

博士學位論文

内容の要旨

及び

審査の結果の要旨

第 41 集

令和 6 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5年4月から令和6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 663 号	Sajid Iftekhar Chowdhury	The anti-TLR4 monoclonal antibody Sa15-21 enhances inflammatory cytokine production in LPS-stimulated macrophages (抗 TLR4 モノクローナル抗体 Sa15-21 は、LPS で刺激したマクロファージでの炎症性サイトカイン産生を増強させる)	…1
〔2〕	甲第 664 号	山 中 俊 平	Establishment of Mucoepidermoid Carcinoma Cell Lines from Surgical and Recurrence Biopsy Specimens (手術および再発生検標本からの粘表皮癌細胞株の樹立)	…4
〔3〕	甲第 665 号	Muhammad Irfanur Rashid	Simple and efficient differentiation of human iPSCs into contractible skeletal muscles for muscular disease modeling (筋疾患モデルに応用し得るヒト iPSC 細胞から収縮可能な骨格筋へのシンプルで高効率な分化誘導法)	…6
〔4〕	甲第 666 号	中 島 真 治	Determination of treatment efficacy after revascularization of intermittent claudication patients by physical function assessment (身体機能評価による間欠性跛行患者に対する血行再建後の治療効果判定)	…9
〔5〕	甲第 667 号	中 川 未 久	The utility of serum copper/zinc ratio for evaluating the pathophysiology of Alzheimer's disease (血清銅／亜鉛濃度比のアルツハイマー型認知症の病態評価に対する有用性)	…12

掲載順位	学位授与番号	氏 名	論 文 題 名	頁
[6]	甲第 668 号	見 崎 知 子	Population Pharmacokinetics and Limited Sampling Strategy for Therapeutic Drug Monitoring of Mycophenolate Mofetil in Japanese Patients with Lupus Nephritis (日本人ループス腎炎患者におけるミコフェノール酸モフェチルの治療薬物モニタリングのための母集団薬物動態と限定サンプリング法)	…15
[7]	甲第 669 号	畔 柳 裕 紀	Galactose-deficient IgA1 is Involved in IgA Deposition in Renal Grafts Biopsied One Hour after Kidney Transplantation (移植1時間後の腎グラフトのIgA沈着にはガラクトース欠損IgA1が発現している)	…18
[8]	甲第 670 号	石 田 雄一郎	En Face OCT Detects Preretinal Abnormal Tissues Before and After Internal Limiting Membrane Peeling in Eyes with Macular Hole (En Face OCTによる黄斑円孔に対する内境界膜剥離前後の網膜前異常組織の検討)	…21
[9]	甲第 671 号	岡 田 浩 章	Evaluation of virtual monochromatic imaging with dual-energy computed tomography of small liver metastases from malignant abdominal tumours: Quantitative and qualitative analyses (Dual Energy CTから作成される仮想単色X線画像を用いた腹部悪性腫瘍の小型転移性肝腫瘍における定性的・定量的分析)	…24

掲載順位	学位授与番号	氏 名	論 文 題 名	頁
[10]	甲第 672 号	加 藤 三香子	PDZ-binding kinase inhibitor OTS514 suppresses the proliferation of oral squamous carcinoma cells (PDZ-binding kinase 阻害剤の OTS514 は口腔扁平上皮癌細胞の増殖を抑制する)	…27
[11]	甲第 673 号	木 全 健太郎	Relationship between attachment site of tibialis anterior muscle and shape of tibia: anatomical study of cadavers (前脛骨筋の付着部位と脛骨の形態の関係：解剖学的研究)	…30
[12]	甲第 674 号	永 井 修 平	The Relationship between Numbness and Quality of Life (しびれと QOL の関係性)	…32
[13]	甲第 675 号	Muhammad Nazmul Hasan	Flow cytometry-based quantification of genome editing efficiency in human cell lines using the <i>L1CAM</i> gene (L1CAM 遺伝子を用いたヒト細胞株におけるゲノム編集効率のフローサイトメトリーによる定量)	…35
[14]	甲第 676 号	岸 野 孝 昭	Usefulness of serum procalcitonin for necrotizing fasciitis as an early diagnostic tool (壊死性筋膜炎の早期診断ツールとしての血清プロカルシトニンの有用性)	…38
[15]	甲第 677 号	豊 國 賢 治	Influence of household pet ownership and filaggrin loss-of-function mutations on eczema prevalence in children: a birth cohort study (家庭内でのペット飼育とフィラグリン機能喪失変異が児の湿疹発症に及ぼす影響：出生コホート研究)	…41

掲載順位	学位授与番号	氏 名	論 文 題 名	頁
[16]	甲第 678 号	石 田 優利亜	Association of body mass index and weight change with death in patients with advanced cancer (進行癌患者における体格指数と体重変化と死亡との関連性)	…44
[17]	甲第 679 号	永 野 彩 乃	Prevalence and Characteristics of the Course of Dysphagia in Hospitalized Older Adults (入院高齢患者における摂食嚥下障害の有病率と経過の特徴)	…47
[18]	甲第 680 号	瀧 川 友佳子	The association between residual excessive sleepiness and polysomnography parameters in patients with obstructive sleep apnea using oral appliances (閉塞性睡眠時無呼吸患者の OA 治療における残遺眠気と睡眠検査パラメータの関連について)	…50
[19]	甲第 681 号	林 優 佑	A simplified electrophysiological approach combining a point-of-care nerve conduction device and an electrocardiogram produces an accurate diagnosis of diabetic polyneuropathy (汎用性・客観性のある検査を用いた糖尿病性神経障害の診断の検討)	…53
[20]	甲第 682 号	横 田 麻 央	Platelet-derived Growth Factor Activates Pericytes in the Microvessels of Chronic Subdural Hematoma Outer Membranes (PDGF による慢性硬膜下血腫外膜の微小血管における周皮細胞活性化)	…56

掲載順位	学位授与番号	氏 名	論 文 題 名	頁
[21]	甲第 683 号	伊 藤 貴 至	PTEN loss in intraductal carcinoma of the prostate has low incidence in Japanese patients (日本人の前立腺導管内癌における PTEN 欠失頻度は低い)	…59
[22]	甲第 684 号	山 川 紀世志	An exploratory study of neutrophil extracellular traps in children with Kawasaki disease (川崎病の小児における好中球細胞外トラップの探索的研究)	…62
[23]	乙第 423 号	天 野 晃 滋	Development and validation of questionnaires for eating-related distress among advanced cancer patients and families (進行がん患者と家族の食に関する苦悩の評価尺度の開発)	…65
[24]	乙第 424 号	宇賀神 基	Anticoagulant Use as an Independent Risk Factor and Higher In-Hospital Mortality in Patients Showing Alveolar Hemorrhage in Diffuse Lung Disease (びまん性肺疾患において、抗凝固薬の使用は肺胞出血の独立した危険因子であり、肺胞出血症例は高い死亡率を示す)	…67
[25]	乙第 425 号	小 野 澄比佐	Intimal growth on the luminal surface of arteriovenous grafts in rats (ラットを用いた動静脈人工血管内シャントにおける内腔壁の内膜新生)	…69
[26]	乙第 426 号	鈴 木 航	Association between coronary flow and aortic stenosis during transcatheter aortic valve implantation (経カテーテル的大動脈弁置換術中における冠動脈血流と大動脈弁狭窄症の関係)	…72

掲載順位	学位授与番号	氏名	論文題名	頁
[27]	乙第 427 号	坪井 孝太郎	Gap in Capillary Perfusion on Optical Coherence Tomography Angiography Associated With Persistent Macular Edema in Branch Retinal Vein Occlusion (網膜静脈分枝閉塞症における、光干渉断層血管造影による毛細血管循環の浅層と深層の差は遷延する黄斑浮腫と関連する)	…75
[28]	乙第 428 号	久野 晋平	Impact of general anesthesia on ablation catheter stability during pulmonary vein isolation based on a novel measurement approach (新しい測定方法に基づく、肺静脈隔離中のカテーテルの安定性に与える全身麻酔の影響)	…77
[29]	乙第 429 号	沢田 博章	Epidemiological Features and Clinical Presentations of Acute Coronary Syndrome in Young Patients (若年性急性冠症候群の臨床的、疫学的特徴)	…80
[30]	乙第 430 号	岡本 啓希	Artesunate and cisplatin synergistically inhibit HNSCC cell growth and promote apoptosis with artesunate-induced decreases in Rb and phosphorylated Rb levels (アルテスネートとシスプラチンは相乗的に頭頸部扁平上皮癌細胞の増殖を阻害し、アルテスネートにより誘導される Rb およびリン酸化 Rb レベルの低下によりアポトーシスを促進する)	…83

氏名	さじど いふてくはー ちょーどりー Sajid Iftekhar Chowdhury
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第663号
学位授与年月日	令和5年5月11日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	The anti-TLR4 monoclonal antibody Sa15-21 enhances inflammatory cytokine production in LPS-stimulated macrophages (抗 TLR4 モノクローナル抗体 Sa15-21 は、LPS で刺激したマクロファージでの炎症性サイトカイン産生を増強させる)
掲載雑誌	FEBS LETTERS.2023;597(9):1246-1260
論文審査委員	(主査) 教授 渡辺 秀人 教授 細川 好孝 教授 高見 昭良 教授 渡邊 栄三

学位論文内容の要旨

【背景】

Toll-like Receptors (TLRs) は病原体認識分子群であり、様々な微生物に対する免疫反応を誘導する。中でも TLR4 は MD-2 という糖タンパクと会合してグラム陰性桿菌のリポ多糖 (LPS) と結合し、炎症反応の中心となる転写因子 NF- κ B や IRF3 の活性化を誘導してそれぞれ炎症性サイトカイン産生やインターフェロン産生を促す。われわれは抗マウス TLR4 モノクローナル抗体である Sa15-21 を作製し、Sa15-21 をあらかじめマウスに投与することで、LPS/D-ガラクトサミンによる劇症肝炎発症を阻止できることを以前報告した。この阻止機構は免疫反応の制御ではなくむしろ増強するものであった。そこで今回さらにこの機構を明らかにするために、炎症応答の惹起に重要であるマクロファージにおける Sa15-21 の TLR4 シグナルに与える効果を検討した。

【方法及び結果】

マウス骨髄細胞から誘導したマクロファージに Sa15-21 を添加しても炎症性サイトカイン産生は見られないが、その3時間後にさらに LPS を添加すると、コントロール抗体添加群に比べ TNF- α 、IL-6 などの炎症性サイトカイン産生が有意に増強し、抗炎症性サイトカインである IL-10 産生が有意に減少した。またこの産生増強は LPS の代わりに他の

TLR リガンド刺激でも認められた。この Sa15-21 によるサイトカイン産生増強は MD-2 欠失マウス由来マクロファージでは認められなかった。以上より Sa15-21 は TLR4/MD-2 依存的にマクロファージの質的变化, すなわち M1 型マクロファージへの変化を誘導することが示唆された。さらにわれわれは Sa15-21 刺激細胞および LPS 刺激細胞におけるシグナル解析を経時的にウエスタンブロットで調べた。その結果 LPS 刺激では NF- κ B および IRF3 双方の活性化が誘導されるのに対して, Sa15-21 刺激では NF- κ B の活性化は誘導するものの, IRF3 活性化は認められないことがわかった。また NF- κ B-GFP リポータープラスミドや TLR4/MD-2 などを発現させた Ba/F3 細胞では, LPS 刺激による NF- κ B 活性化は経時的に低下していくのに対して, Sa15-21 刺激では NF- κ B 活性化が持続し続けることがわかった。またマクロファージの TLR4 細胞表面発現レベルは LPS 刺激で減少するのに対し Sa15-21 刺激では変わらなかった。これは Sa15-21 では LPS 刺激時のような TLR4 の細胞内移行は誘導されず, このため IRF3 活性化も誘導されないことが考えられた。

【考察及び結論】

今回個体レベルでの Sa15-21 による免疫賦活作用を細胞レベルで示すことができた。Sa15-21 は TLR4/MD-2 を介して M1 型マクロファージに変化させかつ NF- κ B 活性化を持続させるが TLR4 の局在変化は誘導せず, このため IRF3 も活性化しないことから, LPS とは異なる TLR4 活性化様式であることが分かった。以上の解析結果は細菌感染に対する新たな制御方法開発に寄与する可能性がある。

論文審査の結果の要旨

【背景】

Toll-like Receptors (TLRs) は病原体認識分子群であり, 様々な微生物に対する免疫反応を誘導する。中でも TLR4 は MD-2 という糖タンパクと会合してグラム陰性桿菌のリポ多糖 (LPS) と結合し, 炎症反応の中心となる転写因子 NF- κ B や IRF3 の活性化を誘導してそれぞれ炎症性サイトカイン産生やインターフェロン産生を促す。われわれは抗マウス TLR4 モノクローナル抗体である Sa15-21 を作製し, Sa15-21 をあらかじめマウスに投与することで, LPS/D-ガラクトサミンによる劇症肝炎発症を阻止できることを以前報告した。この阻止機構は免疫反応の制御ではなくむしろ増強するものであった。そこで今回さらにこの機構を明らかにするために, 炎症応答の惹起に重要であるマクロファージにおける Sa15-21 の TLR4 シグナルに与える効果を検討した。

【方法及び結果】

マウス骨髄細胞から誘導したマクロファージに対して Sa15-21 の単独投与では炎症性サイトカイン産生は見られないが, その3時間後にさらに LPS を添加すると, 対照群に

比べ TNF- α , IL-6 等の炎症性サイトカインの産生が有意に増強し, 抗炎症性サイトカイン IL-10 の産生が有意に減少した。またこの産生増強は他の TLR リガンド刺激においても認められた。同抗体によるサイトカイン産生増強は MD-2 欠失マウス由来マクロファージでは認められなかった。以上より Sa15-21 は TLR4/MD-2 依存的にマクロファージの質的变化, すなわち M1 型マクロファージへの変化を誘導することが示唆された。さらに我々は Sa15-21 刺激細胞および LPS 刺激細胞におけるシグナル解析を経時的にウエスタンブロットで調べた。その結果 LPS 刺激では NF- κ B および IRF3 双方の活性化が誘導されるのに対して, Sa15-21 刺激では NF- κ B の活性化は誘導するものの, IRF3 活性化は認められないことがわかった。また NF- κ B-GFP リポータープラスミドや TLR4/MD-2 などを発現させた Ba/F3 細胞では, LPS 刺激による NF- κ B 活性化は経時的に低下していくのに対して, Sa15-21 刺激では NF- κ B 活性化が持続し続けることがわかった。またマクロファージの TLR4 細胞表面発現レベルは LPS 刺激で減少するのに対し Sa15-21 刺激では変わらなかった。これは Sa15-21 では LPS 刺激時のような TLR4 の細胞内移行は誘導されず, このため IRF3 活性化も誘導されないことが考えられた。

【考察及び結論】

今回個体レベルでの Sa15-21 による免疫賦活作用を細胞レベルで示すことができた。Sa15-21 は TLR4/MD-2 を介して M1 型マクロファージに変化させかつ NF- κ B 活性化を持続させるが TLR4 の局在変化は誘導せず, このため IRF3 も活性化しないことから, LPS とは異なる TLR4 活性化様式であることが分かった。以上の解析結果は細菌感染に対する新たな制御方法開発に寄与する可能性がある。

本論文は, 抗 TLR4 抗体の詳細な性状解析結果を明示しており, マクロファージの機能の解明に繋がるものである。まさに学位授与に値する研究論文である。

氏名	やま なか しゅん へい 山中俊平
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第664号
学位授与年月日	令和5年5月11日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	Establishment of Mucoepidermoid Carcinoma Cell Lines from Surgical and Recurrence Biopsy Specimens (手術および再発生検標本からの粘表皮癌細胞株の樹立)
掲載雑誌	International Journal of Molecular Sciences.2023;24(2):1722
論文審査委員	(主査) 教授 中野正吾 教授 春日井邦夫 教授 福井高幸 教授 久保昭仁

学位論文内容の要旨

進行・再発の粘表皮癌 (Mucoepidermoid carcinoma) 患者の予後は不良である。

本研究では、MEC研究の資源として、同一患者の初回手術標本と再発時の生検標本からヒト粘表皮癌の細胞株を樹立し、その特性を明らかにすることを目的とした。

細胞株の樹立には、初回手術時のMEC標本と再発時の生検標本が用いられた。樹立した細胞株は、マルチカラー蛍光 in situ ハイブリダイゼーションと検出法を用いて細胞遺伝学的特徴を明らかにし、CRTC1-MAML2 キメラ遺伝子の塩基配列を決定した。さらに、頭頸部粘表皮癌の cisplatin, 5-fluorouracil, cetuximab などの標準治療薬に対する感受性を検討した。

初回手術標本から AMU-MEC1, 同一患者の再発生検標本から AMU-MEC1-R1 および AMU-MEC1-R2 というユニークな MEC 細胞株を樹立することに成功した。これらの細胞株は上皮性形態を示し、in vitro で石畳のように発育した。これらの細胞株は der (19) ins (19;11) (p13;?) を含む8つの染色体異常を共有しており、CRTC1-MAML2 遺伝子がキメラであることから、同一起源であることが示唆された。すべての細胞株のシスプラチンおよび5-フルオロウラシルに対する感受性は低かった。興味深いことに、細胞増殖におけるEGFR依存性は、AMU-MEC-R1 および AMU-MEC-R2 では減少したが、AMU-MEC1 では保持されていた。

これらの細胞遺伝学および生化学的知見は、確立された細胞株が、疾患の進行メカニ

ズムの調査や新規治療法の開発に使用できることを示唆している。細胞遺伝学および生化学的知見は、確立された細胞株が、MECの疾患進行メカニズムの解明および新規治療法の開発に使用できることを示唆している。

論文審査の結果の要旨

【背景・目的】

進行・再発の粘表皮癌（Mucoepidermoid carcinoma:MEC）患者の予後は不良である。本研究では、ヒトMECの細胞株を樹立し、高悪性度MEC特性を明らかにすることを目的とした。

【対象と方法】

高悪性度MEC同一患者における初回手術時のMEC標本と再発時の生検標本を用いて細胞株の樹立を行った。樹立した細胞株は、マルチカラー蛍光in situハイブリダイゼーションと検出法を用いて細胞遺伝学的特徴を明らかにし、CRTC1-MAML2キメラ遺伝子の塩基配列を決定した。さらに、MECのcisplatin, 5-fluorouracil, cetuximabなどの標準治療薬に対する感受性を検討した。

【結果】

初回手術標本からAMU-MEC1, 同一患者の再発生検標本からAMU-MEC1-R1およびAMU-MEC1-R2というユニークなMEC細胞株を樹立することに成功した。これらの細胞株は上皮性形態を示し、in vitroで石畳のように発育した。これらの細胞株はder(19) ins(19;11)(p13;?)を含む8つの染色体異常を共有しており、CRTC1-MAML2遺伝子がキメラであることから、同一起源であることが示唆された。すべての細胞株のシスプラチンおよび5-フルオロウラシルに対する感受性は低かった。興味深いことに、細胞増殖におけるEGFR依存性は、AMU-MEC-R1およびAMU-MEC-R2では減少したが、AMU-MEC1では保持されていた。

【考察・まとめ】

CRTC1-MAML2キメラ遺伝子陽性の高悪性度MECの細胞株を樹立し、高悪性度MECの薬物耐性に関する新たな細胞遺伝学および生物学的知見が得られた。

MECは予後良好な希少癌であるが、進行再発例に対する治療選択肢は少ない。本論文は高悪性度MECの進行メカニズムの解析や新規治療法の開発への応用、発展も期待され、学位授与に値すると判定した。

氏名	むはんまど いるふあぬーらしど Muhammad Irfanur Rashid
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第665号
学位授与年月日	令和5年6月8日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	Simple and efficient differentiation of human iPSCs into contractible skeletal muscles for muscular disease modeling (筋疾患モデルに応用し得るヒト iPS 細胞から収縮可能な骨格筋へのシンプルで高効率な分化誘導法)
掲載雑誌	Scientific Reports,2023;13(1):8146
論文審査委員	(主査) 教授 岩崎 靖 教授 細川 好孝 教授 高橋 伸典 教授 尾川 貴洋

学位論文内容の要旨

【背景】

ヒト疾患を対象とした病態解析や創薬には、患者の病態を適切に再現した疾患モデルが必要である。患者さんの皮膚や血液など、患者さん由来の細胞組織からつくる疾患特異的ヒト人工多能性幹細胞 (hiPSCs) は、体内のあらゆる種類の細胞に分化することができ、さらに患者さんの遺伝情報を保有しているため、より正確に病態を再現し、病態解析や創薬における種差に伴う問題を克服できる可能性がある。そのため、細胞治療、ヒト疾患モデル、創薬などへの応用が期待されている。これらの解析を成功させるには、hiPSCs を迅速、効率的、かつ再現性よく目的の細胞に分化させる方法を開発することが極めて重要である。これまで、hiPSCs から骨格筋を分化誘導するために、ドキシサイクリン (DOX) 誘導性 *MYOD1* を導入した hiPSCs (*MYOD1*-hiPSCs) が広く用いられてきたが、時間と労力のかかるクローン選択を必要としていた。さらにクローン間で分化効率や表現型のばらつきが生じるといった問題があり、病態や薬効がマスクされてしまう可能性があった。そこで、我々はクローン選択なしで hiPSCs を骨格筋へ迅速・高効率かつ安定的に分化誘導する方法を検討した。

【方法】

hiPSCs に DOX 誘導性 *MYOD1* を導入し、G418 もしくはピューロマイシンを用いた薬

剤選択により *MYOD1*-hiPSCs をクローンもしくはバルクで作製した。その後、DOX 添加により、骨格筋への分化誘導をおこなった。

【結果】

ピューロマイシンで樹立したバルク *MYOD1*-hiPSCs は G418 で樹立した場合よりも高い分化誘導効率を示し、7 日間で 80% 以上の Myogenin (MyoG), ミオシン重鎖 (MHC) 陽性の骨格筋細胞へと分化した。またクローンとして樹立した場合の平均的分化特性を示し、クローン間のばらつきの影響を最小限にとどめられると考えられた。また、この方法を用いて球脊髄性筋萎縮症の患者由来 iPS 細胞を骨格筋へと分化させると、速筋で発現する *ACTN3* の発現低下などの表現型を再現し得ることを確認した。さらに、3 次元骨格筋組織を作製したところ、電気刺激により筋収縮を得ることに成功した。したがって、病態解析に応用し得る機能的な骨格筋を誘導し得ることが示された。

