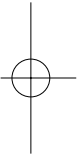
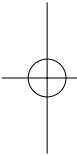


博 士 学 位 論 文

内 容 の 要 旨

及 び

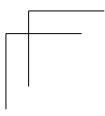
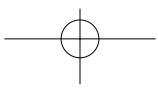
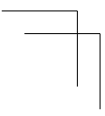
審 査 の 結 果 の 要 旨



第 32 集

平成 27 年 6 月

愛 知 医 科 大 学



は し が き

本集は，学位規則（昭和 28 年 4 月 1 日文部省令第 9 号）第 8 条による公表を目的として，平成 26 年 4 月から平成 27 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 435 号	岩 倉 賢 也	Simultaneous and sensitive analysis of fourth-generation antidepressants in human plasma by ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (UPLC-MS-MS を用いたヒト血漿中第四世代抗うつ薬の高感度一斉分析)	… 1
〔2〕	甲第 436 号	大 山 由里子	Effect of the ethanol extract of <i>Pleurotus eryngii</i> on bone metabolism in ovariectomized rats (エリンジ抽出物が閉経後骨粗鬆症モデルラットの骨代謝に及ぼす影響)	… 4
〔3〕	甲第 437 号	正 田 哲 雄	Cell type-dependent effects of corticosteroid on periostin production by primary human tissue cells(組織細胞におけるペリオスチン産生とステロイド剤の効果)	… 8
〔4〕	甲第 438 号	遠 山 幸 男	Contribution of Plasma Proteins, Albumin and Alpha 1-Acid Glycoprotein, to Pharmacokinetics of a Multi-targeted Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor, Sunitinib, in Analbuminemic Rats (無アルブミン血症ラットにおけるマルチターゲット型受容体チロシンキナーゼ阻害剤スニチニブの薬物動態への血漿タンパク質であるアルブミンおよび α_1 -酸性糖タンパク質の寄与)	… 12

掲載順位	学位授与番号	氏 名	論 文 題 名	頁
〔5〕	甲第 439 号	梅 村 拓 巳	Investigation of the risk factors of anaerobic bacteremia in a case-control study (嫌気性菌血症におけるリスクファクターの探索 - ケースコントロール研究)	… 15
〔6〕	甲第 440 号	佐 藤 洋 造	Percutaneous Drainage for Afferent Limb Syndrome and Pancreatic Fistula via the Blind End of the Jejunal Limb after Pancreatoduodenectomy or Bile Duct Resection (膵胆道がん術後の輸入脚症候群および膵液瘻に対する、挙上空腸盲端部を介した経皮的ドレナージ術の検討)	… 18
〔7〕	甲第 441 号	青 山 正 寛	Expression of Mitogen-activated Protein Kinases in Chronic Subdural Hematoma Outer Membranes (慢性硬膜下血腫外膜における Mitogen-activated Protein Kinases の発現)	… 20
〔8〕	甲第 442 号	大 曲 貴 夫	Are strict isolation policies based on susceptibility testing actually effective in the prevention of the nosocomial spread of multi-drug-resistant gram-negative rods? (抗菌薬感受性試験結果に基づく、多剤耐性菌の院内伝播を防ぐための厳格な隔離予防策は実際に有効か?)	… 23

掲載順位	学位授与番号	氏 名	論 文 題 名	頁
[9]	甲第 443 号	三 浦 陽 子	Anti-Androgenic Activity of Icarisid II from Epimedium Herb in Prostate Cancer LNCaP Cells (イカリソウ由来 Icarisid II の前立腺癌 LNCaP 細胞に対する抗アンドロゲン作用)	… 26
[10]	甲第 444 号	岡 出 隼 人	Characterization of plasmid-mediated quinolone resistance determinants in <i>Klebsiella pneumoniae</i> and <i>Escherichia coli</i> from Tokai, Japan (日本国内における肺炎桿菌及び大腸菌由来プラスミド媒介性キノロン耐性遺伝子の特徴)	… 29
[11]	甲第 445 号	Md. Ekhtear Hossain	Arsenic augments the uptake of oxidized LDL by upregulating the expression of lectin-like oxidized LDL receptor in mouse aortic endothelial cells (ヒ素はマウス血管内皮細胞においてレクチン類似酸化 LDL 受容体の発現を増加させることで酸化 LDL の細胞への取り込みを增強する)	… 32
[12]	甲第 446 号	安 藤 一 雄	Centrally administered isoproterenol induces sympathetic outflow via brain prostaglandin E ₂ -mediated mechanisms in rats (ラットにおいて、イソプロテレノールの脳室内投与により、脳のプロスタグランジン E ₂ を介して交感神経系が賦活化される機構)	… 35

掲載順位	学位授与番号	氏 名	論 文 題 名	頁
[13]	甲第 447 号	有 田 亜 紀	Risk factors for automobile accidents caused by falling asleep while driving in obstructive sleep apnea syndrome (睡眠時無呼吸症候群における居眠り運転事故発生要因)	… 38
[14]	甲第 448 号	高 田 真 澄	Peripheral Viewing during Exposure to a 2D/3D Video Clip: Effects on the Human Body (2D/3D 映像視聴時の周辺視が人体に及ぼす影響)	… 41
[15]	甲第 449 号	水 谷 圭 吾	Effect of low concentrations of hyaluronan and chondroitin sulfate on flow rates (低濃度ヒアルロン酸とコンドロイチン硫酸が流速に及ぼす影響)	… 44
[16]	甲第 450 号	成 定 明 彦	Inverse association of des-acyl ghrelin with worksite blood pressure in overweight/obese male workers (肥満男性労働者におけるデスアシルグレリンと職場血圧の逆相関関係)	… 46
[17]	甲第 451 号	鬼 塚 知 里	Arterial blood pressure response to head-up tilt test and orthostatic tolerance in nurses (看護師の起立試験に対する血圧反応と起立耐性)	… 49

掲載順位	学位授与番号	氏 名	論 文 題 名	頁
[18]	乙第 365 号	森 康 浩	Anger Is a Distinctive Feature of Epilepsy Patients with Depression (怒りは、てんかん患者に伴ううつの特徴である)	… 52
[19]	乙第 366 号	加 藤 大 貴	Feasibility and safety of intracoronary nicorandil infusion as a novel hyperemic agent for fractional flow reserve measurements (部分冠血流予備量比測定にて最大充血を得るための代替薬としてニコランジル冠注における有用性と安全性の検討)	… 54
[20]	乙第 367 号	杉 田 威一郎	Comparative Analysis of Hyaluronan's Affinity for Antivascular Endothelial Growth Factor Agents (種々な抗血管内皮増殖因子薬に対するヒアルロン酸の親和性の比較解析)	… 57
[21]	乙第 368 号	横 江 徳 仁	<i>UGT1A1</i> *28 is associated with greater decrease in serum K ⁺ levels following oral intake of procaterol (<i>UGT1A1</i> *28 はプロカテロール経口摂取後の血清 K 値の低下に大きく影響している)	… 60
[22]	乙第 369 号	河 村 直 彦	Low-dose aspirin-associated upper gastric and duodenal ulcers in Japanese patients with no previous history of peptic ulcers (潰瘍既往のない患者における低用量アスピリン潰瘍の実態)	… 63

掲載順位	学位授与番号	氏 名	論 文 題 名	頁
[23]	乙第 370 号	清 水 祐 樹	Sleep-related rhythm in 6 cpm power of electrogastrogram during sleep in constipated young women (便秘を主訴とする若年女性の睡眠中の胃電図における 6cpm パワーの睡眠関連周期)	… 66
[24]	乙第 371 号	牧 野 泉	The Effects of Exercise Therapy for the Improvement of Jaw Movement and Psychological Intervention to Reduce Parafunctional Activities on Chronic Pain in the Craniocervical Region (頭頸部における非器質的慢性痛に対する下顎運動療法と口腔パラファンクション行動を減少させるための心理介入による効果)	… 69
[25]	乙第 372 号	宮 川 博 文	変形性膝関節症患者の膝機能に及ぼす運動効果－X線重症度別検討－	… 72
[26]	乙第 373 号	三 宅 豪一郎	Effects of topical diquafosol pretreatment on intraoperative corneal wetting (Diquafosol 点眼前処置の手術中角膜水濡れ性に対する効果：人工涙液との一重盲検研究)	… 75

氏 名	岩 倉 賢 也
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学位授与番号	甲第 435 号
学位授与年月日	平成 26 年 5 月 22 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	Simultaneous and sensitive analysys of fourth-generation antidepressants in human plasma by ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (UPLC-MS-MS を用いたヒト血漿中第四世代抗うつ薬の高感度一斉分析)
論文審査委員	(主査) 教授 中 川 隆 教授 妹 尾 洋 教授 米 田 政 志 教授 松 浦 克 彦

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

ここ数年を掛け、抗うつ薬は著しい進化を遂げ、第一、第二世代（三環系、四環系抗うつ薬）や第三世代抗うつ薬（SSRI）とは作用機序が異なり、副作用の少なさが特徴である第四世代抗うつ薬も現在は広く用いられるようになっている。本研究では、UPLC-MS-MS を用いた、ヒト血漿中第四世代抗うつ薬 7 種類（ミルナシプラン、シブトラミン、デュロキセチン、ブプロピオン、ミルタザピン、チアネプチン、モクロベミド）を含む、9 種類（前述 7 種類＋トラゾドン、ネファゾドン）の抗うつ薬一斉分析方法確立を試みた。

【方法】

血漿 1mL に、抗うつ薬標準液と内部標準物質（ヴェンラファキシン）を添加し、250mM 炭酸水素ナトリウム水溶液 4 mL を加え試料とした。遠心後、前処理をした Oasis®HLB にロードし、蒸留水 3mL と 5% メタノールで洗浄した。クロロホルム：メタノール：アセトニトリル = 2 : 1 : 1 液 3mL で抽出し、窒素乾固後、初期移動相に溶解し、分析を行った。測定条件は以下の通りである。装置：Waters Acquity™ UPLC system, Acquity™ TQD, カラム：Agilent Poroshell 120 EC-C18 (100 × 2.1mm i.d., 2.7μm), カラム温度：40℃, 移動相：A (0.1% ギ酸), B (0.1% ギ酸含有アセトニトリル), グラディエント：80%A/20% B (0min) – 35%A/65% B (3min), 流速：0.5mL/min, 検出：ESI ポジティブモードで行った。また、ボランティア男性にミルナシプラン（トレドミン®）25mg を単回経口投与し、投与 0.5, 1,

2, 4, 8 時間後に採血し、血漿中薬物濃度を測定した。

【結果】

全ての薬物の測定は3分以内に完了した。検出限界は0.0002 – 0.1ng/mL, 回収率は60.3%以上であった。検量線は良好な直線性を示し、 r^2 は0.990以上で、精度は77.5 – 121%, 再現性は19.3%以内であった。また、経口投与されたヒト血漿中のミルナシプラン濃度の測定も可能であった。

【考察】

UPLC-MS-MSを用いた、血漿中第四世代抗うつ薬の一斉分析方法を開発し、回収率、検量線、精度、再現性ともに良好な結果を得た。第四世代抗うつ薬を対象とするものでは従来存在しなかった迅速かつ高感度な一斉分析方法であり、今後、臨床医学、法医学分野での応用が期待できる。

論文審査の結果の要旨

ここ数年来、抗うつ薬の開発は著しい進化を遂げ、従来の第一、第二世代（三環系、四環系抗うつ薬、第三世代抗うつ薬（SSRI）とは異なる作用機序を持ち、副作用が軽減された第四世代抗うつ薬が現在では広く臨床使用されている。本研究は UPLC-MS-MS を用い、ヒト血漿における第四世代抗うつ薬7種類（ミルナシプラン、シブトラミン、デュロキセチン、ブプロピオン、ミルタザピン、チアネプチン、モクロベミド）を含む合計9種類（前述7種類+トラゾドン、ネファゾドン）の抗うつ薬一斉分析方法の確立を試みたものである。

血漿 1mL に抗うつ薬標準液と内部標準物質（ヴェンラファキシン）、250mM 炭酸水素ナトリウム水溶液 4mL を添加し遠心後、蒸留水 3mL と 5% メタノールで洗浄した。その後クロロホルム：メタノール：アセトニトリル = 2：1：1 液 3mL で抽出し、窒素乾固後に初期移動相に溶解し分析した。以下のごとく測定機器等を設定した。

装置：Waters Acquity™ UPLC system, Acquity™ TQD,

カラム：Agilent Poroshell 120 EC-C18 (100 × 2.1mm i.d., 2.7μm),

カラム温度：40℃

移動相：A (0.1%ギ酸), B (0.1%ギ酸含有アセトニトリル),

グラディエント：80% A/20% B (0min) – 35% A/65% B (3min),

流速：0.5mL/min,

検出：ESI ポジティブモード

さらにボランティア男性にミルナシプラン（トレドミン®）25mg を単回経口投与し、経時的に8時間後まで採血し血漿中薬物濃度を測定した。

この測定系においては、全ての薬物測定は3分以内に完了し、検出限界、回収率、精度、再現性において良好な結果を得た。また、経口投与されたヒト血漿中のミルナシプラン濃

度の測定も可能であった。

本研究により UPLC-MS-MS を用いた血漿中第四世代抗うつ薬の一斉分析の方法論が確立でき、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	大山由里子 ^{おお やま ゆりこ}
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第 436 号
学位授与年月日	平成 26 年 6 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	Effect of the ethanol extract of <i>Pleurotus eryngii</i> on bone metabolism in ovariectomized rats (エリンギ抽出物が閉経後骨粗鬆症モデルラットの骨代謝に及ぼす影響)
論文審査委員	(主査) 教授 若 槻 明 彦 教授 春日井 邦 夫 教授 佐 野 力 教授 高 安 正 和

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

エストロゲンは女性の骨量維持に重要であり、閉経後骨粗鬆症は卵巣機能低下によりエストロゲンが欠乏し、骨吸収が骨形成を上回ることにより生じる。ホルモン補充療法(HRT)は骨量減少予防、骨折リスク減少のエビデンスが豊富であり、これまで閉経後骨粗鬆症の第一選択薬として用いられてきた。2002年に Women's Health Initiative (WHI) により、HRT のリスクはそのベネフィットを上回ると報告され、代わってビスホスホネート製剤、選択的エストロゲン受容体作用薬が閉経後骨粗鬆症の治療薬として用いられている。しかし、これらの薬剤にも有害事象は報告されており、安全かつ有効な骨粗鬆症治療法の確立が期待されている。このような背景から食事や運動といった生活習慣の改善が、これまで以上に重要視されつつある。マッシュルームは以前より自然健康食品として認知されており、中でもエリンギは抗腫瘍作用、抗動脈硬化作用、抗アレルギー作用、抗コレステロール作用を有すると報告されている。また近年、エリンギにはエストロゲン作用を有することが指摘されており、閉経後骨粗鬆症の予防に有用であると考えられる。そこで本研究では、エリンギ抽出物(PEE)が閉経後骨粗鬆症モデルラットにおける骨代謝への影響を検討した。

【方法】

12 週齢の雌 Wistar ラットを Baseline(n=5), Sham(n=8), OVX(n=8), OVX/ERI(n=8) の 4 群に分割し、Sham 群には偽手術、OVX, OVX/ERI 群には両側卵巣摘出術を施した。OVX/ERI 群には術後 2 日目より胃ゾンデを用い PEE (エタノール抽出物, 500mg/kg

b.w./day) を連日経口投与した。術後 12 週後に 3 群とも屠殺し、両側大腿骨を摘出した。右大腿骨は DXA 法, pQCT 法を用い骨量測定後, 3 点曲げ試験により骨強度を測定した。左大腿骨は遠位骨幹端部において非脱灰標本を作成し, 骨形態計測を行った。

【結果】

1. ラットの体重: Sham, OVX, OVX/ERI 群の 3 群間で有意差はなく, PEE 投与による体重の変化は認めなかった。
2. DXA 法: Sham, OVX 群の骨塩量 (BMC) と骨密度 (BMD) は Baseline 群と比較し有意に高値であり, OVX 群の BMD は, Sham 群と比較し有意に低値であった。しかし OVX 群と OVX/ERI 群の間ではいずれの項目も有意差を認めなかった。
3. pQCT 法: 骨幹端部において, OVX 群の海綿骨 BMC は Sham 群と比較し有意に高値であったが, BMD は Sham 群と比較し有意に低値であった。骨幹部では BMC, BMD ともに Sham 群と OVX 群で有意差を認めなかった。これらの項目のいずれも PEE の投与による改善は認めなかった。
4. 骨形態計測: OVX 群は Sham 群と比較し, 骨量と骨梁数は有意に低値であり, 類骨量と類骨面は有意に高値であった。また, OVX 群は Sham 群と比較し骨石灰化面と骨形成速度を有意に亢進しており, 卵巣摘出により骨吸収, 骨形成ともに亢進していることが示された。OVX 群と OVX/ERI 群間ではいずれの項目も有意差を認めなかった。
5. 骨強度: OVX 群と OVX/ERI 群間で 3 点曲げ試験によるいずれの項目も有意差は認めなかった。また, pQCT 法による力学的パラメーターである SSI も PEE の投与により改善を認めなかった。

【結論】

本検討では, 卵巣摘出ラットへの PEE の投与により骨量, 骨強度, 骨形態計測のいずれの項目においても改善はみられなかったことから, エリンギ摂取が閉経後骨粗鬆症の予防には有用でないことが示唆された。

論文審査の結果の要旨

【目的】

エストロゲンは女性の骨量維持に重要であり, 閉経後骨粗鬆症は卵巣機能低下によりエストロゲンが欠乏し, 骨吸収が骨形成を上回ることにより生じる。ホルモン補充療法 (HRT) はこれまで閉経後骨粗鬆症の第一選択薬として用いられてきたが, 2002 年に Women's Health Initiative (WHI) により, HRT のリスクはそのベネフィットを上回ると報告された。代わってビスホスホネート製剤, 選択的エストロゲン受容体作用薬が用いられているが, これらの薬剤にも有害事象は報告されている。このような背景から食事や運動といった生

活習慣の改善が、これまで以上に重要視されつつある。マッシュルームは以前より自然健康食品として認知されており、中でもエリンギは抗腫瘍作用、抗動脈硬化作用、抗コレステロール作用を有すると報告されている。また近年、エリンギにはエストロゲン作用を有することが指摘されており、閉経後骨粗鬆症の予防に有用であると考えられる。そこで本研究では、エリンギ抽出物（PEE）が閉経後骨粗鬆症モデルラットにおける骨代謝への影響を検討した。

【方法】

12週齢の雌 Wistar ラットを Baseline (n=5), Sham (n=8), OVX (n=8), OVX/ERI (n=8) の4群に分割し、Sham 群には偽手術、OVX, OVX/ERI 群には両側卵巢摘出術を施した。OVX/ERI 群には胃ゾンデを用い PEE（エタノール抽出物、500mg/kg b.w./day）を連日経口投与した。術後12週後に3群とも屠殺し、両側大腿骨を摘出した。右大腿骨はDXA法、pQCT法を用い骨量測定後、3点曲げ試験により骨強度を測定し、左大腿骨は遠位骨幹端部において非脱灰標本を作成し、骨形態計測を行った。

【結果】

1. ラットの体重：Sham, OVX, OVX/ERI 群の3群間で有意差はなく、PEE投与による体重の変化は認めなかった。
2. DXA法：Sham, OVX 群の骨塩量（BMC）と骨密度（BMD）はBaseline群と比較し有意に高値であり、OVX群のBMDは、Sham群と比較し有意に低値であった。しかしOVX群とOVX/ERI群の間ではいずれの項目も有意差を認めなかった。
3. pQCT法：骨幹端部において、OVX群の海綿骨BMCはSham群と比較し有意に高値であったが、BMDはSham群と比較し有意に低値であった。骨幹部ではBMC, BMDともにSham群とOVX群で有意差を認めなかった。これらの項目のいずれもPEEの投与による改善は認めなかった。
4. 骨形態計測：OVX群はSham群と比較し、骨量と骨梁数は有意に低値であり、類骨量と類骨面は有意に高値であった。また、OVX群はSham群と比較し骨石灰化面と骨形成速度を有意に亢進しており、卵巢摘出により骨吸収、骨形成ともに亢進していることが示された。OVX群とOVX/ERI群間ではいずれの項目も有意差を認めなかった。
5. 骨強度：OVX群とOVX/ERI群間で3点曲げ試験によるいずれの項目も有意差は認めなかった。また、pQCT法による力学的パラメーターであるSSIもPEEの投与により改善を認めなかった。

