

学位論文要旨および審査要旨

〔博士（医学）〕

氏名 上 杉 陽一郎

〈学位〉	種 類 博士（医学）	論 文 項 目	右室Post-systolic shorteningによる肺動脈性肺高血圧症の右室機能および予後評価
	授与番号 博甲医 第452号	論文審査委員	主査 赤木美智男
	授与年月日 平成29年11月15日		副査 大西宏明 寺尾安生 大木 紫 横山健一
	授与の要件 学位規程第5条		

学位論文の要旨

【背景】右心不全は肺高血圧症の予後を左右する最も重要な因子である。心エコー法による右心機能評価は、右心不全の重症度および予後を評価するうえで有用である。近年、スペckルトラッキング心エコー法（speckle-tracking echocardiography: STE）による右室自由壁のlongitudinal strainの低下が肺高血圧症における右心機能評価および予後を評価する指標の一つとして有用であると報告されている。

【目的】右室自由壁のlongitudinal strainの低下とともに最大収縮までの時間の遅延（post-systolic shortening: PSS）が、肺動脈性肺高血圧症（Pulmonary Arterial Hypertension; PAH）の右室機能障害および予後評価に有用か否かを検討した。

【方法】対象は当院でSTEと右心カテーテルを施行したPAH 91 症例である。右室自由壁の1心周期の最大longitudinal strain（RV peak longitudinal strain: RV-PLS）と収縮期の最大longitudinal strain（RV peak longitudinal systolic strain: RV-PLSS）より右室PSS index（RV-PSS index=（RV-PLS-RV-PLSS）/RV-PLS）×100を計測し、3年後までの予後評価を行った。

【結果】3年間に16例（非生存群：17.6%）が死亡した。非生存群では生存群と比較してRV-PLSSは有意に減少し（ -10.4 ± 5.0 vs. $-18.6 \pm 5.5\%$; $p < 0.0001$ ）、RV-PSS indexは有意に高値（ 15.2 ± 5.0 vs. 2.1 ± 3.8 ; $p < 0.0001$ ）であった。RV-PSS indexは、PVR（ $r=0.7156$; $p < 0.0001$ ）、CI（ $r=-0.5377$; $p=0.0004$ ）、RAP（ $r=0.5945$; $p < 0.0001$ ）およびBNP（ $r=0.7156$; $p < 0.0001$ ）と有意な相関を認め、RV-PLSSは、PVR（ $r=0.5221$; $p < 0.0001$ ）、CI（ $r=-0.5539$; $p < 0.0001$ ）、RAP（ $r=0.3325$; $p=0.0014$ ）およびBNP（ $r=0.5946$; $p < 0.0001$ ）と有意な相関を認めた。RV-PLSS $\geq -10.8\%$ （log-rank $P < 0.0001$ ）とRV-PSS index ≥ 10 （log-rank $P < 0.0001$ ）の症例は有意に長期予後が悪く、RV-PLSS（Hazard ratio 0.539, 95%信頼区間0.277-0.967; $p=0.0371$ ）とRV-PSS index（Hazard ratio 8.734, 95%信頼区間2.042-35.564; $p=0.0039$ ）は有意な予後規定因子であった。

【結論】重症右心機能障害を合併したPAH症例では、右室PSSが出現し、RV-PLSSとRV-PSS indexは、非侵襲的にPAHの右心機能障害の重症度および予後を評価する重要な指標である。

論文審査結果の要旨

肺動脈性肺高血圧症（Pulmonary Arterial Hypertension; PAH）は稀な疾患で予後不良である。しかし、近年特異的な治療薬の使用や肺移植によって予後の改善がみられており、適切な治療法の選択のために、病勢の進行と予後を適切に評価する必要性が増している。

PAHの予後を左右する最も重要な因子は右心不全である。右心機能評価のgolden standardは右心カテーテル法によって得られる肺血管抵抗や心拍出量などの指標であるが、実施にはリスクを伴うため、非侵襲的な方法による右心機能評価指標が様々に試みられてきた。心エコー法はその一つであるが、臨床的に満足できるものはまだ確立されていない。近年、スペckルトラッキング心エコー法（speckle-tracking echocardiography; STE）を用いて算出した右室自由壁の長軸方向の張力の低下および最大収縮までの時間の遅延（post-systolic shortening: PSS）が肺高血圧症における右心機能評価および予後予測に有用な指標であると報告されている。

本研究は、このPSSを用いた右心機能評価を一步進めて、左心系の疾患の心室機能評価法として提唱されたPSS index（PSSI; 後述）を用いてPAH症例の右心機能評価と予後予測における有用性を検討したものである。

対象は当院でSTEと右心カテーテル検査を施行したPAH 91

症例（男性27例：女性64例、年齢中央値40歳）である。以下の式で算出されるRV-PSSIと右心カテーテル検査ならびに心エコー法で算出された諸指標とを比較検討した。

$$RV-PSSI = \{ (RV-PLS - RV-PLSS) / RV-PLS \} \times 100 (\%)$$

RV-PLS：右室自由壁の1心周期の最大長軸方向張力（RV peak longitudinal strain）

RV-PLSS：右室自由壁の収縮期の最大長軸方向張力（RV peak longitudinal systolic strain）

また、観察期間に91例中16例の心血管死を認め、PSSIと従来の指標とで予後予測の精度を比較した。

RV-PSSIとRV-PLSSは、右心不全の指標である肺血管抵抗、心係数、右房圧および血中脳性ナトリウム利尿ペプチド値と有意な相関を認めた。また、予後予測の指標として、ROC曲線による解析では、RV-PSSI ≥ 10 を至適cut-off値として感度94%、特異度87%、AUC 0.9000、RV-PLSS ≥ -10.8 を至適cut-off値として感度87%、特異度97%、AUC 0.8958であり、従来の指標と比較して有意に優れていることが明らかになった。

本論文は、PAH症例の右心機能評価および予後予測に、非侵襲的検査であるスペckルトラッキング心エコー法から得られるRV-PSSIとRV-PLSSとが、従来の指標と比較してより優れた指標であることを新たに示したものであり、臨床的有用性も高く、学位論文として価値あるものと認める。

〔博士 (医学)〕

氏名 中 村 雄

〈学位〉	種 類 博士 (医学)	論 文 項 目	Investigation of Gene Mutation Related to the Sensitivity of Afatinib in Esophageal and Head-and-Neck Squamous Cell Carcinoma (食道および頭頸部扁平上皮癌におけるアファチニブ感受性に関連する遺伝子変異の探索)
	授与番号 博甲医 第453号		
	授与年月日 平成30年3月31日		
	授与の要件 学位規程第5条		
		論文審査委員	主査 齋藤康一郎 副査 櫻井裕之 大西宏明 杉山政則 粟崎 健

学 位 論 文 の 要 旨

【目的】食道扁平上皮癌 (ESCC) と頭頸部扁平上皮癌 (HNSCC) は発癌因子が類似し、併発することも多いが、とくに進行癌では決定的な治療方法がない。共通する遺伝子変化も複数知られており、分子標的薬の領域でも、共通の標的が存在する可能性がある。HER ファミリー阻害剤はその一部が HNSCC でも臨床応用されているが、近年 EGFR (HER1), HER2, HER4 を標的とするアファチニブ (AFB) の ESCC と HNSCC における臨床試験が進められている。本研究は、AFB の有効性を ESCC, HNSCC 細胞株で評価し、感受性に影響し得る遺伝子変化を見出し、その機能を解析し治療標的としての可能性を探索する事を目的とした。

【方法】ESCC7種とHNSCC5種の細胞株を用い、AFBを含むHER阻害剤による細胞増殖抑制効果のMTTアッセイによる検証と、薬剤高感受性細胞株におけるHERファミリー遺伝子変化の解析を行った。見出された既知のEGFR遺伝子変異に関しては、AFBのEGFRシグナリングとアポトーシス関連分子への効果をウェスタンブロット法により評価し、マウスモデルを用いて*in vivo*での抗腫瘍効果を解析した。新規に見出したHER4遺伝子変異に関しては、MTTアッセイ、ウェスタンブロット法、focus formationアッセイ、tumorigenicityアッセイと、HER4に対するsiRNAを用いた機能解析を行った。併せて、同HER4遺伝子変異を有する細胞株を用いて、AFBによるHER4シグナリングとアポトーシス関連分子への影響と*in vivo*での抗腫瘍効果を検証した。

【結果】AFBに高感受性を示した細胞株のうちKYSE270は既知の発癌性EGFR L861Q変異を、SASは機能が未知のHER4 G1109C変異をそれぞれ有していた。AFBはKYSE270のEGFRシグナルの阻害およびアポトーシス誘導を生じ、*in vivo*では腫瘍増殖を有意に抑制した。HEK293およびNIH3T3細胞株へのHER4 G1109C遺伝子導入により、HER4リン酸化レベルの亢進と、形質転換能および腫瘍原性の増強を認めた。HER4をノックダウンさせたSASでは細胞増殖能の低下とAFB感受性の消失を認めた。さらにAFBはSASのHER4シグナルの阻害およびアポトーシス誘導を生じ、*in vivo*でも腫瘍増殖を有意に抑制した。

【考察と結論】AFBに高感受性の二つの細胞株の解析により、既知の発癌性EGFR L861Q変異に加え、機能が未知のHER4 G1109C変異を見出し、その機能解析を行った。その結果、本研究は、HER4 G1109C変異が形質転換能と腫瘍原性を有する活性型の発癌性遺伝子変異である可能性を示した最初の報告である。AFBによってEGFR L861Q変異やHER4 G1109C変異を有するESCCあるいはHNSCCではアポトーシス誘導を生じることから、これらの変異の検出が、アファチニブによる治療が有効な患者選定の一助となる可能性が示唆された。

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

食道扁平上皮癌 (ESCC) と頭頸部扁平上皮癌 (HNSCC) は発癌因子が類似し、併発することも多いが、とくに進行癌では決定的な治療方法がない。共通する遺伝子変化も複数知られており、分子標的薬の領域でも、共通の標的が存在する可能性が期待できる。HER ファミリー阻害剤はその一部が HNSCC でも臨床応用されているが、近年 EGFR (HER1), HER2, HER4 を標的とするアファチニブ (AFB) の ESCC と HNSCC における臨床試験が進められている。本研究は、AFB の有効性を ESCC, HNSCC 細胞株で評価し、感受性に影響し得る遺伝子変化を見出し、その機能を解析し治療標的としての可能性を探索する事を目的とした。

ESCC7種とHNSCC5種の細胞株を用い、AFBを含むHER阻害剤による細胞増殖抑制効果のMTTアッセイによる検証と、薬剤高感受性細胞株におけるHERファミリー遺伝子変化の解析を行った。見出された既知のEGFR遺伝子変異に関しては、AFBのEGFRシグナリングとアポトーシス関連分子への効果をウェスタンブロット法により評価し、マウスモデルを用いて*in vivo*での抗腫瘍効果を解析した。新規に見出したHER4遺伝子変異に関しては、MTTアッセイ、ウェスタンブロット法、focus formationアッセイ、tumorigenicityアッセイと、HER4に対する

siRNAを用いた機能解析を行った。併せて、同HER4遺伝子変異を有する細胞株を用いて、AFBによるHER4シグナリングとアポトーシス関連分子への影響と*in vivo*での抗腫瘍効果を検証した。

AFBに高感受性を示した2つの細胞株のうちKYSE270は既知の発癌性EGFR L861Q変異を、SASは機能が未知のHER4 G1109C変異をそれぞれ有していた。AFBはKYSE270のEGFRシグナルの阻害およびアポトーシス誘導を生じ、*in vivo*では腫瘍増殖を有意に抑制した。HEK293およびNIH3T3細胞株へのHER4 G1109C遺伝子導入により、HER4リン酸化レベルの亢進と、形質転換能および腫瘍原性の増強を認めた。HER4をノックダウンさせたSASでは細胞増殖能の低下とAFB感受性の消失を認めた。さらにAFBはSASのHER4シグナルの阻害およびアポトーシス誘導を生じ、*in vivo*でも腫瘍増殖を有意に抑制した。

本研究は、AFBに高感受性の細胞株における遺伝子変異を検証し、その機能解析を行った。結果として、従来未知のHER4 G1109C変異が発癌性の遺伝子変異で、AFBの治療標的にもなり得ることを示唆した最初の報告である。今後の食道癌・頭頸部癌に対する治療の発展に寄与する有意義で独創性の高い研究であり、学位論文として価値あるものと認められた。

〔博士（医学）〕

氏名 森田 奈瑠

〈学位〉	種 類	博士（医学）	論文項目	AMPK-ERK pathway modulates palmitate-induced inflammatory factors in hypertrophied 3T3-L1 adipocytes (AMPK-ERK 経路によるパルミチン酸誘導肥大化3T3-L1 脂肪細胞での炎症性サイトカイン発現に対する制御機構)
	授与番号	博甲医 第454号	論文審査委員	主査 木崎節子 副査 岡島康友 森 俊幸 今泉美佳 井上 真
	授与年月日	平成30年3月31日		
	授与の要件	学位規程第5条		

学位論文の要旨

AMPKはエネルギー代謝の恒常性にかかわるだけでなく、炎症を抑制する効果を持つことがいくつかの研究で報告されているが、その作用機序は未だ不明のままである。一方、近年、肥大化した脂肪組織は慢性炎症状態にあり、その慢性炎症がインスリン抵抗性の出現に関与している可能性が示唆されている。

そこで本研究では、パルミチン酸添加にて肥大化させた3T3L1脂肪細胞を、各種AMPK活性化剤で処理し、肥満やインスリン抵抗性に関わる代表的なアディポサイトカインであるMCP-1、VEGF₁₂₀、細胞内中性脂肪含有量、酸化ストレスへの影響、また、その制御機構に関わる細胞内情報伝達系について検討することにより、肥大化脂肪細胞でのAMPK活性化の効果を検討した。

分化誘導後の3T3L1脂肪細胞に対し、300 μ Mパルミチン酸を24時間刺激したところ、MCP-1のmRNAは12時間後に約1.3倍と有意に増加し、細胞内蛋白発現量は約1.4倍、培養液中に分泌量も1.2倍へと有意に増加した。さらに、VEGF₁₂₀のmRNAは12時間後に約1.3倍へと増加、分泌量も約2倍の有意な増加を認めた。また、酸化ストレスは1.2倍、細胞内中性脂肪含有量1.2倍と有意に増加した。一方、パルミチン酸添加1時間前に、AMPK活性化剤（AICAR 0.5mM、A769662 25 μ M、メトホルミン 2.5mM）による前処置を行うと、MCP-1の遺伝子発現量、細胞内蛋白発現量、培養液中分泌量はいずれも抑制を認めた。また、細胞内中性脂肪含有量もAMPK活性化により有意に抑制されたが、VEGF₁₂₀、酸化ストレスに有意な変化は認められなかった。次に、MCP-1、細胞内中性脂肪抑制にかかわる経路の検討を行い、ERK、NF κ -B、ACCの関与が示唆された。さらに、AMPKの特異的な阻害剤であるcompound C、MEKの特異的な阻害剤であるU-126添加にて、AMPK活性化によるMCP-1抑制効果は消失を示した。

以上の結果より、脂肪細胞の肥大化を誘導すると、炎症性サイトカインであるMCP-1並びにVEGF₁₂₀、また酸化ストレス、細胞内中性脂肪含有量は増加を示し、一方でAMPKの活性化はERK、NF κ Bを介し、MCP-1の発現並びに分泌を抑制することを*in vitro*の系において初めて証明した。同時に、AMPKがACCを介し、細胞内中性脂肪含有量を抑制し、脂肪細胞の肥大化を抑制することを確認した。このことは、肥満や2型糖尿病などインスリン抵抗性や慢性炎症を主とする病態の改善に、肥大化した脂肪細胞におけるAMPKの活性化が直接的な役割を果たし得る可能性を明らかに示している。

論文審査結果の要旨

AMPKはエネルギー代謝の恒常性にかかわるだけでなく、炎症を抑制する効果を持つことがいくつかの研究で報告されているが、その作用機序は未だ不明のままである。一方、近年、肥大化した脂肪組織は慢性炎症状態にあり、その慢性炎症がインスリン抵抗性の出現に関与している可能性が示唆されている。

そこで本研究では、パルミチン酸添加によって肥大化させた3T3L1脂肪細胞を、各種AMPK活性化剤で処理し、肥満やインスリン抵抗性に関わる代表的なアディポサイトカインであるMCP-1、血管新生やマクロファージの遊走に関与するVEGF₁₂₀、細胞内中性脂肪含有量、酸化ストレスへの影響と、その制御機構に関わる細胞内情報伝達系について解析することにより、肥大化脂肪細胞でのAMPK活性化の効果を検討した。

分化誘導後の3T3L1脂肪細胞を300 μ Mパルミチン酸で刺激し、MCP-1とVEGF₁₂₀のmRNAを12時間後に、蛋白量を24時間後に測定した。パルミチン酸刺激により、MCP-1のmRNA量、細胞内蛋白発現量、培養液中への分泌量、VEGF₁₂₀のmRNA量、培養液中への分泌量には有意な増加が認められた。また、酸化ストレスと細胞内中性脂肪含有量も24時間後に有意に増加した。一方、パルミチン酸添加1時間前に、AMPK活性化剤（AICAR

0.5mM、A769662 25 μ M、メトホルミン2.5mM）による前処理を行うと、NF κ BとERKの活性化が低下し、MCP-1の遺伝子発現量、細胞内蛋白発現量、培養液中分泌量が有意に抑制された。さらに、AMPKの特異的な阻害剤であるcompound CまたはMEKの特異的な阻害剤であるU-126添加によって、NF κ B、ERKの活性化が回復し、AMPK活性化によるMCP-1発現に対する抑制効果は消失した。また、AMPK活性化は脂肪酸合成を調節するacetyl-CoA carboxylase (ACC)のリン酸化を増強し、compound Cはそれを抑制した。一方、VEGF₁₂₀と酸化ストレスにはAMPK活性化剤処理による有意な変化は認められなかった。

本研究は、脂肪細胞の肥大化を誘導すると、炎症性サイトカインであるMCP-1の発現並びに分泌が増加するが、AMPKの活性化はNF κ B、ERKを介し、それを抑制することを*in vitro*の系において初めて明らかにした。加えて、AMPKがACCを介して細胞内中性脂肪含有量を抑制し、脂肪細胞の肥大化を制御することを確認した。すなわち、肥満や2型糖尿病などインスリン抵抗性や慢性炎症を主とする病態の改善に、肥大化した脂肪細胞におけるAMPKの活性化が直接的な役割を果たし得ることを明らかにしたものであり、審査の結果、学位論文として価値あるものと認めた。

〔博士（医学）〕

氏名 磯村杏耶

〈学位〉	種類	博士（医学）	論文項目	糸球体腎炎膜病変の超解像顕微鏡による解析—特発性膜性腎症と膜性ループス腎炎の比較
	授与番号	博甲医 第455号	論文審査委員	主査 川上速人 副査 千葉厚郎 楊 國昌 長瀬美樹 大山 学
	授与年月日	平成30年3月31日		
	授与の要件	学位規程第5条		

