

〔博士 (医学)〕

氏名 杉 崎 健太郎

〈学位〉	種 類	博士 (医学)	論 文 項 目	百日咳菌におけるバイオフィーム形成および病原因子発現における緊縮応答の役割
	授与番号	博甲医 第392号	論文審査委員	主査 岡 明 副査 菅間 博 松田宗男 呉屋朝幸 野村英樹
	授与年月日	平成25年1月21日		
	授与の要件	学位規程第5条		

学 位 論 文 の 要 旨

百日咳は小児の急性気道感染症として知られてきたが、近年成人での発症例が増加しており、注目される再興感染症の一つである。その病原性の発現制御系の一つとしてBvgA/S systemが報告されているが、その詳細は不明である。細菌は低栄養状態におかれると、グアノシン4リン酸 (ppGpp) およびグアノシン5リン酸 (pppGpp) 等のアラモンを細胞内に蓄積し、種々の遺伝子発現を制御する。この緊縮応答とよばれる反応が、百日咳菌の病原性の制御に関与している可能性を検討することとした。

アラモン合成酵素 (RelA, SpoT) 欠損株は、百日咳菌臨床分離株であるUT25Sm1より、suicide vector pSSK1129を用いた2回相同組み換えによって得た。アラモンは、 $[^{32}\text{P}]$ phosphateを培地に加えて標識し、薄層クロマトグラフィーで検出した。バイオフィーム形成能の評価は、カバーガラス上にバイオフィームを形成された菌をクリスタルバイオレットで染色し、抽出した色素を550nmの吸光度で測定した。またバイオフィームの形態は走査型電子顕微鏡 (SEM) にて観察した。分泌蛋白質はSDS-PAGEで分離解析し、さらにMass spectrometryで当該蛋白質を同定した。各病原遺伝子のmRNA量は、qRT-PCRを用いて比較した。また付着因子である線維状血球凝集素 (FHA) の合成および百日咳菌の毒素である百日咳毒素 (PTX) やアデニレート・サイクレス毒素 (CyaA) 産生は、Immunoblotting法で比較した。

RelAとSpoT欠損により、変異株ではアラモン合成が消失した。この変異株では、バイオフィーム形成能が顕著に低下し、少なくとも線毛 (Fimbriae) とⅢ型分泌装置 (TTSS) の二つの蛋白質の合成が低下し、それらをコードする遺伝子である*fim3*や*bsp22*のmRNAの量は顕著に減少した。一方、FHAやPTXの蛋白質合成は保たれ、それらをコードする遺伝子である*fhaB*, *ptx*のmRNA発現は野生株と同等であり、CyaAをコードする遺伝子*cyaA*のmRNA量及び蛋白質はやや増加した。

Fimbriae, TTSS, FHA, CyaA およびPTXは全てBvgA/S systemの活性化により発現する。これらの病原因子発現に対して、アラモンの産生欠損が異なる影響を誘導したことから、緊縮応答はBvgA/S systemとは独立して病原性発現を制御している可能性が示された。以上の結果から本研究は、感染が成立する過程で新たに緊縮応答がバイオフィーム形成や百日咳菌病原性発現の制御に関わっていることを示唆したものである。これらを詳細に検討することで、特定の病原因子の制御やワクチンの開発等により、百日咳の治療及び予防への有用な知見となるものと考えられた。

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

百日咳菌の病原性に、細菌が低栄養状態でグアノシン4リン酸 (ppGpp) およびグアノシン5リン酸 (pppGpp) 等のアラモンを細胞内に蓄積し種々の遺伝子発現を制御する緊縮応答とよばれる反応が関与している可能性を検討した。

アラモン合成酵素 (RelA, SpoT) 欠損株は、百日咳菌臨床分離株であるUT25Sm1より、suicide vector pSSK1129を用いた2回相同組み換えによって得た。アラモンは、 $[^{32}\text{P}]$ phosphateを培地に加えて標識し、薄層クロマトグラフィーで検出した。バイオフィーム形成能の評価は、カバーガラス上にバイオフィームを形成された菌をクリスタルバイオレットで染色し、抽出した色素を550nmの吸光度で測定した。またバイオフィームの形態は走査型電子顕微鏡 (SEM) にて観察した。分泌蛋白質はSDS-PAGEで分離解析し、さらにMass spectrometryで当該蛋白質を同定した。各病原遺伝子のmRNA量は、qRT-PCRを用いて比較した。また付着因子である線維状血球凝集素 (FHA) の合成および百日咳菌の毒素である百日咳毒素 (PTX) やアデニレート・サイクレス毒素 (CyaA) 産生は、Immunoblotting法で比較した。

RelAとSpoT欠損により、変異株ではアラモン合成が消失した。この変異株では、バイオフィーム形成能が顕著に低下し、少なくとも線毛 (Fimbriae) とⅢ型分泌装置 (TTSS) の二つの蛋白質の合成が低下し、それらをコードする遺伝子である*fim3*や*bsp22*のmRNAの量は顕著に減少した。一方、FHAやPTXの蛋白質合成は保たれ、それらをコードする遺伝子である*fhaB*, *ptx*のmRNA発現は野生株と同等であり、CyaAをコードする遺伝子*cyaA*のmRNA量及び蛋白質はやや増加した。

Fimbriae, TTSS, FHA, CyaA およびPTXは全てBvgA/S systemの活性化により発現する。これらの病原因子発現に対して、アラモンの産生欠損が異なる影響を誘導したことから、緊縮応答はBvgA/S systemとは独立して病原性発現を制御している可能性が示された。以上の結果から本研究は、感染が成立する過程で新たに緊縮応答がバイオフィーム形成や百日咳菌病原性発現の制御に関わっていることを示唆したものである。

以上の様に、本論文は百日咳菌のバイオフィーム形成および病原因子発現における緊縮応答の役割を明らかにするもので、百日咳の治療及び予防への有用な知見となるものと考えられ、審査の結果学位論文として価値あるものと考えられた。

氏名 魚谷 恭太郎

〈学位〉	種類	博士(医学)	論文項目	ニホンザルにおける道具使用の学習と運動形成過程の解析
	授与番号	博甲医 第393号		一高次脳機能障害モデル動物への応用に向けて一
	授与年月日	平成25年3月5日	論文審査委員	主査 千葉厚郎
	授与の要件	学位規程第5条		副査 赤川公朗 市村正一 神崎恒一 竹中 均

学位論文の要旨

目的：道具使用に関する高次脳機能障害は日常生活に重大な支障を来す。その発生機序解明や回復に向けた研究用動物を作成する為、ニホンザル (*Macaca fuscata*) で道具使用の学習過程を解析し、高次脳機能研究の動物モデルとしての可能性を検討した。方法：National BioResource Projectからニホンザルを受け入れ、餌と道具(ピンセット; P)を提示し、Pで餌を自由に挟み取れるまでの学習過程をビデオカメラで撮影しコマ毎の映像で動作解析を行った。

結果：課題と学習過程は以下の通りである。

①Pの両柄の間に置いた立方体の小片の餌(5mm角)を取る課題では、はじめ空で持ち上げたが、Pを介した餌からの触・圧などの体性感覚と視覚情報のガイドで挟めるようになった。

②Pと餌の距離を10cm離すと、当初Pを小刻みに見ずに動かし、その後視覚で修正する動作を繰り返し、10秒以上かけても目標に到達出来なかった。学習後、プログラム化された運動が可能となった。

③餌を高さ1cmの台に載せると、②の運動を踏襲し平面的な動きで台の縁にぶつけるが、それ以上持ち上げる事なく試行を中断した。その後平面移動+持ち上げの2段階動作を経て直接台に到達するようになった。

④以上の学習後、配置角度の変えられる直方体(5×5×20mm)の餌を取る課題を、最もアプローチが困難な角度で検証した。手では直接取る事ができたが、Pでは先端の向きを餌の軸に合わせて取る事はせず、1度のアプローチでは餌を取れなかった。しかし、8通りの到達方法で餌を取りやすい角度に回転する戦略を採った。最終的に成功率の高い到達方法に集約され、課題達成時間が早くなり、操作は円滑で正確になった。

考察：ニホンザルは道具使用を学習し、この時(1)道具使用学習初期の視覚入力による運動指令生成の脆弱性の克服、(2)Pと餌との接触の感覚情報から挟むという概念を獲得、(3)状況の変化に伴う道具使用の運動プログラムを構築、という過程をたどった。また、直方体の餌を取らせる課題から道具の認知の程度を運動の変化から判断できる可能性が明らかになった。従ってニホンザルは、高次脳機能研究の動物モデルになり得ると考えた。今後、本実験での運動解析法を応用し、またその過程を解析することで、変性疾患等に伴う高次脳機能障害発症の早期診断や、脳脊髄疾患に伴う随意運動障害患者のリハビリテーションへの応用により、運動・認知機能回復への指導の一助にしたい。

論文審査結果の要旨

道具の使用に関する高次脳機能障害は日常生活に重大な支障を来す。本研究では、その発生機序解明や回復訓練法開発の研究用モデル動物作成に向けての基礎的な検討として、ニホンザル (*Macaca fuscata*) で道具使用の学習過程を解析した。

ニホンザルに餌と道具(ピンセット)を提示し、ピンセットで餌を円滑に挟み取れるまでの学習過程をビデオカメラで撮影しコマ毎の映像で動作解析を行った。検討した課題と学習過程は以下の通りである：①. ピンセットの両柄の間に置いた立方体(5mm角)の小片の餌を取る課題では、はじめは餌を挟むことなくピンセットを持ち上げたが、ピンセットを介した餌からの触・圧などの体性感覚と視覚情報のガイドで挟むことが可能になった。②. ピンセットと餌の距離を10cm離すと、当初はピンセットや餌を見ずにピンセットを小刻みに動かしその後視覚で修正する動作を繰り返したが、10秒以上かけても目標に到達出来なかった。学習後にはプログラム化された挟み取り動作が可能となった。③. 餌を高さ1cmの台に載せると、当初は②の運動を踏襲し平面的な動きで台の縁にピンセットをぶつけるが、それ以上持ち上げる事なく試行を中断した。しかし、その後「平面移動」+「持ち上げ」の2段階動作の段階を経て、最終的には一連の円滑な動作に

より台上の餌をピンセットにより挟み取る事が可能になった。④. 以上の学習後、配置角度の変えられる直方体(5×5×20mm)の餌を取る課題を、最もアプローチが困難な角度で検討した。餌の長軸の向きピンセットの向きを合わせる動作を行う事はなく、1度のアプローチでは餌を取れなかった。しかし、餌を取りやすい角度に回転させてから取るというやり方を取り、その際に8通りの餌への到達方法の中から最終的に成功率の高い方法に集約され、操作も次第に円滑で正確になり課題達成時間も短縮した。以上、ニホンザルが、ピンセットと餌との接触の感覚情報と視覚情報を組み合わせることで挟むという概念を獲得し、また状況の変化に応じながら道具使用の新たな運動プログラムを構築することが可能であることを明らかとした。

本研究はそれまでの先行研究を更に発展させて、ニホンザルにおいてヒトの介助無しに動物自らが道具の使用を学習・発展させることが可能であることを示した初めての研究である。本研究の結果はヒトの認知・行動の進化的発達を考える上での基礎的データとなる他、脳脊髄疾患に伴う随意運動障害患者の機能回復訓練法を開発する上での高次脳機能研究モデル動物の開発にも資する可能性がある。審査の結果、本論文は学位論文として価値あるものと認めた。

氏名 伊藤雄伍

〈学位〉	種類	博士(医学)	論文項目	Epigenetic role of Wolf-Hirschhorn syndrome candidate 1-like 1 long form in nephrin gene expression (ネフリン遺伝子の発現におけるWolf-Hirschhorn syndrome candidate 1-like 1 long formのエピジェネティック的役割)
	授与番号	博甲医 第394号		
	授与年月日	平成25年2月19日		
	授与の要件	学位規程第5条		
			論文審査委員	主査 有村義宏 副査 櫻井裕之 菲澤融司 奴田原紀久雄 大倉康男

学位論文の要旨

背景：糸球体濾過障壁の主役はポドサイトに発現するネフリンであるが、その遺伝子発現のエピジェネティック制御機序は未知である。既報により、ヒストンメチル化酵素である Wolf-Hirschhorn syndrome candidate 1-like 1 (WHSC1L1) が糸球体高発現転写産物として報告された。ヒストンメチル化酵素はエピジェネティック制御の主役であるため、本研究はネフリンの遺伝子発現に関わる WHSC1L1 の機能関与の解明を目的とした。

