

高知大学学位授与記録

本学は、次の者に博士（医学）の学位を授与したので、学位規則（昭和28年文部省令第9号）第8条の規定に基づき、その論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨を公表する。

目 次

学位記番号	氏名	学位論文の題目	ページ
甲総医博第150号	中村 里菜	Five-mer peptides prevent short-term spatial memory deficits in A β 25-35-induced Alzheimer's model mouse by suppressing A β 25-35 aggregation and resolving its aggregate form (5残基ペプチドはA β 25-35の凝集形成を抑制及び乖離することでA β 25-35投与アルツハイマー病モデルマウスの短期記憶障害を抑制する)	1
甲総医博第151号	佐竹 哲典	Association between infrapatellar fat pad ultrasound elasticity and anterior knee pain in patients with knee osteoarthritis (変形性膝関節症における膝蓋下脂肪体の超音波弾性と膝前方痛との関連)	6
甲総医博第152号	中島 勇魚	Staphylococcus aureus-derived virulent phenol-soluble modulins α triggers alarmin release to drive IL-36-dependent corneal inflammation (黄色ブドウ球菌由来の毒素phenol-soluble modulin α はアラミンの放出を誘発し、IL-36依存性の角膜炎症を引き起こす)	11
甲総医博第153号	伊藤 広明	Clinical Significance of Surgical Intervention to Restore Swallowing Function for Sustained Severe Dysphagia (持続する重度嚥下障害に対する嚥下機能を回復するための外科的治療の臨床的意義)	16
甲総医博第154号	稲富 惇一	Soy sauce and vanilla odors improve balance ability in children (醤油とバニラの匂いは子どものバランス能力を向上させる)	21

甲総医博第155号	小笠原 史也	Targeting VEGF with bevacizumab inhibits malignant effusion formation of primary human herpesvirus 8-unrelated effusion large B-cell lymphoma in vivo (ベバシズマブによるVEGF標的療法はin vivoにおける原発性ヒトヘルペスウイルス8型陰性浸出液大細胞型B細胞リンパ腫の悪性浸出液形成を抑制する)	26
甲総医博第156号	SHA MD FAZLEY RABBI	Learning-dependent structural plasticity of intracortical and sensory connections to functional domains of the olfactory tubercle (嗅結節機能ドメインへの皮質内および感覚性シナプス結合の学習依存的な可塑性機構)	31
甲総医博第157号	下元 理恵	Current state of knowledge and information sharing among home healthcare professionals involved in heart failure management (心不全管理に関わる在宅医療従事者の知識と情報共有の現状)	36
甲総医博第158号	中路 紀子	Difference in arterial FDG accumulation in healthy study participants between digital PET/CT and standard PET/CT (健常被験者における動脈へのFDG集積の検討：半導体PET/CTと従来装置での比較)	41
甲総医博第159号	森本 暢	Role of tear size and tendon degeneration for development of pain in rat models of rotator cuff tear (ラット腱板断裂モデルにおける断裂サイズの違いと腱板の変性が疼痛に与える影響)	47
甲総医博第160号	山崎 慶子	Dose-response relationships between maternal urinary cotinine and placental weight and ratio of placental weight to birth weight: The Japan Environment and Children's Study (母体の尿中コチニンと胎盤重量および胎盤重量/出生体重比との量反応関係)	52

甲総医博第161号	梶山 泰平	SOCS1 Gene Therapy for Head and Neck Cancers: An Experimental Study (頭頸部がんに対する SOCS1 遺伝子治療の実験的研究)	57
甲総医博第162号	岩村 健司	Questionnaire survey on the conceptual framework, optimal evaluation, and support measures for children's language disorders in Japan using the Delphi method (日本における子どもの言語障害に関する概念的基盤・評価・支援に関するアンケート調査～デルファイ法による検討～)	62
甲総医博第163号	杉本 翔平	Central Nervous System Ischemia Associated with Bevacizumab: An Analysis of the Japanese Adverse Drug Event Report Database (医薬品副作用データベースを活用したベバシズマブによる中枢神経虚血の発症に関する検討)	68

氏 名（本籍）	中村 里菜（京都府）
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	甲総医博第150号
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位授与年月日	令和6年3月4日
学位論文題目	Five-mer peptides prevent short-term spatial memory deficits in Aβ 25-35-induced Alzheimer's model mouse by suppressing Aβ 25-35 aggregation and resolving its aggregate form (5残基ペプチドはAβ 25-35の凝集形成を抑制及び乖離することでAβ 25-35投与アルツハイマー病モデルマウスの短期記憶障害を抑制する)
発 表 誌 名	Alzheimer's Research & Therapy, 15:83 2023 年 4 月

審査委員	主査	教授	村上 一郎
	副査	教授	数井 裕光
	副査	教授	松下 拓也

論文の内容の要旨

論文審査の結果の要旨

学 位 論 文 要 旨

	氏 名	中村 里菜
論 文 題 目	Five-mer peptides prevent short-term spatial memory deficits in Aβ 25-35-induced Alzheimer's model mouse by suppressing Aβ 25-35 aggregation and resolving its aggregate form (5 残基ペプチドは Aβ 25-35 の凝集形成を抑制及び乖離することで Aβ 25-35 投与アルツハイマー病モデルマウスの短期記憶障害を抑制する)	
(論文要旨)		
【背景・目的】 アルツハイマー病 (AD) は、神経変性疾患の一つであり高齢化社会において増加傾向にあるが、症状の対症療法が主となっている。近年、AD 患者の脳内に Aβ 42 の一部である Aβ 25-35 が蓄積していることが明らかになっている。Aβ 25-35 は Aβ 42 の凝集の核であることから AD 治療薬のスクリーニングに有用とされている。我々は今までに、低分子合成ペプチド (JAL9-TA9: YKGSGFRMI) が酵素活性を有することを初めて見出し、短鎖合成酵素ペプチドの総称を Catalytide (Catalytic Peptide) と名付けた。JAL-TA9 の構造活性相関を行なった結果、活性中心は GSGFR であることを明らかにした。本研究では、GSGFR 及び 21 種類の 1 アミノ酸置換体を用いて Aβ 25-35 の凝集抑制及び乖離促進作用を有するペプチドのスクリーニングを行なった。加えて、見出したペプチドの効果を Aβ 25-35 脳室内投与 AD モデルマウスを用いて検討を行なった。		
【方法】		
・ Thioflavin-T (ThT) 凝集抑制効果の検討では 22 種類のペプチドと Aβ 25-35 の反応液を PBS 中 37℃ で反応後 ThT を添加して、反応液の蛍光強度を測定した。凝集乖離作用の検討では、Aβ 25-35 を PBS 緩衝液中 37℃ で 4 時間インキュベーション後の Aβ 25-35 を用いて行った。		
・ 動物 イソフルラン麻酔下、マウス脳固定装置を用いて脳室内に 1 mM Aβ 25-35 または 1 mM GSGFR を 1 μL/min で 3 μL 投与した。認知機能評価は Y-maze test を用いて行った。		
・ 細胞 BV-2 細胞に GSGFR を添加し、CO ₂ インキュベーターで 48 時間インキュベートした。その後、蛍光ラテックスビーズを添加しビーズの貪食能を評価した。		
【結果】 GSGFR 及びその 1 アミノ酸置換体 21 種類を用いて Aβ 25-35 の凝集を抑制または乖離を促進するペプチドのスクリーニングを行なった。その結果、2 種類のペプチド (GSGFR および GSGNR) が Aβ 25-35 の凝集抑制及び凝集体の乖離を促進することが明		

らかとなった。これら 2 種類のペプチドと A β 25-35 の反応液を HPLC 及び LC-MS にて解析した結果、Catalytide 活性ではなく、A β 25-35 と相互作用をすることで凝集体を可溶化していることが示唆された。

次に、GSGFK を用いて A β 25-35 脳室内投与 AD モデルマウスに対する効果を Y-maze test で評価した結果、A β 25-35 単独脳室内投与により認められた代替交代率の低下が顕著に抑制された。これらの結果から、GSGFK は A β 25-35 の凝集抑制及び乖離促進作用により A β 25-35 脳室内投与により惹起される認知機能の低下を抑制できることが明らかになった。

BV-2 細胞の食食能への GSGFK の影響を評価した結果、蛍光ラテックスビーズの取り込みが GSGFK の濃度依存的に増加することが明らかになった。

【結論】

GSGFK は脳内にアミロイドが蓄積することを抑制するとともに蓄積したアミロイドを可溶化することが明らかとなった。さらに可溶性状態となったアミロイドをミクログリアの食食能を活性化することで除去できることが示唆された。

最近、抗体医薬品として A β の凝集を抑制するレカネマブが米国食品医薬品局にて承認され、期待が高まっているが価格や副作用が問題とされている。我々の見出した凝集抑制ペプチドはレカネマブと同様の作用機序で製造コストが非常に低く安全性の高い AD 治療薬候補となり得る。

論文審査の結果の要旨

		氏 名	中村 里菜
審 査 委 員	主 査 氏 名	村上 一郎	
	副 査 氏 名	数井 裕光	
	副 査 氏 名	松下 拓也	

題 目 Five-mer peptides prevent short-term spatial memory deficits in $A\beta$ 25-35-induced Alzheimer's model mouse by suppressing $A\beta$ 25-35 aggregation and resolving its aggregate form
(5 残基ペプチドは $A\beta$ 25-35 の凝集形成を抑制及び乖離することで $A\beta$ 25-35 投与アルツハイマー病モデルマウスの短期記憶障害を抑制する)

著 者 Rina Nakamura, Motomi Konishi, Youichirou Higashi, Motoaki Saito, Toshifumi Akizawa

発表誌名、巻 (号)、ページ (~)、 年 月
Alzheimer's Research & Therapy, 15:83
2023 年 4 月

要 旨

【背景・目的】

アルツハイマー病 (AD) は、神経変性疾患の一つであり高齢化社会において増加傾向にあるが、症状の対症療法が主となっている。近年、AD 患者の脳内に $A\beta$ 42 の一部である $A\beta$ 25-35 が蓄積していることが明らかになっている。 $A\beta$ 25-35 は $A\beta$ 42 の凝集の核であることから AD 治療薬のスクリーニングに有用とされている。我々は今までに、低分子合成ペプチド (JAL9-TA9: YKGS GFRMI) が酵素活性を有することを初めて見出し、短鎖合成酵素ペプチドの総称を Catalytide (Catalytic Peptide) と名付けた。JAL-TA9 の構造活性相関を行なった結果、活性中心は GSGFR であることを明らかにした。本研究では、GSGFR 及び 21 種類の 1 アミノ酸置換体を用いて $A\beta$ 25-35 の凝集抑制及び乖離促進作用を有するペプチドのスクリーニングを行なった。加えて、見出したペプチドの効果を $A\beta$ 25-35 脳室内投与 AD モデルマウスを用いて検討を行なった。

【方法】

・ Thioflavin-T (ThT)

凝集抑制効果の検討では 22 種類のペプチドと A β 25-35 の反応液を PBS 中 37 °C で反応後 ThT を添加して、反応液の蛍光強度を測定した。凝集乖離作用の検討では、A β 25-35 を PBS 緩衝液中 37 °C で 4 時間インキュベーション後の A β 25-35 を用いて行った。

・ 動物

イソフルラン麻酔下、マウス脳固定装置を用いて脳室内に 1 mM A β 25-35 または 1 mM GSGFK を 1 μ L/min で 3 μ L 投与した。認知機能評価は Y-maze test を用いて行った。

・ 細胞

BV-2 細胞に GSGFK を添加し、CO₂ インキュベーターで 48 時間インキュベートした。その後、蛍光ラテックスビーズを添加しビーズの貪食能を評価した。

【結果・考察】

GSGFR 及びその 1 アミノ酸置換体 21 種類を用いて A β 25-35 の凝集を抑制または乖離を促進するペプチドのスクリーニングを行なった。その結果、2 種類のペプチド (GSGFK および GSGNR) が A β 25-35 の凝集抑制及び凝集体の乖離を促進することが明らかとなった。これら 2 種類のペプチドと A β 25-35 の反応液を HPLC 及び LC-MS にて解析した結果、Catalytide 活性ではなく、A β 25-35 と相互作用をすることで凝集体を可溶化していることが示唆された。

次に、GSGFK を用いて A β 25-35 脳室内投与 AD モデルマウスに対する効果を Y-maze test で評価した結果、A β 25-35 単独脳室内投与により認められた代替交代率の低下が顕著に抑制された。これらの結果から、GSGFK は A β 25-35 の凝集抑制及び乖離促進作用により A β 25-35 脳室内投与により惹起される認知機能の低下を抑制できることが明らかになった。

BV-2 細胞の貪食能への GSGFK の影響を評価した結果、蛍光ラテックスビーズの取り込みが GSGFK の濃度依存的に増加することが明らかになった。

【結論】

GSGFK は脳内にアミロイドが蓄積することを抑制するとともに蓄積したアミロイドを可溶化することが明らかとなった。さらに可溶性状態となったアミロイドをミクログリアの貪食能を活性化することで除去できることが示唆された。

最近、抗体医薬品として A β の凝集を抑制するレカネマブが米国食品医薬品局にて承認され、期待が高まっているが価格や副作用が問題とされている。我々の見出した凝集抑制ペプチドはレカネマブと同様の作用機序で製造コストが非常に低く安全性の高い AD 治療薬候補となり得る。

以上の発表の後、公開審査で質疑応答を行った。これらの内容をふまえ、審査委員一同は本論文が高知大学博士（医学）に相応しい価値あるものと判断した。

氏 名（本籍）	佐竹 哲典（高知県）
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	甲総医博第151号
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位授与年月日	令和6年3月4日
学位論文題目	Association between infrapatellar fat pad ultrasound elasticity and anterior knee pain in patients with knee osteoarthritis (変形性膝関節症における膝蓋下脂肪体の超音波弾性と膝前方痛との関連)
発 表 誌 名	Scientific Reports, 13: 20103 2023年11月16日

審査委員	主査	教授	村上 一郎
	副査	教授	藤本 新平
	副査	教授	山上 卓士

論文の内容の要旨

論文審査の結果の要旨

学 位 論 文 要 旨

	氏 名	佐竹 哲典
論 文 題 目	Association between infrapatellar fat pad ultrasound elasticity and anterior knee pain in patients with knee osteoarthritis (変形性膝関節症における膝蓋下脂肪体の超音波弾性と膝前方痛との関連)	
(論文要旨)		
【背景・目的】 膝蓋下脂肪体は膝関節内、滑膜外にある神経に富んだ脂肪組織である。その役割としては関節の適合性向上や運動の円滑化、様々なサイトカインを産出する内分泌機能などが知られている。また、膝前方痛の疼痛源としても認識されている。近年、膝蓋下脂肪体は変形性膝関節症の発症に関与すると言われているが、変形性膝関節症に伴う変化や疼痛との関連は不明な点も多い。本研究では、変形性膝関節症における膝蓋下脂肪体の弾性と膝前方痛の関連について調査した。		
【方法】 2020年7月から2021年12月までの大腿脛骨(FT)関節がKellgren and Lawrence(KL) grade 2以上の変形性膝関節症患者を対象とした。関節リウマチなどの全身炎症性疾患、認知機能低下や対象膝に手術歴を有するもの、膝蓋大腿関節のKL gradeが3以上の症例は除外した。膝蓋下脂肪体の大きさ(体積/体重)はMRI、硬さは超音波エラストグラフィーでのせん断波速度を用いて評価した。膝蓋下脂肪体の大きさ、硬さと、FT関節のKL gradeとの関連についてSpearmanの順位相関係数を用いて解析した。また、歩行時の膝前方痛の有無で二群に分け、年齢、性別、FT関節のKL grade、MRIでのHoffa score、effusion synovitis score、bone marrow lesion score、膝蓋下脂肪体の大きさ、せん断波速度について、二群間で単変量解析、ロジスティック回帰分析を行った。さらに、超音波エラストグラフィーの信頼性を組織学的に評価するため、手術時に採取した膝蓋下脂肪体14検体の最大線維化部位での線維化の割合とせん断波速度についてピアソンの相関分析を行った。		
【結果】 最終解析した97例のうち女性は73例で、平均年齢は71.7歳であった。FT関節のKL gradeが重度になるほど膝蓋下脂肪体は小さく($r=-0.28$; $p=0.006$)、硬く($r=0.45$; $p<0.001$)になっていた。膝前方痛は41例(42.3%)に認めた。膝前方痛に関する単変量解析では、せん断波のみ膝前方痛との有意差を認めた($p=0.007$)。また、FT関節のKL gradeを含めたロジスティック回帰分析では、せん断波速度が唯一の有意な説明変数となり、膝前方痛がある患者ではせん断波速度は高値であった(OR: 61.12, $p=0.019$)。膝蓋下脂肪体の最大線維化部位の割合とせん断波速度との関連については有意な相関は認めなかったものの、線維化の割合が高いとせん断波速度は高い傾向にあった($r=0.51$, $p=0.062$)。		
【考察】 本研究では、変形性膝関節症のX線学的重症度が上がるほど、膝蓋下脂肪体は小さく、硬くなっていた。また、変形性膝関節症のX線学的重症度に関わらず、膝前方痛を有する患者では膝蓋下脂肪体は硬かった。本研究は超音波エラストグラフィーを用いて膝蓋下脂肪体の弾性と膝前方痛の関連を評価した初めての研究である。 過去の報告(Fontanella CG; 2019)では、変形性膝関節症が進行すると膝蓋下脂肪体は小さくなる傾向があるものの、有意差は認めなかった。本研究で有意差を認めた理由として、症例数と末期変形性膝関節症患者の割合が比較的多く、膝蓋下脂肪体の大きさを体重で調整したことが挙げられる。また、変形性膝関節症の進行に伴い滑膜周囲の膝蓋下脂肪体の線維化が起こることは知られており、線維化がせん断波速度に反映していると考えられた。		

膝前方痛を有する変形性膝関節症患者では、膝蓋下脂肪体の硬さとの関連を認めた。膝蓋下脂肪体の炎症が神経終末の変化をもたらし、付随する線維化により膝蓋下脂肪体の弾性と膝前方痛の関連が認められたと推測された。超音波エラストグラフィはMRIと比較し、簡便性や費用対効果に優れている。本研究により、超音波エラストグラフィでの膝蓋下脂肪体の評価が、膝前方痛を伴う変形性膝関節症の疼痛源の診断、治療に寄与するものと考えられた。

論文審査の結果の要旨

		氏 名	佐竹 哲典
審 査 委 員	主 査 氏 名	村上 一郎	
	副 査 氏 名	藤本 新平	
	副 査 氏 名	山上 卓士	印

題 目 Association between infrapatellar fat pad ultrasound elasticity and anterior knee pain in patients with knee osteoarthritis
(変形性膝関節症における膝蓋下脂肪体の超音波弾性と膝前方痛との関連)

著 者 Yoshinori Satake, Masashi Izumi, Koji Aso, Masahiko Ikeuchi

発表誌名、巻 (号)、ページ (~), 年 月
Scientific Reports, 13: 20103
2023 年 11 月 16 日

要 旨

【背景・目的】

膝蓋下脂肪体は膝関節内、滑膜外にある神経に富んだ脂肪組織である。その役割としては関節の適合性向上や運動の円滑化、様々なサイトカインを産出する内分泌機能などが知られている。また、膝前方痛の疼痛源としても認識されている。近年、膝蓋下脂肪体は変形性膝関節症の発症に関与すると言われているが、変形性膝関節症に伴う変化や疼痛との関連は不明な点も多い。本研究では、変形性膝関節症における膝蓋下脂肪体の弾性と膝前方痛の関連について調査した。