学位論文の要旨

糸球体腎炎の病理診断には光学顕微鏡（光顕）に加え、蛍光顕微鏡（Immunofluorescence microscope, 以下IF）と電子顕微鏡（電顕）が利用される。IFは免疫複合体の沈着の解析、電顕は主に基底膜の微細な変化（膜病変）の解析に必要となる。ただし、実際の臨床では電顕は様々な制約があり、利用が難しい。超解像顕微鏡は近年開発された光学解像度を超える顕微鏡であるが、臨床応用は進んでいない。本研究は、超解像顕微鏡で特発性膜性腎症（IMN）と膜性ループス腎炎（MLN）の膜病変を解析し、超解像顕微鏡の腎炎病理診断における有用性を明らかにすることを目的とする。

IMNとMLNの各10症例の腎針生検検体を対象とした。光顕用のホルマリン固定パラフィン包埋標本（FFPE標本）を1μmで薄切し、抗ラミニン抗体で基底膜を、抗IgGサブタイプ抗体で免疫沈着物を免疫蛍光二重染色し、超解像顕微鏡（Leica SR GSD MI6000B）で観察した。IMN症例を、電顕像からStage I, II, IIIに分類して解析した。超解像顕微鏡により各Stage特異的なSpikeや二重化の所見がみられ、IMNのStage分類が電顕なしに可能と考えられた。MLN症例の膜病変にはIMNのStageを仮に適応して解析した。MLNのStage I相当とII相当の症例では、沈着物の大きさや分布は不規則で、膜病変に糸球体間あるいは係蹄間でばらつきがみられた。IMNとMLNの膜病変の違いを客観的に評価するために、各Stage症例でそれぞれ複数の糸球体の超解像顕微鏡画像から基底膜の厚さを計測し、定量的に比較した。各StageともIMN症例よりMLN症例の方が基底膜は厚く（ $p<0.05$ ）、そのバラツキも大きい（変動係数：IMN<MLN）ことが確認された。

腎針生検のFFPE標本を抗基底膜抗体（抗ラミニン抗体）と抗IgGサブタイプ抗体で免疫蛍光二重染色することにより、糸球体腎炎の膜病変を超解像顕微鏡で解析することが可能で、電顕所見に十分匹敵する情報を得られることが明らかになった。超解像顕微鏡は、FFPE標本で解析が可能のため汎用性が高いこと、多くの糸球体の全体像を観察できること、抗体を変えることにより免疫複合体の質的解析が可能なことなど電顕にはない利点がある。超解像顕微鏡は腎生検の病理診断において有用で、電顕の代替となり得ることが示唆された。

論文審査結果の要旨

糸球体腎炎の病理診断には通常的光学顕微鏡観察に加えて、蛍光顕微鏡による免疫複合体沈着の解析と、電子顕微鏡による基底膜の微細変化（膜病変）の解析が利用される。ただし実際の臨床の場では、電子顕微鏡を日常的に用いることは必ずしも容易でない。近年開発された超解像顕微鏡は、光学顕微鏡でありながら極めて優れた解像度を有しているが、臨床応用は進んでいない。本研究は、超解像顕微鏡で特発性膜性腎症（IMN）と膜性ループス腎炎（MLN）の膜病変を解析し、超解像顕微鏡の腎炎病理診断における有用性を明らかにすることを目的としたものである。

IMNとMLNの各10症例の腎針生検検体を対象とした。光顕用のホルマリン固定パラフィン包埋標本を1μmで薄切し、抗ラミニン抗体で基底膜を、抗IgGサブタイプ抗体で免疫沈着物を免疫蛍光二重染色し、超解像顕微鏡（Leica SR GSD MI6000B）で観察した。検体の一部は電子顕微鏡観察用の処理を施し、透過型電子顕微鏡にて観察した。IMN症例は、電子顕微鏡所見からStage

I, II, IIIに分類した。超解像顕微鏡観察では、各Stage特異的な基底膜のSpike構造や基底膜の二重化の所見がみられ、IMNのStage分類が超解像顕微鏡だけでも可能と考えられた。MLN症例の膜病変にはIMNのStageを仮に適応して解析した。MLNのStage I相当とII相当の症例では、沈着物の大きさや分布は不規則で、膜病変に多様性が認められた。超解像顕微鏡画像から基底膜の厚さを計測し、定量的に比較したところ、各StageともIMN症例よりMLN症例の方が基底膜は有意に厚くなっていることが確認された（ $p<0.05$ ）。

腎針生検標本を免疫蛍光染色して超解像顕微鏡で解析することにより、糸球体腎炎の膜病変に関して電子顕微鏡に十分匹敵する情報を得られることが明らかになった。超解像顕微鏡は、パラフィン包埋標本で解析が可能のため汎用性が高く、多くの糸球体の全体像を観察できることなど電子顕微鏡にはない利点がある。本研究は腎生検の病理診断における超解像顕微鏡の有用性を初めて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。

〔博士 (医学)〕

氏名 三ツ間 小百合

〈学位〉	種 類 博士 (医学)	論 文 項 目	軽度認知障害 (MCI) の早期診断補助のための後期高齢者用 ECD-SPECT データベース作成とその有用性の検討
	授与番号 博甲医 第457号	論文審査委員	主査 渡邊衡一郎
	授与年月日 平成30年3月31日		副査 浮山越史 荻田香苗 横山健一 松村譲児
	授与の要件 学位規程第5条		

学位論文の要旨

【目的】画像技術の発達により代表的な認知症疾患であるアルツハイマー型認知症 (Alzheimer's disease: AD) やその前段階である軽度認知機能障害 (Mild cognitive impairment: MCI) の診断が可能になっている。しかし、後期高齢者では加齢による生理的な脳萎縮や脳血管障害の合併により脳血流検査の補助診断能が低下する。今回、自施設独自の SPECT 検査参照正常用高齢者データベース (Normal Database: NDB) を作成し、SPM8 (Statistical Parametric Mapping 2008) を用いて年齢補正を行った上で画像解析を行い、SPM2ベースの SPECT 画像解析ツールとして汎用されている eZIS[®] (easy Z score Imaging System) との比較検討を行い、AD/MCI 診断の有用性を検討した。

【方法】対象は杏林大学付属病院もの忘れセンター初診外来を2005年4月から2014年3月の間に受診した患者のデータベース (n=5566) を使用した。高齢者総合機能評価 (CGA: Comprehensive Geriatric Assessment) の項目から年齢相応の認知機能と診断した対象者 (Age-Associated Cognitive Decline Group: AACD群) 231名を抽出した。さらに頭部MRI、ECD-SPECT の読影から、最終的に34名からなるNDBを作成した。またAACD群のうち海馬萎縮が強く脳血管障害が目立たない26名をprodromal AD群、AACD群のうち脳血管障害が強く、海馬萎縮が目立たない19名をprodromal VD群として選別した。SPECTデータはSPM8でNormalization, Smoothing, 脳室のmaskingを行った後、①NDB群対prodromal群の群間比較を年齢と性別を共変量としてANCOVA解析を行い、また、②実際の症例 (ADおよびMCI) とNDB群の間で1対群比較を行い (NDB-SPM8解析)、eZIS[®]による解析結果と比較した。

【結果】NDB群 (女性25名, 男性9名。平均年齢73.6±4.7歳 (65-89歳)) vs. prodromal AD群 (女性18名, 男性8名。平均年齢77.0±4.8歳 (69-89歳)) の比較では、後部帯状回・楔前部および角回の血流低下がprodromal AD群で検出された (p<0.03, adjusted for age)。一方NDB群 vs. prodromal VD群 (女性13名, 男性6名。平均年齢76.5±6.2歳 (66-90歳)) の比較では、両側放線冠領域から基底核など皮質下白質病変や多発性ラクナ梗塞の好発部位に一致した血流低下が検出された。また症例との比較では、eZIS[®]よりも明瞭な後部帯状回の血流低下を明瞭に検出した一方、加齢や萎縮の影響を受ける大脳縦裂前部や、前部帯状回の血流低下がNDB-SPM8解析では回避されていたが、前頭葉の血流低下の検出感度は劣る可能性が示唆された。

【結論】本研究で作成した自施設のNDBは、施設間バイアスの影響を除外でき、後期高齢者の認知機能障害の評価に相応しい SPECT用の画像診断補助ツールであると考えられる。

論文審査結果の要旨

【目的】画像技術の発達により、認知症疾患の病前診断である軽度認知機能障害 (Mild cognitive impairment: MCI) の段階において、後に認知症に進展するかがある程度予測可能となっている。しかし、後期高齢者では加齢による生理的な脳萎縮や脳血管障害の合併により脳血流検査の補助診断能が低下する。今回、自施設独自の SPECT 検査参照正常用高齢者データベース (NDB) を作成し、SPM8 (Statistical Parametric Mapping 2008) を用いて年齢補正を行った上で画像解析を行い、SPM2ベースの SPECT 画像解析ツールとして汎用されている eZIS[®] (easy Z score Imaging System) との比較検討を行い、MCIそしてアルツハイマー型認知症 (AD) の診断有用性を検討した。

【方法】対象は杏林大学付属病院もの忘れセンター初診外来を2005年4月から2014年3月の間に受診した患者のデータベース (n=5566) を使用した。高齢者総合機能評価 (CGA: Comprehensive Geriatric Assessment) の項目から年齢相応の認知機能と診断した対象者 (Age-Associated Cognitive Decline Group: AACD群) 231名を抽出した。さらに頭部MRI、ECD-SPECT の読影から、最終的に34名からなるNDBを作成した。またAACD群のうち海馬萎縮が強く脳血管障害が目立たない26名をprodromal AD群、AACD群のうち脳血管障害が強く、海馬

萎縮が目立たない19名をprodromal VD群として選別した。SPECTデータはSPM8でNormalization, Smoothing, 脳室のmaskingを行った後、①NDB群対prodromal群の群間比較を年齢と性別を共変量としてANCOVA解析を行い、また、②実際の症例 (MCI およびAD) とNDB群の間で1対群比較を行い (NDB-SPM8解析)、eZIS[®]による解析結果と比較した。

【結果】NDB群 (女性25名, 男性9名。平均年齢73.6±4.7歳) vs. prodromal AD群 (女性18名, 男性8名。平均年齢77.0±4.8歳) の比較では、後部帯状回・楔前部および角回の血流低下がprodromal AD群で検出された (p<0.03)。一方NDB群 vs. prodromal VD群 (女性13名, 男性6名。平均年齢76.5±6.2歳) の比較では、両側放線冠領域から基底核など皮質下白質病変や多発性ラクナ梗塞の好発部位に一致した血流低下が検出された。また症例との比較では、eZIS[®]よりも後部帯状回の血流低下を明瞭に検出した。一方、加齢や萎縮の影響を受ける大脳縦裂前部や、前部帯状回の血流低下がNDB-SPM8解析では回避されていたが、前頭葉の血流低下の検出感度は劣る可能性が示唆された。

【結論】本研究で作成した自施設のNDBは、施設間バイアスの影響を除外でき、後期高齢者の認知機能障害の評価に相応しい SPECT用の画像診断補助ツールであると考え、審査の結果、学位論文として価値のある報告と認めた。

〔博士 (医学)〕

氏名 成 毛 大 輔

〈学位〉	種 類 博士 (医学)	論 文 項 目	がん化学療法による末梢神経障害に対するトラマドール塩酸塩/アセトアミノフェン配合錠の有効性に関する研究
	授与番号 博甲医 第458号	論文審査委員	主査 千葉厚郎
	授与年月日 平成30年3月14日		副査 大西宏明 柴原純二 大木 紫 市村正一
	授与の要件 学位規程第5条		

学位論文の要旨

【背景】がん化学療法による末梢神経障害 (Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: CIPN) はQOLを損なうだけでなく、抗がん剤の用量制限毒性となり治療効果へも影響を与える有害事象であるが、実臨床において有効な治療法が確立されていない。

【目的】CIPNに対する tramadol/acetaminophen 配合錠 (TA錠) の有効性を検証した。

【対象と方法】対象は oxaliplatin, paclitaxel または nab-paclitaxel による CIPN を有する患者。単アームの第Ⅱ相試験として行われた。TA錠は tramadol 37.5mg と acetaminophen 325mg を含有し、初めの7日間は1日2回朝食後・夕食後に、続く21日間は1日4回毎食後・眠前に1錠ずつ経口投与した。主要評価項目は治療前と治療28日目におけるしびれの Numerical rating scale (NRS numbness) の変化量とした。副次評価項目として CIPN の痛みの NRS (NRS pain), Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI), Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity (FACT-GOG/Ntx) を調査した。附随研究として μ オピオイド受容体刺激薬の感受性に関する遺伝子多型において最も頻度が高い *OPRM1 A118G* と tramadol の主要な代謝酵素である *CYP2D6* の遺伝子多型を調べた。

【結果】34名が本研究に登録され23名が試験治療を完遂した。主要評価項目の NRS numbness は治療前平均値 5.53 から治療開始28日目は 5.00 へ減少し (95%信頼区間 -0.21 - 1.43; $P=0.139$ by paired t-test), 52% の患者で NRS numbness が 1.0 以上改善したのに対し、増悪したのは 35% であった。副次評価項目の NRS pain, NPSI, FACT-GOG/Ntx に統計学的に有意な改善は認めなかった。有害事象は 7名 (21%) に 8件認め (嘔気3件・傾眠2例・疲労感1例・傾眠と疲労感1例), いずれも重篤でなかったが全症例で試験治療は中止となった。バイオマーカーの測定は 25名の患者で行われた。*OPRM1 A118G* 変異を持たない群 ($n=9$) と持つ群 ($n=16$) ではそれぞれ、NRS numbness の変化量平均値は -1.75 (3.40) と -0.46 (1.33), 中央値は -2.5 と -1.0, 毒性中止は 33% と 13% であった。*CYP2D6* extensive metabolizer 群 ($n=19$) の NRS numbness 変化量の平均値は -0.67, 中央値は 0.0, 毒性中止は 3例 (16%) であったが, intermediate metabolizer (IM) 群 ($n=6$) では 2例が治療を完遂し, それぞれ NRS numbness は -2, -1 と改善, 毒性中止は 3例 (33%) であった。人数が少ないため統計学的有意差は認めなかったが, *OPRM1 A118G* 変異を持たない症例, *CYP2D6* IM 症例において TA錠 はより有効性が高く毒性も強く発現する可能性が示唆された。

【結語】TA錠によって半分以上の患者でしびれの改善を認めた。現在, CIPN に対する十分な治療法がないことから, TA錠は治療選択のひとつになり得ると考えられた。しかし同時に遺伝子多型を考慮する必要も示唆された。

論文審査結果の要旨

がん化学療法による末梢神経障害 (Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: CIPN) は, がん化学療法を受ける患者の QOL を損なうだけでなく, 抗がん剤の用量制限毒性となりその治療効果へも影響を与える有害事象である。しかし, CIPN に対する有効な治療法は十分には確立されていない。本研究は CIPN に対する tramadol/acetaminophen 配合錠 (TA錠: tramadol 37.5mg, acetaminophen 325mg 含有) の有効性を検証した。

Oxaliplatin, paclitaxel または nab-paclitaxel による CIPN を有する患者を対象に, 単アームの臨床試験として行なった。TA錠を, 臨床用量で経口投与し, 主要評価項目として治療前と治療28日目におけるしびれの Numerical rating scale (NRS numbness) の変化量を, 副次評価項目として①痛みの NRS, ② Neuropathic Pain Symptom Inventory, ③ Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity を調査した。また, TA錠の効果予測に関するバイオマーカーに関する付随研究として, μ オピオイド受容体刺激薬の感受性に関する遺伝子多型 *OPRM1 A118G* と, tramadol の主要な代謝酵素である *CYP2D6* の遺伝子多型を検討した。

34名が本研究に登録され23名が試験治療を完遂した。主要評

価項目の NRS numbness は治療前平均値 5.53 から治療開始28日目は 5.00 へ減少, 平均値の変化として統計的有意差には至らなかったが ($p=0.139$), 治療完遂患者のうち 12名 (52%) の患者で 1.0 以上改善した。副次評価項目について統計学的に有意な改善は認めなかった。有害事象は登録患者のうち 7名 (21%) に認め, いずれも重篤でなかったが全症例で試験治療が中止となった。バイオマーカー測定は 25名の患者で行われ, うち 17例で治療が完遂された。*OPRM1 A118G* 変異を持たない群は変異を持つ群より毒性による中止例が多い一方, NRS numbness の変化量の平均値に統計学的有意差はないものの有効性が高い傾向を認めた (-1.75 vs -0.46)。また, *CYP2D6* の酵素活性が减弱している intermediate metabolizer 群は, 酵素活性が正常の extensive metabolizer 群よりも有効性が高く (-1.50 vs -0.67), 毒性による中止例も多い傾向が見られた。

本研究は, 症例数が比較的少なく単アーム試験であるという研究の limitation はあるものの, 臨床的に広く用いられている TA錠によって, 治療完遂患者の半数以上でしびれの改善を初めて示した。主要評価項目について統計的有意差を得られていない点においてエビデンスを与えるには至っていないが, CIPN に対する十分な治療法がない現状において, 実臨床的には治療選択のひとつとなる可能性を, また今後の多数例での検討価値を示した点で意義があり, 学位論文として価値があるものと認めた。

〔博士（医学）〕

氏名 藤 木 政 英

〔学 位〕	種 類	博士（医学）	論 文 項 目	静脈奇形に対する硬化療法に用いる各種硬化剤が血管周囲組織と末梢神経に及ぼす影響に関する実験的検討
	授与番号	博乙医 第590号	論文審査委員	主査 浮山越史 副査 布川雅雄 菅間 博 大山 学 後藤田貴也
	授与年月日	平成29年9月20日		
	授与の要件	学位規程第5条		

学 位 論 文 の 要 旨

静脈奇形に対する切除手術は、術中の大量出血、術後の外貌変形や神経麻痺などの問題点が多く、本疾患に対する非手術療法として血管内に硬化剤を投与することで病変の縮小を図る硬化療法が行われている。その一方で、病変内に投与された硬化剤が病変の周囲組織に影響を与えることも報告されている。しかし、病変内に投与された硬化剤がこのような影響を引き起こす機序は解明されていない。そのため、静脈奇形のラットモデルを作製し、硬化剤が周囲組織に及ぼす影響および硬化剤の血管外組織への漏出を間接的に示唆する所見の有無に関する検討を行った。

Wistar系ラットを計70体用いて検討した。ラットの腹腔内で外腸骨動脈と静脈をそれぞれ結紮し、大腿静脈を低流速の状態にすることにより、鼠径部における大腿静脈を外科的侵襲の加わっていない静脈奇形モデルとした。続いて、硬化剤（無水エタノール [ET]、5%モノエタノールアミノレイン酸塩 [EO]、1%ポリドカノール [PL]）および対照として生食 (NS) 0.5ml を投与し、以下の評価を行った、①硬化剤投与直後の大腿静脈および周囲組織の肉眼的反応 (n=6)；②硬化剤投与24時間後および7日後の大腿静脈と周囲組織の病理組織学的評価 (n=24)；③硬化剤と fluorescein isothiocyanate (FITC) の混合液投与による硬化剤の血管外組織への漏出を間接的に示唆する所見の有無 (n=8)；④硬化剤投与7日後の硬化剤投与側と非投与側の大腿神経の軸索数比 (n=16)；⑤硬化剤投与24時間後および7日後の周囲組織のCD45陽性細胞数 (n=16)。P<0.05を統計学的有意差ありとした。

