケートを実施した。これらの結果をもとに、調査時の年齢、性別、てんかんの発症年齢、てんかんの種類、てんかんの発作型、過去 6 か月間の発作回数、抗てんかん薬の投与、抗てんかん薬の薬剤数、抗てんかん薬以外の眠気を生じる薬剤の投与などの因子を独立変数とし、ESS の得点、PSQI の得点、交通事故全体、てんかん発作に関連する交通事故、てんかん発作に関連しない交通事故を従属変数として統計学的解析を行った。また、ESS および PSQI の得点に基づく日中の眠気、睡眠障害の有無を独

立変数とし、交通事故全体、てんかん発作に関連する交通事故、てんかん発作に関連しない交通事故を従属変数として解析した。

### **【結果】**

日中の眠気について、複雑部分発作の存在は ESS の得点を有意に増加させ、高齢者、ラコサミドの投与は、ESS の得点を有意に減少させることが示された。睡眠障害については、抗てんかん薬以外の眠気を生じる薬剤、バルプロ酸の投与は、PSQI の得点を有意に増加させ、ラコサミドの投与は PSQI の得点を有意に減少させることが示された。全ての交通事故については、高齢であるほど増加し、レベチラセタムの投与では減少する傾向がみられた。てんかん発作に関連した交通事故を増加させる因子は、抗てんかん薬以外の眠気を生じる薬剤のみであった。てんかん発作に関連していない交通事故においては、有意な関連因子は認めなかった。また、ESS の得点および PSQI の得点は、全ての交通事故、てんかん発作に関連した交通事故、てんかん発作に関連していない交通事故の各々に対して相関関係を認めなかった。

### **【結論】**

抗てんかん薬の投与と、日中の眠気、交通事故のリスクの増加との間に相関は示されなかった。また、てんかん患者の日中の眠気および睡眠障害と、交通事故との間に相関関係は認めなかった。

てんかん患者の運転における服薬の影響について、一定の知見を表出することができおり、社会的インパクトも高いと考えられるため、学位授与に値する論文と認める。

氏名	成田晶子 <small>なり た あき こ</small>
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第547号
学位授与年月日	令和2年2月20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	<b>In vitro evaluation of radiopacity of contrast-loaded superabsorbent polymer microspheres (SAP-MS) with static imaging and flow model</b> (高吸水性ポリマー製球状塞栓物質の X 線画像における視認性の検討)
論文審査委員	(主査) 教授 宮地 茂 教授 伊藤 恭彦 教授 石橋 宏之 教授 古川 洋志

## 学位論文内容の要旨

### 【目的】

従来の球状塞栓物質は X 線透過性のため、術中に直接観察できず、塞栓レベルを確認することは困難である。高吸水性ポリマー製球状塞栓物質 (superabsorbent polymer microspheres : SAP-MS) は液体を吸収して膨潤する性質があり、造影剤を含浸させることで X 線画像下での塞栓物質自体の可視化が可能と考えられる。そこで in vitro における X 線画像下での SAP-MS の視認性を種々の条件下で定量的・視覚的に検討した。

### 【方法】

(1) SAP-MS の性質を調べる。

- ① SAP-MS を非イオン性造影剤で含浸させ、大きさの変化を実体顕微鏡で観察する。
- ② 造影剤含浸 SAP-MS を生理食塩水と混合した際の大きさの変化を観察する。

(2) 静止状態における造影剤含浸 SAP-MS の X 線画像下での視認性を検討する。

- ① 定量的評価 : contrast-to-noise ratio ② 視覚的評価 : multiple readers scoring

(3) フローモデルを用いた造影剤含浸 SAP-MS の X 線画像下での視認性を検討する。

フローモデル内の流速を 1-10cm/s, フレームレートを 1-7.5frame/s, パルス幅を 10-85ms と撮影条件を変化させ、DSA を撮影し、multiple readers scoring にて視覚

的評価を行う。

### 【結果】

- (1)① SAP-MS は 15 分程度で 4.0-5.0 倍程度に膨潤し、その後平衡状態に達した。
  - ②造影剤含浸 SAP-MS は生理食塩水と混合すると、数分以内にさらに 10-30% 程度増大し、その後元の大きさと同程度になった。
- (2) X 線透視下で造影剤含浸 SAP-MS は視認可能であったが、生理食塩水と混合後、経時的に視認性は低下し、最終的に見えなくなった。
- (3)造影剤含浸 SAP-MS は DSA 下で視認可能であった。フローモデル内の流速が遅く、狭いパルス幅を使用した際によりよい視認性を示した。

### 【考察】

- ・造影剤含浸 SAP-MS の大きさの変化は近位塞栓や再分布等を引き起こす可能性がある。
- ・造影剤含浸 SAP-MS の視認性を保つために、造影剤含浸 SAP-MS は生理食塩水と混合せずに使用する、もしくは注入直前に生理食塩水と混合し、すぐに注入するとよい。
- ・生理食塩水と混合した際の造影剤含浸 SAP-MS の大きさや視認性の変化には SAP-MS 内外のイオンや分子の濃度差による動きの影響が考えられる。
- ・造影剤含浸 SAP-MS の視認性の向上のためには流速の遅い状況と狭いパルス幅の使用が勧められるが、実際の生体内の血流はさらに速く、更なる検討が必要である。

### 【結論】

視認性の向上のため、造影剤含浸 SAP-MS を生理食塩水と混合する際は、注入直前に混合するとよい。また流速を遅くし、狭いパルス幅を使用することが勧められる。

## 論文審査の結果の要旨

### 【目的】

従来の球状塞栓物質は X 線透過性のため、術中に直接観察できず、塞栓レベルを確認することは困難である。高吸水性ポリマー製球状塞栓物質 (superabsorbent polymer microspheres: SAP-MS) は液体を吸収して膨潤する性質があり、造影剤を含浸させることで X 線画像下での塞栓物質自体の可視化が可能と考えられる。そこで in vitro における X 線画像下での SAP-MS の視認性を種々の条件下で定量的・視覚的に検討した。

### 【方法】

- (1)SAP-MS の性質を調べる。

- ① SAP-MS を非イオン性造影剤で含浸させ、大きさの変化を実体顕微鏡で観察する。
  - ② 造影剤含浸 SAP-MS を生理食塩水と混合した際の大きさの変化を観察する。
- (2) 静止状態における造影剤含浸 SAP-MS の X 線画像下での視認性を検討する。
- ① 定量的評価：contrast-to-noise ratio
  - ② 視覚的評価：multiple readers scoring
- (3) フローモデルを用いた造影剤含浸 SAP-MS の X 線画像下での視認性を検討する。
- フローモデル内の流速を 1-10cm/s, フレームレートを 1-7.5frame/s, パルス幅を 10-85ms と撮影条件を変化させ、DSA を撮影し、multiple readers scoring にて視覚的評価を行う。

## 【結果】

- (1) ① SAP-MS は 15 分程度で 4.0-5.0 倍程度に膨潤し、その後平衡状態に達した。
  - ② 造影剤含浸 SAP-MS は生理食塩水と混合すると、数分以内にさらに 10-30% 程度増大し、その後元の大きさと同程度になった。
- (2) X 線透視下で造影剤含浸 SAP-MS は視認可能であったが、生理食塩水と混合後、経時的に視認性は低下し、最終的に見えなくなった。
- (3) 造影剤含浸 SAP-MS は DSA 下で視認可能であった。フローモデル内の流速が遅く、狭いパルス幅を使用した際によりよい視認性を示した。

## 【考察】

- ・ 造影剤含浸 SAP-MS の大きさの変化は近位塞栓や再分布等を引き起こす可能性がある。
- ・ 造影剤含浸 SAP-MS の視認性を保つために、造影剤含浸 SAP-MS は生理食塩水と混合せずに使用する、もしくは注入直前に生理食塩水と混合し、すぐに注入するとよい。
- ・ 生理食塩水と混合した際の造影剤含浸 SAP-MS の大きさや視認性の変化には SAP-MS 内外のイオンや分子の濃度差による動きの影響が考えられる。
- ・ 造影剤含浸 SAP-MS の視認性の向上のためには流速の遅い状況と狭いパルス幅の使用が勧められるが、実際の生体内の血流はさらに速く、更なる検討が必要である。

## 【結論】

視認性の向上のため、造影剤含浸 SAP-MS を生理食塩水と混合する際は、注入直前に混合するとよい。また流速を遅くし、狭いパルス幅を使用することが勧められる。

本研究は、腫瘍塞栓術における塞栓程度を認知できる画期的な方法であり、他領域にも応用可能で汎用性が高い。色々な条件下で詳細な実験が行われており、今後展開が見込めることから、学位授与に十分値する論文である。

氏 名	い さ じ たい き 伊 佐 治 泰 己
学位の種類	博 士 (医 学)
学位授与番号	甲第 548 号
学位授与年月日	令和 2 年 3 月 7 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	Posterior inferior cerebellar artery with an extradural origin from the V <sub>3</sub> segment: higher incidence on the nondominant vertebral artery (後下小脳動脈の椎骨動脈 V <sub>3</sub> segment における硬膜外分枝と劣位側椎骨動脈との関連)
論文審査委員	(主査) 教授 中 野 隆 教授 道 勇 学 教授 出 家 正 隆 教授 鈴 木 耕 次 郎

## 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

### 【目的】

後下小脳動脈 (PICA) と椎骨動脈 (VA) はしばしば頭蓋頸椎移行部における解剖学的破格 (anatomical variations) が確認される。一例として、椎骨動脈 (VA) の V<sub>3</sub> から分枝する硬膜外分枝 PICA がある。現在の文献報告では、剖検例での報告例はあるが臨床画像では発生率や、VA と第 1 頸椎との関係性についての議論はされていない。したがって今回の研究で、CT 撮影において V<sub>3</sub> からの PICA 分枝頻度を評価した。PICA end, 遺残第 1 分節 VA (persistent first intersegmental VA), VA 窓形成 (VA fenestration), ponticulus posticus などの VA, PICA と第 1 頸椎の他破格についても同様に解析した。

### 【方法】

当科で 3D-CTA を施行した連続 153 人の患者から CT 画像を解析し、PICA, VA と第 1 頸椎の破格を調査した。VA 血管径の左右差が 2mm 以上ある場合において径の大きい血管を優位側、小さい VA を劣位側 VA と定義した。

### 【結果】

計 142 人 (284 側) を解析した。11 人 (7.2%) が画質上の問題から除外対象となった。

最もよくみられた破格は V3 分枝 PICA (284 側の 9.5%) であり, 劣位側 VA で高頻度に観察された (劣位側 22.5%, 優位側 6.25%,  $p = 0.005$ )。PICA end は 4 側 (1.4%) で, 遺残第 1 分節 VA と同頻度であった。VA fenestration は 1 側 (0.35%) のみであった。第 1 頸椎に関しては, ponticulus posticus が 24 側 (8.5%) で観察された。ponticulus posticus の頻度と VA 破格の関係は認めなかった。

### 【考察】

9 割以上の患者で PICA は硬膜内を走行する結果であり, また臨床診療の場において, 劣位側 VA は対側 VA よりは重要視されないことが多い。しかし, PICA 損傷は Wallenberg 症候群や小脳梗塞などの重度神経学的障害を起こすため, 頭蓋頸椎移行部の手術に携わる外科医は配慮が必要となる。解析結果から劣位側 VA においてはより高頻度に V3 segment から分枝し硬膜外走行する PICA の存在が示されることから, 劣位 VA 側周辺の硬膜外の手術操作時は, 特に硬膜外 PICA 走行の有無確認が重要となるといえる。

### 【結論】

V3 分枝の硬膜外分枝 PICA は頭蓋頸椎移行部の VA 破格において最も一般的であり, 劣位側 VA で多く認める。大孔周囲の手術に携わる際の外科医は, この事を認識すべきである。

## 論文審査の結果の要旨

後下小脳動脈 (PICA) と椎骨動脈 (VA) は, しばしば頭蓋頸椎移行部における解剖学的破格 (anatomical variations) が認められる。そのうち, 椎骨動脈 (VA) の V3 から分枝する硬膜外分枝 PICA については, 臨床画像における発生率, VA と第 1 頸椎との関係性は報告されていない。

今回, 3D-CTA を施行した患者の CT 撮影において, V3 からの PICA 分枝の出現頻度を 142 名 (284 側) において評価した。他の破格 (PICA end, 遺残第 1 分節 VA, VA 窓形成, ponticulus posticus など) についても同様に解析した。

その結果, V3 分枝 PICA が最も頻度が高く (284 側の 9.5%), とくに劣位側 VA で高頻度に観察された (劣位側 22.5%, 優位側 6.25%,  $p=0.005$ )。PICA end は, 4 側 (1.4%) で, 遺残第 1 分節 VA と同頻度であった。VA fenestration は, 1 側 (0.35%) のみであった。第 1 頸椎に関しては, ponticulus posticus が 24 側 (8.5%) で観察された。ponticulus posticus の頻度と VA 破格の関係は認めなかった。

9 割以上の患者で PICA は硬膜内を走行しており, かつ, 臨床診療の場において劣位側



VA は対側 VA よりは重要視されないことが多い。しかし、今回の結果から、V3分枝の硬膜外分枝 PICA は、頭蓋頸椎移行部の VA 破格において最も頻度が高く、とくに劣位側 VA で多いことが明らかになった。PICA 損傷は Wallenberg 症候群や小脳梗塞などを起こすため、頭蓋頸椎移行部の手術において硬膜外 PICA 走行の有無確認が重要と考えられた。とくに劣位側の VA 周辺において硬膜外を操作する手術においては、硬膜外 PICA の有無を確認することが重要と考えられた。

本研究は、頭蓋頸椎移行部の手術において留意すべき PICA 変異について明らかにしたもので、学位授与に値する論文である。

氏名	井上智司
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第549号
学位授与年月日	令和2年3月7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	<b>CD70 expression in tumor-associated fibroblasts predicts worse survival in colorectal cancer patients</b> (腫瘍間質線維芽細胞における CD70 発現は大腸癌患者の予後不良因子である)
論文審査委員	(主査) 教授 中野 隆 教授 佐野 力 教授 都築 豊徳 教授 森 直治

## 学位論文内容の要旨

### 【背景】

CTLA4 および PDL1/PD1 に対する免疫チェックポイント阻害剤が種々の腫瘍に臨床導入されているが、大腸癌に対しては、リンチ症候群などのマイクロサテライト不安定性腫瘍を有する患者に限定されている。また TAF (tumor-associated fibroblasts) は腫瘍支持能力を有するとされており、癌細胞の増殖、浸潤・転移だけでなく、腫瘍の免疫逃避にも関与する可能性が報告されている。現在大腸癌における免疫チェックポイント阻害剤の臨床応用は実現しておらず、CD70-CD27 シグナル経路を標的とした治療薬の可能性を明らかにすることを目的とした。

### 【方法】

2009 年から 2012 年に愛知医科大学病院で外科的に切除された大腸癌 269 例のホルマリン固定パラフィン (FFPE) 標本から、組織アレイ (4.5mm core) を作成するとともに、患者の臨床データを収集し、大腸癌組織及びがん間質に存在するリンパ球における CD70, CD27, また制御性 T 細胞の分化・機能に不可欠な FOXP3 の発現を免疫組織学的に解析することによって、予後との関連性、および大腸癌細胞の免疫逃避メカニズムを分析した。

## 【結果】

腫瘍細胞における CD70 発現 (tCD70) は、わずか 2.2% の症例 (tCD70) において腫瘍細胞の細胞膜で検出されたが、対照的に、腫瘍関連線維芽細胞 (fCD70) における CD70 発現は、主に腫瘍間質において 14.9% (40/269) で検出された。fCD70 陽性は、ミスマッチ修復システム ( $P=0.060$ ) とは有意な相関を示さなかった。fCD70 陽性と CD27+TAL ( $P=0.47$ ) または FOXP3+TAL ( $P=0.63$ ) の数との間に有意な関連性は検出されなかった。

fCD70 陽性大腸がん患者の 5 年生存率は有意に悪く ( $P<0.0078$ )、fCD70 が、独立した予後悪性因子であった ( $HR3.92$ ,  $P<0.0001$ )。

## 【考察】

fCD70 陽性と、CD27+TAL ( $P=0.47$ ) や FOXP3+TAL ( $P=0.63$ ) の数との間に有意な関連性は検出されず、大腸癌においては T 細胞の抑制や、Treg の誘導による腫瘍免疫逃避の可能性は明らかではなかった。fCD70 陽性と不完全切除状態との有意な関連性 ( $P=0.0029$ ) を認めたことから、ERK 経路を介し細胞の浸潤遊走能を制御しているとされている CD70 が、大腸癌細胞の浸潤を誘導している可能性が考えられた。

異常な CD70 を介した Treg 誘導は、CRC 細胞の免疫回避の主なメカニズムではない可能性が示唆される。

FOXP3+Treg 強陽性の CRC 患者において、長期の生存率を示す傾向を認めたが、fCD70 陽性と FOXP3+Treg との間に相関は認めなかった。CRC は他の腫瘍とは異なり、異常な CD70 を介した Treg 誘導は、CRC 細胞の免疫回避の主なメカニズムではない可能性が示唆される。

## 【結語】

大腸癌における CD70-CD27 シグナル経路は、ミスマッチ修復システムとは無関係にいくつかの役割を持ち、これらを標的とした免疫チェックポイント療法は、全ての分子サブタイプの大腸癌患者の治療の候補となり得る。

## 論文審査の結果の要旨

CTLA4 および PDL1/PDI に対する免疫チェックポイント阻害剤は、種々の腫瘍に臨床導入されているが、大腸癌に対する臨床応用は一部に限定されている。また、TAF (tumor-associated fibroblasts) は、腫瘍の免疫逃避にも関与する可能性が報告されている。

本研究の目的は、免疫チェックポイント阻害剤の臨床応用がされていない大腸癌に対し、CD70-CD27 シグナル経路を標的とした治療薬の可能性を明らかにすることである。

本研究の対象は、外科的に切除された大腸癌 269 例のホルマリン固定パラフィン (FFPE)

標本である。組織アレイ (4.5mm core) を作成し、大腸癌組織及び癌間質に存在するリンパ球における CD70, CD27, FOXP3 の発現を免疫組織学的に解析することによって、予後との関連性および癌細胞の免疫逃避メカニズムを分析した。

この結果、腫瘍細胞における CD70 発現 (tCD70) は、2.2% の症例 (tCD70) において腫瘍細胞の細胞膜で検出された。腫瘍関連線維芽細胞 (fCD70) における CD70 発現は、主に腫瘍間質において、14.9% (40/269) で検出された。fCD70 陽性は、ミスマッチ修復システム ( $P=0.060$ ) とは有意な相関を示さなかった。また、fCD70 陽性と CD27+TAL ( $P=0.47$ ), FOXP3+TAL ( $P=0.63$ ) の数との間に有意な関連性は検出されなかった。一方、fCD70 陽性大腸がん患者の 5 年生存率は有意に悪く ( $P=0.0078$ )、fCD70 が独立した予後悪性因子であった ( $HR3.92$ ,  $P=0.0001$ )。

本研究では、fCD70 陽性と CD27+TAL ( $P=0.47$ ) や FOXP3+TAL ( $P=0.63$ ) の数との間に有意な関連性は検出されず、大腸癌における T 細胞の抑制や Treg の誘導による腫瘍免疫逃避の可能性は明らかではなかった。一方、fCD70 陽性と不完全切除状態との有意な関連性 ( $P=0.0029$ ) を認めたことから、CD70 が大腸癌細胞の浸潤を誘導している可能性が考えられた。

異常な CD70 を介した Treg 誘導は、CRC 細胞の免疫回避の主なメカニズムではない可能性が示唆された。FOXP3+Treg 強陽性の CRC 患者において、長期の生存率を示す傾向を認めたが、fCD70 陽性と FOXP3+Treg との間に相関は認めなかった。異常な CD70 を介した Treg 誘導は、CRC 細胞の免疫回避における主なメカニズムではない可能性が示唆された。

本研究は、大腸癌における CD70-CD27 シグナル経路がミスマッチ修復システムとは無関係にいくつかの役割を持つことから、これらを標的とした免疫チェックポイント療法が全ての分子サブタイプの大腸癌患者の治療の候補となり得ることを示した。

以上から、本論文は、学位を授与するに値するものと判定した。

氏名	井上雅之 <small>いの うえ まさ ゆき</small>
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第550号
学位授与年月日	令和2年3月7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	<b>Analysis of follow-up data from an outpatient pain management program for refractory chronic pain</b> <b>(難治性慢性疼痛患者に対する外来型ペインマネジメントプログラムにおけるフォローアップデータの分析)</b>
論文審査委員	(主査) 教授 出家 正 隆 教授 内藤 宗 和 教授 兼本 浩 祐 教授 森 直 治

## 学位論文内容の要旨

### 【背景】

外来治療に難渋する慢性疼痛患者は、痛みの長期化による心理的負荷や社会的要因が混在し、病態をより複雑なものにしている。このようなケースにおいて、諸外国では、多角的評価および行動科学に基いた、集学的アプローチであるペインマネジメントプログラムが推奨されており、痛みの強さや精神心理機能、運動機能を短期的および長期的に改善させることが報告されている。我々は、難治性の慢性疼痛患者を対象に、痛み教育と運動療法を基盤としたペインマネジメントプログラムを実施し、これまでに、痛みの強さ、破局的思考、生活障害、歩行速度、持久力などの改善を認めたことを報告してきた。

### 【目的】

本研究では、プログラム終了6か月後における、痛みの強さ、精神心理機能、運動機能などの変化及び効果量を検討することを目的とした。

### 【方法】

対象は、6か月以上続く慢性疼痛を有する96名(男性37名,女性59名,平均年齢63.8歳)とした。プログラムの定員を5～7名とし、痛みに関する講義(神経科学的メカニズム,対処方法など)と運動療法(ストレッチング,有酸素運動,筋力増強運動,ヨガなど)を

組み合わせ、週1回、全9回のスケジュールで実施した。講義は医師、理学療法士が担当し、運動療法は理学療法士、ヨガインストラクターが担当した。また、プログラム開始時、終了時、6か月後に、以下の評価を実施した。痛みの評価は、痛みの強さ：Visual Analog Scale (VAS)、生活障害度：Pain Disability Assessment Scale (PDAS)、不安・抑うつ：Hospital Anxiety and Depression scale (HADS 不安, HADS 抑うつ)、破局的思考：Pain Catastrophizing Scale (PCS) などの質問票を使用した。運動機能評価は、10m ジグザグ歩行 (10m 歩行)、6分間歩行距離 (6MD) などを計測した。開始時と終了時、6か月後における各評価項目の比較に Wilcoxon の符号付順位和検定を使用し、有意水準を 0.0028 (Bonferroni 補正後) とした。また、終了時及び6か月後の各評価項目の効果量  $r$  を算出した。

## 【結果】

終了時において、VAS, PDAS, HADS 不安・抑うつ, PCS, ジグザグ歩行, 6MD で有意な改善を認め ( $p < 0.0028$ )、6か月後においても有意な改善を維持していた。また、効果量は終了時において全ての評価項目で中等度以上 ( $r \geq 0.3$ ) を認め、6か月後も維持されていた。

## 【考察】

行動科学に基づく集学的アプローチによる教育と運動療法を組み合わせたプログラムにより、痛みに対する合理的な認知の構成、適切な痛みへの対処法を習得、運動恐怖の軽減、運動機能の向上に繋がり、二次的に痛みの改善を得られたと推察する。