【方法】

2020 年 7 月から 2021 年 12 月までの大腿脛骨(FT)関節が Kellgren and Lawrence(KL) grade 2 以上の変形性膝関節症患者を対象とした。関節リウマチなどの全身炎症性疾患、認知機能低下や対象膝に手術歴を有するもの、膝蓋大腿関節の KL grade が 3 以上の症例は除外した。膝蓋下脂肪体の大きさ(体積/体重)は MRI、硬さは超音波エラストグラフィーでのせん断波速度を用いて評価した。膝蓋下脂肪体の大きさ、硬さと、FT 関節の KL grade との関連について Spearman の順位相関係数を用いて解析した。また、歩行時の膝前方痛の有無で二群に分け、年齢、性別、FT 関節の KL grade、MRI での Hoffa score、effusion synovitis score、bone marrow lesion score、膝蓋下脂肪体の大きさ、せん断波速度について、二群間で単変量解析、ロジスティック回帰分析を行った。さらに、超音波エラストグラフィーの信頼性を組織学的に評価するため、手術時に採取した膝蓋下脂肪体 14 検体の最大線維化部位での線維化の割合とせん断波速度についてピアソンの相関分析を行った。

【結果・考察】

最終解析した97例のうち女性は73例で、平均年齢は71.7歳であった。FT関節のKL gradeが重度になるほど膝蓋下脂肪体は小さく($r=-0.28$; $p=0.006$)、硬く($r=0.45$; $p<0.001$)になっていた。膝前方痛は41例(42.3%)に認めた。膝前方痛に関する単変量解析では、せん断波のみ膝前方痛との有意差を認めた($p=0.007$)。また、FT関節のKL gradeを含めたロジスティック回帰分析では、せん断波速度が唯一の有意な説明変数となり、膝前方痛がある患者ではせん断波速度は高値であった(OR: 61.12, $p=0.019$)。膝蓋下脂肪体の最大線維化部位の割合とせん断波速度との関連については有意な相関は認めなかったものの、線維化の割合が高いとせん断波速度は高い傾向にあった($r=0.51$, $p=0.062$)。

本研究では、変形性膝関節症のX線学的重症度が上がるほど、膝蓋下脂肪体は小さく、硬くなっていた。また、変形性膝関節症のX線学的重症度に関わらず、膝前方痛を有する患者では膝蓋下脂肪体は硬かった。本研究は超音波エラストグラフィーを用いて膝蓋下脂肪体の弾性と膝前方痛の関連を評価した初めての研究である。

過去の報告(Fontanella CG; 2019)では、変形性膝関節症が進行すると膝蓋下脂肪体は小さくなる傾向があるものの、有意差は認めなかった。本研究で有意差を認めた理由として、症例数と末期変形性膝関節症患者の割合が比較的多く、膝蓋下脂肪体の大きさを体重で調整したことが挙げられる。また、変形性膝関節症の進行に伴い滑膜周囲の膝蓋下脂肪体の線維化が起こることは知られており、線維化がせん断波速度に反映していると考えられた。

【結論】

膝前方痛を有する変形性膝関節症患者では、膝蓋下脂肪体の硬さとの関連を認めた。膝蓋下脂肪体の炎症が神経終末の変化をもたらし、付随する線維化により膝蓋下脂肪体の弾性と膝前方痛の関連が認められたと推測された。超音波エラストグラフィーはMRIと比較し、簡便性や費用対効果に優れている。本研究により、超音波エラストグラフィーでの膝蓋下脂肪体の評価が、膝前方痛を伴う変形性膝関節症の疼痛源の診断、治療に寄与するものと考えられた。

以上の発表の後、公開審査で質疑応答を行った。これらの内容をふまえ、審査委員一同は本論文が高知大学博士(医学)に相応しい価値あるものと判断した。

氏 名（本籍）	中島 勇魚（高知県）
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	甲総医博第152号
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位授与年月日	令和6年3月4日
学位論文題目	Staphylococcus aureus-derived virulent phenol-soluble modulin α triggers alarmin release to drive IL-36-dependent corneal inflammation （黄色ブドウ球菌由来の毒素phenol-soluble modulin α はアラミンの放出を誘発し、IL-36依存性の角膜炎症を引き起こす）
発 表 誌 名	Microbes and Infection.doi:10.1016/j.micinf.2023.105237. Online ahead of print. 2023年10月5日（Article published online）

審査委員	主査	教授	大畑	雅典
	副査	教授	山岸	由佳
	副査	教授	中井	浩三

論文の内容の要旨

論文審査の結果の要旨

学 位 論 文 要 旨

	氏 名	中島 勇魚
論 文 題 目	Staphylococcus aureus-derived virulent phenol-soluble modulins triggers alarmin release to drive IL-36-dependent corneal inflammation (黄色ブドウ球菌由来の毒素 phenol-soluble modulins α はアラミンの放出を誘発し、IL-36 依存性の角膜炎症を引き起こす)	
(論文要旨)		
【背景と目的】 角膜は眼球の最外側に位置し、視覚においてレンズの役割を果たしている血管を有さない透明な組織である。細菌性角膜炎においては、菌から放出される毒素や炎症細胞の浸潤などにより、角膜に癒痕を形成し不可逆的な視力低下を生じる場合がある。 黄色ブドウ球菌は、細菌性角膜炎の最も一般的な原因菌のひとつであり、近年ではメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) のような薬剤耐性菌による角膜炎の報告も増加してきている。MRSA においては院内感染型 MRSA と市中感染型 MRSA で菌の毒性の強さが異なることが知られており、近年毒性の差は黄色ブドウ球菌が産生する毒素であるフェノール可溶性モジュリン α (PSMα) 産生が関与していることが明らかとなってきた。角膜炎患者から分離される MRSA の ST764 は院内感染型 MRSA にも関わらず、psm-α 毒素を多量に産生し市中感染型と同等に強毒化していることが報告されている。本研究では角膜炎における PSMα の役割を明らかにする目的で、PSMα 産生株と非産生株の黄色ブドウ球菌を用いて、細胞培養、器官培養および、BALB/c マウス角膜炎モデルにおける PSMα の作用機序を検討した。 【方法】 細菌株は黄色ブドウ球菌 PSMα 産生株 (WT 株) あるいは PSMα 欠失株 (Δpsmα 株) を用いた。ヒト角膜培養細胞では、SV40 不死化ヒト角膜上皮細胞およびヒト角膜線維芽細胞へ、WT 株もしくは ΔPSMα 株の培養上清を添加して培養し、乳酸脱水素酵素 (LDH) 遊離や、アラミン IL-1α と IL-36α を測定した。マウス角膜器官培養として、BALB/c マウスより角膜を摘出し、WT 株と Δpsmα 株の培養上清へ浸漬した。切片を組織学的に評価し、また ELISA 法および real-time PCR 法にて、サイトカインやケモカインの発現を検討した。マウス角膜炎モデルは、BALB/c マウスの角膜上皮を搔抓し、WT 株もしくは Δpsmα 株の菌株あるいは細菌の培養上清、リコンビナント PSMα を点眼した後、経時的に角膜上皮欠損の面積を測定し、角膜内の生菌数、MPO(myeloperoxidase)活性、および組織学的検討により角膜への炎症細胞浸潤を評価した。またマウス角膜炎モデルにおけるアラミンの役割を調べるため、IL-1α、もしくは IL-36α 受容体拮抗薬を点眼し上皮の創傷治癒と炎症反応について検討した。		

【結果】

WT 株を感染させた角膜は Δ psma 株による感染と比較し、角膜に感染した細菌数は同等であったが、有意に角膜上皮創傷治癒が遅延し、MPO 活性の上昇と好中球浸潤の増加を認めた。また、PSM α 産生株の培養上清は細胞毒性を示し、ヒト角膜培養細胞においては LDH 放出を促進し、マウス角膜器官培養では角膜上皮を非薄化させ、マウス角膜炎モデルでは、マウス角膜の創傷治癒を阻害し、角膜へ炎症細胞浸潤を誘導した。さらに PSM α 産生株の上清は、PSM α 欠損株と比較し、ヒト角膜細胞培養およびマウス角膜器官培養においてアラミン IL-1 α 、IL-36 α の放出を誘発し、マウス角膜器官培養およびマウス角膜炎においてケモカインの発現を増加させた。さらに PSM α 産生黄色ブドウ球菌の上清、PSM α 産生黄色ブドウ球菌、組換え型 PSM α によって誘導されるマウス角膜炎は、IL-1 受容体拮抗薬では軽減されず、IL-36 受容体拮抗薬により軽減された。

【考察】

黄色ブドウ球菌は、PSM α 依存的に角膜感染後の上皮創傷治癒障害と角膜炎を誘導することが示唆された。また角膜炎が IL-36 α 中和により軽減されることから、黄色ブドウ球菌による角膜炎においては、菌体や他の毒素より、PSM α とその後に放出される IL-36 α が、それぞれ重要な細胞傷害因子と炎症促進因子であることが示された。角膜感染症の治療においては、細菌を迅速に除去するとともに、瘢痕化を防ぎ、角膜の透明性を維持するために炎症や組織損傷を最小限に抑える必要がある。そのため抗生剤での治療に加え、PSM α や IL-36 α をターゲットとすることで、黄色ブドウ球菌角膜炎の視力予後が改善する可能性があると考えられた。

論文審査の結果の要旨

		氏 名	中島 勇魚
審 査 委 員	主 査 氏 名	大畑 雅典	
	副 査 氏 名	山岸 由佳	
	副 査 氏 名	中井 浩三	

題 目 *Staphylococcus aureus*-derived virulent phenol-soluble modulin α triggers alarmin release to drive IL-36-dependent corneal inflammation
(黄色ブドウ球菌由来の毒素 phenol-soluble modulin α はアラミンの放出を誘発し、IL-36 依存性の角膜炎症を引き起こす)

著 者 Isana Nakajima, Ken Fukuda, Waka Ishida, Tatsuma Kishimoto, Aozora Kuwana, Takashi Suzuki, Chikara Kaito, Kenji Yamashiro

発表誌名、巻 (号)、ページ (~), 年 月
Microbes and Infection. doi:10.1016/j.micinf.2023.105237. Online ahead of print.
2023 年 10 月 5 日 (Article published online)

要 旨

【背景・目的】

細菌性角膜炎においては、細菌から放出される毒素やアラミン、炎症細胞の浸潤などにより角膜に瘢痕を形成し不可逆的な視力低下が生じる場合がある。黄色ブドウ球菌は細菌性角膜炎の最も一般的な原因菌のひとつであり、近年ではメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) のような薬剤耐性菌による角膜炎の報告が増加している。MRSA 感染においては、院内感染型 MRSA と市中感染型 MRSA では毒性レベルが異なり、市中感染型 MRSA は院内感染型 MRSA より毒性が強いことが知られている。その毒性の差は黄色ブドウ球菌が産生する毒素であるフェノール可溶性モジュリン α (PSM α) が関与することも明らかとなってきた。角膜炎患者から分離される MRSA の ST764 は院内感染型 MRSA であるにも関わらず、PSM α 毒素を多量に産生し、市中感染型と同等に強毒化していることが報告されている。

本研究では角膜炎における PSM α の役割を明らかにする目的で、PSM α 産生株と非産生株の黄色ブドウ球菌を用いて、ヒト培養角膜細胞、マウス培養角膜、および BALB/c マウス角膜炎モデルにおける PSM α の作用機序を調べた。

【方法】

本研究では、黄色ブドウ球菌PSM α 産生株（WT株）とPSM α 欠失株（ Δ psm α 株）を用いた。ヒト培養角膜細胞を用いた実験では、SV40不死化ヒト角膜上皮細胞およびヒト角膜線維芽細胞にWT株もしくは Δ PSM α 株の培養上清を添加して培養し、細胞毒性の指標として乳酸脱水素酵素（LDH）遊離レベル、および培養上清中のアラーミンIL-1 α とIL-36 α 濃度を測定した。マウス培養角膜を用いた実験では、マウスより角膜を摘出し、WT株もしくは Δ psm α 株の培養上清に浸漬した。切片を組織学的に評価し、サイトカインやケモカインの発現レベルをELISA法およびリアルタイムPCR法で解析した。マウス角膜炎モデルを用いた実験では、マウスの角膜上皮を搔扱し、WT株もしくは Δ psm α 株の菌株、その細菌培養上清、あるいはリコンビナントPSM α を点眼した後、経時的に角膜上皮欠損の面積を測定し、角膜内の生菌数、好中球数の指標としてMPO（myeloperoxidase）活性、および組織学的検討により角膜への炎症細胞浸潤を評価した。また、マウス角膜炎モデルにおけるアラーミンの役割を調べるため、IL-1 α もしくはIL-36 α 受容体拮抗薬を点眼し、上皮の創傷治癒と炎症反応レベルを評価した。

【結果・考察】

マウス角膜炎モデルにおいて、WT株を感染させた角膜では Δ psm α 株による感染と比較し、感染後4日までの生菌数は同等であったが、有意に角膜上皮創傷治癒が遅延し、MPO活性の上昇と組織学的にも好中球浸潤の増加を認めた。また、WT株の培養上清はヒト角膜細胞からのLDH放出を促進したことから、WT株の細胞毒性が示唆された。さらに、WT株の培養上清はマウス角膜上皮を非薄化させ、マウス角膜炎モデルにおいても、マウス角膜の創傷治癒を阻害し、角膜への炎症細胞浸潤を誘導した。また、ヒト培養角膜細胞およびマウス培養角膜において、WT株の培養上清は Δ psm α 株に比較し、アラーミンIL-1 α 、IL-36 α の放出を誘発した。マウス培養角膜およびマウス角膜炎モデルにおいても、ケモカイン（CCL2、CCL3、CCL4、CXCL1、CXCL2）の発現を増加させた。さらに、WT株の培養上清、WT菌体、および組換え型PSM α の投与によって誘導されるマウス角膜炎はIL-1受容体拮抗薬では軽減されず、IL-36受容体拮抗薬により軽減された。

黄色ブドウ球菌はPSM α 依存的に角膜感染後の上皮創傷治癒障害と角膜炎を誘導することが示唆された。角膜炎がIL-36 α 受容体拮抗薬により軽減されたことから、菌体や他の毒素より、PSM α とその後に放出されるIL-36 α が細胞傷害因子と炎症促進因子であることが示唆された。

【結論】

黄色ブドウ球菌による角膜炎においては、細菌によって産生されるPSM α およびそれに続いて放出されるIL-36 α が炎症を誘引することが示唆された。

以上のように、本論文は、黄色ブドウ球菌角膜炎においては、抗菌薬による治療に加え、PSM α やIL-36 α を標的にすることで視力予後が改善し得る可能性があることを示した論文であり、医学的に高い価値を有するものである。よって、審査委員一同は本論文が高知大学博士（医学）に相応しい価値あるものと判断した。

氏 名（本籍）	伊藤 広明（三重県）
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	甲総医博第153号
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位授与年月日	令和6年3月4日
学位論文題目	Clinical Significance of Surgical Intervention to Restore Swallowing Function for Sustained Severe Dysphagia （持続する重度嚥下障害に対する嚥下機能を回復するための外科的治療の臨床的意義）
発 表 誌 名	Journal of Clinical Medicine 12(17):5555 2023年8月26日

審査委員	主査	教授	山本	哲也
	副査	教授	瀬尾	宏美
	副査	教授	松下	拓也

論文の内容の要旨

論文審査の結果の要旨

学 位 論 文 要 旨

	氏 名	伊藤 広明
論 文 題 目	Clinical Significance of Surgical Intervention to Restore Swallowing Function for Sustained Severe Dysphagia (持続する重度嚥下障害に対する嚥下機能を回復するための外科的治療の臨床的意義)	
(論文要旨)		
背景・目的： 人口の高齢化に伴い、嚥下障害による経口摂取不良や誤嚥性肺炎の増加は社会的に重大な問題になっている。保存的治療としては、嚥下リハビリテーションなどが基本であるが、重度あるいは進行性の嚥下障害においては十分な効果が得られない。このような重度嚥下障害に対し、発声などの喉頭機能を温存しつつ嚥下機能を代償する嚥下機能改善手術がある。本研究では、嚥下機能改善手術を施行した患者の術後経過を経時的に評価することで、手術の臨床的意義を検討する。		
方法： 2008～2018年に、高知大学医学部附属病院で嚥下機能改善手術を施行し、術前後で嚥下機能評価を行えた25例を対象とした。嚥下障害の要因は、脳血管障害16例、加齢5例、その他4例であった。主な術式は、輪状咽頭筋切断術、喉頭挙上術、声帯内方移動術であった。 経口摂取状況の評価には藤島のFood Intake Level Scale (FILS) を、嚥下機能評価には兵頭のvideoendoscopic examination score (VEES)を用いた。FILSは、経口摂取状況を1～10のレベルで評価するもので、レベルが高いほど摂食状況が良好なことを意味する。VEESは、咽頭期嚥下機能を内視鏡による観察下に評価するもので、咽喉頭の運動機能と感覚機能に関連する4項目を、それぞれ0～3点で評価し、点数が高いほど重度の嚥下障害となる。		
結果： 患者の年齢は平均70.4歳(43～87歳)で、70代が最も多く(9例)、次いで80代(7例)であった。全例に輪状咽頭筋切断術を行い、15例に喉頭挙上術を、3例に声帯内方移動術を併用した。 FILSの平均は、術前4.0から術後最良時7.1、最終受診時6.7に有意に改善した。退院時に経口摂取が自立した例(FILS 7以上)は40%で、退院後に最大72%となった。最終		

受診時に、70歳未満では86%が経口摂取を自立できていたのに対し、80歳以上では45%しか自立できていなかった。

VEESは、術前7.7から術後最良時4.7、最終受診時4.4に有意に改善した。9例は最良時と比べ最終受診時に悪化した。経口摂取不可能とされる9点以上の例は認めなかった。これら9例中3例は、代替栄養を要するFILS4～5レベルであったが、いずれも高齢で認知機能低下を認めた。脳血管障害例についてみると、FILSは術前の平均3.1から、術後最良時7.2に改善したが、VEESにて咽喉頭の感覚機能が不良な例は、改善効果が低い傾向にあった。

考察：

高度嚥下障害例に対する嚥下機能改善手術後には、FILSおよびVEESがともに有意に改善し、経口摂取不能であった患者においても、最良時には65%が経口摂取自立に至った。これは本手術治療の有効性を示し、非進行性の脳血管障害例では特に良好であった。

嚥下機能改善手術は、障害された嚥下の咽頭期の運動機能を代償・増強する治療である。しかし、咽喉頭の機能障害を完全に回復するのは困難で、感覚機能も改善しない。したがって、経口摂取の回復には術後の嚥下リハビリテーションが必須である。このため、治療意欲、認知機能、運動機能が保たれていることが不可欠だが、高齢者ではこれらが損なわれていることがあり治療効果が劣る。

今回の結果から、嚥下機能改善手術の適応について、以下のように提案する。①保存的治療に抵抗し、嚥下機能の改善が不十分、②原疾患が安定し、非進行性、③主に咽頭期障害の嚥下障害、④70歳以下、⑤身体機能や認知機能が良好、⑥咽喉頭感覚機能が良好、⑦経口摂取の意欲がある、⑧自宅等で必要な支援が受けられる。

