

# 博士學位論文

内容の要旨

及び

審査の結果の要旨

第 38 集

令和 3 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、令和2年4月から令和3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572号	前 仲 亮 宏	Interferon- $\gamma$ -induced HLA Class II expression on endothelial cells is decreased by inhibition of mTOR and HMG-CoA reductase (内皮細胞におけるインターフェロンガンマ誘導性 HLA-class II 発現は mTOR と HMG-CoA 還元酵素の阻害で減少する)	… 1
〔2〕	甲第573号	速 水 智 英	Tumor-like features of gene expression and metabolic profiles in enlarged pancreatic islets are associated with impaired incretin-induced insulin secretion in obese diabetes: A study of Zucker fatty diabetes mellitus rat (遺伝子発現と代謝様式に腫瘍様の特徴を呈する肥大膵島は、肥満糖尿病におけるインクレチン応答性インスリン分泌障害に関与している - ZFDM ラットを用いた検討 -)	… 4
〔3〕	甲第574号	三 岡 裕 貴	The left brachiocephalic vein 'spur': A cadaveric and contrast computed tomography study (左腕頭静脈 'spur': ご遺体と造影 CT を用いた研究)	… 7
〔4〕	甲第575号	宮 本 亮 佑	A nationwide questionnaire survey on accidental magnet ingestion in children in Japan (小児磁石誤飲の実態に関する全国調査)	…10

掲載順位	学位授与番号	氏 名	論 文 題 名	頁
〔5〕	甲第 576 号	村 上 五 月	Combining T-cell-based immunotherapy with venetoclax elicits synergistic cytotoxicity to B-cell lines <i>in vitro</i> (T 細胞性免疫療法と venetoclax 併用療法は B 細胞悪性腫瘍に対して相乗的に細胞毒性を誘発する : <i>in vitro</i> 研究)	…13
〔6〕	甲第 577 号	小 西 梨 乃	Psychosis rarely occurs in patients with late-onset focal epilepsy (高齢発症焦点性てんかんにおける精神症状の発現の希少性)	…17
〔7〕	甲第 578 号	高 四 強	Practical and safe method of long-term cryopreservation for clinical application of human adipose-derived mesenchymal stem cells without a programmable freezer or serum (臨床応用を目的とした, ヒト脂肪由来間葉系幹細胞における長期凍結保存条件の基礎的検討)	…20
〔8〕	甲第 579 号	茂 木 幹 雄	Deficiency of glucagon gene-derived peptides induces peripheral polyneuropathy in mice (マウス末梢神経系におけるグルカゴン遺伝子由来ペプチドの生理的役割の解明)	…23
〔9〕	甲第 580 号	岩 田 英 紘	UroVysion® predicts intravesical recurrence after radical nephroureterectomy for urothelial carcinoma of the upper urinary tract: a prospective study (UroVysion® は上部尿路上皮癌に対する腎尿管全摘出術後の膀胱内再発を予測する : 前向き研究)	…26

掲載順位	学位授与番号	氏 名	論 文 題 名	頁
[10]	甲第 581 号	小 川 高 生	Hearing-impaired elderly people have smaller social networks: A population-based aging study (難聴高齢者は社会的ネットワークのサイズが小さい。地域在住高齢者における検討)	…29
[11]	甲第 582 号	加 藤 誠	Secreted Factors from Stem Cells of Human Exfoliated Deciduous Teeth Directly Activate Endothelial Cells to Promote All Processes of Angiogenesis (ヒト乳歯歯髄幹細胞由来の分泌因子は、血管内皮細胞を直接活性化し血管新生のすべての過程を促進する)	…32
[12]	甲第 583 号	金 杉 丈	Biallelic loss of <i>FAM46C</i> triggers tumor growth with concomitant activation of Akt signaling in multiple myeloma cells ( <i>FAM46C</i> 両アレル欠失は骨髄腫細胞の増殖亢進 PI3K-AKT 経路活性化を引き起こす)	…35
[13]	甲第 584 号	畔 柳 佳 幸	Effectiveness and nephrotoxicity of a 2-year medium dose of cyclosporine in pediatric patients with steroid-dependent nephrotic syndrome: determination of the need for follow-up kidney biopsy (小児ステロイド依存性ネフローゼ症候群における中等量シクロスポリン投与の有効性と腎毒性の検討：フォローアップ腎生検は必要なのか?)	…38

掲載順位	学位授与番号	氏名	論文題名	頁
[14]	甲第 585 号	小 暮 望	Treatment and Healthcare Cost Among Patients with Hip or Knee Osteoarthritis: A Cross-sectional Study Using a Real-world Claims Database in Japan Between 2013 and 2019 (変形性股関節症または変形性膝関節症患者における治療と医療費：2013 年から 2019 年までの日本におけるレセプトデータベースを用いた横断的研究)	…41
[15]	甲第 586 号	杉 江 美 穂	Presence of corpora amylacea among prostate cancer cells: an unrecognized feature of intraductal carcinoma of the prostate (癌腫内前立腺石と Intraductal carcinoma of Prostate の関連)	…42
[16]	甲第 587 号	鈴木 俊 昭	Treatment patterns in pancreatic cancer patients based on a hospital claims database in Japan (日本の病院請求データベースに基づく膵臓がん患者の治療パターンの研究)	…47
[17]	甲第 588 号	露 木 琢 司	Prevalence and Clinicopathological Features of Intestinal Perforation Caused by Segmental Absence of the Intestinal Musculature in Adults (成人の消化管穿孔における限局性消化管固有筋層欠損症の頻度と臨床病理学的特徴)	…50

掲載順位	学位授与番号	氏 名	論 文 題 名	頁
[18]	甲第 589 号	中 川 哲 志	In vitro and in vivo antibacterial activity of nitrofurantoin against clinical isolates of <i>E. coli</i> in Japan and evaluation of biological cost of nitrofurantoin resistant strains using a mouse urinary tract infection model (本邦分離の大腸菌に対するニトロフラントインの <i>in vitro</i> および <i>in vivo</i> 薬効の検討とニトロフラントイン耐性菌の生物学的なコスト)	…53
[19]	甲第 590 号	西 尾 佳 朋	Treatment outcome of oral appliance in patients with REM-related obstructive sleep apnea (REM 関連閉塞性睡眠時無呼吸に対する口腔内装置の治療効果について)	…56
[20]	甲第 591 号	松 岡 直 也	The effectiveness and safety of computed tomographic peritoneography and video-assisted thoracic surgery for hydrothorax in peritoneal dialysis patients: A retrospective cohort study in Japan (腹膜透析患者の横隔膜交通症に対する腹腔内造影 CT 検査および VATS の効果に関する本邦での多施設後ろ向き研究)	…60
[21]	甲第 592 号	Md. Monirul Islam	Inorganic arsenic administration suppresses human neutrophil function <i>in vitro</i> (ヒ素のヒト好中球機能に及ぼす <i>in vitro</i> の解析)	…64

掲載順位	学位授与番号	氏 名	論 文 題 名	頁
[22]	甲第 593 号	Md. Sarif Mohiuddin	Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Protects Dorsal Root Ganglion Neurons against Oxidative Insult (グルカゴン様ペプチド-1受容体アゴニストは、酸化傷害から後根神経節ニューロンを保護する)	…67
[23]	甲第 594 号	村 瀬 陽 太	The highest Fuhrman and WHO/ISUP grade influences the Ki - 67 labeling index of those of grades 1 and 2 in clear cell renal cell carcinoma (淡明細胞型腎細胞癌において Fuhman 分類及び WHO/ISUP 分類による最大核グレードは Grade 1 及び Grade 2 の ki-67 labeling index に影響を与える)	…70
[24]	甲第 595 号	近 藤 さゆり	Discovery of novel molecular characteristics and cellular biological properties in ameloblastoma (エナメル上皮腫における新しい分子特性と細胞生物学的特性の発見)	…73
[25]	甲第 596 号	下 田 昌 弘	Early-Phase Vascular Healing of Bioabsorbable vs. Durable Polymer-Coated Everolimus-Eluting Stents in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction - 2-Week and 4-Month Analyses With Optical Coherence Tomography - (ST 上昇型心筋梗塞患者に留置した生体吸収性ポリマーあるいは恒久性ポリマーにおける留置 2 週間後・4 か月後の OCT を用いた早期血管内反応について)	…76

掲載順位	学位授与番号	氏 名	論 文 題 名	頁
[26]	甲第 597 号	後 藤 礼 司	Independent predictors of discordance between the resting full-cycle ratio and fractional flow reserve (安静時フルサイクル比 (RFR) と冠血流予備量比 (FFR) の間で不一致が生じる独立した予測因子の検討)	…79
[27]	甲第 598 号	内 藤 千 裕	Impact of antiplatelet therapy on tissue prolapse at super acute phase after stenting: serial OCT study in acute coronary syndrome patients (急性冠症候群患者におけるステント留置後の超急性期のステント内 prolapse に対して抗血小板療法の違いが及ぼす影響 : OCT による検討)	…82
[28]	甲第 599 号	大 橋 寛 史	Diagnostic Performance of High-Resolution Intravascular Ultrasound for the Detection of Plaque Rupture in Patients With Acute Coronary Syndrome (急性冠症候群患者におけるプラーク破裂の検出に関する高解像度血管内超音波の診断性能)	…85
[29]	甲第 600 号	齋 藤 麻耶子	Association of maternal history of allergic features with preterm pregnancy outcomes in the Japan Environment and Children's Study (子どもの健康と環境に関する全国調査 (エコチル調査) における母親のアレルギー既往と早産との関連について)	…88

掲載順位	学位授与番号	氏名	論文題名	頁
[30]	甲第 601 号	仲 上 祐 也	Potential role of Howell-Jolly bodies in identifying functional hyposplenism: a prospective single-institute study (機能的脾機能低下症の同定におけるハウエルジョリー小体の潜在的役割：前向き単一施設研究)	…91
[31]	甲第 602 号	奥 村 将 年	Development of an easy-to-use questionnaire assessing critical care nursing competence in Japan: A cross-sectional study (重症ケア看護コンピテンシーを測定する質問紙の開発；国内横断研究)	…95
[32]	甲第 603 号	櫻 田 昂 大	Effects of androgenic properties of progestin combined with ethinyl estradiol on vascular endothelial reactivity, plasma lipids, and free radical production in women with endometriosis (子宮内膜症患者におけるエストロゲン、プロゲスチン配合剤の男性ホルモン作用が血管内皮機能、血漿脂質、フリーラジカル産生に及ぼす影響)	…98
[33]	甲第 604 号	加 藤 徳 子	Immediate response to apremilast in patients with palmoplantar pustulosis: a retrospective pilot study (掌蹠膿疱症患者におけるアプレミラストの内服効果：後ろ向きパイロットスタディ)	…101
[34]	甲第 605 号	菅 太 一	Association of Matrix metalloproteinase-2 mRNA expression with subtypes of pediatric cholesteatoma (Matrix metalloproteinase-2 mRNA 発現と小児真珠腫のサブタイプとの関連性)	…105

掲載順位	学位授与番号	氏名	論文題名	頁
[35]	甲第 606 号	山田 祐一郎	Alterations of retinal thickness measured by optic coherence tomography correlate with neurophysiological measures in diabetic polyneuropathy (光干渉断層計によって測定された網膜の厚さの変化は、糖尿病性多発神経障害における神経生理学的変化と相関している)	…108
[36]	乙第 403 号	高橋 亮	Anatomical relationship between the sagittal band and extensor tendon of the thumb: A focus on variations of the extensor pollicis brevis tendon insertion (母指矢状索と伸筋腱の解剖学的関係：短母指伸筋停止部のバリエーションに注目して)	…111
[37]	乙第 404 号	波柴 尉 充	Neutrophil extracellular traps in patients with sepsis (敗血症患者の好中球細胞外トラップ (NETs))	…114
[38]	乙第 405 号	宮本 敢 右	Analysis of factors for post-percutaneous transluminal angioplasty primary patency rate in hemodialysis vascular access (血液透析患者における経皮的血管形成術後の一次開存率に関する因子の検討)	…117
[39]	乙第 406 号	倉橋 真太郎	A novel classification of aberrant right hepatic ducts ensures a critical view of safety in laparoscopic cholecystectomy (腹腔鏡下胆嚢摘出術の安全性のための副右肝管走行の新たな分類)	…120

掲載順位	学位授与番号	氏 名	論 文 題 名	頁
[40]	乙第 407 号	松 村 卓 樹	Dual common bile duct examination with transcystic choledochoscopy and cholangiography in laparoscopic cholecystectomy for suspected choledocholithiasis: a prospective study (総胆管結石疑診症例の腹腔鏡下胆嚢摘出術における術中胆道造影+経胆嚢管的胆道鏡 (Dual common bile duct examination) の有用性と安全性について-前向き臨床試験-)	…123
[41]	乙第 408 号	山 路 真也子	Distribution of scatter radiation by C-arm cone-beam computed tomography in angiographic suite: measurement of doses and effectiveness of protection devices (血管撮影装置によるコーンビーム CT 撮影時の室内散乱線分布と被曝防護法の検討)	…126
[42]	乙第 409 号	堀 尾 知 弘	Donor Heme Oxygenase-1 Promoter Gene Polymorphism Predicts Survival after Unrelated Bone Marrow Transplantation for High-Risk Patients (ドナーのヘムオキシゲナーゼ-1プロモーター遺伝子多型は、高リスク患者の非血縁者間骨髄移植後の生存を予測する)	…129
[43]	乙第 410 号	菱 田 健 作	Effects of Fibroblast Growth Factor 2 on Burn Injury and Repair Process: Analysis Using a Refined Mouse Model (熱傷治癒促進機構における線維芽細胞増殖因子-2の役割：改変マウスモデルを用いた解析)	…132

氏名	まえ なか あき ひろ 前 仲 亮 宏
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第572号
学位授与年月日	令和2年7月9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>Interferon-<math>\gamma</math>-induced HLA Class II expression on endothelial cells is decreased by inhibition of mTOR and HMG-CoA reductase</b> (内皮細胞におけるインターフェロンガンマ誘導性 HLA-class II 発現は mTOR と HMG-CoA 還元酵素の阻害で減少する)
論文審査委員	(主査) 教授 伊藤 恭彦 教授 岡田 尚志郎 教授 高村 祥子 教授 佐々 直人

## 学位論文内容の要旨

### 【背景・目的】

臓器移植では、ドナー特異的 HLA 抗体 (DSA) が移植後慢性期におけるグラフト拒絶反応の主な原因と考えられている。特に移植後新規に産生される de novo DSA による抗体関連型拒絶反応 (ABMR) は度々治療困難となり、移植臓器の廃絶を招く。中でも HLA-class II (特に class II DR) に対する DSA 産生は予後不良である。DSA は主にグラフト内皮細胞で発現するドナー特異的 HLA を標的とするため、その発現の防止は、ABMR 克服の戦略として有用と考えられる。そこで今回、内皮細胞の HLA class II 発現に対する臨床で使用されている薬剤の影響を検討した。

### 【方法】

細胞は血管内皮細胞株 EA.hy926 とヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) を用いた。薬剤は通常、移植後の免疫抑制療法で使用されるシクロスポリン、タクロリムス、ミコフェノール酸、プレドニゾロンに加えて、移植後合併症の脂質異常症でしばしば用いられるフルバスタチンを検討した。通常、内皮細胞における HLA-class II は定常状態ではほとんど発現しておらず、炎症状態でサイトカインの刺激を受けて発現する。そのため、各薬剤の存在下、IFN $\gamma$  で刺激し、HLA-class II を発現誘導させた。実験は各薬剤投与 30 分後に

IFN $\gamma$ で刺激を行っている。タンパク発現はフローサイトメトリー，ウェスタンブロット，イメージングサイトメトリーにて測定し，mRNAはquantitative Real-Time PCRにより確認した。

## 【結果】

IFN- $\gamma$ 誘導性 HLA クラス II DR (HLA-DR) は，エベロリムス (EVR, 49.1%  $\pm$  0.8%;  $p < 0.01$ ) およびフルバスタチン (FLU, 33.8%  $\pm$  0.6%;  $p < 0.01$ ) が抑制効果を示した。さらに，EVR と FLU の併用は，HLA-DR 発現に対してより強い抑制効果を示した。対照的に，シクロスポリン，タクロリムス，ミコフェノール酸，およびプレドニゾロンは，有意な抑制効果を示さなかった。そしてそのメカニズムとして，FLU は HLA-DR の mRNA を抑制した一方で，EVR は mRNA を抑制しないことが判明した。加えて，画像解析により，細胞質または細胞表面に発現した HLA-DR が EVR (細胞質: 58.6%  $\pm$  4.9%,  $p < 0.01$ ; 細胞表面: 80.9%  $\pm$  4.0%,  $p < 0.01$ ) および FLU (細胞質: 19.0%  $\pm$  3.4%,  $p < 0.01$ ; 細胞表面: 48.3%  $\pm$  4.8%,  $p < 0.01$ ) によって抑制されることが明らかになった。

## 【考察】

通常，DSA に対する治療は免疫抑制の強化・Rituximab (anti-CD20 抗体) / Bortezomib (proteasome inhibitor) といった B 細胞標的治療・血漿交換による抗体除去療法が行われる。しかしながら，長期生着の向上には寄与したという報告はない。本研究から，臓器移植における DSA 関連の ABMR を克服するための一助となることを期待する。

# 論文審査の結果の要旨

## 【背景・目的】

臓器移植では，ドナー特異的 HLA 抗体 (DSA) が移植後慢性期におけるグラフト拒絶反応の主な原因と考えられている。特に移植後新規に産生される de novo DSA による抗体関連型拒絶反応 (ABMR) は度々治療困難となり，移植臓器の廃絶を招く。中でも HLA-class II (特に class II DR) に対する DSA 産生は予後不良である。DSA は主にグラフト内皮細胞で発現するドナー特異的 HLA を標的とするため，その発現の防止は，ABMR 克服の戦略として有用と考えられる。そこで今回，内皮細胞の HLA class II 発現に対する臨床で使用されている薬剤の影響を検討した。

## 【方法】

細胞は血管内皮細胞株 EA.hy926 とヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) を用いた。薬剤は通常，移植後の免疫抑制療法で使用されるシクロスポリン，タクロリムス，ミコフェノール

ル酸, プレドニゾロンに加えて, 移植後合併症の脂質異常症でしばしば用いられるフルバスタチンを検討した。通常, 内皮細胞における HLA-class II は定常状態ではほとんど発現しておらず, 炎症状態でサイトカインの刺激を受けて発現する。そのため, 各薬剤の存在下, IFN $\gamma$ で刺激し, HLA-class II を発現誘導させた。実験は各薬剤投与 30 分後に IFN $\gamma$ で刺激を行っている。タンパク発現はフローサイトメトリー, ウェスタンブロット, イメージングサイトメトリーにて測定し, mRNA は quantitative Real-Time PCR により確認した。

## 【結果】

IFN- $\gamma$ 誘導性 HLA クラス II DR (HLA-DR) は, エベロリムス (EVR, 49.1%  $\pm$  0.8%;  $p < 0.01$ ) およびフルバスタチン (FLU, 33.8%  $\pm$  0.6%;  $p < 0.01$ ) が抑制効果を示した。さらに, EVR と FLU の併用は, HLA-DR 発現に対してより強い抑制効果を示した。対照的に, シクロスポリン, タクロリムス, ミコフェノール酸, およびプレドニゾロンは, 有意な抑制効果を示さなかった。そしてそのメカニズムとして, FLU は HLA-DR の mRNA を抑制した一方で, EVR は mRNA を抑制しないことが判明した。加えて, 画像解析により, 細胞質または細胞表面に発現した HLA-DR が EVR (細胞質: 58.6%  $\pm$  4.9%,  $p < 0.01$ ; 細胞表面: 80.9%  $\pm$  4.0%,  $p < 0.01$ ) および FLU (細胞質: 19.0%  $\pm$  3.4%,  $p < 0.01$ ; 細胞表面: 48.3%  $\pm$  4.8%,  $p < 0.01$ ) によって抑制されることが明らかになった。

## 【考察】

通常, 抗体関連型拒絶反応抑制のためドナー特異的 HLA 抗体 (DSA) に対する治療は免疫抑制の強化・Rituximab (anti-CD20 抗体) /Bortezomib (proteasome inhibitor) といった B 細胞標的治療・血漿交換による抗体除去療法が行われてきた。しかしながら, 長期生着の向上には寄与したという報告はない。本研究では, エベロリムス, フルバスタチンが, IFN- $\gamma$ 誘導性 HLA クラス II を抑制することを見出し, 臓器移植における DSA 関連の ABMR を克服するための一助となることを明らかにした。臨床においてきわめて重要な報告であり, 学位授与に値する論文であると判断した。

氏名	はや み とも ひで 速 水 智 英
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第573号
学位授与年月日	令和2年9月10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>Tumor-like features of gene expression and metabolic profiles in enlarged pancreatic islets are associated with impaired incretin-induced insulin secretion in obese diabetes: A study of Zucker fatty diabetes mellitus rat</b> (遺伝子発現と代謝様式に腫瘍様の特徴を呈する肥大膵島は、肥満糖尿病におけるインクレチン応答性インスリン分泌障害に関与している—ZFDM ラットを用いた検討—)
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 米田政志

## 学位論文内容の要旨

### 【背景】

血糖制御において重要な役割を持つ膵島は、形態的、機能的に不均一な組織であり、加齢や肥満に伴い肥大化することが報告されている。また、血糖制御に重要なホルモンの一つであるインクレチン応答性が肥満糖尿病で低下することが報告されている。

本研究では、インクレチン応答性と膵島の大きさとの関連を調べるために、肥満糖尿病モデルであるZFDM(Zucker fatty diabetes mellitus)ラットから得られた肥大した膵島と、肥大していない膵島を用いてインクレチン応答性インスリン分泌、遺伝子発現、代謝様式について検討した。

### 【方法】

8週齢と12週齢のオスのZFDMラットを用いた。コントロール(*fa/+*)と肥満2型糖尿病モデル(*fa/fa*)に経口および静脈内糖負荷試験、膵臓の免疫染色を行うとともに、単離膵島を用いたインクレチン応答性インスリン分泌実験、トランスクリプトーム解析、メタボローム解析、電子顕微鏡解析、酸素消費量測定を行った。

## 【結果】

*fa/+* と比較して、*fa/fa* ラットでは、経口糖負荷に対するインクレチン分泌に異常は認められなかったものの、静脈内糖負荷では認められなかった耐糖能障害が経口糖負荷で認められた。単離膵島の直径を測定すると、8週齢から12週齢にかけて経時的に肥大した膵島の割合が増加していたため、12週齢の*fa/fa* ラットにおいて、非肥大膵島（直径200 $\mu\text{m}$ 以下）と肥大膵島（直径300 $\mu\text{m}$ 以上）に区別した。肥大膵島では、非肥大膵島と比較して、インクレチン応答性インスリン分泌が障害されていた。非肥大膵島と肥大膵島のインクレチン受容体の発現には差が認められなかった。トランスクリプトーム解析の結果から、肥大膵島では、*Ins1*、*Pdx1*、*Mafa* などの膵 $\beta$ 細胞特異的遺伝子の発現低下、*Mki67*、*Myc* などの細胞増殖マーカーの発現亢進など、未分化細胞様の変化が認められ、解糖系関連の遺伝子と乳酸産生関連遺伝子の発現が亢進する一方で、TCA回路関連遺伝子の発現が低下していた。メタボローム解析では、肥大膵島において解糖系の代謝産物や乳酸産生の亢進とTCA回路の代謝産物の低下が認められ、これらは未分化細胞や腫瘍細胞に類似する代謝様式と考えられた。特に、インクレチン応答性インスリン分泌の鍵シグナルであるグルコースより産生されるグルタミン酸の産生が、肥大膵島では低下していた。また、肥大膵島において、電子顕微鏡解析でミトコンドリアの肥大が認められ、膵島の酸素消費量が低下していた。

## 【結語】

ZFDM *fa/fa* ラットにおける肥大膵島は、脱分化状態、嫌気性解糖の亢進、ミトコンドリア障害といった腫瘍細胞様の代謝様式を示し、これら代謝様式の変化がインクレチン応答性インスリン分泌障害を呈する誘因であることが示唆された。さらに、週齢依存的な肥大膵島の増加が、糖尿病発症に寄与する可能性が示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

血糖制御において重要な役割を持つ膵島は、形態的、機能的に不均一な組織であり、加齢や肥満に伴い肥大化することが知られており、血糖制御に重要なホルモンの一つであるインクレチン応答性が肥満糖尿病で低下することが報告されている。本研究では、インクレチン応答性と膵島の大きさとの関連を調べるために、肥満糖尿病モデルであるZFDM (Zucker fatty diabetes mellitus) ラットから得られた肥大した膵島と、肥大していない膵島を用いてインクレチン応答性インスリン分泌、遺伝子発現、代謝様式について検討した。

8週齢と12週齢のオスのZFDMラットを用いた。コントロール (*fa/+*) と肥満2型糖尿病モデル (*fa/fa*) に経口および静脈内糖負荷試験、膵臓の免疫染色を行うとともに、単離膵島を用いたインクレチン応答性インスリン分泌実験、トランスクリプトーム解析、メ

メタボローム解析, 電子顕微鏡解析, 酸素消費量測定を行った。

*fa/+* と比較して, *falfa* ラットでは, 経口糖負荷に対するインクレチン分泌に異常は認められなかったが, 静脈内糖負荷では認められなかった耐糖能障害が経口糖負荷で認められた。単離膵島の直径を測定すると, 8 週齢から 12 週齢にかけて経時的に肥大した膵島の割合が増加していたため, 12 週齢の *falfa* ラットにおいて, 非肥大膵島 (直径  $200\mu\text{m}$  以下) と肥大膵島 (直径  $300\mu\text{m}$  以上) に区別した。肥大膵島では, 非肥大膵島と比較して, インクレチン応答性インスリン分泌が障害されていた。非肥大膵島と肥大膵島のインクレチン受容体の発現には差が認められなかった。トランスクリプトーム解析の結果から, 肥大膵島では, *Ins1*, *Pdx1*, *Mafa* などの膵 $\beta$ 細胞特異的遺伝子の発現低下, *Mki67*, *Myc* などの細胞増殖マーカーの発現亢進など, 未分化細胞様の変化が認められた。解糖系関連の遺伝子と乳酸産生関連遺伝子の発現が亢進する一方で, TCA 回路関連遺伝子の発現が低下していた。メタボローム解析では, 肥大膵島において解糖系の代謝産物や乳酸産生の亢進と TCA 回路の代謝産物の低下が認められ, これらは未分化細胞や腫瘍細胞に類似する代謝様式と考えられた。特に, インクレチン応答性インスリン分泌の鍵シグナルであるグルコースより産生されるグルタミン酸の産生が, 肥大膵島では低下していた。肥大膵島において, 電子顕微鏡解析でミトコンドリアの肥大が認められ, 膵島の酸素消費量が低下していた。ZFDM *falfa* ラットにおける肥大膵島は, 脱分化状態, 嫌気性解糖の亢進, ミトコンドリア障害といった腫瘍細胞様の代謝様式を示し, これら代謝様式の変化がインクレチン応答性インスリン分泌障害を呈する誘因であることが示唆された。さらに, 週齢依存的な肥大膵島の増加が, 糖尿病発症に寄与する可能性が考えられた。

本研究は, *Journal of Diabetes Investigation* に掲載され, その内容も優れており, さらにヒト 2 型糖尿病の治療や予防法の開発に役立つ知見を有することから学位を授与するに値する論文であると判定した。

氏名	三 岡 裕 貴 <small>みつ おか ひろ き</small>
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第574号
学位授与年月日	令和2年9月30日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	The left brachiocephalic vein 'spur': A cadaveric and contrast computed tomography study (左腕頭静脈'spur': ご遺体と造影CTを用いた研究)
論文審査委員	(主査) 教授 鈴木 耕次郎 教授 妹尾 洋 教授 伊藤 恭彦 教授 松山 克彦

## 学位論文内容の要旨

### 【はじめに】

解剖学的に、左総腸骨静脈(LCIV)は下大静脈に流れ込み、前方の右総腸骨動後方の椎体で圧迫される特別な部位である。LCIVに中隔や隔壁が存在することは、1906年にMcMurrichによって最初に報告された。左腕頭静脈(LBV)は上大静脈(SVC)に流れ込み、中心静脈狭窄に関与する別の特別な部位である。LBVは前方の胸骨と後方の大動脈弓の間に存在し、加齢とともにLBVを圧縮されると言われている。しかし、LBVの内腔を隔てる「spur」の報告はない。この研究の目的は、LBVの中隔構造「spur」の存在を調査することである。

### 【対象と方法】

ご遺体の観察は56人、平均年齢86.8歳の遺体を使用した。腕頭静脈とSVCが摘出し静脈中隔または不均一な構造を肉眼で観察した。中隔構造を認めた場合は、その詳細な観察と組織学的調査を行った。造影CT画像の観察は170人、平均年齢64.5歳を対象に左右の腕頭静脈に隔壁が存在するか否かを調査した。

### 【結果】

ご遺体の研究では中隔構造はLBVにのみ56例中4例(7.1%)に認めた。1つの中隔構造が存在するものを3例、2つの中隔構造が存在するものを1例認めた。中隔構造の平滑

筋細胞は、 $\alpha$ -SMA 抗体に対して陽性で、中隔構造には多数の小さな血管が存在したが外膜は構造に観察されなかった。すべてのサンプルで、中隔は内膜と内部弾性膜が静脈壁と連続していた。以上より中隔構造は「spur」であると判明した。造影 CT 画像の観察では LBV 内腔に非造影領域が存在したのは 170 例中 2 例 (1.2%) であった。

### 【考察】

肉眼的観察で LBV に「spur」は存在し、同部位に中隔構造を CT によって観察が可能であった。肉眼的な観察では 7.1% に「spur」を認めたが CT の観察では 1.2% にのみ中隔構造を認めた。出現率が異なる原因として「spur」は 2mm 程度でとても小さく CT 画像では描出が困難であった可能性がある。他の原因として「spur」の発生機序と関連している可能性がある。その発生機序は先天性と後天性が唱えられている。今回の研究ではご遺体の平均年齢が 86.8 歳に対して CT 画像の対象は 64.5 歳で 22.3 歳の差を認めた。さらに、ご遺体で「spur」が存在した 4 例の平均年齢は 92.8 歳であり、CT で観察された症例は 84 歳と 78 歳であった。この様に高齢者で「spur」が観察された事はその形成機序が後天性であることを示唆する。

### 【結語】

本研究は LBV の「spur」の存在を示す最初の報告である。

## 論文審査の結果の要旨

解剖学的に、左総腸骨静脈 (LCIV) は下大静脈に流れ込み、前方の右総腸骨動後方の椎体で圧迫される特別な部位である。LCIV に中隔や隔壁が存在することは、1906 年に McMurrich によって最初に報告された。左腕頭静脈 (LBV) は上大静脈 (SVC) に流れ込み、中心静脈狭窄に関与する別の特別な部位である。LBV は前方の胸骨と後方の大動脈弓の間に存在し、加齢とともに LBV を圧縮されると言われている。しかし、LBV の内腔を隔てる「spur」の報告はない。この研究の目的は、LBV の中隔構造「spur」の存在を調査することである。

ご遺体の観察は 56 人、平均年齢 86.8 歳の遺体を使用した。腕頭静脈と SVC が摘出し静脈中隔または不均一な構造を肉眼で観察した。中隔構造を認めた場合は、その詳細な観察と組織学的調査を行った。造影 CT 画像の観察は 170 人、平均年齢 64.5 歳を対象に左右の腕頭静脈に隔壁が存在するか否かを調査した。

ご遺体の研究では中隔構造は LBV にのみ 56 例中 4 例 (7.1%) に認めた。1 つの中隔構造が存在するものを 3 例、2 つの中隔構造が存在するものを 1 例認めた。中隔構造の平滑筋細胞は、 $\alpha$ -SMA 抗体に対して陽性で、中隔構造には多数の小さな血管が存在したが外

膜は構造に観察されなかった。すべてのサンプルで、中隔は内膜と内部弾性膜が静脈壁と連続していた。以上より中隔構造は「spur」であると判明した。造影CT画像の観察ではLBV内腔に非造影領域が存在したのは170例中2例（1.2%）であった。

肉眼的観察でLBVに「spur」は存在し、同部位に中隔構造をCTによって観察が可能であった。肉眼的な観察では7.1%に「spur」を認めたがCTの観察では1.2%にのみ中隔構造を認めた。出現率が異なる原因として「spur」は2mm程度でとても小さくCT画像では描出が困難であった可能性がある。他の原因として「spur」の発生機序と関連している可能性がある。その発生機序は先天性と後天性が唱えられている。今回の研究ではご遺体の平均年齢が86.8歳に対してCT画像の対象は64.5歳で22.3歳の差を認めた。さらに、ご遺体で「spur」が存在した4例の平均年齢は92.8歳であり、CTで観察された症例は84歳と78歳であった。この様に高齢者で「spur」が観察された事から、その形成機序が後天性であることが示唆された。

本研究はLBVの「spur」の存在を示す最初の報告であり、学位授与に値する論文である。

氏名	宮本亮佑 <small>みやもと りょうすけ</small>
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第575号
学位授与年月日	令和2年9月30日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	<b>A nationwide questionnaire survey on accidental magnet ingestion in children in Japan</b> <b>(小児磁石誤飲の実態に関する全国調査)</b>
論文審査委員	(主査) 教授 春日井 邦 夫 教授 鈴木 孝 太 教授 佐 野 力 教授 武 山 直 志

## 学位論文内容の要旨

### 【背景・目的】

異物誤飲は、小児診療で日常的に遭遇する。その中でも複数の磁石を誤飲すると消化管同士が接着し消化管損傷を引き起こすことが知られている。米国ではここ10年ほど磁石の誤飲数は増加していると報告されているが日本で同様の調査を行った報告は限られている。日本における小児の磁石誤飲の実態と、結果として生じる消化管損傷の臨床的特徴を調査することを目的とし、本研究を行った。

### 【方法】

アンケートを作成し、全国496の日本小児科学会認定病院に送付した。2015年から2017年に磁石を誤飲した子どもの数、誤飲の目撃があったか、磁石の数と種類、消化管損傷の有無、治療などに関する情報が収集された。

### 【結果】

496病院中337病院(67.9%)から回答を得た。調査期間内に発生した磁石誤飲の患者数104例だった。症例の約半数は親が目撃していなかった。複数の磁石を誤飲したのは33例だった。そのうち、磁石を摘出するため4人の子どもに上部消化管内視鏡が、10人の子どもに手術が行われた。単一磁石の誤飲と比較して有意に侵襲的な治療が必要だった。消化管損傷は11例で観察され、そのうち10例は複数磁石を誤飲していた。11人中10人