方法：既報により WHSC1L1 には long form (WHSC1L1-L) と short form (WHSC1L1-S) が存在する。マウス糸球体 cDNA を材料として WHSC1L1-L コンストラクトを作成後、HEK293 細胞を宿主とした WHSC1L1-L 細胞株を作成した。大腸菌でリコンビナント抗原を合成後、家兎で抗 WHSC1L1 抗体を作成した。株化細胞とマウス腎を材料に、RT-PCR, Western blot, 免疫組織化学, 免疫電顕により、WHSC1L1 の腎内発現パターン、分子量、細胞内局在を検討した。HEK293 細胞での WHSC1L1-L の有無によるネフリン mRNA の発現を RT-PCR で比較し、さらにヒストン H3 におけるメチル化状態を Western blot で検討した。WHSC1L1-L 細胞の DNA を抗 WHSC1L1 抗体あるいはヒストン H3K4 トリメチル抗体でクロマチン免疫沈降し、産物中のネフリンプロモーターの存在の有無を PCR で検討した。

結果：1) 細胞株の WHSC1L1-L は約 200kDa の核内蛋白であり、2) 糸球体では WHSC1L1-L と WHSC1L1-S の両方が、尿細管では WHSC1L1-S のみが同定された。3) 糸球体の WHSC1L1-L はポドサイトに優位に観察され、細胞内局在はユークロマチンだった。4) WHSC1L1-L の存在によるネフリン mRNA の発現亢進とヒストン H3K4 のトリメチル化の増加が示された。5) WHSC1L1-L は 2カ所のネフリンプロモーター推定領域に結合し、この部位とトリメチル化ヒストン H3K4 との結合も示された。

結論：WHSC1L1-L はヒストン H3K4 のトリメチル化を介してネフリンのプロモーター活性を促進する新規のエピジェネティックス因子であることが示唆された。

論文審査結果の要旨

[背景] 近年、遺伝子の塩基配列によらない遺伝子発現の制御であるエピジェネティック制御が様々な疾患の発症に関わっていることが明らかになった。蛋白尿発症機序のひとつに、糸球体上皮細胞(ポドサイト)に発現し、糸球体濾過障壁として機能しているネフリンの異常がある。ネフリンの遺伝子発現に関するエピジェネティック制御機序は未だ明らかでない。最近、Wolf-Hirschhorn syndrome candidate 1-like 1 (WHSC1L1) がヒストンメチル化酵素で、糸球体に高発現することが報告された。ヒストンメチル化酵素はエピジェネティック制御の主役であるが、ネフリンの遺伝子発現における WHSC1L1 の意義は明らかでない。[目的] 本研究はネフリンの遺伝子発現における WHSC1L1 関与の解明を目的とした。[方法] WHSC1L1 には long form (WHSC1L1-L) と short form (WHSC1L1-S) が存在する。マウス糸球体 cDNA を材料として WHSC1L1-L コンストラクトを作成後、HEK293 細胞を宿主とした WHSC1L1-L 細胞株を作成した。両 form に共通部分の部分的 WHSC1L1 cDNA を作成し、大腸菌でリコンビナント抗原を合成後、家兎で抗 WHSC1L1 抗体を作成した。株化細胞とマウス腎を材料に、RT-PCR, Western blot, 免疫組織化学, 免疫電顕により、WHSC1L1 の腎内発現パターン、分子量、細胞内局在を検討した。HEK293 細胞での WHSC1L1-L の有無による

ネフリン mRNA の発現を RT-PCR で比較し、さらにヒストン H3 におけるメチル化状態を Western blot で検討した。WHSC1L1-L 細胞の DNA を抗 WHSC1L1 抗体あるいはヒストン H3K4 トリメチル抗体でクロマチン免疫沈降し、産物中のネフリンプロモーターの存在の有無を PCR で検討した。[結果] 1) 細胞株の WHSC1L1-L は約 200kDa の核内蛋白であった。2) 糸球体では WHSC1L1-L と WHSC1L1-S の両方が、尿細管では WHSC1L1-S のみが同定された。3) 糸球体の WHSC1L1 はポドサイトに優位に観察され、細胞内局在はユークロマチンだった。4) WHSC1L1-L の存在によるネフリン mRNA の発現亢進とヒストン H3K4 のトリメチル化の増加が示された。5) WHSC1L1-L は 2カ所のネフリンプロモーター推定領域に結合し、この部位のヒストン H3K4 をトリメチル化していることも示された。[結論] WHSC1L1-L はヒストン H3K4 のトリメチル化を介してネフリンのプロモーター活性を促進する新規のエピジェネティックス因子であることが示唆された。

審査の結果、本研究は WHSC1L1-L がヒストン H3K4 のトリメチル化を介してネフリンのプロモーター活性を促進する新規のエピジェネティックス因子であることを見だし、蛋白尿発症機序解明のための研究発展にも寄与すると考えられることから、学位論文として価値あるものとして認められた。

氏名 関 恵理奈

〈学位〉	種 類 博士(医学)	論文項目	Relationships between cytokine profiles, signaling pathways (Akt, p38 MAPK, ERK1/2, and I κ B- α), and effects of fluticasone propionate in respiratory syncytial virus-infected human fetal lung fibroblasts (RSウイルス感染ヒト胎児肺線維芽細胞のサイトカイン産生プロファイル・サイトカイン産生に關与するシグナル伝達経路およびフルチカゾン プロピオネートの効果に關する研究)
	授与番号 博甲医 第395号		
	授与年月日 平成25年2月27日		
	授与の要件 学位規程第5条		
		論文審査委員	主査 滝澤 始 副査 正木忠彦 永松信哉 狩野葉子 木崎節子

学位論文の要旨

RSウイルス (RSV) に代表される呼吸器ウイルスは、喘息・喘鳴の発症や増悪に密接に関連していることが示唆されている。また、種々の組織に広く存在する線維芽細胞は、気道における喘息などの慢性炎症反応によって生じる気道リモデリング (線維化など) に重要な役割を果たすと考えられている。また、呼吸器ウイルス感染時に気道上皮や線維芽細胞が産生するサイトカインも気道リモデリングに深く関与することが示唆されている。本研究では、RSV感染によるヒト胎児肺線維芽細胞 (MRC-5細胞) のサイトカイン産生プロファイル、サイトカイン産生に關与するシグナル伝達機構の解明および種々の炎症性疾患に広く用いられているコルチコステロイド (fluticasone propionate) の効果に關する研究を行った。

その結果、MRC-5細胞はRSV感染により、炎症性サイトカイン (IL-1 β , IL-6, TNF- α) をはじめとする種々のサイトカインを有意に産生した。また、RSV感染MRC-5細胞においては、これらのサイトカイン産生に密接に關与することが推定されるAkt, p38MAPK, ERK1/2およびI κ B- α のリン酸化が有意に増強した。さらに、RSV感染によるMRC-5細胞のサイトカイン産生はfluticasone propionateにより有意に抑制されたが、I κ B- α のリン酸化は抑制されなかった。また、RSVの受容体であるTLR-4 (Toll-like receptor 4) の発現はRSV感染による変化が見られなかった。

以上のことから、RSV感染MRC-5細胞は、種々のサイトカインを有意に産生し、これらのサイトカインがウイルス感染時の炎症や気道リモデリングに關与することが示唆された。また、RSV感染によるMRC-5細胞のサイトカイン産生には複数の細胞内シグナル伝達機構が關与していることも推定された。さらに、コルチコステロイドの一種であるfluticasone propionateは、上述したサイトカイン産生に關与するシグナル伝達系に作用し、RSV感染によるサイトカインの異常産生を抑制することも示唆された。結論として、RSV感染は単に呼吸器感染としての気道炎症のみならずアレルギー性炎症を惹起し、これらの生体防御反応は喘息・喘鳴ならびに気道リモデリングの病態に關与していることが推定された。

論文審査結果の要旨

[背景] RSウイルス (RSV) に代表される呼吸器ウイルスは、喘息の発症や増悪に密接に関連していることが示唆されている。また気道構成細胞である線維芽細胞は、気道における喘息などの慢性炎症反応と気道リモデリング (線維化など) に重要な役割を果たすと考えられている。[方法] ヒト胎児肺線維芽細胞 (MRC-5細胞) の培養系を用いて試験管内で種々の用量のRSVを添加した。産生されるサイトカイン・プロファイルを27種のサイトカインアレイキットで、サイトカイン産生に關与するシグナル伝達分子のリン酸化を市販の測定キットで測定した。またRSVと結合する受容体の検討をイムノブロット法で検討した。さらに喘息の治療薬として広く用いられているコルチコステロイド (fluticasone propionate, FP) の効果を検討した。

[結果] MRC-5細胞は、RSV感染により炎症性サイトカイン (IL-1 β , IL-6, TNF- α) をはじめとする種々のサイトカイン・増殖因子を有意に産生した。また、細胞内シグナル伝達分子としてAkt, p38MAPK, ERK1/2およびI κ B- α のリン酸化が有意

に増強した。さらに、各シグナル分子の特異的阻害薬によりこれらサイトカインの産生は有意に抑制された。RSV感染によるMRC-5細胞のサイトカイン産生とAkt, p38MAPK, ERK1/2のリン酸化はFPにより有意に抑制されたが、I κ B- α のリン酸化は阻害されなかった。

[考察] 本研究により、RSV感染MRC-5細胞は炎症やアレルギーにかかわりの深い種々のサイトカインを産生し、これらのサイトカインがウイルス感染時の炎症や気道リモデリングに關与することが示唆された。また、RSV感染によるMRC-5細胞のサイトカイン産生には複数の細胞内シグナル伝達機構が關与していることも推定された。代表的な喘息治療薬であるFPは上述したサイトカイン産生に關与するシグナル伝達系に作用してRSV感染によるサイトカインの産生を抑制することも示唆された。

審査の結果、本研究は喘息の気道炎症病態におけるウイルス感染の役割および気道構成細胞である線維芽細胞の炎症担当細胞としての意義に新たな視点を与える研究と考えられ、学位論文として価値あるものと認められた。

氏名 新田 勇介

〈学位〉	種 類	博士 (医学)	論 文 項 目	Combination treatment with the anti-EGFR monoclonal antibody, nimotuzumab, and temozolomide causes synergistic growth suppression of mutant EGFR expressing glioma xenografts.
	授与番号	博甲医 第396号		(抗EGFRモノクローナル抗体ニモツズマブとテモゾロミド併用療法の変異型EGFR発現glioma腫瘍に対する抗腫瘍効果の検討)
	授与年月日	平成25年2月18日		
	授与の要件	学位規程第5条		
	論文審査委員	主査 永松信哉 副査 古瀬純司 井本 滋 近藤晴彦 小林富美恵		

学位論文の要旨

【目的】悪性gliomaでは野生型 (wt) EGFR 遺伝子増幅, 更にはEGFRvIII (Δ EGFR) 型変異が腫瘍の悪性化に強く関与しており, これらの分子標的治療が期待されている。EGFR に対するヒトモノクローナル抗体である nimotuzumab (Nimo) は, 膠芽腫に対する臨床試験が施行されているが, EGFR 高発現腫瘍に対する効果は未検証である。今回われわれは, Nimo 単独及び temozolomide (TMZ) の併用治療の wtEGFR 及び EGFRvIII 高発現ヒト glioma 細胞への抗腫瘍効果を検討した。【方法】wtEGFR 及び EGFRvIII を高発現する U87MG 及び LN2308 ヒト glioma 細胞株 sublines を使用した。諸培養条件下に Nimo 及び TMZ により処理し, EGFR シグナルの抑制, 細胞増殖抑制など Western blot で検討した。また nude mouse 皮下並びに脳内腫瘍モデルにて, 同治療の効果を検討した。【結果】Western blot で, Nimo 単独処理により, wtEGFR に比べて有意に Δ EGFR の C 末端チロシンリン酸化が抑制され, AKT リン酸化も低下した。次に Nimo が膠芽腫の標準的治療である TMZ の腫瘍抑制効果の相互作用について検討し, Nimo, TMZ の単独療法でもリン酸化の抑制を認めたが, Nimo/TMZ 併用療法ではより強いリン酸化の抑制効果を認めた。マウスの皮下腫瘍では, Nimo 単独の腫瘍増殖抑制効果は認められなかったが, Nimo/TMZ 併用療法により U87, LN2308 とともに wtEGFR より EGFRvIII 高発現腫瘍で相乗的抗腫瘍効果が認められた。同様に, マウスの脳内腫瘍では, Nimo 単独療法は無効, TMZ 単独療法は軽度の効果がみられたが, Nimo/TMZ 併用療法はいずれの単独療法に比べ有意な生存期間の延長が EGFRvIII 腫瘍で顕著に認められた ($p < 0.001$, logrank test)。wtEGFR 高発現腫瘍でも同様であったが, その効果は EGFRvIII 腫瘍と比べて軽度であった ($p = 0.006$)。Nimo と TMZ の併用療法による腫瘍の抑制効果の分子機序を検討するため, それぞれの治療を1週間行った皮下腫瘍モデルで腫瘍の増殖能とアポトーシスを測定した。MIB-1 index, apoptotic index をそれぞれの治療に対して測定を行った結果, vehicle 及び Nimo 単独療法に比べて Nimo/TMZ 併用療法での腫瘍増殖能の抑制とアポトーシスの誘導効果が亢進した ($p < 0.05$)。Nimo/TMZ 併用治療後に再増大した EGFRvIII 高発現腫瘍 (escaper) では, mismatch repair (MMR) 蛋白 (MSH6 と MLH1) の発現減少が認められた。この escaper 由来の再樹立培養細胞は, 脳腫瘍モデルにて Nimo/TMZ 併用療法に耐性を示した。【結論】Nimo は, TMZ との併用治療により glioma に対する抗腫瘍効果を増強する有効な治療法となることが期待され, MMR 機能が感受性規定因子である可能性が示唆された。

