

博士學位論文

内容の要旨

及び

審査の結果の要旨

第 40 集

令和 5 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4年4月から令和5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 631 号	野 澤 一 貴	Association between HbA1c levels and diabetic peripheral neuropathy: A case-control study of patients with type 2 diabetes using claims data (ヘモグロビン A1c レベルと糖尿病性末梢神経障害の関連：レセプトデータベースを用いた 2 型糖尿病患者のケースコントロール研究)	…1
〔2〕	甲第 632 号	今 枝 佑 輔	Randomized Controlled Trial of Oral Tranexamic Acid Intervention for the Prevention of Type II Endoleak after Endovascular Abdominal Aneurysm Repair (無作為比較試験による経口トラネキサム酸の腹部大動脈瘤血管内修復術後タイプ II エンドリーク抑制効果の検討)	…4
〔3〕	甲第 633 号	竹 下 寛	Thrombocytopenia and insufficient thrombopoietin production in human small-for-gestational-age infants (small-for-gestational-age 児における血小板減少とトロンボポエチン産生低下)	…7
〔4〕	甲第 634 号	長 尾 一 寛	The Modified eCura System for Identifying High-Risk Lymph Node Metastasis in Patients with Early Gastric Cancer Resected by Endoscopic Submucosal Dissection (内視鏡的粘膜下層剥離術により切除された早期胃癌患者のリンパ節転移リスクを評価するための Modified eCura System)	…10

掲載順位	学位授与番号	氏 名	論 文 題 名	頁
〔5〕	甲第 635 号	横 山 優 樹	Risk factors of first recurrence of <i>Clostridioides difficile</i> infection (クロストリディオイデスディフィシル感染症の初回再発リスク因子の検討)	…13
〔6〕	甲第 636 号	速 水 栄 水	Clinical parameters correlated with the psoas muscle index in Japanese individuals with type 2 diabetes mellitus (日本人 2 型糖尿病患者の大腰筋指数と各種臨床因子との関連についての検討)	…16
〔7〕	甲第 637 号	田 中 章 郎	Association of alcohol consumption with the incidence of proteinuria and chronic kidney disease: a retrospective cohort study in Japan (アルコール摂取と蛋白尿および慢性腎臓病の発生率との関連：日本における後ろ向きコホート研究)	…19
〔8〕	甲第 638 号	小 西 倫 之	Efficacy of a Combination Therapy for Difficulties Waking Up in Non-School-Attending Students (不登校生の起床困難に対する併用療法の有効性)	…22
〔9〕	甲第 639 号	岡 本 知 士	Amount of proteinuria as associated with severity classification of pregnant women with preeclampsia (妊娠高血圧腎症における尿中蛋白排泄量と母体重症度との関連)	…25

掲載順位	学位授与番号	氏名	論文題名	頁
[10]	甲第 640 号	川出 由佳	Relationship between cognitive domains and hearing ability in memory clinic patients: how did the relationship change after 6 months of introducing a hearing aid? (もの忘れセンター外来患者における認知領域と聴力との関係：補聴器導入6カ月後にどのように変化したか?)	…28
[11]	甲第 641 号	北村 文也	Relationship between doses of antihypertensive drugs and left ventricular mass index changes in hemodialysis patients in a Japanese cohort (日本人コホートにおける血液透析患者の降圧薬投与量と左心室質量指数変化との関係)	…31
[12]	甲第 642 号	篠田 かおる	Effect of interprofessional education on cadaver dissection seminar (解剖セミナーにおける多職種連携の学習効果)	…34
[13]	甲第 643 号	鈴木 千春	Cardioprotection via Metabolism for Rat Heart Preservation Using the High-Pressure Gaseous Mixture of Carbon Monoxide and Oxygen (一酸化炭素と酸素の混合ガスを用いた高圧気相保存法にて保存されたラット心臓における代謝を介した保護作用)	…37
[14]	甲第 644 号	田中 紘也	Interleukin-6 blockade reduces salt-induced cardiac inflammation and fibrosis in subtotal nephrectomized mice (5/6 腎摘マウスにおいて、IL-6 受容体阻害薬は塩分負荷が惹起する心臓の炎症と線維化を抑制する)	…40

掲載順位	学位授与番号	氏名	論文題名	頁
[15]	甲第 645 号	沼本真吾	Acute encephalopathy in children with tuberous sclerosis complex (小児結節性硬化症における急性脳症)	…43
[16]	甲第 646 号	Mrityunjoy Biswas	Cell surface expression of human RP105 depends on <i>N</i> -glycosylation of MD-1 (ヒト RP105 の細胞表面発現は MD-1 の N 型糖鎖付加に依存する)	…46
[17]	甲第 647 号	藤田貢平	Relationship of loudness-dependent auditory evoked potentials with change-related cortical responses (ラウドネス依存性聴覚誘発電位と変化関連脳皮質反応の関連性)	…49
[18]	甲第 648 号	水野大輔	Recurrent position and innervation pattern of recurrent peroneal nerve: A cadaveric study (腓骨反回枝の反回する位置と分布パターン：解剖学的研究)	…52
[19]	甲第 649 号	山梨裕貴	Efficacy of Methotrexate on Rat Knee Osteoarthritis Induced by Monosodium Iodoacetate (ヨード酢酸にて作成した変形性膝関節症ラットに対するメソトレキサートの有効性について)	…55
[20]	甲第 650 号	楊鈞雅	Comparison of the decompressive effect of different surgical procedures for dysthyroid optic neuropathy using 3D printed models (3D プリントモデルを用いた甲状腺視神経症に対する眼窩減圧術の減圧効果の比較)	…58

掲載順位	学位授与番号	氏 名	論 文 題 名	頁
[21]	甲第 651 号	石 原 美 来	Clinical performance of digital breast tomosynthesis-guided vacuum-assisted biopsy: a single-institution experience in Japan (マンモグラフィ石灰化病変におけるトモシンセシスガイド下吸引式組織生検の有用性)	…61
[22]	甲第 652 号	杉 本 奈扶美	Effect of empagliflozin on <i>Candida glabrata</i> adhesion to vaginal epithelial cells (膾上皮細胞への <i>Candida glabrata</i> の接着に及ぼすエンパグリフロジンの影響)	…64
[23]	甲第 653 号	笹 島 沙知子	Thermal gradient ring reveals thermosensory changes in diabetic peripheral neuropathy in mice (マウス糖尿病性末梢神経障害における温痛感覚変化を明らかにする温度勾配装置 (Thermal Gradient Ring) を用いた分析)	…67
[24]	甲第 654 号	杉 田 虎太郎	Long-lasting leukocytosis in patients with schizophrenia treated with clozapine after electroconvulsive therapy: ECT stabilizes white blood cell count (電気けいれん療法後 (ECT) にクロザピンで治療された統合失調症患者の長期持続性白血球増加: ECT は白血球数を安定させる)	…70
[25]	甲第 655 号	青 山 貴 洋	Physical and dosimetric characterization of thermoset shape memory bolus developed for radiotherapy (放射線治療用熱硬化性形状記憶ボラスの物理的および線量的特性評価)	…73

掲載順位	学位授与番号	氏 名	論 文 題 名	頁
[26]	甲第 656 号	上 島 順 子	SARC-F Predicts Mortality Risk of Older Adults during Hospitalization (SARC-F は入院中の高齢者の死亡リスクを予測する)	…76
[27]	甲第 657 号	大 塚 俊	Efficacy of urea solution reperfusion to a formalin-embalmed cadaver for surgical skills training (ホルマリン固定遺体への尿素の再灌流が外科手術手技トレーニングに及ぼす影響)	…79
[28]	甲第 658 号	越 野 顕	High phospho - histone H3 expression uniquely predicts favorable survival among four markers of cellular proliferation in colorectal cancer (大腸がんにおける細胞増殖の4つのマーカーのうち、リン酸化ヒストン H3 の高発現は一意に有利な生存を予測する)	…82
[29]	甲第 659 号	城 由起子	Changes in visual attentional behavior in complex regional pain syndrome: A preliminary study (複合性局所疼痛症候群患者の注視行動変化：予備的研究)	…85
[30]	甲第 660 号	杉 村 明佳音	Expression and Prognostic Significance of CD47-SIRPA Macrophage Checkpoint Molecules in Colorectal Cancer (大腸癌におけるマクロファージチェックポイント分子 CD47-SIRPA の発現と臨床病理学的意義)	…88
[31]	甲第 661 号	石 川 綾 華	Impact of Menopause and the Menstrual Cycle on Oxidative Stress in Japanese Women (日本人女性における閉経と月経周期が酸化ストレスに及ぼす影響)	…91

掲載順位	学位授与番号	氏 名	論 文 題 名	頁
[32]	甲第 662 号	W u Y a n h u a	Isolation of the Anti-inflammatory Agent Myceliostatin from a Methionine-Enriched Culture of <i>Myceliophthora thermophila</i> ATCC 42464 (メチオニン添加培養した <i>Myceliophthora thermophila</i> ATCC 42464 からの抗炎症物質の単離)	…94
[33]	乙第 418 号	上 田 博 子	Corticotrophin-releasing hormone stimulation tests in late-onset circulatory collapse (晩期循環不全 (LCC) に対する副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン (CRH) 負荷試験)	…98
[34]	乙第 419 号	大 西 知 広	Prevalence and clinical outcomes of triglyceride deposit cardiomyovasculopathy among haemodialysis patients (血液透析患者における中性脂肪蓄積心筋血管症の有病率と臨床転帰について)	…101
[35]	乙第 420 号	日 高 悠 嗣	Two-year outcomes of low-exposure extended-release tacrolimus and mycophenolate mofetil regimen in <i>de novo</i> kidney transplantation: A multi-center randomized controlled trial (生体腎移植における低濃度タクロリムス徐放性製剤とミコフェノール酸モフェチル併用レジメンに対する多施設共同ランダム化比較試験)	…104
[36]	乙第 421 号	藤 崎 宏 之	Long-term results of laparoscopic Hassab's procedure for esophagogastric varices with portal hypertension (門脈圧亢進症に伴う食道胃静脈瘤に対する Hassab 手術の長期結果)	…107

掲載順位	学位授与番号	氏名	論文題名	頁
[37]	乙第422号	下和弘	Effects of a 12-week workplace counseling program on physical activity and low back pain: A pilot randomized controlled study (12週間の職場における面談介入の身体活動量および腰痛への効果)	…110

氏名	野 ^の 澤 ^{ざわ} 一 ^{かず} 貴 ^{たか}
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第631号
学位授与年月日	令和4年7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	Association between HbA1c levels and diabetic peripheral neuropathy: A case-control study of patients with type 2 diabetes using claims data (ヘモグロビン A1c レベルと糖尿病性末梢神経障害の関連：レセプトデータベースを用いた2型糖尿病患者のケースコントロール研究)
掲載雑誌	Drugs Real World Outcomes.2022;9(3):403-414
論文審査委員	(主査) 教授 妹尾 洋 教授 鈴木 孝太 教授 神谷 英紀 教授 高見 昭良

学位論文内容の要旨

【背景】

2型糖尿病(T2DM)患者における糖尿病性末梢神経障害(DPN)の予防において、1型糖尿病と異なり、血糖コントロールの効果に関するエビデンスは限定的である。ヘモグロビンA1c(HbA1c)とDPNの関連性は知られているが、縦断的な観点においてHbA1cの平均値やその変動の大きさ等のどのパラメーターが重要な指標になるかは明確になっていない。本研究は、大規模な医療レセプトデータベースを用いて、DPNと関連する縦断的なHbA1cパラメーターおよびその他の因子を探索することを目的とした。

【方法】

医療レセプトデータベースを用いて、DPNの疾病コードを有するT2DM患者(T2DM-DPN)とDPNの疾病コードの無いT2DM患者(Control)を抽出し、年齢、性別、診断年、最初にT2DMと診断されてからの期間でマッチングし、ケースコントロール研究を実施した。DPNの関連因子を探索するため、ロジスティック回帰分析、および平均HbA1cの目標値を推定するため、ROC解析を実施した。

【結果】

27,567,797名のデータベースのうち、1,792,037名のT2DMから、1,632名（各群816名）のT2DM-DPNおよびControlがマッチングされ解析された（Fig.1）。3年間の観察期間における平均HbA1cはT2DM-DPNで $7.2 \pm 1.0\%$ 、Controlで $6.9 \pm 1.1\%$ であった（Table 1）。多重ロジスティック回帰分析の結果（Table 2）、3年間の平均HbA1cがDPNと有意に関連した（調整オッズ比：1.23, 95% CI: 1.06-1.42）。一方、3年間のHbA1cの変動の大きさについて、有意な関連はみられなかった。また、ROC曲線による分析で、T2DM-DPNとControlを区別する平均HbA1c値は6.5-7.1%であった（Fig.2）。

【結論】

実臨床データを用いた結果、T2DMにおいて、3年の平均HbA1c値とDPNとの関連が示されたが、HbA1cの変動の大きさは関連しなかった。また、更に確認のための詳細な研究が必要であるが、T2DM患者におけるDPNの発症や進行の予防として、ターゲットHbA1c値は6.5-7.1%である可能性が示され、この結果は国内外の診療ガイドラインと概ね一致した。T2DMにおいて、血糖コントロールは、網膜症や腎症と同様に、DPNの発症予防・進行抑制に有益であることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

【背景】

2型糖尿病（T2DM）患者における糖尿病性末梢神経障害（DPN）の予防に関しては、1型糖尿病と異なり、血糖コントロールの効果に関するエビデンスは限定的である。ヘモグロビンA1c（HbA1c）とDPNの関連性は知られているが、縦断的な観点においてHbA1cの平均値やその変動の大きさ等のどのパラメーターが重要な指標になるかは明確になっていない。本研究は、大規模な医療レセプトデータベースを用いて、DPNと関連する縦断的なHbA1cパラメーターおよびその他の因子を探索することを目的とした。

【方法】

医療レセプトデータベースを用いて、DPNの疾病コードを有するT2DM患者（T2DM-DPN）とDPNの疾病コードの無いT2DM患者（Control）を抽出し、年齢、性別、診断年、最初にT2DMと診断されてからの期間でマッチングし、ケースコントロール研究を実施した。DPNの関連因子を探索するためにロジスティック回帰分析、および、平均HbA1cの目標値を推定するためにROC解析を実施した。

【結果】

27,567,797名のデータベースのうち、1,792,037名のT2DM患者から1,632名（各群816名）のT2DM-DPNおよびControlがマッチングされ解析された。3年間の観察期間における平均HbA1cはT2DM-DPNで $7.2 \pm 1.0\%$ 、Controlで $6.9 \pm 1.1\%$ であった。多重ロ

ジスティック回帰分析の結果、3年間の平均 HbA1c が DPN と有意に関連した（調整オッズ比：1.23, 95% CI: 1.06-1.42）。一方、3年間の HbA1c の変動の大きさについては有意な関連はみられなかった。また、ROC 曲線による分析で T2DM-DPN と Control を区別する平均 HbA1c 値は 6.5-7.1%であった。

【考察】

実際の臨床データを用いた結果、3年の平均 HbA1c 値と DPN との関連が示されたが、HbA1c の変動の大きさは関連しなかった。また、確認のための詳細な研究が必要であるが、T2DM 患者における DPN の発症や進行の予防として、ターゲット HbA1c 値は 6.5-7.1%である可能性が示され、この結果は国内外の診療ガイドラインと概ね一致した。T2DM において、血糖コントロールは網膜症や腎症と同様に DPN の発症予防・進行抑制に有益であることが示唆された。

以上のことから、学位授与に値する論文であると判定した。

氏 名	いま えだ ゆう すけ 今 枝 佑 輔
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第632号
学位授与年月日	令和4年9月8日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	Randomized Controlled Trial of Oral Tranexamic Acid Intervention for the Prevention of Type II Endoleak after Endovascular Abdominal Aneurysm Repair (無作為比較試験による経口トラネキサム酸の腹部大動脈瘤血管内修復術後タイプⅡエンドリーク抑制効果の検討)
掲載雑誌	Ann Thorac Cardiovasc Surg.2022;28(4):286-292
論文審査委員	(主査) 教授 松 山 克 彦 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

【目的】

本研究の目的は、経口トラネキサム酸(TA)の腹部大動脈瘤に対するステントグラフト内挿術(EVAR)術後合併症としてのタイプⅡエンドリーク(EL2)に対する予防効果について、無作為比較試験で高いエビデンスレベルで証明することである。

【方法】

2017年5月から2020年1月までの間にEVARを受けた患者85名を対象とした(TA群:41名,非TA群:44名)。TA群の患者にはEVAR術後1か月間,750mg/日のTA投与を行った。EL2の発生率,血液凝固・線溶能,および動脈瘤径の変化を二群間で比較検討した。

【結果】

EVAR術後7日目に,EL2はTA群で14名の患者(34.1%)に,非TA群で7名の患者(15.9%)に認められた。また,EVAR術後1か月目に,TA群で12名の患者(29.3%)に,非TA群で6名の患者(13.6%)に認められた。二群間でEL2の発生率に有意差を認めなかった(p値=0.051, 0.08)。血液検査の結果において,TA群ではFDPとDダイマーが有意に抑制されていた。またTAの内服の有無に関係なく,動脈瘤径の変化に有意差は認められなかった。

【結論】

本研究では TA の抗線溶効果が証明されたが、EVAR 術後の EL2 抑制効果を証明するに至らなかった。

論文審査の結果の要旨

【諸言】

腹部大動脈瘤ステントグラフト内挿術 (EVAR) 後のタイプIIエンドリーク (EL2) は手術の巧拙と無関係に発生し、術後の瘤径拡大に影響する。その結果、追加治療が必要な患者が一定数存在する。近年、トラネキサム酸 (TA) の内服が EL2 予防に効果があるとする報告がある。

【研究方法】

本研究の目的は、TA の EL2 に対する予防効果が無作為比較試験により検証することである。2017 年 5 月から 2020 年 1 月までの間に EVAR を受けた患者 100 名を対象とし、TA 群には EVAR 術後 30 日間、750mg/日の TA 投与を行った。術後 1 か月の時点でデータに欠損のない 85 名を解析した (TA 群: 41 名, 非 TA 群: 44 名)。術後 EL2 の発生率、および動脈瘤径の変化率を術後 7 日目, 1 か月, 6 か月, 1 年の CT 検査で、また術後 3 日目, 7 日目, 1 か月の時点での血液検査データを用いて FDP, D ダイマー, PIC, TAT の値をそれぞれ二群間で比較検討した。

【結果】

EL2 は EVAR 術後 7 日目に、TA 群で 14 名 (34.1%) に、非 TA 群で 7 名 (15.9%) に認められた。また、1 か月目に、それぞれ 12 名 (29.3%), 6 名 (13.6%) に認められた。二群間で EL2 の発生率に有意差を認めなかった (p 値: 0.051, 0.08)。動脈瘤径の変化率は術後 6 か月において TA 群で $-5.1 \pm 8.8\%$, 非 TA 群で $-6.2 \pm 9.1\%$, 術後 1 年において TA 群で $-8.5 \pm 13.6\%$, 非 TA 群で $-10.6 \pm 12.6\%$ と差を認めなかった (p 値: 0.31, 0.25)。血液検査の結果において、術後 3 日目では非 TA 群で FDP $17.9 \pm 16.7 \mu\text{g/dL}$, D ダイマー $7.68 \pm 6.89 \mu\text{g/dL}$, TA 群で FDP $11.2 \pm 9.7 \mu\text{g/dL}$, D ダイマー $4.22 \pm 3.77 \mu\text{g/dL}$ と有意に上昇が抑制されていた (p 値: 0.02, <0.01)。術後 7 日目では非 TA 群で FDP $15.8 \pm 9.0 \mu\text{g/dL}$, D ダイマー $7.27 \pm 4.61 \mu\text{g/dL}$, TA 群で FDP $8.5 \pm 5.1 \mu\text{g/dL}$, D ダイマー $3.72 \pm 2.50 \mu\text{g/dL}$ と差がさらに顕著であった (p 値ともに <0.01)。しかし、術後 1 か月の時点では TA 群で FDP $13.9 \pm 21.9 \mu\text{g/dL}$, D ダイマー $5.76 \pm 7.12 \mu\text{g/dL}$, 非 TA 群で FDP $18.0 \pm 14.5 \mu\text{g/dL}$, D ダイマー $7.87 \pm 5.86 \mu\text{g/dL}$ で有意差は消失していた (p 値: 0.30, 0.14)。

【結論】

本研究において TA 投与による抗線溶効果が証明されたが、投与期間が 1 か月と短かったこともあり、EVAR 後の EL2 抑制効果ならびに術後 1 年における瘤径の縮小効果は認

められなかった。しかしながら，本研究は今後さらなる研究により TA によるエンドリーク抑制効果の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	たけした さとる 竹下 寛
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第633号
学位授与年月日	令和4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	Thrombocytopenia and insufficient thrombopoietin production in human small-for-gestational-age infants (small-for-gestational-age 児における血小板減少とトロンボポエチン産生低下)
掲載雑誌	Pediatric Research.2022;93(3):619-624
論文審査委員	(主査) 教授 奥村 彰久 教授 渡辺 秀人 教授 米田 政志 教授 高見 昭良

学位論文内容の要旨

【背景】

妊娠高血圧症候群（HDP）を代表とするような子宮内血流抑制を呈する病態は、胎児発育遅延をもたらし、身長・体重が10% tile 未満と定義される不当軽量児（SGA 児）となる。SGA 児には $150 \times 10^3/\mu\text{L}$ 未満の血小板減少が頻繁にみられることが知られているが、その原因は不明であった。妊娠女性の高齢化を背景に HDP 罹患率は増加傾向であり、SGA 児の合併症の病態解明および治療や予防は、現代の日本の喫緊の課題といえる。本研究の目的は、SGA 児の血小板減少が、巨核球の分化・増殖促進因子であるトロンボポエチン（TPO）産生の不足に起因するかどうか明らかにすることである。

【方法】

2018年4月～2021年3月に愛知医科大学病院周産期母子医療センターに入院した在胎37週未満の早産児を対象に前方視的研究を行った。染色体異常，新生児死亡，低酸素性虚血性脳症，先天性奇形症候群，輸血を受けた児，母体胎児間輸血症候群，敗血症，胎児感染症が疑われるものは除外した。出生時の体格からSGA児と非SGA児に分類して患者背景および血液検査データを観察し，ELISA法を用いて血清TPO濃度の測定を行った。統計解析はEZRを用いて行った。なお，本研究は病院倫理委員会の承認を得たのち，保護者から書面による同意を得て行った。

【結果】

対象期間に入院した早産児 284 例のうち、SGA 児 30 例、非 SGA 児 172 例を対象とした。SGA 児の原因は、HDP、臍帯辺縁付着などの臍帯因子、双胎や品胎であった。SGA 児と非 SGA 児の両群において在胎週数や性別、Apgar スコアなどに有意差はなく、両群とも頭蓋内出血など重篤な出血症状はみられなかった。血小板数は生後 72 時間未満のみ SGA 児で低く、生後 7 日目以降は両群間で有意差がなかった。生後 72 時間未満の幼弱血小板比率 (IPF) と血清 TPO 濃度は、非 SGA 児では血小板数と逆相関がみられたが SGA 児では相関はなかった。血小板減少を呈した乳児で比較すると、SGA 児の生後 72 時間未満の IPF と血清 TPO 濃度は、非 SGA 児と比較して有意に低かった。

【考察】

SGA 児で生後早期に一過性の血小板減少がみられた。非 SGA 児では血小板減少時に IPF が上昇し血小板産生の亢進を示唆するが、SGA 児では IPF が上昇せず血小板産生能が低下していることを示唆した。さらに、血清 TPO 濃度も血小板減少を呈する SGA 児では低く、TPO 産生の低下が原因である可能性を示唆した。

【結論】

SGA 児の血小板減少の原因は TPO 産生低下に伴う血小板産生抑制である可能性を示した。この結果は血小板減少の病因解明に付与する知見であり、TPO 受容体作動薬が新規治療薬として効果を発揮し得ることを示唆するものである。

論文審査の結果の要旨

妊娠高血圧症候群 (HDP) などの子宮内血流抑制を呈する病態は、胎児発育遅延をもたらす身長・体重が 10% tile 未満と定義される不当軽量児 (SGA 児) となる。SGA 児には $150 \times 10^3/\mu\text{L}$ 未満の血小板減少が頻繁にみられることが知られているが、その原因は不明であった。妊娠女性の高齢化を背景に HDP 罹患率は増加傾向であり、SGA 児の合併症の病態解明および治療や予防は、現代の日本の喫緊の課題といえる。本研究の目的は、SGA 児の血小板減少が、巨核球の分化・増殖促進因子であるトロンボポエチン (TPO) 産生の不足に起因するかどうか明らかにすることである。

2018 年 4 月～2021 年 3 月に愛知医科大学病院周産期母子医療センターに入院した在胎 37 週未満の早産児を対象に前方視的研究を行った。染色体異常、新生児死亡、低酸素性虚血性脳症、先天性奇形症候群、輸血を受けた児、母体胎児間輸血症候群、敗血症、胎児感染症が疑われるものは除外した。出生時の体格から SGA 児と非 SGA 児に分類して患者背景および血液検査データを観察し、ELISA 法を用いて血清 TPO 濃度の測定を行った。統計解析は EZR を用いて行った。

対象期間に入院した早産児 284 例のうち、SGA 児 30 例、非 SGA 児 172 例を対象とした。

SGA 児の原因は、HDP、臍帯辺縁付着などの臍帯因子、双胎や品胎であった。SGA 児と非 SGA 児の両群において在胎週数や性別、Apgar スコアなどに有意差はなく、両群とも頭蓋内出血など重篤な出血症状はみられなかった。血小板数は生後 72 時間未満のみ SGA 児で低く、生後 7 日目以降は両群間で有意差がなかった。生後 72 時間未満の幼弱血小板比率 (IPF) と血清 TPO 濃度は、非 SGA 児では血小板数と逆相関がみられたが SGA 児では相関はなかった。血小板減少を呈した乳児で比較すると、SGA 児の生後 72 時間未満の IPF と血清 TPO 濃度は、非 SGA 児と比較して有意に低かった。

SGA 児で生後早期に一過性の血小板減少がみられた。非 SGA 児では血小板減少時に IPF が上昇し血小板産生の亢進を示唆するが、SGA 児では IPF が上昇せず血小板産生能が低下していることを示唆した。さらに、血清 TPO 濃度も血小板減少を呈する SGA 児では低く、TPO 産生の低下が原因である可能性を示唆した。この結果は血小板減少の病因解明に付与する知見であり、TPO 受容体作動薬が新規治療薬として効果を発揮し得ることを示唆するものである。

この研究は、SGA 児の血小板減少が TPO の産生が不十分なことに関連することを示し、SGA の病態を明らかにした点で臨床的な価値が高い。この知見は、SGA 児の血小板減少に対する TPO 受容体作動薬の有効性を示唆する点で、新たな治療法の開発の視点でも重要である。これらのことから、この研究の成果が新生児医療の進歩に寄与することが期待される。

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	なが おかず ひろ 長 尾 一 寛
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第634号
学位授与年月日	令和4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 Modified eCura System for Identifying High-Risk Lymph Node Metastasis in Patients with Early Gastric Cancer Resected by Endoscopic Submucosal Dissection (内視鏡的粘膜下層剥離術により切除された早期胃癌患者のリンパ節転移リスクを評価するための Modified eCura System)
掲載雑誌	Gastroenterology Insights.2022;13(1):60-67
論文審査委員	(主査) 教授 佐野 力 教授 内藤 宗和 教授 都築 豊徳 教授 森 直治

学位論文内容の要旨

【背景】

内視鏡的粘膜下層剥離術は、リンパ節転移のない早期胃癌患者に対する標準的な治療となっている。内視鏡的粘膜下層剥離術後のリンパ節転移の予測は早期胃癌患者の予後を決定するために重要であり、その評価には eCura System が用いられている。

この研究では、早期胃癌に対して内視鏡的粘膜下層剥離術を施行し、非治癒切除となった患者のリンパ節転移のリスク因子を予測すること、また eCura System の精度を向上、簡略化させることを目的とした。

【方法】

日本の医療機関5施設における多施設共同研究である。対象は、内視鏡的粘膜下層剥離術による早期胃癌切除を受け、非治癒切除と診断された150人の患者とした。すべての患者は、内視鏡的粘膜下層剥離術後にリンパ節郭清を伴う追加手術を受けている。

リンパ節転移リスクを各臨床病理学的因子に対して統計学的評価を行った。また、レシーバー動作特性曲線(ROC)分析を使用して、高・中・低リスクの3群に分類する既存の eCura System 修正、高リスク群・低リスク群の2群に簡略化した Modified eCura System の運用について検討した。

【結果】

150人の患者のうち、19人（13％）にリンパ節転移を認めた。多変量解析においては、リンパ管侵襲と腫瘍サイズ> 30mmは独立したリンパ節転移の危険因子であった。eCura Systemに基づいて4以上をカットオフ値として用いて高リスク群・低リスク群の2群に分類すると（既存のeCura Systemでは高・中・低リスクの3群に分類）、リンパ節転移の発生率は、低リスク群（0-3ポイント）よりも高リスク群（4-7ポイント）で有意に高かった。（オッズ比12.0, 95%信頼区間3.7-54.2, $p<0.0001$ ）