が外科的治療を受けた。死亡例はなかった。

### 【考察】

本研究により単数磁石と複数磁石との間で治療の必要性が明らかに異なることを示された。誤飲個数が2つの場合と3つ以上の場合に消化管損傷の率に有意差はなかったが、3つ以上の誤飲で損傷の割合が高くなる傾向があった。また複数磁石誤飲では男の子、発達の遅れが比較的多く見られたが、統計的な有意差は認めなかった。磁石の種類は揭示用と玩具が多かった。これらのタイプの磁石は子どもの手が届きやすく親の危険意識が不十分な場合がある。それが誤飲事故の目撃の少なさに関係していると考えられた。

### 【結論】

日本での磁石の誤飲の発生率は、年間50～70人と推定される。親の目撃がない症例は少なくない。複数の磁石を誤飲すると、消化管損傷を引き起こすことがある。消化管損傷例の多くは、玩具の摂取によって引き起こされていた。磁石誤飲の危険性から子どもたちを守るには、本研究で得られた消化管損傷の実態を情報として広め、親たちの危険意識を高める必要があると考えられた。

## 論文審査の結果の要旨

### 【背景・目的】

異物誤飲は、小児診療で日常的に遭遇する。その中でも複数の磁石を誤飲すると消化管同士が接着し消化管損傷を引き起こすことが知られている。米国ではここ10年ほど磁石の誤飲数は増加していると報告されているが日本で同様の調査を行った報告は限られている。日本における小児の磁石誤飲の実態と、結果として生じる消化管損傷の臨床的特徴を調査することを目的とし、本研究を行った。

### 【方法】

アンケートを作成し、全国496の日本小児科学会認定病院に送付した。2015年から2017年に磁石を誤飲した子どもの数、誤飲の目撃があったか、磁石の数と種類、消化管損傷の有無、治療などに関する情報が収集された。

### 【結果】

496病院中337病院(67.9%)から回答を得た。調査期間内に発生した磁石誤飲の患者数104例だった。症例の約半数は親が目撃していなかった。複数の磁石を誤飲したのは33例だった。そのうち、磁石を摘出するため4人の子どものに上部消化管内視鏡が、10人

の子どもに手術が行われた。単一磁石の誤飲と比較して有意に侵襲的な治療が必要だった。消化管損傷は11例で観察され、そのうち10例は複数磁石を誤飲していた。11人中10人が外科的治療を受けた。死亡例はなかった。

### **【考察】**

本研究により単数磁石と複数磁石との間で治療の必要性が明らかに異なることを示された。誤飲個数が2つの場合と3つ以上の場合に消化管損傷の率に有意差はなかったが、3つ以上の誤飲で損傷の割合が高くなる傾向があった。また複数磁石誤飲では男の子、発達の遅れが比較的多く見られたが、統計的な有意差は認めなかった。磁石の種類は揭示用と玩具が多かった。これらのタイプの磁石は子どもの手が届きやすく親の危険意識が不十分な場合がある。それが誤飲事故の目撃の少なさに関係していると考えられた。

### **【結論】**

日本での磁石の誤飲の発生率は、年間50～70人と推定される。親の目撃がない症例は少なくない。複数の磁石を誤飲すると、消化管損傷を引き起こすことがある。消化管損傷例の多くは、玩具の摂取によって引き起こされていた。磁石誤飲の危険性から子どもたちを守るには、本研究で得られた消化管損傷の実態を情報として広め、親たちの危険意識を高める必要があると考えられた。

本論文は、全国調査により日本における小児の磁石誤飲の実態を詳細に検討し、子供たちの身近に潜む危険性を明らかにしており、医学的のみならず社会的にも有用であると思われる。学位を授与するにふさわしい論文であると判断した。

氏名	むら かつみ さ つき 村上 五月
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第576号
学位授与年月日	令和2年11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>Combining T-cell-based immunotherapy with venetoclax elicits synergistic cytotoxicity to B-cell lines <i>in vitro</i></b> <b>(T細胞性免疫療法と venetoclax 併用療法は B細胞悪性腫瘍に対して相乗的に細胞毒性を誘発する：in vitro 研究)</b>
論文審査委員	(主査) 教授 三 嶋 秀 行 教授 佐 藤 元 彦 教授 高 村 祥 子 教授 伊 藤 理

## 学位論文内容の要旨

### 【背景】

BCL-2 ファミリーは細胞死抑制機能を持ち、アポトーシスを調節している Bcl-2 タンパク質と、それと構造が類似した一群のタンパク質のことをいう。Bcl-2 ファミリーには、アポトーシスを抑制するメンバー (Bcl-2, Bcl-xL) とアポトーシスを促進するメンバー (Bax, Bad, Bid, Bik, Bim) があり、この2種類のメンバーの相対的な存在比が細胞の増殖やアポトーシスに対する感受性を決定する。BCL-2 ファミリータンパク質の変異はB細胞悪性腫瘍の生存に寄与しており、慢性リンパ性白血病 (CLL) で Bcl-2 が過剰に発現しておりアポトーシスを抑制して増殖する。BCL-2 阻害剤の venetoclax は bcl-2 を阻害することでアポトーシスを誘導する分子標的薬である。本邦で CLL に承認され、現在は他の造血器腫瘍で臨床試験が行われている。Venetoclax と既存の殺細胞性抗がん剤や分子標的薬との併用療法は単剤療法よりも効果的であると報告されているものの、venetoclax と T細胞性の免疫療法の併用のデータはまだない。われわれは venetoclax と細胞傷害性 T細胞から放出される granzymeB がそれぞれ BCL-2 ファミリー分子を標的とすることでミトコンドリアのアポトーシス経路を活性化し、venetoclax と免疫療法の併用がより有効な治療になるのではないかと考えた。

## 【方法】

HLA-A2 か A24 をもつ健常ドナー末梢血から作成したサイトメガロウイルス (CMV) pp65 抗原特異的細胞傷害性 T 細胞 (CMV-CTL) をエフェクター細胞として, CMVpp65 抗原発現させた B 細胞性造血器腫瘍細胞株 (VAL, SP-49, FARAGE) 作成した。この細胞株を標的細胞として venetoclax と CMV-CTL を組み合わせたときの抗腫瘍効果について確認した。腫瘍特異的 CTL の生成が難しいこと, CMVpp65 を含むウイルス CTL による標的細胞のアポトーシスに關与する分子メカニズムは腫瘍特異的 CTL と同じと考えられるため, 免疫療法における CTL のかわりに CMV-CTL を用いて研究を行った。venetoclax 濃度, E/T ratio を設定しそれぞれの条件で 37℃ で共培養し annexinV を用いて抗腫瘍効果を測定した。

## 【結果】

今回の研究では VAL に対する CMV-CTL の細胞毒性が venetoclax によって増強することを確認した。それぞれ単独で培養したときの和より多かつたため, Combination index を計算したところ 0.47-0.83 であり, venetoclax が T 細胞性の免疫療法と相乗作用して腫瘍細胞に影響を与えたことが判明した。さらに T 細胞の生存に対する venetoclax の影響を評価するために, CMV-CTL を B 細胞株で venetoclax の連続濃度の存在下で刺激した。Venetoclax の存在下でも 20 ~ 50 倍に増殖したが venetoclax が 5 $\mu$ M の存在下では増殖率が低くなった。単一培養では, A2-CMV-CTL は venetoclax の非存在下で 7 日間培養しても CMV-CTL の数は安定していた。しかし, A24-CMV-CTL の数は venetoclax 用量依存的に減少した。

## 【考察】

CMV-CTL における BCL-xL の発現は, CMVpp65 トランスフェクト B 細胞株による活性化後に一過性に増加した。これは BCL-xL の発現が venetoclax との併用治療の有効性に重要であることを示している。

## 【結論】

今回の研究で venetoclax と組み合わせた T 細胞性の免疫療法が B 細胞性悪性腫瘍に対して有効である可能性が示唆された。今後ほかの造血器腫瘍細胞株や固形癌での検討を予定している。

## 論文審査の結果の要旨

### 【背景】

BCL-2 遺伝子は 1985 年に濾胞性リンパ腫から発見された癌遺伝子であり、アポトーシス抑制効果を有している。2019 年、本邦で BCL-2 阻害剤の venetoclax (VEN) が慢性リンパ性白血病に承認された。造血器悪性腫瘍に対して VEN と殺細胞性抗がん薬や分子標的薬との併用で多数の治療開発が行われているが、免疫療法との併用については検討されていない。

### 【目的】

VEN と細胞傷害性 T 細胞 (CTL) の併用における効果について検討する。

### 【方法】

HLA-A2 または A24 をもつ健常ドナー末梢血から作成したサイトメガロウイルス (CMV) pp65 抗原特異的細胞傷害性 T 細胞 (CMV-CTL) を効果細胞とし、CMVpp65 抗原を発現させて作成した B 細胞性造血器腫瘍細胞株 VAL (B 細胞急性リンパ芽球性白血病), FARAGE (B 細胞性非ホジキンリンパ腫), SP49 (マンツル細胞リンパ腫) を標的細胞として、VEN と CMV-CTL を併用したときの抗腫瘍効果について検討した。研究に十分な数の腫瘍特異的 CTL を調製することは困難なため、腫瘍特異的 CTL ではなく CMV-CTL を使用した。HLA-2, HLA-24 と CMVpp65 の発現をフローサイトメトリー FACS Canto II にて確認した。アネキシン V を用いて障害活性を測定した。ウエスタンブロットにて腫瘍細胞における BCL-2 の発現を検討した。T 細胞における Bcl-2 と BCL-xL の発現推移を測定した。

### 【結果】

- ・ 標的細胞に対する効果細胞 (CTL) 毒性は、VEN によって増強され、combination index は 0.47 ~ 0.83 と相乗効果を認めた。
- ・ 対照群の Mock の結果から、VEN は抗原特異的な細胞毒性だけでなく、非特異的な細胞毒性とも相乗作用を示した。
- ・ CMV-CTL は 5 $\mu$ M 以下の VEN で存在でき、アポトーシスを誘発した。
- ・ VEN 存在下で CMV-CTL の BCL-xL (アポトーシス抑制) 発現が増加した。CTL が VEN の傷害を回避し、活性を持続させる可能性がある。

## 【考察】

VEN と細胞傷害性 T 細胞 (CTL) の併用が B 細胞性悪性腫瘍に対して有効である可能性が示唆された。

本研究は、造血器悪性腫瘍や固形癌に対する新規治療法の開発につながる重要な研究であり、学位授与に値する論文である。

氏名	小西梨乃
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第577号
学位授与年月日	令和2年11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>Psychosis rarely occurs in patients with late-onset focal epilepsy</b> <b>(高齢発症焦点性てんかんにおける精神症状の発現の希少性)</b>
論文審査委員	(主査) 教授 奥村彰久 教授 岡田尚志郎 教授 道勇学 教授 宮地茂

## 学位論文内容の要旨

### 【背景】

てんかん患者の3-6%に精神病が合併すると報告されており、患者にも周囲の人間にも多大な影響を与えるために早急に対処すべきものであるが、てんかんのケアに関わる人々の間でも認識が高くないため、軽度のみは見落とされがちである。てんかんは高齢発症のものが多いが、明確な中枢神経疾患のない高齢発症てんかんにおける精神病発症の側面から調査した報告は乏しいため、調査する。

### 【方法】

2001年3月から2020年1月に愛知医科大学病院てんかんセンターを受診したすべての患者(n=2568)のうち、中枢神経疾患のない焦点性てんかん患者の診療録を遡及的に調査した(n=873)。検査時の年齢を用いて高齢発症群(≧50歳)と対照群(≦49歳)に分類し、精神病症状の有無、性別や発症年齢、罹病期間、てんかん分類などについて遡及的に調査した。統計的解析にはt検定、カイ二乗検定を使用し、両群を比較した。また、精神病症状の有無を独立変数、他の臨床的変数を従属変数としてロジスティック回帰分析を行った。

### 【結果】

対照群(n=775)では、38人に精神病の罹患歴があったが、高齢発症群(n=98)では

認められなかった ( $p=0.016$ )。38人のうち32人が発作間欠期精神病, 6人が発作後精神病の罹患歴があり, うち2人は両方の罹患歴があった。罹病期間 ( $p=0.000001$ ) と側頭葉てんかん ( $p=0.000343$ ) は精神病に関して重要な決定因子であった。性別 ( $p=0.210$ ) と検査時の年齢 ( $p=0.084$ ) は有意な決定因子ではなかった。

## 【考察】

今回の調査結果における精神病の有病率 (2.5%) は先行研究で指摘されたものとよく一致しており, 罹病期間が最も強力な決定因子であることが判明した。先行研究では生涯の発作累計数が精神病症状の発生要因であることを示しており, 本研究では発作の総数の確認には至っていないが, 罹病期間が強力な因子であると判明したことで, その結果を裏付けている。高齢発症てんかんは平均余命から鑑みると罹病期間は相対的に短く, 発作の累積回数も少ないと予想されるため, 精神病症状発症の観点からは保護因子となると考えられる。もし高齢発症てんかん患者に精神病が出現した場合, 背景に中枢神経疾患や代謝性疾患が隠されていないか疑いの目をもつことが重要である。

## 論文審査の結果の要旨

### 【背景】

てんかん患者の3-6%に精神病が合併すると報告されており, 患者にも周囲の人間にも多大な影響を与えるために早急に対処すべきものであるが, てんかんのケアに関わる人々の間でも認識が高くないため, 軽度のみは見落とされがちである。てんかんは高齢発症のものが多いが, 明確な中枢神経疾患のない高齢発症てんかんにおける精神病発症の側面から調査した報告は乏しいため, 調査する。

### 【方法】

2001年3月から2020年1月に愛知医科大学病院てんかんセンターを受診したすべての患者 ( $n=2568$ ) のうち, 中枢神経疾患のない焦点性てんかん患者の診療録を遡及的に調査した ( $n=873$ )。検査時の年齢を用いて高齢発症群 ( $\geq 50$  歳) と対照群 ( $\leq 49$  歳) に分類し, 精神病症状の有無, 性別や発症年齢, 罹病期間, てんかん分類などについて遡及的に調査した。統計的解析にはt検定, カイ二乗検定を使用し, 両群を比較した。また, 精神病症状の有無を独立変数, 他の臨床的変数を従属変数としてロジスティック回帰分析を行った。

### 【結果】

対照群 ( $n=775$ ) では38人に精神病の罹患歴があったが, 高齢発症群 ( $n=98$ ) では認

められなかった ( $p=0.016$ )。38 人のうち 32 人が発作間欠期精神病, 6 人が発作後精神病の罹患歴があり, うち 2 人は両方の罹患歴があった。罹病期間 ( $p=0.000001$ ) と側頭葉てんかん ( $p=0.000343$ ) は精神病に関して重要な決定因子であった。性別 ( $p=0.210$ ) と検査時の年齢 ( $p=0.084$ ) は有意な決定因子ではなかった。

### 【考察】

今回の調査結果における精神病的有病率 (2.5%) は先行研究で指摘されたものとよく一致しており, 罹病期間が最も強力な決定因子であることが判明した。先行研究では生涯の発作累計数が精神病症状の発生要因であることを示しており, 本研究では発作の総数の確認には至っていないが, 罹病期間が強力な因子であると判明したことで, その結果を裏付けている。高齢発症てんかんは平均余命から鑑みると罹病期間は相対的に短く, 発作の累積回数も少ないと予想されるため, 精神病症状発症の観点からは保護因子となると考えられる。もし高齢発症てんかん患者に精神病が出現した場合, 背景に中枢神経疾患や代謝性疾患が隠されていないか疑いの目をもつことが重要である。

本研究は, 高齢発症てんかんでは精神病発症が稀であることを明らかにした。同様の視点の研究はまだほとんど施行されておらず, 貴重な研究結果である。また, 精神病の発症のリスク因子として, 側頭葉てんかんと罹病期間の重要性を明らかにし, 高齢発症てんかんで精神病が稀であるのは, 年齢そのものよりはこれらのリスク因子の関与が重要である可能性を示唆した。本研究の結果は, 高齢発症てんかんの診療に貴重な情報となることから, 本研究は意義深いと考えられた。

以上のことから本論文は, 学位を授与するに値すると判断した。

氏名	高 四 強 <small>こう すう ちゃん</small>
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第578号
学位授与年月日	令和3年1月14日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	<b>Practical and safe method of long-term cryopreservation for clinical application of human adipose-derived mesenchymal stem cells without a programmable freezer or serum</b> (臨床応用を目的とした、ヒト脂肪由来間葉系幹細胞における長期凍結保存条件の基礎的検討)
論文審査委員	(主査) 教授 高 村 祥 子 教授 細 川 好 孝 教授 伊 藤 恭 彦 教授 奥 村 彰 久

## 学位論文内容の要旨

### 【背景】

間葉系幹細胞(MSC)は、抗炎症作用、骨や軟骨への分化作用、造血支持作用等を有し細胞療法剤としての臨床応用が開始されている。我々は、脂肪組織由来MSC(ADSC)が有する強い造血支持作用に注目し、造血幹細胞移植における適用を模索しており、ADSCの凍結保存に関する知見が必要不可欠であるが、ADSCに関して最適な長期凍結保存方法を検証した報告や造血支持作用について言及した研究は少ない。

### 【方法】

そこで我々は、3種類の凍結保護剤(10%DMSO添加FBS:以下DMSO添加FBS, CP-1<sup>®</sup>+ヒト血清アルブミン:以下CP-1, Stem Cellbanker DMSO Free GMP-Grade:以下SCB-DF)を用い、2つの異なった細胞濃度(1.0又は $7.0 \times 10^6$ 個/mL)にて細胞調整後、凍結バイアルに入れ、2つの異なった温度(-80℃又は-150℃)で凍結保存を行った。その後、経時的(3, 9, 18ヶ月後)に37℃で融解し回収率(生細胞数/総細胞数×100%)と造血支持能力の検証を行った。臨床用スケールでの解析には、凍結保護剤としてCP-1を使用し、フローズバッグにてADSCを24ヶ月間-150℃保存した後、細胞の形質(CDマーカー及び分化能)を検討した。

## 【結果】

回収率は、トリパンブルー色素排除法にて検証し、保存期間が9ヶ月よりも長期であれば $-80^{\circ}\text{C}$ より $-150^{\circ}\text{C}$ 保存が優れていた。また、 $1.0 \times 10^6$ 個/mLよりも $7.0 \times 10^6$ 個/mLの細胞密度で保存した方が回収率は良く、18ヶ月 $-80^{\circ}\text{C}$ 保存においてこの傾向は顕著だった。凍結保護剤においてはDMSO添加FBSとCP-1は同等であったが、SCB-DF保存の回収率は低かった。造血支持能は、臍帯血由来造血幹細胞を用いた共培養法にて評価したが、 $-150^{\circ}\text{C}$ にて18ヶ月凍結保存しても凍結保護剤の種類によらず保たれていた。臨床用スケールのADSCをCP-1で24ヶ月間 $-150^{\circ}\text{C}$ 長期凍結保存したが、細胞の形質（CDマーカー及び分化能）は保たれていた。

## 【考察】

9ヶ月以上の保存期間においては $-80^{\circ}\text{C}$ よりも $-150^{\circ}\text{C}$ の保存温度が、細胞密度は $1.0 \times 10^6$ 個/mLよりも $7.0 \times 10^6$ 個/mLの方が、細胞回収率の向上に寄与することが示唆された。また、凍結保護剤の選択においては、DMSO添加FBSとCP-1は同等の細胞回収率であったのに対し、SCB-DF保存の回収率は低いことから、DMSOの必要性が示唆された。さらに、投与時の副作用軽減の観点から、臨床応用においてCP-1による細胞保存が適切と考えられた。

## 【結論】

臨床用スケールのADSCをCP-1で調整し、フローズバッグにて24ヶ月間 $-150^{\circ}\text{C}$ 保存しても細胞回収率は良好で、細胞の形質も保たれ、臨床応用に適していると考えられた。

# 論文審査の結果の要旨

## 【背景】

間葉系幹細胞（MSC）は、抗炎症作用、骨や軟骨への分化作用、造血支持作用等を有し細胞療法剤としての臨床応用が開始されている。我々は、脂肪組織由来MSC（ADSC）が有する強い造血支持作用に注目し、造血幹細胞移植における適用を模索しており、ADSCの凍結保存に関する知見が必要不可欠であるが、ADSCに関して最適な長期凍結保存方法を検証した報告や造血支持作用について言及した研究は少ない。

## 【方法】

そこで我々は、3種類の凍結保護剤（10%DMSO添加FBS：以下DMSO添加FBS、CP-1<sup>®</sup>+ヒト血清アルブミン：以下CP-1、Stem Cellbanker DMSO Free GMP-Grade：以下SCB-DF）を用い、2つの異なった細胞濃度（ $1.0$ 又は $7.0 \times 10^6$ 個/mL）にて細胞

調整後、凍結バイアルに入れ、2つの異なった温度（-80℃又は-150℃）で凍結保存を行った。その後、経時的（3, 9, 18ヶ月後）に37℃で融解し回収率（生細胞数/総細胞数×100%）と造血支持能力の検証を行った。臨床用スケールでの解析には、凍結保護剤としてCP-1を使用し、フローズバッグにてADSCを24ヶ月間-150℃保存した後、細胞の形質（CDマーカー及び分化能）を検討した。

### 【結果】

回収率は、トリパンブルー色素排除法にて検証し、保存期間が9ヶ月よりも長期であれば-80℃より-150℃保存が優れていた。また、 $1.0 \times 10^6$  個/mLよりも $7.0 \times 10^6$  個/mLの細胞密度で保存した方が回収率は良く、18ヶ月-80℃保存においてこの傾向は顕著だった。凍結保護剤においてはDMSO添加FBSとCP-1は同等であったが、SCB-DF保存の回収率は低かった。造血支持能は、臍帯血由来造血幹細胞を用いた共培養法にて評価したが、-150℃にて18ヶ月凍結保存しても凍結保護剤の種類によらず保たれていた。臨床用スケールのADSCをCP-1で24ヶ月間-150℃長期凍結保存したが、細胞の形質（CDマーカー及び分化能）は保たれていた。

### 【考察】

9ヶ月以上の保存期間においては-80℃よりも-150℃の保存温度が、細胞密度は $1.0 \times 10^6$  個/mLよりも $7.0 \times 10^6$  個/mLの方が、細胞回収率の向上に寄与することが示唆された。また、凍結保護剤の選択においては、DMSO添加FBSとCP-1は同等の細胞回収率であったのに対し、SCB-DF保存の回収率は低いことから、DMSOの必要性が示唆された。さらに、投与時の副作用軽減の観点から、臨床応用においてCP-1による細胞保存が適切と考えられた。

### 【結論】

本研究は、ヒト脂肪由来間葉系幹細胞における長期凍結保存条件を詳細に検討したものであり、将来的に臨床応用へ直結するものであることから学位授与に値する論文であると判定した。

氏名	もてぎみきお 茂木幹雄
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第579号
学位授与年月日	令和3年2月4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>Deficiency of glucagon gene-derived peptides induces peripheral polyneuropathy in mice</b> (マウス末梢神経系におけるグルカゴン遺伝子由来ペプチドの生理的役割の解明)
論文審査委員	(主査) 教授 道 勇 学 教授 佐 藤 元 彦 教授 細 川 好 孝 教授 岡 田 尚志郎

## 学位論文内容の要旨

### 【背景】

糖尿病性神経障害 (DPN) は、最も頻度の高い合併症であるが、病態の解明は十分ではない。以前、我々はグルカゴン様ペプチド-1 (glucagon-like peptide-1; GLP-1) と GLP-1 受容体アゴニストである exendin-4 がマウス末梢神経系 (PNS) において神経保護的な薬理学的作用を発揮することを示した。しかしながら、GLP-1 の PNS における生理的役割は解明されていない。本研究では、グルカゴン遺伝子欠損マウス (*gcg*<sup>+/-</sup>, *gcg*<sup>-/-</sup>) を用いて、GLP-1 を含むグルカゴン遺伝子由来ペプチド (glucagon gene-derived peptide; GCGDP) の PNS における生理的役割を検討した。

### 【方法】

① 8～36週齢の C57BL/6J マウス (BL6), *gcg*<sup>+/-</sup> および *gcg*<sup>-/-</sup> を用いて、thermal plantar test, tactile monofilament test, Neurometer™ による current perception threshold 評価および神経伝導検査により、足底の知覚機能および末梢神経機能を評価した。② 36週齢の BL6 および *gcg*<sup>-/-</sup> において、免疫組織化学的染色で表皮内神経線維密度 (IENFDs) を測定した。また、電子顕微鏡による腓腹神経の形態学的評価を行った。③ 18～21週齢の BL6 の坐骨神経におけるグルカゴン (GCG) 受容体 (GCGR) の発現を RT-PCR にて検討した。④ 3～5週齢の BL6 の脊髄後根神経節 (DRG) ニューロン初代培養において

GCG を添加し、24 ～ 48 時間の培養後、免疫染色を行い、神経突起長を評価した。

## 【結果】

① 12 ～ 18 週齢の *gcg+/-* および *gcg-/-* において、知覚閾値の低下が認められたが、36 週齢の *gcg-/-* においては知覚閾値の上昇（知覚鈍麻）が認められ、更に感覚神経伝導速度の低下（BL6:  $33.2 \pm 8.6$  m/s, *gcg+/-*:  $40.3 \pm 5.6$ , *gcg-/-*:  $23.6 \pm 5.3$ ; BL6 versus *gcg-/-*,  $p < 0.01$ ; *gcg+/-* versus *gcg-/-*,  $p < 0.01$ ) と IENFDs の減少（BL6:  $37.0 \pm 4.9$  fibers/mm, *gcg-/-*:  $19.0 \pm 2.0$ ,  $p < 0.001$ ) が認められた。② 36 週齢 *gcg-/-* 腓腹神経の形態学的評価において、無髄神経線維密度の減少（BL6:  $13.5 \pm 4.4 \times 10^4$  /mm<sup>2</sup>, *gcg-/-*:  $6.2 \pm 1.5 \times 10^4$ ,  $p < 0.05$ ), 有髄神経正円率および髄鞘 / 神経線維径比低下（正円率: BL6:  $0.79 \pm 0.03$ , *gcg-/-*:  $0.73 \pm 0.05$ ,  $p < 0.05$ ; 髄鞘 / 神経線維径比: BL6:  $0.67 \pm 0.04$ , *gcg-/-*:  $0.72 \pm 0.01$ ,  $p < 0.05$ ) が認められ、有髄神経線維面積および髄鞘面積が低下する傾向が認められた。③ GCGR は DRG ニューロンに発現していた。④ DRG ニューロンの初代培養において、神経突起は GCG 添加群で有意に伸長した（no GCG:  $761.4 \pm 294.9 \mu\text{m}/\text{cell}$ ,  $10^{-7}$  mol/l GCG:  $735.8 \pm 578.4$ ,  $10^{-6}$  mol/l GCG:  $985.6 \pm 413.6$ ,  $10^{-5}$  mol/l GCG:  $2276.5 \pm 835.6$ , no GCG versus  $10^{-5}$  mol/l GCG,  $p < 0.001$ )。

## 【結論】

*gcg-/-* は、DPN と類似した神経機能低下及び形態学的変化を呈し、GCGDP が PNS の恒常性維持に重要な役割を果たす可能性が示唆された。さらに、GCGR が DRG ニューロンにおいて発現していることが明らかとなり、GCG シグナルは PNS において生理的作用とともに、GCG が DRG ニューロンに対して保護的な役割を有する可能性が示唆された。

# 論文審査の結果の要旨

## 【背景】

糖尿病性神経障害（DPN）は糖尿病の最も一般的な合併症の 1 つであるが、病態の解明は十分ではない。以前、我々はグルカゴン様ペプチド -1（GLP-1）と GLP-1 受容体アゴニストの exendin-4 がマウス末梢神経系（PNS）において神経保護的な薬理学的作用を発揮することに加え、exendin-4 が糖尿病モデルマウスにおける末梢神経伝導速度ならびに感覚障害を改善する結果を得ている。しかしながら、GLP-1 の PNS における生理的役割は解明されていない。本研究では、グルカゴン遺伝子欠損マウス（*gcg+/-*, *gcg-/-*）を用いて、GLP-1 を含むグルカゴン遺伝子由来ペプチド（GCGDP）の PNS における生理的役割を検討した。

## 【方法】

① 8～36週齢の C57BL/6J マウス (BL6) または *gcg*<sup>+/-</sup> や *gcg*<sup>-/-</sup> において, thermal plantar test, tactile monofilament test, Neurometer™ を用いた current perception threshold 評価および神経伝導検査により足底の知覚機能および末梢神経機能を評価した。② 36週齢の BL6 および *gcg*<sup>-/-</sup> において, 免疫組織学的染色で表皮内神経線維密度 (IENFDs) をカウントした。また, 電子顕微鏡で腓腹神経の形態学的評価を行った。③ 3～5週齢の BL6 の後根神経節 (DRG) ニューロン初代培養において GCG を添加し, 24～48時間の培養の後, 免疫化学的染色を行い, 神経突起長を評価した。④ 18～21週齢の BL6 において, RT-PCR にて PNS での GCG 受容体 (GCGR) の発現を検討した。

## 【結果】

① 12～18週齢の *gcg*<sup>+/-</sup> および *gcg*<sup>-/-</sup> において, 知覚閾値の低下を認めたが, 36週齢の *gcg*<sup>-/-</sup> においては知覚鈍麻を認め, 更に感覚神経伝導速度の低下 (BL6:  $33.2 \pm 8.6$  m/s, *gcg*<sup>+/-</sup>:  $40.3 \pm 5.6$ , *gcg*<sup>-/-</sup>:  $23.6 \pm 5.3$ ; BL6 versus *gcg*<sup>-/-</sup>,  $p < 0.01$ ; *gcg*<sup>+/-</sup> versus *gcg*<sup>-/-</sup>,  $p < 0.01$ ) と IENFDs 減少 (BL6:  $37.0 \pm 4.9$  fibers/mm, *gcg*<sup>-/-</sup>:  $19.0 \pm 2.0$ , BL6 versus *gcg*<sup>-/-</sup>,  $p < 0.001$ ) を認めた。② 36週齢の *gcg*<sup>-/-</sup> の腓腹神経において, 無髄神経は神経線維密度の減少を認めた。有髄神経は正円率および髄鞘 / 神経線維径比の低下を認めた。また, 有髄神経線維面積および髄鞘面積が低下する傾向を認めた。③ DRG ニューロンの初代培養において, 神経突起長は GCG 添加群で有意に伸長した。④ GCGR は大部分の DRG ニューロンおよびサテライトグリアに発現していた。

## 【結論】

*gcg*<sup>-/-</sup> の PNS においては, 神経機能低下及び形態学的異常を呈しており, GCGR が PNS の恒常性維持に重要な役割を果たす可能性が示唆された。

本研究は, GLP-1 を含むグルカゴン遺伝子由来ペプチドの末梢神経系における生理的役割を明らかにするのみならず, グルカゴン遺伝子欠損マウス (*gcg*<sup>-/-</sup>) が加齢とともに呈する末梢神経系の病像が DPN の臨床症候に類似していることを見出した点においても意義深い。これらの成果は, 今後の糖尿病性末梢神経障害の病態解明に有意に資するものと考えられ, 学位授与に値すると評価した。

氏名	岩田英紘 <small>いわ た ひで ひろ</small>
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第580号
学位授与年月日	令和3年3月6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>UroVysion® predicts intravesical recurrence after radical nephroureterectomy for urothelial carcinoma of the upper urinary tract: a prospective study</b> (UroVysion® は上部尿路上皮癌に対する腎尿管全摘出術後の膀胱内再発を予測する：前向き研究)
論文審査委員	(主査) 教授 三嶋秀行 教授 細川好孝 教授 春日井邦夫 教授 高見昭良

## 学位論文内容の要旨

### 【背景】

上部尿路上皮癌に対する根治的腎尿管全摘術（以下 RNU）後の膀胱内腫瘍再発（以下 IVR）率は 22-47% と報告されている。膀胱内腫瘍再発の機序の一つとして、術前に腫瘍から脱落した癌細胞が、膀胱粘膜に生着（implantation）し、腫瘍を形成すると考えられている。従って、RNU 後の膀胱内に腫瘍細胞の存在の有無により、膀胱内の再発予測因子となり得る可能性がある。今回我々は、上部尿路上皮癌に対する RNU 後の膀胱尿を細胞診および UroVysion® により評価し、膀胱内再発予測を比較して、UroVysion® の有用性を検討した。

### 【方法】

名古屋大学病院および名古屋第一赤十字病院にて、2013 年 10 月から 2017 年 4 月に高異型度上部尿路上皮癌に対し RNU を受けた患者 65 例を対象とした。UroVysion® の評価は、(i) 10% 以上の細胞が 3 つの染色体で polysomy, (ii) 10% 以上の細胞が 2 つの染色体で polysomy かつ 9p21 の欠失, (iii)  $\geq 30\%$  の細胞が 9p21 の欠失のものを陽性、測定細胞が 25 個未満の場合は判定不可とした。細胞診の評価は The Paris System により分類し、Atypical urothelial cells 以上を陽性と定義した。

## 【結果】

65名のうち、RNUの直後(0POD)とRNUの5日後(5POD)の両方の膀胱尿検体が利用可能であった54例(83.1%)を対象とし、UroVysion®と細胞診を実施した。22名で32か所のIVRを示した。0POD(26名, 48.1%)および/または5POD(31名, 57.4%)でのUroVysion®の結果は、42名(77.8%)で陽性であった。UroVysion®の感度、特異性、陽性的中率、および陰性的中率は、0PODと5PODの両方で測定された。それらは、それぞれ95.5%(21/22)、34.4%(11/32)、50.0%(21/42)、および91.7%(11/12)であった。細胞診では、これらの値はそれぞれ75.0%(15/20)、52.9%(18/34)、48.4%(15/31)、および78.3%(18/23)であった。UroVysion®陽性の42名(64.6%)がIVRを示した。0PODまたは5PODのいずれかが陽性のグループと、両方が陰性のグループの間のIVR率は、UroVysion®(p=0.019)と細胞診(p=0.046)の両方で大きな差が認められた。

## 【結論】

RNU後のUroVysion®による複数回の評価が膀胱内腫瘍再発予測に有用であった。

# 論文審査の結果の要旨

## 【背景】

上部尿路上皮癌に対する根治的腎尿管全摘術(以下RNU)後の膀胱内腫瘍再発(以下IVR)率は22-47%と報告されている。UroVysion®は、FISH(Fluorescence *in situ* hybridization)法により尿中細胞の3番、7番及び17番染色体の異数倍数体、並びに9p21遺伝子座の欠失を検出するキットであり、膀胱癌再発の診断補助として用いられている。本研究では、上部尿路上皮癌に対するRNU後の膀胱内再発予測におけるUroVysion®の有用性について検討した。