【結論】

本検討では、卵巢摘出ラットへのPEEの投与により骨量、骨強度、骨形態計測のいずれの項目においても改善はみられなかったことから、エリンギ摂取が閉経後骨粗鬆症の予防には有用でないことが示唆された。

以上より，本研究では閉経後骨粗鬆症の予防医学に対し，極めて有用な情報を提供する
ものであり，学位を授与するに値すると判断した。

氏 名	しょう だ てつ お 雄 正 田 哲 雄
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学位授与番号	甲第 437 号
学位授与年月日	平成 26 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	Cell type-dependent effects of corticosteroid on periostin production by primary human tissue cells(組織細胞におけるペリオスチン産生とステロイド剤の効果)
論文審査委員	(主査) 教授 小 林 章 雄 教授 高 村 祥 子 教授 山 口 悦 郎 教授 奥 村 彰 久

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

【背景】

ペリオスチンは、約 90kDa の細胞外基質蛋白質の一つであり、IL-4/IL-13 や TGF- β によって刺激された上皮細胞や線維芽細胞から産生されることが知られている。喘息患者の肥厚した基底膜、あるいはアトピー性皮膚炎 (AD) 患者の真皮組織に沈着を認め、組織リモデリングへの関与が報告されて以降、アレルギー疾患の病態に深く関与する分子として注目されている。リモデリングへの関与に加えて、ペリオスチンは血中での検出が可能であり新規バイオマーカーとしての可能性が指摘されている。特に血中ペリオスチン値はステロイド抵抗性喘息患者に対する抗IL-13抗体治療の効果を予測する指標となり得ること (N Engl J Med 2011) から、重症喘息の新規バイオマーカーとして期待されている。また、最近では、AD において、真皮内に沈着するペリオスチンが TSLP を誘導し、炎症の慢性化に寄与すると報告されている (JCI 2013)。病態形成やバイオマーカーとしての役割が明らかになる一方で、気道・皮膚組織におけるペリオスチン生合成機序や、ステロイド薬の効果には不明な点が多く残されている。これまでの報告では、気道上皮細胞からのペリオスチン産生はステロイド薬により顕著に抑制される。しかし、この実験的事実はペリオスチンの喘息病態形成やバイオマーカーとしての臨床的な役割を説明するには不十分で整合性を欠いている。そこで本研究では、上皮細胞以外の気道・皮膚組織構成細胞におけるペリオスチン産生とそれに対するステロイド薬の効果を検討した。

【方法】

正常ヒト肺・皮膚由来の線維芽細胞および微小血管内皮細胞を 100 nM Dexamethasone (DEX) の存在下および非存在下に、10 ng/ml の IL-4、IL-13 または TGF- β を添加した。刺激開始後 48 時間までのペリオスチン mRNA 発現変化を qPCR で、培養上清中のペリオスチン濃度を ELISA で測定した。

【結果】

線維芽細胞、微小血管内皮細胞ともに IL-4 または IL-13 添加により同程度のペリオスチン産生が認められた。線維芽細胞によるペリオスチン産生は DEX により完全に抑制されたが、微小血管内皮細胞によるペリオスチン産生は DEX の同時処理により相乗的に増強された。TGF- β 添加の場合、線維芽細胞では Th2 サイトカインと同程度のペリオスチン産生が認められたが、DEX は TGF- β による線維芽細胞のペリオスチン産生は抑制しなかった。微小血管内皮細胞は TGF- β 添加によるペリオスチン産生が認められなかった。この現象は肺の組織構成細胞だけでなく、皮膚の組織構成細胞においても再現できた。また、ELISA の結果と、リアルタイム PCR の結果は完全に一致していた。

【考察】

これまで Th2 サイトカインによって誘導されるペリオスチンの主な産生細胞は線維芽細胞であると考えられてきた。しかし、本研究でペリオスチンを産生する能力において *in vitro* での Th2 サイトカイン環境下では、微小血管内皮細胞は線維芽細胞に匹敵することを初めて示すことができた。肺の上皮下組織、皮膚の真皮組織では、線維芽細胞と同様に微小血管内皮細胞もペリオスチンの重要な産生源の可能性がある。IL-4/IL-13 による微小血管内皮細胞からのペリオスチンならびに TGF- β による線維芽細胞からのペリオスチンが、上皮下・真皮組織におけるステロイド抵抗性の線維化をもたらし、アレルギー性炎症の慢性化に重要な役割を果たしていることが示唆された。

【結論】

この結果は、組織細胞の種類、あるいは刺激の違いによりペリオスチン産生に対するステロイド薬の効果が多様であることを示す重要な知見である。

論文審査の結果の要旨

【背景】

ペリオスチンは、約 90kDa の細胞外基質蛋白質の一つであり、IL-4/IL-13 や TGF- β によって刺激された上皮細胞や線維芽細胞から産生されることが知られている。喘息患者の肥厚した基底膜、あるいはアトピー性皮膚炎 (AD) 患者の真皮組織に沈着を認め、組織リモデリングへの関与が報告されて以降、アレルギー疾患の病態に深く関与する分子として

注目されている。リモデリングへの関与に加えて、ペリオスチンは血中での検出が可能であり新規バイオマーカーとしての可能性が指摘されている。特に血中ペリオスチン値はステロイド抵抗性喘息患者に対する抗IL-13抗体治療の効果を予測する指標となり得ること(N Engl J Med 2011) から、重症喘息の新規バイオマーカーとして期待されている。また、最近では、ADにおいて、真皮内に沈着するペリオスチンがTSLPを誘導し、炎症の慢性化に寄与すると報告されている(JCI 2013)。病態形成やバイオマーカーとしての役割が明らかになる一方で、気道・皮膚組織におけるペリオスチン生合成機序や、ステロイド薬の効果には不明な点が多く残されている。これまでの報告では、気道上皮細胞からのペリオスチン産生はステロイド薬により顕著に抑制される。しかし、この実験的事実はペリオスチンの喘息病態形成やバイオマーカーとしての臨床的な役割を説明するには不十分で整合性を欠いている。そこで本研究では、上皮細胞以外の気道・皮膚組織構成細胞におけるペリオスチン産生とそれに対するステロイド薬の効果を検討した。

【方法】

正常ヒト肺・皮膚由来の線維芽細胞および微小血管内皮細胞を100 nM Dexamethasone (DEX) の存在下および非存在下に、10 ng/mlのIL-4、IL-13またはTGF- β を添加した。刺激開始後48時間までのペリオスチン mRNA 発現変化をqPCRで、培養上清中のペリオスチン濃度をELISAで測定した。

【結果】

線維芽細胞、微小血管内皮細胞ともにIL-4またはIL-13添加により同程度のペリオスチン産生が認められた。線維芽細胞によるペリオスチン産生はDEXにより完全に抑制されたが、微小血管内皮細胞によるペリオスチン産生はDEXの同時処理により相乗的に増強された。TGF- β 添加の場合、線維芽細胞ではTh2サイトカインと同程度のペリオスチン産生が認められたが、DEXはTGF- β による線維芽細胞のペリオスチン産生は抑制しなかった。微小血管内皮細胞はTGF- β 添加によるペリオスチン産生が認められなかった。この現象は肺の組織構成細胞だけでなく、皮膚の組織構成細胞においても再現できた。また、ELISAの結果と、リアルタイムPCRの結果は完全に一致していた。

【考察】

これまでTh2サイトカインによって誘導されるペリオスチンの主な産生細胞は線維芽細胞であると考えられてきた。しかし、本研究でペリオスチンを産生する能力において*in vitro*でのTh2サイトカイン環境下では、微小血管内皮細胞は線維芽細胞に匹敵することを初めて示すことができた。肺の上皮下組織、皮膚の真皮組織では、線維芽細胞と同様に微小血管内皮細胞もペリオスチンの重要な産生源の可能性がある。IL-4/IL-13による微小血管内皮細胞からのペリオスチンならびにTGF- β による線維芽細胞からのペリオスチンが、上皮下・真皮組織におけるステロイド抵抗性の線維化をもたらし、アレルギー性炎症の慢性化に重要な役割を果たしていることが示唆された。

【結論】

この結果は、組織細胞の種類、あるいは刺激の違いによりペリオスチン産生に対するステロイド薬の効果が多様であることを示す重要な知見である。

本論文は、ペリオスチンが上皮・真皮組織におけるステロイド抵抗性の繊維化に関与し、アレルギー性炎症の慢性化に重要な役割を果たしている可能性を示し、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	と お や ま ゆ き お 遠 山 幸 男
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学位授与番号	甲第 438 号
学位授与年月日	平成 26 年 12 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	Contribution of Plasma Proteins, Albumin and Alpha 1-Acid Glycoprotein, to Pharmacokinetics of a Multi-targeted Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor, Sunitinib, in Analbuminemic Rats (無アルブミン血症ラットにおけるマルチターゲット型受容体チロシンキナーゼ阻害剤スニチニブの薬物動態への血漿タンパク質であるアルブミンおよび α_1 -酸性糖タンパク質の寄与)
論文審査委員	(主査) 教授 松 浦 克 彦 教授 岡 田 尚志郎 教授 今 井 裕 一 教授 住 友 誠

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

スニチニブは血管内皮増殖因子受容体 (VEGFR) や血小板由来増殖因子受容体 (PDGF) などのシグナル伝達経路を標的として遮断するマルチターゲット型受容体チロシンキナーゼ阻害剤で、腎細胞がんの治療に広く用いられている。また、スニチニブは塩基性薬物で、かつ高い脂溶性と高いタンパク結合率を有するため大きな分布容積を持つという特徴がある。一般に、薬物の結合タンパク質として、アルブミン、 α_1 -酸性糖タンパク質 (AAG) およびリポタンパク質などが知られている。血漿中 AAG 濃度が高く、またアルブミン濃度が低いといわれているがん患者ではスニチニブの体内動態が変化すると考えられるが、スニチニブの体内動態における血漿タンパク質の変動による影響は明らかにされていない。本研究では、スニチニブの体内動態における血漿タンパク質の寄与を明らかにすることを目的として、アルブミンおよび AAG に対するスニチニブのタンパク結合様式および結合率について検討した。

【方法】

総タンパク質は有意な差が認められず、アルブミンおよび AAG は有意に底値を示す高

脂血症を伴う無アルブミン血症ラットとSDラットにおいて、スニチニブの単回静脈内投与を行い、LC-MS/MS法を用いて血漿中のスニチニブ濃度を測定した。薬物速度論的パラメータはモデル非依存的に解析した。タンパク結合実験は平衡透析法を用いて行い、両ラットにおけるスニチニブの非結合型分率 (f_u) を算出した。また、4.5%ヒト血清アルブミン(HSA) 溶液および0.1%ヒトAAG溶液を作製し、平衡透析法を行った。

【結果】

単回静脈内投与において、スニチニブの半減期 ($t_{1/2}$) は両ラット間で有意な差を認めなかったが、全身クリアランス (CL_{SYS}) および分布容積 (V_{SS}) は無アルブミン血症ラットにおいて有意な上昇が認められた。スニチニブは両ラットの血漿に対して線形のタンパク結合様式を示し、無アルブミン血症ラットにおいて低いタンパク結合率を示した。非結合型スニチニブの薬物速度論的パラメータは、両ラット間で有意な差を認めなかった。スニチニブは4.5% HSA および0.1% AAG に対して線形のタンパク結合様式を示し、その結合率はそれぞれ $65.3 \pm 4.6\%$ および $33.7 \pm 6.3\%$ であった。

【考察】

両ラット間において認められたスニチニブの薬物動態の差はタンパク結合の変化によるものであることが示されたが、AAG に対するスニチニブの親和性がアルブミンに対する親和性よりも低いことが認められた。これにより、スニチニブのタンパク結合におけるAAGの寄与が小さいことが示唆された。本研究は、ヒトへ直接外挿することができないものの、がん患者では血漿中のアルブミン濃度が低下し、AAG濃度が上昇するといわれていることを考慮すると、スニチニブ治療を受けている患者では血漿中のAAG濃度よりもアルブミン濃度をモニタリングし、投与量あるいは投与間隔を調節することが望ましいと推察された。

論文審査の結果の要旨

スニチニブ (以下, SUN) は、2008年に我国で上市されて以降、腎がん、消化管間質腫瘍、膵神経内分泌腫瘍に対して臨床で広く使用されている。SUNは塩基性薬物であり、かつ高い脂溶性と高いタンパク結合率を示す薬物である。薬物と結合するタンパク質としてアルブミン (以下, Alb), α_1 -酸性糖タンパク質 (以下, AAG), リポタンパク質などが知られており、塩基性薬物は、特にAAGと結合しやすいとされている。また、がん患者は一般的に血漿中AAG濃度が高く、Alb濃度が低いことが報告されていることからがん患者にSUNを投与した場合、血漿タンパク質の変動によってSUNのタンパク結合率が変化し、これに伴ってSUNの体内動態が変動する可能性が考えられる。そこで本研究では、SUNの体内動態に及ぼす血漿タンパク質の影響を明らかにするために、AlbおよびAAGに対するSUNのタンパク結合様式、結合率ならびにSUNのタンパク結合の変化がその体内動態

に及ぼす影響について検討した。

Alb の SUN 体内動態に及ぼす影響を検討するために無 Alb 血症ラットおよび SD ラットを用いて SUN を単回静脈内投与した時の SUN の血中濃度を経時的に測定した。両ラットにおける SUN のタンパク結合率を検討するために各ラットの血漿を用いて平衡透析法によって SUN の非結合型分率（以下, f_u ）を算出した。また, SUN の体内動態に及ぼす Alb および AAG の影響を検討するために健常人の血漿タンパク濃度の標準値を参考に 4.5%Alb 溶液および 0.1%AAG 溶液を調製し, 平衡透析法により結合率を算出した。各測定における SUN 濃度は LC-MS/MS 法を用いた。

単回静脈内投与における SUN の半減期（以下, $t_{1/2}$ ）は両ラット間で有意な差を認めなかったが, 全身クリアランス（以下, CL_{SYS} ）および分布容積（以下, V_{SS} ）は無 Alb 血症ラットで有意な上昇が認められた。両ラットの血漿に対して SUN は線形のタンパク結合様式を示したが, 無 Alb 血症ラットでは f_u が高値を示した。得られた f_u から遊離型 SUN 濃度を算出し, 両ラットにおける薬物速度論パラメータを比較した結果, 両ラット間で CL_{SYS} , V_{SS} , $t_{1/2}$ のいずれにおいても有意な差を認めなかった。4.5%Alb 溶液および 0.1% AAG 溶液における SUN のタンパク結合様式は線形を示し, その結合率はそれぞれ $65.3 \pm 4.6\%$ および $33.7 \pm 6.3\%$ であった。

以上の結果より両ラット間において認められた薬物動態の差はタンパク結合の変化によるものであること, SUN のタンパク結合への寄与は AAG よりも Alb の方が高いことが示唆された。がん患者の背景を考慮すると, SUN 治療では Alb 濃度を指標として投与方法を調節することが望ましいと推察された。

本論文は, SUN のタンパク結合が体内動態に及ぼす影響を明らかにしたものであり臨床における SUN の安全性向上に寄与する基礎的情報を提供するものであることから学位を授与するに値する論文であると判定した。

氏 名	梅 村 拓 巳
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学位授与番号	甲第 439 号
学位授与年月日	平成 27 年 1 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	Investigation of the risk factors of anaerobic bacteremia in a case-control study (嫌気性菌血症におけるリスクファクターの探索 - ケースコントロール研究)
論文審査委員	(主査) 教授 三 鴨 廣 繁 教授 高 村 祥 子 教授 渡 邊 大 輔 教授 松 浦 克 彦

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

【背景】

嫌気性菌血症に対して、早急に適切な対応を行うためにはそのリスク因子を把握することが重要であるが、リスク因子に対する疫学研究は少ない。そこで、嫌気性菌血症発症に関するリスク因子を明らかにすることを目的に、レトロスペクティブに調査を行った。

【方法】

1999 年 1 月 1 日から 2012 年 12 月を対象期間とし、愛知医科大学病院にて血液培養結果より嫌気性菌が検出された 71 例をケース症例とした。また、コントロール症例は、嫌気性菌以外の細菌が血液培養より検出された症例の中から、ケース症例 1 例に対して血液培養陽性時期をマッチングさせた 4 症例を選択した。ケース症例およびコントロール症例の患者背景を調査した。

【結果】

ロジスティック回帰分析を行った結果、原疾患に関するロジスティック回帰分析では「悪性新生物」(オッズ比 (OR) : 3.35, 95% 信頼区間 (C.I.) : 1.85-6.09), 「ダグラス窩」(OR : 25.90, 95% C.I. : 2.90-25.00) または「胸部」(OR : 3.35, 95% C.I. : 1.19-9.43) にドレーン・カテーテル類が挿入されている症例、原疾患部位におけるロジスティック回帰分析では「消化管」(OR : 3.29, 95% C.I. : 1.38-7.81), 「泌尿器・生殖器」(OR : 4.98, 95% C.I. : 2.06-12.05), さらに、「ダグラス窩」(OR : 16.95, 95% C.I. : 1.82-166.67) または「胸部」(OR : 3.62, 95% C.I. : 1.29-10.20) にドレーン・カテーテル類が挿入されている症例において嫌気性菌血症発

症と有意な関連が認められた。

【結論】

今回の調査により嫌気性菌血症は悪性新生物，疾患部位として消化管および泌尿器・生殖器，ダグラス窩および胸部にドレーン・カテーテル類が挿入されている症例と関連が示された。この知見は嫌気性菌血症への早期かつ適切な対応に有用であると考えられた。

論文審査の結果の要旨

【背景】

嫌気性菌血症に対して，早急に適切な対応を行うためにはそのリスク因子を把握することが重要であるが，リスク因子に対する疫学研究は少ない。そこで，嫌気性菌血症発症に関するリスク因子を明らかにすることを目的に，レトロスペクティブに調査を行った。

【方法】

1999年1月1日から2012年12月を対象期間とし，愛知医科大学病院にて血液培養結果より嫌気性菌が検出された71例をケース症例とした。また，コントロール症例は，嫌気性菌以外の細菌が血液培養より検出された症例の中から，ケース症例1例に対して血液培養陽性時期をマッチングさせた4症例を選択した。ケース症例およびコントロール症例の患者背景を調査した。

【結果】

ロジスティック回帰分析を行った結果，原疾患に関するロジスティック回帰分析では「悪性新生物」（オッズ比（OR）：3.35，95%信頼区間（C.I.）：1.85-6.09），「ダグラス窩」（OR：25.90，95% C.I.：2.90-25.00）または「胸部」（OR：3.35，95% C.I.：1.19-9.43）にドレーン・カテーテル類が挿入されている症例，原疾患部位におけるロジスティック回帰分析では「消化管」（OR：3.29，95% C.I.：1.38-7.81），「泌尿器・生殖器」（OR：4.98，95% C.I.：2.06-12.05）さらに，「ダグラス窩」（OR：16.95，95% C.I.：1.82-166.67）または「胸部」（OR：3.62，95% C.I.：1.29-10.20）にドレーン・カテーテル類が挿入されている症例において嫌気性菌血症発症と有意な関連が認められた。

【結論】

今回の調査により嫌気性菌血症は悪性新生物，疾患部位として消化管および泌尿器・生殖器，ダグラス窩および胸部にドレーン・カテーテル類が挿入されている症例と関連が示された。この知見は嫌気性菌血症への早期かつ適切な対応に有用であると考えられた。

嫌気性菌血症は症例頻度が多くはないため長期間に及ぶ症例の蓄積が必要となる。本研究は単一施設の報告ではあるが14年間という長期間の疫学研究であった。嫌気性菌血症は近年増加傾向にあり，嫌気性菌の薬剤耐性化が進んでいるため注意が必要とされており，早期からの適切な治療が予後に影響する。嫌気性菌を考慮した治療をする上で，本研究が