ETは大腿静脈内の即時的な血栓形成と血管内皮細胞障害を引き起こしたが、周囲組織の炎症細胞浸潤を認めなかった。その一方で、EOおよびPLは大腿静脈内の経時的な血栓形成、血管内皮細胞障害、周囲組織の炎症細胞浸潤を引き起こした。また、静脈壁および周囲組織はFITCによる染色を認め、硬化剤の血管外組織への漏出の可能性が示唆された。硬化剤投与24時間後のCD45陽性細胞数はNS群と比較し、EO群とPL群で有意に増加した。一方、硬化剤投与7日後の炎症細胞数はNS群と比較し、EO群のみが有意に増加したが、大腿神経の軸索数比はNS群と比較し、ET群とEO群で有意に減少した。

本研究の結果より血管内に投与された硬化剤は血管外へ漏出し、周囲組織に影響を与える可能性が高いことが明らかとなった。静脈奇形に対する硬化療法では、適切な手技で行ったとしても合併症が起こりうることを示唆された。また、各種硬化剤は血管内皮細胞障害作用、神経障害作用、炎症惹起作用の強さに特徴を有しており、この差異を利用することにより、臨床における硬化療法がより効果的かつ安全に施行できる可能性があると考えられた。

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

静脈奇形に対する切除手術は、出血、外貌変形、神経麻痺などの問題点が多く、非手術療法として血管内に硬化剤を投与することで病変の縮小を図る硬化療法が行われている。病変内に投与された硬化剤が病変の周囲組織に影響を与える機序の解明のため、静脈奇形のラットモデルを作成し、硬化剤が周囲組織に及ぼす影響および硬化剤の血管外組織への漏出の有無に関する検討を行った。

Wistar系ラットの腹腔内で外腸骨動脈、静脈をそれぞれ結紮し、大腿静脈を低流速の状態にすることにより、鼠径部における大腿静脈を外科的侵襲の加わっていない静脈奇形モデルとした。硬化剤（無水エタノール [ET]、5%モノエタノールアミノレイン酸 [EO]、1%ポリドカノール [PL]）、および対照として生理食塩水 [NS]、を投与し、以下の評価を行った。硬化剤投与直後の大腿静脈および周囲組織の肉眼的反応 (n=6)、硬化剤投与24時間後および7日後の大腿静脈と周囲組織の病理組織学的評価 (n=24)、硬化剤と fluorescein isothiocyanate (FITC) の混合液投与による硬化剤の血管外組織への漏出を間接的に示唆する所見の有無 (n=8)、硬化剤投与7日後の硬化剤投与側と非投与側の大腿神経の軸索数比 (n=16)。

ETは大腿静脈内の即時的な血栓形成と血管内皮細胞障害を引き起こしたが、周囲組織の炎症細胞浸潤を認めなかった。その一方で、EOおよびPLは大腿静脈内の経時的な血栓形成、血管内皮細胞障害、周囲組織の炎症細胞浸潤を引き起こした。また、静脈壁および周囲組織はFITCによる染色を認め、硬化剤の血管外組織への漏出の可能性が示唆された。硬化剤投与24時間後のCD45陽性細胞数はNS群と比較し、EO群とPL群で有意に増加した。一方、硬化剤投与7日後の炎症細胞数はNS群と比較し、EO群のみが有意に増加したが、大腿神経の軸索数比はNS群と比較し、ET群とEO群で有意に減少した。

本研究の結果より、血管内に投与された硬化剤は血管外へ漏出し、周囲組織に影響を与える可能性が高いことが明らかとなった。静脈奇形に対する硬化療法では、適切な手技で行ったとしても合併症が起こりうることを示唆された。また、各種硬化剤は、血管内皮細胞障害作用、神経障害作用、炎症惹起作用の強さに特徴を有していることが明らかとなった。

本研究は、静脈奇形ラットモデルを作成し、各種硬化剤による血管周囲組織と末梢神経に及ぼす影響を解明した。臨床において、静脈奇形に対する硬化療法の硬化剤の選択や使用法への示唆となり、硬化剤による神経障害等の合併症の予防や軽減につながる可能性があり、学位論文として価値のあるものと認められた。

〔博士（医学）〕

氏名 松 木 奈央子

〈学位〉	種 類 博士（医学）	論 文 項 目	Changes in higher-order aberrations of intraocular lenses with intrascleral fixation. (強膜内固定された眼内レンズの高次収差の変化について)
	授与番号 博乙医 第591号		
	授与年月日 平成29年9月20日	論文審査委員	主査 遠山 満 副査 齋藤康一郎 寺尾安生 多久嶋亮彦 根岸一乃
	授与の要件 学位規程第5条		

学 位 論 文 の 要 旨

白内障手術において眼内レンズ（IOL）は水晶体嚢内に挿入される。水晶体嚢がすでに摘出されている症例には、IOLの毛様溝縫着や強膜内固定が行われる。強膜内に固定されたIOLでは毛様溝に固定された場合よりもIOLが伸展された状態になると考えられている。しかしIOLの強膜内固定に関する詳細な検討はされておらず、IOLの形状変化などを検討することは非常に重要である。

まずGullstrandの理想眼モデルを用いてCAD（computer-aided design）システムでシミュレーションを施行した。強膜内に固定されたIOLの全長は13.9～14.9mmと推定された。一般的なIOLの全長が12～12.5mmであるため、強膜内固定ではIOLが伸展されて固定されていると考えられた。さらにIOLの伸展がIOLの光学系にもたらす影響を検討するために波面収差解析装置を用いた実験を行った。光学径6.0mmのアクリルシングルピースIOLであるSA60ATとスリーピースIOLであるVA-60BBR（支持部がpolymethylmethacrylate）とX-60（支持部がpolyvinylidene fluoride）を治具に固定し、IOL全長を13～16mmに変化させた。それぞれのIOLで光学部中心径3.0mmと5.2mmの高次収差を検討した。IOLが伸展されると、スリーピースIOLであるVA-60BBR、X-60は5.2mm径で非点収差（光軸外の1点を光源とする光が、レンズに対して同心円方向と直径方向で焦点距離がずれる収差）が有意に増大したが、シングルピースIOLでは変化がなかった。同様にVA-60BBRのコマ収差（光軸外の1点を光源とする光が、像面において1点に集束しない収差）は有意に増大した。シングルピースIOLでのコマ収差は変化がなかった。全てのIOLで5.2mmの方が3.0mmより非点収差とコマ収差が大きかったため、IOLの伸展によってIOLの支持部が引き延ばされ、周辺光学部が影響を受けていた。このIOLの伸展による非点収差の変動を乱視度数に換算すると0.034～0.082Dであった。白内障手術で惹起される手術惹起乱視が0.13～0.46Dと報告されており、IOLの伸展によって惹起される乱視は手術惹起乱視より少なかった。

シングルピースIOLは収差の変化が少ないが支持部の先端が太く強膜内固定には用いられない。スリーピースIOLは強膜内固定されると非点収差、コマ収差が増加するが、患者の術後の視力に影響を及ぼすことは少ないと結論づけた。この報告は治療法が先行しているIOLの強膜内固定の術式を眼光学的に解析した初めての報告である。

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

【背景】白内障手術において眼内レンズ（IOL）は通常水晶体嚢内に挿入される。水晶体嚢が既に摘出されている症例では、IOLの毛様溝縫着や強膜内固定が行われる。IOLが強膜内に固定された場合、毛様溝に固定された場合よりもさらにIOLが伸展された状態になっていると考えられる。しかし、強膜内固定によるIOLの形状変化が及ぼす眼光学的な影響について詳細な報告がなされていないのが現状である。

【方法】まず、強膜内に固定されたIOLの伸展の程度を知るため、Gullstrandの理想眼モデルを用いてCAD（computer-aided design）シミュレーションを行い、強膜内に固定されたIOLの全長が13.9mm～14.9mmになると推定した。一般的なIOLの全長は12.0mm～12.5mmであるので、この結果は強膜内に固定されたIOLはかなり伸展した状態になっていることを示している。次に、3種類のIOLに対して波面収差解析装置を用いてIOLの伸展が光学系に及ぼす影響を検討した。用いたIOLは、いずれも光学

径が6.0mmで、SA60ATはシングルピースIOL、VA-60BBRとX-60は支持部の素材と構造が異なるスリーピースIOLである。それぞれのIOLを治具に固定し、全長を13mm～16mmに変化させて、光学部中心径3.0mmと5.2mmの高次収差を測定した。

【結果】スリーピースIOLであるVA-60BBRとX-60の光学部中心径5.2mmの非点収差はIOLの伸展とともに有意に増大した。光学部中心径5.2mmのコマ収差についてはVA-60BBRが有意な増大を示した。また、全てのIOLで、光学部中心径5.2mmの非点収差とコマ収差が光学部中心径3.0mmの値より有意に大きく、IOLの伸展によって周辺光学部が影響されることが明らかになった。IOLの伸展による非点収差の変化を乱視度数に換算すると0.034D～0.082Dとなるが、この値は白内障手術で惹起されると報告されている手術惹起乱視度数0.13D～0.46Dよりかなり小さく、患者の術後の視力に及ぼす影響は少ないと結論づけられた。

以上のように、この研究は治療法が先行しているIOLの強膜内固定の術式の眼光学的影響を解析した初めての報告であり、審査の結果、学位論文として価値あるものと認めた。

〔博士 (医学)〕

氏名 山 口 明

〈学位〉	種 類 博士 (医学)	論 文 項 目	Screening for congenital cytomegalovirus infection by quantitative real-time polymerase chain reaction using newborn urine (新生児尿を用いた定量PCR法による先天性サイトメガロウイルス感染症のスクリーニング)
	授与番号 博乙医 第592号		
	授与年月日 平成29年9月20日		
	授与の要件 学位規程第5条		
		論文審査委員	主査 楊 國昌 副査 小林富美恵 石田 均 齋藤康一郎 河合 伸

学 位 論 文 の 要 旨

【目的】先天性Cytomegalovirus (CMV) 感染の5~10%が症候性であり, 90~95%は無症候性である。無症候性の先天性CMV感染の8~10%が感音難聴 (sensorineural hearing loss, SNHL) を発症する。しかし, 先天性CMV感染におけるウイルス量とSNHLおよび中枢神経異常との関係は明らかにされていない。本研究は先天性CMV感染新生児における尿中CMV量とSNHLおよび中枢神経異常の関係を調査することを目的とした。

【方法】対象は2008年12月2日から2015年5月31日の期間に埼玉県内の2つの産科病院で出生した23,368人の新生児である。生後5日以内の尿を検体として定量リアルタイムPCR法により尿中CMV量を定量するとともに, automated auditory brainstem response (AABR) を使用して新生児聴覚スクリーニングをおこない, 先天性CMV感染とSNHLの発生を検索した。また, 先天性CMV感染における中枢神経異常はMRIを施行して評価した。

【結果】定量リアルタイムPCR法の最低検出感度である100 copies/ml以上を先天性CMV感染とした。先天性CMV感染の発生率は23,368例中60例 (0.257%) であった。尿中CMV DNAコピー数の幾何平均値は 1.79×10^6 (95% CI, $7.97 \times 10^5 \sim 4.02 \times 10^6$) copies/mlであった。両親が聴覚スクリーニングを望んだ22,229人の新生児のうち171人 (0.769%) がAABRで異常を呈した。171人中22人 (12.9%) がSNHLを有し, 22人中5人 (22.7%) は先天性CMV感染であった。SNHLを有する先天性CMV感染5例の尿中CMV DNAコピー数 (3.23×10^7 copies/ml) は, SNHLを有さない先天性CMV感染48例 (1.65×10^6 copies/ml) に比べ有意に高値であった ($p=0.036$)。MRIは先天性CMV感染53例に実施され, 44例 (83.0%) に白質異常を含む中枢神経異常を明らかにした。髄鞘化がほぼ完成した18ヶ月時の頭部MRIで異常所見を示した新生児23例のCMV-DNA量は (6.19×10^6 copies/ml), 無い新生児8例 (3.32×10^5 copies/ml) よりも有意に高値を示した ($p=0.013$)。

【考察】産科病院で出生した新生児における先天性CMV感染の発生率と尿中CMV DNAコピー数を明らかにした。SNHLや中枢神経異常と尿中CMV DNAコピー数に関連性が認められた。すなわち, 尿中CMV量の定量は, 遅発性のSNHLや神経発達障がい発生の推測に有効である可能性が示唆された。

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

Cytomegalovirus (CMV) 胎内感染の児は, 出生時無症候であっても, 乳児期以降に感音難聴 (sensorineural hearing loss : SNHL) や精神発達遅滞を発症しうる。新生児のCMV感染の診断は, 生後2週間以内の血液や尿を材料としたPCR法によるCMV-DNAの検出によるが, その測定系と基準値は施設で異なる。本研究は, 尿を材料とした新規のCMV感染の測定系を樹立し, 新生児における尿中CMV-DNA量とSNHLおよび中枢神経異常との関連を明らかにすることを目的とした。

2008年12月2日から2015年5月31日の期間に2カ所の産科病院で出生した23,368人の新生児を対象とした。ヒトCMV特異的プライマーを用いたリアルタイムPCR測定系を樹立し, 生後5日以内に, 尿中CMV-DNA量の定量化と, automated auditory brainstem response (AABR) による新生児聴覚スクリーニングを行った。また, 尿中CMV-DNA定量により先天性CMV感染とした児について, 頭部MRIによる中枢神経異常所見の有無の検索を行った。

リアルタイムPCR法による尿中CMV-DNAの最低検出感度は100 copies/mlであり, この値以上を示す場合をCMV感染とした。CMV感染児の発生率は23,368例中60例 (0.257%) であり, それらの尿中CMV-DNAコピー数の平均値は 1.79×10^6 copies/ml

(95% CI, $7.97 \times 10^5 \sim 4.02 \times 10^6$ copies/ml) であった。一方, 聴覚スクリーニングをうけた22,229人のうち171人 (0.769%) がAABRで異常を呈し, 精密検査 (auditory brainstem response, auditory steady-state responses, otoacoustic emission) により171人中22人 (12.9%) がSNHLと診断された。この22人中5人 (22.7%) はCMV感染児であった。また, 22人中3例は遺伝子異常 (GJB2遺伝子), 6例は内耳奇形が原因であった。残り8例の原因は不明であった。SNHLを有する先天性CMV感染5例の尿中CMV-DNAコピー数 (平均値: 3.23×10^7 copies/ml) は, SNHLを有さない先天性CMV感染48例 (平均値: 1.65×10^6 copies/ml) に比べ有意に高値であった ($p=0.036$)。一方, CMV感染児53例について, 生後6ヶ月~18ヶ月の間に頭部MRIを行った結果, 44例 (83%) に異常所見が認められた。最終的に, 髄鞘化がほぼ完成した18ヶ月時において, 頭部MRI上の異常所見を示した新生児23例のCMV-DNA量は (平均値: 6.19×10^6 copies/ml), 異常所見の無い新生児8例 (平均値: 3.32×10^5 copies/ml) よりも有意に高値であった ($p=0.013$)。

本論文は, 当研究にて樹立した尿を用いたCMV-DNA定量化システムが, 先天性CMV感染によるSNHLや中枢神経障害の発症の予測に貢献しうることを明らかにしたものであり, 学位論文として価値のあるものと認められた。

〔博士（医学）〕

氏名 山 口 剛

〈学 位〉	種 類	博士（医学）	論 文 項 目	Categorized preoperative estimated glomerular filtration rate as a criterion for choosing between radical or partial nephrectomy for renal tumor
	授与番号	博乙医 第593号		（層別化した術前eGFR値は腎腫瘍の根治的全摘除術あるいは部分切除術の術式選択に対する判断基準になりうる）
	授与年月日	平成29年9月20日	論文審査委員	主査 要 伸也 副査 森 俊幸 徳嶺讓芳 丑丸 真 菅間 博
	授与の要件	学位規程第5条		

学 位 論 文 の 要 旨

【目的】腎腫瘍における根治的腎摘除術（radical nephrectomy; RN）と腎部分切除術（partial nephrectomy; PN）の予後を比較するためにCKDstageに従って術前腎機能を層別化してretrospectiveに検討した。

術前腎機能（preoperative eGFR; pre eGFR）を慢性腎不全ステージ（chronic kidney disease stage; CKD stage）に従って層別化して検討した。

【方法】対象は1994年から2013年の間に腎腫瘍に対してRN（195人）またはPN（89人）を受けた患者284人とした。primary endpointは post eGFR<45ml/min/1.73m²へのnew onsetの有無とし、その他術後腎機能（postoperative eGFR; post eGFR）、心血管イベント（cardiovascular events; CV events）の術後発生率、overall survival (OS), cancer specific survival (CSS) も検討した。

【結果】1. post eGFRがCKD stage3b以上にならない確率について比較したところ、PNが優れていたのはpre eGFR がstage2の時のみで、stage1とstage3aの時には両者に有意差はなかった。2. 術後CV eventsの発生率について比較したところ、pre eGFR がstage3aの時にはRNの方が有意に低かったが、stage1とstage2の時には両者に有意差はなかった。3. OSとCSSは、術前腎機能にかかわらずRNとPNで有意差を認めなかった。多変量解析でも同様の結果を得た。

【結語】術後腎機能や術後CV eventsから考えると、pre eGFRがstage1の時はPNとRNで予後は同等であるが、stage2の時はPNがより推奨され、stage3aの場合はRNがより推奨される可能性がある。これは、層別化したpre eGFRが、術式選択に対する術前の判断基準の一つになりうることを示した新しい報告である。

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

腎腫瘍の摘除に際しては、腫瘍の大きさや局在等により根治的腎摘除術（radical nephrectomy; RN）、腎部分切除術（partial nephrectomy; PN）のいずれかが選択される。従来、PNの方が腎予後、生命予後ともに勝ると考えられてきたが、最近、長期的には腎予後には差がなく、生命予後は逆にPNの方が不良であるとの成績が報告された。しかしながら、この結果はまだ十分検証されておらず、術前の腎機能によって予後の差を検討した報告も見られない。そこで本研究では、術前腎機能を慢性腎臓病の各ステージ（chronic kidney disease stage; CKD stage）に層別化し、各群における腎予後、生命予後、さらに癌関連生存率の頻度を比較検討した。対象は1994年から2013年の間に当院において腎腫瘍に対するRN（195名）またはPN（89名）を受けたeGFR45以上（CKDステージG1～3a）の腎腫瘍患者 計284名である。主要評価項目は、予後の分岐点とされる術後eGFR<45ml/min/1.73m²（CKDステージG3b）への移行の有無とし、その他、術後eGFR、心血管イベント（cardiovascular events; CVイベント）の術後発生率、全生存率（overall survival: OS）、cancer specific survival (CSS) を調べた。全患者、あるいはCKDステージ別のいずれにおいても、PN群とRN群で年齢、心血管疾患の既往、高血圧や糖尿病などの背景因子に差はなかった。主な結果

は、①腎イベントはCKDステージG1（eGFR>90）で両群に有意差はなく、CKDステージG2の時はPNで有意に少なく（P<0.001）、ステージG3aではPNが少ない傾向はあったが有意差はなかった（p=0.058）。②術後CVイベントの発生率は、術前のCKDステージG1、G2では両群に有意差はなかったが、ステージG3aではPNの方が有意に多かった（p=0.02）。③多変量解析でも、PNとRNの術式の違いが同様に有意な因子として抽出された。さらに、④各CKDステージにおいて、OSとCSSは、術前腎機能にかかわらずRNとPNの間に有意差を認めなかった。