# 論文審査の結果の要旨

## 【背景】

外来治療に難渋する慢性疼痛患者は、痛みの長期化による心理的負荷や社会的要因が混在し、病態をより複雑なものにしている。このようなケースにおいて、諸外国では、多角的評価および行動科学に基いた、集学的アプローチであるペインマネジメントプログラムが推奨されており、痛みの強さや精神心理機能、運動機能を短期的および長期的に改善させることが報告されている。我々は、難治性の慢性疼痛患者を対象に、痛み教育と運動療法を基盤としたペインマネジメントプログラムを実施し、これまでに、痛みの強さ、破局的思考、生活障害、歩行速度、持久力などの改善を認めたことを報告してきた。

## 【目的】

本研究では、プログラム終了6か月後における、痛みの強さ、精神心理機能、運動機能などの変化及び効果量を検討することを目的とした。

## 【方法】

対象は、6か月以上続く慢性疼痛を有する96名(男性37名,女性59名,平均年齢63.8歳)とした。プログラムの定員を5～7名とし、痛みに関する講義(神経科学的メカニズム,対処方法など)と運動療法(ストレッチング,有酸素運動,筋力増強運動,ヨガなど)を組み合わせ、週1回,全9回のスケジュールで実施した。講義は医師,理学療法士が担当し,運動療法は理学療法士,ヨガインストラクターが担当した。また,プログラム開始時,終了時,6か月後に,以下の評価を実施した。痛みの評価は,痛みの強さ:Visual Analog Scale (VAS),生活障害度:Pain Disability Assessment Scale (PDAS),不安・抑うつ:Hospital Anxiety and Depression scale (HADS不安, HADS抑うつ),破局的思考:Pain Catastrophizing Scale (PCS)などの質問票を使用した。運動機能評価は,10mジグザグ歩行(10m歩行),6分間歩行距離(6MD)などを計測した。開始時と終了時,6か月後における各評価項目の比較にWilcoxonの符号付順位和検定を使用し,有意水準を0.0028(Bonferroni補正後)とした。また,終了時及び6か月後の各評価項目の効果量 $r$ を算出した。

## 【結果】

終了時において,VAS,PDAS,HADS不安・抑うつ,PCS,ジグザグ歩行,6MDで有意な改善を認め( $p < 0.0028$ ),6か月後においても有意な改善を維持していた。また,効果量は終了時において全ての評価項目で中等度以上( $r \geq 0.3$ )を認め,6か月後も維持されていた。

## 【考察】

行動科学に基づく集学的アプローチによる教育と運動療法を組み合わせたプログラムにより,痛みに対する合理的な認知の構成,適切な痛みへの対処法を習得,運動恐怖の軽減,運動機能の向上に繋がり,二次的に痛みの改善を得られたと推察する。

本論文はOrthopaedic Science誌に掲載され,その内容も優れていることから学位授与に値する論文である。

氏 名	川 村 百合加 <small>かわ むら ゆりか</small>
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第 551 号
学位授与年月日	令和 2 年 3 月 7 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	<b>Characteristics and Predictive Factor of <i>Helicobacter pylori</i>-Associated Functional Dyspepsia in Japanese Patients</b> <b>(<i>Helicobacter pylori</i> 除菌による機能性ディスペプシア症状改善効果と症状改善予測因子の検討)</b>
論文審査委員	(主査) 教授 菊 地 正 悟 教授 高 村 祥 子 教授 伊 藤 恭 彦 教授 風 岡 宜 暁

## 学位論文内容の要旨

### 【背景と目的】

機能性ディスペプシア (FD) は器質的疾患がないにもかかわらず上腹部愁訴を慢性的に訴える疾患群である。*Helicobacter pylori* (HP) 感染に伴う慢性炎症が FD 症状発現に関与しており, Rome IV 基準では *H.pylori* 除菌療法は, FD の薬物治療の最初に記載され, 除菌後に症状寛解がつづく場合, FD 症状は, *H.pylori* 感染胃炎によるものであり, *H.pylori* 関連 FD と診断されると明確に定義された。しかしながら, *H.pylori* 感染が FD 症状を発現するメカニズムや病態, 除菌による FD 症状改善効果やその病態などについての不明な点も多く, 一定の見解が得られていないのが現状である。そこで, 今回われわれは HP 関連 FD 患者の病態と, 除菌による症状改善効果と QOL の関連, 症状改善予測因子の検討を行う。

### 【対象と方法】

2013 年 5 月より 2017 年 4 月までに当院および関連施設で行われた内視鏡検査にて, HP 感染による慢性胃炎と診断された患者 137 例を対象とし, FD 症状に関与する薬剤を内服中の 22 例と除菌失敗群の 7 例と腹部手術既往 11 例を除いた除菌成功 97 例を FD 症状あり群 (FD 陽性群) と FD 症状なし群 (FD 陰性群) に分け, 患者背景因子, 健康状態と消化器症状の QOL, 胃粘膜萎縮の重症度について, 比較検討を行った。また HP 除



菌後 12 ヶ月後に、FD 症状が完全消失した HP 関連 FD 群と FD 症状の持続を認めた HP 無関連 FD 群に分類し、除菌前、除菌後 6 ヶ月と 12 ヶ月の健康状態と消化器症状の QOL 評価を行った。HP 関連 FD 群の関連要因の抽出のために、患者背景、胃粘膜萎縮の重症度、PG 関連値について、Logistic 回帰分析を行った。

## 【結果】

97 名中、除菌前に FD 症状を認めた FD 群は 45 名 (46.3%)、FD 症状を認めない FD なし群 52 名であった。両群間に、患者背景因子、内視鏡的胃粘膜萎縮の割合に差は認めなかった。PG 検査の比較検討では、PG I 値、I II 比に差は認めなかったが FD 群において有意に PG II 値が低値であった。FD 症状の type に差は認めなかった。GSRs の各スコアは、すべての項目で FD 群に有意に高値であり、SF-8 は、FD 群はすべての項目で国民標準値を下まわり、FD なし群より有意に低値であった。除菌後 12 ヶ月で、FD 症状の完全消失を認めた *H.pylori* 関連 FD 群は 34 名 (35%)、FD 症状の持続を認めた *H.pylori* 無関連 FD 群は 11 名 (11.3%) であった。両群間で、年齢、性別、BMI に差は認めなかった。内視鏡的胃粘膜萎縮の重症度の割合にも差は認めなかった。PG 関連の検討では、PG I 値は *H.pylori* 関連 FD 群 ( $42.6 \pm 21.4 \text{ pg/ml}$ ) では *H.pylori* 無関連 FD 群 ( $70.4 \pm 52.6 \text{ pg/ml}$ ) に比し有意に低値であり ( $p=0.02$ )、PG II 値はそれぞれ  $16.3 \pm 8.6 \text{ pg/ml}$ 、 $24.7 \pm 13.1 \text{ pg/ml}$  であり *H.pylori* 関連 FD 群で低値の傾向を認めた ( $p=0.08$ )。FD 症状のタイプは、両群間に差は認めなかった。除菌前と 6 ヶ月および 12 ヶ月後の GSRs スコアの比較検討では、*H.pylori* 関連 FD 群は 5 項目で有意に低値となった。*H.pylori* 関連 FD 群の SF-8 の各スコアは、12 ヶ月で全項目で国民標準値を上まわり、各項目のうち Bodily Pain, General Health, Role Emotional, MCS で有意に高値となった。*H.pylori* 関連 FD 群に関連する要因として、除菌による FD 症状改善予測因子として抽出されたのは PG II 値であった (odds ratio:0.928,95% CI:0.86-0.99  $p=0.04$ )。

## 【考察】

*H.pylori* 除菌による FD 症状改善効果が高く、QOL の向上も認めたことより、*H.pylori* 除菌がプライマリケアにおいて有効な治療法であり、*H.pylori* 除菌による FD 症状改善予測因子として PG II 測定が有用であると考ええる。

## 論文審査の結果の要旨

### 【目的】

*Helicobacter pylori* (HP) 関連機能性ディスペプシア患者の病態と除菌による症状改善効果と QOL の関連、症状改善予測因子の検討を行う。

## 【方法】

2013年3月から2017年4月までに関連施設での内視鏡検査でHP感染による慢性胃炎と診断された患者137例を対象とした。FD関与する薬剤服用中、除菌失敗、腹部手術既往例を除いた97例をFD症状の有無でFD陽性群と陰性群に分け、背景因子、健康状態、消化器症状のQOL、胃粘膜萎縮の重症度について比較検討を行った。また、除菌後12ヶ月でFD症状が消失したHP関連FD群と症状の持続したHP無関連FD群に分け、除菌前、除菌後6ヶ月と12ヶ月の健康状態と消化器症状のQOL評価を行った。HP関連FD群の関連要因の抽出のために、患者背景、胃粘膜萎縮の重症度、PG関連値について、Logistic回帰分析を行った。

## 【結果】

97例中、FD陽性群は45例であった。FD陽性・陰性群間で、患者背景因子、内視鏡的胃粘膜萎縮割合、血清ペプシノゲン(PG) I値、I/II比に差は認めなかったが、FD群において有意にPG II値が低値であった。HP関連FD群は34例、無関連FD群は11名であった。両群間で、年齢、性別、BMI、内視鏡的胃粘膜萎縮の重症度割合にも差は認めなかった。HP関連FD群では無関連FD群に比し有意にPGIが低値であり(p=0.02)、PG II値はそれぞれ関連FD群で低値の傾向を認めた(p=0.08)。HP関連FD群では、除菌でGSRSスコアが上昇、SF-8が下降した(いずれも症状改善)。この群で、除菌によるFD症状改善予測因子として抽出されたのはPG II値であった(オッズ比0.928、95%信頼区間0.86-0.99)。

## 【結論】

HP除菌はFD症状改善効果が高く、QOLの向上も認めたことより、除菌がプライマリケアにおいて有効な治療法である。除菌によるFD症状改善予測因子としてPG II値測定が有用である。

## 【審査結果】

前向きに除菌によるFD改善効果を評価している研究である。これまでの研究と異なり、対象を限定(除菌成功、FD無治療、手術既往なし)することで、明確な結論を導いている。FDはQOLに関連する臨床上重要な課題であり、その対処法を明らかにしている点で、学位論文に十分値するものと評価できる。

氏名	郷 治 洋 子 ごう し ひろ こ
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第552号
学位授与年月日	令和2年3月7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	<b>The effect of perampanel on aggression and depression in patients with epilepsy: A short-term prospective study</b> <b>(てんかん患者の攻撃性および抑うつに対する perampanel の影響：短期前向き研究)</b>
論文審査委員	(主査) 教授 岡 田 尚志郎 教授 奥 村 彰 久 教授 宮 地 茂 教授 牛 田 享 宏

## 学位論文内容の要旨

### 【目的】

てんかん患者には精神症状に関連する様々な要因があるが、抗てんかん薬 (AED) もその要因として考慮しなくてはならない。ペランパネル (PER) は強直間代性発作に有効であることが示されているが、深刻な攻撃性の副作用が報告されている。

今回我々は PER による攻撃性と抑うつの副作用を確認するために評価尺度を用いた前向き研究を行った。さらに、攻撃性、抑うつの増悪に関連する併用 AED の影響を調査した。

### 【方法】

愛知医科大学病院精神科、メディカルクリニック及びすずかけクリニックに通院するてんかん患者で、新たに PER が投薬される患者のうち選択基準を満たす 77 人がエントリーした。インフォームドコンセントを得た後、PER 内服前と 12 週後 (エンドポイント) に検査を行った。いずれの時点でも Buss Perry Aggression Questionnaire (BAQ) とてんかんの神経障害うつ病目録 (NDDI-E) を使用して評価し、最終的に、59 人の患者が検査を完了した。

### 【結果】

エンドポイントにおける BAQ スコア ( $p=0.013$ ) 及び NDDI-E スコア ( $p=0.000$ ) は、

エントリー時のスコアと比較して有意に増加した。4つのサブスケールを用いた分析では言語的及び身体的攻撃性のスコアが増加した。多変量解析では併用 AED 投与は BAQ 及び NDDI-E スコアいずれの増加にも有意な影響を及ぼさなかった。PER の用量依存的効果は BAQ で確認されたが、NDDI-E では確認されなかった。PER は、3.9%の患者で精神症状の副作用のため中止された。

## 【結論】

本研究では PER が攻撃性と抑うつの評価尺度のスコアを増加させることが示された。AED の併用投与では、攻撃性、抑うつのいずれにも有意な影響を及ぼさなかった。本研究では観察期間が短いこと、サンプルサイズが小さいこと、アンケートの天井効果など、適用性を制限するいくつかの要因があり、治療前の攻撃的またはうつ状態の予測値を示すものではなく、更なる調査が必要であると考えられる。

## 論文審査の結果の要旨

### 【目的】

てんかん患者には精神症状に関連する様々な要因があるが、抗てんかん薬（AED）もその要因として考慮しなくてはならない。ペランパネル（PER）は強直間代性発作に有効であることが示されているが、深刻な攻撃性の副作用が報告されている。

今回我々は PER による攻撃性と抑うつの副作用を確認するために評価尺度を用いた前向き研究を行った。さらに、攻撃性、抑うつの増悪に関連する併用 AED の影響を調査した。

### 【方法】

愛知医科大学病院精神科、メディカルクリニック及びすずかけクリニックに通院するてんかん患者で、新たに PER が投薬される患者のうち選択基準を満たす 77 人がエントリーした。インフォームドコンセントを得た後、PER 内服前と 12 週後（エンドポイント）に検査を行った。いずれの時点でも Buss Perry Aggression Questionnaire (BAQ) とてんかんの神経障害うつ病目録 (NDDI-E) を使用して評価し、最終的に、59 人の患者が検査を完了した。

### 【結果】

エンドポイントにおける BAQ スコア ( $p=0.013$ ) 及び NDDI-E スコア ( $p=0.000$ ) は、エントリー時のスコアと比較して有意に増加した。4つのサブスケールを用いた分析では言語的及び身体的攻撃性のスコアが増加した。多変量解析では併用 AED 投与は BAQ 及び NDDI-E スコアいずれの増加にも有意な影響を及ぼさなかった。PER の用量依存的効

果はBAQで確認されたが、NDDI-Eでは確認されなかった。PERは、3.9%の患者で精神症状の副作用のため中止された。

## 【結論】

本研究ではPERが攻撃性と抑うつの評価尺度のスコアを増加させることが示された。AEDの併用投与では、攻撃性、抑うつのいずれにも有意な影響を及ぼさなかった。しかしながら、本研究では観察期間が短いこと、サンプルサイズが小さいこと、アンケートの天井効果など、適用性を制限するいくつかの要因があり、治療前の攻撃的またはうつ状態の予測値を示すものではなく、更なる調査が必要であると考えられる。

本論文は、AMPA型グルタミン酸受容体遮断作用を有する新規抗てんかん薬ペランパネルの副作用である攻撃性と抗うつを確認するために評価尺度を用いた前向き研究を行ったものである。当該薬はAMPA受容体を標的とした初めての抗てんかん薬であり、副作用発現の可能性を評価した本論文の成果は、臨床上有益な情報を与えることから、学位授与に値する論文であると判断した。

氏名	坂上徹
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第553号
学位授与年月日	令和2年3月7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	<b>Antifungal susceptibility trend and analysis of resistance mechanism for <i>Candida</i> species isolated from bloodstream at a Japanese university hospital</b> (日本の1大学病院より分離された血液由来カンジダ属における薬剤感受性傾向及び薬剤耐性メカニズム解析)
論文審査委員	(主査) 教授 渡邊大輔 教授 増  潤  悟 教授 高  村  祥  子 教授 高  見  昭  良

## 学位論文内容の要旨

真菌感染症は免疫不全患者や入院患者において多く発症することが知られる。その中でもカンジダ属による血流感染症は高い致死率を示しており、国内・海外でカンジダ血症が増加傾向にあることが報告されている。近年は抗真菌剤に対し、低感受性を示す non-*albicans* の割合が高くなっている。特に、azole 系薬剤に対し低感受性を示す *Candida glabrata* での echinocandin 系薬剤に対する耐性株増加は薬剤選択の余地が少なくなるため、非常に危惧されている。耐性菌感染症制御にはタイムリーかつ継続的なサーベイランスを実施することが必要であるため、愛知医科大学病院で収集した血液由来 *Candida* 属での薬剤感受性試験を実施し、耐性株の割合を調査することとした。

臨床的に汎用されている薬剤には echinocandin 系と azole 系の薬剤がある。*Candida* 属における主要な echinocandin 耐性メカニズムは薬剤の標的である  $\beta$ -D-グルカン合成酵素のサブユニットである FKS 変異である。また、azole 耐性メカニズムは主に ABC トランスポーター遺伝子 (CDR1, CDR2, SNQ2) または MDR 遺伝子の発現亢進であることが報告されている。これらの薬剤耐性メカニズムは患者の予後や菌の病原性に影響を与えることが報告されているものの、国内では各菌種の分布や薬剤感受性の調査に留まっており、薬剤耐性メカニズムの解析まで踏み込まれていない。そこで、我々は愛知医科大学病院において血液より分離された *Candida* 属 133 株に対する薬剤感受性試験を実施し、耐性頻度

を調査すると同時に、耐性株の薬剤耐性機構を解析した。また、抗真菌剤は薬剤の種類が限定されているため、耐性株に対し有効性を示す新規クラスの薬剤が期待されている。そこで、本試験にて分離された耐性株に対し、現在臨床試験のステージにある新薬（T-2307）の抗真菌活性も評価した。

愛知医科大学病院にて分離された *Candida* 属は *C.albicans* (45.9%), *C.parapsilosis* (24.1%), *C.glabrata* (12.8%), *C.tropicalis* (9.0%) の順に多かった。*C.albicans*, *C.parapsilosis*, *C.tropicalis* に対しては voriconazole が、*C.glabrata* に対しては micafungin が最も低い MIC<sub>90</sub> であり、それぞれ順に、0.0078, 0.0313, 0.0313, 0.0625 $\mu$ g/mL であった。また、本試験では薬剤耐性株が 2 株検出された。1 株は fluconazole 耐性 *C.glabrata* であり、もう 1 株は micafungin 耐性 *C.glabrata* であった。fluconazole 耐性株では ABC トランスポーター遺伝子（CDR1, CDR2, SNQ2）の発現が亢進しており、micafungin 耐性株では新規な FKS 変異パターン（*FKSI* Hotspot V1342I に 1 か所、Hotspot 以外に 12 か所）が検出された。薬剤耐性株に対する T-2307 の MIC はそれぞれ 0.0039 及び 0.0078 $\mu$ g/mL であり、最も優れた抗真菌活性を示した。

本研究により、愛知医科大学病院で検出された *Candida* 属の分布は国内の調査と変化がないこと、薬剤感受性パターンは国内の過去の調査と比較して、micafungin 低感受性化傾向が進んでいること、分離された耐性株 2 株の内、1 株は ABC トランスポーター遺伝子発現亢進株であり、もう 1 株は新規な FKS 遺伝子変異パターンを有する株であったこと、薬剤耐性株に対し、T-2307 が高い抗真菌活性を示すことを明らかにした。耐性菌感染症制御のため、今後も継続的に各種耐性菌の分離傾向を調査すると同時に、耐性メカニズムに基づく新薬の処方局面を調査する必要があると考えられる。

## 論文審査の結果の要旨

真菌感染症は免疫不全患者や入院患者において多く発症することが知られる。その中でもカンジダ属による血流感染症は高い致死率を示しており、国内・海外でカンジダ血症が増加傾向にあることが報告されている。近年は抗真菌剤に対し、低感受性を示す non-*albicans* の割合が高くなっている。特に、azole 系薬剤に対し低感受性を示す *Candida glabrata* での echinocandin 系薬剤に対する耐性株増加は薬剤選択の余地が少なくなるため、非常に危惧されている。

臨床的に汎用されている薬剤には echinocandin 系と azole 系の薬剤がある。*Candida* 属における主要な echinocandin 耐性メカニズムは薬剤の標的である  $\beta$ -D-グルカン合成酵素のサブユニットである FKS 変異である。また、azole 耐性メカニズムは主に ABC トランスポーター遺伝子（CDR1, CDR2, SNQ2）または MDR 遺伝子の発現亢進であることが報告されている。これらの薬剤耐性メカニズムは患者の予後や菌の病原性に影響を与える

ことが報告されているものの、国内では各菌種の分布や薬剤感受性の調査に留まっており、薬剤耐性メカニズムの解析まで踏み込まれていない。本研究では、愛知医科大学病院において血液より分離された *Candida* 属 133 株に対する薬剤感受性試験を実施し、耐性頻度を調査すると同時に、耐性株の薬剤耐性機構を解析した。また、抗真菌剤は薬剤の種類が限定されているため、耐性株に対し有効性を示す新規クラスの薬剤が期待されている。そこで、本研究にて分離された耐性株に対し、現在臨床試験のステージにある新薬（T-2307）の抗真菌活性も評価した。

愛知医科大学病院にて分離された *Candida* 属は *C.albicans* (45.9%), *C.parapsilosis* (24.1%), *C.glabrata* (12.8%), *C.tropicalis* (9.0%) の順に多かった。*C.albicans*, *C.parapsilosis*, *C.tropicalis* に対しては voriconazole が、*C.glabrata* に対しては micafungin が最も低い MIC<sub>90</sub> であり、それぞれ順に、0.0078, 0.0313, 0.0313, 0.0625 $\mu$ g/mL であった。また、本試験では薬剤耐性株が 2 株検出された。1 株は fluconazole 耐性 *C.glabrata* であり、もう 1 株は micafungin 耐性 *C.glabrata* であった。fluconazole 耐性株では ABC トランスポーター遺伝子（CDR1, CDR2, SNQ2）の発現が亢進しており、micafungin 耐性株では新規な FKS 変異パターン（*FKSI* Hotspot V1342I に 1 か所、Hotspot 以外に 12 か所）が検出された。薬剤耐性株に対する T-2307 の MIC はそれぞれ 0.0039 及び 0.0078 $\mu$ g/mL であり、最も優れた抗真菌活性を示した。

本研究により、愛知医科大学病院で検出された *Candida* 属の分布は国内の調査と変化がないこと、薬剤感受性パターンは国内の過去の調査と比較して、micafungin 低感受性化傾向が進んでいること、分離された耐性株 2 株の内、1 株は ABC トランスポーター遺伝子発現亢進株であり、もう 1 株は新規な FKS 遺伝子変異パターンを有する株であったこと、薬剤耐性株に対し、T-2307 が高い抗真菌活性を示すことを明らかにした。これらの成果は *Candida* 属の臨床疫学、薬剤耐性化、また今後の新薬開発に寄与するものであり、学位授与に値する論文である。



氏名	坂本和賢 <small>さか もと かず まさ</small>
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第554号
学位授与年月日	令和2年3月7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	<b>Virological Factors Associated With the Occurrence of Hepatitis B Virus (HBV) Reactivation in Patients With Resolved HBV Infection Analyzed Through Ultradeep Sequencing</b> (ディープシーケンス法による既往感染者から発生したB型肝炎再活性化症例のウイルス学的因子の解析)
論文審査委員	(主査) 教授 三 鴨 廣 繁 教授 増 渕 悟 教授 高 村 祥 子 教授 伊 藤 恭 彦

## 学位論文内容の要旨

### 【背景】

B型肝炎ウイルス(HBV)のほとんどの保因者は長期間にわたって臨床的発症を示さず、一部の保因者はB型肝炎表面抗原(HBsAg)を失う。急性HBV感染におけるHBsAgからB型肝炎表面抗体(HBsAb)へのセロコンバージョンは、ウイルス除去を示し、患者の感染治癒を示すと報告されている。しかし、HBV-DNAは共有結合で閉じた環状DNA(cccDNA)として肝細胞に組み込まれる。癌化学療法、免疫抑制、または免疫機能の変化を受けると、HBVの再増殖と再活性化が起こる可能性があり、HBVの再活性化(HBVr)は多くの場合、重篤で急性肝不全を引き起こす事となる。この事はウイルス学的要因と宿主要因の両方を介して発生する可能性がある。ただし、このメカニズムはほとんど不明のままとなっている。本研究の目的は、次世代シーケンス(NGS)を使用して、HBVr患者由来のHBVの全ゲノム配列とAHB患者由来のHBVの全ゲノム配列を比較するHBVrに関連するウイルス学的要因を特定する事とした。