【考察】

ピューロマイシンを用いたバルクでの骨格筋分化誘導法は、クローン選択が必要な既存の方法よりも時間と労力がかからず、ヒト iPS 細胞から効率的に骨格筋を誘導できると考えられた。また作成した三次元骨格筋組織は収縮可能であったことから、その機能性が示された。今後、様々な筋疾患のモデルとして応用可能であると考えられた。

論文審査の結果の要旨

【背景】

ヒト疾患の病態解析、および創薬には、病態を適切に再現した疾患モデルが必要である。皮膚や血液などの患者由来組織から作成した疾患特異的ヒト人工多能性幹細胞 (hiPSCs) は、ヒトの各種細胞に分化可能であり、由来患者の遺伝情報も保有しているため、より正確に病態を再現し、病態解析や創薬における種差に伴う問題を克服できる可能性がある。そのため、細胞治療、ヒト疾患モデル、創薬への応用が期待されている。これらの解析を成功させるには、hiPSCs を迅速、効率的、かつ再現性よく目的の細胞に分化させる方法を開発することが極めて重要である。しかしながら、これまでの hiPSCs から骨格筋を分化誘導する手法では、時間と労力のかかるクローン選択を必要としていた。クローン間で分化効率や表現型のばらつきが生じる問題もあり、病態や薬効がマスクされてしまう可能性があった。そこで、本研究ではクローン選択なしで hiPSCs を骨格筋へ迅速・高効率かつ安定的に分化誘導する方法を検討した。

【方法】

hiPSCs に DOX 誘導性 *MYOD1* を導入し、G418 もしくはピューロマイシンを用いた薬剤選択により *MYOD1*-hiPSCs をクローンもしくはバルクで作製した。その後、DOX 添加により、骨格筋への分化誘導をおこなった。

【結果】

ピューロマイシンで樹立したバルク *MYOD1*-hiPSCs は G418 で樹立した場合よりも高い分化誘導効率を示し、7日間で80%以上の Myogenin (MyoG), ミオシン重鎖 (MHC) 陽性の骨格筋細胞へと分化した。またクローンとして樹立した場合の平均的分化特性を示し、クローン間のばらつきの影響を最小限にとどめられると考えられた。この方法を用いて球脊髄性筋萎縮症の患者由来 iPS 細胞を骨格筋へと分化させると、速筋で発現する *ACTN3* の発現低下などの表現型を再現し得ることを確認した。さらに、3次元骨格筋組織を作製したところ、電気刺激により筋収縮を得ることに成功した。したがって、病態解析に応用し得る機能的な骨格筋を誘導し得ることが示された。

【考察】

ピューロマイシンを用いたバルクでの骨格筋分化誘導法は、クローン選択が必要な既存の方法よりも時間と労力がかからず、ヒト iPS 細胞から効率的に骨格筋を誘導できると考えられた。また作成した三次元骨格筋組織は収縮可能であったことから、その機能性が示された。

【結論】

本研究は、ピューロマイシンを用いたバルクでの骨格筋分化誘導法が、クローン選択なしで hiPSCs を骨格筋へ迅速・高効率かつ安定的に分化誘導する方法であることを示した。今後、様々な筋疾患のモデルとして応用可能であり、学位を授与するに値する論文であると評価された。

氏名	なか しま まさ はる 中 島 真 治
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第666号
学位授与年月日	令和5年9月14日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	Determination of treatment efficacy after revascularization of intermittent claudication patients by physical function assessment (身体機能評価による間欠性跛行患者に対する血行再建後の治療効果判定)
掲載雑誌	Ann Thorac Cardiovasc Surg.2023;30(1):23-00069
論文審査委員	(主査) 教授 尾川 貴洋 教授 内藤 宗和 教授 松山 克彦 教授 牛田 享宏

学位論文内容の要旨

【目的】

末梢動脈疾患（PAD）患者の間欠性跛行に対する治療は保存療法が中心であるが、症状が改善しない場合は血行再建術が適応となる。近年ではPAD患者の身体活動強度と6分間歩行距離（6MWD）などの身体機能との関係が注目されている。特に保存療法の期間は身体活動として座位時間（SB：sedentary behavior）を短縮することがPADの予防に重要とされているが、下肢血行再建術後のSB時間の変化を退院時の6MWDから検討した報告は少ない。本研究は血行再建術を受けた患者の退院時6MWDが、退院後のSB時間に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。

【方法】

2017年9月～2019年10月に愛知医科大学病院および心臓病センター榊原病院で待機的に外科的血行再建術または血管内治療で入院したFontaine分類Ⅱ度の患者34名を対象とした。三軸加速度計を用いて入院前と退院後1ヶ月のSBを測定し、SBが減少したグループをSB減少群、増加したグループをSB増加群に分類して両群を比較した。退院時の6MWDと退院1ヵ月後のSB増減について重回帰分析を行い、ROC曲線からカットオフ値を算出した。統計的有意水準は $p<0.05$ とした。

【結果】

SB 減少群の退院時 6MWD は SB 増加群より有意に長かった [420.0 (280.0-491.0) vs. 352.5 (182-440), $p < 0.01$]. SB の増減を従属変数, 退院時 6MWD を独立変数として ROC 曲線を求めたところ, カットオフ値は 357.5m であった。

【考察】

先行研究では PAD 患者の身体機能を調査し, 6MWD の距離が長いほど SB が短くなる と報告されている。本研究では, 新たに血行再建術後の SB について調査した結果, 先行研究と同様に SB 減少群は SB 増加群より 6MWD 長かった。これは歩行距離の違いから 日常で活動できる時間が長いこと SB が減少したと考えられた。

加えて血行再建術後は退院時までに 6MWD で 357.5m を達成することで, 退院後の SB が改善することが明らかになった。先行研究では血行再建術に監督下運動療法を加えること で, 血行再建術単独よりも歩行距離が延びることを報告しているため, 入院時のリハビリ テーション介入の重要性が示唆された。

【結論】

血行再建術後の患者における退院時の 6MWD は, 退院後 1 ヶ月の SB と関連していた。退院時の 6MWD の測定は, 退院後の SB の変化を予測するのに役立つと考えられる。

論文審査の結果の要旨

【目的】

末梢動脈疾患 (PAD) 患者の間欠性跛行に対する治療は保存療法が中心であるが, 症状が改善しない場合は血行再建術が適応となる。近年では PAD 患者の身体活動強度と 6 分間歩行距離 (6MWD) などの身体機能との関係が注目されている。特に保存療法の期間 は身体活動として座位時間 (SB: sedentary behavior) を短縮することが PAD の予防に重要とされているが, 下肢血行再建術後の SB 時間の変化を退院時の 6MWD から検討した報告は少ない。本研究は血行再建術を受けた患者の退院時 6MWD が, 退院後の SB 時間に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。

【方法】

2017 年 9 月～2019 年 10 月に愛知医科大学病院および心臓病センター榊原病院で待機 的に外科的血行再建術または血管内治療で入院した Fontaine 分類Ⅱ度の患者 34 名を対象 とした。三軸加速度計を用いて入院前と退院後 1 ヶ月の SB を測定し, SB が減少したグ ループを SB 減少群, 増加したグループを SB 増加群に分類して両群を比較した。退院時 の 6MWD と退院 1 ヶ月後の SB 増減について重回帰分析を行い, ROC 曲線からカットオ フ値を算出した。統計的有意水準は $p < 0.05$ とした。

【結果】

SB 減少群の退院時 6MWD は SB 増加群より有意に長かった [420.0 (280.0-491.0) vs. 352.5 (182-440), $p < 0.01$]. SB の増減を従属変数, 退院時 6MWD を独立変数として ROC 曲線を求めたところ, カットオフ値は 357.5m であった。

【考察】

先行研究では PAD 患者の身体機能を調査し, 6MWD の距離が長いほど SB が短くなる と報告されている。本研究では, 新たに血行再建術後の SB について調査した結果, 先行研究と同様に SB 減少群は SB 増加群より 6MWD 長かった。これは歩行距離の違いから 日常で活動できる時間が長いこと SB が減少したと考えられた。

加えて血行再建術後は退院時までに 6MWD で 357.5m を達成することで, 退院後の SB が改善することが明らかになった。先行研究では血行再建術に監督下運動療法を加えること で, 血行再建術単独よりも歩行距離が延びることを報告しているため, 入院時のリハビリテーション介入の重要性が示唆された。

【結論】

血行再建術後の患者における退院時の 6MWD は, 退院後 1 ヶ月の SB と関連していた。退院時の 6MWD の測定は, 退院後の SB の変化を予測するのに役立つと考えられる。以上の研究結果は, 血行再建術を受けた患者の身体機能と活動との関連を示すものであることから, 学位を授与するに値する論文であると判定した。

氏名	中川未久 <small>なか がわ みく</small>
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第667号
学位授与年月日	令和5年9月14日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	The utility of serum copper/zinc ratio for evaluating the pathophysiology of Alzheimer's disease (血清銅／亜鉛濃度比のアルツハイマー型認知症の病態評価に対する有用性)
掲載雑誌	Journal of The Aichi Medical University Association.2023;50(1):1-11
論文審査委員	(主査) 教授 前川正人 教授 内藤宗和 教授 笠井謙次 教授 岩崎靖

学位論文内容の要旨

【背景】

銅や亜鉛の血中濃度は従来からアルツハイマー型認知症（AD）病態の一因である酸化ストレスのバイオマーカーとして注目されていたが、AD患者でどのような変化を示すのかは未だ普遍的な結論は得られていない。そこで我々は血清銅／亜鉛濃度比（Cu/Zn）に着目し、AD患者において銅と亜鉛の血清濃度が測定されている先行研究を検証したところ、Cu/Znが上昇している可能性を見出した。本研究では、Cu/ZnがADの病態評価に有用かどうかの検証を行った。

【方法】

対象は45名AD患者および対照群として日常生活動作に問題のない慢性期脳梗塞患者45名とした。両群とも血清微量元素に影響し得る既往歴はなく、栄養状態・男女比に差はなかった。Hasegawa dementia scale-revised（HDS-R）で評価した認知機能は、対照群に低下はなく、AD群では有意に障害されていた。銅と亜鉛の血清濃度は、空腹時に採取した血液を遠心分離した後に比色法、原子吸光分析法で測定した。さらにAD群においては、ADの主病巣である側頭葉内側部の萎縮の程度（Z-スコア）をMRI Voxel-Based Specific Regional Analysis System for Alzheimer's Disease（VSRAD[®] advance）で算出し、

高度萎縮 (Z-スコア 2 以上) および軽度萎縮 (Z-スコア 2 未満) の 2 群にわけたサブグループ解析を行った。

【結果】

AD 群 (中央値 1.57 [IQR 1.40, 1.88]) の Cu/Zn は, 対照群 (1.40 [1.18, 1.75]) に比して有意に高く ($p=0.0187$), Z-スコアとは正に相関していた ($r=0.3538$, $p=0.0293$)。さらに, AD 群のサブグループ解析では高度萎縮群においてのみ HDS-R と負に相関していた ($r=-0.651$, $p=0.0160$)。

【考察】

これまでも銅や亜鉛はじめ血清微量元素と AD 病態との関係が検証されてきたが, 一定の結論は得られていなかった。このことは単一元素濃度での解析の限界を示唆するものであり, 我々は微量元素濃度の比率に着目し, 酸化ストレスのバイオマーカーとして提案されている Cu/Zn が AD 患者でどのような変化をするかを本研究で検証した。また, 先行研究では AD 患者と対照の背景が均質になっていないことも問題であったことから, 本研究では微量元素に影響する因子について AD 患者と対照患者の差を最小化したうえで AD 患者において Cu/Zn 上昇を明らかにし得た。さらに我々は, Cu/Zn が記憶を担う側頭葉内側の萎縮と関連していること, 高度に側頭葉内側が萎縮している AD 患者では記憶の評価に特化した HDS-R の得点と関連していることを見出した。これらの結果は Cu/Zn が AD 病態に有用な指標となり得る可能性を示唆するものと考えられた。

【結論】

Cu/Zn は, AD の病態に有用な指標である可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

【背景】

銅や亜鉛の血中濃度は従来からアルツハイマー型認知症 (AD) 病態の一因である酸化ストレスのバイオマーカーとして注目されていたが, AD 患者でどのような変化を示すのかは未だ普遍的な結論は得られていない。筆者らは血清銅/亜鉛濃度比 (Cu/Zn) に着目し, AD 患者において銅と亜鉛の血清濃度が測定されている先行研究を検証したところ, Cu/Zn が上昇している可能性を見出した。本研究では, Cu/Zn が AD の病態評価に有用かどうかの検証を行った。

【方法】

対象は 45 名 AD 患者および対照群として日常生活動作に問題のない慢性期脳梗塞患者 45 名とした。両群とも血清微量元素に影響し得る既往歴はなく, 栄養状態・男女比に差はなかった。Hasegawa dementia scale-revised (HDS-R) で評価した認知機能は, 対照群に低下はなく, AD 群では有意に障害されていた。銅と亜鉛の血清濃度は, 空腹時に採

取した血液を遠心分離した後に比色法，原子吸光分析法で測定した。さらに AD 群においては，AD の主病巣である側頭葉内側部の萎縮の程度（Z-スコア）を MRI Voxel-Based Specific Regional Analysis System for Alzheimer's Disease (VSRAD[®] advance) で算出し，高度萎縮（Z-スコア 2 以上）および軽度萎縮（Z-スコア 2 未満）の 2 群にわけたサブグループ解析を行った。

【結果】

AD 群（中央値 1.57 [IQR 1.40, 1.88]）の Cu/Zn は，対照群（1.40 [1.18, 1.75]）に比して有意に高く（ $p=0.0187$ ），Z-スコアとは正に相関していた（ $r=0.3538$, $p=0.0293$ ）。さらに，AD 群のサブグループ解析では高度萎縮群においてのみ HDS-R と負に相関していた（ $r=-0.651$, $p=0.0160$ ）。

これまでにも銅や亜鉛はじめ血清微量元素と AD 病態との関係が検証されてきたが，一定の結論は得られていなかった。このことは単一元素濃度での解析の限界を示唆するものであると推察する。本研究では，微量元素濃度の比率に着目し，酸化ストレスのバイオマーカーとして提案されている Cu/Zn が AD 患者でどのような変化をするかを検証した。また，先行研究では AD 患者と対照の背景が均質になっていないことも問題であったことから，本研究では微量元素に影響する因子について AD 患者と対照患者の差を最小化したうえで AD 患者において Cu/Zn 上昇を明らかにし得た。さらに Cu/Zn が記憶を担う側頭葉内側の萎縮と関連していること，高度に側頭葉内側が萎縮している AD 患者では記憶の評価に特化した HDS-R の得点と関連していることを見出した。

これらの結果は Cu/Zn が AD 病態に有用な指標となり得る可能性を示唆するものであり，今後の認知症診療に貢献する内容と考え，学位授与に値する論文であると判断した。

氏名	見崎知子
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第668号
学位授与年月日	令和5年10月12日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	Population Pharmacokinetics and Limited Sampling Strategy for Therapeutic Drug Monitoring of Mycophenolate Mofetil in Japanese Patients with Lupus Nephritis (日本人ループス腎炎患者におけるミコフェノール酸モフェチルの治療薬物モニタリングのための母集団薬物動態と限定サンプリング法)
掲載雑誌	J Pharm Health Care Sci.2023;9(1):1
論文審査委員	(主査) 教授 神谷英紀 教授 内藤宗和 教授 天野哲也 教授 小林孝彰

学位論文内容の要旨

【背景】

免疫抑制剤ミコフェノール酸モフェチル (Mycophenolate mofetil : MMF) はループス腎炎治療に推奨されている。MMFの活性体ミコフェノール酸 (mycophenolic acid : MPA) の体内動態は個体差が大きく、血中濃度時間曲線下面積 (area under the concentration-time curve : AUC) による用量調節が推奨されている。目標 AUC_{0-12} 30-45 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ により良好な臨床効果が得られると報告されているが、AUC算出には頻回採血が必要となるため、少ない採血点からAUCを予測する限定サンプリング法 (limited sampling strategy : LSS) が有用である。しかしながら、アジア人ループス腎炎患者におけるMPAの薬物動態に関する情報は限られており、LSSも確立されていない。本研究では、日本人ループス腎炎患者においてMPAの母集団薬物動態 (population pharmacokinetic : PPK) モデルを構築し、LSSを用いた至適投与法を検討した。

【方法】

2015年3月から2022年6月に愛知医科大学病院においてMPA血中濃度 (投与直前 : C_0 , 投与後0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12時間後 : C_{0-5} - C_{12}) が測定されたループス腎炎患

者 34 人を対象とした。実測 AUC_{0-12} は、 C_0 から C_{12} の 9 点の血中濃度から台形法を用いて算出した。MPA の薬物動態パラメータに影響を与える変動要因について検討し、PPK モデルを構築した。構築した PPK モデルを用いたベイズ推定と直線回帰の二つの手法により、1 点または 2 点の血中濃度を用いた LSS を検討した。LSS による AUC_{0-12} の予測精度評価には、平均予測誤差 (mean prediction error : MPE)、MPE の 95% 信頼区間、平均二乗パーセント誤差の平方根 (root mean squared percentage error) を用いた。MMF の主な副作用症状 (消化器症状、感染症) と MPA の薬物動態パラメータとの関連性についても検討した。PPK 解析は、Phoenix[®] NLME[™] software を用いた。統計解析には、EZR version 1.54 を用いた。

【結果】

MPA の薬物動態は、クレアチニンクリアランス (CLcr)、血清アルブミン値 (Alb)、プロトンポンプ阻害薬や金属製剤併用に影響された。PPK 解析の結果、CLcr と Alb を共変量とする PPK モデルを構築した。LSS による AUC_{0-12} の予測精度は、2 点採血 (C_1C_4) を用いた直線回帰が最も良好で、1 点採血では、PPK モデルを用いたベイズ推定 (C_6) が良好であった。消化器症状発現は、 $AUC_{0-0.5}$ 、最大血中濃度 C_{max} 、 AUC_{0-12} と相関し、カットオフ値はそれぞれ $3.880\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、 $24.360\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $47.597\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であった。

【結論】

日本人ループス腎炎患者における母集団薬物動態モデルを構築し、1 点または 2 点の血中濃度を用いた LSS を確立した。LSS により AUC_{0-12} を予測し、投与量調節を行うことで、有効かつ安全な MMF の個別投与が可能となると考えられた。今後、症例数を増やしてさらなる検討が必要である。

論文審査の結果の要旨

ループス腎炎の治療に推奨されている免疫抑制剤ミコフェノール酸モフェチル (Mycophenolate mofetil : MMF) の活性体ミコフェノール酸 (mycophenolic acid : MPA) の体内動態は個体差が大きく、血中濃度時間曲線下面積 (area under the concentration-time curve : AUC) による用量調節が推奨されている。AUC 算出には頻回採血が必要となるため、少ない採血点から AUC を予測する限定サンプリング法 (limited sampling strategy : LSS) が有用である。しかしながら、アジア人ループス腎炎患者における MPA の薬物動態に関する情報は限られており、LSS も確立されていない。本研究では、日本人ループス腎炎患者において MPA の母集団薬物動態 (population pharmacokinetic : PPK) モデルを構築し、LSS を用いた至適投与法を検討している。

2015 年 3 月から 2022 年 6 月に愛知医科大学病院において MPA 血中濃度 (投与直前 : C_0 、投与後 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12 時間後 : $C_{0.5}-C_{12}$) が測定されたループス腎炎患者

34人を対象とした。実測 AUC_{0-12} は、 C_0 から C_{12} の9点の血中濃度から台形法を用いて算出した。MPAの薬物動態パラメータに影響を与える変動要因について検討し、PPKモデルを構築した。構築したPPKモデルを用いたベイズ推定と直線回帰の二つの手法により、1点または2点の血中濃度を用いたLSSを検討した。MMFの主な副作用症状（消化器症状、感染症）とMPAの薬物動態パラメータとの関連性についても検討した。

MPAの薬物動態は、クレアチニンクリアランス (CLcr)、血清アルブミン値 (Alb)、プロトンポンプ阻害薬や金属製剤併用に影響された。PPK解析の結果、CLcrとAlbを共変量とするPPKモデルを構築した。LSSによる AUC_{0-12} の予測精度は、2点採血 (C_1C_4) を用いた直線回帰が最も良好で、1点採血では、PPKモデルを用いたベイズ推定 (C_6) が良好であった。消化器症状発現は、 $AUC_{0-0.5}$ 、最大血中濃度 C_{max} 、 AUC_{0-12} と相関し、カットオフ値はそれぞれ $3.880\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、 $24.360\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $47.597\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であった。

日本人ループス腎炎患者における母集団薬物動態モデルを構築し、1点または2点の血中濃度を用いたLSSを確立した。LSSにより AUC_{0-12} を予測し、投与量調節を行うことで、有効かつ安全なMMFの個別投与が可能となることを示している。

本研究はより少ない採血回数で薬剤の用量調整を可能にするかの至適投与法の検討であり、実臨床につながる大変有意義な研究と判断でき、学位を授与するに値すると判断する。

氏 名	くろ やなぎ ゆ き 畔 柳 裕 紀
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第669号
学位授与年月日	令和6年1月18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	Galactose-deficient IgA1 is Involved in IgA Deposition in Renal Grafts Biopsied One Hour after Kidney Transplantation (移植1時間後の腎グラフトのIgA沈着にはガラクトース欠損IgA1が発現している)
掲載雑誌	Internal Medicine.2023;62(11):1581-1589
論文審査委員	(主査) 教授 小林 孝 彰 教授 内 藤 宗 和 教授 伊 藤 理 教授 都 築 豊 徳

学位論文内容の要旨

【背景】

IgA腎症は最も頻度の高い原発性慢性糸球体腎炎であり、血尿に蛋白尿を伴い、15～20%が末期腎不全(ESRD)に進行する。IgA腎症の診断は腎生検でメサングウム領域にIgAの沈着が認められることが必須である。近年IgA腎症の研究においてガラクトース欠損型IgA1(Gd-IgA1) IgA腎症の病因に関与していると多数の報告がなされており、特異的抗体を用いた特殊染色により組織学的に存在が証明可能になっている。