論文審査結果の要旨

悪性グリオーマでは野生型 (wt) EGFR (epidermal growth factor receptor) 遺伝子増幅, 更に, 変異型 (vIII) EGFR 遺伝子の発現が腫瘍の悪性化に関与していることが知られている。本研究では, これら遺伝子が発現している悪性グリオーマに対するヒトモノクローナル EGFR 抗体 nimotuzumab (Nimo), 及び temozolomide (TMZ) の併用効果につき in vitro および in vivo にて検討した。wtEGFR 及び vIII EGFR を高発現している U87MG グリオーマ細胞株を Nimo 単独, Nimo/TMZ 併用にて処理したところ, 併用処理の方が EGFRvIII の C 末端チロシンリン酸化及び AKT リン酸化を強く抑制した。そこで, 同細胞株の移植によりマウスの皮下腫瘍を作製し, Nimo, TMZ を投与したところ, それぞれの単独投与よりも Nimo/TMZ 併用投与の方が, wtEGFR 高発現腫瘍よりも変異型 EGFRvIII 高発現腫瘍において相乗的抗腫瘍効果を示した。同様に作製したマウス脳内腫瘍を用

いた実験においても変異型 EGFRvIII 腫瘍において, Nimo/TMZ 併用投与の方が, いずれの単独投与よりも生存期間の延長をもたらした。次に, Nimo/TMZ 併用投与による腫瘍の抑制効果の分子機序を検討するため, 腫瘍の増殖能 (MIB-1 index) 並びに apoptotic index を測定した。その結果, Nimo/TMZ 併用投与において MIB-1 の index は低下し, apoptotic index は亢進していた。一方, Nimo/TMZ 併用投与にて抗腫瘍効果がなく, むしろ再増大した EGFRvIII 高発現腫瘍 (NT-escaper) では, mismatch repair (MMR) タンパク質 (MSH6 と MLH1) の発現が減少していることから, MMR 機能が Nimo および TMZ に対する感受性規定因子である可能性が考えられた。

審査の結果, 本研究は, 分子標的治療薬である Nimo が, TMZ と併用することによりグリオーマに対する抗腫瘍効果を増強することを in vitro 及び in vivo にて示し, グリオーマに対する有効な治療となることを明らかにしたものであり, 学位論文として価値あるものと認めた。

氏名 星 田 京 子

〈学位〉	種 類 博士(医学)	論 文 項 目	Simultaneous Assessment of T-wave Alternans and Heart Rate Turbulence On Holter Electrocardiograms as Predictors for Serious Cardiac Events in Patients after Myocardial Infarction. (心筋梗塞後患者におけるホルター心電図で計測したTWAとHRTの心事故予測因子としての有用性)
	授与番号 博甲医 第397号		
	授与年月日 平成25年3月5日		
	授与の要件 学位規程第5条		
		論文審査委員	主査 呉屋朝幸 副査 赤川公朗 窪田 博 赤木美智男 遠山 満

学位論文の要旨

背景：Microvolt T wave alternans (TWA) は心室再分極異常を反映する指標であり、心筋梗塞 (MI) 後患者における心事故の強力な予測指標であることが示されている。これまで我々は24時間ホルター心電図で計測可能なmodified moving average methodで測定するTWA (MMA-TWA) も同様に、予測因子として有用であることを示してきた。また、Heart rate turbulence (HRT) は自律神経活動異常を反映する指標であり、心事故予測因子としての有用性を報告してきた。しかし、この二つの指標を同時に計測し、前向きに有用性を検討した研究はなく、心事故のリスク層別化指標としての比較検討はなされていない。今回我々は、MI後患者におけるMMA-TWAとHRTの心臓死と致死性不整脈の予知指標としての有用性を前向きに検討した。

方法：2006年6月から2010年1月に杏林大学医学部附属病院を受診したMI後患者、連続328例を対象とした。心房細動、ペースメーカー調律、心臓再同期療法施行患者は、両指標の測定ができないため、予め除外した。測定されたホルター心電図で、上室性不整脈と心室内伝導障害が認められた15例を、同様の理由で更に評価対象から除外し、313例 (平均年齢70 ± 12歳、男性232人) を評価対象とした。運動負荷を行わず、日常生活労作中にホルター心電図で二つの指標を同時に測定した。エンドポイントを心臓死と心室頻拍/心室細動 (VT/VF) とし、前向きに調査した。

結果：MMA-TWAは14例 (4.4%) で陽性であり、HRTは61例 (19.5%) で陽性であった。平均観察期間1190 ± 441日中28例 (9%) がエンドポイントに達した。このうち16例が心不全死、12例がVT/VFであった。単変量解析では、両指標はいずれも心事故との有意な関連を認めた。多変量解析で、HRTが最も強いエンドポイントとの関連を認めた (HR5.7, $p = 0.0008$)。致死性不整脈予知を目的としたサブ解析では、MMA-TWAが最も強く心不全死を除くエンドポイントと関連していた (HR = 5.8, $p = 0.0072$)。

結語：両指標はともに強力な心事故に対する予測因子であることが明らかになった。致死性不整脈予知を目的としたサブ解析ではMMA-TWAがより強力なリスク層別化指標であると考えられた。

論文審査結果の要旨

Microvolt T wave alternans (TWA) は心室再分極異常を反映する指標であり、心筋梗塞 (MI) 後患者における心事故の強力な予測指標であることが示されている。同様に、24時間ホルター心電図で計測可能なmodified moving average methodで測定するTWA (MMA-TWA) も予測因子として有用であることを示されている。また、Heart rate turbulence (HRT) は自律神経活動異常を反映する指標であり、心事故予測因子としての有用性が報告されている。しかし、この二つの指標を同時に計測し、前向きに有用性を検討した研究はなく、心事故のリスク層別化指標としての比較検討はなされていない。本研究ではMI後患者におけるMMA-TWAとHRTの心臓死および致死性不整脈の予知指標としての有用性を同時に前向きに検討した。

2006年6月から2010年1月に杏林大学医学部附属病院を受診したMI後患者、連続328例を対象とし、心房細動、ペースメーカー調律、心臓再同期療法施行患者は両指標の測定ができないためあらかじめ除外した。測定されたホルター心電図で、上室性不整脈と心室内伝導障害が認められた15例を、同様の理由で更に評価対象から除外し、313例 (平均年齢70 ± 12歳、男性232人) を評

価対象とした。運動負荷を行わず、日常生活労作中にホルター心電図で二つの指標をGE Healthcare社製のMARS PC systemを用いて同時に測定した。エンドポイントを心臓死と心室頻拍/心室細動 (VT/VF) とした。

MMA-TWAは14例 (4.4%) で陽性であり、HRTは61例 (19.5%) で陽性であった。平均観察期間1190 ± 441日で、28例 (9%) がエンドポイントに達した。このうち16例が心不全死、12例がVT/VFであった。単変量解析では、両指標はいずれも心事故との有意な関連を認めた。多変量解析で、HRTが最も強いエンドポイントとの関連を認めた (HR 5.7, $p = 0.0008$)。致死性不整脈予知を目的としたサブ解析では、MMA-TWAが最も強く (心不全死を除く) エンドポイントと関連していた (HR = 5.8, $p = 0.0072$)。

前向き研究の結果、日常生活労作中に同時測定された両指標はともに心事故に対する強力な予測因子であることが明らかになった。致死性不整脈予知を目的としたサブ解析ではMMA-TWAがより強力なリスク層別化指標であると考えられた。本研究の結果は心事故予測因子として臨床的にもきわめて有用な知見であり、審査の結果、学位論文として価値あるものと認めた。

氏名 利井 東 昇

〈学位〉	種 類 博士(医学)	論文項目	Foveal Cone Outer Segment Tips Line and Disruption Artifacts in Spectral-Domain Optical Coherence Tomographic Images of Normal Eyes (スペクトラルドメイン光干渉断層計による正常眼での中心窩錐体外節端ラインと断裂アーチファクトの解析)
	授与番号 博乙医 第543号	論文審査委員	主査 川上速人 副査 岡島康友 高山 誠 遠山 満 山本 実
	授与年月日 平成24年8月8日		
	授与の要件 学位規程第6条		

学位論文の要旨

光干渉断層計 (optical coherence tomography, 以下OCT) は網膜の形態を非侵襲的に観察できる装置である。この装置を用いて、さまざまな疾患の病態が解明され、治療の適応や治療効果の判定に応用されるようになってきた。OCT装置の進歩により、撮影方式が初期のタイムドメイン (time-domain, 以下TD) からスペクトラルドメイン (spectral-domain, 以下SD) に移行して、撮影時間が短くなり、解像度も向上した。解像度の進歩につれ、視細胞内節外節接合部 (inner segment/outer segment junction, 以下IS/OS) ラインと網膜色素上皮の間に、新たなシグナルが認められた。このシグナルは、超高解像度OCTの研究で、視細胞錐体外節端 (cone outer segment tips, 以下COST) ラインに対応すると考えられている。そこで、COSTラインの形態と各種眼病態の関連性を検討することが注目されているが、正常眼におけるCOSTラインの検出の特徴を評価する事が重要である。

本研究では、市販のSD-OCTを用い、視力1.0以上の正常眼46例46眼の中心窩COSTライン検出率を検討した。その結果、2眼検出不能でありCOSTラインの検出率は約95%であった。検出率は被験者の性別、屈折、年齢、OCT画像のシグナル強度、水平画像か垂直画像、標準モードか高精細モード等と関連がなかった。

正常眼で中心窩COSTラインが検出されても、COSTラインの断裂が0~7%の頻度でみられた。中心窩COSTラインの断裂の検出は、標準モードか高精細モード、水平断面か垂直断面など撮影条件の相違により頻度が変わった。中心窩COSTラインの断裂は網膜表面の高輝度反射、網膜表面とCOSTラインの間に位置する外境界膜とIS/OSラインの断裂を伴う頻度が高く、正常眼SD-OCTで見られる中心窩COSTラインの断裂は、網膜表面高輝度反射によるアーチファクトと考えられた。

今回の研究では、市販のSD-OCTで高頻度にCOSTラインが検出されることから、市販のSD-OCTを用いて各種眼病態のCOSTライン所見を検討することは有用であると考えられた。COSTラインを視細胞の状態を評価する指標の一つとする研究の展開が期待される。正常眼でもアーチファクトを検出したことから、SD-OCTの読影時アーチファクトを十分考慮することが大事である。一方、正常眼で中心窩COSTライン検出不能例の原因を解明するため、引き続き研究が必要である。

論文審査結果の要旨

光干渉断層計 (optical coherence tomography, 以下OCT) は、網膜の形態を非侵襲的に観察できることから、近年、網膜疾患に対する治療の適応や治療効果の判定に応用されるようになってきた。OCTの観察方式は、初期のタイムドメイン (TD) からスペクトラルドメイン (SD) に移行して、解像度が飛躍的に向上したことにより、視細胞内節外節接合部 (IS/OS) のラインと網膜色素上皮の間に、新たなシグナルが認められるようになった。このシグナルは、視細胞錐体外節端 (cone outer segment tips, 以下COST) に対応すると考えられ、COSTラインと呼ばれている。本研究は、COSTラインと各種眼病態との関連性を検討する前段階として、正常眼におけるCOSTラインの特徴を明らかにすることを目指したものである。

材料として、視力1.0以上のヒト正常眼46例の右眼を用い、市販のSD-OCTにより中心窩COSTラインを観察した。その結果、2例を除いて殆どの正常眼でCOSTラインが検出された。但し一

部の例でCOSTラインの断裂化が確認され、その出現頻度は撮影条件 (標準モードか高精細モードか、水平断面か垂直断面か等) で異なるものの約0~7%であった。しかしながらこの断裂化は、外境界膜やIS/OSラインの断裂化も伴う頻度が高く、網膜表面の高輝度反射の出現とも密接に対応していた。従って、正常眼SD-OCTで見られるCOSTラインの断裂化は、網膜表面高輝度反射によるアーチファクトと考えられた。