### 【方法】

HBVr患者と急性B型肝炎(AHB)患者の血清サンプルを対象として、B型肝炎ウイルスのデオキシリボ核酸の標的核酸分子を次世代シーケンサーによって増幅および分析し

た。

### 【結果】

HBVr の HBV ゲノム全体，特にエンベロープ領域の変異部位の頻度は，AHB よりも有意に高かった。エンベロープタンパク質の S3N アミノ酸置換の頻度と，プレコア領域の G1896A および G1899A の突然変異は，AHB と比較して HBVr で有意に高かった。各個体の S3N aa 置換および nt G1896A および G1899A 変異の集団は，発生率が非常に類似していた。

### 【考察】

HBr 患者で HBV ゲノム全体での変異部位の頻度が AHB 患者よりも多いのは HBVr 患者のほとんどが母子感染であり，AHB 患者が性感染である事より HBV 感染期間が長くなるためと考えられる。エンベロープ領域の突然変異部位の頻度が HBVr 患者で AHB 患者より高いのは，HBV のエンベロープ蛋白質の免疫回避変異の頻度が高い事に関連している可能性がある。プレコア領域の G1896A および G1899A の突然変異が AHB と比較して HBVr で有意に高いのは，イプシロンシグナル内に存在する 1896 および 1899 での G から A への変異が，U1858-G1896 と U1855-G1899 間の親和性を高め，RNA パッケージングを改善することにより HBV 複製能を亢進するので，この事が HBVr の発生と関連したと考えられる。S3N アミノ酸置換が HBVr 患者で AHB 患者より高くなっているのは，この置換が N 結合型グリコシル化を受ける配列を形成しており，これが HBV 複製能の亢進に関与している可能性がある。

### 【結論】

HBVr 患者の特定のウイルス学的要因を次世代シーケンスにより特定した。この調査結果は，HBVr 発症のメカニズム解明と病気の制御に有益と考える。

## 論文審査の結果の要旨

B 型肝炎ウイルス (HBV) のほとんどの保因者は長期間にわたって臨床的発症を示さず，一部の保因者は B 型肝炎表面抗原 (HBsAg) を失う。急性 HBV 感染における HBsAg から B 型肝炎表面抗体 (HBsAb) へのセロコンバージョンは，ウイルス除去を示し，患者の感染治癒を示すと報告されている。しかし，HBV-DNA は共有結合で閉じた環状 DNA (cccDNA) として肝細胞に組み込まれる。癌化学療法，免疫抑制，または免疫機能の変化を受けると，HBV の再増殖と再活性化が起こる可能性があり，HBV の再活性化 (HBVr) は多くの場合，重篤で急性肝不全を引き起こす事となる。この事はウイルス学的要因と宿

主要因の両方を介して発生する可能性がある。ただし、このメカニズムはほとんど不明のままとなっている。本研究の目的は、次世代シーケンス (NGS) を使用して、HBVr 患者由来の HBV の全ゲノム配列と AHB 患者由来の HBV の全ゲノム配列を比較する HBVr に関連するウイルス学的要因を特定する事とした。

HBVr 患者と急性 B 型肝炎 (AHB) 患者の血清サンプルを対象として、B 型肝炎ウイルスのデオキシリボ核酸の標的核酸分子を次世代シーケンサーによって増幅および分析した。

HBVr の HBV ゲノム全体、特にエンベロープ領域の変異部位の頻度は、AHB よりも有意に高かった。エンベロープタンパク質の S3N アミノ酸置換の頻度と、プレコア領域の G1896A および G1899A の突然変異は、AHB と比較して HBVr で有意に高かった。各個体の S3N aa 置換および nt G1896A および G1899A 変異の集団は、発生率が非常に類似していた。

HBVr 患者で HBV ゲノム全体での変異部位の頻度が AHB 患者よりも多いのは HBVr 患者のほとんどが母子感染であり、AHB 患者が性感染である事より HBV 感染期間が長くなるためと考えられる。エンベロープ領域の突然変異部位の頻度が HBVr 患者で AHB 患者より高いのは、HBV のエンベロープ蛋白質の免疫回避変異の頻度が高い事に関連している可能性がある。プレコア領域の G1896A および G1899A の突然変異が AHB と比較して HBVr で有意に高いのは、イプシロンシグナル内に存在する 1896 および 1899 での G から A への変異が、U1858-G1896 と U1855-G1899 間の親和性を高め、RNA パッケージングを改善することにより HBV 複製能を亢進するので、この事が HBVr の発生と関連したと考えられる。S3N アミノ酸置換が HBVr 患者で AHB 患者より高くなっているのは、この置換が N 結合型グリコシル化を受ける配列を形成しており、これが HBV 複製能の亢進に関与している可能性がある。

HBVr 患者の特定のウイルス学的要因を次世代シーケンスにより特定した。この調査結果は、HBVr 発症のメカニズム解明と病気の制御に有益と考えられ、学位授与に価する論文である。

氏名	新 村 哲 也 <small>しん むら てつ や</small>
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第555号
学位授与年月日	令和2年3月7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	<b>Vonoprazan-Based Triple-Therapy Could Improve Efficacy of the Tailored Therapy of <i>Helicobacter pylori</i> Infection</b> (vonoprazan をベースとした3剤併用療法は <i>H.pylori</i> 除菌のテーラーメイド療法で更に除菌率が向上する)
論文審査委員	(主査) 教授 三 鴨 廣 繁 教授 高 村 祥 子 教授 菊 地 正 悟 教授 風 岡 宜 暁

## 学位論文内容の要旨

### 【背景・目的】

Clarithromycin (CAM) 耐性菌の増加により、*Helicobacter pylori* (*H.pylori*) の一次除菌率は低下してきた。近年、Potassium-Competitive Acid Blocker である Vonoprazan (VPZ) は、一次除菌率を改善することが報告されているが、薬剤感受性にもとづくテーラーメイド療法の有用性については明らかでない。本研究では、VPZ による一次除菌テーラーメイド療法につき、VPZ による従来の治療法と比較検討した。

### 【方法】

2015年10月から2018年12月に、CAM耐性菌患者に対してCAMの代わりにmetronidazole (MNZ) を使用したテーラーメイド療法379名と、従来法による541名の除菌患者を対象に後方視的に検討した。治療終了6～8週間後に尿素呼気試験により除菌判定を行った。なおCAM、MNZの二剤耐性菌は解析から除外した。

### 【結果】

テーラーメイド療法による除菌率は、90.0% (ITT 解析)、96.3% (PPS 解析) で、従来法の85.0%および90.2%と比べ有意に高かった ( $p<0.05$ ,  $p<0.001$ )。テーラーメイド療法においては、薬剤耐性による除菌率の違いはみられなかった。従来法においては、

amoxicillin (AMX) または CAM 単剤耐性菌の除菌率に差はみられなかったが、AMX, CAM の二剤耐性の除菌率は 65.0% と感受性菌に比べ有意に低かった ( $p=0.001$ )。単変量解析では、AMX, CAM 二剤耐性ならびに従来法が除菌失敗の危険因子として検出された ( $OR=2.608$ , 95% CI [1.269–5.360],  $p=0.017$  ならびに  $OR=2.839$ , 95% CI [1.518–5.309],  $p=0.0008$ )。多変量解析では、従来法のみが唯一の危険因子と検出された ( $OR=3.113$ , 95%CI [1.688–6.160],  $p<0.001$ )。

### 【考察】

除菌率は耐性菌率に大きく影響を受ける。VPZ 登場後優れた制酸作用により除菌率は向上したが CAM 耐性率は上昇しており、本研究によって AMX 耐性率も上昇が示唆されるため PPI ベースの除菌において十数年にわたって除菌率が低下したことが今後 VPZ ベースでも発生する可能性がある。Graham らのレポートにおいて ITT 解析, PSS 解析による除菌率は 90.2%, 96.3% であり、これらは Graham らのレポートにおける grade B (good), grade A (excellent) であることから、テーラーメイド療法は最良の選択肢となりうる。

### 【結論】

VPZ は一次除菌率を向上させるが、薬剤感受性によるテーラーメイド療法により更に除菌率は向上する。

## 論文審査の結果の要旨

Clarithromycin (CAM) 耐性菌の増加により、*Helicobacter pylori* (*H.pylori*) の一次除菌率は低下してきた。近年、Potassium-Competitive Acid Blocker である Vonoprazan (VPZ) は、一次除菌率を改善することが報告されているが、薬剤感受性にもとづくテーラーメイド療法の有用性については明らかでない。本研究では、VPZ による一次除菌テーラーメイド療法につき、VPZ による従来の治療法と比較検討した。

2015 年 10 月から 2018 年 12 月に、CAM 耐性菌患者に対して CAM の代わりに metronidazole (MNZ) を使用したテーラーメイド療法 379 名と、従来法による 541 名の除菌患者を対象に後方視的に検討した。治療終了 6～8 週間後に尿素呼気試験により除菌判定を行った。なお CAM, MNZ の二剤耐性菌は解析から除外した。

テーラーメイド療法による除菌率は、90.0% (ITT 解析), 96.3% (PPS 解析) で、従来法の 85.0% および 90.2% と比べ有意に高かった ( $p<0.05$ ,  $p<0.001$ )。テーラーメイド療法においては、薬剤耐性による除菌率の違いはみられなかった。従来法においては、amoxicillin (AMX) または CAM 単剤耐性菌の除菌率に差はみられなかったが、AMX,

CAM の二剤耐性の除菌率は 65.0% と感受性菌に比べ有意に低かった ( $p=0.001$ )。単変量解析では, AMX, CAM 二剤耐性ならびに従来法が除菌失敗の危険因子として検出された ( $OR=2.608$ , 95% CI [1.269-5.360],  $p=0.017$  ならびに  $OR=2.839$ , 95% CI [1.518-5.309],  $p=0.0008$ )。多変量解析では, 従来法のみが唯一の危険因子と検出された ( $OR=3.113$ , 95%CI [1.688-6.160],  $p<0.001$ )。

除菌率は耐性菌率に大きく影響を受ける。VPZ 登場後優れた制酸作用により除菌率は向上したが CAM 耐性率は上昇しており, 本研究によって AMX 耐性率も上昇が示唆されるため PPI ベースの除菌において十数年にわたって除菌率が低下したことが今後 VPZ ベースでも発生する可能性がある。Graham らのレポートにおいて ITT 解析, PSS 解析による除菌率は 90.2%, 96.3% であり, これらは Graham らのレポートにおける grade B (good), grade A (excellent) であることから, テーラーメイド療法は最良の選択肢となりうる。

VPZ は一次除菌率を向上させるが, 薬剤感受性によるテーラーメイド療法により更に除菌率は向上する。

本論文は, *H.pylori* 感染症治療のガイドライン等に与える影響も大きいと考えられ, 学位授与に値する論文である。

氏名	すぎ やま とも や 杉 山 智 哉
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第556号
学位授与年月日	令和2年3月7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	<b>The association among enterobacterial flora, dietary factors, and prognosis in patients with ulcerative colitis</b> (潰瘍性大腸炎患者における腸内細菌, 食事, 経過の関連性の検討)
論文審査委員	(主査) 教授 佐野 力 教授 笠井 謙次 教授 菊地 正悟 教授 福沢 嘉孝

## 学位論文内容の要旨

### 【背景】

炎症性腸疾患の発症、病勢進行において腸内細菌の役割が注目されている。また、食事因子、遺伝的因子、免疫システムの異常も炎症性腸疾患の原因として報告されているが、詳細は明らかではない。今回、我々は潰瘍性大腸炎患者における腸内細菌、食事、経過の関連性につき検討することを目的とした。

### 【方法】

2015年12月から2017年5月までに当院通院中の寛解期の潰瘍性大腸炎患者46人が本研究にエントリーした。食生活アンケート、下部消化管内視鏡検査の前日もしくは前々日の便を採取し、その後、1年間の経過観察を行った。経過観察中に潰瘍性大腸炎の再燃をきたさなかった39名(寛解群)と再燃をきたした7名(再燃群)に分け、患者背景、食生活、腸内細菌、経過の関連性につき比較検討をした。

### 【結果】

男女比は、寛解群で18:21、再燃群で4:3であった。年齢の中央値は寛解群で49歳、再燃群で40歳であった( $p<0.05$ )。罹患期間は寛解群が再燃群と比較し、有意に長い結果であった(10.8年 vs 2.3年,  $p<0.05$ )。寛解群における *Lactobacillales* 目の detection rate が、再燃群よりも有意に高い結果であった(100% vs 71.4%,  $p<0.05$ ) が、それ以外の腸内細菌

叢に2群間に差は認めなかった。ビタミンCの摂取量が、再燃群と比較し、寛解群で有意に高い結果であった ( $p<0.05$ )。

### 【考察】

今回の検討では、*Lactobacillales* 目の detection rate において両群間に差を認めたが、他の腸内細菌叢に違いは認めなかった。この結果の理由としては、腸内細菌叢の測定が観察開始時の1回のみであったこと、また、再燃が再燃群全患者において観察期間の後半に起こったことが考えられた。この結果より、再燃直前の便を採取する必要性があると考えられた。

抗酸化作用と潰瘍性大腸炎の治療との関連性についてはこれまで報告されている。ビタミンCは抗酸化作用を有しており、本研究でも両群間のビタミンCの摂取量に差を認めている。

### 【結論】

本研究では、両群間に明らかな腸内細菌叢の違いは認めなかったが、潰瘍性大腸炎患者における腸内細菌叢、食事、経過の関連性が示唆された。今後は、頻回の腸内細菌叢の測定、長期間の研究が必要であると考えられた。

## 論文審査の結果の要旨

### 【背景】

炎症性腸疾患の発症、病勢進行において腸内細菌の役割が注目されている。また、食事因子、遺伝的因子、免疫システムの異常も炎症性腸疾患の原因として報告されているが、詳細は明らかではない。今回、我々は潰瘍性大腸炎患者における腸内細菌、食事、経過の関連性につき検討することを目的とした。

### 【方法】

2015年12月から2017年5月までに当院通院中の寛解期の潰瘍性大腸炎患者46人が本研究にエントリーした。食生活アンケート、下部消化管内視鏡検査の前日もしくは前々日の便を採取し、その後、1年間の経過観察を行った。経過観察中に潰瘍性大腸炎の再燃をきたさなかった39名(寛解群)と再燃をきたした7名(再燃群)に分け、患者背景、食生活、腸内細菌、経過の関連性につき比較検討をした。

### 【結果】

男女比は、寛解群で18:21、再燃群で4:3であった。年齢の中央値は寛解群で49歳、



再燃群で40歳であった ( $p<0.05$ )。罹患期間は寛解群が再燃群と比較し、有意に長い結果であった(10.8年 vs 2.3年,  $p<0.05$ )。寛解群における *Lactobacillales* 目の detection rate が、再燃群よりも有意に高い結果であった (100% vs 71.4%,  $p<0.05$ ) が、それ以外の腸内細菌叢に2群間に差は認めなかった。ビタミンCの摂取量が、再燃群と比較し、寛解群で有意に高い結果であった ( $p<0.05$ )。

### 【考察】

今回の検討では、*Lactobacillales* 目の detection rate において両群間に差を認めたが、他の腸内細菌叢に違いは認めなかった。この結果の理由としては、腸内細菌叢の測定が観察開始時の1回のみであったこと、また、再燃が再燃群全患者において観察期間の後半に起こったことが考えられた。この結果より、再燃直前の便を採取する必要があると考えられた。抗酸化作用と潰瘍性大腸炎の治療との関連性についてはこれまで報告されている。ビタミンCは抗酸化作用を有しており、本研究でも両群間のビタミンCの摂取量に差を認めている。

### 【結論】

本研究では、両群間に明らかな腸内細菌叢の違いは認めなかったが、潰瘍性大腸炎患者における腸内細菌叢、食事、経過の関連性が示唆された。今後は、頻回の腸内細菌叢の測定、長期間の研究が必要であると考えられた。

本研究は、若年発症・難治性疾患である潰瘍性大腸炎の腸内細菌叢を実際に測定し、食事因子を検討することで治療における予後予測に重要なヒントを与えるものであり、今後の発がん予測などに貢献する可能性のある極めて高い臨床的な意義を持つことから学位授与に値する論文である。

氏名	高須倫彦 <sup>たか す みち ひこ</sup>
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第 557 号
学位授与年月日	令和 2 年 3 月 7 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	<b>The effects of antihistamines on the semiology of febrile seizures</b> (熱性けいれんの症状に対する抗ヒスタミン薬の影響)
論文審査委員	(主査) 教授 道 勇 学 教授 佐 藤 元 彦 教授 兼 本 浩 祐 教授 宮 地 茂

## 学位論文内容の要旨

### 【緒言】

小児科の発熱性疾患において頻用される抗ヒスタミン薬 (Antihistamines:AH) は、有効性が証明されていない一方で、脳内移行に伴う前頭前皮質の活動低下などの有害事象が報告されている。AH が熱性けいれん (Febrile seizures:FS) の発作時間を延長させるといった報告があるが、発作形式への影響を詳細に報告したものはない。今回、AH の投与が FS の臨床像に与える影響を、症候学を利用して解明することが目的である。

### 【方法】

2014 年 5 月から 2015 年 10 月の期間に愛知医科大学病院、安城更生病院及び岡崎市民病院で FS と診断された患児を対象に、調査票を用いて前方視的に情報を集積した。6 時間以内の AH 投与有無で分類し、部分発作症状の有無、大脳辺縁系の症状の有無、発作時間を比較した。FS の診断は可能な限り各施設の小児神経専門医に依頼した。

### 【結果】

対象は 101 例で、AH 投与群が 23 例、AH 非投与群が 78 例だった。両群間で年齢や性別、既往歴、家族歴などの患者背景に違いは認めなかった。5 分以上の発作は AH 非投与群で多い傾向があったが、有意差は認めなかった。発作中の部分発作症状や大脳辺縁系の症状に有意差は認めなかった。

## 【考察】

Takano ら (2010) や Zolary ら (2012) は AH の投与によって FS の発作時間が延長したと報告したが、Haruyama ら (2008) の報告では AH の投与では FS の発作時間に差を認めなかった。今回の研究では Haruyama らと同様に発作時間に差を認めなかった。また、発作形式について詳細に報告した論文はないが、今回の研究では部分発作の症状や大脳辺縁系の症状に関して症候学を用いて詳細に検討した結果、2 群間で有意差を認めなかった。

## 【結論】

今回の研究では、FS の臨床像に与える AH の影響は限定的であると考えられる。しかし、一般的な感冒に AH を投与することは、AH の悪影響を考慮するのであれば原則的に控えるべきであると考えられる。

## 論文審査の結果の要旨

抗ヒスタミン薬 (Antihistamines:AH) は、臨床現場において小児科領域の発熱性疾患に対して頻用される一方で、その有効性は明確には証明されておらず、むしろ脳内移行に伴う前頭前皮質の活動低下などの有害事象も報告されている。また、AH は熱性けいれん (Febrile seizures:FS) の発作時間を延長させるとの報告があるが、これまで本薬の FS 発作形式への影響に関する詳細な報告はないことから、本研究では AH の投与が FS の臨床像に与える影響について、症候学の観点から解明することを目的としている。

方法は、2014 年 5 月から 2015 年 10 月の期間に、愛知医科大学病院、安城更生病院および岡崎市民病院において、可能な限り各施設の小児神経専門医によって FS と診断された患児を対象に、調査票を用いて前方視的に情報を集積し、6 時間以内の AH 投与群と非投与群に分類して、部分発作症状の有無、大脳辺縁系の症状の有無ならびに発作時間を比較検討している。

対象となった症例数は 101 例を集積しており、AH 投与群が 23 例、AH 非投与群が 78 例で、両群間での年齢や性別、既往歴、家族歴などの患者背景に違いは認めていない。FU に関する臨床比較では、5 分以上の発作は AH 非投与群で多い傾向であるものの、AH 投与群との有意差は認めないという結果を得ている。

近年、Takano ら (2010) や Zolary ら (2012) は、AH の投与によって FS の発作時間が延長したと報告しているが、本研究における検討では、これら以前に報告された Haruyama ら (2008) の結果と同様に AH の投与による FS の発作時間は延長しておらず、5 分以上持続する発作は、有意差はないもののむしろ非投与群で多い傾向を認めている。また、部分発作の症状や大脳辺縁系の症状に関する症候学的観点からの詳細な検討でも AH 投与群および非投与の群間比較では有意な差を認めないことが示されている。

拠って、本研究は、その成果においては小児科領域の発熱性疾患に与える AH の影響は限定的であると結論づけられるとともに、これまでの AH に関する諸研究の成果とも併せ鑑み、小児実診療現場において一般的な感冒に AH を投与することは、AH の悪影響を考慮するのであれば原則的に控えるべきとの臨床上有用な提言を発するものである。また、本研究は、症候学的観点から FS の発症形式に対する AH の影響を検討した最初の報告でもあり、学位を授与するに値すると判定した。

氏名	橘 <sup>たちばな</sup> 理 <sup>り</sup> 香 <sup>か</sup>
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第558号
学位授与年月日	令和2年3月7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	<b>Dietary sesame diminishes bone mass and bone formation indices in ovariectomized rats</b> (ゴマの摂取は卵巣摘出ラットにおいて骨量および骨形成を低下させる)
論文審査委員	(主査) 教授 武内恒成 教授 鈴木孝太 教授 前川正人 教授 古川洋志

## 学位論文内容の要旨

### 【目的】

我が国における40歳以上の女性骨粗鬆症患者数は男性の約3.3倍とされ、この男女差は閉経年齢である50歳ころより顕著となる。骨の恒常性は骨芽細胞による骨形成と破骨細胞による骨吸収のバランスによって維持されており、特に女性ではエストロゲンレベルの変化と密接に関連している。現在、閉経後骨粗鬆症の治療薬としてホルモン補充療法(HRT)、選択的エストロゲン受容体作用薬(SERM)、ビスホスホネート製剤等が用いられるが薬剤特有の有害事象もある。これらの背景から、閉経後骨粗鬆症の予防のため、食事や運動といった生活習慣の改善が改めて重要視されている。ゴマ(*Sesamum indicum* L.: SSI)は昔から栄養価の高い食品として知られ、生薬としても用いられてきた。ゴマに含まれるリグナンはエストロゲン様作用を有しており、閉経後骨量減少を予防することが期待される。本研究ではゴマが卵巣摘出(Ovx)ラットの骨代謝に及ぼす影響について検討した。

### 【方法】

12週齢の雌WistarラットをBaseline control (n=6)、Sham (n=10)、Ovx (n=10)、Ovx+SSI (n=10)群の4群に分割し、麻酔下にOvx及びOvx+SSI群には両側卵巣摘出術を、Sham群には偽手術を施行した。術後、Ovx群とSham群には通常食、Ovx+SSI群には

特餌（ゴマのメタノール抽出物 12g/kg 含有）を自由摂取させ、13 週後に屠殺した。右大腿骨を摘出し、二重エネルギー X 線吸収測定法（DXA）にて骨密度を測定した。また右脛骨より非脱灰標本を作製し、近位端の二次海綿骨において骨形態計測を施行した。

## 【結果】

### 1. 子宮重量と体重

Ovx 群の子宮重量は Sham 群と比較し有意に低値であったが、Ovx+SSI 群と比較し有意差を認めなかった。術後4週からOvx群の体重はSham群と比較し、有意に大きかったが、Ovx+SSI 群と比較し有意差を認めなかった。