【結論】

既報通り eCura system はリンパ節転移リスクの評価に有用であることが確認された。今回新たに検討した Modified eCura System では4点以上をカットオフ値とすることで、早期胃癌患者の内視鏡的粘膜下層剥離術後のリンパ節転移リスク分類を簡略化できる可能性が示唆された。更なる有効性に関しては、前向きで長期的な追跡調査が必要と考えられる。

論文審査の結果の要旨

【背景】

内視鏡的粘膜下層剥離術は、リンパ節転移のない早期胃癌患者に対する標準的な治療となっている。内視鏡的粘膜下層剥離術後のリンパ節転移の予測は早期胃癌患者の予後を決定するために重要であり、その評価には eCura System が用いられている。

【目的】

早期胃癌に対して内視鏡的粘膜下層剥離術を施行し、非治癒切除となった患者のリンパ節転移のリスク因子の予測と、eCura System の精度を向上、簡略化させる。

【方法】

日本の医療機関5施設における多施設共同研究である。対象は、内視鏡的粘膜下層剥離術による早期胃癌切除を受け、非治癒切除と診断され追加外科切除を施行された150人の患者とした。すべての患者は、内視鏡的粘膜下層剥離術後にリンパ節郭清を伴う追加手術を受けている。リンパ節転移リスクを各臨床病理学的因子に対して統計学的評価を行った。また、レシーバー動作特性曲線（ROC）分析を使用して、高・中・低リスクの3群に分類する既存のeCura System 修正、高リスク群・低リスク群の2群に簡略化した Modified eCura System の運用について検討した。

【結果】

150人の患者のうち、19人（13％）にリンパ節転移を認めた。多変量解析においては、リンパ管侵襲と腫瘍サイズ> 30mmは独立したリンパ節転移の危険因子であった。eCura Systemに基づいて4以上をカットオフ値として用いて高リスク群・低リスク群の2群に

分類すると（既存の eCura System では高・中・低リスクの3群に分類），リンパ節転移の発生率は，低リスク群（0-3 ポイント）よりも高リスク群（4-7 ポイント）で有意に高かった。（オッズ比 12.0, 95%信頼区間 3.7-54.2, $p < 0.0001$ ）

【結論】

既報通り eCura system はリンパ節転移リスクの評価に有用であることが確認された。今回新たに検討した Modified eCura System では4点以上をカットオフ値とすることで，早期胃癌患者の内視鏡的粘膜下層剥離術後のリンパ節転移リスク分類を簡略化できる可能性が示唆された。更なる有効性に関しては，前向きで長期的な追跡調査が必要と考えられる。

早期胃癌に対する胃内視鏡的粘膜下層剥離術における eCura System の有用性を検証し，eCura System のさらなる改良・簡略化するために，本研究より得られた知見は新たなものであり，今後更なる発展・普及が予想される胃内視鏡的粘膜下層剥離術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	横山優樹
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第635号
学位授与年月日	令和4年9月29日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	Risk factors of first recurrence of <i>Clostridioides difficile</i> infection (クロストリディオイデスディフィシル感染症の初回再発リスク因子の検討)
掲載雑誌	Anaerobe.2022;75:102556
論文審査委員	(主査) 教授 春日井 邦 夫 教授 鈴木 孝 太 教授 高 見 昭 良 教授 佐 野 力

学位論文内容の要旨

【背景】

Clostridioides difficile は芽胞形成を行う偏性嫌気性グラム陽性桿菌であり、ヒトにおける無症候性キャリアおよび、河川、土壌などの環境中にも存在する。*C.difficile* 感染症(CDI)は免疫の攪乱や環境要因、宿主要因によって発症する院内感染症の1つであり、症例の大部分は腸管感染である。CDIはメトロニダゾール(MNZ)やバンコマイシン(VCM)によって効果的に治療が可能だが、適切な治療後の患者の約25%が再発し、再発症例の40%から65%が再発を繰り返すとされる。よって初回再発を抑制することは2回以上の再発を抑制することにつながる。再発性CDIのリスク因子としては高齢(65歳以上)、抗菌薬使用、腎不全などの重篤な基礎疾患、プロトンポンプインヒビターの使用が知られているが、初回再発に限定したCDIのリスク因子に関する報告はない。初回再発CDIを特定することにより院内での集団発生の抑制や入院期間の短縮による医療費の削減につながると考えられる。本研究では初回再発CDIのリスク因子の検討を行った。

【方法】

2015年2月から2019年2月の期間で、便性状がブリストルスケール5以上の排便が確認され、便中にtoxinBが確認された愛知医科大学病院に入院中である20歳以上の患者を対象とし後方視的に検討を行った。単変量解析で有意であった因子を選択しロジスティック

ク回帰分析により多変量解析を行いリスク因子の検討を行った。再発 CDI は国内ガイドラインに基づき初回 CDI の適切な治療から 8 週間以内に発症した CDI と定義した。

【結果】

ロジスティック回帰分析を行った結果、「経鼻胃管留置」(オッズ比 (OR) : 2.77, 95% 信頼区間 (CI) : 1.12-6.85) または「初回 CDI までのプロバイオティクス製剤の内服 (CDI に対するプロバイオティクス製剤の予防的内服)」(オッズ比 (OR): 2.96, 95% 信頼区間 (CI): 1.22-7.18) の治療を受けていた症例において初回再発 CDI 発症と有意な関連が認められた。

【考察】

プロバイオティクス製剤は腸の免疫機能の調節など宿主に健康上の利益をもたらすことが報告されており、CDI の予防と治療のどちらにも提案されている。実際にプロバイオティクス投与により CDI の発生が減少したとの報告もあり、本研究はプロバイオティクスの使用を否定するものではないが、本研究のプロバイオティクス製剤の内服後に発症した CDI で再発リスクが高くなる可能性があるという結果はこれまでにない新しい知見であり、CDI の再発予防への早期かつ適切な臨床的な対応に有用であると考えられる。

【結論】

今回の調査により、経鼻胃管留置中に生じた CDI とプロバイオティクス製剤の内服中に生じた CDI はその後の初回再発リスクが上昇する可能性が考えられる。

論文審査の結果の要旨

【背景】

Clostridioides difficile は芽胞形成を行う偏性嫌気性グラム陽性桿菌であり、ヒトにおける無症候性キャリアおよび、河川、土壌などの環境中にも存在する。*C.difficile* 感染症 (CDI) は免疫の攪乱や環境要因、宿主要因によって発症する院内感染症の 1 つであり、症例の大部分は腸管感染である。CDI はメトロニダゾール (MNZ) やバンコマイシン (VCM) によって効果的に治療が可能だが、適切な治療後の患者の約 25% が再発し、再発症例の 40% から 65% が再発を繰り返すとされる。よって初回再発を抑制することは 2 回以上の再発を抑制することにつながる。再発性 CDI のリスク因子としては高齢 (65 歳以上)、抗菌薬使用、腎不全などの重篤な基礎疾患、プロトンポンプインヒビターの使用が知られているが、初回再発に限定した CDI のリスク因子に関する報告はない。初回再発 CDI を特定することにより院内での集団発生の抑制や入院期間の短縮による医療費の削減につながると考えられる。本研究では初回再発 CDI のリスク因子の検討を行った。

【方法】

2015 年 2 月から 2019 年 2 月の期間で、便性状がブリストルスケール 5 以上の排便が確認され、便中に toxinB が確認された愛知医科大学病院に入院中である 20 歳以上の患者を

対象とし後方視的に検討を行った。単変量解析で有意であった因子を選択しロジスティック回帰分析により多変量解析を行いリスク因子の検討を行った。再発 CDI は国内ガイドラインに基づき初回 CDI の適切な治療から 8 週間以内に発症した CDI と定義した。

【結果】

ロジスティック回帰分析を行った結果、「経鼻胃管留置」(オッズ比 (OR) :2.77, 95% 信頼区間 (CI) : 1.12-6.85) または「初回 CDI までのプロバイオティクス製剤の内服 (CDI に対するプロバイオティクス製剤の予防的内服)」(オッズ比 (OR): 2.96, 95% 信頼区間 (CI): 1.22-7.18) の治療を受けていた症例において初回再発 CDI 発症と有意な関連が認められた。

【考察】

プロバイオティクス製剤は腸の免疫機能の調節など宿主に健康上の利益をもたらすことが報告されており、CDI の予防と治療のどちらにも提案されている。実際にプロバイオティクス投与により CDI の発生が減少したとの報告もあり、本研究はプロバイオティクスの使用を否定するものではないが、本研究のプロバイオティクス製剤の内服後に発症した CDI で再発リスクが高くなる可能性があるという結果はこれまでにない新しい知見であり、CDI の再発予防への早期かつ適切な臨床的な対応に有用であると考えられる。

【結論】

今回の調査により、経鼻胃管留置中に生じた CDI とプロバイオティクス製剤の内服中に生じた CDI はその後の初回再発リスクが上昇する可能性が考えられる。

本研究により、CDI の初回再発のリスク因子は、従来提唱されていた再発性 CDI のリスク因子とは異なることが明らかとなり、臨床現場における CDI による院内感染などの抑制につながる有用な知見が示され、学位を授与するに値すると判定した。

氏名	はやみえみ 速水栄水
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第636号
学位授与年月日	令和4年9月29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	Clinical parameters correlated with the psoas muscle index in Japanese individuals with type 2 diabetes mellitus (日本人2型糖尿病患者の大腰筋指数と各種臨床因子との関連についての検討)
掲載雑誌	Diabetology International.2022;14(1):76-85
論文審査委員	(主査) 教授 伊藤 理 教授 増 渕 悟 教授 石 本 卓 嗣 教授 鈴 木 耕次郎

学位論文内容の要旨

【目的】

糖尿病合併症である筋萎縮は、2型糖尿病コントロールの増悪因子にもなる。本研究では、2型糖尿病における筋萎縮機序を解明するために、全身筋肉量の推定指標である大腰筋指数 (Psoas Muscle mass Index: PMI) と、各種臨床因子との関連を検討した。

【方法】

愛知医科大学病院糖尿病内科に2020年7月から2021年4月の期間で教育入院した2型糖尿病患者の内、担癌患者を除外し、体幹部CTを撮影した51人(男性31人、女性20人)を対象とした。画像解析ソフトウェアを用いて第3腰椎レベルの左右大腰筋横断面積を測定し、身長²で除した値をPMIとして算出した。更に統計ソフトウェアを使用して、各種臨床因子との相関を比較検討した。

【結果】

年齢と性別で補正した重回帰分析にて、PMIは体重、body mass index、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、クレアチニンキナーゼ、遊離トリヨードサイロニン/遊離サイロキシシン (FT3/FT4) 比、甲状腺刺激ホルモン (TSH)、尿C-ペプチド、及び両側大腿骨頸部における若年成人骨密度平均値比率とそれぞれ正相関を示し、血清補正カルシウムとは逆相関を示した。更に、TSH及びFT3/

FT4 比により低 PMI を診断する目的で受信者動作特性 (ROC) 曲線を作成した結果、曲線下面積は各々 0.593 と 0.699 であった。また、最大精度におけるカットオフ値は TSH が $1.491\mu\text{IU/mL}$ (感度 56.1%, 特異度 80%), FT3/FT4 比が $1.7234\mu\text{IU/mL}$ (感度 78.0%, 特異度 66.7%) と算出された。

【考察】

日本人 2 型糖尿病患者において PMI は各種因子と相関を示したが、それらの意義については今後の更なる検討が必要である。一方で、TSH 低下すなわち顕性及び潜在性の甲状腺機能亢進は、非糖尿病状態においても筋萎縮の原因となることが知られている。今回提案した TSH のカットオフ値は下限基準値よりも高く、通常は診断されない軽微な甲状腺機能亢進 (=TSH 低下) が、2 型糖尿病患者においては筋萎縮のリスク因子になる可能性を示唆している。なお、TSH 上昇は FT3/FT4 比を拡大させることが報告されており、PMI と FT3/FT4 比の正相関は TSH を介した二次的なものである可能性がある。

【結論】

本研究から提案した TSH 及び FT3/FT4 比のカットオフ値は、筋肉量低下リスクの高い 2 型糖尿病患者の検出において有用であると考えられ、将来的には治療介入の一助になると期待している。

論文審査の結果の要旨

【緒言】

糖尿病の合併症の一つである筋萎縮は、2 型糖尿病コントロールの増悪因子にもなる。本研究では、2 型糖尿病における筋萎縮機序を解明するために、全身筋肉量の推定指標である大腰筋指数 (Psoas Muscle mass Index: PMI) と、各種臨床因子との関連を検討した。

【方法】

愛知医科大学病院糖尿病内科に、2020 年 7 月から 2021 年 4 月の期間内に糖尿病教育のために入院したコントロール不良の 2 型糖尿病患者の内、担癌患者を除外し、体幹部 CT を撮影した 51 人 (男性 31 人, 女性 20 人) を対象とした、後方視観察研究を行った。画像解析ソフトウェアを用いて、第 3 腰椎レベルの左右大腰筋横断面積を測定し、身長²で除した値を PMI として算出した。更に統計ソフトウェアを使用して、各種臨床因子との相関を比較検討した。

【結果】

年齢と性別で補正した重回帰分析にて、PMI は体重, body mass index, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ, アラニンアミノトランスフェラーゼ, クレアチニンキナーゼ, 遊離トリヨードサイロニン (FT3) / 遊離サイロキシシン (FT4) 比, 甲状腺刺激ホルモン (TSH), 尿 C-ペプチド, 及び両側大腿骨頸部における若年成人骨密度平均値比

率とそれぞれ正相関を示し、血清補正 Ca 値とは逆相関を示した。更に、TSH 及び FT3/FT4 比により低 PMI を診断する目的で受信者動作特性 (ROC) 曲線を作成した結果、曲線下面積は各々 0.593 と 0.699 であった。また、最大精度におけるカットオフ値は TSH が 1.491 μ IU/mL (感度 56.1%, 特異度 80%), FT3/FT4 比が 1.723 (感度 78.0%, 特異度 66.7%) と算出された。

【考察】

日本人 2 型糖尿病患者において、PMI は TSH, FT3/FT4 比を含む各種因子と相関を示した。TSH 低下すなわち顕性及び潜在性の甲状腺機能亢進は、非糖尿病状態においても筋萎縮の原因となることが知られている。本研究の TSH カットオフ値 (1.491 μ IU/mL) は下限基準値よりも高く、通常は診断されない軽微な甲状腺機能亢進が、2 型糖尿病患者における筋萎縮のリスク因子になる可能性が示唆される。尚、TSH 上昇は FT3/FT4 比を拡大させることが報告されており、PMI と FT3/FT4 比の正相関は TSH を介した二次的なものである可能性がある。

【結論】

本研究から提案した TSH 及び FT3/FT4 比のカットオフ値は、筋肉量低下リスクの高い 2 型糖尿病患者の検出のために有用なバイオマーカーであると考えられ、将来的には治療介入の一助になることも期待される。

以上の内容は、2 型糖尿病患者において、CT を用いて大腰筋横断面積を計測することにより、筋萎縮と臨床因子との関連について示した貴重な研究結果である。糖尿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	たなかあきお 田中章郎
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第637号
学位授与年月日	令和4年10月27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 alcohol consumption with the incidence of proteinuria and chronic kidney disease: a retrospective cohort study in Japan (アルコール摂取と蛋白尿および慢性腎臓病の発生率との関連：日本における後ろ向きコホート研究)
掲載雑誌	Nutrition journal.2022;21(1):31
論文審査委員	(主査) 教授 米田政志 教授 内藤宗和 教授 小林孝彰 教授 三嶋秀行

学位論文内容の要旨

【背景】

慢性腎臓病 (chronic kidney disease: CKD) は、心血管疾患、末期腎不全、全死亡のリスク因子であり、世界的に重要な健康問題である。アルコール摂取が腎機能に与える影響については、一般住民を対象とした観察研究において検討されてきたが、未だ結論に至らず、性差についても明確にされていない。本研究では、アルコール摂取の腎機能への影響と性差を明らかにすべく、アルコール摂取量と蛋白尿発生および推算糸球体濾過量 (estimated glomerular filtration rate: eGFR) 低下との関連性について、男女別に検討を行った。

【方法】

研究デザインは後方視的コホート研究。2010年1月から2015年3月までの間に、大同病院にて年次健康診断を受診した腎機能正常 (蛋白尿がなく eGFR が 60mL/min/1.73m² 以上) の労働者 26,788 人 (男性 19,702 人と女性 7,086 人) を解析対象とした。初回の健康診断受診時のデータをベースラインとし、2018年12月まで追跡した。

自記式質問票から得られた週当たりの飲酒日数と飲酒日のアルコール摂取量の情報を基に1日当たりの平均アルコール摂取量を算出し、0g, 23g未満, 23-46g, 46g以上 (エタノー

ル摂取量として定義)の4群に分類して、臨床的特徴を群間比較した。主要アウトカムは、①蛋白尿の発生(試験紙法による尿検査で蛋白尿1+以上)、②eGFRの低下(eGFR60mL/min/1.73m²未満かつベースラインeGFRから25%減少)までの期間とした。統計学的解析は、4群間の差の検定にはKruskal-Wallis検定、又はPearsonのカイ二乗検定を用い、蛋白尿およびeGFR低下の累積発生率は、Kaplan-Meier法を用いて算出し、生存曲線の群間比較はLog-rank法を用いた。アルコール摂取量とアウトカムとの関連性については、Cox比例ハザードモデルによる多変量解析で評価した。p<0.05を有意と判定した。

【結果】

中央値4年(四分位範囲、2-6)の観察期間中に、男性1,993人(10.1%)および女性462人(6.5%)が蛋白尿を発症し、男性719人(3.5%)および女性264人(3.6%)がeGFR低下をきたした。Cox比例ハザードモデルによる多変量解析の結果、女性において1日当たり46g以上のアルコール摂取は、蛋白尿の発生(vs.非飲酒者、補正ハザード比[HR],1.57[95%信頼区間(confidential interval:CI),1.10-2.26])およびeGFR低下(vs.非飲酒者、補正HR,1.62[95%CI,1.04-2.53])のリスク因子となることが示された。

一方、男性においては、アルコール摂取とアウトカムとの関連性は認められなかった。

【結論】

女性において、アルコールの過剰摂取は蛋白尿の発生および腎機能悪化と有意に関連することが示された。女性はアルコール過剰摂取の影響を受けやすく、腎機能障害をきたす可能性が示唆される。CKDの発症・進展を予防すべく、適正飲酒量のエビデンス確立に向けて、さらなる検証が必要である。

論文審査の結果の要旨

【背景】

慢性腎臓病(chronic kidney disease:CKD)は、心血管疾患、末期腎不全、全死亡のリスク因子であり、世界的に重要な健康問題である。アルコール摂取が腎機能に与える影響については、一般住民を対象とした観察研究において検討されてきたが、未だ結論に至らず、性差についても明確にされていない。本研究では、アルコール摂取の腎機能への影響と性差を明らかにすべく、アルコール摂取量と蛋白尿発生および推算糸球体濾過量(estimated glomerular filtration rate:eGFR)低下との関連性について、男女別に検討を行った。

【方法】

研究デザインは後方視的コホート研究。2010年1月から2015年3月までの間に、大同病院にて年次健康診断を受診した腎機能正常(蛋白尿がなくeGFRが60mL/min/1.73m²以上)の労働者26,788人(男性19,702人と女性7,086人)を解析対象とした。初回の健

康診断受診時のデータをベースラインとし、2018年12月まで追跡した。自記式質問票から得られた週当たりの飲酒日数と飲酒日のアルコール摂取量の情報を基に1日当たりの平均アルコール摂取量を算出し、0g, 23g未満, 23-46g, 46g以上（エタノール摂取量として定義）の4群に分類して、臨床的特徴を群間比較した。

主要アウトカムは、①蛋白尿の発生（試験紙法による尿検査で蛋白尿1+以上）、②eGFRの低下（eGFR60mL/min/1.73m²未満かつベースラインeGFRから25%減少）までの期間とした。統計学的解析は、4群間の差の検定にはKruskal-Wallis検定、又はPearsonのカイ二乗検定を用い、蛋白尿およびeGFR低下の累積発生率は、Kaplan-Meier法を用いて算出し、生存曲線の群間比較はLog-rank法を用いた。アルコール摂取量とアウトカムとの関連性については、Cox比例ハザードモデルによる多変量解析で評価した。p<0.05を有意と判定した。

【結果】

中央値4年（四分位範囲、2-6）観察期間中に、男性1,993人（10.1%）および女性462人（6.5%）が蛋白尿を発症し、男性719人（3.5%）および女性264人（3.6%）がeGFR低下をきたした。Cox比例ハザードモデルによる多変量解析の結果、女性において1日当たり46g以上のアルコール摂取は、蛋白尿の発生（vs. 非飲酒者、補正ハザード比[HR], 1.57[95%信頼区間 (confidential interval: CI), 1.10-2.26]）およびeGFR低下（vs. 非飲酒者、補正HR, 1.62[95% CI, 1.04-2.53]）のリスク因子となることが示された。一方、男性においては、アルコール摂取とアウトカムとの関連性は認められなかった。

【結論】

女性において、アルコールの過剰摂取は蛋白尿の発生および腎機能悪化と有意に関連することが示された。女性はアルコール過剰摂取の影響を受けやすく、腎機能障害をきたす可能性が示唆された。

本研究により、飲酒による腎機能に対する影響に男女差があることが明らかとなり、臨床現場においては特に女性の飲酒者で腎機能に注意を払う必要があるという有用な知見が示され、学位を授与するに値すると判定した。

氏 名	小 西 倫 之
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第 638 号
学位授与年月日	令和 5 年 1 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	Efficacy of a Combination Therapy for Difficulties Waking Up in Non-School-Attending Students (不登校生の起床困難に対する併用療法の有効性)
掲載雑誌	Journal of Clinical Medicine.2022;11(12):3271
論文審査委員	(主査) 教授 前 川 正 人 教授 増 渕 悟 教授 兼 本 浩 祐 教授 奥 村 彰 久

学位論文内容の要旨

【背景】

不登校生徒数は文部科学省の調査では 2020 年度に 196,127 人と増加の一途を辿る。起立性調節障害 (OD) は思春期に好発する自律神経機能不全であり、主症状に起床困難がある。不登校生の 30～40% に OD を伴うとされるが、OD として加療されても起床困難が改善しないため、過眠症が疑われ睡眠科を受診する不登校生が増えてきた。本研究はこのような不登校生に対する睡眠衛生指導、低用量アリピプラゾール (APZ) 投与及び在宅ブルーライト照射 (在宅 BL) の併用療法における有効性の評価を目的とした。

【方法】

対象は、他院にて OD と診断・治療されたが起床困難が改善せず、愛知医科大学病院睡眠科を受診した 13～18 歳の不登校中高生 24 例のうち、ナルコレプシー 3 例を除外した 21 例 (男性 10 例, 女性 11 例) であった。睡眠日誌に基づき適切な睡眠時間を考慮した睡眠衛生指導を行うとともに、APZ3mg 投与と目覚まし時計機能付き在宅 BL の併用療法を行った。全例に睡眠ポリグラフ検査 (PSG) 及び反復睡眠潜時検査 (MSLT) を行った。治療前後に SF-36 を用いて身体的・精神的 QOL を検討した。本研究は後ろ向き研究であり、愛知医科大学医学部倫理委員会の承認 (2021-126) を受けている。

【結果】

加療前の睡眠日誌では、10 時間以上の長時間睡眠を 18 例 (85.7%)、残り 3 例も 9 時間

睡眠で全例の平均睡眠時間は 10.3 時間であり、さらに全例で睡眠相後退を認めた。MSLT の結果では 6 例が特発性過眠症の診断基準を満たした。長時間睡眠を考慮した睡眠衛生指導、APZ 投与及び在宅 BL の併用療法を行った結果、18 例（85.7%）で起床困難の著明な改善、及び 14 例（66.7%）で就学状況の改善を認めた。加療後の睡眠日誌では 48 分の平均睡眠時間の短縮、及び睡眠相前進を認めた。また、SF-36 では、治療後に精神的 QOL に有意な改善を認めた。

【考察】

本研究では、平均睡眠時間 10.3 時間という長時間睡眠に睡眠相後退が加わることにより、起床困難となったことが示唆された。加療前の相対的な睡眠不足は患者及び保護者には全く理解されておらず、長時間睡眠を考慮した睡眠衛生指導が必要不可欠であった。さらに、APZ による夜間睡眠時間短縮又は睡眠相前進、若しくは BL 照射によるメラトニン分泌抑制といった複合的な作用により起床困難、及び精神的 QOL が改善したと考えられた。

【結論】

長時間睡眠を考慮した睡眠衛生指導、低用量 APZ 投与及び在宅 BL の併用療法は、起床困難及び不登校の改善、また、精神的 QOL の改善にも寄与することが示された。

論文審査の結果の要旨

【背景】

起立性調節障害（OD）は思春期に好発する自律神経機能不全であり、主症状に起床困難がある。不登校生の 30～40% に OD を伴うとされるが、OD として加療されても起床困難が改善しないため、過眠症が疑われ睡眠科を受診する不登校生が増えてきた。本研究はこのような不登校生に対する睡眠衛生指導、低用量アリピプラゾール（APZ）投与及び在宅ブルーライト照射（在宅 BL）の併用療法における有効性の評価を目的とした。

【方法】

対象は、他院にて OD と診断・治療されたが起床困難が改善せず、愛知医科大学病院睡眠科を受診した 13～18 歳の不登校中高生 24 例のうち、ナルコレプシー 3 例を除外した 21 例（男性 10 例、女性 11 例）であった。睡眠日誌に基づき適切な睡眠時間を考慮した睡眠衛生指導を行うとともに、APZ3mg 投与と目覚まし時計機能付き在宅 BL の併用療法を行った。全例に睡眠ポリグラフ検査（PSG）及び反復睡眠潜時検査（MSLT）を行った。治療前後に SF-36 を用いて身体的・精神的 QOL を検討した。本研究は後ろ向き研究であり、愛知医科大学医学部倫理委員会の承認（2021-126）を受けている。

【結果】

加療前の睡眠日誌では、10 時間以上の長時間睡眠を 18 例（85.7%）、残り 3 例も 9 時間睡眠で全例の平均睡眠時間は 10.3 時間であり、さらに全例で睡眠相後退を認めた。MSLT

の結果では6例が特発性過眠症の診断基準を満たした。長時間睡眠を考慮した睡眠衛生指導、APZ投与及び在宅BLの併用療法を行った結果、18例(85.7%)で起床困難の著明な改善、及び14例(66.7%)で就学状況の改善を認めた。加療後の睡眠日誌では48分の平均睡眠時間の短縮、及び睡眠相前進を認めた。また、SF-36では、治療後に精神的QOLに有意な改善を認めた。

【考察】

本研究では、平均睡眠時間10.3時間という長時間睡眠に睡眠相後退が加わることにより、起床困難となったことが示唆された。加療前の相対的な睡眠不足は患者及び保護者には全く理解されておらず、長時間睡眠を考慮した睡眠衛生指導が必要不可欠であった。さらに、APZによる夜間睡眠時間短縮又は睡眠相前進、若しくはBL照射によるメラトニン分泌抑制といった複合的な作用により起床困難、及び精神的QOLが改善したと考えられた。

【結論】

長時間睡眠を考慮した睡眠衛生指導、低用量APZ投与及び在宅BLの併用療法は、起床困難及び不登校の改善、また、精神的QOLの改善にも寄与することが示された。

不登校生徒数は文部科学省の調査では2020年度に196,127人と増加の一途を辿り重要な社会問題となっている。本研究は不登校生徒に対する新たな治療法の有用性を示したものであり、学位授与に値する論文であると判断する。

氏名	おかもとともひと 岡本知士
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第639号
学位授与年月日	令和5年3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	Amount of proteinuria as associated with severity classification of pregnant women with preeclampsia (妊娠高血圧腎症における尿中蛋白排泄量と母体重症度との関連)
掲載雑誌	Pregnancy hypertension.2022;29:30-35
論文審査委員	(主査) 教授 佐藤元彦 教授 武内恒成 教授 石本卓嗣 教授 前川正人

学位論文内容の要旨

【目的】

当研究は、妊娠高血圧腎症妊婦の重症度が、尿中蛋白排泄量 2.0g 以上/日と 2.0g 未満/日によって異なるかどうかを検証することを目的とした。

妊娠高血圧症候群の定義・分類が 2018 年に改訂された。主な変更点は、重症度分類である。以前の分類では、血圧と蛋白尿が重症度の指標であった。具体的には、血圧 160/または 110mmHg 以上、または蛋白尿 2.0g 以上/日が重症であると定義されていた。しかし、蛋白尿の多寡は周産期転帰（母児の予後）に影響を与えないという報告により改定が行われ、母体の重症度を評価する項目であった蛋白尿が除外された。

その後の研究では、蛋白尿の多寡と周産期転帰との関係において、一貫性のない結果が報告されている。また、実臨床においても、尿中蛋白排泄が増加する場合に母体の病状が悪化していることがよく認められている。妊娠高血圧腎症妊婦の尿中蛋白排泄量と重症度について、統一されたコンセンサスは得られておらず、周産期転帰との関連を検討する必要があった。したがって、本研究は 2.0g 以上/日の蛋白尿が、妊娠高血圧腎症妊婦の重症度に影響を与えるかを検証することを目的とした。