## 【方法】

名古屋大学病院および名古屋第一赤十字病院にて、2013年10月から2017年4月に高異型度上部尿路上皮癌に対しRNUを受けた患者65名を対象とした。UroVysion®の評価は、(1)10%以上の細胞が3つの染色体でpolysomy、(2)10%以上の細胞が2つの染色体でpolysomyかつ9p21の欠失、(3)≥30%の細胞が9p21の欠失のものを陽性、測定細胞が25個未満の場合は判定不可とした。細胞診の評価はThe Paris Systemにより分類し、Atypical urothelial cells以上を陽性と定義した。

## 【結果】

65名中RNU直後(0POD)と5日後(5POD)両方の膀胱尿検体が利用可能であっ

た 54 名 (83.1%) に UroVysion® と細胞診を実施した。膀胱内再発したのは 22 例で 32 か所であった。0POD (26 名, 48.1%) および / または 5POD (31 名, 57.4%) における UroVysion® 陽性は 42 例 (77.8%) であった。UroVysion® の感度, 特異性, 陽性的中率, および陰性的中率は, 0POD と 5POD それぞれ 95.5% (21/22), 34.4% (11/32), 50.0% (21/42), および 91.7% (11/12) であった。一方, 細胞診における感度, 特異性, 陽性的中率, および陰性的中率は, 0POD と 5POD それぞれ 75.0% (15/20), 52.9% (18/34), 48.4% (15/31), および 78.3% (18/23) であった。UroVysion® 陽性の 42 名 (64.6%) に膀胱内再発を認めた。0POD または 5POD のいずれかが陽性のグループと, 両方が陰性のグループにおける膀胱内再発率は, UroVysion® ( $p=0.019$ ) 細胞診 ( $p=0.046$ ) とともに大きな差が認められた。

## 【結論】

RNU 後の UroVysion® による複数回の評価が膀胱内腫瘍再発予測に有効であった。

本研究は, FISH 法を用いた診断キット UroVysion® が, RNU 後の膀胱内腫瘍再発予測により効果的であることを示しており, 学位授与に値する論文である。

氏 名	お <sup>がわ</sup> <sup>たか</sup> <sup>き</sup> 小 川 高 生
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第581号
学位授与年月日	令和3年3月6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>Hearing-impaired elderly people have smaller social networks: A population-based aging study</b> (難聴高齢者は社会的ネットワークのサイズが小さい。地域在住 高齢者における検討)
論文審査委員	(主査) 教授 鈴木 孝 太 教授 道 勇 学 教授 宮 地 茂 教授 森 直 治

## 学位論文内容の要旨

### 【背景】

難聴は世界的に大きな健康問題となっている。また、健康的な加齢には社会的ネットワークが重要であり、そのサイズや社会的な結びつきが、死亡率、認知機能障害、病後の生存と回復など、心身の健康と強い関係を持つことが知られている。本研究では、難聴と社会的ネットワークの関連を検討することを目的とした。

### 【方法】

本研究は、「国立長寿医療研究センター—老化に関する長期縦断疫学研究 (National Institute for Longevity Sciences - Longitudinal Study of Aging: NILS-LSA)」の一環として、60歳以上の日本人1176名(平均年齢71.0 ± 7.4歳)を対象に実施した。良聴耳における0.5, 1, 2, 4kHzの平均純音聴力レベル > 25dB HLを難聴ありと定義した。参加者のネットワークサイズの大きさを評価するために、コンボイモデルを用いた。コンボイモデルは被検者による自記式の質問紙で、中心に「あなた」と記入されており、それを中心として囲む3つの同心円の中に、家族、友人、職場の同僚など被検者が関りをもつ人々を、心理的な距離が近い人から順に一番内側の円から記入するものである。多変量解析を行い、年齢、性別、教育年数、抑うつ症状の有無、高次生活機能のスコアを調整して、難聴とネットワークサイズの大きさの関係を評価した。

## 【結果】

コンボイモデルに記入された総人数で表されるネットワークサイズの平均は、難聴の有無によって有意に異なっていた。(難聴なし群  $18.7 \pm 0.4$  人 vs 難聴あり群  $17.0 \pm 0.5$  人,  $p=0.003$ )。記入された人が家族・親族か、家族・親族以外かで分けて検討すると、各円に含まれる家族・親族の人数に差はなかったが、最外円に含まれる家族・親族以外の人数は、難聴あり群で有意に少なかった(難聴なし群  $4.1 \pm 0.2$  人 vs 難聴あり群  $3.3 \pm 0.3$  人,  $p=0.004$ )。

## 【考察】

社会的ネットワークサイズは難聴あり群で有意に小さかった。また、心理的な親密さが少ないとされる外側の円では、その中に含まれる家族・親族以外の人数が、難聴あり群で少なかった。

## 【結論】

難聴は高齢者の社会的ネットワークと関連している可能性がある。

# 論文審査の結果の要旨

## 【背景】

難聴は世界的に大きな健康問題となっている。また、健康的な加齢には社会的ネットワークが重要であり、そのサイズや社会的な結びつきが、死亡率、認知機能障害、病後の生存と回復など、心身の健康と強い関係を持つことが知られている。本研究では、難聴と社会的ネットワークの関連を検討することを目的とした。

## 【方法】

本研究は、「国立長寿医療研究センター—老化に関する長期縦断疫学研究 (National Institute for Longevity Sciences – Longitudinal Study of Aging: NLS-LSA)」の一環として、60歳以上の日本人1176名(平均年齢  $71.0 \pm 7.4$  歳)を対象に実施した。良聴耳における0.5, 1, 2, 4kHzの平均純音聴力レベル  $>25$  dB HLを難聴ありと定義した。参加者のネットワークサイズの大きさを評価するために、コンボイモデルを用いた。コンボイモデルは被検者による自記式の質問紙で、中心に「あなた」と記入されており、それを中心として囲む3つの同心円の中に、家族、友人、職場の同僚など被検者が関りをもつ人々を、心理的な距離が近い人から順に一番内側の円から記入するものである。多変量解析を行い、年齢、性別、教育年数、抑うつ症状の有無、高次生活機能のスコアを調整して、難聴とネットワークサイズの大きさの関係を評価した。

## 【結果】

コンボイモデルに記入された総人数で表されるネットワークサイズの平均は、難聴の有無によって有意に異なっていた。(難聴なし群  $18.7 \pm 0.4$  人 vs 難聴あり群  $17.0 \pm 0.5$  人,  $p=0.003$ )。記入された人が家族・親族か、家族・親族以外かで分けて検討すると、各円に含まれる家族・親族の人数に差はなかったが、最外円に含まれる家族・親族以外の人数は、難聴あり群で有意に少なかった(難聴なし群  $4.1 \pm 0.2$  人 vs 難聴あり群  $3.3 \pm 0.3$  人,  $p=0.004$ )。

## 【考察】

社会的ネットワークサイズは難聴あり群で有意に小さかった。また、心理的な親密さが少ないとされる外側の円では、その中に含まれる家族・親族以外の人数が、難聴あり群で少なかった。

## 【結論】

難聴は高齢者の社会的ネットワークと関連している可能性がある。

本論文は、大規模な一般集団の高齢者を対象に社会的ネットワークと難聴が関連していることを示したもので、高齢化が進むわが国において貴重な知見であり、論文内容も優れていることから、学位を授与するに十分な価値があるものと判定した。

氏名	加藤 誠 <small>かとう まこと</small>
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第582号
学位授与年月日	令和3年3月6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 Stem Cells of Human Exfoliated Deciduous Teeth Directly Activate Endothelial Cells to Promote All Processes of Angiogenesis</b> (ヒト乳歯歯髄幹細胞由来の分泌因子は、血管内皮細胞を直接活性化し血管新生のすべての過程を促進する)
論文審査委員	(主査) 教授 石橋 宏之 教授 佐藤 元彦 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】

糖尿病は心血管疾患および重症下肢虚血などの虚血性疾患の重要な危険因子である。近年、虚血性疾患の新たな治療法として再生医療が期待されている。我々は以前に、ヒト乳歯歯髄幹細胞 (stem cells from human exfoliated deciduosteeth: SHED) 培養上清 (conditioned medium) (SHED-CM) による神経修復効果を報告した。その要因としては、SHED からの分泌因子群による末梢神経栄養血管の血流改善および血管新生の促進が一因であることが示唆されているが、SHED 培養上清が血管新生を促進する詳細なメカニズムは未だに明らかでない。今回、SHED からの分泌因子が血管内皮細胞へ及ぼす直接的な効果を検討した。

### 【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 6kDa 以上、6kDa 未満の 2 群の分画に分けた。また、超遠心法によって上清中のエクソソームを回収した。

ヒト臍帯静脈内皮細胞 (human umbilical vein endothelial cells: HUVECs) を用いて, SHED 分泌因子の cell viability に対する効果を 3- (4,5-dimethylthiazol-2-yl) -2, 5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) assay で, 遊走能に対する効果を Wound healing assay および Boyden chamber assay で, 管腔形成に対する効果を Tube formation assay で, whole SHED-CM, 6kDa 以上および 6kDa 未満の蛋白分画, エクソソームそれぞれで検討した。4 ~ 6 週齢の C57BL/6J マウスを用いた Matrigel plug assay により, SHED 分泌因子が内皮細胞の遊走能へ及ぼす効果を確認した。ex vivo での SHED 分泌因子の血管新生への効果の検討として, 14 週齢の SD ラットを用いた Aortic ring assay を行った。

## 【結果】

MTT assay において, SHED-CM は HUVECs の viability を有意に増加させた。Wound healing assay, Boyden chamber assay および Matrigel plug assay では, SHED-CM による血管内皮細胞遊走能の有意な促進が認められた。Tube formation assay において, SHED-CM による HUVECs の管腔形成の有意な促進が認められた。血管新生の一連の過程を包括的に評価する Aortic ring assay において, SHED-CM の添加によってラット大動脈輪からの新生血管長の有意な伸長を認め, SHED-CM の血管新生促進効果が確認された。いずれの assay においても, 6kDa 以上の分画は whole SHED-CM と同等かそれ以上の効果を示した。MTT assay および Tube formation assay においてエクソソームは統計学的には有意な促進効果を示したが, SHED-CM と比較してその効果は小さく, エクソソームが血管新生に及ぼす影響はごく僅かと考えられた。

## 【結論】

SHED-CM は血管内皮細胞を直接刺激して血管新生の全ての過程を促進することが示唆され, 虚血性疾患に対し今後の臨床応用が期待される治療リソースと考えられた。

# 論文審査の結果の要旨

## 【背景・目的】

糖尿病は虚血性心血管疾患の重要な危険因子である。近年, 虚血性疾患の新たな治療法として再生医療が期待されている。以前に, ヒト乳歯歯髓幹細胞 (stem cells from human exfoliated deciduous teeth: SHED) 培養上清 (conditioned medium) (SHED-CM) による神経修復効果を報告したが, SHED 培養上清が血管新生を促進するメカニズムは未だに明らかでない。

## 【方法】

10%の血清を含む Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM) で SHED を培養した。その後、無血清の DMEM で培養し、培養上清を回収・遠心して SHED-CM を作成した。限外濾過法を用いて、培養上清分泌蛋白を分子量 6kDa 以上、6kDa 未満の 2 群に分け、超遠心法によって上清中エクソソームを回収した。

ヒト臍帯静脈内皮細胞 (human umbilical vein endothelial cells: HUVECs) を用いて、SHED 分泌因子の cell viability に対する効果を 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) assay で、遊走能に対する効果を Wound healing assay および Boyden chamber assay で、管腔形成に対する効果を Tube formation assay で、whole SHED-CM, 6kDa 以上および 6kDa 未満の蛋白分画、エクソソームそれぞれで検討した。4～6 週齢の C57BL/6J マウスを用いた Matrigel plug assay により、SHED 分泌因子が内皮細胞の遊走能へ及ぼす効果を確認した。*ex vivo* での SHED 分泌因子の血管新生への効果の検討として、14 週齢の SD ラットを用いた Aortic ring assay を行った。

## 【結果】

MTT assay において、SHED-CM は HUVECs の viability を有意に増加させた。Wound healing assay, Boyden chamber assay および Matrigel plug assay では、SHED-CM による血管内皮細胞遊走能の有意な促進が認められた。Tube formation assay において、SHED-CM による HUVECs の管腔形成の有意な促進が認められた。血管新生の一連の過程を包括的に評価する Aortic ring assay において、SHED-CM の添加によってラット大動脈輪からの血管新生促進効果が確認された。いずれの assay においても、6kDa 以上の分画は whole SHED-CM と同等かそれ以上の効果を示した。MTT assay および Tube formation assay においてエクソソームは SHED-CM と比較して効果は小さく、血管新生に及ぼす影響はごく僅かと考えられた。

## 【結論】

SHED-CM は血管内皮細胞を直接刺激して血管新生の全ての過程を促進することが示唆され、虚血性疾患に対し今後の臨床応用が期待される治療リソースと考えられた。

以上の研究結果は、虚血性疾患に対する血管新生療法の可能性を示唆するものであり、学位授与に値する論文であると評価された。

氏名	かな すぎ しょう 金 杉 丈
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第583号
学位授与年月日	令和3年3月6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>Biallelic loss of <i>FAM46C</i> triggers tumor growth with concomitant activation of Akt signaling in multiple myeloma cells</b> ( <i>FAM46C</i> 両アレル欠失は骨髄腫細胞の増殖亢進 PI3K-AKT 経路活性化を引き起こす)
論文審査委員	(主査) 教授 中野正吾 教授 高村祥子 教授 春日井邦夫 教授 三嶋秀行

## 学位論文内容の要旨

多発性骨髄腫は形質細胞が腫瘍化する疾患で、がん関連遺伝子の蓄積により発症・進展する。骨髄腫と診断された患者の5-13%に認められ、染色体1p12に位置する *FAM46C* 遺伝子の欠失や変異は、骨髄腫患者の全生存期間の短縮に関連している。*FAM46C* はRNAポリメラーシスと考えられているが、骨髄腫細胞の生存や薬剤耐性による機能は不明である。

この研究では、ヒト骨髄腫細胞株 (KMS-11, OCI-My5, および ANBL-6) を親株として使用し、CRISPER-CAS9 ゲノム編集により、親株の *FAM46C* 細胞の両アレルを破壊した細胞株を生成し、*FAM46C* の破壊により細胞生存および細胞シグナル伝達にどのような影響があるかを調べた。

細胞増殖アッセイは親株細胞と比較して、*FAM46C* の両アレルを破壊した (以下 *FAM46C*<sup>-/-</sup> と記載する) KMS-11 細胞のクローン原性の増加を示した。マウス皮下移植実験では、*FAM46C*<sup>-/-</sup> 細胞由来の腫瘍を持つマウスの生存率が、親株細胞由来の腫瘍を持つマウスよりも大幅に短いことを示した。特に Akt リン酸化とその基質のレベルは、親株細胞と比較して、*FAM46C*<sup>-/-</sup> 細胞では *in vitro* および *in vivo* の両方で増加した。GSEA 分析の結果は、*FAM46C* の欠失がホスファターゼおよび PTEN 関連遺伝子を不活性化しながら、血清応答性遺伝子を有意に活性化することを示した。PTEN は PI3K-Akt シグナル伝達を抑制することで、がん細胞の増殖を抑制していると考えられている。

*FAM46C* の喪失は、PTEN 活性、アポトーシス細胞の数、およびカスパーゼ活性を減少させることを示した。一方 PI3K 阻害剤はリン酸化を抑制し、ボルテゾミブと Akt 阻害剤の併用により、*FAM46C*<sup>-/-</sup> 細胞の生存率をさらに減少させた。PIP2 活性化の割合は、*FAM46C*-KO 遺伝子において低下していた。

このことから *FAM46C*-KO 遺伝子をもった骨髄腫細胞では PTEN 活性が低下していると考えられる。*FAM46C* の欠失により PTEN の活性が抑制・低下すると、PI3K-Akt シグナル伝達の抑制も低下し、Akt リン酸化が亢進することでがん細胞の増殖が亢進すると考えられる。

この研究では *FAM46C* の喪失が、*FAM46C* 遺伝子欠失や変異を伴う骨髄腫の治療標的となりうる PI3K-Akt シグナル伝達経路の活性化を引き起こすことを報告した。このことは、今後 *FAM46C* 欠失患者の予後改善にむけた、新しい治療法の開発に貢献できる。

## 論文審査の結果の要旨

### 【目的】

多発性骨髄腫患者の 5-13% に *FAM46C* 遺伝子の欠失や変異が認められる。*FAM46C* 欠損ヒト骨髄腫細胞を作製し、*FAM46C* の細胞増殖機構における意義や *FAM46C* 遺伝子異常をもった骨髄腫細胞に有効な治療薬を明らかにすること。

### 【方法】

ヒト骨髄腫細胞株 (KMS-11, OCI-My5, および ANBL-6) を親株として使用し、CRISPER-CAS9 ゲノム編集により、親株の *FAM46C* 細胞の両アレルを破壊した細胞株を生成し、*FAM46C* の破壊により細胞生存および細胞シグナル伝達への影響を検証した。

### 【結果】

細胞増殖アッセイは親株細胞と比較して、*FAM46C* の両アレルを破壊した (以下 *FAM46C*<sup>-/-</sup>) KMS-11 細胞のクローン原性の増加を示した。マウス皮下移植実験では、*FAM46C*<sup>-/-</sup> 細胞由来の腫瘍を持つマウスの生存率が、親株細胞由来の腫瘍を持つマウスよりも大幅に短いことを示した。特に Akt リン酸化とその基質のレベルは、親株細胞と比較して、*FAM46C*<sup>-/-</sup> 細胞では *in vitro* および *in vivo* の両方で増加した。GSEA 分析の結果は、*FAM46C* の欠失がホスファターゼおよび PTEN 関連遺伝子を不活性化しながら、血清応答性遺伝子を有意に活性化することを示した。PTEN は PI3K-Akt シグナル伝達を抑制することで、がん細胞の増殖を抑制していると考えられている。*FAM46C* の喪失は、PTEN 活性、アポトーシス細胞の数、およびカスパーゼ活性を減少させることを示した。一方 PI3K 阻害剤はリン酸化を抑制し、ボルテゾミブと Akt 阻害剤の併用により、

FAM46C<sup>-/-</sup> 細胞の生存率をさらに減少させた。PIP2 活性化の割合は、FAM46C-KO 遺伝子において低下していた。

### 【考察】

FAM46C-KO 遺伝子をもった骨髓腫細胞では PTEN 活性が低下していると考えられる。FAM46C の欠失により PTEN の活性が抑制・低下すると、PI3K-Akt シグナル伝達の抑制も低下し、Akt リン酸化が亢進することでがん細胞の増殖が亢進すると考えられた。

### 【論文審査の結果の要旨】

多発性骨髓腫は形質細胞が腫瘍化する疾患で、がん関連遺伝子の蓄積により発症・進展する。多発性骨髓腫と診断された患者の 5-13% に認められ、染色体 1p12 に位置する FAM46C 遺伝子の欠失や変異は、骨髓腫患者の全生存期間の短縮に関連している。FAM46C は RNA ポリメラーシスと考えられているが、骨髓腫細胞の生存や薬剤耐性による機能は不明である。この研究では、ヒト骨髓腫細胞株 (KMS-11, OCI-My5, および ANBL-6) を親株として使用し、CRISPER-CAS9 ゲノム編集により、親株の FAM46C 細胞の両アレルを破壊した細胞株を生成し、FAM46C の破壊により細胞生存および細胞シグナル伝達にどのような影響があるかを調べた。細胞増殖アッセイは親株細胞と比較して、FAM46C の両アレルを破壊した (以下 FAM46C<sup>-/-</sup> と記載する) KMS-11 細胞のクローン原性の増加を示した。マウス皮下移植実験では、FAM46C<sup>-/-</sup> 細胞由来の腫瘍を持つマウスの生存率が、親株細胞由来の腫瘍を持つマウスよりも大幅に短いことを示した。特に Akt リン酸化とその基質のレベルは、親株細胞と比較して、FAM46C<sup>-/-</sup> 細胞では *in vitro* および *in vivo* の両方で増加した。GSEA 分析の結果は、FAM46C の欠失がホスファターゼおよび PTEN 関連遺伝子を不活性化しながら、血清応答性遺伝子を有意に活性化することを示した。PTEN は PI3K-Akt シグナル伝達を抑制することで、がん細胞の増殖を抑制していると考えられている。FAM46C の喪失は、PTEN 活性、アポトーシス細胞の数、およびカスパーゼ活性を減少させることを示した。一方 PI3K 阻害剤はリン酸化を抑制し、ボルテゾミブと Akt 阻害剤の併用により、FAM46C<sup>-/-</sup> 細胞の生存率をさらに減少させた。PIP2 活性化の割合は、FAM46C-KO 遺伝子において低下していた。このことから FAM46C-KO 遺伝子をもった骨髓腫細胞では PTEN 活性が低下していると考えられる。FAM46C の欠失により PTEN の活性が抑制・低下すると、PI3K-Akt シグナル伝達の抑制も低下し、Akt リン酸化が亢進することでがん細胞の増殖が亢進すると考えられる。この研究では FAM46C の喪失が、FAM46C 遺伝子欠失や変異を伴う骨髓腫の治療標的となりうる PI3K-Akt シグナル伝達経路の活性化を引き起こすことを報告した。以上の研究結果は、今後 FAM46C 欠失患者の予後改善にむけた新しい治療法の開発に繋がるものであり、学位を授与するに値する論文であると判断した。

氏名	くろ やなぎ よし ゆき 畔 柳 佳 幸
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第584号
学位授与年月日	令和3年3月6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>Effectiveness and nephrotoxicity of a 2-year medium dose of cyclosporine in pediatric patients with steroid-dependent nephrotic syndrome: determination of the need for follow-up kidney biopsy</b> (小児ステロイド依存性ネフローゼ症候群における中等量シクロスポリン投与の有効性と腎毒性の検討：フォローアップ腎生検は必要なのか?)
論文審査委員	(主査) 教授 奥村 彰久 教授 高村 祥子 教授 佐々 直人 教授 都築 豊徳

## 学位論文内容の要旨

### 【研究の背景】

ステロイド依存性ネフローゼ症候群 (SDNS) の小児に2年以上高用量のシクロスポリン (CyA) を投与すると、腎症のリスクが高まると言われている。小児ネフローゼ症候群ガイドラインにおいても、2年以上のCyA使用時には腎生検を施行することが推奨されている。低用量で使用することで腎症のリスクは低下するものの、ネフローゼ症候群の再発は増加する。副作用が少なくかつ治療効果の高い至適血中濃度の検討が重要な課題である。本研究の目的は、2年間のフォローアップで中用量のCyA (目標血清レベルC2 (内服2時間後血中濃度) 450ng/ml) の効果を評価し、腎生検の必要性を判断することである。

### 【方法】

治療開始時, 6, 12, 18 か月, および腎生検時, 治療開始から2年後のSDNS患者38人 (男性17人,  $5.2 \pm 2.9$  歳) のC2レベルを後方視的に評価した。ネフローゼ症候群の発症からCyA治療開始前およびCyA治療の開始から2年後の再発/患者・年を比較し, 評価した。加えて血清総タンパク質, アルブミン, 総コレステロール, 血中尿素窒素, および推定糸

球体濾過率を治療開始時と治療開始後1年および2年で評価した。CyA 開始前, および開始2年後の腎生検の標本を評価し, CyA による腎障害の有無を検討した。

### 【結果】

C2 濃度は  $422.2 \pm 133.5\text{ng/ml}$  に維持され, 再発数は CyA 治療前の 3.0 再発 / 患者・年から CyA 治療後の 0.47 再発 / 患者・年に減少した。推定糸球体濾過率に対する治療の影響は認められなかった。開始2年後の腎生検で非常に軽度の CyA 関連腎毒性が1例のみ同定された。

### 【考察】

本研究において C2  $450\text{ng/ml}$  を目標血中濃度として設定することは既存の報告と比較しても治療効果, CyA 腎症の発生ともに同等であった。我々の報告で唯一 CyA 腎症を認めた症例については, 年齢や血中濃度, 血圧, 血清 Cr, 血清 K などの従来報告されている CyA 腎症のリスクファクターはどれも当てはまらず, 発症の原因は不明であった。障害の程度は CyA 中止にて可逆性の変化であり, 軽症と考えられた。

### 【結論】

我々の SDNS 患者に中用量の CyA を使用した2年間の治療は, 従来報告と遜色ない結果が得られた。また CyA 腎症も軽度なもの1名のみであり, 治療開始後2年間の腎生検は必ずしも必要ないかもしれない。

## 論文審査の結果の要旨

### 【研究の背景】

ステロイド依存性ネフローゼ症候群 (SDNS) の小児に2年以上高用量のシクロスポリン (CyA) を投与すると, 腎症のリスクが高まる。小児ネフローゼ症候群ガイドラインでも, 2年以上の CyA 使用時には腎生検を施行することが推奨されている。CyA を低用量で使用すれば腎症のリスクは低下するが, ネフローゼ症候群の再発は増加する。副作用が少なくかつ治療効果の高い至適血中濃度の検討が重要な課題である。本研究の目的は, 2年間のフォローアップで中用量の CyA (目標血清レベル C2 (内服2時間後血中濃度)  $450\text{ng/ml}$ ) の効果を評価し, 腎生検の必要性を判断することである。

### 【方法】

治療開始時, 治療開始6・12・18か月後, および治療開始2年後の腎生検時において, SDNS 患者38人 (男性17人,  $5.2 \pm 2.9$  歳) の C2 レベルを後方視的に検討した。ネフロー

ゼ症候群の発症から CyA 治療開始前および CyA 治療の開始から 2 年後の再発 / 患者・年を比較し、評価した。加えて血清 TP・Alb・T-Cho・BUN および eGFR を治療開始時と治療開始後 1 年および 2 年で評価した。CyA 開始前、および開始 2 年後の腎生検の標本を評価し、CyA による腎障害の有無を検討した。

### 【結果】

C2 濃度は  $422.2 \pm 133.5$  ng/ml に維持され、再発数は CyA 治療前の 3.0 再発 / 患者・年から CyA 治療後の 0.47 再発 / 患者・年に減少した。eGFR に対する CyA の影響は認めなかった。開始 2 年後の腎生検で非常に軽度の CyA 関連腎毒性が 1 例のみ同定された。

### 【考察】

本研究において C2 450 ng/ml を目標血中濃度として設定することは既存の報告と比較しても治療効果、CyA 腎症の発生ともに同等であった。唯一 CyA 腎症を認めた症例については、年齢や血中濃度、血圧、血清 Cr、血清 K などの従来報告されている CyA 腎症のリスクファクターはどれも当てはまらず、発症の原因は不明であった。障害の程度は CyA 中止にて可逆性の変化であり、軽症と考えられた。

### 【結論】

我々の SDNS 患者に中用量の CyA を使用した 2 年間の治療は、従来の報告と遜色ない結果が得られた。また CyA 腎症も軽度なもの 1 名のみであり、治療開始後 2 年間の腎生検は必ずしも必要ないかもしれない。

本研究は、SDNS において適切な CyA 血中濃度を保って使用することで、十分な治療効果を得ることができるとともに、CyA による腎障害を極めて低率に抑えることができることを証明し、CyA の有効性と安全性を明らかにした点で、臨床的な意義がある。また、それに基づいてルチンとしての腎生検の必要性が低いことを明らかにしており、合併症のリスクがある腎生検を減らすことができることを示した点でも、重要な成果であると考えられる。

以上のことから本論文は、学位を授与するに値すると判断した。

氏名	小暮望 <sup>のぞみ</sup>
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第585号
学位授与年月日	令和3年3月6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	Treatment and Healthcare Cost Among Patients with Hip or Knee Osteoarthritis: A Cross-sectional Study Using a Real-world Claims Database in Japan Between 2013 and 2019 (変形性股関節症または変形性膝関節症患者における治療と医療費：2013年から2019年までの日本におけるレセプトデータベースを用いた横断的研究)
論文審査委員	(主査) 教授 増 渕 悟 教授 鈴 木 孝 太 教授 春日井 邦 夫 教授 出 家 正 隆

## 学位論文内容の要旨

### 【背景】

変形性関節症の治療ガイドラインでは、股関節・膝関節いずれも薬物療法を含むさまざまな治療法が推奨されており、疼痛管理にはいくつかの鎮痛剤の選択肢があるが、日本では、股関節・膝関節のOA治療動向に関する研究や、OA関連の医療費に関する研究は少ない。そこで本研究では、日本人の股関節・膝関節OA患者の治療と医療費の動向を検討することを目的とした。

### 【方法】

本研究は、2013年から2019年までの間、医療請求データベースを用いた横断的研究である。各年の股関節または膝関節OA患者の人口統計学的特徴と治療特性を記述的に分析し、医療資源利用と医療費の中央値を算出した。

### 【結果】

2013年から2019年の観察期間中、両群の平均年齢は上昇し、膝関節OA患者では心血管疾患と腰痛を有する患者の割合が増加した。股関節・膝関節OAともに、外用薬と

全身性 NSAIDs が最も頻繁に使用されていたが、経年的に減少傾向が見られた。一方で、アセトアミノフェン（股関節 OA で 10.9%、膝関節 OA で 10.2%）と弱オピオイド（股関節 OA で 3.7%、膝関節 OA で 3.4%）の使用量の増加が見られた。患者の多くは外来患者であり、OA 手術に関連した入院期間は減少した。外来回数は、膝関節 OA 患者の方が多かった。医療費は両群ともに経年変化は見られなかった。総医療費の中央値は股関節 OA で約 3.5 万円、膝関節 OA で約 7.4 万円であった。

## 【考察】

OA に関連した症状は、身体活動量の低下につながり、慢性的な症状をコントロールすることが重要となる。今後の高齢化社会においては、OA 患者の生活習慣病予防のためにも、可能な限りの対策を講じていくことが重要である。

今回の結果から、日本の高齢化社会に伴い、複数の併存疾患を持ち、より多くの医療資源の利用を必要とする OA 患者が増加する可能性が示唆された。

## 【結論】

本研究では、総医療費に大きな変化は見られなかったが、OA そのものの治療や費用、併存疾患の治療や費用などで医療内容や費用内訳が大きく変化していた。このような傾向を調査するための同様の研究は、必要な資源や社会的ニーズの予測に役立つ可能性がある。したがって、他のデータベースを活用した更なる検討が必要である。

## 論文審査の結果の要旨

変形性関節症の治療ガイドラインでは、股関節・膝関節いずれも薬物療法を含むさまざまな治療法が推奨されており、疼痛管理にはいくつかの鎮痛剤の選択肢があるが、日本では、股関節・膝関節の OA 治療動向に関する研究や、OA 関連の医療費に関する研究は少ない。そこで本研究は、日本人の股関節・膝関節 OA 患者の治療と医療費の動向を検討することを目的とした。

小暮望氏らの研究は、2013 年から 2019 年までの間、医療請求データベースを用いた横断的研究である。各年の股関節または膝関節 OA 患者の人口統計学的特徴と治療特性を記述的に分析し、医療資源利用と医療費の中央値を算出した。

2013 年から 2019 年の観察期間中、両群の平均年齢は上昇し、膝関節 OA 患者では心血管疾患と腰痛を有する患者の割合が増加した。股関節・膝関節 OA とともに、外用薬と全身性 NSAIDs が最も頻繁に使用されていたが、経年的に減少傾向が見られた。一方で、アセトアミノフェン（股関節 OA で 10.9%、膝関節 OA で 10.2%）と弱オピオイド（股関節 OA で 3.7%、膝関節 OA で 3.4%）の使用量の増加が見られた。患者の多くは外来患者

であり、OA手術に関連した入院期間は減少した。外来回数は、膝関節OA患者の方が多かった。医療費は両群ともに経年変化は見られなかった。総医療費の中央値は股関節OAで約3.5万円、膝関節OAで約7.4万円であった。

OAに関連した症状は、身体活動量の低下につながり、慢性的な症状をコントロールすることが重要となる。今後の高齢化社会においては、OA患者の生活習慣病予防のためにも、可能な限りの対策を講じていくことが重要である。

今回の結果から、日本の高齢化社会に伴い、複数の併存疾患を持ち、より多くの医療資源の利用を必要とするOA患者が増加する可能性が示唆された。

本研究では、総医療費に大きな変化は見られなかったが、OAそのものの治療や費用、併存疾患の治療や費用などで医療内容や費用内訳が大きく変化していた。このような傾向を調査するための同様の研究は、必要な資源や社会的ニーズの予測に役立つ可能性がある。したがって、他のデータベースを活用した更なる検討が必要である。

本研究は日本での膝関節OA、股関節OA患者の特徴、治療法、医療費の傾向をまとめた初めての研究であり将来の医療資源の配分を考えるうえで重要な情報となるため学位授与に値する研究であると判断した。

氏名	すぎえみほ 杉江美穂
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第586号
学位授与年月日	令和3年3月6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>Presence of corpora amylacea among prostate cancer cells: an unrecognized feature of intraductal carcinoma of the prostate (癌腫内前立腺石と Intraductal carcinoma of the Prostate の関連)</b>
論文審査委員	(主査) 教授 笠井謙次 教授 佐藤元彦 教授 中野正吾 教授 三嶋秀行

## 学位論文内容の要旨

### 【背景】

Intraductal carcinoma of the Prostate (IDC-P) は各国の前立腺癌ガイドラインに掲載されている有害予後因子で、BRCA2等のDNA修復遺伝子異常との強い相関関係がある。しかしながら、その病理診断はしばしば難渋する。Corpora amylacea (CA) は正常前立腺導管および腺房に存在し、陰性または低リスクの前立腺癌を示唆する所見とされてきた。しかしながら、我々はCAが前立腺癌細胞に完全に囲まれた状態(CAPCC)がIDC-Pを伴う前立腺癌症例に頻発することに気付いた。本研究ではCAPCCの存在がIDC-Pの診断の補助的所見となり得ることを証明することを目的とした。

### 【方法】

2012年から2018年までに愛知医科大学病院にてロボット支援下前立腺全摘除術を施行し、neoadjuvant therapyを行っていない366症例の手術検体を後方視的に検討した。更に、366人のうち、当院で前立腺針生検を行っていた129症例に関しては生検検体についても検討を行った。CAPCCを、CAが周囲を浸潤性癌細胞に完全に囲まれた状態〔figure1参照〕と定義した。IDC-Pの定義はMcNealの基準を利用し、Gleason score, 臨床病期, IDC-P, Gleason pattern5について再評価を行った。