### 2. 骨密度

全骨骨密度は Sham 群と比較しOvx群は有意に低値であった。さらにSSI群の全骨骨密度はOvx群と比較し有意に低値であった。遠位端、中央部、近位端で3等分した検討では遠位端、中央部の骨密度はOvx群と比較しSSI群は有意に低値であったが、近位端では有意差はみられなかった。

### 3. 骨形態計測

Ovx 群は Sham 群と比較し、骨量、骨梁数は有意に低値であり、類骨量、類骨面は有意に高値であったが、SSI 群とOvx群では有意差を認めなかった。骨吸収パラメーターである破骨細胞面はOvx群と比較しSSI群で高い傾向を認めた。骨形成パラメーターである骨石灰化面と骨形成速度はOvx群と比較しSSI群で有意に低値であった。

## 【結論】

Ovx ラットにおいてゴマの摂取は骨代謝動態的には骨形成を抑制し、骨密度を減少させる。本研究において、ゴマの摂取は閉経後骨量減少予防に対してむしろ好ましくないことが示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

### 【研究の背景と目的】

女性では、卵巣機能低下にともなうエストロゲン分泌の低下が、閉経後の骨粗鬆症の発症に主につながるとされている。我が国の40歳以上の女性骨粗鬆症患者数は男性の約3.3倍とされ、この男女差は閉経年齢である50歳ころより顕著となる。骨の恒常性は骨芽細胞による骨形成と破骨細胞による骨吸収のバランスによって維持されており、特に女性ではエストロゲン分泌の低下と密接に関連している。現在、閉経後骨粗鬆症の治療薬としてホルモン補充療法（HRT）、選択的エストロゲン受容体作用薬（SERM）、ビスホスホネート製剤等が用いられるが、薬剤特有の有害事象も報告されている。そのため、閉経後骨粗

鬆症の予防のため、食事や運動といった生活習慣の改善が改めて重要視されている。ゴマ (*Sesamum indicum* L.: SSI) は昔から栄養価の高い食品として知られ、生薬としても用いられてきた。ゴマに含まれるリグナンはエストロゲン様作用を有しており、閉経後骨量減少を予防することが期待される。

本研究では卵巣摘出 (OVX) ラットにおいてゴマ抽出成分が骨代謝に及ぼす影響について検討することを目的とし検討した。

## 【方法】

12 週齢の雌 Wistar ラットをコントロール baseline (n=6), 偽手術 Sham (n=10), 卵巣摘出 Ovx (n=10), Ovx+SSI (n=10) 群の 4 群にわけて実験を遂行した。Ovx 及び Ovx+SSI 群に対しては両側卵巣摘出術を施行した。術後, Ovx 群と Sham 群には通常食, Ovx+SSI 群には特餌 (ゴマのメタノール抽出物 12g/kg 含有) を 13 週間自由摂取させた。エンドポイントにおいて右大腿骨を摘出し, 二重エネルギー X 線吸収測定法 (DXA) にて骨密度を測定した。また右脛骨より非脱灰標本を作製し, 近位端の二次海綿骨において骨形態計測を施行した。

## 【結果】

1. **子宮重量と体重** : Ovx 群の子宮重量は Sham 群と比較し有意に低値であったが, Ovx+SSI 群と比較し有意差を認めなかった。術後 4 週から Ovx 群の体重は Sham 群と比較し, 有意に大きかったが, Ovx+SSI 群と比較し有意差を認めなかった。
2. **骨密度** : 全骨骨密度は Sham 群と比較し Ovx 群は有意に低値であった。さらに SSI 群の全骨骨密度は Ovx 群と比較し有意に低値であった。遠位端, 中央部, 近位端で 3 等分した検討では遠位端, 中央部の骨密度は Ovx 群と比較し SSI 群は有意に低値であったが, 近位端では有意差はみられなかった。
3. **骨形態計測** : Ovx 群は Sham 群と比較し, 骨量, 骨梁数は有意に低値であり, 類骨量, 類骨面は有意に高値であったが, SSI 群と Ovx 群では有意差を認めなかった。骨吸収パラメーターである破骨細胞面は Ovx 群と比較し SSI 群で高い傾向を, 骨形成パラメーターである骨石灰化面と骨形成速度は Ovx 群と比較し SSI 群で有意に低値であった。

## 【結論】

本研究によって, 卵巣摘出ラットにおいては, ゴマの摂取は骨代謝動態的には骨形成を抑制し, 骨密度を減少させることが明らかとなった。つまり, ゴマの摂取は骨密度減少を改善する効果を示さず, 閉経後の骨量減少予防に対してむしろ好ましくないことを示唆する。今後の詳細な研究や骨強度解析も待たれるが, ラット OVX モデルによって骨粗鬆症へのゴマ成分の機能を行った本研究の意義は大きく, 骨粗鬆症予防に有効とされる食品成

分機能解析において重要な知見を示すものであった。

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	中 <sup>なか</sup> 川 <sup>がわ</sup> 頌 <sup>しょう</sup> 子 <sup>こ</sup>
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第559号
学位授与年月日	令和2年3月7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	<b>Treatment Adherence in Patients with Ulcerative Colitis Is Dependent on the Formulation of 5-Aminosalicylic Acid</b> (潰瘍性大腸炎患者における5-ASA製剤の剤型と服薬アドヒアランス)
論文審査委員	(主査) 教授 前川 正人 教授 岡田 尚志郎 教授 鈴木 孝太 教授 天野 哲也

## 学位論文内容の要旨

### 【背景】

潰瘍性大腸炎(UC)患者において、5-アミノサリチル酸製剤(5-ASA)の服薬遵守が疾患の再燃に寄与すると言われている。しかしながら、剤型と服薬遵守率の関係についての研究はなされていない。

### 【目的】

5-ASAの錠剤から顆粒へ変更することによる服薬遵守率の変化の検討を行った。

### 【対象】

2016年3月から2017年10月に当院へ通院中のUC患者。UCの診断がついており、6か月以上、5-ASA錠を内服している16歳以上とした。

### 【方法】

121人の潰瘍性大腸炎患者(男64名、女57名)を対象とし患者背景と病型、病期を聴取した。実際に5-ASAの顆粒を患者へ見せ、本人の希望により錠剤を継続した群(Group 1)、同一用法・用量の顆粒製剤へ変更した群(Group 2)、数ヶ月後の顆粒製剤服薬後にGroup 2を本人の希望により錠剤に戻した群(Group 3)、顆粒製剤を継続した群

(Group 4) に分類した。変更前後に自己記入式アンケートを用いてアドヒアランスと服薬意識につき調査した。

## 【結果】

患者背景に有意差は認めなかった。Group 1 (79名) と Group 2 (42名) の錠剤アドヒアランスに差を認めなかった。Group 2において顆粒製剤への変更前後のアドヒアランスはそれぞれ  $94.0 \pm 10.6\%$ ,  $95.8 \pm 8.4\%$  で差を認めなかった ( $p=0.152$ )。しかし, Group 4 (35名) では  $94.0 \pm 10.6\%$  から  $95.8 \pm 8.4\%$  へとアドヒアランスが有意に改善した ( $p=0.008$ )。Group 3 (7名) では, 顆粒への変更によりアドヒアランスが増悪する傾向にあった ( $p=0.465$ )。また, 錠剤から顆粒製剤へと変更を希望する要因として, 8~9錠内服している ( $p<0.05$ ), 毎日の服薬を面倒に思う ( $p<0.005$ ), 大きくて飲みにくいと思う ( $p<0.001$ ), 錠数を多いと思う ( $p<0.005$ ) という項目が抽出された。逆にアサコール® を内服している患者 ( $p<0.05$ ), 1日3回内服している患者 ( $p<0.05$ ) は錠剤の継続を希望する傾向にあった。性, 年齢, 疾患活動性, 就労状況, 5-ASA 錠の種類・錠数・服薬回数, 服薬意識 (毎日の服薬, 服薬回数, 錠剤の大きさ・錠数) の多変量解では, 顆粒製剤に適した患者 (Group4) としてフルタイム就労 (HR 53.1, 95%CI:1.908-1479.324,  $p=0.019$ ) と錠剤の大きさを負担に思う (HR:193.8, 95%CI: 1.967-19085.427,  $p=0.025$ ) が抽出された。

## 【結論】

患者の希望に即した剤型を選択することにより服薬アドヒアランスの改善を認めたことから, 患者個々に合わせた剤型選択が潰瘍性大腸炎の再燃予防につながる可能性が示された。

# 論文審査の結果の要旨

## 【背景と目的】

潰瘍性大腸炎 (UC) において, 5-アミノサリチル酸製剤 (5-ASA) の服薬遵守が疾患の再燃予防に寄与すると言われている。しかしながら, 剤型と服薬遵守率の関係については明らかにされていない。本研究では 5-ASA 製剤の錠剤から顆粒への剤型変更による服薬遵守率の検討を行った。

## 【対象と方法】

2016年3月から2017年10月に当院へ通院した16歳以上のUC患者で, 6か月以上5-ASA錠を内服している121人の潰瘍性大腸炎患者 (男64名, 女57名) を対象とした。実際に5-ASAの顆粒を患者へ見せ, 本人の希望により錠剤を継続した群 (Group 1), 同

一用法・用量の顆粒製剤へ変更した群 (Group 2), 数ヶ月後の顆粒製剤服薬後に Group 2 を本人の希望により錠剤に戻した群 (Group 3), 顆粒製剤を継続した群 (Group 4) に分類した。変更前後に自己記入式アンケートを用いてアドヒアランスと服薬意識につき調査した。患者背景, UC の病型, 病期と剤型変更に伴う服薬アドヒアランスとの関連について検討した。

## 【結果】

患者背景に有意差は認めなかった。Group 1 (79 名) と Group 2 (42 名) の錠剤アドヒアランスに差を認めなかった。Group 2 において顆粒製剤への変更前後のアドヒアランスはそれぞれ  $94.0 \pm 10.6\%$ ,  $95.8 \pm 8.4\%$  で差を認めなかった ( $p=0.152$ )。しかし, Group 4 (35 名) では  $94.0 \pm 10.6\%$  から  $95.8 \pm 8.4\%$  へとアドヒアランスが有意に改善した ( $p=0.008$ )。Group 3 (7 名) では, 顆粒への変更によりアドヒアランスが増悪する傾向にあった ( $p=0.465$ )。また, 錠剤から顆粒製剤へと変更を希望する要因として, 8~9 錠内服している ( $p<0.05$ ), 毎日の服薬を面倒に思う ( $p<0.005$ ), 大きくて飲みにくいと思う ( $p<0.001$ ), 錠数を多いと思う ( $p<0.005$ ) という項目が抽出された。逆にアサコール® を内服している患者 ( $p<0.05$ ), 1 日 3 回内服している患者 ( $p<0.05$ ) は錠剤の継続を希望する傾向にあった。性, 年齢, 疾患活動性, 就労状況, 5-ASA 錠の種類・錠数・服薬回数, 服薬意識 (毎日の服薬, 服薬回数, 錠剤の大きさ・錠数) の多変量解では, 顆粒製剤に適した患者 (Group4) としてフルタイム就労 (HR 53.1, 95% CI:1.908-1479.324,  $p=0.019$ ) と錠剤の大きさを負担に思う (HR:193.8, 95% CI:1.967-19085.427,  $p=0.025$ ) が抽出された。

## 【結論】

以上より, 本論文では UC の薬物治療において, 患者の希望に即した剤型選択により服薬アドヒアランスが向上することを明らかにした。

この結果は, UC の再燃予防や寛解率向上に寄与するものと考えられ, 学位授与に値する論文であると判断した。

氏名	まるちゆうき 丸地佑樹
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第560号
学位授与年月日	令和2年3月7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	<b>Plasma myeloperoxidase-conjugated DNA level predicts outcomes and organ dysfunction in patients with septic shock (血中 myeloperoxidase-conjugated DNA 測定による敗血症性ショック予後予測の検討)</b>
論文審査委員	(主査) 教授 高村祥子 教授 笠井謙次 教授 小林孝彰 教授 三鴨廣繁

## 学位論文内容の要旨

### 【背景】

neutrophil extracellular traps (NETs) は好中球が能動的に放出する網目状の構造物で、網目状に伸びた DNA にミエロペルオキシダーゼやヒストンなどの抗菌蛋白が結合して構成されており、これにより物理的に病原体を捕捉し、殺菌することで微生物除去等の生理的役割を担うと考えられている。その一方で NETs は強い細胞障害性を示し、その過剰産生は臓器不全に関与するとも推察されている。従来 NETs 形成の指標として血中 cell-free DNA (cf-DNA) が測定されてきたが、アポトーシスやネクローシス、病原体破壊等の他の要因でも上昇するため NETs に特異的とは言えないと考えられる。直接的に NETs 測定を行い、敗血症性ショックに及ぼす影響を見出した報告がないのが現状である。今回我々は、独自に開発した手法を用い、NETs 形成を特異的に反映する血中ミエロペルオキシダーゼ (MPO) -DNA 複合体 (MPO-DNA) を敗血症性ショック患者において経時的に測定することで、臓器不全と NETs 形成の関連を検討した。

### 【方法】

対象は敗血症性ショック (sepsis 1 定義) 患者 55 名 (対照として健常人 13 名)。年齢 68 歳, APACHE II スコア 23, SOFA スコア 12 (中央値), 死亡率 33%。入室後 13.7 病日に、MPO-DNA (ELISA), cf-DNA (Qubit), IL-6,8, 平均動脈圧, P/F 比, SOFA スコア,

DIC スコア等を測定し、MPO-DNA や cf-DNA 値と 28 日死亡率や各種パラメーターとの相関関係を検討した。

### 【結果】

MPO-DNA は 1,3,7 病日全てで健常人に比べて有意な高値を示したのに対し、cf-DNA は 1 病日のみ有意な高値を認めた。3,7 病日の MPO-DNA は平均血圧、P/F 比と有意な逆相関を認め、SOFA スコア、28 日死亡率と有意な相関を認めた。一方 cf-DNA はこれらのパラメーターと相関を認めなかった。MPO-DNA、cf-DNA 共に DIC スコアとの相関は認めなかった。

### 【結語】

敗血症性ショック初期において NETs (MPO-DNA) が上昇していることが明らかとなった。また NETs 産生の遷延は、死亡率の上昇や臓器障害発生等、敗血症性ショックにおける予後悪化要因の一つであると推察され、MPO-DNA の測定は予後予測に有用であると考えられた。NETs は immunothrombosis にも関わっていると考えられており、DIC の悪化とも関係しているとも考えられていたが、今回は DIC との関連は認めなかった。

## 論文審査の結果の要旨

### 【背景】

neutrophil extracellular traps (NETs) は好中球が能動的に放出する網目状の構造物で、網目状に伸びた DNA にミエロペルオキシダーゼやヒストンなどの抗菌蛋白が結合して構成されており、これにより物理的に病原体を捕捉し、殺菌することで微生物除去等の生理的役割を担うと考えられている。その一方で NETs は強い細胞障害性を示し、その過剰産生は臓器不全に関与するとも推察されている。従来 NETs 形成の指標として血中 cell-free DNA (cf-DNA) が測定されてきたが、アポトーシスやネクローシス、病原体破壊等の他の要因でも上昇するため NETs に特異的とは言えないと考えられる。直接的に NETs 測定を行い、敗血症性ショックに及ぼす影響を見出した報告がないのが現状である。今回我々は、独自に開発した手法を用い、NETs 形成を特異的に反映する血中ミエロペルオキシダーゼ (MPO) -DNA 複合体 (MPO-DNA) を敗血症性ショック患者において経時的に測定することで、臓器不全と NETs 形成の関連を検討した。

### 【方法】

対象は敗血症性ショック (sepsis 1 定義) 患者 55 名 (対照として健常人 13 名)。年齢 68 歳、APACHE II スコア 23、SOFA スコア 12 (中央値)、死亡率 33%。入室後 1,3,7 病日に、

MPO-DNA (ELISA), cf-DNA (Qubit), IL-6,8, 平均動脈圧, P/F 比, SOFA スコア, DIC スコア等を測定し, MPO-DNA や cf-DNA 値と 28 日死亡率や各種パラメーターとの相関関係を検討した。

### **【結果】**

MPO-DNA は 1,3,7 病日全てで健常人に比べて有意な高値を示したのに対し, cf-DNA は 1 病日のみ有意な高値を認めた。3,7 病日の MPO-DNA は平均血圧, P/F 比と有意な逆相関を認め, SOFA スコア, 28 日死亡率と有意な相関を認めた。一方 cf-DNA はこれらのパラメーターと相関を認めなかった。MPO-DNA, cf-DNA 共に DIC スコアとの相関は認めなかった。

### **【結語】**

敗血症性ショック初期において NETs(MPO-DNA)が上昇していることが明らかとなった。また NETs 産生の遷延は, 死亡率の上昇や臓器障害発生等, 敗血症性ショックにおける予後悪化要因の一つであると推察され, MPO-DNA の測定は予後予測に有用であると考えられた。NETs は immunothrombosis にも関わっていると考えられており, DIC の悪化とも関係しているとも考えられていたが, 今回は DIC との関連は認めなかった。

敗血症性ショックは死に直結する病態であり世界的にも大きな問題となっているテーマである。本研究の結果は, 敗血症性ショックの予後予測に有用な方法を明らかにしたものであり, 今後の疾患治療において大変有益な知見を与えるものである。以上より本論文は学位授与に値する論文であると判断した。

氏名	ゆら えみり 由良 絵美梨
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第561号
学位授与年月日	令和2年3月7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	<b>Secreted factors from cultured dental pulp stem cells promoted neurite outgrowth of dorsal root ganglion neurons and ameliorated neural functions in streptozotocin-induced diabetic mice</b> (歯髄幹細胞由来の分泌因子は脊髄後根神経節細胞の神経突起伸長を促進し、ストレプトゾトシン誘発糖尿病マウスの神経機能を改善した)
論文審査委員	(主査) 教授 道 勇 学 教授 岡 田 尚志郎 教授 天 野 哲 也 教授 小 林 孝 彰

## 学位論文内容の要旨

### 【背景・目的】

糖尿病性多発神経障害 (diabetic polyneuropathy : DPN) において, 障害された神経を修復する有効な治療法はなく, 新規治療法の開発が求められている。様々な組織幹細胞又は前駆細胞を用いた筋肉内移植療法が, 疾患モデル動物で有効であると報告されており, 幹細胞からの分泌因子が特に重要と考えられている。近年幹細胞の中でもヒト乳歯歯髄幹細胞 (stem cells from human exfoliated deciduous teeth : SHED) が注目されている。SHED は採取が簡便であり, 神経堤細胞由来で高い再生能力が期待でき, 間葉系マーカーと神経幹細胞マーカーを発現しているという特徴から, DPN の改善において有用である可能性が高いと我々は考えた。今回, DPN の新規治療法開発を目的とし, ヒト乳歯歯髄幹細胞培養上清 (conditioned medium of stem cells from human exfoliated deciduous teeth : SHED-CM) の DPN への効果を検討した。

### 【方法】

10% の血清を含む Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM) で SHED を培養

し、80%の細胞密度に達した時点でリン酸緩衝食塩水により洗浄した。その後無血清のDMEMで48時間培養し、培養上清を回収・遠心してSHED-CMを作成した。さらに限外濾過法を用いて、培養上清分泌蛋白を分子量100kDa以上、20-100kDa、6-20kDa、6kDa以下の4分画に分けた。また、SHED-CMを超遠心しエクソソームを回収した。

1. SHED-CMの神経突起伸長への影響を確認するため、C57BL/6Jマウスの脊髄より後根神経節細胞（dorsal root ganglion neurons：DRG neurons）を摘出し、SHED-CMあるいはエクソソームを添加して、48時間培養後に神経突起伸長を評価した。さらに血管新生に与える影響を調べるため、SHED-CMのヒト臍帯静脈内皮細胞（human umbilical vein endothelial cells：HUVEC）における細胞増殖作用を評価した。
2. 5週齢のC57BL/6Jマウスへの腹腔内ストレプトゾトシン投与により、糖尿病モデルマウスを作製した。血糖上昇および明瞭な末梢神経機能低下を確認後、週2回・4週にわたって右下腿筋肉内にSHED-CMまたはDMEMを100 $\mu$ lずつ投与し、神経機能評価および病理学的評価を行った。

## 【結果】

1. SHED-CMの添加によってDRG neuronsの神経突起の有意な伸長を認め、4分画中6kDa以下の蛋白分画においてのみ同様の結果を認めた。エクソソーム添加では神経突起の伸長は認めなかった。既存の神経関連の成長因子は、6kDa以下の分画には含まれなかった。SHED-CMはHUVECの増殖を促進し、6kDa以下と6kDa以上の両蛋白分画においてHUVECの増殖促進を認めた。
2. DMEM投与と比較して、SHED-CM投与により感覚神経伝導速度の低下が有意に抑制された。また、筋肉内毛細血管密度、足底および坐骨神経内血流の有意な上昇を認めた。

## 【結論】

SHED-CMは神経突起伸長作用を介したDPNの治療効果を有することが示唆された。SHED-CMに含まれる約6kDa以下の分泌因子は、神経突起伸長作用および血管新生促進作用を有すると考えられた。また、SHED-CM投与による毛細血管の増加が、神経機能の改善に寄与した可能性が考えられた。

以上より本研究は、DPNの新規治療法の開発に寄与すると期待される。

## 論文審査の結果の要旨

糖尿病性多発神経障害（diabetic polyneuropathy：DPN）において、障害された神経を修復する有効な治療法はなく、新規治療法の開発が求められている。これまで様々な組織



幹細胞又は前駆細胞を用いた筋肉内移植療法が、疾患モデル動物で有効であると報告されており、幹細胞からの分泌因子が特に重要と考えられている。近年、幹細胞の中でも採取が簡便なヒト乳歯歯髄幹細胞 (stem cells from human exfoliated deciduous teeth : SHED) が注目されている。SHED は神経堤細胞由来で高い再生能力が期待でき、間葉系マーカーと神経幹細胞マーカーを発現しているという特徴から、DPN の改善において有用である可能性が高いと考え、本研究では DPN の新規治療法開発を目的としてヒト乳歯歯髄幹細胞培養上清 (conditioned medium of stem cells from human exfoliated deciduous teeth : SHED-CM) の DPN への効果を検討している。

方法は、10% の血清を含む Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM) で SHED を培養し、80% の細胞密度に達した時点でリン酸緩衝食塩水により洗浄し、その後、無血清の DMEM で 48 時間培養、上清を回収・遠心して SHED-CM を作成する。さらに、限外濾過法を用いて培養上清分泌蛋白を分子量 100kDa 以上、20-100kDa、6-20kDa、6kDa 以下の 4 分画に分ける。また、SHED-CM を超遠心しエクソソームを回収する。まずは、SHED-CM の神経突起伸長への影響を確認するため C57BL/6J マウスの脊髄より摘出した後根神経節細胞 (dorsal root ganglion neurons : DRG neurons) に SHED-CM あるいはエクソソームを添加して、48 時間培養後に神経突起伸長を評価、さらに血管新生に与える影響を調べるため、SHED-CM のヒト臍帯静脈内皮細胞 (human umbilical vein endothelial cells : HUVEC) における細胞増殖作用を評価する。さらに、5 週齢の C57BL/6J マウスへの腹腔内ストレプトゾトシン投与により糖尿病モデルマウスを作製し、血糖上昇および明瞭な末梢神経機能低下を確認後、週 2 回・4 週にわたって右下腿筋肉内に SHED-CM または DMEM を 100 $\mu$ l ずつ投与して、神経機能評価および病理学的評価を行う。