【方法】

2008 年 4 月 1 日～2021 年 9 月 30 日の間に愛知医科大学病院で、20 週以降に高血圧(140/または 90mmHg 以上)を発症し、かつ蛋白尿(畜尿検査で蛋白尿 0.3g 以上/日)を認め、

妊娠高血圧腎症と診断された妊婦（138人）を対象とした。対象者に対しては当院ホームページにてオプトアウト形式で参加を拒否する機会を設けた。対象者を蛋白尿 2.0g 以上/日（高蛋白尿群：94人）と 2.0g 未満/日（低蛋白尿群：44人）の2群に分類し、以下の検討を行った。

まず、2群間における母体及び新生児の転帰を比較した。次に、米国産科婦人科学会の重症度分類（Severe Features）を用いて、2群の母体の重症度（重症高血圧、血小板減少、肝機能障害、腎機能障害、肺水腫、新規発症した頭痛、視野障害）を評価した。さらに、重症度リスクを判別する尿中蛋白排泄量を ROC 曲線で検討した。

【結果】

高蛋白尿群では、新生児の出生時体重および出生時体重標準偏差値の低下に加え、母体の胸腹水、37 週未満の早産、34 週未満の早期早産の割合が高値であった。また、高蛋白尿群で新生児の NICU への入院率は高値であった。

Severe Features で重症と分類された妊婦の割合は、低蛋白尿群と比較し高蛋白尿群で高かった。特に、Severe Features における重症高血圧（160/または 110mmHg 以上）と新規発症の頭痛（医学的な治療が原因でなく、他の診断によらない新規の頭痛）の項目において重症に分類される妊婦の割合が、低蛋白尿群に比較して高蛋白尿群で高かった。

母体の重症度リスクを評価するための適切な尿中蛋白排泄量のカットオフ値は、2.2g/日であった。

【結論】

尿中蛋白排泄量 2.0g 以上/日の妊娠高血圧腎症妊婦において、Severe Features の示す重症の妊婦が多かった。特に、高血圧と新規発症した頭痛の項目で重症を示す妊婦が多かった。さらに、妊娠高血圧腎症における母体の重症度リスクの判定する適切な尿中蛋白排泄量のカットオフ値は 2.2g/日であった。

論文審査の結果の要旨

妊娠高血圧症候群は母児への影響が大きくその管理は重要な課題である。我が国では、2018年に妊娠高血圧症候群の名称が「Pregnancy Induced Hypertension (PIH)」から「Hypertensive Disorders of Pregnancy (HDP)」に変更され、定義と臨床分類も改訂された。以前の分類では、血圧 (BP) $\geq 160/110$ mmHg または 2.0g/24 時間を超える蛋白尿は重症と定義されていたが、近年の蛋白尿の多寡は周産期の転帰に影響を与えなかったという報告から、新分類では重症度の評価に蛋白尿が含まれないこととなった。

しかし、その後の研究において、蛋白尿排泄と周産期転帰との関連について一致した結論が得られておらず、また、実際の臨床において、尿中蛋白排泄の増加は、腹水や胸水などの重篤な状態を引き起こすことは、よく経験されている。

したがって、妊娠高血圧腎症妊婦の蛋白尿と重症度についての見解は十分に統一されているとは言えず、蛋白尿と周産期転帰との関連性は検討すべき重要な課題と考えられた。本研究では、2.0g 以上 /24 時間の蛋白尿が妊娠高血圧腎症妊婦の重症度に影響を検討した。

2008 年 4 月 1 日から 2021 年 9 月 30 日の間に愛知医科大学病院で妊娠高血圧腎症と診断され、かつ蛋白尿の排泄を認めた単胎妊婦 138 名を、蛋白尿 2.0g 以上 /24h の 94 人（高蛋白尿群）と 2.0g 未満 /24h の 44 人（低蛋白尿群）の 2 群に分け比較検討した。アメリカ産科婦人科学会（ACOG）の提示している重症度分類（Severe Features）を用いて、2 群間の母体の重症度を評価し、周産期と新生児の転帰を比較検討した。また、重症度を判別する蛋白尿の量を ROC 曲線から検討した。

高蛋白尿群では、出生時体重と出生時体重標準偏差値の低下に加え、胸水または腹水、37 週未満の早産、34 週未満の早期早産の割合が高く、分娩児の NICU への入院率も、高蛋白尿群から出生した児の方が多かった。ACOG-Severe Features で重症とされた妊婦の割合は、低蛋白尿群と比較し高蛋白尿群で高かった。なかでも、Severe Features である重度高血圧と新規発症の頭痛の項目において重症に分類される妊婦の割合が、低蛋白尿の群に比較して高蛋白尿群で高かった。母体の重症度を推定するための適切な尿中蛋白排泄量のカットオフ値は、2.2g/24h であった。

尿中蛋白排泄量 2.0g 以上 /24h をともなう妊娠高血圧腎症妊婦においては、ACOG Severe Features で重症に相当する妊婦が多かった。特に、重度高血圧症と新規発症した頭痛の項目で重症を示す妊婦が多かった。妊娠高血圧腎症における重症度を推定する最適な尿中蛋白排泄量のカットオフ値は、2.2g/24h であった。

本研究は妊娠管理上の重要な課題である妊娠高血圧腎症における蛋白尿の意義を、自験例から、多くの項目について詳細に検討したものである。重症度を判定する尿中蛋白排泄量も新たに提案するなど、臨床医学に大きく貢献する研究であり、学位を授与するに値するものと判断した。

氏名	川出由佳
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第640号
学位授与年月日	令和5年3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	Relationship between cognitive domains and hearing ability in memory clinic patients: how did the relationship change after 6 months of introducing a hearing aid? (もの忘れセンター外来患者における認知領域と聴力との関係：補聴器導入6カ月後にどのように変化したか?)
掲載雑誌	Auris Nasus Larynx.2023;50(3):343-350
論文審査委員	(主査) 教授 前川正人 教授 神谷英紀 教授 兼本浩祐 教授 瓶井資弘

学位論文内容の要旨

【背景】

世界的な高齢化率の上昇に伴い、認知症患者数は世界的に増加しており、難聴と認知症の関係が、近年注目されている。2020年のLancet Commission updateにおいて、難聴は認知症の最大の修正可能な危険因子であると報告されているが、認知症患者における補聴器使用による認知機能の変化を評価した研究は極めて限られており、その結果にも一貫性がない。

【目的】

少なくとも自覚的な認知障害と聴覚障害を持つ高齢者を対象に、聴力と認知領域の関係を評価し、補聴器導入6ヶ月後に、その関係がどのように変化するかを明らかにすることを目的とした。

【方法】

2014年9月から2019年3月にかけて、国立長寿医療研究センターのもの忘れセンター外来を受診した難聴高齢者59名を対象に、6ヶ月間の補聴器貸与試験を実施した。聴力レベルは純音聴力検査を用いて、語音明瞭度は語音聴力検査を用いて評価した。聴力と認知領域との関係は、良聴耳の0.5, 1, 2, 4kHzの平均気導聴力レベル(良聴耳聴力)と、

単音節語弁別スコアで測定した良側の語音弁別能（良弁別能）を説明変数として、Mini-Mental State Examination（MMSE）の総合計点と4つの下位項目の得点（見当識、記憶、注意と計算、言語）を目的変数として、一般線形モデルを用いて分析した。統計的有意性は p 値 <0.05 とした。

更に、6ヶ月間の追跡を完遂できた49名を対象に、補聴器導入前と導入後6ヶ月間の認知機能の比較について、対応のある t 検定で評価した。

【結果】

年齢・性・学歴などの交絡因子を調整した多変量解析では、補聴器使用前の見当識の得点は純音聴力検査結果と有意に関連し（ $p=0.013$ ）、聴力が悪化するにつれて、見当識の得点も有意に低下するという結果であった。また、補聴器使用前の言語の得点は語音明瞭度と有意に関連し（ $p=0.006$ ）、語音明瞭度が良好であるほど、言語の得点も良好であるという結果となった。補聴器導入前後では、MMSE 総合計点と MMSE 下位項目の全項目の得点において、有意な変化は認めなかったが、注意と計算の領域では、補聴器装用6ヶ月後に改善の傾向を認め、補聴器の継続使用による改善の期待が示唆された。

【結論】

難聴を伴う認知機能低下者において、聴力と認知領域の間に有意な関連性があることがわかった。また、聴覚評価によって関連する認知領域は異なることがわかり、認知領域と聴覚能力、聴覚補償の間に潜在的な関係の存在が示唆された。

論文審査の結果の要旨

高齢化率の上昇に伴い、認知症患者数は世界的に増加しており、難聴と認知症の関係が、近年注目されている。2020年のLancet Commission updateにおいて、難聴は認知症の最大の修正可能な危険因子であると報告されているが、認知症患者における補聴器使用による認知機能の変化を評価した研究は極めて限られており、その結果にも一貫性がない。

【目的】

少なくとも自覚的な認知障害と聴覚障害を持つ高齢者を対象に、聴力と認知領域の関係を評価し、補聴器導入6ヶ月後に、その関係がどのように変化するかを明らかにすることを目的とした。

【方法】

2014年9月から2019年3月にかけて、国立長寿医療研究センターのもの忘れセンター外来を受診した難聴高齢者59名を対象に、6ヶ月間の補聴器貸与試験を実施した。聴力レベルは純音聴力検査を用いて、語音明瞭度は語音聴力検査を用いて評価した。聴力と認知領域との関係は、良聴耳の0.5, 1, 2, 4kHzの平均気導聴力レベル（良聴耳聴力）と、単音節語弁別スコアで測定した良側の語音弁別能（良弁別能）を説明変数として、Mini-

Mental State Examination (MMSE) の総合計点と 4 つの下位項目の得点（見当識, 記憶, 注意と計算, 言語）を目的変数として, 一般線形モデルを用いて分析した。統計的有意性は p 値 <0.05 とした。

更に, 6 ヶ月間の追跡を完遂できた 49 名を対象に, 補聴器導入前と導入後 6 ヶ月間の認知機能の比較について, 対応のある t 検定で評価した。

【結果】

年齢・性・学歴などの交絡因子を調整した多変量解析では, 補聴器使用前の見当識の得点は純音聴力検査結果と有意に関連し ($p=0.013$), 聴力が悪化するにつれて, 見当識の得点も有意に低下するという結果であった。また, 補聴器使用前の言語の得点は語音明瞭度と有意に関連し ($p=0.006$), 語音明瞭度が良好であるほど, 言語の得点も良好であるという結果となった。補聴器導入前後では, MMSE 総合計点と MMSE 下位項目の全項目の得点において, 有意な変化は認めなかったが, 注意と計算の領域では, 補聴器装用 6 ヶ月後に改善の傾向を認め, 補聴器の継続使用による改善の期待が示唆された。

本研究では, 難聴を伴う認知機能低下者において, 聴力と認知領域の間に有意な関連性があることを明らかにした。また, 聴覚評価によって関連する認知領域は異なることが示され, 認知領域と聴覚能力, 聴覚補償の間に潜在的な関係が存在することが示唆された。

本研究の結果は, 今後の聴覚障害を有する認知症患者の診療において有用なものであり学位授与に値する論文と判断した。

氏名	北村文也 <small>きたむらふみや</small>
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第641号
学位授与年月日	令和5年3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	Relationship between doses of antihypertensive drugs and left ventricular mass index changes in hemodialysis patients in a Japanese cohort (日本人コホートにおける血液透析患者の降圧薬投与量と左心室質量指数変化との関係)
掲載雑誌	Renal Failure.2021;43(1):188-197
論文審査委員	(主査) 教授 天野哲也 教授 内藤宗和 教授 神谷英紀 教授 小林孝彰

学位論文内容の要旨

【背景】

左室肥大 (Left ventricular hypertrophy; LVH) は、高血圧を有する透析患者において高頻度に認められ、心血管疾患および全死亡の発症リスクと関連する重要な合併症である。LVH の発症抑制・退縮促進のためには、降圧が重要となる。高血圧を有する透析患者を対象とした横断研究において、体液量が正常な患者は、過剰な患者と比較して降圧薬使用量が少なく、LVH の合併割合が低いと報告されている。LVH の抑制には適正な体液量管理が重要であり、結果として降圧薬の減量に繋がる可能性が示唆されるが、実臨床において透析患者は多数の降圧薬を使用されており、最善の血圧管理は確立されていない。本研究では、LVH の抑制を目指した降圧治療を確立すべく、降圧薬使用量の変化が左室心筋重量係数 (LV mass index; LVMI) の変化と関連性を有するかどうかを検討した。

【方法】

研究デザインは後方視的コホート研究。国内の透析クリニック 2 施設において、2009 年から 2014 年までの間に血液透析を新規導入され、透析導入時点で降圧薬治療を受け、透析導入時と 1 年後に心エコー検査を施行歴された透析患者 240 人を解析対象とした。透析導入時点のデータをベースラインとして、1 年間追跡した。透析導入時と 1 年後の心エ

コー検査から、1年間のLVMI変化量 (g/m^2) を算出した (主要評価項目)。降圧薬使用量については、一日設定当量 (defined daily dose; DDD) で評価し、1年間でのDDD変化に基づいて、3群 (DDD減量, 変化なし, 増量) に分類した。統計学的解析としては、Kruskal-Wallis検定, 又はPearsonのカイ二乗検定を用いて、3群間の差の検定を行った。さらに多重線形回帰モデルを用いて、1年間のLVMI変化量と関連する臨床的因子の検討を行った。

【結果】

LVMIは、DDD減量群では透析開始時 $130\text{g}/\text{m}^2$ (四分位範囲, $111\text{--}158\text{g}/\text{m}^2$) から1年後 $108\text{g}/\text{m}^2$ (四分位範囲, $89\text{--}131\text{g}/\text{m}^2$) へ有意に低下し ($P=.017$)、DDD増量群では、透析開始時 $101\text{g}/\text{m}^2$ (四分位範囲, $85\text{--}117\text{g}/\text{m}^2$) から1年後 $122\text{g}/\text{m}^2$ (四分位範囲, $110\text{--}138\text{g}/\text{m}^2$) へ有意に上昇した ($P=.008$)。

多重線形回帰モデルによる解析の結果、DDD減量群はLVMIの低下と有意に関連し (vs. DDD変化なし; 標準化偏回帰係数 (stand. β) =17.386, $P<.001$)、DDD増量群はLVMIの上昇と有意に関連した (vs. DDD変化なし; $\beta=16.192$, $P<.001$)。基礎体重は、DDD減量群ではDDD増量群と比較して、1年間で有意な減少を認めた ($P=.002$)。胸部X線での心胸郭比は、DDD減量群ではDDD増量群と比較して有意な縮小を認めた ($P=.045$)。血圧は、透析導入時、1年後、1年間での変化量のいずれにおいても3群間で有意差を認めなかった ($P=.659, .180, .252$)。以上より、体液量減少により降圧薬使用量が抑えられ、LVMI低下に繋がる可能性があり、逆に体液量増加により降圧薬使用量が増して、LVMI上昇に繋がる可能性があることが示唆された。

【結論】

本研究により、降圧薬使用量の変化がLVMIの変化と重要な関連性を有することが示された。体液量を適正に管理し、降圧薬の減量を試みる方針が、LVHの発症抑制・退縮促進に繋がる可能性が示唆され、今後のさらなる検討が必要である。

論文審査の結果の要旨

【背景】

左室肥大 (Left ventricular hypertrophy; LVH) は、高血圧を有する透析患者において高頻度に認められ、心血管疾患および全死亡の発症リスクと関連する重要な合併症である。LVHの発症抑制・退縮促進のためには、降圧が重要となる。高血圧を有する透析患者を対象とした横断研究において、体液量が正常な患者は、過剰な患者と比較して降圧薬使用量が少なく、LVHの合併割合が低いと報告されている。LVHの抑制には適正な体液量管理が重要であり、結果として降圧薬の減量に繋がる可能性が示唆されるが、実臨床において透析患者は多数の降圧薬を使用されており、最善の血圧管理は確立されていない。本研

究では、LVHの抑制を目指した降圧治療を確立すべく、降圧薬使用量の変化が左室心筋重量係数(LV mass index; LVMI)の変化と関連性を有するかどうかを検討した。

【方法】

研究デザインは後方視的コホート研究。国内の透析クリニック2施設において、2009年から2014年までの間に血液透析を新規導入され、透析導入時点で降圧薬治療を受け、透析導入時と1年後に心エコー検査を施行歴された透析患者240人を解析対象とした。透析導入時点のデータをベースラインとして、1年間追跡した。透析導入時と1年後の心エコー検査から、1年間のLVMI変化量(g/m^2)を算出した(主要評価項目)。降圧薬使用量については、一日設定当量(defined daily dose; DDD)で評価し、1年間でのDDD変化に基づいて、3群(DDD減量、変化なし、増量)に分類した。

統計学的解析としては、Kruskal-Wallis検定、又はPearsonのカイ二乗検定を用いて、3群間の差の検定を行った。さらに多重線形回帰モデルを用いて、1年間のLVMI変化量と関連する臨床的因子の検討を行った。

【結果】

LVMIは、DDD減量群では透析開始時 $130\text{g}/\text{m}^2$ (四分位範囲, $111\text{--}158\text{g}/\text{m}^2$)から1年後 $108\text{g}/\text{m}^2$ (四分位範囲, $89\text{--}131\text{g}/\text{m}^2$)へ有意に低下し($P=.017$)、DDD増量群では、透析開始時 $101\text{g}/\text{m}^2$ (四分位範囲, $85\text{--}117\text{g}/\text{m}^2$)から1年後 $122\text{g}/\text{m}^2$ (四分位範囲, $110\text{--}138\text{g}/\text{m}^2$)へ有意に上昇した($P=.008$)。

多重線形回帰モデルによる解析の結果、DDD減量群はLVMIの低下と有意に関連し(vs. DDD変化なし; 標準化偏回帰係数(stand. β)= -17.386 , $P<.001$)、DDD増量群はLVMIの上昇と有意に関連した(vs. DDD変化なし; $\beta=16.192$, $P<.001$)。基礎体重は、DDD減量群ではDDD増量群と比較して、1年間で有意な減少を認めた($P=.002$)。胸部X線での心胸郭比は、DDD減量群ではDDD増量群と比較して有意な縮小を認めた($P=.045$)。血圧は、透析導入時、1年後、1年間での変化量のいずれにおいても3群間で有意差を認めなかった($P=.659$, $.180$, $.252$)。以上より、体液量減少により降圧薬使用量が抑えられ、LVMI低下に繋がる可能性があり、逆に体液量増加により降圧薬使用量が増して、LVMI上昇に繋がる可能性があることが示唆された。

【結論】

本研究により、降圧薬使用量の変化がLVMIの変化と重要な関連性を有することが示された。

本論文は、体液量を適正に管理し、降圧薬の減量を試みる方針が、LVHの発症抑制・退縮促進に繋がる可能性を示唆しており、学位授与に値する論文であると判断した。

氏名	篠田 かのる
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第642号
学位授与年月日	令和5年3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	Effect of interprofessional education on cadaver dissection seminar (解剖セミナーにおける多職種連携の学習効果)
掲載雑誌	Anatomical Science International.2023;doi:10.1007/s12565-022-00700-8
論文審査委員	(主査) 教授 早稲田 勝久 教授 岡田 尚志郎 教授 高橋 伸典 教授 渡邊 栄三

学位論文内容の要旨

【背景と目的】

WHO が 2010 年 に “Framework for action on interprofessional education and collaborative practice” を発表し、現在では多職種連携教育 (Inter-Professional Education: IPE) が様々な方法で行われている。我々は以前より、医学生、看護学生、NP (診療看護師) 学生がともに学ぶ解剖セミナーを開催している。セミナーを通じて各々の専門職の視点が共有され、互いの学習に影響し合うことが予想されるが、これら 3 者を対象とした解剖セミナーにおける IPE の効果について検討した研究はない。そこで本研究では、解剖セミナーにおける多職種連携に関する学習効果を明らかにすることを目的とする。

【方法】

2021 年・2022 年に各 5 日間 (参加日数任意) のセミナーを開催した。同じテーマを持つ所属の違う参加者を組み合わせた 3～5 名のチームにより、一体の献体を協力して解剖を行った。セミナーに参加した医学部生 29 名、看護学部生 20 名、NP 学生 12 名を対象とし、セミナー前後でアンケート調査を行い統計学的分析と IPE の学びについて質的に分析を行った。

【結果】

解剖セミナー前後での RIPLS (Readiness for Interprofessional Learning Scale) の得点

は、全体では有意に上昇した。所属別では、医学生と看護学生では有意な上昇がみられたが、NP学生では有意な変化はなかった。参加日数2日以上に参加者で、有意な上昇がみられた。学習への内発動機づけと RIPLS 得点に有意な正の相関がみられ、医学生では外発動機づけと RIPLS 得点に、有意な負の相関がみられた。セミナーで多職種連携の学びが得られたと回答した者は86%であった。自由記述では、医学生のみ回答として「他者に教える機会」が抽出された。

【考察】

セミナー内でコミュニケーションをとって協働することがチームワークにつながり、他の職種の視点を学ぶことが自分の専門性を考えることにつながったといえる。医学生が人体構造に関する知識を看護学生とNP学生に伝える場面もあり、医学生にとっては、臨床の実際を教わるだけでなく、自ら教えるという専門性を自覚する機会にもなっていたといえる。内発的動機付けを高めることおよび2日以上セミナーへの参加を促すことが、IPEとしての学習効果を高める可能性がある。参加者の86%が多職種連携の学びがあり、質的分析から、医学生、看護学生、NP学生それぞれの特徴が明らかとなった。しかし、3者に共通して「他者から学ぶ機会」が抽出され、解剖セミナーでのIPEが有効であることが示唆された。

【結論】

医学部生、看護学部生、NP学生が行う解剖セミナーは、ニアピア・ラーニングとなり医学部生と看護学部生に多職種連携の学習効果をもたらすことが明らかとなった。

論文審査の結果の要旨

【背景と目的】

多職種連携教育（Inter-Professional Education：IPE）は様々な方法で昨今の医療者教育で行われている。著者らは以前より、医学生、看護学生、NP（診療看護師）学生がともに学ぶ解剖セミナーを開催している。本研究では、これら3者のIPEの効果について検討し、その学習効果を明らかにすることを目的とする。

【方法】

2021年・2022年に各5日間のセミナーを開催し、所属の違う参加者を組み合わせた3～5名のチームにより、解剖を行った。セミナーに参加した学生は、医学部生29名、看護学部生20名、NP学生12名であり、参加学生を対象とし、セミナー前後でアンケート調査を行い統計学的分析とIPEの学びについて質的に分析を行った。

【結果】

解剖セミナー前後でのRIPLS（Readiness for Interprofessional Learning Scale）の得点は、全体では有意に上昇した。参加日数による検討では、2日以上に参加で有意な上昇が

みられた。学習への内発動機づけと RIPLS 得点に有意な正の相関がみられ、また、医学生では外発動機づけと RIPLS 得点に、有意な負の相関がみられた。本セミナーで多職種連携の学びが得られたと回答した者は 86%であった。自由記述では、「他者に教える機会」が抽出された。

【考察】

セミナー内でコミュニケーションをとって協働することがチームワークにつながり、他職種の視点を学ぶことが自分の専門性を考えることにつながったといえる。医学生が人体構造に関する知識を看護学生と NP 学生に伝える場面もあり、医学生にとっては、自ら教えるという専門性を自覚する機会にもなっていた。内発的動機付けを高めることおよび 2 日以上セミナーへの参加が、IPE としての学習効果を高める可能性がある。参加者の 86%が多職種連携の学びがあり、質的分析から、医学生、看護学生、NP 学生 3 者に共通して「他者から学ぶ機会」が抽出され、解剖セミナーでの IPE が有効であることが示唆された。

【結論】

医学部生、看護学部生、NP 学生が行う解剖セミナーは、ニアピア・ラーニングとなり医学部生と看護学部生に多職種連携の学習効果をもたらすことが明らかとなった。

本論文では、解剖セミナーを多職種で行うことにより、多職種連携の学習効果を示すことが出来、今後の多職種連携教育の新たな手法を示唆するものであり、学位授与に値する論文である。

氏名	すずき ちはる 鈴木 千春
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第643号
学位授与年月日	令和5年3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	Cardioprotection via Metabolism for Rat Heart Preservation Using the High-Pressure Gaseous Mixture of Carbon Monoxide and Oxygen (一酸化炭素と酸素の混合ガスを用いた高圧気相保存法にて保存されたラット心臓における代謝を介した保護作用)
掲載雑誌	International Journal of Molecular Sciences.2020;21(22):8858
論文審査委員	(主査) 教授 細川 好孝 教授 増 渕 悟 教授 天 野 哲也 教授 宮 地 茂

学位論文内容の要旨

【背景】

臓器移植医療において、ドナー不足は深刻な問題となっている。その要因の一つに、臓器の保存時間が短いことが挙げられる。現在臨床で一般に用いられる単純浸漬保存法(CS)において、心臓の保存時間は約4時間と最も短く、保存時間の延長が期待されている。

一方で、近年ガス分子の研究が盛んに行われており、一酸化炭素(CO)は、抗炎症、抗アポトーシス、抗酸化作用などの細胞保護効果を有することが明らかになっている。当講座では、COと酸素(O₂)の混合ガスを用いた高圧気相保存法(HPG)という保存法を開発し、ラット心臓において24時間保存後も機能を維持できることを報告している。しかしながら、HPGにおけるガス分子が摘出臓器の代謝にどう作用するかは解明されていない。

【目的】

COとO₂の混合ガスを用いた高圧気相保存法(HPG)により保存されたラット心臓において、メタボローム解析を用いてガス分子の代謝作用を明らかにする。

【方法】

COとO₂の混合ガスを用いたHPGにて24時間保存したラット心臓を対象に、質量分

析計 (GC-MS/MS) によるメタボローム解析を行った。さらに、心筋収縮のエネルギー源である ATP、酸化ストレスマーカーであるグルタチオン及び NADPH の定量測定を行い、HPG を用いた保存特有の代謝物の変化を包括的に評価した。対照群は、臨床で一般的に用いられる CS にて 24 時間保存したものとした。

【結果と考察】

メタボローム解析の結果、HPG 群で好気性代謝に関連する TCA 回路と、NADPH を産生する経路であるペントースリン酸経路が活性化することが示唆された。一方、CS 群で嫌氣的解糖の最終代謝産物である乳酸や、酸化ストレス亢進に関与するポリオール代謝関連物質が有意に高値であった。さらに、ATP、NADPH、還元型グルタチオン (GSH) の定量測定の結果、いずれも HPG 群のほうが CS 群よりも有意に高いことが確認された。

これらの結果は、HPG に用いた CO と O₂ のガス分子が好気性代謝を誘導することで、ATP 産生能を維持していることを示した。また、グルコースは単純な解糖系の経路を経ず、ペントースリン酸経路へ迂回して代謝されることにより、還元物質である NADPH 及び GSH が増加し、酸化ストレスを低減させることが示唆された。

以上より、CO と O₂ の混合ガスは、糖代謝 (ATP 産生、ペントースリン酸経路) のスイッチングに作用し、臓器保存時における酸素と ATP の枯渇、及び虚血再灌流時における酸化ストレスを防ぐことで、心機能の維持に寄与することが示唆された。

論文審査の結果の要旨

【背景】

臓器移植医療において、ドナー不足は深刻な問題となっている。その要因の一つに、臓器の保存時間が短いことが挙げられる。現在臨床で一般に用いられる単純浸漬保存法 (CS) において、心臓の保存時間は約 4 時間と最も短く、保存時間の延長が期待されている。一方で、近年ガス分子の研究が盛んに行われており、一酸化炭素 (CO) は、抗炎症、抗アポトーシス、抗酸化作用などの細胞保護効果を有することが明らかになっている。当講座では、CO と酸素 (O₂) の混合ガスを用いた高压気相保存法 (HPG) を開発し、24 時間保存後も心臓の機能を維持できることを報告している。しかしながら、HPG において、ガス分子が摘出臓器の代謝にどのように作用するかは解明されていない。

【目的】

CO と O₂ の混合ガスを用いた高压気相保存法 (HPG) により保存されたラット心臓において、メタボローム解析を用いてガス分子の代謝作用を明らかにする。

【方法】

CO と O₂ の混合ガスを用いた HPG にて 24 時間保存したラット心臓を対象に、質量分析計 (GC-MS/MS) によるメタボローム解析を行った。さらに、心筋収縮のエネルギー

源である ATP, 酸化ストレスマーカーであるグルタチオンおよび NADPH の定量測定を行い, HPG を用いた保存特有の代謝物の変化を包括的に評価した。対照群は, 臨床で一般的に用いられる CS にて 24 時間保存したものとした。

【結果と考察】

メタボローム解析の結果, HPG 群で好気性代謝に関連する TCA 回路と, NADPH を産生する経路であるペントースリン酸回路が活性化することが示唆された。一方, CS 群で嫌氣的解糖の最終代謝産物である乳酸や, 酸化ストレス亢進に関与するポリオール代謝関連物質が有意に高値であった。さらに, ATP, NADPH, 還元型グルタチオン (GSH) の定量測定の結果, いずれも HPG 群のほうが CS 群よりも有意に高いことが確認された。これらの結果は, HPG に用いた CO と O₂ のガス分子が好気性代謝を誘導することで, ATP 産生能を維持していることを示した。また, グルコースは単純な解糖系の経路を経ず, ペントースリン酸回路へ迂回して代謝されることにより, 還元物質である NADPH および GSH が増加し, 酸化ストレスを低減させることが示唆された。以上より, CO と O₂ の混合ガスは, 糖代謝 (ATP 産生, ペントースリン酸回路) のスイッチングに作用し, 臓器保存時における酸素と ATP の枯渇, 及び虚血再灌流時における酸化ストレスを防ぐことで, 心機能の維持に寄与することが示唆された。