今回の研究により、正常眼SD-OCTで高頻度にCOSTラインが検出されることが明らかとなった。少数みられたCOSTライン検出不能例の原因解明は今後の課題として残るものの、市販のSD-OCTを用いてCOSTラインの変化を観察することは、各種眼病態を評価する上で有用であることが確認された。一方、表面高輝度反射によるCOSTラインの擬似的な断裂化が正常眼でも検出された事から、SD-OCT画像を読影する上でアーチファクトを考慮する事の重要性が指摘された。本研究は、眼科領域で普及が進むSD-OCT観察の重要な指標を提供するものであり、審査の結果、学位論文として価値あるものと認めた。

氏名 池原久朝

〈学位〉	種 類	博士(医学)	論 文 項 目	Gastric perforation during endoscopic resection for gastric carcinoma and the risk of peritoneal dissemination
	授与番号	博乙医 第544号		(早期胃癌に対する内視鏡治療により生じた胃穿孔後腹膜播種の検討)
	授与年月日	平成24年9月14日	論文審査委員	主査 杉山政則
	授与の要件	学位規程第6条	副査	井本 滋 大倉康男 大野秀樹 古瀬純司

学位論文の要旨

【背景と目的】早期胃癌に対するEMR, ESDにより偶発的に生じた胃穿孔に対してクリップ縫縮術による保存的治療が試みられている。しかし、穿孔部からの胃癌細胞の腹腔内へのseedingによる腹膜播種発生が懸念される。

【目的】本研究は胃癌に対する内視鏡治療に伴う胃穿孔と腹膜播種との関連を明らかにすることを目的とした。

【方法】国立がんセンター中央病院において1991年1月から2003年12月までの期間に早期胃癌1629症例に対してEMRもしくはESDが施行されていた。この中で胃穿孔を生じた90例を対象に治療後長期経過における腹膜播種の発生を調査した。

【結果】対象症例90例の内訳は粘膜内癌が56例、粘膜下浸潤癌が31例で3例がMP以深癌であった。対象症例のうち83例はクリップ縫縮術にて穿孔部を閉鎖し保存的に観察可能であったが7例において緊急外科治療を要した。内視鏡切除検体の病理学的評価では64%で切除断端陰性であった。また、内視鏡治療後の病理学的評価にて非治癒切除(34例)もしくは評価困難(15例)と判断された中で25例に対して追加外科切除が施行されていた。非治癒切除症例の内、11例が追加外科切除を施行せずに経過観察されていた。この11例の中で4例に経過観察中に局所再発を認め外科切除が施行されていた。外科切除が施行された計29症例のうち9例で腹水を認め、腹水洗浄細胞診が施行されていたが全例で陰性であった。経過中、2例において胃癌死(遠隔リンパ節転移:1例、肝転移:1例)を認めた。今回検討した90例における全経過において腹膜播種再発は認められなかった。

【考察】本研究の対象症例のほとんどは早期胃癌であり、多くの症例は内視鏡治療により断端陰性で切除されていた。このことが経過中に腹膜播種を認めなかった一因と考えられる。しかし、29例において外科切除が施行されており、このことが腹膜播種を認めなかった原因となっている可能性がある。また、内視鏡治療に伴う胃穿孔は発生率の低いイベントであり今後多施設共同研究などによる多数例での検討が必要と思われる。

【結論】早期胃癌を対象とする内視鏡治療中に生じた穿孔により腹膜播種を惹起する可能性は低いと考えられる。

論文審査結果の要旨

早期胃癌に対する内視鏡的粘膜切除術(EMR)、内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)により偶発的に生じた胃穿孔に対してクリップ縫縮術による保存的治療が試みられている。しかし、穿孔部からの胃癌細胞の腹腔内へのseedingによる腹膜播種発生が懸念される。本研究は胃癌に対する内視鏡治療に伴う胃穿孔と腹膜播種との関連を明らかにすることを目的とした。

国立がんセンター中央病院において1991年1月から2003年12月までの期間に早期胃癌1629症例に対してEMRもしくはESDが施行されていた。この中で胃穿孔を生じた90例を対象に治療後長期経過における腹膜播種の発生を調査した。

対象症例90例の内訳は粘膜内癌が56例、粘膜下浸潤癌が31例で3例が固有筋層以深癌であった。対象症例のうち83例はクリップ縫縮術にて穿孔部を閉鎖し保存的に観察可能であったが7例において緊急外科治療を要した。内視鏡切除検体の病理学的評価では64%で切除断端陰性であった。また、内視鏡治療後の病理学的評

価にて非治癒切除(34例)もしくは評価困難(15例)と判断された中で25例に対して追加外科切除が施行されていた。非治癒切除症例の内、11例が追加外科切除を施行せずに経過観察されていた。この11例の中で4例に経過観察中に局所再発を認め外科切除が施行されていた。外科切除が施行された計29症例のうち9例で腹水を認め、腹水洗浄細胞診が施行されていたが全例で陰性であった。経過中、2例において胃癌死(遠隔リンパ節転移:1例、肝転移:1例)を認めた。今回検討した90例における全経過において腹膜播種再発は認められなかった。

本研究の対象症例のほとんどは早期胃癌であり、多くの症例は内視鏡治療により断端陰性で切除されていた。このことが経過中に腹膜播種を認めなかった一因と考えられる。

本研究の結果から、早期胃癌を対象とする内視鏡治療中に生じた穿孔により腹膜播種を惹起する可能性は低いと考えられる。

本研究は早期胃癌の内視鏡治療において有益な知見を提供する優れた臨床研究である。審査の結果、学位論文として価値あるものと認めた。

氏名 田 口 浩 樹

〈学位〉	種 類	博士 (医学)	論 文 項 目	Platelet Level as a New Prognostic Factor for Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension in the Era of Combination Therapy
	授与番号	博乙医 第545号		(コンビネーション治療の時代における特発性肺動脈性肺高血圧症の新しい予後指標としての血小板値)
	授与年月日	平成24年10月17日	論文審査委員	主査 林 潤一 副査 岡 明 窪田 博 櫻井裕之 角田 透
	授与の要件	学位規程第6条		

学位論文の要旨

背景：近年，エボプロステノール，ボセンタンやシルデナフィルなどの血管拡張薬の進歩により特発性肺動脈性肺高血圧症の予後は改善した。今回の研究はそれらの併用療法が行われる時代における特発性肺動脈性肺高血圧症の生存率の改善と予後指標の解析を目的とした。

方法と結果：2004年から2009年までの連続65例の特発性肺動脈性肺高血圧症を研究対象とした。これらの対象は治療前後で血行動態指標と脳性ナトリウム利尿ペプチドが有意に改善した（観察期間35±18カ月）。 Kaplan-Meier生存率曲線の解析と、22の変数（9つの血行動態指標と6つの血清指標を含む）の予後指標解析を行った。Kaplan-Meier生存率曲線の結果、1年生存率と3年生存率は98%と86%であった。予後指標解析では唯一、血小板値が死亡と有意に相関し、平均肺動脈圧と有意に負の相関を示した。さらに血小板値が20万/ μ L未満であると、それ以上である症例と比べて有意に低い生存率を示した（78% vs. 95% for 3-year survival, $P < 0.01$ ）。

結語：新しい治療薬と、それらの併用療法が行われる時代においては特発性肺動脈性肺高血圧症の予後は改善した。新しい治療薬と、それらの併用療法が行われる時代において血小板レベルは重要な予後指標であった。

論文審査結果の要旨

特発性肺動脈性肺高血圧症は難治性で予後不良の疾患であるが、血管拡張薬の進歩により予後の改善が期待されるようになった。本論文は、特発性肺動脈性肺高血圧症への新しい血管拡張薬の適応とそれら血管拡張薬の併用療法が行われるようになった時代での特発性肺動脈性肺高血圧症の生存率ならびに予後指標について検討したものである。

対象は特発性肺動脈性肺高血圧症の連続65例（男性14例，女性51例）。2004年7月から2009年12月において初回の右心カテーター検査にて診断された症例である。平均観察期間は35±18ヶ月。診断時の血行動態指標は平均肺動脈圧（mPA）55±14mmHg，心拍出量（CO）3.6±1.3L/min，脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）は223±337pg/ml。各症例は3種類の血管拡張薬，エボプロステノール，ボセンタン，シルデナフィルのいずれか1種類（25例），2種類併用（18例），3種類併用（22例）で治療された。治療前後で，血行動態指標，血清指標，およびKaplan-Meier生存率曲線の解析，22変数（血行動態指数9項目と血

清指標6項目を含む）の予後指標解析を行った。

血管拡張薬治療によりmPA，CO，肺血管抵抗（PVR），BNPは治療後に有意な改善を認めた。1年生存率は98%，3年生存率は86%であった。予後指標解析では，血小板値において死亡との有意な相関を認めた。また血小板値とmPAとに有意に負の相関を認めた。治療開始前の血小板値が20万/ μ L未満の症例（n=33）では，それ以上の症例（n=32）と比較すると，Kaplan-Meier生存率曲線の解析で有意に低い生存率（78% vs95% for 3-year survival, $P < 0.01$ ）を認めた。

新しい3種類の血管拡張薬が1999年から2005年に臨床適応となり併用療法も可能となったが，これら血管拡張薬治療による予後についての臨床的知見は少ない。本論文は，特発性肺動脈性肺高血圧症へのこれら血管拡張薬の適応が生存率を良好に維持すること，診断時の血小板値が予後指標になりうる可能性を示唆すること，を明らかにし，今後の特発性肺動脈性肺高血圧症への血管拡張薬の臨床的有用性を広げるものとして高く評価され，審査の結果，学位論文として価値あるものと認めた。

氏名 中 島 淳

〈学位〉	種 類	博士 (医学)	論文項目	Hemoglobin vesicle improves recovery of cardiac function after ischemia-reperfusion by attenuating oxidative stress in isolated rat hearts (ヘモグロビン小胞体はラット摘出心臓において酸化ストレスを軽減することで虚血再灌流後の心機能回復を促進する)
	授与番号	博乙医 第546号		
	授与年月日	平成24年12月10日		
	授与の要件	学位規程第6条		
			論文審査委員	主査 赤川公朗 副査 窪田 博 近藤晴彦 松田宗男 萬 知子

学位論文の要旨

【背景】ヘモグロビン小胞体 (HbV) は災害医療や救急医療における代替血液として有望視されている。我々は、ラットの摘出心臓をランゲンドルフ灌流する方法を用いて、ヘモグロビン小胞体 (HbV) が虚血-再灌流時の心機能を有意に回復させることを明らかにしてきた。

【目的】心筋組織や灌流液の各種酸化指標を測定することで、虚血再灌流障害に対するHbVの心機能保護効果について検討した。

【方法】9-12週齢のWistar系雄性ラットにヘパリン1000Uを腹腔内投与し、pentobarbital 60mg/Kgを腹腔内投与して麻酔した。心臓を取り出し、Krebs-Henseleit buffer (KH-buffer) を用いて静水圧100cmH₂O、37℃でランゲンドルフ灌流した。左心室にラテックスバルーンを挿入し、圧トランスデューサーを介して、心機能を連続的に記録した。NO合成阻害薬としてN^G-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) を用いた。HbVはHb濃度が0.33g/dLになるようにKH-bufferで希釈・懸濁し、L-NAMEは100 μMでKH-bufferに溶解させ、37℃に加温して95% O₂ + 5% CO₂混合ガスを通気した。約20分間KH-bufferでcontrol灌流を行った後、対照群、HbV群、L-NAME群 (各群n = 6) に分けて以下の実験を行った。対照群では、control灌流の後、虚血25分-再灌流30分の処置を施した。HbV群、L-NAME群では、虚血25分-再灌流30分処置の前に、それぞれの懸濁液と溶解液を10分間灌流した。灌流液 (5分毎に採取) と再灌流後の心筋は測定まで-80℃で保管した。

【結果】①HbV群とL-NAME群では、対照群に比して有意に再灌流後の左室発生圧の回復が認められた。また両群で対照群に比して有意に再灌流後の左室拡張末期圧が低かった。②HbV群とL-NAME群では、対照群に比して有意に再灌流後の心筋組織中の酸化型グルタチオンが低値であった。また両群では対照群に比して有意に還元型と酸化型グルタチオンの比 (GSH/GSSG) が高値であった。③心筋組織の酸化型グルタチオン値と再灌流後の左室発生圧、左室拡張末期圧はそれぞれ負、正の相関関係があった。④BIAM法により心筋蛋白の酸化の程度を評価したところ、HbV群とL-NAME群では酸化の程度は軽度であった。