ら嫌気性菌血症の発症に関するリスク因子が明らかになった意義は大きいと考えられた。
よって、学位を授与するに値する論文であると判断した。

氏 名	佐 藤 洋 造
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学位授与番号	甲第 440 号
学位授与年月日	平成 27 年 2 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	Percutaneous Drainage for Afferent Limb Syndrome and Pancreatic Fistula via the Blind End of the Jejunal Limb after Pancreatoduodenectomy or Bile Duct Resection (膵胆道がん術後の輸入脚症候群および膵液瘻に対する、挙上空腸盲端部を介した経皮的ドレナージ術の検討)
論文審査委員	(主査) 教授 石 口 恒 男 教授 池 田 洋 教授 春日井 邦 夫 教授 佐 野 力

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

膵胆道がん術後の輸入脚症候群および膵液瘻に対する、挙上空腸盲端部を介した経皮的ドレナージ術の検討。

【対象と方法】

対象は、当院にて 2005 年 3 月から 2013 年 6 月に、膵胆道がん術後の輸入脚症候群および膵液瘻に対して、挙上空腸盲端部を介した経皮的ドレナージ術を施行した 8 例で、男性 7 例／女性 1 例、平均年齢 63 歳 (42 - 71 歳)、輸入脚症候群 6 例／膵液瘻 2 例。再建方法は、膵癌では modified Child's 法、胆道がんでは Roux-en-Y 法を用い、挙上空腸盲端部は外科的に腹壁固定されていた。輸入脚症候群の原因としては、腫瘍再発と術後合併症が見られた。

評価方法として、技術的成功率、臨床的成功率および合併症について後方視的に検討した。

【結果】

挙上空腸盲端部を介した経皮的ドレナージ術は全例で成功した。ドレナージカテーテルは 5F - 10F を用い、輸入脚 6 例、膵管 1 例、膵管の瘻孔 1 例に留置した。悪性輸入脚症候群 2 例にドレナージ経路を用いて金属ステントを留置した。

臨床的成功率は 87.5% (7 / 8 例) で得られ、手技に関連した重篤な合併症は認めなかった。ドレナージカテーテルは 4 例で抜去可能で、平均カテーテル留置期間は 143 日 (21 - 292 日)

であった。

【結語】

膵胆道がん術後の挙上空腸盲端部を介した経皮的ドレナージ術は、輸入脚症候群および膵液瘻に対して実行可能な手技である。

論文審査の結果の要旨

【目的】

膵胆道がん術後の輸入脚症候群および膵液瘻に対する、挙上空腸盲端部を介した経皮的ドレナージ術を検討する。

【対象と方法】

対象は、当院にて2005年3月から2013年6月に、膵胆道がん術後の輸入脚症候群および膵液瘻に対して、挙上空腸盲端部を介した経皮的ドレナージ術を施行した8例で、男性7例／女性1例、平均年齢63歳(42 - 71歳)、輸入脚症候群6例／膵液瘻2例。再建方法は、膵癌ではmodified Child's法、胆道がんではRoux-en-Y法を用い、挙上空腸盲端部は外科的に腹壁固定されていた。輸入脚症候群の原因としては、腫瘍再発と術後合併症が見られた。

評価方法として、技術的成功率、臨床的成功率および合併症について後方視的に検討した。

【結果】

挙上空腸盲端部を介した経皮的ドレナージ術は全例で成功した。ドレナージカテーテルは5F - 10Fを用い、輸入脚6例、膵管1例、膵管の瘻孔1例に留置した。悪性輸入脚症候群2例にドレナージ経路を用いて金属ステントを留置した。

臨床的成功率は87.5%(7／8例)で得られ、手技に関連した重篤な合併症は認めなかった。ドレナージカテーテルは4例で抜去可能で、平均カテーテル留置期間は143日(21 - 292日)であった。

【結語】

膵胆道がん術後の挙上空腸盲端部を介した経皮的ドレナージ術は、輸入脚症候群および膵液瘻に対して実行可能な手技である。

本研究によって、従来治療が困難であった膵胆道がん術後の合併症に対する新たな治療法の安全性と有用性が明らかとなった。

よって、学位を授与するに値するものと判断した。

氏 名	あお やま まさ ひろ 青 山 正 寛
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学位授与番号	甲第 441 号
学位授与年月日	平成 27 年 3 月 7 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	Expression of Mitogen-activated Protein Kinases in Chronic Subdural Hematoma Outer Membranes (慢性硬膜下血腫外膜における Mitogen-activated Protein Kinases の発現)
論文審査委員	(主査) 教授 高 安 正 和 教授 中 野 隆 教授 池 田 洋 教授 道 勇 学

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

【背景】

慢性硬膜下血腫の増大には、様々な炎症やサイトカインなどが関与していることは周知である。一方でそのメカニズムについては完全には解明されていない。今回、われわれは Mitogen-activated protein kinase (MAPK) のうち extracellular signal-regulated kinase kinase (MEK) / extracellular signal-regulated kinase (ERK), p38, c-Jun N-terminal kinase (JNK) の慢性硬膜下血腫外膜における発現について検討し、更に培養細胞と慢性硬膜下血腫内容液ならびに阻害剤を用いて作用機序につき検討を加えた。

【方法】

慢性硬膜下血腫 8 症例を対象とした。穿頭血腫除去術時に採取した血腫外膜を直ちに Laemmli sample buffer にて攪拌後、遠心分離した。上清を用いて Western blot 法によってそれぞれの MAPK と *phosphorylated(p)*-MAPK の発現について検討を行った。また、免疫染色を用いてそれぞれの MAPK と *p*-MAPK の発現部位についても検討した。

更に fibroblast ならびに血管内皮の培養細胞に、medium または手術時に採取した血腫内溶液（血腫群）を添加した。medium 群を control とし、血腫群における添加 5, 15, 60 分後での MAPK ならび *p*-MAPK の発現について Western blot 法で検討した。また、それぞれの培養細胞に血腫内容液のみを control とし、血腫内容液と伴に IL-6 の阻害剤あるいは VEGF の阻害剤を添加して、5 分後における ERK kinase (MEK), *p*-MEK の発現を同様に比較検討した。

【結果】

Western blot 法において、ERK は全 8 症例で活性化が見られた。一方、p38 と JNK も症例によりばらつきこそあるものの活性化が見られた。免疫染色ではすべての MAPK は血管内皮ならびに fibroblast での発現が認められたが、*p*-MAPK に関しては血管内皮では *p*-ERK、*p*-p38、*p*-JNK すべて発現していたが、fibroblast では *p*-ERK が主に発現していた。

培養細胞を用いた検討においては、*p*-MEK、*p*-ERK は fibroblast と血管内皮いずれにおいても血腫添加 5 分後で有意な発現を認めた。一方、*p*-p38、*p*-JNK は血管内皮においてのみ、血腫添加 60 分後で有意な発現を認めた。阻害剤を用いた検討では、血管内皮では IL-6 阻害剤群と VEGF 阻害剤群ともに *p*-MEK の発現の抑制が有意にみられたが、fibroblast においてはいずれの群でも抑制効果は見られなかった。

【考察】

慢性硬膜下血腫外膜の fibroblast と血管内皮において、それぞれ異なる機序で MAPK の活性化が起こっていることが判明した。特に慢性硬膜下血腫内溶液中の IL-6 と VEGF が、血管内皮における MEK/ERK の活性化に関与していると考えられ、慢性硬膜下血腫外膜における血管新生に深く関わっていることが示唆された。一方で、今回は検討しなかった他の因子も血腫外膜における MAPK の活性化に関係していると考えられ、今後の更なる検討が必要であると考えられた。

【結論】

慢性硬膜下血腫の増大において、MAPK が大きな役割を果たしていると考えられた。今後、これらのシグナル伝達系を標的とした治療法の開発が期待される。

論文審査の結果の要旨

慢性硬膜下血腫の増大には、様々な炎症やサイトカインなどが関与していることは周知である。一方でそのメカニズムについては完全には解明されていない。今回、われわれは Mitogen-activated protein kinase (MAPK) のうち extracellular signal-regulated kinase (MEK) / extracellular signal-regulated kinase (ERK), p38, c-Jun N-terminal kinase (JNK) の慢性硬膜下血腫外膜における発現について検討し、更に培養細胞と慢性硬膜下血腫内容液ならびに阻害剤を用いて作用機序につき検討を加えた。

慢性硬膜下血腫 8 症例を対象とした。穿頭血腫除去術時に採取した血腫外膜を直ちに Laemmli sample buffer にて攪拌後、遠心分離した。上清を用いて Western blot 法によってそれぞれの MAPK と *phosphorylated(p)*-MAPK の発現について検討を行った。また、免疫染色を用いてそれぞれの MAPK と *p*-MAPK の発現部位についても検討した。

更に fibroblast ならびに血管内皮の培養細胞に、medium または手術時に採取した血腫内溶液（血腫群）を添加した。medium 群を control とし、血腫群における添加 5, 15, 60 分

後での MAPK ならび p -MAPK の発現について Western blot 法で検討した。また、それぞれの培養細胞に血腫内容液のみを control とし、血腫内容液と伴に IL-6 の阻害剤あるいは VEGF の阻害剤を添加して、5 分後における ERK kinase (MEK), p -MEK の発現を同様に比較検討した。

Western blot 法において、ERK は全 8 症例で活性化が見られた。一方、p38 と JNK も症例によりばらつきこそあるものの活性化が見られた。免疫染色ではすべての MAPK は血管内皮ならびに fibroblast での発現が認められたが、 p -MAPK に関しては血管内皮では p -ERK, p -p38, p -JNK すべて発現していたが、fibroblast では p -ERK が主に発現していた。

培養細胞を用いた検討においては、 p -MEK, p -ERK は fibroblast と血管内皮いずれにおいても血腫添加 5 分後で有意な発現を認めた。一方、 p -p38, p -JNK は血管内皮においてのみ、血腫添加 60 分後で有意な発現を認めた。阻害剤を用いた検討では、血管内皮では IL-6 阻害剤群と VEGF 阻害剤群ともに p -MEK の発現の抑制が有意にみられたが、fibroblast においてはいずれの群でも抑制効果は見られなかった。

慢性硬膜下血腫外膜の fibroblast と血管内皮において、それぞれ異なる機序で MAPK の活性化が起こっていることが判明した。特に慢性硬膜下血腫内溶液中の IL-6 と VEGF が、血管内皮における MEK/ERK の活性化に関与していると考えられ、慢性硬膜下血腫外膜における血管新生に深く関わっていることが示唆された。一方で、今回は検討しなかった他の因子も血腫外膜における MAPK の活性化に関係していると考えられ、今後の更なる検討が必要であると考えられた。

慢性硬膜下血腫の増大において、MAPK が大きな役割を果たしていると考えられた。今後、これらのシグナル伝達系を標的とした治療法の開発が期待される。

本研究は、未だ解明されていない慢性硬膜下血腫の増大において、MAPK の関与を示した基礎的研究論文である。その成果は慢性硬膜下血腫に対する新たな治療としての臨床応用も期待され、学位を授与するに値すると判断した。

氏 名	大 曲 貴 夫
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学位授与番号	甲第 442 号
学位授与年月日	平成 27 年 3 月 7 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	Are strict isolation policies based on susceptibility testing actually effective in the prevention of the nosocomial spread of multi-drug-resistant gram-negative rods? (抗菌薬感受性試験結果に基づく、多剤耐性菌の院内伝播を防ぐための厳格な隔離予防策は実際に有効か?)
論文審査委員	(主査) 教授 三 鴨 廣 繁 教授 横 地 高 志 教授 米 田 政 志 教授 住 友 誠

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

【背景】

多剤耐性グラム陰性桿菌 (Multidrug Resistant Gram Negative Rod : 以下 MDR-GNR) の出現は、医療の現場で世界的な問題となっている。MDR-GNR の院内での拡散を防止することは院内感染対策上極めて重要であり、有効な拡散防止対策を確立することが必要である。そこで我々は、日本の専門医療機関において MDR-GNR の出現を制限するために、MDR-GNR となる潜在性を有するグラム陰性桿菌を保有する患者に対して、接触感染対策を行う対策を開始した。本論文ではこの対策の有効性を検証した。

【方法】

研究対象期間を 2003 年 1 月 1 日から 2010 年 12 月 31 日とし、静岡がんセンター微生物検査室で同時期に検出されたグラム陰性桿菌のデータを元に、後方視的に解析を施行した。同センターでは 2005 年 1 月より多剤耐性グラム陰性桿菌対策として、以下に示す定義を満たすグラム陰性桿菌を保有する入院患者に対して、個室に隔離し接触感染対策を施行した。隔離対照となるグラム陰性桿菌の定義は、1) カルバペネム系、アミノグリコシド系、キノロン系、セフトジジムのうち少なくとも二つのクラスの抗菌薬に非感受性、2) メタロ β -ラクタマーゼ産生、もしくは 3) 基質拡張型 β -ラクタマーゼ (ESBL) 産生であるものとした。研究期間を介入の前後に分け、介入前後における MDR-GNR の患者の発生密度率を

算出した。この場合の MDR-GNR の定義は、1) 前記の 4 系統の薬剤のうち 3 剤以上に低感受性、2) メタロ β -ラクタマーゼ産生、もしくは 3) 基質拡張型 β -ラクタマーゼ (ESBL) 産生であるものとした。

【結果】

ブドウ糖非発酵菌の MDR-GNR の介入前と介入後の発生密度率に統計学的有意差は見られなかった (0.15 per 10,000 vs 0.35 per 10,000 patient-days, $P=0.08$)。腸内細菌科の MDR-GNR の発生密度率は介入前後で増加しており (0.19 per 10,000 vs 0.56 per 10,000 patient-days, $P=0.007$)、この大部分は ESBL 産生菌によるものであった (0.19 per 10,000 vs 0.50 per 10,000 patient-days, $P=0.02$)。

【結論】

我々が導入した感染防止対策は、ブドウ糖非発酵菌の MDR-GNR の発生数を少数に抑えることが可能であった。しかし ESBL 産生菌の増加を防止することができなかった。このような微生物の増加を抑えるためには、入院患者に対する積極的監視培養による患者検出と隔離予防策の適用などが必要と考えられた。

論文審査の結果の要旨

【背景】

多剤耐性グラム陰性桿菌 (Multidrug Resistant Gram Negative Rod : 以下 MDR-GNR) の出現は、医療の現場で世界的な問題となっている。MDR-GNR の院内での拡散を防止することは院内感染対策上極めて重要であり、有効な拡散防止対策を確立することが必要である。そこで我々は、日本の専門医療機関において MDR-GNR の出現を制限するために、MDR-GNR となる潜在性を有するグラム陰性桿菌を保有する患者に対して、接触感染対策を開始した。本論文ではこの対策の有効性を検証した。

【方法】

研究対象期間を 2003 年 1 月 1 日から 2010 年 12 月 31 日とし、静岡がんセンター微生物検査室で同時期に検出されたグラム陰性桿菌のデータを元に、後方視的に解析を施行した。同センターでは 2005 年 1 月より多剤耐性グラム陰性桿菌対策として、以下に示す定義を満たすグラム陰性桿菌を保有する入院患者に対して、個室に隔離し接触感染対策を施行した。隔離対照となるグラム陰性桿菌の定義は、1) カルバペネム系、アミノグリコシド系、キノロン系、セフトジジムのうち少なくとも二つのクラスの抗菌薬に非感受性、2) メタロ β -ラクタマーゼ産生、もしくは 3) 基質拡張型 β -ラクタマーゼ (ESBL) 産生であるものとした。研究期間を介入の前後に分け、介入前後における MDR-GNR の患者の発生密度率を算出した。この場合の MDR-GNR の定義は、1) 前記の 4 系統の薬剤のうち 3 剤以上に低感受性、2) メタロ β -ラクタマーゼ産生、もしくは 3) 基質拡張型 β -ラクタマーゼ (ESBL)

産生であるものとした。

【結果】

ブドウ糖非発酵菌の MDR-GNR の介入前と介入後の発生密度率に統計学的有意差は見られなかった (0.15 per 10,000 vs 0.35 per 10,000 patient-days, $P=0.08$)。腸内細菌科の MDR-GNR の発生密度率は介入前後で増加しており (0.19 per 10,000 vs 0.56 per 10,000 patient-days, $P=0.007$)、この大部分は ESBL 産生菌によるものであった (0.19 per 10,000 vs 0.50 per 10,000 patient-days, $P=0.02$)。

【考察およびまとめ】

今回導入された感染防止対策は、ブドウ糖非発酵菌の MDR-GNR の発生数を少数に抑えることが可能であった。しかし ESBL 産生菌の増加を防止することができなかった。このような微生物の増加を抑えるためには、入院患者に対する積極的監視培養による患者検出と隔離予防策の適用などが必要と考えられた。

以上の結果は、多剤耐性グラム陰性桿菌の拡散予防対策において、菌種毎にその効果が異なること、および菌種毎に異なる対策を講じる必要があることを示唆する報告であり、当該分野の発展に寄与するものである。よって学位に十分値すると判断する。

氏 名	三 浦 陽 子
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学位授与番号	甲第 443 号
学位授与年月日	平成 27 年 3 月 7 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	Anti-Androgenic Activity of Icarisid II from Epimedium Herb in Prostate Cancer LNCaP Cells (イカリソウ由来 Icarisid II の前立腺癌 LNCaP 細胞に対する抗アンドロゲン作用)
論文審査委員	(主査) 教授 三 鴨 廣 繁 教授 増 渕 悟 教授 渡 邊 大 輔 教授 松 浦 克 彦

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

抗アンドロゲン剤は前立腺癌の薬物療法の中心的存在であり、今なお新しい抗アンドロゲン剤の開発が期待されている。アンドロゲン感受性ヒト前立腺癌 LNCaP 細胞を用いた抗アンドロゲン活性天然物スクリーニングの結果、これまでに植物の果実や果皮に含まれるポリフェノール類であるレスベラトロールやキシanton、あるいはキノコ類の熱水抽出物である多糖類に活性が見つかった。本研究では、さらなる天然生理活性物質の探索を志向し、伝統的に強精などの泌尿器系疾患に用いられるイカリソウ (Epimedium Herb) について検討した。イカリソウにはプレニルフラボノイド配糖体が含まれていることが知られている。そこで、本研究では抽出エキスに加え、共同研究機関が保有しているイカリソウフラボノイド成分について抗アンドロゲン活性を評価した。

まず、イカリソウ抽出エキスについて、MMTV ルシフェラーゼベクターをトランスフェクトした LNCaP 細胞を用いたレポーターアッセイを行い、そのルシフェラーゼ活性を測定した。25 $\mu\text{g/mL}$ および 50 $\mu\text{g/mL}$ の濃度において、ルシフェラーゼ発現抑制が認められたことから、イカリソウ抽出エキスは抗アンドロゲン作用を有することが示唆された。

次に、イカリソウの主成分についてレポーターアッセイを行ったところ、ポジティブコントロールに用いた bicalutamide と同様、icarisid II に最も強い活性が認められた。

また、icarisid II は顕著な細胞毒性を示すことなく、用量依存的な活性を示すことがわかった。

さらに、icarisid II がアンドロゲン産生抑制活性を示すことを実証するため、LNCaP 細

胞を icarisid II の存在 (10 μ M) あるいは非存在下, ジヒドロテストステロン (DHT) で刺激し, リアルタイム RT-PCR を行った。その結果, DHT により上昇した KLK3mRNA 発現率が icarisid II によって有意に抑制されることを明らかにした。

前立腺癌の薬物療法として bicalutamide の長期投与は, 薬剤耐性の発生を引き起こす可能性があるなど, 治療上の重大な問題がある。本研究は, 食経験もあり, 安全性も高いと考えられるイカリソウの抽出エキスを抗アンドロゲン活性を見出し, 最も活性が強い含有成分として icarisid II を同定した。さらに, その活性発現機序に関する知見を与えた。これらの成果は, 前立腺癌の治療や予防に供する医薬品の創薬に寄与するものである。

論文審査の結果の要旨

抗アンドロゲン剤は前立腺癌の薬物療法の中心的存在であり, 今なお新しい抗アンドロゲン剤の開発が期待されている。アンドロゲン感受性ヒト前立腺癌 LNCaP 細胞を用いた抗アンドロゲン活性天然物スクリーニングの結果, これまでに植物の果実や果皮に含まれるポリフェノール類であるレスベラトロールやキサントン, あるいはキノコ類の熱水抽出物である多糖類に活性が見つかった。