すなわち、術後の腎イベントとCVイベントは、術前腎機能がCKDステージG1の時はPNとRNで同等、ステージG2では腎イベントでPNが優れるがCVイベントは同等、ステージG3aでは腎イベントはPNが優れる傾向があるが、逆にCVイベントはPNで不利との結果であった。

以上、術前のCKDステージがRN群とPN群の間の腎予後・心血管予後の差に影響を及ぼすこと、とくに術前のCKDが進行したステージG3a（eGFR45-60）においてはRN群よりPN群で心血管予後が不良になるとの結果は新知見であり、術前腎機能が術後の予後推測の判断材料になり得ることを示した点で臨床的意義があると考えられ、さらにこれらの知見が今後の研究にもつながることも期待されることより、学位論文として価値あるものと認めた。

学位論文要旨および審査要旨

〔博士（医学）〕

氏名 青柳 貴之

〈学位〉	種類 博士（医学）	論文項目	Lung Cancer Cell Line Sensitivity to Zoledronic Acid Is BAX-dependent (非小細胞肺癌におけるゾレドロン酸水和物に対する薬剤耐性の分子機構の解析)
	授与番号 博乙医 第594号		
	授与年月日 平成29年9月20日		
	授与の要件 学位規程第5条	論文審査委員	主査 近藤晴彦 副査 古瀬純司 柴原純二 滝澤 始 後藤田貴也

学位論文の要旨

【背景】ゾレドロン酸水和物は癌骨転移に伴う骨関連事象の治療に用いられる薬剤である。悪性腫瘍の生命予後改善に伴い、本薬剤が長期間投与される症例が増えつつある。同一薬剤を悪性腫瘍に長期間暴露することで薬剤耐性を生じる可能性は否定できない。

【目的】骨転移を来しやすいが、生命予後が改善していて本薬剤を長期間投与されることが多いことから、非小細胞肺癌細胞株を研究の対象に選択した。長期投与した際に、本薬剤が示す抗腫瘍効果に対して薬剤耐性が出現する可能性を検討するとともに、その背景の分子機構を解析することを目的とした。

【対象と方法】単一薬剤の長期投与を *in vitro* で再現するため、非小細胞肺癌細胞株 A549 と H1650 を非致死量のゾレドロン酸水和物に繰り返し暴露し、薬剤耐性を示す細胞集団を選択した。耐性細胞と親株間において、本薬剤への感受性、アポトーシスの発現状況、Bcl-2ファミリータンパク質の発現状況等を比較し、耐性発現に関与している分子機構の解明を試みた。耐性発現に関与すると思われる分子を同定し、RNA 干渉によりその分子の発現を抑制することで薬剤耐性発現の再現を試みた。

【結果】ゾレドロン酸水和物を繰り返しかえし暴露することで耐性細胞 A549R・H1650R を得た。耐性株においてアポトーシスの誘導の抑制が検証された。耐性株において Bcl-2 ファミリータンパク質の1つである BAX の発現の低下を認めた。親株において BAX の発現を抑制すると、アポトーシス誘導の抑制と薬剤耐性獲得の再現が確認された。

【結論】非小細胞肺癌株において、アポトーシス制御分子 BAX の発現の変動を介して本薬剤に対する薬剤耐性が生じる可能性が示された。

論文審査結果の要旨

ゾレドロン酸水和物は、各種の癌の骨転移に伴う骨関連事象の治療に用いられる薬剤である。かつては骨転移例の予後は極めて不良であったが、近年の分子標的薬や免疫療法など薬物療法の進歩により骨転移症例でも生命予後の改善がみられ、ゾレドロン酸水和物を長期投与することも少なくない。ゾレドロン酸水和物には、骨関連事象の抑制効果の他に直接的な抗腫瘍効果もあることが報告されている。同一薬剤を悪性腫瘍に長期間暴露することで薬剤耐性を生じる可能性は否定できない。

本研究は、ゾレドロン酸水和物が長期間投与されることに伴う抗腫瘍効果に対して薬剤耐性が出現する可能性を検討するとともに、その薬剤耐性における分子機構の解析をすることを目的として、非小細胞肺癌細胞株を用いて *in vitro* で実験を行ったものである。その内容は以下のとおりである：

【対象と方法】非小細胞肺癌細胞株 A549 と H1650 を非致死量のゾレドロン酸水和物に繰り返し暴露し、薬剤耐性を示す細胞集団

を選択した。親株と耐性株の間で本薬剤への感受性、アポトーシスの発現状況（Flow cytometry, ELISA 法）、Bcl-2 ファミリー蛋白質の発現状況（Immunoblot 法）等を比較し、耐性発現に関与している分子機構の解明を試みた。耐性発現に関与すると思われる分子を同定し、RNA 干渉によりその分子の発現を抑制することで薬剤耐性発現の再現を試みた。

【結果】ゾレドロン酸水和物を繰り返しかえし暴露することで耐性細胞 A549R, H1650R を得た。耐性株においてアポトーシスの誘導の抑制と、Bcl-2 ファミリー蛋白質の1つである BAX の発現の低下を認めた。親株において BAX の発現を抑制すると、アポトーシス誘導が抑制され薬剤耐性獲得の再現が確認された。

【結論】非小細胞肺癌株において、アポトーシス制御分子 BAX の発現の変動を介してゾレドロン酸水和物に対する薬剤耐性の発現が生じる可能性が示された。

審査の結果、本研究は、学位論文として価値あるものであると考えられた。

〔博士 (医学)〕

氏名 澤 崎 晴 武

〈学位〉	種 類 博士 (医学)	論 文 項 目	Increased nucleophosmin expression is a strong predictor of recurrence and prognosis in patients with NOM0 upper tract urothelial carcinoma undergoing radical nephroureterectomy (上部尿路上皮癌に対して腎尿管全摘除術を施行した症例におけるヌクレオフォスミンの発現が術後再発や予後に対して与える影響に関する研究)
	授与番号 博乙医 第595号		
	授与年月日 平成29年10月18日		
	授与の要件 学位規程第5条		
		論文審査委員	主査 井本 滋 副査 近藤晴彦 秋元義弘 柴原純二 長島文夫

学 位 論 文 の 要 旨

【背景と目的】 上部尿路上皮癌（腎盂尿管癌）は比較的稀な腫瘍で、尿路上皮癌の約5%を占めるのみである。転移のない場合には腎尿管全摘除術が第一選択として施行されるが、術後再発を認めた場合予後は不良である。病理病期、所属リンパ節転移、腫瘍Grade、尿管侵襲、腫瘍形態等の所見から術後再発や癌死を予測するモデルが提唱されているが、分子マーカーを加えることでさらに予後を正確に予測することが期待されている。Nucleophosmin (NPM) は多機能を有する核リン酸化蛋白である。主に核小体に局在するが、核と細胞質の間をシャトルし、中心体複製、リボソームの生合成、DNAの複製、修復、転写に関与することが知られている。急速に増殖する細胞で高発現する為、癌においてもNPM高発現と再発予後との関連性が示唆されている。胃癌、大腸癌、卵巣癌、膀胱癌ではNPMの発現と予後との関連が報告されているが、上部尿路上皮癌では未だ明らかでない。

【対象と方法】 上部尿路上皮癌に対して腎尿管全摘除術を施行し尿路上皮癌と確定した101例を対象とした。NPMの発現を免疫組織学的に検討し発現の程度を4段階（level1からlevel4）に分類後、最終的に2段階（低発現/高発現）に分類し各種臨床病理学的パラメーター及びKi-67との関連性を解析した。生存率はKaplan-Meier法にて算出した。Cox比例ハザードモデルを用いて多変量解析を施行し再発及び予後予測因子について検討した。

【結果】 NPM高発現は、腫瘍の存在位置、病理病期T3、尿管侵襲、所属リンパ節転移、Ki-67高発現と有意に相関していた。生存分析では、NPM高発現は有意に再発と関連し、3年無再発生存率はNPM高発現群38.9%、NPM低発現群88.6%であった。NPM高発現は有意に癌死とも関連し、3年癌特異的生存率はNPM高発現群36.9%、NPM低発現群93.4%であった。多変量解析の結果、病理病期T3、所属リンパ節転移、NPM高発現、Ki-67高発現が術後再発の独立した予測因子であった。リスク因子の数により3段階に分類したところ2年無再発生存率は、リスク因子数0.1で92.9%、リスク因子数2で76.5%、リスク因子数3.4で9.1%であった。癌死においてはNPM高発現と尿管侵襲が独立した予測因子であった。リスク因子数により3段階に分類したところ3年癌特異的生存率は、リスク因子0で96.8%、リスク因子1で85.9%、リスク因子2で20.8%であった。

【結語】 NPM高発現は術後再発や癌死の独立した予測因子である。術後再発、癌死の予測モデルは、再発フォローや術後化学療法

法の選択に有用な情報を提供できる可能性がある。

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

【背景と目的】 上部尿路上皮癌（腎盂尿管癌）は比較的稀な腫瘍で、尿路上皮癌の約5%を占める。転移のない場合には腎尿管全摘除術が第一選択として施行されるが、術後再発を認めた場合は予後不良である。病理病期、所属リンパ節転移、腫瘍Grade、尿管侵襲、腫瘍形態などの所見から術後再発や癌死を予測するモデルが提唱されているが、分子マーカーを加えることでさらに予後を正確に予測することが期待される。Nucleophosmin (NPM) は多機能を有する核リン酸化蛋白である。主に核小体に局在するが、核と細胞質の間をシャトルし、中心体複製、リボソームの生合成、DNAの複製、修復、転写に関与することが知られている。増殖能の高い細胞で高発現する為、胃癌、大腸癌、卵巣癌、膀胱癌ではNPMの発現と予後との関連性が報告されているが、上部尿路上皮癌では未だ明らかでない。

【対象と方法】 NOM0の上部尿路上皮癌に対して根治的な腎尿管全摘除術を施行し尿路上皮癌と確定した101例を対象とした。NPMの発現を免疫組織学的に検討し、発現強度を4段階（level1からlevel4）に分類し、level1と2を低発現、3と4を高発現と定義した。臨床病理学的パラメーター、Ki-67とNPMの発現との関連を解析した。生存率はKaplan-Meier法にて算出した。Cox

比例ハザードモデルを用いて多変量解析を施行し、予後並びに予後予測因子について検討した。

【結果】 NPM高発現は、腫瘍の存在位置、病理病期T3、尿管侵襲、所属リンパ節転移、Ki-67高発現と有意に相関していた。生存解析では、NPM高発現は有意に尿路上皮癌再発生存率と関連し、同3年生存率はNPM高発現群38.9%、NPM低発現群88.6%であった。NPM高発現は有意に癌特異的生存率とも関連し、同3年生存率はそれぞれ36.9%と93.4%であった。多変量解析の結果、病理病期T3、所属リンパ節転移、NPM高発現、Ki-67高発現の4因子が尿路上皮癌再発の独立した予測因子であった。リスク因子の数による同2年生存率は、リスク因子数0ないし1で92.9%、リスク因子数2で76.5%、リスク因子数3ないし4で9.1%であった。癌特異的生存においてNPM高発現と尿管侵襲の2因子が独立した予測因子であった。同様にリスク因子数による同3年生存率は、リスク因子0で96.8%、リスク因子1で85.9%、リスク因子2で20.8%であった。

【結語】 NPM高発現は独立した予後予測因子である。NPM発現の評価は再発予測モデルにおいて重要であり、術後補助化学療法

の選択に寄与する可能性がある。審査の結果、新規性に優れており学位に十分値するものとして評価された。

学位論文要旨および審査要旨

〔博士（医学）〕

氏名 剣 持 雅 彦

〈学位〉	種 類 博士（医学）	論 文 項 目	A new classification of anterior talofibular ligament injuries based on ultrasonography findings (超音波エコー所見に基づく足関節前距腓靭帯損傷の新分類)
	授与番号 博乙医 第596号		
	授与年月日 平成29年10月18日	論文審査委員	主査 岡島康友 副査 松村讓兒 横山健一 千葉厚郎 大木 紫
	授与の要件 学位規程第5条		

学 位 論 文 の 要 旨

【背景】超音波エコーはその性能と利便性の急速な進歩に伴い、損傷靭帯の厚さや連続性の評価において有用なツールとなってきた。さらに、超音波エコー検査はMRIに比し経済的で、初診時検査において、より簡便に用いることが可能である。また、従来の靭帯を触診する方法よりも、より正確な診断が可能になると考えられる。前距腓靭帯は足関節外側靭帯の中でもっとも損傷しやすいが、超音波エコー検査では描出しやすい。

この研究の目的は、超音波による新しい分類を用いた足関節靭帯損傷の治療結果を評価することである。

【方法】症例は保存的加療を施行した132患者、140例の急性足関節外側靭帯損傷（男性46、女性86）で、後ろ向き研究である。患者の平均年齢は17.8歳（7-57歳）であった。足関節外側靭帯損傷を主訴として来院した患者の診察の際に、超音波エコーを用いて、前距腓靭帯損傷を損傷度合いに応じて、全5型に分類した。治療方法は、超音波エコー分類に従って選択され、治療成績は超音波エコーを用いた独自の評価法によって評価し、その治療結果を治療法と分類型によって比較した。

【結果】140例中133例（95.0%）が優あるいは良の評価となった。受傷型による治療法に有意差を認め（ $P<0.001$ ）、治療結果の分布は正規分布とは異なっていた（ $P<0.001$ ）。前距腓靭帯損傷の全型で良好な結果を得たことから、この研究で提案している超音波エコー分類は、我々の提案する治療法が適切な治療法を選択になりうることを示唆している。

【結論】超音波エコーを用いた損傷靭帯の可視化は、靭帯損傷を評価して治療するための新しい方法の提案になりうる。

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

【背景】足関節前距腓靭帯損傷は足関節の過内反によって生じる捻挫として最も頻度の高い足関節外傷であるが、その治療法は症状で選択され、靭帯修復の有無は軽視されがちであった。客観的な損傷診断には従来、足関節内反力に対するストレスレントゲン撮影で判定するか、あるいはMRIで靭帯断裂を可視化する方法があるが、前者は検査に痛みを伴う一方、後者は即時対応が難しいという点が躊躇する要因となっていた。超音波画像検査は、性能・利便性向上にともなって、整形外科的病態へ用いられるようになってきたが、足関節靭帯損傷の治療法に直結する診断への臨床応用は確立していなかった。本研究では超音波画像による足関節前距腓靭帯損傷の診断とともに損傷の重症度判定を試み、画像上の重症度ごとの治療法を提案し、その妥当性を画像上の靭帯修復と臨床症状の経過で検証した。

【方法】受傷後平均1.9日で保存的加療を開始し8週間の経過観察を得た132患者（男性46、女性86、平均年齢17.8歳）、140例の急性足関節外側靭帯損傷を対象に後方視調査を行った。前距腓靭帯の損傷度を超音波画像によって段階的にType IからVに分類し、その分類によって固定法と運動療法を調整するプロトコル

を用いた。治療結果を超音波画像と臨床症状によって4段階で評価し、その結果から本研究の超音波画像診断とそれを基にした治療法の組み合わせの妥当性を検討した。

【結果】結果は140例中133例（95%）で4段階評価のexcellentとgoodに判定され、99%の患者はスポーツを含めもとの活動に復帰を果たし、他の診断と治療選択の組み合わせの報告と比べ、優れた結果と考えられた。上昇トレンド検定でType Iから重症のType Vに向けて治療結果が悪くなること、適合度検定で良い結果の患者群が悪い結果の群より有意に多いことも示され、本法による重症度分類と治療プロトコルは妥当と考えられた。

【結論】超音波画像を用いた損傷靭帯の診断は、靭帯損傷の重症度を判定し、適切な治療法を選択する方法として簡便で有用な方法である。

本研究は足関節前距腓靭帯損傷に対して超音波画像による分類法を考案し、その重症度に応じた保存的治療法選択を提唱した初めての報告である。超音波画像検査は侵襲がなく、利便性は高く、動的な所見も得られることから、従来の診断法と比べ優れており、本研究の臨床的意義は高い。以上、審査の結果、学位論文として価値あるものと認めた。

〔博士（医学）〕

氏名 吉 山 晶

〈学位〉	種 類	博士（医学）	論 文 項 目	ゾレドロン酸の抗腫瘍効果に対する耐性を持つ細胞における幹細胞性の発現		
	授与番号	博乙医 第597号	論文審査委員	主査	古瀬純司	
	授与年月日	平成30年2月21日	副査	滝澤 始	櫻井裕之	永根基雄 栗崎 健
	授与の要件	学位規程第5条				

学位論文の要旨

【背景】ゾレドロン酸には破骨細胞の活性抑制作用があり癌骨転移の治療に使用される。本薬剤はがん細胞を直接的に死滅させる作用も持つが、長期投与により本薬剤の示す抗腫瘍活性に対して薬剤耐性を誘発する可能性が示唆されている。多くのがん種で薬剤耐性が癌幹細胞性と関連しているとする報告があるが、ゾレドロン酸の抗腫瘍効果に関する報告はない。そこで今回ゾレドロン酸に対する薬剤耐性とがん幹細胞性の関連について解析した。

【材料および方法】骨肉腫細胞株（MG63）に非致死量濃度ゾレドロン酸を繰り返し接触させゾレドロン酸耐性骨肉腫細胞株（MG63R）の樹立を試みた。肺癌細胞株（A549）およびゾレドロン酸耐性肺癌細胞株（A549R）は当研究室で樹立している細胞株を使用した。親株耐性株間におけるがん幹細胞マーカー（Nanog, c-Myc, Oct-4, Sox-2）の発現の変化についてwestern blotで解析した。無血清非接着培地で単一の細胞から生成される細胞塊（sphere）の数を親株と耐性株で比較した。耐性株におけるsphere形成亢進の背景にある分子機構を明らかにするため、sphere形成に関連する可能性があるシグナルの阻害剤の影響を解析した。A549およびA549Rを 1×10^2 から 1×10^5 個移植した際の腫瘍形成能についてNOD/SCIDマウスを用いて解析した。

【結果】ゾレドロン酸を繰り返し接触させることで、親株よりも有意に感受性が低下した細胞群を選択し耐性株を得た。がん幹細胞マーカーの発現は、親株と比較するとA549Rでは複数の幹細胞マーカー（c-Myc, Oct-4）の上昇を認めたが、MG63Rでは今回解析対象としたすべての幹細胞マーカーで上昇傾向にあるものの大きな変化は認めなかった。Sphere形成能は耐性株で亢進し継代するにつれてsphere形成数も増加した。耐性株におけるsphere形成はPI3K阻害剤であるLY294002を接触させると抑制されたが、ERK1/2阻害剤であるPD98059を接触させても抑制されなかった。マウスにおける腫瘍形成能の解析では、 1×10^4 個の細胞を移植すると耐性株のほうが早期から腫瘍形成を認め、 1×10^3 個の細胞を移植すると耐性株を接種したマウスのほうが腫瘍形成数は多かった。

【結論】骨肉腫や肺非小細胞癌細胞株にゾレドロン酸を繰り返し接触させることで選択された薬剤耐性を持つ細胞群は、がん幹細胞が示すと報告されている特性のいくつかを保持している可能性があることが示唆された。