【結語】HbVは虚血再灌流において、酸化ストレスを軽減することで再灌流後の心機能を保護すると考えられた。

論文審査結果の要旨

【目的】ヘモグロビンをリポソームに入れたヘモグロビン小胞体 (HbV) を摘出心に灌流すると虚血-再灌流時の心機能が回復することが知られている。本論文は虚血・再灌流時の心筋機能や各種酸化指標を測定することで、虚血・再灌流障害に対するHbVの心筋保護機能とその機序を詳細に検討したものである。

【方法】9-12週齢の雄性ラットから麻酔下に心臓を摘出し、Krebs-Henseleit buffer (KH-buffer) を用いて37℃でランゲンドルフ灌流した。左心室圧は圧トランスデューサーを介して記録した。再灌流障害を生じるNOの合成阻害薬としてN^G-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) を比較の為に用いた。HbV懸濁液 (0.33g/dl) 及びL-NAME (100 μM) はKH-bufferに溶解させ、95% O₂ + 5% CO₂混合ガスを通気した。約20分間KH-bufferでcontrol灌流を行った後、対照群では虚血25分・再灌流30分処置を施した。HbV群、L-NAME群では虚血・再灌流処置

の前に、それぞれを10分間灌流した。各群 (n = 6) について左室圧を比較した。心筋中の還元型・酸化型グルタチオン (GSH/GSSG) 比をHPLCにより、また還元型protein thiol量をbiotinylated iodoacetamide (BIAM) 法で測定した。

【結果及び考察】HbV群とL-NAME群では対照群に比して再灌流後に左室発生圧の有意な回復が認められたが、左室拡張末期圧は低下した。両群共に再灌流後の心筋のGSH/GSSG比が高値であり、BIAMにより蛋白の酸化が低下することが示された。また心筋のGSSG値と再灌流後の左室発生圧、左室拡張末期圧はそれぞれ負、正の相関があった。これらの結果からHbVは、L-NAMEと同様に虚血・再灌流時における心筋の酸化ストレスを軽減することにより、再灌流後の心機能を保護すると考えられた。

以上の様に本研究は虚血・再灌流におけるHbVの心筋保護機能に関して基礎的な知見を新たに示したものであり、審査の結果、学位論文として相応しいものと認められた。

氏名 倉井大輔

〈学位〉	種 類 博士(医学)	論文項目	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> extract induces an IL-17-associated inflammatory reaction in murine lung: implication for mycoplasmal pneumonia
	授与番号 博乙医 第547号		(肺炎マイコプラズマ抽出成分によりマウス肺に惹起されるIL-17関連炎症反応: マイコプラズマ肺炎病態の考察)
	授与年月日 平成25年2月13日		
	授与の要件 学位規程第6条		
		論文審査委員	主査 高橋信一 副査 大倉康男 斧 康雄 河合 伸 近藤晴彦

学位論文の要旨

序文: 肺炎マイコプラズマ (*Mycoplasma pneumoniae*: Mp) は市中肺炎の主たる原因微生物の一つである。Mpによる呼吸器感染症ではMp再感染によるホストの免疫反応で肺の炎症が悪化すると考えられている。interleukin (IL)-17は自然免疫から獲得免疫への橋渡しをするサイトカインであり、ヒトMp肺炎では肺炎球菌肺炎に比し、血清IL-17濃度が上昇している。また、マウスにMpを感染させると気管支肺胞洗浄液 (bronchoalveolar lavage fluid: BALF) 中のIL-17濃度および好中球数が増加することが指摘されている。そこで、Mp再感染による炎症の悪化の機序として「Mpの成分によりIL-17が産生され、それにより肺障害が引き起こされる。」という仮説を立て、ヒトのMp再感染に相当するマウスモデルを作成しその病態を検証した。

方法: MpをPPL0液体培地で培養・集菌し、超音波破碎を行い遠心後の上清をMp抽出液とした。BALB/c♀マウスの肺由来の培養細胞にMp抽出液を加え、培養上清のIL-17、IL-23濃度をELISA法にて測定した。また、BALB/c♀マウスにMp抽出液を気管内に単回投与したSI (single inoculation) 群と腹腔内に2回投与後に気管内投与したRI (repeated inoculation) 群を作成し、BALF中のIL-17とkeratinocyte-derived cytokine (KC), tumor necrosis factor (TNF)- α , IL-6, interferon (IFN)- γ , IL-4, IL-12 (気管内投与後0.5, 1, 2, 3, 4日) をmultiplex bead array法にて測定し、さらに白血球数と分画 (気管内投与後0.5, 1, 2, 3, 4, 7日) を測定し両群の肺内の炎症を比較した。

結果: マウス肺の培養細胞上清中のIL-17、IL-23はMp抽出液濃度依存的に上昇を認めた。マウスのBALF中のIL-17, KC, TNF- α , IL-6, IL-4は、Mp抽出液の気管内投与後2日までにピークを認め、SI群に比しRI群でいずれかの時点で有意に高値であった ($P < 0.05$)。また、好中球、マクロファージ、リンパ球もいずれかの時点でRI群がSI群に比べ有意に高値であり ($P < 0.05$)、3日目までは両群とも好中球が主要な細胞成分であった。

考察: Mp抽出成分はIL-17、IL-23を誘導する能力を有している。また、Mp抽出液を繰り返しマウスに投与することでホストの免疫応答がIL-17をはじめとする炎症カスケードを増強していることが示された。

以上よりMp肺炎ではIL-17を介して好中球性の炎症が惹起されると考えられた。この結果はMp肺炎が再感染で悪化するヒトでの事象に類似しており、今回の動物モデルはヒトのMp肺炎の病態解析に用いられると考えられた。

論文審査結果の要旨

肺炎マイコプラズマ (*Mycoplasma pneumoniae*: Mp) では、その再感染によるホストの免疫反応により炎症が悪化すると考えられている。また、interleukin (IL)-17は自然免疫から獲得免疫への橋渡しをするサイトカインであるが、ヒトMp肺炎においてその血清濃度が上昇している。そこで、「Mp感染によりIL-17が産生され、それにより肺障害が引き起こされる」という仮説を証明するため、以下の検討を行った。

方法と結果: 1) Mpの超音波破碎後の遠心上清液をMp抽出液として用い、BALB/c♀マウスの肺由来培養細胞に加えたところ、培養上清中のIL-17、IL-23はMp抽出液の濃度依存的に上昇を認めた。2) BALB/c♀マウスにMp抽出液を気管内に単回投与したSI (single inoculation) 群と腹腔内2回投与後に気管内投与したRI (repeated inoculation) 群を作成し、気管支肺胞洗浄液 (bronchoalveolar lavage fluid: BALF) 中のIL-17と

keratinocyte-derived cytokine (KC), tumor necrosis factor (TNF)- α , IL-6, interferon (IFN)- γ , IL-4, IL-12 (気管内投与後0.5, 1, 2, 3, 4日) をmultiplex bead array法にて測定し、さらに白血球数とその分画 (気管内投与後0.5, 1, 2, 3, 4, 7日) を測定し、両群の肺内の炎症を比較した。結果、マウスのBALF中のIL-17, KC, TNF- α , IL-6, IL-4は、Mp抽出液の気管内投与後2日までにピークを認め、SI群に比しRI群でいずれかの時点で有意に高値であった ($P < 0.05$)。また、好中球、マクロファージ、リンパ球もいずれかの時点でRI群がSI群に比べ有意に高値であり ($P < 0.05$)、3日目までは両群とも好中球が主要な細胞成分であった。

以上よりMp肺炎ではIL-17を介して好中球性の炎症が惹起されると考えられた。この結果は、Mp肺炎が再感染で悪化するヒトでの事象に類似しており、さらに今回の動物モデルは、ヒトのMp肺炎の病態解析に有用であると考えられ、審査の結果、学位論文として相応しいものと認めた。

氏名 野 崎 威功真

〈学位〉	種 類	博士 (医学)	論 文 項 目	Social factors affecting ART adherence in rural settings in Zambia.
	授 与 番 号	博乙医 第548号		(ザンビア国農村部における抗レトロウィルス療法 (ART)の内服アドヒアランスに影響を与える社会的要因)
	授与年月日	平成25年2月26日	論文審査委員	主査 角田 透
	授与の要件	学位規程第6条		副査 滝澤 始 岩下光利 河合 伸 竹中 均

学 位 論 文 の 要 旨

本研究の目的は、ザンビアの農村部の状況に起因するAnti Retroviral Therapy (ART) のアドヒアランスに影響を与える社会的因子の評価を行うことである。

半構造化質問票を用いた質問紙調査を、参加者の同意を得た上で、ザンビア国ムンブワ郡のARTサイトで実施した。質問紙は、回答者の社会的背景因子、服薬支援、ARVの服薬時間を思い出す方法、調査時のアドヒアランスの状況に関する質問を含んだ。

518名から有効回答が得られ、回答者の平均年齢は38.3才、平均治療期間は12.5ヶ月であった。半数以上(51%)が農業を営んでおり、約半数(49%)は時計を所持しておらず、約10%は太陽の位置を頼りにARVの服薬時間を知っていた。16%が職場や家で服薬することに関係する差別を感じており、10%が薬を共有するような圧力を感じていた。88%の回答者が、過去4日間に飲み忘れないと回答した。多変量ロジスティック解析では、年齢(38才以下、オッズ比2.5, 95%信頼区間1.3—4.8, p値0.005)、太陽の位置を頼りに服薬(オッズ比3.3, 95%信頼区間1.3—8.8, p値0.016)、薬を分け合うよう圧力を感じていること(オッズ比4.4, 95%信頼区間1.6—12.0, p値0.004)が、低いアドヒアランスと有意な相関があることが認められた。ARTが農村部に広がるに連れ、プログラムの実施者は、都市部とは異なる農村部での人々の状況に基づく因子について、注意を払う必要が増している。

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

本研究はJICAの事業としてザンビア国の農村地帯であるムンブワ郡において実施されたAnti Retroviral Therapy (ART)について対象者の服薬アドヒアランスに影響を与える社会的因子を明らかにすることを目的としたものである。

調査は、対象者の同意を得たうえで、社会的背景因子、服薬支援、ARVの服薬時間の想起法、および調査時のアドヒアランスの状況等の質問項目を組み入れた質問票を使用して半構造化面接法により一定の訓練を受けた質問者により同地域のARTサイトである郡病院と2ヶ所の保健センターで行われた。対象者は2008年3月25日から4月25日の間に来所した18歳以上の患者全員とし518名(全員)から有効回答が得られた。

回答者の平均年齢は38.3才、平均治療期間は12.5ヶ月、半数以上(51%)が農業を営んでおり、約半数(49%)は時計を所持しておらず、約10%は太陽の位置によりARVの服薬時間としてい

た。また、16%が職場や家で服薬することに関係する差別を感じており、10%が周囲から薬を分け合うよう圧力を感じていた。88%の回答者が、過去4日間に飲み忘れはなかったとの回答であった。

過去4日間での飲み忘れの有無により服薬アドヒアランスを評価することとし、多変量ロジスティック解析により検討を行ったところ、「年齢38才以下」(オッズ比2.5, 95%信頼区間1.3—4.8, p値0.005)、「太陽の位置を頼りに服薬」(オッズ比3.3, 95%信頼区間1.3—8.8, p値0.016)、および「薬を分け合うよう圧力を感じていること」(オッズ比4.4, 95%信頼区間1.6—12.0, p値0.004)がアドヒアランスの低下と有意な関連があることが認められた。

ザンビア国を含むサブサハラ地域はAIDSの流行に対して国際協力事業が進められている地域であるが、本研究の成果は、この地域でのART事業の拡大を計画しているプログラムの実施者にとって有用な情報であり社会医学の視点から価値ある論文と評価された。

氏名 早瀬 太一郎

〈学位〉	種類	博士(医学)	論文項目	Impact of low- and high-density lipoprotein cholesterol levels on carotid intima-media thickness differs by smoking status in middle-aged men (LDL & HDL コレステロール濃度と喫煙が壮年男性における頸動脈内中膜複合体厚に及ぼす影響)
	授与番号	博乙医 第549号	論文審査委員	主査 林 潤一 副査 角田 透 石田 均 布川雅雄 松村譲児
	授与年月日	平成25年3月1日		
	授与の要件	学位規程第6条		

学位論文の要旨

【目的】喫煙は動脈硬化性疾患の強い危険因子となっているが喫煙状況の違いによって他の危険因子の影響が変わるかどうかについては明らかではない。頸動脈内中膜複合体厚 (IMT) における喫煙の影響は母集団によっては異なるかもしれないが、喫煙歴の違いによってIMTの他の危険因子の影響が異なるかどうかははっきりとしていないままである。

本研究の目的は中年男性のLDL-C値またはHDL-C値とIMTとの関連について、喫煙状況による影響を検討することである。

【方法】448人の健康な壮年男性(37歳から61歳)がこの研究に参加した。喫煙習慣は問診で記録され頸動脈IMTはB-モードで計測され、血清脂質や他の生化学的検査項目は空腹時採血で測定された。

