
博士論文要旨

論文提出者 曾田 智大

学位の種類 博士 (医学)
学位記の番号 甲第1974号
学位授与の日付 令和4年5月13日
学位授与の要件 最終試験及び論文審査合格・統合医科学専攻
論文審査委員 教授 八木田和弘・教授 田中秀央・教授 松田 修

論文題目及び掲載誌

Soda T, Gen Y, Terasaki K, Iwai N, Kitaichi T, Dohi O, Taketani H, Seko Y, Umemura A, Nishikawa T, Yamaguchi K, Moriguchi M, Konishi H, Naito Y, Itoh Y, Yasui K.
Loss of KAP3 Decreases Intercellular Adhesion and Impairs Intracellular Transport of Laminin in Signet Ring Cell Carcinoma of the Stomach.
Scientific Reports, 12: 5050, 2022.

審査結果の要旨

印環細胞癌は未分化型胃癌の組織型の一つで、細胞間接着が完全に失われた独特の形質をもつ。その病因として細胞接着因子であるE-カドヘリンの異常は良く知られており、また近年ではRHOAパスウェイの異常が報告されているが、病因は完全には解明されていない。

申請者は、胃の印環細胞癌においてキネシンモータータンパクのサブユニットであるKAP3の発現が低下している事を発見した。その病的意義を調べるために分化型胃癌の細胞株MKN74を野生型とし、CRISPR-Cas9によるゲノム編集を行ったKAP3ノックアウト細胞を作成し、表現型を解析した。KAP3ノックアウト細胞では細胞凝集能低下が認められたため、細胞間接着に関連する種々のタンパクの局在を蛍光免疫染色で調べたところ、KAP3ノックアウト細胞ではRHOAタンパクの細胞膜上の局在が低下しており、その結果、上皮細胞を結合するアクチンケープルの形成が阻害されていた。RHOA活性化率は野生型に比して三分の一まで低下しており、RHOAは主に細胞膜上で活性化される事から、免疫染色での局在変化が支持された。また、KAP3ノックアウト細胞では基底膜の主要な構成タンパクであるラミニンがゴルジ体に貯留する様子が観察され、ゴルジ体以降の輸送過程が障害されている事がわかった。またKAP3ノックアウト細胞ではラミニン総タンパク量も野生型に比して低下していた。KAP3発現が低下した印環細胞癌ではラミニン輸送障害から基底膜形成不全が起こっていると推察し、早期胃癌の検体を使用して組織免疫染色を行った。KAP3

とラミニンの発現は共局在しており、分化型胃癌では細胞質内に豊富なラミニンの発現が認められ、細胞の基底側にシート状のラミニン染色が認められる事から基底膜構造が保たれていると考えられた。一方で、印環細胞癌ではそのような染色はみられず、細胞質内のラミニン発現も低下していた。さらに、印環細胞癌粘膜では癌細胞のみならず、腺底部など癌細胞以外の細胞でもKAP3とラミニンの発現が低下していた。これらの所見は、早期印環細胞癌の背景粘膜においてKAP3とラミニンの発現が低下している事を示しており、KAP3とラミニン発現低下が印環細胞癌の発生素因となっている事が示唆された。ラミニン輸送障害がKAP3低下の直接の作用なのか、またはRHOAを介した作用なのかは解明できなかったが、野生型細胞を微小管重合阻害剤で処理するとKAP3ノックアウト細胞と同様のラミニンのゴルジ体への貯留が見られた事から、微小管を介した作用であることは明らかになった。RHOAが微小管の安定化に寄与している事は既報で明らかになっているため、今回KAP3ノックアウト細胞で見られたラミニン輸送障害がRHOA機能障害から生じた微小管形成不全によりもたらされた可能性がある。

以上が本論文の要旨であるが、胃の印環細胞癌においてKAP3発現が低下する事でRHOA機能障害を介した細胞間接着低下がおり、またラミニン輸送障害が起こる事を明らかにした点で、医学上価値ある研究と認める。

参考論文 (3編)