一方で腎組織上のIgAの沈着自体は慢性肝疾患、慢性炎症などの他の疾患でも認められる。これらの血尿や腎機能障害などの腎臓特異的な所見を伴わず、組織学的にIgAの沈着のみにとどまるものはIgA沈着症と呼ばれており、健常者にも一定の頻度で存在すると報告されている。IgAの沈着のみで組織障害を伴わないIgA沈着症と組織障害を伴うIgA腎症の違いや発症のメカニズムはいまだ明らかになっていない点も多い。

我々は、通常行われない健常者の腎生検組織を評価する対象として腎移植1時間後の定期腎生検に着目し、ドナー腎にIgA沈着症を認めた症例のGd-IgA1の存在の有無を検討した。

【方法】

2009年から2016年にかけて日本赤十字社名古屋第二病院で腎移植1時間後に生検され

た移植腎検体計723例を検討し、合計81例のIgA沈着を抽出し、最終的に41例を検討した。IgA沈着症におけるGd-IgA1の存在を検討するため、Gd-IgA1とIgAの二重免疫蛍光染色を行った。副次検討項目としてIgA染色の1時間後、1カ月後、1年後の経時的変化についても評価を行った。

【結果】

41例の光学顕微鏡所見では、軽微な糸球体異常が認められたのみであった。免疫蛍光分析では、全例がIgA陽性であった。C3、IgG、IgMの陽性率はそれぞれ78.0%、7.3%、60.9%であった。41例すべてがGd-IgA1陽性であり、免疫二重染色でIgA沈着部位と一致していた。腎移植1年後に40例中26例(65.0%)でIgAが消失していた。一方、IgAの再沈着は3例で認められた。

【結論】

従来IgA腎症の発症の機序として現時点で有力な仮説であるmulti hit仮説によれば、メサンギウム領域にGd-IgA1が沈着し活性化することにより組織障害を引き起こすと述べられている。本研究では染色された41例全てにおいてGd-IgA1の沈着のみにとどまり組織障害を来していない。これは健常者においてGd-IgA1の沈着は比較的頻度が高い現象であるが、単独では組織障害を引き起こさず、IgA腎症の最終的な発症には活性化を起こすさらなる要因が必要であると考えられた。

論文審査の結果の要旨

【背景】

IgA腎症は最も頻度の高い原発性慢性糸球体腎炎であり、血尿に蛋白尿を伴い、15～20%が末期腎不全(ESRD)に進行する。IgA腎症の診断は腎生検でメサンギウム領域にIgAの沈着が認められることが必須である。近年IgA腎症の研究においてガラクトース欠損型IgA1(Gd-IgA1)が、IgA腎症の病因に関与していると多数の報告がなされており、特異的抗体を用いた特殊染色により組織学的に存在が証明可能になっている。一方で腎組織上のIgAの沈着自体は慢性肝疾患、慢性炎症などの他の疾患でも認められる。これらの血尿や腎機能障害などの腎臓特異的な所見を伴わず、組織学的にIgAの沈着のみにとどまるものはIgA沈着症と呼ばれており、健常者にも一定の頻度で存在すると報告されている。IgAの沈着のみで組織障害を伴わないIgA沈着症と組織障害を伴うIgA腎症の違いや発症のメカニズムはいまだ明らかになっていない点も多い。我々は、通常行われない健常者の腎生検組織を評価する対象として腎移植1時間後の定期腎生検に着目し、ドナー腎にIgA沈着症を認めた症例のGd-IgA1の存在の有無を検討した。

【方法】

2009年から2016年にかけて日本赤十字社名古屋第二病院で腎移植1時間後に生検され

た移植腎検体計723例を検討し、合計81例のIgA沈着を抽出し、最終的に41例を検討した。IgA沈着症におけるGd-IgA1の存在を検討するため、Gd-IgA1とIgAの二重免疫蛍光染色を行った。副次検討項目としてIgA染色の1時間後、1カ月後、1年後の経時的変化についても評価を行った。

【結果】

41例の光学顕微鏡所見では、軽微な糸球体異常が認められたのみであった。免疫蛍光分析では、全例がIgA陽性であった。C3、IgG、IgMの陽性率はそれぞれ78.0%、7.3%、60.9%であった。41例すべてがGd-IgA1陽性であり、免疫二重染色でIgA沈着部位と一致していた。腎移植1年後に40例中26例(65.0%)でIgAが消失していた。一方、IgAの再沈着は3例で認められた。

【結論】

従来IgA腎症の発症の機序として現時点で有力な仮説であるmulti hit仮説によれば、メサンギウム領域にGd-IgA1が沈着し活性化することにより組織障害を引き起こすと述べられている。本研究では染色された41例全てにおいてGd-IgA1の沈着のみにとどまり組織障害を来していない。これは健常者においてGd-IgA1の沈着は比較的頻度が高い現象であるが、単独では組織障害を引き起こさず、IgA腎症の最終的な発症には活性化を起こすさらなる要因が必要であると考えられた。

【評価】

生体腎移植で通常行われる血流再開後1時間生検を用いて、健常人ドナーのIgAおよびGd-IgA1沈着を評価する研究であり、世界的にも貴重な報告となる。本研究では、健常人でも一定の割合でGd-IgA1沈着を認めたが、IgA腎症の患者とは異なり、Gd-IgA1沈着だけでは腎障害を引き起こさないことも明確になった。1時間後、3週後、1年後の腎生検におけるIgA沈着の変化、Gd-IgA1の解析は、移植後のIgA再発だけでなく、IgA腎症患者の近親者ドナーにおける発症リスクも推測しうる可能性がある。本論文は、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	いし だ ゆういちろう 石 田 雄一郎
学位の種類	博 士 (医 学)
学位授与番号	甲第 670 号
学位授与年月日	令和 6 年 3 月 2 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	En Face OCT Detects Preretinal Abnormal Tissues Before and After Internal Limiting Membrane Peeling in Eyes with Macular Hole (En Face OCT による黄斑円孔に対する内境界膜剥離前後の網膜前異常組織の検討)
掲 載 雑 誌	Ophthalmology Retina.2023;7(2):153-163
論文審査委員	(主査) 教授 高 見 昭 良 教授 内 藤 宗 和 教授 渡 辺 秀 人 教授 佐 野 力

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

光干渉断層計 (Optical coherence tomography : OCT) を用いて黄斑円孔 (Macular Hole : MH) 症例における網膜上異常組織 (Preretinal abnormal tissue : PAT) を評価すること。

【対象と方法】

MH に対して硝子体手術を行い, 術前後に 6x6mm の OCT を撮影した症例を対象とし, 後ろ向きに検討した。内境界膜 (Internal limiting membrane : ILM) 前方 6 μ m から後方 3 μ m の範囲から en face OCT 画像を作成し, PAT 面積を測定した。

【結果】

全体で 60 例 60 眼 (平均年齢 65 歳, 女性 32 例) を対象とした。術前評価は 51 眼で行い, 術後評価は 46 眼で行った。術前評価では, 48 眼 (94%) で PAT を認め, 平均面積は 6.6 (9.8) mm² だった。術前に観察された PAT は, MH に連続したもの (peri-MH PAT, 12 眼 (24%)) と, 連続せず散在していたもの (extrafoveal PAT, 36 眼 (76%)) に分類可能であった。PAT の面積は extrafoveal PAT より peri-MH PAT の方が有意に大きかった (P<0.0001)。Extrafoveal PAT と比較して, peri-MH PAT は男性が有意に多く (P=0.0059),

術前視力が有意に悪かった ($P=0.0002$)。ILM 剥離を行った 42 眼では、ILM 剥離の端から周辺に向かって時間経過とともに PAT の増殖が観察された。平均 PAT 面積は、術後 2 週間で 3.4 (3.6) mm^2 であったのに対し、12 ヶ月では 12.1 (6.4) mm^2 に有意に増加していた ($P<0.0001$)。しかし、ILM 剥離を行われなかった 4 眼では PAT の面積は増加しなかった。術後 PAT 面積は術後視力との関連はなかった。

【結論】

En face OCT によって MH のほとんどの眼で PAT が認められることが明らかになった。Peri-MH PAT は視力不良と関連しており、男性で高頻度に認められた。術後 PAT の増殖は ILM 剥離によって起こされている可能性があるが、視力とは関連がなかった。

論文審査の結果の要旨

【背景と目的】

全厚黄斑円孔 (FTMH) は、高齢者によくみられる硝子体黄斑界面疾患である。光干渉断層計 (Optical coherence tomography : OCT) による詳細な網膜観察が可能になり、網膜上膜 (ERM) とは異なる網膜前増殖 (EP) という新たな特徴が明らかにされた。さらに、OCT 技術の進歩により、黄斑構造の En face OCT 画像が取得可能となり、黄斑円孔 (MH) に関連する網膜前異常の範囲と分布を視覚化することができるようになった。石田らは、それらを網膜前異常組織 (PAT) と定義した。本研究では、特発性黄斑円孔 (MH) を有する患者を対象に、En face OCT を用いた PAT の診断と臨床意義を中心に検討された。

【方法】

内境界膜 (ILM) の前後境界を定義したカスタムスラブを使用し、En face OCT 画像によって PAT が評価された。簡潔には、網膜前異常組織は、内境界膜 (ILM) の前方 6 μm の前境界と ILM の後方 3 μm の後境界で定義されたカスタムスラブを使用した正面 OCT 画像によって評価された。

【結果】

対象は、MH を有する 60 例の 60 眼とされた。51 の眼が術前分析を受け、46 の眼が術後の検査を受けた。術前の分析では 48 眼 (94%) に平均 6.6 mm^2 の PAT が認められ、これらは網膜上増殖や血管上グリア、網膜前過反射帯から構成されていた。12 眼 (24%) では網膜前異常組織が穴に連続していた (MH 周囲 PAT)。一方、他の眼 (36 眼, 76%) は散在してした (中心窩外 PAT)。MH 周囲 PAT と中心窩外 PAT との間で PAT の面積に有意な差が認められ、MH 周囲 PAT は男性と悪いベースライン視力 (VA) と関連していた。ILM 剥離を伴う眼 (42 眼) では術後の PAT 増殖が観察され、1 年間で増加する傾向があったが、VA との関連は認められなかった。手術後 2 週間の PAT の平均 (SD)

面積は 3.4 (3.6) mm²で、12 か月後には 12.1 (64) mm²に増加した。一方、ILM 剥離を行わずに硝子体手術を受けた 4 眼では PAT の増加は観察されず、術後の PAT サイズも術後の VA とは関連しなかった。

【考察と結論】

En face OCT はほぼ全ての MH 眼において PAT を検出した。MH 周囲 PAT は VA の悪化と関連し、男性患者でより高頻度に見られた。術後の PAT 増殖は ILM 剥離によって引き起こされる可能性があるが、VA の悪化とは関連しなかった。これらの結果は、En face OCT による PAT の評価の有用性を示し、内境界膜剥離の影響に関する重要な知見と考えられた。以上により、学位授与に値する論文である。

氏名	おか だ ひろ あき 岡 田 浩 章
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第671号
学位授与年月日	令和6年3月2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	Evaluation of virtual monochromatic imaging with dual-energy computed tomography of small liver metastases from malignant abdominal tumours: Quantitative and qualitative analyses (Dual Energy CT から作成される仮想単色 X 線画像を用いた腹部悪性腫瘍の小型転移性肝腫瘍における定性的・定量的分析)
掲載雑誌	Acta Radiologica Open.2023;12(12)1-8
論文審査委員	(主査) 教授 伊藤 清 顕 教授 内藤 宗 和 教授 神谷 英 紀 教授 佐野 力

学位論文内容の要旨

【目的】

Dual Energy CT (DECT) で作成できる仮想単色 X 線画像 (VMI) は、2 種類の異なる X 線エネルギーを利用して仮想的に低エネルギーの画像を作成し、造影効果やコントラスト分解能を高めることが可能である。これまで非造影と造影 DECT を用いて転移性肝腫瘍を評価し、適した VMI の条件を検討した文献はみられない。今回の研究では、小型肝転移を定性的・定量的に評価し適切な keV 条件を検討することを目的とした。

【材料と方法】

32 人の患者で計 92 個の転移性肝腫瘍 (5-20mm) を 2 人の放射線科医が後方視的に評価した。非造影および造影 VMI を 7 つのエネルギーレベル (keV) で画像を再構成した。再構成された 7 つの keV 画像をそれぞれ病変境界、病変描出、画像ノイズ、全体的な画質の 4 項目毎に visual analogue scale を用いて評価した。主観的スコアが高いほど、全体的な画質が良好、病変境界と描出が明瞭、画像ノイズが少ないことを示す。結節の中央値から大小のサイズ別に主観スコアを比較した。また信号対雑音比 (SNR) とコントラスト対雑音比 (CNR) を算出し定量的解析を行なった。

【結果】

病変境界は 40keV で最も高く、非造影と造影 CT とともに高 keV に比べ有意に改善した。病変描出も 40keV で有意に高く、高 keV では低下する傾向があった。画像ノイズと全体的な画質は低 keV で低く評価されたが、高 keV のものが最も高く評価された。サイズ別の有意差はなかったが、非造影 CT で 40 と 70keV の差がより顕著となった。CNR と SNR は 100keV の非造影 CT で最も高かった。造影 CT では、各 keV において CNR および SNR に有意差は認められなかった。

【考察】

肝転移の評価において非造影と造影 CT の低 keV に高い評価が得られていた。腎機能障害、アレルギー体質の患者や、非造影 CT 単独での転移性肝腫瘍のスクリーニング検査において診断能が向上する可能性がある。ただし低 keV 画像ではノイズや全体の画質が低下する傾向にあった。より広い window 幅でノイズ低減に寄与した報告もあり、適切な window 調整による評価が必要と思われる。

【結論】

非造影および造影 DECT を用いた低 keV 撮像は、小さな肝転移性腫瘍の評価に有用である。

論文審査の結果の要旨

Dual Energy CT (DECT) で作成できる仮想単色 X 線画像 (VMI) は、2 種類の異なる X 線エネルギーを利用して仮想的に低エネルギーの画像を作成し、造影効果やコントラスト分解能を高めることが可能である。今回の研究では、小型肝転移を定性的・定量的に評価し適切な keV 条件が検討された。

本論文においては、32 人の患者で計 92 個の転移性肝腫瘍 (5-20mm) を 2 人の放射線科医が後方視的に評価した。非造影および造影 VMI を 7 つのエネルギーレベル (keV) で画像を再構成した。再構成された 7 つの keV 画像をそれぞれ病変境界、病変描出、画像ノイズ、全体的な画質の 4 項目毎に visual analogue scale を用いて評価した。主観的スコアが高いほど、全体的な画質が良好、病変境界と描出が明瞭、画像ノイズが少ないことを示す。結節の中央値から大小のサイズ別に主観スコアを比較した。また信号対雑音比 (SNR) とコントラスト対雑音比 (CNR) を算出し定量的解析を行なった。

病変境界は 40keV で最も高く、非造影と造影 CT とともに高 keV に比べ有意に改善した。病変描出も 40keV で有意に高く、高 keV では低下する傾向があった。画像ノイズと全体的な画質は低 keV で低く評価されたが、高 keV のものが最も高く評価された。サイズ別の有意差はなかったが、非造影 CT で 40 と 70keV の差がより顕著となった。CNR と SNR は 100keV の非造影 CT で最も高かった。造影 CT では、各 keV において CNR およ

び SNR に有意差は認められなかった。

肝転移の評価において非造影と造影 CT の低 keV に高い評価が得られていた。腎機能障害、アレルギー体質の患者や、非造影 CT 単独での転移性肝腫瘍のスクリーニング検査において診断能が向上する可能性がある。ただし低 keV 画像ではノイズや全体の画質が低下する傾向にあった。より広い window 幅でノイズ低減に寄与した報告もあり、適切な window 調整による描出が必要と思われた。

本論文は、非造影および造影 DECT を使用した低 keV 撮像が、小さな肝転移性腫瘍描出の有用性を示したものであり、学位を授与するに十分な価値のある論文と判定した。

氏名	加藤三香子
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第672号
学位授与年月日	令和6年3月2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	PDZ-binding kinase inhibitor OTS514 suppresses the proliferation of oral squamous carcinoma cells (PDZ-binding kinase 阻害剤の OTS514 は口腔扁平上皮癌細胞の増殖を抑制する)
掲載雑誌	Oral Diseases.2024;30(2):223-234
論文審査委員	(主査) 教授 高見昭良 教授 増渕悟 教授 都築豊徳 教授 福沢嘉孝

学位論文内容の要旨

【目的】

PDZ-binding kinase (PBK) は様々な癌で発現し、また予後不良因子として報告されており、抗がん剤治療の有望な標的分子である。本研究では、PBK 阻害剤である OTS514 が口腔扁平上皮癌 (oral squamous cell carcinoma : OSCC) 細胞の生存に及ぼす影響について調査することを目的とした。

【方法】

4つの OSCC 細胞株 (HSC-2, HSC-3, SAS, OSC-19) を使用し OTS514 による細胞生存やアポトーシスへの影響について実験をおこなった。また免疫不全マウスを用いた Xenograft 実験をおこない、OSCC 細胞への OTS514 による腫瘍増殖抑制効果を確認した。さらに cDNA マイクロアレイ法で OTS514 による OSCC 細胞の遺伝子発現の変化について解析した。OTS514 の腫瘍増殖抑制効果について関連する分子を Gene Set Enrichment Analysis (GSEA) で同定した。RNA 干渉によって TP53 遺伝子をノックダウンさせた OSCC 細胞を OTS514 で処理し、アポトーシスを起こした細胞数の変化より p53 のアポトーシスへの関与を調べた。

【結果】

OTS514 は用量依存的に OSCC 細胞の細胞生存を減少させた。免疫不全マウスに

OTS514 を投与したところ、HSC-2 由来腫瘍の成長はマウスの体重減少を引き起こすことなく顕著に抑制された。フローサイトメトリー解析から、OSCC 細胞に OTS514 を作用させた場合、アポトーシス細胞の割合を有意に増加させることを見出した。cDNA マイクロアレイ法より、OTS514 で処理をした OSCC 細胞において mRNA レベルで増減した遺伝子を特定した。また変化があった遺伝子の生物学的機能を gene ontology (GO) で分類したところ、細胞周期、細胞分裂、RNA メタボリズムに関連している遺伝子であることがわかった。さらに重要なことに、OTS514 は転写因子である E2F1 をタンパク質レベルで著しく減少させ、E2F 標的遺伝子の発現を抑制した。TP53 ノックダウンをおこなった OSCC 細胞に OTS514 を作用させたところ、コントロール群と比較しアポトーシスの減少を認めた。

【考察】

OTS514 は E2F 標的遺伝子の発現をダウンレギュレーションし細胞周期の進行を阻害、また p53 シグナル伝達を介してアポトーシスを引き起こすことで、OSCC 細胞の増殖を抑制している可能性が認められた。これらの結果より、PBK 阻害剤が OSCC 細胞に対して、分子標的治療薬として臨床応用に発展できる可能性が強く示唆された。

論文審査の結果の要旨

【背景と目的】

口腔がんは、毎年世界で約 38 万人（全がんの約 2%）に起こり、半数が死亡している（全がん関連死亡の 1.8%）。特に口腔扁平上皮癌 (OSCC) は、頭頸部扁平上皮癌の約半数を占め、全がんの中で 6 番目に多い腫瘍である。PDZ 結合キナーゼ (PBK) は、T-LAK 細胞由来蛋白キナーゼ (TOPK) とも呼ばれ、乳癌や肝細胞癌、大腸癌など、種々の固形がんで過剰発現している。特に OSCC では、PBK の過剰発現が予後不良に関連することがわかってきた。一方、PBK の阻害が OSCC にどのような影響をもたらすかは不明である。そこで、特異的 PBK 阻害剤の OTS514 が OSCC 細胞株細胞に及ぼす影響やその機序を明らかにするため、本研究が行われた。

【方法】

本研究では、特異的 PBK 阻害剤 OTS514 が OSCC 細胞の生存とアポトーシスに及ぼす影響を調べるため、4 つの OSCC 細胞株 (HSC-2, HSC-3, SAS, OSC-19) が用いられた。OTS514 による OSCC 細胞における遺伝子発現への影響を調べるため、免疫不全マウスを用いた xenograft 実験と、DNA マイクロアレイ解析が行われた。OTS514 の抗増殖効果に関連する分子シグネチャーを同定するため、遺伝子セット濃縮解析が実施された。

【結果】

OSCC 細胞に対し、OTS514 は用量依存性の殺細胞効果を示した。さらに、OTS514 の

投与は、免疫不全マウスにおける HSC-2 由来腫瘍の増殖を抑制し、アポトーシス細胞数とカスパーゼ 3/7 活性を増加させた。Gene ontology (GO) 解析により、OTS514 が、細胞周期、細胞分裂、RNA メタボリズムに関連する遺伝子発現に影響するとわかった。加えて、OTS514 は、転写因子の E2F1 をタンパクレベルで減少させ、E2F 標的遺伝子発現を抑制した。また、TP53 のノックダウンは、OTS514 によるアポトーシスを抑制した。

【考察と結論】

本研究により、特異的 PBK 阻害剤の OTS514 は、E2F 標的遺伝子の発現抑制を通じて OSCC 細胞の増殖を抑制し、p53 シグナル伝達経路を介してアポトーシスを誘導することがわかった。これらは、PBK 阻害剤が、OSCC に対する分子標的治療薬として有望であり、OSCC の治療成績を大きく向上させる可能性を示している。以上により、本論文は学位授与に値すると判断された。

氏名	木 全 健太郎
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第673号
学位授与年月日	令和6年3月2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 attachment site of tibialis anterior muscle and shape of tibia: anatomical study of cadavers (前脛骨筋の附着部位と脛骨の形態の関係：解剖学的研究)
掲載雑誌	Journal of Foot and Ankle Research.2022;15(1):54
論文審査委員	(主査) 教授 高橋 伸典 教授 増 渕 悟 教授 児 玉 章 朗 教授 鈴 木 耕次郎

学位論文内容の要旨

【背景】

前脛骨筋 (TA) は下腿前方区画における最大の筋で、足関節の背屈に参与することから歩行運動に重要な役割を持つ。TA の形態については、線維走行や停止部の報告は散見されるが起始部を詳細に調査した報告はなく、主な解剖学書においても記載は一貫していない。また、TA の主要な起始部である脛骨の前縁には前額面上で近位が内側凸、遠位が外側凸の緩やかな S 字弯曲がみられる。本研究では、TA の脛骨起始部と脛骨の形態を明らかにすることを目的とした。