【結果】多変量解析(重回帰分析)を行い、IMTは年齢、BMI、LDL-C、HDL-C、現在の喫煙習慣と有意な相関を認めた。喫煙状況毎のサブグループ解析によると現在も喫煙習慣のある群(Current smokers)はLDL-CとMean/Max IMTとに有意な相関を認めたが、現在禁煙中の群(Ex-smokers)と喫煙歴の全くない群(Nonsmokers)には相関が認められなかった。年齢、BMI、収縮期血圧、HbA1c、血清脂質で調整すると、Mean IMTは四分位によるLDL-Cの上昇とHDL-Cの低下につれて増加した。IMTとLDL-Cの関係はCurrent Smokerにはみられたが、Ex-, Nonsomokersにはみられなかった。IMTとHDL-Cの関係はEx-, nonsmokersにはみられたがCurrent smokersにはみられなかった。

【結論】本研究はEx-, NonsmokersにおいてはHDL-Cが低くなるにつれて頸動脈IMTが肥厚するが、Current smokersにおいてはその傾向がみられない事を最初に報告した研究でLDL-C値およびHDL-C値の頸動脈IMTに対する影響は喫煙状況によって異なる。これらの観察結果は喫煙状況によってLDL/HDLの(抗)動脈硬化作用に異なった機序が含まれていることを示唆している。

論文審査結果の要旨

頸動脈内中膜複合体厚(IMT)は、脳梗塞などの動脈硬化性疾患の発症リスクの重要な指標であり、喫煙がIMTを肥厚させることが知られている。しかし、喫煙以外の危険因子がIMTに及ぼす効果が、喫煙の有無や喫煙状況により異なるかについては明らかにされていない。本論文は、危険因子であるLDLコレステロール(LDL-C)およびHDLコレステロール(HDL-C)がIMTに及ぼす影響を喫煙との関係において検討したものである。

対象は健康な壮年男性448名(37~61歳, 50±5歳)。喫煙習慣は問診にて確認し、喫煙状況により、現在も喫煙している群(Current smokers, n=157)、現在は禁煙している群(Ex-smokers, n=171)、喫煙歴の全くない群(Non-smokers, n=120)の3群に分類した。IMTは超音波法(B-モード)にて計測し、血清脂質および他の生化学的指標は空腹時採血にて測定した。

多変量解析(重回帰分析)にてmean IMTは、年齢、BMI、LDL-C、HDL-C、とに有意な相関を認めた。喫煙習慣の違いでみると、Current smokersにおいてLDL-Cとmean/max IMTとに有意な相関を認めたが、Ex-smokersとNon-smokersにおいて

は有意な相関を認めなかった。年齢、BMI、収縮期血圧、HbA1c、血清脂質、で調整すると、mean IMTはCurrent smokersにおいてLDL-Cの上昇につれて増加を認めたが、Ex-smokersとNon-smokersには認められなかった。またmean IMTとHDL-Cとでは、Ex-smokersとNon-smokersにおいてmean IMTはHDL-Cの低下につれて増加を認めたが、Current-smokersには認められなかった。

壮年男性においてLDL-Cの上昇は、喫煙しているCurrent smokersにおいてはIMTを増加させるが、Ex-smokersとNon-smokersでは認められないことを明らかにするとともに、他の独立した動脈硬化性疾患の危険因子であるHDL-Cの低下が、喫煙していないEx-smokersとNon-smokersにおいてはIMTを増加させるが、Current smokersでは認められないことを示し、LDL-CおよびHDL-CがIMTに及ぼす影響は喫煙状況によって異なることを明らかにした。本論文は、LDL-Cの上昇とHDL-Cの低下による動脈硬化促進作用には喫煙状況によって異なる機序が存在する可能性を示し、危険因子の重複による動脈硬化促進機序のさらなる解明と抗動脈硬化療法への新たな展望を示すものとして高く評価され、審査の結果、学位論文として価値あるものと認めた。

〔博士（保健学）〕

氏名 岩見文博

〈学位〉	種 類 博士（保健学）	論 文 項 目	幼児の音響的骨評価値の変化と生活習慣との関連についての検討
	授与番号 博甲保 第36号	論文審査委員	主査 潮見泰藏
	授与年月日 平成25年2月20日		副査 大嶺智子 和田貴子
	授与の要件 学位規程第5条		

学 位 論 文 の 要 旨

若年期の生活習慣は幼児期から形成されていくが、幼児期を対象とした骨量獲得に関する報告は少なく、身体指標や生活習慣との関連の方向性も必ずしも一致していない。

本研究では、将来の骨量獲得に向けた保健指導について検討することを目的に、成長に関する要因を調整し、生活習慣が翌年の音響的骨評価値（Osteo Sono-assessment Index: OSI）に与える影響について検討した。幼稚園児を対象に身長、体重、体脂肪率、足のサイズ、OSIの測定、質問紙調査を実施した。2年連続したデータの得られた280名（男児165名、女児115名）を解析対象とした。

生活習慣がその後のOSIに与える影響の方向について、生活習慣を要因とし、成長の程度を共変量として、観察初年度の生活習慣、身体指標の1年間の変化量と観察2年目のOSIとの関連について男女別・観察初年度のOSIの群別に多要因の分散分析を行った。男児と女児の観察初年度OSI低値群ではΔ足のサイズが高値を示すと観察2年目のOSIは低値を示す方向に、男児・観察初年度OSI中間値群では「睡眠時間が10時間未満」、女児・観察初年度OSI中間値群では「間食摂取が毎日ではない」、「運動習慣が毎日」、「就寝時刻が22時より前」、が観察2年目のOSIは高値を示す方向にあった。

次に成長に関する要因を調整して生活習慣がその後のOSIに与える影響を検討するため、観察初年度の生活習慣、身体的指標の1年間の変化量と観察2年目のOSIとの関連について多項ロジスティック回帰分析を行った。男児においてOSIを高める影響にある生活習慣は「運動系の習い事をしている」、「10時間未満の睡眠」、「就寝時刻が22時より前」であった。女児においてOSIを高める影響にある生活習慣は、「観察初年度のOSIが高値群であった」、「運動習慣が毎日」、「10時間未満の睡眠」、「就寝時刻が22時より前」であった。

本研究において、幼児を対象として2年連続した測定を行うことにより、成長に伴う骨量の増減への影響を可能な限り排除して、生活習慣が翌年のOSIに与える影響について検討した。保健指導の方向性としては、男児では「運動系の習い事」、女児では「毎日の運動習慣」、男女共通の項目として「10時間未満の睡眠（但し、この群の平均睡眠時間は9時間20分）」「22時より前の就寝」を勧奨することの有用性が示唆された。

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

平成25年1月10日（木）14：00より学位論文審査を行った。岩見君の学位論文の要旨発表後に、各審査委員より質疑が行われ、加筆・修正箇所が指摘された。審査委員より1月24日（木）を期限とし、論文の再提出を求めた。

1月21日（月）に再提出された論文について、再度、慎重に審査した結果、各審査委員ともに博士論文に値するものと認めた。

本研究論文は、幼児期の生活習慣が骨量に与える影響について検討したもので、4～5歳の幼児280名（男児165名、女児115名）

を対象として、超音波を用いた骨評価装置を用いて対象児の右踵骨の骨量を2年連続して測定した結果について報告している。さらに、各対象児の保護者に対し、対象児の食事・睡眠・運動等の生活習慣に関する質問紙調査を継続して行ない、音響的骨評価値（OSI）に与える影響について明らかにしている。

本研究は、未就学児のOSIを2年連続して測定した結果と、生活習慣に関する調査結果を分析することによって、男女別に勧奨すべき保健指導項目を提言した点に意義があり、新奇性が認められる。

氏名 飯島香里

〈学位〉	種類	博士(保健学)	論文項目	子宮頸部細胞診においてハイリスク型human papillomavirus (HPV) 持続感染と上皮内病変出現を予測する新たな形態学的指標に関する研究
	授与番号	博甲保 第37号	論文審査委員	主査 安井英明
	授与年月日	平成25年2月20日		副査 田口晴彦 坂内久一
	授与の要件	学位規程第5条		

学位論文の要旨

近年、米国では子宮頸癌検診の一次スクリーニングとしてhuman papillomavirus (HPV) -DNA 検査と細胞診検査の併用があまり、我が国でもより感度の優れた分子生物学的手法を導入する方向にある。この理由は、細胞診による上皮内病変 (squamous intraepithelial lesion, SIL) の検出感度が分子生物学的手法より劣るからである。しかし、細胞診による検診を実施しなければ、子宮頸癌死亡率の減少は実現できないことも事実である。

そこで筆者は、SIL 出現を予測する新たな形態学的指標を明らかにすることを最終目的として、SIL に関連するハイリスク型 HPV (HR-HPV) 感染の細胞を同定すべく、第一章で子宮頸部細胞診において短間隔で経過観察した女性の HPV 感染動態、第二章で HR-HPV 感染を疑う細胞所見の再検討、第三章で SIL 出現予測指標としての圧排二核細胞の検出意義、第四章で上皮内病変陰性 (negative for intraepithelial lesion or malignancy, NILM) 検体における圧排二核細胞と HR-HPV 感染および SIL との関連性に関する研究を行った。

対象は女性 541 名、直接採取法および自己採取法にて得られた細胞浮遊液それぞれ 511 検体、859 検体である。HPV 型の同定には PCR 法、HPV 感染細胞の同定には *in situ* PCR 法、ウイルスの定量には real-time PCR 法を用いた。

第一章において、短間隔で経過観察した女性の HPV 感染動態を調査した結果、HR-HPV の長期持続感染が認められたとしても、定期的な検診を受診していれば子宮頸部上皮内腫瘍 (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) を捉えることが可能であることを明らかにした。よって、一時点の HPV-DNA 検査で経過観察、治療方針を決定することには慎重になるべきであり、SIL に関連する所見が細胞標本上で明らかになれば、必要以上の経過観察を行わずに検診時に細胞を観察することにより SIL の検出率を向上できると考えた。第二章では子宮頸部細胞診標本上で HPV 感染細胞を同定すべく研究を行い、HPV 感染細胞は非典型的の Koilocyte と多核細胞であることが示したが、HR-HPV 感染に特異的ではなかった。したがって、圧排二核細胞のみが HR-HPV 感染を示す細胞であった。さらに第三章にて、HR-HPV に感染した患者について、短間隔で経過観察した女性の細胞診標本から圧排二核細胞の有無を調べた結果、圧排二核細胞は SIL に関連して出現する細胞であることが示された。第四章では圧排二核細胞と SIL との関連性を調べるため、NILM 検体における圧排二核細胞と HR-HPV 感染および SIL におけるそれとの関連性を検討した。その結果、圧排二核細胞と HR-HPV 感染との間に有意な関連性を認め、さらに圧排二核細胞は HR-HPV が高ウイルス量であった場合に出現する細胞変性効果の結果であることがわかった。SIL は高ウイルス量の際に出現することから、圧排二核細胞と SIL との関連性が示唆された。

以上のことから、圧排二核細胞は SIL との関連を示し、HR-HPV 持続感染を捉える細胞であることを明らかにした。このことから、細胞診検査において圧排二核細胞の存在を見落としなく検出することにより、SIL 検出の感度向上に寄与するものと考えられる。

論文審査結果の要旨

子宮頸癌検診の一次スクリーニングは細胞診検査から HPV-DNA 検査に移行しつつあるが、その原因として細胞診検査における頸部上皮内病変 (squamous intraepithelial lesion, SIL) の検出率が分子生物学的手法より劣ることが挙げられる。

本研究は、細胞診判定基準 (医会分類) にハイリスク型 HPV (HR-HPV) が感染した際の細胞変化の特徴が規定されていないことに着目し、細胞診検査による上皮内病変の検出率の向上に寄与する新たな形態学的指標を見出すことを目的としたものである。

従来、形態学的に HR-HPV 感染細胞を同定することは不可能とされ、近年策定された医会分類からも、曖昧な HPV 細胞の判定基準が削除された経緯がある。その理由として、細胞診標本に含まれる細胞から低コピーのウイルスを技術的に検出できないため、HR-HPV 感染細胞が否かを検証できなかったことが挙げられるが、本研究においては、細胞診標本中のウイルス検出法の確立

に成功し、HR-HPV が感染した際の形態学的変化として圧排二核細胞の出現が重要であることを明らかにした。圧排二核細胞は核が同方向に圧排された扁平上皮細胞であり、これまで HPV 感染を疑う細胞としては認知されていなかったことから、細胞診学的に非常に画期的な知見である。また圧排二核細胞の検出意義を強調する上で研究を重ね、既存の HPV 感染を疑う細胞の中で圧排二核細胞が唯一の HR-HPV 感染性変化であること、圧排二核細胞は HR-HPV 感染細胞だけでなく、SIL に関連して出現する細胞であること、圧排二核細胞は高ウイルス量の HR-HPV の存在下によって細胞変性が生じた結果であることを明らかにした。