結果、SHED-CM の添加によって DRG neurons の神経突起の有意な伸長を認め、4 分画中 6kDa 以下の蛋白分画においてのみ同様の結果を認めたが、エクソソーム添加では神経突起の伸長は認めなかった。この 6kDa 以下の蛋白分画には既存の神経関連の成長因子は含まれていないことも確認された。また、SHED-CM は HUVEC の増殖を促進し、6kDa 以下と 6kDa 以上の両蛋白分画において HUVEC の増殖促進を認めた。さらに、SHED-CM 投与によって感覚神経伝導速度の低下が有意に抑制された。また、筋肉内毛細血管密度、足底および坐骨神経内血流の有意な上昇を認めた。

これらの結果は、SHED-CM は神経突起伸長作用を介した DPN の治療効果を有することを示唆するものであり、SHED-CM に含まれる約 6kDa 以下の分泌因子は、神経突起伸長作用および血管新生促進作用を有すると考えられた。また、SHED-CM 投与による毛細血管の増加が、神経機能の改善に寄与した可能性が考えられた。

本論文の研究成果は、DPN の新たな治療法開発に寄与するものと期待され、学位を授与するに値すると判定した。

氏 名	横 田 紘 季 よこ た ひろ き
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第562号
学位授与年月日	令和2年3月7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	<b>Evaluation of the pressure on the dorsal surface of the distal radius using a cadaveric and computational model: clinical considerations in intersection syndrome and Colles' fracture</b> (解剖体とコンピュータモデルを用いた橈骨遠位端背側部における圧力評価：インターセクション症候群と Colles 骨折に関する臨床的考察)
論文審査委員	(主査) 教授 出家 正 隆 教授 増 渕 悟 教授 鈴木 耕次郎 教授 牛 田 享 宏

## 学位論文内容の要旨

### 【背景】

長母指外転筋 (APL) と短母指伸筋 (EPB) は前腕の伸筋であり、橈骨の遠位端背側部を横断して手の骨に停止する。APL・EPB が橈骨と交叉する部分では、機械的な接触による圧力が発生し、臨床的に重要な作用をもたらす。例えばインターセクション症候群は、APL・EPB から受ける圧力刺激によって生じる橈骨遠位端背側部の炎症である。また、受傷時に橈骨の遠位骨片が背側に転位する Colles 骨折では、保存療法において背側からの圧力が骨片安定化に寄与する。これらの圧力は、手関節肢位に依存して変化するが、未だ定量化には至っていない。

### 【目的】

手関節肢位の変化による橈骨遠位端背側部に加わる圧力について、解剖体と圧力センサを用いた機能解剖学的研究と、コンピュータモデルを用いたシミュレーション技術の応用によって検証する。

## 【方法】

手関節の各肢位における橈骨遠位端背側部の圧力を計測し、最大圧力となる肢位を検証した。機能解剖学的研究では、解剖体6体10側を対象に、フィルム型圧力センサを橈骨遠位端背側部の骨表面に設置し、圧力を測定した。シミュレーション解析では、前腕の三次元有限要素モデルを構築し、接触解析により圧力を算出した。

## 【結果と考察】

解剖体を用いた APL・EPB 腱切断前後の圧力測定によって、圧力発揮に対する筋の貢献度を算出し、最も貢献する構造を APL・EPB と同定した。圧力測定の結果、最大圧力となる肢位は、前腕回内位、手関節掌・背屈中間位および尺屈位の組み合わせとなった。また、橈屈を含む全ての肢位において、圧力が大きく減少した。これらの結果は、シミュレーションから得られた解析値と合致した。またシミュレーションによる詳細解析により、橈骨長軸、橈尺軸および前後軸に対する力の各軸成分を算出した。機能解剖学的研究とコンピュータシミュレーション技術の応用によって、橈骨遠位端背側部に加わる圧力を定量化することで、インターセクション症候群を誘発しやすい手関節肢位を明らかにし、同時に Colles 骨折治療における効果的な固定肢位を示した。

# 論文審査の結果の要旨

## 【背景】

長母指外転筋（APL）と短母指伸筋（EPB）は前腕の伸筋であり、橈骨の遠位端背側部を横断して手の骨に停止する。APL・EPB が橈骨と交叉する部分では、機械的な接触による圧力が発生し、臨床的に重要な作用をもたらす。例えばインターセクション症候群は、APL・EPB から受ける圧力刺激によって生じる橈骨遠位端背側部の炎症である。また、受傷時に橈骨の遠位骨片が背側に転位する Colles 骨折では、保存療法では背側からの圧力が骨片安定化に寄与する。これらの圧力は手関節肢位に依存して変化するが、未だ定量化には至っていない。

## 【目的】

手関節肢位の変化による橈骨遠位端背側部に加わる圧力について、解剖体と圧力センサを用いた機能解剖学的研究と、コンピュータモデルを用いたシミュレーション技術の応用によって検証する。

## 【方法】

手関節の各肢位における橈骨遠位端背側部の圧力を計測し、最大圧力となる肢位を検証

した。機能解剖学的研究では、解剖体6体10側を対象に、フィルム型圧力センサを橈骨遠位端背側部の骨表面に設置し、圧力を測定した。シミュレーション解析では、前腕の三次元有限要素モデルを構築し、接触解析により圧力を算出した。

### **【結果と考察】**

解剖体を用いた APL・EPB 腱切断前後の圧力測定によって、圧力発揮に対する筋の貢献度を算出し、最も貢献する構造を APL・EPB と同定した。圧力測定の結果、最大圧力となる肢位は、前腕回内位、手関節掌・背屈中間位および尺屈位の組み合わせとなった。また、橈屈を含む全ての肢位において、圧力が大きく減少した。これらの結果は、シミュレーションから得られた解析値と合致した。

### **【結論】**

機能解剖学的研究とコンピュータシミュレーション技術の応用によって、橈骨遠位端背側部に加わる圧力を定量化することで、インターセクション症候群を誘発しやすい手関節肢位を明らかにし、同時に Colles 骨折治療における効果的な固定肢位を示した。

本論文は、シミュレーションと解剖体による計測により、手関節障害であるインターセクション症候群の原因や Colles 骨折治療のための固定方法について新たな知見を提唱しており、学位授与に値する論文と認める。

氏名	はやし 林 かず 和 ひろ 寛
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第563号
学位授与年月日	令和2年3月7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	<b>Effects of Virtual Reality-Based Exercise Imagery on Pain in Healthy Individuals</b> (バーチャルリアリティを用いた運動イメージが健常者の痛みに及ぼす効果)
論文審査委員	(主査) 教授 道 勇 学 教授 中 野 隆 教授 佐 藤 元 彦 教授 渡 邊 大 輔

## 学位論文内容の要旨

### 【背景】

近年、バーチャルリアリティ装置が安価に普及したことで、医療への応用が急速に取り組まれている。バーチャルリアリティとは、ゴーグル型の表示装置(Head Mount Display)を用いて360度の立体視覚情報を提示することで、視覚的に仮想空間への没入感を経験できる機器である。痛みに対する効果を検証した先行研究では、バーチャルリアリティは痛みの感じ方を軽減することが報告されているが、これらの研究の限界には、痛みに対する効果の程度が小さいことが挙げられている。痛みに対して効果的なバーチャルリアリティの方策を検討することが必要と思われるが、いまだ十分な知見が得られていない。

一方、痛みの治療には、運動イメージが有効であることが報告されている。運動イメージは、自身が運動を行っているようなイメージを行うものであり、実際の運動は行わない。運動イメージは、痛みを抑制する神経活動を生じさせることで、実際の運動と同様に痛みを和らげることが知られている。バーチャルリアリティにおいて、運動をイメージさせることは、従来のバーチャルリアリティと比較して、痛みを大きく和らげる可能性が推測される。

## 【目的】

本研究は、健常者において、バーチャルリアリティを用いて運動イメージさせることが、従来のバーチャルリアリティ方法と比較して、痛みを大きく和らげるかどうかを明らかにすることを目的とした。

## 【方法】

対象は健常ボランティア 52 名とした。同一被験者に対し、Driving group として乗用車で移動する風景映像を視聴する条件（従来のバーチャルリアリティ）と、Running group としてランニングする映像を視聴し、自身がランニングすることをイメージする条件の 2 条件について、無作為順序にて行った。バーチャルリアリティ介入は、両条件ともに椅子座位にて Head Mount Display を装着し、6 分間にわたって行った。

痛みにかかわる評価は、大腿部へ機械的刺激した際の機械的痛覚閾値、手掌部へ熱刺激した際の熱痛覚閾値を用いて行った。評価は、バーチャルリアリティ介入前、介入中、介入後において、それぞれ実施した。

## 【結果】

対象は男性 37 例、女性 15 例、年齢は平均 21 歳であった。介入前における痛覚閾値は、大腿部へ機械的刺激した際の機械的痛覚閾値が平均 61.8 N、手掌部へ熱刺激した際の熱痛覚閾値が平均 42.5 度であった。

バーチャルリアリティ介入中における大腿部の機械的痛覚閾値は、両条件ともにバーチャルリアリティ介入前と比較して有意に高値を示した。両条件間を比較した結果、運動イメージ条件はコントロール条件と比較して有意に高値を示した。

バーチャルリアリティ介入中における手掌部の熱痛覚閾値は、両条件ともにバーチャルリアリティ介入前と比較して有意に高値を示した。両条件間を比較した結果、群間に有意な差は認められなかった。

## 【結語】

バーチャルリアリティを用いた運動イメージは、痛覚閾値を上昇させる効果が認められた。バーチャルリアリティは、痛みを有する患者に対する介入方策の一つとして有用である可能性が示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

バーチャルリアリティ（VR）とは、ゴーグル型の表示装置（Head Mount Display）を用いて 360 度の立体視覚情報を提示することで、視覚的に仮想空間への没入感を体験でき

る機器である。近年、VR装置の医療への応用研究が急速に進められている。痛みに対する効果を検証した先行研究では、VRが痛みの感じ方を軽減すると報告されているが、その効果の程度が小さいことが医療応用の課題として挙げられている。したがって、痛みに対して効果的なVRの方策を検討することが必要と考えられるが、いまだ十分な知見が得られていない。一方、痛みの治療には運動イメージが有効であるとも報告されている。運動イメージとは、実際の運動は行わず、自身が運動を行っているようなイメージを行うものであり、痛みを抑制する神経活動を生じさせることで、実際の運動と同様に痛みを和らげることが知られている。そこで、VRにおいて運動をイメージさせることは、従来のVRと比較して痛みを大きく和らげる可能性が推測される。

以上の背景をもとに、本研究では健常者においてVRを用いて運動イメージさせることが、従来のVR方法と比較して痛みを大きく和らげるかどうかを明らかにすることを目的としている。対象は健常ボランティア52名（男性37例、女性15例、平均年齢21歳）で、方法は、同一被験者に対し、Driving groupとして乗用車で移動する風景映像を視聴する条件（従来のVR）と、Running groupとしてランニングする映像を視聴し、自身がランニングすることをイメージする条件の2条件について無作為順序で行っている。VR介入は、両条件ともに椅子座位にてHead Mount Displayを装着し、6分間にわたって行うものとしている。痛みにかかわる評価は、大腿部へ機械的刺激した際の機械的痛覚閾値、手掌部へ熱刺激した際の熱痛覚閾値を用いて行い、VR介入前、介入中、介入後において実施している。結果、介入前における痛覚閾値は、大腿部へ機械的刺激した際の機械的痛覚閾値が平均61.8N、手掌部へ熱刺激した際の熱痛覚閾値が平均42.5度で、VR介入中における大腿部の機械的痛覚閾値は両条件ともにVR介入前と比較して有意に高値を示し、両条件間を比較したところ、運動イメージ条件はコントロール条件と比較して有意に高値を示した。また、VR介入中における手掌部の熱痛覚閾値は、両条件ともにVR介入前と比較して有意に高値を示したが、両条件間を比較したところでは、群間に有意な差は認められなかった。

以上の結果は、VRを用いた運動イメージに痛覚閾値を上昇させる効果が認められることを実証するものであると考えられる。よって、本成果は、痛みを有する患者に対する介入方策の一つとしてVRを有用かつ効果的に活用できる可能性をさらに拡げる研究開発視点を明確に示したものであり、学位論文に値すると判定した。

氏名	あさの さえこ 浅野 紗恵子
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第564号
学位授与年月日	令和2年3月12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	<b>Ranirestat Improved Nerve Conduction Velocities, Sensory Perception, and Intraepidermal Nerve Fiber Density in Rats with Overt Diabetic Polyneuropathy</b> (ラニレスタットはラットの確立した糖尿病性多発神経障害における神経伝導速度, 温覚閾値および表皮内神経線維密度を改善する)
論文審査委員	(主査) 教授 伊藤 恭彦 教授 佐藤 元彦 教授 岡田 尚志郎 教授 瓶井 資弘

## 学位論文内容の要旨

### 【背景】

糖尿病性多発神経障害 (diabetic polyneuropathy; DPN) は最も頻度の高い糖尿病 (DM) 性合併症であり, 感覚障害や下肢切断による QOL 低下を招く他, 近年, 心血管イベントのリスク因子であることが示されている。しかしながら, DPN の発症機序にアプローチする治療法は確立されていない。DPN の病因として様々な代謝メカニズムが提唱されているが, 本研究ではポリオール代謝経路に着目した。アルドース還元酵素阻害薬 (ARI) は, ポリオール代謝の亢進を抑制し, DPN の発症及び進展を抑制する薬剤であり, エパルレスタットが臨床応用されている。しかしながら, 進展した DPN に対してはエパルレスタットには十分な効果が認められておらず, より有効な治療法の開発が必要とされている。本研究で注目した新規 ARI ラニレスタット (R) は, より強力な阻害作用を有しており, rat における DPN 発症予防効果が報告されている。そこで本研究では, 発症後の DPN に対する R による改善効果を検討した。

### 【方法】

① 4 週齢雄性 SD rat にストレプトゾトシン 40mg/kg を腹腔内投与し, 1 週間後に随時



血糖値 300mg/dl 以上で DM と診断した。DM 発症から 12 週間後に各種末梢神経機能検査（感覚神経伝導速度：SNCV，運動神経伝導速度：MNCV，温覚閾値）により DPN の発症を確認した。その後，6 週間に亘り R（1.0mg/kg/day）を経口投与した。治療前後で末梢神経機能を評価し，治療終了後には足底の表皮内神経線維密度（IENFD）を評価した。② R の末梢神経におよぼす直接効果を検討するため，4 週齢の雄性 C57BL/6 マウスの脊髄後根神経節（DRG）を採取し，ニューロンの初代培養を行った。R 1  $\mu$ M を培養液に添加し，48 時間後の神経突起長を測定した。なお，神経突起は抗 neurofilament-L 抗体による免疫染色で可視化した。

## 【結果】

①神経伝導速度は，正常 rat（SNCV：49.1  $\pm$  1.5m/s，MNCV：47.1  $\pm$  1.4）に比して DM rat において有意に低下し（SNCV：39.8  $\pm$  3.5，MNCV：38.9  $\pm$  3.5）（ $p=$ ），R により有意に改善した（SNVC：43.3  $\pm$  3.6，MNCV：45.6  $\pm$  3.9）（ $p=0.001$ ）。DM rat における温覚閾値の異常（逃避反応の遅延）（正常 rat：17.3  $\pm$  0.8sec，DM rat：20.3  $\pm$  0.6， $p=0.035$ ）が，R により有意に改善した（17.7  $\pm$  0.6， $p=0.004$ ）。DM rat における有意な IENFD の減少（正常 rat：30.3  $\pm$  5.0/mm，DM rat：21.6  $\pm$  1.7， $p=0.002$ ）は，R により阻止された（26.2  $\pm$  1.2， $p=0.038$ ）。② DRG ニューロンの初代培養において，R 添加群（2175  $\pm$  149 $\mu$ m/neuron）ではコントロール群（1446  $\pm$  147）に比して有意な神経突起伸長効果が認められた（ $p=0.003$ ）。

## 【考察】

本研究では，DM 発症早期より R の投与を開始し予防効果を立証した既報とは異なり，DPN が確立した後に R の投与を開始することで，より診療の実状に即した介入効果を確認することができた。すなわち，確立した DPN に対しても R が改善効果を有することを示した。また，小径神経線維障害の病理学的評価法である IENFD においても R が有意な改善をもたらすことを証明した。これらのことより本研究は，既存の報告と比較し，より当該薬の有効性に対する強い検証となったと考えられる。また，DRG の初代培養における神経突起伸長は神経再生を模する ex vivo 実験であるが，R は神経突起伸長促進効果も有することが示されたことより，末梢神経系の再生にも寄与する可能性が示唆された。

## 【結語】

R は，発症した DPN に対しても改善効果を示す可能性が示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

糖尿病性多発神経障害 (diabetic polyneuropathy; DPN) は最も頻度の高い糖尿病 (DM) 性合併症であり、感覚障害や下肢切断による QOL 低下を招く他、近年、心血管イベントのリスク因子であることが示されている。しかしながら、DPN の発症機序にアプローチする治療法は確立されていない。DPN の病因として様々な代謝メカニズムが提唱されているが、本研究ではポリオール代謝経路に着目した。アルドース還元酵素阻害薬 (ARI) は、ポリオール代謝の充進を抑制し、DPN の発症及び進展を抑制する薬剤であり、エパルレスタットが臨床応用されている。しかしながら、進展した DPN に対してはエパルレスタットには十分な効果が認められておらず、より有効な治療法の開発が必要とされている。本研究で注目した新規 ARI ラニレスタット (R) は、より強力な阻害作用を有しており、rat における DPN 発症予防効果が報告されている。そこで本研究では、発症後の DPN に対する R による改善効果を下記につき検討した。

① 4 週齢雄性 SDrat にストレプトゾトシン 40mg/kg を腹腔内投与し、1 週間後に随時血糖値 300mg/dl 以上で DM と診断した。DM 発症から 12 週間後に各種末梢神経機能検査 (感覚神経伝導速度: SNCV, 運動神経伝導速度: MNCV, 温覚閾値) により DPN の発症を確認した。その後、6 週間に亘り R (1.0mg/kg/day) を経口投与した。治療前後で末梢神経機能を評価し、治療終了後には足底の表皮内神経線維密度 (IENFD) を評価した。② R の末梢神経におよぼす直接効果を検討するため、4 週齢の雄性 C57BL/6 マウスの脊髄後根神経節 (DRG) を採取し、ニューロンの初代培養を行った。R 1  $\mu$ M を培養液に添加し、48 時間後の神経突起長を測定した。なお、神経突起は抗 neurofilament-L 抗体による免疫染色で可視化した。その結果は

① 神経伝導速度は、正常 rat (SNCV:  $49.1 \pm 1.5$ m/s, MNCV:  $47.1 \pm 1.4$ ) に比して DMrat において有意に低下し (SNCV:  $39.8 \pm 3.5$ , MNCV:  $38.9 \pm 3.5$ ) ( $p=$  ), R により有意に改善した (SNCV:  $43.3 \pm 3.6$ , MNCV:  $45.6 \pm 3.9$ ) ( $p=0.001$ )。DMrat における温覚閾値の異常 (逃避反応の遅延) (正常 rat:  $17.3 \pm 0.8$ sec, DM rat:  $20.3 \pm 0.6$ ,  $p=0.035$ ) が、R により有意に改善した ( $17.7 \pm 0.6$ ,  $p=0.004$ )。DMrat における有意な IENFD の減少 (正常 rat:  $30.3 \pm 5.0$ /mm, DM rat:  $21.6 \pm 1.7$ ,  $p=0.002$ ) は、R により阻止された ( $26.2 \pm 1.2$ ,  $p=0.038$ )。② DRG ニューロンの初代培養において、R 添加群 ( $2175 \pm 149\mu$ m/neuron) ではコントロール群 ( $1446 \pm 147$ ) に比して有意な神経突起伸長効果が認められた ( $p=0.003$ )。

本研究では、DM 発症早期より R の投与を開始し予防効果を立証した既報とは異なり、DPN が確立した後に R の投与を開始することで、より診療の実状に即した介入効果を確立することができた。すなわち、確立した DPN に対しても R が改善効果を有することを

示した。また、小径神経線維障害の病理学的評価法である IENFD においても R が有意な改善をもたらすことを証明した。これらのことより本研究は、既存の報告と比較し、より当該薬の有効性に対する強い検証となったと考えられる。また、DRG の初代培養における神経突起伸長は神経再生を模する *ex vivo* 実験であるが、R は神経突起伸長促進効果も有することが示されたことより、末梢神経系の再生にも寄与する可能性が示唆された。

本研究は、糖尿病の重大な合併症である糖尿病性神経障害の成因から治療を検討した報告である。成因の一つであるポリオール代謝経路に着目し、アルドース還元酵素阻害薬の治療効果を検討したものである。動物実験、細胞実験を通じ、その治療効果、メカニズムを明らかにし、今後、本分野の診療、研究に大いに貢献するものである。よって、学位を授与するに値する論文であると判断した。

氏名	犬飼大輔 (いぬかいだいすけ)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第565号
学位授与年月日	令和2年3月12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	Identification of cisplatin-resistant factor by integration of transcriptomic and proteomic data using head and neck carcinoma cell lines (頭頸部癌細胞株を用いたトランスクリプトームおよびプロテオームデータの統合によるシスプラチン耐性化因子の同定)
論文審査委員	(主査) 教授 三嶋秀行 教授 岡田尚志郎 教授 中野正吾 教授 都築豊徳

## 学位論文内容の要旨

### 【背景】

シスプラチン (CDDP) は、頭頸部扁平上皮癌 (HNSCC) の治療に重要である。治療前に化学療法耐性化因子を決定することは、臨床医と患者に大きな利益をもたらす。今回、HNSCC 細胞株を使用してプロテオームデータとトランスクリプトームデータを統合し、HNSCC でより正確な CDDP 抵抗性因子を特定することを目的とした研究を行った。

### 【方法】

今回、CDDP 感受性株 UM-SCC-23, CDDP 獲得耐性株 UM-SCC-23-CDDPR, CDDP 自然耐性株 UM-SCCC-81B, 5-FU 獲得耐性株 UM-SCC-23/WR の4つの HNSCC 細胞株を使用した。プロテオーム解析には、iTRAQ およびタンデム質量分析, LC/ESI-MS/MS 分析を使用。トランスクリプトーム解析は、マイクロアレイを使用。これらの独立したデータを統合し、CDDP 耐性化因子を同定し、低分子干渉 RNA (siRNA) を使用して機能分析を行った。

### 【結果】

iTRAQ 分析により、7種類のタンパク質が CDDP に特異的耐性因子であると特定さ

れた。トランスクリプトーム解析により、数百の潜在的な候補因子が明らかになった。これらのデータを組み合わせて統合すると、潜在的な CDDP 特異的耐性化因子としての S100A2 が特定された。siRNA による機能解析により、S100A2 の発現低下により、CDDP 耐性細胞株で感受性が回復することが確認された。

### 【考察】

S-100 タンパク質ファミリーである S100A2 タンパクは、癌に関与すると報告されているが、CDDP 耐性に関する報告は現在までにない。S100A2 が CDDP 耐性にどのように影響するかについて、複雑なメカニズムが考えられている。しかし、トランスクリプトームとプロテオミクスのデータの統合によって特定された CDDP 特異的耐性化因子として S100A2 を見る最初の報告であり、このデータは包括的な分析によって生成され、非常に正確なマーカーと考える。この研究では、S100A2 が CDDP 耐性にどのように影響するかについてのメカニズムはまだ明らかにしていないが、さらなる調査によりメカニズムを明らかにすると、S100A2 は CDDP 耐性として非常に正確なバイオマーカーになりえると考ええる。