論文審査結果の要旨

ゾレドロン酸には破骨細胞の活性抑制作用があり、がん骨転移の治療に使用される。本薬剤はがん細胞を直接的に死滅させる作用も持つが、長期投与により本薬剤の示す抗腫瘍活性に対して薬剤耐性を誘発する可能性が示唆されている。多くのがん種で薬剤耐性ががん幹細胞性と関連しているとする報告があるが、ゾレドロン酸の抗腫瘍効果に関する報告はない。そこで今回ゾレドロン酸に対する薬剤耐性とがん幹細胞性の関連について解析した。

骨肉腫細胞株（MG63）に非致死量濃度ゾレドロン酸を繰り返し接触させゾレドロン酸耐性骨肉腫細胞株（MG63R）の樹立を試みた。肺癌細胞株（A549）およびゾレドロン酸耐性肺癌細胞株（A549R）は当研究室で樹立している細胞株を使用した。親株耐性株間におけるがん幹細胞マーカー（Nanog, c-Myc, Oct-4, Sox-2）の発現の変化についてwestern blotで解析した。無血清非接着培地で単一の細胞から生成される細胞塊（sphere）の数を親株と耐性株で比較した。耐性株におけるsphere形成亢進の背景にある分子機構を明らかにするため、sphere形成に関連する可能性があるシグナルの阻害剤の影響を解析した。A549およびA549Rを 1×10^2 から 1×10^5 個移植した際の腫瘍形成能について

NOD/SCIDマウスを用いて解析した。

ゾレドロン酸を繰り返し接触させることで、親株よりも有意に感受性が低下した細胞群を選択し耐性株を得た。がん幹細胞マーカーの発現は、親株と比較するとA549Rでは複数の幹細胞マーカー（c-Myc, Oct-4）の上昇を認めたが、MG63Rでは今回解析対象としたすべての幹細胞マーカーで上昇傾向にあるものの大きな変化は認めなかった。Sphere形成能は耐性株で亢進し継代するにつれてsphere形成数も増加した。耐性株におけるsphere形成はPI3K阻害剤であるLY294002を接触させると抑制されたが、ERK1/2阻害剤であるPD98059を接触させても抑制されなかった。マウスにおける腫瘍形成能の解析では、 1×10^4 個の細胞を移植すると耐性株の方が早期から腫瘍形成を認め、 1×10^3 個の細胞を移植すると耐性株を接種したマウスのほうが腫瘍形成数は多かった。

以上より、骨肉腫や肺非小細胞癌細胞株にゾレドロン酸を繰り返し接触させることで選択された薬剤耐性を持つ細胞群は、がん幹細胞が示すと報告されている特性のいくつかを保持している可能性があることが示唆された。本研究はゾレドロン酸の薬剤耐性とがん幹細胞化との関連を示唆した初めての研究であり、審査の結果、学位論文として価値あるものと認めた。

〔博士（医学）〕

氏名 高橋 宣成

〈学位〉	種類	博士（医学）	論文項目	Tone-inhibiting insoles enhance the reciprocal inhibition of ankle plantarflexors of subjects with hemiparesis after stroke: an electromyographic study (脳卒中片麻痺患者における足関節底屈筋群の相反性抑制に関する筋電図学的考察)
	授与番号	博乙医 第598号	論文審査委員	主査 千葉厚郎 副査 平野照之 大木 紫 寺尾安生 市村正一
	授与年月日	平成30年3月14日		
	授与の要件	学位規程第5条		

学位論文の要旨

【背景】痙縮は脳血管障害や脳性麻痺のような上位運動ニューロン障害でみられる筋緊張の異常亢進で、筋の随意収縮に際して拮抗筋の病的同時収縮が起こり、日常生活を阻害する。足部では底屈優位の筋緊張亢進がみられるが、これに対して、経験的に中足骨頭部の除圧、高い足底アーチ支持、軽度の足趾背屈位を特徴とする筋緊張抑制型足底板が用いられてきた。しかし、その効果発現の生理学的メカニズムは未解明で、痙縮減弱の定量的な検証はなされてこなかった。

【目的】本研究では、脳卒中片麻痺患者における足関節底屈筋群を対象に、病的同時収縮に直接関係する相反性Ia抑制を測定し、筋緊張抑制型足底板の効果を定量評価する。

【方法】対象は、脳卒中片麻痺患者10名（47～84歳平均68.0歳、発症後4～51日平均23.8日）及び健常者10名（31～59歳平均44.5歳）とした。Petersenらの方法に準じて、立位で足関節底屈筋群に収縮がみられる軽い膝屈曲姿勢で、深腓骨神経を腓骨頭部で電気刺激（1Hz）しつつ、ヒラメ筋の表面筋電図を全波整流し、100回連続加算した。相反性Ia抑制を深腓骨神経刺激の30～60msに生じるヒラメ筋表面筋電振幅低下として定量的にとらえ、足底板の有無による振幅を比較した。

【結果】対象患者の麻痺側において深腓骨神経の電気刺激後40～50msの潜時で足底板装着時に有意な筋電振幅の低下が観察された。一方、対照健常者においては低下の程度はさまざまで、足底板による有意な振幅低下は認められなかった。

【結論】脳卒中片麻痺患者の麻痺側下肢に筋緊張抑制型足底板を装着することで立位時の足関節底屈筋群の筋緊張が減少することが定量的に明らかにされた。筋緊張抑制型足底板の効果発現には、相反性Ia抑制の神経メカニズムが関与していることが示唆された。これは、片麻痺患者の下肢装具の足底部加工に際して有用な情報と考えられる。

論文審査結果の要旨

痙縮は、脳血管障害や脳性麻痺のような上位運動ニューロン障害でみられる筋緊張の異常亢進で、筋の随意収縮に際して拮抗筋の病的同時収縮が起こり、日常生活を阻害する。足部では底屈優位の筋緊張亢進がみられるが、これに対して、経験的に中足骨頭部の除圧、高い足底アーチ支持、軽度の足趾背屈位を特徴とする筋緊張抑制型足底板が用いられてきた。しかし、その効果発現の生理学的メカニズムは未解明で、痙縮減弱の定量的な検証はなされていなかった。本研究は、脳卒中後の片麻痺患者の足関節底屈筋群を対象に、病的同時収縮に直接関係する相反性Ia抑制を測定し、筋緊張抑制型足底板の効果を定量に検討した。

対象は、脳卒中後の片麻痺患者10名（47～84歳平均68.0歳、発症後4～51日平均23.8日）、および健常対照10名（31～59歳平均44.5歳）とした。Petersenらの相反性Ia抑制測定の方法に準じて、立位で足関節底屈筋群に収縮がみられる軽い膝屈曲姿勢で、深腓骨神経を腓骨頭部で電気刺激（1Hz）しつつ、ヒラメ筋の表

面筋電図を全波整流し、100回連続加算した。相反性Ia抑制を深腓骨神経刺激の30～60msに生じるヒラメ筋表面筋電振幅低下として定量的にとらえ、足底板の有無による振幅を比較した。対象患者の麻痺側において、深腓骨神経の電気刺激後40～50msの潜時で、足底板装着時に筋電振幅の低下幅の有意な増大が観察された。一方、健常対照においては、足底板による有意な振幅低下の増大効果は認められなかった。以上より、脳卒中後片麻痺患者の麻痺側下肢に、筋緊張抑制型足底板を装着することで、立位時の足関節底屈筋群の筋緊張が減少することを定量的に明らかにした。筋緊張抑制型足底板の効果発現に、相反性Ia抑制の神経メカニズムが関与していることが示唆された。

本研究は、痙縮の軽減につながる可能性のある相反性Ia抑制機構について、足底板の効果を初めて定量的に示した。この定量化法は、痙性麻痺患者の下肢装具の足底部加工を、症例毎に最適化する上で有用なものとなる可能性がある。本論文を、学位論文として価値あるものと認めた。

[博士 (保健学)]

氏名 大 城 直 美

〈学 位〉	種 類	博士 (保健学)	論 文 項 目	1型糖尿病モデルラットにおける腹壁筋を支配する運動ニューロンと筋の形態変化について
	授与番号	博甲保 第52号	論文審査委員	主査 大迫俊二 副査 島田厚良 山本智朗
	授与年月日	平成30年2月14日		
	授与の要件	学位規程第5条		

学 位 論 文 の 要 旨

糖尿病における神経障害は感覚障害や自律神経障害を主体とし、運動障害はほとんど生じないと考えられてきた。しかし近年、糖尿病に関連して生じる下肢筋力の低下や運動ニューロン障害など、下肢の運動障害の存在が明らかにされつつある。しかし、運動障害が下肢以外にも及んでいるかどうかについては不明である。そこで、身体の中で姿勢の維持や動作の安定に重要な働きをしている腹壁筋に着目し、糖尿病が腹壁筋を支配する運動ニューロン (Abd運動ニューロン) と腹壁筋の形態に及ぼす影響を調べた。

運動ニューロンの解析はストレプトゾトシンを投与後6週間の1型糖尿病モデルラット (病期6週間, 6W-DM) と同週齢の対照ラット (6W-C), 糖尿病発症14週間後の糖尿病ラット (病期14週間, 14W-DM), 同週齢の対照ラット (14W-C) を対象に行った (各群 n = 5)。腹部の皮膚を切開し、腹壁筋を支配する第13胸神経腹側枝 (T13神経) と第1腰神経腹側枝 (L1神経) を切断し、その断端をトレーサー暴露して逆行性標識されたAdb運動ニューロンの細胞数と細胞体径を測定した。さらに、麻酔下のラット (6W-Cn = 4, 6W-DM, 14W-DM, 14W-C, n = 6) から摘出した外腹斜筋 (EO), 内腹斜筋 (IO), 腹横筋 (TA), 腹直筋 (RA) を対象に各筋の筋厚を調べた。筋厚はT13神経とL1神経の走行に沿って3ヵ所からサンプルを摘出し、凍結切片を作製、HE染色を行い、EO, IO, TA, RAの筋厚を測定した。さらにTAについては筋線維の断面積を測定した。

糖尿病ラットのAbd運動ニューロンはT13神経, L1神経の運動ニューロン共に有意に減少していた (P < 0.05)。同様の傾向はTAの筋線維の断面積を体重で除した値でも認められ、対照群に比べ糖尿病群で有意に縮小していた (P < 0.05)。腹壁筋厚は、糖尿病群のEO, IO, TAにて糖尿病発症後6週間から減少していた (P < 0.05)。一方、RAの筋厚においては発症後14週間から有意に減少していた (P < 0.05)。また、TAの筋厚は対照群6W-Cに比べて14W-Cで増加するのに対し、糖尿病群では逆に減少する傾向が認められた。

本研究は1型糖尿病モデルラットにおいてAbd運動ニューロンと腹壁筋群に、糖尿病発症後わずか6週間の早期から形態学的な変化を伴う障害が生じていることを明らかにするものである。今後はその形態変化の機序について明らかにするために、さらに免疫組織化学や電気生理学的側面からの解明が必要である。

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

糖尿病における神経障害は、感覚障害や自律神経障害を主体とし、運動障害はほとんど生じないと考えられてきた。しかし近年、糖尿病に関連して生じる下肢筋力の低下や運動ニューロン障害など、下肢の運動障害の存在が明らかにされつつある。しかし、運動障害が下肢以外にも及んでいるかどうかについては不明である。そこで、身体の中で姿勢の維持や動作の安定に重要な働きをしている腹壁筋に着目し、糖尿病が腹壁筋を支配する運動ニューロン (Abd運動ニューロン) と腹壁筋の形態に及ぼす影響を調べた。

運動ニューロンの解析は、ストレプトゾトシンを投与後6週間の1型糖尿病モデルラット (病期6週間, 6W-DM) と同週齢の対照ラット (6W-C), 糖尿病発症後14週間の糖尿病ラット (病期14週間, 14W-DM), 同週齢の対照ラット (14W-C) を対象に行った (各群 n = 5)。腹部の皮膚を切開し、腹壁筋を支配する第13胸神経腹側枝 (T13神経) と第1腰神経腹側枝 (L1神経) を切断し、その断端をトレーサー暴露して逆行性標識されたAbd運動ニューロンの細胞数と細胞体径を測定した。さらに、麻酔下のラット (6W-C, n = 4; 6W-DM, 14W-C, 14W-DM, n = 6) から摘出した外腹斜筋 (EO), 内腹斜筋 (IO), 腹横筋 (TA),

腹直筋 (RA) を対象に各筋の筋厚を調べた。筋厚はT13神経とL1神経の走行に沿って3ヵ所からサンプルを摘出し、凍結切片を作製、HE染色を行い、EO, IO, TA, RAの筋厚を測定した。さらにTAについては筋線維の断面積を測定した。

糖尿病ラットのAbd運動ニューロンはT13神経, L1神経の運動ニューロンともに有意に減少していた (P < 0.05)。同様の傾向はTAの筋線維の断面積を体重で除した値にも認められ、対照群に比べ糖尿病群で有意に縮小していた (P < 0.05)。腹壁筋厚は、糖尿病群のEO, IO, TAにて糖尿病発症後6週間から減少していた (P < 0.05)。一方、RAの筋厚は糖尿病発症後14週間から有意に減少していた (P < 0.05)。また、TAの筋厚は6W-Cに比べて14W-Cで増加するのに対し、糖尿病群では逆に減少する傾向が認められた。

本研究は、1型糖尿病モデルラットにおいてAbd運動ニューロンと腹壁筋群に、糖尿病発症後わずか6週間の早期から形態学的な変化を伴う障害が生じていることを明らかにした。このことは、糖尿病患者の運動機能にも影響を及ぼす可能性を示唆している。今後、その形態変化の機序について明らかにする必要があると考えられるが、本研究は臨床的にも意義深く、審査の結果、学位論文として価値あるものと認められた。

学位論文要旨および審査要旨

〔博士（保健学）〕

氏名 玉 木 徹

〈学位〉	種 類 博士（保健学）	論 文 項 目 糖尿病に起因する運動ニューロンの形態学的変化及び筋の機能障害
	授与番号 博甲保 第53号	論文審査委員 主査 田中浩輔
	授与年月日 平成30年2月14日	副査 小林 治 齋藤昭彦
	授与の要件 学位規程第5条	

学 位 論 文 の 要 旨

【目的】糖尿病モデルラットを対象とした研究では、速筋である内側腓腹筋を支配する運動ニューロン（以下、MG運動ニューロン）が病期22週程度で脱落することが示唆されている。しかし、遅筋であるヒラメ筋を支配する運動ニューロン（以下、SOL運動ニューロン）で同様な変化が生じるかは不明である。また、糖尿病に起因する筋障害は、速筋や遅筋で障害様式が異なることが報告されているが、長い病期を有した際の障害様式は明らかになっていない。そこで、本研究では1型糖尿病モデルラットを対象に筋の生理学的な変化と、運動ニューロンの形態学的な変化を観察し（実験1）、次に2型糖尿病モデルラットを対象に筋の収縮特性的変化と、運動療法について解析した（実験2）。

【方法】実験1

実験動物には1型糖尿病発症から12週間経過したラットと22週間経過したラットを用いた。深麻酔下にて、MG運動ニューロン、SOL運動ニューロンの細胞体を逆行性標識した。さらに脛骨神経を電気刺激することで、内側腓腹筋とヒラメ筋から筋張力曲線を記録した。

実験2

2型糖尿病モデルラットであるOtsuka Long-Evans Tokushima Fatty Rats（以下、OLETFラット）を用いた。OLETFラットは運動療法を行う群と通常飼育を行う群に分け、実験1と同様の方法で筋収縮特性を計測した。

【結果】運動ニューロンの形態学的解析の結果、SOL運動ニューロンは病期12週から、MG運動ニューロンは病期22週から細胞体数の減少が観察された。また、内側腓腹筋では病期12週から筋張力の減少が観察されるが、収縮弛緩時間の延長は22週まで観察されなかった。一方、ヒラメ筋では収縮弛緩時間の延長が12週から観察され、張力減少は22週まで観察されなかった。同様の傾向はOLETFラットでも認められたが、その変化は軽微であった。さらに、運動療法によって耐糖能異常は改善し、筋張力減少も予防可能であった。

【考察】本研究結果から、糖尿病で生じる筋の生理学的な変化と運動ニューロンの形態学的な変化は内側腓腹筋とヒラメ筋で差があることが明らかになった。内側腓腹筋は運動ニューロン数が減少するよりも早く張力減少が生じ、運動ニューロン減少と同時に収縮弛緩時間の延長が生じた。一方、ヒラメ筋は早期から運動ニューロンの減少と収縮弛緩時間の延長が生じ、それに遅れて筋張力の減少が生じた。以上の事実は筋張力の減少には筋原性の障害が、収縮時間の延長には神経因性の障害が影響していることを示唆すると考えられる。

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

糖尿病における障害の一つに神経障害が挙げられる。糖尿病患者の30～40%に神経障害が発症するとされ、神経障害発症患者には主に四肢での感覚障害と筋力低下によると考えられる転倒や歩行速度の低下、バランス能力の低下などがしばしばみられる。

本研究は、糖尿病に関連した運動障害のメカニズムを調べる目的で、1型糖尿病モデルラットを用いて、運動ニューロンの形態および数の変化および骨格筋の生理機能変化を調べたものである。筋運動の生理機能変化の詳細を調べるため、速筋が中心となり構成される内側腓腹筋と遅筋が中心となり構成されているヒラメ筋をターゲットとし、筋収縮の生理学的パラメーターの変化の比較検討およびそれぞれの筋を支配する脊髄運動ニューロンの形態および解剖学的分布の変化を調べている。さらにこの研究では、糖尿病モデルラットの初期の変化ではなく、12週後および22週

後といった長期に起こる変化をターゲットとしている点にもオリジナリティーがある。

研究の結果、速筋系ある内側腓腹筋と遅筋系であるヒラメ筋の障害の受け方に差異があることを発見した。内側腓腹筋では、運動ニューロン数の変化よりも筋力低下が早く生ずるが、ヒラメ筋では早期から運動ニューロン数の減少が生じ、遅れて筋力低下が生じていたのである。これらのことは、速筋系では早くから筋自体の障害が発生することを、遅筋系では神経性の障害が先に発生することを示唆することとなり、糖尿病患者の運動障害に対する新しいリハビリテーション法の可能性を示唆するものと考えられる。

実験の遂行および結果の解析等が慎重に行われており、またリハビリテーション科学の領域において、新しく重要な知見を得た研究であった。慎重な審査の結果、本論文を博士論文として価値あるものとして認めた。

【博士（学術）】

氏名 王 倩

〈学位〉種類	博士(学術)	論文項目	異文化コミュニケーションの視点から見る通訳の障壁について
授与番号	博甲国第 39 号		
授与年月日	平成 30 年 3 月 31 日		一日中通訳を例に一
授与の条件	学位規程第 5 条	論文審査員	主査 塚本 尋 副査 塚本 慶一 邱 鳴

学位論文の要旨

中国教育部の提唱により、中国の各大学において日本語 MTI(Master of Translation and Interpreting)コースの設置が進んでいる。しかし、カリキュラム設計上の経験不足により、コース内容に大きなばらつきが存在している。現在、重点は主に学生の通訳技能訓練に置かれており、異文化コミュニケーション力の重要性はまだ十分に認識されていないといえる。これまでの研究成果を踏まえ、通訳者にとって、異文化コミュニケーション能力は非常に重要であろうと推測する。故に、日中通訳の育成においても、異文化コミュニケーション教育は欠かせないと思われる。本論文は主に中国国内の各大学における日本語 MTI のカリキュラムについて調査し、異文化コミュニケーション教育導入の度合いを明確にした上で、より効果的な日中通訳育成案を打ち出す。