論文審査の結果の要旨

		氏 名	伊藤 広明
審 査 委 員	主 査 氏 名	山本 哲也	
	副 査 氏 名	瀬尾 宏美	印
	副 査 氏 名	松下 拓也	

題 目 Clinical Significance of Surgical Intervention to Restore Swallowing Function for Sustained Severe Dysphagia
(持続する重度嚥下障害に対する嚥下機能を回復するための外科的治療の臨床的意義)

著 者 Hiroaki Ito, Asuka Nagao, Suguru Maeda, Maya Nakahira, Masamitsu Hyodo

発表誌名、巻 (号)、ページ (～)、 年 月
Journal of Clinical Medicine 12(17):5555
2023 年 8 月 26 日

要 旨

【背景・目的】

人口の高齢化に伴い、嚥下障害による経口摂取不良や誤嚥性肺炎の増加は社会的に重大な問題になっている。嚥下障害に対する保存的治療としては、嚥下リハビリテーションなどが基本であるが、重度あるいは進行性の嚥下障害においては十分な効果が得られない。そのような重度嚥下障害では発声などの喉頭機能を温存しつつ嚥下機能を改善する外科的治療が適応されるが、その適応基準は確立されていない。本研究では、嚥下機能改善手術を施行した症例における治療効果について客観的指標を用いて経時的に評価し、嚥下機能改善手術の臨床的意義を検討した。

【方法】

対象は、2008～2018年に高知大学医学部附属病院で嚥下機能改善手術を施行し、術前後で嚥下機能評価を実施できた25例で、年齢は43～87歳（平均70.4歳）で、70歳代が9例と最も多く、次いで80歳代が7例であった。嚥下障害の原因は脳血管障害16例、加齢5例、その他4例であった。嚥下機能の評価は、Food Intake Level Scale (FILS)およびVideoendoscopic examination score (VEES、兵頭スコア)を用いた。FILSは経口摂取状態を1～10のレベルで評価するもので、レベルが高いほど摂取状況が良好なことを意味する。VEESは咽頭期嚥下機能を内視鏡を用いて評価

するもので、咽喉頭の運動機能と感覚機能に関連する4項目をそれぞれ0～3点で評価し、点数が高いほど嚥下障害が重度である。

【結果】

対象の全例に輪状咽頭筋切断術および舌骨下筋群切除術が施行されており、これらに加え、15例で喉頭挙上術、3例で声帯内方移動術、2例で甲状軟骨側板切除術/咽頭縫縮術、2例で頸椎骨棘切除術、1例で食道憩室切除術が併用されていた。

術前のFLISの平均は4.0であったが、退院時は5.4、術後最良時は7.1、最終受診時には6.7と有意に改善していた。経口摂取が自立可能なFLISレベル7以上の症例は退院時40%であったが、退院後には最大72%となっていた。最終受診時の経口摂取自立率は70歳未満では86%であったのに対し、80歳以上では45%であった。術前のVEESの平均は7.7であったが、退院時には6.0、術後最良時には4.7、最終受診時は5.4と有意に改善していた。9例において最良時に比べ最終受診時にVEESスコアは悪化していたが、経口摂取不可能とされるスコア9以上の症例は認められなかった。これら9例中3例は代替栄養を要するFILS:4～5の症例であったが、いずれも高齢で認知機能低下を有する症例であった。

脳血管障害例についてみると、術前のFILSは平均3.1であったが術後最良時は7.2に改善したが、VEESにて咽喉頭の感覚機能が不良な症例は改善効果が低い傾向にあった。

【考察】

高度嚥下障害例において、嚥下機能改善手術後にはFILSおよびVEESいずれも有意に改善し、経口摂取不能であった症例の65%が経口摂取が自立可能となり、本療法の有効性が示された。

嚥下機能改善手術は障害された咽頭期の嚥下機能を代償・増強する治療法であるが、咽喉頭の機能を完全に回復することは困難で、感覚機能も改善しない。したがって、嚥下機能の回復には術後の嚥下リハビリテーションが必須であり、そのためには、治療意欲、認知機能・運動機能が保たれていることが不可欠であるが、高齢者ではそれらが損なわれていることがある。

今回の検討結果より、嚥下機能改善手術の臨床的有効性が示されたが、その適応については、①咽頭期障害を主とする嚥下障害、②リハビリテーション等の保存的治療で嚥下機能の改善が得られない例、③原疾患の状態が安定している、④経口摂取の強い意欲がある、⑤術後のリハビリテーションが行える意識レベルや認知機能、ADLが保たれている、⑥退院後の食事ケアや介護に家族等の協力が得られる、⑦年齢が概ね70歳以下、⑧咽喉頭の感覚が保たれていることが基準になると考えられる。

以上のように、本論文は持続する重度の嚥下障害に対する外科的治療の有効性を示したものであり、医学的に高い価値を有するものである。よって、審査委員一同は本論文が高知大学博士(医学)に相応しい価値あるものと判断した。

氏 名（本籍）	稲富 惇一（大阪府）
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	甲総医博第154号
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位授与年月日	令和6年3月22日
学位論文題目	Soy sauce and vanilla odors improve balance ability in children （醤油とバニラの匂いは子どものバランス能力を向上させる）
発 表 誌 名	Journal of Sensory Studies: e12871 2023年8月21日
審査委員	主査 教授 池内 昌彦 副査 教授 藤枝 幹也 副査 教授 上羽 哲也

論文の内容の要旨

論文審査の結果の要旨

学 位 論 文 要 旨

	氏 名	稲富 惇一
論 文 題 目	Soy sauce and vanilla odors improve balance ability in children (醤油とバニラの匂いは子どものバランス能力を向上させる)	
【背景】 食物関連の嗅覚刺激が運動反応の改善を示すといった報告が近年増えている。未熟児ではバニラの嗅覚刺激で吸啜反応が改善し、成人では醤油の嗅覚刺激後に上肢のリーチ距離が向上する。一方、幼児への効果は明らかになっていない。子どもにとって食事は生活の中で特に重要なイベントであり、食物関連の匂いが運動に与える影響は大きいと考えられる。本研究では、食物関連の嗅覚刺激が幼児の運動反応を向上させるのか検討した。嗅覚刺激には子どもが塩味・甘味を好むこと、乳児と成人で効果が認められていることから醤油とバニラを選択し、効果判定の運動評価は食行動時に最適な姿勢を維持する上で重要となるバランス能力を指標にした。以上から仮説を「醤油・バニラの嗅覚刺激は幼児のバランス能力が向上する」とし、検証を行った。本研究によって嗅覚刺激の有効性が認められれば、身体障がい児の作業療法に適用できる可能性がある。		
【目的】 醤油・バニラの嗅覚刺激が 3～6 歳児のバランス能力を向上させるのか明らかにする。		
【方法】 研究デザインは層別ランダム化比較試験を選択し、倫理委員会の承認を得た上で開始した。参加者の募集は、高知県内の保育園・幼稚園の中で園長に研究の許可が得られた 2 園で行い、保護者に研究の説明文書を配布した。参加者は、保護者の同意を得た 3～6 歳の定型発達児 67 名 (5.1±0.9 歳、男児 30 名、女児 37 名) で、男女比に偏りが出ないようシミュレーション法にて無作為に醤油嗅覚群・バニラ嗅覚群・水嗅覚群 (コントロール群) に分けた。嗅覚刺激によるバランス能力への効果判定は、上肢の前方最大到達距離計測 (Functional Reach Test : FRT) と、重心動揺計を用いた FRT 中の重心前方移動距離と左右動揺中心変位・左右動揺最大振幅の計測によって行うこととした。介入は 1 人 1 回昼食 1 時間前とし、まず FRT 練習を 2 回行った。次に、事前評価として FRT を 2 回計測し、参加者に嗅覚刺激を与えた。嗅覚刺激は紙製スティックに匂い溶液を 40～60 μl 浸漬させたものを 20 秒与え、何の匂いがするか尋ねた。その後、事後評価として FRT を 2 回計測し終了とした。除外基準は、介入中に常時指示が必要・徒手的介助を要する・静止立位が保持できない、の 3 つを設けた。分析は、測定結果に対して Grubbs-Smirnov 棄却検定を行った後、二元配置分散分析と多重比較検定 (Bonferroni 法) を実施した。また、嗅覚刺激前後の変化値を 3 群間で比較するために一元配置分散分析と多重比較検定 (Bonferroni 法) を行った。統計学的有意水準は 5% とした。		

【結果】

除外基準に 11 名、外れ値に 8 名が該当し、最終的に醤油嗅覚群 16 名、バニラ嗅覚群 14 名、水嗅覚群 18 名に対して分析を行った。3 群間の年齢、性別、身長、体重、事前評価時の FRT・重心動揺計の測定結果に有意差は無く、また全ての参加者が刺激に用いた匂いが何の匂いかを当てることができた。二元配置分散分析の結果、嗅覚刺激の種類と前後比較との交互作用を FRT と重心前方移動距離に認めた。多重比較検定では、FRT は嗅覚刺激の前後比較で醤油・バニラが、群間比較では醤油が水よりも有意にバランス能力を高めた。重心前方移動距離は嗅覚刺激の前後比較で醤油が、群間比較では醤油が水よりも有意に正の影響を認めた。嗅覚刺激前後の変化値の 3 群間比較では、FRT にて醤油とバニラは水よりも、重心前方移動距離は醤油が水よりもバランス能力の向上を有意に認めた。

【考察】

醤油・バニラの嗅覚刺激が 3～6 歳児のバランス能力を向上させることが明らかになった。食事動作は上肢運動の連続であり、その間最適な姿勢を保つためにバランス能力が必要である。また、幼児では食物関連の匂いを嗅いだ後、食行動が予期的に引き起こされることが分かっている。今回、幼児が好む醤油とバニラの匂いは、予期的な食行動を誘発し、食事動作と関連深いバランス能力を高めた可能性がある。また本研究は食前の空腹時の幼児で検討したが、満腹時は食物関連の匂いは知覚されにくく不快に感じることもあるため、食後の満腹時においても同様の結果が得られるのか検証する必要がある。今後は身体障がい児に対して同様の効果が見られるのか検討していきたい。

論文審査の結果の要旨

		氏 名	稲富 惇一
審 査 委 員	主 査 氏 名	池内 昌彦	
	副 査 氏 名	藤枝 幹也	
	副 査 氏 名	上羽 哲也	

題 目 Soy sauce and vanilla odors improve balance ability in children
(醤油とバニラの匂いは子どものバランス能力を向上させる)

著 者 Junichi Inatomi, Kiwa Yasuoka, Hideaki Takebayashi, Yutaka Yano, Satoko Kataoka, Masahiro Yamaguchi

発表誌名、巻 (号)、ページ (~)、 年 月
Journal of Sensory Studies: e12871
2023 年 8 月 21 日

要 旨

【背景・目的】

食物関連の嗅覚刺激が運動反応の改善を示すといった報告が近年増えている。未熟児ではバニラの嗅覚刺激で吸啜反応が改善し、成人では醤油の嗅覚刺激後に上肢のリーチ距離が向上する。一方、幼児への効果は明らかになっていない。子どもにとって食事は生活の中で特に重要なイベントであり、食物関連の匂いが運動に与える影響は大きいと考えられる。本研究では、食物関連の嗅覚刺激が幼児の運動反応を向上させるのか検討した。嗅覚刺激には子どもが塩味・甘味を好むこと、乳児と成人で効果が認められていることから醤油とバニラを選択し、効果判定の運動評価は食行動時に最適な姿勢を維持する上で重要となるバランス能力を指標にした。以上から仮説を「醤油・バニラの嗅覚刺激は幼児のバランス能力を向上させる」とし、検証を行った。本研究によって嗅覚刺激の有効性が認められれば、身体障害児の作業療法に適用できる可能性がある。本研究の目的は、醤油・バニラの嗅覚刺激が3～6歳児のバランス能力を向上させるのか明らかにすることである。

【方法】

研究デザインは層別ランダム化比較試験を選択し、倫理委員会の承認を得た上で開始した。参加者の募集は、高知県内の保育園・幼稚園の中で園長に研究の許可が得られた2園で行い、

保護者に研究の説明文書を配布した。参加者は、保護者の同意を得た3～6歳の定型発達児67名(5.1±0.9歳、男児30名、女児37名)で、男女比に偏りが出ないようにシミュレーション法にて無作為に醤油嗅覚群・バニラ嗅覚群・水嗅覚群(コントロール群)に分けた。嗅覚刺激によるバランス能力への効果判定は、上肢の前方最大到達距離計測(Functional Reach Test: FRT)と、重心動揺計を用いたFRT中の重心前方移動距離と左右動揺中心変位・左右動揺最大振幅の計測によって行うこととした。介入は1人1回昼食1時間前とし、まずFRT練習を2回行った。次に、事前評価としてFRTを2回計測し、参加者に嗅覚刺激を与えた。嗅覚刺激は紙製スティックに匂い溶液を40～60μl浸漬させたものを20秒与え、何の匂いがするか尋ねた。その後、事後評価としてFRTを2回計測し終了とした。除外基準は、介入中に常時指示が必要・徒手介助を要する・静止立位が保持できない、の3つを設けた。分析は、測定結果に対してGrubbs-Smirnov棄却検定を行った後、二元配置分散分析と多重比較検定(Bonferroni法)を実施した。また、嗅覚刺激前後の変化値を3群間で比較するために一元配置分散分析と多重比較検定(Bonferroni法)を行った。統計学的有意水準は5%とした。

【結果】

除外基準に11名、外れ値に8名が該当し、最終的に醤油嗅覚群16名、バニラ嗅覚群14名、水嗅覚群18名に対して分析を行った。3群間の年齢、性別、身長、体重、事前評価時のFRT・重心動揺計の測定結果に有意差は無く、また全ての参加者が刺激に用いた匂いが何の匂いかを当てることができた。二元配置分散分析の結果、嗅覚刺激の種類と前後比較との交互作用をFRTと重心前方移動距離に認めた。多重比較検定では、FRTは嗅覚刺激の前後比較で醤油・バニラが、群間比較では醤油が水よりも有意にバランス能力を高めた。重心前方移動距離は嗅覚刺激の前後比較で醤油が、群間比較では醤油が水よりも有意に正の影響を認めた。嗅覚刺激前後の変化値の3群間比較では、FRTにて醤油とバニラは水よりも、重心前方移動距離は醤油が水よりもバランス能力の向上を有意に認めた。

【考察】

醤油・バニラの嗅覚刺激が3～6歳児のバランス能力を向上させることが明らかになった。食事動作は上肢運動の連続であり、その間最適な姿勢を保つためにバランス能力が必要である。また、幼児では食物関連の匂いを嗅いだ後、食行動が予期的に引き起こされることが分かっている。今回、幼児が好む醤油とバニラの匂いは、予期的な食行動を誘発し、食事動作と関連深いバランス能力を高めた可能性がある。また本研究は食前の空腹時の幼児で検討したが、満腹時は食物関連の匂いは知覚されにくく不快に感じることもあるため、食後の満腹時においても同様の結果が得られるのか検証する必要がある。今後は身体障害児に対して同様の効果が見られるのか検討が必要である。

以上の発表の後、公開審査で質疑応答を行った。これらの内容をふまえ、審査委員一同は本論文が高知大学博士(医学)に相応しい価値あるものと判断した。

氏 名（本籍）	小笠原 史也（高知県）
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	甲総医博第155号
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位授与年月日	令和6年3月22日
学位論文題目	Targeting VEGF with bevacizumab inhibits malignant effusion formation of primary human herpesvirus 8-unrelated effusion large B-cell lymphoma in vivo (ベバシズマブによるVEGF標的療法はin vivoにおける原発性ヒトヘルペスウイルス8型陰性浸出液大細胞型B細胞リンパ腫の悪性浸出液形成を抑制する)
発 表 誌 名	Journal of Cellular and Molecular Medicine, 26(22): 5580-5589 2022年11月

審査委員	主査	教授	佐竹	悠良
	副査	教授	村上	一郎
	副査	教授	山城	健児

論文の内容の要旨

論文審査の結果の要旨

学 位 論 文 要 旨

	氏 名	小笠原 史也
論 文 題 目	Targeting VEGF with bevacizumab inhibits malignant effusion formation of primary human herpesvirus 8-unrelated effusion large B-cell lymphoma in vivo (ベバシズマブによるVEGF標的療法はin vivoにおける原発性ヒトヘルペスウイルス8型陰性浸出液大細胞型B細胞リンパ腫の悪性浸出液形成を抑制する)	
(論文要旨)		
【背景と目的】 原発性浸出液リンパ腫 (Primary effusion lymphoma, PEL) は腫瘍を形成せず体腔液中で増殖することを特徴とするB細胞リンパ腫であり、ヒトヘルペスウイルス8型 (human herpesvirus 8, HHV8) 感染が関与する。一方で、我が国ではHHV8陰性の症例が多く、HHV8陽性例とは異なった疾患概念であると提唱されている。そのため、原発性HHV8陰性浸出液大細胞型B細胞リンパ腫 (HHV8-unrelated effusion large B-cell lymphoma, HHV8陰性ELBCL) や原発性浸出液リンパ腫類似リンパ腫 (PEL-like lymphoma, PEL-LL) などと呼称され、HHV8陽性のPELとは区別されている。 原発性HHV8陰性ELBCLの問題点として、比較的稀な疾患であることから標準治療法の確立が進んでいないこと、一部の症例では予後不良であること、があげられる。腫瘍性体腔液形成との関連が予想される要因としては、腫瘍微小環境における血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) による血管透過性亢進が予想されるが、本疾患における体腔液形成メカニズムは十分に解明されていない。その大きな原因の一つとして動物実験モデルの欠如が挙げられる。そこで我々が創出したHHV8陰性ELBCLマウスモデルを使用して、本疾患におけるVEGFの役割を調べることを目的とした。		
【方法】 in vitro 研究では、HHV8 陰性 ELBCL 細胞株として既存の STR-428 と OGU1、そして我々が樹立した Pell-1 と Pell-2 を使用した。また比較対象として7つの HHV8 陽性 PEL 細胞株を使用した。 in vivo 研究では、Pell-1 および Pell-2 由来異種移植マウスを用いた。NOD/SCID マウスに放射線全照射の前処置を行い、その 1 日後にマウスの腹腔内に細胞株を接種することで細胞株由来異種移植モデルを作成した。STR-428 および OGU1 細胞はマウスに生着しなかった。 VEGF の濃度測定は ELISA 法によって行った。VEGFR1 および VEGFR2 mRNA の発現レベルは定量的リアルタイム RT-PCR で評価した。統計解析には、Mann-Whitney nonparametric U 検定を使用してグループのペア間の差異を検定した。2 つ以上のグループを比較するには、Kruskal-Wallis ANOVA 検定の後の Dunn 多重比較検定を使用した。P 値が 0.05 未満を有意とした。		
【結果】 先ず、in vitro 環境における VEGF 産生能の検討を行った。調べた 7 つの HHV8 陽性 PEL 細胞株全ての培養液上清中で高レベルの VEGF が検出されたのに対し、STR-428 と Pell-1 でその産生量は少なく、OGU1 と Pell-2 では多いことが明らかになった。すなわち、in vitro における VEGF		

産生能は HHV8 陰性 ELBCL 細胞間で相違があることが示された。

次に、VEGF が HHV8 陰性 ELBCL 細胞の増殖に関与しているかを調べるために、培養液中における細胞増殖アッセイを実施した。いずれの細胞株においても VEGF 処理による細胞増殖の亢進は認められず、また抗 VEGF 抗体ベバシズマブによって細胞増殖は抑制されなかった。VEGF 受容体である VEGFR1、VEGFR2 の遺伝子発現量は低レベルであった。これらの結果から、*in vitro* において VEGF は直接的に HHV8 陰性 ELBCL 細胞の増殖を刺激せず、オートクライン的な増殖因子でないことが示された。