## 【結果】

患者の年齢の中央値は 68.5 歳, 血清前立腺特異抗原 (PSA) の中央値は 6.49ng/ml であった。IDC-P を 143 人 (39.1%) の患者で, CAPCC を 47 人の症例 (12.8%) でそれぞれ認めた。CAPCC を有する症例は, CAPCC を有しない症例よりも優位に Gleason score, 臨床的および病理学的 T ステージが高かった (それぞれ  $p=0.018$ ,  $p<0.001$ ,  $p=0.036$ )。CAPCC を有する症例 (47 症例) 中 39 症例に IDC-P の存在を認め, 両者に強い相関関係を認めた。 $(p<0.001)$

## 【考察】

CAPCC の存在は IDC-P の存在を強く示唆する所見である。CAPCC は形態所見からの認識が容易であり, IDC-P 診断に重要な補助的所見になり得ると考えられた。CAPCC の成因について二つが可能性として挙げられる。①癌細胞が既存の前立腺導管並びに腺房を破壊し, それらの内部に存在していた CA が癌細胞の間に残留する, ②癌細胞が既存の導管並びに腺房内に進展後, 一部の癌細胞が導管を内側から破壊することにより, 同内部の CA が癌細胞の間に残される。

## 【結論】

本研究で CAPCC と IDC-P は強い関連を持ち組織学的に有用な指標となり得る可能性が示唆された。更に症例を追加するもしくは他施設検体を用いた検討により, CAPCC の臨床的意義についての検証が必要である。

# 論文審査の結果の要旨

## 【緒言】

Intraductal carcinoma of the Prostate (IDC-P) は, 前立腺浸潤癌に合併する導管・腺房内進展像と考えられる。これまで多くの臨床病理学的解析が IDC-P は強力な予後不良因子であることを明らかにしたが, その病理診断にはしばしば難渋する。

一方 Corpora amylacea (CA) (前立腺石) は正常前立腺導管および腺房に存在し, 陰性または低リスクの前立腺癌を示唆する。しかしながら本論文提出者は CA が前立腺癌細胞に完全に囲まれた状態 (CA among prostate cancer cells : CAPCC) が IDC-P を伴う前立腺癌症例に頻発することに気付いた。本研究ではこの気づきを基に, CAPCC の存在が IDC-P の診断の補助的所見となり得るかを臨床病理学的に解析した。

## 【方法】

2012 年から 2018 年までに愛知医科大学病院にてロボット支援下前立腺全摘除術を施行

し、かつ術前補助療法を受けていない 366 症例の手術検体を後方視的に検討した。更に 366 症例のうち、愛知医科大学病院で前立腺針生検を行っていた 129 症例は生検検体も検討した。検討に際し CAPCC を「CA が周囲を浸潤性癌細胞に完全に囲まれた状態」と定義した。IDC-P の判定には McNeal らによる基準を利用し、Gleason score, 臨床病期, Gleason pattern<sup>5</sup> の有無についても再評価を行った。

### 【結果】

患者年齢, 血清前立腺特異抗原 (PSA) の中央値はそれぞれ 68.5 歳, 6.49ng/ml であった。IDC-P を 143 例 (39.1%) に, CAPCC を 47 例 (12.8%) に認めた。CAPCC を有する症例は, それを有しない症例よりも有意に Gleason score, 臨床的・病理学的 T ステージが高かった (それぞれ  $p=0.018$ ,  $p<0.001$ ,  $p=0.036$ )。更に CAPCC を有する症例のうち 39 症例に IDC-P を認め, 両者に強い相関関係を認めた ( $p<0.001$ )。以上より CAPCC は IDC-P の存在を強く示唆する所見であることが明らかとなった。

### 【考察】

CAPCC は形態的に認識が容易であり, IDC-P 診断の強力な補助的所見になり得ると考えられた。また CAPCC の成因について, 癌細胞が前立腺導管・腺房に浸潤あるいは経導管的に進展する過程で, 既存の CA が癌細胞間に残留した可能性が考えられた。

### 【結語】

個別化医療には, 正確で詳細な病理診断が必修である。

本研究の成果は, 強力な有害予後因子でありながら日常診療で見落とされがちな IDC-P を, CAPCC の存在を契機として検出できる可能性を明らかとし, 今後益々高度化, 精緻化する個別化医療の実践に大いに資するものであり, 学位授与に値する論文であると評価された。

氏名	すずきとしあき 鈴木俊昭
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第587号
学位授与年月日	令和3年3月6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 patterns in pancreatic cancer patients based on a hospital claims database in Japan</b> <b>(日本の病院請求データベースに基づく膵臓がん患者の治療パターンの研究)</b>
論文審査委員	(主査) 教授 笠井謙次 教授 米田政志 教授 佐野力 教授 三嶋秀行

## 学位論文内容の要旨

### 【背景】

膵臓がんの治療は進化しているが、治療パターンの全国的な傾向を調べた研究はほぼ無い。本研究は、日本における膵臓がんの治療パターンの実態を明らかにすることを目的とした。

### 【研究方法】

本研究は、2010年から2018年までのMedical Data Vision(MDV)の診療情報データベースで膵臓がんと診断された68,479人の患者を対象に、治療パターンを検討したレトロスペクティブ研究である。膵臓がん患者に行われた、化学療法、手術、およびそれらの併用療法が行われた割合を年ごとに分析した。化学療法を受けた患者については、使用された化学療法レジメンの使用状況を分析した。さらに、年齢群(<59才、60-69才、70-79才、≥80才)ごとに、治療パターンの傾向を分析した。

### 【結果】

膵臓がんの治療選択肢の傾向は2010年から2018年まで大きな変動は見られなかった。治療は化学療法が最も多く、手術は化学療法の約半数で行われていた。一方、同じ期間における、使用された化学療法には変化が見られた。2010年はゲムシタビン単独療法が最も多く用いられていたが、2018年はゲムシタビン+ナブパクリタキセル併用療法が最も

多く使用されていた。

年齢群ごとの分析では、高齢者層（ $\geq 80$ 才）では未治療（支持療法を受けていると考えられる）患者が大半を占め、化学療法を受けている患者ではゲムシタビン単独療法やS-1などの従来のレジメンの使用が一般的であった。

#### 【考察】

膵臓がん患者の第一選択の治療法は化学療法であったが、2018年は6割の患者が未治療（BSC）に分類されていた。BSCを受けている患者の割合は、79歳以下と80歳以上の年齢層で異なっていた。2010年から2018年にかけての、1st lineに用いられる化学療法レジメンのパターンは2010年から大きく変化しているが、これは更新された各種診療ガイドラインによるものと考えられた。

また、化学療法のパターンが年齢によって異なっていたという知見は、最適な化学療法レジメンを選択する際に患者の背景を考慮する必要があることを示唆している。

#### 【結論】

膵臓がんの主な治療選択肢は化学療法であったが、過去10年の間に選択できるレジメンは大幅に増加した。併用化学療法に関するエビデンスの蓄積により、治療法の選択肢は今後さらに進化する可能性がある。

## 論文審査の結果の要旨

#### 【緒言】

膵臓がんは難治性がんの代表であるが、その治療は徐々に進歩している。特に化学療法について近年幾つかのレジメンが提唱されてきた。しかし外科治療を含めた膵臓がんの治療パターンについての経年的変化を全国的なレベルで調べた研究は充分ではない。本研究は、日本での膵臓がん治療パターンの実態を明らかにすることを目的とした。

#### 【研究方法】

2010年から2018年までのMedical Data Vision（MDV）の診療情報データベースで膵臓がんと診断された367施設、68,479人の患者を対象に、治療パターンをレトロスペクティブに解析した。膵臓がん患者に行われた化学療法、手術、およびそれらの併用療法が行われた割合を年ごとに分析した。化学療法を受けた患者について、使用された化学療法レジメンの使用状況を分析した。さらに年齢群（ $< 59$ 才、60-69才、70-79才、 $\geq 80$ 才）ごとに治療パターンの傾向を分析した。

## 【結果】

2018年は6割の患者が「未治療」(Best supportive care: BSCと考えられる)に分類されていた。BSC患者の割合は、79歳以下と80歳以上の年齢層で異なっていた。一方、化学療法の治療パターンは年齢によって異なっており、さらに使用された化学療法薬も大きく変化していた。2010年はゲムシタビン単独療法が最も多く用いられていたが、2018年はゲムシタビン+ナブパクリタキセル併用療法が最も多く使用されていた。特に高齢者層(≥80才)で化学療法を受けている患者ではゲムシタビン単独療法やS-1などの従来のレジメンの使用が一般的であった。

## 【考察】

2010年から2018年にかけての、1st lineに用いられる化学療法レジメンのパターンは大きく変化していたが、これは各種診療ガイドラインの更新によるものと考えられた。また化学療法のパターンが年齢によって異なっていたという知見は、最適な化学療法レジメンを選択する際に患者の背景を考慮する必要があることを示唆していた。今回の研究からは臨床病期や治療効果など詳細な解析は困難であったが、BSC患者の割合が依然高いことは、膵臓がんの早期発見が困難な事を反映していると考えられた。

## 【結語】

各種がんでガイドラインが策定され、その治療効果も明らかにされているが、医療現場での実際の治療選択を全国規模で解析した研究は充分ではない。

本研究は膵臓がんを対象に、real-worldでの治療実態を明らかにし、今後の膵臓がん治療戦略を策定する上で、重要な知見になると考えられ、学位授与に値する論文であると評価された。

氏名	つゆ き たく し 露 木 琢 司
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第588号
学位授与年月日	令和3年3月6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>Prevalence and Clinicopathological Features of Intestinal Perforation Caused by Segmental Absence of the Intestinal Musculature in Adults</b> (成人の消化管穿孔における限局性消化管固有筋層欠損症の頻度と臨床病理学的特徴)
論文審査委員	(主査) 教授 笠井謙次 教授 中野隆 教授 春日井邦夫 教授 佐野力

## 学位論文内容の要旨

### 【背景】

消化管穿孔は緊急手術を要する致死的な疾患である。消化管穿孔の原因として憩室炎、crohn病、異物誤嚥、外傷等が知られている。しかしながら切除された消化管の病理診断を施行しても原因が不明である場合も多い。

Segmental absence of the intestinal musculature (SAIM) は消化管固有筋層が部分的に欠損している疾患であり、新生児における消化管穿孔の原因として1967年に Emanuel et al によって報告された。成人のSAIMは1997年に Darcha et al によって報告され、今までに16例の報告がある。頻度が低い稀な疾患とされていたが、当院の日常病理診断において複数のSAIMを診断した事から、頻度の高い疾患である可能性が考えられた。

### 【方法】

2009～2019年の期間において愛知医科大学病院、一宮市立市民病院にて消化管穿孔が原因で腸管切除された症例109例の病理組織標本を検討し、穿孔の原因を再検討した。悪性腫瘍の直接浸潤による穿孔、虫垂炎の穿孔は除いた。

## 【結果】

消化管穿孔の原因として憩室炎が最も多く 39 例 (36%) であった。SAIM の頻度は 2 番目に多く 26 例 (24%) であった。SAIM による穿孔発症年齢は 19 ~ 86 歳 (中央値 74) であり、死亡数は 4 例 (15%) であった。SAIM の穿孔部位は S 状結腸 12 例、回腸 5 例、空腸 3 例、十二指腸 2 例、盲腸 2 例、上行結腸 1 例であった。18 例において穿孔前に消化管に関連したイベント (大腸癌の合併、外傷、消化管手術等) を伴っていた。SAIM の組織所見は従来から知られていたものと同様であり、固有筋層が先細りし、完全に消失するという像であった。筋層が消失した部位においては Auerbach's plexus も消失していた。固有筋層が消失した領域では線維化等の反応性病変は乏しかった。

## 【考察】

SAIM は従来考えられていたよりも高頻度で存在する疾患であった。SAIM の成因については不明であるが、限局した病変であり、線維化等の反応性変化が乏しい事からは腸管の発生過程における限局的な異常であることが示唆される。SAIM が穿孔するにあたり、消化管に関連した何らかのイベントを有している例が多く、穿孔には腸管内圧の上昇がかかわっている可能性がある。

# 論文審査の結果の要旨

## 【緒言】

消化管穿孔は重症感染症を合併する致死的な疾患である。その原因として憩室炎、Crohn 病、異物誤嚥、外傷等が知られているが、切除された消化管の病理学的観察では原因不明である場合も多い。

Segmental absence of the intestinal musculature (SAIM) とは、消化管固有筋層が部分的に欠損している疾患であり、新生児における消化管穿孔の原因として 1967 年に Emanuel らによって報告された。成人 SAIM は 1997 年に Darcha らによって報告されたが、現在までに 16 例の報告に留まり、頻度の低い稀な疾患と考えられており、日常臨床上着目されていなかった。

本研究では、成人 SAIM の頻度と臨床像を明らかにすることを目的とした。

## 【方法】

2009 ~ 2019 年において愛知医科大学病院、一宮市立市民病院にて消化管穿孔が原因で腸管切除された症例 109 例の病理組織標本を検討し、穿孔の原因を再検討した。

悪性腫瘍の直接浸潤による穿孔、虫垂炎の穿孔は検討から除いた。

## 【結果】

消化管穿孔の原因として憩室炎が最も多く、39例（36%）であった。SAIMの頻度は2番目に多く、26例（24%）であった。SAIMによる穿孔発症年齢は19～86歳（中央値74）であり、死亡数は4例（15%）であった。SAIMの穿孔部位はS状結腸12例、回腸5例、空腸3例、十二指腸2例、盲腸2例、上行結腸1例、直腸1例であった。18例において穿孔前に消化管に関連したイベント（大腸癌の合併、外傷、消化管手術等）を伴っていた。

SAIMの組織所見は既報と同様、周囲固有筋層が先細りし完全に消失するというものであった。筋層が消失した部位においてはAuerbach神経叢も消失していた。固有筋層が消失した領域では線維化等の反応性病変は乏しかった。

SAIMの成因については解明困難であったが、限局した病変であり、線維化等の反応性変化が乏しい事からは腸管の発生過程における限局的な異常であることが示唆される。SAIMが穿孔するにあたり、消化管に関連した何らかのイベントを有している例が多く、穿孔には腸管内圧の上昇がかかわっている可能性がある。

## 【結語】

本研究は、成人SAIMが従来考えられていたよりも高頻度に存在する可能性があることを示すと共に、一度発症すると緊急手術を要す、重篤疾患である消化管穿孔のリスク管理に大いに資するものであり、学位授与に値する論文であると評価された。

氏名	中川 哲志
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第589号
学位授与年月日	令和3年3月6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 and in vivo antibacterial activity of nitrofurantoin against clinical isolates of E. coli in Japan and evaluation of biological cost of nitrofurantoin resistant strains using a mouse urinary tract infection model</b> (本邦分離の大腸菌に対するニトロフラントインの in vitro および in vivo 薬効の検討とニトロフラントイン耐性菌の生物学的なコスト)
論文審査委員	(主査) 教授 渡邊 大輔 教授 高村 祥子 教授 高見 昭良 教授 佐々 直人

## 学位論文内容の要旨

### 【背景】

ニトロフラントイン (NT) は膀胱炎の第一選択薬であり海外ではガイドラインで推奨されている。一方で本邦では臨床分離株に対する抗菌活性は未知であり、また耐性株のリスク評価も不十分である。特に、in vitro で他薬と比較して耐性化障壁が低いと評価される NT が海外でのサーベイランスでは他薬と比較して耐性化の蔓延が見られていない。つまり、標準的な in vitro 評価では臨床の耐性化リスクは不十分な可能性がある。そこで、臨床分離株の抗菌活性評価 (in vitro/in vivo)、標準株による耐性株取得、in vitro/in vivo 生育に与える耐性変異の影響 (耐性コスト) を評価し、NT の本邦における有用性について考察した。

### 【方法】

中部地方で分離された臨床分離大腸菌 69 株の NT および対照薬の抗菌活性を CLSI 法およびマウスの上行性感染モデルの腎内生菌数で測定した。大腸菌標準株を用いて自然耐性菌出現頻度測定法によって耐性株を作出し、全ゲノム解析を実施、耐性変異を特定した。

左記耐性株の耐性コストを培地中の生育とマウス上行性感染モデルの腎内生菌数で評価した。

### 【結果】

NTのMIC<sub>90</sub>値は16 $\mu$ g/mLであり評価薬剤中で最も低く、また感受性率は100%であった。マウスモデルの腎内生菌数はヒト臨床投与量相当の曝露で無治療群と比較して有意に減少した。耐性株はすべてnfsAに変異を有した。耐性株は一般的な培地であるCAMHBでは親株と同程度の生育を示したが、マウス腎内では親株より定着性が低く有意に低い菌量を示した。

### 【考察】

臨床分離株に対する高い抗菌活性と感受性率及びin vivoマウスモデルでの薬効から本邦でもNTが高い治療率を発揮することが示唆された。加えて、取得した耐性株はin vitroでは耐性コストが問題にならないが、in vivo感染モデルでは耐性コストが親株より大きいことが示された。尿路感染ではマクロファージなどによる自然免疫が働き腎臓から細菌がクリアランスされる。マクロファージの殺菌機構にリソソーム内での酸化ストレスがある。また、大腸菌nfsA変異株では酸化ストレスに対して脆弱になる報告がある。つまり、NT耐性株すなわちnfsA変異株はマウス感染モデルの腎内においてマクロファージの殺菌機構に親株より容易に排除される可能性がある。左記のメカニズムはin vitroではNT耐性株が比較的取得されやすく、臨床では分離されにくい理由のひとつと考えられ、今回の検討は抗菌薬開発における耐性出現の予見性を高める評価プロセスに繋がると期待できる。

## 論文審査の結果の要旨

### 【背景】

ニトロフラントイン（NT）は膀胱炎の第一選択薬であり海外ではガイドラインで推奨されている。一方で本邦では臨床分離株に対する抗菌活性は未知であり、また耐性株のリスク評価も不十分である。特に、in vitroで他薬と比較して耐性化障壁が低いと評価されるNTが海外でのサーベイランスでは他薬と比較して耐性化の蔓延が見られていない。つまり、標準的なin vitro評価では臨床の耐性化リスクは不十分な可能性がある。そこで、臨床分離株の抗菌活性評価（in vitro/in vivo）、標準株による耐性株取得、in vitro/in vivo生育に与える耐性変異の影響（耐性コスト）を評価し、NTの本邦における有用性について考察した。

## 【方法】

本研究では中部地方で分離された臨床分離大腸菌 69 株の NT および対照薬の抗菌活性を CLSI 法およびマウスの上行性感染モデルの腎内生菌数で測定した。大腸菌標準株を用いて自然耐性菌出現頻度測定法によって耐性株を作出し、全ゲノム解析を実施、耐性変異を特定した。左記耐性株の耐性コストを培地中の生育とマウス上行性感染モデルの腎内生菌数で評価した。

## 【結果】

NT の MIC<sub>90</sub> 値は 16 μg/mL であり評価薬剤中で最も低く、また感受性率は 100% であった。マウスモデルの腎内生菌数はヒト臨床投与量相当の曝露で無治療群と比較して有意に減少した。耐性株はすべて *nfsA* に変異を有した。耐性株は一般的な培地である CAMHB では親株と同程度の生育を示したが、マウス腎内では親株より定着性が低く有意に低い菌量を示した。

## 【考察】

臨床分離株に対する高い抗菌活性と感受性率及び *in vivo* マウスモデルでの薬効から本邦でも NT が高い治療率を発揮することが示唆された。加えて、取得した耐性株は *in vitro* では耐性コストが問題にならないが、*in vivo* 感染モデルでは耐性コストが親株より大きいことが示された。尿路感染ではマクロファージなどによる自然免疫が働き腎臓から細菌がクリアランスされる。マクロファージの殺菌機構にリソソーム内での酸化ストレスがある。また、大腸菌 *nfsA* 変異株では酸化ストレスに対して脆弱になる報告がある。つまり、NT 耐性株すなわち *nfsA* 変異株はマウス感染モデルの腎内においてマクロファージの殺菌機構に親株より容易に排除される可能性がある。左記のメカニズムは *in vitro* では NT 耐性株が比較的取得されやすく、臨床では分離されにくい理由のひとつと考えられ、今回の検討は抗菌薬開発における耐性出現の予見性を高める評価プロセスに繋がると期待できる成果であり、学位授与に値すると考える。

氏名	にし お よし とも 西 尾 佳 朋
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第590号
学位授与年月日	令和3年3月6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 outcome of oral appliance in patients with REM-related obstructive sleep apnea</b> (REM 関連閉塞性睡眠時無呼吸に対する口腔内装置の治療効果について)
論文審査委員	(主査) 教授 前 川 正 人 教授 内 藤 宗 和 教授 増 渕 悟 教授 天 野 哲 也

## 学位論文内容の要旨

### 【背景】

閉塞性睡眠時無呼吸 (OSA) に対する口腔内装置 (OA) の適応は、軽症から中等症例、または CPAP 治療が困難な症例とされている。REM 関連睡眠時無呼吸 (REM 関連 OSA) は呼吸イベントが REM 睡眠期に集中して生じるため、全睡眠時間における疾患重症度は軽症から中等症となる症例が多い。故に、REM 関連 OSA 患者に対して OA 治療が導入されるケースは多い。しかし、REM 関連 OSA に対する OA 治療の効果に関する報告は少ない。さらに、REM 関連 OSA 患者における顎顔面形態的特徴も明らかとなっていない。

### 【目的】

- ・ REM 関連 OSA 患者に対する OA 治療の有効率、顎顔面形態的特徴の評価
- ・ REM 関連 OSA 患者に対する OA 治療の効果予測因子の解明

### 【対象と方法】

2007年1月から2018年12月までの期間で終夜ポリグラフ検査 (PSG) により OSA と診断され OA 治療が導入された患者のうち、PSG により OA 治療の効果判定を実施した REM 関連 OSA 患者 46 例と非 REM 関連 OSA 患者 107 例を対象とし、両群間における

OA 治療の有効率, またセファログラムを用いた顎顔面形態指標を比較検討した。さらに各効果判定基準を従属変数とした logistic 回帰分析を行い, REM 関連 OSA 患者に対する OA 治療の効果予測因子の検討を行った。

OA 治療の効果判定基準

—基準 1: Apnea Hypopnea Index (AHI) <5 かつ AHI50% 以上の改善

—基準 2: AHI<10 かつ AHI50% 以上の改善

—基準 3: AHI50% 以上の改善

## 【結果】

REM 関連 OSA と非 REM 関連 OSA に対する OA 治療の有効率はそれぞれ, 判定基準 #1 (45.7%vs.36.4%,  $p=0.368$ ), 判定基準 #2 (50.0%vs.52.3%,  $p=0.861$ ), 判定基準 #3 (50.0%vs.63.6%,  $p=0.151$ ) であった。

顎顔面形態指標の比較では下顎枝長 (54.9mm vs. 57.2mm  $p=0.045$ ) および下顎下縁・舌骨間距離 (17.4mm vs. 18.2mm,  $p=0.036$ ) に有意差を認めた。

Logistic 回帰分析の結果, BMI は判定基準 #1 (OR, 0.730; 95% CI, 0.559–0.955;  $p=0.022$ ), 判定基準 #2 (OR, 0.732; 95% CI, 0.562–0.953;  $p=0.02$ ), 判定基準 #3 (OR, 0.674; 95% CI, 0.501–0.907;  $p=0.009$ ) のいずれにおいても, 唯一の予測因子として抽出された。

ROC 解析の結果, BMI の曲線下面積は, 判定基準 #1 [0.693 (95% CI, 0.540–0.847)], 判定基準 #2 [0.697 (95% CI, 0.542–0.852)], 判定基準 #3 [0.724 (95% CI, 0.575–0.874)] であった。さらに, Youden index が最大となるカットオフ値は判定基準 #1 26.2kg/m<sup>2</sup> [感度 95.2% (95% CI, 0.857–1.000), 特異度 40.0% (95% CI, 0.240–0.600)] 判定基準 #2 25.6kg/m<sup>2</sup> [感度 87.5% (95% CI, 0.750–1.000), 特異度 45.5% (95% CI, 0.227–0.636)], 判定基準 #3 26.2kg/m<sup>2</sup> [感度 95.7% (95% CI, 0.870–1.000), 特異度 43.5% (95% CI, 0.217–0.652)] であった。

## 【考察および総括】

REM 関連 OSA と非 REM 関連 OSA の両群間において OA 治療の有効率に有意差は認められなかった。BMI は顎顔面形態異常より REM 関連 OSA に対する OA 治療効果に影響を与える因子であると考えられる。

## 論文審査の結果の要旨

閉塞性睡眠時無呼吸 (OSA) に対する口腔内装置 (OA) の適応は, 軽症から中等症例, または CPAP 治療が困難な症例とされている。REM 関連睡眠時無呼吸 (REM 関連 OSA) は, 軽症から中等症と診断され, OA 治療が導入されるケースは多い。しかし,

REM 関連 OSA に対する OA 治療の効果については十分解明されていない。また、REM 関連 OSA 患者における治療に影響する顎顔面形態的特徴も明らかとなっていない。本研究の目的は、REM 関連 OSA 患者に対する OA 治療の有効率を明らかにすることと顎顔面形態的特徴の評価を行うこと。さらに、REM 関連 OSA 患者に対する OA 治療の効果予測因子を解明することである。

## 【対象と方法】

2007 年 1 月から 2018 年 12 月までの期間で終夜ポリグラフ検査 (PSG) により OSA と診断され OA 治療が導入された患者のうち、PSG により OA 治療の効果判定を実施した REM 関連 OSA 患者 46 例と非 REM 関連 OSA 患者 107 例を対象とし、両群間における OA 治療の有効率、またセファログラムを用いた顎顔面形態指標を比較検討した。さらに各効果判定基準を従属変数とした logistic 回帰分析を行い、REM 関連 OSA 患者に対する OA 治療の効果予測因子の検討を行った。

OA 治療の効果判定基準

- 基準 1：Apnea Hypopnea Index (AHI) <5 かつ AHI50% 以上の改善
- 基準 2：AHI<10 かつ AHI50% 以上の改善
- 基準 3：AHI50% 以上の改善

## 【結果】

REM 関連 OSA と非 REM 関連 OSA に対する OA 治療の有効率はそれぞれ、判定基準 #1 (45.7% vs. 36.4%,  $p=0.368$ ), 判定基準 #2 (50.0% vs. 52.3%,  $p=0.861$ ), 判定基準 #3 (50.0% vs. 63.6%,  $p=0.151$ ) であった。

顎顔面形態指標の比較では下顎枝長 (54.9mm vs. 57.2mm  $p=0.045$ ) および下顎下縁・舌骨間距離 (17.4mm vs. 18.2mm,  $p=0.036$ ) に有意差を認めた。

Logistic 回帰分析の結果、BMI は判定基準 #1 (OR, 0.730; 95% CI, 0.559–0.955;  $p=0.022$ ), 判定基準 #2 (OR, 0.732; 95% CI, 0.562–0.953;  $p=0.02$ ), 判定基準 #3 (OR, 0.674; 95% CI, 0.501–0.907;  $p=0.009$ ) のいずれにおいても、唯一の予測因子として抽出された。

ROC 解析の結果、BMI の曲線下面積は、判定基準 #1 [0.693 (95% CI, 0.540–0.847)], 判定基準 #2 [0.697 (95% CI, 0.542–0.852)], 判定基準 #3 [0.724 (95% CI, 0.575–0.874)] であった。さらに、Youden index が最大となるカットオフ値は判定基準 #1 26.2kg/m<sup>2</sup> [感度 95.2% (95% CI, 0.857–1.000), 特異度 40.0% (95% CI, 0.240–0.600)], 判定基準 #2 25.6kg/m<sup>2</sup> [感度 87.5% (95% CI, 0.750–1.000), 特異度 45.5% (95% CI, 0.227–0.636)], 判定基準 #3 26.2kg/m<sup>2</sup> [感度 95.7% (95% CI, 0.870–1.000), 特異度 43.5% (95% CI, 0.217–0.652)] であった。

## **【結論】**

本論文では、REM 関連 OSA においても OA の治療有効率は非 REM 関連 OSA と有意差を認めないという結論を得た。さらに、顎顔面形態異常よりも BMI が REM 関連 OSA に対する OA 治療効果に影響を与える因子であることも解明した。これらの結論は今後の REM 関連 OSA の治療選択に有用な情報を与えるものであり、学位授与に値する論文であると判断した。

氏 名	まつ おか なお や 松 岡 直 也
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第591号
学位授与年月日	令和3年3月6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 effectiveness and safety of computed tomographic peritoneography and video-assisted thoracic surgery for hydrothorax in peritoneal dialysis patients: A retrospective cohort study in Japan</b> (腹膜透析患者の横隔膜交通症に対する腹腔内造影CT検査およびVATSの効果に関する本邦での多施設後ろ向き研究)
論文審査委員	(主査) 教授 鈴木 耕次郎 教授 内 藤 宗 和 教授 羽生田 正 行 教授 佐 々 直 人

## 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

### 【背景】

腎代替療法の選択肢のひとつである腹膜透析（Peritoneal dialysis: PD）は残腎機能の保護やQOLの維持といった様々な利点のある透析療法である。横隔膜交通症はPD導入時に遭遇する稀な合併症である。注液量の減量や夜間貯留を避けることでPDを継続できることもあるが、血液透析への移行を検討しなければいけない場合もある。早期の適切な診断と外科的対応によってPD継続の可能性がある。しかし、横隔膜交通症の診断方法や治療方針は確立されておらず、長期予後も明らかになっていない。本研究では横隔膜交通症の診断方法（特に造影法の有効性と副作用）、治療法（保存療法と手術療法）、予後について検討した。

### 【方法】

2007年から2019年までの期間に導入された6施設982名の腹膜透析患者を対象に、横隔膜交通症と診断された症例の診断方法、予後を解析、検討した。横隔膜交通症の診断は、胸腔穿刺による胸水血糖ブドウ糖濃度差測定と、透析液に造影剤を混注し腹腔内に投与し撮影する腹部造影CT（computed tomography scan）法を検討した。腹部造影CT法の

副作用評価として、検査前後1週間の尿量測定をすることで残腎機能の影響を評価した。手術療法は VATS (video-assisted thoracic surgery) による手術症例と保存的に加療した症例を比較した。予後に関しては、PD 継続期間を評価項目とした。

## 【結果】

本症の診断方法としては胸水ブドウ糖濃度測定が、部位診断には腹腔内造影 CT が有効であった。手術群は 11 名 (44%)、保存療法群は 14 名 (56%) であった。腹部造影 CT 法で診断した症例での検査前尿量平均 1200ml/日 (IQR interquartile range 1200-1350ml/日) と検査後 1 週間の尿量平均 1300ml/日 (IQR 816-1500ml/日  $P=0.671$ ) は有意差なく、造影剤による残腎機能の影響は認めなかった。VATS による手術は平均 31 日 (IQR 20-96 日)、観察期間は平均 26 か月 (IQR 10-51 か月) であった。log-rank test で有意差があったのは、PD 離脱の累積率で 1 年、3 年、5 年でそれぞれ手術群では 0.0, 0.28, 0.28%, 保存療法群では 0.43, 0.51, 0.61 と手術群の方が有意に少なかった ( $P=0.021$ )。また、保存療法群では自然治癒は 1 名 (1.4%) であったに対し、手術群の治癒率は 100% であった。

## 【考察】

本研究では腹膜透析患者の横隔膜交通症における腹腔内造影 CT での診断および、手術治療による有用性を世界で初めて証明し、確立することができた。VATS 法による手術群では再発例もなく、腹膜透析離脱を避けることができ、長期間の腹膜透析継続が可能である。本研究結果をもとにさらなるエビデンスの蓄積が必要である。

## 【結論】

本研究で腹膜透析施行時に見られる横隔膜交通症の診断には胸水ブドウ糖濃度差測定、腹腔内造影 CT 法が、治療法としては VATS 法による手術療法が PD 継続率に対して有効であることが示された。

# 論文審査の結果の要旨

## 【背景】

腎代替療法の選択肢のひとつである腹膜透析 (Peritoneal dialysis: PD) は残腎機能の保護や QOL の維持といった様々な利点のある透析療法である。横隔膜交通症は PD 導入時に遭遇する稀な合併症である。注液量の減量や夜間貯留を避けることで PD を継続できることもあるが、血液透析への移行を検討しなければいけない場合もある。早期の適切な診断と外科的対応によって PD 継続の可能性はある。しかし、横隔膜交通症の診断方法や治療方針は確立されておらず、長期予後も明らかになっていない。本研究では横隔膜交通症

の診断方法（特に造影法の有効性と副作用）、治療法（保存療法と手術療法）、予後について検討した。

## 【方法】

2007年から2019年までの期間に導入された6施設982名の腹膜透析患者を対象に、横隔膜交通症と診断された症例の診断方法、予後を解析、検討した。横隔膜交通症の診断は、胸腔穿刺による胸水血糖ブドウ糖濃度差測定と、透析液に造影剤を混注し腹腔内に投与し撮影する腹部造影CT（computed tomography scan）法を検討した。腹部造影CT法の副作用評価として、検査前後1週間の尿量測定をすることで残腎機能の影響を評価した。手術療法はVATS（video-assisted thoracic surgery）による手術症例と保存的に加療した症例を比較した。予後に関しては、PD継続期間を評価項目とした。

## 【結果】

本症の診断方法としては胸水ブドウ糖濃度測定が、部位診断には腹腔内造影CTが有効であった。手術群は11名（44%）、保存療法群は14名（56%）であった。腹部造影CT法で診断した症例での検査前尿量平均1200ml/日（IQR interquartile range 1200-1350ml/日）と検査後1週間の尿量平均1300ml/日（IQR 816-1500ml/日  $P=0.671$ ）は有意差なく、造影剤による残腎機能の影響は認めなかった。VATSによる手術は平均31日（IQR 20-96日）、観察期間は平均26か月（IQR 10-51か月）であった。log-rank testで有意差があったのは、PD離脱の累積率で1年、3年、5年でそれぞれ手術群では0.0、0.28、0.28%、保存療法群では0.43、0.51、0.61と手術群の方が有意に少なかった（ $P=0.021$ ）。また、保存療法群では自然治癒は1名（1.4%）であったに対し、手術群の治癒率は100%であった。

## 【考察】

本研究では腹膜透析患者の横隔膜交通症における腹腔内造影CTでの診断および、手術治療による有用性を世界で初めて証明し、確立することができた。VATS法による手術群では再発例もなく、腹膜透析離脱を避けることができ、長期間の腹膜透析継続が可能である。本研究結果をもとにさらなるエビデンスの蓄積が必要である。

## 【結論】

本研究で腹膜透析施行時に見られる横隔膜交通症の診断には胸水ブドウ糖濃度差測定、腹腔内造影CT法が、治療法としてはVATS法による手術療法がPD継続率に対して有効であることが示された。