【対象と方法】

対象は愛知医科大学医学部において研究・教育に供された解剖体 20 体 40 側である。下腿部を剥皮した後、TA 以外の軟部組織を丁寧に除去し、TA の脛骨起始部および脛骨前縁の S 字弯曲を詳細に観察した。

【結果】

TA は筋腹内にみられる腱膜との位置関係から前方線維と後方線維に区分された。前方線維の起始部遠位端は、脛骨の近位 $47.1 \pm 4.6\%$ であり、男性 ($48.7 \pm 3.2\%$) は女性 ($45.5 \pm 5.3\%$) より有意に遠位であった ($p < 0.01$)。後方線維の起始部遠位端は、脛骨の近位 $66.2 \pm 6.4\%$ であり、性差は見られなかった。脛骨前縁には前額面上において近位で内側凸、遠位で外側凸の緩やかな S 字弯曲がみられた。近位弯曲の頂点は脛骨近位 $33.2 \pm 2.6\%$ に

あり、性差は見られなかった。遠位弯曲の頂点は、男性($61.2 \pm 3.4\%$)より女性($58.7 \pm 2.9\%$)が有意に近位であった ($p=0.02$)。

【考察】

TAの全長および下肢の長さが一定と仮定すると、筋の起始部が遠位まで伸びる男性では筋腹が、女性では腱の割合がそれぞれ大きくなる。これにより男性のTAは筋出力発揮に有利であるが、下腿前方区画の内圧を亢進させやすいと推測された。一方、女性ではTAによる足関節の背屈運動が効率的になると考えられた。脛骨前縁のS字弯曲において、遠位弯曲の頂点はTAの作用方向を決定する滑車の役割を持つと考えられる。歩行運動において男性よりも脚長差で不利となる女性は、遠位弯曲の頂点が近位にあることでTAの作用方向を垂直に近づけ、効率的な足関節の背屈運動を可能にしていると考えられた。

【結論】

TAの脛骨起始部と脛骨の形態には性差があり、歩行を中心とした運動機能や慢性コンパートメント症候群など下腿における障害の発生頻度に関与する可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

前脛骨筋は下腿前方区画最大の筋肉であり足関節の背屈を行い歩行運動に重要な役割を果たす。これまでに前脛骨筋の起始部と脛骨の形態を明らかにした報告はない。

本研究では愛知医科大学医学部において解剖体20体40側において検討が行われた。

結果として前脛骨筋の前方繊維起始部遠位端と脛骨前縁の遠位弯曲の頂点の位置において有意な性差が示された。すなわち前方繊維起始部遠位端は男性の方が有意に遠位に、遠位弯曲の頂点も男性の方が有意に遠位に位置していた。

前脛骨筋および下腿の長さが一定であると仮定すれば、筋起始部が遠位まで位置する男性では筋腹が、逆に女性では腱の割合が大きくなると考えられる。男性では筋出力発揮に有利である一方で下腿前方区画の内圧が亢進しやすい特性が考えられる。脛骨前縁は近位で内側凸、遠位で外側凸の緩やかなS字弯曲をとるが、遠位弯曲の頂点は前脛骨筋の作用方向を決定する滑車の役割を果たすと考えられる。遠位弯曲の頂点が近位である方が前脛骨筋の作用方向が垂直に近くなるため、筋出力で不利な女性において効率的な足関節背屈運動を可能とする構造をとっていることが示唆された。

第一に前脛骨筋の付着および脛骨の形態において性差があるという情報は大変興味深い。また慢性労作性コンパートメント症候群(CECS)は労作性下肢痛の原因であり、男女で頻度が異なることが報告されている。この性差を明らかにすることはCECSの原因や最善の治療法を決定する上で不可欠である。本研究はその病態を明らかにするうえで重要な情報を実臨床にもたらすものと考えられ、その理由により学位授与に値する論文であると判断した。

氏名	なが い しゅう へい 永 井 修 平
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第674号
学位授与年月日	令和6年3月2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 Relationship between Numbness and Quality of Life (しびれと QOL の関係性)
掲載雑誌	Journal of Clinical Medicine.2023;12(4):1324
論文審査委員	(主査) 教授 神 谷 英 紀 教授 武 内 恒 成 教授 道 勇 学 教授 原 政 人

学位論文内容の要旨

【序文】

しびれは痛みなどとともに臨床現場でよく使われる言葉であるが、しびれについては明確な定義はなされていない。一般的には、刺激によって生じる、あるいは刺激がなくても存在する異常な感覚体験を表す言葉として用いられている。痛みについて生活の質(QOL)に大きな影響を与えることは知られている一方、しびれと QOL の関係についてはほとんど報告がなく、その実態も未だ不明な点が多い。そこで我々は痛みを伴わないしびれと QOL の関係性について調査し、しびれの種類、部位、年齢が QOL に与える影響の大きさを分析した。

【方法】

日本リサーチセンターが作成した調査パネルを用いて、全国から抽出した18歳以上の1万人に質問票を送付した。回答者5682名の中から、現在痛みを伴わずしびれを感じている768人を抽出し、しびれと QOL の関係を分析した。しびれの強度は0-10の11段階を low (1-2), moderate (3-6), high (7-10) の3群に分け、QOLは健康状態を簡潔かつ包括的に示す尺度として世界各国で利用される Euro Qol 5 Dimension-3L (Eq5D) を用いて評価した。しびれの種類は外的刺激により引き起こされる異常感覚 (evoked), 外的刺激がないのに引き起こされる異常感覚 (spontaneous) に区分した。しびれの部位は、足部、手部、その他の部位に、年齢は、39歳以下、40-69歳、70歳以上、にそれぞれ区分した。これらの区分ごとにしびれの強度と Eq5D の関係を検討した。

【結果】

しびれの強度 (low, moderate, high) と Eq5D の関係を検討したところ、しびれの強度が増すにつれて Eq5D は低下することが統計学的に確認された。

しびれの種類 (evoked spontaneous) と Eq5D との関係性についての検討では、区分間に有意な差は認めなかった。部位 (足部, 手部, その他) と Eq5D との関係性についての検討では、手部とその他の部位において、しびれの強度が増すにつれて Eq5D は低下することが統計学的に確認されたが、足部においては確認されなかった。年齢 (39 歳以下, 40-69 歳, 70 歳以上) と Eq5D との関係性についての検討では 40-69 歳, 70 歳以上において、しびれの強度が増すにつれて Eq5D は低下することが統計学的に確認されたが、39 歳以下においては確認されなかった。

【考察・まとめ】

痛みを伴わないしびれは QOL に影響を与え、その強度が増すにつれて QOL が低下すること、「足部のしびれ」と「若年者のしびれ」の2つの要因は、QOL に影響を与えにくいことが確認された。足部のしびれに関する報告は散見されるが、足部以外の部位に焦点を当てた報告が少ないため、今回の結果を受け、足部以外の部位に関する更なる研究が必要であると考え。また、若年者のしびれが高齢者と比べ QOL に影響を与えにくい要因として、高齢者では腰部脊柱管狭窄症や神経絞扼性障害に伴う神経圧迫や糖尿病に伴う神経障害など恒常的・器質的な原因が多いことがあげられる一方、若年者では姿勢の問題など一時的・機能的な原因が多くみられるため、QOL が低下しにくいのではないかと推察した。本研究の Limitation は、このデータが患者の主観的な訴えに基づいているということもあり、実際の診断との乖離の可能性があることがあげられる。今後は、より臨床に近い環境で正確なデータを収集し、しびれと痛みの関係性についても検討課題にしていきたい。

論文審査の結果の要旨

しびれは痛みなどとともに臨床現場でよく使われる言葉であるが、しびれについては明確な定義はなされていない。痛みが生活の質 (QOL) に大きな影響を与えることは知られている一方、しびれと QOL の関係についてはほとんど報告がなく、その実態も未だ不明な点が多い。本研究では、痛みを伴わないしびれと QOL の関係性について調査し、しびれの種類、部位、年齢が QOL に与える影響の大きさが検討された。

日本リサーチセンターが作成した調査パネルを用いて、全国から抽出した 18 歳以上の 1 万人に質問票を送付して、回答者 5682 名の中から、現在痛みを伴わずしびれを感じている 768 人を抽出し、しびれと QOL の関係を分析している。しびれの強度は 0-10 の 11 段階を low (1-2), moderate (3-6), high (7-10) の 3 群に分け、QOL は健康状態を簡

潔かつ包括的に示す尺度として Euro Qol 5 Dimension-3L (Eq5D) を用いて評価した。

しびれの種類は外的刺激により引き起こされる異常感覚 (evoked), 外的刺激がないのに引き起こされる異常感覚 (spontaneous) に区分した。しびれの部位は, 足部, 手部, その他の部位に, 年齢は, 39 歳以下, 40-69 歳, 70 歳以上, にそれぞれ区分した。これらの区分ごとにしびれの強度と Eq5D の関係を検討している。

しびれの強度 (low, moderate, high) と Eq5D の関係を検討したところ, しびれの強度が増すにつれて Eq5D は低下することが確認された。しびれの種類 (evoked, spontaneous) と Eq5D との関係性についての検討では, 区分間に有意な差は認めなかった。部位と Eq5D との関係性についての検討では, 手部とその他の部位において, しびれの強度が増すにつれて Eq5D は低下することが確認されたが, 足部においては確認されなかった。年齢と Eq5D との関係性についての検討では 40-69 歳, 70 歳以上において, しびれの強度が増すにつれて Eq5D は低下することが示されたが, 39 歳以下においては確認されなかった。

痛みを伴わないしびれは QOL に影響を与え, その強度が増すにつれて QOL が低下すること, 「足部のしびれ」と「若年者のしびれ」の2つの要因は, QOL に影響を与えにくいことが示された。

本研究は, 臨床現場で頻繁に遭遇する“しびれ”と QOL の関係について調査した大規模な研究で, 今後につながる重要な情報を報告している。大変有意義な研究と判断でき, 学位を授与するに値すると判断する。

氏名	むはんまど なずむる はさん Muhammad Nazmul Hasan
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第675号
学位授与年月日	令和6年3月2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	Flow cytometry-based quantification of genome editing efficiency in human cell lines using the <i>L1CAM</i> gene (<i>L1CAM</i> 遺伝子を用いたヒト細胞株におけるゲノム編集効率のフローサイトメトリーによる定量)
掲載雑誌	PLOS ONE.2023;18(11):e0294146
論文審査委員	(主査) 教授 渡辺 秀人 教授 佐藤 元彦 教授 高村 祥子 教授 高見 昭良

学位論文内容の要旨

【背景】

CRISPR/Cas9 は強力なゲノム編集ツールであるが、同ツールを汎用的に臨床応用するためにはその効率と精度の更なる改善が求められる。そして、同ツールを改善するためにはゲノム編集効率を簡単・高感度に定量できる分子システムが必要である。申請者の所属する愛知医科大学生化学講座では、これまでに *PIGA*, *PIGP*, *CD55* 遺伝子を利用した分子システムを構築してきた。しかし、これらは全て細胞表面に表出する GPI アンカーに依存した分子システムであり、より多角的な解析を行うためには GPI アンカーと独立した分子システムが必要と考えられる。そこで本研究では、細胞膜貫通型タンパク質をコードする X 染色体上の遺伝子 *L1CAM* に基づく分子システムを構築した。

【方法】

SK-N-BE (2) 細胞株の *L1CAM* 遺伝子をゲノム編集によって破壊し、*L1CAM* 細胞外ドメインを認識するモノクローナル抗体を用いた免疫蛍光染色とフローサイトメトリ (FCM) によって同遺伝子の破壊を検出した。また、ゲノム編集によって同細胞株の *L1CAM* 遺伝子内に異所性終止コドン配列を導入し、*L1CAM* の発現が消失したレポーター細胞クローンを樹立した。次に、通常のノックイン法、我々が開発した Tandem Paired Nicking (TPN) 法、最近開発された PrimeEditing (PE) 法によってレポーター細胞クロー

ンの変異を修正し、その効率を FCM によって定量した。

【結果】

LICAM の様々な標的部位を破壊してそれぞれの効率を調べた結果、*LICAM* 細胞外ドメインをコードするエクソンを標的にすると同遺伝子が効率的に破壊されることがわかった。GPI アンカーに基づく分子システムと違い、*LICAM* に基づく分子システムでは、破壊後 4 日という短期間で効率測定が可能であった。また、*LICAM* に基づく分子システムでは 3 種類のノックイン法による塩基置換が全て定量可能であり、他の細胞株、抗体、蛍光色素の利用も可能であった。

【考察・結論】

本研究により、*LICAM* 遺伝子を利用して CRISPR/Cas9 によるノックアウト・ノックインの効率を定量できることが明らかになった。この新たな分子システムは、今後ゲノム編集の効率と精度を改善するための解析ツールとして役立つ、ひいては、ゲノム編集技術の汎用的な臨床応用の促進に寄与するものと考えられた。

論文審査の結果の要旨

【背景】

CRISPR/Cas9 ゲノム編集技術は基礎医学生物学等で汎用されつつある技術である。当該技術の評価にはゲノム編集効率を簡単・高感度に定量できる分子システムが求められる。愛知医科大学生化学講座では、これまでに *PIGA*, *PIGP*, *CD55* 遺伝子を利用した分子システムを構築してきた。しかし、*PIGA* と *PIGP* は GPI アンカー合成酵素のサブユニットであること、*PIGP*, *CD55* の両者は常染色体に存在することから、完全なアッセイ系とはいえなかった。そこで本研究では、細胞膜貫通型タンパク質をコードする X 染色体上の遺伝子 *LICAM* に着目し、同遺伝子の変異に基づく分子システムを構築した。

【方法】

SK-N-BE (2) 細胞株の *LICAM* 遺伝子をゲノム編集によって破壊し、*LICAM* 細胞外ドメインを認識するモノクローナル抗体を用いた免疫蛍光染色とフローサイトメトリ (FCM) によって同遺伝子の破壊を検出した。また、ゲノム編集によって同細胞株の *LICAM* 遺伝子内に異所性終止コドン配列を導入し、*LICAM* の発現が消失したレポーター細胞クローンを樹立した。次に、通常のノックイン法、我々が開発した Tandem Paired Nicking (TPN) 法、最近開発された Prime Editing (PE) 法によってレポーター細胞クローンの変異を修正し、その効率を FCM によって定量した。

【結果】

LICAM の様々な標的部位を破壊してそれぞれの効率を調べた結果、*LICAM* 細胞外ドメインをコードするエクソンを標的にすると同遺伝子が効率的に破壊されることがわかった。

た。GPI アンカーに基づく分子システムと違い、*LICAM* に基づく分子システムでは、遺伝子導入操作後 4 日という短期間で効率測定が可能であった。また、*LICAM* に基づく分子システムでは 3 種類のノックイン法による塩基置換が全て定量可能であり、他の細胞株、抗体、蛍光色素の利用も可能であった。

【考察・結論】

本研究により、*LICAM* 遺伝子を利用して CRISPR/Cas9 によるノックアウト・ノックインの効率を定量できることが明らかになった。この新たな分子システムは、今後ゲノム編集の効率と精度を改善するための解析ツールとして役立ち、ひいては、ゲノム編集技術の汎用的な臨床応用の促進に寄与するものと考えられた。

本研究の成果は、昨今汎用されている CRISPR/Cas9 システムの定量的評価方法を提供するものであり、将来のゲノム編集技術の発展に繋がるものと位置付けられる。以上より、本研究は学位授与に相応しいものと判断した。

氏名	岸野孝昭 きしのたかあき
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第676号
学位授与年月日	令和6年3月2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	Usefulness of serum procalcitonin for necrotizing fasciitis as an early diagnostic tool (壊死性筋膜炎の早期診断ツールとしての血清プロカルシトニンの有用性)
掲載雑誌	Journal of Infection and Chemotherapy.2021;27(6):787-793
論文審査委員	(主査) 教授 渡邊大輔 教授 増渕悟 教授 高見昭良 教授 渡邊栄三

学位論文内容の要旨

壊死性筋膜炎は致死率が19～30%と非常に高い皮膚軟部組織感染症である。壊死性筋膜炎の早期診断は、早期に積極的な外科的デブリードメントを施行して患者の致死率を下げる為、また、患肢の切断を回避する為に非常に重要である。しかし、早期に壊死性筋膜炎を重症蜂窩織炎と鑑別することは難しく、しばしば適切な治療の開始が遅れることがある。壊死性筋膜炎の補助的診断に有用なツールとして2004年にWongらによって提唱されたLRINECスコアがある。しかし、近年、LRINECスコアの壊死性筋膜炎と重症蜂窩織炎の鑑別における有用性が低いとするいくつかのシステマティックレビューが報告された。さらに、新たにNSTI assessment scoreやSIARI scoreといった壊死性筋膜炎と重症蜂窩織炎の鑑別に有用だとする報告もされている。我々は、侵襲性細菌感染症に特有なマーカーである血清プロカルシトニン(以下、PCT)に着目し、PCT値が壊死性筋膜炎と重症蜂窩織炎の鑑別に有用なマーカーとなり得るという仮説を立て、どの診断ツールがより正確に壊死性筋膜炎と蜂窩織炎を鑑別出来るか調べる為に後ろ向きのケースコントロール研究を行った。

本研究は自施設の2014～2019年に壊死性筋膜炎と診断された全ての患者を後方視的に検討した。最終的に25人の壊死性筋膜炎患者をこの研究に組み込んだ。患者の年齢の中央値は68歳(39-79歳)18人(72%)が男性であった。比較対象群として同時期

に蜂窩織炎と診断された患者を無作為に選択した。それぞれの患者の初診時の PCT 値, LRINEC スコア, NTSI アセスメント, SIARI スコアを算出し比較した。壊死性筋膜炎群と蜂窩織炎群を比較すると, 壊死性筋膜炎群の方が LRINEC スコアと PCT 値は共に高値を示したが, 両群間の PCT 値には統計学的な有意差はなかった。壊死性筋膜炎と蜂窩織炎の鑑別に関して, 各スコアの AUC (ROC 曲線の曲線下面積) を比較した。LRINEC スコアと PCT 値の AUC は LRINEC スコアが 0.846 (95% confidential interval (CI) 0.757-0.936, $p < 0.001$) で, PCT が 0.928 [95% CI 0.864-0.992, $p < 0.001$] であった。PCT のカットオフ値を 1.0ng/mL とすると感度は 88%, 特異度は 89%, 陽性的中率は 81%, 陰性的中率は 93% と良好であった。

以上より, PCT は壊死性筋膜炎と蜂窩織炎の鑑別における簡便で有用な指標となり得る可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

壊死性筋膜炎は致死率が 19 ~ 30% と非常に高い皮膚軟部組織感染症である。壊死性筋膜炎の早期診断は, 早期に積極的な外科的デブリードメントを施行して患者の致死率を下げる為, また, 患肢の切断を回避する為に非常に重要である。しかし, 早期に壊死性筋膜炎を重症蜂窩織炎と鑑別することは難しく, しばしば適切な治療の開始が遅れることがある。壊死性筋膜炎の補助的診断に有用なツールとして 2004 年に Wong らによって提唱された LRINEC スコアがある。しかし, 近年, LRINEC スコアの壊死性筋膜炎と重症蜂窩織炎の鑑別における有用性が低いとするいくつかのシステマティックレビューが報告された。さらに, 新たに NSTI assessment score や SIARI score といった壊死性筋膜炎と重症蜂窩織炎の鑑別に有用だとする報告もされている。我々は, 侵襲性細菌感染症に特有なマーカーである血清プロカルシトニン (以下, PCT) に着目し, PCT 値が壊死性筋膜炎と重症蜂窩織炎の鑑別に有用なマーカーとなり得るという仮説を立て, どの診断ツールがより正確に壊死性筋膜炎と蜂窩織炎を鑑別出来るか調べる為に後ろ向きのケースコントロール研究を行った。

本研究は自施設の 2014 ~ 2019 年に壊死性筋膜炎と診断された全ての患者を後方視的に検討した。最終的に 25 人の壊死性筋膜炎患者をこの研究に組み込んだ。患者の年齢の中央値は 68 歳 (39-79 歳) 18 人 (72%) が男性であった。比較対象群として同時期に蜂窩織炎と診断された患者を無作為に選択した。それぞれの患者の初診時の PCT 値, LRINEC スコア, NTSI アセスメント, SIARI スコアを算出し比較した。壊死性筋膜炎群と蜂窩織炎群を比較すると, 壊死性筋膜炎群の方が LRINEC スコアと PCT 値は共に高値を示したが, 両群間の PCT 値には統計学的な有意差はなかった。壊死性筋膜炎と蜂窩織炎の鑑別に関して, 各スコアの AUC (ROC 曲線の曲線下面積) を比較した。LRINEC ス

コアと PCT 値の AUC は LRINEC スコアが 0.846 (95% confidential interval (CI) 0.757-0.936, $p < 0.001$) で, PCT が 0.928 [95% CI 0.864-0.992, $p < 0.001$] であった。PCT のカットオフ値を 1.0ng/mL とすると感度は 88%, 特異度は 89%, 陽性的中率は 81%, 陰性的中率は 93% と良好であった。

以上より, PCT は壊死性筋膜炎と蜂窩織炎の鑑別における簡便で有用な指標となり得る可能性が示唆され, 学位を授与するに値する論文であると判断した。

氏名	とよくにけんし 豊 國 賢 治
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第677号
学位授与年月日	令和6年3月2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	Influence of household pet ownership and filaggrin loss-of-function mutations on eczema prevalence in children: a birth cohort study (家庭内でのペット飼育とフィラグリン機能喪失変異が児の湿疹発症に及ぼす影響：出生コホート研究)
掲載雑誌	Allergo Int.2024;doi: 10.1016/j.alit.2024.01.003.
論文審査委員	(主査) 教授 高 村 祥 子 教授 菱 田 朝 陽 教授 伊 藤 理 教授 藤 本 保 志

学位論文内容の要旨

【背景】

湿疹は、遺伝的要因と様々な環境要因が関連して発症するとされるが、ペット飼育と湿疹発症との関連の報告はこれまで一定しておらず、さらに、フィラグリン遺伝子変異との関連については不明である。そのため、出生前および出生後の家庭内でのペット飼育と、その後の児の湿疹発症との関連、およびフィラグリン遺伝子変異による影響を評価する目的で本研究を行った。