以上、本研究は圧排二核細胞を「HR-HPV 持続感染によって生じる SIL の存在を示唆する細胞」として明らかにした点において独創的であり、今後、この細胞を細胞診に適用することにより、SIL の検出率の向上が期待されることから保健学的に有意義であり、審査の結果、本論文を保健学領域における博士論文として価値あるものと認めた。

氏名 齋藤利恵

〈学位〉	種類	博士(保健学)	論文項目	3次元加速度装置を用いた睡眠評価による介護負担の予測
	授与番号	博甲保第38号	論文審査委員	主査 川村治子
	授与年月日	平成25年2月20日	副査	森田千晶 齋藤昭彦
	授与の要件	学位規程第5条		

学位論文の要旨

超高齢社会において、在宅介護の担い手は、主に高齢な配偶者である。在宅介護を継続するためには、介護者の心身の疲労が限界点を超えないように、介護負担を主観的評価だけでなく客観的評価についても行い、エビデンスに基づいた必要かつ十分な医療や福祉サービスを提供することが重要であると考えられる。

今回、外的基準として日本語版Zarit介護負担尺度短縮版(J-ZBI_8)を用いて、介護者の負担を評価した。また、3次元加速度装置 ActigraphTM を介護者と被介護者の両者へ同時に装着し、夜間の睡眠パラメーター(睡眠時間、睡眠潜時、睡眠効率、活動指数、中途覚醒数等)から介護負担を予測することを目的とした。

対象は、在宅介護者とその被介護者(脳血管疾患)を1組とした18組であった。

方法は、介護者をJ-ZBI_8の評価結果より、低負担群(10点未満)・高負担群(10点以上)の2群にクラス分けした。Actigraphは、介護者と被介護者へ装着して、同一時間に起動させ1週間測定した。従属変数を低負担群・高負担群とし、独立変数へ介護者と被介護者の睡眠パラメーターを投入して、ステップワイズ判別分析を行った。

その結果、低負担群の介護者は、男性3名と女性9名(平均年齢62.0歳)であった。被介護者は、男性7名と女性5名(平均年齢70.3歳)、Barthel Indexの平均得点が62.9点であった。高負担群の介護者は、男性1名と女性5名(平均年齢66.6歳)であった。被介護者は、男性4名と女性2名(平均年齢73.2歳)、Barthel Indexの平均得点が61.4点であった。2群間において年齢、被介護者のBarthel Indexの得点に差は認められなかった。

低負担群と高負担群において、低負担群では介護者と被介護者の睡眠パラメーターに有意な差が認められた。しかし、高負担群では、有意な差が認められなかった。

ステップワイズ判別分析から、介護者の睡眠潜時、被介護者の睡眠時間・睡眠効率・最長の中途覚醒時間の4変数で、83.3%の判別率が得られた。

睡眠評価より、介護者が特有の睡眠を維持していれば介護負担は低く、被介護者の睡眠パターンと同期していれば介護負担は高いことが示唆された。また、判別分析より介護者と被介護者の睡眠パラメーターから、客観的に主観的介護負担を予測可能であることが実証できたものとする。

今後の課題として、誤判別したケースの要因分析とケースの蓄積が必要である。本研究より、介護負担が夜間睡眠へ影響を及ぼすことが明らかとなったため、対策として、被介護者の夜間睡眠の改善、介護者の夜間介護の減少、介護者が昼寝を適宜行う等が考えられるが、何を選択するかは介護者と被介護者の客観的睡眠評価からストラテジーを立案することが重要であると考えられる。

論文審査結果の要旨

高齢化が急速に進む我が国において、介護問題は喫緊の政策的課題である。在宅介護の促進を目的に介護保険が導入され、介護度に応じた居宅サービスの利用が可能になったものの、今なお家族介護に依存した在宅介護の現状があり、家族の重い介護負担とその要因に関して多数の研究が行われてきた。しかし、そのほとんどが質問紙による主観的介護負担の評価に基づくもので、主観・客観双方から介護負担を評価した質の高い研究はほとんど行われていない。本研究は客観的評価として、疲労と関係が深い夜間の睡眠に注目し、介護者、被介護者双方の睡眠覚醒状態を同時測定し、介護者の主観的介護負担の高低と介護者および被介護者の睡眠状態との関係を検討した研究である。

研究方法は、脳血管疾患後遺症の被介護者と介護者18組を対象に、質問紙による介護者の自覚的介護負担感から低負担群12組と高負担群6組に分け、Actigraph(睡眠覚醒状態が測定できる腕時計型3次元加速度装置)を介護者と被介護者に1週間同時に装着し、夜間の睡眠時間、睡眠潜時、睡眠効率、活動指数、中途覚醒数等(以下、睡眠パラメータ)を測定した。なお、当初の論文では対象の被介護者の原疾患が多様であったことから、脳血管障害に限定した分析のし直しを求めた。

結果では、低負担・高負担両群間で介護者、被介護者の属性等、

背景に有意差はなかった。両群間の睡眠パラメータの比較では被介護者に有意差はなかったが、介護者は高負担群で中途覚醒が多かった。各群における被介護者と介護者の睡眠パラメータの比較では、低負担群の介護者は被介護者よりも有意に睡眠パラメータがよいのに対し、高負担群の介護者は被介護者と睡眠パラメータに差はなかった。本結果は低負担群の介護者は被介護者の睡眠状態に影響されず良好な睡眠状態を維持しているが、高負担群の介護者は、被介護者の睡眠状態に影響され、長い睡眠潜時や中途覚醒を余儀なくされている可能性が考えられた。さらに、従属変数を低負担群・高負担群とし、独立変数として介護者と被介護者の睡眠パラメータを投入したステップワイズ判別分析で、介護者の睡眠潜時、被介護者の睡眠時間、睡眠効率、最長の中途覚醒時間の4変数で83.3%の判別率が得られ、両者の睡眠パラメータから、介護者の自覚的介護負担を高確率に予測できることが明らかになった。

論文審査の過程において、対象の被介護者の疾患の不均一性、論文構成の問題や緒言や考察の不足を指摘して修正をもとめたが、本研究は結果のみならず、介護負担の研究方法としても重要な示唆を与えており、対象を拡大することで今後の発展性も期待できる。博士論文としての新規性、独創性があり、介護政策上からも意義のある論文と思われた。以上の審査結果により、博士論文として評価しうるものと判定した。

氏名 渡 邊 篤 志

〈学位〉	種 類	博士 (保健学)	論文項目	体表組織弾性特性の非接触計測システムの開発
	授与番号	博乙保 第47号	論文審査委員	主査 小林 治 副査 川澄岩雄 副島昭典
	授与年月日	平成24年11月20日		
	授与の要件	学位規程第6条		

学位論文の要旨

体表組織の弾性特性を測定する際、臨床的な診断では触診などの主観的な方法が用いられている。従来の研究では、体表面を吸引した際に生じる変形量から計測する方法や、圧迫したときの圧力と変位量から算出する方法などが考案されている。しかし、これらはいずれも測定装置が体表面に直接接触する方法であり、測定部位に炎症や痛みなどが発生している状況では測定が困難であるほか、接触による感染の可能性も否定できない。そこで、空気圧を用いて荷重を与え、このときに生ずる体表面の変位を精密に測定することで体表組織の弾性率を非接触で計測するシステムを試作し、基礎および臨床的試験を行い試作システムの有用性を検討した。

試作したシステムはコンプレッサーから出力された圧縮空気を直径6 mmのノズルを用いて体表面に吹き付け、その部位に生じた変位をレーザー光を利用した変位センサで測定し、荷重と変位の経時的な変化を Boussinesq の式に当てはめることで体表組織の弾性率を求めた。測定システムは空気圧供給システム、変位計測部、装置本体、および、計測のためのインターフェースと表示のためのパーソナルコンピュータで構成されている。測定は専用のソフトウェアを作製することで、すべての操作やデータ管理をコンピュータで行なえるようにした。コンピュータから測定開始命令を送ると、空気圧供給システムからタンクに貯留された空気が円形のノズルを介して測定対象面に噴出され、同時に変位計測部でノズル中央部直下の変位を精密に測定するとともに、情報がコンピュータに転送され、変位および圧力データから弾性率が算出され、コンピュータ上に測定値および変位と圧力のグラフが描画される。1回の測定に要する時間は3秒程度で、非常に短時間で測定することができる。

本システムを用いて基礎実験を行うとともに、臨床的な有用性を評価する目的で、健常者を対象にして前腕部の弾性率を計測して性や年齢などの標準値を求めた。これを対象データとして、皮膚の硬化が特徴である強皮症患者に対して同様の測定を行い、皮膚硬化の程度判定に臨床で常用されているスキンスコアと比較検討を行った。得られた弾性率はスキンスコアとよく相関したが、強皮症の初期状態を示すスコア群で得られた弾性率は被験者間で大きな変動係数を持ち、試作システムはスキンスコアと比べて高い分解能を持つことが示唆された。

論文審査結果の要旨

当該論文は、それまで検者の主観に委ねられていた体表組織弾性を非接触かつ客観的に評価可能なシステムの研究開発について述べたものである。

皮膚弾性の評価はRodnanにより考案されたスキンスコア、それを簡略化したmodified Rodnan total skin thickness score (m-Rodnan TSS) などが医療現場で用いられているが、これらは検者の主観に委ねられた評価方法であり一定の目安にはなるものの客観性に欠けていた。近年、このような体表組織弾性を客観的に評価する方法として、皮膚表面に接触させたプローブ先端をもって陰圧で吸引し、その後開放する事によってプローブ先端に配置されたプリズムを用いて皮膚の変異をモニタリングするもの (Cutometer®DUAL MPA580) や、皮膚表面にベスマータと呼ばれる機器で陽圧をかけ、その圧力を解放した際に生じる体表組

織表面波形を分析するもの (Vesmeter®E-100HS, Ballistometer® BLS780) などが市販化されているが、いずれも測定の際に機器が体表組織と接触するために感染リスクが高い。

本研究で開発された測定機器は圧縮空気を体表組織に吹き付け、発生した変位をレーザー光センサーでモニタリングし、荷重と変位の経時的な変化から弾性率を求めるものである。本システムを用いて基礎実験を行ったところ、空気ノズルの径やノズルと体表組織表面との距離、適正な供給圧力などが求められた。また、強皮症患者を対象とした測定では、m-Rodnan TSS法と本システムで求めた弾性率との統計的な相関が確認され、本システムが体表組織弾性特性の非接触測定システムとして適切であると判断された。

主査・副査は、当該論文を本学博士論文にふさわしいものであると判断したので、これを保健学研究科委員会に上告する。

氏名 瀬野 晋一郎

〈学位〉	種 類 博士(保健学)	論 文 項 目	四肢体表面および口腔領域を対象とした電気刺激による知覚閾値計測装置の確立と臨床応用に関する研究
	授与番号 博乙保 第48号	論文審査委員	主査 四倉正行
	授与年月日 平成24年12月19日		副査 小池秀海 丹羽正利
	授与の要件 学位規程第6条		

学位論文の要旨

皮膚体表面へ印可した電気刺激は末梢神経を直接刺激するため、得られる知覚閾値は電極直下の末梢神経の機能評価に役立ち、末梢神経障害とそれらに関連した疾患の診断などの情報を提供することができる。しかし、知覚閾値には性差や年齢差などの個体差が存在するため、疾患などの診断に際しては健常群の基準域について把握する必要がある。本研究では、開発した痛み客観的定量評価システム Pain Vision® の電気刺激を用いて皮膚体表面の知覚閾値 Current Perception Threshold (CPT) を計測し、部位別、性別および年齢別に分類して健常群の CPT に関する解析を試みた。まず、上肢および下肢の皮膚体表面を測定部位として、健康なボランティア学生および神経障害を有さない外来患者を対象に実施した。次に、口唇および口腔領域(歯肉と舌)を測定部位に健康なボランティア学生を対象に実施した。得られたデータについて、年代、性別および測定部位ごとに分類して知覚閾値の標準域を検討した。また、臨床応用として糖尿病性神経障害を有する糖尿病群に対して上肢と下肢の知覚閾値を計測し、両群の閾値について比較検討を行い、神経障害をもたらす閾値の変動を確認した。

測定結果より下肢の知覚閾値が上肢の2~3倍に達すること、男女とも加齢により上昇すること(80代/20代:平均1.5倍)が示された。また、口腔内の歯肉領域の知覚閾値は比較的狭い範囲に収束したが、有意な性差と支配神経による差が認められた。舌の知覚閾値は支配神経に加えて部位による違いが大きく現れ、舌の先端部で低い値を示し、中央および舌根部で2~3倍の高い値を示した。一方、糖尿病群と健常群の比較では、健常群に比べて糖尿病群の知覚閾値が有意に高くなり、糖尿病性神経障害の影響が閾値変化に反映されることが明らかとなった。