本論文は, メタボローム解析を用いて, 新しい臓器保存法の有効性を示すことで, 心臓移植への臨床応用の可能性が示唆され, 学位を授与するに値する論文であると判断した。

氏名	たなかひろや 田中 紘也
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第644号
学位授与年月日	令和5年3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	Interleukin-6 blockade reduces salt-induced cardiac inflammation and fibrosis in subtotal nephrectomized mice (5/6 腎摘マウスにおいて、IL-6 受容体阻害薬は塩分負荷が惹起する心臓の炎症と線維化を抑制する)
掲載雑誌	American journal of physiology. Renal physiology.2022;323(6): F654-F665
論文審査委員	(主査) 教授 天野 哲也 教授 内藤 宗和 教授 佐藤 元彦 教授 小林 孝彰

学位論文内容の要旨

【背景と目的】

慢性腎臓病（CKD）患者では心血管疾患の合併特に心線維化が多く、予後の悪化やQOLの低下につながる。CKD患者に心血管疾患が多い原因は多岐にわたるが、その重要な誘因として炎症がある。我々は以前、腎不全マウスに塩分負荷を行うと、Naは軟部組織に蓄積し、心臓を含めた臓器に炎症が惹起されることを報告した。今回、腎不全・食塩負荷マウスにおいて、抗炎症薬投与が心臓の炎症や線維化を抑制し得るか調べた。

【方法】

5/6腎摘(Nx)を施行して腎不全モデルを作成、対照群にはsham operationを施行した。飲料水として前者には1%食塩水、後者には水道水を与えた。それぞれを2群に分け、抗IL-6受容体拮抗薬MR16-1またはコントロールrat IgG1を投与した(Nx-salt-MR16-1, Nx-salt-rat IgG1, sham-MR16-1, sham-rat IgG1の4群)。4週間後に心臓組織や血液を採取し解析を行った。

【結果】

Nx-salt-rat IgG1マウスの心臓では、shamの2群に比べF4/80マクロファージの浸潤、IL-6やIL-1 β , TNF- α , MCP-1など炎症性サイトカイン、局所浸透圧刺激に反応

して上昇した。浸透圧サロゲートマーカーである Tonicity-responsive enhancer binding protein (TonEBP) の発現は有意に増加した。Nx-salt-rat IgG1 マウスの心臓では, sham の 2 群に比べ線維化の成長因子である TGF- β 1 の発現, Sirius red 染色, α -SMA 染色, Vimentin 染色陽性面積が有意に増加した。同様に cardiomyocyte cross-sectional area も上昇し, 心肥大が示唆された。Nx-salt-rat IgG1 マウスの心臓では, sham の 2 群に比べ, 酸化ストレスマーカーの NOX-2 の発現, グルタチオン回路の中間代謝産物である 5-oxoproline 濃度が有意に増加した。Nx-salt-rat IgG1 マウスの心臓では, sham の 2 群に比べ, Histidine, カルニチン前駆物質である γ -Butyrobetaine 濃度が有意に上昇した。これらの変化は全て MR16-1 投与によって有意に低下した。

【考察】

Nx-salt-rat IgG1 マウスと Nx-salt-MR16-1 マウスで TonEBP の発現に有意差は無く, MR16-1 は局所浸透圧には影響しなかったと考えられた。心臓の炎症は心筋線維化の形成と進行に関わる重要な因子であり, MR16-1 は TonEBP の下流にあり誘発される心臓の炎症と続発する線維化を有意に抑制した。また酸化ストレスも MR16-1 により部分的に軽減された。

【結論】

MR16-1 は腎不全・食塩負荷マウスの心臓の炎症と線維化を抑制した。IL-6 blockade は腎不全患者における炎症関連の心線維化病態に有効な可能性がある。

論文審査の結果の要旨

【背景と目的】

慢性腎臓病 (CKD) 患者では心血管疾患の合併特に心線維化が多く, 予後の悪化や QOL の低下につながる。CKD 患者に心血管疾患が多い原因は多岐にわたるが, その重要な誘因として炎症がある。我々は以前, 腎不全マウスに塩分負荷を行うと, Na は軟部組織に蓄積し, 心臓を含めた臓器に炎症が惹起されることを報告した。今回, 腎不全・食塩負荷マウスにおいて, 抗炎症薬投与が心臓の炎症や線維化を抑制し得るか調べた。

【方法】

5/6 腎摘 (Nx) を施行して腎不全モデルを作成, 対照群には sham operation を施行した。飲料水として前者には 1% 食塩水, 後者には水道水を与えた。それぞれを 2 群に分け, 抗 IL-6 受容体拮抗薬 MR16-1 またはコントロール rat IgG1 を投与した (Nx-salt-MR16-1, Nx-salt-rat IgG1, sham-MR16-1, sham-rat IgG1 の 4 群)。4 週間後に心臓組織や血液を採取し解析を行った。

【結果】

Nx-salt-rat IgG1 マウスの心臓では, sham の 2 群に比べ F4/80 マクロファージの浸

潤, IL-6 や IL-1 β , TNF- α , MCP-1 など炎症性サイトカイン, 局所浸透圧刺激に反応して上昇した。浸透圧サロゲートマーカーである Tonicity-responsive enhancer binding protein (TonEBP) の発現は有意に増加した。Nx-salt-rat IgG1 マウスの心臓では, sham の 2 群に比べ線維化の成長因子である TGF- β 1 の発現, Sirius red 染色, α -SMA 染色, Vimentin 染色陽性面積が有意に増加した。同様に cardiomyocyte cross-sectional area も上昇し, 心肥大が示唆された。Nx-salt-rat IgG1 マウスの心臓では, sham の 2 群に比べ, 酸化ストレスマーカーの NOX-2 の発現, グルタチオン回路の中間代謝産物である 5-oxoproline 濃度が有意に増加した。Nx-salt-rat IgG1 マウスの心臓では, sham の 2 群に比べ, Histidine, カルニチン前駆物質である γ -Butyrobetaine 濃度が有意に上昇した。これらの変化は全て MR16-1 投与によって有意に低下した。

【考察】

Nx-salt-rat IgG1 マウスと Nx-salt-MR16-1 マウスで TonEBP の発現に有意差は無く, MR16-1 は局所浸透圧には影響しなかったと考えられた。心臓の炎症は心筋線維化の形成と進行に関わる重要な因子であり, MR16-1 は TonEBP の下流にあり誘発される心臓の炎症と続発する線維化を有意に抑制した。また酸化ストレスも MR16-1 により部分的に軽減された。

【結論】

MR16-1 は腎不全・食塩負荷マウスの心臓の炎症と線維化を抑制した。

本論文は, IL-6 blockade が腎不全患者における炎症関連の心線維化病態に有効な可能性を示唆しており治療ターゲットとしての可能性を示唆しており, 学位を授与するに値する論文であると判断した。

氏名	沼本真吾
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第645号
学位授与年月日	令和5年3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	Acute encephalopathy in children with tuberous sclerosis complex (小児結節性硬化症における急性脳症)
掲載雑誌	Orphanet journal of rare diseases.2021;16(1):5.
論文審査委員	(主査) 教授 宮地 茂 教授 武内 恒成 教授 渡邊 大輔 教授 佐々 直人

学位論文内容の要旨

結節性硬化症は TSC1 または TSC2 遺伝子の変異によって起きる常染色体顕性（優性）遺伝性疾患である。皮膚，脳，心臓，腎臓，肺などの複数の臓器に経時的に症状を呈する。てんかんは結節性硬化症にしばしば合併することが知られている。結節性硬化症のてんかんは小児期に発症することが多く，複数の抗てんかん薬に抵抗性を示すことも多い。しかし，結節性硬化症における急性脳症についてはあまり知られていない。

本研究は結節性硬化症の小児における急性脳症の特徴とその危険因子を明らかにすることを目的とした。国内の小児神経科医を対象としたメーリングリストを通じ研究グループを結成し，急性脳症を合併した結節性硬化症の症例を募った。その結果，国内の8施設から11例の情報を入手した。対照群として急性脳症を合併しなかった結節性硬化症の106症例の情報を13施設から入手した。急性脳症の発症年齢は1人を除いて全例が4歳未満であり，4歳未満の児は将来急性脳症を発症する可能性があるため対象群から除外した。

急性脳症の発症時の年齢は16～52か月であり，1例を除き満4歳未満であった。熱性けいれんの既往を5例で認め，その全例に熱性けいれん重積の既往があった。全症例が発熱後24時間以内にけいれん性てんかん重積で発症し，その抑制には複数の抗てんかん薬の投与が必要であった。てんかん重積が抑制された後は，全例JCS3桁の意識障害を呈した。急性脳症の経過は单相性であり，MRI所見では皮質浮腫が主体であった。脳梁，大脳基底核，視床病変を伴う症例もあったが，小脳病変を伴う症例は無かった。全例が集中

治療室への入院と人工呼吸管理が必要であった。8例がステロイドパルス療法，3例が大量免疫グロブリン療法，3例が脳低温療法を受けた。転帰は死亡1例・重度後障害6例で重篤な後障害が高率であった。単変量解析では，熱性けいれん重積の既往（急性脳症発症群45%・非発症群19%）およびてんかん性スパズムの既往（急性脳症群82%・非発症群19%）が急性脳症発症群で有意に高率であった。多変量解析では，熱性けいれん重積の既往が急性脳症発症群で有意に高率であった。

本研究は結節性硬化症における急性脳症の臨床症状と急性脳症発症の危険因子を明らかにした。結節性硬化症における急性脳症は発熱後突然の発症を特徴とし，その後に昏睡，MRIで明らかな広範な脳浮腫，および重度後障害を呈した。熱性けいれん重積の既往が急性脳症発症の危険因子だった。熱性けいれん重積の既往のある結節性硬化症患者は発熱に伴うけいれんを呈した際に急性脳症に留意する必要がある。

論文審査の結果の要旨

結節性硬化症はTSC1またはTSC2遺伝子の変異によって起きる常染色体顕性（優性）遺伝性疾患である。皮膚，脳，心臓，腎臓，肺などの複数の臓器に経時的に症状を呈する。てんかんは結節性硬化症にしばしば合併することが知られている。結節性硬化症のてんかんは小児期に発症することが多く，複数の抗てんかん薬に抵抗性を示すことも多い。しかし，結節性硬化症における急性脳症についてはあまり知られていない。

本研究は結節性硬化症の小児における急性脳症の特徴とその危険因子を明らかにすることを目的とした。国内の小児神経科医を対象としたメーリングリストを通じ研究グループを結成し，急性脳症を合併した結節性硬化症の症例を募った。その結果，国内の8施設から11例の情報を入手した。対照群として急性脳症を合併しなかった結節性硬化症の106症例の情報を13施設から入手した。急性脳症の発症年齢は1人を除いて全例が4歳未満であり，4歳未満の児は将来急性脳症を発症する可能性があるため対象群から除外した。

急性脳症の発症時の年齢は16～52か月であり，1例を除き満4歳未満であった。熱性けいれんの既往を5例で認め，その全例に熱性けいれん重積の既往があった。全症例が発熱後24時間以内にけいれん性てんかん重積で発症し，その抑制には複数の抗てんかん薬の投与が必要であった。てんかん重積が抑制された後は，全例JCS3桁の意識障害を呈した。急性脳症の経過は单相性であり，MRI所見では皮質浮腫が主体であった。脳梁，大脳基底核，視床病変を伴う症例もあったが，小脳病変を伴う症例は無かった。全例が集中治療室への入院と人工呼吸管理が必要であった。8例がステロイドパルス療法，3例が大量免疫グロブリン療法，3例が脳低温療法を受けた。転帰は死亡1例・重度後障害6例で重篤な後障害が高率であった。単変量解析では，熱性けいれん重積の既往（急性脳症発症群45%・非発症群19%）およびてんかん性スパズムの既往（急性脳症群82%・非発症群

19%)が急性脳症発症群で有意に高率であった。多変量解析では、熱性けいれん重積の既往が急性脳症発症群で有意に高率であった。

本研究は結節性硬化症における急性脳症の臨床症状と急性脳症発症の危険因子を明らかにした。結節性硬化症における急性脳症は発熱後突然の発症を特徴とし、その後に昏睡、MRIで明らかな広範な脳浮腫、および重度後障害を呈した。熱性けいれん重積の既往が急性脳症発症の危険因子だった。熱性けいれん重積の既往のある結節性硬化症患者は発熱に伴うけいれんを呈した際に急性脳症に留意する必要がある。

この論文は、遺伝性の難病の1つである結節性硬化症について、てんかん発作を契機に発症した重篤な急性脳症の病態について詳細に検討されている。熱性痙攣の既往がリスクファクターとなることを発見した画期的な論文であり、今後の発症予防につながる重要な発信として高く評価されることから、学位授与に値する論文であると判定した。

氏名	<small>みつとうんじょい びさす</small> Mrityunjoy Biswas
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第646号
学位授与年月日	令和5年3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	Cell surface expression of human RP105 depends on N-glycosylation of MD-1 (ヒト RP105 の細胞表面発現は MD-1 の N 型糖鎖付加に依存する)
掲載雑誌	FEBS Letters.2022;596(24):3211-3231
論文審査委員	(主査) 教授 佐藤元彦 教授 武内恒成 教授 渡辺秀人 教授 渡邊大輔

学位論文内容の要旨

【背景】

Radioprotective105 (RP105; CD180) は Toll-like Receptor 4 (TLR4) と構造的によく似た I 型膜貫通分子であり、可溶性糖タンパク質の MD-1 (Ly86) と会合して細胞表面に発現している。抗 RP105 抗体が B 細胞の強力な活性化や、感染予防のワクチンアジュバント作用を生じること、また SLE 患者での RP105 陰性 B 細胞が自己抗体を産生していたり、この RP105 陰性 B 細胞が病勢に応じて増加し病勢のマーカーになることなどから、臨床的にも注目されている。しかしどうして RP105 陰性の B 細胞が増加するのか、そのメカニズムは不明である。本研究ではこのメカニズムを解析する前段階として、まずはどうやって MD-1 依存的に RP105 が細胞表面に発現するようになるのか、その仕組みを糖鎖修飾に着目して検討した。

【方法】

解析に必要な変異体は PCR 法で作製し、発現ベクターに組み込んで 293T 細胞やヒト B 細胞株に発現させた。フローサイトメトリーやウエスタンアッセイ、免疫沈降法などにより解析を行った。

【結果】

MD-1 の存在下では RP105 は 2 種類のサイズのバンドとして検出された (U フォーム:

90kD および L フォーム : 75kD と名付けた)。MD-1 非存在下では L フォームのみが検出され、抗ヒト RP105 抗体 (MHR73) での免疫沈降では U フォームのみが検出された。N 型糖鎖付加の阻害剤であるツニカマイシン処理を行うと RP105 のどちらのフォームも消失したことや、RP105 の 2 か所の N 型糖鎖がこの 2 つのフォームの形成や RP105 の細胞表面発現に必要なことなどから、N 型糖鎖付加は RP105 の細胞表面発現にとって重要であることがわかった。いっぽう MD-1 は N 型糖鎖依存的に 3 つのサイズのバンドとして検出されるが、MD-1 の N 型糖鎖付加に重要な 2 か所のアミノ酸が変異した変異体存在下では、MD-1 はサイズの最小なバンドのみとなり RP105 の細胞表面発現も消失すること、また既に RP105 が発現した後ではこれらの変異体強制発現による影響は見られないこと等がわかった。

【考察・結論】

MD-1 とその N 型糖鎖は、RP105 の細胞表面発現にとって重要であることが分かった。なお、ほかの脊椎動物における MD-1 のアミノ酸配列のアライメント結果から、MD-1 の 2 か所の糖鎖修飾サイトは (N96 および N156) 哺乳類のみに保存されていた。将来的に MD-1 の N 型糖鎖付加部位の SNPs に関する情報は、RP105 陰性 B 細胞の発現機構やその除去方法開発などの新たな知見につながる可能性がある。

論文審査の結果の要旨

Radioprotective105 (RP105; CD180) は Toll-like Receptor 4 (TLR4) と構造的によく似た I 型膜貫通分子であり、可溶性糖タンパク質の MD-1 (Ly86) と会合して細胞表面に発現している。抗 RP105 抗体が B 細胞の強力な活性化や、感染予防のワクチンアジュバント作用を生じること、また SLE 患者で RP105 陰性 B 細胞が自己抗体を産生していたり、RP105 陰性 B 細胞が病勢に応じて増加し病勢のマーカーになることなどから、臨床的にも注目されている。本研究では、RP105 の細胞表面での発現に糖鎖修飾が果たす役割を、binding partner である MD-1 の糖鎖修飾とともに解析した。

検討に必要な変異体は PCR 法で作製し、発現ベクターに組み込んで 293T 細胞やヒト B 細胞株に発現させた。フローサイトメトリーやウエスタンアッセイ、免疫沈降法などにより解析を行った。

MD-1 発現下では RP105 は 2 種類のサイズのバンドとして検出された (U フォーム : 90kD および L フォーム : 75kD と名付けた)。MD-1 欠損下では L フォームのみが検出され、抗ヒト RP105 抗体 (MHR73) での免疫沈降で U フォームのみが検出された。N 型糖鎖付加の阻害剤であるツニカマイシン処理を行うと RP105 のどちらのフォームも消失したことや、RP105 の 2 か所の N 型糖鎖がこの 2 つのフォームの形成や RP105 の細胞表面発現に必要なことなどから、N 型糖鎖付加は RP105 の細胞表面発現にとって重要である

ことがわかった。いっぽう MD-1 は N 型糖鎖依存的に 3 つのサイズのバンドとして検出されるが、MD-1 の N 型糖鎖付加に重要な 2 か所のアミノ酸が変異した変異体 (N96Q/N156Q) では、MD-1 はサイズの最小なバンドのみとなり RP105 の細胞表面発現も消失すること、また既に RP105 が発現した後ではこれらの変異体強制発現による影響は見られないこと等がわかった。

MD-1 とその N 型糖鎖は、RP105 の細胞表面発現にとって重要であることが分かった。なお、ほかの脊椎動物における MD-1 のアミノ酸配列のアライメント結果から、MD-1 の 2 か所の糖鎖修飾サイト (N96 および N156) は哺乳類のみに保存されていた。MD-1 の N 型糖鎖付加部位の SNPs に関する情報は、RP105 陰性 B 細胞の発現機構やその除去方法開発などの新たな知見につながる可能性がある。

本研究は、B リンパ球の活性調節に重要な役割を果たす RP105 の細胞表面発現における調節機構を、複合体を形成する MD-1 とともに糖鎖修飾に注目して詳細に検討し、新たな知見を加えたものである。本結果は免疫機構への新たなアプローチにつながる可能性を示唆したものであり、医学研究、臨床医学に新たな知見を加えた研究として学位授与に値すると判断した。

氏名	藤田貢平
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第647号
学位授与年月日	令和5年3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	Relationship of loudness-dependent auditory evoked potentials with change-related cortical responses (ラウドネス依存性聴覚誘発電位と変化関連脳皮質反応の関連性)
掲載雑誌	PLoS One.2022;17(11):e0277153
論文審査委員	(主査) 教授 牛田 享 宏 教授 菊地 正 悟 教授 奥村 彰 久 教授 小林 孝 彰

学位論文内容の要旨

【目的】

ラウドネス依存性聴覚誘発電位 (loudness dependence of auditory evoked potentials : LDAEP) は音圧変化に対して見られる長潜時聴覚誘発電位の振幅変化を電気生理学的に評価するものである。LDAEPは、動物実験で細胞外セロトニン濃度と一定の相関を認めることが示されており、ヒトにおける研究では大うつ病性障害、双極性障害、全般性不安障害、強迫性障害などの精神障害と関連が指摘されている。また最近ではうつ病や全般性不安障害患者のLDAEPが選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)などによる抗うつ薬治療の反応性を予測するのに有用であることがメタアナリシスによって示された。さて、一方聴覚刺激による変化関連反応は音の性質(音圧、周波数、音源定位など)が途中で突然変化した場合に見られる誘発電位であり、その大きさは先行刺激とテスト刺激の相対的な差異に依存する。この反応は、刺激間隔を短くしても先行刺激が一定の長さであれば安定して得られるため、短時間で検査できるのが特徴である。しかし、これまでLDAEPと音圧による変化関連反応の相関を調べた報告はない。そこで、本研究はLDAEPと変化関連反応を同時に記録し、その性質に共通点があるのかどうかを比較検討した。

【方法】

健常者50名(男性30名、女性20名)を対象に、Cz-A+で聴覚誘発電位を測定した。

LDAEPは5条件(55～95dB)、変化関連反応は6条件(70から75～95dBへの音圧上昇と変化なし)を設定した。変化関連反応では音圧上昇時の波形から変化させなかった時の波形を減算した。音を提示した後50ms、100msまた200ms付近で発生する波形をP50、N100、P200とし、その振幅をPeak-to-peakで評価した。liner slopeは5点の振幅の直線回帰線として算出し、median slopeは5条件のうち全10組間の傾きの中央値とし、各条件間で比較した。

【結果】

誘発電位は音圧が上昇すると共に、振幅は大きくなりまた潜時は短縮した。LDAEPと変化関連反応はP50/N100、N100/P200、またP50/N100/P200においてliner slopeとmedian slope各成分で相関を認めた。追加して行った性別による解析の結果、男性のみP50/N100で有意な相関が検出された一方、N100/P200では、女性のみ有意な相関が見られ、性差が観察された。

【結論】

変化関連反応とLDAEPには相関関係があり、少なくとも部分的に生成メカニズムを共有していることを示唆した。さらに、P50/N100はN100/P200とは異なる生理的側面を反映しており、これまでのLDAEP研究で行われてきたN100/P200の評価だけでは特に性差を考慮した場合不十分であり、P50/N100を解析に加えることが有意義であることが分かった。

論文審査の結果の要旨

ラウドネス依存性聴覚誘発電位 (loudness dependence of auditory evoked potentials : LDAEP) は音圧変化に対して見られる長潜時聴覚誘発電位の振幅変化を電気生理学的に評価するものである。LDAEPは、動物実験で細胞外セロトニン濃度と一定の相関を認めることが示されており、ヒトにおける研究では精神障害と関連が指摘されている。また最近ではうつ病や全般性不安障害患者のLDAEPが選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)などによる抗うつ薬治療の反応性を予測するのに有用であることがメタアナリシスによって示されている。一方聴覚刺激による変化関連反応は音の性質(音圧、周波数、音源定位など)が途中で突然変化した場合に見られる誘発電位であり、その大きさは先行刺激とテスト刺激の相対的な差異に依存する。この反応は、刺激間隔を短くしても先行刺激が一定の長さであれば安定して得られるため、短時間で検査できるのが特徴である。しかし、これまでLDAEPと音圧による変化関連反応の相関を調べた報告はない。そこで、本研究はLDAEPと音圧による変化関連反応を同時に記録し、その性質に共通点があるのかどうかを比較検討した。

本研究は健常者50名(男性30名、女性20名)を対象に、Cz-A+で聴覚誘発電位を

測定している。LDAEPは5条件（55～95dB）、変化関連反応は6条件（70から75～95dBこの音圧上昇と変化なし）を設定した。変化関連反応では音圧上昇時の波形から変化させなかった時の波形を減算したものである。音を提示した後50ms、100msまた200ms付近で発生する波形をP50、N100、P200とし、その振幅をPeak-to-peakで評価している。liner slopeは5点の振幅の直線回帰線として算出し、median slopeは5条件のうち全10組間の傾きの中央値とし、各条件間で比較している。

この研究の結果、誘発電位は音圧が上昇すると共に、振幅は大きくなりまた潜時は短縮した事が示された。LDAEPと変化関連反応はP50/N100、N100/P200、またP50/N100/P200においてliner slopeとmedian slope各成分で相関を認めていた。追加して行った性別による解析の結果、男性のみP50/N100で有意な相関が検出された一方、N100/P200では、女性のみ有意な相関が見られ、性差が観察されていた。

本研究では、変化関連反応とLDAEPには相関関係があり、部分的に生成メカニズムを共有していることがわかった。さらに、P50/N100はN100/P200とは異なる生理的側面を反映しており、これまでのLDAEP研究で行われてきたN100/P200の評価だけでは特に性差を考慮した場合不十分であり、P50/N100を解析に加えることが有意義であることが分かった。本研究結果は脳の機能を客観的に評価する手法を新しくする土台となるものの一つと考えられるものであり、学位を授与するに値する論文である。

氏 名	みずの だいすけ 水野大輔
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第648号
学位授与年月日	令和5年3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	Recurrent position and innervation pattern of recurrent peroneal nerve: A cadaveric study (腓骨反回枝の反回する位置と分布パターン：解剖学的研究)
掲載雑誌	Knee.2020;27(6):1772-1777
論文審査委員	(主査) 教授 牛田 享 宏 教授 増 渕 悟 教授 福 井 高 幸 教授 森 直 治

学位論文内容の要旨

【背景】

総腓骨神経もしくは深腓骨神経から分岐する腓骨反回枝（RPN）は、腓骨の最も近位を走行し、膝蓋骨下部に向かって近位に反転する。そして、膝蓋靭帯、膝蓋下脂肪体に分布する。近年、この神経が損傷することにより膝蓋骨下部の痛みを生じると報告されている。しかしながら、RPNの損傷と膝蓋骨下部の痛みの関係性は明らかになっていない。そこで、本研究は、RPNの recurrent position と innervation pattern を調査した。

【方法】

対象は、愛知医科大学に供された膝の変形や萎縮のない34体（男性15体、女性19体）50側（男性25側、女性25側）とした。総腓骨神経を同定後、浅腓骨神経、深腓骨神経RPNを明らかにし、末梢まで剖出した。Recurrent position は、近位方向に反転する位置として定義し、腓骨の頂点から腓骨上のRPNまでの距離を測定した。Innervation pattern は、膝蓋靭帯、膝蓋下脂肪体への分布頻度を明らかにした。

【結果】

Recurrent position は、腓骨の頂点から $27.9 \pm 3.6\text{mm}$ （男性： $28.8 \pm 3.5\text{mm}$ 、女性： $27.1 \pm 3.7\text{mm}$ ）で、性差は無かった（ $P=0.09$ ）。Innervation pattern は、膝蓋靭帯に分布したのが5側（10%）、膝蓋下脂肪体に分布したのが13側（26%）、膝蓋靭帯と膝蓋下脂肪体の両方共に分布したのが20側（40%）膝蓋靭帯と膝蓋下脂肪体に分布しなかったの

が12側(24%)であった。

【考察】

本研究は、初めてRPNのrecurrent positionとinnervation patternを明らかにした。全てのRPNは、深腓骨神経と前脛骨動脈の筋枝と共に、前筋間中隔の20-30mmの空洞を貫いた。前筋間中隔を貫いた後、前筋間中隔の近位で反転し膝蓋骨下部に向かって走行した。そのため、recurrent positionは、腓骨の頂点から約28mmで固定されており、前筋間中隔がRPNの走行を急激に変えるプーリーの役割があると考えられる。また、RPNの76%は、膝蓋靭帯もしくは膝蓋下脂肪体に分布されており、RPNの損傷によって膝蓋骨下部の痛みを生じる可能性が示唆された。本研究の結果は、膝蓋骨下部の痛みの診断やRPNの損傷を防ぐための手術に役立つと考えられる。

論文審査の結果の要旨

総腓骨神経もしくは深腓骨神経から分岐する腓骨反回枝(RPN)は、腓骨の最も近位を走行し、膝蓋骨下部に向かって近位に反転する。そして、膝蓋靭帯、膝蓋下脂肪体に分布する。近年、この神経が損傷することにより膝蓋骨下部の痛みを生じると報告されている。しかしながら、RPNの損傷と膝蓋骨下部の病態への影響の関係性は明らかになっていない。そこで、本研究は、RPNのrecurrent positionとinnervation patternを調査し、その解明の足がかりをつけたい。

【方法】

対象は、愛知医科大学に供された膝の変形や萎縮のない34体(男性15体、女性19体)50側(男性25側、女性25側)とした。総腓骨神経を同定後、浅腓骨神経、深腓骨神経、RPNを明らかにし、末梢まで剖出した。Recurrent positionは、近位方向に反転する位置として定義し、腓骨の頂点から腓骨上のRPNまでの距離を測定した。Innervation patternは、膝蓋靭帯、膝蓋下脂肪体への分布頻度を調査した。

【結果】

Recurrent positionは、腓骨の頂点から $27.9 \pm 3.6\text{mm}$ (男性: $28.8 \pm 3.5\text{mm}$ 、女性: $27.1 \pm 3.7\text{mm}$)で、性差は無かった($P=0.09$)。Innervation patternは、膝蓋靭帯に分布したのが5側(10%)、膝蓋下脂肪体に分布したのが13側(26%)、膝蓋靭帯と膝蓋下脂肪体の両方共に分布したのが20側(40%)、膝蓋靭帯と膝蓋下脂肪体に分布しなかったのが12側(24%)であった。