本研究は横隔膜交通症を伴う腹膜透析患者に対して、腹腔内造影CTによる瘻孔部位の診断とそれに基づいたVATSによる手術療法で腹膜透析をより長期に継続できることを

示した臨床的に大変意義のある情報を提示しており，学位を授与するに値する論文であると判定した。

氏名	むはまどもにる いすらむ Md. Monirul Islam
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第592号
学位授与年月日	令和3年3月6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>Inorganic arsenic administration suppresses human neutrophil function <i>in vitro</i></b> (ヒ素のヒト好中球機能に及ぼす <i>in vitro</i> の解析)
論文審査委員	(主査) 教授 鈴木 孝 太 教授 渡 辺 秀 人 教授 奥 村 彰 久 教授 小 林 孝 彰

## 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

ヒ素は、環境汚染毒物として土壌、飲料水に含まれており、発癌、皮膚炎、神経障害、免疫障害等を引き起こすため、中毒物質として全世界的に公衆衛生上の問題となっている。しかしながら、ヒ素中毒による免疫担当細胞障害の報告はいまだ少なく、その解明が急がれる。

本研究は、分離したヒト好中球を用いて、*in vitro* で、亜ヒ酸ナトリウム (NaAsO<sub>2</sub>) に暴露した後の好中球機能の変化を観察することにより、好中球機能に及ぼすヒ素の影響を検討した。

正常人(男性5名、女性5名、年齢中央値30歳)から採取した全血から1-Step Polymorphsを用いた密度勾配遠心法により分離した好中球(1 × 10<sup>6</sup> cells/ml)を20ng/mlの濃度に調整したNaAsO<sub>2</sub>に12時間暴露した後、neutrophil extracellular trap (NETs)産生能、活性酸素種産生能、貪食能、殺菌能を解析した。NETs産生能は、25nM phorbol myristate acetate 刺激4時間後の培地中へのcell-free DNA, myeloperoxidase-conjugated- (MPO) DNA, neutrophil elastase-conjugated- (NE) DNAの放出量および抗MPO抗体、抗NE抗体、およびHoechst33342による免疫蛍光染色にて確認した。培地中に放出されたMPO-DNA, NE-DNAは、MPO-およびNE-モノクローナル抗体をコーティングしたマイクロプレートに、抗DNA抗体を加えたサンドイッチELISAで測定した。cell-free DNAは、Quant-iT PicoGreenで染色後QUBIT<sup>®</sup> 2.0を用いて測定した。殺菌能は、好中球と大腸菌(K12 strain)を37℃、30分間共培養した後の生存大腸

菌量で測定した。活性酸素種産生能は  $10\mu\text{M}$  DCFH-DA を細胞内に取り込ませた後、活性酸素種により酸化された緑色蛍光を有する DCF を蛍光光度計で測定した。貪食能は、Phagotest kit<sup>®</sup> を用い、FITC 標識大腸菌の好中球への取り込み量をフローサイトメーター (BD LSRFortessa X-20) にて測定した。その結果、好中球に対する  $\text{NaAsO}_2$  の暴露は、今回検討したすべての好中球機能を有意に低下させることが明らかになった。

本研究結果より、インド、バングラデシュをはじめ一部の地域で認められるヒ素中毒患者は、好中球機能障害の結果、易感染性状態に陥っていることが推察された。本研究にて明らかにされた毒性の強いヒ素による健康被害を軽減する公衆衛生上の対策が、ヒ素汚染地域では急務である。

## 論文審査の結果の要旨

ヒ素は、環境汚染毒物として土壌、飲料水に含まれており、発癌、皮膚炎、神経障害、免疫障害等を引き起こすため、中毒物質として全世界的に公衆衛生上の問題となっている。しかしながら、ヒ素中毒による免疫担当細胞障害の報告はいまだ少なく、その解明が急がれる。本研究は、分離したヒト好中球を用いて、*in vitro* で、亜ヒ酸ナトリウム ( $\text{NaAsO}_2$ ) に曝露した後の好中球機能の変化を観察することにより、好中球機能に及ぼすヒ素の影響を検討した。

正常人 (男性 5 人, 女性 5 人, 年齢中央値 30 歳) から採取した全血から 1-Step Polymorphs を用いた密度勾配遠心法により分離した好中球 ( $1 \times 10^6$  cells/ml) を  $20\text{ng/ml}$  の濃度に調整した  $\text{NaAsO}_2$  に 12 時間曝露した後、neutrophil extracellular trap (NETs) 産生能、活性酸素種産生能、貪食能、殺菌能を解析した。NETs 産生能は、 $25\text{nM}$  phorbol myristate acetate 刺激 4 時間後の培地中への cell-free DNA, myeloperoxidase-conjugated- (MPO) DNA, neutrophil elastase-conjugated- (NE) DNA の放出量および抗 MPO 抗体, 抗 NE 抗体, および Hoechst33342 による免疫蛍光染色にて確認した。培地中に放出された MPO-DNA, NE-DNA は、MPO- および NE- モノクローナル抗体をコーティングしたマイクロプレートに、抗 DNA 抗体を加えたサンドイッチ ELISA で測定した。cell-free DNA は、Quant-iT PicoGreen で染色後 QUBIT<sup>®</sup> 2.0 を用いて測定した。殺菌能は、好中球と大腸菌 (K12 strain) を  $37^\circ\text{C}$ , 30 分間共培養した後の生存大腸菌量で測定した。活性酸素種産生能は  $10\mu\text{M}$  DCFH-DA を細胞内に取り込ませた後、活性酸素種により酸化された緑色蛍光を有する DCF を蛍光光度計で測定した。貪食能は、Phagotest kit<sup>®</sup> を用い、FITC 標識大腸菌の好中球への取り込み量をフローサイトメーター (BD LSRFortessa X-20) にて測定した。その結果、好中球に対する  $\text{NaAsO}_2$  の曝露は、今回検討したすべての好中球機能を有意に低下させることが明らかになった。本研究結果より、インド、バングラデシュをはじめ一部の地域で認められるヒ素中毒患者は、好中球

機能障害の結果、易感染性状態に陥っていることが推察された。本研究にて明らかにされた毒性の強いヒ素による健康被害を軽減する公衆衛生上の対策が、ヒ素汚染地域では急務である。

本論文は、Human and Experimental Toxicology に掲載され、また、ヒ素中毒患者において好中球機能が低下することを示しており、ヒ素中毒に対する公衆衛生上の対策が急務であることを示唆するなど、内容も優れていることにより、学位を授与するに十分な価値があるものと判定した。

氏名	むはんまどしゅりーふ もひうでいん Md. Sarif Mohiuddin
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第593号
学位授与年月日	令和3年3月6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>Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Protects Dorsal Root Ganglion Neurons against Oxidative Insult</b> (グルカゴン様ペプチド-1受容体アゴニストは、酸化伤的傷害から後根神経節ニューロンを保護する)
論文審査委員	(主査) 教授 岡田 尚志郎 教授 佐藤 元彦 教授 細川 好孝 教授 武内 恒成

## 学位論文内容の要旨

### 【目的】

糖尿病性多発神経障害 (DPN) は、最も一般的な糖尿病合併症の1つである。以前我々はグルカゴン様ペプチド-1受容体アゴニスト (GLP-1RA) であるエキセンディン-4 (Ex4) が、DPNの動物モデルに有益な効果をもたらすことを示した。今回、脊髄後根神経節 (DRG) 神経細胞株 (50B11細胞) を過酸化水素で処理した酸化伤的傷害モデルを用いて、GLP-1RAのDPNに対する治療薬としての可能性を検討した。

### 【研究デザインと方法】

不死化 DRG ニューロン 50B11細胞に過酸化水素水を添加し、Ex4 または GLP-1 (7-37) の存在下または非存在下で培養を行った。細胞毒性と細胞生存率は、乳酸デヒドロゲナーゼアッセイと MTS(3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-5-(3-カルボキシメトキシフェニル)-2-(4-スルホフェニル)-2H-テトラゾリウム内部塩) を使用して測定した。スーパーオキシドジスムターゼアッセイを使用して、抗酸化酵素活性を評価した。GLP-1RAによって誘発された 50B11細胞のニューロン特性の変化は、一過性受容器電位バニロイドサブファミリーメンバー1、サブスタンスP、およびカルシトニン遺伝子関連ペプチドに対する抗体を用いて免疫染色で評価した。また細胞増殖およびアポトーシスは、それぞれエチニルデオキシウリジン取り込みアッセイおよび APOPercentage™ によって検討し

た。GLP-1RA による治療によって誘発された神経突起伸長を評価した。GLP-1RA での処理後にアデニル酸シクラーゼ/サイクリックアデノシンーリン酸 (cAMP) シグナル伝達の細胞内活性化を定量化した。

### 【結果】

Ex4 および GLP-1 (7-37) はいずれも 50B11 細胞に対して細胞毒性を認めなかった。GLP-1RA は 50B11 細胞の酸化的傷害によって誘発された細胞生存率の低下を回復した。GLP-1RA は 50B11 細胞のスーパーオキシドジスムターゼを活性化した。GLP-1RA は、50B11 細胞のニューロンマーカー分布パターンの変化を引き起こさなかった。Ex4 は、50B11 細胞の酸化的傷害誘発性アポトーシスを抑制した。GLP-1RA は 50B11 細胞の細胞増殖を抑制し、神経突起を伸長させた。GLP-1RA は、50B11 細胞の cAMP の蓄積を引き起こさなかった。

### 【結論】

GLP-1RA が DRG ニューロンへの直接作用によって神経保護的作用を有する可能性が示唆された。

本論文は、脊髄後根神経節 (DRG) 神経細胞株 (50B11 細胞) を過酸化水素で処理した酸化的傷害モデルにおける GLP-1RA の作用を検討し、GLP-1RA が、同モデル細胞の細胞生存率回復、抗酸化酵素活性増加、アポトーシス抑制および神経突起延長などの神経保護的作用を有することを見いだした。

## 論文審査の結果の要旨

### 【目的】

糖尿病性多発神経障害 (DPN) は、最も一般的な糖尿病合併症の 1 つである。以前我々はグルカゴン様ペプチド -1 受容体アゴニスト (GLP-1RA) であるエキセンディン -4 (Ex4) が、DPN の動物モデルに有益な効果をもたらすことを示した。今回、脊髄後根神経節 (DRG) 神経細胞株 (50B11 細胞) を過酸化水素で処理した酸化的傷害モデルを用いて、GLP-1RA の DPN に対する治療薬としての可能性を検討した。

### 【研究デザインと方法】

不死化 DRG ニューロン 50B11 細胞に過酸化水素水を添加し、Ex4 または GLP-1 (7-37) の存在下または非存在下で培養を行った。細胞毒性と細胞生存率は、乳酸デヒドロゲナーゼアッセイと MTS (3-(4,5-ジメチルチアゾール -2-イル)-5-(3カルボキシメトキシフェニル)-2-(4-スルホフェニル)-2H-テトラゾリウム内部塩) を使用して測定した。スー

パーオキシドジスムターゼアッセイを使用して、抗酸化酵素活性を評価した。GLP-1RA によって誘発された 50B11 細胞のニューロン特性の変化は、一過性受容器電位バニロイドサブファミリーメンバー 1, サブスタンス P, およびカルシトニン遺伝子関連ペプチドに対する抗体を用いて免疫染色で評価した。また細胞増殖およびアポトーシスは、それぞれエチニルデオキシウリジン取り込みアッセイおよび APOPercentage™ によって検討した。GLP-1RA による治療によって誘発された神経突起伸長を評価した。GLP-1RA での処理後にアデニル酸シクラーゼ/サイクリックアデノシンーリン酸 (cAMP) シグナル伝達の細胞内活性化を定量化した。

## 【結果】

Ex4 および GLP-1 (7-37) はいずれも 50B11 細胞に対して細胞毒性を認めなかった。GLP-1RA は 50B11 細胞の酸化的傷害によって誘発された細胞生存率の低下を回復した。GLP-1RA は 50B11 細胞のスーパーオキシドジスムターゼを活性化した。GLP-1RA は、50B11 細胞のニューロンマーカー分布パターンの変化を引き起こさなかった。Ex4 は、50B11 細胞の酸化的傷害誘発性アポトーシスを抑制した。GLP-1RA は 50B11 細胞の細胞増殖を抑制し、神経突起を伸長させた。GLP-1RA は、50B11 細胞の cAMP の蓄積を引き起こさなかった。

## 【結論】

GLP-1RA が DRG ニューロンへの直接作用によって神経保護的作用を有する可能性が示唆された。

本論文は、脊髄後根神経節 (DRG) 神経細胞株 (50B11 細胞) を過酸化水素で処理した酸化的傷害モデルにおける GLP-1RA の作用を検討し、GLP-1RA が、同モデル細胞の細胞生存率回復、抗酸化酵素活性増加、アポトーシス抑制および神経突起延長などの神経保護的作用を有することを見いだした。

本論文の成果は、GLP-1RA の DPN に対する治療薬としての可能性を示唆するものであり、学位授与に値する論文であると判断した。

氏名	村瀬陽太
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第594号
学位授与年月日	令和3年3月6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 highest Fuhrman and WHO/ISUP grade influences the Ki-67 labeling index of those of grades 1 and 2 in clear cell renal cell carcinoma</b> (淡明細胞型腎細胞癌において Fuhrman 分類及び WHO/ISUP 分類による最大核グレードは Grade 1 及び Grade 2 の Ki-67 labeling index に影響を与える)
論文審査委員	(主査) 教授 佐々直人 教授 高村祥子 教授 伊藤理 教授 藤本保志

## 学位論文内容の要旨

### 【背景】

核異型度は、淡明細胞型腎細胞癌（CCRCC）の最も重要な予後因子の1つである。核異型度が最も高い領域は、臨床転帰に最も影響を与える代表的な病巣と見なされる。CCRCCは同一腫瘍内でも様々な核異型度が見られる intratumoral heterogeneity を示すが、同程度の核異型度の部位が同様の増殖能を示すかは未だ知られていない。

今回の検討ではより高い核異型度の存在が、各核異型度の増殖能に影響を与えるかどうかを明らかにすることを目的とした。

### 【方法】

2007年から2017年までに愛知医科大学病院及び名古屋第二赤十字病院で腎全摘術または部分腎摘出術を受け、CCRCCと診断された129症例の手術検体を後方視的に検討した。核異型度はFuhrman及びWHO/ISUP grading systemを用いて評価した。各症例で異なる核異型度を含む少なくとも2つの結節を検索し、各結節で3視野分のKi-67 labeling index (LI)を画像解析ソフトによって分析・評価した。

## 【結果】

129 患者の計 242 結節が評価された。年齢の中央値は 68 歳（39～86 歳）で、男女比は 2.6 であった。全症例解析では、Fuhrman 及び WHO/ISUP grading system の両者で各核異型度グループ間に有意差を認めた ( $p < 0.05$ )。また最大核異型度で分類した場合において、低核異型度（Grade 1 or 2）と高核異型度（Grade 3 or 4）のグループ間で Ki-67 LI に有意差を認めた ( $p < 0.05$ )。

## 【考察】

針生検は CCRCC の最も一般的な診断法であり、核異型度は CCRCC の悪性度を予測するための重要な所見となるが、低核異型度（Grade 1 や 2）の場合は予測した予後と実際の予後の一致率が低いことが知られている。また腫瘍の大きな症例では、針生検で最大核異型度の腫瘍部位が採取されない場合も考えられ、誤った予後予測をしてしまう可能性がある。ゆえに、低核異型度成分のみの標本からでも正確な予後予測が可能な方法の検索が望まれている。今回の検討結果では、低核異型度成分のみの検体においても、Ki-67 LI を計測することで、採取されていない部位に高核異型度の成分を含むような予後不良症例を同定できる可能性が示唆された。

## 【結論】

本研究で CCRCC 内の低核異度（Grade 1, 2）の成分からでも、より高い核異型度の成分の存在に応じて異なる増殖能を示すことが示唆され、Ki-67 LI の正確な評価によって、より適切な治療法を選択できる可能性が示された。

## 論文審査の結果の要旨

核異型度は、淡明細胞型腎細胞癌の最も重要な予後因子の 1 つである。淡明細胞型腎細胞癌は同一腫瘍内でも様々な核異型度が見られる intratumoral heterogeneity を示す腫瘍である。その中でも、核異型度が最も高い領域が、臨床的予後に最も影響を与える代表的な病巣として診断され、予後を反映すると考えられている。しかし、同時に併存する、より低異形度の腫瘍の部位が、すべて同じ低い増殖能、悪性度を示すかどうかは、未だ検討されていない。

今回の検討では、より高い核異型度の腫瘍の存在が、それよりも低い核異型度の腫瘍の増殖能に影響を与えるかどうかを明らかにすることを目的とし、腫瘍全体の増殖能、悪性度を、腫瘍の一部の情報より正確に類推できるかを模索した研究である。

2007 年から 2017 年の間に、根治的腎摘除術または腎部分切除術を受け、淡明細胞型腎細胞癌と診断された 129 症例の手術検体を対象とし、後方視的に検討した。Fuhrman

grading system 及び WHO/ISUP grading system を用いて核異型度を評価した。各症例で異なる核異型度を含む少なくとも2つの結節を検索し、各結節で3視野分の Ki-67 免疫染色を行った。画像解析ソフトを用いて Ki-67 labeling index (LI) を客観的に数値化し、評価した。

全症例解析では、Fuhrman 及び WHO/ISUP grading system の両者で核異型度の悪化とともに Ki-67 labeling index (LI) の増加を認めた。最大核異型度で腫瘍を分類すると、低核異型度 (Grade 1 or 2) 腫瘍の中に Ki-67 labeling index (LI) の高い、増殖能が高い腫瘍が存在することを明らかにした。これは、併存する高異型度の腫瘍と関連していた。高核異型度 (Grade 3 or 4) のグループ間では、Ki-67 labeling index (LI) の増加は認めず、核異型度の情報で十分であった。

今後、侵襲性が低い治療の開発と共に、診断のために腎腫瘍への針生検が一般的な診断方法になる可能性がある。核異型度は淡明細胞型腎細胞癌の悪性度、予後を予測するための重要な所見となるが、生検により低核異型度 (Grade 1 や 2) 腫瘍と診断された場合は、高異型度腫瘍に対するサンプリングエラーの可能性もある。その際は、予測した予後と実際の予後の一致率が低くなることもあり、誤った予後予測の可能性、適切な診断治療が受けられない可能性が危惧される。ゆえに、低核異型度成分のみの標本からでも、より正確な予後予測が可能な方法の検索が望まれている。本研究はその一つの手段となる可能性があり、学位を授与するに値する論文であると判定した。

氏名	近藤 さゆり
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第595号
学位授与年月日	令和3年3月6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>Discovery of novel molecular characteristics and cellular biological properties in ameloblastoma</b> (エナメル上皮腫における新しい分子特性と細胞生物学的特性の発見)
論文審査委員	(主査) 教授 高見 昭良 教授 佐藤 元彦 教授 高村 祥子 教授 都築 豊徳

## 学位論文内容の要旨

### 【背景】

エナメル上皮腫は頭頸部腫瘍の1%未満を占めるまれな歯原性良性腫瘍である。近年の次世代シーケンシング解析によって、エナメル上皮腫に特徴的な遺伝子変異が検出された。一方で、エナメル上皮腫の特性に関わる分子基盤の全容は明らかにされていない。本研究では、エナメル上皮腫細胞の増殖や進展に関わる分子基盤を解明することを目的とし、患者検体を用いた遺伝子発現解析と細胞表現型の解析を行った。

### 【方法】

1. cDNA マイクロアレイ解析: DNA, RNA およびタンパク質を抽出した。
2. 腫瘍部と非腫瘍部の遺伝子発現量と遺伝子発現様式について Gene Set Enrichment Analysis (GSEA) を用いて解析した。
3. 定量的逆転写 (qRT) -PCR 法を用いた解析: マイクロアレイ解析の結果を検証する目的で、関連遺伝子の遺伝子発現量を定量解析した。
4. ウェスタンブロット解析: 発現量の変化をタンパク質レベルで確認する目的で、各タンパク質に特異的な抗体を利用して発現解析を行った。
5. 細胞株の樹立: 増殖・生存シグナルを遺伝子レベルで解析する目的で、腫瘍組織から腫瘍細胞株 AMU-AM1 と非腫瘍細胞 (線維芽細胞) を樹立した。

6. 細胞生存率の比較：リコンビナントタンパク質に対する応答性を検証する目的で、MTT アッセイ法を用いた解析を行った。
7. RNA 干渉法を用いた解析：細胞生存シグナルにおける Toll 様受容体 2 (TLR2) 遺伝子の影響を解析する目的で RNA 干渉法を用いた解析を行った。

### 【結果】

1. cDNA マイクロアレイと GSEA の結果、KRAS または EGFR に関わる遺伝子の有意な活性化、および AKT に関わる遺伝子の不活性化を見出した。
2. qRT-PCR 解析の結果、*IGF2*、*TLR2*、*INHBA* の発現レベルの有意な増加と、SMO 遺伝子の部分的な発現増加を見出した。
3. 同様に、*IGF2*、*TLR2*、*INHBA* のタンパク質発現レベルの有意な増加を確認した。
4. MTT アッセイ法の結果、*IGF2* はエナメル上皮腫細胞の増殖を有意に増加させた。
5. *TLR2* のノックダウンは、KRAS シグナルを有意に不活性化した。

### 【考察】

本研究において、エナメル上皮腫では *TLR2* の有意な増加を認め、TLR シグナルの細胞生存への関与が示唆された。今後、病気の悪性度との関連性をさらに解析し、本研究成果がエナメル上皮腫患者の診断や治療の発展につながることを期待される。

## 論文審査の結果の要旨

### 【背景】

エナメル上皮腫は歯原性の腫瘍で、多くは良性の経過をたどるが、一部は再発を繰り返すなど悪性の経過をたどる。現在のところ、病勢進行や悪性を予測、阻止する方法はほとんどない。最近次世代シーケンシングにより *BRAF V600E* や *SMO L412F* が高率に認められるとわかった。ただし、エナメル上皮腫の進行など生物学的特性にかかわる分子基盤は不明である。

### 【目的】

*BRAF* 変異を有するエナメル上皮腫の分子基盤と細胞の表現型を明らかにする。

### 【方法】

愛知医科大学倫理委員会の承認を得て、患者由来の DNA、RNA およびタンパク質を抽出、cDNA マイクロアレイ解析と gene set enrichment 解析 (GSEA) により、腫瘍部・非腫瘍部の遺伝子発現量・発現様式を調べた。定量的逆転写 (qRT) -PCR 法とウエスタ

ンブロット法により発現解析を行った。さらに、増殖・生存シグナルを解析するため、腫瘍組織から腫瘍細胞株 AMU-AM1 と非腫瘍細胞(線維芽細胞)を樹立した。これらを用い、リコンビナントタンパクへの応答性を検証するために MTT アッセイ解析を、細胞生存シグナルにおける Toll 様受容体 2 (TLR2) 遺伝子の影響を検証するために RNA 干渉解析を行った。

### 【結果】

cDNA マイクロアレイ解析と GSEA により、エナメル上皮腫における *KRAS/EGFR* 関連遺伝子の活性化、*AKT* 関連遺伝子の不活化がわかった。qRT-PCR 解析において、*IGF2*, *TLR2*, *INHBA* 各発現レベルは全例で亢進がみられたが、*SMO* 遺伝子発現レベルの増加は一部の症例にとどまった。*IGF2*, *TLR2*, *INHBA* はタンパクレベルでも発現増加が証明された。MTT アッセイ解析により、*IGF2* がエナメル上皮腫細胞の増殖を促進するとわかった。また、*TLR2* をノックダウンさせると、*KRAS* 反応性遺伝子が不活化し、カスパーゼ活性が増加した。これらは、*TLR2* シグナルがエナメル上皮腫細胞の生存促進に関わっていることを示唆している。

### 【結論】

以上から、エナメル上皮腫の増殖に *TLR2* シグナルが関わること、その分子基盤が初めて示された。これは、エナメル上皮腫に対する新規治療法、特に悪性の阻止や個別化治療の開発に寄与する重要な成果と言える。以上から、学位授与に値する論文と判断した。

氏名	しも だ まさ ひろ 下 田 昌 弘
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第596号
学位授与年月日	令和3年3月6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>Early-Phase Vascular Healing of Bioabsorbable vs. Durable Polymer-Coated Everolimus-Eluting Stents in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction — 2-Week and 4-Month Analyses With Optical Coherence Tomography —</b> (ST上昇型心筋梗塞患者に留置した生体吸収性ポリマーあるいは恒久性ポリマーにおける留置2週間後・4か月後のOCTを用いた早期血管内反応について)
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 伊 藤 恭 彦

## 学位論文内容の要旨

### 【背景】

冠動脈ステントが発展しているにもかかわらず、特にST上昇型心筋梗塞患者におけるステント血栓症の危険性に対する懸念は残存している。ST上昇型心筋梗塞患者においてステント血栓症の減少に早期血管反応が寄与していると考えられる。

エベロリムス溶出性ステントである Synergy (S-EES) は従来の薬剤溶出性ステントと比較して strut 厚が薄く、生体吸収ポリマーが血管壁側のみに薄くコーティングされていることが特徴である。In vitro の報告では従来の薬剤溶出性ステントと比較して S-EES において早期に内皮化することが示されているが生体内の血管反応に関してはこれまで報告がない。

本研究は、ST 上昇型心筋梗塞患者における早期血管反応に関して第二世代エベロリムス溶出性ステントである Xience (X-EES) と第三世代エベロリムス溶出性ステントである Synergy (S-EES) を用いて比較・検討した。

## 【方法】

無作為割付を行い X-EES (n=25) あるいは S-EES (n=22) を用いて経皮的冠動脈インターベンション (PCI) を行った 47 人の ST 上昇型心筋梗塞患者を対象とした。OCT (光干渉断層法) を用いてステント留置直後, 留置 2 週間後および 4 か月後にステント留置病変部をステントレベルあるいは 1mm 毎の cross section レベルで観察し, 新生内膜による strut の被覆, malaposition および血栓形成の頻度を評価した。

## 【結果】

2 群の患者間において年齢, 性差, 高血圧症や脂質異常症などの冠動脈リスク因子, 内服内容など患者背景において有意差を示す項目は認めなかった。また病変血管の部位や病変長, PCI 手技においても 2 群間で有意な差は認めなかった。

ステント留置 2 週間後の OCT を用いた評価では, X-EES 群 ( $26.3 \pm 10.1\%$ ) に対して S-EES 群 ( $42.4 \pm 15.4\%$ ) は優位に高い被覆率を示した ( $p < 0.001$ )。2 群間で section 毎の新生内膜面積やステントレベルでの新生内膜体積に有意差は認めなかった。さらにステント内血栓残存に関しても有意差は認めなかった (X-EES 群 16.1% vs. S-EES 群 16.1%,  $p = 1.00$ )。

またステント留置 4 か月後の OCT を用いた評価では, X-EES 群 ( $42.4 \pm 15.4\%$ ) に対して S-EES 群 ( $62.4 \pm 14.9\%$ ) は有意差をもって高い被覆率を示した ( $p < 0.001$ )。ステント内血栓は両群ともに残存は認めなかった。

## 【結語】

X-EES と比較し, S-EES は ST 上昇型心筋梗塞患者においてステント留置後早期に良好な血管反応を示した。この結果よりステント血栓症の危険性の軽減や 2 剤の抗血小板薬内服期間の短縮に期待される。

# 論文審査の結果の要旨

## 【背景】

冠動脈ステントが発展しているにもかかわらず, 特に ST 上昇型心筋梗塞患者におけるステント血栓症の危険性に対する懸念は残存している。ST 上昇型心筋梗塞患者においてステント血栓症の減少に早期血管反応が寄与していると考えられる。エベロリムス溶出性ステントである Synergy (S-EES) は従来の薬剤溶出性ステントと比較して strut 厚が薄く, 生体吸収ポリマーが血管壁側のみに薄くコーティングされていることが特徴である。In vitro の報告では従来の薬剤溶出性ステントと比較して S-EES において早期に内皮化することが示されているが生体内の血管反応に関してはこれまで報告がない。本研究は, ST

上昇型心筋梗塞患者における早期血管反応に関して第二世代エベロリムス溶出性ステントである Xience (X-EES) と第三世代エベロリムス溶出性ステントである Synergy (S-EES) を用いて比較・検討した。

## 【方法】

無作為割付を行い X-EES (n=25) あるいは S-EES (n=22) を用いて経皮的冠動脈インターベンション (PCI) を行った 47 人の ST 上昇型心筋梗塞患者を対象とした。OCT (光干渉断層法) を用いてステント留置直後, 留置 2 週間後および 4 か月後にステント留置病変部をステントレベルあるいは 1mm 毎の cross section レベルで観察し, 新生内膜による strut の被覆, malaposition および血栓形成の頻度を評価した。

## 【結果】

2 群の患者間において年齢, 性差, 高血圧症や脂質異常症などの冠動脈リスク因子, 内服内容など患者背景において有意差を示す項目は認めなかった。また病変血管の部位や病変長, PCI 手技においては 2 群間で有意な差は認めなかった。

ステント留置 2 週間後の OCT を用いた評価では, X-EES 群 (26.3%) に対して S-EES 群 (42.4%) は優位に高い被覆率を示した ( $p < 0.001$ )。2 群間で section 毎の新生内膜面積やステントレベルでの新生内膜体積に有意差は認めなかった。さらにステント内血栓残存に関しても有意差は認めなかった (X-EES 群 16.1% vs. S-EES 群 16.1%,  $p = 1.00$ )。

またステント留置 4 か月後の OCT を用いた評価では, X-EES 群 (62.0%) に対して S-EES 群 (72.2%) は有意差をもって高い被覆率を示した ( $p < 0.001$ )。ステント内血栓は両群ともに残存は認めなかった。

## 【結語】

X-EES と比較し, S-EES は ST 上昇型心筋梗塞患者においてステント留置後早期に良好な血管反応を示し, ステント血栓症の危険性の軽減に期待される。

本研究では, ST 上昇型心筋梗塞患者において使用される第三世代 Synergy ステントは第二世代ステントと比較してステントの高い被覆率を示すことを OCT を用いた評価で初めて示した。これは中長期のステント血栓症の減少に寄与する可能性を示唆するものであり, 学位を授与するに値する論文であると判断した。

氏名	後藤礼司
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第597号
学位授与年月日	令和3年3月6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>Independent predictors of discordance between the resting full-cycle ratio and fractional flow reserve</b> (安静時フルサイクル比 (RFR) と冠血流予備量比 (FFR) の間で不一致が生じる独立した予測因子の検討)
論文審査委員	(主査) 教授 佐藤元彦 教授 内藤宗和 教授 中村二郎 教授 松山克彦

## 学位論文内容の要旨

### 【背景】

新しい安静時指標である安静時フルサイクル比 (RFR) は収縮期、拡張期に関係なく、心周期全体での最大相対圧力差として測定されるため、心電図所見とは完全に独立している。そして冠血流予備量比 (FFR) とよく相関しており、優れた診断精度を示している。ただし、RFR と FFR 間の不一致は、ケースの約 20% で発生することが報告されており、血行再建術の決定に関して混乱することがある。しかしながら RFR と FFR の不一致の原因を調査する研究はない。この研究は、日常の臨床診療におけるこれらの値の直接比較を通じて、RFR と FFR 間の不一致となる割合と要因を明らかにすることを目的とした。

### 【方法と結果並びに考察】

RFR と FFR の測定値を持つ 156 患者の中等度冠動脈狭窄を認める合計 220 血管を、RFR と FFR のカットオフ値に従って 4 つのグループに分けた。RFR と FFR には、それぞれ 0.89 と 0.80 のカットオフ値が使用された。すべての血管は、RFR および FFR に従って、次のように分類された：陰性一致群 (グループ 1: RFR > 0.89, FFR > 0.80), RFR 低値および FFR 高値群 (グループ 2: RFR < 0.89, FFR > 0.80), RFR 高値および FFR 低値群 (グループ 3: RFR > 0.89, FFR < 0.80), 陽性一致群 (グループ 4: RFR < 0.89, FFR < 0.80)。グループ間で血管造影、臨床、および血行力学的変数を比較した。以前の研究では、安静時の指

標は、患者の特徴や血管造影の特徴など、いくつかの予測因子の影響を受けることが報告されている。これらは、微小血管機能障害の存在や冠状動脈静止流速の違いなど、冠状動脈血流予備能（CFR）に影響を与える要因に起因するとされている。

本研究では RFR と FFR 間の不一致は、全体の血管では 19.6% で観察され、不一致の割合は、左主幹部と左前下行枝（LM+LAD）で有意に高いことを認めた。（25.2% 対 12.3%,  $p=0.006$ ）。多変量回帰分析では、LM+LAD, 血液透析, および末梢動脈疾患（PAD）は FFR 高値患者の RFR 低値に関連していた。このグループ 2 の不一致は、CFR の低下を引き起こす特徴に起因すると解釈できる。これは、微小血管機能障害と安静時の冠血流速度の高さの影響を受ける。これまでに血液透析と LAD 病変のある患者は、冠状動脈の血流速度が速いために CFR が低いことが報告されている。また CFR は、PAD のある患者の方が有意に低かったという報告がある。

更に、非糖尿病、ヘモグロビン高値は、FFR 低値患者の RFR 高値と相関していた。このグループ 3 の不一致は、CFR の維持につながる臨床的および血管造影的特徴に起因すると解釈できる。言い換えれば、それは心外膜冠状動脈疾患と保存された微小血管機能の機能的重要性を示している。DM は微小血管機能障害を伴うことがよく知られており、逆に DM がない場合は微小血管機能を維持していることが知られている。また貧血のある患者は、安静時の冠血流速度が高くなる。以前の動物実験では、安静時の流れが増加したため、貧血とともに CFR が低下したことが示された。

よって非糖尿病、ヘモグロビン高値は FFR 低値患者の RFR 高値と相関していると考えられる。

## 【結論】

LM+LAD, 血液透析, 末梢動脈疾患, 糖尿病と貧血などの特定の血管造影および臨床的特徴は、RFR と FFR の間の生理学的不一致の独立した予測因子となる。

## 論文審査の結果の要旨

### 【背景】

新しい安静時指標である安静時フルサイクル比（RFR）は収縮期、拡張期に関係なく、心周期全体での最大相対圧力差として測定されるため、心電図所見とは完全に独立している。そして冠血流予備量比（FFR）とよく相関しており、優れた診断精度を示している。ただし、RFR と FFR 間の不一致は、ケースの約 20% で発生することが報告されており、血行再建術の決定に関して混乱することがある。しかしながら RFR と FFR の不一致の原因を調査する研究はない。この研究は、日常の臨床診療におけるこれらの値の直接比較を通じて、RFR と FFR 間の不一致となる割合と要因を明らかにすることを目的とした。