マウス *in vivo* 環境における VEGF 産生能の検討では、Pell-1、Pell-2 共に高レベルの VEGF 産生が認められ、本リンパ腫細胞は生体内において効率的に VEGF を産生することが明らかになった。そこで、*in vivo* 環境で獲得された VEGF 産生能が *in vitro* 環境においても保持されるのかを調べるために、マウス腹水中の Pell-1、Pell-2 細胞を培養液に戻して、経時的に VEGF 量を測定した。Pell-2 細胞においては、VEGF 産生はある程度維持されていた。一方、Pell-1 細胞においては、VEGF 産生レベルは経時的に減少し、*in vitro* でのベースラインまでに抑制された。これらの結果は、腫瘍微小環境が VEGF の持続的産生に重要であることを示唆している。

体腔を囲んで存在する中皮細胞は腫瘍微小環境を構成する重要な要素であることから、中皮細胞が VEGF 産生に及ぼす影響について調べた。中皮細胞と HHV8 陰性 ELBCL 細胞を共培養すると、単独培養よりも VEGF 産生が相乗的に増加した。

HHV8 陰性 ELBCL マウスモデルにベバシズマブを投与すると、腹水量の貯留が有意に抑えられ、さらに腹腔内のリンパ腫細胞の増殖も有意に抑制された。以上を総合し、ベバシズマブは腫瘍の増殖を直接的には抑制しないが、血管透過性を阻害することで体腔液を減少させ、結果的に腫瘍増殖の場を失わせることで抗腫瘍効果を示すことが示唆された。

【結論と考察】

原発性 HHV8 陰性 ELBCL 細胞は生体内において多量の VEGF を産生し、血管透過性を亢進させることによって体腔液の貯留をもたらすことが示唆された。腫瘍微小環境が安定した VEGF の産生に重要な役割を担うことが明らかになった。さらに、VEGF を標的としたベバシズマブが HHV8 陰性 ELBCL における有力な治療薬候補となり得ることが示唆された。

2022 年改訂の WHO 分類第 5 版では、本リンパ腫は Fluid overload-associated large B-cell lymphoma という名称で新しい疾患概念としてとりあげられた。今回の研究結果は VEGF に着目した病態解明と新規治療法の確立に向けたさらなる研究につながることを期待される。

論文審査の結果の要旨

	氏 名	小笠原 史也
審 査 委 員	主 査 氏 名	佐竹 悠良 
	副 査 氏 名	村上 一郎 
	副 査 氏 名	山城 健児 

題 目 Targeting VEGF with bevacizumab inhibits malignant effusion formation of primary human herpesvirus 8-unrelated effusion large B-cell lymphoma in vivo
(ベバシズマブによる VEGF 標的療法は in vivo における原発性ヒトヘルペスウイルス 8 型陰性浸出液大細胞型 B 細胞リンパ腫の悪性浸出液形成を抑制する)

著 者 Fumiya Ogasawara, Tomonori Higuchi, Tomohiro Nishimori, Yumiko Hashida, Kensuke Kojima, Masanori Daibata

発表誌名、巻(号)、ページ(～)、 年 月
Journal of Cellular and Molecular Medicine, 26(22): 5580-5589
2022 年 11 月

要 旨

【背景・目的】

原発性浸出液リンパ腫 (Primary effusion lymphoma, PEL) は腫瘍を形成せず体腔液中で増殖することを特徴とする B 細胞リンパ腫であり、ヒトヘルペスウイルス 8 型 (human herpesvirus 8, HHV8) 感染が関与する。一方で、我が国では HHV8 陰性の症例が多く、HHV8 陽性例とは異なった疾患概念であると提唱されている。そのため、原発性 HHV8 陰性浸出液大細胞型 B 細胞リンパ腫 (HHV8-unrelated effusion large B-cell lymphoma, HHV8 陰性 ELBCL) などと呼称され、HHV8 陽性の PEL とは区別されている。

原発性 HHV8 陰性 ELBCL の問題点として、比較的稀な疾患であることから標準治療法の確立が進んでいないことがあげられる。腫瘍性体腔液形成との関連が予想される要因としては、腫瘍微小環境における血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) による血管透過性亢進が予想されるが、本疾患における体腔液形成メカニズムは十分に解明されていない。その大きな原因の一つとして動物実験モデルの欠如が挙げられる。そこで我々が創出した HHV8 陰性 ELBCL マウスモデルを使用して、本疾患における VEGF の役割を調べることを目的とした。

【方法】

In vitro 研究では、HHV8 陰性 ELBCL 細胞株として既存の STR-428 と OGU1、そして今回樹立した Pell-1 と Pell-2 を使用した。また比較対象として 7 つの HHV8 陽性 PEL 細胞株を使用した。

In vivo 研究では、Pell-1 および Pell-2 由来異種移植マウスを用いた。NOD/SCID マウスに放射線全照射の前処置を行い、腹腔内に細胞株を接種することで細胞株由来異種移植モデルを作成し、VEGF 産生能および腫瘍微小環境と VEGF 産生の関係性、ならびにベバシズマブ腹腔内投与による体腔液およびリンパ腫細胞への抑制効果を検討した。

【結果・考察】

In vitro 環境における VEGF 産生能の検討では、HHV8 陽性 PEL 細胞株全ての培養液上清中で高レベルの VEGF が検出されたのに対し、HHV8 陰性 ELBCL 細胞株では STR-428 と Pell-1 でその産生量は少なく、OGU1 と Pell-2 では多いことが明らかになった。すなわち、in vitro における VEGF 産生能は HHV8 陰性 ELBCL 細胞間で相違があることが示された。

VEGF が HHV8 陰性 ELBCL 細胞の増殖に関与しているかを調べるために、培養液中における細胞増殖アッセイを実施し、いずれの細胞株においても VEGF 処理による細胞増殖の亢進は認められず、また抗 VEGF-A 抗体であるベバシズマブによって細胞増殖は抑制されなかった。また、VEGF 受容体である VEGFR1、VEGFR2 の遺伝子発現量は低レベルであった。これらの結果より、in vitro において VEGF は直接的に HHV8 陰性 ELBCL 細胞の増殖を刺激せず、オートクライン的な増殖因子でないことが示された。

マウス in vivo 環境における VEGF 産生能の検討では、HHV8 陰性 ELBCL 細胞株である Pell-1、Pell-2 共に高レベルの VEGF 産生が認められ、本リンパ腫細胞は生体内において効率的に VEGF を産生することが明らかになった。そこで、in vivo 環境で獲得された VEGF 産生能が in vitro 環境においても保持されるのかを調べるために、マウス腹水中の Pell-1、Pell-2 細胞を培養液に戻して、経時的に VEGF 量を測定した。Pell-2 細胞においては、VEGF 産生はある程度維持されたが、Pell-1 細胞においては、VEGF 産生レベルは経時的に減少し、in vitro でのベースラインまでに抑制された。これらの結果より、腫瘍微小環境が VEGF の持続的産生に重要であることが示唆された。

中皮細胞は腫瘍微小環境を構成する重要な要素であることから、中皮細胞が VEGF 産生に及ぼす影響について調べるため、中皮細胞と HHV8 陰性 ELBCL 細胞を共培養すると、単独培養よりも VEGF 産生が相乗的に増加した。

また、HHV8 陰性 ELBCL マウスモデルにベバシズマブを投与すると、腹水量の貯留および腹腔内のリンパ腫細胞の増殖が有意に抑制された。

以上を総合し、ベバシズマブは血管透過性を阻害することで体腔液を減少させ、結果的に腫瘍増殖の場を失わせることで抗腫瘍効果を示すことが示唆された。

【結論】

原発性 HHV8 陰性 ELBCL 細胞は生体内において多量の VEGF を産生し、血管透過性を亢進させることによって体腔液の貯留をもたらすことが示唆され、また腫瘍微小環境が VEGF の産生に重要な役割を担うことが明らかになった。さらに、VEGF を標的としたベバシズマブが HHV8 陰性 ELBCL における有力な治療薬候補となり得ることが示唆された。

今回の研究結果は VEGF に着目した病態解明と新規治療法の確立に向けたさらなる研究につながることを期待される。

以上の発表の後、公開審査で質疑応答を行った。これらの内容をふまえ、審査委員一同は本論文が高知大学博士（医学）に相応しい価値あるものと判断した。

氏 名（本籍）	SHA MD FAZLEY RABBI（バングラデシュ人民共和国）
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	甲総医博第156号
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位授与年月日	令和6年3月22日
学位論文題目	Learning-dependent structural plasticity of intracortical and sensory connections to functional domains of the olfactory tubercle (嗅結節機能ドメインへの皮質内および感覚性シナプス結合の学習依存的な可塑性機構)
発 表 誌 名	Frontiers in Neuroscience, Volume 17:1247375, 2023, page (1 ~16) 23 August 2023

審査委員	主査	教授	齊藤	源顕
	副査	教授	麻生	悌二郎
	副査	教授	松下	拓也

論文の内容の要旨

論文審査の結果の要旨

学 位 論 文 要 旨

	氏 名	SHA MD FAZLEY RABBI
論 文 題 目	Learning-dependent structural plasticity of intracortical and sensory connections to functional domains of the olfactory tubercle (嗅結節機能ドメインへの皮質内および感覚性シナプス結合の学習依存的な可塑性機構)	
(論文要旨)		
Background: Olfaction regulates fundamental behaviors for animals to sustain life, and most olfactory behaviors are acquired through experience. The olfactory tubercle (OT), which is a component of the olfactory cortex and ventral striatum, has functional domains that play a role in odor-guided motivated behaviors. Learning odor-guided attractive and aversive behavior activates the anteromedial (am) and lateral (l) domains of the OT, respectively. However, the mechanism driving learning-dependent activation of specific OT domains remains unknown. Purpose: The purpose of my study is to understand what plastic mechanisms of neuronal circuit enable odor-induced behavior learning by using mice as model animal. The OT receives synaptic inputs from the peripheral olfactory region, the olfactory bulb (OB). These inputs transmit odor information to the OT domains. OT domains also receive synaptic inputs from the central olfactory region, the piriform cortex (PC). These inputs are considered to transmit odor meaning and odor valence to the OT. We hypothesized that the synaptic connectivity to the OT domains is plastically altered through olfactory experience, and examined the plastic changes of the synaptic connections from the PC to the OT (intracortical connections) and from the OB to the OT (sensory connections). Methods: To examine the plasticity of synaptic connections to OT domains, Ntsr1-Cre transgenic (Tg) mice that express Cre recombinase in PC projection neurons and Pcdh21-nCre Tg mice that express Cre recombinase in OB projection neurons were used. Adeno-associated viruses (AAV) expressing Chr2-mCherry in Cre-dependent manner (AAV-Ef1α-DIO-hChr2-mCherry) was injected in the PC of the Ntsr1-cre Tg mice and in the OB of the Pcdh21-nCre Tg mice, to express Chr2-mCherry in the PC and OB neurons and specifically stimulate the synaptic connections. Intracortical inputs from the PC or sensory inputs from the OB were optogenetically stimulated in association with a food reward for attractive learning and electrical foot shock for aversive learning. Following 10 days of the learning procedure, the mice were perfusion-fixed		

and the brains were processed for immunohistochemical analyses. Activation of OT domains was examined by c-FOS expression (marker protein for neuronal activation), and the Chr2-mCherry-expressing axon boutons in the OT domains were identified by the co-expression of VGLUT-1 (a presynaptic protein) and the size of each axon bouton was measured using a confocal microscopy.

Results: After training, attractive behavior-learned mice took food-seeking behavior and aversive behavior-learned mice showed escaping behavior following photo-stimulation of PC and OB neurons, whereas control mice did not show such behavior. Following photo-stimulation of PC and OB neurons, higher expression of c-FOS was observed in the amOT and lOT domain of attractive and aversive learned mice, respectively, indicating appropriate OT domain-specific activation by the association learning. Examination of the size of Chr2-mCherry-expressing axon boutons revealed that, for both intracortical (from the PC to the OT) and sensory (from the OB to the OT) connections, axon boutons that terminated in the OT domains became larger in the amOT than in the lOT for mice exhibiting attractive learning and larger in the lOT than in the amOT for mice exhibiting aversive learning. We also confirmed that most Chr2-mCherry-expressing axonal boutons were apposed to the Homer1b/c puncta, a postsynaptic scaffold protein.

Discussion and Conclusion: These results indicate that both intracortical and sensory connections to the OT domains have learning-dependent structural plasticity. Structural plasticity of synapses is known to correlate to their functional plasticity. The learning- and OT domain-specific size development of axonal boutons likely potentiated synaptic strength, which is considered to underline the activation of specific OT domains in a learning-dependent manner. Several lines of evidence indicate that plastic change occurs both in the pre- and post-synaptic elements. Further study of the possible change of the postsynaptic structure would reveal the coordinated mechanisms of presynaptic and postsynaptic plasticity.

論文審査の結果の要旨

		氏 名	SHA MD FAZLEY RABBI
審 査 委 員	主 査 氏 名	齊藤 源顕	
	副 査 氏 名	麻生 悌二郎	
	副 査 氏 名	松下 拓也	

題 目 Learning-dependent structural plasticity of intracortical and sensory connections to functional domains of the olfactory tubercle
(嗅結節機能ドメインへの皮質内および感覚性シナプス結合の学習依存的な可塑性機構)

著 者 Md Fazley Rabbi Sha, Yuriko Koga, Yoshihiro Murata, Mutsuo Taniguchi and Masahiro Yamaguchi

発表誌名、巻(号)、ページ(～)、 年 月
Frontiers in Neuroscience, Volume 17:1247375, 2023, page (1 ～16)
23 August 2023

要 旨

【背景・目的】

嗅覚は生物の生存に関わる根源的な行動を誘導する感覚である。また、嗅覚行動の多くは経験を通じて獲得される。本研究の目的は、嗅覚行動学習を支える嗅覚神経系の可塑性機構を、実験動物（マウス）を用いて明らかにすることである。

嗅皮質のなかの一領域である嗅結節（Olfactory tubercle; OT）は、豊富なドーパミン入力を受ける腹側線条体の一領域でもあり、匂い情報を意欲的な行動に結びつける主要な脳領域と考えられる。嗅結節には、主に誘引行動に関わる前内側ドメインと、主に忌避行動に関わる外側ドメインが存在する。ある匂いを報酬と結びつけてその匂いを好きになったマウスでは、その匂い刺激は嗅結節の前内側ドメインを活性化し、同じ匂いを侵害刺激と結びつけてその匂いを嫌いになったマウスでは、その匂い刺激は嗅結節の外側ドメインを活性化するようになる。しかし、なぜ経験の違いによって同じ匂い刺激が異なる嗅結節ドメインを活性化するようになるか、その神経回路機構は不明である。

嗅結節は嗅球から末梢性のシナプス入力を受けており、このシナプス入力は感覚情報（匂い情報）を伝達している。また嗅結節は梨状皮質など中枢の嗅皮質領域から中枢性（皮質内）のシナプス入力を受けており、このシナプス入力は匂いの意味・価値を伝達していると考えられている。そこで、嗅結節ドメインに対するこれらのシナプス入力が、経験によってドメイン特異的に可塑的に変化することにより、ドメイン特異的な活性化が誘導されるのではないかと考え、これを検証することとした。

【方法】

特定のシナプス入力を活性化してその可塑的变化を調べるため、光遺伝学を利用した。梨状皮質の投射ニューロンに Cre リコンビナーゼを発現する Neurotensin receptor 1 (Ntsr1)-Cre マウスの梨状皮質に、チャンネルロドプシン (ChR2) と赤色蛍光蛋白 (mCherry) を Cre リコンビナーゼ依存的に発現するアデノ随伴ウイルス (AAV2-EF1a-DIO-ChR2-mCherry) を注入し、同部に留置した光ファイバーより光刺激することによって梨状皮質から嗅結節への皮質内シナプス入力を活性化する実験系を構築した。同様に、嗅球の投射ニューロンに Cre リコンビナーゼを発現する Protocadherin21 (Pcdh21)-Cre マウスの嗅球に AAV2-EF1a-DIO-ChR2-mCherry を注入し、同部に留置した光ファイバーより光刺激することによって嗅球から嗅結節への感覚性シナプス入力を活性化する実験系を構築した。光刺激と報酬 (砂糖の提示) を結びつける連合学習または光刺激と侵害刺激 (電気ショックの提示) を結びつける連合学習を行ったマウスに対して、行動解析を行い、また組織学的解析として (1) 神経活性化マーカー (c-fos) を指標とした嗅結節ドメイン活性化の解析、(2) シナプス入力の構造的可塑性の指標として ChR2-mCherry を発現するニューロンの嗅結節ドメインにおける軸索末端の大きさ測定、(3) 同軸索末端のシナプス後部とのコンタクト形成の確認を行った。

【結果・考察】

皮質内シナプス入力、感覚性シナプス入力のいずれの活性化実験においても、光刺激と報酬の連合学習を行ったマウスでは光刺激が誘引的な行動を、光刺激と侵害刺激の連合学習を行ったマウスでは光刺激が忌避的な行動を誘導した。組織学的解析では、光刺激と報酬の連合学習を行ったマウスでは嗅結節前内側ドメイン特異的な活性化と、同ドメイン特異的な軸索末端の大きさの増加が認められた。また、光刺激と侵害刺激の連合学習を行ったマウスでは嗅結節外側ドメイン特異的な活性化と、同ドメイン特異的な軸索末端の大きさの増加が認められた。すべての場合で、活性化した軸索末端はシナプス後部とコンタクト形成しており、正常のシナプス形成に関与していると考えられた。

【結論】

本研究の結果より、皮質内シナプス入力、感覚性シナプス入力のいずれにおいても、経験に基づいて嗅結節ドメイン特異的に構造的な可塑的变化を起こす性質を持っていることが明らかとなった。これらのシナプス可塑性が、経験に基づいて嗅結節ドメイン特異的な活性化を誘導する基盤になっていると考えられた。今後はそれぞれのシナプスの機能的な可塑性、また可塑的变化の分子機構などの理解を通じて、それぞれのシナプス入力の機能分担や協調的役割などを明らかにしていきたい。

以上のように、本論文は皮質内シナプス入力、感覚性シナプス入力のいずれにおいても、経験に基づいて嗅結節ドメイン特異的に構造的な可塑的变化を起こす性質を持っていることを明らかにした。これらのシナプス可塑性が、経験に基づいて嗅結節ドメイン特異的な活性化を誘導する基盤になっていることを証明したものであり、医学的に高い価値を有するものである。よって、審査委員一同は本論文が高知大学博士 (医学) に相応しい価値あるものと判断した。

氏 名（本籍）	下元 理恵（高知県）
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	甲総医博第157号
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位授与年月日	令和6年3月22日
学位論文題目	Current state of knowledge and information sharing among home healthcare professionals involved in heart failure management (心不全管理に関わる在宅医療従事者の知識と情報共有の現状)
発 表 誌 名	Journal of Cardiology, 81(3), (292-296) 13 December 2022