### 【結論】

HNSCC 細胞株を使用し、トランスクリプトミクスとプロテオミクスの結果を統合することにより、S100A2 が CDDP 特異的耐性化因子として機能することを今回確認した。このタンパクは、HNSCC 治療のバイオマーカーとして使用でき、CDDP 耐性の症例に対する新しい治療戦略を提供しうると考える。

## 論文審査の結果の要旨

シスプラチンは、頭頸部扁平上皮癌（HNSCC）の治療に重要である。治療前に化学療法耐性化因子を決定できると、臨床上大きな利益をもたらす。今回、HNSCC 細胞株を使用してプロテオームデータとトランスクリプトームデータを統合し、HNSCC でより正確なシスプラチン抵抗性因子を特定することを目的とした。

4つの HNSCC 細胞株、シスプラチン感受性株 UM-SCC-23、シスプラチン獲得耐性株 UM-SCC-23-CDDPR、シスプラチン自然耐性株 UM-SCCC-81B、5-FU 獲得耐性株 UM-SCC-23/WR を使用した。プロテオーム解析には、iTRAQ およびタンデム質量分析、LC/ESI-MS/MS 分析を、トランスクリプトーム解析にはマイクロアレイを使用した。これらのデータを統合し、シスプラチン耐性化因子を同定し、低分子干渉 RN (siRNA) を用いて機能分析を行った。

iTRAQ 分析により、7種類のタンパク質がシスプラチンに特異的耐性因子であると特

定された。トランスクリプトーム解析により、数百の潜在的な候補因子が明らかになった。これらのデータを組み合わせて統合すると、潜在的なシスプラチン特異的耐性化因子としての S100A2 が特定された。siRNA による機能解析により、S100A2 の発現低下により、シスプラチン耐性細胞株で感受性が回復することから、S100A2 がシスプラチン特異的耐性化因子であることが示唆された。

S100A2 のシスプラチン耐性に関する報告はなく、トランスクリプトームとプロテオミクスのデータ結合により特定された最初の報告である。

本研究は、HNSCC おけるシスプラチン耐性の機序解明と新しい治療戦略につながることを期待され、学位授与に値する論文である。

氏名	しゃみま いすらむ Shamima Islam
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第566号
学位授与年月日	令和2年3月12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	<b>Accumulation of versican facilitates wound healing: Implication of its initial ADAMTS-cleavage site</b> (バーシカンの蓄積は創傷治癒を促進する：ADAMTS切断部位の意義)
論文審査委員	(主査) 教授 佐藤元彦 教授 笠井謙次 教授 高村祥子 教授 古川洋志

## 学位論文内容の要旨

バーシカン (versican, 以下 Vcan) は細胞外マトリックス (Extracellular Matrix, 以下 ECM) 型の巨大なコンドロイチン硫酸プロテオグリカンで、組織の変容の際に一過性に高発現し、仮設マトリックス (Provisional Matrix) 形成の中心的な役割を担う分子と考えられている。Vcan の代謝は、同分子のコアタンパク質の特定部位を A Disintegrin and Metalloproteinases with Thombospondin Motifs (ADAMTS) 群のタンパク質分解酵素が切断することによって開始することが知られており、当該部位の分解が Vcan 代謝の鍵を握ると考えられる。

我々は、Vcan 代謝における同酵素の意義を明らかにするために同切断部位に変異を加え ADAMTS 群抵抗性 Vcan を発現するノックインマウス V1R 系を CRISPR/Cas9 の技術を用いて作製し解析した。その結果、同マウスのホモ接合体 R/R では、一部の胎仔が胎生後期に臓器出血によって死亡すること、出生するマウスは合趾症を呈するが正常に発育することがわかった。

発育したマウスの創傷治癒実験では野生型と比較して治癒が促進されることが明らかとなった。免疫組織学的解析では、R/R の創傷部位において Vcan 発現と沈着の増加と Vcan 分解産物の減少が確認された。Ki67 の免疫染色では R/R マウス創部における細胞の増殖亢進がみられた。また CD11b 陽性細胞の浸潤も亢進していた。qRT-PCR を用いて M1, M2 マクロファージのバランスに関して検討したところ、M1 に偏向していることが

わかった。また CD45 陽性, CD4 陽性細胞の浸潤の亢進も確認された。αSmooth Muscle Action (αSMA, Acta2) ならびに periostin の免疫染色では間葉系細胞の筋線維芽細胞への分化の亢進が, コラーゲン, フィブロネクチン等の免疫染色ではこれら ECM 分子群の発現促進が観察された。さらに Smad2/3 の免疫染色を行ったところ, Smad2/3 の核移行を呈する細胞が増加しており, R/R マウスの創傷部位において TGFβシグナルが亢進していることが示された。qRT-PCR を用いた解析では, 創部における ADAMTS1,4,9,20 の発現亢進が認められた。

野生型と R/R マウスの皮膚線維芽細胞を単離し, 細胞培養系にて検討を加えたところ, R/R の線維芽細胞においては TGFβ未処理であっても一定の TGFβシグナルが活性化されていることがわかった。

以上の結果から, Vcan コアタンパク質の ADAMTS 切断部位が同分子の代謝の鍵を握る部位であること, Vcan の局所における沈着の増加によって Provisional Matrix 形成が促進されること, Vcan の沈着増加は創傷局所における TGFβシグナルを亢進させ, 線維芽細胞の筋線維芽細胞への分化を促進させ, コラーゲン, フィブロネクチン等の細胞外マトリックス分子の発現と沈着を亢進させることが明らかとなった。

## 論文審査の結果の要旨

バーシカン (versican, 以下 Vcan) は細胞外マトリックス (Extracellular Matrix, 以下 ECM) 型の巨大なコンドロイチン硫酸プロテオグリカンで, 組織の変容の際に一過性に高発現し, 仮設マトリックス (Provisional Matrix) 形成の中心的な役割を担う分子と考えられている。Vcan の代謝は, 同分子のコアタンパク質の特定部位を A Disintegrin and Metalloproteinases with Thombospondin Motifs (ADAMTS) 群のタンパク質分解酵素が切断することによって開始することが知られており, 当該部位の分解が Vcan 代謝の鍵を握ると考えられる。

イスラムらは, Vcan 代謝における同酵素の意義を明らかにするために同切断部位に変異を加え ADAMTS 群抵抗性 Vcan を発現するノックインマウス V1R 系を確立し解析した。その結果, 同マウスのホモ接合体 (R/R) では, 一部の胎仔が胎生後期に臓器出血によって死亡すること, 出生するマウスは合趾症を呈するが正常に発育することがわかった。

発育したマウスの創傷治癒実験では野生型と比較して治癒が促進されることが明らかとなった。免疫組織学的解析では, R/R の創傷部位において Vcan 発現と沈着の増加と Vcan 分解産物の減少が確認された。Ki67 の免疫染色では R/R マウス創部における細胞の増殖亢進がみられた。創傷部位では CD11b 陽性細胞の浸潤が亢進し, マクロファージのバランスは M1 に偏向していた。CD45 陽性, CD4 陽性細胞の浸潤の亢進も確認された。αSmooth Muscle Action ならびに periostin の免疫染色では間葉系細胞の筋線維芽細胞へ



の分化の亢進が、コラーゲン、フィブロネクチン等の免疫染色ではこれら ECM 分子群の発現促進が観察された。さらに Smad2/3 の免疫染色を行ったところ、Smad2/3 の核移行を呈する細胞が増加しており、R/R マウスの創傷部位において TGF $\beta$  シグナルが亢進していることが示された。qRT-PCR を用いた解析では、創部における ADAMTS1,4,9,20 の発現亢進が認められた。

野生型と R/R マウスの皮膚線維芽細胞を単離し、細胞培養系にて検討を加えたところ、R/R の線維芽細胞においては TGF $\beta$  未処理であっても一定の TGF $\beta$  シグナルが活性化されていることがわかった。

以上の結果から、Vcan コアタンパク質の ADAMTS 切断部位が同分子の代謝の鍵を握る部位であること、Vcan の局所における沈着の増加によって Provisional Matrix 形成が促進されること、Vcan の沈着増加は創傷局所における TGF $\beta$  シグナルを亢進させ、線維芽細胞の筋線維芽細胞への分化を促進させ、コラーゲン、フィブロネクチン等の細胞外マトリックス分子の発現と沈着を亢進させることが明らかとなった。

本研究は創傷治癒における Vcan の役割、特に ADAMTS による Vcan 代謝の重要性を、CRISPR/Cas9 の技術を用いて作製した ADAMTS 群抵抗性 Vcan を発現するノックインマウスを用いて明示したものである。豊富な in vivo データから、創傷治癒課程における細胞外マトリックスの役割に対する理解を確実に進める研究であり、学位を授与するに値すると判断した。

氏名	宮田憲二 <small>みや た けん じ</small>
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第567号
学位授与年月日	令和2年3月12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	<b>Efficacy of Oral Propranolol and Laser Therapy for Infantile Hemangioma</b> (乳児血管腫におけるプロプラノロール療法とレーザー療法の有効性)
論文審査委員	(主査) 教授 高見昭良 教授 武内恒成 教授 渡邊大輔 教授 鈴木耕次郎

## 学位論文内容の要旨

### 【背景】

乳児血管腫の治療は従来から行われてきたレーザー療法とともに、プロプラノロール療法が第一選択になりつつあるが、両者の有効性の比較に関する報告は未だ少ない。両者を比較した場合の安全性・有効性を検討した。

### 【対象と方法】

プロプラノロール療法(42例)、レーザー療法(101例)を行った乳児血管腫143例を対象に医療記録から後方視的検討を行った。方法は血管腫の退縮率、硬さ、色などをスコア化しGood(4点)以上を有効、Moderate(3点)以下を無効と判定した。評価項目は有効率(有効症例の割合)と安全性(有害事象の有無)とし、比較検討した。

### 【結果】

<有効性> 治療開始12ヶ月時点での有効率に有意差は認めなかった。

プロプラノロール療法は治療開始3、6ヶ月時点で、レーザー療法に比べより高い治療効果を認めた。プロプラノロール単独療法とレーザー併用療法の有効率を比較したが、有意差は認めなかった。表在型に関して、プロプラノロール療法は治療開始6ヶ月時点で、レーザー療法に比べより高い治療効果を認めた。

治療開始時月齢が3ヶ月以内に関して、プロプラノロール療法は治療開始3, 6ヶ月時点で、レーザー療法に比べより高い治療効果を認めた。

治療開始時月齢が3ヶ月以降に関して、有効率に有意差は認めなかった。

<安全性> 両者共に明らかな副作用は認めなかった。

### 【考察】

プロプラノロール療法をレーザー療法と比較した場合の有効性が報告され、早期の有効性が報告されている。当院のプロプラノロール療法もレーザー療法に比べ、治療早期により高い治療効果を認めた。乳児血管腫は生後3ヶ月までに最大サイズの80%に達すると言われている。プロプラノロール療法の早期開始の有効性を示唆する報告があり、早期開始が良好な結果になった可能性が考えられた。

### 【結論】

プロプラノロール療法は高い治療効果を認めた。

プロプラノロール療法はレーザー療法に比べ、より早期に高い治療効果を認めた。

プロプラノロール療法、レーザー療法は高い安全性、有効性を示唆する結果となった。

## 論文審査の結果の要旨

### 【背景と目的】

乳児血管腫は、乳児期に最もよくみられる良性軟部腫瘍である。多くは自然消退するが、頭頸部や四肢に残存し、心理的な問題も惹起し得る。乳児血管腫に対し、従来レーザー療法が行われてきたが、最近ではプロプラノロール療法も広く行われている。しかし、両者の優劣は明らかではない。本研究では、両者の有効性と安全性を比較した。

### 【対象と方法】

乳児血管腫143例を対象に、プロプラノロール療法(42例)とレーザー治療(101例)の有効性と安全性を後方視的に比較した。有効性の評価として、血管腫の退縮率、硬さ、色などをスコア化し、good(4点)以上を有効、moderate(3点)以下を無効と判定した。各治療の有効性(有効症例の割合)と安全性(有害事象の割合)を比較・検討した。

### 【結果】

プロプラノロール療法とレーザー療法の有効性を比較したところ、プロプラノロール療法は、治療開始3か月、6か月時点で、有意に高い治療効果を示した。ただし、治療開始12か月時点における有効率に差はなかった。表在型に関して、プロプラノロール療法は、

治療開始6か月時点で、レーザー療法より高い治療効果を示した。治療開始時月齢3か月以内を対象に解析したところ、プロプラノロール療法は、治療開始3か月、6か月時点で、レーザー治療より高い治療効果を示した。治療開始時月齢が3か月以降を対象に解析したところ、有効率に有意差はみられなかった。なお、プロプラノロール単独療法と、プロプラノロール・レーザー併用療法の有効率を比較したところ、有意差はみられなかった。プロプラノロール療法とレーザー療法の安全プロファイルを比較したところ、有意な差はみられなかった。

### **【考察】**

プロプラノロール療法は、レーザー療法に比べ、安全性を損なうことなく、治療早期から効果が期待できることが示唆された。特に、月齢3か月以内の乳児に顕著であった。乳児血管腫は、生後3か月までに最大サイズの80%に達することがわかっている。この時点でプロプラノロール療法を行うことにより、早期の治療効果が期待できる可能性がある。したがって、本研究成果は、今後乳児血管腫の最適治療の選択に寄与すると考えられる。以上から、学位授与に値する論文と判断した。

氏名	なかしまあきな 中島昭奈
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第568号
学位授与年月日	令和2年3月12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	<b>Phospholipase A2 from bee venom increases poly(I:C)-induced activation in human keratinocytes</b> (ハチ毒由来のホスホリパーゼ A2 は Poly(I:C) によるヒト角化細胞活性化を増強する)
論文審査委員	(主査) 教授 細川好孝 教授 佐藤元彦 教授 笠井謙次 教授 中野正吾

## 学位論文内容の要旨

### 【背景】

ヒト皮膚組織の最前線で防御バリアとして機能する角化細胞は、自ら発現している Toll-like receptor (TLR) を介して病原微生物の侵入を察知し、IL-8をはじめ様々なサイトカインを産生して免疫防御反応を誘導する。角化細胞で産生された IL-8 は好中球などの炎症部位への遊走など様々な免疫反応を誘導することから、IL-8 の産生レベルは皮膚の免疫反応活性化の指標にもなっている。合成 2 本鎖 RNA である poly(I:C) は、TLR3 などの病原体認識受容体を介して角化細胞の活性化を誘導し IL-8 などのサイトカイン産生を誘導する。最近では TLR3 を介する IL-8 産生がヒトやマウスの創傷治癒に重要であることが報告されている。一方、ミツバチなどがもつハチ毒は、痛みやかゆみを伴う紅斑や水疱、浮腫などの皮膚の炎症反応を誘導する。しかしながら角化細胞においてハチ毒は炎症反応抑制に働くという報告があるのみで、TLR3 などの TLR を介した免疫応答に対する影響はよくわかっていなかった。

### 【方法, 結果】

ヒト角化細胞は、Poly(I:C) により活性化され IL-8 を産生するが、本研究ではこの産生がハチ毒添加で増強されることをみいだした (ELISA 法で IL-8 を測定)。また、ハチ毒には、メリチンなどのペプチド、ヒスタミンなどのアミン類など活性化を誘導しそうな

成分が含まれている。その中で酵素である phospholipase A2 (PLA2) が最も Poly(I:C) による活性化を増強させることがわかった。PLA2 とは細胞膜に多く含まれるリン脂質をリゾリン脂質と脂肪酸とに加水分解する酵素である。熱処理して不活化した PLA2 や、PLA2 の特異的インヒビターである MJ33 を加えたところ、IL-8 の産生増強作用は認められなくなった。

さらにこの増強作用のメカニズムについて調べたところ、PLA2 添加により poly(I:C) の角化細胞内への取り込みが上昇することが分かった。この取り込み上昇に関しても熱処理後の PLA2 や PLA2 特異的インヒビター (MJ33) 添加では認められなくなることから、やはり PLA2 の酵素作用が重要であると考えられた。また PLA2 添加により脂肪酸の一種であるオレイン酸の分泌が角化細胞上清中に増加するが熱処理後 PLA2 添加では増加しないことや、このようなオレイン酸の増減と poly(I:C) の角化細胞内への取り込みの増減とが並行していることから、PLA2 により角化細胞の細胞膜が加水分解されることが poly (I:C) の角化細胞内への取り込み上昇や IL-8 産生増強につながっている可能性が考えられた。

## 【考察, 展望】

今回の研究成果から、ハチ毒に含まれる PLA2 に、poly(I:C) のヒト角化細胞内への取り込み上昇や IL-8 産生増強作用があることが分かった。角化細胞における TLR3 を介する IL-8 産生は創傷治癒を促進する作用があることが報告されている。poly(I:C) と PLA2 との相乗効果による角化細胞からの IL-8 産生増強が創傷治癒促進に働く可能性も考えられ、本研究を基にした褥瘡などの創傷治癒促進につながる新たな方法の開発が期待される。

## 論文審査の結果の要旨

### 【背景】

ヒト皮膚組織の最前線で防御バリアとして機能する角化細胞は、自ら発現している Toll-like receptor (TLR) を介して病原微生物の侵入を察知し、IL-8をはじめ様々なサイトカインを産生して免疫防御反応を誘導する。角化細胞で産生された IL-8 は好中球などの炎症部位への遊走など様々な免疫反応を誘導することから、IL-8 の産生レベルは皮膚の免疫反応活性化の指標にもなっている。合成 2 本鎖 RNA である poly(I:C) は、TLR3 などの病原体認識受容体を介して角化細胞の活性化を誘導し IL-8 などのサイトカイン産生を誘導する。最近では TLR3 を介する IL-8 産生がヒトやマウスの創傷治癒に重要であることが報告されている。一方、ミツバチなどがもつハチ毒は、痛みやかゆみを伴う紅斑や水疱、浮腫などの皮膚の炎症反応を誘導する。しかしながら角化細胞においてハチ毒は炎症反応抑制に働くという報告があるのみで、TLR3 などの TLR を介した免疫応

答に対する影響はよくわかっていなかった。

## 【方法, 結果】

ヒト角化細胞は, Poly(I:C) により活性化され IL-8 を産生するが, 本研究ではこの産生がハチ毒添加で増強されることをみいだした (ELISA 法で IL-8 を測定)。また, ハチ毒には, メリチンなどのペプチド, ヒスタミンなどのアミン類など活性化を誘導しそうな成分が含まれている。その中で酵素である phospholipase A2 (PLA2) が最も Poly(I:C) による活性化を増強させることがわかった。PLA2 とは細胞膜に多く含まれるリン脂質をリゾリン脂質と脂肪酸とに加水分解する酵素である。熱処理して不活化した PLA2 や, PLA2 の特異的インヒビターである MJ33 を加えたところ, IL-8 の産生増強作用は認められなくなった。

さらにこの増強作用のメカニズムについて調べたところ, PLA2 添加により poly(I:C) の角化細胞内への取り込みが上昇することが分かった。この取り込み上昇に関しても熱処理後の PLA2 や PLA2 特異的インヒビター (MJ33) 添加では認められなくなることから, やはり PLA2 の酵素作用が重要であると考えられた。また PLA2 添加により脂肪酸の一種であるオレイン酸の分泌が角化細胞上清中に増加するが熱処理後 PLA2 添加では増加しないことや, このようなオレイン酸の増減と poly(I:C) の角化細胞内への取り込みの増減とが並行していることから, PLA2 により角化細胞の細胞膜が加水分解されることが poly(I:C) の角化細胞内への取り込み上昇や IL-8 産生増強につながっている可能性が考えられた。

## 【考察, 展望】

今回の研究成果から, ハチ毒に含まれる PLA2 に, poly(I:C) のヒト角化細胞内への取り込み上昇や IL-8 産生増強作用があることが分かった。角化細胞における TLR3 を介する IL-8 産生は創傷治癒を促進する作用があることが報告されている。poly(I:C) と PLA2 との相乗効果による角化細胞からの IL-8 産生増強が創傷治癒促進に働く可能性も考えられ, 本研究を基にした褥瘡などの創傷治癒促進につながる新たな方法の開発が期待される。

本論文は International Immunology に掲載され, その内容も優れており, さらに臨床応用も期待されることから, 学位を授与するに十分な価値のある論文と判断した。

氏名	高橋礼子
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第569号
学位授与年月日	令和2年3月12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	Estimation for Hospitals Handling the Patient Load after a Nankai Trough Earthquake in the Tokai Region (東海地区における南海トラフ地震での受入病院の課題)
論文審査委員	(主査) 教授 菊地正悟 教授 鈴木孝太 教授 羽生田正行 教授 前川正人

## 学位論文内容の要旨

### 【目的】

日本では、南海トラフ地震における人的被害予測は行われているが、医療機関の被害については検討が不十分である。本研究では、東海地方の南海トラフ地震被災想定を基に、災害拠点病院の予想被災度合を予測し、南海トラフ地震における医療機関の課題の抽出と、新しい医療戦略を提示した。

### 【方法】

震度分布・液状化・津波浸水域に基づき、災害拠点病院を所在地によって機能維持群、建物被害群、病院避難群、孤立群に分類し、それぞれの群での被災度合を予測した。

- ・機能維持群：震度6弱以下の地域にある病院。通常通りの診療機能を維持しており、患者受入可。
- ・建物被害群：震度6強の地域、又は震度6弱かつ液状化のある地域にある病院。建物に何らかのダメージがあるため、新規の重傷患者受入不可であるが、物資補給等にて入院患者への医療提供は維持できる。
- ・病院避難群：震度7の地域、又は震度6強かつ液状化のある地域にある病院。建物に大きなダメージがあり、診療継続が困難であるため、入院患者の転院搬送が必要。
- ・孤立群：津波浸水が予想される地域にある病院。津波によりアクセスが途絶し、ライフ



ライン供給が困難であるため、入院患者の転院搬送が必要。

## 【結果】

災害拠点病院の被災状況については、機能維持群は 32 施設あった一方で、建物被害群は 12 施設、病院避難群は 12 施設、孤立群は 13 施設あった。

## 【考察】

災害拠点病院は沿岸部を中心に半数以上が何らかの被害を受けており、現状の体制では、被災県内での対応は困難であると考えられる。今後は、被災地外への迅速な搬出に加え、被災地内での医療継続という以下の様な新たな医療戦略の検討が必要である。

- ・患者の外部搬送が困難であったり、ライフライン途絶による医療機能継続が困難な病院に対し、ライフライン支援を優先的に行う病院を決めることで、地域全体として効率的な医療機能継続が可能となる
- ・平時に使用されていない医療資源（休眠病床・拡張病床など）を活用することで、被災地域内での収容能力の拡充が可能となる
- ・被災地内でダメージコントロール手術を含む蘇生と可能な範囲の集中治療を行い、時間を置いてから被災地外への搬送を行うことで、根本治療までの時間的猶予を持たせることが可能となる

## 論文審査の結果の要旨

提出論文は、東海地方の南海トラフ地震被災想定を基に、災害拠点病院の予想被災度合を予測し、南海トラフ地震における医療機関の課題の抽出と、新しい医療戦略を提示することを目的としたものである。

震度分布・液状化・津波浸水域に基づき、愛知・静岡・三重の災害拠点病院 69 を所在地によって次の 4 つに分類した。機能維持群：震度 6 弱以下の地域にある病院で通常通りの診療機能を維持し患者受入可能。建物被害群：震度 6 強の地域、又は震度 6 弱かつ液状化のある地域にある病院で建物にダメージがあるため新規の患者受入不可だが入院患者への医療提供は維持できる。病院避難群：震度 7 の地域、又は震度 6 強かつ液状化のある地域にある病院で建物のダメージのため診療継続不可なので入院患者の転院搬送が必要。孤立群：津波浸水が予想される地域にある病院でアクセスやライフライン供給が途絶して入院患者の転院搬送が必要。