## 【方法と結果並びに考察】

RFR と FFR の測定値を持つ 156 患者の中等度冠動脈狭窄を認める合計 220 血管を、RFR と FFR のカットオフ値に従って 4 つのグループに分けた。RFR と FFR には、それぞれ 0.89 と 0.80 のカットオフ値が使用された。すべての血管は、RFR および FFR に従って、次のように分類された：陰性一致群（グループ 1：RFR>0.89, FFR>0.80）、RFR 低値および FFR 高値群（グループ 2：RFR<0.89, FFR>0.80）、RFR 高値および FFR 低値群（グループ 3：RFR>0.89, FFR<0.80）、陽性一致群（グループ 4：RFR<0.89, FFR<0.80）。グループ間で血管造影、臨床、および血行力学的変数を比較した。以前の研究では、安静時の指標は、患者の特徴や血管造影の特徴など、いくつかの予測因子の影響を受けることが報告されている。これらは、微小血管機能障害の存在や冠動脈静止流速の違いなど、冠動脈血流予備能（CFR）に影響を与える要因に起因するとされている。

本研究では RFR と FFR 間の不一致は、全体の血管では 19.6% で観察され、不一致の割合は、左主幹部と左前下行枝（LM+LAD）で有意に高いことを認めた。（25.2% 対 12.3%,  $p=0.006$ ）。多変量回帰分析では、LM+LAD、血液透析、および末梢動脈疾患（PAD）は FFR 高値患者の RFR 低値に関連していた。このグループ 2 の不一致は、CFR の低下を引き起こす特徴に起因すると解釈できる。これは、微小血管機能障害と安静時の冠血流速度の高さの影響を受ける。これまでに血液透析と LAD 病変のある患者は、冠動脈の血流速度が速いために CFR が低いことが報告されている。また CFR は、PAD のある患者の方が有意に低かったという報告がある。

更に、非糖尿病、ヘモグロビン高値は、FFR 低値患者の RFR 高値と相関していた。このグループ 3 の不一致は、CFR の維持につながる臨床的および血管造影的特徴に起因すると解釈できる。言い換えれば、それは心外膜冠動脈疾患と保存された微小血管機能の機能的な重要性を示している。DM は微小血管機能障害を伴うことがよく知られており、逆に DM がない場合は微小血管機能を維持していることが知られている。また貧血のある患者は、安静時の冠血流速度が高くなる。以前の動物実験では、安静時の流れが増加したため、貧血とともに CFR が低下したことが示された。

よって非糖尿病、ヘモグロビン高値は FFR 低値患者の RFR 高値と相関していると考えられた。

## 【結論】

LM+LAD、血液透析、末梢動脈疾患、糖尿病と貧血などの特定の血管造影および臨床的特徴は、RFR と FFR の間の生理学的不一致の独立した予測因子となる。

本研究は同一冠動脈狭窄病変を安静時フルサイクル比と冠血流予備量比で検討した貴重な報告である。冠動脈狭窄病変の機能的評価に新たな知見を加えるものであり、その臨床的意義は高く、学位授与に値する論文と判断した。

氏名	内藤千裕 <small>ないとうかずひろ</small>
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第598号
学位授与年月日	令和3年3月6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 antiplatelet therapy on tissue prolapse at super acute phase after stenting: serial OCT study in acute coronary syndrome patients</b> (急性冠症候群患者におけるステント留置後の超急性期のステント内 prolapse に対して抗血小板療法の違いが及ぼす影響：OCT による検討)
論文審査委員	(主査) 教授 石橋宏之 教授 内藤宗和 教授 佐藤元彦 教授 瓶井資弘

## 学位論文内容の要旨

### 【背景】

急性冠症候群に対する経皮的冠動脈形成術（PCI）は、ステント留置後の血栓管理の観点から依然として課題のある治療である。P2Y12 受容体阻害剤であるプラスグレールは、クロピドグレールと比較してより迅速で強力な抗血小板作用を示すことで虚血性心疾患における血栓症イベントの有意な減少を示した。しかしながら、その機序は明らかではないため、急性冠症候群患者に対するステント留置後のステント内 protrusion の経時的変化（ステント留置直後、2週間後、4ヶ月後）を、異なる抗血小板療法下において、光干渉断層法（OCT）を用いて検討するに至った。

### 【方法】

急性冠症候群患者に対して PCI 施行時にプラスグレール群またはクロピドグレール群に無作為に割り付けをおこなった。OCT 解析はステント留置直後で 119 人観察可能であったが、2週間後・4ヶ月後とも評価可能であったのは 62 人であった。OCT にて血管内を撮影し、ステント内および隣接するセグメントを 1mm 毎の断面で解析を行った。ステント内 protrusion 面積（ステント領域から内腔領域を引いた領域）、ステントストラットの血

管壁への圧着程度などを評価した。

## 【結果】

患者背景と手技背景においては、プラスグレル群とクロピドグレル群の間で統計学的有意差は認めなかった。ステント内 protrusion は、ステント留置後 ( $0.24 \pm 0.23$  vs.  $0.36 \pm 0.23$  mm<sup>2</sup>,  $p=0.003$ ), および2週間後 ( $0.11 \pm 0.13$  vs.  $0.19 \pm 0.16$  mm<sup>2</sup>,  $p=0.005$ ) ではクロピドグレル群と比較してプラスグレル群で有意に低かった。しかしながらステント留置4ヶ月後ではその有意差は見られなかった。

## 【考察】

本研究は、ステント留置後のステント内 protrusion が、クロピドグレルと比較してプラスグレルで治療された患者で有意に低かったことを明らかにした。したがって、本研究は、TRITON-TIMI 38などの先行研究で示された、プラスグレルによる早期ステント血栓症減少および非致死的心筋梗塞の減少の機序を説明している可能性がある。

## 【結論】

本研究では、急性冠症候群患者に対してプラスグレル群がクロピドグレル群と比較して超急性期のステント内 protrusion を減らすのに有効であったことを示唆したが、ステント留置4か月後にはその差は最小限となっていた。更なる大規模臨床試験で、我々の結果の臨床効果を検証する必要があると考える。

# 論文審査の結果の要旨

## 【背景】

急性冠症候群に対する経皮的冠動脈形成術 (PCI) 施行時に投与する、P2Y12 受容体阻害剤であるプラスグレルは、クロピドグレルより迅速で強力な抗血小板作用を示す。その機序を明らかにするため、ステント留置後のステント内 protrusion の経時的变化を、光干渉断層法 (OCT) を用いて検討した。

## 【方法】

PCI 施行時にプラスグレル群とクロピドグレル群に無作為に割り付けた。OCT で血管内を撮影し、ステント内、および隣接するセグメントの断面で解析を行った。ステント内 protrusion 面積、ステントストラットの血管壁への圧着程度などを評価した。

## 【結果】

プラスゲレル群とクロピドゲレル群の間で統計学的有意差は認めなかった。ステント内 protrusion は、ステント留置後 ( $0.24 \pm 0.23$  vs.  $0.36 \pm 0.23\text{mm}^2$ ,  $p=0.003$ ), および2週間後 ( $0.11 \pm 0.13$  vs.  $0.19 \pm 0.16\text{mm}^2$ ,  $p=0.005$ ) ではプラスゲレル群で有意に低かった。しかし、留置4ヶ月後では有意差は見られなかった。

## 【考察】

本研究は、ステント留置後のステント内 protrusion が、クロピドゲレルと比較してプラスゲレルで治療された患者で有意に低かったことを明らかにした。プラスゲレルによる早期ステント血栓症減少、および非致死的心筋梗塞の減少の機序を説明している可能性がある。

## 【結論】

本研究では、急性冠症候群患者に対して、プラスゲレル群がクロピドゲレル群と比較して超急性期のステント内 protrusion を減らすのに有効であったことを示した。

以上の研究結果は、PCI 後のプラスゲレルの有効性を示すものであり、学位授与に値する論文であると評価した。

氏名	おおはしひろふみ 大橋寛史
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第599号
学位授与年月日	令和3年3月6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>Diagnostic Performance of High-Resolution Intravascular Ultrasound for the Detection of Plaque Rupture in Patients With Acute Coronary Syndrome</b> (急性冠症候群患者におけるプラーク破裂の検出に関する高解像 度血管内超音波の診断性能)
論文審査委員	(主査) 教授 松山克彦 教授 佐藤元彦 教授 伊藤恭彦 教授 高見昭良

## 学位論文内容の要旨

### 【背景】

冠動脈のカテーテル治療において、血管内イメージングデバイス（血管内超音波、光干渉断層法など）はプラーク破裂などの急性冠症候群の病態の同定に用いられる。そのことは、治療方針の決定に有用な情報をもたらすことが明らかになってきている。現状では画像解像度が血管内超音波と比較して高い光干渉断層法が急性冠症候群の病態の同定には最も有用であるとされている。しかし、光干渉断層はより良い画像を得るために血球除去が必要であり、そのために造影剤の使用が必要であり使用制限されることや急性冠症候群においては血栓量が多い場合は血球除去が困難な場合がある。従来、血管内超音波は本邦の経皮的冠動脈形成術において光干渉断層法で挙げられる使用制限がなく利便性に長けている事が特徴とされている。近年、新しく登場した高解像度血管内超音波は従来の血管内超音波と比較して画像解像度が高く、これまで光干渉断層法でないと同定が困難とされているプラーク破裂を同定する可能性があると考えられる。

### 【方法】

急性冠症候群の患者に対して、一般的に経皮的冠動脈形成術を行う際にプラークの性状を同定するのに用いられる光干渉断層法と高解像度血管内超音波の両方の血管内イメージ

ングで評価を行う。プラーク性状の診断は光干渉断層法を基準として行い、高解像度血管内超音波がどの程度プラーク破裂を同定しうるか、診断精度を検討する。

## 【結果】

本研究は70人の急性冠症候群患者を対象にして行った。光干渉断層法でのプラーク性状評価は54人(77.1%)可能だったのに対して、高解像度血管内超音波は70人(100%)だった。最終的に光干渉断層法と高解像度血管内超音波の両方で評価し得た54人を解析対象とした。光干渉断層法を基準とした高解像度血管内超音波のプラーク破裂の診断精度は感度84.8%、特異度57.1%、陽性的中度75.7%、陰性的中度70.6%、正確度74.1%であった。

## 【結論】

高解像度血管内超音波のプラーク破裂の診断精度は高かった。このことは高解像度血管内超音波を用いることによって、従来の血管内超音波と比較して、これまでに同定が困難とされていた急性冠症候群患者のプラーク破裂を同定する能力がある事が予想される。

# 論文審査の結果の要旨

## 【背景】

急性冠症候群の病理学的原因の中で60%にプラーク破裂が関与するといわれ、治療方針の決定に重要な情報となる。カテーテル治療を行う際、そのプラーク破裂などの急性冠症候群の病態同定のために血管内イメージングデバイスが使用されるが、その血管イメージングデバイスとして血管内超音波(IVUS)と光干渉断層法(OCT)がある。IVUSは本邦の経皮的冠動脈形成術においてOCTと比較して使用制限がなく、利便性に長けており、広く一般的に使用されている。しかし、IVUSは画像精度、解像度においてOCTより劣り、プラーク破裂などの診断には限界があるとされていた。一方、OCTはより良い画像を得ることができる一方で、血球除去処理と造影剤の使用が必要で、その使用が制限されることがある。また急性冠症候群においては血栓量が多い場合は血球除去が困難な場合がある。近年、高解像度IVUSが新しく登場し、従来のIVUSと比較して画像解像度が著しく向上した。

## 【目的】

高解像度IVUSがプラーク破裂を同定する可能性があるかどうかを検討する。

## 【方法】

急性冠症候群の患者に対して、経皮的冠動脈形成術を行う際にOCTとIVUSの両方の

血管内イメージングで評価を行った。便宜上, IVUS を行った後に OCT を行った。プラーク性状の診断は OCT を基準として行い, 高解像度 IVUS がどの程度プラーク破裂を同定しうるか, 診断精度を検討した。

## **【結果】**

本研究は 70 人の急性冠症候群患者を対象とした。OCT でのプラーク性状評価は 54 人 (77.1%) 可能であったのに対して, 高解像度 IVUS は 70 人 (100%) であった。最終的に OCT と高解像度 IVUS の両方で評価し得た 54 人を解析対象とした。OCT を基準とした高解像度 IVUS のプラーク破裂の診断精度は感度 84.8%, 特異度 57.1%, 陽性的中度 75.7%, 陰性的中度 70.6%, 正確度 74.1% であった。

本研究は, OCT と比較しても高解像度 IVUS のプラーク破裂の診断精度は高く, 従来の IVUS と異なり, これまでに同定が困難とされていた急性冠症候群患者のプラーク破裂を同定する能力があることを証明した論文であり, 学位を授与するに値すると判断した。

氏名	齋藤麻耶子 <small>さいとうまやこ</small>
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第600号
学位授与年月日	令和3年3月6日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	Association of maternal history of allergic features with preterm pregnancy outcomes in the Japan Environment and Children's Study (子どもの健康と環境に関する全国調査(エコチル調査)における母親のアレルギー既往と早産との関連について)
論文審査委員	(主査) 教授 伊藤 理 教授 高村 祥子 教授 菊地 正悟 教授 奥村 彰久

## 学位論文内容の要旨

### 【目的】

近年、母体のアレルギー疾患と妊娠期間や胎児の成長との関連が示唆されているが、切迫早産や前期破水との関連を検討した研究は少ない。本研究は、子どもの健康と環境に関する全国調査(エコチル調査)に参加している妊娠中の母親のIgE感作およびアレルギー疾患と、早産、切迫早産、前期破水との関連を検討することを目的とした。

### 【方法】

エコチル調査に参加した99,995人の母親に対し、妊娠初期の登録時に自記式の質問票でアレルギー疾患の既往歴を調査し、さらに血液検査で総IgE、特異的IgE抗体価を測定した。単胎で妊娠22週以降に分娩となった97,683人の母親を対象に、妊娠中の母親の非特異的IgE抗体価、特異的IgE抗体価による感作の有無、アレルギー疾患の既往歴と、早期早産(在胎22-33週)、後期早産(在胎34-36週)、切迫早産、前期破水の有無の関連について単変量解析、多変量解析を行った。

### 【結果】

対象者のうち早産は4,591人(4.7%)、切迫早産は19,120人(19.6%)、前期破水は1,132

人 (1.2%) で認めた。多変量解析の結果、早期早産は、アレルギー性結膜炎についてのみ有意な負の関連を示した。後期早産は、対数変換後総 IgE 抗体価、非特異的 IgE 値高値、動物上皮特異的 IgE への感作、母親の何らかのアレルギー疾患既往、および母親のアトピー性皮膚炎について、有意な負の関連を認めた。切迫早産は、非特異的 IgE 高値について有意な負の関連があった一方、母親の何らかのアレルギー疾患既往、喘息、鼻炎、結膜炎、食物アレルギー、薬剤アレルギー、接触皮膚炎について有意な正の関連を示した（それぞれ  $aOR=1.12$  [1.08-1.15],  $aOR=1.11$  [1.06-1.17],  $aOR=1.12$  [1.08-1.16],  $aOR=1.10$  [1.04-1.16],  $aOR=1.17$  [1.09-1.26],  $aOR=1.35$  [1.23-1.48],  $aOR=1.34$  [1.20-1.49]）。前期破水と有意に関連する因子はなかった。また、事後解析において、母親の合併するアレルギー疾患の数は、後期早産と負の関連 ( $aOR=0.96$  [0.93-0.99])、切迫早産と正の関連 ( $aOR=1.07$  [1.05-1.08]) を有意に示した。

### 【考察】

本研究においては、アトピー性皮膚炎を除く母親のアレルギー疾患は切迫早産を増加させる可能性を示唆したが、早産そのものとは有意に関連していなかった。日本においては、切迫早産と診断された妊婦は長期入院による管理が一般的に行われ、切迫早産と早産というアウトカムが連続していないためと思われる。本研究の限界として、アレルギー疾患、切迫早産の重症度や治療について情報がない点があげられるが、アレルギー疾患の合併数はアレルギー重症度の代替指標となっている可能性がある。

### 【結論】

アレルギー疾患既往のある母親は、切迫早産を念頭に管理する必要性が示唆されたが、今後もさらなる検討が必要である。

## 論文審査の結果の要旨

### 【緒言】

近年、母体のアレルギー疾患と妊娠期間や胎児の成長との関連が示唆されているが、切迫早産や前期破水との関連は十分明らかではない。本研究は、子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）に参加している妊娠中の母親のアレルギー素因と、早産、切迫早産、前期破水との関連を検討した。

### 【方法】

エコチル調査に参加した 99,995 人の母親に対し、妊娠初期の登録時に自記式の質問票でアレルギー疾患の既往を調査し、さらに採血を行い総 IgE 値、特異的 IgE 抗体価を測

定した。単胎で妊娠 22 週以降に分娩となった 97,683 人の母親を対象に、妊娠中の母親のアレルギー素因（総 IgE 値、特異的 IgE 抗体価およびアレルギー疾患既往歴）と、妊娠アウトカム（早期早産、後期早産、切迫早産、前期破水の有無）との関連について単変量解析、多変量解析を行った。

## 【結果】

早産は 4,591 人（4.7%）、切迫早産は 19,120 人（19.6%）、前期破水は 1,132 人（1.2%）で認めた。多変量解析の結果、早期早産はアレルギー性結膜炎についてのみ有意な負の関連を示した。後期早産は、対数変換後総 IgE 値、総 IgE 高値、動物上皮特異的 IgE 陽性、母親の何らかのアレルギー疾患既往、および母親のアトピー性皮膚炎について、有意な負の関連を認めた。切迫早産は、総 IgE 高値について有意な負の関連があった一方、母親の何らかのアレルギー疾患既往、喘息、鼻炎、結膜炎、食物アレルギー、薬剤アレルギー、接触皮膚炎について有意な正の関連を示した。前期破水と有意に関連する因子はなかった。また、事後解析において、母親の合併するアレルギー疾患の数は、後期早産と有意な負の関連、切迫早産と有意な正の関連を示した。

## 【考察】

アトピー性皮膚炎を除く母親のアレルギー疾患は切迫早産を増加させる可能性を示唆したが、早産そのものとは有意に関連していなかった。日本においては、切迫早産と診断された妊婦は長期入院による管理が行われ、切迫早産が必ずしも早産につながらないためと考えられる。本研究の限界として、アレルギー疾患、切迫早産の重症度や治療に関する情報が不足している点が挙げられる。一方で、アレルギー疾患の合併数はアレルギー重症度の代替指標となっている可能性がある。

## 【結論】

アレルギー疾患既往のある母親は、切迫早産を念頭に管理する必要性が示唆された。今後さらなる検討が必要である。

以上の内容は、アレルギーと早産との関連について検討した、日本における初めての大规模コホート研究結果である。産科学、アレルギー病学における新たな知見が見いだされており、学位授与に値する論文である。

氏名	なか がみ ゆう や 仲 上 祐 也
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第601号
学位授与年月日	令和3年3月6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>Potential role of Howell-Jolly bodies in identifying functional hyposplenism: a prospective single-institute study</b> (機能的脾機能低下症の同定におけるハウエルジョリー小体の潜在的役割：前向き単一施設研究)
論文審査委員	(主査) 教授 奥村 彰久 教授 増 渕 悟 教授 高 村 祥子 教授 伊 藤 理

## 学位論文内容の要旨

### 【背景】

脾臓機能低下症は、悪性腫瘍や消化器系疾患、自己免疫疾患、感染症、ステロイドなどの免疫抑制療法により生じる。近年、免疫抑制作用を有する分子標的治療法の適応増加により、脾臓機能低下症患者は潜在的に増加している。脾臓機能低下症では、肺炎球菌等莢膜を有する細菌感染症を来しやすいため、ワクチン接種や予防的抗菌薬使用などの対策が望まれる。摘脾術後なら、このような対策は可能であるが、摘脾術を受けていない脾臓機能低下症（機能的脾臓機能低下症）患者を効率よく同定する方法は確立していない。

脾臓機能の低下に伴い、赤血球内封入体 Howell-Jolly 小体（HJB）が末梢血塗抹標本上に観察される。1980年頃までは、HJBの検出は脾臓機能低下を疑う重要な所見と考えられていた。しかし、血球分析装置の普及により、光学顕微鏡による末梢血塗抹標本観察（目視法）の機会が減り、HJBの検出意義への意識は低下している。以上から、HJBの検出が、機能的脾臓機能低下症のスクリーニングに役立つ可能性がある。

### 【目的】

機能的脾臓機能低下症のスクリーニングを念頭に、末梢血塗抹標本上 HJB が観察された患者の臨床的特徴を前向きに解析する。

## 【対象と方法】

対象は、2015年12月から2016年8月愛知医科大学病院において、末梢血白血球分画検査が目視法で実施され、HJBが検出された連続100例。摘脾歴や基礎疾患、脾臓容積、感染症などの情報を収集し、解析した。

## 【結果】

HJB陽性100例中、73例に摘脾歴が確認された。残り27例の基礎疾患は、血液悪性腫瘍6例、非血液悪性腫瘍8例、溶血性貧血2例、自己免疫疾患2例、肝障害4例、新生児3例、その他2例であった。26%がステロイド、30%が化学療法、11%が分子標的治療を受けていた。27例中22例は臨床的理由で腹部CT検査を受け、計測脾臓容積と理想脾臓容積( $6.47 \times \text{体重} \times \text{年齢}^{-0.31}$ )との差((計測脾臓容積 - 理想脾臓容積) / 理想脾臓容積(%))の中央値は-51% (範囲 -95% から +253%,  $p=0.078$ )であった。22例中19例は理想脾臓容積に比べ計測脾臓容積が減少し、さらに11例で理想脾臓容積から50%以上の減少を認めた。残り3例は脾臓病変を伴う脾腫であり、22全例で脾機能低下の存在が示唆された。27例の感染症歴を観察した結果(中央期間759日)、肺炎桿菌等による肺炎4例、大腸菌による尿路感染4例、肺炎桿菌による敗血症1例を認め、累積発生率はHJB検出後1, 2, 3年でそれぞれ18%, 28%, 34%であった。

## 【考察】

原疾患・病態、画像所見から、摘脾歴の無いHJB陽性の全27例で、脾機能低下の存在が示唆された。したがって、HJB検出が、機能的脾機能低下症の同定に役立つ可能性が示唆された。

## 【結論】

本研究により、末梢血塗抹標本によるHJBの検出と機能性脾機能低下症との関連が示唆された。HJBの検出は、簡便、安価、迅速に行えるため、がんや自己免疫疾患患者における機能的脾機能低下症のスクリーニングに役立つと考えられた。

## 論文審査の結果の要旨

### 【背景】

脾機能低下症は、悪性腫瘍や消化器系疾患、自己免疫疾患、感染症、ステロイドなどの免疫抑制療法により生じる。近年、免疫抑制作用を有する分子標的治療法の適応増加により、脾機能低下症患者は潜在的に増加している。脾機能低下症では、肺炎球菌等莢膜を有する細菌感染症を来しやすいため、ワクチン接種や予防的抗菌薬使用などの対策が望まれ

る。摘脾術後なら、このような対策は可能であるが、摘脾術を受けていない脾機能低下症（機能的脾機能低下症）患者を効率よく同定する方法は確立していない。

脾機能の低下に伴い、赤血球内封入体 Howell-Jolly 小体（HJB）が末梢血塗抹標本上に観察される。1980 年頃までは、HJB の検出は脾機能低下を疑う重要な所見と考えられていた。しかし、血球分析装置の普及により、光学顕微鏡による末梢血塗抹標本観察（目視法）の機会が減り、HJB の検出意義への意識は低下している。以上から、HJB の検出が、機能的脾機能低下症のスクリーニングに役立つ可能性がある。

## 【目的】

機能的脾機能低下症のスクリーニングを念頭に、末梢血塗抹標本上 HJB が観察された患者の臨床的特徴を前向きに解析する。

## 【対象と方法】

対象は、2015 年 12 月から 2016 年 8 月愛知医科大学病院において、末梢血白血球分画検査が目視法で実施され、HJB が検出された連続 100 例。摘脾歴や基礎疾患、脾臓容積、感染症などの情報を収集し、解析した。

## 【結果】

HJB 陽性 100 例中、73 例に摘脾歴が確認された。残り 27 例の基礎疾患は、血液悪性腫瘍 6 例、非血液悪性腫瘍 8 例、溶血性貧血 2 例、自己免疫疾患 2 例、肝障害 4 例、新生児 3 例、その他 2 例であった。26% がステロイド、30% が化学療法、11% が分子標的治療を受けていた。27 例中 22 例は臨床的理由で腹部 CT 検査を受け、計測脾臓容積と理想脾臓容積 ( $6.47 \times \text{体重} \times \text{年齢}^{-0.31}$ ) との差 ( $(\text{計測脾臓容積} - \text{理想脾臓容積}) / \text{理想脾臓容積} (\%)$ ) の中央値は -51% (範囲 -95% から +253%,  $p=0.078$ ) であった。22 例中 19 例は理想脾臓容積に比べ計測脾臓容積が減少し、さらに 11 例で理想脾臓容積から 50% 以上の減少を認めた。残り 3 例は脾臓病変を伴う脾腫であり、22 全例で脾機能低下の存在が示唆された。27 例の感染症歴を観察した結果 (中央期間 759 日)、肺炎桿菌等による肺炎 4 例、大腸菌による尿路感染 4 例、肺炎桿菌による敗血症 1 例を認め、累積発生率は HJB 検出後 1, 2, 3 年でそれぞれ 18%, 28%, 34% であった。

## 【考察】

原疾患・病態、画像所見から、摘脾歴の無い HJB 陽性の全 27 例で、脾機能低下の存在が示唆された。したがって、HJB 検出が、機能的脾機能低下症の同定に役立つ可能性が示唆された。

## 【結論】

本研究により、末梢血塗抹標本による HJB の検出と機能性脾機能低下症との関連が示唆された。HJB の検出は、簡便、安価、迅速に行えるため、がんや自己免疫疾患患者における機能的脾機能低下症のスクリーニングに役立つと考えられた。

本研究は、自動化された検査が一般的な現在において、末梢血塗抹標本を実際に観察しなければ見つけることができない HJB に着目した論文で、臨床検査の原点を再確認する意味がある。HJB 自体は目新しい指標ではないが、その意義を理想脾臓容積からの差や感染症の罹患歴によって客観的に裏付けている。HJB の検出は安価であらゆる医療施設で施行することができる汎用性がある指標であり、その臨床的な意義を明らかにした点で、本研究は意義深いと考えられた。

以上のことから本論文は、学位を授与するに値すると判断した。

氏名	おくむらまさとし 奥村将年
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第602号
学位授与年月日	令和3年3月11日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	<b>Development of an easy-to-use questionnaire assessing critical care nursing competence in Japan: A cross-sectional study</b> <b>(重症ケア看護コンピテンシーを測定する質問紙の開発；国内横断研究)</b>
論文審査委員	(主査) 教授 杉本郁夫 教授 鈴木孝太 教授 武山直志 教授 加納秀記

## 学位論文内容の要旨

### 【背景】

重症患者を受け持つ看護師は高い能力（コンピテンシー）が必要であり，特に患者安全に関する能力は不可欠である。一般的な看護コンピテンシー，および重症ケア看護コンピテンシーを測定するツールは過去にいくつか開発されているが，幅広い能力を網羅するあまり質問数が多くなり回答者の負担が大きいため臨床使用には適していない。ICUにおける看護の質と患者安全を維持するためには，回答者の負担が少なく重症ケア看護コンピテンシーを測定・評価するためのツールが必要だと考えた。そこで，我々は，患者安全という点に注目して重症ケア看護コンピテンシーを短時間で測定できる質問紙を開発した。

### 【方法】

**デザイン：**新規開発した自己回答式質問紙 Critical Care Nursing Competence Questionnaire for Patient Safety (C3Q-safety) を用いた多施設横断研究。本研究は質問紙作成，パイロット調査，本調査から成る。

**対象：**日本の6つのICUで勤務する看護師。調査期間2017年8月～2018年12月。

**手順：**自己回答式質問紙はサンプル特性と患者安全に関わる重症ケア看護コンピテンシー（C3Q-safety）を含めた。サンプル特性は性別，年齢，看護師経験年数，ICU経験年数，集中ケア認定または急性・重症患者看護専門の有無。C3Q-safetyの24質問項目は

American Association of Colleges of Nursing の看護コンピテンシー，日本看護協会のクリニカルラダー，集中治療医・診療看護師・集中ケア認定看護師との話し合いによって決定した。質問を5段階リッカート尺度で点数化した。パイロット研究を49人のICU看護師で行い修正したのち，本研究で用いたC3Q-safetyを作成した。

**統計解析：**SPSS version 17.0を使用。サンプル特徴は記述統計，C3Q-safetyの因子構造は因子分析を用いた。因子抽出には主因子法，プロマックス回転を用いた。因子数はカイザーの基準（固有値>1），スクリープロット検査，累積寄与率，因子内容の解釈によって決定した。

## **【結果】**

211人のICU看護師から回答を得た（回収率72%）。記述統計と因子分析からC3Q-safetyの質問数は24項目から22項目に減らした。その22項目は4因子構造（Decision Making, Collaboration, Nursing Intervention, Principles of Nursing Care）を示し，Cronbach $\alpha$ は0.73-0.83の範囲にあった。4因子はお互いに正の相関を示した（0.47-0.72）。認定または専門看護師，ICU経験の長さは総得点および各4因子において高得点を示した。

## **【結論】**

患者安全に関わる重症ケア看護コンピテンシーを短時間で測定できる質問紙C3Q-safetyを開発した。C3Q-safetyは4つのコンピテンシー（Decision Making, Collaboration, Nursing Intervention, Principles of Nursing Care）を測定することができる。

# 論文審査の結果の要旨

## **【背景】**

重症患者を受け持つ看護師は高い能力（コンピテンシー）が必要であり，特に患者安全に関する能力は不可欠である。これまでに看護コンピテンシー，および重症ケア看護コンピテンシーを測定するツールはいくつか開発されているが，幅広い能力を網羅するあまり質問数が多く臨床使用には適していなかった。ICUにおける看護の質と患者安全を維持するためには，回答者の負担が少なく重症ケア看護コンピテンシーを測定・評価するためのツールが必要と考えられる。患者安全という点に注目して重症ケア看護コンピテンシーを短時間で測定できる質問紙を開発した。

## **【方法】**

**デザイン：**新規開発した自己回答式質問紙Critical Care Nursing Competence Questionnaire for Patient Safety（C3Q-safety）を用いた多施設横断研究。本研究は質問

紙作成, パイロット調査, 本調査から成る。

**対象**：対象は日本の6つのICUで勤務する看護師, 調査期間は2017年8月~2018年12月とした。

**手順**：自己回答式質問紙はサンプル特性と患者安全に関わるC3Q-safetyを含めた。サンプル特性は性別, 年齢, 看護師経験年数, ICU経験年数, 集中ケア認定または急性・重症患者看護専門の有無。C3Q-safetyの24質問項目はAmerican Association of Colleges of Nursingの看護コンピテンシー, 日本看護協会のクリニカルラダー, 集中治療医・診療看護師・集中ケア認定看護師との話し合いによって決定した。質問を5段階リッカート尺度で点数化した。パイロット研究を49人のICU看護師で行い修正したのち, 本研究で用いたC3Q-safetyを作成した。

**統計解析**：SPSS version 17.0を使用。サンプル特徴は記述統計, C3Q-safetyの因子構造は因子分析を用いた。因子抽出には主因子法, プロマックス回転を用いた。因子数はカイザーの基準(固有値>1), スクリーンプロット検査, 累積寄与率, 因子内容の解釈によって決定した。

## 【結果】

211人のICU看護師から回答を得た(回収率72%)。記述統計と因子分析からC3Q-safetyの質問数は24項目から22項目に減じた。その22項目は4因子構造(Decision Making, Collaboration, Nursing Intervention, Principles of Nursing Care)を示し, Cronbach's  $\alpha$ は0.73-0.83の範囲にあった。4因子はお互いに正の相関を示した(0.47-0.72)。認定または専門看護師, ICU経験の長さは総得点および各4因子において高得点を示した。

## 【結論】

患者安全に関わる重症ケア看護コンピテンシーを短時間で測定できる質問紙C3Q-safetyを開発した。C3Q-safetyは4つのコンピテンシー(Decision Making, Collaboration, Nursing Intervention, Principles of Nursing Care)を測定することができる。

本論文は, 重症ケア看護コンピテンシーを短時間で測定できる質問紙C3Q-safetyを開発し, その有用性を検証しており, その内容も優れてい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定した。

氏名	さくら だ たか ひろ 櫻 田 昂 大
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第603号
学位授与年月日	令和3年3月11日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	<b>Effects of androgenic properties of progestin combined with ethinyl estradiol on vascular endothelial reactivity, plasma lipids, and free radical production in women with endometriosis (子宮内膜症患者におけるエストロゲン, プロゲスチン配合剤の男性ホルモン作用が血管内皮機能, 血漿脂質, フリーラジカル産生に及ぼす影響)</b>
論文審査委員	(主査) 教授 佐藤元彦 教授 内藤宗和 教授 春日井邦夫 教授 天野哲也

## 学位論文内容の要旨

### 【目的】

我々はこれまで子宮内膜症女性では酸化ストレス亢進により血管内皮機能が傷害され、将来的な心血管疾患リスク上昇につながる可能性を報告してきた (Kinugasa S, Shinohara K, Wakatsuki A. Increased asymmetric dimethylarginine and enhanced inflammation are associated with impaired vascular reactivity in women with endometriosis. *Atherosclerosis* 2011)。

子宮内膜症治療薬の一つである低用量エストロゲン・プロゲステルゲン (LEP) 配合薬に含まれるエストロゲンは血管内皮機能を改善する一方、含有するプロゲスチンのアンドロゲン活性によってはエストロゲンの血管内皮機能改善効果が相殺される可能性が示唆されている。本研究では異なるプロゲスチンを含有する LEP が子宮内膜症女性の血管内皮機能に及ぼす影響について検討した。

### 【方法】

手術を予定した revised-American Fertility Society (r-ASRM) 分類Ⅲ期以上の子宮内膜症女性に同意を得て、EE+NET 群 (n=20) と EE+DRSP 群 (n=20) の2群に無作

為に分割した。EE+NET 群はエチニルエストラジオール (EE) 35 $\mu$ g とノルエチステロン (NET) 1mg, EE+DRSP 群は EE20 $\mu$ g とドロスピレノン (DRSP) 3mg の配合剤である LEP を 3 ヶ月間内服した。内服の前後で両群における血管内皮機能, 内因性一酸化窒素合成酵素阻害物質である symmetrical dimethylarginine (ADMA), 血管収縮作用を有するエンドセリン-1, 血管拡張作用を有する一酸化窒素 (NO<sub>x</sub>), 総テストステロン (T), 性ホルモン結合グロブリン (SHBG), free androgen index (FAI), 銅 (Cu), セルロプラスミン (CP), 活性酸素代謝物である血清中 d-ROM (Diacron-Reactive Oxygen Metabolites), 抗酸化因子の指標である BAP (Biological Antioxidant Potential) の変化について比較検討した。本研究は当院の倫理委員会の承認を得て施行した。