審査委員	主査	教授	瀬尾	宏美
	副査	教授	安田	誠史
	副査	教授	佐藤	隆幸

論文の内容の要旨

論文審査の結果の要旨

学 位 論 文 要 旨

	氏 名	下元 理恵
論 文 題 目	Current state of knowledge and information sharing among home healthcare professionals involved in heart failure management (心不全管理に関わる在宅医療従事者の知識と情報共有の現状)	
(論文要旨)		
<u>背景・目的</u> 心不全(HF)は、先進国における65歳以上の成人の死亡および入院の主要な原因となっており、HFの患者数は2030年には130万人になると予測されている。厚生省は、HF患者の再入院を減少させることを目的に在宅での看護提供を推奨しており、HF患者が増加していることから、専門医や専門病院での診断、治療だけでは対応できなくなっている。HFは在宅医療において多職種連携によるアプローチは必須であり、専門医や専門病院とかかりつけ医との連携は必要不可欠である。本研究では、高知県の訪問看護ステーションに勤務する医療職者のHF患者の疾病管理における知識や情報の連携についての実態を調査することを目的とした。 <u>方法</u> 高知県の訪問看護ステーションに勤務する事務職を除いた医療職者を対象に、横断的調査を行った。高知県訪問看護協議会に登録されている65の訪問看護ステーションのうち、47の訪問看護ステーションが本調査への参加協力を承諾していただいた。データ収集は、2019年5月～6月に郵送で行った。なお、本研究は高知大学医学部倫理委員会の承認を得て行った(承認番号30-172)。 <u>結果</u> 質問紙262名を配布し、164名から回答が得られた(回収率62.6%)。そのうち、12名はHF患者への訪問経験がなく、また1名はアンケートへの記載がなかったため、分析対象から除外し、最終的には151名を分析対象とした。 訪問看護ステーションに勤務する医療従事者のHFに関する知識は、NYHA分類を「知っている」と回答した者は53.7%であった。「心不全手帳を知っている」と回答したのは40%であり、60%が心不全手帳を知らなかった。また、心不全ステージ分類についても「知らない」と回答した者は70.8%であった。内服薬の作用については、利尿剤や血管拡張剤、降圧剤、昇圧剤、β遮断薬の理解はHF患者への訪問経験年数による差はみられなかった。しかし、強心薬やペースメーカーの理解には差がみられた。 病院や病棟から提供されているすべての医療情報に関する満足度は、「とても満足している」と回答した者はおらず、「あまり満足していない」と回答した者が66.2%であった。在宅でのHF患者に関する情報で、病院やかかりつけ医との間で「困ったことがある」と回答した者は53.4%であった。在宅におけるHF患者の管理のために病院や病棟から提供してほしい必要不可欠な医療情報は、「退院時処方」が93.1%と最も多かった。病院やかかりつけ医の困ったことがある情報は、「服薬管理について」が57.7%と最も多かった。具体的には、「患者が服用できない状況を伝えたにも関わらず、内服薬が処方された」、「水分摂取を制限するかどうかについて具体的な指示がなかった」などの記載がみられた。 <u>考察</u> 1) HFに関する知識		

HF は投薬の遵守の欠如や塩分や水分の過剰摂取などによって、症状が出現・増悪して再入院となるケースが多い。HF 患者が症状の悪化を防ぎ、適切なセルフケアを継続できるよう促すためには、医療従事者の知識が不可欠である。HF 患者を訪問した経験年数が長い方が HF に関する知識が豊富であったが、訪問する医療従事者が HF 患者に対して同じレベルの医療が提供できるよう、早い段階から HF の理解を促進する教育を行うことが大切である。

2) 地域連携における情報共有

退院時処方についての情報提供が必要不可欠との回答が多数あり、半数以上が服薬管理に関して困難を経験していることから、薬剤名だけでなく、入院中に知り得た情報や行なった指導内容などについての情報共有が必要であると思われる。訪問診療に携わる医療従事者にとって患者の病状を把握し、早期受診のタイミングを見極めるためには、きめ細かな情報交換が欠かせない。病院、かかりつけ医、訪問看護ステーションでの情報における地域連携が今後さらに求められている。

論文審査の結果の要旨

		氏 名	下元 理恵
審 査 委 員	主 査 氏 名	瀬尾 宏美	
	副 査 氏 名	安田 誠史	
	副 査 氏 名	佐藤 隆幸	

題 目 Current state of knowledge and information sharing among home healthcare professionals involved in heart failure management
(心不全管理に関わる在宅医療従事者の知識と情報共有の現状)

著 者 Rie Shimomoto, Toru Kubo, Fukuko Yamanaka, Miyuki Tsuchihashi-Makaya, Narufumi Suganuma, Hiroaki Kitaoka

発表誌名、巻 (号)、ページ (～)、 年 月
Journal of Cardiology, 81(3), (292-296)
13 December 2022

要 旨

【背景・目的】

心不全（HF）は、先進国における65歳以上の成人の死亡および入院の主要な原因となっており、HFの患者数は2030年には130万人になると予測されている。厚生労働省は、HF患者の再入院を減少させることを目的に在宅での看護提供を推奨しており、HF患者が増加していることから、専門医や専門病院での診断、治療だけでは対応できなくなっている。HFは在宅医療において多職種連携によるアプローチは必須であり、専門医や専門病院とかかりつけ医との連携は必要不可欠である。本研究では、高知県の訪問看護ステーションに勤務する医療職者のHF患者の疾病管理における知識や情報の連携についての実態を調査することを目的とした。

【方法】

高知県の訪問看護ステーションで勤務する事務職を除いた医療職者を対象に、横断的調査を行った。高知県訪問看護協議会に登録されている65の訪問看護ステーションのうち、47の訪問看護ステーションが本調査への参加協力を承諾した。データ収集は、2019年5月～6月に郵送法で行った。なお、本研究は高知大学医学部倫理委員会の承認を得て行った（承認番号30 -172）。

【結果】

質問紙を262名に配布し、164名から回答が得られた（回収率62.6%）。そのうち、12名はHF患者への訪問経験がなく、また1名はアンケートへの記載がなかったため、分析対象から除外し、最

終的には151名を分析対象とした。

訪問看護ステーションに勤務する医療従事者のHFに関する知識は、NYHA分類を「知っている」と回答した者は53.7%であった。「心不全手帳を知っている」と回答したのは40%であり、60%が心不全手帳を知らなかった。また、心不全ステージ分類についても「知らない」と回答した者は70.8%であった。内服薬の作用については、利尿薬や血管拡張薬、降圧薬、昇圧薬、 β 遮断薬の理解はHF患者への訪問経験年数による差はみられなかった。しかし、強心薬やペースメーカーの理解には差がみられた。

【考察】

1) HFに関する知識

HFは投薬の遵守の欠如や塩分や水分の過剰摂取などによって、症状が出現・増悪して再入院となるケースが多い。HF患者が症状の悪化を防ぎ、適切なセルフケアを継続できるよう促すためには、医療従事者の知識が不可欠である。HF患者を訪問した経験年数が長い方がHFに関する知識が豊富であったが、訪問する医療従事者がHF患者に対して同じレベルの医療が提供できるよう、早い段階からHFの理解を促進する教育を行うことが大切である。

2) 地域連携における情報共有

退院時処方についての情報提供が必要不可欠との回答が多数あり、半数以上が服薬管理に関して困難を経験していることから、薬剤名だけでなく、入院中に知り得た情報や行なった指導内容などについての情報共有が必要であると思われる。訪問診療に携わる医療従事者にとって患者の病状を把握し、早期受診のタイミングを見極めるためには、きめ細かな情報交換が欠かせない。病院、かかりつけ医、訪問看護ステーションでの情報における地域連携が今後さらに求められている。

【結論】

- 1) 高知県における訪問看護従事者を対象とした心不全ケアに関する横断的調査により、従事スタッフの心不全に関する知識や、多職種間の情報共有について十分ではないことが示された。
- 2) 在宅での心不全ケアについて、従事スタッフの教育機会の確保や、入院医療機関、かかりつけ医、訪問看護従事スタッフ間の情報共有の向上が望まれる。

公開審査に引き続き、最終試験・学力確認を口頭により実施した。質疑応答では、研究テーマの発案に至る経緯、日本および海外における関連研究成果の事前レビュー、質問紙の作成プロセスにおける妥当性の検討、本研究の成果のフィードバックや多職種間の情報共有システム改良案、等について質問を行ったが、いずれの質問に対しても申請者はおおむね的確に答え、自分の考えを明瞭に述べた。

以上を総合し、審査委員一同は申請者の学力および研究遂行能力が高知大学博士（医学）を授与するに相応しいものと判断した。

氏 名（本籍）	中路 紀子	（京都府）
学 位 の 種 類	博士（医学）	
学 位 記 番 号	甲総医博第158号	
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当	
学位授与年月日	令和6年3月22日	
学位論文題目	Difference in arterial FDG accumulation in healthy study participants between digital PET/CT and standard PET/CT （健常被験者における動脈へのFDG集積の検討：半導体PET/CTと従来装置での比較）	
発 表 誌 名	Annals of Nuclear Medicine In press	
	審査委員	主査 教授 北岡 裕章 副査 教授 寺田 典生 副査 教授 木村 智樹

論文の内容の要旨

論文審査の結果の要旨

学 位 論 文 要 旨

	氏 名	中路 紀子
論 文 題 目	Difference in arterial FDG accumulation in healthy study participants between digital PET/CT and standard PET/CT (健常被験者における動脈への FDG 集積の検討：半導体 PET/CT と従来装置での比較)	
(論文要旨)		
【目的、背景】 Positron emission tomography (PET) は腫瘍診断に幅広く用いられており、グルコースのアナログである deoxy-fluoro-glucose (FDG) を用いた FDG-PET は悪性腫瘍に加え炎症病変にも集積するため大型血管炎の評価にも有用である。 従来のシンチレータ検出器に替わって半導体検出器を搭載した半導体 PET/CT は次世代の新装置であり、特に小病変の描出に高い威力を発揮する。当院では 2020 年よりこの半導体 PET/CT 装置が導入されているが、小病変の描出が可能となる一方で動脈の集積が従来装置に比べ強く明瞭となっており、健常者であっても活動性の血管炎かと思われ場面しばしば遭遇した。半導体 PET/CT における正常な動脈の集積程度、パターンを把握しなければ、正常の集積を血管炎病変として誤診する恐れがあると考えられた。 そこで、本研究では半導体 PET/CT 装置における健常者の全身の動脈への FDG 集積を、従来装置との比較を中心に検討した。		
【方法】 2020 年 4 月から 2021 年 3 月までに半導体 PET/CT 装置で FDG-PET 検査を受けた健康診断参加者のうち、過去に従来装置でも健診を受け、画像が参照可能であった 46 名を対象とした。 画像解析では、全身の主要な動脈を segments に分け(大動脈、頸、鎖骨下、上腕、腸骨、大腿動脈)、各動脈 segment における集積を視覚的に評価した。動脈の集積が肝臓の生理的集積と同等以上の強い集積であれば陽性とし、各 segment における陽性率を 2 つの装置間で比較した。動脈 segments に加え general arteries という項目を設定しているが、これは 1 segment でも陽性であった場合、general arteries 陽性とするものと定めている。 また、従来装置から半導体装置で結果が変化した(陰性→陽性、陽性→陰性)症例の割合を調べた。		
【結果】 General arteries では従来装置で陽性は 46 例中 10 例 (21.7%)であったのに対し、半導体装置では 45 例 (97.8%)であった($p<0.001$)。各動脈 segments においては、半導体装置での陽性率は大腿動脈 95.7%、上腕動脈 87.0%、大動脈 73.9%、鎖骨下動脈 37.0%、腸骨動脈 34.8%、頸動脈 21.7% であったのに対し、従来装置での陽性率はそれぞれ 13.0%、13.0%、19.6%、2.2%、0%、4.4% であった。従来装置から半導体装置で陽性から陰性化した動脈 segment は頸動脈の 1 例 (2.0%)のみだったが、陰性から陽性化したものは多く認められた(general arteries 35例 (76.0%)、大腿動脈 38 例 (82.6%)、上腕動脈 34 例 (73.9%))。 高集積を示した動脈の集積はいずれも肝臓と同程度であり、動脈の集積が肝臓より明らかに高い動脈は両装置ともなかった。		

【考察】

本研究では、健常者の動脈への FDG 集積は従来装置に比べ半導体 PET/CT で有意に高く、肝臓と同等の集積となることが多かった。この異なる装置間での陽性率の違いの主な理由は、半導体装置の高い空間・コントラスト分解能により血管という小さく細い構造がより良好に描出できたためと考えられた。

動脈への FDG 集積は、動脈硬化と血液プールの両方を反映していると考えられた。

大型血管炎の診断における FDG-PET/CT での評価は、動脈の集積が肝臓の生理的集積と同等以上であれば血管炎と考えることが推奨されている。従来装置では動脈が強い集積を示す頻度が少なかったためこの診断基準が適用できたが、半導体 PET/CT で適用した場合、偽陽性が増え過剰診断となると危惧される。一方、半導体 PET/CT でも健常者において肝臓より明らかに強い集積を示す血管は全くなかった。これらから、動脈の集積が肝臓より明らかに強い場合は有意な病変の可能性があると考えられるべきであるが、肝臓と同等の集積であった場合は慎重な判断が求められる。

【結論】

半導体 PET/CT 装置では、従来装置に比べ健常者の動脈集積が有意に高かった。半導体装置において動脈の集積が肝臓と同等の場合、異常集積と判断しない方がよいと考えられる。

論文審査の結果の要旨

	氏 名	中路 紀子
審 査 委 員	主 査 氏 名	北岡 裕章 
	副 査 氏 名	寺田 典生 
	副 査 氏 名	木村 智樹 

題 目 Difference in arterial FDG accumulation in healthy study participants between digital PET/CT and standard PET/CT
(健康被験者における動脈への FDG 集積の検討：半導体 PET/CT と従来装置での比較)

著 者 Noriko Nitta, Rika Yoshimatsu, Hitomi Iwasa, Kousuke Nakaji, Kana Miyatake, Miki Nishimori, Tomohiro Matsumoto, Tomoaki Yamanishi, Takuji Yamagami

発表誌名、巻 (号)、ページ (～)、 年 月
Annals of Nuclear Medicine
In press

要 旨

【背景・目的】

Positron emission tomography (PET) は腫瘍診断において重要な役割を担っている。特に、臨床で最も高頻度に用いられる PET 製剤である deoxy- fluoro-glucose (FDG) はグルコースのアナログであり、細胞の糖代謝を画像化する。FDG-PET は腫瘍の指摘やステージング、治療効果判定と幅広く用いられているが、同時に炎症、感染病変にも強く集積するため、昨今では大型血管炎の評価にも有用であることが知られている。

PET 装置と CT 装置との複合機が PET/CT 装置であり、代謝情報と解剖学的な情報とを同時に取得することが出来る。PET/CT 装置の中でも、従来のシンチレータ検出器に替わって半導体検出器を搭載した半導体 PET/CT は多数の利点を持った次世代の新装置である。腫瘍診断においてはすでに高い診断能が報告されており、特に輪郭のシャープさに優れ小病変の描出に高い威力を発揮するとされている。当院では 2020 年よりこの半導体 PET/CT 装置が導入されているが、小病変の描出が可能となる一方で、動脈の FDG 集積が従来装置に比べ全体的に強く明瞭となっており、健康者であっても活動性の血管炎かと見紛う場面にしばしば遭遇した。半導体 PET/CT における正常な動脈の集積程度、パターンを把握しなければ、正常の集積を血管炎病変として誤診する恐れがあると考えられる。

そこで、本研究では半導体 PET/CT 装置における健康者の全身の動脈への FDG 集積を、従来装置との比較を中心に検討する。

【方法】

2020 年 4 月から 2021 年 3 月までに半導体 PET/CT 装置で FDG-PET 検査を受けた健康診断患者のうち、過去に従来装置でも健診を受け、画像が参照可能であった 46 名を対象とした。検査前の空腹時血糖値が 150mg/dl 以上、血管炎の既往がある者は除いている。すべての参加者は書面による研究参加の同意を取得している。

いずれの装置の検査においても、参加者は 6 時間絶食を行い、3.5MBq/kg の線量の FDG を静脈注射し、注射後約 60 分後に PET/CT 装置で撮像を開始した。撮像範囲は PET、CT いずれも頭部から大腿近位までとした。

画像解析では、全身の主要な動脈（大動脈と 1 次分枝）を segments に分け（大動脈、頸動脈、鎖骨下動脈、上腕動脈、腸骨動脈、大腿動脈）、各動脈 segment における集積を 2 人の核医学専門医が maximum intensity projection (MIP) 像主体で視覚的に評価した。動脈の集積が肝臓の生理的集積と同等以上の強い集積であれば陽性とし、各動脈 segment における陽性率を 2 つの装置間で比較した。動脈 segments に加え general arteries という項目を設定しているが、これは 1segment でも陽性であった場合、general arteries 陽性とする、と定めている。

また、従来装置から半導体装置で結果が変化した（陰性→陽性、陽性→陰性）症例の割合を調べた。

【結果・考察】

すべての動脈 segments において、半導体装置では動脈集積が肝臓以上となる割合が有意に高かった。General arteries では従来装置で陽性は 46 例中 10 例 (21.7%) であったのに対し、半導体装置では 45 例 (97.8%) であった ($p<0.001$)。各動脈 segments においては、半導体装置での陽性率は大腿動脈 95.7%、上腕動脈 87.0%、大動脈 73.9%、鎖骨下動脈 37.0%、腸骨動脈 34.8%、頸動脈 21.7% であったのに対し、従来装置での陽性率はそれぞれ 13.0%、13.0%、19.6%、2.2%、0%、4.4% であった。

従来装置から半導体装置で陽性から陰性化した動脈 segment は頸動脈の 1 例 (2.0%) のみだったが、陰性から陽性化したものは多く認められた (general arteries 35 例 (76.0%)、大腿動脈 38 例 (82.6%)、上腕動脈 34 例 (73.9%)。

半導体装置において高集積となる割合が高かった動脈 segment は順に大腿動脈、上腕動脈、大動脈であり、大腿、上腕ではかなり高頻度で陽性となった (大腿動脈 44 例 (95.7%)、上腕動脈 40 例 (87.0%))。対して頸動脈、腸骨動脈での頻度は低かった (頸動脈 10 例 (21.7%)、腸骨動脈 16 例 (34.8%))。

高集積を示した動脈の集積はいずれも肝臓と同程度であり、動脈の集積が肝臓より明らかに高かった動脈は両装置ともに全くなかった。

バックグラウンド臓器となる肝臓、縦隔血液プールの SUV に有意差はなかった。

大型血管炎は大型-中型動脈の炎症性疾患であるが、疾患特異的な症状、血液データなどがないことから診断が難しい。FDG-PET/CT は活動性の血管炎病変に集積するため、大型血管炎の評価に有用な検査と報告されている。その際の診断方法として、肝臓の生理的集積を基準として、動脈の集積が肝臓と同等以上であれば血管炎と考える方法が推奨されている。しかし、これらの多くの報告は従来の PET/CT 装置を用いた研究である。

血管炎に加え、動脈硬化は FDG 集積を来す疾患であると広く知られており、石灰化を形成するかなり前の時点で局所の炎症へ集積を示す。動物実験では動脈硬化性変化に FDG がよく集積する一方で、正常な血管壁への生理的集積は非常に弱いことが示されている。腫瘍評価目的の FDG-PET/CT においては約 50% の症例で動脈硬化による大動脈への集積が見られると報告されており、血管炎の集積は動脈硬化によるものより強いとされている。