機能維持群は 32 施設、建物被害群は 12 施設、病院避難群は 12 施設、孤立群は 13 施設であった。

以上から次のような考察を行っている。

1. 災害拠点病院は沿岸部を中心に半数以上が何らかの被害を受けており、現状の体制で

は、被災県内だけでの対応は困難である。被災地外への迅速な搬出に加え、被災地内での医療継続という新たな戦略の検討が必要である。

2. ライフライン途絶のために医療機能継続が困難である病院に対し、優先順位を決めて効率的にライフライン支援を行うことで、地域全体として効率的な医療機能継続を図る必要がある。
3. 平時に使用されていない医療資源（休眠病床・拡張病床など）を活用することで、被災地域内での収容能力の拡充を図る必要がある。
4. 被災地内でダメージコントロール手術を含む蘇生と可能な範囲の集中治療を行って時間的猶予を確保し、被災地外へ搬送してから根本治療を行う方式で対応する必要がある。

提出論文は、東海地方の南海トラフ地震へ対応する医療戦略について不可欠な情報を与えるものである。また、今後も人的側面を含めた分析など、より詳細な検討にも繋がるもので、学位授与に値すると判定した。

氏名	まる やま ゆう き 丸 山 優 貴
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第570号
学位授与年月日	令和2年3月12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	<b>Effects of patency of run-off arteries on distal bypass in critical limb ischemia</b> (重症下肢虚血肢に対する末梢バイパスにおける run-off 動脈開存性の影響)
論文審査委員	(主査) 教授 松 山 克 彦 教授 中 野 隆 教授 天 野 哲 也 教授 伊 藤 恭 彦

## 学位論文内容の要旨

### 【背景】

末梢バイパスの末梢吻合を選択する際は潰瘍の局在と血管解剖が重要である。個々の症例で吻合血管は angiosome concept や run-off 動脈などを考慮して決定される。しかし臨床においては血管の性状が吻合に適さないなどの理由で run-off の良くない血管を末梢吻合に選択せざるを得ない場合もある。過去の研究で、末梢バイパスにおいては必ずしも angiosome concept に従った末梢吻合を選択しなくても術後の創傷治癒率は良好であると報告されていたが、run-off 動脈の性状が末梢バイパスの結果に与える影響は報告されていなかった。今回の研究では、run-off 動脈の性状と末梢吻合血管の選択が末梢バイパスの血行動態と創傷治癒に与える影響について検討した。

### 【対象と方法】

2010年1月から2017年12月の間に当科で重症下肢虚血肢に対して末梢バイパスを行った59例70肢を対象とした。対象肢を末梢吻合部の位置によって前脛骨動脈(ATA)群と後脛骨動脈(PTA)群に分類し、それらをさらにrun-off動脈の性状によってgood run-off再建とpoor run-off再建に分類した。また、ペダルアーチの交通枝の開存性によってpatent archとoccluded archに分類した。皮膚灌流圧(SPP)と創傷治癒時間で評価を行った。

## 【結果】

ATA 群と PTA 群の両群において、good run-off 再建と poor run-off 再建のいずれでも SPP は術前より術後で有意に上昇した。ATA 群と PTA 群の両群において、good run-off 再建と poor run-off 再建の間で創傷治癒率に有意差はなかった。一方で、ATA 群において occluded arch では patent arch よりも創傷治癒率が低かった。

## 【結論】

末梢バイパスでは末梢吻合血管に係わらず術後 SPP と創傷治癒が改善された。ATA 群においてはペダルアーチの交通枝が閉塞していると創傷治癒率が悪い結果となった。PTA 群においてはペダルアーチの交通枝の開存と閉塞で創傷治癒率に差はなく、ATA 群かつ patent arch の場合と同程度であった。この結果から、足背動脈と足底動脈の性状が同程度かつペダルアーチの交通枝が閉塞している場合には足底動脈を末梢吻合とする方が有利と考えられる。

# 論文審査の結果の要旨

## 【背景】

末梢バイパスの末梢吻合を選択する際は潰瘍の局在と血管解剖が重要である。個々の症例で吻合血管は angiosome concept や run-off 動脈などを考慮して決定される。しかし臨床においては血管の性状が吻合に適さないなどの理由で run-off の良くない血管を末梢吻合に選択せざるを得ない場合もある。過去の研究で、末梢バイパスにおいては必ずしも angiosome concept に従った末梢吻合を選択しなくても術後の創傷治癒率は良好であると報告されていたが、run-off 動脈の性状が末梢バイパスの結果に与える影響は報告されていなかった。今回の研究では、run-off 動脈の性状と末梢吻合血管の選択が末梢バイパスの血行動態と創傷治癒に与える影響について検討した。

## 【対象と方法】

2010 年 1 月から 2017 年 12 月の間に当科で重症下肢虚血肢に対して末梢バイパスを行った 59 例 70 肢を対象とした。対象肢を末梢吻合部の位置によって前脛骨動脈 (ATA) 群と後脛骨動脈 (PTA) 群に分類し、それらをさらに run-off 動脈の性状によって good run-off 再建と poor run-off 再建に分類した。また、ペダルアーチの交通枝の開存性によって patent arch と occluded arch に分類した。皮膚灌流圧 (SPP) と創傷治癒時間で評価を行った。

## 【結果】

ATA 群と PTA 群の両群において、good run-off 再建と poor run-off 再建のいずれでも SPP は術前より術後で有意に上昇した。ATA 群と PTA 群の両群において、good run-off 再建と poor run-off 再建の間で創傷治癒率に有意差はなかった。一方で、ATA 群において occluded arc では patent arch よりも創傷治癒率が低かった。

## 【結論】

末梢バイパスでは末梢吻合血管に係わらず術後 SPP と創傷治癒が改善された。ATA 群においてはペダルアーチの交通枝が閉塞していると創傷治癒率が悪い結果となった。PTA 群においてはペダルアーチの交通枝の開存と閉塞で創傷治癒率に差はなく、ATA 群かつ patent arch の場合と同程度であった。この結果から、足背動脈と足底動脈の性状が同程度かつペダルアーチの交通枝が閉塞している場合には後脛骨動脈を末梢吻合とする方が有利と考えられる。

重症下肢虚血病変に対して血管支配領域にわけて治療することが基本ではあるが、後脛骨動脈に吻合した方が、足底動脈への血流が保たれやすいという観点から、潰瘍治癒率があがるという趣旨の論文である。本研究は予後不良な重症下肢虚血病変に対して下肢バイパスの成績向上に有用と思われる報告であり、学位授与に値する論文と認める。

氏名	近藤孝行 <small>こん どう たか ゆき</small>
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第571号
学位授与年月日	令和2年3月12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	<b>Effect of high blood glucose level on the antimicrobial activity of daptomycin against <i>Staphylococcus aureus</i> in streptozotocin-induced diabetic mice</b> (ストレプトゾトシン誘導糖尿病マウスにおけるダプトマイシンの黄色ブドウ球菌への抗菌活性に及ぼす高血糖値の影響)
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 古 川 洋 志

## 学位論文内容の要旨

### 【目的】

抗MRSA薬であるDaptomycin (DAP) はメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) を含む黄色ブドウ球菌 (*S.aureus*) に抗菌活性を有し、糖尿病患者に対する有用性が示唆されている。しかしながら、DAPはグルコース溶液に希釈するとDAP含量が低下することが確認されており、また、高血糖患者におけるDAPの有用性については詳細な検討は行われていない。本研究では、高血糖値のマウス (DMマウス) を用いてDAPの有効性および薬物濃度に血中グルコースが及ぼす影響についてMRSA臨床分離株を用いて検討した。さらに、グルコース溶液に安定性を示す抗MRSA薬 Linezolid (LZD) とDAPの比較を *S.aureus* 標準株を用いて検討した。

### 【方法】

ストレプトゾトシン (STZ) 誘発糖尿病モデルは4週齢の雌ICRマウスを4時間絶食後、生理食塩水で溶解したSTZ 200mg/kgを腹腔内単回投与して作成した。投与1週間後に全血を採取し、血糖値が400mg/dL以上のマウスを糖尿病発症とみなした。抗菌活性は好中球減少マウス大腿感染モデルを用いた。好中球減少は感染の4日前、1日前にcyclophosphamideをそれぞれ150mg/kg, 100mg/kg腹腔内に投与して誘導した。

Trypticase Soy Agar plate 中で培養した MRSA 臨床分離株または *S.aureus* 標準株約  $10^6 \sim 10^7$ CFU を両大腿に接種し、2 時間後に各抗菌薬の臨床用量相当 (DAP : 6mg /kg / 日相当, LZD : 600mg × 2 回 / 日相当) を皮下投与した。抗菌薬投与直前, 1, 24 時間後に除去した大腿部から作成したホモジェネートを用いて投与直前からの生菌数変化を求め、抗菌活性を評価した。また、採取した血清およびホモジェネートサンプルより HPLC を用いて DAP 濃度を測定した。

## 【結果】

DAP は、MRSA 臨床分離株に対して投与 1 時間後の早期から抗菌活性を示した。また、その抗菌活性は 1 時間後および 24 時間後とも生理的血糖値を示す未処理群と DM 群の間に差異は認められなかった。DAP の血中濃度および感染部位の組織内濃度を測定したところ、投与 1 時間後の DAP 濃度は未処理群と DM 群の間に差異は認められなかった。*S.aureus* 標準株を用いて LZD と比較した結果、DAP において投与 1 時間後に未処理群と比較して DM 群に DAP の有意な抗菌活性の増強が認められたものの、DAP および LZD の抗菌活性はいずれも未処理群と DM 群の間に差異は認められなかった。

## 【結論】

本研究は、製剤学的にグルコースとの配合によって分解される DAP が、糖尿病患者において臨床的效果を示す矛盾点を解明することを目的に検討を行った。その結果、生体内の血中グルコースが DAP の抗菌活性および組織内濃度に影響を及ぼさないことが示唆された。以上より、DAP は血糖値上昇の有無にかかわらず、*S.aureus* 感染症の治療選択肢の 1 つとなりえることが示された。

## 論文審査の結果の要旨

抗 MRSA 薬である Daptomycin (DAP) はメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) を含む黄色ブドウ球菌 (*S.aureus*) に抗菌活性を有し、糖尿病患者に対する有用性が示唆されている。しかしながら、DAP はグルコース溶液に希釈すると DAP 含量が低下することが確認されており、また、高血糖患者における DAP の有用性については詳細な検討は行われていない。本研究では、高血糖値のマウス (DM マウス) を用いて DAP の有効性および薬物濃度に血中グルコースが及ぼす影響について MRSA 臨床分離株を用いて検討した。さらに、グルコース溶液に安定性を示す抗 MRSA 薬 Linezolid (LZD) と DAP の比較を *S.aureus* 標準株を用いて検討した。

ストレプトゾトシン (STZ) 誘発糖尿病モデルは 4 週齢の雌 ICR マウスを 4 時間絶食後、生理食塩水で溶解した STZ 200mg /kg を腹腔内単回投与して作成した。投与 1 週

間後に全血を採取し、血糖値が400mg/dL以上のマウスを糖尿病発症とみなした。抗菌活性は好中球減少マウス大腿感染モデルを用いた。好中球減少は感染の4日前、1日前に cyclophosphamide をそれぞれ 150mg/kg, 100mg/kg 腹腔内に投与して誘導した。Trypticase Soy Agar plate 中で培養した MRSA 臨床分離株または *S.aureus* 標準株約  $10^6 \sim 10^7$ CFU を両大腿に接種し、2時間後に各抗菌薬の臨床用量相当 (DAP: 6mg/kg/日相当, LZD: 600mg×2回/日相当) を皮下投与した。抗菌薬投与直前, 1, 24時間後に除去した大腿部から作成したホモジェネートを用いて投与直前からの生菌数変化を求め、抗菌活性を評価した。また、採取した血清およびホモジェネートサンプルより HPLC を用いて DAP 濃度を測定した。

その結果、DAP は、MRSA 臨床分離株に対して投与1時間後の早期から抗菌活性を示した。また、その抗菌活性は1時間後および24時間後とも生理的血糖値を示す未処理群と DM 群の間に差異は認められなかった。DAP の血中濃度および感染部位の組織内濃度を測定したところ、投与1時間後の DAP 濃度は未処理群と DM 群の間に差異は認められなかった。*S.aureus* 標準株を用いて LZD と比較した結果、DAP において投与1時間後に未処理群と比較して DM 群に DAP の有意な抗菌活性の増強が認められたものの、DAP および LZD の抗菌活性はいずれも未処理群と DM 群の間に差異は認められなかった。

本研究は、製剤学的にグルコースとの配合によって分解される DAP が、糖尿病患者において臨床的効果を示す矛盾点を解明することを目的に検討を行った。その結果、生体内の血中グルコースが DAP の抗菌活性および組織内濃度に影響を及ぼさないことが示唆された。以上より、DAP は血糖値上昇の有無にかかわらず、*S.aureus* 感染症の治療選択肢の1つとなりえることが示された。これらの成果は糖尿病疾患での DAP の有効性を支持するものであり、学位授与に値する論文である。



氏名	やま なが しげ よし 山 永 成 美
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	乙第397号
学位授与年月日	令和元年7月11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	<b>Inferior long-term graft survival after end-to-side reconstruction for two renal arteries in living donor renal transplantation</b> <b>(生体腎移植時の2本の腎動脈に対する, 端側吻合による血管形成は, 長期生着が劣る)</b>
論文審査委員	(主査) 教授 伊藤 恭彦 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】

生体腎移植において, 2本の腎動脈が存在する場合の血行再建法毎の長期予後はこれまで明らかではなかった。特に細い動脈をもう1本の太い動脈に接ぎ木する, 端側吻合による再建法については, 先行論文でも生着率が低いというデータがあったため, これについて特に着目し検討した。

### 【対象と方法】

1999年から2015年の間に University of California, San Francisco 移植外科で行われた1714例の生体腎移植症例について後方視的に検討した。311例の2本の腎動脈症例を, 端側吻合 (n=18), 下腹壁動脈再建 (n=21), 腸骨動脈に直接吻合 (n=65), 側々吻合 (n=126) 及び結紮 (n=81) の5群に分け, 1本の腎動脈症例 (n=1403) を対象群として比較検討した。

### 【結果】

急性拒絶反応, 移植腎機能発現遅延, 尿管合併症の発生率は各群において有意差は見られなかった。端側吻合群と, 腸骨動脈に直接吻合した群で動脈部分閉塞率が有意に高かった (対象: 0.1% vs 端側吻合群: 5.6% vs 直接吻合群: 1.5%,  $p < 0.05$ , Z-test)。また, 端側吻合のみが移植腎10年生着率が有意に低かった (対象群: 72.2% vs 端側吻合群: 24.5%)

vs 下腹壁動脈再建群：85.9% vs 直接吻合群：82.1% vs 結紮群 73.6%,  $p=0.007$  [p-value は対象 vs 端側吻合群])。移植腎廃絶の原因は端側吻合群で非特異的な移植腎機能廃絶率が有意に高かった (対象：2.1% vs 端側吻合群：42.9%,  $p<0.05$ , Z-test)。ドナー及びレシピエントの年齢, 性別, 人種, 腎の左右, 移植された時期, そしてレシピエント術者で補正後の端側吻合群のハザード比は 3.02 (95% 信頼区間：1.30-7.03,  $p=0.010$ ) であった。

## 【結語】

端側吻合群に於いては, 無症候性に細い動脈が閉塞, もしくは本幹に生じるスチール症候群のような現象の結果, 虚血による萎縮で移植腎全体のネフロン数が低下し, 有意に長期生着が低下している可能性が示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

### 【背景】

生体腎移植において, 2本の腎動脈が存在する場合の血行再建法毎の長期予後はこれまで明らかではなかった。特に細い動脈をもう1本の太い動脈に接ぎ木する, 端側吻合による再建法については, 先行論文でも生着率が低いというデータがあったため, これについて特に着目し検討した。

### 【対象と方法】

1999年から2015年の間に University of California, San Francisco 移植外科で行われた1714例の生体腎移植症例について後方視的に検討した。311例の2本の腎動脈症例を, 端側吻合 ( $n=18$ ), 下腹壁動脈再建 ( $n=21$ ), 腸骨動脈に直接吻合 ( $n=65$ ), 側々吻合 ( $n=126$ ) 及び結紮 ( $n=81$ ) の5群に分け, 1本の腎動脈症例 ( $n=1403$ ) を対象群として比較検討した。

### 【結果】

急性拒絶反応, 移植腎機能発現遅延, 尿管合併症の発生率は各群において有意差は見られなかった。端側吻合群と, 腸骨動脈に直接吻合した群で動脈部分閉塞率が有意に高かった (対象：0.1% vs 端側吻合群：5.6% vs 直接吻合群：1.5%,  $p<0.05$ , Z-test)。また, 端側吻合のみが移植腎10年生着率が有意に低かった (対象群：72.2% vs 端側吻合群：24.5% vs 下腹壁動脈再建群：85.9% vs 直接吻合群：82.1% vs 結紮群 73.6%,  $p=0.007$  [p-value は対象 vs 端側吻合群])。移植腎廃絶の原因は端側吻合群で非特異的な移植腎機能廃絶率が有意に高かった (対象：2.1% vs 端側吻合群：42.9%,  $p<0.05$ , Z-test)。ドナー及びレシピエントの年齢, 性別, 人種, 腎の左右, 移植された時期, そしてレシピエント術者で補正後の端側吻合群のハザード比は 3.02 (95% 信頼区間：1.30-7.03,  $p=0.010$ ) であった。

## 【結語】

端側吻合群に於いては、無症候性に細い動脈が閉塞、もしくは本幹に生じるスチール症候群のような現象の結果、虚血による萎縮で移植腎全体のネフロン数が低下し、有意に長期生着が低下している可能性が示唆された。

腎臓移植は、腎不全に対する腎代替療法の重要な一つである。生体腎移植において複数腎動脈を有する移植腎は15%程度と言われているが、動脈処理・吻合方法による長期生着率への影響はこれまで詳細に検討されていなかった。本研究によって、端側吻合群において長期予後が不良で、虚血がその主因であることを明らかにした。今後、腎移植医療において重要な情報を提供する論文であると考えられ、学位授与に値すると判断する。

氏名	はま の こう いち 濱 野 浩 一
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	乙第398号
学位授与年月日	令和元年11月21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	<b>Oral Litholysis in Patients with Chronic Calcific Pancreatitis Unresponsive to or Ineligible for Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy and Endoscopic Therapy</b> (慢性石灰化膵炎における体外衝撃波結石破碎療法や内視鏡的治療の非奏功例あるいは不適應例に対する経口膵石溶解)
論文審査委員	(主査) 教授 福 沢 嘉 孝 教授 増 渕 悟 教授 細 川 好 孝 教授 春日井 邦 夫

## 学位論文内容の要旨

### 【背景・目的】

慢性石灰化膵炎は大小の膵管内に炭酸カルシウム ( $\text{CaCO}_3$ ) を主成分とする結石が形成され、進行性に膵組織が破壊される難治性疾患である。近年、主として主膵管内結石に対して、体外衝撃波破結石破碎療法 (extracorporeal shock wave lithotripsy : ESWL) や内視鏡的治療が開発され、迅速な除痛に有用である。

有機弱酸であるジメタジオン (5,5-dimethyl-2,4-oxazolidinedione, DMO) は膵に高濃度に集積し、 $\text{CaCO}_3$  を溶解する作用がある。私共は DMO の前駆物質であるトリメタジオン (3,5,5-trimethyl-2,4-oxazolidinedione, TMO) を用いた経口膵石溶解療法 (Oral Litholytic Therapy : OLT) を開発し、結果を報告してきた。

今回、ESWL や内視鏡的治療の非奏功例、あるいは不適應例に対する OLT の有用性を報告した。

### 【方法】

対象は15例 (他施設からの紹介)。ESWL の非奏功例は9例、不適應例は6例。内視鏡治療のそれは11例と4例。非奏功の主因は、主膵管の狭窄や強い屈曲、結石嵌頓など。不適應の主な理由は、膵直達手術後、大小の多発性膵嚢胞、主膵管全長にわたる不整狭窄

など。既報の様な方法で治療と効果判定を行った。経過中、血漿グルコース値、HbA1c 値および BMI を計測した。

2 症例を提示した。1 例はアルコール性膵石症例：ESWL と内視鏡治療の非奏功例。他の 1 例は非アルコール性膵石症例：OLT が奏功しないため他施設で ESWL と内視鏡治療が施行されたが不成功。OLT の再開後に結石が消失。

## 【結果】

膵石の溶解は 15 例中 13 例（86.7%）に認められた。13 例中 10 例は「明らかな溶解」、3 例が「部分的溶解」であった。OLT 開始前に正常あるいは境界型（impaired glucose tolerance）を示した 11 例のうち、新たに糖尿病を発症した症例はなく、全例に膵石溶解を認めた。膵石溶解例では、BMI が有意に上昇した。TMO による有害事象は認められなかった。

## 【結論】

TMO を用いた OLT は ESWL や内視鏡的療法が非奏功あるいは不適應な慢性石灰化膵炎例に対して、非侵襲的かつ有効な補完療法になりうると考えられる。

# 論文審査の結果の要旨

## 【背景・目的】

慢性石灰化膵炎は大小の膵管内に炭酸カルシウム（ $\text{CaCO}_3$ ）を主成分とする結石が形成され、進行性に膵組織が破壊される難治性疾患である。近年、主として主膵管内結石に対して、体外衝撃波破結石破碎療法（extracorporeal shock wave lithotripsy：ESWL）や内視鏡的治療が開発され、迅速な除痛に有用である。

有機弱酸であるジメタジオン（5,5-dimethyl-2,4-oxazolidinedione, DMO）は膵に高濃度に集積し、 $\text{CaCO}_3$  を溶解する作用がある。私共は DMO の前駆物質であるトリメタジオン（3,5,5-trimethyl-2,4-oxazolidinedione, TMO）を用いた経口膵石溶解療法（Oral Litholytic Therapy：OLT）を開発し、結果を報告してきた。

今回、ESWL や内視鏡的治療の非奏功例、あるいは不適應例に対する OLT の有用性を報告した。

## 【方法】

対象は 15 例（他施設からの紹介）。ESWL の非奏功例は 9 例、不適應例は 6 例。内視鏡治療のそれは 11 例と 4 例。非奏功の主因は、主膵管の狭窄や強い屈曲、結石嵌頓など。不適應の主な理由は、膵直達手術後、大小の多発性膵嚢胞、主膵管全長にわたる不整狭窄

など。既報の様な方法で治療と効果判定を行った。経過中、血漿グルコース値、HbA1c 値および BMI を計測した。

2 症例を提示した。1 例はアルコール性膵石症例：ESWL と内視鏡治療の非奏功例。他の 1 例は非アルコール性膵石症例：OLT が奏功しないため他施設で ESWL と内視鏡治療が施行されたが不成功。OLT の再開後に結石が消失。

### 【結果】

膵石の溶解は 15 例中 13 例（86.7%）に認められた。13 例中 10 例は「明らかな溶解」、3 例が「部分的溶解」であった。OLT 開始前に正常あるいは境界型（impaired glucose tolerance）を示した 11 例のうち、新たに糖尿病を発症した症例はなく、全例に膵石溶解を認めた。膵石溶解例では、BMI が有意に上昇した。TMO による有害事象は認められなかった。