【方法】

本研究は、出生コホート研究である成育コホート研究のデータを用いて実施した。家庭内のペット（イヌおよびネコ）飼育は、妊娠中および生後6ヶ月、1歳6ヶ月、3歳時に、児の湿疹は生後6ヶ月、1歳6ヶ月、3歳、4歳、5歳時に、それぞれ質問票によって定義された。家庭内のペット飼育と児の湿疹発症との関連を、一般化推定方程式および一般化線形モデルを用いて検討した。

【結果】

1448名が解析対象となった。妊娠中、生後6ヶ月および1歳6ヶ月時の家庭内のイヌ飼育は、その後5歳までの湿疹発症リスクを有意に減少させた。ネコ飼育も同様の傾向が

あったが、統計学的に有意ではなかった。ペット（イヌまたはネコ）飼育とその後の湿疹発症との関連は、妊娠中（RR=0.59, 95% CI 0.45～0.77）、6ヶ月時（RR=0.49, 95% CI 0.36～0.68）、1歳6ヶ月時（RR=0.52, 95% CI 0.37～0.73）、3歳時（RR=0.50, 95% CI 0.35～0.74）のペット飼育がその後の湿疹発症リスクを有意に減少させた。これらの関連は、フィラグリン遺伝子変異のない児のみで認められた。

【考察】

本研究で、妊娠中および乳幼児期の家庭内のペット飼育が、その後の湿疹発症リスクを減少させることが明らかになった。この機序は明らかでないが、幼少期に多様な微生物に曝露することはアレルギー疾患の発症を抑制することが近年明らかになっており、ペットの飼育による家庭内の微生物叢の変化が、今回の結果に繋がった可能性が考えられた。本研究は、出生前から前向きに観察された縦断的データの解析であることが強みである。また、フィラグリン遺伝子変異による影響の検討を行ったことも強みであるが、ペット飼育との相互作用を検討するには、より大規模な研究が必要と考えられた。

【結論】

家庭内でのイヌ単独飼育およびペット（イヌまたはネコ）飼育は、その後の児の湿疹発症リスクを減少させた。この関連はフィラグリン遺伝子変異のない児のみで認められた。ペット飼育とフィラグリン遺伝子変異との相互作用を検討するには、より大規模な研究が必要である。

論文審査の結果の要旨

【背景】

湿疹は、遺伝要因と様々な環境要因が関連して発症するとされるが、ペット飼育と湿疹発症との関連の報告はこれまで一定しておらず、さらに、フィラグリン遺伝子変異との関連については不明である。そのため、出生前および出生後の家庭内でのペット飼育と、その後の児の湿疹発症との関連、およびフィラグリン遺伝子変異による影響を評価する目的で本研究を行った。

【方法】

本研究は、出生コホート研究である成育コホート研究のデータを用いて実施した。家庭内のペット（イヌおよびネコ）飼育は、妊娠中および生後6ヶ月、1歳6ヶ月、3歳時に、児の湿疹は生後6ヶ月、1歳6ヶ月、3歳、4歳、5歳時に、それぞれ質問票によって定義された。家庭内のペット飼育と児の湿疹発症との関連を、一般化推定方程式および一般化線形モデルを用いて検討した。

【結果】

1448名が解析対象となった。妊娠中、生後6ヶ月および1歳6ヶ月時の家庭内のイヌ

飼育は、その後5歳までの湿疹発症リスクを有意に減少させた。ネコ飼育も同様の傾向があったが、統計学的に有意ではなかった。ペット（イヌまたはネコ）飼育とその後の湿疹発症との関連は、妊娠中（RR=0.59, 95% CI 0.45～0.77）、6ヶ月時（RR=0.49, 95% CI 0.36～0.68）、1歳6ヶ月時（RR=0.52, 95% CI 0.37～0.73）、3歳時（RR=0.50, 95% CI 0.35～0.74）のペット飼育がその後の湿疹発症リスクを有意に減少させた。これらの関連は、フィラグリン遺伝子変異のない児のみで認められた。

【考察】

本研究で、妊娠中および乳幼児期の家庭内のペット飼育が、その後の湿疹発症リスクを減少させることが明らかになった。この機序は明らかでないが、幼少期に多様な微生物に曝露することはアレルギー疾患の発症を抑制することが近年明らかになっており、ペットの飼育による家庭内の微生物叢の変化が、今回の結果に繋がった可能性が考えられた。本研究は、出生前から前向きに観察された縦断的データの解析であることが強みである。また、フィラグリン遺伝子変異による影響の検討を行ったことも強みであるが、ペット飼育との相互作用を検討するには、より大規模な研究が必要と考えられた。

【結論】

家庭内でのイヌ単独飼育およびペット（イヌまたはネコ）飼育は、その後の児の湿疹発症リスクを減少させた。この関連はフィラグリン遺伝子変異のない児のみで認められた。ペット飼育とフィラグリン遺伝子変異との相互作用を検討するには、より大規模な研究が必要である。しかしながら本研究はペット飼育と児の湿疹発症との関連を、フィラグリン遺伝子変異による影響も加味して解析した注目すべき研究であり臨床的な意義も大きく、よって学位授与に値する論文であると判断した。

氏名	いし だ ゆりあ 石 田 優利亜
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第678号
学位授与年月日	令和6年3月2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 body mass index and weight change with death in patients with advanced cancer (進行癌患者における体格指数と体重変化と死亡との関連性)
掲載雑誌	Nutrition.2023;doi: 10.1016/j.nut.2023.112152
論文審査委員	(主査) 教授 久保 昭 仁 教授 内 藤 宗 和 教授 佐 野 力 教授 佐 々 直 人

学位論文内容の要旨

【背景】

がん患者の多くは、生命予後や quality of life に多大な影響を与える悪液質と呼ばれる状態に陥る。従来の悪液質の診断基準は欧米の研究に基づいている。本研究の目的は、アジア人の進行がん患者における有害転帰に関連する Body mass index (BMI) と体重変化率の組み合わせを調査することである。

【方法】

本研究は、株式会社 Japan Medical Data Center が作成した行政請求データベースを用いて後ろ向きコホート研究を実施した。本研究は、2014年4月から2022年6月までに入院した患者のデータベースを利用した。対象者は、以下の要件を満たすものとした。(1)入院時に the International Classification of Disease-10 (ICD-10) codes が C15-C26 (消化器がん), C30-C39 (肺がん), C00-C14 (頭頸部がん) の併存疾患がある。(2) (1)の入院時の BMI の情報がある。(3) (1)の入院の3-12か月前に入院歴があり BMI の情報を持つ。(4) 18歳以上。(5) TNM 情報が T \geq 4, N \geq 1, M \geq 1 のいずれかを満たすものとした。Cox 回帰モデルを用い、BMI と体重変化について4つのノットを持つ制限付き三次スプライン分析を行った。さらに、薄板平滑化スプラインを用いて、死亡率に対する BMI と体重変化の組み合わせのオッズ比の等高線図を作成した。

【結果】

合計 48,600 人の患者が解析された。平均年齢は 71.9 ± 10.0 歳、男性は 33,051 人 (68.0%)、死亡は 17,853 人 (36.7%) であった。BMI の平滑化スプラインは、低 BMI が高いハザード比 (HR) と関連することを示した (BMI=18.5kg/m², HR=1.2 [1.1-1.2]; BMI=25kg/m², HR=0.9 [0.9-0.9])。体重変化の平滑化スプラインでは、体重変化率が増加するほど HR が高くなった (体重変化率=-10%, HR=1.1 [1.1-1.2]; 体重変化率=+10%, HR=1.0 [1.0-1.0])。薄板平滑化スプライン解析では、BMI<17.0-18.5kg/m² の患者は体重変化にかかわらず死亡リスクが高かった。

【考察】

本研究では、アジアの進行がん患者で、死亡に関連する BMI と体重変化率について検討した。Martin らは、欧米人のがん患者で、体重減少率が大きくかつ低 BMI であることは死亡リスクが高いことを示している (PMID: 25422490)。また、最も死亡リスクの低いカテゴリーは、BMI が高く、体重が安定しているか体重減少率が最小の人だった。本研究も Martin らの報告と同様に、低 BMI and/or 高体重変化率は死亡リスクが高かった。しかし、既報は欧米人を対象としており、アジア人での研究は初めてである。

【結論】

我々は、進行癌のアジア人患者で、低 BMI と体重変化の程度が大きいことが死亡を予測することを発見した。

論文審査の結果の要旨

【背景】

がん悪液質は骨格筋・脂肪組織の減少と食思不振・体重減少・全身衰弱に特徴付けられ、多くのがん患者における生命予後および生活の質に大きな影響を及ぼす。悪液質の診断基準は欧米の研究に基づいている。本研究の目的は、アジア人の進行がん患者における有害転帰に関連する Body mass index (BMI) と体重変化率の組み合わせを調査することである。

【方法】

株式会社 Japan Medical Data Center が作成した行政請求データベースを用いて後ろ向きコホート研究を実施した。2014年4月から2022年6月までに入院した患者のデータベースを利用した。対象者:(1)入院時に ICD-10 コードが C15-C26 (消化器がん), C30-C39 (肺がん) C00-C14 (頭頸部がん) のいずれかを有する;(2)(1)の入院時の BMI の情報がある;(3)(1)の入院の 3-12 か月前に入院歴があり BMI の情報がある;(4)18 歳以上;(5)TNM 情報が T ≥ 4, N ≥ 1, M ≥ 1 のいずれかを満たすもの。Cox 回帰モデルを用いて BMI と体重変化について 4 つのノットを持つ制限付き三次スプライン分析を行った。さらに、薄

板平滑化スプラインを用いて死亡率に対する BMI と体重変化の組み合わせのオッズ比の等高線図を作成した。

【結果】

48,600 人の患者が解析され、年齢は平均 71.9 ± 10.0 歳、男性は 33,051 人 (68.0%)、死亡は 17,853 人 (36.7%) であった。BMI の平滑化スプラインは、低 BMI が高いハザード比 (HR) と関連した (BMI=18.5kg/m², HR=1.2 [1.1-1.2]; BMI=25kg/m², HR=0.9 [0.9-0.9])。体重変化の平滑化スプラインでは体重変化率が増加するほど HR が高かった (体重変化率 = -10%, HR=1.1 [1.1-1.2]; 体重変化率 = +10%, HR=1.0 [1.0-1.0])。薄板平滑化スプライン解析では BMI < 17.0-18.5kg/m² の患者は体重変化にかかわらず死亡リスクが高かった。

【考察】

アジアの進行がん患者における BMI および体重変化率と生命予後の関連を検討した。欧米人のがん患者においては、体重減少率が大きくかつ低 BMI であることは死亡リスクが高く、逆に BMI が高く体重が安定しているか体重減少率が最小の群は死亡リスクが最小であった。本研究も欧米の既報と同様に、低 BMI と高体重変化率は死亡リスクが高いことが示された。一方で、アジア人においては BMI のより低いカットオフ値の必要性が示唆された。

【結論】

低 BMI と体重変化の程度が大きいことが進行消化器癌・肺癌・頭頸部癌のアジア人患者においても死亡の高リスクであることが示された。

本研究は、進行癌患者における BMI・体重変化率の重要性をアジア人患者のデータに基づいて明らかにした。また欧米の既報との違いを示したことは臨床的に大きな意義があり、学位を授与するに値する研究であると判定した。

氏 名	ながの あやの 永 野 彩 乃
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第679号
学位授与年月日	令和6年3月2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	Prevalence and Characteristics of the Course of Dysphagia in Hospitalized Older Adults (入院高齢患者における摂食嚥下障害の有病率と経過の特徴)
掲載雑誌	Nutrients.2023;15(20):4371
論文審査委員	(主査) 教授 藤 本 保 志 教授 岩 崎 靖 教授 尾 川 貴 洋 教授 福 沢 嘉 孝

学位論文内容の要旨

【背景】

嚥下障害は、高齢者において誤嚥性肺炎や窒息などの合併症や低栄養と関連するため重要な健康問題である。近年、サルコペニアと嚥下障害と関連性が注目されている。高齢化が進む中、サルコペニアの嚥下障害(SD)はますます重要な問題として注目されているが、その実態や進行についての研究はまだ不十分である。本研究は、老年内科の入院患者におけるSDの有病率と経過の特徴を特定することを目的とした。

【方法】

2021年から2022年の間に高度医療専門機関の老年内科に入院した患者を対象とした。この科では、総合的な老年評価(comprehensive geriatric assessment: CGA)に沿った多面的評価と多職種チーム医療介入を基本的な医療と高齢者ケアの軸にしている。入院時および退院時の嚥下障害の分類ごとの有病率および経過を分析した。嚥下障害は摂食できる食形態(Functional Oral Intake Scale: FOIS)で分類した。

【結果】

分析された180人の患者(男性38.9%, 平均年齢 86.0 ± 6.6 歳)のうち、22.8%が入院時にSDと診断され、他の原因の嚥下障害の3倍の割合であった。入院中に嚥下機能が悪化した患者では、栄養状態が悪く($p < 0.001$), エネルギー・たんぱく質摂取量が少なく($p = 0.003$, $p = 0.002$), 絶食期間が長かった($p = 0.009$)。SDの患者は、他の原因の嚥下

障害患者よりも良好な回復率（18.9%， $p<0.001$ ）を示した。嚥下障害が改善した患者は、改善しなかった患者と比べて入院時の栄養状態が有意に良好であり（ $p=0.015$ ）ADLも高かった（ $p=0.001$ ）。エネルギーとタンパク質摂取量で有意差は認められなかったが、どちらも改善した患者で多い傾向があり、タンパク質摂取量では小さな効果量をもとめた（effect size：0.24）。

【結論】

本研究では高齢入院患者の嚥下障害はSDであることが多く、SDは他の原因の嚥下障害よりも改善しやすかった。リハビリテーション療法と適切な栄養管理、口腔管理などCGAに基づく包括的なケア方針は、嚥下障害の治療に役立つ可能性がある。また、高齢患者における嚥下障害の特徴と経過に関する知見は、早期にリスク患者を特定し、予防的・治療的アプローチを開始することにつながる。しかし、本研究では嚥下障害改善の要因や因果関係を分析するためのサンプルサイズが不足していた。SDに対する有効な介入を示すためのさらなる研究が望まれる。

論文審査の結果の要旨

嚥下障害は、高齢者において誤嚥性肺炎や窒息などの合併症や低栄養と関連するため重要な健康問題である。近年、サルコペニアと嚥下障害の関連性が注目されている。超高齢社会においてサルコペニアの嚥下障害（SD）はますます重要な問題として注目されているが、その実態や進行についての研究はまだ不十分である。審査論文はそれらを背景として老年内科の入院患者におけるSDの有病率と経過の特徴を特定することを目的とした論文である。

【方法】

2021年から2022年の間に高度医療専門機関の老年内科に入院した患者を対象とした。この科では、総合的な老年評価（comprehensive geriatric assessment：CGA）に沿った多面的評価と多職種チーム医療介入を基本的な医療と高齢者ケアの軸にしている。入院時および退院時の嚥下障害の分類ごとの有病率および経過を分析した。嚥下障害は摂食できる食形態（Functional Oral Intake Scale：FOIS）で分類した。

【結果】

分析された180人の患者（男性38.9%，平均年齢 86.0 ± 6.6 歳）のうち、22.8%が入院時にSDと診断され、他の原因の嚥下障害の3倍の割合であった。入院中に嚥下機能が悪化した患者では、栄養状態が悪く（ $p<0.001$ ）、エネルギー・たんぱく質摂取量が少なく（ $p=0.003$ ， $p=0.002$ ）、絶食期間が長かった（ $p=0.009$ ）。SDの患者は、他の原因の嚥下障害患者よりも良好な回復率（18.9%， $p<0.001$ ）を示した。嚥下障害が改善した患者は、改善しなかった患者と比べて入院時の栄養状態が有意に良好であり（ $p=0.015$ ）、ADLも

高かった ($p=0.001$)。エネルギーとタンパク質摂取量で有意差は認められなかったが、どちらも改善した患者で多い傾向があり、タンパク質摂取量では小さな効果量をもとめた (effect size : 0.24)。

【結論】

本研究では高齢入院患者の嚥下障害はSDであることが多く、SDは他の原因の嚥下障害よりも改善しやすかったことから、リハビリテーション療法と適切な栄養管理、口腔管理などCGAに基づく包括的なケア方針は、嚥下障害の治療に役立つ可能性があることを示した。

高齢患者における嚥下障害の特徴と経過に関する知見は、早期にリスク患者を特定し、予防的・治療的アプローチを開始することにつながることを示唆するものである。

本研究はこれからのSD研究、そして高齢者医療に高く貢献するものと評価された。よって、本論文は学位授与に値するものである。

氏 名	たき がわ ゆかこ 瀧 川 友佳子
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第680号
学位授与年月日	令和6年3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	The association between residual excessive sleepiness and polysomnography parameters in patients with obstructive sleep apnea using oral appliances (閉塞性睡眠時無呼吸患者のOA治療における残遺眠気と睡眠検査パラメータの関連について)
掲載雑誌	Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine and Pathology.2024;doi.org/10.1016/j.ajoms.2024.02.002
論文審査委員	(主査) 教授 高見 昭 良 教授 内藤 宗 和 教授 佐藤 元 彦 教授 福沢 嘉 孝

学位論文内容の要旨

【背景】

閉塞性睡眠時無呼吸 (obstructive sleep apnea : OSA) に対する口腔内装置 (oral appliance : OA) 治療は、無呼吸低呼吸指数 (apnea hypopnea index : AHI) を低下させる有効な治療である。一方、患者の主訴が眠気であることが多く、OA 治療により呼吸障害が改善されても、残遺眠気 (residual excessive sleepiness : RES) を認めることがある。その原因について未だ解明されていない。また、OA 治療前後における眠気の変化と睡眠ポリグラフ検査 (polysomnography : PSG) パラメータとの関連についての報告も少ない。本研究では、OA 治療後の RES の有病率を評価し、眠気の変化が PSG パラメータに及ぼす影響を調査することを目的とした。

【方法】

2013年4月から2020年12月に当院にて PSG により、OSA (AHI \geq 5.0 と定義) と診断され、OA 治療を開始、OA 治療前後に PSG にて効果判定できた 121 例 (20 歳以上) を対象とした。エプワース眠気尺度 (Epworth sleepiness score : ESS) を用いて、OA 治療前後の眠気を評価した。OA 治療が有効であった患者のうち、ESS が治療後に 2 点以上減少した群を

ESS 改善群, 2 点以上増加した群を ESS 悪化群とし, PSG パラメータとの関連を統計学的に調査した。

【結果】

OA 治療が有効であったのは, 121 例中 73 例であった。そのうち, 20.5% (n=15) が RES を示し, 年齢は有意に若年であった。ESS 改善群 (n=24) は, ESS 悪化群 (n=19) と比較して, OA 治療前の Lowest SpO₂ が有意に低く (82.0 ± 7.9 vs. 87.5 ± 4.2 ; $p < 0.01$), ST90 と CT90 が有意に高かった (8.5 ± 13.6 vs. 1.8 ± 3.5 , 2.4 ± 4.0 vs. 0.5 ± 0.9 ; $p < 0.05$)。さらに, OA 治療後の CT90 変化率も ESS 改善群で有意に大きかった (-2.1 ± 3.7 vs. -0.4 ± 0.9 ; $p < 0.05$)。

【考察】

OSA 患者は, OA 治療により, 呼吸障害の改善が得られるにもかかわらず, RES を認める患者が存在することが確認された。RES 群が有意に若いことには, 社会的背景の影響によるものと考えられる。また, ESS の減少には, 低酸素パラメータの改善が関与している可能性がある。今後, OA 治療の効果を評価するためには, AHI の改善のみを基準とせず, ESS の変化および低酸素パラメータも考慮する必要があることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

【背景】

閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (OSA) は, 睡眠中の上気道狭窄が引き起こす呼吸障害であり, 心血管病や糖尿病の発症リスクを増加させる。OSA の治療目標は, 無呼吸・低呼吸指数 (AHI) を減少させることと, 潜在的な合併症を予防することにある。連続陽圧呼吸器 (CPAP) は高い効果を示すが, 忍容性などの問題から, 全ての患者に適用できるわけではない。対照的に, 口腔内装置 (OA) は侵襲性が少なく, 使用も容易であり, 軽度から中等度の OSA 治療において広く採用されている。しかし, 治療後も日中に過度の眠気が残る患者が存在する。OA 使用後の残存過剰眠気 (RES) のメカニズムや対策はまだ明らかではない。

【方法】

この研究では, OSA 診断後に OA 治療を受け, その効果を RES の観点から評価した 121 例を対象とした。参加者全員が治療前後で Epworth 眠気尺度 (ESS) により評価され, ESS の変化と睡眠ポリグラフ検査 (PSG) パラメータに関して統計学的に解析された。

【結果】

OA 治療を受けた患者の約 20.5% で RES がみられた。ESS が 2 ポイント以上改善された群では, 治療前の最低 SpO₂ 値が低く, CT90 値が高かった。一方, ESS が 2 ポイント以上悪化した群に比べて, 治療後の CT90 変化率が有意に高かった。

【考察】

本研究は、OSA 患者が OA 治療により AHI は改善するものの、RES を示す場合があることを明らかにした。また、ESS の改善は PSG による低酸素症パラメータの予測に役立つ可能性が示された。これらの結果から、OA 治療後の RES を軽減し、患者の生活の質を向上させる新たな治療戦略の開発に貢献できることが期待される。

単施設として OSA121 例の解析は少なくなく、情報収集や解析も詳細かつ緻密である。今回得られた新知見は、OSA 患者の治療アプローチを大きく進化させるものであり、学位授与に値する論文である。

氏名	林 優 佑 <small>はやし ゆう すけ</small>
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第681号
学位授与年月日	令和6年3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	A simplified electrophysiological approach combining a point-of-care nerve conduction device and an electrocardiogram produces an accurate diagnosis of diabetic polyneuropathy (汎用性・客観性のある検査を用いた糖尿病性神経障害の診断の検討)
掲載雑誌	Journal of Diabetes Investigation.2024;doi: 10.1111/jdi.14174
論文審査委員	(主査) 教授 早稲田 勝 久 教授 内 藤 宗 和 教授 佐 藤 元 彦 教授 岡 田 洋 平