そこで, さらなる天然生理活性物質の探索を志向し, 伝統的に強精などの泌尿器系疾患に用いられるイカリソウ (Epimedium Herb) について検討した。イカリソウにはプレニルフラボノイド配糖体が含まれていることが知られている。そこで, 本研究では抽出エキスに加え, 共同研究機関が保有しているイカリソウフラボノイド成分について抗アンドロゲン活性を評価した。

まず, イカリソウ抽出エキスについて, MMTV ルシフェラーゼベクターをトランスフェクトした LNCaP 細胞を用いたレポーターアッセイを行い, そのルシフェラーゼ活性を測定した。イカリソウ抽出エキス 25 μ g/mL および 50 μ g/mL の濃度において, ルシフェラーゼ発現抑制が認められたことから, イカリソウ抽出エキスは抗アンドロゲン作用を有することが示唆された。

次に, イカリソウの主成分についてレポーターアッセイを行ったところ, ポジティブコントロールに用いた bicalutamide と同様, icarisid II に最も強い活性が認められた。

また, icarisid II は顕著な細胞毒性を示すことなく, 用量依存的な活性を示すことがわかった。

さらに icarisid II がアンドロゲン産生抑制活性を示すことを実証するため, LNCaP 細胞を icarisid II の存在 (10 μ M) あるいは非存在下, ジヒドロテストステロン (DHT) で刺激し, リアルタイム RT-PCR を行った。その結果, DHT により上昇した KLK3mRNA 発現率が icarisid II によって有意に抑制されることを明らかにした。

前立腺癌の薬物療法として bicalutamide の長期投与は, 薬剤耐性の発生を引き起こす可

能性があるなど、治療上の重大な問題がある。本研究は、食経験もあり、安全性も高いと考えられるイカリソウの抽出エキスを抗アンドロゲン活性を見出し、最も活性が強い含有成分として icarisid II を同定した。さらに、その活性発現機序に関する知見を与えた。

本論文は、前立腺癌の治療や予防に供する医薬品の創薬に寄与するものであることから学位を授与するに値する論文であると判定した。

氏 名	お かね 出 隼 人
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学位授与番号	甲第 444 号
学位授与年月日	平成 27 年 3 月 7 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	Characterization of plasmid-mediated quinolone resistance determinants in <i>Klebsiella pneumoniae</i> and <i>Escherichia coli</i> from Tokai, Japan (日本国内における肺炎桿菌及び大腸菌由来プラスミド媒介性キノロン耐性遺伝子の特徴)
論文審査委員	(主査) 教授 三 鴨 廣 繁 教授 小 林 章 雄 教授 前 川 正 人 教授 松 浦 克 彦

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

抗菌薬に対する耐性菌の出現と蔓延は世界的な問題となっている。海外に目を向けると、NDM（ニューデリー・メタロ β ラクタマーゼ）産生菌や KPC（カルバペネマーゼ）産生菌など新しい耐性菌が次々と出現して大きな脅威となっており、日本でいつ新しい耐性菌の増加と蔓延が生じるのか、注視していく必要がある。耐性菌感染症の制御には、サーベイランスによる正確な疫学情報の把握が必須であり、日本国内、特に東海地方での薬剤耐性菌の動向を把握し、タイムリーに報告することが我々の目的である。

近年、グラム陽性菌及び陰性菌に強い抗菌力を有するキノロン系薬に対する耐性菌の増加が問題となっている。腸内細菌におけるキノロン系薬の耐性機序は、主に染色体上での遺伝子変異が関与していたが、最近になって、海外におけるプラスミドを介したキノロン系薬耐性遺伝子（Plasmid-Mediated Quinolone Resistance, PMQR）を保有する耐性菌の拡大が報告されている。一方、日本国内における PMQR の検出報告は数例に留まっており、大規模に収集した大腸菌及び肺炎桿菌における PMQR の分離頻度に関する報告はない。そこで我々は、日本国内における PMQR 頻度の解明を目的に、2008～2011 年の期間に愛知及び岐阜県下 7 医療施設より大腸菌 126 株及び肺炎桿菌 24 株を収集し、PCR 法及びシーケンス解析により、PMQR である Qnr 遺伝子、AAC(6')-Ib-cr 遺伝子及び QepA 遺伝子を検出した。また、PMQR 保有菌株について、 β ラクタマーゼ等の薬剤耐性遺伝子の有無を検討した。次世代シーケンス法により、特に検出頻度の高かった QnrB4 保有肺炎桿菌に

おけるプラスミド配列を決定した。本プラスミドのキノロン薬の殺菌性への影響を Time-kill assay により評価した。

PMQR として、肺炎桿菌由来 *qnrB* が 12 株 (50.0%), *qnrS* が 4 株 (16.7%), *aac(6')-lb-cr* が 1 株 (4.2%) 検出された。大腸菌では *qnrA* が 1 株 (0.8%), *aac(6')-lb-cr* 11 株 (8.7%), *qepA* が 2 株 (1.6%) 検出された。Qnr 遺伝子は大腸菌 (0.8%) と比較して肺炎桿菌 (66.7%) において高頻度であった。肺炎桿菌において QnrB4 と AmpC 型 β ラクタマーゼ DHA-1 との有意な関連が認められた。肺炎桿菌において高頻度に分離された QnrB4 遺伝子は, *aar-2*, *cmlA*, *blaOXA-10*, *aadA1*, *qacEdelta1*, *sul1* 及び *blaDHA-1* と同一プラスミド上に存在していた。これらの遺伝子は 24.6kb のクラス 1 インテグロン構造中に存在しており, 同一プラスミド上へのさらなる耐性遺伝子の蓄積が懸念された。Time-kill assay により, 本プラスミドの導入は, キノロン系薬であるシプロフロキサシンの殺菌時間を最大 5.2 時間延長させ, MIC (Minimum Inhibitory Concentration) の上昇のみならず, 殺菌性の低下を引き起こすことを明らかにした。

本研究により, 日本国内における PMQR の分離頻度は大腸菌と比較して肺炎桿菌において高頻度であること, 肺炎桿菌の PMQR 頻度が諸外国と比較して最も高い水準であること, 日本国内でドミナントであった QnrB4 はクラス 1 インテグロン上に 7 種の薬剤耐性遺伝子とともに存在し, 多剤耐性菌の伝播とキノロン薬の殺菌性低下に関与することを明らかにした。耐性菌感染症制御のために, 今後も継続的なサーベイランスを実施し, 耐性菌動向を把握する必要があると考えられる。

論文審査の結果の要旨

抗菌薬に対する耐性菌の出現と蔓延は世界的な問題となっている。海外に目を向けると, NDM (ニューデリー・メタロ β ラクタマーゼ) 産生菌や KPC (カルバペネマーゼ) 産生菌など新しい耐性菌が次々と出現して大きな脅威となっており, 日本でいつ新しい耐性菌の増加と蔓延が生じるのか, 注視していく必要がある。耐性菌感染症の制御には, サーベイランスによる正確な疫学情報の把握が必須であり, 日本国内, 特に東海地方での薬剤耐性菌の動向を把握し, タイムリーに報告することは重要である。

近年, グラム陽性菌及び陰性菌に強い抗菌力を有するキノロン系薬に対する耐性菌の増加が問題となっている。腸内細菌におけるキノロン系薬の耐性機序は, 主に染色体上での遺伝子変異が関与していたが, 最近になって, 海外におけるプラスミドを介したキノロン系薬耐性遺伝子 (Plasmid-Mediated Quinolone Resistance, PMQR) を保有する耐性菌の拡大が報告されている。一方, 日本国内における PMQR の検出報告は数例に留まっており, 大規模に収集した大腸菌及び肺炎桿菌における PMQR の分離頻度に関する報告はない。

本研究では, PMQR として, 肺炎桿菌 *qnrB* が 12 株 (50.0%), *qnrS* が 4 株 (16.7%),

aac(6')-lb-cr が 1 株 (4.2%) 検出された。大腸菌では *qnrA* が 1 株 (0.8%), *aac(6')-lb-cr* 11 株 (8.7%), *qepA* が 2 株 (1.6%) 検出された。Qnr 遺伝子は大腸菌 (0.8%) と比較して肺炎桿菌 (66.7%) において高頻度であった。肺炎桿菌において QnrB4 と AmpC 型 β ラクタマーゼ DHA-1 との有意な関連が認められた。肺炎桿菌において高頻度に分離された QnrB4 遺伝子は, *aar-2*, *cmlA*, *blaOXA-10*, *aadA1*, *qacEdelta1*, *sul1* 及び *blaDHA-1* と同一プラスミド上に存在していた。これらの遺伝子は 24.6kb のクラス 1 インテグロン構造中に存在しており, 同一プラスミド上へのさらなる耐性遺伝子の蓄積が懸念された。Time-kill assay により, 本プラスミドの導入は, キノロン系薬であるシプロフロキサシンの殺菌時間を最大 5.2 時間延長させ, MIC (Minimum Inhibitory Concentration) の上昇のみならず, 殺菌性の低下を引き起こすことを明らかにした。

本研究により, 日本国内における PMQR の分離頻度は大腸菌と比較して肺炎桿菌において高頻度であること, 肺炎桿菌の PMQR 頻度が諸外国と比較して最も高い水準であること, 日本国内でドミナントであった QnrB4 はクラス 1 インテグロン上に 7 種の薬剤耐性遺伝子とともに存在し, 多剤耐性菌の伝播とキノロン薬の殺菌性低下に関与することを明らかにした。

以上より, 本研究は国内における知見が極めて少ないプラスミド媒介性キノロン耐性遺伝子の頻度及び伝播性に関する有益な情報を提示するものである。本論文は Journal of infection and Chemotherapy 誌に掲載され, その内容も優れていることから学位を授与するに十分な価値のある論文と判定した。

氏 名	むはまどいっくいてある ほせいん Md. Ekhtear Hossain
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学位授与番号	甲第 445 号
学位授与年月日	平成 27 年 3 月 7 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	Arsenic augments the uptake of oxidized LDL by upregulating the expression of lectin-like oxidized LDL receptor in mouse aortic endothelial cells (ヒ素はマウス血管内皮細胞においてレクチン類似酸化 LDL 受容体の発現を増加させることで酸化
論文審査委員	LDL の細胞への取り込みを増強する) (主査) 教授 細 川 好 孝 教授 佐 藤 元 彦 教授 高 村 祥 子 教授 天 野 哲 也

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

【Introduction】

Arsenic is a naturally occurring toxic element that is present in air, food and water. Although epidemiological studies indicated that high levels of arsenic exposure through drinking water are related to the increasing risk of cardiovascular diseases, including atherosclerosis, the molecular mechanism underlying arsenic-induced cardiovascular diseases remains obscure. Therefore, this study aimed to elucidate this molecular mechanism.

【Materials and methods】

END-D cells (mouse aortic endothelial cell line) were treated with various concentration of sodium arsenite (SA) for the indicated times. The expression of lectin-like oxidized low density lipoprotein (oxLDL) receptor-1 (LOX-1) at either mRNA or protein levels was determined using quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction (qRT-PCR) or western blot analysis, respectively. Cellular uptake of DiI (fluorescence) - labeled oxLDL was measured using both fluorescence-activated cell sorting (FACS) analysis and confocal microscopy. Reactive oxygen species (ROS) generation was detected with a DCFH-DA fluorescent probe using FACS analysis. Statistical significance between groups

was determined using one-way ANOVA and Dunnett's comparison.

【Results】

We examined changes in the mRNA level of LOX-1 in END-D cells, after SA treatment. SA treatment significantly upregulated *LOX-1* mRNA expression ; this finding was also verified at the protein expression level. FACS and fluorescence microscopy analyses showed that the cellular uptake of Dil-oxLDL was significantly augmented with SA treatment. In addition, an anti-LOX-1 antibody completely abrogated the SA-augmented uptake of Dil-oxLDL. We observed that SA increases the levels of the phosphorylated forms of nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B cells (NF-κB) /p65. SA-induced upregulation of LOX-1 protein expression was clearly prevented by treatment with an antioxidant, *N*-acetylcysteine (NAC), or an NF-κB inhibitor, caffeic acid phenethylester (CAPE). Furthermore, SA-augmented uptake of Dil-oxLDL was also prevented by treatment with NAC or CAPE.

【Discussion】

Our present study indicates that arsenic upregulates LOX-1 expression through the reactive oxygen species-mediated NF-κB signaling pathway, followed by augmented cellular oxLDL uptake, thus highlighting a critical role of the aberrant LOX-1 signaling pathway in the pathogenesis of arsenic-induced atherosclerosis.

【Conclusions】

Our novel findings raise the possibility that arsenic exposure can promote the pathogenic actions of oxLDL by evoking an aberrant LOX-1 signaling pathway, thus implicating the pathophysiology of arsenic-induced cardiovascular diseases.

論文審査の結果の要旨

【研究の背景と目的】

ヒ素は、主に飲料水に含まれる環境汚染物質であり、現在世界中で約1億人がヒ素曝露に晒されている。三酸化ヒ素（Arsenic Trioxide：ATO）は急性前骨髄球性白血病の治療薬として優れた抗腫瘍効果を示すことで近年注目されている。近年の疫学的研究から慢性的な高濃度ヒ素曝露によってアテローム性動脈硬化症などの心疾患の発症リスクが増大することが示されているが、動脈硬化発症の分子機構は明らかにされていない。

【研究方法】

- 1) マウス血管内皮細胞 END-D 細胞を使用した。
- 2) 酸化 LDL 受容体（oxLDL）である LOX1 の発現は、リアルタイム PCR 法やウエスタンブロット法により定量した。

3) 蛍光標識した oxLDL の細胞内への取り込みは、フローサイトメトリーおよび共焦点顕微鏡を用いて測定した。

4) 活性酸素 (ROS) の産生は、フローサイトメトリー法を用いて測定した。

【結果】

- 1) END-D 細胞のヒ素処理により、LOX1mRNA の発現が有意に上昇した。
- 2) LOX1mRNA の発現上昇に伴い、LOX1 タンパク質発現の上昇が確認された。
- 3) ヒ素処理により、oxLDL の細胞内への取り込みの増加が認められた。
- 4) LOX1 抗体により、oxLDL の細胞内への取り込みが特異的に阻害された。
- 5) ヒ素処理に伴う ROS 産生の増加により、NF- κ B/p65 のリン酸化が認められた。
- 6) 抗酸化剤や NF- κ B 阻害剤により、LOX1 タンパク質の発現上昇は抑制された。
- 7) 抗酸化剤や NF- κ B 阻害剤により、oxLDL の取り込み増加は抑制された。

【考察】

今回、我々はヒ素による ROS の産生および NF- κ B の活性化が oxLDL 受容体 LOX1 の発現を誘導し、その結果として oxLDL の細胞内への取り込みが増加することを明らかにした。ヒ素の摂取によるアテローム性動脈硬化発症の分子機構に、LOX1 の発現につながるシグナル伝達系の活性化が関与していることが示された。

本研究は、アテローム性動脈硬化発症の分子機構に酸化ストレスを介した LOX1 の発現上昇や oxLDL の細胞内への取り込み増加が関与することを示唆しており、新たな分子標的薬創出の可能性を示すものである。その成果は臨床的意義も高く、学位を授与するに値するものと判断した。

氏 名	安 藤 一 雄 あん どう かず お
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学位授与番号	甲第 446 号
学位授与年月日	平成 27 年 3 月 12 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	Centrally administered isoproterenol induces sympathetic outflow via brain prostaglandin E ₂ -mediated mechanisms in rats (ラットにおいて、イソプロテレノールの脳室内投与により、脳のプロスタグランジン E ₂ を介して交感神経系が賦活化される機構)
論文審査委員	(主査) 教授 藤 原 祥 裕 教授 佐 藤 元 彦 教授 高 安 正 和 教授 牛 田 享 宏

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

【背景】

ノルアドレナリン (NA) は α もしくは β 受容体を刺激することによって生理作用を発揮する。 β 受容体刺激薬のイソプロテレノールをラット脳内に微量注入すると、交感神経活動のバイオマーカーとして用いられる血中 NA の上昇を引き起こすことが報告されている。この先行研究から脳内ベーター受容体刺激が自律神経調節に重要な役割を果たしていると推測される。また脳室内投与した種々のストレス関連ペプチドによる血中 NA 増加に脳内プロスタノイドが関与することが報告されている。特に脳内プロスタグランジン E₂ (PGE₂) が交感神経終末からの NA 遊離を促進し、血中 NA を増加することがあきらかにされている。このことからイソプロテレノールによる血中 NA の上昇に脳内 PGE₂ が関与すると仮説をたて薬理的に実証した。

【方法】

実験にはウレタン麻酔した Wistar で系雄性ラットを用いて、大腿動静脈に採血用および生理的食塩水投与用のカニューレをそれぞれ留置した。さらに脳定位に固定し、頭蓋骨に脳室内投与のための小穴をドリルであけた。 β 刺激薬のイソプロテレノール、非選択的 β 受容体遮断薬のソタロール、Phospholipase A₂ (PLA₂) 阻害薬の OBAA、及び非選択的 Cyclooxygenase (COX) 阻害薬のインドメタシン、EP₃ 受容体遮断薬の ONO-AE3-240 を

側脳室内に微量注入した。血中のカテコラミンは経時的に採血し、血漿分離したのちアルミナ抽出により精製した。精製したカテコラミンは高速液体クロマトグラフィーにより分離し電気化学的に検出した。

【結果】

イソプロテレノールの投与は用量依存的に NA を増加させた。一方、アドレナリンは 10nmol 投与では増加をしたが 3nmol の量ではほとんど変化を認めなかった。イソプロテレノールによる血中 NA 増加はソタロール、OBAA、インドメタシン、および ONO-AE3-240 によって抑制された。一方、アドレナリン値にはほとんど影響を与えなかった。またイソプロテレノールは室傍核の PGE₂ 濃度を有意に増加させた。

【結語】

脳室内投与したイソプロテレノールは β アドレノレセプターを刺激する。その刺激によって、さらに PLA₂ が細胞膜のリン脂質に作用し、アラキドン酸が生成される。生成されたアラキドン酸に COX が作用し、PGE₂ が生成される。生成された PGE₂ が PGE₂ 受容体サブユニットである EP₃ 受容体を刺激することによって血中 NA が上昇すると考えられる。

論文審査の結果の要旨

【目的】

β 受容体刺激薬のイソプロテレノールをラット脳室内に微量注入すると、交感神経活動のバイオマーカーとして用いられる血中 NA の上昇を引き起こすことが報告されている。本研究の目的は、脳室内イソプロテレノール投与が血中 NA 増加を引き起こす機序を解明することである。

【方法】

ウレタン麻酔した Wistar 系雄性ラットの大腿動静脈にカテーテルを挿入した後、脳定位に固定し、 β 受容体非選択的阻害薬のソタロール、PLA₂ 阻害薬の OBAA、非選択的 COX 阻害薬のインドメタシン、及び EP₃ 阻害薬の ONO-AE3-240 を側脳室内に微量注入した。これら薬剤投与の 30 分後、イソプロテレノールを脳室内に投与した。5 分後、10 分後、20 分後、30 分後、60 分後、に大腿動脈より採血し、血漿分離した後アルミナ抽出によりカテコラミンを精製した。精製したカテコラミンは高速液体クロマトグラフィーにより分離し電気化学的に検出した。

【結果】

1. 脳室内イソプロテレノールの投与は用量依存的に血中 NA 濃度を増加させた。
2. 脳室内ソタロール投与前処置は脳室内イソプロテレノール投与による血中 NA 増加を抑制した。
3. 脳室内 OBAA 投与前処置は脳室内イソプロテレノール投与による血中 NA 増加を抑制

した。

4. 脳室内インドメタシン投与前処置は脳室内イソプロテレノール投与による血中 NA 増加を抑制した。
5. 脳室内 ONO-AE3-240 投与前処置は脳室内イソプロテレノール投与による血中 NA 増加を抑制した。
6. 脳室内イソプロテレノール投与は視床下部室傍核における PGE₂ の濃度を増加させた。

【結論】

本研究の結果から、脳室内投与したイソプロテレノールが β 受容体を刺激し、その結果細胞膜リン脂質に PLA₂ が作用することによって、アラキドン酸が生成される。生成されたアラキドン酸に COX が作用し PGE₂ が生成される。生成された PGE₂ が PGE₂ 受容体サブユニットである EP₃ 受容体を刺激することによって血中 NA が上昇するものと考えられた。