### 【成績】

血管内皮機能の指標である上腕動脈の血管拡張反応 (FMD) は EE+NET 群では内服の前後で有意差を認めなかったが, EE+DRSP 群では有意に上昇した。EE+DRSP 群では血管拡張作用を有する一酸化窒素 (NO<sub>x</sub>) は有意に上昇, 血管収縮作用を有するエンドセリン-1 は有意に低下したが, EE+NET 群では有意差を認めなかった。内因性一酸化窒素合成酵素阻害物質である asymmetrical dimethylarginine (ADMA) は両群で有意に低下した。両群において, 銅, セルロプラスミン, d-ROM は上昇を認め血管内皮に対し悪影響を及ぼすことが示された。BAP の血漿濃度は両群で変化は認めなかった。

### 【結論】

アンドロゲン活性を有さない DRSP を含有する LEP は NO<sub>x</sub> を上昇, エンドセリン-1 を低下させることにより血管内皮機能を改善したが, エストロゲンによる ADMA 低下効果は NET, DRSP により影響されない。

## 論文審査の結果の要旨

### 【目的】

櫻田氏が所属する教室ではこれまで子宮内膜症女性では酸化ストレス亢進により血管内皮機能が傷害され, 将来的な心血管疾患リスク上昇につながる可能性を報告してきた (Kinugasa S, Shinohara K, Wakatsuki A. Increased asymmetric dimethylarginine and enhanced inflammation are associated with impaired vascular reactivity in women with endometriosis. *Atherosclerosis* 2011)。子宮内膜症では, 低用量エストロゲン・プロゲステロゲン (LEP) 配合薬が治療に用いられることがあるが, 配合薬に含まれるエストロゲンは血管内皮機能を改善する一方, 含有するプロゲステロゲンのアンドロゲン活性によってはエストロゲンの血管内皮機能改善効果が相殺される可能性が示唆されている。本研究では異な

るプロゲステンを含有する LEP が子宮内膜症女性の血管内皮機能に及ぼす影響について検討した。

## 【方法】

手術を予定した revised-American Fertility Society (r-ASRM) 分類Ⅲ期以上の子宮内膜症女性に同意を得て、アンドロゲン活性を有するノルエチステロン (NET) を含有する EE+NET 群 (n=20) とアンドロゲン活性を有さないドロスピレノン (DRSP) を含有する EE+DRSP 群 (n=20) の 2 群に無作為に分割した。EE+NET 群はエチニルエストラジオール (EE) 35 $\mu$ g とノルエチステロン 1mg, EE+DRSP 群は EE20 $\mu$ g とドロスピレノン 3mg の配合剤を 3 ヶ月間内服した。内服の前後で両群における血管内皮機能, 内因性一酸化窒素合成酵素阻害物質である asymmetrical dimethylarginine (ADMA), 血管収縮作用を有するエンドセリン -1, 血管拡張作用を有する一酸化窒素 (NO<sub>x</sub>), 性ホルモン結合グロブリン (SHBG), 血清銅, セルロプラスミン, 活性酸素代謝物である血清中 diacron-reactive oxygen metabolites (d-ROM), 抗酸化因子の指標である biological antioxidant potential (BAP) の変化について比較検討した。本研究は当院の倫理委員会の承認を得て施行した。

## 【成績】

血管内皮機能の指標である上腕動脈の血管拡張反応は EE+DRSP 内服群では有意に上昇したが, EE+NET 群では有意差を示さなかった。EE+DRSP 群では, 血管拡張作用を有する一酸化窒素 (NO<sub>x</sub>) は有意に上昇し, 血管収縮作用を有するエンドセリン -1 は有意に低下したが, EE+NET 群ではともに有意な変化を認めなかった。内因性一酸化窒素合成酵素阻害物質である ADMA は両群で有意に低下した。SHBG は両群で上昇していた。また, 血清銅, セルロプラスミン, d-ROM は両群で上昇を認め, 血管内皮機能に対し悪影響を及ぼすことが示唆された。なお, BAP の血漿濃度は両群で変化を認めなかった。

## 【結論】

アンドロゲン活性を有さない DRSP を含有する LEP は NO<sub>x</sub> を上昇させ, エンドセリン -1 を低下させることにより血管内皮機能を改善したと考えられた。一方, エストロゲンによる ADMA 低下効果は NET および DRSP のアンドロゲン活性により影響されないものと思われた。また, 両群で d-ROM の上昇がみられたが, これはエストロゲンによるセルロプラスミン, 血清銅の上昇を反映したものと考えられた。

本研究は月経困難症や子宮内膜症等で広く用いられている低用量エストロゲン・プロゲステロゲン (LEP) 配合薬の選択に新たな知見を加えるものである。薬剤選択という点から, 本研究の検討結果は貴重であり, その臨床医学的価値より学位授与に値する論文と判断した。

氏名	かとうのりこ 加藤 徳子
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第604号
学位授与年月日	令和3年3月11日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	<b>Immediate response to apremilast in patients with palmoplantar pustulosis: a retrospective pilot study</b> (掌蹠膿疱症患者におけるアプレミラストの内服効果：後ろ向きパイロットスタディ)
論文審査委員	(主査) 教授 伊藤 恭彦 教授 高村 祥子 教授 出家 正隆 教授 古川 洋志

## 学位論文内容の要旨

### 【背景】

掌蹠膿疱症（以下 PPP）は、手掌や足底の汗管から膿疱が発生する炎症性疾患であり、機能面、社会面で患者の QOL を強く低下させ、関節炎を合併するなど社会的影響が大きい。本研究は乾癬治療に用いられる内服薬、アプレミラスト（抗 PDE4 阻害薬）の主な作用点が好中球の活性化、遊走に関わっていると推測し、アプレミラストを投与した PPP 患者の臨床的有効性を統計学的に分析した。

### 【方法】

2017年6月から2018年10月にかけて愛知医科大学病院皮膚科を受診し PPP と診断された13人のうち、掌蹠に直径が1mmより大きい膿疱があるか、胸鎖関節痛がある10人にアプレミラストを内服させ、治療効果を客観的評価として Palmoplantar Pustulosis Area and Severity Index（以下 PPPASI）や掌蹠の膿疱の個数、主観的評価として Dermatology Life Quality Index（以下 DLQI）、Visual analogue scale score（以下 VAS）を用い評価した。

### 【結果】

PPPASI（mean±SD：治療前 13.4 ± 9.5 vs 治療後 5.1 ± 5.6; P=0.013）と、直径が

1mm より大きい膿疱の個数 ( $3.9 \pm 3.9$  vs  $1.3 \pm 1.9$ ;  $P=0.029$ ) は  $2 \pm 1$  週間以内に優位に改善した。DLQI ( $9.7 \pm 7.0$  vs  $3.3 \pm 3.6$ ;  $P=0.009$ ) と掌蹠のかゆみ VAS ( $5.6 \pm 3.5$  vs  $2.1 \pm 2.2$ ;  $P=0.026$ ) は 2 週間で優位に改善したが、掌蹠の痛み VAS ( $4.8 \pm 4.4$  vs  $1.1 \pm 2.4$ ;  $P=0.081$ ) と胸鎖関節痛の VAS ( $3.2 \pm 3.8$  vs  $2.0 \pm 2.6$ ;  $P=0.194$ ) は優位な改善はみられなかった。

### 【考察】

本研究は PPP 患者における皮疹、特に膿疱に対するアプレミラストの有効性を統計的に示すものである。尋常性乾癬ではアプレミラスト内服開始後 3 か月かけて徐々に皮膚症状を改善するが、PPP では内服後 2～4 週間以内に改善がみられ、即効性が示唆された。また、膿疱数の改善 (直径 >1mm) は、 Kaplan-Meier 解析における PPPASI スコアの改善に先行した。PPPASI は患者の膿疱・紅斑および鱗屑を点数化するため、紅斑・鱗屑の改善に先立って膿疱が改善したことを示唆し、尋常性乾癬と比較して PPP ではアプレミラストが直ちに膿疱を制御するため早く皮疹が改善すると考察した。

PPP の既存の治療法は外用療法、光線療法、内服療法などが挙げられるが治療効果が出るまで時間がかかり、有効性は限定的である。また近年では生物学的製剤の使用も報告されているが、副作用も多く侵襲的であり、患者の経済的負担も大きい。アプレミラスト内服による PPP 治療は低用量で、生物学的製剤と比較してより安価であるため合理的である。

### 【結論】

膿疱または胸鎖関節痛を有する PPP 患者に対し、アプレミラストは効果的に治療できることを実証した。本研究は遡及的な研究デザインで症例数が少ないため、PPP 治療のためのアプレミラストの有効性を確認するためには、より多くの患者でのプラセボ対照臨床試験が必要である。

## 論文審査の結果の要旨

### 【背景】

掌蹠膿疱症 (以下 PPP) は、手掌や足底の汗管から膿疱が発生する炎症性疾患であり、機能面、社会面で患者の QOL を強く低下させ、関節炎を合併するなど社会的影響が大きい。本研究は乾癬治療に用いられる内服薬、アプレミラスト (抗 PDE4 阻害薬) の主な作用点が好中球の活性化、遊走に関わっていると推測し、アプレミラストを投与した PPP 患者の臨床的有効性を統計学的に分析した。

## 【方法】

2017年6月から2018年10月にかけて愛知医科大学病院皮膚科を受診しPPPと診断された13人のうち、掌蹠に直径が1mmより大きい膿疱があるか、胸鎖関節痛がある10人にアプレミラストを内服させ、治療効果を客観的評価としてPalmoplantar Pustulosis Area and Severity Index（以下PPPASI）や掌蹠の膿疱の個数、主観的評価としてDermatology Life Quality Index（以下DLQI）、Visual analogue scale score（以下VAS）を用い評価した。

## 【結果】

PPPASI（mean±SD：治療前13.4±9.5 vs 治療後5.1±5.6; P=0.013）と、直径が1mmより大きい膿疱の個数（3.9±3.9 vs 1.3±1.9; P=0.029）は2±1週間以内に優位に改善した。DLQI（9.7±7.0 vs 3.3±3.6; P=0.009）と掌蹠のかゆみVAS（5.6±3.5 vs 2.1±2.2; P=0.026）は2週間で優位に改善したが、掌蹠の痛みVAS（4.8±4.4 vs 1.1±2.4; P=0.081）と胸鎖関節痛のVAS（3.2±3.8 vs 2.0±2.6; P=0.194）は優位な改善はみられなかった。

## 【考察】

本研究はPPP患者における皮疹、特に膿疱に対するアプレミラストの有効性を統計的に示すものである。尋常性乾癬ではアプレミラスト内服開始後3か月かけて徐々に皮膚症状を改善するが、PPPでは内服後2～4週間以内に改善がみられ、即効性が示唆された。また、膿疱数の改善（直径>1mm）は、カプラン・マイヤー解析におけるPPPASIスコアの改善に先行した。PPPASIは患者の膿疱・紅斑および鱗屑を点数化するため、紅斑・鱗屑の改善に先立って膿疱が改善したことを示唆し、尋常性乾癬と比較してPPPではアプレミラストが直ちに膿疱を制御するため早く皮疹が改善すると考察した。

PPPの既存の治療法は外用療法、光線療法、内服療法などが挙げられるが治療効果が出るまで時間がかかり、有効性は限定的である。また近年では生物学的製剤の使用も報告されているが、副作用も多く侵襲的であり、患者の経済的負担も大きい。アプレミラスト内服によるPPP治療は低用量で、生物学的製剤と比較してより安価であるため合理的である。

## 【結論】

膿疱または胸鎖関節痛を有するPPP患者に対し、アプレミラストは効果的に治療できることを実証した。本研究は遡及的な研究デザインで症例数が少ないため、PPP治療のためのアプレミラストの有効性を確認するためには、より多くの患者でのプラセボ対照臨床試験が必要である。

以上の結果は、難治症例がみられる PPP に対してアプレミラストの治療効果を世界で初めて実証した報告であり、今後更に症例数を増やして検討する必要があるものの、オリジナリティが高く学位に十分値すると判断する。

氏名	菅 太 一 <small>かん た いち</small>
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第605号
学位授与年月日	令和3年3月25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>Association of Matrix metalloproteinase-2 mRNA expression with subtypes of pediatric cholesteatoma</b> <b>(Matrix metalloproteinase-2 mRNA 発現と小児真珠腫のサブタイプとの関連性)</b>
論文審査委員	(主査) 教授 伊 藤 理 教授 鈴 木 耕次郎 教授 古 川 洋 志 教授 三 嶋 秀 行

## 学位論文内容の要旨

### 【背景】

中耳の代表的な病気のひとつとして真珠腫性中耳炎がある。先天性真珠腫は中耳内に上皮が迷入することにより形成されると推測されている。真珠腫は発見されると手術が唯一の治療法である。先天性真珠腫の病態に Matrix Metalloproteinase-2 (MMP2) の示唆的な上昇がこれまでに報告されている。この研究において我々は MMP2 の発現と臨床所見を併せて評価し、先天性真珠腫の病態に関してあらたに後天性真珠腫との違いや先天性真珠腫の中の open type と closed type で発現量の違いなどを得たので報告する。

### 【方法】

2009年7月から2017年5月までに当科で初回手術を行った1歳から15歳の小児真珠腫60例の手術検体を用いた。RNA-scope を用いて細胞当たりの mRNA 発現数を定量化した。Japan Otological Society (JOS) 基準を用いて先天性もしくは後天性か、stage I もしくは II / III かで分類し再発群についても検討した。統計解析は SPSS を使用し Mann-Whitney U 検定, Fisher 検定を用いた。

### 【結果】

真珠腫を先天性と後天性の2つに分けて MMP2 を比較したところ  $p=0.794$  と有意差を

認めなかった。次に先天性を open 型と closed 型に、後天性を弛緩部型と緊張部型にわけて比較すると closed 型と比較して open 型では  $p < 0.001$  と有意差を認めた。弛緩部型と比較して緊張部型では  $p < 0.001$  と有意差を認めた。open 型と比較して緊張部型では  $p = 0.047$  と有意差を認めた。

真珠腫を stage で比較したところ II / III 群では I 群に比較して  $p = 0.019$  と有意差を認めた。真珠腫を再発の有無で比較したところ  $p = 0.174$  と有意差を認めなかった。

### 【考察】

MMP2 は MMP ファミリーのコアメンバーで、細胞外マトリックスを分解するタンパク分解酵素で構成され、骨破壊や浸潤による真珠腫の進行に重要な役割を果たしている。closed 型よりも open 型、および弛緩部型よりも緊張部型で高い *MMP2*mRNA 発現量が認められ、*MMP2*mRNA 発現量が真珠腫の特定のサブタイプと強く関連していることを示した。一部の先天性真珠腫は後天性真珠腫に進行すると先行論文で指摘されている。open 型の先天性真珠腫の一部は後天性真珠腫と似た病理像を持ち、*MMP2*mRNA 発現量からもこの理論を支持している。再発例に有意差は認めなかったが *MMP2*mRNA の発現量は先天性真珠腫の再発例で多い傾向があり、今後の研究次第では *MMP2*mRNA 発現が真珠腫性中耳炎の再発のマーカーとなりうる。動物実験レベルでは MMP2 阻害剤で中耳病変が改善した例もあり今後研究がすすめば治療の選択肢となる可能性がある。

### 【結論】

*MMP2*mRNA の発現量が真珠腫のタイプと強く関連している。発現量が再発のマーカーとなる可能性がある。発現量が真珠腫の病因や病勢に関連している可能性がある。

## 論文審査の結果の要旨

### 【緒言】

真珠腫性中耳炎は中耳の代表的な疾患であり、手術が唯一の治療法である。先天性真珠腫は中耳内に上皮が迷入することにより形成されると推測されているが、その病態機序は十分明らかではない。本研究では、先天性真珠腫の病態における Matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) の役割について検討した。

### 【方法】

2009 年 7 月から 2017 年 5 月までに愛知医科大学病院で初回手術を行った 1 ~ 15 歳の小児真珠腫 60 例の手術検体を用いて、RNA *in situ* hybridization 法により細胞当たりの MMP-2 mRNA 発現数を定量化した。Japan Otological Society (JOS) 基準を用いて、先

天性と後天性との群間比較, stage I と II / III との群間比較を行った。

### 【結果】

MMP-2 mRNA 発現は, 先天性と後天性の 2 群で有意差を認めなかった ( $p=0.794$ )。先天性において型別の検討を行ったところ, open 型における mRNA 発現が closed 型と比較して有意に増強していた ( $p<0.001$ )。後天性を弛緩部型と緊張部型にわけて比較すると, 緊張部型で有意に高い mRNA 発現を認めた ( $p=0.047$ )。Stage で比較したところ, II / III 群では I 群よりも高い mRNA 発現を認めた ( $p=0.019$ )。手術後再発に関する検討を行った結果, 再発群と無再発群との間に mRNA 発現の有意差を認めなかった ( $p=0.174$ )。

### 【考察】

MMP-2 は骨破壊や浸潤による真珠腫の進行に重要な役割を果たしている。closed 型よりも open 型, および弛緩部型よりも緊張部型で高い MMP-2 mRNA 発現量が認められ, MMP-2 mRNA 発現量が真珠腫の特定のサブタイプと強く関連していることが示された。一部の先天性真珠腫は後天性真珠腫に進行すると報告されている。Open 型の先天性真珠腫の一部は後天性真珠腫と似た病理像を持ち, MMP-2 mRNA 発現量からもこれらの報告内容を支持している。本研究では有意差は認めなかったものの, MMP-2 mRNA の発現量は再発例で多い傾向であったことから, 更なる研究により, MMP-2 mRNA 発現が真珠腫性中耳炎の再発のマーカーとなりうる可能性も考えられる。

### 【結論】

MMP-2 mRNA の発現量は, 真珠腫のタイプと強く関連しており, 発現量が真珠腫の病因や病勢に関連している可能性が考えられた。

以上の内容は, 小児真珠腫手術検体を用いて RNA-scope 法により MMP-2 mRNA の発現量と先天性真珠腫の病型との関連について示した貴重な研究結果である。耳鼻咽喉科学, 病理学における新たな知見が見いだされており, 学位授与に値する論文である。

氏名	やま だ ゆういちろう 山 田 祐一郎
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第606号
学位授与年月日	令和3年3月25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>Alterations of retinal thickness measured by optic coherence tomography correlate with neurophysiological measures in diabetic polyneuropathy</b> (光干渉断層計によって測定された網膜の厚さの変化は、糖尿病性多発神経障害における神経生理学的変化と相関している)
論文審査委員	(主査) 教授 道 勇 学 教授 内 藤 宗 和 教授 佐 藤 元 彦 教授 伊 藤 恭 彦

## 学位論文内容の要旨

### 【背景】

糖尿病性多発神経障害 (DPN) と糖尿病性網膜症 (DR) は、伝統的に微小血管合併症と見なされている。しかし、「神経血管ユニット」の概念に基づく新たな仮説においては、これらの合併症には共通する神経変性の病態が存在していることが示唆されている。本研究では、DPNの重症度と神経網膜層の厚さの変化の相関関係を評価して、DPNの進行が網膜層の厚さと同様に関連するかを解明した。

### 【研究デザインと方法】

43人の2型糖尿病患者に、神経伝導検査 (NCS)、光干渉断層計、および頸動脈超音波検査を施行した。DPNは、NCSを使用した馬場の分類に従って診断および分類した。厚さを測定するために、網膜を神経節細胞複合体 (GCC)、内顆粒層/外網状層 (INL/OPL)、外顆粒層/視細胞内・外節、網膜色素上皮 (RPE) の4つの層に分割した。網膜層の厚さと糖尿病および合併症のパラメーターとの相関は、中心窩と傍中心窩領域でそれぞれ分析した。

## 【結果】

患者の平均年齢は  $61.5 \pm 15.3$  歳であった。馬場の分類により、14 人の患者が中等度から重度の DPN に分類された。中心窩および傍中心窩の INL/OPL の厚さは、DPN 患者ではない場合と比較して、DPN 患者で増加した。傍中心窩 RPE の厚さは DPN 患者で減少した。傍中心窩 GCC および中心窩と傍中心窩 RPE の厚みは、NCS の神経機能の低下と正の相関があったが、INL/OPL の厚さは神経機能の低下と負の相関があった。傍中心窩 GCC および中心窩 RPE の厚さは、頸動脈内膜中膜の厚さの増加と負の相関があった。

## 【結論】

DPN の進行状況に応じて、網膜の各層で異なる方向性の変化を認めた。GCC と RPE は薄くなり、INL/OPL は厚くなった。網膜層厚の変化は、病理学的所見として DPN と DR の評価に適応できる可能性が示唆された。

# 論文審査の結果の要旨

## 【背景】

糖尿病性多発神経障害（DPN）と糖尿病性網膜症（DR）は、伝統的に微小血管合併症と見なされている。しかし、「神経血管ユニット」の概念に基づく新たな仮説においては、これらの合併症には共通する神経変性の病態が存在していることが示唆されている。本研究では、DPN の重症度と神経網膜層の厚さの変化の相関関係を評価して、DPN の進行が網膜層の厚さと同様に関連するかを解明した。

## 【研究デザインと方法】

43 人の 2 型糖尿病患者に、神経伝導検査（NCS）、光干渉断層計、および頸動脈超音波検査を施行した。DPN は、NCS を使用した馬場の分類に従って診断および分類した。厚さを測定するために、網膜を神経節細胞複合体（GCC）、内顆粒層 / 外網状層（INL/OPL）、外顆粒層 / 視細胞内・外節、網膜色素上皮（RPE）の 4 つの層に分割した。網膜層の厚さと糖尿病および合併症のパラメーターとの相関は、中心窩と傍中心窩領域でそれぞれ分析した。

## 【結果】

患者の平均年齢は  $61.5 \pm 15.3$  歳であった。馬場の分類により、14 人の患者が中等度から重度の DPN に分類された。中心窩および傍中心窩の INL/OPL の厚さは、DPN 患者ではない場合と比較して、DPN 患者で増加した。傍中心窩 RPE の厚さは DPN 患者で減少した。傍中心窩 GCC および中心窩と傍中心窩 RPE の厚みは、NCS の神経機能の低下と

正の相関があったが、INL/OPLの厚さは神経機能の低下と負の相関があった。傍中心窩GCCおよび中心窩RPEの厚さは、頸動脈内膜中膜の厚さの増加と負の相関があった。

### **【結論】**

DPNの進行状況に応じて、網膜の各層で異なる方向性の変化を認めた。GCCとRPEは薄くなり、INL/OPLは厚くなった。網膜層厚の変化は、病理学的所見としてDPNとDRの評価に適応できる可能性が示唆された。

本論文は、糖尿病患者における末梢神経障害と網膜症の病態相関を、末梢神経伝導検査および光干渉断層計のデータを用いて客観的に証明した研究成果を世に発信するものであり、臨床応用価値も高く、学位授与に値すると判定した。

氏名	高橋亮 <small>たか はし りょう</small>
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	乙第403号
学位授与年月日	令和2年4月9日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題目	<b>Anatomical relationship between the sagittal band and extensor tendon of the thumb: A focus on variations of the extensor pollicis brevis tendon insertion</b> (母指矢状索と伸筋腱の解剖学的関係：短母指伸筋停止部のバリエーションに注目して)
論文審査委員	(主査) 教授 出家正隆 教授 増  潤  悟 教授 笠  井  謙  次 教授 牛  田  享  宏

## 学位論文内容の要旨

### 【背景】

矢状索(SB)は、中手指節(MP)関節を円筒状に取り囲み、指伸筋腱を被覆する腱膜様の構造である。SBの損傷は、指伸筋腱がMP関節上から逸脱する指伸筋腱脱臼を生じる。これまで、母指SBが長母指伸筋(EPL)腱および短母指伸筋(EPB)腱をどのように被覆するかは、明らかになっていない。また、先行研究においてEPB腱の停止部位は、基節骨底や末節骨底など個体差が多いことが知られている。そこで、母指SBの被覆様式とEPB腱停止部位の関連性を検討した。

### 【対象と方法】

解剖実習体の母指100例を対象とした。母指SBを摘出するとともに、EPL腱・EPB腱の停止部位を確認した。摘出した母指SBにおいて断面標本を作製し、母指SBの被覆様式とEPB腱の停止部位との関係を詳細に観察した。

### 【結果】

EPL腱が全例で末節骨底に停止していたのに対し、EPB腱の停止部位は基節骨底(34%)、末節骨底(20%)、extensor hood(46%)と個体差を認めた。母指SBの被覆様式

は、EPB 腱と EPL 腱を別々に被覆する type I（34%）と EPB 腱と EPL 腱を一括して被覆する type II（66%）の 2 つの type に分類された。母指 SB と EPB 腱停止部位の関係は、type I では、EPB 腱が EPL 腱と異なる基節骨底に停止するのに対し、type II では、EPB が EPL 腱と同じ末節骨底または extensor hood に停止していた。

### 【考察】

本研究は、母指 SB の被覆様式と EPB 腱停止部位の個体差が関連することを示した。EPB は、ヒトと一部のゴリラのみに存在する系統発生的に新しい筋であり、解剖学的な変異を生じやすい。停止部位が異なる 2 つの腱が同一区画内を走行する部位では、両腱を分離するように隔壁が形成されることがある。EPB 腱の停止部位が EPL 腱と異なる type I では、母指運動時に両腱の滑動距離に差異が生じる。そのため、SB は両腱を分離するように別々に被覆すると考えられた。母指 SB の損傷による指伸筋腱脱臼では、EPL 腱のみが脱臼する症例と EPL 腱と EPB 腱の両腱が脱臼する症例が報告されている。しかし、その病態の相違が生じるメカニズムは明らかではない。本研究で明らかとなった type I と type II の形態的相違が、伸筋腱脱臼の病態に影響することが示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

### 【背景】

矢状索（SB）は、中手指節（MP）関節を円筒状に取り囲み、指伸筋腱を被覆する腱膜様の構造である。SB の損傷は、指伸筋腱が MP 関節上から逸脱する指伸筋腱脱臼を生じる。これまで、母指 SB が長母指伸筋（EPL）腱および短母指伸筋（EPB）腱をどのように被覆するかは、明らかになっていない。また、先行研究において EPB 腱の停止部位は、基節骨底や末節骨底など個体差が多いことが知られている。そこで、母指 SB の被覆様式と EPB 腱停止部位の関連性を検討した。

### 【対象と方法】

解剖実習体の母指 100 例を対象とした。母指 SB を摘出するとともに、EPL 腱・EPB 腱の停止部位を確認した。摘出した母指 SB において断面標本を作製し、母指 SB の被覆様式と EPB 腱の停止部位との関係を詳細に観察した。

### 【結果】

EPL 腱が全例で末節骨底に停止していたのに対し、EPB 腱の停止部位は基節骨底（34%）、末節骨底（20%）、extensor hood（46%）と個体差を認めた。母指 SB の被覆様式は、EPB 腱と EPL 腱を別々に被覆する type I（34%）と EPB 腱と EPL 腱を一括して被

覆する type II (66%) の2つの type に分類された。母指 SB と EPB 腱停止部位の関係は、type I では、EPB 腱が EPL 腱と異なる基節骨底に停止するのに対し、type II では、EPB 腱が EPL 腱と同じ末節骨底または extensor hood に停止していた。

### 【考察】

本研究は、母指 SB の被覆様式と EPB 腱停止部位の個体差が関連することを示した。EPB は、ヒトと一部のゴリラのみに存在する系統発生的に新しい筋であり、解剖学的な変異を生じやすい。停止部位が異なる2つの腱が同一区画内を走行する部位では、両腱を分離するように隔壁が形成されることがある。EPB 腱の停止部位が EPL 腱と異なる type I では、母指運動時に両腱の滑動距離に差異が生じる。そのため、SB は両腱を分離するように別々に被覆すると考えられた。母指 SB の損傷による指伸筋腱脱臼では、EPL 腱のみが脱臼する症例と EPL 腱と EPB 腱の両腱が脱臼する症例が報告されている。しかし、その病態の相違が生じるメカニズムは明らかではない。本研究で明らかとなった type I と type II の形態的相違が、伸筋腱脱臼の病態に影響することが示唆された。

本論文は Anatomical science international に掲載され、その内容も優れてい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定した。

氏名	波 柴 尉 充 は しば まさ みつ
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	乙第404号
学位授与年月日	令和2年7月9日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題目	<b>Neutrophil extracellular traps in patients with sepsis (敗血症患者の好中球細胞外トラップ (NETs))</b>
論文審査委員	(主査) 教授 佐野 力 教授 春日井 邦夫 教授 加納 秀記 教授 古川 洋志

## 学位論文内容の要旨

### 【はじめに】

近年、好中球から Neutrophils extracellular traps (NETs) と呼ばれる DNA・ヒストン・好中球エラスターゼなどを含む網目状の構造物が放出されることが発見され、病原体処理に重要な役割があるとされている。敗血症下では、NETs 形成の促進が推測されているものの、ヒトにおける検討は行われていない。今回、敗血症患者 17 名と非敗血症患者 18 名を対象に、血漿中の cell free(cf)-DNA、ヒストンの量を測定すると共に、末梢血から分離した好中球を *ex vivo* で NETs 誘導刺激を行った際の NETs 産生能を検討したので報告する。

### 【方法】

血漿中の cf-DNA は Quant-iT PicoGreen dsDNA 法で蛍光光度計 (QUBIT<sup>R</sup>) を用い、ヒストンは Cell Death Detection ELISA<sup>plus</sup> を用いて測定した。また好中球を密度勾配遠心法にて患者から分離後、*ex vivo* で phorbol 12-myristate 13-acetate にて刺激し NETs 誘導を行った。次いで 1)NETs 産生能および 2)産生 NETs による細菌殺傷能を測定した。1) は、上清中の cf-DNA 量, DNA 結合エラスターゼおよび DNA 結合ミエロペロキシダーゼを免疫蛍光染色にて、2) は、サイトカラシン D 存在下における好中球・大腸菌共培養による大腸菌殺傷能にて検討した。

## 【結果】

敗血症患者における血漿中 cf-DNA ( $p<0.001$ ), ヒストン ( $p<0.001$ ) は, ともに非敗血症患者に比べ有意に上昇していた。分離好中球を刺激した際, 好中球から放出された DNA 量は, 総 DNA 当たり,  $4.08\pm 1.02\%$  で非敗血症患者の  $29.06\pm 2.94\%$  に比し有意に減少していた ( $p=3<0.0001$ )。抗 DNA, 抗ミエロペロキシダーゼ, 抗エラスターゼ抗体を用いた免疫蛍光染色による観察でも, 敗血症患者から分離した好中球において放出 NETs 量が低下していた。産生された NETs による細菌殺傷能 (死滅細菌数 / 総細菌数) は, 敗血症患者で  $11.8\pm 1.1\%$ , 非敗血症患者で  $35.1\pm 4.8\%$  であり, 有意に敗血症患者において低下していた ( $p<0.001$ )。

## 【考察】

今回, 敗血症において血漿中の cf-DNA, ヒストンが増加しているにもかかわらず, 末梢血液中の好中球から放出される NETs は減少しており, 細菌殺傷能も低下していることを明らかにした。本結果は, 敗血症患者において炎症局所で NETs 産生が亢進しているものの, 循環血液中の好中球は逆に NETs 産生能の低下をきたしていると解釈できる。敗血症患者の末梢血液では NETs 産生能の未熟な幼若好中球が優位になるため NETs 産生能の低下として観察された可能性がある。敗血症患者における NETs の病態, 役割を明らかにするには, さらなる検討が必要である。

## 論文審査の結果の要旨

### 【はじめに】

近年, 好中球から Neutrophils extracellular traps (NETs) と呼ばれる DNA・ヒストン・好中球エラスターゼなどを含む網目状の構造物が放出されることが発見され, 病原体処理に重要な役割があるとされている。敗血症下では, NETs 形成の促進が推測されているものの, ヒトにおける検討は行われていない。今回, 敗血症患者 17 名と非敗血症患者 18 名を対象に, 血漿中の cell free(cf)-DNA, ヒストンの量を測定すると共に, 末梢血から分離した好中球を *ex vivo* で NETs 誘導刺激を行った際の NETs 産生能を検討したので報告する。

### 【方法】

血漿中の cf-DNA は Quant-iT PicoGreen dsDNA 法で蛍光光度計 (QUBIT<sup>®</sup>) を用い, ヒストンは Cell Death Detection ELISA<sup>plus</sup> を用いて測定した。また好中球を密度勾配遠心法にて患者から分離後, *ex vivo* で phorbol 12-myristate 13-acetate にて刺激し NETs 誘導を行った。次いで 1)NETs 産生能および 2)産生 NETs による細菌殺傷能を測定した。

1) は、上清中の cf-DNA 量, DNA 結合エラスターゼおよび DNA 結合ミエロペロキシダーゼを免疫蛍光染色にて, 2) は, サイトカラシン D 存在下における好中球・大腸菌共培養による大腸菌殺傷能にて検討した。

### 【結果】

敗血症患者における血漿中 cf-DNA ( $p<0.001$ ), ヒストン ( $p<0.001$ ) は, ともに非敗血症患者に比べ有意に上昇していた。分離好中球を刺激した際, 好中球から放出された DNA 量は, 総 DNA 当たり,  $4.08\pm 1.02\%$  で非敗血症患者の  $29.06\pm 2.94\%$  に比し有意に減少していた ( $p<0.0001$ )。抗 DNA, 抗ミエロペロキシダーゼ, 抗エラスターゼ抗体を用いた免疫蛍光染色による観察でも, 敗血症患者から分離した好中球において放出 NETs 量が低下していた。産生された NETs による細菌殺傷能 (死滅細菌数/総細菌数) は, 敗血症患者で  $11.8\pm 1.1\%$ , 非敗血症患者で  $35.1\pm 4.8\%$  であり, 有意に敗血症患者において低下していた ( $p<0.001$ )。

### 【考察】

今回, 敗血症において血漿中の cf-DNA, ヒストンが増加しているにもかかわらず, 末梢血液中の好中球から放出される NETs は減少しており, 細菌殺傷能も低下していることを明らかにした。本結果は, 敗血症患者において炎症局所で NETs 産生が亢進しているものの, 循環血液中の好中球は逆に NETs 産生能の低下をきたしていると解釈できる。敗血症患者の末梢血液では NETs 産生能の未熟な幼若好中球が優位になるため NETs 産生能の低下として観察された可能性がある。敗血症患者における NETs の病態, 役割を明らかにするには, さらなる検討が必要である。

敗血症患者における NETs 産生能を明らかにするために本研究より得られた知見は新たなものであり, 今後実臨床で敗血症患者治療を行ううえで有用な情報を提供していると考えられることから, 学位を授与するに値する論文であると判定した。