論文審査結果の要旨

王倩氏より提出された博士学位請求論文「異文化コミュニケーションの視点から見る通訳の障壁について 一日中通訳を例に一」は、筆者が異文化コミュニケーションの理論と自分の経験に基づき、その自らの日中通訳経験を踏まえ、さまざまな角度から日中通訳の異文化コミュニケーションの問題を論じた上で、さらにそれらの視点から、現在の日中通訳人材教育の問題点を取り上げ、その解決策をも探究した。異文化コミュニケーションを一つの視点として、日中通訳を例に、通訳の進行を妨げるような障壁及びその乗り越え方について研究したものである。そこから、日中通訳者養成方法の改善に対しても示唆に富む結果を提示した。その意味において、本研究は意義のあるものであり、高く評価できる。

【論文の構成】

本論文は、目次2ページ、本文92ページ、参考文献2ページ、の、計96ページでまとめられている。論文は次の各章により構成されている。

はじめに

第1章 通訳について

- 1.1 通訳とは
- 1.2 通訳の歴史
- 1.3 音声通訳の原理
 - 1.3.1 ダニツァ・セレスコヴィッチ:「意味の理論」
 - 1.3.2 「意味」とは何か
 - 1.3.3 セレスコヴィッチ批判
 - 1.3.4 3者2言語もでる
 - 1.3.5 「忠実な醜女」と「不実の美女」
- 1.4 通訳の役割の明確化

第2章 異文化コミュニケーションについて

- 2.1 異文化コミュニケーションとは
- 2.2 異文化コミュニケーションとしての通訳
- 2.3 コミュニケーションのメカニズムから見る通訳作業の特徴

- 2.3.1 コミュニケーションとはメッセージを伝えること
- 2.3.2 コミュニケーションは意味の創造である
- 2.3.3 コミュニケーションはコンセプトを伴う
- 2.3.4 コミュニケーションはプロセスである
- 2.3.5 コミュニケーションの二つの顔:内容面と関係面

2.4 異文化コミュニケーション能力について

第3章 個人内レベルの障壁 ーカルチャーショック

- 3.1 カルチャーショックとは
- 3.2 カルチャーショックのメカニズム
- 3.3 カルチャーショックの適応プロセス
- 3.4 障壁の乗り越え方

第4章 対人レベルの障壁 ー通訳作業における障壁

- 4.1 言語コミュニケーションにおける障壁
 - 4.1.1 コミュニケーション・スタイルにおける障壁
 - 4.1.2 言語内容による障壁
- 4.2 非言語コミュニケーションにおける障壁
 - 4.2.1 非言語コミュニケーションの重要性
 - 4.2.2 非言語コミュニケーションの種類
 - 4.2.3 異文化における非言語コミュニケーションによる通訳への影響
 - 4.2.4 非言語コミュニケーションを成功させるポイント

第5章 日中通訳者を対象としたアンケート調査

- 5.1 仮説
- 5.2 調査方法
 - 5.2.1 質問事項
 - 5.2.2 調査対象のプロフィール
- 5.3 調査結果の分析
 - 5.3.1 分析1 ー文化の違いによる障壁の有無について
 - 5.3.2 分析2 ー文化の違いによる障壁の種類について
 - 5.3.3 分析3 ー文化の違いによる障壁の克服について

第6章 通訳者養成コースへの適用

- 6.1 中国の日中通訳コースに関する実態調査

学位論文要旨および審査要旨

- 6.2 通訳リテラシー教育
- 6.3 異文化コミュニケーション能力育成の導入形式
 - 体験学習モデル
 - 6.3.1 具体的体験(CP)
 - 6.3.2 内省的観察(RO)
 - 6.3.3 抽象概念化(AC)
 - 6.3.4 実験試行
- 6.4 日中通訳カリキュラムへの異文化コミュニケーション能力育成の導入
 - 6.4.1 文法能力の訓練
 - 6.4.2 社会言語能力の訓練
 - 6.4.3 談話能力の訓練
 - 6.4.4 方略的能力

おわりに

【謝辞】

参考文献

【論文の概要】

研究の動機および目的

21 世紀の今日に至っては、国際交流はもはや珍しいことではなくなっている。グローバル化が進むようになって、人、カネ、モノ、情報が国境を越えて世界中を行き交うようになった。仕事や日常生活の中や、文化的背景の異なる人と接するのは避けられなくなったと言っても過言ではない。かさに「異文化コミュニケーションの時代」の到来といえよう。これと同時に、世界中で地域紛争やテロの進行は後を絶たない。人やカネなどが国境を越えて行き交いやすくなる一方、異なる文化や少数派の人への排除も強まる傾向にある。平和な共生社会を構築するために、異文化コミュニケーションの円滑化はすでに全人類が直面している共通の話題となっている。

このような状況下で、異なる言語間において意志疎通を図るために必要不可欠な通訳の存在もますます広く知られるようになった。通訳の活用により、情報伝達の効率が大きく高まった。これを受けて、二つの動きがみられるようになった。一つ目は、通訳を研究する人が増えてきていることである。もう一つは、各大学や専門学校で通訳コースを設置する動きが盛んになってきたことである。とくに、中国教育部の提唱により、各大学では従来の研究型日本語科目の上に、専門的な通訳を育成するコースが設置されるようになった。一方、中国で中英通訳に関する研究が盛んに行われているのに対して、中日通訳は未開拓の分野のままといっても過言ではない。そのため、本論文では、異文化コミュニケーションを一つの視点として、日中通訳を例に、通訳の進行を妨げるような障壁及びその乗り越え方について研究してみた。

先行研究

本論文執筆に当たって筆者は、以下の各分野の先行研究から多くの知見を得ている。異文化コミュニケーションを系統的に解説する著作や論文、異文化コミュニケーションを通訳と結び付けて研究を行った著作や論文、日中通訳の教育法という分野の著作や論文である。

研究対象及び研究方法

本論文は日中通訳でよく見かける誤解や難題に焦点をあてる。具体的な研究方法としては、日本で日英通訳の先行研究を参考にしながら、それと対照的に日中通訳にも類似の問題があるかどうかを模索する。通訳分野及び異文化コミュニケーションに関する先行研究を踏まえ、仮説を立てる。次に、一定の通訳歴のある通訳者を対象にアンケート調査を行う。結果として、日中通訳にも、文化の違い

による通訳の障壁がよく発生することが分かった。それを分類して、一定の規則に従ってまとめる。最終的な目的は、異文化コミュニケーション能力育成を中国の大学の日中通訳コースに導入することである。

本論文の構成

本論文は全部で六つの部分からなっている。

第1章では、セレスコヴィッチ氏の「意味の理論」を紹介しながら、音声通訳の原理を解明する。また、3 者 2 言語モデルを引用することで、通訳の文化を訳すという役割を明らかにする。

第2章においては、異文化コミュニケーションの定義を紹介し、通訳者の異文化コミュニケーターとしての役割を明確にする。そして、コミュニケーションのいくつかの側面から通訳作業の特徴を分析し、そこから通訳者にとって異文化コミュニケーション能力は必要不可欠な資質であると推測する。

第3章においては、異文化コミュニケーションで最初に直面する障壁である個人内レベルの障壁すなわちカルチャーショックについて論じる。

第4章においては、対人レベルの異文化コミュニケーションによる障壁を言語コミュニケーションと非言語コミュニケーションの二つの側面から論じる。

第5章では、仮説を立て、日中通訳者を対象にアンケート調査を実施し、その結果に基づき、通訳作業における異文化コミュニケーションによる障壁の実態を分析する。

第6章では、日本語 MTI コースを開設している中国の一部の大学を対象に、日中通訳コースの養成案について調査を行う。そして、これまでの研究成果を踏まえ、日中通訳コースにおける異文化コミュニケーション能力の育成案を打ち出す。

【審査結果】

王倩氏の博士論文は、異文化コミュニケーションの視点から、日中通訳を例にして、通訳の進行を妨げるような障壁及びその克服方法について考察している。

近年来、日中翻訳通訳についての研究が、さまざまな角度から行われているが、異文化コミュニケーションの視点からの研究、とりわけ体系化された研究は、言語のみならず文化との関連性の問題も絡んでいるため、未だに充分になされてはいない現状がある。翻訳通訳は「ある言語テキストを別の言語に移し替えること」であると言われていた。しかし、その言語テキストの裏には文化が潜んでおり、その言語を移し替えることがいわば異文化コミュニケーションなのである。本論文の筆者は異文化コミュニケーションの理論と自分の経験に基づき、その自らの日中通訳経験を踏まえて、さまざまな角度から日中通訳の異文化コミュニケーションの問題を論じた上で、さらにそれらの視点から、現在の日中通訳人材教育の問題点を取り上げ、その解決策をも探究している。この膨大な作業を行うなかで、日中通訳者養成方法の改善に対して示唆に富む結果を提示している。その意味において、本研究は意義のあるものであり、高く評価できる。

論文各章の展開には論理的整合性があり、異文化コミュニケーション理論と通訳実践とを絶妙に組み合わせている。

第一章と第二章は通訳の本質と異文化コミュニケーション、及びその能力を構成する諸要素を分析し、通訳は言語を訳すというよりは、実は言語にひそむ文化をも「訳している」ことを明らかにした。そして、通訳者の異文化コミュニケーターとしての役割を明確にし、コミ

学位論文要旨および審査要旨

コミュニケーションのいくつかの側面から通訳作業の特徴を分析した上で、通訳者にとって、異文化コミュニケーション能力は不可欠な資質であることを証明した。

第三章と第四章は、個人内レベルの障壁と対人レベルの障壁との双方から、異文化コミュニケーションによる障壁が通訳に対して与える影響を論じ、コンテキストの相違から日中間文化の特徴を具体的な例を通して分析し、それを克服する方法を言語コミュニケーションと非言語コミュニケーションの双方より探究している。

第五章では日中通訳者を対象としたアンケート調査の結果を分析することより、文化の違いによる障壁の実態を習慣・考え方と話し方・文学用語・歴史用語・社会用語・類似語・言葉遣いと上下関係などの方面から詳論し、更にそれを克服する方法を検討した。これを受けて、第六章では、中国の大学9校のMTI通訳コースに関する実態調査を通して、異文化コミュニケーションを科目として設計している大学も少なくないものの、現状では、異文化コミュニケーション教育を通訳トレーニングに融合させた例はまだ見られておらず、これに対して、作者は日中通訳コースにおいて、文法能力・社会言語能力・談話能力・方略能力などの訓練を中心とした異文化コミュニケーション能力の育成案を打ち出した。

本論文の最大の意義は、通訳者の異文化コミュニケーターとしての役割を明確にし、異文化コミュニケーションが中日通訳に障壁をもたらすことを証明し、さまざまな障壁の乗り越え方をまとめた上で、日中通訳コースにおける異文化コミュニケーション能力の育成案を打ち出したことである。これは今後の大学院のMTI通訳コースのカリキュラムの作成に参考になる提案であり、その意義は評価に値する。

よって、本論文は博士の学位論文として、価値あるものと認める。

以上の点をもって、審査員一同はこの研究の学術的価値を認め、質の高い博士論文であると判断する。口頭発表ならびに口頭試問でも明晰に論旨を述べ、質問には的確に答えて、時間をかけて丹念に作成された論文であることが確認できた。本論文は博士(学術)の学位授与要件を十分に満たしていると判断する。

学位論文要旨および審査要旨

【博士（学術）】

氏名 張 晶

〈学位〉種類	博士(学術)	論文項目	リスク回避の視点からみる中日同時通訳における話速と訳出率の相関性
授与番号	博甲国第 40 号		
授与年月日	平成 30 年 3 月 31 日		
授与の条件	学位規程第 5 条	論文審査員	主査 塚本 尋 副査 塚本 慶一 修 剛

学位論文の要旨

本稿はリスク回避の視点から同時通訳を考察するので、序章では、まずリスクの意味付け、同時通訳者が直面したリスク要因を洗い出した。

そして、話速と訳出との相関関係を研究するには、どのように通訳者の訳出を評価するか、を明確にしなければならないので、第 1 章は訳出率の計算基準を先行文献を踏まえ、より合理的、科学的なものに設計した。その計算基準のもとで、プロの通訳者が話速というリスクを前にして取ったリスク回避策を可視化した。

その上で、第 2 章は、事例(中国語から日本語へ)分析を通じて、プロの通訳者は話者の話速が上がるにつれ、どのような戦略をとったか、を分類し、系統化した。また、これまで、「Deverbalization」は通訳者がとった対策の一つか、もしくは通訳を可能にした情報処理のプロセスか、を出発点にし、静的視点で研究されてきたが、本稿は話速という要素を導入し、話者の話速の変化が「Deverbalization」に影響をするか、もし影響するならばどのようなものか、を究明した。なお、プロの通訳者は話速が非常に速い場合でも、時には高い訳出率を維持することができるが、その高いパフォーマンスに導いたテキストはどのような特徴があるか、を統計ソフトを使って明かした。

一方、本稿は話速を研究テーマにしているが、話速はポーズに影響されるのも否めない事実である。また、話速の上昇に伴って、情報密度が通常なら上昇するが、ときにはそれに比例して上昇しない場合もある。よって、第3章では、情報密度の計算方法を改める上で、統計ソフトを使い、ポーズなしの話速、ポーズ入れの話速、ポーズなしの情報密度、ポーズ入れの情報密度が訳出率への影響度を究明した。そして、プロの通訳者にとって、最適な情報密度がどれくらいなのかを統計で明かした。一方、同時通訳といっても、話者原稿付きと即興発話の二つの場合がある。よって、本章ではプロの通訳者が前者と後者に直面する際に、リスク回避の面において、どのような相違点があるかを見た。

第4章では、話速というリスクに直面する際に、プロの通訳者と学生がリスク回避において、どのような違いを見せるか、を究明した。本章では、アンケート調査と量的研究という二つの方法を併用し、主に以下の目的を達成した。

- ①話速の変化が訳出率に与えた影響を被験者としての学生群に直感で判断してもらった。
- ②学生に自分の訳出率を直感で予測してもらい、実際に測った訳出率との差がどれくらいあるかを見た。
- ③学生が感じた話速と実際の話速とを比較し、その一致性を確認した。
- ④アンケート調査の結果を量的研究の結果と合わせ、プロの通訳者と学生が、話者原稿付きと即興発話の場合に、訳出率、リスク回避戦略においてどのような違いがあるかを分析した。

また、その上で、関連性理論や、心的表示に関する理論に基づき、図式構築における両者の違いを実際の例を通じて説明した。

そして、終章では上述の研究結果を整理した上で、通訳教育への示唆を提言した。

論文審査結果の要旨

張晶氏より提出された博士學位請求論文「リスク回避の視点からみる中日同時通訳における話速と訳出率の相関性」は、中日同時通訳を考察の対象に、同時通訳のリスクとは、外部要因、内部要因を分析したうえ、問題点を話速のリスクに絞り、リスク回避の視点から話速と訳出率の相関関係を取り上げ、話者即興発話の場合、事例分析、話者原稿付き、即興の場合の考察、プロの通訳群と学生群の比較、研究者自身の意義と通訳教育への示唆をまとめたものである。

【論文の構成】

本論文は、目次3ページ、本文97ページ、参考文献4ページ、の、計104ページでまとめられている。論文は次の各章により構成されている。

序章

1. リスク概念の導入

2. 同時通訳者が直面するリスク要因

2.1 外部要因

- 2.1.1 同時通訳における情報の非対称性
- 2.1.2 話者がもたらしたコントロールできないリスク

2.2 内部要因

- 2.2.1 言語可用性の欠如
- 2.2.2 通訳者間の協力不足
- 2.2.3 その他

3. リスク要因から見た通訳者のリスク回避の必然性

4. 話速という一つのリスクに絞る

5. 論文構成

第 1 章リスク回避の視点からみる同時通訳における話速と訳出率の相関関係 — 話者即興発話の場合を中心に—

1. はじめに
2. 分析材料の選定

学位論文要旨および審査要旨

3. 通訳者のプロフィール
 4. 話者話速の測定
 5. 情報密度の測定
 6. 仮説の設定
 7. 訳出率の算出に関する先行研究
 8. 訳出率の設計
 9. 結果と分析
 - 9.1 通訳者による省略文の集計
 - 9.2 訳出率の集計
- 第2章 リスク回避の視点からみる中日同時通訳における話速と訳出率の相関関係 — 実例分析を中心に —
1. はじめに
 2. 高い訳出率の維持を可能にしたテキストの特徴
 - 2.1 新情報の離散分布による有効情報密度の低下
 - 2.1.1 情報密度均一仮説からの推論
 - 2.1.2 推論への検証
 3. 話速と「省略」
 - 3.1 文の省略
 - 3.1.1 話題提起文
 - 3.1.2 重複文
 - 3.1.3 補足文
 - 3.2 命題における項の省略
 - 3.2.1 原文の構造を崩さない前提での非焦点情報に対する部分的な省略
 - 3.2.2 原文の構造を部分的に崩した文の融合
 - 3.2.3 原文構造を完全に崩した焦点情報だけの訳出
 4. 話速が目標テキストに与えた影響— 動的な視点から見る話速と「Deverbalization」の相関性
 - 4.1 「Deverbalization」の定義
 - 4.2 「Deverbalization」の判断要因
 - 4.3 結果分析
 - 4.3.1 文の「Deverbalization」について
 - 4.3.2 語彙、フレーズの「Deverbalization」について
 - 4.3.3 話速が目標テキストにもたらした影響
 5. 結論及び今後の課題
- 第3章 リスク回避の視点からみる同時通訳における話速と訳出率の相関関係— 話者原稿付きの場合と即興の場合を中心に —
1. 話速の測定について
 2. 情報密度について
 - 2.1 命題密度
 - 2.2 新情報密度
 3. 研究材料の選定
 - 3.1 話者原稿付き— 通訳者即興通訳の材料選定
 - 3.2 話者即興発話— 通訳者即興通訳の材料選定
 4. 即興発話と原稿付き発話のテキストにおける差異
 5. 訳出率の算出
 6. 入力変数の設置
 - 6.1 入力変数の設置— 話速、ポーズと新情報密度
 - 6.2 入力変数の設置— 通訳方式、通訳者
 7. 計算結果
 8. 仮説
 9. 相関分析
 - 9.1 説明変数間分析
 - 9.2 モデル1について
 - 9.3 モデル2について
 - 9.4 モデル1、モデル2の問題点
 - 9.5 通訳者を変数にしたモデル3について
 - 9.6 通訳者を変数にしたモデル4
 - 9.7 モデル3、モデル4から見る説明変数と訳出率の相関性
 10. 訳出率から見る最適な新情報密度
 11. 原稿付きと即興の場合の比較研究
 - 11.1 焦点情報と非焦点情報の訳出状況
 - 11.2 省略文の統計
 12. まとめ
 13. 不足点及び今後の課題
- 第4章 リスク回避の視点からみる中日同時通訳における話速と訳出率の相関関係 — プロの通訳者群と学生群との比較研究を中心に —
1. はじめに
 2. 比較研究に関する先行文献
 3. 研究材料の選定
 - 3.1 話者原稿付き発話— 通訳者即興通訳
 - 3.2 話者即興通訳— 通訳者即興通訳
 4. 実験対象の選定
 5. 事前準備
 - 5.1 専門用語とテーマの事前告知
 - 5.2 自己評価するためのアンケート作成
 - 5.2.1 目的
 - 5.2.2 先行研究
 - 5.2.3 アンケートの作成項目
 6. 仮説
 7. 実験のプロセス
 8. 実験結果
 - 8.1 訳出率の算出結果
 - 8.2 アンケート調査の結果
 - 8.3 プロの通訳者群との比較研究
 - 8.3.1 プロの通訳者群の訳出率
 - 8.3.2 相関分析
 - 8.3.2.1 プロの通訳者群について
 - 8.3.2.2 学生群について
 - 8.3.2.3 相関分析から見るプロの通訳者群と学生群の訳出パターンの違い
 - 8.3.3 訳出の内訳から見るプロの通訳者と学生の相違点
 - 8.3.3.1 焦点情報と非焦点情報の訳出状況
 - 8.3.3.2 重み係数の異なった文の訳出状況
 - 8.3.4 実例分析から見る図式構築におけるプロの通訳者と学生の違い
 - 8.3.4.1 図式構築の意味付け
 - 8.3.4.2 図式構築に関する船山のCC理論と石塚の概念骨格論
 - 8.3.4.3 図式構築におけるプロの通訳者と学生の相関性
- 終章
1. まとめ
 2. 通訳教育への示唆
- 【謝辞】
参考文献
添付資料
- 【論文の概要】
本稿はリスク回避の視点から、中日同時通訳における話速と訳出