本研究により、脳室内イソプロテレノール投与による血中 NA 増加の機序が解明された。本研究で得られた知見は、麻酔集中医療領域におけるさまざまな病態の解明ならびに全身麻酔の交感神経活動への影響の解明において重要であり、学位を授与するに値するものと判断した。

氏 名	あり た あ き 有 田 亜 紀
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学位授与番号	甲第 447 号
学位授与年月日	平成 27 年 3 月 12 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	Risk factors for automobile accidents caused by falling asleep while driving in obstructive sleep apnea syndrome (睡眠時無呼吸症候群における居眠り運転事故発生要因)
論文審査委員	(主査) 教授 塩 見 利 明 教授 兼 本 浩 祐 教授 前 川 正 人 教授 植 田 広 海

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

閉塞性睡眠時無呼吸症候群（OSAS）では睡眠中の頻回な呼吸停止により覚醒反応が起こり、夜間の睡眠を浅眠化・分断させやすいため、昼間に二次的な過眠症状を呈する。そのため、OSAS では居眠り運転事故の危険が高い。しかし、OSAS の過眠症状はその重症度の指標である無呼吸低呼吸指数（AHI）に必ずしも相関していないため、OSAS が引き起こす居眠り運転事故の要因は、いまだ十分に解明されていない。そこで我々は OSAS 患者における居眠り運転事故の実態を明らかにし、発生要因について検討した。

【対象と方法】

対象は、いびきや昼間の眠気を主訴とし、2000～2011年に愛知医科大学病院睡眠科・睡眠医療センターで睡眠ポリグラフ検査（PSG）を施行した運転免許取得者 2,871 例であった。方法は、PSG を施行した 2,871 例すべてに居眠り運転事故と昼間の眠気に関するアンケート調査を実施した。自覚的な昼間の眠気の評価にはエプワース眠気尺度（ESS）を用いた。PSG の結果、 $AHI < 5$ の 394 例の単純いびき症群と $AHI \geq 5$ で OSAS と診断した 2,387 例に分け、さらに OSAS は軽・中等症群（ $5 \leq AHI < 30$ ）、重症群（ $30 \leq AHI < 60$ ）、最重症群（ $AHI \geq 60$ ）の 3 群に分類した。そして、1) 各群における過去 5 年間の居眠り運転事故の頻度および PSG 諸指標を比較検討した。また、OSAS 患者において、2) 多重ロジスティック回帰分析を行い居眠り運転事故の発生要因を抽出した。さらに 3) 居眠り運転事故有を陽性として ESS における ROC 曲線を描き居眠り運転事故の ESS の閾値を求めた。

【結果】

1) 過去5年間の居眠り運転事故率は単純いびき症群の6.4%に対し、重症群において9.8% ($P<0.05$), 最重症群において16.9% ($P<0.01$) で有意に高率であった。2) 多重ロジスティック回帰分析の結果、居眠り運転事故の発生要因としてESSと「普段の運転中、作業中の眠気の頻度：時々以上」の2項目が抽出された。3) 居眠り運転事故有を陽性としてESSにおけるROC曲線のAUCは0.672 (95% CI 0.638-0.706; $P<0.01$) で有意であった。ESSの閾値は16点と求められ、感度0.263, 特異度0.895であった。

【考察及び総括】

OSASの居眠り運転事故リスクは高く、重症群においてそのリスクが高まり、最重症群においてその傾向が顕著であった。今回の研究では、OSAS患者の居眠り運転事故の発生要因としてESSが抽出され、さらにROC曲線よりESS16点において感度0.263, 特異度0.895が得られた。それ故、ESSは感度が低いためスクリーニングには適さないが、ESSを用いて患者の眠気を評価することは患者自身に事故の危険を自覚させ積極的な治療への動機づけとなるため意義があると結論された。

論文審査の結果の要旨

閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) では睡眠中の頻回な呼吸停止により覚醒反応が起こり、夜間の睡眠を浅眠化・分断させやすいため、昼間に二次的な過眠症状を呈する。そのため、OSASでは居眠り運転事故の危険が高い。しかし、OSASの過眠症状はその重症度の指標である無呼吸低呼吸指数 (AHI) に必ずしも相関していないため、OSASが引き起こす居眠り運転事故の要因は、いまだ十分に解明されていない。そこで我々はOSAS患者における居眠り運転事故の実態を明らかにし、発生要因について検討した。

【対象と方法】

対象は、いびきや昼間の眠気を主訴とし、2000～2011年に愛知医科大学病院睡眠科・睡眠医療センターで睡眠ポリグラフ検査 (PSG) を施行した運転免許取得者2,871例であった。方法は、PSGを施行した2,871例すべてに居眠り運転事故と昼間の眠気に関するアンケート調査を実施した。自覚的な昼間の眠気の評価にはエプワース眠気尺度 (ESS) を用いた。PSGの結果、 $AHI<5$ の394例の単純いびき症群と $AHI\geq 5$ でOSASと診断した2,387例に分け、さらにOSASは軽・中等症群 ($5\leq AHI<30$)、重症群 ($30\leq AHI<60$)、最重症群 ($AHI\geq 60$) の3群に分類した。そして、1) 各群における過去5年間の居眠り運転事故の頻度およびPSG諸指標を比較検討した。また、OSAS患者において、2) 多重ロジスティック回帰分析を行い居眠り運転事故の発生要因を抽出した。さらに3) 居眠り運転事故有を陽性としてESSにおけるROC曲線を描き居眠り運転事故のESSの閾値を求めた。

【結果】

1) 過去5年間の居眠り運転事故率は単純いびき症群の6.4%に対し、重症群において9.8% ($P<0.05$), 最重症群において16.9% ($P<0.01$) で有意に高率であった。2) 多重ロジスティック回帰分析の結果、居眠り運転事故の発生要因としてESSと「普段の運転中、作業中の眠気の頻度：時々以上」の2項目が抽出された。3) ROC 曲線よりESSの閾値は16点と求められ、感度0.263, 特異度0.895であった。

【考察及び総括】

OSASの居眠り運転事故リスクは高く、最重症群においてその傾向が顕著であった。今回の研究では、OSAS患者の居眠り運転事故の発生要因としてESSが抽出され、さらにROC 曲線よりESS16点において感度0.263, 特異度0.895が得られた。それ故、ESSは感度が低いためスクリーニングには適さないが、ESSを用いて患者の眠気を評価することは患者自身に事故の危険を自覚させるため意義があると結論された。

以上の研究は、OSAS患者の居眠り運転事故防止対策に寄与するものであり、学位授与に値する論文であると評価された。

氏 名	高 田 真 澄
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学位授与番号	甲第 448 号
学位授与年月日	平成 27 年 3 月 12 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	Peripheral Viewing during Exposure to a 2D/3D Video Clip: Effects on the Human Body (2D/3D 映像視聴時の周辺視が人体に及ぼす影響)
論文審査委員	(主査) 教授 佐 藤 元 彦 教授 小 林 章 雄 教授 岩 城 正 佳 教授 植 田 広 海

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

【背景】

立体映像の技術が急速に発展し、それらを視聴する機会は身近なものとなっている。平面画像では得られにくい臨場感が得られることが立体映像の面白さではあるが、映像酔いや眼疲労が懸念されることも事実である。これらの症状は、その原因の一つに輻輳・調節の不一致によるものとされていたが、立体映像視認において必ずしも輻輳・調節が矛盾しているわけではないことがしめされており、映像酔いや眼疲労が引き起こされる原因は不明である。

【目的】

2D映像と3D映像の周辺視が映像酔い等に与える影響を重心動揺検査, SSQ, Visual Analog Scale (VAS) の主観的評価指標などを用いて比較する。

【方法】

健常な若年男性 11 名 (22.6 ± 0.7 歳) を対象とし、2D / 3D 映像を各 1 分間視聴し、視聴中 (開眼検査) 及び視聴後 (閉眼検査) の重心動揺を記録した。各映像において、映像のなかでターゲットとなる物体を追従視した場合と周辺視を行った場合の重心動揺を比較検討した。併せて、SSQ, VAS にてそれぞれの映像に対する視聴者の主観評価を比較した。さらに、同様の映像を注視させた際に調節・輻輳矛盾が生じているかを確認するために、それぞれの調節距離を計測した。

【結果】

安静時と比較すると、映像視認時における動揺量は増加した。映像立体性（2D／3D）、及び視聴方法（追従視／周辺視）を因子として二元配置分散分析の結果、両因子とも統計学的に主効果はなかった。閉眼検査においては、①映像の立体性に関して主効果がみられる傾向があった。②周辺視時においては、顕著な動揺量が増大し、体平衡系の持続的な不安定性がみられた。主観的評価については、視聴方法について主効果がみられた。また、立体映像を注視させた際に調節・輻輳反応は同調していた。

【考察】

3D映像の周辺視を行った後において主観的評価および体平衡機能の低下がみられた。この持続的な影響は、日常経験とは異なる奥行情報をもつ画像自体の稚拙な背景要素を視認することに起因していることが考えられる。さらに、調節・輻輳矛盾がなかったにもかかわらず重心動揺が増加したことから、立体映像曝露に伴う体平衡機能の低下がみられた。

【結論】

立体映像の周辺視は体平衡機能の低下をきたすこと、立体映像視聴に際して調節・輻輳矛盾が体平衡機能の低下に影響を与えていないことが明らかになった。

論文審査の結果の要旨

立体映像視認時の映像酔いや眼疲労の原因として、立体映像を見るときに水晶体調節・輻輳調節に不一致が生じる可能性が指摘されている。最近の研究により、一点を注視した際の水晶体調節・輻輳調節は自然視と同様に行われることが明らかになってきたが、立体映像視認時に視線をずらしたり、画面全体を見るような状態になると水晶体調節・輻輳調節に不一致が生じる場合がある。これが、映像酔いや眼疲労の原因となっている可能性がある。

立体映像視聴時の飛出し、また引っ込みオブジェクトを注視する視聴方法（追従視）と映像全体を眺めるような視聴方法（周辺視）が、映像酔いや眼疲労に与える影響を、重心動揺検査、主観的評価指標の Simulator Sickness Questionare (SSQ)、Visual Analog Scale (VAS) を用いて比較検討した。

立体視機能の安定している若年男性 11 名（ 22.6 ± 0.7 歳）を対象とした。2D／3D 映像の追従視と周辺視という計 4 つの視聴負荷を、実験の慣れや疲労を排除するために被験者毎にランダムに各 1 分間視聴させた。視聴中（開眼検査）、及び映像視聴後の体平衡系への影響を比較するために視聴後（閉眼検査）の重心動揺図を記録した。併せて、映像酔い、眼疲労の有無、程度を SSQ、VAS にてスコア化し比較検討した。

開眼検査において、①オブジェクトを注視する追従視では、立体性に関係なく重心動揺

量が有意に増加し、②映像全体を眺める周辺視でも、重心動揺量の増加傾向がみられた。閉眼検査において、③追従視後では映像視聴中止後、重心動揺量は速やかに減少したが、④3D映像の周辺視を行った後では重心動揺が持続した。主観的評価においては、⑤映像酔い、眼疲労ともに追従視では有意差がなかったが、⑥周辺視を行うと有意に上昇した。

周辺視を行うことで、水晶体調節・輻輳調節の不一致が生じやすくなり、映像酔いや眼疲労が増強したと考えられた。また、3D映像の周辺視は、視聴後でも体平衡系に影響を残し2D映像よりも映像酔いの残存性が高くなると考えられた。立体映像視聴の際は、立体オブジェクトを注視する視聴方法、また注視させる画像構成が映像酔い、眼疲労を防ぐ上で有用と思われた。

本研究は医療を含む産業分野で応用が進む立体映像に伴う映像酔い、眼疲労を注視の仕方により軽減できることを示唆したものである。一点注視時には水晶体調節・輻輳調節に不一致がないという通説にとらわれず、映像酔いが生じる原因を周辺視に求め、仮説に基づき検討した独創性は学位を授与するのに値すると判断した。

氏 名	水谷圭吾
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第449号
学位授与年月日	平成27年3月12日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	Effect of low concentrations of hyaluronan and chondroitin sulfate on flow rates (低濃度ヒアルロン酸とコンドロイチン硫酸が流速に及ぼす影響)
論文審査委員	(主査) 教授 岩城正佳 教授 中野隆 教授 細川好孝 教授 横尾和久

学位論文内容の要旨

高濃度のヒアルロン酸 (HA) とコンドロイチン硫酸 (CS) の粘弾性効果に対する研究は盛んに行われてきたが、低濃度の HA と CS の流速に対する報告はなく、未だ不明とされる。この研究で我々は、低濃度の HA と CS の流速に対する効果を調べた。HA および CS を結合した EAH セファロース 4B アガロースゲルで満たしたカラムを作成した。コントロールカラムとしては、何も結合しない EAH セファロース 4B アガロースゲルで満たしたカラムを作成した。PBS で希釈された 0, 1/243, 1/81, 1/27, 1/9, 1/3, および 1 mg/mL の各濃度の HA ならびに CS の各溶液を 5 分間にカラムで流し、その流量を測定した。流速比は、PBS 溶液の流量に対する各溶液の流量に対する比率から計算した。さらに、高速蛍光スキャニング法を使用して 0, 1/9, 1 mg/mL の CS 溶液の最大流体速度を測定した。HA カラムおよび CS カラムにおいて、HA 溶液では濃度の増加につれて、流速比は有意に減少した。コントロールカラムと比較して、HA カラムおよび CS カラムでは、1/3 および 1 mg/mL の HA 溶液では有意に流速比が減少した。PBS 溶液と比較して、1/9mg/mL の CS 溶液の流速比は有意に増加したが、CS 濃度の増加に伴い、流速比は全てのカラムにおいて減少した。コントロールカラムと比較して、1/9, 1/3, および 1 mg/mL の CS 溶液が CS カラムを通過する流速比は有意に高かったが、その一方で 1/3, および 1 mg/mL の CS 溶液が HA カラムを通過する流速比は有意に低かった。高速蛍光スキャニング法により観測された CS 溶液の最大速度は、1/9mg/mL にて最大ピークを示した。この事は HA カラム、CS カラム、コントロールカラムの全てにおいて、CS 溶液の流速比が 1/9mg/mL にて最

大を示したことを支持した。HA および CS の相互作用は流速比を低下させるが、低濃度の一部の範囲 ($1/243 - 1/9\text{mg/mL}$) では流速比を増加させる事が示された。

論文審査の結果の要旨

ヒアルロン酸 (HA) とコンドロイチン硫酸 (CS) はともに、硝子体や角膜の構成成分であり、点眼薬や手術補助薬としても使用されている。高濃度の HA と CS の粘弾性効果に対する研究は多数行われてきたが、低濃度の HA と CS の流速に対する報告はなく、未だ不明なことが多い。

本研究では、低濃度の HA と CS の流速に対する効果を調べた。HA および CS を結合した EAH セファロース 4B アガロースゲルで満たしたカラムを作成した。コントロールカラムとしては、何も結合しない EAH セファロース 4B アガロースゲルで満たしたカラムを作成した。PBS で希釈された 0, $1/243$, $1/81$, $1/27$, $1/9$, $1/3$, および 1mg/mL の各濃度の HA ならびに CS の各溶液を 5 分間にカラムで流し、その流量を測定した。流速比は、PBS 溶液の流量に対する各溶液の流量に対する比率から計算した。さらに、高速蛍光スキャニング法を使用して 0, $1/9$, 1mg/mL の CS 溶液の最大流体速度を測定した。HA カラムおよび CS カラムにおいて、HA 溶液では濃度の増加につれて、流速比は有意に減少した。コントロールカラムと比較して、HA カラムおよび CS カラムでは、 $1/3$ および 1mg/mL の HA 溶液では有意に流速比が減少した。PBS 溶液と比較して、 $1/9\text{mg/mL}$ の CS 溶液の流速比は有意に増加したが、CS 濃度の増加に伴い、流速比は全てのカラムにおいて減少した。コントロールカラムと比較して、 $1/9$, $1/3$, および 1mg/mL の CS 溶液が CS カラムを通過する流速比は有意に高かったが、その一方で $1/3$, および 1mg/mL の CS 溶液が HA カラムを通過する流速比は有意に低かった。高速蛍光スキャニング法により観測された CS 溶液の最大速度は、 $1/9\text{mg/mL}$ にて最大ピークを示した。この事は HA カラム, CS カラム, コントロールカラムの全てにおいて、CS 溶液の流速比が $1/9\text{mg/mL}$ にて最大を示したことを支持した。HA および CS の相互作用は流速比を低下させるが、低濃度の一部の範囲 ($1/243 - 1/9\text{mg/mL}$) では流速比を増加させる事が示された。

本研究は HA と CS, 両高分子グリカン分子の液相成分と固相成分の相互作用が流速に及ぼす影響を調べたユニークなものであり、両物質の濃度を変化させた溶液はそれぞれ特徴ある流速の挙動を示した。このことは両溶液の眼内外での挙動の解明やその薬剤としての使用法に示唆を与えるものであり、医学博士の学位に値する研究報告と結論した。

氏 名	成 定 明 彦
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学位授与番号	甲第 450 号
学位授与年月日	平成 27 年 3 月 26 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	Inverse association of des-acyl ghrelin with worksite blood pressure in overweight/obese male workers (肥満男性労働者におけるデスアシルグレリンと職場血圧の逆相関関係)
論文審査委員	(主査) 教授 小 林 章 雄 教授 佐 藤 元 彦 教授 細 川 好 孝 教授 天 野 哲 也

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

【背景】

仕事のストレスは職場血圧上昇に影響を及ぼし、肥満労働者で顕著である。ghrelin は主に胃から放出される摂食促進ホルモンで心血管系（自律神経・血管壁）に好影響を及ぼすが、近年の実験的研究で ghrelin 投与がストレスによる血圧上昇を抑える働きがあることが示された。ghrelin には acyl ghrelin（活性型）、des-acyl ghrelin（非活性型）があり、des-acyl ghrelin は摂食促進作用がなく、肥満と逆相関しているが、心血管系の好作用はある。我々は ghrelin が仕事のストレスによる血圧上昇を抑えるのではないかと考え、本研究では des-acyl ghrelin と職場血圧の関係を検討した。

【方法】

34 人の肥満男性労働者（ 41.7 ± 6.7 歳，BMI 29.0 ± 3.4 ）を対象とした。24 時間自動血圧測定から職場血圧・早朝血圧・家庭血圧・睡眠時血圧を算出した。また空腹時の血中 des-acyl ghrelin 濃度を測定した。交感神経指標として 24 時間心電図から Heart Rate Variability の LF/HF を算出した。調査票で職業性ストレスを調査した。

【結果】

des-acyl ghrelin 濃度は職場収縮期血圧と逆相関した ($r = -0.474$, $p < 0.01$)。この逆相関は安静時血圧，交感神経指標で調整後も有意だった ($\beta = -0.718$, $p < 0.01$)。

また des-acyl ghrelin 濃度は，睡眠時血圧，交感神経指標で調整後の職場－睡眠時収縮期血圧とも有意に逆相関していた。 ($\beta = -0.379$, $p < 0.05$)。同様に早朝血圧，交感神経指標

で調整後の職場－早朝血圧（収縮期および拡張期）、家庭血圧、交感神経指標で調整後の職場－家庭血圧（収縮期および拡張期）とも有意に逆相関していた。

一方他の時間帯の血圧（早朝血圧、家庭血圧）では、早朝血圧・家庭血圧そのものおよび睡眠時血圧からの早朝血圧・家庭血圧の差ともに、des-acyl ghrelin 濃度と有意な相関関係は認めなかった。

【考察】

des-acyl ghrelin 濃度と職場血圧・職場血圧への血圧変化との逆相関を認めた。des-acyl ghrelin の自律神経系、血管壁への好影響が関与しているのではないかと考えた。血中の des-acyl ghrelin 濃度を上昇させることが労働者の血圧に良好な影響を与えるか否かについて今後の検討が必要であるが、職場高血圧は心血管リスクと考えられており、des-acyl ghrelin 濃度上昇が心血管疾患予防に役立つ可能性が示唆された。また des-acyl ghrelin は acyl ghrelin と異なり摂食刺激作用がないため、肥満者のストレスによる血圧上昇を防止する目的としても有効になりうると考えた。