学位論文内容の要旨

糖尿病性多発神経障害 (DPN) は先進国で最も一般的な末梢神経障害であり、糖尿病患者の約 50% が罹患している。DPN の診断には、トロント・コンセンサス、神経障害スコア (NDS)、神経伝導検査 (NCS) が用いられる。このうち、トロント・コンセンサスと NDS は広く用いられているが、主観的な評価が含まれるため客観的かつ再現性のある評価は困難である。そこで診断のゴールドスタンダードとしては、NCS において 2 つ以上の神経が障害されていることを以て DPN と診断するとされてきた。しかし、NCS の検査には熟練した技術者と高額機器が必要であり汎用化は望むべくもない。簡易神経伝導検査装置 (DPN チェック) は、腓骨神経の NCS に特化した装置であり、特別な技術を必要とせず価格も低廉化されている。

本研究では、従来の NCS に代わって 2 つの指標、即ち DPN チェックと心電図 R-R 間隔変動係数 (CV_{R-R}) という簡易検査項目を用いて DPN を診断することの妥当性を検討した。1 型または 2 型糖尿病の入院患者 167 名 (男性 101 人、平均年齢 60.8 ± 14.8 歳) を対象とした。次の患者は除外した: DPN 以外の末梢神経障害がある、BMI > 35、下肢切断術の既往がある、DPN チェックで波形が誘導できない、糖尿病性ケトアシドーシス、

重度の感染症，重度の外傷がある。DPNの重症度は従来のNCSを用いて評価し，馬場分類（BC）に基づいて鑑別した。DPNチェックおよび CV_{R-R} が，DPNの重症度をどの程度説明可能であるかを検討するため，相関解析，重回帰分析，ROC分析を行った。DPNの重症度は61人（全体の36.5%）が2度以上に分類された。

相関解析の結果，DPNの重症度と有意に相関する因子として，年齢，DPNチェックの神経伝導速度，DPNチェックのSNAP振幅，安静時 CV_{R-R} ，深呼吸時 CV_{R-R} が導かれた。重回帰分析の結果，DPNの重症度を予測する予測式（推定重症度（eBC）） $=2.258-0.026*[\text{DPNチェックの神経伝導速度（m/s）}] -0.594*\ln([\text{DPNチェックのSNAP振幅（}\mu\text{V）}]) +0.528\ln(\text{age（years）}) -0.178*\ln(\text{深呼吸時 } CV_{R-R})$ ， $r=0.657$ ）が得られた。

ROC分析の結果，eBCはDPNを予測するための中程度の診断能を持つことが明らかになった（AUROC=0.880）。重症度2度以上を診断する最も精度の高いeBCのカットオフ値は1.26であった。このカットオフ値を用いた診断能は，感度83.6%，特異度79.2%，陽性適中率51.7%，陰性適中率76.1%と良好であった。

DPNで早期に障害を評価しやすい2つの異なる神経系，すなわち感覚神経系と自律神経系の機能をDPNチェックと CV_{R-R} を用いて評価することで，DPNを診断する良好な推定式が得られた。この方法を応用することで，今後，DPNの診断は再現性と信頼性の高いものとなることが期待できる。

論文審査の結果の要旨

【背景】

糖尿病性多発神経炎（DPN）は先進国で最も一般的な神経障害であり，糖尿病患者の約50%が罹患している。DPNの診断には，トロント・コンセンサス，神経障害スコア（NDS），神経伝導検査（NCS）が用いられる。しかし，トロント・コンセンサスやNDSは広く用いられているが，主観的な評価が含まれるため，客観的かつ再現性のある評価が困難である。また，NCSの検査には熟練した技術者が必要なため，どの施設でも実施出来る検査では無い。

【目的】

従来のNCSに代わる検査として，ポイントオブケア神経伝導検査装置（DPNCheck™：腓骨神経のNCSで特別な技術を必要としない）と心電図のR-R間隔の変動係数（ CV_{R-R} ）が，DPNの診断において，従来のNCSの代替となる可能性を検討した。

【方法】

1型または2型糖尿病の入院患者167名を対象に研究を行い，男性101人，平均年齢 60.8 ± 14.8 歳だった。他の末梢神経障害の既往歴がある患者，BMIが35を超える患者，下肢切断術を受けた患者を含むDPNCheck™で腓腹神経活動電位が誘発されな

い患者，糖尿病性ケトアシドーシス，重度の感染症，重度の外傷がある患者は除外した。DPNの重症度は従来のNCSを用いて評価し，馬場分類（BC）に基づいて分類した。DPNCheck™ および CV_{R-R} の変数が，BCに基づくDPNの重症度に関してどの程度予測可能であるかを検討するため，重回帰分析を行い，次いでROC分析を行った。

【結果】

BCに基づくと，61人（全体の36.5%）がDPNの重症度がステージ2以上に分類された。重回帰分析の結果，DPNの重症度を予測する予測式（ $eBC=2.258-0.026*NCV(m/s)-0.594*\ln(SNAP \text{ 振幅}(\mu V))+0.528*\ln(\text{age}(\text{years}))-0.178*\ln(CV_{R-R})$ ， $r=0.657$ ）が得られた。ROC解析の結果，eBCはDPNを予測するための中程度の識別力を持つことが明らかになった（AUROC=0.880）。最も精度の高いeBCのカットオフ値は1.26であった。

【結論】

DPNで早期に障害を起こしやすい2つの異なる神経系，すなわち感覚神経系と自律神経系の機能を評価することで，DPNの良好な診断能を有する推定式が得られた。

本論文では，糖尿病性多発神経炎の診断において，DPNCheck™ と CV_{R-R} を使用することにより，従来の検査方法より簡便で，再現性と信頼性の高い新たな診断方法を提言しており，学位授与に値する論文である。

氏名	横田麻央
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第682号
学位授与年月日	令和6年3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	Platelet-derived Growth Factor Activates Pericytes in the Microvessels of Chronic Subdural Hematoma Outer Membranes (PDGFによる慢性硬膜下血腫外膜の微小血管における周皮細胞活性化)
掲載雑誌	Neurologia medico-chirurgica.2024;64(1):50-55
論文審査委員	(主査) 教授 加納秀記 教授 高村祥子 教授 石本卓嗣 教授 児玉章朗

学位論文内容の要旨

【はじめに】

高齢者では、軽度の頭部外傷から数ヵ月後に慢性硬膜下血腫（CSDH）を発症することがある。CSDH発症の成長には血管新生が深く関与しているが、CSDH発症のメカニズムはまだ完全には解明されておらず、結論は出ていない。血管新生は慢性硬膜下血腫(CSDH)の成長メカニズムの一つである。ペリサイトは血管新生時の毛細血管萌芽に関与しており、脳虚血や糖尿病網膜症に関与している。

【方法】

本研究では、コンピュータ断層撮影（CT）または磁気共鳴（MR）画像診断で確認されたCSDH患者8人（男性6人、女性2人、年齢：58～79歳、平均年齢：67歳）を対象とした。CSDH外膜におけるペリサイトの発現を、穿頭手術で得られた外膜を用いて検討した。CSDH外膜の8サンプルとCSDH液の35サンプルを対象とし、NG2、N-カドヘリン、VE-カドヘリン、Tie-2、内皮型一酸化窒素合成酵素（eNOS）、ペリサイトのマーカーである血小板由来成長因子（PDGF）受容体 β （PDGFR- β ）、Tyr751でリン酸化されたPDGFR- β 、 β -アクチンの発現量をウェスタンブロット解析で行い、PDGFR- β 、N-カドヘリン、Tie-2の発現量も調べた。CSDH液中のPDGF-BB濃度はELISA法にて測定

した。

【結果】

CSDH 外膜における NG2, N-カドヘリン, VE-カドヘリン, Tie-2, eNOS, PDGFR- β , eNOS 発現は全例で確認された。さらに, PDGFR- β , N-カドヘリン, Tie-2 の発現は CSDH 外膜内の血管内皮細胞に局在していた。CSDH 液中の PDGF-BB 濃度は脳脊髄液中の濃度よりも有意に高かった。これらは, PDGF が CSDH 外膜の微小血管においてペリサイトを活性化することを示しており, ペリサイトが PDGF/PDGFR- β シグナル伝達経路を介して CSDH の血管新生に重要な役割を果たしている可能性を示唆している。

【考察】

これらの結果から, PDGF が CSDH 外膜内のペリサイトを活性化し, 血管新生を誘導する可能性が示唆された。ペリサイトは PDGF/PDGFR- β シグナル伝達経路を介して CSDH の血管新生に重要な役割を果たすことが判明した。

本研究にはいくつかの限界があり, サンプル数が少ないことと CSDH 外膜におけるペリサイト活性の機能的アッセイは行われなかった。さらに, CSDH における PDGF-BB とペリサイトの直接的な関係はまだ不明であることが挙げられる。PDGF-BB とペリサイトの関係や, これらの因子が外膜の CSDH 発症にどのように関与しているかを解明するためには, さらに多くの患者や培養ヒトペリサイトを用いたさらなる実験が必要である。

【結論】

本研究は, CSDH 外膜における NG2, PDGFR- β および N-カドヘリンの発現を初めて調べたものである。特に注目すべきは, これらの分子が血管の内皮細胞に存在するという点で, PDGF が周皮細胞を活性化し, CSDH の血管新生を誘導していることが示唆されたことである。このシグナル伝達経路の阻害剤と周皮細胞の標的阻害剤を用いたさらなる研究により, CSDH 発症のメカニズムがより正確に解明され, 難治性 CSDH の臨床的治療法が明らかになる可能性がある。

論文審査の結果の要旨

【はじめに】

高齢者では, 軽度の頭部外傷から数ヶ月後に慢性硬膜下血腫 (CSDH) を発症することがある。CSDH の発症メカニズム・成長のメカニズムは完全には解明されていない。成長の過程に新生血管が深く関与している事が研究グループにより報告されている。血管新生にペリサイトが関与していることに注目した。

【方法】

本研究では, コンピュータ断層撮影 (CT) または磁気共鳴 (MR) 画像診断で確認された CSDH 患者 8 人 (男性 6 人, 女性 2 人, 年齢: 58 ~ 79 歳, 平均年齢: 67 歳) を対

象とした。CSDH 外膜におけるペリサイトの発現を、穿頭手術で得られた外膜と CSDH 液を用いて検討した。NG2, N-カドヘリン, VE-カドヘリン, Tie-2, 内皮型一酸化窒素合成酵素 (eNOS), ペリサイトのマーカーである血小板由来成長因子 (PDGF) 受容体 β (PDGFR- β), Tyr751 でリン酸化された PDGFR- β , β -アクチンの発現量をウェスタンブロット解析で行い, PDGFR- β , N-カドヘリン, Tie-2 の発現量も調べた。CSDH 液中の PDGF-BB 濃度は ELISA 法にて測定した。

【結果】

CSDH 外膜における NG2, N-カドヘリン, VE-カドヘリン, Tie-2, eNOS, PDGFR- β , eNOS 発現は全例で確認された。さらに, PDGFR- β , N-カドヘリン, Tie-2 の発現は CSDH 外膜内の血管内皮細胞に局在していた。CSDH 液中の PDGF-BB 濃度は脳脊髄液中の濃度よりも有意に高かった。これらは, PDGF が CSDH 外膜の微小血管においてペリサイトを活性化することを示しており, ペリサイトが PDGF/PDGFR- β シグナル伝達経路を介して CSDH の血管新生に重要な役割を果たしている可能性を示唆している。

【結論】

本研究は, CSDH 外膜における NG2, PDGFR- β および N-カドヘリンの発現を初めて調べたものである。特に注目すべきは, これらの分子が血管の内皮細胞に存在するという点で, PDGF が周皮細胞を活性化し, CSDH の血管新生を誘導していることが示唆されたことである。このシグナル伝達経路の阻害剤と周皮細胞の標的阻害剤を用いたさらなる研究により, CSDH 発症のメカニズムがより正確に解明され, 難治性 CSDH の臨床的治療法が明らかになる可能性があり, またペリサイトは血管新生時の毛細血管萌芽に関与しており, 脳虚血や糖尿病網膜症にも関与している事があり意義は大きいと考えられた。

学位授与に値する論文であると評価された。

氏名	伊藤貴至
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第683号
学位授与年月日	令和6年3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	PTEN loss in intraductal carcinoma of the prostate has low incidence in Japanese patients (日本人の前立腺導管内癌における PTEN 欠失頻度は低い)
掲載雑誌	Pathology International.2023;73(11):542-548
論文審査委員	(主査) 教授 笠井謙次 教授 佐藤元彦 教授 細川好孝 教授 中野正吾

学位論文内容の要旨

【背景】

前立腺癌 (PCa) は男性の主要な癌であり, アジア人と西洋人の間では臨床的および遺伝子学的特徴に違いが見られる。前立腺導管内癌 (IDC-P) は, PCa の一種の病理学的特徴である。IDC-P は浸潤癌の導管内進展と考えられており, 予後不良因子である。PTEN はがん抑制遺伝子であり, 高悪性度の PCa でよく変異が見られる。西洋の研究では, IDC-P 内において PTEN 蛋白発現低下を高頻度に認め, IDC-P の形成に関連する可能性が示唆されてきた。しかし, アジア人における IDC-P の生物学的特徴はまだよく研究されていない。アジア人と西洋人の間には遺伝的および疫学的違いが存在するため, この研究では日本人の PCa 患者における IDC-P 内での PTEN 発現と ERG 発現の頻度を評価し, その意義を調査した。

【方法】

この研究では, 2012 年から 2014 年の間に愛知医科大学で前立腺摘除手術を受けた PCa 患者の内, 104 例の患者を調査対象とした。患者は全て日本人で, 術前治療を受けていない状態であった。IDC-P の有無と PTEN の発現は, 専門の病理学者によって評価した。また, 同時に ERG 発現も評価した。主要な結果指標は無増悪生存期間 (PFS) で, 臨床的および病理学的特徴の分布を評価し, 統計的な分析を行った。

【結果】

PCa 患者の 22% で PTEN 欠失が観察された。また、PTEN 蛋白発現低下は ERG 発現と関連していることが示唆されたが、統計的には有意差は見られなかった。IDC-P を持つ患者と持たない患者の間で、PTEN 蛋白発現低下や ERG 発現の頻度に有意な差はなかった。しかし、IDC-P を持つ患者の中にも PTEN 蛋白発現低下と ERG 発現の同時発生が見られ、これらの遺伝的要因が IDC-P の形成に関連している可能性が示唆された。

【考察】

この研究の結論は、アジア人患者においては IDC-P 内での PTEN 蛋白発現低下の頻度が西洋人患者よりも低いことであり、これらの遺伝的要因が異なる病理学的機序を反映している可能性があることを示唆している。IDC-P はアジア人患者においても臨床的に重要であるが、その生物学的メカニズムはまだ解明されていないため、今後の研究が必要である。アジア人患者における PCa の特性を理解することは、個別化された治療戦略の開発に寄与することが期待される。

論文審査の結果の要旨

【背景】

前立腺癌 (PCa) は人種間で臨床的および遺伝学的特徴が違うことが知られている。また前立腺導管内癌 (IDC-P) は一部の PCa に存在する導管内進展像であり、予後不良因子として報告されている。しかしその臨床病理学的特徴は十分解析されていない。がん抑制遺伝子 *PTEN* は、15 ~ 19% の PCa で変異あるいは欠失が報告されている。欧米の研究では IDC-P での *PTEN* 発現低下が高頻度に認められ、IDC-P の形成に関連する可能性が示唆されていた。しかし日本人を含めアジア人における IDC-P の分子的特徴は未だ十分には研究されていない。本研究では日本人 PCa における *PTEN* 発現と IDC-P との関係性及び欧米人 PCa の多く活性化している ERG 発現を解析し、これらの意義を検討した。

【方法】

2012 年から 2014 年の間に愛知医科大学病院で前立腺摘除手術を受けた PCa 患者の内、104 例を解析した。症例は全て日本人で、ホルモン療法など術前治療を受けていない状態であった。*PTEN*・ERG 発現は市販抗体を用いた免疫組織染色にて解析した。IDC-P の有無と *PTEN*・ERG 発現は複数の病理専門医が評価した。

【結果】

解析した PCa104 例のうち *PTEN* 消失は 22 例であった。これら *PTEN* 消失 PCa と *PTEN* 発現 PCa の間で、年齢、病期、Gleason pattern5 の有無、脈管浸潤、リンパ節転移、再発の有無などに差はなかった。また IDC-P の有無とも相関は無かった。

IDC-P は 104 例中 45 例に観察された。これら IDC-P 併存 PCa と IDC-P 非併存 PCa59

例を比較すると、背景の浸潤癌部での PTEN 消失はそれぞれ 10 例 (22%) と 9 例 (17%), ERG 発現は 7 例 (16%) と 6 例 (11%) で、いずれも有意な差はなかった。また PTEN が消失し ERG 発現が見られる IDC-P が 4 例見られた。

【考察】

欧米人 PCa の 15 ~ 19% で *PTEN* 欠失が報告されている。また IDC-P での PTEN 消失は 72 ~ 89% と高頻度であり、欧米人では IDC-P 発生に PTEN 消失が関与することが示唆されていた。

本研究で解析した日本人 PCa のうち PTEN 消失の頻度は欧米と同程度だが、IDC-P の PTEN 消失は欧米人より低かった。また ERG 発現の頻度も低いことから、日本人 IDC-P は欧米人 IDC-P と異なる分子機構で発生している可能性が示唆された。

以上は単一施設での限られた症例を用いた解析結果であり、明確な結論を得るためには多施設の症例を多数集積してさらに精緻な解析をする必要がある。また PTEN 染色偽陽性・偽陰性の検証のため FISH を併用するなど、更なる解析が必要である。こうした限界を踏まえつつも、本研究で得られた知見は IDC-P の人種による差異を示唆する重要なものであり、予後不良前立腺癌の病態解明に向けて大きな研究目標を提示する貴重な報告である。

以上の理由により、本研究は学位授与に値する論文であると判断した。

氏名	山 川 紀世志 <small>やま かわ きよし</small>
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第684号
学位授与年月日	令和6年3月21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	An exploratory study of neutrophil extracellular traps in children with Kawasaki disease (川崎病の小児における好中球細胞外トラップの探索的研究)
掲載雑誌	Journal of The Aichi Medical University Association.2024;51(1)1-10
論文審査委員	(主査) 教授 山 田 恭 聖 教授 内 藤 宗 和 教授 天 野 哲 也 教授 石 本 卓 嗣

学位論文内容の要旨

【背景】

川崎病(KD)は乳幼児に好発する原因不明の全身性血管炎で、その治療では冠動脈病変の予防が重要である。KDの標準治療は免疫グロブリン療法(IVIG)であるが、近年IVIGの不应性をスコアによって予測し、IVIG不应が予測される症例にはステロイドを併用することが推奨されている。すなわち、IVIG不应が予測される症例は、炎症がより強いことが推定される。KDでは血管内皮障害と関連する好中球細胞外トラップ(NETs)の関与が示唆されている。本研究の目的は、KDにおいてNETsマーカーが川崎病の重症度と相関するか否かを検証することである。

【方法】

対象はKD患者30例とコントロール13例である。KDの診断は、ガイドライン(2020年改訂版)に基づいて行った。小林ら、江上ら、佐野らが提唱した3つのIVIG不应性予測スコアを用い、症例をIVIG群とIVIGにプレドニソン併用を行った群(IVIG+PSL群)に分類した。コントロールには、低身長のため成長ホルモン(GH)刺激試験を施行した児のうち、異常を認めなかった症例を用いた。採血は、KD例ではIVIG前、IVIG後、回復期の3回、コントロールではGH刺激試験中に1回行った。NETsマーカーとしてcell-free DNA(cf-DNA)、ミエロペルオキシダーゼ-DNA複合体(MPO-DNA)、好

中球エラストラーゼ-DNA 複合体 (NE-DNA) を ELISA 法を用いて測定した。コントロール群, IVIG 群, IVIG+PSL 群の cf-DNA, MPO-DNA, NE-DNA の値を比較した。コントロール群の採血は 1 回のみで, その測定値を KD 症例のすべての採血機会の参照値として用いた。

【結果】

KD30 例のうち 17 例が IVIG 群に 13 例が IVIG+PSL 群に分類された。年齢は, IVIG 群が中央値 33.9 か月 (範囲 3.4-104.5 か月), IVIG+PSL 群が中央値 26.4 か月 (範囲 5.7-76.4 か月) であった。コントロール群の年齢は中央値 72.6 か月 (範囲 25.1-128.4 か月) で, IVIG 群・IVIG+PSL 群より有意に年齢が高かった。冠動脈病変は IVIG 群の 2 例と IVIG+PSL 群の 1 例に認めた。IVIG 投与前では, cf-DNA と NE-DNA は IVIG 群でコントロール群より高値であったが, IVIG+PSL 群でコントロール群より有意に高値を示した NETs マーカーはなかった。IVIG 投与後では, NE-DNA が IVIG 群でコントロール群より有意に高値であったが, IVIG+PSL 群でコントロール群より有意に高値を示した NETs マーカーはなかった。回復期では, IVIG 群・IVIG+PSL 群とも, コントロール群より高値を示した NETs マーカーはなかった。

【考察】

本研究では, 先行研究と異なり KD 症例における NETs マーカーの上昇は明らかでなかった。この相違は, 本研究では臨床検体で直接 NETs マーカーを測定したが, 先行研究では NETs を *in vitro* で評価しており, 生体内の NETs を評価していないことと関連するかもしれない。また, 本研究と先行研究では採血時期が異なっている。NETs の形成は KD の発症から時間とともにダイナミックに変化すると推定され, 採血時期が NETs の評価に影響を与えた可能性がある。

【結論】

本研究では, NETs マーカーは臨床経過を通じて KD の重症度とは相関がなく, KD における NETs の関与を支持する所見は得られなかった。本研究には様々な限界があり, NETs 形成が KD に関与しないと結論付けるのは時期尚早である。KD における NETs の関与を明らかにするには, 多数の症例と適切な対照群を用いて, NETs マーカーの詳細な時間経過を分析する前向き研究が必要である。

論文審査の結果の要旨

【背景】

川崎病 (KD) は乳幼児に好発する原因不明の全身性血管炎で, その治療では冠動脈病変の予防が重要である。KD の標準的治療は免疫グロブリン療法 (IVIG) であるが, 標準的治療に抵抗性の KD が一定数存在する。標準的治療抵抗性の KD を早期に予測し, ス

テロイド治療を併用することが冠動脈病変の予防に重要である。近年 KD では血管内皮障害と関連する好中球細胞外トラップ (NETs) の関与が *in vitro* の研究で示唆されている。本研究の目的は、KD において NETs マーカーが新たな KD の重症度の予測因子になりうるかを検証することにある。