- 1) Terasaki K, Gen Y, Iwai N, Soda T, Kitaichi T, Dohi O, Taketani H, Seko Y, Umemura A, Nishikawa T, Yamaguchi K, Moriguchi M, Konishi H, Naito Y, Itoh Y, Yasui K. SOX2 enhances cell survival and induces resistance to apoptosis under serum starvation conditions through the AKT/GSK-3 β signaling pathway in esophageal squamous cell carcinoma. *Oncol Lett*, 21: 269, 2021.
- 2) Iwai N, Yasui K, Tomie A, Gen Y, Terasaki K, Kitaichi T, Soda T, Yamada N, Dohi O, Seko Y, Umemura A,

Nishikawa T, Yamaguchi K, Moriguchi M, Konishi H, Naito Y, Itoh Y. Oncogenic miR-96-5p inhibits apoptosis by targeting the caspase-9 gene in hepatocellular carcinoma. *Int J Oncol*, 53: 237-245, 2018.

- 3) 吉田寿一郎, 石川 剛, 安田知代, 土井俊文, 太田崇之, 荻田和幸, 曾田智大, 高山 峻, 安田 律, 土肥 統, 岡山哲也, 吉田直久, 鎌田和浩, 内山和彦, 半田 修, 高木智久, 小西英幸, 内藤裕二, 伊藤義人. ステント特性からみた進行食道癌に対する金属ステント留置の有効性と安全性に関する検討. *日消内視鏡会誌*, 60: 1068-1075, 2018.

論文提出者 藤野 貴大

学位の種類 博士 (医学)
 学位記の番号 甲第1975号
 学位授与の日付 令和4年5月13日
 学位授与の要件 最終試験及び論文審査合格・統合医科学専攻
 論文審査委員 教授 平野 滋・教授 手良向聡・教授 高山浩一

論文題目及び掲載誌

Fujino T, Maruyama D, Maeshima A, Saito Y, Ida H, Hosoba R, Yuda S, Makita S, Fukuhara S, Munakata W, Suzuki T, Kuroda J, Izutsu K.

The Outcome of Watchful Waiting in Patients with Previously Treated Follicular Lymphoma.

Cancer Medicine, 11: 2106-2116, 2022.

審査結果の要旨

濾胞性リンパ腫 (FL) の疾患進行は一般的に緩徐であるため、初発時に低腫瘍量の際は無治療経過観察 (Watchful waiting: WW) が診療方針の一つとして確立している。また、FLは初回治療で奏効が得られて以降も再燃を繰り返すことが多いが、その際も無症状である場合はWWが経験的に選択されることが少なからずある。しかしながら、従前、疾患再燃時のWWを支持するエビデンスは皆無であった。

申請者は、国立がん研究センター中央病院で1998年から2017年に診断され、初回治療で奏効が得られた後に再燃を認めたFL (grade1-3A) の206症例を用いた後方視的解析によって、初回再燃時にWWが選択されたFL患者の臨床的特徴とその意義について明らかにした。再燃診断後、3ヶ月以上WWが行われている132例をWW群、3ヶ月以内に次治療が開始されている74例をImmediate treatment (IT) 群と定義した。全患者の観察期間中央値

は診断から134.8ヶ月 (23.1-266.8ヶ月)、初回再燃から79.8ヶ月 (2.1-227.0ヶ月) であった。WW群、IT群における初発時年齢は58歳と57歳、進行期の患者は73%と85%、高腫瘍量患者は両群とも63%であった。初回化学療法での完全奏効率はWW群80%、IT群66%であった。初回再燃時の年齢中央値は62歳、高腫瘍量患者の割合はWW群とIT群でそれぞれ27%と49%、Rit抵抗性患者割合は5%と16%、初回治療導入から再燃までの期間が24ヶ月未満 (POD24) の患者の割合は30%と51%であった。WW群において、初回再燃から2次治療導入までの期間 (TNT) の推定中央値は19.7ヶ月 (95%信頼区間, 13.4-30.2ヶ月) であり、2次治療を受けた患者割合は再燃から6ヶ月、1年、2年、5年で7.6%、32.1%、54.6%、76.5%であった。WW群の23%の患者はdata cut-off時もWWを継続しており、その期間の中央値は39.7ヶ月 (3.1-133.5ヶ月) であった。初回再燃から2次