【結論】

男性肥満労働者で、des-acyl ghrelin 濃度と職場血圧の逆相関を認めた。

論文審査の結果の要旨

【背景】

仕事のストレスは職場血圧上昇に影響を及ぼし、肥満労働者で顕著である。ghrelin は主に胃から放出される摂食促進ホルモンで心血管系（自律神経・血管壁）に好影響を及ぼすが、近年の実験的研究で ghrelin 投与がストレスによる血圧上昇を抑える働きがあることが示された。ghrelin には acyl ghrelin（活性型）、des-acyl ghrelin（非活性型）があり、des-acyl ghrelin は摂食促進作用がなく、肥満と逆相関しているが、心血管系の好作用はある。我々は ghrelin が仕事のストレスによる血圧上昇を抑えるのではないかと考え、本研究では des-acyl ghrelin と職場血圧の関係を検討した。

【方法】

34 人の肥満男性労働者（ 41.7 ± 6.7 歳，BMI 29.0 ± 3.4 ）を対象とした。24 時間自動血圧測定から職場血圧・早朝血圧・家庭血圧・睡眠時血圧を算出した。また空腹時の血中 des-acyl ghrelin 濃度を測定した。交感神経指標として 24 時間心電図から Heart Rate Variability の LF/HF を算出した。調査票で職業性ストレスを調査した。

【結果】

des-acyl ghrelin 濃度は職場収縮期血圧と逆相関した（ $r = -0.474$ ， $p < 0.01$ ）。この逆相関は安静時血圧、交感神経指標で調整後も有意だった（ $\beta = -0.718$ ， $p < 0.01$ ）。

また des-acyl ghrelin 濃度は、睡眠時血圧、交感神経指標で調整後の職場－睡眠時収縮期

血圧とも有意に逆相関していた。 $(\beta = -0.379, p < 0.05)$ 。同様に早朝血圧、交感神経指標で調整後の職場－早朝血圧（収縮期および拡張期）、家庭血圧、交感神経指標で調整後の職場－家庭血圧（収縮期および拡張期）とも有意に逆相関していた。

一方他の時間帯の血圧（早朝血圧、家庭血圧）では、早朝血圧・家庭血圧そのものおよび睡眠時血圧からの早朝血圧・家庭血圧の差ともに、des-acyl ghrelin 濃度と有意な相関関係は認めなかった。

【考察】

des-acyl ghrelin 濃度と職場血圧・職場血圧への血圧変化との逆相関を認めた。des-acyl ghrelin の自律神経系、血管壁への好影響が関与しているのではないかと考えた。血中の des-acyl ghrelin 濃度を上昇させることが労働者の血圧に良好な影響を与えるか否かについて今後の検討が必要であるが、職場高血圧は心血管リスクと考えられており、des-acyl ghrelin 濃度上昇が心血管疾患予防に役立つ可能性が示唆された。また des-acyl ghrelin は acyl ghrelin と異なり摂食刺激作用がないため、肥満者のストレスによる血圧上昇を防止する目的としても有効になりうると考えた。

【結論】

男性肥満労働者で、des-acyl ghrelin 濃度と職場血圧の逆相関を認めた。

本論文は、職場血圧と des-acyl ghrelin 濃度との強固な逆相関関係を肥満男性においてはじめて見だし、職場ストレスを介する職場高血圧への新しいアプローチの可能性を示した意義は大きく、学位を授与するに値すると判定した。

氏 名	鬼塚知里
学位の種類	博士（医学）
学位授与番号	甲第 451 号
学位授与年月日	平成 27 年 3 月 26 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	Arterial blood pressure response to head-up tilt test and orthostatic tolerance in nurses（看護師の起立試験に対する血圧反応と起立耐性）
論文審査委員	（主査）教授 佐藤元彦 教授 増 渕 悟 教授 小林章雄 教授 天 野 哲 也

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

臥位から立位に姿勢を変換すると、血液は重力により下半身に貯留するため心臓に還流する血液が減少し、心拍出量が減少して血圧が低下傾向を示す。しかし、このとき動脈圧受容器反射などの代償機構が発現し血管収縮が生じるため血圧はよく維持される。この機序に異常が生じると起立不耐が生じる。一方、様々な生理的条件下では起立耐性が向上することも知られている。看護師は日常の勤務において高頻度に姿勢変換を行う。そこで看護師においては起立時の血圧調節機能に変化し、起立に対する耐性が高まっているとの仮説をたてた。本研究では交替勤務を行う看護師を対象に head-up tilt（HUT）試験を実施してこの仮説を検証した。

【方法】

救急外来に勤務する女性看護師 12 名と、対照として女子大学院学生 12 名を対象とした。看護師は連続 3 ～ 14 年の病院勤務の経験を有していた。各被験者は、70° の HUT を 10 分間実施し、HUT 中の血圧（BP）と心拍数（HR）を連続測定した。また HUT 前後で採血し、血漿カテコルアミン、ADH、レニン濃度を測定した。また圧受容器反射の感受性（BRS）を BP と HR からシーケンス法により算出した。

【結果】

HR は、看護師群、対照群とも起立により増加し、HUT 開始後の 1 分以降有意な変化を示した。HUT の 10 分間の変化については両群の間に有意差は認めなかった（ANOVA）。

収縮期血圧（SBP）は、対照群では HUT 前とくらべて 1.5 分後から 10 分後まで有意に増加したのに対して、看護師群では、1 分後から 10 分後まで有意に増加した（ANOVA）。SBP は HUT の最初の 2 分間において看護師群が対照群よりも有意に高かった（ANOVA）。拡張期血圧については、SBP と同じ傾向を示したが群間に有意差はなかった。脈圧は、対照群では HUT 前とくらべて 1 分と 1.5 分で有意に低下したが、看護師群では HUT 中に変化はなく、群間では HUT の 1～2.5 分において看護師群が有意に高値を示した。BRS については、HUT の 10 分間の平均値は看護師群が対照群と比べて有意に低かった。血液分析では、各ホルモンとも HUT により濃度は有意に上昇したが、HUT による変化量（ Δ 値）をみると、血漿ノルアドレナリンは看護師群が対照群より有意に大きく、アドレナリンは看護師群が対照群より小さかった。血漿バソプレシンと血漿レニンは何れも両群に有意差を認めなかった。

【考察】

看護師群、対照群とも HUT 開始から 1～1.5 分間は SBP の有意な変化はなく、その後 HUT の終了まで有意な SBP の上昇を認めた。さらに SBP を看護師群と対照群とで比較すると、HUT 開始から 2 分間は前者において有意に高かった。この結果は、看護師群では姿勢変換にともなう血圧の代償が過度に行われることを示すとともに、看護師では起立耐性が向上していることを示唆する。本研究では、対照群と看護師群とも 12 名の被験者に HUT を実施したが、対照群中 2 名は HUT 検査を完遂できなかったのに対し、看護師群では 12 名すべてが検査を完遂した。この所見は、看護師の起立耐性が向上しているとの見解を支持する。また HUT 時の血漿ノルアドレナリン濃度の上昇は、この SBP の上昇が交感神経を介したものであることを示唆する。これらの所見は、HUT 中には動脈圧受容器反射の再設定（resetting）が起こっていることを示唆する。一方、HUT の初期 2 分間に見られた看護師群の高い SBP は、動脈圧受容器反射以外の代償機構（心肺圧受容器反射、前庭交感神経反射など）による可能性がある。また HUT による脈圧の変化は、看護師群では起立による一回拍出量の減少が少ないことを示唆しており、これも看護師群での高い SBP の原因となっている可能性がある。

以上、看護師群では、動脈圧受容器反射の感受性は低下しているものの、起立時には高い血圧が維持され、起立耐性は向上していることが示唆された。この血圧反応には、動脈圧受容器反射以外の代償機構や血行動態（一回拍出量）の変化が関与していると考えられた。

論文審査の結果の要旨

臥位から立位に姿勢を変換すると、血液は重力により下半身に貯留するため、心臓に還流する血液が減少し、心拍出量が減少して血圧は低下する。しかし、このとき動脈圧受容器反射などの代償機構により血管収縮等が生じ、血圧は維持される。この機序に異常が生

じると起立不耐が生じる。看護師は日常の勤務において高頻度に姿勢変換を行うことから、血圧調節機能が変化し、起立に対する耐性が高まっているとの仮説を立て、これを検討した。

救急外来に勤務する女性看護師 12 名と、対照として女子大学院学生 12 名を対象とした。看護師は連続 3 ～ 14 年の病院勤務の経験を有していた。各被験者は、70° の head-up tilt (HUT) を 10 分間実施し、試験中の血圧 (BP) と心拍数 (HR) を連続測定した。また HUT 前後で採血し、血漿カテコラミン、ADH、レニン濃度を測定した。また圧受容器反射の感受性 (baroreceptor sensitivity, BRS) を BP と HR からシーケンス法により算出した。

HR は、看護師群、対照群ともに HUT 開始直後から上昇し、両群の間に有意差は認めなかった。収縮期血圧は、HUT 開始初期の上昇が看護師群で対照群よりも高かった。拡張期血圧は、収縮期血圧と同じ傾向を示したが両群間に有意差はなかった。脈圧は、対照群では HUT 前と比べて、開始初期に低下したが、看護師群では一定の値を維持した。BRS は、看護師群で低値であった。血液分析では、各ホルモン濃度は両群ともに HUT により上昇したが、特に、血漿ノルアドレナリンの増加量が看護師群でより大きかった。

看護師群では姿勢変換に伴う血圧の代償が強く行われることを示し、看護師では起立耐性が向上していることが示唆された。HUT 時の血漿ノルアドレナリン濃度の上昇は、この収縮期血圧の上昇に交感神経活性の亢進が関与していることを示唆した。また、HUT による脈圧から、看護師群では起立による一回拍出量の減少が少ないことが考えられ、これも看護師群で収縮期血圧が高い原因となっている可能性がある。看護師群での BRS の低下は姿勢による急激な血行動態の変動を避け、安定した血圧を維持するのに寄与するものと考えられた。

申請者自身の日常勤務の観察から、生理学的制御機構の変化を予想し、実行し得る範囲で、実際的な実験を行った点は評価される。また、研究の内容は労働衛生の観点からも興味深いものと思われた。健常人を対象にした研究は様々な制約があるが、自身の仮説に基づき実験を行い一定の結論を得た研究遂行能力は学位を授与するのに値すると判断した。

氏 名	もり やす ひろ 森 康 浩
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学位授与番号	乙第 365 号
学位授与年月日	平成 26 年 6 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	Anger Is a Distinctive Feature of Epilepsy Patients with Depression (怒りは、てんかん患者に伴ううつの特徴である)
論文審査委員	(主査) 教授 兼 本 浩 祐 教授 高 村 祥 子 教授 福 沢 嘉 孝 教授 植 田 広 海

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

うつを伴うてんかん患者と、うつ病患者の症状が似ているのか異なるのかについては議論が分かれている。本研究の目的は、うつを伴うてんかん患者は怒り症状において、うつ病患者と異なる特徴を持っていることを明らかにすることであった。

【方法】

てんかん患者（試験群）487 例と、精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版（DSM-IV）の基準に基づき診断された大うつ病患者（対照群）85 例を対象に、自己記入式抑うつ症状尺度（IDS-SR）及び Buss-Perry 攻撃性質問紙（BAQ）への記入による調査を行った。多変量線形回帰モデルを用いて患者背景や臨床的因子などの潜在的交絡因子を検討した後、確立されたカットオフポイント（IDS-SR スコア > 25）を用いて中等度以上のうつ病患者に関する BAQ スコアを、試験群（85 例）と対照群（54 例）で比較した。

【結果】

試験群の BAQ スコアは対照群に比べ有意に高値であった（ $p=0.008$ ）。BAQ の下位尺度の中で怒りの下位尺度は、統計的有意差を示した唯一の指標であった（ $p=0.009$ ）。試験群において BAQ と IDS-SR スコア間に有意な相関があったが、対照群ではそのような相関は認められなかった。

【結論】

うつを伴うてんかん患者は、うつ病患者に比べ、怒り症状を強く持っている可能性があることを、我々の所見は示唆していた。

論文審査の結果の要旨

【目的】

うつを伴うてんかん患者と、うつ病患者の症状が似ているのか異なるのかについては議論が分かれている。本研究の目的は、うつを伴うてんかん患者は怒り症状において、うつ病患者と異なる特徴を持っていることを明らかにすることであった。

【対象と方法】

てんかん患者（試験群）487例と、大うつ病患者（対照群）85例を対象に、自己記入式抑うつ症状尺度（IDS-SR）及び Buss-Perry 攻撃性質問紙（BAQ）への記入による調査を行った。多変量線形回帰モデルを用いて患者背景や臨床的因子などの潜在的交絡因子を検討した後、確立されたカットオフポイント（IDS-SR スコア > 25）を用いて中等度以上のうつ病患者に関する BAQ スコアを、試験群（85例）と対照群（54例）で比較した。

【結果】

試験群の BAQ スコアは対照群に比べ有意に高値であった（ $p=0.008$ ）。BAQ の下位尺度の中で怒り下位尺度が、統計的有意差を示した唯一の指標であった（ $p=0.009$ ）。試験群において BAQ と IDS-SR スコア間に有意な相関があったが、対照群ではそのような相関は認められなかった。

【結論】

うつを伴うてんかん患者は、うつ病患者に比べ、怒り症状を強く持っていることが示唆された。

本研究は、うつを伴うてんかん患者の特徴的な症状を明らかにしており、臨床上極めて有用であり、学位を授与するに値する論文であると判定した。

氏 名	加藤大貴
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	乙第366号
学位与年月日	平成26年9月11日
学位与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題目	Feasibility and safety of intracoronary nicorandil infusion as a novel hyperemic agent for fractional flow reserve measurements (部分冠血流予備量比測定にて最大充血を得るための代替薬としてニコランジル冠注における有用性と安全性の検討)
論文審査委員	(主査) 教授 天 野 哲 也 教授 岡 田 尚志郎 教授 高 見 昭 良 教授 石 橋 宏 之

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

【背景】

部分冠血流予備量比 (FFR) は、狭心症における生理学的有意狭窄を評価するうえで有用であると言われている。最大充血を得る標準的な方法の一つは、アデノシン三リン酸 (ATP) を使用する事だが、しばしば低血圧、一過性房室ブロックなどの有害事象 (イベント) が発生する。一方で ATP の代替薬として、ニコランジルを用いての FFR 評価において、安全性・有用性についての検討はまだ十分に行われていない。

【方法】

今回 ATP とニコランジルで負荷し、最大充血を得た際の FFR 値と血圧の変化と手技中のイベントについて検討した。中等度狭窄をもつ 102 人 124 症例を対象とし、ATP ならびにニコランジル負荷にて FFR 値を測定した。先ず ATP 150 $\mu\text{g} / \text{kg} / \text{min}$ を末梢静脈より負荷して FFR 測定し、次に ATP を中止してベースラインまで血圧が回復するのを確認後、ニコランジルを冠動脈に 2.0 mg 冠注し、FFR 測定を施行した。

【結果】

ATP 負荷とニコランジル負荷後の FFR 値の相関は、 $r=0.954$, $p<0.001$ と非常に良い相関を認めた。また FFR 値のばらつきにおいて両群の差の平均値は 0.01 であり、その誤差範囲は ± 0.03 であった。更に ATP ならびにニコランジル負荷時における血圧低下の度合い

を比較すると、ニコランジル負荷群 ($5.5 \pm 5.8\text{mmHg}$) の方が ATP 負荷群 ($9.6 \pm 9.6\text{mmHg}$) よりも血圧低下を抑えていた。($p<0.001$) そして一過性房室ブロック発生においては、ニコランジル負荷群 (0%) の方が ATP 負荷群 (4.0%) に対し低頻度であった。($p=0.024$)

【考察】

ニコランジルは真の最大充血を得る事ができ、かつ簡便な投与方法であり、血圧低下や一過性房室ブロックといった血行動態の変化が少ない薬剤であった。他の代替薬、レガデノソン、ニトロプルシドでも有用性は報告されているが、ニコランジルほど血圧低下を抑える事はなかった。以上から ATP で禁忌と言えるような症例において、ニコランジルは安全に、かつ最大充血を得る事が出来る最良の代替薬となる可能性がある。一方でいくつか FFR 値の相違を呈した症例を認めた。ATP 負荷 FFR 値の方が高値となった症例については、ATP 負荷によってより低血圧状態となると FFR 値が見かけ上高値、すなわち過小評価となる可能性がある。反対にニコランジル負荷 FFR 値の方が高値となった症例については、ガイドカテーテルの同軸性が損なわれ、あるいはニコランジル投与量が適切量でないため十分な最大充血が得られなかった可能性を考えた。

【結論】

本研究で、ニコランジル負荷にて FFR 値を評価する方法は、ATP 負荷による標準的な方法と比較して、最小限の血圧低下を抑えながら有用かつ安全な評価法であることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

【背景】

部分冠血流予備量比 (FFR) は、狭心症における生理学的有意狭窄を評価するうえで有用であると言われている。最大充血を得る標準的な方法の一つは、アデノシン三リン酸 (ATP) を使用する事だが、しばしば低血圧、一過性房室ブロックなどの有害事象 (イベント) が発生する。一方で ATP の代替薬として、ニコランジルを用いての FFR 評価において、安全性・有用性についての検討はまだ十分に行われていない。

【方法】

今回 ATP とニコランジルで負荷し、最大充血を得た際の FFR 値と血圧の変化と手技中のイベントについて検討した。中等度狭窄をもつ 102 人 124 症例を対象とし、ATP ならびにニコランジル負荷にて FFR 値を測定した。先ず ATP $150 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{min}$ を末梢静脈より負荷して FFR 測定し、次に ATP を中止してベースラインまで血圧が回復するのを確認後、ニコランジルを冠動脈に 2.0 mg 冠注し、FFR 測定を施行した。

【結果】

ATP 負荷とニコランジル負荷後の FFR 値の相関は、 $r=0.954$, $p<0.001$ と非常に良い相

関を認めた。また FFR 値のばらつきにおいて両群の差の平均値は 0.01 であり、その誤差範囲は ± 0.03 であった。更に ATP ならびにニコランジル負荷時における血圧低下の程度を比較すると、ニコランジル負荷群 ($5.5 \pm 5.8\text{mmHg}$) の方が ATP 負荷群 ($9.6 \pm 9.6\text{mmHg}$) よりも血圧低下を抑えていた。($p < 0.001$) そして一過性房室ブロック発生においては、ニコランジル負荷群 (0%) の方が ATP 負荷群 (4.0%) に対し低頻度であった。($p = 0.024$)

【考察】

ニコランジルは真の最大充血を得る事ができ、かつ簡便な投与方法であり、血圧低下や一過性房室ブロックといった血行動態の変化が少ない薬剤であった。他の代替薬、レガデノソン、ニトロプルシドでも有用性は報告されているが、ニコランジルほど血圧低下を抑える事はなかった。以上から ATP で禁忌と言えるような症例において、ニコランジルは安全に、かつ最大充血を得る事が出来る最良の代替薬となる可能性がある。一方でいくつか FFR 値の相違を呈した症例を認めた。ATP 負荷 FFR 値の方が高値となった症例については、ATP 負荷によってより低血圧状態となると FFR 値が見かけ上高値、すなわち過小評価となる可能性がある。反対にニコランジル負荷 FFR 値の方が高値となった症例については、ガイドカテーテルの同軸性が損なわれ、あるいはニコランジル投与量が適切量でないため十分な最大充血が得られなかった可能性を考えた。

【結論】

本研究で、ニコランジル負荷にて FFR 値を評価する方法は、ATP 負荷による標準的な方法と比較して、最小限の血圧低下に抑えながら有用かつ安全な評価法であることが示唆された。

以上より本研究は、狭心症の機能的虚血における診断において、従来の標準的方法と比較してより安全かつ有用な診断方法を提示するものであり、今後の狭心症への診断、治療に貢献するものと考えられ、学位を授与するに値すると判断した。

氏 名	すぎ た いちろう 杉 田 威一郎
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学位授与番号	乙第 367 号
学位授与年月日	平成 26 年 9 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	Comparative Analysis of Hyaluronan's Affinity for Antivascular Endothelial Growth Factor Agents (種々な抗血管内皮増殖因子薬に対するヒアルロン酸の親和性の比較解析)
論文審査委員	(主査) 教授 岩 城 正 佳 教授 佐 賀 信 介 教授 横 地 高 志 教授 高 見 昭 良