以上の結果、電気刺激による知覚閾値では、部位によりその値が異なることが明らかとなり、また性差や年齢差の存在も示唆された。さらに、部位を支配する神経に傷害が伴うと、健常者の知覚閾値と比べて明らかに上昇傾向を示した。

論文審査結果の要旨

本論文は、論文提出者らが開発した痛み客観的定量評価システム PainVision を用いた電気刺激による皮膚表面の知覚閾値(Current Perception Threshold: CPT) の新たな計測法の開発、口腔領域の CPT の新発見、およびその臨床応用に関する論文である。

本システムの電気刺激は、従来の方形波やサインカーブ波とは異なり、基本周波数 50Hz、パルス幅 0.3ms の先の尖った独特の三角波形であり、従来の測定機器より操作が簡便で短時間に測定できる特長を持つ。また口腔用電極は新たに口腔内専用ディスプレイ電極を開発した。

CPT の測定を、上肢 1カ所(前腕内側部)および下肢 2カ所(足根部およびアキレス腱部)の皮膚表面を測定部位として、健康なボランティア学生および神経障害を有さない外来患者の合計 1658 名を対象に実施した。次に口腔領域(口唇 4カ所、歯肉 4カ所、舌 5カ所の計 13カ所)の測定を健康なボランティア学生 120 名を対象に実施し、年代、性別および測定部位ごとに CPT を検討した。さらに臨床応用として糖尿病性神経障害を有する糖尿病患者 826 名を対象に上肢と下肢の CPT を計測し、健常人と比較した。

その結果、健常人において、CPT は、下肢が上肢より 2~3 倍の有意な高値であること、男性が女性より有意に高値であること、男女とも加齢により有意に上昇すること(80代/20代=平均1.5倍)が示された。また口腔内の歯肉領域の CPT は比較的狭い範囲に収束したが、有意な性差(男性>女性)と支配神経による差が認められた。舌の知覚閾値は支配神経に加えて部位による違いが大きく現れ、舌の先端部(舌神経支配)で低い値を示し、中央および舌根部(舌咽神経支配)で 2~3 倍の高い値を示した。糖尿病患者と健常者の比較では、健常者に比べて糖尿病患者の CPT が有意に高く、特に糖尿病性神経障害の始発部位である下肢より上肢において顕著であることが判明し、糖尿病性神経障害が CPT に反映されることが明らかとなった。

以上の結果、CPT は体の部位によりその値が異なることが明らかとなり、また性差や年齢差の存在が確認できた。特に口腔領域の CPT については、新たに作成した口腔内専用電極の使用により、四肢皮膚表面と同様に性差および部位別の差異が存在することが判明した。また本システムは糖尿病の末梢神経障害の簡便なスクリーニング検査になり得ることが示された。

慎重な審査の結果、本論文は博士論文としての価値を有していると評価した。

氏名 大河戸 光 章

〈学位〉	種 類	博士 (保健学)	論文項目	Human papillomavirus (HPV) 16型のphysical statusと持続感染に関する縦断的研究
	授与番号	博乙保 第49号	論文審査委員	主査 安井英明
	授与年月日	平成25年2月20日		副査 小林 治 東 克巳
	授与の要件	学位規程第6条		

学位論文の要旨

子宮頸癌発症因子の一つとして、ハイリスク型human papillomavirus (HPV)、特に16型による感染が知られている。しかしながら、HPV感染が認められたすべての女性が頸癌に至るのではなく、持続感染者の一部が子宮頸部上皮内腫瘍 (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) 1を発症し、さらにその少数がCIN2, 3を経て浸潤癌に進展する。CIN2以上に進展する分子のメカニズムには、HPVの発癌機序に関与する機能蛋白であるE2, E6, E7が関与している。HPVが宿主細胞内でepisome formとして存在している状態ではE6, E7蛋白の発現はE2蛋白によって抑制されているが、宿主ゲノムにHPVがintegrationし、E2遺伝子が欠失するとE6, E7蛋白が高発現する。この状態に至ることで、HPV感染細胞は細胞周期の制御を逸脱し、異常増殖を開始すると考えられている。そのため、これまでCIN2以上の進展を予測するバイオマーカーとしてintegrationの検出が行われてきた。一方で高感度のintegration検出法が考案されてから、CINに関連しない組織診陰性および細胞診陰性 (negative for intraepithelial lesion or malignancy, NILM) 検体においてもintegration formが検出されている。そのためHPVのintegrationはCIN2以上に限られたイベントではない可能性が示唆されるが、NILM検体においてintegration formが存在する意義は未だ明らかになっていない。

以上の経緯から、子宮頸癌発症におけるHPV integrationの関わりを解明する目的で短間隔かつ多時点で得られた細胞診材料を用いて、経時的にHPV16型のintegrationを検出し、HPV感染動態と細胞診判定結果に基づき考察した。

対象は平均検査回数32回の多時点において、自己採取法による細胞診検査とHPVタイピング検査を実施した19症例のうち、HPV16型が検出された11症例 (持続感染3症例、一過性感染8症例) の細胞浮遊液である。各細胞浮遊液から抽出したDNAを用いて、TaqmanプローブによるリアルタイムPCR法でE2, E6遺伝子を絶対定量し、各遺伝子の相対比 (E6-E2/E2) からintegration E6/E2 ratioを算出し、physical status (episome, integration, mixed form) を判定した。なおintegration E6/E2 ratioが0.1未満の場合はepisome form, 0.1以上はmixed formとした。

研究の結果、HPV16型持続感染時の検体においてはmixed form (episome + integration form) が認められた。一方、一過性感染やHPVが持続感染から脱して消失する検体ではepisome formのみが検出された。持続感染症例のintegration E6/E2 ratioの中央値は0.39、一過性感染症例は0.05であり、Mann-WhitneyのU検定においてintegration E6/E2 ratioと持続感染の有無の間に有意な関連性が認められた ($P < 0.001$)。また細胞診判定との間に関連性は認められなかった ($P = 0.434$)。これらの結果より、筆者はHPV integrationが本ウイルスの持続感染を引き起こす必須のイベントであることを初めて明らかにした。よってCINの発症や進展を予測する上で、HPVの持続感染を捉える簡便な手法を確立することが重要であると考えた。

論文審査結果の要旨

子宮頸部上皮内腫瘍 (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) の発症と進展の有力な危険因子はハイリスク型HPVの持続感染であるが、一時点の検体を用いた遺伝子検査ではHPVが持続感染するか否かを判定することは困難である。

本研究では、少数例ながら短間隔、多時点における細胞診検査とHPV検査を3年以上実施し得た稀少症例を用い、HPV16型持続感染者3名、一過性感染者8名の細胞診陰性検体における、HPVのphysical statusの経時的变化を、integration formとepisome formの相対比率 (integration ratio) を解析することにより詳細に検討した。

従来、HPV16型の宿主ゲノムへのintegrationはCIN2以上の進展に関与し、病変形成のlate eventとされてきたが、本研究においては、CINが生じていない細胞診陰性検体におけるintegration

formの存在を明らかにし、かつ持続感染者はintegration form、一過性感染者でepisome formのみが検出されることを初めて証明した。この結果によりHPVの持続感染がintegrationによって生じる可能性、及び、integrationがCIN進展のearly eventである可能性が初めて示唆された。

本研究は、経過が明らかなHPV16型単独感染症例を厳選しているため、症例数が少ないことが難点であるものの、細胞診判定結果とHPV16型のphysical statusの経時的推移を詳細に検討した縦断的研究である点、episome formの検出精度を重視した実験デザインで調査している点等が評価され、さらなる症例の蓄積を重ねることにより、今後、CIN発症の有力な危険因子である持続感染を的確に捉える一助となることが期待されることから保健学的に有意義であり、審査の結果、本論文を保健学領域における博士論文として価値あるものと認めた。

[博士 (看護学)]

氏名 大澤 亜貴子

〈学位〉	種類	博士 (看護学)	論文項目	もの忘れを主訴に外来受診した患者の認知機能に関する研究
	授与番号	博甲保 第39号	論文審査委員	主査 田島 治
	授与年月日	平成25年9月30日		副査 今留 忍 下田信明
	授与の要件	学位規程第5条		

学位論文の要旨

【目的】アルツハイマー型認知症 (Alzheimer’s Disease : AD) 患者の増加に伴い、ADの早期発見・早期対応が求められている中、もの忘れを主訴とする軽度認知障害 (Mild Cognitive Impairment : MCI) がADの前段階として注目され、ADへの移行に関する研究が進められている。現時点における認知症の診断は頭部Magnetic Resonance Imaging (MRI) や頭部Single-Photon Emission Computed Tomography (SPECT) などの画像検査とMini-Mental State Examination (MMSE) などの心理機能検査を組み合わせで行われるのが一般的であるが、簡便さに欠けることや精度の限界があるといわれている。そこで本研究では、コンピュータ化された認知機能測定ツールであるCogHealthを用いてMCI例の認知機能を測定し、将来の予測につながる簡便な指標を見出すことを目的に検討を行った。

【対象と方法】もの忘れを主訴に外来受診し、海馬萎縮と海馬血流低下が認められたMCI例45名を対象とした。対象者の認知機能をCogHealthを用いて測定し、診療録より海馬血流量とMMSEの成績を収集した。CogHealthの測定結果を海馬血流量およびMMSEの成績と比較検討した。また、対象者をMMSEの成績により23点以下 (MMSE低得点群)、24~26点 (MMSE中間得点群)、27点以上 (MMSE高得点群) の3群に分け、CogHealthによる認知機能測定項目の成績を健常群の成績と比較検討した。

【結果】海馬血流量とCogHealthの測定項目の成績との間に有意な相関は認められなかったが、MMSEの成績とCogHealthの測定項目である作動記憶の反応の正確さ (r=0.38) とエピソード記憶の反応の正確さ (r=0.42) との間に有意な相関が認められた (p<0.01)。また、MMSEの成績により分類された3群全てにおいて作動記憶の反応の正確さとエピソード記憶の反応速度の成績が健常群に比べて有意に低下していた (p<0.01)。

【考察】健常群との比較で、MMSE低得点群においてCogHealthの測定項目である作動記憶の反応の正確さとエピソード記憶の反応速度の成績が有意に低下 (p<0.01) していたことから、現在までに指摘されている作動記憶の正確さの低下が主たるものであることが示され、また、神経伝達に時間がかかっていることが示唆された。そして、MMSE高得点群においても、CogHealthの測定項目である作動記憶の反応の正確さとエピソード記憶の反応速度の成績が健常群に比べて有意に低下 (p<0.01) していたことから、CogHealthはより早期の認知機能低下を発見できると思われた。

論文審査結果の要旨

急速な高齢化に伴い、認知症とくにアルツハイマー型認知症の早期発見と対応が急務となり、その前駆段階としての軽度認知障害 (MCI, mild cognitive impairment) が注目されている。なかでももの忘れを主訴とするamnesic MCIは、アルツハイマー型認知症への移行のリスクが高く、その認知機能障害の特徴を明らかにすることは、早期のスクリーニングと予防の点からも重要である。本研究は物忘れを主訴に専門外来を受診した多数の患者のなかから、MRIとSPECTを用いた画像診断で、海馬の萎縮を血流低下の両方を伴うMCIのケースの認知機能障害の特徴を検討したものである。コンピュータ化された認知機能検査であるCogHealthを用いて、一般的に用いられているMMSE (mini-mental state examination) と比較検討した。オーストラリアで開発されたCogHealthはわが国でも広く用いられ、日本人での妥当性も検証され、MCIでの検討も報告されているが、本研究の

ように画像診断で海馬の萎縮と血流低下の両方が確認されたMCI例での検討は行われていない。本研究ではMCI45例と、年齢をマッチさせた健常高齢者群との比較検討の結果、海馬血流量とCogHealthの成績には相関は認められなかったが、MMSEの成績に関わらず、作動記憶の反応の正確さとエピソード記憶の反応速度が有意に低下していたことを明らかにした。さらにMMSEの成績とCogHealthの作動記憶およびエピソード記憶の正確さとの間に有意な相関がみられたが、MMSEでは正常とされる高得点群においても、こうした異常が認められることを明らかにした。本研究は、もともと1年間の経過をみる研究であったが十分な症例が集まらず、主に横断的な解析に変更した。こうした大幅な修正点はあったが、画像診断で確認されたamnesic MCIの認知機能障害の特徴を、簡便なコンピュータ化された認知機能検査で明らかにしたものであり、早期発見とケアの面からも有意義であり、慎重な審査の結果、保健学領域 (看護学専攻) の博士論文として価値あるものと認めた。