【考察】

本研究はRPNのrecurrent positionとinnervation patternを明らかにした。全てのRPNは、深腓骨神経と前脛骨動脈の筋枝と共に、前筋間中隔の20-30mmの空洞を貫いた。前筋間中隔を貫いた後、前筋間中隔の近位で反転し膝蓋骨下部に向かって走行した。その

ため、recurrent position は、腓骨の頂点から約 28mm で固定されており、前筋間中隔が RPN の走行を急激に変えるプーリーの役割がある事が推察された。また、RPN の 76% は、膝蓋靭帯もしくは膝蓋下脂肪体に分布されており、RPN の損傷によって膝蓋骨下部の痛みを生じる可能性が示唆された。本研究の結果は、膝蓋骨下部の病態解明や RPN の損傷を防ぐための手術の方法の参考になると考えられるものであり、学位授与に値する論文である。

氏 名	やま なし ゆう き 山 梨 裕 貴
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第649号
学位授与年月日	令和5年3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	Efficacy of Methotrexate on Rat Knee Osteoarthritis Induced by Monosodium Iodoacetate (ヨード酢酸にて作成した変形性膝関節症ラットに対するメソトレキサートの有効性について)
掲載雑誌	Journal of Inflammation Research.2021;14:3247-3259
論文審査委員	(主査) 教授 岡田尚志郎 教授 石本卓嗣 教授 古川洋志 教授 都築豊徳

学位論文内容の要旨

【はじめに】

変形性関節症(OA)は軟骨変性が病態の首座とされ、関節リウマチ(RA)は滑膜炎が病態の首座とされている。しかし、OAとRAの病態の境界の判別は難しく、OAも過剰な自己免疫による炎症の一端であると捉えると免疫調整による治療が有用となる可能性が想起される。今回我々はラットにおける膝OAモデルを作製し、RAのkey drugであるメソトレキサート(MTX)治療を行い、OAに対して免疫調整による治療が有用かを検証した。

【対象と方法】

10-14週齢、300-350g、雄のWister Rat25匹を使用。右膝関節内に3mgのmono iodoacetate (MIA)を投与し、OAモデルを作製。MIA投与後3日、1週、2週、3週にMTX3mg/kg経口投与した群(MTX群)と、同量の重曹を経口投与した群(対照群)、各10匹を対象。投与前、投与後1週、2週、3週、4週に関節構造変化と(micro CTにて膝蓋大腿関節の大腿骨側関節面を評価。またOARSIスコアに基づき組織学的評価)と疼痛関連行動(10分間の立ち上がり回数と両肢の内側膝関節裂隙および腓腹筋筋腹に対する足引っ込み反射誘発時の閾値)を評価した。また、4週後に屠殺し大腿軟骨と脊髄後根神経節(DRG)における疼痛と炎症に関するリアルタイムPCR評価を施行。(残りの5

匹は処置を行わないリアルタイム PCR のコントロール) 統計は分散分析により行い, P 値 <0.05 を有意差ありとした。

【結果】

平均損傷範囲は 4 週で MTX 群 19.7%, 対照群 32.8%と MTX 群で損傷範囲が少なく, 平均 OARSI スコアも MTX 群 4.6 点, 対照群 7.6 点と MTX 群が良好であったが共に有意差は認めなかった。足引っ込め反射誘発時の閾値は 1 週以降 MTX 群において有意に改善された。立ち上がり回数は MTX 群で多かったが, 有意差は認めなかった。リアルタイム PCR は DRG では炎症性サイトカインに有意差はなかったが, TRPV-1・BDNF は MTX 群で有意に抑制された。大腿軟骨においても炎症性サイトカインやプロテアーゼに有意差は認めなかったが, NGF は MTX 群で有意に抑制された。

【結語】

MIA 誘発 OA ラットモデルにおいて, MTX は疼痛行動の改善と DRG における痛みに関する mRNA を減少される可能性が示された。しかし軟骨変性予防効果に関しては限定的と考えられる。

論文審査の結果の要旨

【はじめに】

変形性関節症 (OA) は軟骨変性が病態の首座とされ, 関節リウマチ (RA) は滑膜炎が病態の首座とされている。しかし, OA と RA の病態の境界の判別は難しく, OA も過剰な自己免疫による炎症の一端であると捉えると免疫調整による治療が有用となる可能性が想起される。今回我々はラットにおける膝 OA モデルを作製し, RA の key drug であるメトトレキサート (MTX) 治療を行い, OA に対して免疫調整による治療が有用かを検証した。

【対象と方法】

10-14 週齢, 300-350g, 雄の Wister Rat25 匹を使用。右膝関節内に 3mg の mono iodoacetate (MIA) を投与し, OA モデルを作製。MIA 投与後 3 日, 1 週, 2 週, 3 週に MTX3mg/ml/kg 経口投与した群 (MTX 群) と, 同量の重曹を経口投与した群 (対照群), 各 10 匹を対象。投与前, 投与後 1 週, 2 週, 3 週, 4 週に関節構造変化と (micro CT にて膝蓋大腿関節の大腿骨側関節面を評価。また OARSI スコアに基づき組織学的評価) と疼痛関連行動 (10 分間の立ち上がり回数と両肢の内側膝関節裂隙および腓腹筋筋腹に対する足引っ込め反射誘発時の閾値) を評価した。また, 4 週後に屠殺し大腿軟骨と脊髄後根神経節 (DRG) における疼痛と炎症に関するリアルタイム PCR 評価を施行。(残りの 5 匹は処置を行わないリアルタイム PCR のコントロール) 統計は分散分析により行い, P 値 <0.05 を有意差ありとした。

【結果】

平均損傷範囲は4週でMTX群19.7%，対照群32.8%とMTX群で損傷範囲が少なく，平均OARSIスコアもMTX群4.6点，対照群7.6点とMTX群が良好であったが共に有意差は認めなかった。足引っ込め反射誘発時の閾値は1週以降MTX群において有意に改善された。立ち上がり回数はMTX群で多かったが，有意差は認めなかった。リアルタイムPCRはDRGでは炎症性サイトカインに有意差はなかったが，TRPV-1・BDNFはMTX群で有意に抑制された。大腿軟骨においても炎症性サイトカインやプロテアーゼに有意差は認めなかったが，NGFはMTX群で有意に抑制された。

【結語】

MIA誘発OAラットモデルにおいて，MTXは疼痛行動の改善とDRGにおける痛みに関するmRNAを減少する可能性が示された。しかし軟骨変性予防効果に関しては限定的と考えられる。

本研究は，ラットにおけるモノヨード酢酸誘発性膝変形性関節症モデルを作製し，MTX治療を行い，変形性関節症に対して免疫調整による治療が有用かを検証したものである。本ラットモデルにおいて，MTXは疼痛行動の改善と脊髄後根神経節における痛みに関与すると考えられている神経栄養因子などのmRNAを減少する可能性が示されたが，軟骨変性予防効果に関しては限定的と考えられた。本研究の成果は，MTXが変形性関節症における疼痛抑制の可能性を示唆するものであり，臨床上有益な情報を与えることから，学位授与に値する論文であると判断した。

氏名	楊 鈞 雅 （よう きん が）
学位の種類	博士（医学）
学位授与番号	甲第 650 号
学位授与年月日	令和 5 年 3 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	Comparison of the decompressive effect of different surgical procedures for dysthyroid optic neuropathy using 3D printed models (3D プリントモデルを用いた甲状腺視神経症に対する眼窩減圧術の減圧効果の比較)
掲載雑誌	Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology.2022;260(9):3043-3051
論文審査委員	(主査) 教授 古川 洋志 教授 神谷 英紀 教授 宮地 茂 教授 鈴木 耕次郎

学位論文内容の要旨

【背景】

甲状腺視神経症（DON）は甲状腺眼症の最も重篤な症状であり、不可逆的な視力低下を引き起こす。抗炎症治療に抵抗性である患者には視力回復のために眼窩減圧術が必要であるが、最も確実な減圧術式は不明なままである。

【方法】

DON 患者 9 名（18 眼）の CT データを元に 3D プリンターを用いて、術前をコントロールとし、一般的に行われている 3 種類の眼窩減圧術である内壁減圧術、バランス減圧術（内壁と外壁減圧）、内下壁減圧術を行ったものを加え、計 4 体×9 名の石膏モデルを作成した。石膏モデルの視神経管に圧力センサーを設置し眼窩内にシリコンを充填し、表面を直接押し下げ 2mm 刻みで押し込み圧力の変化を記録した。それぞれ 3 回測定し平均値を一元配置分散分析にて各モデルの減圧効果を比較した。

【結果】

押し込み 2mm から 10mm まで、コントロールに比べすべての術式で有意な減圧効果を認めた。内下壁減圧術が最も有意に減圧され、内壁減圧術とバランス減圧術間には有意差

は認めなかった。

DON では高い眼圧によって眼窩が自然に減圧されることがあり、外科的減圧の効果が低くなることが疑われる。自然減圧による減圧効果の影響を検討するため、軸位断 CT 画像上で、後涙丘と、篩骨と蝶形骨との接合部を線で結び、その線から膨らんだ部分を正の値で表し、凹んだ部分を負の値で表した。その値と、内壁減圧モデルの減圧効果をピアソンの相関係数で解析すると、相関係数 0.180, $P=0.475$ と相関は弱かった。また、矢状断 CT 画像上で、下眼窩縁と口蓋骨の眼窩突起の間に線を引き、その線から眼窩底の上方膨隆部の先端までの垂直距離の長さを測定し、その値と内下壁減圧モデルの減圧効果をピアソンの相関係数で解析すると、相関係数 0.132, $P=0.603$ と相関は弱かった。自然減圧の程度に関わらず、眼窩減圧術は有効であった。

眼窩外壁の形態と、バランス減圧術の減圧効果の関連性を検討するため、軸位断 CT 画像上で、眼窩外壁の三角骨の後内側頂点と上眼窩裂の外側縁の距離を測定し、その値とバランス減圧モデルの減圧効果をピアソンの相関係数で解析した。相関係数 -0.640 ; $P=0.004$ と負の相関が見られ、眼窩外側壁の三角骨が上眼窩裂に近いほどバランス減圧術は有効であった。

【結論】

一般的な 3 つの減圧術は、いずれも球後圧を有意に低下させた。内下壁減圧モデルは視神経管への圧力を最も低下させたため、内下壁減圧は DON の視力回復に最も信頼性の高い術式であると考えられる。

論文審査の結果の要旨

甲状腺視神経症 (DON) は甲状腺眼症の最も重篤な症状であり、不可逆的な視力低下を引き起こす。抗炎症治療に抵抗性である患者には視力回復のために眼窩減圧術が必要であるが、最も確実な減圧術式は不明なままである。

本研究では、DON 患者 9 名 (18 眼) の CT データを元に 3D プリンターを用いて、術前をコントロールとし、一般的に行われている 3 種類の眼窩減圧術である、内壁減圧術、バランス減圧術 (内壁と外壁減圧)、内下壁減圧術を行ったものを加え、計 4 体 \times 9 名の石膏モデルを作成した。石膏モデルの視神経管に圧力センサーを設置し眼窩内にシリコンを充填し、表面を直接押し下げ 2mm 刻みで押し込み圧力の変化を記録した。それぞれ 3 回測定し平均値を一元配置分散分析にて各モデルの減圧効果を比較した。

その結果、押し込み 2mm から 10mm まで、コントロールに比べすべての術式で有意な減圧効果を認めた。内下壁減圧術が最も有意に減圧され、内壁減圧術とバランス減圧術間には有意差は認めなかった。

DON では高い眼圧によって眼窩壁の形状に変化を生じ、眼窩が自然に減圧されること

があり、外科的減圧の効果が低くなることが疑われる。自然減圧による減圧効果の影響を検討するため、軸位断CT画像上で、後涙丘と、篩骨と蝶形骨との接合部を線で結び、その線から膨らんだ部分を正の値で表し、凹んだ部分を負の値で表した。その値と、内壁減圧モデルの減圧効果をピアソンの相関係数で解析すると、相関係数 0.180, $P=0.475$ と相関は弱かった。また、矢状断CT画像上で、下眼窩縁と口蓋骨の眼窩突起の間に線を引き、その線から眼窩底の上方膨隆部の先端までの垂直距離の長さを測定し、その値と内下壁減圧モデルの減圧効果をピアソンの相関係数で解析すると、相関係数 0.132, $P=0.603$ と相関は弱かった。自然減圧の程度に関わらず、眼窩減圧術は有効であった。

眼窩外壁の形態と、バランス減圧術（内壁と外壁減圧）の減圧効果の関連性を検討するため、軸位断CT画像上で、眼窩外壁の三角骨の後内側頂点と上眼窩裂の外側縁の距離を測定し、その値とバランス減圧モデルの減圧効果をピアソンの相関係数で解析した。相関係数 -0.640 ; $P=0.004$ と負の相関が見られ、眼窩外側壁の三角骨が上眼窩裂に近いほどバランス減圧術は有効であった。

本論文における、3D プリンターモデルを用いた、甲状腺視神経症（DON）に関する外減圧術の評価は、一般的な3つの減圧術の効果を比較し得たこと、内下壁減圧はDONの視力回復に最も信頼性の高い術式であることを示したこと、眼窩の解剖学的特性によってはバランス減圧術も有効であることを示した点により、不可逆的な視力低下の減圧術に新たな視点を与えたと考えられ、学位を授与するに値すると判断した。

氏 名	いし はら み らい 石 原 美 来
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第651号
学位授与年月日	令和5年3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	Clinical performance of digital breast tomosynthesis-guided vacuum-assisted biopsy: a single-institution experience in Japan (マンモグラフィ石灰化病変におけるトモシンセシスガイド下吸引式組織生検の有用性)
掲載雑誌	BMC Medical Imaging,2023;23(1):2
論文審査委員	(主査) 教授 福 井 高 幸 教授 内 藤 宗 和 教授 鈴 木 孝 太 教授 森 直 治

学位論文内容の要旨

【背景】

デジタルブレストトモシンセシスマンモグラフィ (DBT) は3D マンモグラフィともよばれ、1回の断層撮影で任意の高さの切断面を再構成する撮影の技術である。乳腺の重なりが少ない断層画像が得られ、これまでの2D マンモグラフィに比べ、乳癌検出率が向上し、偽陽性を減少させる効果が証明されている。近年、DBT-VAB (トモシンセシスガイド下吸引式組織生検) が開発され、当院でも2015年より導入している。マンモグラフィでみられる微小石灰化病変に対して、DBT-VABの有用性について従来のST-VAB (ステレオガイド下吸引式組織生検) と比較して検証した。

【方法】

乳癌が疑われる131例の石灰化病変に対して吸引式組織生検が施行された。2013年3月から2015年8月までに施行した45例のST-VABと2016年2月から2018年12月までに施行した86例のDBT-VABに関して生検に要する時間、合併症の頻度、病理学的特徴などを比較した。

【結果】

組織採取成功率は、ST-VABで95.6% (43/45) でDBT-VABで97.7% (84/86) であった。

患者が体位を整え、病変がマンモグラフィ撮影範囲の中央に来るようにするための時間(ポジショニング時間)はST-VABで 10.6 ± 6.4 分, DBT-VABで 6.7 ± 5.3 分であった。ターゲットの座標を決定し、針を挿入、機械で吸引して組織を採取するための時間(ターゲティング時間)はST-VABで 33.4 ± 13.1 分, DBT-VABで 22.5 ± 13.1 分であった。総検査時間としてはST-VABで 66.6 ± 16.6 分, DBT-VABで 54.5 ± 13.0 分と、生検に要する時間はいずれもDBT-VAB群で有意差をもって短かった($P < 0.0001$)。合併症の発生頻度、病理学的所見に関して、2群間で差はみられなかった。

【考察】

透視下での微小石灰化病変の生検において、ターゲットのx, y, z座標決定が必要となる。従来の方法では、見え方の異なる2枚のステレオ画像から術者がz座標を計算してターゲット座標を決定する。一方、DBTではトモシンセシス撮影の断層画像情報を用いることで術者の技量にかかわらず、自動的にx, y, z座標が決定される。また、事前のDBT撮影により、皮膚穿通の予測や生検時のポジショニングが容易であった。乳房圧迫時間、検査時間を短縮、ターゲット決定のストレスを軽減することができ、被験者と医療スタッフの負担を軽減することが可能であった。

【結論】

従来のST-VABに比べ、DBT-VABは臨床的に優れた検査方法と考えられる。

論文審査の結果の要旨

【背景】

デジタルブレストトモシンセシスマンモグラフィ(DBT)は3Dマンモグラフィともよばれ、1回の断層撮影で任意の高さの切断面を再構成する撮影の技術で、これまでの2Dマンモグラフィに比べ、乳癌検出率が向上することが証明されている。

DBT-VAB(トモシンセシスガイド下吸引式組織生検)はDBTを利用した組織生検法であり、本研究は初めて日本人女性を対象とし、従来のST-VAB(ステレオガイド下吸引式組織生検)と比較検証したものである。

【方法】

2013年3月から2015年8月までに施行した45例のST-VABと2016年2月から2018年12月までに施行した86例のDBT-VABに関して、生検に要する時間、合併症の頻度、病理学的特徴などを比較した。

【結果】

組織採取成功率は、ST-VABで95.6%(43/45) DBT-VABで97.7%(84/86)であった。患者が体位を整え、病変がマンモグラフィ撮影範囲の中央に来るようにするための時間(ポジショニング時間)はST-VABで 10.6 ± 6.4 分, DBT-VABで 6.7 ± 5.3 分であった。ター

ゲットの座標を決定し、針を挿入、機械で吸引して組織を採取するための時間（ターゲティング時間）はST-VABで 33.4 ± 13.1 分、DBT-VABで 22.5 ± 13.1 分であった。総検査時間としてはST-VABで 66.6 ± 16.6 分、DBT-VABで 54.5 ± 13.0 分と、生検に要する時間はいずれもDBT-VAB群で有意差をもって短かった($P < 0.0001$)。合併症の発生頻度、病理学的所見に関して、2群間で差はみられなかった。

【考察】

透視下での微小石灰化病変の生検において、ターゲットのx, y, z座標決定が必要となる。従来の方法では、見え方の異なる2枚のステレオ画像から術者がz座標を計算してターゲット座標を決定する。一方、DBTではトモシンセシス撮影の断層画像情報を用いることで術者の技量にかかわらず、自動的にx, y, z座標が決定される。また、事前のDBT撮影により、皮膚穿通の予測や生検時のポジショニングが容易であった。乳房圧迫時間、検査時間を短縮、ターゲット決定のストレスを軽減することができ、被験者と医療スタッフの負担を軽減することが可能であった。

【結論】

従来のST-VABに比べ、DBT-VABは臨床的に優れた検査方法と考えられる。

本研究はDBT-VABの臨床的有用性に関する、日本人女性を対象とした初めての研究報告である。また、対照群であるST-VAB群とともに座位で検査が行われたという新規性があった。本研究の結果は本邦の臨床医にただちに有用な情報となると考えられ、学位授与に値する論文であると判断した。

氏名	すぎもと なおみ 杉本 奈扶美
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第 652 号
学位授与年月日	令和 5 年 3 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	Effect of empagliflozin on <i>Candida glabrata</i> adhesion to vaginal epithelial cells (膣上皮細胞への <i>Candida glabrata</i> の接着に及ぼすエンパグリフロジンの影響)
掲載雑誌	Medical Mycology Journal.2022;63(2):43-47.
論文審査委員	(主査) 教授 神谷 英紀 教授 増 渕 悟 教授 渡 邊 大 輔 教授 若 槻 明 彦

学位論文内容の要旨

ナトリウム・グルコース共輸送体 2 (SGLT2) 阻害薬で治療された糖尿病患者では、外陰膣カンジダ症 (VVC) などの生殖器感染症の発生率が高いことが報告されている。SGLT2 阻害薬は腎臓での糖の再吸収を抑え尿に排出することにより血糖値を低下させる。これにより尿中の糖濃度が上昇してカンジダにとって有利な環境となり、VVC 発生を増加させる要因になると考えられる。また、カンジダの増殖と毒性は高グルコース環境で促進されると考えられる。過去の検討で、カンジダ補体受容体と膣上皮細胞上の細胞内接着分子である細胞間接着分子 1 (ICAM-1) との間の接着相互作用が *Candida albicans* のコロナイゼーションに関与し、高グルコースに曝露された膣上皮細胞で ICAM-1 の発現が上昇すると *C.albicans* の接着が促進されることが示された。*Candida glabrata* では、*C.albicans* に比較して膣上皮細胞への接着性が低く、グルコース濃度による有意差は見られず、*C.albicans* とは別の接着メカニズムが存在する可能性が考えられた。SGLT2 阻害薬が VVC 発生率の増加に関連することから、SGLT2 阻害薬が *C.glabrata* の膣上皮細胞への接着に直接関係している可能性を考えた。

C.albicans は、糖尿病の有無にかかわらず VVC で最も高頻度に分離される代表菌種で、*C.glabrata* は次いで多く、分離頻度の増加も報告されている。

これらのことから、SGLT2 阻害薬であるエンパグリフロジンが *C.glabrata* の膣上皮細

胞への接着に及ぼす影響を検討した。

C.glabrata は、泌尿器感染症の女性からの分離株を用い、腔粘膜上皮細胞 VK2/E6E7 は ATCC から購入した。

腔粘膜上皮細胞 VK2/E6E7 は約 7 日間コンフルエントになるまで培養した。これらの細胞は、グルコース 3000mg/dL と、エンパグリフロジンを 0, 0.661, 6.61, 33.05 μ M の 4 濃度で含む培地で 3 日間培養後洗浄し、同じ濃度条件のグルコースとエンパグリフロジンを含む PBS (+) 1mL 中に移した。*C.glabrata* はサブローブロスで 37 $^{\circ}$ C で一晩培養し、約 5×10^3 CFU/mL になるように細胞に播種した。37 $^{\circ}$ C 5% CO₂ 下で 60 分培養後、2 度洗浄し、細胞に接着したカンジダの数を測定した。

その結果、各条件下で腔粘膜上皮細胞に接着した *C.glabrata* は、グルコース 3000mg/dL のみでは平均 2241.6 個、グルコースとエンパグリフロジン 0.661 μ M では 1901.4 個、6.61 μ M では 2532.3 個、33.05 μ M では 1898.0 個であり、これら 4 種類のエンパグリフロジン濃度条件の間で、有意差は見られなかった。

このことから、エンパグリフロジンは、高濃度であっても *C.glabrata* の腔粘膜上皮細胞への接着には影響しないことが示され、SGLT2 阻害薬自体は *C.glabrata* の腔粘膜上皮細胞への接着メカニズムに関係しているとは考えられなかった。

論文審査の結果の要旨

【背景】

ナトリウム・グルコース共輸送体 2 (SGLT2) 阻害薬は、現在、糖尿病治療において大変有用な役割を果たしている薬剤である。しかしその副作用として、外陰腔カンジダ症 (VVC) などの生殖器感染症の発生率が高いことが報告されており、その原因解明が望まれている。SGLT2 阻害薬は腎臓での糖の再吸収を抑え尿に排出することにより血糖値を低下させる。これにより尿中の糖濃度が上昇してカンジダにとって有利な環境となり、VVC 発生を増加させる要因になると考えられる。また、カンジダの増殖と毒性は高グルコース環境で促進されると考えられる。過去の検討で、カンジダ補体受容体と腔上皮細胞上の細胞内接着分子である細胞間接着分子 1 (ICAM-1) との間の接着相互作用が *Candida albicans* のコロナイゼーションに関与し、高グルコースに曝露された腔上皮細胞で ICAM-1 の発現が上昇すると *C.albicans* の接着が促進されることが示された。*Candida glabrata* では、*C.albicans* に比較して腔上皮細胞への接着性が低く、グルコース濃度による有意差は見られず、*C.albicans* とは別の接着メカニズムが存在する可能性が考えられた。SGLT2 阻害薬が VVC 発生率の増加に関連することから、SGLT2 阻害薬が *C.glabrata* の腔上皮細胞への接着に直接関係している可能性を考えた。*C.albicans* は、糖尿病の有無にかかわらず VVC で最も高頻度に分離される代表菌種で、*C.glabrata* は次いで多く、分離

頻度の増加も報告されている。これらのことから、SGLT2 阻害薬であるエンパグリフロジンが *C.glabrata* の膣上皮細胞への接着に及ぼす影響を検討した。

【方法】

C.glabrata は、泌尿器感染症の女性からの分離株を用い、膣粘膜上皮細胞 VK2/E6E7 は ATCC から購入した。膣粘膜上皮細胞 VK2/E6E7 は約 7 日間コンフルエントになるまで培養した。これらの細胞は、グルコース 3000mg/dL と、エンパグリフロジンを 0, 0.661, 6.61, 33.05 μ M の 4 濃度で含む培地で 3 日間培養後洗浄し、同じ濃度条件のグルコースとエンパグリフロジンを含む PBS (+) 1mL 中に移した。*C.glabrata* はサブローブロスで 37 $^{\circ}$ C で一晚培養し、約 5×10^3 CFU/mL になるように細胞に播種した。37 $^{\circ}$ C, 5% CO₂ 下で 60 分培養後、2 度洗浄し、細胞に接着したカンジダの数を測定した。

【結果】

各条件下で膣粘膜上皮細胞に接着した *C.glabrata* は、グルコース 3000mg/dL のみでは平均 2241.6 個、グルコースとエンパグリフロジン 0.661 μ M では 1901.4 個、6.61 μ M では 2532.3 個、33.05 μ M では 1898.0 個であり、これら 4 種類のエンパグリフロジン濃度条件の間で、有意差は見られなかった。

【結論】

本研究により、エンパグリフロジンは、高濃度であっても *C.glabrata* の膣粘膜上皮細胞への接着には影響しないことが示された。SGLT2 阻害薬による VVC 発生においては、SGLT2 阻害薬自体による *C.glabrata* の膣粘膜上皮細胞への接着メカニズムは関係していないことが判明した。

本論文は Medical Mycology Journal 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對すると判断した。

氏名	笹島沙知子
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第653号
学位授与年月日	令和5年3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	Thermal gradient ring reveals thermosensory changes in diabetic peripheral neuropathy in mice (マウス糖尿病性末梢神経障害における温痛感覚変化を明らかにする温度勾配装置 (Thermal Gradient Ring) を用いた分析)
掲載雑誌	Scientific Reports,2022;12(1):9724
論文審査委員	(主査) 教授 牛田 享宏 教授 内藤 宗和 教授 佐藤 元彦 教授 岡田 尚志郎

学位論文内容の要旨

【背景】

糖尿病末梢神経障害 (DPN) は、げっ歯類において温度感受性 TRPV1 及び TRPA1 チャネルの発現または機能に変化をきたすと報告され注目されている。今回マウスの生理機能と新旧の行動実験から TRP チャネルと DPN の関係性を解明する事を目的とし、研究を行った。

【方法】

野生型 WT (non-DM), TRPV1^{-/-} (non-DM), TRPA1^{-/-} (non-DM) マウスに STZ を投与し、糖尿病モデル WT (DM), TRPV1^{-/-} (DM), TRPA1^{-/-} (DM) を作成した。それぞれのモデルで熱痛覚評価として Plantar test を行った。さらに光学・電子顕微鏡により、マウス坐骨神経の神経構造変化の評価を行い DPN の進行状態を確認した。またマウス脊髄後根神経節 (Dorsal Root Ganglion: DRG) を採取し、qRT-PCR 法, Western blotting 法, Ca-imaging 法にて、それぞれ TRPV1 や TRPA1 の mRNA 量や蛋白量, 細胞の機能的評価を行った。加えて、円形の温度勾配装置 (Thermal Gradient Ring: TGR) を用いてマウスの滞在時間, 移動距離, 速度から数値的に行動の分析を行った。

【結果】

5 週齢の WT に STZ を投与し、数日中に血糖が上昇し随時血糖値 400mg/dl 以上となっ

た群を WT (DM) とした。Plantar test では STZ 投与 4 週以降に、WT (DM) は WT (non-DM) と比べて有意に熱痛覚鈍麻となった。TRPV1^{-/-} (non-DM) は、WT (non-DM) と比較して持続的に熱痛覚鈍麻であった。WT (DM) の DRG での TRPV1mRNA と TRPA1mRNA は、STZ 投与 2 週間後において一過性に増加するが、5 週間後では WT (non-DM) と差を認めず、5 週間後での細胞機能も両群で差を認めなかった。そのため、STZ 投与 5 週間後で TGR を使用して行動実験を行った。WT (DM) は WT (non-DM) と比較して明らかに低温を好む行動をとり、高温領域 (≥ 40°C) では同様の回避行動をとった。対照的に TRPV1^{-/-} は高温領域 (≥ 45°C) での回避行動が WT (non-DM) と比較して有意に低下していた。そのため Plantar test ではわからなかった WT (DM) と TRPV1^{-/-} (non-DM) の温度依存性表現型の変化を有意に区別できた。また TRPA1 は、糖尿病神経障害のしびれの感覚に関与しているとされているが、今回の実験では TRPA1^{-/-} (non-DM) は WT (non-DM) と類似した行動をとった。

【考察】

これらの結果から、DPN の温度関連行動変化は TRPV1 以外の要因も関与することが示唆された。ヒトやマウスの温度に対する行動変化は複雑現象と考えられるが、今回の TGR 実験解析結果から、侵害性熱刺激の忌避と温度嗜好性のバランスによって決定されることが示唆された。そのため、一つの温度応答性解析装置だけの分析では不十分であり、複数の行動実験結果を総合して判断する必要があると考えられる。