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

【イントロダクション】

ヒアルロン酸 (HA) は眼組織, 特に硝子体において重要な役割を果たしている。特異な物理的, 生物学的な性質があり眼組織の治療においても有用な分子と考えられている。抗血管内皮増殖因子 (VEGF) 薬である bevacizumab (アバスチン), pegaptanib (マクジェン), ranibizumab (ルセンティス) は加齢黄斑変性に有効, また糖尿病網膜症や網膜静脈閉塞症による黄斑浮腫にも有効とされている。最近の報告では無硝子体眼へ bevacizumab の投与は効果が弱く, 早期に再発することが報告されている。他の 2 種の薬剤ではまだそのような報告はない。このことよりアバスチンや他の 2 種の薬剤はそれぞれ硝子体との親和性が異なるのかもしれない。今回のこのスタディでは 3 種の抗 VEGF 薬と, 硝子体の主成分である HA の親和性をトリチウム (^3H) ラベルした HA を使用し比較検討した。おそらく硝子体中に注射された抗 VEGF 薬の効果は硝子体の有無が少なからず関係しているだろう。また後述のディスカッションのため VEGF を含めた増殖因子と HA の親和性についても検討した。

【方法】

HA の精製は培養悪性リンパ腫細胞 (OHK) より HA を精製した。精製した HA を ^3H にてラベリングし使用した。HA と各薬剤, 増殖因子との関係はかなり小さいものと推測され, 今回は放射性物質を使用した。固相法 (Solid phase method) と液相法 (Liquid phase method) にて検討した。抗 VEGF 薬と HA をマイクロプレートで反応させた。抗 VEGF

薬と結合した HA と結合しなかった HA を液体シンチレーションカウンターにて測定した。抗 VEGF 薬との比較に当たり positive control として Hyaluronic acid Binding Protein を使用した。

【結果】

bevacizumab, pegaptanib, ranibizumab の順に HA との親和性が高かった。

【ディスカッション】

今回のスタディでは bevacizumab が pegaptanib や ranibizumab より強い HA との親和性を認めた。この結果から bevacizumab は他の 2 剤より硝子体の有無が効果への影響が大きいかもしれない。逆に bevacizumab は無硝子体眼においてはより短期間しか残存していないかもしれない。我々は増殖因子, VEGF, FGF-2, EGF と HA の親和性についても検討した。前出の順に親和性は低かった。VEGF と FGF-2 は加齢黄斑変性の代表的な目標サイトカインとして知られている。この HA との親和性の低さは脈絡膜新生血管に何等か関係しているのかもしれない。Bakri らはウサギに硝子体注射を施行, bevacizumab の半減期が 4.32 日, ranibizumab が 2.83 日と報告している。今回の検討で bevacizumab は ranibizumab の約 1.4-3 倍の親和性があった。このことは何らかに関連があるかもしれない。Krohne らは人眼（有硝子体眼）での bevacizumab の半減期を 9.82 日と報告している。無硝子体眼ではもっと短い可能性がある。今回の報告で bevacizumab は HA との親和性が pegaptanib や ranibizumab より高かった。また VEGF は FGF-2, EGF と比べて親和性が低かった。bevacizumab は有硝子体眼では他の薬剤より蓄積しやすい, 一方で硝子体中の VEGF 量の減少は硝子体手術による効果が低いかもしれない。無硝子体眼に bevacizumab 注射する場合は効きが弱くなる可能性を考慮しなければならない。

論文審査の結果の要旨

【背景】

ヒアルロン酸 (HA) は硝子体の固体成分として主要なものである。特異な物理的, 生物学的な性質があり, 眼科的治療において HA と投与した薬剤の相互作用や結合は治療効果に影響する可能性が高い。抗血管内皮増殖因子 (VEGF) 薬である bevacizumab, pegaptanib, ranibizumab は加齢黄斑変性, また糖尿病網膜症や網膜静脈閉塞症による黄斑浮腫にも有効とされている。3 種の抗 VEGF 薬と, 硝子体の主成分である HA の親和性を比較検討した。

【方法】

HA の精製は培養悪性リンパ腫細胞 (OHK) より HA を精製した。精製した HA を ^3H にてラベリングし使用した。固相法 (Solid phase method) と液相法 (Liquid phase method) にて検討した。抗 VEGF 薬と HA をマイクロプレートで反応させた。抗 VEGF

薬と結合した HA と結合しなかった HA を液体シンチレーションカウンターにて測定した。

【結果】

固相，液相のいずれの方法でも，bevacizumab，pegaptanib，ranibizumab の順に HA との親和性が高かった。

【考按】

bevacizumab が pegaptanib や ranibizumab より強い HA との親和性を認めた。bevacizumab は他の 2 剤より硝子体の有無が効果への影響が大きいかもしれない。逆に bevacizumab は無硝子体眼においてはより短期間しか残存していないかもしれない。我々は増殖因子である VEGF，FGF- 2，EGF と HA の親和性についても検討した。前出の順に親和性は低かった。VEGF と FGF- 2 は加齢黄斑変性の代表的な目標サイトカインとして知られている。この HA との親和性の低さは脈絡膜新生血管に何等か関係しているのかもしれない。Bakri らはウサギに硝子体注射を施行，bevacizumab の半減期が 4.32 日，ranibizumab が 2.83 日と報告している。今回の検討で bevacizumab は ranibizumab の約 1.4-3 倍の親和性があった。半減期と分子親和性は関連がある可能性がある。Krohne らは人眼（有硝子体眼）での bevacizumab の半減期を 9.82 日と報告している。無硝子体眼ではもっと短い可能性がある。bevacizumab は有硝子体眼では他の薬剤より蓄積しやすい，一方で手術による硝子体中の VEGF 量の減少は効果が低いかもしれない。無硝子体眼に bevacizumab 注射する場合は効きが弱くなる可能性を考慮しなければならない。

【審査】

以上の研究結果には，薬剤と生体分子の親和性と薬剤の治療効果について重要な新知見が見られた。さらに，薬剤，ターゲット分子，組織基質（HA）にはそれぞれ相互に親和性に差があることが解り，今後の新しい治療方法の開発にも役に立つ示唆が含まれており，学位に値すると考えられた。

氏 名	横江徳仁 ^{よこ え のり ひと}
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	乙第368号
学位与年月日	平成26年11月6日
学位与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題目	UGT1A1*28 is associated with greater decrease in serum K⁺ levels following oral intake of procaterol (UGT1A1*28 はプロカテロール経口摂取後の血清 K 値の低下に大きく影響している)
論文審査委員	(主査) 教授 山口悦郎 教授 佐藤元彦 教授 米田政志 教授 奥村彰久

学位論文内容の要旨

【背景】

プロカテロールは喘息や慢性閉塞性肺疾患の管理のために頻用される β_2 刺激薬である。その副作用として動悸や振戦に加え、 Na^+ - K^+ チャンネルに作用し血清 K 値の低下を認める。その程度は患者間で異なるが、それは部分的にプロカテロールの代謝や受容体の遺伝的差異に由来するのではないかと考えた。今回、併用薬や疾患自体の影響を除外するために、健常者を対象として遺伝子多型とプロカテロールの生理的作用との関係について検討した。

【方法】

対象は20歳以上の非喫煙学生ボランティア92名(男52名、女40名、平均年齢23歳[SD:2.5歳])。プロカテロールを $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重(最大 $50 \mu\text{g}$) で内服し、経時的(内服前、内服60分後、120分後、240分後)にプロカテロールの血中濃度、血清 K 値、身体反応(血圧、脈拍、振戦)を測定した。遺伝子多型は、プロカテロールの作用に関する *ADRB2* (Arg16Gly, Gln27Glu)、また代謝に関する *CYP3A4* (rs2246709, rs4646437) と *UGT1A1* (rs4148323, rs12479045, rs4148328, rs4663971, rs12052787, rs4148329, A(TA)_{6/7}TAA [7回繰り返し多型:*28]) をタイピングした。タイピングは ARMS 法、TaqMan probe 法、直接シーケンス法を用いた。プロカテロール濃度は、液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法により測定した。

【結果】

プロカテロールの血中濃度に影響する遺伝子多型は認めなかった。血清 K 値はプロカテロールの血中濃度と強い相関を示し（60 分, $r=-0.469$, $p=2.7 \times 10^{-6}$; 120 分, $r=-0.554$, $p=1.8 \times 10^{-8}$; 240 分, $r=-0.500$, $p=4.6 \times 10^{-6}$ ），プロカテロールの血中濃度が高いほど血清 K 値は低下した。そこでプロカテロール濃度と血清 K 前値を共変量とし, 各多型を因子, 血清 K 値を従属変数とする反復測定共分散分析で解析したところ, *UGT1A1* *28 を有する個体は有しない個体と比較し経時的な血清 K 値が有意に低かった ($p=1.4 \times 10^{-3}$)。他の多型は血清 K 値と有意な相関を示さなかった。 β_2 刺激薬の作用について種々の報告がある *ADRB2* の遺伝子多型で, 身体的反応と関連を示すものはなかった。

【結論】

UGT1A1 *28 を有する個体ではプロカテロールあるいは肝臓で代謝される他の β_2 刺激薬の全身投与により, 重度の低 K 血症が起こる可能性が示唆された。特に喘息患者でステロイドを併用されていると血清 K 値はさらに低下しやすくなるので, 注意が必要である。

論文審査の結果の要旨

【背景】

プロカテロールは喘息や慢性閉塞性肺疾患の管理のためにたびたび使用される β_2 刺激薬である。その副作用として動悸や振戦に加え, Na^+/K^+ チャンネルに作用し血清 K 値の低下を認めることがある。しかしその重症度は個々で異なる。個々による効果, 副作用発現の違いを代謝や作用に関与する遺伝的変異が要因の一つと考えた。今回, 他の薬の影響を除外する為に健常者を対象にして遺伝子多型とプロカテロールの生理的作用の関係について調査した。

【方法】

対象は 20 歳以上の非喫煙学生ボランティア 92 名。プロカテロールを $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ （最大 $50 \mu\text{g}$ ）で内服し, 経時的（内服前, 内服 60 分後, 120 分後, 240 分後）に 240 分までプロカテロールの血中濃度, 血清 K 値, 身体的指標（血圧, 脈拍, 振戦）を確認した。遺伝子多型は, 作用に関係する *ADRB2* (Arg16Gly, Gln27Glu), また代謝に関係する *CYP3A4* (rs2246709, rs4646437) と *UGT1A1* (rs4148323, rs12479045, rs4148328, rs4663971, rs12052787, rs4148329, A(TA)_{6/7}TAA [7 回繰り返している遺伝子多型: *28]) でそれぞれの Tag SNP をタイピングした。

タイピングは ARMS 法, TaqMan probe 法, 直接シーケンスのいずれかを用いた。

【結果】

プロカテロールの血中濃度に影響する遺伝子多型は認めなかった。血清 K 値はプロカテロールの血中濃度と強い相関を示し, プロカテロールの血中濃度が高いほど血清 K 値は低

下した。しかしプロカテロール濃度を補正した後も、*UGT1A1* *28 を有する対象は有しない対象と比較し経時的な血清 K 値が有意に低下した ($p=1.4 \times 10^{-3}$)。他では血清 K 値と相関を示す遺伝子多型は認めなかった。その他の身体的指標と相関を示す遺伝子多型は認めなかった。 β_2 刺激薬の作用について多々報告を認める *ADRB2* の遺伝子多型で身体的反応と関連を示すものは認めなかった。

【結論】

UGT1A1 *28 を有する患者ではプロカテロールの投与、また他の肝臓で代謝される β_2 刺激薬の投与により重篤な血清 K 値の低下が起こる可能性が示唆された。特に喘息患者でステロイドを併用されていると血清 K 値はさらに低下しやすくなるので注意が必要である。

本論文により *UGT1A1* *28 が β_2 刺激薬投与後の低 K 血症に影響する可能性が示唆された。治療効果が事前に予測できれば、あるいは、副作用リスクが予測できれば、より効果的に、より安全に薬物療法を開始するテーラーメイド医療を確立する基盤となることが期待され、本研究論文は学位を授与するに値すると判定した。

氏 名	河村直彦 ^{かわむらなおひこ}
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	乙第369号
学位授与年月日	平成26年11月20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	Low-dose aspirin-associated upper gastric and duodenal ulcers in Japanese patients with no previous history of peptic ulcers (潰瘍既往のない患者における低用量アスピリン潰瘍の実態)
論文審査委員	(主査) 教授 春日井 邦 夫 教授 増 渕 悟 教授 牛 田 享 宏 教授 中 川 隆

学位論文内容の要旨

【背景】

現在わが国においては、非ステロイド性消炎鎮痛剤 (NSAIDs) ならびに低用量アスピリン潰瘍の予防目的にプロトンポンプ阻害剤 (PPI) の投与が行われている。しかし、潰瘍既往のない患者の低用量アスピリン内服における消化性潰瘍の実態に関する報告はほとんどない。今回我々は潰瘍既往のない患者における低用量アスピリン (LDA) の長期投与による消化性潰瘍のリスク因子について検討し、プロトンポンプ阻害剤 (PPI) の併用が低用量アスピリン (LDA) に起因する胃十二指腸潰瘍の発症リスクを抑制することを示した。

【目的】

潰瘍既往のない低用量アスピリン内服患者における潰瘍のリスク因子ならびに予防因子につき後ろ向きに検討した。

【方法】

2010年1月から12月の間に、愛知医科大学病院で上部内視鏡検査を受けた患者のうち、低用量アスピリンを3カ月以上常用しており潰瘍既往のない患者226名 (男:女=140:86, 平均年齢;72歳) を対象に背景、内服薬、内視鏡所見につき調査し、潰瘍のリスク因子ならびに予防因子につき単変量解析、多変量解析を用いて検討した。

【結果】

14名 (6.2%) に潰瘍を認めた。単変量解析では糖尿病合併患者に潰瘍が有意に多かった。

(42.9% vs. 16.5%; $P=0.024$) が、年齢、性別、喫煙、飲酒、症状の有無には差を認めなかった。多変量解析では抗凝固薬 (OR, 5.88; 95% CI, 1.19-28.99; $P=0.03$) ならびに PPI (OR, 0.13; 95% CI, 0.02-0.73; $P=0.02$) が潰瘍に関与する因子として抽出された。抗血小板薬, H2 ブロッカー, NSAIDs, 抗高脂血症薬, 降圧薬は潰瘍との関連を認めなかった。

【結論】

今回、抗凝固薬の併用ならびに糖尿病が潰瘍のリスク因子として抽出され、PPI による潰瘍抑制されることが示された。潰瘍既往のない患者においても PPI の予防投与を考慮する必要性について更なる検討が必要と思われる。

論文審査の結果の要旨

【背景】

現在わが国においては、潰瘍既往のある患者に対し非ステロイド性消炎鎮痛剤 (NSAIDs) ならびに低用量アスピリン潰瘍の予防目的にプロトンポンプ阻害剤 (PPI) の投与が行われている。しかし、潰瘍既往のない患者の低用量アスピリン (LDA) 内服における消化性潰瘍の実態に関する報告はほとんどない。今回われわれは潰瘍既往のない患者における LDA 長期投与による消化性潰瘍の発症リスクについて検討し、PPI の併用が LDA に起因する胃十二指腸潰瘍の発症リスクを抑制するかの検討を行った。

【目的】

潰瘍既往のない LDA 内服患者における潰瘍のリスク因子ならびに予防因子につき後ろ向きに検討した。

【方法】

2010 年 1 月から 12 月の間に、愛知医科大学病院で上部消化管内視鏡検査をうけた患者のうち、LDA を 3 カ月以上常用しており潰瘍既往のない患者 226 名 (男: 女 = 140 : 86, 平均年齢; 72 歳) を対象に患者背景、内服薬、内視鏡所見につき調査し、潰瘍のリスク因子ならびに予防因子につき単変量解析、多変量解析を用いて検討した。

【結果】

14 名 (6.2%) に潰瘍を認めた。単変量解析では糖尿病合併患者に潰瘍が有意に多かった (42.9% vs. 16.5%; $P=0.024$) が、年齢、性別、喫煙、飲酒、症状の有無には差を認めなかった。多変量解析では抗凝固薬 (OR, 5.88; 95% CI, 1.19-28.99; $P=0.03$) ならびに PPI (OR, 0.13; 95% CI, 0.02-0.73; $P=0.02$) が潰瘍発生に関与する因子として抽出された。抗血小板薬, H2 ブロッカー, NSAIDs, 抗高脂血症薬, 降圧薬は潰瘍との関連を認めなかった。

【結論】

今回、抗凝固薬の併用ならびに糖尿病が潰瘍のリスク因子として抽出され、PPI による潰瘍発症が抑制されることが示された。潰瘍既往のない患者においても PPI の予防投与を

考慮する必要性について更なる検討が必要と思われる。

本論文は、潰瘍既往のない患者群における LDA の長期服薬による潰瘍発生のリスクを明らかにし、PPI がその予防に有効であることを示した。本論文は多数の適応患者が存在する実臨床において貴重な知見を示し、今後の発展も期待される内容であると考えられ、学位を授与するに値すると判定した。

氏 名	清水祐樹
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	乙第370号
学位与年月日	平成27年1月8日
学位与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題目	Sleep-related rhythm in 6 cpm power of electrogastrogram during sleep in constipated young women (便秘を主訴とする若年女性の睡眠中の胃電図における6cpmパワーの睡眠関連周期)
論文審査委員	(主査) 教授 佐藤元彦 教授 増渕 悟 教授 春日井 邦夫 教授 塩見 利明

学位論文内容の要旨

【研究背景と目的】

便秘は痙攣性と弛緩性の2種類に分類され、痙攣性は腸管運動の過活動、弛緩性は腸管運動の減弱が原因である。治療にはその性質に合った処置が有効とされている。

腸管運動の測定方法として胃電図 (Electrogastrography ; EGG) がある。これは腸管から生ずる6cpm (cycle per minute) 周期の電気信号をパワースペクトルによって検出する。胃電図は姿勢や情動の影響を受けるため、それらの影響が小さい睡眠中の胃電図に着目した。

本研究の目的は、睡眠中における胃電図の6cpmパワーの周期性について、痙攣性と弛緩性の違いを明らかにし、睡眠と胃電図の関係を示すことである。

【対象と方法】

被験者は、研究の同意が得られた51名の若年女性 (20.6 ± 2.6 歳) を対象とした。被験者に対して便の性状、排便習慣等のアンケートを行い、痙攣性群と弛緩性群、および非便秘群に分類した。睡眠中の胃電図を0時から5時間以上にわたって計測し、ポータブル胃電計に記録した。

計測された時系列データから、MemCalcソフトウェアによって腸管運動を示す6cpmパワー値を算出した。時系列に含まれる90分周期の変動、および6cpmパワーが最大となる時刻は、MemCalcソフトウェアを用いたコサイナー法により算出した。

【結果】

睡眠中の 6cpm パワー値は、睡眠開始から 30-45 分、および 90-105 分の区間において、弛緩性便秘のパワー値が有意に高かった。6cpm パワー値が最大になる時刻は、痙攣性および非便秘では特定の範囲に集中する傾向はなく、弛緩性では、睡眠開始から 180-240 分に全体の過半数（12 例中 7 例）が集中した。90 分周期の振幅は、痙攣性および弛緩性が高く、非便秘群では低い傾向があり、弛緩性と非便秘群には有意差がみられた ($p<0.05$)。痙攣性では睡眠開始直後（15-30 分区間）の 6cpm パワー値の増加が小さく、弛緩性では睡眠開始後に 6cpm パワー値が有意に増加した。

【考察・結語】

痙攣性では睡眠開始直後から 6cpm パワー値の活発化が持続したことに対して、弛緩性では睡眠開始から一定時間を経て 6cpm パワー値が活発化した。このことは睡眠開始直後の non-REM 睡眠による副交感神経活動の亢進と関連し、便秘の種類によって睡眠の深さとの相関が異なるためと推測される。

結論として、便秘では睡眠中の腸管運動の変動が大きく、特に痙攣性では睡眠開始直後から腸管運動の亢進が継続することが明らかになった。

論文審査の結果の要旨

便秘は痙攣性と弛緩性に分類され、痙攣性は腸管運動の過活動、弛緩性は腸管運動の減弱が原因である。これら腸管運動の異常を客観的に評価する方法として胃電図 (Electrogastrography ; EGG) に注目した。腸管の電氣的興奮を反映する 6cpm (cycle per minute) 周期の電気信号をパワースペクトル解析し、非便秘群と便秘群、また痙攣性便秘群と弛緩性便秘群の EGG 上の特徴を明らかにすることを目的とした。