学位論文要旨および審査要旨

との相関関係をプロの通訳者のみならず、学生をも視野に入れ、両者それぞれに対して、踏み込んだ分析をした上に、比較研究をも試みたものである。それによって、話速というリスク要因をさらに深く掘り下げて分析でき、これまでに見えなかったものを垣間見ることができた。また、研究方法としては、理論研究、実証研究、量的研究と質的研究を併用し、さまざまな角度から、話速というリスク要因を分析することができた。

具体的にいうと：

まず、序章では、リスクの概念を導入し、同時通訳における全てのリスク要因を外部要因と内部要因に分けて洗い出してみた。そして、話速というリスクを取り出して、それ一つに絞るための必要性を説明した。さらに、論文構成を紹介したうえで、本研究の目的を明らかにした。

続いて、第1章では、まず、リスク回避の視点から、話速の上昇がもたらした情報量の増幅ほど訳出率を劇的に下げさせないようにするために、通訳者は自主的に何らかの方略を取っているはずであるとの仮説を設けた。そしてその方略を観察するために、筆者は2013年フェニックステレビ主催の「中日関係の大きな知恵を求めて」と題したテレビ番組を事例として取り上げ、話者A,B,Cの0.25秒以上のポーズを区切りに、連続した発話を発話時間で割って、それぞれの話速を測定した。また、情報総量/時間の測定式で話者の情報密度も測った上で、いくつかのこまかな仮説をさらに設けた。その後、今までに使われてきた訳出率の計算方法を先行文献を通じて収集し、その不足点を指摘した上で、リスク回避の視点から、新たな計算方法を提案した。最後に、実際の分析材料に当たることによって、以下の結論に結びつけることができた。

- ① 通訳者の訳出率が話速と負の相関がある。
- ② 話速が上がるにつれ、通訳者は重複情報・補足情報、または非焦点情報の省略を代償に、焦点情報やテキスト全体から見て重要(重み係数)に思われる文の訳出に取り組んだ。
- ③ その方略の使用頻度が話速と正の相関がある。
- ④ 方略によって、通訳者は話速と情報量の上昇がもたらした訳出率の劇的降下を避けることに成功した。

そして、第2章では、第1章の研究成果を踏まえ、まず、統計ソフトを使い研究材料から話速の非常に速いテキストと比較的に遅いテキストをそれぞれ一つ抽出し、高い訳出率の維持を可能にしたテキストの特徴を分析した。次に、話速と「省略」の関係に焦点を当て、質的分析で省略の種類を細分化した。さらに、起点テキストと目標テキストの表面構造の違いに着目し、動的視点から話速と「Deverbalization」との相関を見た。

続いて、第3章では、まず、第1,2章の話速の計算方法を回顧し、話速の計算におけるポーズの影響要因を提起した。また、情報密度の計算において、Cowan(2005)の作動記憶モデルを援用し、通訳の自動化のいうノイズの発生を避けるために、新情報密度を提案した。その後、筆者は二つの発話方式に目を向け、両者における焦点情報と非焦点情報の訳出、文の省略を分析した。

第4章では、プロの通訳者の訳出状況を研究した前の章とは異なり、もっぱら学生に注目し、学生が話速というリスクの前にどのような方略を取るかを話者原稿付き、話者即興発話の二つの形式に分けて、量的分析と質的分析で探ってみた。その結果を踏まえ、筆者は本章でプロの通訳者と学生のデータを比較し、両者の共通点と相違点を明らかにした。最後に、よりマクロな視点で、事例を使い、図式

構築におけるプロの通訳者と学生の違いをも見た。以上をもって、話速というリスクを前にして、プロの通訳者は学生より、リスク回避に長けていることが証明できた。

【審査結果】

2017年度提出論文「リスク回避の視点からみる中日同時通訳における話速と訳出率の相関性」は中日同時通訳を考察の対象に、同時通訳のリスクとは、外部要因、内部要因を分析したうえ、問題点を話速のリスクに絞り、リスク回避の視点から話速と訳出率の相関関係を取り上げ、話者即興発話の場合、実例分析、話者原稿付き、即興の場合の考察、プロの通訳者と学生群の比較、研究者自身の意義と通訳教育への示唆をまとめたものである。

同時通訳研究をめぐっては、英中(中英)、英仏(仏英)など数多くの研究成果があるが、中日(日中)に関しては、そう多くはない。該論文は、中日語同時通訳のデータを集め、実証的に考察し、科学的に分析し、説得性、論理性の高い結論を出し、中日同時通訳研究、通訳教育研究において大きな実践的、理論的意義を持つものである。なお、該論文は次の点においても評価できる。

1. 話速というリスクを中心に問題点を掘り下げて考察した。同時通訳のリスクに触れる研究が多いが、一番リスクが伴う話速を取り上げて、実例、対照、実験を通じて掘り下げて分析したものはあまりない。論文は話速とリスクの関連性、相関関係を詳細、多角的に考察し、系統的に分析を試みた。
2. 研究方法是、学際的で、総合的な結論をまとめられた。論文は理論研究法、調査研究法、量的研究法、質的研究法を駆使して、学際的しかも多視野的に考察と分析をおこなった。
3. 実証研究を貫き、信憑性の高い実験結果を出し、結論に導くことができた。論文は実証研究を踏まえ、実験の設計、実施、集計、算出は精密的に行われ、また結果は論理性に富むものである。
4. プロの同時通訳者と同時通訳を学ぶ学生の比較がユニークである。詳細なデータを使い、緻密な計算でプロと学生の比較を行った。該論文は、通訳教育に寄与する目的で考察するものであるから、学生とプロの対照比較が不可欠である。そして比較の結果は教育の提案につながり、教育の質の向上につながるものとなる。
5. 論文は、言語学、情報学、統計学、通訳理論をはじめ、先行研究を十分に把握し、それらを、有効に実験、考察、分析に生かした。

以上の点から、該論文は研究課題、研究方法などにおいて博士論文に相応しく、博士論文の学術水準に達し、中日同時通訳研究、通訳教育研究に寄与できるものと判断できる。細かいところの日本語の表現、結論の部分の更なる論述にもう少し工夫をすれば、さらに完璧なものになると思う。

以上の点をもって、審査員一同はこの研究の学術的価値を認め、質の高い博士論文であると判断する。口頭発表ならびに口頭試問でも明晰に論旨を述べ、質問には的確に答えて、時間をかけて丹念に作成された論文であることが確認できた。本論文は博士(学術)の学位授与要件を十分に満たしていると判断する。

【博士（学術）】

氏名 遠藤 弘 司

〈学位〉種類	博士(学術)	論文項目	2015年ネパール地震後のリハビリテーション	
授与番号	博甲国第41号		医療ニーズに関する研究	
授与年月日	平成30年3月31日			
授与の条件	学位規程第5条	論文審査員	主査	岡村 裕
			副査	高坂 宏一 岡島 康友

学位論文の要旨

<序論>

2000年代に入り、自然災害の数はそれ以前と比較して大きく増加し、その対策は国際的な課題となっている。2015年ネパール地震では、人的被害は死者数8,702名、負傷者数22,303名に達し、その被災者に対して様々な医療支援がなされた。リハビリテーション医療に関する支援も積極的になされた一方、都市部における急性期加療後のリハビリテーション医療の非連続性などの問題が指摘された。このような震災後のリハビリテーションは比較的新しいリハビリテーション医学的概念であり、近年その重要性が高まっているが、その科学的発展のための学術データは不足している。そこで、本研究では、2015年ネパール地震後のリハビリテーション医療に関する実態調査を行い、最終的には都市部での加療後に遠隔地域に戻った負傷者の潜在的なリハビリテーションニーズを明らかにすることを目的とした。

<第1研究:オンラインアンケート調査>

【方法】第1研究の目的は、ネパール地震後に被災者に提供されたリハビリテーション医療に関する概要と、補装具供給の必要度および充足度、それに対する国際支援の実態を明らかにし、次の調査課題を示すことである。対象はネパールの理学療法士とし、オンラインでの自記式質問票による調査を行った。質問項目は、回答者の基本属性、実際にリハビリテーション医療に関する活動をした地域および施設、回答者が現地で認識できた疾病およびそれに対するリハビリテーション医療の有無、現地での補装具支援の必要度とそれに対する充足度ならびに提供された国際支援の有無とした。

【結果】回答者の人数は、合計48人であり、首都カトマンズ周辺の4つの郡においてリハビリテーション医療に関する活動をした理学療法士からの回答が多かった。回答者が現場で認識できた疾患としては、下肢骨折が最も多かった一方、切断は震災後3か月以降の減少が顕著であった。廃用症候群は、時間経過とともに回答数が増加し、呼吸器疾患は他の震災関連疾患のように時間経過によって減少することはなかった。臨床現場における補装具支援の必要性は、車椅子、杖、装具は、いずれも震災直後からそのニーズは高い傾向にあった。一方、ポータブルトイレ、義手、義足は震災直後から時間経過とともにその必要性が増加し、特に義手と義足は震災後3か月以降に必要度が最も高くなった。臨床現場における各補装具支援の充足度は、全項目において、震災直後から3か月以降まで低い状態が継続した。国際支援による補装具供給支援は、震災直後から行われ、その後増加し、ポータブルトイレ以外は3か月以降に減少傾向となった。

【考察】上記のように、カトマンズ周辺におけるネパール地震後のリハビリテーション医療に関する状況が明らかとなった。今後の調査課題として、震災関連外傷に罹患した被災者が遠隔地域に帰還した後の生活における状況、震災に関連する非外傷性疾患の実態、リハビリテーションサービスを利用できなかった外傷に罹患した被災者の生活状態などが挙げられた。

<第2研究:現地訪問調査>

【方法】第2研究の目的は、ネパール地震後1年以上経過した時点における本震震源地域に住む住民の生活状況及び健康状態を明らかにすることである。調査対象はネパール地震本震の震源地域であるゴルカ郡バルバックに住む住民である。調査世帯のサンプリング方法にはクラスターサンプリングを採用し、調査人数は280世帯280名とした。各訪問世帯における面接対象者の抽出基準は、各調査世帯において在宅の男性および若年者を優先的に選択することとした。調査対象者の除外基準は、非ネパール語話者、15歳未満、震災前からの障害者、その他何らかの理由で適切な調査が困難な者とした。個人の健康状態に関する調査項目は、年齢、性別、身長、体重、Body Mass Index(以下、BMI)、血圧、カースト、教育歴、婚姻状況、震災による疾患の罹患歴および加療歴(入院期間、手術の有無、運動療法の日数および時期、福祉用具提供の時期および種類、リハビリテーションサービスの種類:入院/外来/アウトリーチ)、震災による各後遺症の有無(局所的筋力低下、関節可動域制限、感覚障害)、震災後の自覚的な体力低下の有無、震災直前および調査時点のBarthel Index(以下、BI)、震災直前および調査時点の就労状況、WHOQOL-brefネパール語版とした。統計学的分析には、t検定を用いた。統計学的有意水準は5%未満とした。

【結果】対象の平均年齢は、男性40.6歳(SD17.9)、女性30.4歳(SD12.0)であり、男性の年齢は女性の年齢よりも有意に高かった。正常血圧に分類されたのは、男性では22名(16.8%)、女性では44名(29.5%)であった。正常BMIと前肥満状態を合わせた人数は、男性119名(90.1%)、女性137名(91.9%)であった。震災外傷を負った者は、280名中40名(14.3%)であり、そのうち何らかの治療を受けた者は37名であった。日常生活動作(以下ADL)評価であるBIは、男女共に震災前と調査時点で変化はなかった。生活の質(以下、QOL)評価であるWHOQOL-brefの各領域の中央値は、身体領域56、心理領域56、社会的関係領域56、環境領域38、全体50であった。震災により死者が出た世帯数は16世帯(5.7%)、負傷者が出た世帯数は合計92世帯(32.9%)、震災後に調査時点までに何らかの疾病に罹患した家

学位論文要旨および審査要旨

族がいる世帯数は 185 世帯 (66.1 %) であった。震源地域に住む住民の 1 日の平均消費額は 1.5 USD (SD 1.2) であり、絶対貧困線 1.9 USD を下回った世帯は 226 世帯 (80.7%) であった。震災後 1 年以上経過した調査時点でも 67.5% の世帯が Temporary の住宅に住んでいた。震災被害により借金をする必要があった世帯数は、183 世帯 (65.4%) であった。

[考察] ネパール地震後 1 年経過した時点での本震震源地域におけるクラスターサンプリングでは ADL 低下症例を含むことはなかった。そのため、リハビリテーション医療ニーズを明らかにするために今後必要な調査課題として、骨折者や切断者といったリハビリテーション医療を必要とする被災者を含めた別の解析の必要性が考えられた。

< 第 3 研究: 現地訪問調査 >

[方法] 第 3 研究の目的は、都市部での震災外傷の加療後、震源地へ帰還した負傷被災者の後遺症、ADL、社会参加および QOL の震災後 1 年以上経過した時点での実態を明らかにすることである。本調査では、第 2 研究のクラスターサンプリングで抽出した対象者に、さらに非確率的サンプリングであるスノーボールサンプリングにより抽出された震災関連外傷を負った被災者を加えた集団を解析対象とした。除外基準および調査項目は、第 2 研究と同様とした。震災外傷の影響を解析するために、解析対象を次のように群分けして各変数の比較を行った: 1. コントロール群 (非負傷群)、2. 入院群 (負傷 + 入院加療あり群)、3. 非入院群 (負傷 + 入院加療なし群)。統計学的解析には、 χ^2 乗検定、フィッシャー正確確率検定、クラスカルウォリス検定、マンホイットニー U 検定、ロジスティック回帰分析を用いた。ロジスティック回帰分析は、震災後の失職を従属変数とした。有意水準は 5% 未満とし、マンホイットニー U 検定による 3 群間の比較ではボンフェローニ調整により有意水準を 1.67% (= 0.05 / 3) とした。

[結果] 第 2 研究におけるクラスターサンプリング 280 名、本研究におけるスノーボールサンプリング 14 名、計 294 名の集団を群分けした結果、コントロール群 240 名、入院群 21 名、非入院群 33 名となった。入院群において、ダリットカースト、非識字者が、コントロール群および非入院群よりも有意に多かった。入院群の年齢は、コントロール群および非入院群よりも有意に高かった。震災前は就労していたにも関わらず、調査時点で失職してしまっていた者の割合は、入院群で有意に多く、コントロール群で有意に少なかった。調査時点での BI は、入院群でコントロール群および非入院群と比較して有意に低かった。WHOQOL-Bref の全ての領域で入院群の値が低かった。全身打撲および骨折については、入院群で非入院群と比較して有意に多かった。入院群の平均入院期間は 1.3 ヶ月 (SD 1.3)、手術を受けた者の人数は 8 名 (38.1 %) であった。運動療法を受けたものの人数は、非入院群で 0 名であった一方、入院群で 7 名 (33.3 %) であった。震災後の体力低下を自覚した例の割合における 3 群間の比較では、入院群と非入院群でコントロール群よりも有意に高かった。震災外傷による後遺症の頻度は、局所筋力低下、関節可動域制限、感覚障害、疼痛のいずれも負傷入院群で有意に高かった。ロジスティック回帰分析の最終的な投入変数は、有意差のあった年齢、調査時点の BI、ダリットカースト、識字能力、骨折、全身打撲、自覚的体力低下に加え、疾病の重症度の指標として入院加療とした。解析の結果、選択された変数は、震災後 BI、ダリットカースト、年齢、入院加療であった。

[考察] 入院した負傷者は、負傷しなかった者や入院加療を必要としなかった負傷者と比較して、震災 14 ヶ月経過した時点での失職率が高くなり、ADL および QOL は低くなることが示された。震災 14 ヶ月後時点における失職につながる要因として、入院加療、ダリットカースト、高齢、ADL 低下があり、そのような被災者に対する急性期からリハビリテーションフォローアップが、震災後の社会復帰には重要である可能性が示された。

< 結論 >

本震震源地域であるゴルカ郡バルパック地域において、都市部における加療からなんとかそこに帰還できたような身体障害が残った重症負傷者は、ADL は低下し、後遺症は多く残存し、QOL も低下する傾向にあった。また、障害が残存しているような被災者でも、都市部での震災外傷加療後に遠隔地域でリハビリテーションフォローアップがなされていることはほぼなかった。そのような被災者は失職することも少なくなかった。本研究を通じ、震災後 1 年以上経過した時点において、いまだ震災外傷の後遺症と低下した ADL および QOL、制限された社会参加の中で生活する負傷被災者の潜在的リハビリテーションニーズがあることが明らかとなった。

論文審査結果の要旨

1. 論文の構成	第 6 項 2015 年ネパール地震後の医療活動とリハビリテーション医療
遠藤弘司氏の論文は、2015 年に起きたネパール地震におけるリハビリテーション医療サービスの実態調査とその分析結果を報告したもので、論文の構成は、以下の通りである。	第 2 節 研究の目的と課題
	第 1 項 研究の目的
	第 2 項 研究の課題
第 1 章: 序論	第 3 節 研究の対象と方法
第 1 節 研究の背景	第 1 項 研究領域における先行研究
第 1 項 自然災害と開発途上国	第 2 項 震災後のリハビリテーション医療に関連する 2015 年までの先行研究の文献レビュー
第 2 項 大規模自然災害時の医療支援フレームワーク	第 3 項 本研究の位置づけ
第 3 項 開発途上国における自然災害時のリハビリテーション医療	第 4 節 論文の構成
第 4 項 ネパールの概要	第 2 章 (第 1 研究): ネパール地震後に現地理学療法士が経験したリハビリテーション医療と国際支援に関する調査
第 5 項 2015 年ネパール地震の概要	