【結論】

Thermal Gradient Ring を用いた分析は、DPN 初期における温度依存性の軽微な徴候を検出することに適している可能性があり、DPN の評価法として新たな提言につながるのではないかと考える。

論文審査の結果の要旨

【研究の目的】

糖尿病末梢神経障害 (DPN) では温度受容変化やしびれが出ることが知られている。過去の研究で温度感受性 TRPV1 及び TRPA1 チャネルの発現または機能に変化をきたすことが報告されている。そこで本研究ではマウスモデルを用いて TRP チャネルと DPN の関係性を解明する行動学的・神経科学的な解析を行ったものである。

【研究の方法】

野生型マウス、TRPV1 ノックアウトマウス、TRPA1 ノックアウトマウスにストレプトゾシン (以下 STZ) を投与し、それぞれのマウスの糖尿病モデルを作成した。これらにそれぞれのモデルで熱痛覚評価として Plantar test を行った。さらに光学・電子顕微鏡により、マウス坐骨神経の神経構造変化の評価を行い DPN の進行状態を確認した。また

マウス脊髄後根神経節（以下 DRG）を採取し，qRT-PCR 法，Western blotting 法，Ca-imaging 法にて，それぞれ TRPV1 や TRPA1 の mRNA 量や蛋白量，細胞の機能的評価を行った。加えて，円形の温度勾配装置（以下 TGR）を用いてマウスの滞在時間，移動距離，速度から数値的に行動の分析を行った。

【研究結果】

5 週齢の野生型マウスに STZ を投与し，数日中に血糖が上昇し随時血糖値 400mg/dl 以上となった群を野生型 (DM) とした。Plantar test では STZ 投与 4 週以降に，野生型 (DM) は野生型 (non-DM) と比べて有意に熱痛覚鈍麻となった。TRPV1 ノックアウトマウスは，野生型 (non-DM) と比較して持続的に熱痛覚鈍麻であった。野生型 (DM) の DRG での TRPV1 mRNA と TRPA1 mRNA は STZ 投与 2 週間において一過性に増加するが，5 週間後では野生型 (non-DM) と差を認めず，5 週間後での細胞機能も両群で差を認めなかった。STZ 投与 5 週間後の TGR での行動実験では野生型 (DM) は野生型 (non-DM) と比較して明らかに低温を好む行動をとり，高温領域 ($\geq 40^{\circ}\text{C}$) では同様の回避行動をとった。対照的に TRPV1 ノックアウトマウスは高温領域 ($\geq 45^{\circ}\text{C}$) での回避行動が野生型 (non-DM) と比較して有意に低下していた。そのため Plantar test ではわからなかった野生型 (DM) と TRPV1 ノックアウトマウスの温度依存性表現型の変化を有意に区別できた。また TRPA1 は，糖尿病神経障害のしびれの感覚に関与しているとされているが，今回の実験では TRPA1 ノックアウトマウスは野生型 (non-DM) と類似した行動をとった。

【考察】

これらの結果から，DPN の温度関連行動変化は TRPV1 以外の要因も関与することが示唆された。ヒトやマウスの温度に対する行動変化は複雑現象と考えられるが，今回の TGR 実験解析結果から，侵害性熱刺激の忌避と温度嗜好性のバランスによって決定されることが示唆された。

【結論】

今回の TRPV1 などの温度受容体に着目した糖尿病モデルマウス研究は基礎のレベルから糖尿病性神経障害の本質を改めて考える上で重要な知見であり，学位を授与するに値するものと判断した。

氏名	すぎ た こたろう 杉 田 虎太郎
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第654号
学位授与年月日	令和5年3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	Long-lasting leukocytosis in patients with schizophrenia treated with clozapine after electroconvulsive therapy: ECT stabilizes white blood cell count (電気けいれん療法後(ECT)にクロザピンで治療された統合失調症患者の長期持続性白血球増加: ECTは白血球数を安定させる)
掲載雑誌	Science Progress.2022;105(3):368504221117067
論文審査委員	(主査) 教授 高見 昭良 教授 岡田 尚志郎 教授 風岡 宜暁 教授 三嶋 秀行

学位論文内容の要旨

【序章】

本研究は、クロザピン療法を受けている薬剤耐性統合失調症患者における長期電気痙攣療法(ECT)の血液学的影響の可能性を調査するために実施されました。

【対象と方法】

この遡及的な研究では、他の抗精神病薬に耐性を示す活発な精神病症状のためにクロザピン療法を必要とした統合失調症の入院患者57人の診療録を調べました。ECT(修正型電気痙攣療法:m-ECT)を受けた18人について最初の評価はその治療の終了時(開始後平均2ヶ月, 7.68施行)に実施され、2回目の評価はその2ヶ月後に実施されました。ECTを受けなかった39人の患者に関しては、最初と2番目の評価ポイントは、任意に選択された時点からそれぞれ2ヶ月と4ヶ月でした。

【結果】

重回帰分析により、m-ECTの施行($\beta=0.346$, $p=0.005$)性別(男性がより大きな増加を示した)($\beta=0.273$, $p=0.023$)および疾患期間(より長い増加に関連する)($\beta=0.258$, $p=0.033$)は、最初の評価ポイントでの白血球(WBC)数の変化($\Delta R^2=0.277$, $p<0.001$)

と相関していたことが分かりました。2番目の評価ポイントで、重回帰分析は、m-ECT ($\beta=0.262$, $p=0.039$), 性別 (男性はより大きな増加を示した) ($\beta=0.264$, $p=0.036$), および疾患期間 (より長い増加に関連する) を示しました。($\beta=0.234$, $p=0.068$) は、変化したWBC数と再び相関を明らかにしました ($\Delta R^2=0.203$, $p<0.007$)。

【考察】

白血球の増加は、クロザピンの有害な骨髄抑制効果に対して保護的な影響を与える可能性があります。しかし、骨髄から末梢循環への白血球の単純な移行は、免疫システムを強化しない可能性があります。治療を受けた患者の潜在的な免疫不全状態の影響を不明瞭にするだけです。どちらの場合でも、白血球増加が誘発され、その後長期間続く場合、クロザピン治療患者の m-EC 効果に関しては、その治療に関与する精神科医と同様に、血液学者はこの要因を念頭に置いておく必要があります。

論文審査の結果の要旨

【背景と目的】

電気けいれん療法 (ECT) は、うつ病、双極性障害、緊張病、精神病、統合失調症など多くの精神疾患の治療に用いられる。クロザピンは、薬剤耐性統合失調症に高い有効性を示すが、白血球減少を来す恐れがあり、注意を要する。一方、クロザピンと ECT の併用が白血球数にどのような影響を及ぼすかはよくわかっていない。本研究は、クロザピン療法中の薬剤耐性統合失調症患者における、ECT 併用の血液学的影響を検証するために行われた。

【対象と方法】

対象は、他の抗精神病薬耐性のためクロザピン療法を受けている入院中の統合失調症患者 57 人 (平均 44.5 歳, 42-47 歳; 男性 31 人 / 女性 26 人)。本研究は後方視的研究として実施された。57 人中 18 人が ECT を受けた。評価ポイントは、ECT 終了直後 (ECT 開始後平均 2 か月後) とその 2 か月後に設定された。ECT を受けなかった 39 人の評価ポイントは、ランダムに選択された時点から 2 か月後、4 か月後に設定された。

【結果】

重回帰分析により、修正 ECT (m-ECT) ($\beta=0.346$, $p=0.005$), 男性 ($\beta=0.273$, $p=0.023$), 罹病期間の長さ ($\beta=0.258$, $p=0.033$) が、最初の評価ポイントでの白血球変化 ($\Delta R^2=0.277$, $p<0.001$) に相関するとわかった。2番目の評価ポイントに関しても、m-ECT ($\beta=0.262$, $p=0.039$), 男性 ($\beta=0.264$, $p=0.036$), 罹病期間の長さ ($\beta=0.234$, $p=0.068$) が、白血球変化 ($\Delta R^2=0.203$, $p<0.007$) に相関するとわかった。他の因子は有意な影響を示さなかった。

【考察】

本研究は、クロザピン療法中の薬剤耐性統合失調患者において、ECTの併用が白血球減少を抑制的に作用し得ることを示した。すなわち、ECTの併用が、薬剤耐性統合失調患者におけるクロザピンによる骨髄抑制効果に対し、予防的に作用する可能性が考えられた。ただし、このような白血球数減少の抑制効果が、実際の感染症予防に役立つかは不明であり、さらなる検証を要する。以上から、本論文は、クロザピン療法の安全性を高める新規治療・予防法開発につながる重要な成果と考えられた。以上から、学位授与に値する論文と判断された。

氏名	あお やま たか ひろ 青 山 貴 洋
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第655号
学位授与年月日	令和5年3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	Physical and dosimetric characterization of thermoset shape memory bolus developed for radiotherapy (放射線治療用熱硬化性形状記憶ボラスの物理的および線量的特性評価)
掲載雑誌	Medical physics.2020;47(12):6103-6112
論文審査委員	(主査) 教授 中野正吾 教授 内藤宗和 教授 渡邊大輔 教授 藤本保志

学位論文内容の要旨

放射線治療では、皮膚表面の病巣に対する線量増加の目的でボラスと呼ばれる皮膚等価製シートが使用される。しかし、頭頸部や乳房など表面に凹凸がある部位に対して、市販のボラス（従来型ボラス）では皮膚に密着させることが困難であり、病巣への十分な線量投与が困難である。近年、3次元プリンタ技術を使用して、患者個々の形状に合わせる事が可能なボラス（3Dボラス）が販売されているが、作成や輸送に時間を要することから、放射線治療の開始が遅れてしまう欠点がある。上記背景を基に本研究では、従来型ボラスよりも体表面に密着する、かつ短時間で作成できる放射線治療用ボラスを開発し、放射線治療における精度検証を実施することで、臨床応用の実現可能性を検証することを目的とした。

上記目的を達成するために、具体的に以下の4点に着手した。(1)熱硬化性形状記憶素材を用いたボラスの作成と形状記憶の性能評価：テトラメチレングリコールとポリ(ε-カプロラクトン)を開環重合させることで作成した熱硬化性ポリマーをマクロモノマー化した後、化学架橋を施すことで、熱硬化性形状記憶ボラスを作成した。形状変化前後のCT画像からDICE係数を算出することで形状記憶性能を評価した。(2)開発したボラスの結晶化時間の評価：ボラスを加温して軟化させたのち、結晶化するまでの時間を計測した。(3)開発したボラスの体表面に対する密着度の評価：開発したボラスと市販のボ-

ラスの体表面に対する密着度について次式、密着度 (%) = (ポーラスと皮膚表面間の空気層の体積 / ポーラスの体積) × 100 により算出した。(4)開発したポーラスの線量計算精度の検証：電離箱線量計と治療計画装置を使用して、開発したポーラスの線量計算精度を次式により算出した。線量誤差 (%) = (測定値 - 計算値 / 計算値) × 100

検証の結果、(1)変形前後の DICE 係数の値 (0.979 ± 0.006) から開発したポーラスはほぼ完全な形状記憶性能を有していることが確認された。(2)結晶化までの時間は 1.5 分であり、ポーラスを体表面の形状に変形するためには短すぎず、患者の負担を考慮した場合にも長すぎない適切な時間であることを確認した。(3)開発したポーラスの密着度 (1.9%) は従来型ポーラス (45.6%) よりも大幅に優れており、3D ポーラス (1.3%) と同等であった。(4) 線量誤差は ± 1.5% 以内であり、正確に線量計算が実施されることが確認された。

以上(1)から(3)より、体表面に密着して短時間に作成可能な放射線治療用ポーラスを開発することができた。また、(4)から、開発したポーラスは治療計画装置で正確に線量計算が実施できることが確認された。さらに、ポーラスの原料であるポリ (ε-カプロラクトン) は米国食品医薬品局で認可された素材であることから、安全に臨床導入できる可能性がある。開発した形状記憶ポーラスを使用することで、患者に正確な治療を早く提供できるようになり、がんの治癒率の向上が期待できる。

論文審査の結果の要旨

【背景】

放射線治療では、皮膚表面の病巣に対する線量増加の目的でポーラスと呼ばれる皮膚等価製シートが使用される。しかし、頭頸部や乳房など表面に凹凸がある部位に対して、市販のポーラス (従来型ポーラス) では皮膚に密着させることが困難であり、病巣への十分な線量投与が困難である。近年、3次元プリンタ技術を使用して、患者個々の形状に合わせることで可能なポーラス (3D ポーラス) が販売されているが、作成や輸送に時間を要することから、放射線治療の開始が遅れてしまう欠点がある。

【目的】

従来型ポーラスよりも体表面に密着する、かつ短時間で作成できる放射線治療用ポーラスを開発し、放射線治療における精度検証を実施することで、臨床応用の実現可能性を検証すること。

【方法】

(1)熱硬化性形状記憶素材を用いたポーラスの作成と形状記憶の性能評価：テトラメチレングリコールとポリ (ε-カプロラクトン) を開環重合させることで作成した熱硬化性ポリマーをマクロモノマー化した後、化学架橋を施すことで、熱硬化性形状記憶ポーラスを作成した。形状変化前後の CT 画像から DICE 係数を算出することで形状記憶性能を評価

した。(2)開発したポーラスの結晶化時間の評価：ポーラスを加温して軟化させたのち、結晶化するまでの時間を計測した。(3)開発したポーラスの体表面に対する密着度の評価：開発したポーラスと市販のポーラスの体表面に対する密着度について次式“密着度 (%) = (ポーラスと皮膚表面間の空気層の体積 / ポーラスの体積) × 100”により算出した。(4)開発したポーラスの線量計算精度の検証：電離箱線量計と治療計画装置を使用して、開発したポーラスの線量計算精度を次式“線量誤差 (%) = (測定値 - 計算値 / 計算値) × 100”より算出した。

【結果】

(1)変形前後の DICE 係数の値 (0.979 ± 0.006) から開発したポーラスはほぼ完全な形状記憶性能を有していた。(2)結晶化までの時間は 1.5 分であり、ポーラスを体表面の形状に変形するためには短すぎず、患者の負担を考慮した場合にも長すぎない適切な時間であった。(3)開発したポーラスの密着度 (1.9%) は従来型ポーラス (45.6%) よりも大幅に優れており、3D ポーラス (1.3%) と同等であった。(4)線量誤差は ± 1.5% 以内であり、治療計画装置で正確に線量計算が実施されていた。

【結論】

(1)から(3)より、体表面に密着して短時間に作成可能な放射線治療用形状記憶ポーラスを開発することができた。また、(4)から、開発したポーラスは治療計画装置で正確に線量計算が実施できることが確認された。さらに、ポーラスの原材料であるポリ(ε-カプロラクトン)は米国食品医薬品局で認可された素材であることから、本邦でも安全に臨床導入できる可能性がある。開発した形状記憶ポーラスを使用することで、患者に正確な治療を早く提供できるようになり、がんの治癒率の向上が期待できる。

本論文は、新たに開発された熱硬化性形状記憶ポーラスの形状記憶能、結晶化時間、変形能、治療有効性を検証した研究である。従来型よりも特性が優れていることが示されており、今後の放射線治療の発展に大きく貢献することが期待される。よって学位授与に値する論文であると判断した。

氏名	うえ しま じゅん こ 上 島 順 子
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第 656 号
学位授与年月日	令和 5 年 3 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	SARC-F Predicts Mortality Risk of Older Adults during Hospitalization (SARC-F は入院中の高齢者の死亡リスクを予測する)
掲載雑誌	The journal of nutrition, health & aging.2021;25(7):914-920
論文審査委員	(主査) 教授 岩 崎 靖 教授 石 本 卓 嗣 教授 藤 本 保 志 教授 尾 川 貴 洋

学位論文内容の要旨

【背景】

高齢者は若年者に比べて入院しやすく、多くの医療資源を必要とし死亡率も高い。高齢者の院内死亡率を予測し対処することは、病院におけるケアの質を向上させるために不可欠である。高齢者は若年者と比べて多疾病になりやすく、疾患特異的ではない予後指標が必要であるが、ゴールドスタンダードはまだない。これまでサルコペニアのスクリーニング指標である SARC-F が地域在住高齢者や施設入居者の長期的な死亡リスクを予測することが報告されている。しかし、SARC-F と院内死亡などの短期的な死亡率との関連を調べた研究はなく、またアジア人に関する報告もない。そのため SARC-F が、急性期病院に入院した高齢者の 30 日以内の院内死亡リスクを予測するか明らかにするために本研究を企図した。

【方法】

研究デザインは大学病院単一での後方視的研究。対象者は 2019 年 7 月から 9 月の間に入院し退院した 65 歳以上の連続した患者。収集したパラメーターは、年齢、性別、Body mass index、栄養状態、徐脂肪量、疾患、日常生活動作 (ADL)、入院期間、SARC-F スコア、入院後 30 日以内の死亡の有無。入院原因疾患(ICD-10 コード分類)と併存疾患(CCI)は医療記録から入手した。ADL の判定には ECOG Performance Status (PS) を用い、転帰として入院 30 日以内の院内死亡率を求めた。本研究は愛知医科大学病院倫理委員会の

承認を得て実施した (No.2020-116)。

【結果】

2,424 人を分析した。平均年齢は 75.9 ± 6.9 歳、55.5%が男性であった。53 名が入院後 30 日以内に死亡した。院内死亡した患者はそうでない患者と比べて、高齢で、栄養状態が悪く、PS スコアが重度で、併存疾患が多かった。SARC-F スコア 4 点以上で 30 日以内の死亡リスクが最も高かった (感度 79.2%, 特異度 80.5%)。Kaplan-Meier 曲線では、SARC-F スコア 4 点未満よりも、4 点以上での死亡数が有意に多かった ($p < 0.001$)。Cox 比例ハザード分析を用いて、院内死亡率と最も関連のある臨床指標を特定した。SARC-F スコア 4 点以上 (ハザード比: HR5.65, $p < 0.001$)、CCI (HR1.11, $p = 0.004$) 感染症・寄生虫疾患 (HR3.13, $p = 0.031$) が院内死亡率と関連していた。院内死亡率に有意な影響を与えた SARC-F の項目は、歩行補助 (HR2.55, $p < 0.001$) と階段昇降 (HR2.46, $p = 0.002$) であった。

【考察】

本研究は、急性期病院に入院した高齢者の SARC-F スコアと院内死亡リスクとの関連を明らかにするために実施した。その結果、次の 2 つの事が明らかとなった。急性期病院入院高齢者において、SARC-F スコア 4 点以上は 30 日以内の院内死亡を予測した。我々の研究結果では先行研究よりも高い精度で死亡率を予測することができた。特に歩行や階段昇降に介助を必要とすることは、入院後 30 日以内の院内死亡率に負の影響を与えた。歩行や階段昇降に介助が必要なことは、身体機能と ADL の両方の障害を反映しており、生体における筋力低下の深刻な状態、さらに高齢者の認知機能など他の複合要因を反映していると考えられる。したがって、入院時にすでに ADL に障害がある患者は、より重篤な短期死亡のリスクが高くなる可能性が示唆された。

【結論】

急性期病院入院高齢者において、SARC-F スコア 4 点以上は 30 日以内の院内死亡を予測することが明らかとなった。SARC-F はサルコペニアのスクリーニングだけでなく高齢者の予後指標としても有用であることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

【背景】

高齢入院患者の院内死亡率を予測することは、病院におけるケアの質を向上させるために不可欠である。サルコペニアのスクリーニング指標として一般に用いられている SARC-F (strength, assistance with walking, rising from a chair, climbing stairs, and falls) が、急性期病院に入院した高齢者の 30 日以内の院内死亡リスクの予測に有用であるかを明らかにするために、本研究が企図された。

【方法】

2019年7月から9月に愛知医科大学病院に入院した65歳以上の患者を対象とした。年齢、性別、Body mass index、栄養状態、徐脂肪量、入院原因疾患と併存疾患、日常生活動作(ADL)、入院期間、SARC-Fスコア、入院後30日以内の死亡の有無について検討した。ADLの判定にはEastern Cooperative Oncology Group Performance Status(PS)を用い、転帰として入院30日以内の院内死亡率を求めた。

【結果】

2,424人(平均年齢75.9歳)の入院患者を分析し、53名が入院後30日以内に死亡していた。死亡した患者は、高齢で、栄養状態が悪く、PSスコアが重度で、併存疾患が多い傾向があり、SARC-Fスコア4点以上で30日以内の死亡リスクが最も高かった。Kaplan-Meier曲線では、SARC-Fスコア4点未満よりも、4点以上での死亡数が有意に多かった。Cox比例ハザード分析を用いた検討では、SARC-Fスコア4点以上、併存疾患、感染症・寄生虫疾患が院内死亡率と関連していた。院内死亡率に有意な影響を与えたSARC-Fの項目は、歩行補助と階段昇降だった。

【考察】

急性期病院の入院高齢者において、SARC-Fスコア4点以上の患者は入院30日以内の院内死亡が有意に多かった。特に歩行や階段昇降に介助を必要とすることが負の影響を与えており、身体機能とADLの障害、さらに認知機能などの複合要因を反映していると考えられた。

【評価】

本研究結果は、SARC-Fがサルコペニアのスクリーニングだけでなく高齢入院患者の予後指標としても有用であることを示した。入院時にADL障害がある患者は、短期死亡のリスクが高くなることをSARC-Fを用いて統計学的に示した重要な論文であり、学位授与に値すると評価された。

氏 名	おお つか しゅん 大 塚 俊
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第657号
学位授与年月日	令和5年3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	Efficacy of urea solution reperfusion to a formalin-embalmed cadaver for surgical skills training (ホルマリン固定遺体への尿素の再灌流が外科手術手技トレーニングに及ぼす影響)
掲載雑誌	Anatomical Science International.2022;97(3):264-272
論文審査委員	(主査) 教授 鈴木孝太 教授 石橋宏之 教授 佐々直人 教授 藤本保志

学位論文内容の要旨

【背景】

ホルマリンを使用したご遺体の固定は、長期間にわたり腐敗を防止できることから、解剖教育や外科手術手技教育に用いられている。一方で、人体への有害物質の発生や組織の硬化などが問題視されており、高い安全性の確保や、より生体の柔らかさに近い、解剖体の固定方法の確立が望まれている。本研究では、ホルマリン固定された解剖体に尿素を反応させることで、組織の硬さがどのように変化するか調査した。加えて、日頃から生体の手術を行う外科医へのアンケートにより、生体との類似度を調査した。

【方法】

ホルマリンで固定した解剖体の大腿部（7脚）から大腿動脈および皮膚を取得した。取得したサンプルを2つに分割し、10%ホルマリンあるいは尿素にて24時間浸漬させた後、ホルムアルデヒド濃度および、弾性特性を測定した。

また、ホルマリン固定の解剖体と、尿素を再灌流した解剖体の2種類を用いて外科手術手技トレーニングを実施し、外科医12名を対象に生体との類似性や、外科手術手技トレーニングへの有用性をアンケートにて調査した。

【結果】

尿素への浸漬により、大腿動脈と皮膚のホルマリン濃度は大きく低下した。また、大腿

動脈と皮膚は、尿素への浸漬により柔らかくなった。

外科医へのアンケートにおいて、尿素を再灌流した解剖体は、単なるホルマリン固定の解剖体より、皮膚の切開、血管の結紮、血管の吻合、結合組織の剥離、触った感覚が生体に類似しており、外科手術手技トレーニングに有効であると評価された。

【考察】

アミノ基をもつ尿素は、カルボニル基をもつホルムアルデヒドと付加反応を起こす。この反応により、ホルマリン固定によって生じた解剖体のタンパク質の架橋が外れ、組織が柔らかくなったと考えられる。ホルムアルデヒド濃度の低下や、組織の弾性特性の低下により、安全かつ生体の柔らかさに近い解剖体の処置が可能になり、外科手術手技トレーニングに有効であると評価されたのではないだろうか。

【結論】

ホルマリン固定された解剖体に尿素を再灌流することで、ホルムアルデヒド濃度が低減し、組織が柔らかくなることが明らかになった。この方法を用いることで、解剖教育や外科手術手技トレーニングの安全かつ効果的な実施が可能になると考えられる。

論文審査の結果の要旨

【背景】

ホルマリンを使用したご遺体の固定は、長期間にわたり腐敗を防止できることから、解剖教育や外科手術手技教育に用いられている。一方で、人体への有害物質の発生や組織の硬化などが問題視されており、高い安全性の確保や、より生体の柔らかさに近い、解剖体の固定方法の確立が望まれている。本研究では、ホルマリン固定された解剖体に尿素を反応させることで、組織の硬さがどのように変化するか調査した。加えて、日頃から生体の手術を行う外科医へのアンケートにより、生体との類似度を調査した。

【方法】

ホルマリンで固定した解剖体の大腿部（7脚）から大腿動脈および皮膚を取得した。取得したサンプルを2つに分割し、10%ホルマリンあるいは尿素にて24時間浸漬させた後、ホルムアルデヒド濃度および、弾性特性を測定した。

また、ホルマリン固定の解剖体と、尿素を再灌流した解剖体の2種類を用いて外科手術手技トレーニングを実施し、外科医12名を対象に生体との類似性や、外科手術手技トレーニングへの有用性をアンケートにて調査した。

【結果】

尿素への浸漬により、大腿動脈と皮膚のホルマリン濃度は大きく低下した。また、大腿動脈と皮膚は、尿素への浸漬により柔らかくなった。

外科医へのアンケートにおいて、尿素を再灌流した解剖体は、単なるホルマリン固定の

解剖体より，皮膚の切開，血管の結紮，血管の吻合，結合組織の剥離，触った感覚が生体に類似しており，外科手術手技トレーニングに有効であると評価された。

【考察】

アミノ基をもつ尿素は，カルボニル基をもつホルムアルデヒドと付加反応を起こす。この反応により，ホルマリン固定によって生じた解剖体のタンパク質の架橋が外れ，組織が柔らかくなったと考えられる。ホルムアルデヒド濃度の低下や，組織の弾性特性の低下により，安全かつ生体の柔らかさに近い解剖体の処置が可能になり，外科手術手技トレーニングに有効であると評価されたのではないだろうか。

【結論】

ホルマリン固定された解剖体に尿素を再灌流することで，ホルムアルデヒド濃度が低減し，組織が柔らかくなることが明らかになった。この方法を用いることで，解剖教育や外科手術手技トレーニングの安全かつ効果的な実施が可能になると考えられる。

本論文は，解剖体におけるホルムアルデヒド濃度を，尿素で再灌流することで低減し，さらに組織を柔らかくすることで，解剖学実習，外科手術手技トレーニングの効果的な実施と安全性を改善する可能性を示唆している。教育的効果のみならず，解剖に関わる労働者の健康を守る意味でも重要な知見であり，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	越野 顕 <small>あきら</small>
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第 658 号
学位授与年月日	令和 5 年 3 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	High phospho - histone H3 expression uniquely predicts favorable survival among four markers of cellular proliferation in colorectal cancer (大腸がんにおける細胞増殖の 4 つのマーカーのうち、リン酸化ヒストン H3 の高発現は一意に有利な生存を予測する)
掲載雑誌	Pathology International.2021;71(5):316-324
論文審査委員	(主査) 教授 小林 孝 彰 教授 内 藤 宗 和 教授 佐 野 力 教授 森 直 治

学位論文内容の要旨

【背景】

大腸がんをはじめとする腫瘍の診断、患者の予後予測のために様々なバイオマーカーが使用されている。中でも、細胞周期特異的な発現を示すタンパク質群は、細胞増殖マーカーとして腫瘍の悪性度、再発リスクの評価や治療に対する反応性の指標として多用されているが、大腸がんにおけるその有用性は明らかとなっていない。

本研究では、大腸がん細胞における Ki-67, サイクリン A (CCNA), Geminin (GMNN), リン酸化ヒストン H3 (PHH3) の陽性率を評価し、患者の予後や臨床病理学的特徴との関連性を明らかにすることを試みた。

【方法】

2009 年から 2012 年までに当院で外科的切除された 269 例の進行大腸癌ホルマリン固定パラフィン標本を臨床情報とともに収集し、単一の 4.5mm コア腫瘍組織サンプルを腫瘍浸潤領域から採取し、組織アレイを作成した。早期癌 (pT1 癌)、および術前療法が行われた症例は除外し、腺管形成 (>50%), 粘液産生 (>50%) と定義した。観察期間は、術後最大で 90 ヶ月間追跡した。Ki-67, CCNA, GMNN, PHH3 の免疫染色を行い、Ki-67, CCNA, および GMNN は標識指数 (Labeling index) を、PHH3 は強拡大 1 視野当た

りの陽性細胞数を計数した。

患者背景は、男性 143 人、女性 126 人で平均年齢は 68.6 歳です。

腫瘍の部位、深達度、分化度、粘液産生の有無、リンパ節転移、腹膜播種、遠隔転移、根治度、ミスマッチリペアーについて分類しそれぞれ、各細胞増殖マーカーと評価した。

【結果】

大腸がん細胞は、種々の程度に各細胞増殖マーカーを発現していたが、PHH3 陽性数のみが患者生存率と有意な逆相関を示し、独立した予後良好因子としての可能性が示唆された (HR=0.54)。一方で、CCNA, GMNN または Ki-67 発現と予後との間に有意な関連は認められなかった。