過去の血管への FDG 集積に関する研究は大部分が大動脈について言及したものであり、分枝血管についての研究は乏しい。少ない研究のうちで動脈硬化について述べたものでは、集積頻度が高い血管として大腿動脈や腸骨動脈があげられており、別の研究では頸動脈の集積は大動脈より高いとされている。大型血管炎における分枝血管への FDG 集積に言及した報告では、異常集積が見られた動脈は一般的に大型血管炎に罹患しやすい動脈と一致するとされていた。血管炎のない患者の下肢動脈に関する研究では、通常画像 (FDG 静注後 50 分) では下肢動脈に FDG 集積が見られたが、遅延画像 (静注後 120~180 分) では集積が減弱したと報告されている。彼らはその理由について、遠位四肢の中

型血管における血液プールへの集積を見ており、心臓への帰還速度が遅いことと関係があるのではないかと推察している。

本研究では、動脈への集積は従来装置に比べ半導体 PET/CT で有意に高く、肝臓と同等の集積となることが多かった。半導体装置では大腿動脈、上腕動脈、大動脈の順に陽性率が高く、特に四肢動脈では陰性から陽性の変化を示す症例が多かった。両検査の間に動脈硬化が進行した可能性はあるが、最大 29 カ月の検査間隔でこれほど大きく進行したとは考えにくい。この異なる装置における陽性率の違いの主な理由は、半導体装置の高い空間分解能とコントラスト分解能により、血管という小さく細い構造がより良好に描出できたためと考えられる。四肢動脈は特に細いため、これら半導体装置の性能の影響をより強く受けている可能性がある。しかし、一方で頸動脈と腸骨動脈は半導体 PET/CT 装置で陽性となる頻度が低かったが、この理由の一つとして、これらの動脈の周囲には生理的集積が目立つ構造物（骨格筋や腸管など）が存在するため、視覚的評価では同定が困難であったことが考えられる。

動脈への FDG 集積が何によるものかについては、いくつか要因としてあげられる。まず、動脈壁への生理的集積を考慮すべきだが、過去の動物実験で動脈壁への生理的集積はほとんどないと考えられている。第 2 に動脈疾患があがるが、本研究の対象の背景からは、血管炎による集積とは考えにくい。しかし、参加者の多くが高齢者であることから動脈硬化を除外することは困難であるため、動脈硬化による集積が含まれている可能性は考えるべきである。これまでの研究でも、動脈硬化における FDG 集積の頻度は高く一般的に見られることが明らかにされている。しかし、本研究で確認された強い集積を示す動脈 segment は、以前に報告された動脈硬化による FDG 集積の好発部位と異なっていた。第 3 に考えられるのは血液プールへの集積である。本研究で行った PET/CT 検査はすべて通常の安静時間後に実施されており、遅延画像が撮像されておらず、四肢動脈での集積が目立っていた。このことから血管内の血液プールへの集積を見ていると推察される。以上から、半導体 PET/CT で強く認められるようになった動脈の FDG 集積は動脈硬化と血液プールの両方を反映していると考えられる。

従来の PET/CT 装置では肝臓と同等以上の集積を示す血管が少なかったため肝臓と同等以上の FDG 集積を活動性の血管炎と診断するという従来の診断基準が適用できたが、半導体 PET/CT でその診断基準を適用した場合、偽陽性が増え過剰診断となると危惧される。一方で、半導体 PET/CT でも健常者において肝臓より明らかに強い集積を示す血管は全くなかったため、動脈の FDG 集積が肝臓より明らかに強い場合は有意な病変の可能性があると考えられるべきであるが、肝臓と同等の集積であった場合は慎重な判断が求められる。

この研究にはいくつかの限界がある。まず、本研究は健診の症例を用いた後方研究であり、動脈硬化の有病率が低いと予想される若い参加者が少数である。血液プールへの FDG 集積の影響が少ないと考えられる、遅延画像は撮影されていない。さらに、2 回の検査の間に動脈硬化が進行した可能性を否定することはできない。よって、より多くの若年の参加者と遅延画像を用いたさらなる研究が必要と思われる。

【結論】

半導体 PET/CT 装置では、従来装置に比べ健常者の動脈集積が有意に高かった。半導体装置において動脈の集積が肝臓と同等の場合、異常集積と判断しない方がいいと考えられる。

以上のように、本論文は臨床的疑問に答える研究であり、医学的に高い価値を有するものである。よって、審査委員一同は本論文が高知大学博士（医学）に相応しい価値あるものと判断した。

氏 名（本籍）	森本 暢	（高知県）
学 位 の 種 類	博士（医学）	
学 位 記 番 号	甲総医博第159号	
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当	
学位授与年月日	令和6年3月22日	
学位論文題目	Role of tear size and tendon degeneration for development of pain in rat models of rotator cuff tear （ラット腱板断裂モデルにおける断裂サイズの違いと腱板の変性が疼痛に与える影響）	
発 表 誌 名	Journal of Shoulder and Elbow Surgery In press	

審査委員	主査	教授	河野 崇
	副査	教授	降幡 睦夫
	副査	教授	北岡 裕章

論文の内容の要旨

論文審査の結果の要旨

学 位 論 文 要 旨

	氏 名	森本 暢
論 文 題 目	Role of tear size and tendon degeneration for development of pain in rat models of rotator cuff tear (ラット腱板断裂モデルにおける断裂サイズの違いと腱板の変性が疼痛に与える影響)	
(論文要旨) 【背景・目的】 腱板断裂は肩の痛みと機能障害を引き起こす代表的疾患であるが、その臨床経過は無症候性のものから激しい運動痛や夜間痛を伴うものまで様々であり、疼痛の発生・増悪に関わる基礎的メカニズムに迫る研究は少ない。我々は断裂サイズの違いと腱板の変性が疼痛に及ぼす影響を検討することを目的として、新たなラット腱板断裂モデルを作成し、検討を行った。 【方法】 55匹の9週齢雄SDラットの左肩に対し、棘上筋・棘下筋腱を完全切除したL群(10匹)、3mmの骨生検針で両腱の大結節付着部を穿孔したS群(15匹)、S群の断裂部に100回のラスピングを加えたS+群(15匹)、腱板の観察のみのSham群(15匹)を作成した。疼痛行動学的評価は術前、術後2,4,6,8週時に解析装置を用いて、5分間の自由行動における前肢の荷重分布を抽出した。また、術後4,8週目にC4,5,6の患側後根神経節(DRG)を摘出して凍結切片を作成し、免疫組織化学染色によるカルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)陽性細胞率を評価した。組織学的評価は術後4,8週目に左肩を摘出して切片を作製し、Masson-Trichrome染色で断裂部周囲の瘢痕面積を、HE染色で瘢痕内の炎症細胞浸潤の程度と腱板の変性の程度をmodified Bonar scoreを用いて評価した。更に、術後4週後の断裂した腱とその周辺組織を摘出し、酵素結合免疫吸着法(ELISA)を用いて、シクロオキシゲナーゼ-2(COX-2)と神経成長因子(NGF)の発現レベルを評価した。肩関節の可動域の評価として術後4,8週目に、麻酔下にラットの体幹を固定し、手関節に絹糸を結び、1Nの力で牽引し、X線撮影を行い、肩甲棘と上腕骨軸の成す角度を測定した。(L群に関しては腱板を完全に切除していることから、modified Bonar scoreとELISAでの評価は行っていない。)		

【結果】

行動学的評価（患健比）は、L群、S+群では術前、Sham群と比較して2週目以降に有意に低下していたが、S群では術前、Sham群と同等であった。DRGにおけるCGRP陽性細胞率はL群とS+群ではS群とSham群と比較して有意に高値であった。組織学的評価(4週/8週)について、断裂部周囲での瘢痕面積はL群ではS群、S+群と比較して有意に広範な瘢痕を形成していたが、S群とS+群には有意差が無かった。瘢痕内の単位面積あたりの炎症細胞数は各群で同程度であった。Modified Bonar ScoreはS+群ではS群、Sham群と比較して有意に高値であった。腱板断端部のCOX-2は各群間に有意差は無かった。NGFはS+群で他の2群より有意に高値であった。肩関節の可動域は、群間や評価時期に関わらず160～170°であり、有意差は無かった。

【考察】

L群およびS+群ではSおよびSham群と比較して強い疼痛を生じていることが明らかとなった。腱板断裂による痛みは、断裂腱のサイズ、断裂に伴う拘縮、断裂部への肩峰下インピンジメントによる機械的刺激、断裂した腱板の変性などさまざまな要因によって生じることが報告されている。本研究結果からラット腱板断裂モデルにおいて、断裂サイズが大きいことが強い痛みを生じることが示された。一方、小さな断裂でも、断裂した腱板が変性することで疼痛は増加した。これは、末梢のNGFによって引き起こされたCGRPの発現の亢進が腱板小断裂の疼痛の発生と増悪に重要な役割を果たしていることが示された。

【結論】

ラット腱板断裂モデルにおいて、断裂サイズの違いと断裂した腱板の変性が疼痛の発生・増悪に関与していることが明らかとなった。

論文審査の結果の要旨

		氏 名	森本 暢
審 査 委 員	主 査 氏 名	河野 崇	
	副 査 氏 名	降幡 睦夫	
	副 査 氏 名	北岡 裕章	

題 目 Role of tear size and tendon degeneration for development of pain in rat models of rotator cuff tear
(ラット腱板断裂モデルにおける断裂サイズの違いと腱板の変性が疼痛に与える影響)

著 者 Toru Morimoto, Masashi Izumi, Koji Aso, Masahiko Ikeuchi

発表誌名、巻 (号)、ページ (~), 年 月
Journal of Shoulder and Elbow Surgery
In press
2024 Feb 2:S1058-2746(24)00079-X. doi: 10.1016/j.jse.2023.12.013.

要 旨

【背景・目的】

腱板断裂は肩の痛みと機能障害を引き起こす疾患であり、患者の生活に質にかかわる問題となっている。しかし、その臨床経過は無症候性のものから激しい運動痛や夜間痛を伴うものまで様々であり、疼痛の発生・増悪に関わる基礎的メカニズムは明らかではなく、確立した治療法もないのが現状である。そこで今回申請者らは、断裂サイズの違いと腱板の変性が疼痛に及ぼす影響を検討することを目的として、新たなラット腱板断裂モデルを作成し、その病態を詳細に検討した。

【方法】

55匹の9週齢雄SDラットの左肩に対し、棘上筋・棘下筋腱を完全切除したL群(10匹)、3mmの骨生検針で両腱の大結節付着部を穿孔したS群(15匹)、S群の断裂部に100回のラスピングを加えたS+群(15匹)、腱板の観察のみのSham群(15匹)を作成した。疼痛行動学的評価は術前、術後2、4、

6、8週時に解析装置を用いて、5分間の自由行動における前肢の荷重分布を抽出した。また、術後4、8週目にC4、5、6の患側後根神経節（Dorsal Root Ganglion: DRG）を摘出して凍結切片を作成し、免疫組織化学染色によるカルシトニン遺伝子関連ペプチド（Calcitonin-Gene Related Peptide: CGRP）陽性細胞率を評価した。組織学的評価は術後4、8週目に左肩を摘出して切片を作製し、Masson-Trichrome染色で断裂部周囲の癒痕面積を、HE染色で癒痕内の炎症細胞浸潤の程度と腱板の変性の程度をmodified Bonar scoreを用いて評価した。更に、術後4週後の断裂した腱とその周辺組織を摘出し、酵素結合免疫吸着法（Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay: ELISA）を用いて、シクロオキシゲナーゼ-2（Cyclooxygenase 2: COX-2）と神経成長因子（Nerve Growth Factor: NGF）の発現レベルを評価した。肩関節の可動域の評価として術後4、8週目に、麻酔下にラットの体幹を固定し、手関節に絹糸を結び、1Nの力で牽引し、X線撮影を行い、肩甲棘と上腕骨軸の成す角度を測定した。（L群に関しては腱板を完全に切除していることから、modified Bonar scoreとELISAでの評価は行っていない。）

【結果・考察】

行動学的評価（患健比）は、L群、S+群では術前、Sham群と比較して2週目以降に有意に低下していたが、S群では術前、Sham群と同等であった。DRGにおけるCGRP陽性細胞率はL群とS+群ではS群とSham群と比較して有意に高値であった。組織学的評価（4週/8週）について、断裂部周囲での癒痕面積はL群ではS群、S+群と比較して有意に広範な癒痕を形成していたが、S群とS+群には有意差が無かった。癒痕内の単位面積あたりの炎症細胞数は各群にて同程度であった。Modified Bonar ScoreはS+群ではS群、Sham群と比較して有意に高値であった。腱板断端部のCOX-2は各群間に有意差は無かった。NGFはS+群で他の2群より有意に高値であった。肩関節の可動域は、群間や評価時期に関わらず160～170°であり、有意差は無かった。

L群およびS+群ではS群およびSham群と比較して強い疼痛を生じていることが明らかとなった。腱板断裂による痛みは、断裂腱のサイズ、断裂に伴う拘縮、断裂部への肩峰下インピンジメントによる機械的刺激、断裂した腱板の変性などさまざまな要因によって生じることが報告させている。本研究結果からラット腱板断裂モデルにおいて、断裂サイズが大きいことが強い痛みを生じることが示された。一方、小さな断裂でも、断裂した腱板が変性することで疼痛は増加した。これは、末梢のNGFによって引き起こされたCGRPの発現の亢進が腱板小断裂の疼痛の発生と増悪に重要な役割を果たしていることが示された。

【結論】

ラット腱板断裂モデルにおいて、断裂サイズの違いと断裂した腱板の変性が疼痛の発生・増悪に関与していることが明らかとなった。

以上のように、本論文はラット腱板断裂モデルにおける断裂サイズの違いと腱板の変性が疼痛に与える影響を検討した最初の研究であり、医学的に高い価値を有するものである。よって、審査委員一同は本論文が高知大学博士（医学）に相応しい価値あるものと判断した。

氏 名（本籍）	山崎 慶子（福岡県）
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	甲総医博第160号
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位授与年月日	令和6年3月22日
学位論文題目	Dose-response relationships between maternal urinary cotinine and placental weight and ratio of placental weight to birth weight: The Japan Environment and Children's Study (母体の尿中コチニンと胎盤重量および胎盤重量/出生体重比との量反応関係)
発 表 誌 名	Environmental Research 205:112470 2022年4月1日

審査委員	主査	教授	横山 彰仁
	副査	教授	安田 誠史
	副査	教授	古宮 淳一

論文の内容の要旨

論文審査の結果の要旨

学 位 論 文 要 旨

	氏 名	山崎 慶子
論 文 題 目	Dose-response relationships between maternal urinary cotinine and placental weight and ratio of placental weight to birth weight: The Japan Environment and Children's Study (母体の尿中コチニンと胎盤重量および胎盤重量/出生体重比との量反応関係)	
(論文要旨)		
【背景・目的】 胎盤と出生体重には強い正の相関関係にある。出生体重に対し不釣り合いに大きな胎盤は新生児アウトカムリスク増加と関連している。 妊娠中の母体喫煙と胎盤との関連を調べた研究はいくつかあるが、胎盤重量が減少、増加と結果に一貫性がない。その理由の1つが、母親の自己質問による喫煙状況の回答の可能性がある。理想は、より正確に喫煙状況を反映させると考えられるバイオマーカーによる曝露情報を使用することである。喫煙バイオマーカーとしてニコチンが知られているが、ニコチンは血中半減期が短いことからニコチンの代謝物としてコチニンが喫煙バイオマーカーとして使用されている。 よって本研究では尿中コチニンを喫煙指標に用い、以下(1)(2)について男児、女児別に検討することを目的とする。 (1) 母体の尿中コチニン濃度と胎盤重量、PW/BW比の量反応関係を調べること。 (2) 母体尿中コチニン濃度によってカテゴライズされた喫煙状況と胎盤重量、PW/BW比との関連を調べること。		
【方法】 解析には、日本環境と子ども調査に登録された母子91,049組の情報を用いた。母親の尿中コチニン濃度は、高速液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析計を用いて定量された(妊娠中期または妊娠後期)。 妊娠中の喫煙状態を先行研究に倣い、コチニン濃度が0.17ng/mL未満を非喫煙者、0.17～21.5ng/mL(自然対数変換値、-1.77～3.07)を受動喫煙者、21.5ng/mL以上を喫煙者に分類した。初めに分類した喫煙状況と胎盤重量、PW/BW比の関連性を単回帰および多重線形回帰分析にて検討した。 次に自然対数変換した母体尿中コチニン濃度と胎盤重量、PW/BW比の量反応関係を制限付き三次元スプラインでモデル化した単回帰および重回帰分析にて検討した。使用した交絡因子は以下の通りである。妊娠時の母親の年齢、世帯収入、妊娠前のBMI、妊娠中のアルコール消費、妊娠週数、妊娠中の合併症(高血圧症、妊娠高血圧症、糖尿病、妊娠糖尿病)		
【結果】 胎盤重量およびPW/BW比はコチニン濃度の上昇とともに増加した。コチニンがある濃度に達した後、胎盤重量はおす男児で減少したが、女児では横ばいであった。妊娠中の喫煙は非喫煙に比べ、胎盤重量とPW/BW比を有意に増加させた。		

【考察】

我々の研究では、胎盤重量はコチニン濃度の上昇とともに増加することが観察された。これは胎盤の絨毛における適応的な血管新生によるものと考えられる。タバコの煙にさらされると、過剰なカルボキシヘモグロビンが生成され、これが酸素輸送を障害し、絨毛低酸素症を引き起こす。低酸素ストレスは胎盤成長因子を刺激し、血管新生に関連する遺伝子の発現を上昇させる。胎盤末端の毛細血管ループの分岐が増加すると、酸素輸送障害を補うために、拡散交換のための表面積が増える。興味深いことに、コチニン濃度が対数変換コチニン濃度 3-4 を超えると、胎盤重量の減少が観察され、曝露レベルが高くなると、タバコ煙が胎盤組織の細胞死を誘導することが示唆された。このことは、タバコの煙が胎盤組織の細胞死を引き起こすことを示唆している。

本研究は尿中コチニンと胎盤重量および PB/BW 比の量反応関係を検討したこれまでで最大の前向き出生コホート研究である。サンプルサイズの大きさ、分娩数や医学的情報なので重要な交絡因子が利用可能であったことは本研究の強みである。一方でコチニン測定タイミングが 1 回であったこと、他の先行研究で用いられていた喫煙指標のカットオフ値を用いた分類では受動喫煙者の誤分類が生じた可能性がある。

【結語】

胎盤重量は逆 U 字型に反応したのに対し、PW/BW 比は妊娠中に測定された母親の尿中コチニン濃度の増加とともに J 字型に従ったことから、タバコ煙への曝露は胎児の成長に不均衡な減少を引き起こすことが示唆された。胎盤の成長に対するタバコの煙の影響は、子供の性別によって異なっていた。

論文審査の結果の要旨

		氏 名	山崎 慶子
審 査 委 員	主 査 氏 名	横山 彰仁	印
	副 査 氏 名	安田 誠史	印
	副 査 氏 名	古宮 淳一	印

題 目 Dose-response relationships between maternal urinary cotinine and placental weight and ratio of placental weight to birth weight: The Japan Environment and Children's Study
(母体の尿中コチニンと胎盤重量および胎盤重量/出生体重比との量反応関係)

著 者 Keiko Yamasaki, Naomi Mitsuda, Naw Awn J-P, Masamitsu Eitoku, Nagamasa Maeda, Mikiya Fujieda, Narufumi Suganuma; Japan Environment and Children's Study Group (JECS Group)