学位論文要旨および審査要旨

- 第1節 はじめに
- 第2節 方法
- 第3節 結果
- 第4節 考察
- 第5節 小結
- 第3章 (第2研究):ネパール地震震源地における被災者の生活状況に関する疫学調査
 - 第1節 はじめに
 - 第2節 方法
 - 第3節 結果
 - 第4節 考察
 - 第5節 小結
- 第4章 (第3研究):ネパール地震震源地域における震災外傷と加療状況が被災者の後遺症、ADL、社会参加およびQOLに及ぼす長期的影響
 - 第1節 はじめに
 - 第2節 方法
 - 第3節 結果
 - 第4節 考察
 - 第5節 小結
- 第5章 結論
 - 第1節 本研究で得られた新たな知見
 - 第1項 2015年ネパール地震後のリハビリテーション医療支援について
 - 第2項 ネパール地震発災14か月後の本震震源地域における住民の健康状態および生活状況
 - 第3項 2015年ネパール地震後の震災関連外傷による都市部での入院加療後に本震震源地のコミュニティに戻った被災者の発災後14か月後の実態
 - 第2節 結論
 - 第1項 ネパール地震後のリハビリテーション医療の実態とニーズ
 - 第2項 ネパール地震発災後1年経過した時点での本震震源地域の遠隔地コミュニティにおけるリハビリテーションの実態
 - 第3節 研究成果の応用と今後の課題と展望
 - 第1項 今後想定されるネパール地震発災時における本研究成果の応用
 - 第2項 今後の課題と展望

2. 各章の概要

第1章は、本研究の背景について述べられている。まず自然災害の発生数が近年特に増加していること、それによる死亡者数がとりわけ中低所得国で多いことが述べられている。次に大規模自然災害が発災した場合の国際的な医療支援チームの支援方法や近年の活動実態について報告した上で、近年では被災国と被災者への緊急医療支援活動としてリハビリテーション医療の重要性が注目されていることが強調され、本論文の意義を明確にしている。本論文の調査対象であるネパールはアジアの低所得国の一つであり、後発開発途上国としても指定されている国であることを説明しつつ、当国の概要を詳細に記述しながら、今回の報告内容に関連する情報の提供がなされている。さらにネパール地震発災時とその後の医療活動の概要について述べながらも、その詳細な実態や実証的な調査研究の不足を明らかにし、本論文における実態調査の意義について述べている。特に都市部での加療後に遠隔地域に戻った負傷者のリハビリテーションニーズに関する実態調査は全く行われていないことから、

そこに焦点をあてた実態調査を行い、それによって今後の震災時のリハビリテーションのあり方を考えようとの試みが本論文の目標であることが述べられている。実態調査を行う前段階としては、先行研究を確認するためにシステマティックレビューを複数のサーチエンジンを用いながら実施したことが述べられている。震災後のリハビリテーション医療支援のニーズは国際的に高まっている一方で、その実証的研究は不足しており、再度本研究の位置づけが確認されている。

第2章では、ネパール地震後に現地療法士が経験したリハビリテーション医療と国際支援のオンライン調査結果を報告している。この調査は第1研究として位置づけられ、ネパール地震後に被災者に提供されたリハビリテーション医療に関する概要と補装具供給の必要度および充足度、それに対する国際支援の実態を明らかにし、本研究における調査課題を示すことを目的としている。調査対象はネパールの理学療法士とし、オンラインでの自記式質問票による調査を行っている。質問項目は、回答者の基本属性、実際にリハビリテーション医療に関する活動を行った地域および施設、回答者が現地で認識できた疾病およびそれに対するリハビリテーション医療の有無、現地での補装具支援の必要度とそれに対する充足度、提供された国際支援の有無だった。結果については次のように報告している。まず回答者の人数は48人で首都カトマンズ周辺の4つの郡においてリハビリテーション医療に関する活動を行った理学療法士からの回答が多かった。回答者が現場で認識できた疾患では下肢骨折が最も多かった。切断は震災後3か月以降の減少が顕著だった。廃用症候群は時間経過とともに回答者が増加していた。呼吸器疾患は他の疾患と異なり、時間経過によって減少することはなかった。臨床現場における補装具支援の必要性については、車椅子、杖、装具は、いずれも震災直後からそのニーズが高い傾向にあった。一方、ポータブルトイレ、義手、義足は震災直後から時間経過とともにその必要性が増加し、特に義手と義足は震災後3か月以降まで低い状態が継続した。国際支援による補装具供給支援は、震災直後から行われ、その後増加し、ポータブルトイレ以外は3か月以降に減少傾向となった。このように第1研究では、カトマンズ周辺におけるネパール地震後のリハビリテーション医療に関する状況が明らかになったことが中心に報告されている。さらにこの段階で、震災関連外傷に罹患した被災者が遠隔地域に帰還後の生活における状況、震災関連の非外傷性疾患の実態、リハビリテーションサービスを利用できなかった外傷に罹患した被災者の生活状況などの調査の必要性が明らかになったとして次段階の研究における課題を示している。

第3章では、ネパール地震震源地域の被災者の生活状況に関する疫学的調査結果が報告されている。この調査は、ネパール地震後1年以上経過した時点における本震震源地の住民の生活状況および健康状態を明らかにすることを目的として行われ、第2研究として位置づけられている。調査対象はネパール地震本震の震源地であるゴルカ郡バルパックの住民だった。調査対象はクラスターサンプリングによって抽出され、280世帯280人となった。各訪問世帯における面接対象者の抽出は、各調査世帯において在宅の男性および若年者を優先的に選択することとした。調査対象者の除外基準は、非ネパール語話者、15歳未満、震災前からの障害者、その他何らかの理由で適切な調査が困難なものとしている。個人の健康状態に関する調査項目は、年齢、性別、身長、体重、血圧、カースト、教育歴、婚姻状況、震災関連疾患の罹患歴および加療歴、震災による後遺症、震災後の自覚的な体力低下の有無、震災直前および調査時点のADL、震災直前および調査時点の就労状況、QOL、世帯の生活状況および経済状況としている。統計学的分析は、t検定を用い、有意水準を5%とした結果、対象者の平均年齢は、男性40.6歳、女性

学位論文要旨および審査要旨

30.4歳で男性が有意に高かった。正常血圧に分類されたのは、男性22名(16.8%)、女性44名(29.5%)であった。震災外傷を負った者は40名(14.3%)で、そのうち何らかの治療を受けた者は37名だったとしている。男女ともに震災前と調査時点とではADLに変化はなかったこと、震災により死者が出た世帯数は16世帯(5.7%)、負傷者が出た世帯数は92世帯(32.9%)だったこと、震災後調査時点までに何らかの疾病に罹患した家族がいる世帯数は185世帯(66.1%)だったことが報告されている。

第4章では、ネパール地震震源地域における震災外傷と加療状況が、被災者の後遺症、ADL、社会参加およびQOLに及ぼす影響について分析し、その結果を報告している。この分析は、発災後1年以上を経過した時点における、震災外傷の都市部での加療後に震源地に帰還した負傷被災者の、後遺症、ADL、社会参加およびQOLの実態を明らかにすることを目的とし、第3研究と位置づけられている。この調査では、第2研究のクラスターサンプリングで抽出された対象者に加えて、非確率的なサンプリング方法であるスノーボールサンプリングによって抽出された被災者を解析対象とした。震災外傷の影響を分析するために、対象をコントロール群(非負傷群)、入院群(負傷+入院加療あり群)、非入院群(負傷+加療なし群)の3群に分け、統計学的解析を行っている。解析はカイ二乗検定、フィッシャーの直接(正確)確率検定、クラスカルウォリス検定、マンホイットニーU検定、ロジスティック回帰分析を用い、ロジスティック回帰分析は、震災後の失職を結果変数としている。有意水準は5%、なおマンホイットニーU検定による3群間の比較では、ボンフェローニ調整により有意水準を1.67%として分析を行っている。クラスターサンプリング280名+スノーボールサンプリング14名、合計294名がコントロール群240名、入院群21名、非入院群33に群分けされ、その3群が比較された。結果として、ダリットカーストと非識字者の割合、平均年齢、調査時点における失職者の割合、全身打撲および骨折者の割合が、入院群で有意に高いことが明らかになった。ロジスティック回帰分析では、失職を結果変数、年齢、調査時点の調査BI、ダリットカースト、識字能力、骨折、打撲、自覚的体力低下、疾病の重症度(入院加療)を原因変数として投入し、震災後BI、ダリットカースト、年齢、重症度が失職に有意に関連していたことを明らかにしている。また入院した負傷者は、負傷しなかった者や入院加療を必要としなかった負傷者と比較して、震災後14か月を経過した時点での失職率が高くなり、ADLおよびQOLレベルが低下することを示している。さらに遠隔地域ではリハビリテーションフォローアップがなかったことを明らかにしている。

第5章では、結論として、ネパール地震後のリハビリテーション医療の実態とニーズが要約されている。それによれば、カトマンズ周辺の大病院がある都市部地域を中心として、リハビリテーション医療資源が投入されたものの、それによって震災関連外傷者のニーズを充足することができなかった。同時に、震源地域でもある都市部から離れた地域では、リハビリテーション医療資源の投入がさらに限定され、リハビリテーション医療サービスの提供はほとんどなかった。全体として、震災関連のリハビリテーション医療資源の投入量は時間経過と伴い減少し、震災後急性期のフェイズを超えた時期にはニーズに対応できていなかったことを強調している。例えば、義肢のニーズは時間経過とともに顕在化した。それは充足されていなかったこと、震災による後遺症障害者の社会参加が制限されていたことなどが述べられている。最後にこれらの実態を踏まえ、いくつかの提言がなされている。1. 震災後の時間経過とともに、都市部から遠隔地へ投入資源をある程度移行していくこと。2. 元々、全体としての資源量が不足していたので、国際支援自体の量を拡大する必要がある。3. ネ

パール国内でもある程度対処できるように専門教育の充実を図ることとともにさらなるリハビリテーション人材育成の必要、などが挙げられている。

3. 論文評価

本博士論文は、次の点で高く評価できる。

第一に、本論文は大学院生が執筆した実証的調査研究の博士学位論文として非常に高いレベルに達している。すでにこの論文の一部は、マレーシアのクアラルンプールで開催された2016年アジア理学療法学会(ACPT 2016 Conference)で報告され、Best Oral Presenter Nomineeとして表彰を受けるなど、参加者から高い評価を得ている。本論文は、将来、国際的な学術雑誌に掲載される可能性が極めて高い。

第二に、調査結果に基づく各章の分析は緻密で着実であり、論理展開も明快である。本論文は、厳密で緻密な実証的研究の結果と考察であり、災害時における国際的なリハビリテーション医療の発展に貢献しうる優れたものである。また、論文で報告された研究成果は、申請者が国際的なリハビリテーション医療に関する実証的な手法に精通した研究者として高い能力をもつことを十分に示すものである。

第三に、開発途上国における地震発災後のリハビリテーション医療ニーズを実証的に明らかにした試みは、斬新でオリジナリティの高い研究課題である。今後の発展が大変に有望な分野であるといえる。

このように本研究は、地震後の開発途上国におけるリハビリテーション医療ニーズの特徴とサービスのあり方について示唆に富んだ研究成果であり、その意義は評価に値する。また博士論文としても十分評価しうるものである。他方で、主題に大きく影響しない周辺部分についての論述の不十分さを指摘できるが、このことが本論文の価値を大きく損なうわけではない。口答発表ならびに口答試問では、明晰に論旨を述べ、質問には的確に答えることができた。口答試問では、論文の記述や考察の不十分な点が幾つか指摘されたが、いずれも大幅な改訂を要求するものではなく、時間をかけて丹念に作成された論文であることが確認できた。

以上のことから、審査委員は全員一致で申請者遠藤弘司氏が、博士(学術)の学位を授与するに十分値するものと認める。

【博士（学術）】

氏名 賀 香

〈学位〉種類	博士(学術)	論文項目	Research on the Teaching Efficiency of College English
授与番号	博乙国第10号		
授与年月日	平成30年3月5日		
授与の条件	学位規程第6条	論文審査員	主査 黒田 有子 副査 坂本 ロビン 原田 範行

学位論文の要旨

The effective language teaching plays a dominant role in fostering college Students' language competence and finally meeting the social needs for quality workforce.

The identification of these factors and teachers' behaviors in the classroom is beneficial for college English teachers to implement effective teaching in the college English classroom and then equip college students with great language skills.

In spite of popularity of those concepts, approaches related to students self-teaching and autonomy, it cannot be denied that the teacher still plays a vital role in effective language teaching especially in guiding the students' learning and motivating students.

The current research attempts to address the effectiveness of college English classroom teaching by constructing a new effective teaching model, based on what teachers are supported to reflectively intervene with the learning process so that the anticipated goal of teaching effectiveness can be reached. On the basis of analysis of the status quo of college English classroom teaching, this dissertation adopts the theory of reflective teaching, trying to exert teacher intervention on the learning process through which teaching effect is enhanced. Under the theoretical framework of reflective teaching, a new teaching model is constructed with the theories of noticing, focus on form, focus on meaning, ZPD included coherently as the supporting points. Detailed prescriptive remedies are offered in an attempt to deal with the causes to the ineffectiveness in teaching, supplemented with empirical case study.

The author conducted a survey in five colleges about college English teaching by questionnaire, individual interview and classroom observation. The findings of it state that teachers in proved that the new model works better than the traditional teaching model in upgrading the effectiveness of teaching, attribute and their behaviors are significantly correlated to effectiveness of college English teaching in the classroom.

論文審査結果の要旨

1. 論文の構成:

賀香氏の博士論文は次の各章により構成されている。

第1章 序論

- 大学英語教育の問題点
- これまでの諸改革
- 現在ある問題点
- 研究にいたる問題意識

第2章 先行研究の概観

- 効果をあげる指導者と効率的な指導法
- 欧米の研究者による効果的な指導法に関する研究
 - 学習戦略に関する研究
- 中国の研究者による効果的な言語教育に関する研究
 - 学習戦略に関する研究
- 効果的な指導法のための理論的枠組み
 - ・指導者の教育理念
 - ・学習戦略の理解
 - ・指導者介入の基調となる理論
 - 「気づきの仮説」
 - 「形式重視」と「意味重視」
 - 「ZPD理論」

「理論の相関」

「内省的指導者」

「内省的指導法」

本研究の理論的枠組み

第3章 調査の方法

- 指導者と学習者を主体にした研究
- 調査の対象
- 教室観察
- 聞き取り調査
- 事例研究— 変数と参加者

第4章 調査の結果

- 事例研究の結果
- 学期開始時のテスト
- 学期終了時のテスト

第5章 調査結果についての考察

- 学習者について
 - 学習者の失敗への対応の必要性
 - 学習者の気づきの重要性
 - 言語教育戦略への学習者の意識づけ

学位論文要旨および審査要旨

学習者心理への対応
 学習者の不安への対処
 学習者の動機づけ
 学習者の指導者依存への対応
 指導者について
 より内省的であることの必要性
 形式と意味の重視
 学習者戦略の実践
 内省的教育法
 実践と調査の独自性
 調査の限界と将来の研究に向けて

参考文献

2. 論文の概要:

中国では2001年のWTO加盟を契機に、外国語教育のレベルアップは国の経済発展や改革政策にも合致するという新たな社会的要請を受けて大学英語教育にもさまざまな改革が試みられてきた。2003年には教育院が180大学を選抜してパイロット的に教育改革プログラムを実施するとともに、教師養成のために200の研究プロジェクトをスタートさせるなどした。一部の大学ではICTの設備を整えてマルチメディア教材の活用なども試みてはきたが、授業が行われるクラスサイズは大きく、学生が能動的に英語を使う場面は少ないのが現状である。

また、企業側も英語運用能力の高い学生の採用に意欲を持つてはいるが、旧態依然とした大学英語教育の方法—つまり、使うことを想定しない読み中心の試験のための学習—は社会の変化に十分対応しているとは言い難い。高い目標をもつ優秀な学生が卒業後に海外留学をすることなどは例外として、大多数の学生はCET-4、CET-6という大学英語試験に合格することだけが学習の目的となってしまうこのような現状が、大学英語教師としての著者の問題提起の背景にある。

第1章は序論として、本研究に至る問題意識がどのように醸成されたか、その背景、研究の目指すもの、研究方法、そして本研究の意義を論じている。

第2章においては、先行研究を概観する。一般的な外国語教育に関する基本的概念についての学術的研究、欧米の研究者による外国語教育の効率に関する研究、さらに中国国内の研究者による中国の英語教育に関する研究などから幅広く知見を得ている。

第3章においては、効率的な指導を実践するための枠組みとして、指導者の教育理念、指導者の介入、気づき、形式重視と意味重視、ZPD理論を踏まえて内省的指導の意義を分析し、これに基づいた調査を北京、上海、河北にある5大学の学生663名と教員105名を対象に実施する方法を詳述している。

第4章においては、前章で組み立てた教育プログラムを2つのクラスで実施した結果を図表・グラフ等を使って示し、対象群が対照群を8ポイント上回った結果について分析し考察をしている。

第5章においては、事例研究において分かったこと、つまり英語学習は単にコミュニケーションの手段としての言語の習得に終始するのではなく、思考様式や感情を豊かにし新たな価値観にも触れるような全人教育の重要な一部分であり、決して試験という測定ツールに収斂されるべきものでないということ、学習者の気づきがいかに重要であるかということ、知識ではなくスキル習得のために重要な学びの環境という心理的要素、そしていかに学習者の自立を促していくか

を考察している。他方、指導者については、B. スポルスキーの「内省的指導」を引用して、これが実証されたことを確認し、指導者と学習者双方にとって内省し気づきを得ることの重要性が再確認されている。

審査結果:

本博士論文は、次の点について評価することができる。

まず、これまでの欧米と中国の研究者の問題意識は、どちらかと言えば個々の学生のスキル向上にあったが、著者は教室内での指導者の教育理念や学生の気づき、また両者の相互関係といった観点から、学習のプロセスに両者が主体的に介入することによっていかに効率を高めることができるかを考察し検証している。理論的枠組みは、L. ヴィゴツキーの「ZPD理論」、R. シュミットの「気づきの仮説」、M. ロングの「形式重視」と「意味重視」、J. リチャーズ他の「内省的指導」が中心となっているが、非欧米圏で見られる情緒的要素(affective factors)にも十分に目配りをしているところが本論文の独自性として優れていると言える。

次に、地域的にはやや偏りがあるとは言え、専攻が教育、工学、人文学、経済、観光など多様である5つの大学、つまり華東師範大学、華北科技学院、石家荘経済学院、華北電力大学、河北旅游職業学院の学生と教員を調査対象とし、アンケート調査のみならず、聞き取り調査や教室観察を入念に行い、その結果をもとに効果的な教育方法のモデルを作り、1学期間の授業の中でそれを実践し、学期開始時と学期終了時のテストで対象群が対照群より大幅な伸びを示したことを実証したのは、本研究の大きな意義であり、高く評価することができる。

さらに、論文発表会の際に指摘を受けた表記に関する不統一については、時間をかけて指導の下で綿密な修正を行った結果、本論文は博士論文にふさわしいものとなり、そのことによって論旨もより明確になった。口頭試問においても、種々の質問に対して丁寧且的確に答えることができた。本論文は本研究科における初めての英語で書かれた博士論文として、本研究科の後輩院生にも大きな貢献をすることが期待できるであろう。

以上のことから、審査員一同は本論文の学術的価値を認め、これが博士(学術)の学位授与要件を十分に満たしていると判断するものである。