【考察】

乳がんをはじめとして、腫瘍増殖活性の高い症例は、予後不良を呈することが多いとされているが、本研究の結果、PHH3 高値を呈する大腸がん患者が、予後良好を示した点は非常に興味深いと考える。PHH3 発現と腫瘍深達度、粘液産生性との間に逆相関があることが、この結果の要因のひとつとなっている可能性が推察される。

また PHH3 の発現は腫瘍表面と先進部で有意な差があり、細胞増殖能が高いと、腫瘍浸潤能が低くなるなどの可能性も示唆され、更なる検討を要する。

論文審査の結果の要旨

【背景】

大腸がんをはじめとする腫瘍の診断、患者の予後予測のために様々なバイオマーカーが使用されている。中でも、細胞周期特異的な発現を示すタンパク質群は、細胞増殖マーカーとして腫瘍の悪性度、再発リスクの評価や治療に対する反応性の指標として多用されているが、大腸がんにおけるその有用性は明らかとなっていない。

本研究では、大腸がん細胞における Ki-67, サイクリン A (CCNA), Geminin (GMNN), リン酸化ヒストン H3 (PHH3) の陽性率を評価し、患者の予後や臨床病理学的特徴との関連性を明らかにすることを試みた。

【方法】

2009 年から 2012 年までに当院で外科的切除された 269 例の進行大腸癌ホルマリン固定パラフィン標本を臨床情報とともに収集し、単一の 4.5mm コア腫瘍組織サンプルを腫瘍浸潤領域から採取し、組織アレイを作成した。早期癌 (pT1 癌)、および術前療法が行われた症例は除外し、腺管形成 (>50%), 粘液産生 (>50%) と定義した。

観察期間は、術後最大で 90 カ月間追跡した。Ki-67, CCNA, GMNN, PHH3 の免疫染色を行い、Ki-67, CCNA, および GMNN は標識指数 (Labeling index) を、PHH3 は強拡大 1 視野当たりの陽性細胞数を計数した。患者背景は、男性 143 人、女性 126 人で平

均年齢は 68.6 歳である。腫瘍の部位，深達度，分化度，粘液産生の有無，リンパ節転移，腹膜播種，遠隔転移，根治度，ミスマッチリペアーについて分類しそれぞれ，各細胞増殖マーカーと評価した。

【結果】

大腸がん細胞は，種々の程度に各細胞増殖マーカーを発現していたが，PHH3 陽性数のみが患者生存率と有意な逆相関を示し，独立した予後良好因子としての可能性が示唆された (HR=0.54)。一方で，CCNA，GMNN または Ki-67 発現と予後との間に有意な関連は認められなかった。

【考察】

乳がんをはじめとして，腫瘍増殖活性の高い症例は，予後不良を呈することが多いとされているが，本研究の結果，PHH3 高値を呈する大腸がん患者が，予後良好を示した点は非常に興味深いと考える。PHH3 発現と腫瘍深達度，粘液産生性との間に逆相関があることが，この結果の要因のひとつとなっている可能性が推察される。

また PHH3 の発現は腫瘍表面と先進部で有意な差があり，細胞増殖能が高いと，腫瘍浸潤能が低くなるなどの可能性も示唆され，更なる検討を要する。

【評価】

本研究は，大腸癌において細胞周期に関連するタンパク質群のうち，PHH3 が腫瘍深達度と負の関連性を示し，病理組織標本の解析が予後予測因子になりうることを明らかにした。今後，他の悪性腫瘍との相違点を明確にすることで，治療薬開発などの臨床応用につながる重要な知見を含む報告であり，学位授与に値する論文である。

氏名	しろ 城 ゆきこ 由起子
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第659号
学位授与年月日	令和5年3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	Changes in visual attentional behavior in complex regional pain syndrome: A preliminary study (複合性局所疼痛症候群患者の注視行動変化：予備的研究)
掲載雑誌	PLoS One.2021;16(2):e0247064
論文審査委員	(主査) 教授 兼 本 浩 祐 教授 内 藤 宗 和 教授 岩 崎 靖 教授 道 勇 学

学位論文内容の要旨

【緒言】

複合性局所疼痛症候群 (CRPS) は難治性疼痛の代表的な疾患であり、アロディニアや痛覚過敏など強い痛みを呈する。また、身体知覚障害 (身体スキーマの異常) や注意の変化を呈することがあり、neglect-like symptom (NLS) として知られている。しかし、NLS については患肢や患側への注意が低下するという報告がある一方、CRPS の患者すべてに NLS を認めるわけではなく、空間的注意はむしろ患側へ偏移しているという報告もあり、一貫性は得られていない。その要因として、CRPS の注意に関する研究の多くは、様々な課題に対する反応性を評価しており、注視行動そのものを調べた報告は見受けられないことが挙げられる。

そこで本研究では、eye tracking 分析を用いて CRPS 患者の注視行動を調べた。

【対象と方法】

対象は片側上肢 CRPS type I と診断された女性患者 8 名と年齢を統一した健常女性 8 名とした。全ての対象者は 2 つの動画 (動画①：画面上の人物が自己紹介をする動画、動画②：画面上の人物 A が対面する人物 B の手を触る動画) を視聴した。

測定項目は、疼痛強度、疼痛関連機能障害、痛みの破局的思考、不安・抑うつ状態、患肢の身体知覚、および動画視聴時の注視行動とした。注視行動は、動画①では人物の顔、体幹、前腕・手、動画②では人物 B の前腕・手の注視時間と注視回数を eye tracking

system を使用して測定した。

【結果】

動画①：CRPS 患者では健常者と比較して、顔への注視時間が短く、注視回数も少ない傾向を示した。この傾向は、身体知覚の歪みが軽度な患者でより顕著であった。

動画②：CRPS 患者では健常者と比較して、健側を触られる動画視聴時に健側の注視時間と注視回数が有意に低値を示し、患肢の注視時間が長くなる傾向を示した。また、患側、健側どちらを触られる動画視聴時においても、患肢の注視時間と身体知覚の程度に有意な負の相関を認め、身体知覚の歪みが重度なほど患肢の注視時間が短かった。

【考察】

CRPS 患者の中には他者の顔への視覚的注意が減弱している者が存在した。特に、患肢の身体知覚が維持されている者では、患肢への視覚的注意が強化されており、その結果他者の顔への視覚的注意が減弱する可能性が示唆された。一方、身体知覚に歪みを生じている患者では、患肢を無視する傾向を認めた。このような注視行動の変化は、疼痛強度や精神心理的因子との関連性は認めず、患肢の身体知覚が最も強く影響していると考えられた。

論文審査の結果の要旨

【緒言】

複合性局所疼痛症候群（CRPS）は難治性疼痛の代表的な疾患であり、アロディニアや痛覚過敏など強い痛みを呈する。また、身体知覚障害（身体スキーマの異常）や注意の変化を呈することがあり、neglect-like symptom（NLS）として知られている。しかし、NLS については患肢や患側への注意が低下するという報告がある一方、CRPS の患者すべてに NLS を認めるわけではなく、空間的注意はむしろ患側へ偏移しているという報告もあり、一貫性は得られていない。その要因として、CRPS の注意に関する研究の多くは、様々な課題に対する反応性を評価しており、注視行動そのものを調べた報告は見受けられないことが挙げられる。

そこで本研究は、eye tracking 分析を用いて CRPS 患者の注視行動を調べ、症状との関係性を明らかにすることを目的とした。

【対象と方法】

対象は片側上肢 CRPS type I と診断された女性患者 8 名と年齢を統一した健常女性 8 名とした。全ての対象者は 2 つの動画（動画①：画面上の人物が自己紹介をする動画、動画②：画面上の人物 A が対面する人物 B の手を触る動画）を視聴した。

測定項目は、疼痛強度、疼痛関連機能障害、痛みの破局的思考、不安・抑うつ状態、患肢の身体知覚、および動画視聴時の注視行動とした。注視行動は、動画①では人物の顔、体幹、前腕・手、動画②では人物 B の前腕・手の注視時間と注視回数を eye tracking

system を使用して測定した。

【結果】

動画①：CRPS 患者では健常者と比較して、顔への注視時間が短く、注視回数も少ない傾向を示した。この傾向は、身体知覚の歪みが軽度な患者でより顕著であった。

動画②：CRPS 患者では健常者と比較して、健側を触られる動画視聴時に健側の注視時間と注視回数が有意に低値を示し、患肢の注視時間が長くなる傾向を示した。また、患側、健側どちらを触られる動画視聴時においても、患肢の注視時間と身体知覚の程度に有意な負の相関を認め、身体知覚の歪みが重度なほど患肢の注視時間が短かった。

【考察】

CRPS 患者の中には他者の顔への視覚的注意が減弱している者が存在した。特に、患肢の身体知覚が維持されている者では、患肢への視覚的注意が強化されており、その結果他者の顔への視覚的注意が減弱する可能性が示唆された。一方、身体知覚に歪みを生じている患者では、患肢を無視する傾向を認めた。このような注視行動の変化は、疼痛強度や精神心理的要因との関連性を認めず、患肢の身体知覚が最も強く影響していると考えられた。

本研究は、複合性局所疼痛症候群（CRPS）に関して eye tracking system を用いたその症例の解明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	すぎむらあかね 杉村明佳音
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第660号
学位授与年月日	令和5年3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	Expression and Prognostic Significance of CD47-SIRPA Macrophage Checkpoint Molecules in Colorectal Cancer (大腸癌におけるマクロファージチェックポイント分子 CD47-SIRPA の発現と臨床病理学的意義)
掲載雑誌	International Journal of Molecular Sciences.2021;22(5):2690
論文審査委員	(主査) 教授 佐野 力 教授 高村 祥子 教授 小林 孝彰 教授 森 直治

学位論文内容の要旨

【背景】

大腸癌において免疫チェックポイント阻害薬の適応は MSI-high 症例の患者に限定されており、それ以外の大部分の大腸癌患者を標的とした新規治療法が求められる。

正常な細胞にはマクロファージチェックポイント分子である CD47 が発現しており、マクロファージに存在するシグナル調節蛋白である SIRPA に結合することでマクロファージの貪食作用を抑制することが知られている。腫瘍細胞に CD47 が発現するとマクロファージ上の SIRPA と結合し貪食作用および免疫反応を抑制すると考えられており、腫瘍細胞における CD47 と SIRPA のシグナル経路を制御することは大腸癌患者の有効な治療法となる可能性があると考えられる。そこで本研究では大腸癌細胞における CD47, SIRPA, マクロファージ M1 型識別マーカーである CD68, マクロファージ M2 型識別マーカーである CD163 の発現を免疫組織学的に解析し、CD47-SIRPA シグナル経路の重要性を臨床病理学的に評価した。

【方法】

2009 年から 2012 年に当院で外科的に切除された、進行性大腸癌 269 例のホルマリン固定パラフィン標本から、組織アレイ 4.5mm core を作成するとともに、患者の臨床データを収集した。術前療法、化学療法や放射線療法が施行された症例は除外し、術後最大

で90ヵ月間追跡した。免疫染色は、ベンタナベンチマーク XT 自動免疫染色装置を使用し、シグナルは3,3'-ジアミノベンジジンを用いて評価した。腫瘍細胞の細胞膜上に発現するCD47を免疫染色し顕微鏡下で陽性細胞率の評価を肉眼的に行い、SIRPA, CD68, CD163陽性の腫瘍関連炎症細胞は陽性の面積をImageJ softwareを用いて評価した。

【結果】

269例中95例(35%)において大腸癌細胞膜上にCD47の発現を認め、CD47陽性を示す大腸癌微小環境には、SIRPA, CD163陽性腫瘍関連炎症細胞(tumor-associated immune cells, 以下TAIs)が有意に多く存在していた。また、CD47陽性大腸癌例はCD47陰性に比して有意に全生存率が悪く($P=0.026$)、独立した予後悪性因子と考えられた。一方で、TAIsにおけるSIRPA発現は予後良好因子として同定された。

【考察】

CD47陽性大腸癌患者はCD47陰性に対して有意に全生存率が悪く、独立した予後悪性因子と考えた。一方で、SIRPA陽性の腫瘍関連炎症細胞は予後良好因子として同定された。蛍光免疫染色にて非腫瘍性大腸粘膜間質における炎症細胞ではCD68とSIRPAの共発現を認めたが、浸潤癌間質ではCD68とCD163両方の関連炎症細胞にSIRPAを共発現するsubpopulationを認めており、腫瘍微小環境内ではマクロファージの特異的な性質変化が誘導されている可能性が考えられた。

【結論】

術材を用いたCD47, およびSIRPAの免疫組織染色は、大腸癌患者における予後予測として有用であり、CD47-SIRPA経路を標的とした治療戦略が大腸癌患者に有効となる可能性があると考えられた。

論文審査の結果の要旨

【背景】

大腸癌において免疫チェックポイント阻害薬の適応はMSI-high症例の患者に限定されており、それ以外の大腸癌患者を標的とした新規治療法が求められる。正常な細胞にはマクロファージチェックポイント分子であるCD47が発現しており、マクロファージに存在するシグナル調節蛋白であるSIRPAに結合することでマクロファージの貪食作用を抑制することが知られている。腫瘍細胞にCD47が発現するとマクロファージ上のSIRPAと結合し貪食作用および免疫反応を抑制すると考えられ、腫瘍細胞におけるCD47とSIRPAのシグナル経路を制御することは大腸癌患者の有効な治療法となる可能性が考えられる。そこで本研究では大腸癌細胞におけるCD47, SIRPA, マクロファージM1型識別マーカーであるCD68, マクロファージM2型識別マーカーであるCD163の発現を免疫組織学的に解析し、CD47-SIRPAシグナル経路の重要性を臨床病理学的に評価した。

【方法】

2009年から2012年に当院で外科的に切除された、進行性大腸癌 269 例のホルマリン固定パラフィン標本から、組織アレイ 4.5mm core を作成するとともに、患者の臨床データを収集した。術前療法、化学療法や放射線療法が施行された症例は除外し、術後最大で 90 ヶ月間追跡した。免疫染色は、ベンタナベンチマーク XT 自動免疫染色装置を使用し、シグナルは 3,3'-ジアミノベンジジンを用いて評価した。腫瘍細胞の細胞膜上に発現する CD47 を免疫染色し顕微鏡下で陽性細胞率の評価を肉眼的に行い、SIRPA, CD68, CD163 陽性の腫瘍関連炎症細胞は陽性の面積を ImageJ software を用いて評価した。

【結果】

269 例中 95 例 (35%) において大腸癌細胞膜上に CD47 の発現を認め、CD47 陽性を示す大腸癌微小環境には、SIRPA, CD163 陽性腫瘍関連炎症細胞 (tumor-associated immunecells, 以下 TAIs) が有意に多く存在していた。また、CD47 陽性大腸癌例は CD47 陰性に比して有意に全生存率が悪く ($P=0.026$)、独立した予後悪性因子と考えられた。一方で、TAIs における SIRPA 発現は予後良好因子として同定された。

【考察】

CD47 陽性大腸癌患者は CD47 陰性に対して有意に全生存率が悪く、独立した予後悪性因子と考えた。一方で、SIRPA 陽性の腫瘍関連炎症細胞は予後良好因子として同定された。蛍光免疫染色にて非腫瘍性大腸粘膜間質における炎症細胞では CD68 と SIRPA の共発現を認めたが、浸潤癌間質では CD68 と CD163 両方の関連炎症細胞に SIRPA を共発現する subpopulation を認めており、腫瘍微小環境内ではマクロファージの特異的な性質変化が誘導されている可能性がある。

【結論】

大腸癌患者における予後予測として術材を用いた CD47, および SIRPA の免疫組織染色から得られた本研究結果は、新たな知見であり、新たな治療に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	石川綾華
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第661号
学位授与年月日	令和5年3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	Impact of Menopause and the Menstrual Cycle on Oxidative Stress in Japanese Women (日本人女性における閉経と月経周期が酸化ストレスに及ぼす影響)
掲載雑誌	Journal of Clinical Medicine.2023;12(3):829
論文審査委員	(主査) 教授 武内恒成 教授 春日井邦夫 教授 中野正吾 教授 古川洋志

学位論文内容の要旨

【目的】

エストロゲンは主に卵巣で生成される性ステロイドホルモンであり、女性の生殖機能の調節に重要な役割を担っている。女性の酸化ストレスは閉経後に増大することから、エストロゲンは抗酸化作用を有する可能性が示唆される。一方で、外因性のエストロゲンは酸化促進作用を有することも報告されており、エストロゲンは抗酸化作用と酸化促進作用の両方があると考えられる。われわれの研究グループはこれまでに、外因性に投与されたエストロゲンが酸化ストレスに及ぼす影響は、その投与量、投与経路、種類によって異なることを報告しており、女性の酸化ストレスに対するエストロゲンの影響は十分に明らかとなっていない。本研究の目的は、女性の内因性エストロゲンが酸化ストレスに及ぼす影響を明らかにすることであり、生理的にエストロゲン量が異なる状態すなわち閉経前と閉経後、月経周期の卵胞期と黄体期において、酸化ストレスの指標である d-ROMs と抗酸化力の指標となる BAP を比較することにより、内因性エストロゲンが酸化ストレスに及ぼす影響について検討した。

【方法】

健康な閉経後 (n=71) および閉経前 (n=72) の女性を対象とした。血清中の活性酸素代謝物誘導体 (d-ROMs, 酸化ストレスの指標)、および生物学的抗酸化能 (BAP, 抗酸

化力の指標)を、(1)有経および閉経後女性、(2)有経女性の卵胞前期と黄体中期の間で比較検討した。加えて、血清 d-ROMs に及ぼす因子について多変量解析により検討した。

【結果】

閉経後女性の血清 d-ROMs と BAP 値は、閉経前女性に比べて有意に高値であり、血清 d-ROMs 値は血清銅濃度と有意な正の相関を示した。有経女性において、黄体中期のエストラジオールは卵胞前期と比較し有意に高値であったが、d-ROMs に有意差を認めなかった。しかしながら、血清 d-ROMs 値は卵胞期、黄体期ともに血清銅濃度と有意な正の相関を示した。また、月経周期による d-ROMs の変化は血清銅濃度の変化と有意な正の相関を示した。

【結論】

本研究により、閉経後の低エストロゲン状態において酸化ストレスが有意に上昇していることが示された。しかしながら、月経周期のエストロゲン濃度変化は酸化ストレスに影響を及ぼさなかった。

論文審査の結果の要旨

エストロゲンは、主には卵巣で生成される性ステロイドホルモンであり、女性の生殖機能の調節に重要な役割を担っている。女性の酸化ストレスは閉経後に増大することから、このエストロゲンは抗酸化作用を有する可能性が示唆され、さまざまな報告が行われてきた。また一方では外因性に投与されたエストロゲンが、酸化をさらに促進する作用を有することもいくつか報告されている。エストロゲンは抗酸化作用と酸化促進作用の双方の効果があることも想定されるが、機能については不明な点が多い。審査論文提出者の研究グループでは、これまでに、この外因性に投与されたエストロゲンが酸化ストレスに及ぼす影響は、その投与量、投与経路、種類によって異なることを報告している。女性の酸化ストレスに対するエストロゲンの影響は、この外因性だけではなく内因性エストロゲンにおいても明確にすべき課題は多い。

【目的】

本研究の目的は、女性の内因性エストロゲンが酸化ストレスに及ぼす影響を明らかにすることとした。生理的に内因性エストロゲン量が異なる状態として、閉経前と閉経後、月経周期の卵胞期と黄体期を選択しそれぞれにおいて、酸化ストレスの指標として d-ROMs 値と抗酸化力の指標となる BAP を比較することにより、内因性エストロゲンが酸化ストレスに及ぼす影響について検討を行った。

【方法】

健康な閉経後および閉経前 (n=71 および 72) の女性を対象とし、血清中の活性酸素代謝物誘導体 (d-ROMs, 酸化ストレスの指標)、および生物学的抗酸化能 (BAP, 抗酸化

力の指標)を計測した。それらを(1)有経および閉経後女性, (2)有経女性の卵胞前期と黄体中期の間で比較検討した。加えて, 血清 d-ROMs に及ぼす因子について多変量解析により検討した。

【結果および結論】

閉経後女性の血清 d-ROMs と BAP 値は, 閉経前女性に比べて有意に高値であり, 血清 d-ROMs 値は血清銅濃度と有意な正の相関を示した。有経女性においては, 黄体中期のエストラジオールは卵胞前期と比較し有意に高値であったが, d-ROMs に対しては有意差を認めなかった。血清 d-ROMs 値は卵胞期, 黄体期ともに血清銅濃度と有意な正の相関を示した。また, 月経周期による d-ROMs の変化は血清銅濃度の変化と有意な正の相関を示した。本研究により, 閉経後の低エストロゲン状態において酸化ストレスが有意に上昇していることが示された。しかしながら, 月経周期のエストロゲン濃度変化は酸化ストレスに影響を及ぼしてはならず, 内因性エストロゲン量の変化は酸化ストレスと相関は低いという結果を得た。しかしながら, 月経周期における d-ROMs の変化が血清銅濃度とは有意な相関を示しており, さまざまに示唆のあるデータを得ている。本論文は, 内因性エストロゲンと酸化ストレスに対する新しい知見を与えるものであるとともに, 内因性エストロゲン量と銅代謝などさまざまな因子との相関につながるものであり, 学位授与に値する論文である。

氏名	うー やんふぁ Wu Yanhua
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第662号
学位授与年月日	令和5年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	Isolation of the Anti-inflammatory Agent Myceliostatin from a Methionine-Enriched Culture of <i>Myceliophthora thermophila</i> ATCC 42464 (メチオニン添加培養した <i>Myceliophthora thermophila</i> ATCC 42464 からの抗炎症物質の単離)
掲載雑誌	Journal of Natural Products.2023;86(2):239-245
論文審査委員	(主査) 教授 佐藤元彦 教授 細川好孝 教授 高村祥子 教授 春日井邦夫

学位論文内容の要旨

【背景】

新しい非ステロイド系抗炎症剤は現在も必要とされ、探索が続けられている。一方、微生物または植物が産生する低分子で、生産する生物の生存には必要でない化合物を二次代謝産物 (secondary metabolite) と呼び、さらに特異的生物活性のある二次代謝産物を生理活性物質 (bioactive metabolite) と呼んでいる。生理活性物質は医薬シーズの源泉として今でも利用され、ケミカルライブラリーからのスクリーニングと異なり、微生物や植物から予想できないような奇抜な構造の化学物質が得られる利点がある。しかし最近では微生物や植物から新規化合物を得ることが難しくなってきた。対応としてひとつは深海からの微生物など新しい生物を使う方法があり、私たちは最近深さ 2000m の深海カビから新規抗炎症物質を見出した。もうひとつの対応としてアミノ酸などを培養液に添加して微生物に新規化合物生産を誘導する方法がある。本研究では後者の方法で methionine を添加したカビ培養液から抗炎症物質を探索し、新規物質を得て、作用機構を調べた。

【方法】

抗炎症物質の探索にはカビ *Myceliophthora thermophila* ATCC42464 を用いた。抗炎症物質のスクリーニングにはマウス単球性白血病 RAW264.7 細胞を用いた。この細胞を LPS

で処理すると NF- κ B が活性化され、下流の iNOS 発現さらに NO の産生がみられる。スクリーニングには LPS 添加による NO の産生を測定した。活性物質は各種クロマトグラフィで精製し、構造決定には MS, NMR, circular dichroism を用いた。炎症性サイトカインの発現はリアルタイム PCR を用いて測定した。細胞内 NF- κ B 活性は核抽出物の結合配列への結合を測定した。NF- κ B に対する in vitro 阻害活性の測定には LPS 処理した細胞の核抽出物または recombinant p65 を NF- κ B として用いた。

【結果】

D, L-methionine を *Myceliophthora thermophila* 培養液に加えたところ、HPLC 分析において生産物に新しいピークが見出された。新たな二つのピーク部分から二つの関連する新規化合物が得られた。そこで菌株の名称からそれぞれ myceliostatin A and B と命名した。myceliostatin A と B は毒性を示さない濃度で同等に NO 産生を阻害した。機構解析にはより毒性の低い myceliostatin B を用いた。myceliostatin B は LPS が誘導する iNOS 発現を阻害し、さらに炎症性サイトカインの IL-6 と IL-1 β の発現も阻害した。これらの炎症性 mediator の発現はいずれも転写因子 NF- κ B に依存して活性化される。myceliostatin B は毒性を示さない濃度で LPS に誘導される NF- κ B 活性化を阻害した。さらに myceliostatin B は in vitro 測定系でも NF- κ B を阻害した。最後に分子標的を調べるために recombinant p65 を NF- κ B として用い、この in vitro 測定系においても myceliostatin B は NF- κ B を阻害した。

【考察】

LPS に活性化される NO 産生を阻害する化合物をスクリーニングしたところ、methionine を添加したカビ *Myceliophthora thermophila* の培養液から新規化合物 myceliostatin A と B が単離された。二つの化合物は myceliothyermophin におそらく methionine 由来の methylthio 基が加わった構造になっている。いずれの化合物も LPS に誘導される NO 産生を阻害した。機構解析には myceliostatin B を用い、myceliostatin B は NF- κ B 構成因子 p65 を直接阻害することがわかった。

【結論】

methionine をカビ培養液に添加することで得られた myceliostatin B は新しい NF- κ B 阻害剤であることがわかった。myceliostatin A と B は新規構造の非ステロイド系抗炎症物質であり、医薬シードの可能性はある。

論文審査の結果の要旨

【背景】

新しい非ステロイド系抗炎症剤は現在も必要とされ、探索が続けられている。一方、微生物または植物が産生する低分子で、生産する生物の生存には必要でない化合物を二次代

謝産物 (secondary metabolite) と呼び、さらに特異的生物活性のある二次代謝産物を生理活性物質 (bioactive metabolite) と呼んでいる。生理活性物質は医薬シードの源泉として今でも利用され、ケミカルライブラリーからのスクリーニングと異なり、微生物や植物から予想できないような奇抜な構造の化学物質が得られる利点がある。しかし、最近では微生物や植物から新規化合物を得ることが難しくなってきた。対応としてひとつは深海からの微生物など新しい生物を使う方法があり、私たちは最近深さ 2000m の深海カビから新規抗炎症物質を見出した。もうひとつの対応としてアミノ酸などを培養液に添加して微生物に新規化合物生産を誘導する方法がある。本研究では後者の方法で methionine を添加したカビ培養液から抗炎症物質を探索し、新規物質を得て、作用機構を調べた。

【方法】

抗炎症物質の探索には熱泉から得られたカビ *Myceliophthora thermophila* ATCC42464 を用いた。抗炎症物質のスクリーニングにはマウス単球性白血病 RAW264.7 細胞を用いた。この細胞を LPS で処理すると NF- κ B が活性化され、下流の iNOS 発現さらに NO の産生がみられる。スクリーニングには LPS 添加による NO の産生を測定した。活性物質は各種クロマトグラフィーで精製し、構造決定には MS, NMR, circular dichroism を用いた。炎症性サイトカインの発現はリアルタイム PCR を用いて測定した。細胞内 NF- κ B 活性は核抽出物の結合配列への結合を測定した。NF- κ B に対する in vitro 阻害活性の測定には LPS 処理した細胞の核抽出物または recombinant p65 を NF- κ B として用いた。

【結果】

D, L-methionine を *Myceliophthora thermophila* 培養液に加えたところ、HPLC 分析において生産物に新しいピークが見出された。新たな二つのピーク部分から二つの関連する新規化合物が得られた。そこで菌株の名称からそれぞれ myceliostatin A and B と命名した。myceliostatin A と B は毒性を示さない濃度で同等に NO 産生を阻害した。機構解析にはより毒性の低い myceliostatin B を用いた。myceliostatin B は LPS が誘導する iNOS 発現を阻害し、さらに炎症性サイトカインの IL-6 と IL-1 β の発現も阻害した。これらの炎症性 mediator の発現はいずれも転写因子 NF- κ B に依存して活性化される。myceliostatin B は毒性を示さない濃度で LPS に誘導される NF- κ B 活性化を阻害した。さらに myceliostatin B は in vitro 測定系でも NF- κ B を阻害した。最後に分子標的を調べるために recombinant p65 を NF- κ B として用い、この in vitro 測定系においても myceliostatin B は NF- κ B を阻害した。

【考察】

LPS に活性化される NO 産生を阻害する化合物をスクリーニングしたところ、methionine を添加したカビ *Myceliophthora thermophila* の培養液から新規化合物 myceliostatin A と B が単離された。二つの化合物は myceliothermophin におそらく methionine 由来の methylthio 基が加わった構造になっている。いずれの化合物も LPS に

誘導される NO 産生を阻害した。機構解析には myceliostatin B を用い、myceliostatin B は NF- κ B 構成因子 p65 を直接阻害することがわかった。

【結論】

methionine をカビ培養液に添加することで得られた myceliostatin B は新しい NF- κ B 阻害剤であることがわかった。myceliostatin A と B は新規構造の非ステロイド系抗炎症物質であり、医薬シードの可能性はある。

学位論文提出者は、本研究で自然物質を探索し新規抗炎症化合物を見出すという挑戦的な研究を行い、2つの新規化合物を同定することに成功した。少なくともその1つは NF- κ B を介する経路に作用し、抗炎症作用が期待できることも示した。本研究の成果は新たな治療薬開発につながる可能性があり、その新規性は高く評価されるものである。以上より本研究は学位授与に値するものと判断した。