発表誌名、巻 (号)、ページ (~), 年 月
Environmental Research 205:112470
2022 年 4 月 1 日

要 旨

【背景・目的】

胎盤と出生体重には強い正の相関関係がある。出生体重に対し不釣り合いに大きな胎盤は、アプガースコアの低下など新生児アウトカムのリスク増加と関連している。

これまでの妊娠中の母体喫煙と胎盤との関連を調べた研究では、胎盤重量が減少あるいは増加と一貫性のない矛盾した結果が報告されている。その理由の1つが、喫煙状況を母親の客観性が乏しい自主申告に基づいて把握したことであった可能性がある。理想は、より正確に喫煙状況を反映させると考えられるバイオマーカーによる曝露情報を使用することである。喫煙バイオマーカーとしてニコチンが知られているが、ニコチンは血中半減期が短いことからニコチンの代謝物としてコチニンが喫煙バイオマーカーとして使用されている。

よって本研究では尿中コチニンを喫煙指標に用い、以下 (1) と (2) について男児、女児別に検討することを目的とした。

(1) 母体の尿中コチニン濃度と胎盤重量、placental weight to birth weight ratio (以下、PW/BW 比) の間の量反応関係を調べること。

(2) 母体尿中コチニン濃度によってカテゴライズされた喫煙状況と胎盤重量、PW/BW 比との関連を調べること。

【方法】

解析には、日本環境と子ども調査に登録された母子 91,049 組の情報を用いた。母親の尿中コチニン濃度は、高速液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析計を用いて定量された（尿の採取時期は妊娠中期または妊娠後期）。

妊娠中の喫煙状況を先行研究に倣い、コチニン濃度が 0.17ng/mL 未満を非喫煙者、0.17~21.5ng/mL（自然対数変換値、-1.77~3.07）を受動喫煙者、21.5ng/mL 以上を喫煙者に分類した。初めに分類した喫煙状況と胎盤重量、PW/BW 比の関連性を単回帰および多重線形回帰分析にて検討した。

次に自然対数変換した母体尿中コチニン濃度と胎盤重量、PW/BW 比の間の量反応関係を制限付き三次元スプライン補間でモデル化した単回帰および重回帰分析にて検討した。使用した交絡因子は以下の通りである。妊娠時の母親の年齢、世帯収入、妊娠前の Body Mass Index、妊娠中のアルコール消費、妊娠週数、妊娠中の合併症（高血圧症、妊娠高血圧症、糖尿病、妊娠糖尿病）。

【結果・考察】

胎盤重量および PW/BW 比はコチニン濃度の上昇とともに増加した。コチニンがある濃度に達した後、胎盤重量は男児で減少したが、女児では横ばいであった。妊娠中の喫煙は非喫煙に比べ、胎盤重量と PW/BW 比を有意に増加させた。

我々の研究では、胎盤重量はコチニン濃度の上昇とともに増加することが観察された。これは胎盤の絨毛における適応的な血管新生によるものと考えられる。タバコの煙にさらされると、過剰なカルボキシヘモグロビンが生成され、これが酸素輸送を障害し、絨毛低酸素症を引き起こす。低酸素ストレスは胎盤成長因子を刺激し、血管新生に関連する遺伝子の発現を上昇させる。胎盤末端の毛細血管ループの分岐が増加すると、酸素輸送障害を補うために、拡散交換のための表面積が増える。興味深いことに、コチニン濃度が対数変換コチニン濃度 3-4 を超えると、胎盤重量の減少が観察され、曝露レベルが高くなると、タバコ煙が胎盤組織の細胞死を誘導することが示唆された。

本研究は尿中コチニンと胎盤重量および PW/BW 比の量反応関係を検討したこれまでに最大の前向き出生コホート研究である。サンプルサイズの大きさ、医学的情報など重要な交絡因子が利用可能であったことは本研究の強みである。一方でコチニン測定のコチニン濃度のタイミングが 1 回であったこと、先行研究で用いられていた喫煙指標のカットオフ値を用いた分類では受動喫煙者の誤分類が生じた可能性がある。

【結論】

妊娠中に測定された母親の尿中コチニン濃度の増加とともに胎盤重量は逆 U 字型に反応したのに対し、PW/BW 比は J 字型に反応したことから、タバコ煙への曝露は胎児の成長に不均衡な減少を引き起こすことが示唆された。胎盤の成長に対するタバコの煙の影響は、子供の性別によって異なっていた。

以上の発表の後、公開審査で質疑応答を行った。これらの内容をふまえ、審査委員一同は本論文が高知大学博士（医学）に相応しい価値あるものと判断した。

氏 名（本籍）	梶山 泰平	（神奈川県）
学 位 の 種 類	博士（医学）	
学 位 記 番 号	甲総医博第161号	
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当	
学位授与年月日	令和6年3月22日	
学位論文題目	SOCS1 Gene Therapy for Head and Neck Cancers: An Experimental Study	
	（頭頸部がんに対する SOCS1 遺伝子治療の実験的研究）	
発 表 誌 名	ANTICANCER RESEARCH 42(7):3361～3372 2022年7月	

審査委員	主査	教授	小林	道也
	副査	教授	山本	哲也
	副査	教授	佐竹	悠良

論文の内容の要旨

論文審査の結果の要旨

学 位 論 文 要 旨

	氏 名	梶山 泰平
論 文 題 目	SOCS1 Gene Therapy for Head and Neck Cancers: An Experimental Study (頭頸部がんに対する SOCS1 遺伝子治療の実験的研究)	
(論文要旨)		
【背景・目的】頭頸部がんの治療では機能の温存と予後の改善が課題となる。特に、進行がんの治療では外科的切除・再建が主体で、5年粗生存率40%と予後不良である。再発した65%の症例に対して、EGFRアンタゴニストや免疫チェックポイント阻害剤などが開発されたが生命予後の劇的な改善にはつながっていない。 世界最初の遺伝子治療は、1998年、頭頸部がんを対象にp53アデノウイルスベクターを用いて行われたものが報告された。本ベクターを局所注入する治療は腫瘍を縮小させたが、転移を抑制できず予後の改善につながらなかった。一方、遺伝子治療の副作用は風邪様症状のみと遺伝子治療の安全性が示された。 次に、遺伝子治療のターゲットとされた遺伝子はSTAT3であったが安全な治療薬はなかった。STAT3はがん形成においてp53より末梢にあり、細胞増殖、進展、転移に関与するとされる。今まで開発されたSTAT3を抑制する薬は、全身に投与されるとNK細胞の分化を抑制した結果、感染や全身転移につながる可能性があるといわれている。 我々の研究グループはSTAT3を抑制するSuppressor of cytokine signaling (SOCS)1を発見し、食道がん、胃がん、肺がん、卵巣がんなどの細胞株を用いて、SOCS1の過剰発現による抗腫瘍効果を報告してきた。本研究では、頭頸部腫瘍がん細胞株におけるSOCS1の抗腫瘍効果ならびに細胞株による抗腫瘍効果の差を明らかにすることを目的とした。 【方法】頭頸部がん細胞株には、中咽頭がん由来のDetroit-562と舌がん由来のSCC-9を用いた。また、SOCS1を発現するアデノウイルスベクター(AdSOCS1)とコントロールとして薬理作用を持たないAdLacZを作成した。また、細胞内シグナル経路のコントロールとして、JAK/STAT経路とp-44/42MAPK経路をそれぞれ選択的に抑制するJAK阻害薬と		

MEK1/2阻害薬(U0126)を用いた。そして、①細胞増殖抑制作用、②細胞周期、③アポトーシス、④細胞内発現タンパクのウェスタン・ブロット、⑤ヌードマウスを用いた細胞移植モデルによる検討を行った。

【結果】① 両細胞株ともにAdSOCS1にて細胞増殖が有意に抑制された。抑制割合はDetroit-562ではJAK阻害薬と同様で、SCC-9ではJAK阻害薬よりも強かった。

② 両細胞株ともにAdSOCS1にてG2/M期で細胞周期が停止した。JAK阻害薬では、Detroit-562のG0/G1期が、SCC-9のG2/M期が停止した。

③ 両細胞株ともにAdSOCS1によりアポトーシスが誘導された。一方、JAK阻害薬ではアポトーシスは誘導されなかった。

④ 両細胞株ともにSOCS1の発現の増加に伴い活性型であるリン酸化STAT3とリン酸化p-44/42や抗アポトーシスタンパク質 Bcl-xLの発現が抑制された。

JAK阻害薬では、リン酸化STAT3の発現が抑制されたが、リン酸化p-44/42とBcl-xLは不変であった。他方、U0126では、両細胞株におけるリン酸化p-44/42の発現が抑制されたが、Bcl-xLの発現が抑制されたのはSCC-9のみであった。

⑤ 両細胞株ともにAdSOCS1の局所投与により腫瘍体積が縮小した。さらに、マウスの体重にはAdSOCS1投与群とAdLacZ投与群の間に有意差はなく、AdSOCS1の安全性も確認できた。

【考察】AdSOCS1が、扁平上皮がんである食道がんや口腔底がんと同様に、頭頸部がん治療にも抗腫瘍効果をもつことを示した。その機序として、口腔底がんや胃がんの細胞株でも観察された細胞周期のG2/M期の停止と、食道がんや消化管間質腫瘍、口腔底がん、口腔がんにて観察されたアポトーシスの関与を明らかにした。さらに、停止する細胞周期については、阻害剤にてJAK/STAT経路を抑制すると中咽頭がんのG0/G1期が、舌や口腔底などの口腔がんのG2/M期が停止したのに対して、AdSOCS1では両細胞株ともにG2/M期が停止したことから、AdSOCS1の細胞周期停止作用はJAK/STAT経路だけでなく、臓器特異性があると考えられた。アポトーシスについては、AdSOCS1が舌がん細胞株においてJAK阻害薬よりも強い作用を示し、JAK/STAT経路だけでなくp-44/42MAPK経路が関与していることを明らかにした。そして、2つのシグナル経路が関与することは、肺腺癌細胞株にて報告されるが、他の扁平上皮がん細胞株では認められなかった新しい知見である。

論文審査の結果の要旨

		氏 名	梶山 泰平
審 査 委 員	主 査 氏 名	小林 道也	
	副 査 氏 名	山本 哲也	
	副 査 氏 名	佐竹 悠良	

題 目 SOCS1 Gene Therapy for Head and Neck Cancers: An Experimental Study
(頭頸部がんに対する SOCS1 遺伝子治療の実験的研究)

著 者 TAIHEI KAJIYAMA, SATOSHI SERADA, MINORU FUJIMOTO, TOMOHARU OHKAWARA,
MASAHIRO KOMORI, MASAMITSU HYODO and TETSUJI NAKA

発表誌名、巻 (号)、ページ (～)、 年 月
ANTICANCER RESEARCH 42(7):3361～3372、2022 年 7 月

要 旨

【背景・目的】

頭頸部がんの治療では機能の温存と予後の改善が課題となる。進行がんの治療では外科的切除・再建が主体で5年粗生存率40%と予後不良である。再発した65%の症例に対してEGFRアンタゴニストや免疫チェックポイント阻害剤などが開発されたが、生命予後の劇的な改善にはつながっていない。世界最初の遺伝子治療は、頭頸部がんを対象にp53アデノウイルスベクターを用いたもので1998年に報告された。本ベクターの局所注入治療は腫瘍を縮小させたが、転移を抑制できず予後の改善につながらなかった。一方、遺伝子治療の副作用は風邪様症状のみで遺伝子治療の安全性が示された。次にターゲットとされた遺伝子はSTAT3であったが安全な治療薬はなかった。STAT3はがん形成においてp53より下流にあり、細胞増殖、進展、転移に関与するとされる。今まで開発されたSTAT3を抑制する薬は全身投与するとNK細胞の分化を抑制し、感染や全身転移につながる可能性があるといわれている。

申請者らの研究グループはSTAT3を抑制するSuppressor of cytokine signaling (SOCS)1を発見し、食道がん、胃がん、肺がん、卵巣がんなどの細胞株を用いて、SOCS1の過剰発現による抗腫瘍効果を報告してきた。本研究では、頭頸部がん細胞株におけるSOCS1の抗腫瘍効果ならびに細胞株による抗腫瘍効果の差を明らかにすることを目的とした。

【方法】

頭頸部がん細胞株には、中咽頭がん由来のDetroit-562と舌がん由来のSCC-9を用いた。SOCS1を発現するアデノウイルスベクター(AdSOCS1)とコントロールとして薬理作用を持たないAdLacZを作成した。細胞内シグナル経路のコントロールとして、JAK/STAT経路とp-44/42MAPK経路をそれぞれ選択的に抑制するJAK阻害薬とMEK1/2阻害薬(U0126)を用いた。そして、①細胞増殖抑制作用、②細胞周期、③アポトーシス、④細胞内発現タンパクのウェスタン・ブロット、⑤ヌードマウスを用いた細胞移植モデルによる検討を行った。

【結果】

- ① 両細胞株ともにAdSOCS1にて細胞増殖が有意に抑制された。抑制割合はDetroit-562ではJAK阻害薬と同様で、SCC-9ではJAK阻害薬よりも強かった。
- ② 両細胞株ともにAdSOCS1にてG2/M期で細胞周期が停止した。JAK阻害薬では、Detroit-562はG0/G1期、SCC-9はG2/M期に停止した。
- ③ 両細胞株ともにAdSOCS1によりアポトーシスが誘導されたが、JAK阻害薬では誘導されなかった。
- ④ 両細胞株ともにSOCS1の発現の増加に伴い活性型であるリン酸化STAT3とリン酸化p-44/42や抗アポトーシスタンパク質 Bcl-xLの発現が抑制された。JAK阻害薬では、リン酸化STAT3の発現が抑制されたが、リン酸化p-44/42とBcl-xLは不変であった。他方、U0126では、両細胞株におけるリン酸化p-44/42の発現が抑制されたが、Bcl-xLの発現が抑制されたのはSCC-9のみであった。
- ⑤ 両細胞株ともにAdSOCS1の局所投与により腫瘍体積が縮小した。さらに、マウスの体重にはAdSOCS1投与群とAdLacZ投与群の間に有意差はなく、AdSOCS1の安全性も確認できた。

【考察】

AdSOCS1が、扁平上皮がんである食道がんや口底がんと同様に、頭頸部がん治療にも抗腫瘍効果をもつことを示した。その機序として、口底がんや胃がんの細胞株でも観察された細胞周期のG2/M期の停止と、食道がんや消化管間質腫瘍、口底がん、口腔がんにて観察されたアポトーシスの関与を明らかにした。さらに、停止する細胞周期については、阻害剤にてJAK/STAT経路を抑制すると中咽頭がんではG0/G1期に、舌や口底などの口腔がんではG2/M期に停止したのに対して、AdSOCS1では両細胞株ともにG2/M期に停止したことから、AdSOCS1の細胞周期停止作用はJAK/STAT経路だけでなく、臓器特異性があると考えられた。アポトーシスについては、AdSOCS1が舌がん細胞株においてJAK阻害薬よりも強い作用を示し、JAK/STAT経路だけでなくp-44/42MAPK経路も関与していることを明らかにした。そして、2つのシグナル経路が関与することは、肺腺癌細胞株にて報告されているが、他の扁平上皮がん細胞株では認められなかった新しい知見である。

【結論】

以上のように、本論文は将来の創薬にもつながる新たな知見を示しており、医学的に高い価値を有するものである。よって、審査委員一同は本論文が高知大学博士（医学）に相応しい価値あるものと判断した。

氏 名（本籍）	岩村 健司	（高知県）
学 位 の 種 類	博士（医学）	
学 位 記 番 号	甲総医博第162号	
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当	
学位授与年月日	令和6年3月22日	
学位論文題目	Questionnaire survey on the conceptual framework, optimal evaluation, and support measures for children's language disorders in Japan using the Delphi method （日本における子どもの言語障害に関する概念的基盤・評価・支援に関するアンケート調査～デルファイ法による検討～）	
発 表 誌 名	Laryngoscope Investigative Otolaryngology 8（3）：763～774 2023年4月14日	

審査委員	主査	教授	藤枝	幹也
	副査	教授	藤田	博一
	副査	教授	奥谷	文乃

論文の内容の要旨

論文審査の結果の要旨

学 位 論 文 要 旨

	氏 名	岩村健司
論 文 題 目	Questionnaire survey on the conceptual framework, optimal evaluation, and support measures for children's language disorders in Japan using the Delphi method (日本における子どもの言語障害に関する概念的基盤・評価・支援に関するアンケート調査～デルファイ法による検討～)	
(論文要旨)		
【背景】国際的に子どもの言語障害(以下、DLD;developmental language disorder)は一般的な発達上の問題として捉えられ、医療、教育、心理といった複数の専門領域において支援を含む様々な取り組みが行われている。しかし、DLD に関する用語や障害を特定する基準については、ほとんど一致していないという現状があり、適切な介入や研究活動に支障を来す可能性が指摘されている。この現状は日本においても同様に存在し、DLD に関する研究や支援などにも影響を与えている。近年、このような問題に対して欧米圏を中心として、DLD に携わる経験豊富な研究家や臨床家といった専門家の意見を集約し合意を形成することで、概念や用語などを検討する調査研究が報告されている。しかし、日本語は中国や欧米圏の言語とは異なる独自性があるため、日本語母語話者において生じる DLD を支援してきた専門家による意見を集約する必要がある。 【目的】本研究の目的は日本語母語話者で生じる DLD に関する概念的基盤、評価・支援の在り方について意見を集約し、合意形成を行うことで基礎的資料を得ることである。 【方法】本研究は量的記述研究の一つであるデルファイ法を用いた。デルファイ法とは、複数の専門家に調査票を用いて意見を収集し、その結果を参加者間で共有する。その後、それら意見を反映した調査票にて再度意見を収集、結果の共有を繰り返し、合意形成をはかる方法である。日本でも EBM 普及推進事業 (Medical Information Distribution Service: Minds) において、フォーマルな合意形成方法の一つとして挙げており、臨床医学や看護研究など広く利用されるようになっている。本研究では、参加対象を公的な専門資格を有し日本において DLD に専門的に関わった期間が 15 年以上の専門家とした。また、調査票は耳鼻咽喉科医師、小児科医師、言語聴覚士、理学療法士、臨床心理士、看護師、統計専門家により構成されたワーキンググループにより 39 項目の質問で構成した。次に 7 件法のリッカートスケールによる賛成および反対の割合を集計し 80%以上を合意水準とした。2 次調査以降は 80%に至らなかった質問を再構成し、22 項目の調査票を作成し調査を行った。なお、調査票における主要評価項目は、DLD における定義、中核症状および評価、第二言語との関係、他の関連障害との関係、支援体制、情報の入手可能性とした。 【結果】 本研究における参加者は 43 名 (医師 2 名、言語聴覚士 31 名、教員 8 名、臨床心理士 2 名) であった。質問票 39 項目のうち、ラウンド 1 では 5 項目で参加者の回		

答から高い合意 (80%以上) が得られたが、7 項目で合意は得られなかった (50%未満)。その後、質問票を 22 項目に整理・統合し、第 2 次、第 3 次調査を実施したところ、DLD における疾患概念、中核症状、併存障害、支援方法に関する 20 項目で、高い合意と中程度の合意が得られた。本研究において得られた合意形成の概要は、「①DLD は独立した障害として定義されるべきである。②DLD の全体像は観察所見と標準化された検査によって評価されるべきである。③DLD の中核的な特徴は、音韻、形態、意味、語彙、構文、および語用論で示される。④日常生活でのコミュニケーションの状態は、人や場所など複数の場面において問題が生じている。⑤知的障害、ASD、ADHD、読み書きの問題が DLD と併存する可能性があり、それらの評価が必要である。⑥日本に住む多言語を話す子どもの場合、母国語と第二言語は別々に評価されるべきである。⑦DLD とその家族を支援する手段の確立が必要である。」として示された。