【方法】

既存の重症度スコア (小林ら, 江上ら, 佐野らが提唱した 3 つの IVIG 不応性予測スコア) で分類した「IVIG 反応が予測される群」17 例と「IVIG 不応が予測される群」13 例の治療前, 治療後, 回復期, および「非 KD コントロール群」13 例の患者血清で NETs マーカーとして cell-free DNA (cf-DNA), ミエロペルオキシダーゼ-DNA 複合体 (MPO-DNA), 好中球エラスターゼ-DNA 複合体 (NE-DNA) を ELISA 法を用いて測定し比較した。

【結果】

年齢は、「IVIG 反応が予測される群」が中央値 33.9 か月 (範囲 3.4-104.5 か月), 「IVIG 不応が予測される群」が中央値 26.4 か月 (範囲 5.7-76.4 か月) であった。「非 KD コントロール群」の年齢は中央値 72.6 か月 (範囲 25.1-128.4 か月) で、他群より有意に年齢が高かった。冠動脈病変は「IVIG 反応が予測される群」の 2 例と「IVIG 不応が予測される群」の 1 例に認めた。本研究では、先行研究と異なり KD 症例における NETs マーカーの上昇は明らかでなかった。また既存の重症度スコアでの「IVIG 不応が予測される群」でも「IVIG 反応が予測される群」と比較して血清 NETs マーカーの有意な上昇は明らかでなかった。

【考察】

本研究と先行研究の結果の相違の原因としては、本研究では臨床検体で直接 NETs マーカーを測定したが、先行研究では NETs を *in vitro* で評価しており、生体内の NETs を評価していないことと関連するかもしれない。また、本研究と先行研究では採血時期が異なっている。NETs の形成は KD の発症から時間とともにダイナミックに変化すると推定され、採血時期が NETs の評価に影響を与えた可能性がある。本研究では、NETs マーカーは臨床経過を通じて KD の重症度とは相関がなく、KD における NETs の関与を支持する所見は得られなかった。

本論文は、KD と NETs の関連性を *in vivo* で検討した新しい試みである。KD と NETs の直接の関連性は証明できなかったものの、今後の同様の研究の基礎的知見としては極めて重要な結果であり、学位を授与するに値すると判断した。

氏名	あまのこうじ 天野晃滋
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	乙第423号
学位授与年月日	令和5年5月11日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題目	Development and validation of questionnaires for eating-related distress among advanced cancer patients and families (進行がん患者と家族の食に関する苦悩の評価尺度の開発)
掲載雑誌	Journal of Cachexia Sarcopenia and Muscle.14(1)・310-325
論文審査委員	(主査) 教授 藤本保志 教授 内藤宗和 教授 佐野力 教授 久保昭仁

学位論文内容の要旨

進行がん患者には、がん悪液質のため身体症状と身体機能障害のみならず、食に関する苦悩に代表される心理社会的苦悩も大きな問題であり、そのような患者と生活をともにする家族にも異なる苦悩があることがわかってきた。

これらのことから、患者と家族を一単位とした全人的ケアの重要性が指摘され、多職種でのホリスティックマルチモーダルケアの開発が求められ、同時にそのケアの効果を評価する方法も検討しなければいけない。そこで我々は、がん悪液質患者と家族の食に関する苦悩の評価尺度(QERD-PとQERD-F)を開発した。

臨床研究で介入となる薬剤またはケアの食欲または食に関するQOLの改善効果をもたないのであれば、既存の包括的QOL評価尺度(FAACTやEORTC QLQ C30+EORTC CAX24)では、食欲または食に関するQOLが改善しても身体機能などの項目が改善しなければ相殺されてしまうおそれがある。そのような場合、これら包括的QOL評価尺度とともに食に関するQOL評価に特化したQERD-Pを使用することで、その介入を適切に評価できることになる。さらに、がん悪液質患者の家族のQOL評価尺度は世界的に存在しなかったためQERD-Fが開発されたことで、家族の食に関するQOLも評価できるようになった。

QERD-PとQERD-Fにはそれぞれ7領域あり、1領域につき3項目ずつ質問があるので、それぞれの調査票には計21項目の質問がある。また、研究でも臨床でも使いやすいように、

QERD-P と QERD-F それぞれに 1 領域 1 項目で計 7 項目の短縮版も作成した。

論文審査の結果の要旨

進行がん患者における食欲や職に関する QOL の評価尺度を開発する研究である。関連して多くの優れた論文を報告しているが、提出論文においては以下の成果がまとめられている。

進行がん患者においては、がん悪液質のため身体症状と身体機能障害のみならず、食に関する苦悩に代表される心理社会的苦悩も大きな問題であり、そのような患者と生活をともにする家族にも異なる苦悩がある。

これらのことから、患者と家族を一単位とした全人的ケアの重要性が指摘され、多職種でのホリスティックマルチモーダルケアの開発が求められ、同時にそのケアの効果を評価する方法も検討しなければいけない。そこで天野氏らは、がん悪液質患者と家族の食に関する苦悩の評価尺度（QERD-P と QERD-F）を開発した。

臨床研究で介入となる薬剤またはケアの食欲または食に関する QOL の改善効果を見たいのであれば、既存の包括的 QOL 評価尺度（FAACT や EORTC QLQ C30+EORTC CAX24）では、食欲または食に関する QOL が改善しても身体機能などの項目が改善しなければ相殺されてしまうおそれがある。そのような場合、これら包括的 QOL 評価尺度とともに食に関する QOL 評価に特化した QERD-P を使用することで、その介入を適切に評価できることになる。さらに、がん悪液質患者の家族の QOL 評価尺度は世界的に存在しなかったので QERD-F が開発されたことで、家族の食に関する QOL も評価できるようになった。

QERD-P と QERD-F にはそれぞれ 7 領域あり、1 領域につき 3 項目ずつ質問があるので、それぞれの調査票には計 21 項目の質問がある。また、研究でも臨床でも使いやすいように、QERD-P と QERD-F それぞれに 1 領域 1 項目で計 7 項目の短縮版も作成されている。これは実臨床における応用や実用を目指したものであり、非常に有用であると評価された。

この研究は申請者の継続した優れた研究成果をまとめたものであり、今後のがん臨床研究におおきく貢献するものであると高く評価された。以上の理由により、学位授与に値する論文である。

氏名	宇賀神 基 <small>うがじん もと</small>
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	乙第424号
学位授与年月日	令和5年9月14日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題目	Anticoagulant Use as an Independent Risk Factor and Higher In-Hospital Mortality in Patients Showing Alveolar Hemorrhage in Diffuse Lung Disease (びまん性肺疾患において、抗凝固薬の使用は肺胞出血の独立した危険因子であり、肺胞出血症例は高い死亡率を示す)
掲載雑誌	Medicina (Kaunas).2021;57(10):1094
論文審査委員	(主査) 教授 加納 秀記 教授 内藤 宗和 教授 児玉 章朗 教授 福井 高幸

学位論文内容の要旨

【背景】

気管支肺胞洗浄はびまん性肺疾患の評価のために広く行われるが、時に肺胞出血所見を認めることがある。しかし、肺胞出血が臨床経過に及ぼす影響、またびまん性肺疾患において肺胞出血を生じる危険因子について、明らかにはされていない。

【方法】

2017年1月から2020年12月において、びまん性肺疾患の評価のために気管支肺胞洗浄を施行した全症例の診療録を解析した。肺胞出血の定義は、徐々に濃厚になる血性の気管支肺胞洗浄液を認めた場合、またはマクロファージの20%以上でヘモジデリン貪食所見を認めた場合とした。ロジスティック回帰分析を用いて、肺胞出血と各種要因との関連を評価した。

【結果】

60症例が本研究に登録された。肺胞出血は19症例(31.7%)で認め、その背景疾患は特発性間質性肺炎、急性呼吸窮迫症候群、自己免疫疾患の要素を持つ間質性肺炎、薬剤性肺障害、好酸球性肺炎、肺腺癌、全身性エリテマトーデスであった。抗凝固薬の使用は肺胞出血の有意な危険因子であった(オッズ比7.57, $p=0.049$)。肺胞出血を認めた患者は侵

襲的人工呼吸器管理を要する割合が有意に高く（63.2% vs 24.4%, $p=0.005$ ）また院内死亡率も高かった（26.3% vs 4.9%, $p=0.028$ ）。

【結論】

肺胞出血は様々なびまん性肺疾患で認められた。抗凝固薬の使用は肺胞出血の有意な危険因子であった。肺胞出血を認めた患者は認めなかった患者に比して、より重篤な呼吸不全を呈し、また高い院内死亡率を認めた。

論文審査の結果の要旨

特発性間質性肺炎，自己免疫性間質性肺炎，薬剤性肺障害，好酸球性肺炎，肺癌などびまん性肺疾患の評価・診断の為に気管支肺胞洗浄は広く行われている。肺胞出血を認める事があり，その肺胞出血が臨床経過に及ぼす影響は明らかにされていない。また，肺胞出血がびまん性肺疾患における危険因子となるのか明らかにはされていない。

【方法】

2017年1月から2020年12月において，びまん性肺疾患の評価のために気管支肺胞洗浄を施行した全症例の診療録を解析した。肺胞出血の定義は，徐々に濃厚になる血性の気管支肺胞洗浄液を認めた場合，またはマクロファージの20%以上でヘモジデリン貪食所見を認めた場合とした。ロジスティック回帰分析を用いて，肺胞出血と各種要因との関連を評価した。

【結果】

60症例が本研究に登録された。肺胞出血は19症例（31.7%）で認め，その背景疾患は特発性間質性肺炎，急性呼吸窮迫症候群，自己免疫疾患の要素を持つ間質性肺炎，薬剤性肺障害，好酸球性肺炎，肺腺癌，全身性エリテマトーデスであった。抗凝固薬の使用は肺胞出血の有意な危険因子であった（オッズ比7.57, $p=0.049$ ）。肺胞出血を認めた患者は襲的人工呼吸器管理を要する割合が有意に高く（63.2% vs 24.4%, $p=0.005$ ），また院内死亡率も高かった（26.3% vs 4.9%, $p=0.028$ ）。

【結論】

肺胞出血は様々なびまん性肺疾患で認められた。抗凝固薬の使用は肺胞出血の有意な危険因子であった。肺胞出血を認めた患者は認めなかった患者に比して，より重篤な呼吸不全を呈し，また高い院内死亡率を認めた。

本研究では，気管支肺胞洗浄液が徐々に濃厚になる出血のみで無く，マクロファージの20%以上でヘモジデリン貪食所見を認めた時は肺胞出血とし，今後の気管支肺胞洗浄液の検査の重要性を示した。びまん性肺疾患における肺胞出血が重篤な呼吸不全，高い院内死亡率がある事を示した優れた研究であり，学位を授与するに十分な価値のある論文であると判定した。

氏名	おの すみひさ 小野 澄比佐
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	乙第425号
学位授与年月日	令和5年9月14日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題目	Intimal growth on the luminal surface of arteriovenous grafts in rats (ラットを用いた動静脈人工血管内シャントにおける内腔壁の内 膜新生)
掲載雑誌	Clinical and Experimental Nephrology.2023;27(5):402-410
論文審査委員	(主査) 教授 小林 孝 彰 教授 佐藤 元 彦 教授 天野 哲 也 教授 神谷 英 紀

学位論文内容の要旨

【背景】

血液透析におけるバスキュラーアクセスとして、動静脈人工血管内シャント (AVG) が一般的に使用されている。しかし AVG は、感染症や血管狭窄・閉塞などの合併症を引き起こす。特に AVG の感染症は、高い死亡率と関連する敗血症を引き起こす。しかし、作成後早期の感染予防に関しては、最適な穿刺部位が決定されておらず、患者ごとに様々な部位で穿刺が行われている。

AVG の内腔表面には新生内膜が形成されるが、AVG の感染予防のためには内皮細胞の増殖過程を知ることが重要である。これまでの報告では、ヒトで長期間使用後、閉塞や感染などの理由で抜去された AVG の新生内膜の調査は存在するが、AVG 造設後、内皮細胞がどのように内腔表面に形成されるかについては不明である。そこで本研究では、ラットを用いた AVG モデルを構築し、内腔表面における内皮細胞の形成について検討した。

【方法】

ポリエチレンチューブ (内径 0.80mm, 外径 1.20mm) を用いてラットの頸動脈から頸静脈に作成した AVG モデルを作製した。移植後、一定期間グラフト内腔面に出現した細胞を染色・観察し、新生内膜細胞を空間的・時間的に評価した。まず開存率を評価するため、6, 24 時間後, 3, 5, 7, 10, 14 日後にグラフトをラットから抜去した。移植 24 時間後にトルイジンブルーをグラフト内に通し、染色を行った。さらに、7 日間移植したグラ

フトをトルイジンブルーで染色し、光学顕微鏡で観察した。偏光顕微鏡でもグラフトの内腔表面の細胞の三次元構造を観察した。その後、グラフトの動脈側（AS）と静脈側（VS）で新生内皮細胞の出現時期に差があるかどうか評価した。成熟内皮細胞を評価するために、トマトレクチン（LEL）と CD31、内皮前駆細胞を評価するために CD34、マクロファージの存在を評価するために ED-1 も用いて免疫染色した。

【結果】

シャント開存率は、植え込み 14 日目以降で低下した。トルイジンブルー染色後、24 時間群で細胞が見られた。偏光顕微鏡では 24 時間群では細胞が認められた。移植後 6, 24 時間, 3, 7 日の AS および VS 上の LEL 染色では 24 時間後と 3 日後で AS よりも VS に有意に細胞が出現していた ($P < 0.05$)。CD31 陽性細胞では AS, VS とともに 6 時間に比べ 24 時間で陽性細胞が多く、24 時間後の VS では、AS と比較して陽性細胞数が有意に増加した。CD34 陽性細胞数は、6 時間後には AS と VS の両方で見られたが、24 時間後には AS と VS でともに細胞数が減少した。CD34 陽性細胞は、6 時間後には全細胞数の 60% 以上を占めたが、24 時間後には 10% 未満であった。

【考察】

本研究では初めてラットの AVG モデルを確立した。その結果、術後早期から新生内膜細胞がグラフト内腔表面に散在し、内膜再生は AS よりも VS で顕著であることが分かった。流体力学的に AS の血流よりも VS の方が遅いため、内皮細胞は AS よりも VS の方で早く再生したものと推測できた。シャント感染の大部分が日々の透析穿刺部位で発生しているため、臨床的に新生内膜形成が AVG 感染予防に重要であるかどうかを明らかにすることは有益と思われる。

論文審査の結果の要旨

【背景】

血液透析におけるバスキュラーアクセスとして、動静脈人工血管内シャント（AVG）が一般的に使用されている。しかし AVG は、感染症や血管狭窄・閉塞などの合併症を引き起こす。特に AVG の感染症は、高い死亡率と関連する敗血症を引き起こす。しかし、作成後早期の感染予防に関しては、最適な穿刺部位が決定されておらず、患者ごとに様々な部位で穿刺が行われている。

AVG の内腔表面には新生内膜が形成されるが、AVG の感染予防のためには内皮細胞の増殖過程を知ることが重要である。これまでの報告では、ヒトで長期間使用後、閉塞や感染などの理由で抜去された AVG の新生内膜の調査は存在するが、AVG 造設後、内皮細胞がどのように内腔表面に形成されるかについては不明である。そこで本研究では、ラットを用いた AVG モデルを構築し、内腔表面における内皮細胞の形成について検討した。

【方法】

ポリエチレンチューブ（内径 0.80mm, 外径 1.20mm）を用いてラットの頸動脈から頸静脈に作成した AVG モデルを作製した。移植後、一定期間グラフト内腔面に出現した細胞を染色観察し、新生内膜細胞を空間的・時間的に評価した。まず開存率を評価するため、6, 24 時間後, 3, 5, 7, 10, 14 日後にグラフトをラットから抜去した。移植 24 時間後にトルイジンブルーをグラフト内に通し、染色を行った。さらに、7 日間移植したグラフトをトルイジンブルーで染色し、光学顕微鏡で観察した。偏光顕微鏡でもグラフトの内腔表面の細胞の三次元構造を観察した。その後、グラフトの動脈側（AS）と静脈側（VS）で新生内皮細胞の出現時期に差があるかどうか評価した。成熟内皮細胞を評価するために、トマトレクチン（LEL）と CD31, 内皮前駆細胞を評価するために CD34, マクロファージの存在を評価するために ED-1 も用いて免疫染色した。

【結果】

シャント開存率は、植え込み 14 日目以降で低下した。トルイジンブルー染色後、24 時間群で細胞が見られた。偏光顕微鏡では 24 時間群では細胞が認められた。移植後 6, 24 時間, 3, 7 日の AS および VS 上の LEL 染色では 24 時間後と 3 日後で AS よりも VS に有意に細胞が出現していた ($P < 0.05$)。CD31 陽性細胞では AS, VS ともに 6 時間に比べ 24 時間で陽性細胞が多く、24 時間後の VS では、AS と比較して陽性細胞数が有意に増加した。CD34 陽性細胞数は、6 時間後には AS と VS の両方で見られたが、24 時間後には AS と VS でともに細胞数が減少した。CD34 陽性細胞は、6 時間後には全細胞数の 60% 以上を占めたが、24 時間後には 10% 未満であった。

【考察】

本研究では初めてラットの AVG モデルを確立した。その結果、術後早期から新生内膜細胞がグラフト内腔表面に散在し、内膜再生は AS よりも VS で顕著であることが分かった。流体力学的に AS の血流よりも VS の方が遅いため、内皮細胞は AS よりも VS の方で早く再生したものと推測できた。シャント感染の大部分が日々の透析穿刺部位で発生しているため、臨床的に新生内膜形成が AVG 感染予防に重要であるかどうかを明らかにすることは有益と思われる。

【評価】

申請者は、透析患者のシャントトラブルに着目し、その改善をめざした研究を計画した。ラットを用いた動静脈人工血管内シャントモデルを作成し、内膜新生を評価するために内皮細胞、その前駆細胞の経時的变化を、動脈側、静脈側と部位別に解析した新規性のある研究である。開発したモデルにより、流体力学的に、内膜新生過程を具体的に捉えることができ、臨床で課題となっている人工血管のトラブルに関して、閉塞しにくい材質の開発、感染予防だけでなく、内皮細胞障害をきたす疾患、脳梗塞、心筋梗塞などの再生過程における重要な知見を提供することができると考え、学位授与に値する論文である。

氏名	すずき わたる 鈴木 航
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	乙第426号
学位授与年月日	令和5年10月12日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題目	Association between coronary flow and aortic stenosis during transcatheter aortic valve implantation (経カテーテル的大動脈弁置換術中における冠動脈血流と大動脈弁狭窄症の関係)
掲載雑誌	ESC Heart Failure.2023;10(3):2031-2041
論文審査委員	(主査) 教授 松山 克彦 教授 内藤 宗和 教授 佐藤 元彦 教授 神谷 英紀

学位論文内容の要旨

【背景】

近年、大動脈弁狭窄症（AS）に対する経カテーテル的大動脈弁置換術（TAVI）の適応が広がり、急速に普及している。ASは冠動脈狭窄が無い場合でも冠血流予備能が低下しており、収縮期の高い左室内圧により発生する冠動脈収縮期逆流波（SFR）は、重症AS患者にしばしば認め、潜在的な心機能低下を反映していると考えられる。しかし、どの程度のASでSFRを認めるか、またSFRはTAVI後に変化するかどうかは明らかでない。

【目的】

どの程度の重症ASでSFRを認め、TAVI施行後に冠血流はどのように変化するかを明らかにすること。

【方法】

2020年11月から2022年2月まで経食道心エコー図を用いてTAVIが施行された重症ASの患者を登録した。術中経食道心エコー図を用いて、左冠動脈前下行枝の冠血流速度（収縮期速度時間積分値）およびASの重症度評価の指標（大動脈弁最高血流速度と大動脈弁平均圧較差）をTAVI施行前後で評価した。SFRは収縮期における冠動脈逆流成分の存在と定義した。登録患者はTAVI前のSFRの有無をもとに二群に分類した。

【結果】

計 25 名が対象となり, TAVI 前に SFR を認めた群が 13 名, 認めない群が 12 名であった。二群を比較すると, AS の重症度評価の指標である大動脈弁最高血流速度および大動脈弁平均圧較差は TAVI 前に SFR を認めた群で有意に高値であった (それぞれ 451.1 ± 45.9 対. 372.1 ± 52.1 cm/s ; $P < 0.001$, および, 49.2 ± 14.5 対. 30.3 ± 11.6 mmHg ; $P = 0.002$)。TAVI 施行直後から 13 名中 11 名 (84.6%) で SFR は消失した。対象患者全体としては, 冠動脈収縮期速度時間積分値は TAVI 施行後に有意に増加し (2.0 ± 4.7 対. 6.4 ± 3.2 cm, $P < 0.001$), その増加幅は, TAVI 前に SFR を認めない群より認める群で大きかった (交互作用 $P = 0.035$)。

【結論】

SFR はより重症の AS で認め, TAVI 後の収縮期冠血流の大幅な増加と関連していることが明らかとなった。冠血流の観点からも, より重症の AS 患者は TAVI で得られる恩恵が大きいものと考えられた。

論文審査の結果の要旨

【背景】

近年, 大動脈弁狭窄症 (AS) に対する経カテーテル的大動脈弁置換術 (TAVI) の適応が広がり, 急速に普及している。AS は冠動脈狭窄が無い場合でも冠血流予備能が低下しており, 収縮期の高い左室内圧により発生する冠動脈収縮期逆流波 (SFR) は, 重症 AS 患者にしばしば認め, 心機能に潜在的な悪影響を及ぼしている可能性がある。しかし, どの程度の AS で SFR を認めるか, また SFR は TAVI 後に変化するかどうかは明らかでない。

【目的】

どの程度の重症 AS で SFR を認め, TAVI 施行後に冠血流はどのように変化するかを明らかにすること。

【方法】

2020 年 11 月から 2022 年 2 月まで経食道心エコー図を用いて TAVI が施行された重症 AS の患者を登録した。術中経食道心エコー図を用いて, 左冠動脈前下行枝の冠血流速度 (収縮期速度時間積分値) および AS の重症度評価の指標 (大動脈弁最高血流速度と大動脈弁平均圧較差) を TAVI 施行前後で評価した。SFR は収縮期における冠動脈逆流成分の存在と定義した。登録患者は TAVI 前の SFR の有無をもとに二群に分類した。