氏名	上田博子
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	乙第418号
学位授与年月日	令和4年6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	Corticotrophin-releasing hormone stimulation tests in late-onset circulatory collapse (晩期循環不全(LCC)に対する副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン(CRH)負荷試験)
掲載雑誌	Pediatrics International.2019;61(11):1114-1119
論文審査委員	(主査) 教授 奥村彰久 教授 米田政志 教授 神谷英紀 教授 藤田義人

学位論文内容の要旨

【はじめに】

晩期循環不全(LCC)は、急性期離脱後に血圧や尿量の低下で突然発症する疾患である。在胎34週未満の約7%に発症、高率で脳室周囲白質軟化症(PVL)を併発することが報告されている。PVLは早産児に発症し、将来、脳性麻痺や発達障害を引き起こす重篤な疾患である。LCCは早産児の未熟性により、副腎からのステロイドホルモンが十分に分泌されないために発症すると考えられている。その治療はステロイド投与が有効とされているものの、ステロイド不応性のLCCも存在し、治療に難渋するなど不明な点も多い。

そこで本研究は、LCCの発症メカニズムの解明と新たな介入を目指して、LCC発症例に対して副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン(CRH)負荷試験を行い、内因性のステロイドの反応を検討した。さらにステロイド不応性のLCCに対しても速やかに介入できる治療戦略を検討した。

【方法】

2013年4月から2018年9月に当院NICUに入院した在胎34週未満かつLCCと診断した早産児にCRH負荷試験を行った。なお、LCCの診断は、急性期離脱後に次の1)、2)のいずれか又は両方が認められた場合に行った。

1) 血圧低下：繰り返し測定した血圧がそれまでの80%未満

- 2) 尿量低下（以下いずれか）：a) 8時間の尿量が半分未満 b) 8時間の尿量が1ml/kg/h未満 c) 4時間排尿が確認できない（尿閉は除く）

CRH 負荷試験は、陽性を内因性のステロイド不足なし、陰性を内因性のステロイド不足と判定した。LCC 発症例に対しては CRH 負荷試験の結果に関わらず、ハイドロコルチゾン (HC) 投与による治療を行った。HC の治療効果が得られなかったと判断した場合は、カテコラミンやバソプレッシン投与を行った。

【結果】

CRH 負荷試験を行った 16 人の早産児（在胎週数中央値 24 週 3 日（23 週 1 日 -30 週 2 日）、出生体重 638g（577g-1318g））のうち 6 人が CRH 負荷試験陽性であり、10 人が陰性であった。また、HC 投与が有効であったのは、6 人の陽性群のうち 3 人であり、その他 3 人はカテコラミンやバソプレッシン投与を必要とした。一方、陰性群では全例において、HC 投与が有効であった。

【結論】

LCC 治療の第一選択は、HC 投与であるが、HC が無効な症例もある。本結果から HC 投与の有効性は CRH 負荷試験により予測できると考えられた。CRH 負荷試験陽性の場合、HC 投与が有効でない可能性が高く、カテコラミンやバソプレッシンの迅速な追加投与が可能になる。本研究結果は、LCC の病因の解明に関する基礎的知見のひとつとなり得るとともに、速やかな治療介入で LCC に起因する PVL の発症率を低減できる可能性を示唆するものである。

論文審査の結果の要旨

晩期循環不全（LCC）は、早産児において急性期離脱後に血圧や尿量の低下で突然発症する疾患で、脳室周囲白質軟化症（PVL）のリスクであることが知られている。LCC は早産児の未熟性により、副腎からのステロイドホルモンが十分に分泌されないために発症すると考えられている。ステロイドが有効とされているが、ステロイド不応性の LCC も存在し治療に難渋するなど不明な点も多い。研究は、LCC の発症メカニズムの解明と新たな介入を目指して、LCC 発症例に対して副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン（CRH）負荷試験を行い、内因性ステロイドの反応およびステロイド不応性の LCC に対する治療戦略を検討した。

当院 NICU に入院した在胎 34 週未満かつ LCC と診断した早産児に CRH 負荷試験を行った。なお、LCC の診断は、急性期離脱後に次の 1)、2) のいずれか又は両方が認められた場合に行った。

- 1) 血圧低下：繰り返し測定した血圧がそれまでの 80% 未満
- 2) 尿量低下（以下いずれか）：a) 8時間の尿量が半分未満 b) 8時間の尿量が1ml/kg/h未満

h 未満 c) 4 時間排尿が確認できない (尿閉は除く)

CRH 負荷試験陽性の場合を内因性ステロイド不足なし、陰性の場合を内因性のステロイド不足と判定した。LCC 発症例に対しては CRH 負荷試験の結果に関わらず、ハイドロコルチゾン (HC) 投与による治療を行った。HC の治療効果が得られなかったと判断した場合は、カテコラミンやバソプレッシン投与を行った。

CRH 負荷試験を行った 16 人の早産児 (在胎週数中央値 24 週 3 日 (23 週 1 日 -30 週 2 日), 出生体重 638g (577g-1318g)) のうち 6 人が CRH 負荷試験陽性であり, 10 人が陰性であった。また, HC 投与が有効であったのは, 6 人の陽性群のうち 3 人であり, その他 3 人はカテコラミンやバソプレッシン投与を必要とした。一方, 陰性群では全例において, HC 投与が有効であった。

本研究の結果から, HC の有効性は CRH 負荷試験により予測できる可能性があると考えられた。CRH 負荷試験陽性の場合, HC 投与が有効でない可能性が高く, カテコラミンやバソプレッシンの迅速な追加投与が必要になることがある。本研究の結果は, LCC の病因の解明に関する基礎的知見のひとつとなり得るとともに, 速やかな治療介入で LCC に起因する PVL の発症率を低減できる可能性を示唆するものである。

この研究は, LCC の病態の多様性を示唆するとともに, 臨床の現場で CRH 負荷試験を行うことにより LCC に対する適切な治療法の選択に繋がる可能性があり, 臨床的な価値が高い。LCC を適切に治療することにより, LCC と関連する PVL およびその他の神経学的後障害を減少させる可能性があり, この研究の成果は新生児医療の進歩に寄与することが期待される。

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	おおにしともひろ 大西知広
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	乙第419号
学位授与年月日	令和4年9月8日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題目	Prevalence and clinical outcomes of triglyceride deposit cardiomyovasculopathy among haemodialysis patients (血液透析患者における中性脂肪蓄積心筋血管症の有病率と臨床転帰について)
掲載雑誌	Heart.2021;107(2):127-134
論文審査委員	(主査) 教授 松山克彦 教授 佐藤元彦 教授 神谷英紀 教授 石本卓嗣

学位論文内容の要旨

【背景】

中性脂肪沈着性心筋血管症 (TGCV) は、細胞内のトリグリセリド (TG) の加水分解の欠損が、血管平滑筋細胞や内皮細胞にコレステロールではなく TG の大量蓄積を伴うびまん性の冠動脈硬化症を引き起こしてしまう新しい疾患概念である。

血液透析患者 (HD) では、心血管疾患 (CVD) の発症リスクが高く、CVD が HD 患者の全死因の約 30 ~ 35% を占める主要な死因である。侵襲的な血行再建や内科的治療に対する反応が悪いことから、HD 患者の心血管死亡率は一般集団の 10 ~ 20 倍とされている。冠動脈の病理学的特徴と現在利用可能な治療法に対する反応性の低さの類似性に注目し、冠動脈疾患 (CAD) が疑われる HD 患者における TGCV の併発が、この集団の心血管予後に重要な役割を果たすと仮定した。

【目的】

CAD が疑われる HD 患者において、TGCV が心血管予後に及ぼす影響を評価することを目的とした。

【方法】

今回の単一施設後ろ向き観察研究には、2011年4月から2017年3月までの成田記念病院の心臓カテテルデータベースのデータを対象とした。連続した HD 患者 654 人のうち、

[123I]- β -methyl-iodophenyl-pentadecanoic acid シンチグラフィーと冠動脈造影の両方を受けた CAD が疑われる患者 83 人のデータを分析した。患者は、TGCV 確診例 (17 人)、TGCV 疑診例 (22 人)、非 TGCV 対照群 (44 人) の 3 群に分けられた。主要エンドポイントは、心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中の複合で、最長 5 年間の追跡調査により評価した。

【結果】

CAD が疑われる連続した HD 患者および全 HD 患者における TGCV 確診例の有病率は、それぞれ約 20% および 2.6% であった。中央値 4.7 年の追跡期間終了時に、主要評価項目を達成したのは、TGCV 確診例の 52.9% (ハザード比 7.45, 95% 信頼区間: 2.28-24.3; $p < 0.001$)、TGCV 疑診例の 27.3% (ハザード比 3.28; 95% 信頼区間: 0.93-11.6; $p = 0.066$) であり、非 TGCV 対照群では、9.1% に留まった。TGCV 確診例は、すべての多変量解析モデル (交絡因子、HD 患者の死亡率に関連する変数、古典的な心血管リスク変数) において、HD 患者の心血管死亡率および転帰と有意かつ独立に関連していた。

【結論】

TGCV は HD 患者において稀ではなく、心血管系死亡を含む心血管系イベントのリスク上昇と関連する。したがって、TGCV は治療のターゲットとなりうる可能性がある。

論文審査の結果の要旨

【諸言】

中性脂肪沈着性心筋血管症 (TGCV) は、細胞内のトリグリセリド (TG) の加水分解の欠損が、血管平滑筋細胞や内皮細胞にコレステロールではなく TG の大量蓄積を伴うびまん性の冠動脈硬化症を引き起こしてしまう新しい疾患概念である。血液透析患者 (HD) では、心血管疾患 (CVD) の発症リスクが高く、CVD が HD 患者の全死因の約 30 ~ 35% を占める主要な死因である。侵襲的な血行再建や内科的治療に対する反応が悪いことから、HD 患者の心血管死亡率は一般集団の 10 ~ 20 倍とされている。冠動脈の病理学的特徴と現在利用可能な治療法に対する反応性の低さの類似性に注目し、冠動脈疾患 (CAD) が疑われる HD 患者における TGCV の併発が、この集団の心血管予後に重要な役割を果たすと仮定した。

【研究方法】

CAD が疑われる HD 患者において、TGCV が心血管予後に及ぼす影響を評価することを目的とした。今回の単一施設後ろ向き観察研究には、2011 年 4 月から 2017 年 3 月までの成田記念病院の心臓カテーテルデータベースのデータを対象とした。連続した HD 患者 654 人のうち、[123I]- β -methyl-iodophenyl-pentadecanoic acid シンチグラフィーと冠動脈造影の両方を受けた CAD が疑われる患者 83 人のデータを分析した。患者は、TGCV

確診例（17人）、TGCV 疑診例（22人）、非 TGCV 対照群（44人）の3群に分けられた。主要エンドポイントは、心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中の複合で、最長5年間の追跡調査により評価した。

【結果】

CAD が疑われる連続した HD 患者および全 HD 患者における TGCV 確診例の有病率は、それぞれ約 20% および 2.6% であった。中央値 4.7 年の追跡期間終了時に、主要評価項目を達成したのは、TGCV 確診例の 52.9%（ハザード比 7.45, 95% 信頼区間: 2.28-24.3; $p < 0.001$ ）、TGCV 疑診例の 27.3%（ハザード比 3.28; 95% 信頼区間: 0.93-11.6; $p = 0.066$ ）であり、TGCV 対照群では、9.1% に留まった。TGCV 確診例は、すべての多変量解析モデル（交絡因子, HD 患者の死亡率に関連する変数, 古典的な心血管リスク変数）において、HD 患者の心血管死亡率および転帰と有意かつ独立に関連していた。

【結論】

本研究は TGCV の有無に着目した研究で、CAD を有する HD 患者において TGCV が 20% に存在し、心血管系死亡を含む心血管系イベントのリスク上昇と関連することを証明した初めての研究である。この TGCV を治療のターゲットとすることで今後の治療向上の可能性を示唆したものであり、学位を授与するに値する論文であると判断した。

氏 名	ひ だか ゆう し 嗣 日 高 悠 嗣
学位の種類	博 士 (医 学)
学位授与番号	乙第 420 号
学位授与年月日	令和 5 年 2 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	Two-year outcomes of low-exposure extended-release tacrolimus and mycophenolate mofetil regimen in <i>de novo</i> kidney transplantation: A multi-center randomized controlled trial (生体腎移植における低濃度タクロリムス徐放性製剤とミコフェノール酸モフェチル併用レジメンに対する多施設共同ランダム化比較試験)
掲 載 雑 誌	Clinical Transplantation.2022;36(6):e14655
論文審査委員	(主査) 教授 石 本 卓 嗣 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】

1日1回製剤であるタクロリムス徐放性製剤（TACER）は、腎移植患者の免疫抑制療法として一般的に使用される薬剤であるが、至適投与量・濃度については各施設の判断に委ねられており定まっていない。

【方法】

今回 62 名の生体腎移植患者を対象とした多施設ランダム化比較試験を行った。対象患者は TACER の通常濃度群（SE；n=32）と低濃度群（LE；n=30）の 2 群に分けられた。TACER はアステラス社のグラセプター®を使用し、全ての患者は TACER の他、ミコフェノール酸モフェチル（MMF）、プレドニゾロン、バジリキシマブを併用した。主要評価項目は急性拒絶反応の有無、生着率、生存率とした。副次評価項目はサイトメガロウイルス感染症と新規抗ドナー特異的抗体（dnDSA）産生の有無とした。

【結果】

血中タクロリムス濃度のトラフ値と推算血中濃度一時間曲線下面積（eAUC）は SE 群

で有意に高かった (SE vs. LE; 移植後1年: $5.0 \pm 0.9\text{ng/ml}$, $206.9 \pm 26.8\text{ng}\cdot\text{h/ml}$ vs. $3.4 \pm 1.0\text{ng/ml}$, $153.9 \pm 26.4\text{ng}\cdot\text{h/ml}$; 移植後2年: $4.8 \pm 1.0\text{ng/ml}$, $204.9 \pm 30.1\text{ng}\cdot\text{h/ml}$ vs. $3.8 \pm 0.9\text{ng/ml}$, $164.4 \pm 27.0\text{ng}\cdot\text{h/ml}$)。一方 MMF の投与量と eAUC において2群間の差は認めなかった。主要評価項目に関しては、移植後2年の生着率と生存率は2群ともに100%であった。そして急性拒絶反応はSE群で0%, LE群で10%に起こったものの有意差は認めず ($p=0.11$)。推算糸球体濾過量も2群間の差は認めなかった。副次評価項目であるサイトメガロウイルス感染症に関しては、SE群で12.5%, LE群で6.7%の発生率であり、ややLE群が低い傾向にあった。そして移植後2年での dnDSA の産生はLE群で4例 (13.3%) に認めたが、SE群では1例も認めなかった ($p=0.034$)。

【考察】

低濃度 TACER レジメンは急性拒絶反応だけでなく、移植後2年の生着率や生存率にも差を認めなかったが、LE群で dnDSA の産生が有意に多い結果であった。腎移植後の dnDSA 産生が移植腎の予後を悪化させる報告があり、本研究から過度な TACER の減量 (トラフ3.8未満) は避けるべきで、このレジメンにおける長期予後の更なる調査も必要である。

論文審査の結果の要旨

【背景】

1日1回製剤であるタクロリムス徐放性製剤 (TACER) は、腎移植患者の免疫抑制療法として一般的に使用される薬剤であるが、至適投与量・濃度については各施設の判断に委ねられており定まっていない。

【方法】

今回62名の生体腎移植患者を対象とした多施設ランダム化比較試験を行った。対象患者はTACERの通常濃度群 (SE; $n=32$) と低濃度群 (LE; $n=30$) の2群に分けられた。TACERはアステラス社のグラセプター®を使用し、全ての患者はTACERの他、ミコフェノール酸モフェチル (MMF)、プレドニゾロン、バジリキシマブを併用した。主要評価項目は急性拒絶反応の有無、生着率、生存率とした。副次評価項目はサイトメガロウイルス感染症と新規抗ドナー特異的抗体 (dnDSA) 産生の有無とした。

【結果】

血中タクロリムス濃度のトラフ値と推算血中濃度一時間曲線下面積 (eAUC) はSE群で有意に高かった (SE vs. LE; 移植後1年: $5.0 \pm 0.9\text{ng/ml}$, $206.9 \pm 26.8\text{ng}\cdot\text{h/ml}$ vs. $3.4 \pm 1.0\text{ng/ml}$, $153.9 \pm 26.4\text{ng}\cdot\text{h/ml}$; 移植後2年: $4.8 \pm 1.0\text{ng/ml}$, $204.9 \pm 30.1\text{ng}\cdot\text{h/ml}$ vs. $3.8 \pm 0.9\text{ng/ml}$, $164.4 \pm 27.0\text{ng}\cdot\text{h/ml}$)。一方 MMF の投与量と eAUC において、2群間の差は認めなかった。主要評価項目に関しては、移植後2年の生着率と生存率は2群ともに

100%であった。そして急性拒絶反応はSE群で0%、LE群で10%に起こったものの有意差は認めず ($p=0.11$)、推算糸球体濾過量も2群間の差は認めなかった。副次評価項目であるサイトメガロウイルス感染症に関しては、SE群で12.5%、LE群で6.7%の発生率であり、ややLE群が低い傾向にあった。移植後2年でのdnDSAの産生はLE群で4例(13.3%)に認めたが、SE群では1例も認めなかった ($p=0.034$)。

【考察】

低濃度 TACER レジメンは通常濃度と比較して、移植後2年の生着率や生存率にも差を認めなかったが、急性拒絶反応が多い傾向を認め、また dnDSA の産生が有意に多い結果であった。腎移植後の dnDSA 産生は移植腎の生着率を低下させる報告もあり、今後長期生着の影響について更なる観察が必要である。

本論文は腎移植におけるタクロリムス徐放性製剤の至適投与量の決定における有用な情報を提供するものであり、学位授与に値する論文であると判断した。

氏名	ふじ さき ひろ ゆき 藤 崎 宏 之
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	乙第421号
学位授与年月日	令和5年2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	Long-term results of laparoscopic Hassab's procedure for esophagogastric varices with portal hypertension (門脈圧亢進症に伴う食道胃静脈瘤に対する Hassab 手術の長期結果)
掲載雑誌	Asian journal of endoscopic surgery.2022;15(3):505-512
論文審査委員	(主査) 教授 春日井 邦 夫 教授 内 藤 宗 和 教授 三 嶋 秀 行 教授 森 直 治

学位論文内容の要旨

【背景】

近年、門脈圧亢進症を伴う食道胃静脈瘤に対する腹腔鏡下胃静脈郭清、脾摘術（Hassab手術）が、安全かつ有効な治療であると報告されている。しかしその長期成績は不明である。今回その有用性を検証した。

【方法】

当科にて2009年から2014年の間に、食道胃静脈瘤に対する腹腔鏡下 Hassab 手術を17例に施行した。少なくとも2年以上の長期経過観察において死亡した2例を除外した。残りの15例の血液データと内視鏡所見を retrospective に検討した。

【結果】

術後経過観察期間の中央値は56か月であった。術前CTによる解析での脾容積は中央値651(320-1,265)ml,手術時間の中央値は305(275-547)分,出血量中央値347(24-1,131)ml,入院期間は中央値20(8-41)日であった。術後1年の内視鏡所見では、3例において食道胃静脈瘤は消失し、12例において改善を認めた。血小板は有意に術前($5.5 \times 10^4/\text{dl}$)より増加($19.7 \times 10^4/\text{dl}$)し($P < .001$),術後2年間維持された。肝疾患で2例が死亡した。残り13例は中央値57か月の術後観察期間で、門脈圧亢進症を伴う食道胃静脈瘤破裂を来すことなく生存した。

【考察】

主に肝硬変に合併する門脈圧亢進症を伴う食道胃静脈瘤の出血は致命的合併症であり、その治療は、まず内視鏡的注射硬化療法（EIS）や内視鏡的静脈瘤結紮術（EVL）などの内視鏡的治療、またはインターベンション治療（IVR）が検討される。しかしそれらの治療が奏功せず、難治性となる症例が一定数存在する。

Hassab 手術は 1960 年代に提唱され、大きな門脈体循環シャントを必要せずに脾臓摘出、胃食道周囲側副血管からの血流減少をもたらす。2012 年に当科より開腹 Hassab 手術と腹腔鏡下手術の比較検討を行い、腹腔鏡下手術の方が手術時間は長いですが、出血量は少なく、入院期間が短くなり、合併症に差がない事を報告した。

当研究は腹腔鏡下 Hassab 手術が門脈圧亢進症を伴う内視鏡的治療抵抗性食道胃静脈瘤に対して短期的な結果だけでなく、検査データと内視鏡所見に基づく長期的な結果に関しても有用な治療であることを示した。また非機能亢進症による血小板減少症に対しても、当該手術により制御できたと言える。

【結語】

門脈圧亢進症を伴う食道胃静脈瘤に対する腹腔鏡下 Hassab 手術は、短期結果、長期結果に関して共に有用な治療法と考えられた。

論文審査の結果の要旨

【背景】

近年、門脈圧亢進症を伴う食道胃静脈瘤に対する腹腔鏡下胃静脈郭清、脾摘術（Hassab 手術）が、安全かつ有効な治療であると報告されている。しかしその長期成績は不明である。今回その有用性を検証した。

【方法】

当科にて 2009 年から 2014 年の間に、食道胃静脈瘤に対する腹腔鏡下 Hassab 手術を 17 例に施行した。少なくとも 2 年以上の長期経過観察において死亡した 2 例を除外した。残りの 15 例の血液データと内視鏡所見を retrospective に検討した。

【結果】

術後経過観察期間の中央値は 56 か月であった。術前 CT による解析での脾容積は中央値 651 (320-1, 265) ml, 手術時間の中央値は 305 (275-547) 分, 出血量中央値 347 (24-1, 131) ml, 入院期間は中央値 20 (8-41) 日であった。術後 1 年の内視鏡所見では、3 例において食道胃静脈瘤は消失し、12 例において改善を認めた。血小板は有意に術前 ($5.5 \times 10^4/\text{dl}$) より増加 ($19.7 \times 10^4/\text{dl}$) し ($P < .001$) 術後 2 年間維持された。肝疾患で 2 例が死亡した。残り 13 例は中央値 57 か月の術後観察期間で、門脈圧亢進症を伴う食道胃静脈瘤破裂を来すことなく生存した。

【考察】

主に肝硬変に合併する門脈圧亢進症を伴う食道胃静脈瘤の出血は致死的合併症であり、その治療は、まず内視鏡的注射硬化療法（EIS）や内視鏡的静脈瘤結紮術（EVL）などの内視鏡的治療、またはインターベンション治療（IVR）が検討される。しかしそれらの治療が奏功せず、難治性となる症例が一定数存在する。

Hassab 手術は 1960 年代に提唱され、大きな門脈体循環シャントを必要せずに脾臓摘出、胃食道周囲側副血管からの血流減少をもたらす。2012 年に当科より開腹 Hassab 手術と腹腔鏡下手術の比較検討を行い、腹腔鏡下手術の方が手術時間は長いですが、出血量は少なく、入院期間が短くなり、合併症に差がない事を報告した。

当研究は腹腔鏡下 Hassab 手術が門脈圧亢進症を伴う内視鏡的治療抵抗性食道胃静脈瘤に対して短期的な結果だけでなく、検査データと内視鏡所見に基づく長期的な結果に関しても有用な治療であることを示した。また非機能亢進症による血小板減少症に対しても、当該手術により制御できたと言える。

【結語】

門脈圧亢進症に伴う食道胃静脈瘤に対する腹腔鏡下 Hassab 手術は、短期結果、長期結果に関して共に有用な治療法と考えられた。

本研究は、腹腔鏡下 Hassab 手術の有効性と安全性についての検討を行い、短期のみならず長期的にも有用であることを証明した。内視鏡治療抵抗性の食道胃静脈瘤に対する治療適応を明確にし、患者予後の改善が期待できる成果であり、学位を授与するに値すると判定した。

氏名	しもかずひろ 下和弘
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	乙第422号
学位授与年月日	令和5年3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	Effects of a 12-week workplace counseling program on physical activity and low back pain: A pilot randomized controlled study (12週間の職場における面談介入の身体活動量および腰痛への効果)
掲載雑誌	Journal of back and musculoskeletal rehabilitation.2021;34(5):845-852
論文審査委員	(主査) 教授 鈴木孝太 教授 内藤宗和 教授 高橋伸典 教授 尾川貴洋

学位論文内容の要旨

【背景】

腰痛は非常に有訴率が高く、個人の健康やQOLのみならず生産性の低下などによる社会的影響も大きい。日本における大規模調査では腰痛などの運動器疼痛の有訴率は30～50歳代が最も高く、有訴者のうち医療機関で治療中の者は19%であることが明らかになっている。腰痛の改善には運動療法で身体活動量を維持・増進させることが有効であり、また、運動療法の有効性を高めるには理学療法士などの専門職者による指導・管理が必要であることが知られている。

【目的】

企業に勤務する腰痛有訴者に身体活動量の維持・増加とホームエクササイズの実施を促す面談介入を実施し、腰痛改善効果を検討した。

【方法】

対象は同一企業に勤務する男性の腰痛有訴者37名とし、無作為に介入群(20名)、対照群(17名)に割り付けた。全対象者にホームエクササイズ指導を理学療法士が実施し、身体活動量計を貸与した。さらに、介入群には週1回、理学療法士または保健師が面談を

行い、身体活動量のレポートの配布と説明、目標設定ならびにホームエクササイズの確認、再指導、腰痛予防・改善に関わる個別の相談を行った。面談は1回約10分間とし、介入期間は12週間とした。対照群には週1回身体活動量のレポートの配布のみを行った。評価項目は腰痛の程度（100mmVAS）、腰痛関連QOL（RDQ）、6分間最大歩行距離（6MD）、長座位体前屈、1日あたりの歩数および運動量とした。

【結果】

介入前の評価では介入群の6MDが対照群よりも有意に高かった。その他の評価項目については両群間で有意差がなかった。介入終了3ヵ月後において、介入群では介入前と比較して腰痛の程度、RDQが有意に減少し、6MD、長座位体前屈、歩数、運動量が有意に増加した。対照群では6MDのみ介入前と比較して有意に増加した。介入終了3ヵ月後では、介入群の歩数と運動量が対照群よりも有意に多かった。また、脱落者や介入による有害事象の発生はなかった。

【考察】

職場における面談介入は短時間であっても勤労者の身体活動量を増加させることが示された。また、本研究で得られた身体活動量増加は、先行研究によって運動器疼痛や身体機能、体重、血圧の改善が報告されており、職場における短時間の医療職者による面談介入は勤労者の腰痛をはじめとした健康問題を改善する可能性を有すると考えられる。

論文審査の結果の要旨

【背景】

腰痛は非常に有訴率が高く、個人の健康やQOLのみならず生産性の低下などによる社会的影響も大きい。日本における大規模調査では腰痛などの運動器疼痛の有訴率は30～50歳代が最も高く、有訴者のうち医療機関で治療中の者は19%であることが明らかになっている。腰痛の改善には運動療法で身体活動量を維持・増進させることが有効であり、また、運動療法の有効性を高めるには理学療法士などの専門職者による指導・管理が必要であることが知られている。

【目的】

企業に勤務する腰痛有訴者に身体活動量の維持・増加とホームエクササイズの実施を促す面談介入を実施し、腰痛改善効果を検討した。

【方法】

対象は同一企業に勤務する男性の腰痛有訴者37名とし、無作為に介入群（20名）、対照群（17名）に割り付けた。全対象者にホームエクササイズ指導を理学療法士が実施し、身体活動量計を貸与した。さらに、介入群には週1回、理学療法士または保健師が面談を行い、身体活動量のレポートの配布と説明、目標設定ならびにホームエクササイズの確認、

再指導，腰痛予防・改善に関わる個別の相談を行った。面談は1回約10分間とし，介入期間は12週間とした。対照群には週1回身体活動量のレポートの配布のみを行った。評価項目は腰痛の程度（100mmVAS），腰痛関連 QOL（RDQ），6分間最大歩行距離（6MD），長座位体前屈，1日あたりの歩数および運動量とした。

【結果】

介入前の評価では介入群の6MDが対照群よりも有意に高かった。その他の評価項目については両群間で有意差がなかった。介入終了3ヵ月後において，介入群では介入前と比較して腰痛の程度，RDQが有意に減少し，6MD，長座位体前屈，歩数，運動量が有意に増加した。対照群では6MDのみ介入前と比較して有意に増加した。介入終了3ヵ月後では，介入群の歩数と運動量が対照群よりも有意に多かった。また，脱落者や介入による有害事象の発生はなかった。

【考察】

職場における面談介入は短時間であっても勤労者の身体活動量を増加させることが示された。また，本研究で得られた身体活動量増加は，先行研究によって運動器疼痛や身体機能，体重，血圧の改善が報告されており，職場における短時間の医療職者による面談介入は勤労者の腰痛をはじめとした健康問題を改善する可能性を有すると考えられる。

本論文は，職域における面談により，腰痛を有する労働者の身体活動量が増加し，腰痛の程度やQOLが改善する可能性を示唆している。腰痛は，労働者における大きな健康問題であることから，本研究結果は，労働者の健康を守る意味でも重要な知見であり，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。

博 士 学 位 論 文

内容の要旨及び審査の結果の要旨

第40集

令和5年6月

発行年月日 令和5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)