被験者は研究の同意が得られた 51 名の若年女性 (20.6 ± 2.6 歳) を対象とした。被験者に対して便の性状、排便習慣等のアンケートを行い、痙攣性群と弛緩性群、および非便秘群に分類した。胃電図は姿勢や情動の影響を受けるため、それらの影響が小さい睡眠中の胃電図を解析することとした。ポータブル胃電計を用いて睡眠中の胃電図を 0 時から 5 時間以上記録した。計測された時系列データから、MemCalc ソフトウェアによって腸管運動を示す 6cpm パワー値を算出した。時系列に含まれる 90 分周期の変動、および 6cpm パワーが最大となる時刻は、MemCalc ソフトウェアを用いたコサイナー法により算出した。

睡眠中の 6cpm パワー値は、睡眠開始から 30-45 分、および 90-105 分の区間において、弛緩性便秘のパワー値が有意に高かった。6cpm パワー値が最大になる時刻は、痙攣性および非便秘では特定の範囲に集中する傾向はなく、弛緩性では、睡眠開始から 180-240 分に全体の過半数（12 例中 7 例）が集中した。90 分周期の振幅は、痙攣性および弛緩性が高く、非便秘群では低い傾向があり、弛緩性と非便秘群には有意差がみられた ($p<0.05$)。痙攣性

では睡眠開始直後（15-30 分区分）の 6cpm パワー値の増加が小さく，弛緩性では睡眠開始後に 6cpm パワー値が有意に増加した。

非便秘群にくらべ便秘群では睡眠中の腸管の電氣的興奮を反映する 6cpm パワー値の変動が大きいことが明らかになった。また，痙攣性では睡眠開始直後から 6cpm パワー値が増大し高値が持続したのに対し，弛緩性では睡眠開始から一定時間を経て 6cpm パワー値が増加した。

睡眠開始により副交感神経活性が高まると腸管運動は亢進する。EGG は非便秘群では比較的緩やかな周期変動示したのに対し，便秘群では周期性変化に乱れが生じていた。これは副交感神経入力に対する反応性の低下，腸管の独立した神経興奮活動の異常等を反映するものと考えられた。

本研究は便秘という頻度の高い機能異常を評価する上で，EGG を用いた客観的解析法の可能性を示したものである。EGG の応用という着眼点のみならず，EGG の数理的な解析に独自の指標を見いだした独創性は学位を授与するのに値すると判断した。

氏 名	まきの 牧 野 泉
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学位授与番号	乙第 371 号
学位授与年月日	平成 27 年 3 月 12 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文題目	The Effects of Exercise Therapy for the Improvement of Jaw Movement and Psychological Intervention to Reduce Parafunctional Activities on Chronic Pain in the Craniocervical Region (頭頸部における非器質的慢性痛に対する下顎運動療法と口腔パラファンクション行動を減少させるための心理介入による効果)
論文審査委員	(主査) 教授 牛 田 享 宏 教授 佐 藤 元 彦 教授 高 安 正 和 教授 風 岡 宜 暁

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

【背景】

器質的問題が認められないにもかかわらず頭頸部の慢性痛を訴える患者がいる。それらの患者の中には口腔パラファンクションが認められることがある。口腔パラファンクションは、顎関節症とも関係があるといわれている噛みしめやブラキシズムのような非機能的口腔運動のことである。最近では、口腔パラファンクションや顎関節症は、上半身の筋・骨格系の状態に影響を及ぼしていることが報告されている。下顎運動に対する運動療法と口腔パラファンクションを軽減するための心理教育は、顎関節症治療に有効であると報告されている。我々は、運動療法と心理教育が、非器質的頭頸部の慢性痛に対して効果があると仮説を立てた。

【方法】

対象者である非器質的頭頸部の慢性痛患者 39 名をコントロール群、下顎運動療法群、下顎運動療法+心理教育群の 3 群にわけた。それぞれの群に対する介入を以下のように行い、疼痛強度 (NRS) と下顎運動状況の変化を評価した。

コントロール群 (13 名) : 投薬処置のみ

E T 群 (13 名) : 下顎運動療法

ET + PI 群 (13 名) : 下顎運動療法 + 心理教育

【結果】

介入後の疼痛強度は、ほかの群に比較して ET + PI 群で明らかに低く ($p < 0.0001$)、また、ET + PI 群における介入前後 (T0-T5) の疼痛強度でも有意な改善がみられた ($p < 0.0007$)。下顎運動状況の改善は、ET 群では 100%、ET + PI 群では 92%であり、コントロール群では一人の改善も認められなかった。

【考察】

今回の研究から、運動療法と心理教育の複合治療の方が運動療法単独よりも疼痛強度が有意に改善することが分かった。顎関節や咀嚼器官を 1 ユニットの運動器と考えると口の開閉運動は、顎関節や頭頸部の動きと協調して動いている。その為、運動療法は下顎運動の不良の改善に有効であったと推察された。しかし、同時に認められた口腔パラファンクシオン行動も咀嚼器官の緊張や頭頸部の運動器に影響を与えていると考えられる。その行動に気づき、改善するという心理教育を同時に行う必要性が今回の研究で示唆された。

【結論】

非器質的な頭頸部の慢性痛患者に対して下顎運動療法と口腔パラファンクシオン改善のための心理教育の併用療法が、下顎運動療法単独よりも有効であることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

【背景】

器質的問題が認められないにもかかわらず頭頸部の慢性痛を訴える患者がいる。それらの患者の中には口腔パラファンクシオンが認められることがある。口腔パラファンクシオンは、顎関節症とも関係があるといわれている噛みしめのような非機能的口腔運動のことである。最近では、口腔パラファンクシオンや顎関節症は、上半身の筋・骨格系の状態に影響を及ぼしていることが報告されている。下顎運動に対する運動療法と口腔パラファンクシオンを軽減するための心理教育は、顎関節症治療に有効であると報告されている。我々は、運動療法と心理教育が、非器質的な頭頸部の慢性痛に対して効果があると仮説を立てた。

【方法】

対象者である非器質的な頭頸部の慢性痛患者 39 名をコントロール群、下顎運動療法群、下顎運動療法 + 心理教育群の 3 群にわけた。それぞれの群に対する介入を以下のように行い、疼痛強度 (NRS) と下顎運動状況の変化を評価した。

コントロール群 (13 名) : 投薬処置のみ

ET 群 (13 名) : 下顎運動療法

ET + PI 群 (13 名) : 下顎運動療法 + 心理教育

【結果】

介入後の疼痛強度は、ほかの群に比較して ET + PI 群で明らかに低く ($p<0.0001$)、また、ET + PI 群における介入前後 (T0-T5) の疼痛強度でも有意な改善がみられた ($p<0.0007$)。下顎運動状況の改善は、ET 群では 100%、ET + PI 群では 92%であり、コントロール群では一人の改善も認められなかった。

【考察】

今回の研究から、運動療法と心理教育の複合治療の方が運動療法単独よりも疼痛強度が有意に改善することが分かった。顎関節や咀嚼器官を 1 ユニットの運動器と考えると口の開閉運動は、顎関節や頭頸部の動きと協調して動いている。その為、運動療法は下顎運動の不良の改善に有効であったと推察された。しかし、同時に認められた口腔パラファンクション行動も咀嚼器官の緊張や頭頸部の運動器に影響を与えていると考えられる。その行動に気づき、改善するという心理教育を同時に行う必要性が今回の研究で示唆された。

【結論】

非器質的な頭頸部の慢性痛患者に対して下顎運動療法と口腔パラファンクション改善のための心理教育の併用療法が、下顎運動療法単独よりも有効であることが示唆された。

本論文は、非器質的頭頸部の慢性痛に対して下顎運動療法と心理教育の併用療法の有効性を明らかにし、今後の新たな治療方針の策定に有用な知見を示している。よって、学位を授与するに値すると判定した。

氏 名	宮 川 博 文 みや がわ ひろ ふみ
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学位授与番号	乙第 372 号
学位与年月日	平成 27 年 3 月 26 日
学位与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文題目	変形性膝関節症患者の膝機能に及ぼす運動効果－X線重症度別 検討－
論文審査委員	(主査) 教授 佐 藤 啓 二 教授 増 渕 悟 教授 道 勇 学 教授 風 岡 宜 暁

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

【緒言】

急速な高齢化に比例して加齢に伴う骨関節疾患は増加し、中高年者の活動や労働を障害する 1 つの大きな要因となっている。その主たるものが、変形性膝関節症（以下膝 OA）であり、医療機関にとって膝 OA への対応は大きな問題である。

本研究は、膝関節痛を有する症例で、当大学運動療育センター（以下 PSR）利用者と当大学病院整形外科（以下 OC）受診者の膝 X 線及び日本版膝関節症機能評価尺度（以下 JKOM）を比較し、X 線重症度（Kellgren-Lawrence 分類、以下 K-L 分類）別に運動指導による運動効果が膝関節機能に及ぼす影響を明らかにしようとしたものである。

【方法】

対象は、膝 OA に対する治療のため PSR、OC へ通所、通院しているものの中で研究参加の同意が得られたものである。なお、この研究は本学の倫理委員会の承認（受付番号 12-101）を得て行った。

PSR 群は当施設で 1 年以上の運動歴がある 54 例、OC 群は、当大学病院整形外科にて膝 OA と診断され、通院加療している 71 例である。両群とも人工膝関節置換術施工例は除外した。なお、女性比率が高いことから PSR 群、OC 群（男性例と女性例を含む）とは別に、女性例（PSR-F 群 42 例、OC-F 群 57 例）についても比較検討を加えた。対象者に対して、両膝の立位正面の X 線評価を行い、K-L 分類よりグレード（0・Ⅳ）を判定し、PSR 群、OC 群それぞれについてⅠ・Ⅱの K-L 軽症群とⅢ・Ⅳの K-L 重症群に分けた。また同時に JKOM について質問紙評価を行い、各施設における K-L 軽症群・重症群と JKOM スコア（下

位尺度含む) の関係について検討した。

【結果】

K-L 分類重症群において、PSR 群は、OC 群に比し、疼痛尺度である VAS 値に加えて、JKOM の総スコア、ADL スコア、普段の活動スコアが有意差を持って低値を示した。症例の大部分を占める女性群に限っては、JKOM 評価の痛み・こわばりスコアも有意差を持って低値を示した。

【考察】

X 線進行度別での運動療法の有効性について、池田らは、関節軟骨が比較約残存している軽症例に対する有効性は極めて高かったが、病期が進行するに従って有効性は低下すると報告した。しかし、今回の結果では、PSR 群が OC 群に比し、K-L 重症群に有意な効果が得られた。この理由として、K-L 重症群で活動性に制限が生じてくる状態において、PSR 群は体力強化を含む適切な運動介入を医学的管理と安全対策下で継続して行った結果、活動性が維持され、OC 群に比し、有意な効果が得られたと考える。

【結論】

膝関節痛を有する症例を対象とし、同一 K-L 分類別にみた JKOM スコアは、運動療育センター利用者では整形外科外来受診者に比べ、総得点、下位尺度で低値を示す傾向が認められ、X 線重症例においても運動療法の有効性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

急速な高齢化に比例して加齢に伴う骨関節疾患は増加し、中高年者の日常生活動作を障害するロコモティブシンドロームの大きな要因となっている。その主たるものが、変形性膝関節症（以下膝 OA）であり、膝 OA への対応は大きな社会問題である。

本研究は、膝関節痛を有する症例で、当大学運動療育センター（以下 PSR）利用者と当大学病院整形外科（以下 OC）受診者の膝 X 線及び日本版膝関節症機能評価尺度（以下 JKOM）を比較し、X 線重症度（Kellgren-Lawrence 分類、以下 K-L 分類）別に運動指導による運動効果が膝関節機能に及ぼす影響を明らかにしようとしたものである。

対象は、PSR 群 54 例、（女性 42 例、男性 12 例）平均年齢 70.9 歳、当施設で 1 年以上の運動歴あり、OC 群 71 例、（女性 57 例、男性 14 例）平均年齢 71.5 歳、当大学病院整形外科にて通院加療とした。両群とも人工膝関節置換術施工例は除外した。なお、女性比率が高いことから女性例（PSR-F 群 42 例、OC-F 群 57 例）についても比較検討を加えた。対象者に対して、両膝の立位正面の X 線評価を行い、K-L 分類よりグレード（0-IV）を判定し、PSR 群、OC 群それぞれについて I・II の K-L 軽症群と III・IV の K-L 重症群に分けた。また同時に JKOM について質問紙評価を行い、各施設における K-L 軽症群・重症群と JKOM スコア（下位尺度含む）の関係について検討した。

K-L Ⅲ・Ⅳ重症群において、運動療法を行った PSR 群が通院加療を受けた OC 群に比し、膝関節機能評価である VAS 値、JKOM 総スコア、JKOM 下位尺度の ADL スコア、普段の活動スコアが有意差を持って低値を示し、運動療法の効果が K-L Ⅲ・Ⅳ重症群において顕著に認められることを示した。症例の大部分を占める女性群に限っては、JKOM 下位尺度の痛み・こわばりスコアも有意差を持って低値を示し、膝関節変形度の高い症例群に、運動療法は顕著な膝関節機能改善効果を示すことが明らかであった。一方 K-L Ⅰ・Ⅱ軽症群において、PSR 群は OC 群に比し、JKOM 普段の活動のみ有意な低値を認め、PSR-F 群は OC-F 群に比し低値の傾向を示したが全ての項目で有意差を認めなかった。

本研究は、膝荷重部軟骨損失の多い K-L 重症群では、通院保存的治療を受けている OC 群に比し、運動療法を行った PSR 群において、疼痛・膝関節機能評価点数が有意に改善する事示した。変形性膝関節症の治療において、運動療法が極めて有効である事示した貴重な研究であり、学位を授与するに値する論文である。

氏 名	三宅 豪一郎 みやけ こういちろう
学位の種類	博士 (医学)
学位授与番号	乙第 373 号
学位授与年月日	平成 27 年 3 月 26 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 topical diquafosol pretreatment on intraoperative corneal wetting (Diquafosol 点眼前処置手術中角膜水濡れ性に対する効果：人工涙液との一重盲検研究)
論文審査委員	(主査) 教授 岩 城 正 佳 教授 増 渕 悟 教授 池 田 洋 教授 植 田 広 海

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

【緒言】

Diquafosol は眼表面に於いて P2Y₂ レセプターに作用し、ムチンと涙液をそれぞれ上皮 goblet cells, 結膜上皮から分泌し、角膜上皮の保護や角膜上皮の barrier 機能を改善させる事が示されている。この報告で我々はドライアイを含む通常の老人性白内障患者に対する白内障／眼内レンズ (IOL) 手術において、術前術中にドライアイファクターに晒される眼表面の保護の目的で 3 % diquafosol 点眼前処置の手術角膜水濡れ性に対する効果を他の人工涙液点眼処置とで、無作為一重盲検で比較検討した。

【症例と方法】

2013 年 3 月から 5 月に眼科三宅病院を受診し、両眼或いは片眼の老人性白内障と診断され、超音波乳化吸引法／IOL 移植手術 (以下白内障手術) を予定した症例のうち本論文に示した除外基準を回避できた 51 症例 (76 眼) を対象とした。2 週間の薬物 wash out 後、症例は 3 % diquafosol 点眼群か人工涙液点眼群に無作為に振り分けた。点眼はいずれも 1 回 1 滴, 1 日 6 回, 術前 4 週間投与した。手術 3 日前から 1 日 3 回の抗生剤点眼を, 手術 1 日前から 1 日 3 回の NSAIDs 点眼を使用した。術前ヨードによる眼瞼皮膚結膜嚢の消毒を行った。4 % lidocaine を使用した点眼麻酔下で同一手技による白内障手術を行った。術中角膜水濡れ性の指標として、生理的食塩水を点眼した直後の角膜表面にうつる手術用顕微鏡の鮮明な像を認めた時点と、その像が不鮮明になり始めた時点間の時間 (秒) を 2 ～ 3 回測定し、その平均値 (秒) を用いた。統計解析方法は各群の患者背景には t 検定,

Fisher の直接確率法及び χ^2 検定を用い、角膜水濡れ性の測定時間の群間比較には t 検定を用いた。

【結果】

2 群間の性別、年齢、術者など背景因子に有意差を認めなかった。角膜水濡れ性の指標である手術用顕微鏡の光源像は 3 % diquafosol 点眼群で 50.1 ± 10.8 秒、人工涙液点眼群で 45.3 ± 9.2 秒で不鮮明となった。3 % diquafosol 点眼群では人工涙液点眼群と比較し、測定時間が統計学的有意 ($P < 0.037$) に延長していた。

【結論】

3 % diquafosol 点眼前処置は白内障／IOL 手術術中角膜水濡れ性の改善に効果があり、術中の視認性の向上に資することが示唆された。Diquafosol による pretreatment が術後、特に術直後の角膜表面の状況と視機能改善にどのような影響を及ぼすか、更なる検討が必要である。

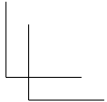
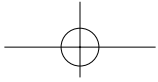
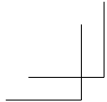
論文審査の結果の要旨

Diquafosol は、ATP 類似の構造をもつ、P2Y2 受容体作動薬である。眼科臨床においては、涙液の正常化・角膜上皮のバリアー機能の正常化のための点眼薬として近年発売され使用されている。その作用は結膜上皮の P2Y2 受容体に作用し、ムチンと涙液の分泌を促すことにあるとされている。

眼科手術前に本薬剤を使用し、その効果を直接調べた報告はない。そこで著者等はドライアイを含む通常の老人性白内障患者に対する白内障／眼内レンズ (IOL) 手術において、術前術中にドライアイファクターに晒される眼表面の保護の目的で 3 % diquafosol 点眼前処置 (投与群) の手術角膜水濡れ性に対する効果を人工涙液点眼処置 (対照群) とで、無作為一重盲検で比較検討した。

投与群 (24 眼) は 3 % diquafosol を、対照群 (27 眼) は人工涙液点眼をそれぞれ 1 回 1 滴、1 日 6 回、術前 4 週間投与した。手術 3 日前から 1 日 3 回の抗生剤点眼を、手術 1 日前から 1 日 3 回の NSAIDs 点眼を使用した。術前ヨードによる眼瞼皮膚結膜嚢の消毒を行った。4 % lidocaine を使用した点眼麻酔下で同一手技による白内障手術を行った。術中角膜水濡れ性の指標として、生理的食塩水を点眼した直後の角膜表面にうつる手術用顕微鏡の鮮明な像を認めた時点と、その像が不鮮明になり始めた時点間の時間 (秒) を 2 ～ 3 回測定し、その平均値 (秒) を用いた。統計解析方法は各群の患者背景には t 検定、Fisher の直接確率法及び χ^2 検定を用い、角膜水濡れ性の測定時間の群間比較には t 検定を用いた。

2 群間の性別、年齢、術者など背景因子に有意差を認めなかった。角膜水濡れ性の指標である手術用顕微鏡の光源像は投与群で 50.1 ± 10.8 秒、対象群で 45.3 ± 9.2 秒で不鮮明となった。投与群では対象群と比較し、測定時間が統計学的有意 ($P < 0.037$) に延長していた。



3 % diquafosol 点眼前処置は白内障／IOL 手術術中角膜水濡れ性の改善に効果があった。このことは4週間の連続した3 % diquafosol 点眼で、角膜の構造・機能の質的な改善があることと、術中の視認性の向上に効果があり手術の成績向上に資する可能性が示唆された。さらに diquafosol による pretreatment が術後、特に術直後の角膜表面の状況と視機能改善にどのような影響を及ぼすか、更なる検討が必要であり、研究対象となりうる可能性が示された。

本論文は新しい薬剤の効果を明確に示し、その臨床的な有用性と将来の可能性を論じたものであり、著者は医学博士の学位に相当すると結論した。

博 士 学 位 論 文

内容の要旨及び審査の結果の要旨

第 32 集

平成 27 年 6 月

発行年月日 平成 27 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庶務課

電話 (0561) 61-5396 (ダイヤルイン)