【結果】

計 25 名が対象となり, TAVI 前に SFR を認めた群が 13 名, 認めない群が 12 名であった。二群を比較すると, AS の重症度評価の指標である大動脈弁最高血流速度および大動脈弁

平均圧較差は TAVI 前に SFR を認めた群で有意に高値であった（それぞれ 451.1 ± 45.9 対. 372.1 ± 52.1 cm/s ; $P < 0.001$, および, 49.2 ± 14.5 対. 30.3 ± 11.6 mmHg ; $P = 0.002$ ）。TAVI 施行直後から 13 名中 11 名（84.6%）で SFR は消失した。対象患者全体としては, 冠動脈収縮期速度時間積分値は TAVI 施行後に有意に増加し（ 2.0 ± 4.7 対. 6.4 ± 3.2 cm, $P < 0.001$), その増加幅は, TAVI 前に SFR を認めない群より認める群で大きかった（交互作用 $P = 0.035$ ）。

【考察】

AS 患者における SFR を観察した報告はない。本研究では, AS の重症度が上がるほど SFR を認め, TAVI 治療によって, SFR が消失することを証明した。SFR の有無は, AS の重症度を反映し, AS 治療の新しい指標となりえる可能性がある。

以上より, 学位を授与するに十分な価値が有る論文と判定した。

氏名	坪井孝太郎
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	乙第427号
学位授与年月日	令和6年2月8日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題目	Gap in Capillary Perfusion on Optical Coherence Tomography Angiography Associated With Persistent Macular Edema in Branch Retinal Vein Occlusion (網膜静脈分枝閉塞症における、光干渉断層血管造影による毛細血管循環の浅層と深層の差は遷延する黄斑浮腫と関連する)
掲載雑誌	Invest Ophthalmol Vis Sci.2017;58(4):2038-2043
論文審査委員	(主査) 教授 神谷英紀 教授 佐藤元彦 教授 天野哲也 教授 宮地茂

学位論文内容の要旨

【背景】

網膜静脈分枝閉塞症 (BRVO) は糖尿病網膜症に次ぐ患者数の網膜循環疾患である。BRVOにおける視力低下の主な原因は黄斑浮腫であり、近年抗血管内皮増殖因子 (抗 VEGF) 薬の硝子体注射により良好な視力回復が得られている。しかし、一部症例では黄斑浮腫の遷延が問題となり、その予後を予測することは困難であった。本研究では、網膜毛細血管を3次元に検出することができる光干渉血管造影 (OCTA) を用いて、網膜の層ごとの血管障害が異なる事が黄斑浮腫遷延に関与しているという仮説を調査した。

【方法】

後ろ向き観察研究。12ヶ月以上経過観察できたBRVO患者を対象とした。最終受診から3ヶ月以内に黄斑浮腫を認める症例を遷延する黄斑浮腫症例と定義した。3×3mmの撮像範囲のOCTAで黄斑部の血流を検出し、網膜神経節細胞層に存在する浅層血流 (SCP) と網膜内顆粒層に存在する深層血流 (DCP) の血流面積を測定した。さらにSCPとDCPの差を測定し、Gap vesselとして定量評価を行った。

【結果】

20人20眼のBRVO症例を対象とした。7眼が遷延する黄斑浮腫を認め、13眼は認め

なかった。Gap vessel は遷延する黄斑浮腫を認める症例で有意に大きかった (14.34% vs 8.02%, $P=0.0013$)。その他の因子は両群間で差を認めなかった。

【結論】

網膜の浅層と深層の毛細血管脱落の差は、BRVO に伴う遷延する黄斑浮腫発症に関わっている可能性がある。

論文審査の結果の要旨

網膜静脈分枝閉塞症 (BRVO) は、網膜循環疾患として糖尿病網膜症に次ぐ患者数の疾患である。BRVO における視力低下の主な原因は黄斑浮腫であり、近年抗血管内皮増殖因子 (抗 VEGF) 薬の硝子体注射により良好な視力回復が得られている。しかし、一部の症例では黄斑浮腫の遷延が問題となり、その予後を予測することは困難であった。本研究は、網膜毛細血管を 3 次元に検出することができる光干渉血管造影 (OCTA) を用いて、網膜の層ごとの血管障害が異なる事が黄斑浮腫遷延に関与しているという仮説を立て検討している。

後ろ向き観察研究。当院眼科で 12 ヶ月以上経過観察できた BRVO 患者を対象としている。最終受診から 3 ヶ月以内に黄斑浮腫を認める症例を遷延する黄斑浮腫症例と定義した。3×3mm の撮像範囲の OCTA で黄斑部の血流を検出し、網膜神経節細胞層に存在する浅層血流 (SCP) と網膜内顆粒層に存在する深層血流 (DCP) の血流面積を測定した。さらに SCP と DCP の差を測定し、Gap vessel として定量評価を行っている。

20 人 20 眼の BRVO 症例を評価した。そのうち 7 眼が遷延する黄斑浮腫を認め、13 眼は認めなかった。Gap vessel は遷延する黄斑浮腫を認める症例で有意に大きかった (14.34% vs 8.02%, $P=0.0013$)。その他の因子は両群間で差を認めなかった。

以上の結果より、網膜の浅層と深層の毛細血管脱落の差は、BRVO に伴う遷延する黄斑浮腫発症に関わっている可能性があることが示された。OCTA を用いて、今回明らかになった網膜浅層と深層の毛細血管の脱落の程度を評価することにより、黄斑浮腫が遷延するかどうかの予測が可能となり、治療方針の決定に重要な役割を果たす可能性が示唆された。価値のある新しい評価方法に関する報告であり、学位授与に値する論文と判断する。

氏名	久野晋平
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	乙第428号
学位授与年月日	令和6年2月29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	Impact of general anesthesia on ablation catheter stability during pulmonary vein isolation based on a novel measurement approach (新しい測定方法に基づく、肺静脈隔離中のカテーテルの安定性に与える全身麻酔の影響)
掲載雑誌	Scientific Reports.2023;13(1):17204
論文審査委員	(主査) 教授 内藤宗和 教授 佐藤元彦 教授 石本卓嗣 教授 松山克彦

学位論文内容の要旨

【背景】

心房細動（AF）に対するカテーテルアブレーション治療として、肺静脈隔離術（PVI）の有効性は確立されている。PVIは、通常全身麻酔（GA）または意識下鎮静（CS）下で行われる。PVI中のカテーテルの安定性を妨げる要因として心拍と呼吸が報告されており、不安定な呼吸や心拍はカテーテルアブレーションによる焼灼効果を低減して、PVI後の心房細動再発率に影響する可能性がある。PVIをGAで行うことでカテーテルの安定性を改善し、治療成績を改善する可能性がある。しかし、GAがCSと比較してカテーテルの安定性を改善させることを示した報告はほとんどない。

【目的】

アブレーションカテーテルの動きを解析し、PVI中のアブレーションカテーテルの安定性をGAとCSで比較検討すること。

【方法】

EnSite Precision™ マッピングシステムを用いて当院で初回PVIを受けた心房細動患者を登録し、2群（GA群とCS群）に分けた。PVI中のアブレーションカテーテルの安定性をカテーテル先端の位置センサーより取得される3次元座標の変化から移動距離を算出

し、比較・検討した。

【結果】

結果として30例（GA群17例，CS群13例）の患者が登録された。年齢，性別，Body mass index，睡眠時無呼吸症候群を含むベースライン患者特性は両群で差はなかった。解析された3次元座標は148,976点／患者であった。GA群のカテーテル先端移動距離はCS群より有意に小さかった（0.92 [0.82-1.16] vs 1.25 [1.14-1.38]， $p=0.01$ ）。肺静脈隔離の領域を16分割して解析すると，すべての領域においてGA群のカテーテル先端移動距離はCS群に比べて小さく，左下肺静脈の前側，左下肺静脈の後側，左肺静脈分岐部の前側，右下肺静脈の底部および右肺静脈分岐部の後側で統計学的に有意に小さかった（1.28 [0.95-1.62] vs. 1.64 [1.27-2.10]， $p=0.03$ ；0.73 [0.46-0.86] vs. 1.01 [0.85-1.07]， $p=0.03$ ；0.70 [0.53-0.81] vs. 1.02 [0.71-1.42]， $p=0.02$ ；0.67 [0.52-1.02] vs. 1.01 [0.72-1.25]， $p=0.03$ ；and 1.01 [0.81-1.46] vs. 1.45 [1.41-1.77]， $p=0.02$ ）。

【結論】

心房細動に対するPVIの麻酔方法として，GAはCSよりもカテーテルの安定性が優れていることが明らかとなった。GA下に手技を行うことは，有効で安全なPVIに貢献する可能性がある。

論文審査の結果の要旨

【背景】

心房細動（AF）に対するカテーテルアブレーション治療として，肺静脈隔離術（PVI）の有効性は確立されている。PVIは，通常全身麻酔（GA）または意識下鎮静（CS）下で行われる。PVI中のカテーテルの安定性を妨げる要因として心拍と呼吸が報告されており，不安定な呼吸や心拍はカテーテルアブレーションによる焼灼効果を低減して，PVI後の心房細動再発率に影響する可能性がある。PVIをGAで行うことでカテーテルの安定性を改善し，治療成績を改善する可能性がある。しかし，GAがCSと比較してカテーテルの安定性を改善させることを示した報告はほとんどない。

【目的】

アブレーションカテーテルの動きを解析し，PVI中のアブレーションカテーテルの安定性をGAとCSで比較検討すること。

【方法】

EnSite Precision™ マッピングシステムを用いて当院で初回PVIを受けた心房細動患者を登録し，2群（GA群とCS群）に分けた。PVI中のアブレーションカテーテルの安定性をカテーテル先端の位置センサーより取得される3次元座標の変化から移動距離を算出し，比較・検討した。

【結果】

30例（GA群17例，CS群13例）の患者が登録された。年齢，性別，Body mass index，睡眠時無呼吸症候群を含むベースライン患者特性は両群で差はなかった。解析された3次元座標は148,976点／患者であった。GA群のカテーテル先端移動距離はCS群より有意に小さかった（0.92 [0.82-1.16] vs. 1.25 [1.14-1.38], p=0.01）。肺静脈隔離の領域を16分割して解析すると，すべての領域においてGA群のカテーテル先端移動距離はCS群に比べて小さく，左下肺静脈の前側，左下肺静脈の後側，左肺静脈分岐部の前側，右下肺静脈の底部および右肺静脈分岐部の後側で統計学的に有意に小さかった（1.28 [0.95-1.62] vs. 1.64 [1.27-2.10], p=0.03; 0.73 [0.46-0.86] vs. 1.01 [0.85-1.07], p=0.03; 0.70 [0.53-0.81] vs. 1.02 [0.71-1.42], p=0.02; 0.67 [0.52-1.02] vs. 1.01 [0.72-1.25], p=0.03; and 1.01 [0.81-1.46] vs. 1.45 [1.41-1.77], p=0.02）。

【結論】

心房細動に対するPVIの麻酔方法として，GAはCSよりもカテーテルの安定性が優れていることが明らかとなった。GA下に手技を行うことは，有効で安全なPVIに貢献する可能性がある。

このような明解な報告は見当たらず，今後の臨床研究に大きく寄与するものがあり，学位授与に値する論文であると判断した。

氏 名	さわ だ ひろ あき 沢 田 博 章
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	乙第429号
学位授与年月日	令和6年3月21日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題目	Epidemiological Features and Clinical Presentations of Acute Coronary Syndrome in Young Patients (若年性急性冠症候群の臨床的、疫学的特徴)
掲載雑誌	Internal Medicine.2020;59(9):1125-1131
論文審査委員	(主査) 教授 鈴木 孝 太 教授 内 藤 宗 和 教授 神 谷 英 紀 教授 松 山 克 彦

学位論文内容の要旨

【背景】

若年者の急性冠症候群は比較的まれな疾患であるが、発症時には重篤となる場合が多い。にもかかわらず、その予測因子は曖昧であり、予防に関するガイドラインはない。

【目的】

2014/1～2017/12までの期間に経皮的冠動脈形成術を施行した急性冠症候群患者362人を対象に、後ろ向きに解析を行った。

若年群を50歳以下、高齢者群を51歳以上とし、疫学的データ、従来の冠疾患危険因子、臨床所見、短期転帰を評価した。

【結果】

合計361人の連続した急性冠症候群患者のうち37人が若年群でした(10.2%)。

高齢者群と比較して、若年者群では男性(94.6% vs 73.8%, $p<0.001$)喫煙者(70.3% vs 29.9%, $p<0.001$)、肥満(67.6% vs 27.8%, $p<0.001$)の割合が高いことが示された。

エイコサペンタエン酸(EPA)／アラキドン酸(AA)比は、高齢者群よりも若年者群の方が有意に低かった[0.17 vs 0.25, $p=0.002$]。

心肺停止および経皮的な心肺補助装置の使用率は、高齢者群よりも若年者群の方が高かった(24.3% vs 8.6%, $p=0.003$, 16.2% vs 3.1%, $p<0.001$)。

【結論】

若年者群では、急性冠症候群発症時には高齢者群よりも重篤な臨床症状が観察された。若年急性冠症候群患者の背景は高齢者群と比較して、喫煙、肥満、そして低い EPA/AA 比がリスクとなっていた。

若年 ACS 患者の治療においてはこれらすべてのリスクを考慮して治療に当たるべきである。

論文審査の結果の要旨

【背景】

冠動脈疾患は、国内外を問わず、死亡と障害の主要な原因となっている。急性冠症候群は、主に高齢者に発生するものであり、若年者においては比較的まれな疾患であるが、徐々に増加している。また、若年での発症時には重篤となる場合が多い。このような状況にもかかわらず、その予測因子は曖昧であり、予防に関するガイドラインは定められていない。

本研究では、若年発症の急性冠症候群について、高齢者での発症と比較し、どのような臨床像の違いがあるかを検討することを目的とした。

【方法】

2014/1～2017/12の期間に、経皮的冠動脈形成術を施行した急性冠症候群患者362人を対象に、後ろ向きコホートとして検討を行った。若年群を50歳未満、高齢群を50歳以上とし、両群について、年齢や性別、従来の冠疾患危険因子、臨床所見、短期転帰を比較した。

【結果】

合計361人の連続した急性冠症候群患者のうち37人が若年群であった(10.2%)。高齢群と比較して、若年群では男性(94.6% vs 73.8%, $p<0.001$)、喫煙者(70.3% vs 29.9%, $p<0.001$)、肥満(67.6% vs 27.8%, $p<0.001$)の割合が高いことが示された。また臨床所見では、エイコサペンタエン酸(EPA)／アラキドン酸(AA)比について、高齢者群よりも若年者群の方が有意に低かった[0.17 (0.12-0.25) vs 0.25 (0.18-0.37), $p=0.002$]。

短期転帰については、心肺停止および経皮的心肺補助装置の使用率が、高齢者群よりも若年者群の方が高かった(24.3% vs 8.6%, $p=0.003$, 16.2% vs 3.1%, $p<0.001$)。

【結論】

若年群では、急性冠症候群発症時には高齢群よりも重篤な臨床症状が観察された。若年群の背景は高齢群と比較して、喫煙、肥満、そして低い EPA/AA 比がリスクとなっていた。若年急性冠症候群患者の治療においては、これらすべてのリスクを考慮して治療に当たるべきである。

本論文は、急性冠症候群のうち、重篤となりやすい若年者での発症が、生活習慣などの

患者背景や、臨床所見、短期転帰について、高齢者での発症と違いがあることを明らかにした。今後、これらの違いを考慮して、若年者の予防を進めるとともに、治療においても有用な知見であると考えられ、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	おか もと ひろ き 岡 本 啓 希
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	乙第430号
学位授与年月日	令和6年3月21日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題目	Artesunate and cisplatin synergistically inhibit HNSCC cell growth and promote apoptosis with artesunate-induced decreases in Rb and phosphorylated Rb levels (アルテスネートとシスプラチンは相乗的に頭頸部扁平上皮癌細胞の増殖を阻害し、アルテスネートにより誘導される Rb およびリン酸化 Rb レベルの低下によりアポトーシスを促進する)
掲載雑誌	ONCOLOGY REPORTS.2023;50(2):154
論文審査委員	(主査) 教授 福井 高 幸 教授 中野 正 吾 教授 佐々 直 人 教授 久保 昭 仁

学位論文内容の要旨

【要旨】

頭頸部癌治療において一般的にシスプラチンを使用するが、高齢者等腎機能低下例において使用が制限され、かつ奏効率は50%以下とされる。シスプラチンの有効性を増強しかつ、腎機能に忍容性のある付加薬剤が期待される。本研究では、頭頸部扁平上皮癌(HNSCC)細胞に対する抗マラリア薬アルテミシニンとシスプラチン、及び鉄併用での抗腫瘍効果を調べた。アルテミシニン誘導体のアルテスネートとジヒドロアルテミシニンが細胞増殖抑制効果を有し、より抗腫瘍効果を示したアルテスネートを選択した。アルテスネート、シスプラチン、鉄の組み合わせは細胞増殖を阻害、さらにアポトーシスを誘導を惹起することが判明した。またS/G2-Mを停止させることがわかった。アルテスネートによる頭頸部扁平上皮癌細胞株におけるRbレベル低下も判明した。

【対象と方法】

HNSCC由来、UM-SCC-23およびUM-SCC-81B細胞株を使用。アルテミシニン、デオキシアルテミシニン、ジヒドロアルテミシニン、アルテスネート、シスプラチン、を薬剤として使用、希釈にDMSOを用いた。細胞生存率測定：UM-SCC-23細胞は 1.7×10^3

個/ウェル, UM-SCC-81B 細胞は 1.0×10^3 個/ウェルで 96 ウェル平底プレートに播種。アルテミシニンおよびその誘導体 (0.2 ~ 200 μ M), シスプラチン (0.6 ~ 4 μ g/mL), 鉄 (0.0008 ~ 0.1mM) とインキュベート後, WST-1 アッセイ, マイクロプレートリーダーを用いて測定した。細胞周期はフローサイトメトリーを, 細胞死はアネキシン V/PI を用いたフローサイトメトリーを使用し, 解析に FlowJoV9 を用いた。細胞周期関連分子である CDK やサイクリン, Rb やリン酸化 Rb など細胞内の各々の特定タンパク検出解析にはウェスタンブロット法を使用した。

【結果】

各アルテミシニン誘導体中, 最も細胞増殖抑制効果を有するアルテスネートを選択した。頭頸部扁平上皮癌細胞株においてシスプラチン, アルテスネート, および鉄は単剤よりもよりそれらの複合的細胞増殖抑制効果を有し, よりアポトーシスを誘導した。細胞周期の S/G2-M を停止した。アルテスネートが Rb の発現を抑制することがウェスタンブロット解析及び mRNA レベルでも生じることが判明した。siRNA を用いた解析では Rb 発現を抑制した細胞株ではいずれも細胞死は観察されず, 細胞周期に影響を与えることなく未処理細胞と同等の増殖能を示した。

【考察・結論】

アルテスネートの頭頸部扁平上皮癌細胞に対する抗腫瘍効果はシスプラチン, さらに低用量シスプラチンとの併用で増強した。アルテスネートはシスプラチンの抗腫瘍効果を増強し, 腎機能障害を有する高齢者を含めて広く使用できることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

【背景】

頭頸部癌薬物治療では一般的にシスプラチンを使用するが, 高齢者等腎機能低下例では使用が制限され, かつ奏効率は 50% 以下とされる。シスプラチンの有効性を増強しかつ, 腎機能に影響しない付加薬剤が期待されている。

本研究では, 頭頸部扁平上皮癌 (HNSCC) 細胞に対する抗マラリア薬アルテミシニンとシスプラチン, 及び鉄併用での抗腫瘍効果を調べた。

【研究の対象と方法】

HNSCC 由来の UM-SCC-23 および UM-SCC-81B 細胞株を用いて研究をおこなった。アルテミシニン, デオキシアルテミシニン, ジヒドロアルテミシニン, アルテスネート, シスプラチンを薬剤として使用した。細胞生存率測定: UM-SCC-23 細胞は 1.7×10^3 個/ウェル, UM-SCC-81B 細胞は 1.0×10^3 個/ウェルで 96 ウェル平底プレートに播種。アルテミシニンおよびその誘導体 (0.2 ~ 200 μ M), シスプラチン (0.6 ~ 4 μ g/mL), 鉄 (0.0008 ~ 0.1mM) とインキュベート後, WST-1 アッセイ, マイクロプレートリーダー

を用いて測定した。細胞周期はフローサイトメトリーにて、細胞死はアネキシン V/PI を用いたフローサイトメトリーを使用し、解析には FlowJoV9 を用いた。細胞周期関連分子である CDK やサイクリン、Rb やリン酸化 Rb など細胞内の各々の特定タンパク検出解析にはウェスタンブロット法を行った。

【結果】

各アルテミスニン誘導体中、最も細胞増殖抑制効果を有するアルテスネートを選択した。頭頸部扁平上皮癌細胞株においてシスプラチン、アルテスネート、および鉄は単剤よりもよりそれらの複合的細胞増殖抑制効果を有し、よりアポトーシスを誘導した。細胞周期では S/G2-M を停止した。アルテスネートは Rb の発現を抑制することがウェスタンブロット解析及び mRNA レベルでも生じることが判明した。siRNA を用いて Rb 発現を抑制した細胞株ではいずれも細胞死は観察されず、細胞周期に影響を与えることなく未処理細胞と同等の増殖能を示した。

【考察・結論】

アルテスネートの頭頸部扁平上皮癌細胞に対する抗腫瘍効果はシスプラチン、さらに低用量シスプラチンとの併用で増強した。アルテスネートはシスプラチンの抗腫瘍効果を増強し、腎機能障害を有する高齢者を含めて広く使用できることが示唆された。

本研究は頭頸部扁平上皮癌細胞株を用いてアルテスネートの抗腫瘍効果を証明し、シスプラチンとの併用効果を示したものである。また、それら薬剤がアポトーシスを誘発し細胞周期に影響していることを示し、機序を明らかにした。本研究の結果は将来の頭頸部癌の治療に有用となることを見込まれ、学位授与に値する論文であると判断した。

博 士 学 位 論 文

内容の要旨及び審査の結果の要旨

第41集

令和6年6月

発行年月日 令和6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)