氏名	宮本 敢 右 <small>みやもと かん ゆう</small>
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	乙第405号
学位授与年月日	令和2年7月9日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題目	<b>Analysis of factors for post-percutaneous transluminal angioplasty primary patency rate in hemodialysis vascular access</b> (血液透析患者における経皮的血管形成術後の一次開存率に関する因子の検討)
論文審査委員	(主査) 教授 石橋 宏之 教授 内藤 宗和 教授 天野 哲也 教授 鈴木 耕次郎

## 学位論文内容の要旨

### 【背景】

日本は諸外国に比べ、腎代替療法では血液透析が多く、バスキュラーアクセス (Vascular access: VA) では動静脈瘻 (Arterio-venous fistula: AVF) の割合が多い。また、血液透析患者の平均年齢は上昇傾向であり、新しいVAの作製およびその長期的な維持が困難になってきている。経皮的血管形成術 (Percutaneous Transluminal Angioplasty: PTA) がアクセス不全に対する治療の主体であるが、再発が多く、短期間で再治療が必要になることが問題である。PTA後の一次開存率について注目した報告は少なく、まだその予後因子は十分には明らかになっておらず、その上、PTA前後の血流量を検討した報告は少ない。本研究では、AVF患者におけるシャント作製後初回PTA後の一次開存率に影響する因子を、従来報告のある諸因子に加え、検討が不十分であったPTA前後の血流量についても検討した。

### 【方法】

2013年1月から2018年3月までの期間、6施設で施行したPTAがシャント作製後初めての159名のAVF患者を対象に、PTA後の一次開存の予後因子を解析、検討を行った。PTAの適応は日本透析医学会のガイドラインと同様に、狭窄率が50%以上であり、以下

の臨床的医学的異常が一つ以上認められること。(a) 血流の低下, 瘤の形成。(b) 静脈圧の上昇。(c) BUN の異常高値, または再循環率の上昇。(d) 予測できぬ透析量の低下。(e) 異常な身体所見があった場合とした。バルーンの完全拡張, かつ, 残存狭窄率 30% 以内を目標に PTA を行った。PTA 後の primary patency の定義は初回 PTA 後, 次回の PTA か手術の治療介入が入るまでか, 閉塞か, 使用不可能な状態 (abandoned) まで期間とした。

## 【結果】

AVF 患者で PTA 後の一次開存に関与する因子の解析で Cox 比例ハザードモデルの多変量解析で有意差があったのは, 狭窄病変長 (HR 1.76, 95%CI 1.01-3.07, P=0.045), PTA 後の血流量 (HR 0.71, 95%CI 0.60-0.84, P<0.001) であった。PTA 後の血流量を 3 群 (3 分位) に分けて検討したところ, <400ml/min に対して, 400-630ml/min (HR 0.38, 95%CI 0.21-0.68, P=0.001) と 630< ml/min (HR 0.16, 95%CI 0.06-0.40, P<0.001) はいずれも有意に PTA 後の一次開存のリスクは低かった。

## 【考察】

これまでの PTA 後の一次開存率に関する報告では, リスク因子として高血圧や糖尿病, 狭窄病変長が長いこと, シヤント作製からの期間が短い, などが挙げられているが, PTA 後の血流量に言及している報告はほとんどない。日本や諸外国でのガイドラインでも PTA 後の至適血流量は明確に示されていない。

本研究では, PTA 後の血流量の絶対量が少ないほど, PTA 後の一次開存率の予後因子として重要であり, 特に PTA 後の血流 <400ml/min の群が 400-630ml/min の群と 630< ml/min のいずれの群に比較しても一次開存率と強く関連することが示された。したがって, 400ml/min 未満であれば予後が悪い可能性があり脱血不良や閉塞などに注意する必要がある, PTA 後の血流量を 400ml/min 以上に保つことの臨床的妥当性が示唆される結果であった。

## 【結論】

本研究で AVF における PTA 後の一次開存の予後因子として, PTA 後の血流量が重要な指標であることが示された。

## 論文審査の結果の要旨

日本は諸外国に比べ, 腎代替療法では血液透析が多く, バスキュラーアクセス (Vascular access: VA) として動静脈瘻 (Arterio-venous fistula: AVF) の割合が多い。経皮的血管

形成術 (Percutaneous Transluminal Angioplasty: PTA) は VA 不全に対する治療の中心であるが、再発が多く、短期間で再治療が必要になることが問題である。PTA 後の一次開存率について注目した報告は少なく、その予後因子は十分には明らかになっていない。さらに PTA 前後の血流量を検討した報告は少ない。本研究では、AVF 作製後初回 PTA が一次開存率に影響する因子を、諸因子に加え、PTA 前後の血流量についても検討した。

VA 作製後初回 PTA 実施患者 159 名を対象に、一次開存の予後因子を解析、検討した。PTA の適応は日本透析医学会のガイドラインと同様に狭窄率が 50% 以上であり、(a) 血流低下、瘤形成。(b) 静脈圧上昇。(c) BUN 異常高値、または再循環率上昇。(d) 予測できぬ透析量低下。(e) 異常な身体所見のうち一つ以上が認められる場合とした。バルーンの完全拡張、かつ、残存狭窄率 30% 以内を目標に PTA を行った。PTA 後の primary patency の定義は、次回 PTA か、手術治療介入か、閉塞か、使用不可能な状態までの期間とした。

PTA 後の一次開存に関与する因子解析で、Cox 比例ハザードモデルの多変量解析で有意差があったのは、狭窄病変長 (HR 1.76, 95%CI 1.01-3.07,  $p=0.045$ )、PTA 後の血流量 (HR 0.71, 95%CI 0.60-0.84,  $p<0.001$ ) であった。PTA 後の血流量を 3 群 (3 分位) に分けて検討したところ、 $<400\text{ml}/\text{min}$  に対して、 $400\text{--}630\text{ml}/\text{min}$  (HR 0.38, 95%CI 0.21-0.68,  $p=0.001$ ) と  $>630\text{ml}/\text{min}$  (HR 0.16, 95%CI 0.06-0.40,  $P<0.001$ ) はいずれも有意に PTA 一次開存率は高かった。

これまでの PTA 一次開存率に関する報告では、リスク因子として高血圧や糖尿病、長い狭窄病変長、シャント作製から短い期間などが挙げられているが、PTA 後の血流量に言及している報告はほとんどない。日本や諸外国でのガイドラインでも PTA 後の至適血流量は明確に示されてはいない。

本研究では、PTA 後の絶対血流量が少ないほど、一次開存率の予後因子として重要であり、特に血流  $<400\text{ml}/\text{min}$  群が  $400\text{--}630\text{ml}/\text{min}$  群と  $>630\text{ml}/\text{min}$  群のいずれに比較しても一次開存率と強く関連することが示された。 $400\text{ml}/\text{min}$  未満であれば、脱血不良や閉塞など予後が悪い可能性があり、PTA 後の血流量を  $400\text{ml}/\text{min}$  以上に保つことの臨床的妥当性が示唆された。

本研究で AVF における PTA 一次開存率の予後因子として、PTA 後の血流量が重要であることが示された。そして、本論文は、The Journal of Vascular Access に掲載され、内容も優れてい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定した。

氏名	倉橋真太郎 <small>くら はし しんたろう</small>
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	乙第406号
学位授与年月日	令和2年11月19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>A novel classification of aberrant right hepatic ducts ensures a critical view of safety in laparoscopic cholecystectomy</b> (腹腔鏡下胆嚢摘出術の安全性のための副右肝管走行の新たな分類)
論文審査委員	(主査) 教授 鈴木 耕次郎 教授 中野 隆 教授 笠井 謙次 教授 加納 秀記

## 学位論文内容の要旨

### 【背景】

副右肝管の存在と胆嚢管や胆嚢頸部の関係は、腹腔鏡下胆嚢摘出術において時に胆管損傷や胆汁漏のような重大な合併症を生じる危険性がある。副右肝管の解剖学的走行形態の分類は存在するが、これらは外科手術時において実用的な分類ではないため、我々は腹腔鏡下胆嚢摘出術をより安全に行うための実用的な副右肝管の存在及び形態の分類法を提唱する。

### 【方法】

2015年から2018年までに当院で腹腔鏡下胆嚢摘出術を施行した721人の術前画像および臨床経過を後方視的に解析した。そして、腹腔鏡下胆嚢摘出術時における高リスクの副右肝管をA型：胆嚢管に直接合流している型、B型：胆嚢頸部もしくは胆嚢漏斗部に近接して(5mm以下)副右肝管が走行している型と定義し、これら以外の副右肝管を有する症例は腹腔鏡下胆嚢摘出術においては低リスクの副右肝管と定義した。

### 【結果】

高リスクの副右肝管は16例(2.2%)であり、そのうち4例(0.6%)がA型、12例(1.7%)がB型であった。残りの34例(4.7%)は低リスクの副右肝管が存在していた。高リスク

群と低リスク群間において手術結果（手術時間，出血量，術後在院期間）に有意な差は認めなかった。胆嚢全摘術は高リスク群のうち4例（25%）に行われており，低リスク群の1例（2.9%）よりも有意に高い割合で行われていた。高リスク群のすべての患者で，胆管損傷や開腹術移行なく安全に手術を完遂出来ていた。

### 【考察】

腹腔鏡下胆嚢摘出術において重要なことは解剖学的にカロアの三角と呼ばれる部位を安全に露出することである。副右肝管が存在しどこに合流しているかを分類した報告は多数存在するが，このカロアの三角とどれだけ近接して走行しているかという観点から副右肝管を分類した報告はない。術前画像より副右肝管の走行，胆嚢管，胆嚢頸部の空間的関係を評価し，高リスク群のうちで高度炎症を有する症例では胆嚢全摘術を適用とし，合併症を未然に防ぐことができた可能性がある。

### 【結語】

従来の副右肝管の走行の分類は腹腔鏡下胆嚢摘出術において比較的有效性が低い低リスクの存在形態も含まれる。我々の提唱した分類法は高リスク，低リスクという，より単純な分類法であり，且つ術前診断が可能で安全に手術を遂行するために非常に有用である。

## 論文審査の結果の要旨

### 【背景】

副右肝管の存在と胆嚢管や胆嚢頸部の関係は，腹腔鏡下胆嚢摘出術において時に胆管損傷や胆汁漏のような重大な合併症を生じる危険性がある。副右肝管の解剖学的走行形態の分類は存在するが，これらは外科手術時において実用的な分類ではないため，我々は腹腔鏡下胆嚢摘出術をより安全に行うための実用的な副右肝管の存在及び形態の分類法を提唱する。

### 【方法】

2015年から2018年までに当院で腹腔鏡下胆嚢摘出術を施行した721人の術前画像および臨床経過を後方視的に解析した。そして，腹腔鏡下胆嚢摘出術時における高リスクの副右肝管をA型：胆嚢管に直接合流している型，B型：胆嚢頸部もしくは胆嚢漏斗部に近接して（5mm以下）副右肝管が走行している型と定義し，これら以外の副右肝管を有する症例は腹腔鏡下胆嚢摘出術においては低リスクの副右肝管と定義した。

## 【結果】

高リスクの副右肝管は16例(2.2%)であり、そのうち4例(0.6%)がA型、12例(1.7%)がB型であった。残りの34例(4.7%)は低リスクの副右肝管が存在していた。高リスク群と低リスク群間において手術結果(手術時間、出血量、術後在院期間)に有意な差は認めなかった。胆嚢垂全摘術は高リスク群のうち4例(25%)に行われており、低リスク群の1例(2.9%)よりも有意に高い割合で行われていた。高リスク群のすべての患者で、胆管損傷や開腹術移行なく安全に手術を完遂出来ていた。

## 【考察】

腹腔鏡下胆嚢摘出術において重要なことは解剖学的にカロアの三角と呼ばれる部位を安全に露出することである。副右肝管が存在しどこに合流しているかを分類した報告は多数存在するが、このカロアの三角とどれだけ近接して走行しているかという観点から副右肝管を分類した報告はない。術前画像より副右肝管の走行、胆嚢管、胆嚢頸部の空間的関係を評価し、高リスク群のうちで高度炎症を有する症例では胆嚢垂全摘術を適用とし、合併症を未然に防ぐことができた可能性がある。

## 【結語】

従来の副右肝管の走行の分類は腹腔鏡下胆嚢摘出術において比較的有用性が低い低リスクの存在形態も含まれる。我々の提唱した分類法は高リスク、低リスクという、より単純な分類法であり、且つ術前診断が可能で安全に手術を遂行するために非常に有用である。

以上の研究成果で得られた副右肝管の新たな分類は、腹腔鏡下胆嚢摘出術をより安全に行う際に役立つ臨床に即した研究成果であり、学位授与に値する論文であると判断した。

氏 名	まつ 村 卓 樹 松 村 卓 樹
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	乙第407号
学位授与年月日	令和2年11月19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>Dual common bile duct examination with transcystic choledochoscopy and cholangiography in laparoscopic cholecystectomy for suspected choledocholithiasis: a prospective study</b> (総胆管結石疑診症例の腹腔鏡下胆嚢摘出術における術中胆道造影+経胆嚢管的胆道鏡 (Dual common bile duct examination) の有用性と安全性について—前向き臨床試験—)
論文審査委員	(主査) 教授 春日井 邦 夫 教授 高 村 祥 子 教授 三 嶋 秀 行 教授 森 直 治

## 学位論文内容の要旨

### 【背景, 目的】

腹腔鏡下胆嚢摘出術 (LC) における術中胆道造影の目的の1つは胆管内の遺残結石の有無を確認することである。しかし、術中胆道造影よりも胆道鏡の方が結石診断の精度は高く、また、術中胆道造影で総胆管結石を見つけたとしても、その場で結石を摘出する術がなければ、結局、経乳頭的な二次的治療に切石をゆだねざるをえない。そこで、我々は総胆管結石疑診症例のLCにおいて、術中胆道造影+経胆嚢管的胆道鏡 (Dual common bile duct examination: DCBDE) が胆管結石の診断能を向上させ、一次的な治療を可能にすると考え、その有用性と安全性を前向きに検討した。

### 【方法】

術前に総胆管結石を指摘された、あるいは疑われたLC症例を対象 (術前経乳頭的治療施行例を含む) とし、術中胆道造影とそれに続いて超細径ファイバーを用いて経胆嚢管的胆道鏡を行った。経胆嚢管的な胆道鏡挿入の成功率、下流側・上流側の胆管各々での観察率を評価した。さらに、術中胆道造影と比べ結石診断能が向上するか、一次的切石がどの

程度可能かどうかを評価した。手術時間，術後在院日数，合併症（胆管炎・膵炎等）発生率，術後の血清データ（肝臓酵素など）をモニターした。

## 【結果】

2017年5月～2018年11月の間に施行された430例のLCのうち38症例を候補とした。高度胆嚢炎，胆管の走行異常，肝硬変の合計5例を除外した33例にDCBDEを試みた。胆道造影は33例全てで胆管の描出が可能であった。胆道造影で1例に膵胆管合流異常症が指摘され，残りの32例に胆道鏡を行った。胆管内へ胆道鏡が挿入可能であった症例は33例中25例（78.1%）であった。胆道造影では造影欠損を指摘された症例はなかったが，続いて行った胆道鏡で，胆管結石4例（12.5%）と胆嚢管結石3例（9.4%）を認めた。いずれも経胆嚢管的に採石できた。

術後合併症は2例にGrade IIの創感染を認めたが，胆管損傷，術後膵炎，胆汁漏，遺残結石などは認めなかった。手術時間は中央値107分。出血量は中央値1ml，術後在院日数は中央値3日であった。

## 【考察・結語】

術中胆道鏡により胆道造影では指摘できなかった胆管結石4例，胆嚢管結石3例を指摘し，さらに全て経胆嚢管的に除去できた。また，胆嚢管結石や，5mm以下の胆石症例で，総胆管結石の再発のリスクが高いとの報告もあり，胆道造影では指摘できないような小結石であっても摘出する意義は大きいと考える。総胆管結石疑診例のLCにおけるDCBDEは有用かつ安全であることが示唆された。

# 論文審査の結果の要旨

## 【背景，目的】

腹腔鏡下胆嚢摘出術（LC）における術中胆道造影の目的の1つは胆管内の遺残結石の有無を確認することである。しかし，術中胆道造影よりも胆道鏡の方が結石診断の精度は高く，また，術中胆道造影で総胆管結石を見つけたとしても，その場で結石を摘出する術がなければ，結局，経乳頭的な二期的治療に切石をゆだねざるをえない。そこで，我々は総胆管結石疑診症例のLCにおいて，術中胆道造影＋経胆嚢管的胆道鏡（Dual common bile duct examination: DCBDE）が胆管結石の診断能を向上させ，一期的な治療を可能にすると考え，その有用性と安全性を前向きに検討した。

## 【方法】

術前に総胆管結石を指摘された，あるいは疑われたLC症例を対象（術前経乳頭的治療

施行例を含む)とし、術中胆道造影とそれに続いて超細径ファイバーを用いて経胆嚢管的胆道鏡を行った。経胆嚢管的な胆道鏡挿入の成功率、下流側・上流側の胆管各々での観察率を評価した。さらに、術中胆道造影と比べ結石診断能が向上するか、一次的切石がどの程度可能かどうかを評価した。手術時間、術後在院日数、合併症(胆管炎・膵炎等)発生率、術後の血清データ(肝臓酵素など)をモニターした。

## 【結果】

2017年5月～2018年11月の間に施行された430例のLCのうち38症例を候補とした。高度胆嚢炎、胆管の走行異常、肝硬変の合計5例を除外した33例にDCBDEを試みた。胆道造影は33例全てで胆管の描出が可能であった。胆道造影で1例に膵胆管合流異常症が指摘され、残りの32例に胆道鏡を行った。胆管内へ胆道鏡が挿入可能であった症例は33例中25例(78.1%)であった。胆道造影では造影欠損を指摘された症例はなかったが、続いて行った胆道鏡で、胆管結石4例(12.5%)と胆嚢管結石3例(9.4%)を認めた。いずれも経胆嚢管的に採石できた。

術後合併症は2例にGrade IIの創感染を認めたが、胆管損傷、術後膵炎、胆汁漏、遺残結石などは認めなかった。手術時間は中央値107分。出血量は中央値1ml、術後在院日数は中央値3日であった。

## 【考察・結語】

術中胆道鏡により胆道造影では指摘できなかった胆管結石4例、胆嚢管結石3例を指摘し、さらに全て経胆嚢管的に除去できた。また、胆嚢管結石や、5mm以下の胆石症例で、総胆管結石の再発のリスクが高いとの報告もあり、胆道造影では指摘できないような小結石であっても摘出する意義は大きいと考える。総胆管結石疑診例のLCにおけるDCBDEは有用かつ安全であることが示唆された。

本論文は総胆管結石疑診例に対する腹腔鏡下胆嚢摘出術時にDCBDEを施行することで胆管結石の診断能が向上し、安全に採石が可能であることを示しており、臨床的に有用で今後の発展も期待される研究内容と考えられ、学位を授与するに値すると判定した。

氏名	山 路 真也子 <small>やま し まやこ</small>
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	乙第408号
学位授与年月日	令和3年1月14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	Distribution of scatter radiation by C-arm cone-beam computed tomography in angiographic suite: measurement of doses and effectiveness of protection devices (血管撮影装置によるコーンビームCT撮影時の室内散乱線分布と被曝防護法の検討)
論文審査委員	(主査) 教授 宮 地 茂 教授 内 藤 宗 和 教授 石 橋 宏 之 教授 佐 々 直 人

## 学位論文内容の要旨

### 【目的】

血管撮影装置のCアームを回転させ横断像を得るコーンビームCT(CBCT)撮影時の散乱線の分布を評価した。また、術者と介助者の被曝防護のため、防護具の有効性を検討した。

### 【方法】

38×30cmの平面検出器を搭載した血管撮影装置に人体ファントムを置き、Cアームを8秒間で220度回転させ、視野径24×18cmのCBCTを撮影した。散乱線測定には、optically stimulated luminescence(OSL)と酸化アルミニウムを用いた1cm角の小型線量計を使用した。計112個の線量計を、ファントム周囲の様々な距離、角度、高さに配置し、防護具のない状態、防護具を設置した状態でそれぞれ散乱線量を測定し、室内の散乱線分布図を作成した。

### 【結果】

1回のCBCT撮影による線量は入射部から60cm、高さ90cmの部位で最も高く、600μGyを超えた。散乱線分布はファントムの両側面方向でより高値で、概ね距離の二乗に

反比例して線量の減少がみられた。

天井吊下げ式アクリル防護板とテーブル吊下げ式防護エプロンの使用時には、防護具を設置した方向の線量の減少がみられ、入射部から 120cm の点で比較すると 45-92% 減少していた。

ファントム腹部に置いたエッジプロテクターとテーブル吊下げ式エプロンの使用時には、ファントムの尾側方向の線量の減少がみられ、入射部から 120cm の点で 32-60% 減少していた。

## 【結論】

CBCT の散乱線量は X 線透視や血管撮影に比べ高く、CBCT 撮影時に術者と介助者は退室することが推奨される。室内に残る必要がある場合は、防護具や眼鏡、エプロンを使用すべきである。また、防護具で散乱線が遮蔽される領域は限られるため、入射部との位置関係にも留意すべきである。

## 論文審査の結果の要旨

### 【目的】

血管撮影装置の C アームを回転させ横断像を得るコーンビーム CT (CBCT) 撮影時の散乱線の分布を評価した。また、術者と介助者の被曝防護のため、防護具の有効性を検討した。

### 【方法】

38 × 30cm の平面検出器を搭載した血管撮影装置に人体ファントムを置き、C アームを 8 秒間で 220 度回転させ、視野径 24 × 18cm の CBCT を撮影した。散乱線測定には、optically stimulated luminescence (OSL) と酸化アルミニウムを用いた 1cm 角の小型線量計を使用した。計 112 個の線量計を、ファントム周囲の様々な距離、角度、高さ配置し、防護具のない状態、防護具を設置した状態でそれぞれ散乱線量を測定し、室内の散乱線分布図を作成した。

### 【結果】

1 回の CBCT 撮影による線量は入射部から 60cm、高さ 90cm の部位で最も高く、600  $\mu$ Gy を超えた。散乱線分布はファントムの両側面方向でより高値で、概ね距離の二乗に反比例して線量の減少がみられた。天井吊下げ式アクリル防護板とテーブル吊下げ式防護エプロンの使用時には、防護具を設置した方向の線量の減少がみられ、入射部から 120cm の点で比較すると 45-92% 減少していた。ファントム腹部に置いたエッジプロテク

ターとテーブル吊下げ式エプロンの使用時には、ファントムの尾側方向の線量の減少がみられ、入射部から 120cm の点で 32-60% 減少していた。

## **【結論】**

CBCT の散乱線量は X 線透視や血管撮影に比べ高く、CBCT 撮影時に術者と介助者は退室することが推奨される。室内に残る必要がある場合は、防護具や眼鏡、エプロンを使用すべきである。また、防護具で散乱線が遮蔽される領域は限られるため、入射部との位置関係にも留意すべきである。

この結論より、CBCT を撮像するときの術者及び医療スタッフの被ばくに対して、より注意深い配慮が必要であると共に、適切な放射線防護により有用な被曝低減が実現されることが示されており、カテーテルインターベンションを行う各科において留意すべき問題として、極めて教育的かつ有用な情報提供であると考えられ、学位授与に値する論文であると認める。

氏名	堀 尾 知 弘 <small>ほり お とも ひろ</small>
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	乙第409号
学位授与年月日	令和3年2月4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>Donor Heme Oxygenase-1 Promoter Gene Polymorphism Predicts Survival after Unrelated Bone Marrow Transplantation for High-Risk Patients</b> (ドナーのヘムオキシゲナーゼ-1プロモーター遺伝子多型は、高リスク患者の非血縁者間骨髄移植後の生存を予測する)
論文審査委員	(主査) 教授 三 嶋 秀 行 教授 佐 藤 元 彦 教授 高 村 祥 子 教授 伊 藤 理

## 学位論文内容の要旨

### 【背景】

同種造血幹細胞移植（同種移植）は、難治性の血液がんを根治させ得る治療法であるが、その反面、移植関連死も多く、移植成績を向上させるために様々な工夫が試みられている。その中でも、ドナーの選択は、移植結果に大きな影響を与えるため、どのようなドナーからの移植が最適であるか分かれば、移植成績は確実に向上する。同種移植の際は、移植片対宿主病や感染症、移植前の大量化学療法により、酸化ストレスが亢進しやすく、その結果、血管内皮細胞障害が引き起こされ、血栓性微小血管症や類洞閉塞症候群を発症し、最終的に多臓器不全に至ることがある。ヘムオキシゲナーゼ-1 (HO-1) は細胞保護蛋白であり、細胞を酸化ストレスによる傷害から守る役割を持つ。HO-1のプロモーター領域の-413位には、AアレルまたはTアレルとなる遺伝子多型が存在し、AアレルはHO-1の高発現と関連する。Aアレルを有するドナーからの移植では、HO-1の内皮細胞に対する細胞保護作用が強く、血管内皮細胞障害が軽度であることが予想され、移植成績にも影響を及ぼす可能性がある。そこで、ドナーのHO-1の遺伝子型の違いにより、移植結果に差が出るか解析することにした。

## 【方法】

日本骨髄バンクを介して非血縁者間骨髄移植を受けた血液がん患者 593 例を調査対象とし、移植時の疾患状態などに基づいて、高リスク疾患群と標準リスク疾患群に分けた。それぞれの群で、A/A または A/T の遺伝子型を有するドナーからの移植と T/T の遺伝子型を有するドナーからの移植の移植後転帰を解析した。

## 【結果】

高リスク疾患群において、A/A または A/T の遺伝子型を有するドナーからの移植は、T/T の遺伝子型を有するドナーからの移植に比べて、5 年全生存率と 5 年無病生存率が有意に優れていた。

## 【考察】

A アレルは、HO-1 の高発現と関連していることが知られており、A アレルを有するドナーは、A アレルを有さないドナーよりも、内皮細胞に対する細胞保護作用が強いことが予想される。そのため、A アレルを有するドナーからの移植では、酸化ストレスによる血管内皮細胞障害が起こりにくく、血栓性微小血管症や類洞閉塞症候群などの移植合併症が少ないため、移植成績が良好であった可能性がある。

## 【結論】

高リスク疾患群では、A/A または A/T の遺伝子型を有するドナーを選択することで、移植成績が改善する可能性がある。

# 論文審査の結果の要旨

## 【背景】

同種造血幹細胞移植（同種移植）は、難治性の血液がんを根治させ得る治療法であるが、その反面移植関連死もあり、移植成績を向上させるために様々な工夫が試みられている。ドナーの選択については、どのようなドナーからの移植が最適であるか分かれば、移植成績は向上する。同種移植の際は、移植片対宿主病や感染症、移植前の大量化学療法により、酸化ストレスが亢進しやすく、その結果、血管内皮細胞障害が引き起こされ、血栓性微小血管症や類洞閉塞症候群を発症し、最終的に多臓器不全に至ることがある。ヘムオキシゲナーゼ -1 (HO-1) は細胞保護蛋白であり、細胞を酸化ストレスによる傷害から守る役割を持つ。HO-1 のプロモーター領域の -413 位には、A アレルまたは T アレルとなる遺伝子多型が存在する。A アレルは HO-1 の高発現と関連するため、A アレルを有するドナーからの移植では、HO-1 の内皮細胞に対する細胞保護作用が強く、血管内皮細胞障害が軽

減され、移植成績を向上させる可能性がある。本研究では、ドナーの HO-1 遺伝子型が移植成績に及ぼす影響について検討した。

## 【方法】

日本骨髄バンクを介して非血縁者間骨髄移植を受けた血液がん患者 593 例を対象とした。移植時の状態で高リスク群 232 例と標準リスク群 361 例に分け、それぞれの群で、HO-1 遺伝子に A/A または A/T の遺伝子型を有するドナーからの移植と T/T の遺伝子型を有するドナーからの移植後転帰を解析した。

## 【結果】

高リスク群では、HO-1 遺伝子に A/A または A/T の遺伝子型を有するドナーからの移植 173 例は、T/T 遺伝子型を有するドナーからの移植に比べて、5 年全生存率（35%：25%， $p=0.033$ ）と 5 年無病生存率（35%：22%， $p=0.0072$ ）が有意に優れていた。標準リスク群では差は認められなかった。

## 【考察】

HO-1 遺伝子に A アレルを有するドナーからの移植では、酸化ストレスによる血管内皮細胞障害が起こりにくく、血栓性微小血管症や類洞閉塞症候群などの移植合併症が少ないため、高リスク群で移植成績が良好であった可能性が考えられた。

## 【結論】

高リスク群では、HO-1 遺伝子に A/A または A/T の遺伝子型を有するドナーを選択することで、移植成績を向上できる可能性がある。

本研究は HO-1 遺伝子解析を用いた同種造血幹細胞移植成績の向上につながる研究であり、学位授与に値する論文である。

氏名	菱田健作
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	乙第410号
学位授与年月日	令和3年2月4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 Fibroblast Growth Factor 2 on Burn Injury and Repair Process: Analysis Using a Refined Mouse Model</b> (熱傷治癒促進機構における線維芽細胞増殖因子-2の役割：改変マウスモデルを用いた解析)
論文審査委員	(主査) 教授 渡邊大輔 教授 内藤宗和 教授 妹尾洋 教授 鈴木耕次郎

## 学位論文内容の要旨

### 【背景】

広範囲にわたる熱傷は、代謝亢進、敗血症の全身性炎症反応と多臓器障害を惹起する極めて重篤な疾患である。臨床の現場では線維芽細胞増殖因子-2 (Fibroblast Growth Factor-2, 以下 FGF-2) が用いられているが、正確な治癒促進機構は未だ明らかにされていない。

現在、ブタ、ウサギ、ラット、マウス等を用いた熱傷動物モデルが開発されているが、一定の熱傷を再現性良く作出するマウスモデルは報告されていない。本研究では、高い再現性で熱傷が作出できるマウスモデルを開発し、同モデルを用いて FGF-2 の治癒促進機構を明らかにした。

### 【方法】

先端にサーモスタットの感知導線を接続した直径 8mm の表面平坦なメタルプローブを温度コントローラーに接続することで熱傷作出機を作製した。同機を用いてマウス背部に熱傷を作出し、24 時間後に FGF-2 (100 $\mu$ L Trafermin<sup>TM</sup>) あるいは対照群としてリン酸緩衝食塩水 (Phosphate buffered- saline, PBS) を投与し、熱傷作出後 3 日、5 日に組織を採取して CD31,  $\alpha$ -Smooth Muscle Actin ( $\alpha$ SMA) 免疫に対する免疫染色にて血管増生と間質細胞の増加に関して評価した。

## 【結果】

上記の熱傷作出機によって、一定の深度の熱傷を C57BL/6 マウス背部に作出することに成功した。詳細な条件検討により、1) 生後6カ月齢のマウスを用いること 2) 熱傷は1匹に対して両側に作出しても影響が殆どないこと 3) マウスの毛周期によって作出される熱傷の程度が大きく影響されること 4) 剃毛後灰色部分の Anagen を回避するのがよいこと 5) プロープ先端温度 90℃, 9 秒の接触にて全層性の熱傷を高い再現性にて作出できることがわかった。

CD31 ならびに  $\alpha$ SMA に対する免疫染色にて検討したところ、熱傷作出3日後では FGF-2 群と対象群とで陽性細胞数に有意差はなかったが、作出5日後では、FGF-2 群において CD31 陽性細胞、 $\alpha$ SMA 陽性細胞が共に増加していた。

## 【考察】

本研究では高い再現性でマウス背部に全層熱傷を作出する機器を開発した。同機器を用いて熱傷に対する FGF-2 の効果とその作用機構を検討したところ、FGF-2 が血管新生・増生と線維芽細胞増殖を亢進させることによって治癒を促進していることがわかった。現在、多種多様な遺伝子改変マウスが使用可能な状況にある。本熱傷作出機をこれらのマウスに適用することにより各分子の熱傷における役割を解析することが可能となる。

## 論文審査の結果の要旨

広範囲にわたる熱傷は、代謝亢進、敗血症の全身性炎症反応と多臓器障害を惹起する極めて重篤な疾患である。臨床の現場では線維芽細胞増殖因子-2 (Fibroblast Growth Factor2, 以下 FGF-2) が用いられているが、正確な治癒促進機構は未だ明らかにされていない。

現在、ブタ、ウサギ、ラット、マウス等を用いた熱傷動物モデルが開発されているが、一定の熱傷を再現性良く作出するマウスモデルは報告されていない。本研究では、高い再現性で熱傷が作出できるマウスモデルを開発し、同モデルを用いて FGF-2 の治癒促進機構を明らかにした。

先端にサーモスタットの感知導線を接続した直径 8mm の表面平坦なメタルプロープを温度コントローラーに接続することで熱傷作出機を作製した。同機を用いてマウス背部に熱傷を作出し、24 時間後に FGF-2 (100 $\mu$ L Trafermin™) あるいは対照群としてリン酸緩衝食塩水 (Phosphate buffered- saline, PBS) を投与し、熱傷作出後 3 日、5 日に組織を採取して CD31,  $\alpha$ -Smooth Muscle Actin ( $\alpha$ SMA) 免疫に対する免疫染色にて血管増生と間質細胞の増加に関して評価した。

上記の熱傷作出機によって、一定の深度の熱傷を C57BL/6 マウス背部に作出すること

に成功した。詳細な条件検討により、1) 生後6カ月齢のマウスを用いること 2) 熱傷は1匹に対して両側に作出しても影響が殆どないこと 3) マウスの毛周期によって作出される熱傷の程度が大きく影響されること 4) 剃毛後灰色部分のAnagenを回避するのがよいこと 5) プローブ先端温度90℃, 9秒の接触にて全層性の熱傷を高い再現性にて作出できることがわかった。

CD31ならびに $\alpha$ SMAに対する免疫染色にて検討したところ、熱傷作出3日後ではFGF-2群と対象群とで陽性細胞数に有意差はなかったが、作出5日後では、FGF-2群においてCD31陽性細胞、 $\alpha$ SMA陽性細胞が共に増加していた。

本研究では高い再現性でマウス背部に全層熱傷を作出する機器を開発した。同機器を用いて熱傷に対するFGF-2の効果とその作用機構を検討したところ、FGF-2が血管新生・増生と線維芽細胞増殖を亢進させることによって治癒を促進していることがわかった。現在、多種多様な遺伝子改変マウスが使用可能な状況にある。本熱傷作出機をこれらのマウスに適用することにより各分子の熱傷における役割を解析することが可能となり、今後の発展も期待できることから学位授与に値する論文であると考えられる。

博 士 学 位 論 文

内容の要旨及び審査の結果の要旨

第38集

令和3年6月

発行年月日 令和3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)