### 【結論】

TMO を用いた OLT は ESWL や内視鏡的療法が非奏功あるいは不適應な慢性石灰化膵炎例に対して、非侵襲的かつ有効な補完療法になりうると考えられる。

難治性疾患でもある慢性石灰化膵炎に伴う膵石治療は、1) 体外衝撃波結石破碎療法（ESWL）、2) 内視鏡的治療などが一般的である。今回の筆者らの開発したトリメタジオン（TMO）による経口膵石溶解療法（OLT）は、既述の治療による合併症（出血、嵌頓再発など）を回避でき、奏功率も高い点で、補完療法として非常に安全且つ有用であり、学位授与に値する論文である。

氏名	すずき あきひろ 鈴木 昭博
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	乙第399号
学位授与年月日	令和2年1月16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	<b>Effects of polyunsaturated fatty acids on periprocedural myocardial infarction after elective percutaneous coronary intervention</b> (経皮的冠動脈インターベンション後の周術期心筋梗塞に対する多価不飽和脂肪酸の効果)
論文審査委員	(主査) 教授 宮地 茂 教授 内藤 宗和 教授 伊藤 恭彦 教授 鈴木 耕次郎

## 学位論文内容の要旨

### 【背景】

経皮的冠動脈インターベンション後の周術期心筋梗塞が有害臨床転帰に繋がるという報告が多数散見され、周術期心筋梗塞の主なりスク因子としては糖尿病、腎不全、左室収縮機能不全、複雑病変、複雑手技などが知られている。n-3 多価不飽和脂肪酸 (PUFA) には血小板凝集抑制作用や血管拡張作用、抗動脈硬化作用、血管内皮機能改善作用などがあり、これらの作用により周術期心筋梗塞を予防することが期待される。

### 【目的】

本研究の目的は経皮的冠動脈インターベンション後の周術期心筋梗塞と脂質プロファイルとの関連を調べることである。

### 【方法】

2009年6月から2010年12月の間に冠動脈インターベンションを施行された231病変患者において、ベースラインと冠動脈インターベンション後18時間の時点で血清トロポニンT、エイコサペンタエン酸 (EPA)、アラキドン酸 (AA)、LDL コレステロール、HDL コレステロールを含む各種バイオマーカーを測定した。周術期心筋梗塞は手技後の

トロポニン T が正常上限の 3 倍以上と定義した。

### 【結果】

周術期心筋梗塞患者は EPA/AA 比が有意に低く (0.25 vs. 0.45,  $p<0.001$ ), LDL/HDL 比が有意に高かった (3.00 vs. 2.36,  $p=0.012$ )。多変量ロジスティック分析では EPA/AA 比, LDL/HDL 比, 留置ステント長, 不安定狭心症が周術期心筋梗塞の独立した予測因子であった。

### 【結論】

EPA/AA 比および LDL/HDL 比は冠動脈インターベンション後の周術期心筋梗塞と有意に関連しており, 周術期心筋梗塞予防に対する新たな治療標的の可能性が示された。

## 論文審査の結果の要旨

### 【背景】

経皮的冠動脈インターベンション後の周術期心筋梗塞が有害臨床転帰に繋がるという報告が多数散見され, 周術期心筋梗塞の主なりスク因子としては糖尿病, 腎不全, 左室収縮機能不全, 複雑病変, 複雑手技などが知られている。n-3 多価不飽和脂肪酸 (PUFA) には血小板凝集抑制作用や血管拡張作用, 抗動脈硬化作用, 血管内皮機能改善作用などがあり, これらの作用により周術期心筋梗塞を予防することが期待される。

### 【目的】

本研究の目的は経皮的冠動脈インターベンション後の周術期心筋梗塞と脂質プロファイルとの関連を調べることである。

### 【方法】

2009 年 6 月から 2010 年 12 月の間に冠動脈インターベンションを施行された 231 病変患者において, ベースラインと冠動脈インターベンション後 18 時間の時点で血清トロポニン T, エイコサペンタエン酸 (EPA), アラキドン酸 (AA), LDL コレステロール, HDL コレステロールを含む各種バイオマーカーを測定した。周術期心筋梗塞は手技後のトロポニン T が正常上限の 3 倍以上と定義した。

### 【結果】

周術期心筋梗塞患者は EPA/AA 比が有意に低く (0.25 vs. 0.45,  $p<0.001$ ), LDL/HDL 比が有意に高かった (3.00 vs. 2.36,  $p=0.012$ )。多変量ロジスティック分析では EPA/AA 比,



LDL/HDL 比, 留置ステント長, 不安定狭心症が周術期心筋梗塞の独立した予測因子であった。

### **【結論】**

EPA/AA 比および LDL/HDL 比は冠動脈インターベンション後の周術期心筋梗塞と有意に関連しており, 周術期心筋梗塞予防に対する新たな治療標的の可能性が示された。

経皮的冠動脈インターベンション後の周術期の冠動脈虚血の合併が, 脂質異常やコレステロールレベルに影響されるという今後の周術期管理, および治療の転帰改善のために有用と思われる報告であり, 学位授与に値する論文と認める。

氏名	た なべ あつ し 田 邊 敦 資
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	乙第400号
学位授与年月日	令和2年3月12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	<b>Gut Environment and Dietary Habits in Healthy Japanese Adults and their Association with Bowel Movement</b> <b>(健常人における食生活・腸内細菌叢と便通の関連)</b>
論文審査委員	(主査) 教授 伊藤 恭彦 教授 高村 祥子 教授 前川 正人 教授 三鴨 廣繁

## 学位論文内容の要旨

### 【背景】

便秘は日本人の約3割にみられ、生活の質(QOL)を低下さらには腎疾患、心疾患、神経疾患と関連し生命予後に影響するとされ、便秘の予防や治療は重要である。食生活と便通に関する多くの報告は西欧からで、独特の食生活を有する日本人に関する報告は希少である。

### 【目的】

便通におよぼす食生活の影響につき腸内環境との関連から検討を行った。

### 【方法】

60名(女44名, 男16名, 39.5 [31.25-49]歳)の健常人ボランティアに Short Food Frequency Questionnaire (FFQ), Constipation Scoring System (CSS), Bristol Stool Form Scale (BSFS), Medical Outcomes Study 8-item Short-form Health Survey (SF-8) による調査ならびに採便を行い、食生活、腸内細菌叢、便通との関連性につき検討した。便秘は慢性便秘症診療ガイドラインを用いて診断し、腸内細菌叢の解析は Terminal Restriction Fragment Length Polymorphism (T-RFLP) 法を用いた。

## 【結果】

便秘は15名で女性に多かった。QOLは全項目において国民標準値以下に低下していた。便中 Bacteroides は低下, Clostridium cluster IV は増加, 便中短鎖脂肪酸は差を認めなかった。腸内細菌叢と便中短鎖脂肪酸による便秘の判別正答率は83%であった。硬便は便中 Clostridium cluster XVIII・酪酸ならびに緑茶摂取の低下, 便中 Clostridium cluster XI の増加と関連し, QOL (日常役割機能 (身体), 社会生活機能) を低下させた。便秘 (CSS 合計スコア) は便中 Prevotella の増加, 便中酢酸, 緑黄色野菜摂取の減少と関連し, QOL (精神的サマリースコア, 身体機能, 社会日常機能, 心の健康) を低下させた。排便回数減少は便中 Bifidobacterium ならびに柑橘類, 和菓子摂取の増加, 便中 Clostridium subcluster XIVa の減少と関連していた。排便困難は切干し大根摂取の増加, 便中 Clostridium cluster XVIII の減少と関連し, QOL (身体機能, 体の痛み, 社会生活機能, 心の健康) を低下させた。残便感は便中 Lactobacillales 目の増加, 便中 Clostridium subcluster XIVa・酪酸, 貝類, 緑葉野菜, 緑黄色野菜摂取の減少と関連し, QOL (身体機能, 活力, 日常役割機能 (身体), 心の健康, 精神的サマリースコア) を低下させた。腹痛は便中酢酸, 味噌汁摂取の減少と関連していた。排便に要する時間は便中 Prevotella, 切干し大根摂取の増加, ハム, 緑葉野菜, 緑黄色野菜摂取の減少と関連していた。排便補助の使用は便中 Prevotella・Clostridium cluster IV の増加, 牛乳, ちくわ摂取の減少と関連していた。排便しようとしても出なかった回数は便中 Lactobacillales 目・Clostridium cluster XI の増加, 便中酢酸・プロピオン酸, 芋, 緑黄色野菜, 揚げ物摂取の低下と関連していた。

## 【結論】

便通は腸内環境と食生活に大きく左右されることから, 食生活の改善は腸内環境の改善を介して便通を良くし, QOL の改善に寄与すると考えられた。

## 論文審査の結果の要旨

### 【背景】

便秘は日本人の約3割にみられ, 生活の質 (QOL) を低下さらには腎疾患, 心疾患, 神経疾患と関連し生命予後に影響するとされ, 便秘の予防や治療は重要である。食生活と便通に関する多くの報告は西欧からで, 独特の食生活を有する日本人に関する報告は希少である。

### 【目的】

便通におよぼす食生活の影響につき腸内環境との関連から検討を行った。

## 【方法】

60名（女44名，男16名，39.5 [31.25-49]歳）の健常人ボランティアに Short Food Frequency Questionnaire (FFQ), Constipation Scoring System (CSS), Bristol Stool Form Scale (BSFS), Medical Outcomes Study 8-item Short-form Health Survey (SF-8) による調査ならびに採便を行い，食生活，腸内細菌叢，便通との関連性につき検討した。便秘は慢性便秘症診療ガイドラインを用いて診断し，腸内細菌叢の解析は Terminal Restriction Fragment Length Polymorphism (T-RFLP) 法を用いた。

## 【結果】

便秘は15名で女性に多かった。QOLは全項目において国民標準値以下に低下していた。便中 *Bacteroides* は低下，*Clostridium* cluster IV は増加，便中短鎖脂肪酸は差を認めなかった。腸内細菌叢と便中短鎖脂肪酸による便秘の判別正答率は83%であった。硬便は便中 *Clostridium* cluster XVIII・酪酸ならびに緑茶摂取の低下，便中 *Clostridium* cluster XI の増加と関連し，QOL（日常役割機能（身体），社会生活機能）を低下させた。便秘（CSS合計スコア）は便中 *Prevotella* の増加，便中酢酸，緑黄色野菜摂取の減少と関連し，QOL（精神的サマリースコア，身体機能，社会日常機能，心の健康）を低下させた。排便回数減少は便中 *Bifidobacterium* ならびに柑橘類，和菓子摂取の増加，便中 *Clostridium* subcluster XIVa の減少と関連していた。排便困難は切干し大根摂取の増加，便中 *Clostridium* cluster XVIII の減少と関連し，QOL（身体機能，体の痛み，社会生活機能，心の健康）を低下させた。残便感は便中 *Lactobacillales* 目の増加，便中 *Clostridium* subcluster XIVa・酪酸，貝類，緑葉野菜，緑黄色野菜摂取の減少と関連し，QOL（身体機能，活力，日常役割機能（身体），心の健康，精神的サマリースコア）を低下させた。腹痛は便中酢酸，味噌汁摂取の減少と関連していた。排便に要する時間は便中 *Prevotella*，切干し大根摂取の増加，ハム，緑葉野菜，緑黄色野菜摂取の減少と関連していた。排便補助の使用は便中 *Prevotella*・*Clostridium* cluster IV の増加，牛乳，ちくわ摂取の減少と関連していた。排便しようとしても出なかった回数は便中 *Lactobacillales* 目・*Clostridium* cluster XI の増加，便中酢酸・プロピオン酸，芋，緑黄色野菜，揚げ物摂取の低下と関連していた。

## 【結論】

便通は腸内環境と食生活に大きく左右されることから，食生活の改善は腸内環境の改善を介して便通を良くし，QOLの改善に寄与すると考えられた。

これまで，便秘と腸内細菌の検討は海外のものが，ほとんどであった。今回は，日本人を対象とし，便秘と腸内環境，食生活，QOLにつき詳細に検討された論文である。今後，本邦の便秘の患者さんのQOL改善に寄与する重要な報告であり，学位授与に値する論文であると考えられる。

氏名	向井 健太郎
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	乙第401号
学位授与年月日	令和2年3月12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	<b>Impact of vascular access site on procedural time of endomyocardial biopsy</b> (心筋生検におけるアクセスサイトの違いによる手技時間の検討)
論文審査委員	(主査) 教授 松山 克彦 教授 内藤 宗和 教授 佐藤 元彦 教授 米田 政志

## 学位論文内容の要旨

### 【背景】

心筋生検は心不全の原因診断のため広く行われている手技であるが、アクセスサイトの違いによる手技時間の違いはあまり知られていない。

### 【目的】

本研究の目的は内頸静脈アプローチと大腿静脈アプローチで心筋生検にかかる手技時間を計測、検討することである。

### 【方法】

2014年2月から2016年5月の間に3人の循環器内科医により心筋生検を施行され、アクセスサイトはランダムに決定された。各手技で3検体が得られるまでの手技時間を計測。アクセスサイトによる総手技時間の違いを計測、一検体が得られるのにかかる時間、安全性を検討した。

### 【結果】

49名の心筋生検をうけた患者が登録され、23名が内頸静脈アプローチ群、26名が大腿静脈アプローチ群に組み込まれた。2群間で総手技時間に有意な差はなかった( $16.3 \pm 7.4$  vs  $20.8 \pm 9.9$ min,  $p=0.075$ ) が、最初の一検体が得られるのにより時間を要する因子は、

大腿静脈アプローチ，経験の浅い術者（心筋生検を年数回経験），拡大した右房であった。合併症発生率は2群間で有意な差はなかった。

## 【結論】

総手技時間は内頸静脈アプローチ群，大腿静脈アプローチ群で有意な差はなかったが，経験の浅い術者が大腿静脈アプローチで最初の一検体を得るまでに，とりわけ右房径の大きな患者において，手技時間は長くかかる。

## 論文審査の結果の要旨

### 【背景】

心筋生検は心不全の原因診断のため広く行われている手技であるが，内頸静脈アプローチと大腿静脈アプローチ，アクセスサイトの違いによる手技時間の違いはあまり知られていない。

### 【目的】

本研究の目的は内頸静脈アプローチと大腿静脈アプローチで右室中隔からの心筋生検にかかる手技時間を計測，検討することである。

### 【方法】

2014年2月から2016年5月の間に3人の循環器内科医により心筋生検が施行され，アクセスサイトはランダムに決定された。循環器内科医Aは過去5年で70例の心筋生検の経験があるもの，循環器内科医Bは過去3年間で50例の心筋生検の経験があるもの，循環器内科医Cは年間数例の心筋生検を経験しているものに決められた。各手技で3検体が得られるまでの手技時間を計測。アクセスサイトによる総手技時間の違いを計測，一検体が得られるのにかかる時間，安全性を検討した。

### 【結果】

49名の心筋生検をうけた患者が登録され，23名が内頸静脈アプローチ群，26名が大腿静脈アプローチ群に組み込まれた。2群間で総手技時間に有意な差はなかった（ $16.3 \pm 7.4$  vs  $20.8 \pm 9.9$ min,  $p=0.075$ ）が，大腿静脈アプローチでは，最初の一検体を得られるのにかかる時間が有意に長かった。最初の検体を得るのにかかる時間を予測する因子は，大腿静脈アプローチ，循環器内科医C（心筋生検を年数回経験），拡大した右房であった。合併症発生率は2群間で有意な差はなかった。ROCアナライシスでは，大腿静脈アプローチで一つ目の検体を得るのにかかる時間の中央値45分を予測する右房径のカットオフ値

は 35.5mm であった (AUC=0.876,  $p<0.01$ )。

## 【結論】

総手技時間は内頸静脈アプローチ群, 大腿静脈アプローチ群で有意な差はなかったが, 経験の浅い術者が大腿静脈アプローチで最初の一検体を得るまでに, とりわけ右房径の大きな患者において, 手技時間は長くかかることが分かった。心筋生検は冠動脈造影など, 日ごろ行われる手技に比較すると施行頻度が低く, 錬度を上げる機会が少ない。経験の少ない医師が心筋生検を行うとき, 右房の拡大がない症例で内頸静脈アプローチで行うことが, 手技を安全に施行することにつながると考える。

本研究は心筋生検における成績を無作為に頸静脈, 大腿静脈の2つのアプローチ群にわけて, 3人の術者で比較検討したものである。心筋生検の有効性, 合併症には有意差を認めないものの, 経験の浅い術者にとっては右房拡大を認めた場合, 若干時間がかかるという主旨の論文である。本研究は心筋生検における2つのアプローチの違いをランダム化比較検討した報告であり, 学位授与に値する論文と認める。

氏名	たなかひろゆき 田中博之
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲乙第402号
学位授与年月日	令和2年3月12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	<b>Cathepsin S, a new serum biomarker of sarcoidosis discovered by transcriptome analysis of alveolar macrophages</b> (カテプシンS：肺胞マクロファージのトランスクリプトーム解析によって発見されたサルコイドーシスの新たな血清バイオマーカー)
論文審査委員	(主査) 教授 渡邊大輔 教授 佐藤元彦 教授 天野哲也 教授 瓶井資弘

## 学位論文内容の要旨

### 【背景】

サルコイドーシスは肺や胸郭内リンパ節，眼，皮膚などに病変を呈する全身的肉芽腫性疾患である。サルコイドーシスの診断精度を高め，病勢を的確に把握するために，新たなバイオマーカーの開発が望まれている。本研究の目的は，肺胞マクロファージの遺伝子プロファイリングをトランスクリプトームの手法で解析し，サルコイドーシスの新規バイオマーカーを探索することである。

### 【方法】

3名の活動性のある非喫煙サルコイドーシス症例および4名の非喫煙対照例に対して気管支肺胞洗浄を行い，それぞれの洗浄液から肺胞マクロファージを分離してRNAを抽出し，群ごとにRNAをプールして各1つの試料とした。次いでそれぞれについてマイクロアレイ法によりトランスクリプトーム解析を行った。一方健常人ボランティア89例，サルコイドーシス107例，間質性肺炎56例，じん肺150例，肺抗酸菌感染症76例の血清を用いて，血清中のカテプシンS (CTSS) 濃度をELISA法によって測定し，各群相互の比較検討を行った。



## 【結果】

マイクロアレイ法の結果, 対照群と比較してサルコイドーシス群において housekeeping 遺伝子である GAPDH の mRNA 発現は 6.7 倍であり, 合計 12 種類の遺伝子で 6.7 倍以上と発現高値を呈していた。この 12 種類の遺伝子のうち, 発現比 21.7 倍と 3 番目に高発現を呈したものが CTSS であった。血清蛋白質濃度測定が可能であることから CTSS を選択し, 血清を用いた解析に利用した。サルコイドーシス群の血清中 CTSS 濃度は, 健常群のみならず, 他の呼吸器疾患いずれの群より有意に高値であった。ROC 曲線解析の結果, 血清 CTSS 濃度 15.5ng/mL 以上がサルコイドーシスと他の実質性呼吸器疾患を鑑別する最適値 (感度 70%, 特異度 78%) であった。

サルコイドーシス 40 例において, 異なる時期で 2 回血清を採取し, CTSS 濃度の推移と病勢の関連を比較検討した。血清 CTSS 濃度は病勢不変群 (9 例) では有意な変化なく, 自然改善群 (19 例) で有意に低下した ( $P<0.01$ )。ステロイド治療 (7 例) により有意に低下し ( $P<0.05$ ), 自然増悪群 (5 例) で有意に増加した ( $P<0.05$ )。縦隔リンパ節生検の免疫組織染色では肉芽腫病変における類上皮細胞が抗 CTSS 抗体で染色された。

## 【考察】

CTSS はマクロファージを含む免疫細胞に含まれるリソソーム酵素であり, クラス II MHC 分子の不変鎖の分解を通して抗原提示機能の発現に必要である。本研究では肺泡マクロファージのトランスクリプトーム解析によりこの CTSS の発現がサルコイドーシスで上昇しているという知見を得て, 血清バイオマーカーとしての意義を検討した。サルコイドーシス患者の血清 CTSS 濃度は, 健常者および他の呼吸器疾患と比べて有意に高く, またサルコイドーシスの病勢に伴って増減したことから, バイオマーカーの候補となりうる蛋白質と考えられた。

## 【結論】

本研究結果より, CTSS はサルコイドーシスの有用なバイオマーカーとなる可能性がある。

## 論文審査の結果の要旨

サルコイドーシスは肺や胸郭内リンパ節, 眼, 皮膚などに病変を呈する全身的肉芽腫性疾患である。サルコイドーシスの診断精度を高め, 病勢を的確に把握するために, 新たなバイオマーカーの開発が望まれている。本研究の目的は, 肺泡マクロファージの遺伝子プロファイリングをトランスクリプトームの手法で解析し, サルコイドーシスの新規バイオマーカーを探索することである。

本研究では, 3 名の活動性のある非喫煙サルコイドーシス症例および 4 名の非喫煙対照

例に対して気管支肺胞洗浄を行い、それぞれの洗浄液から肺胞マクロファージを分離して RNA を抽出し、群ごとに RNA をプールして各 1 つの試料とした。次いでそれぞれについてマイクロアレイ法によりトランスクリプトーム解析を行った。その結果、対照群と比較してサルコイドーシス群において housekeeping 遺伝子である GAPDH の mRNA 発現は 6.7 倍であり、合計 12 種類の遺伝子で 6.7 倍以上と発現高値を呈していた。この 12 種類の遺伝子のうち、発現比 21.7 倍と 3 番目に高発現を呈したものが CTSS であった。血清蛋白質濃度測定が可能であることから CTSS を選択し、血清を用いた解析に利用した。一方健常人ボランティア 89 例、サルコイドーシス 107 例、間質性肺炎 56 例、じん肺 150 例、肺抗酸菌感染症 76 例の血清を用いて、血清中のカテプシン S (CTSS) 濃度を ELISA 法によって測定し、各群相互の比較検討を行ったところ、サルコイドーシス群の血清中 CTSS 濃度は、健常群のみならず、他の呼吸器疾患いずれの群より有意に高値であった。ROC 曲線解析の結果、血清 CTSS 濃度 15.5ng/mL 以上がサルコイドーシスと他の実質性呼吸器疾患を鑑別する最適値（感度 70%、特異度 78%）であった。

また、サルコイドーシス 40 例において、異なる時期で 2 回血清を採取し、CTSS 濃度の推移と病勢の関連を比較検討した。血清 CTSS 濃度は病勢不変群（9 例）では有意な変化なく、自然改善群（19 例）で有意に低下した ( $P < 0.01$ )。ステロイド治療（7 例）により有意に低下し ( $P < 0.05$ )、自然増悪群（5 例）で有意に増加した ( $P < 0.05$ )。縦隔リンパ節生検の免疫組織染色では肉芽腫病変における類上皮細胞が抗 CTSS 抗体で染色された。

CTSS はマクロファージを含む免疫細胞に含まれるリソソーム酵素であり、クラス II MHC 分子の不変鎖の分解を通して抗原提示機能の発現に必要である。本研究では肺胞マクロファージのトランスクリプトーム解析によりこの CTSS の発現がサルコイドーシスで上昇しているという知見を得て、血清バイオマーカーとしての意義を検討した。サルコイドーシス患者の血清 CTSS 濃度は、健常者および他の呼吸器疾患と比べて有意に高く、またサルコイドーシスの病勢に伴って増減したことから、バイオマーカーの候補となりうる蛋白質と考えられた。本研究結果より、CTSS はサルコイドーシスの有用なバイオマーカーとなる可能性があることを見出し、学位授与に値する論文である。

博 士 学 位 論 文

内容の要旨及び審査の結果の要旨

第37集

令和2年6月

発行年月日 令和2年6月20日

発 行 愛 知 医 科 大 学

連 絡 先 〒480-1195

愛知県長久手市岩作雁又1番地1

愛知医科大学医学部事務部教務課

電話 (0561) 61-5244 (ダイヤルイン)