【結論】日本の音声言語病理学領域で子どもの言語障害について言及した研究は極めて少なく、本研究にて DLD という曖昧となりやすい障害概念について概念、評価、支援の在り方について基礎的な資料を得ることができた点は大変有意義である。本研究がきっかけとなり、子どもの言語障害の分類や概念についてさらなる検討が行われることで、この分野の発展につながるものと考えている。

論文審査の結果の要旨

	氏 名	岩村 健司
審 査 委 員	主 査 氏 名 藤枝 幹也	
	副 査 氏 名 藤田 博一	
	副 査 氏 名 奥谷 文乃	

題 目 Questionnaire survey on the conceptual framework, optimal evaluation, and support measures for children's language disorders in Japan using the Delphi method
(日本における子どもの言語障害に関する概念的基盤・評価・支援に関するアンケート調査～デルファイ法による検討～)

著 者 Kenji Iwamura, Motohiro Isaki, Chizuko Uchiyama, Keiko Nomura, Ayumi Tanimoto, Hajime Kuroiwa, Machiko Kozono, Yoshihiro Iwashita, Junko Iwamura, Masamitsu Hyodo

発表誌名、巻(号)、ページ(～)、 年 月
Laryngoscope Investigative Otolaryngology 8(3): 763～774
2023年4月14日

要 旨

【背景】国際的に子どもの言語障害(以下、DLD:developmental language disorder)は一般的な発達上の問題として捉えられ、医療、教育、心理といった複数の専門領域において支援を含む様々な取り組みが行われている。しかし DLD に関する用語や障害を特定する基準については、ほとんど一致していないという現状があり、適切な介入や研究活動に支障を来す可能性が指摘されている。この現状は日本においても同様に存在し、DLD に関する研究や支援などにも影響を与えている。近年、この問題に対して欧米圏を中心として、DLD に携わる経験豊富な研究家や臨床家といった専門家の意見を集約し合意を形成することで、概念や用語などを検討する調査研究が報告されている。しかし、日本語は中国や欧米圏の言語とは異なる独自性があるため、日本語母語話者において生じる DLD を支援してきた専門家による意見を集約する必要がある。

【目的】本研究の目的は日本語母語話者で生じる DLD に関する概念的基盤、評価・支援の在り方について意見を集約し、合意形成を行うことで基礎的資料を得ることである。

【方法】本研究は量的記述研究の一つであるデルファイ法を用いた。デルファイ法とは複数の専門家に調査票を用いて意見を収集し、その結果を参加者間で共有する。その後、それら意見を反映した調査票にて再度意見を収集、結果の共有を繰り返し、合意形成をはかる方法である。日本でも EBM 普及推進事業(Medical Information Distribution Service: Minds)において、フォーマルな合意形成方法の一つとして挙げており、臨床医学や看護研究などで広く利用されるようになっている。本研究では、参加対象を公的な専門資格を有し日本において DLD に専門的に関わった期間が 15 年以上の専門家とした。また、調査票は、耳鼻咽喉科医師・小児科医師・言語聴覚士・理学療法士・臨床心理士・看護師・統計専門家からなるワーキンググループにより、39 項目の質問で構成された。次に 7 件法のリッカートスケールによる賛成及び反対の割合を集計し 80%以上を合意水準とした。2 次調査以降は 80%に至らなかった質問を再構成し、22 項目の調査票を作成し調査を行なった。

なお、調査票における主要評価項目は、DLD における定義・中核症状および評価・第二言語との関係・他の関連障害との関係・支援体制・情報の入手可能性とした。

【結果・考察】本研究における参加者は43名（医師2名・言語聴覚士31名・教員8名・臨床心理士2名）であった。質問票39項目のうち、ラウンド1では5項目で参加者の回答から高い合意（80%以上）が得られたが、7項目で合意は得られなかった（50%未満）。その後、質問票を22項目に整理・統合し、第2次、第3次調査を実施したところ、DLDにおける疾患概念、中核症状、併存障害、支援方法に関する20項目で、高い合意と中程度の合意が得られた。本研究において得られた合意形成の概念は以下の通りである。

- ① DLDは独立した障害として定義されるべきである。
- ② DLDの全体像は観察所見と標準化された検査によって評価されるべきである。
- ③ DLDの中核的な特徴は、音韻、形態、意味、語彙、構文、および語用論で示される。
- ④ 日常生活でのコミュニケーションの状態は、人や場所など複数の場面において問題が生じている。
- ⑤ 知的障害、自閉症スペクトラム障害、注意欠損多動性障害、読み書きの問題がDLDと併存する可能性があり、それらの評価が必要である。
- ⑥ 日本に住む多言語を話す子どもの場合、母国語と第二言語は別々に評価されるべきである。
- ⑦ DLDとその家族を支援する手段の確立が必要である。

【結論】日本の音声言語病理学領域で子どもの言語障害について言及した研究は極めて少

なく、本研究にて DLD という曖昧となりやすい障害概念について概念、評価、支援の在り方について基礎的な資料を得ることができた点は大変有意義である。本研究がきっかけとなり、子どもの言語障害の分類や概念についてさらなる検討が行われることで、この分野の発展につながるものと考ええる。

以上のように、本論文は日本語を母国語とする子どものDLDについて、初めてその概念、評価、支援の在り方について行った調査であり、医学的に高い価値を有するものである。今後この調査をもとに診断方法、指導要領、移行支援ツールなどが作成されることが期待される。

よって、審査委員一同は本論文が高知大学博士(医学)に相応しい価値あるものと判断した。

氏 名（本籍）	杉本 翔平	（高知県）
学 位 の 種 類	博士（医学）	
学 位 記 番 号	甲総医博第163号	
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当	
学位授与年月日	令和6年3月22日	
学位論文題目	Central Nervous System Ischemia Associated with Bevacizumab: An Analysis of the Japanese Adverse Drug Event Report Database （医薬品副作用データベースを活用したベバシズマブによる中枢神経虚血の発症に関する検討）	
発 表 誌 名	Biological and Pharmaceutical Bulletin 45 (12) : 1805～1811 2022年12月	

審査委員	主査	教授	佐竹	悠良
	副査	教授	井上	啓史
	副査	教授	畠山	豊

論文の内容の要旨

論文審査の結果の要旨

学 位 論 文 要 旨

	氏 名	杉 本 翔 平
論 文 題 目	Central Nervous System Ischemia Associated with Bevacizumab: An Analysis of the Japanese Adverse Drug Event Report Database (医薬品副作用データベースを活用したベバシズマブによる中枢 神経虚血の発症に関する検討)	
(論文要旨)		
【目的】腫瘍血管内皮増因子(VEGF)阻害剤であるベバシズマブは VEGF に結合することで癌細胞の血管新生を抑制し、腫瘍の増殖や転移を抑制する分子標的薬であり、様々ながん種に対して治療に用いられている。しかし、その一方で VEGF 阻害剤は血管新生に関与するシグナル伝達経路を阻害することから、循環不全などの虚血性疾患を引き起こす可能性が示唆されている。その中でも特に、中枢神経虚血は重篤な障害につながることもあるため注意が必要である。しかしその発生率が低く、単一施設で解析に十分な症例を集めることが困難であるため、特徴は明らかにされていない。そこで本研究では、独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) に医薬品医療機器等法に基づき自発的に報告された副作用データを集積した JADER (Japanese Adverse Drug Event Report) データベースを用いた。JADER には膨大な副作用発生症例が集積されており、医薬品の稀な副作用を調査するために、いくつかの先行研究で採用されている。本研究では、ベバシズマブ投与患者における中枢神経虚血の特徴を明らかにするために JADER データベースの解析を行った。 【方法】2004 年 4 月～2020 年 3 月に JADER に報告された医薬品の有害事象に関する症例データから、年齢・性別の情報が欠損した症例を除外した 595,121 症例を解析対象とした。有害事象と基礎疾患の定義は ICH Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) v 24.0 を使用して、JADER データベースにリストされている有害事象と基礎疾患を抽出した。 薬剤投与に関連する中枢神経虚血の分析の評価に、報告オッズ比 (ROR : Reporting Odds Ratios) を用いた。本研究では、対象薬剤とおよび有害事象発現の有無で分けた 2×2 分割表により算出される Crude ROR 及び、ロジスティック回帰モデルにより算出される Adjusted ROR の 2 種類の ROR を用いて評価した。Adjusted ROR の算出には、性別 (男性)、有害事象報告年、年齢層、がん種、基礎疾患で構成されるロジスティック回帰式を用いた。Adjusted ROR の 95% Confidence Interval (95% CI) の下限値が 1 を超えた場合を有害事象に対するシグナルが検出されたと判定した。 有害事象の発現時期は、投与開始から有害事象発現までの日数、中央値: (day)およびワイブル形状パラメータを算出し評価した(ワイブル解析)。ワイブル解析には 2 つのパラメータ (α, β)があり、パラメータ α は 63.2%の有害事象が発現する分位点であり、発現時期の分布幅を示す。パラメータ β は分布関数の形状を表し、時間経過に伴う発現率を示す。パラメータ β の 95% CI の上限値が 1 未満の場合は、初期に発現率が高く時間経過とともに低下、95% CI の下限値が 1 を超える場合は、時間経過とともに発現率は上昇、95% CI が 1 をまたぐ場合は、時間経過に依存せず偶発的な発現を示す 3 つのカテゴリーで判定した。		

本研究ではまず、中枢神経系虚血の発生に対する VEGF 阻害剤の影響を評価するために、JADER に報告された全症例を対象としてベバシズマブおよび他の VEGF 阻害剤 (ラムシルマブ、アフリベルセプト) の中枢神経系虚血に対する ROR を算出した。さらに、有害事象に対するシグナルが検出された因子同士の交互作用の有無について評価した。

次に、ベバシズマブ投与患者における中枢神経系虚血の発生に関する危険因子を分析するために、ベバシズマブを使用している症例である 9,982 例を対象とし、中枢神経系虚血に対する、報告年、年齢、性別、がん種、基礎疾患の ROR を算出した。さらに、神経膠腫患者における中枢神経系虚血の発生に関する危険因子を分析するために、報告年、年齢、性別、薬物および基礎疾患に関して ROR を算出した。さらに、ベバシズマブに関連する CNS 虚血発症後の転帰を調査した。

最後に、ベバシズマブに関連する中枢神経系虚血の発生時期を調査するために、中央値: (day) およびワイブル形状パラメータを算出し評価した。

【結果・考察】 中枢神経系虚血の発生とベバシズマブ使用との間に有意な関連性が検出された (Adjusted ROR : 2.68, 95%CI : 2.00-3.59, $P < 0.001$)。その一方で、VEGF 阻害剤であるラムシルマブ、アフリベルセプトには有害事象に関するシグナルが検出されなかった。VEGF 阻害薬の中でもベバシズマブは VEGF-A に特異的に結合し、アフリベルセプトは VEGF-A,B,胎盤増殖因子 (PIGF) に、ラムシルマブは VEGF-R2 に親和性が高い。これらの作用機序の違いにより、副作用の発現が異なる可能性が考えられた。

次に、ワイブル解析の結果から、ベバシズマブ使用者に生じる中枢神経系虚血は治療開始後早期に発生し、その後徐々に発生件数が減少することが分かった。さらに、中枢神経系虚血の半数以上は、最初の投与後 30 日以降に報告されていた。

また、神経膠腫の既往とベバシズマブの使用との間に交互作用が検出された ($P < 0.001$)。さらに、ベバシズマブ投与により生じる中枢神経系虚血の特徴を評価するために、ベバシズマブ使用症例である 9,982 例を分析した。その結果、年齢 (60 歳以上, Adjusted ROR : 1.56, 95% CI: 1.17-2.07, $P = 0.002$)、神経膠腫 (Adjusted ROR: 6.69, 95% CI: 4.54-9.85, $P < 0.001$)、高血圧の既往 (Adjusted ROR : 1.72, 95%CI : 1.29-2.30, $P < 0.001$) に有害事象のシグナルが検出された。また、60 歳以上の高齢患者に発生した中枢神経系虚血では死亡、後遺症のある症例も多く報告されており、予後不良になりやすいことが推察された。さらに、神経膠腫を基礎疾患として有する 1,670 症例を対象として中枢神経系虚血の発生に対する危険因子を評価した。その結果、ベバシズマブ (Adjusted ROR: 4.68, 95% CI: 2.84-7.70, $P < 0.001$)、高血圧の既往 (Adjusted ROR: 1.89, 95% CI: 1.02-3.50, $P = 0.044$) に有意なシグナルが検出された。

以上のことから、ベバシズマブは治療中に中枢神経系虚血の発生を誘発する可能性があり、その発生は、神経膠腫に対する使用、高血圧の既往及び加齢によって影響されることが示唆された。ベバシズマブを投与する前には、患者の全身状態を確認し、中枢神経系虚血を防ぐために治療中は血圧を監視する必要があると考えられる。

論文審査の結果の要旨

		氏 名	杉本 翔平
審 査 委 員	主 査 氏 名 佐竹 悠良		
	副 査 氏 名 井上 啓史		
	副 査 氏 名 畠山 豊		

題 目 Central Nervous System Ischemia Associated with Bevacizumab:
An Analysis of the Japanese Adverse Drug Event Report Database
(医薬品副作用データベースを活用したベバシズマブによる
中枢神経虚血の発症に関する検討)

著 者 Shohei Sugimoto, Tomoaki Ishida, Kei Kawada, Kohei Jobu, Shumpei Morisawa,
Naohisa Tamura, Daisuke Takuma, Saburo Yoshioka, Mitsuhiko Miyamura

発表誌名、巻 (号)、ページ (～)、 年 月
Biological and Pharmaceutical Bulletin 45 (12) : 1805～1811

要 旨

【背景・目的】

腫瘍血管内皮増因子 (VEGF) 阻害剤であるベバシズマブは VEGF に結合することで癌細胞の血管新生を抑制し、腫瘍の増殖や転移を抑制する分子標的薬であり、様々ながん種に対して治療に用いられている。しかし、その一方で VEGF 阻害剤は血管新生に関与するシグナル伝達経路を阻害することから、循環不全などの虚血性疾患を引き起こす可能性が示唆されている。その中でも特に、中枢神経虚血は重篤な障害につながるため注意が必要である。しかしその発生率が低く、単一施設で解析に十分な症例を集めることが困難であるため、特徴は明らかにされていない。そこで本研究では、独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) に医薬品医療機器等法に基づき自発的に報告された副作用データを集積した JADER (Japanese Adverse Drug Event Report) データベースを用いた。JADER には膨大な副作用発生症例が集積されており、医薬品の稀な副作用を調査するために、いくつかの先行研究で採用されており、本研究ではベバシズマブ投与患者における中枢神経虚血の特徴を明らかにするために JADER データベースの解析を行った。

【方法】

2004 年 4 月～2020 年 3 月に JADER に報告された医薬品の有害事象に関する症例データから、年齢・性別の情報が欠損した症例を除外した 595, 121 症例を解析対象とした。

薬剤投与に関連する中枢神経虚血の分析の評価に、報告オッズ比 (ROR: Reporting Odds Ratios) を用いた。本研究では、対象薬剤および有害事象発現の有無で分けた 2×2 分割表により算出される Crude ROR 及び、ロジスティック回帰モデルにより算出される Adjusted ROR の 2 種類の ROR を用いて評価した。Adjusted ROR の算出には、性別 (男性)、有害事象報告年、年齢層、がん種、基礎疾患で構成されるロジスティック回帰式を用いた。Adjusted ROR の 95% Confidence Interval (95% CI) の下限値が 1 を超えた場合を有害事象に対するシグナルが検出されたと判定した。有害事象の発現時期は、投与開始から有害事象発現までの日数、中央値: (day) およびワイブル形状パラメータを算出し評価した (ワイブル解析)。

本研究ではまず、中枢神経系虚血の発生に対する VEGF 阻害剤の影響を評価するために、JADER に報告された全症例を対象としてベバシズマブおよび他の VEGF 阻害剤 (ラムシルマブ、アフリベルセプト) の中枢神経系虚血に対する ROR を算出した。さらに、有害事象に対するシグナルが検出された因子同士の交互作用の有無について評価した。

次に、ベバシズマブ投与患者における中枢神経系虚血の発生に関する危険因子を分析するために、ベバシズマブを使用している症例 (9,982 例) を対象に、中枢神経系虚血に対する報告年、年齢、性別、がん種、基礎疾患の ROR を算出した。また、神経膠腫患者における中枢神経系虚血の発生に関する危険因子を分析するために、報告年、年齢、性別、薬物および基礎疾患に関して ROR を算出した。さらに、ベバシズマブに関連する CNS 虚血発症後の転帰を調査した。

最後に、ベバシズマブに関連する中枢神経虚血の発生時期を調査するために、中央値: (day) およびワイブル形状パラメータを算出し評価した。

【結果・考察】

中枢神経虚血の発生とベバシズマブ使用との間に有意な関連性が検出された (Adjusted ROR: 2.68, 95%CI: 2.00-3.59, $P < 0.001$)。その一方で、VEGF 阻害剤であるラムシルマブ、アフリベルセプトには有害事象に関するシグナルが検出されなかった。VEGF 阻害薬の中でもベバシズマブは VEGF-A に特異的に結合し、アフリベルセプトは VEGF-A, B, 胎盤増殖因子 (PlGF) に、ラムシルマブは VEGF-R2 に親和性が高い。これらの作用機序の違いにより、副作用の発現が異なる可能性が考えられた。

次に、ワイブル解析の結果から、ベバシズマブ使用者に生じる中枢神経虚血は治療開始後早期に発生し、その後徐々に発生件数が減少することが分かった。一方、中枢神経虚血の半数以上は、最初の投与後 30 日以降に報告されていた。

また、神経膠腫の既往とベバシズマブの使用との間に交互作用が検出された ($P < 0.001$)。

さらに、ベバシズマブ投与により生じる中枢神経虚血の特徴を評価するために、ベバシズマブ使用症例 (9,982 例) を分析した。その結果、年齢 (60 歳以上, Adjusted ROR: 1.56, 95%CI: 1.17-2.07, $P = 0.002$)、神経膠腫 (Adjusted ROR: 6.69, 95%CI: 4.54-9.85, $P < 0.001$)、高血圧の既往 (Adjusted ROR: 1.72, 95%CI: 1.29-2.30, $P < 0.001$) において有害事象のシグナルが検出された。また、60 歳以上の高齢患者に発生した中枢神経虚血では死亡、後遺症のある症例も多く報告されており、予後不良になりやすいことが推察された。さらに、神経膠腫を基礎疾患として有する 1,670 症例を対象として中枢神経虚血の発生に対する危険因子を評価した。その結果、ベバシズマブ (Adjusted ROR: 4.68, 95%CI: 2.84-7.70, $P < 0.001$)、高血圧の既往 (Adjusted ROR: 1.89, 95%CI: 1.02-3.50, $P = 0.044$) に有意なシグナルが検出された。

【結論】

ベバシズマブは治療中に中枢神経虚血の発生を誘発する可能性があり、その発生は、神経膠腫に対する使用、高血圧の既往及び加齢によって影響されることが示唆された。ベバシズマブを投与する前には、患者の全身状態を確認し、中枢神経系虚血を防ぐために治療中は血圧を監視する必要があると考えられる。

以上の発表の後、公開審査で質疑応答を行った。これらの内容をふまえ、審査委員一同は本論文が高知大学博士 (医学) に相応しい価値あるものと判断した。