治療後の再燃・3次治療の導入・あらゆる死亡までの期間 (TTF) の推定中央値はWW群72.8ヶ月とIT群23.3ヶ月であり, WW群で有意な延長を認めた (Hazard ratio, 2.13). 再燃から10年の推定OSはWW群81.8%とIT群82.3%, 5年時点の形質転換の推定累積発生率はWW群12.3%とIT群12.5%であり, いずれも差を認めなかった. 多変量解析で抽出されたTNT短縮に寄与する予後因子はRit抵抗性, POD24, 初発時のFollicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) の高リスクであり, Hazard ratioはそれぞれ2.60 (95%信頼区間, 1.33-5.06), 1.72 (1.04-2.83), 1.88 (1.19-2.98)であった. 死亡イベントはWW群12%とIT群15%に発生し, 死因はFL増悪が各群50%と55%で最多であった. 初回再燃後の病変の自然縮小はWW群の11%の患者で認め, これらの患者のTNTは中央値82.1ヶ月と極めて長期であり, 観察期間中の死亡イベントは認めないことが探索的解析によって明らかとなった.

以上が本論文の要旨であるが, WWは一部のFL患者においては初回再燃時実施可能であり, その期間の中央値は19.7ヶ月と長期であり, かつその後の臨床経過 (TTFやOS, 形質転換の累積発生割合) に悪影響を与えることなく安全に施行できることを示した点で, 医学上価値ある研究と認める.

参 考 論 文 (10編)

- 1) Isa R, Uoshima N, Takahashi R, Nakano-Akamatsu S, Kawata E, Kaneko H, Shimura K, Kamitsuji Y, Takimoto-Shimomura T, Mizutani S, Chinen Y, Ohshiro M, Fujino T, Kawaji Y, Uchiyama H, Sasaki N, Tsukamoto T, Shimura Y, Kobayashi T, Taniwaki M, Kuroda J. Sequential therapy of four cycles of bortezomib, melphalan, and prednisolone followed by continuous lenalidomide and dexamethasone for transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma. *Ann Hematol*, 99: 137-145, 2020.
- 2) Okamoto H, Uoshima N, Muramatsu A, Isa R, Fujino T, Matsumura-Kimoto Y, Tsukamoto T, Mizutani S, Shimura Y, Kobayashi T, Kawata E, Uchiyama H, Kuroda J. Combination of Bone Marrow Biopsy and Flow Cytometric Analysis: The Prognostically Relevant Central Approach for Detecting Bone Marrow Invasion in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Diagnostics*, 11: 1724-1735, 2021.
- 3) Kasane M, Kurosawa S, Kojima M, Iwashita N, Kase Y, Tsubokura M, Nakabayashi S, Ikeda C, Kawamura K, Matsushita H, Narita R, Fukumoto H, Fujino T, Makita S, Fukuhara S, Munakata W, Suzuki T, Maruyama D, Ito A, Tanaka T, Inamoto Y, Kim SW, Tajima K, Tanosaki R, Izutsu K, Fukuda T. Usefulness of hematopoietic progenitor cell monitoring to predict autologous peripheral blood stem cell harvest timing: A single-center retrospective study. *Transf Apher Sci*, 60: 103150-103155, 2021.
- 4) Shimomura Y, Sobue T, Hirabayashi S, Kondo T, Mizuno S, Kanda J, Fujino T, Kataoka K, Uchida N, Eto T, Miyakoshi S, Tanaka M, Kawakita T, Yokoyama H, Doki N, Harada K, Wake A, Ota S, Takada S, Takahashi S, Kimura T, Onizuka M, Fukuda T, Atsuta Y, Yanada M. Comparing cord blood transplantation and matched related donor transplantation in non-remission acute myeloid leukemia. *Leukemia*, Online, ahead of print.
- 5) Kawaji-Kanayama Y, Muramatsu A, Sasaki N, Shimura K, Kiyota M, Fuchida S, Isa R, Fujino T, Matsumura-Kimoto Y, Tsukamoto T, Chinen Y, Mizutani S, Nakao M, Kaneko H, Kawata E, Hirakawa K, Takahashi R, Shimazaki C, Uchiyama H, Uoshima N, Shimura Y, Kobayashi T, Taniwaki M, Kuroda J. Clinical impacts of frailty, poor performance status, and advanced age in carfilzomib-containing treatment for relapsed/refractory multiple myeloma: post hoc investigation of the KOTOSG multicenter pilot prospective observational study. *Int J Hematol*, Online, ahead of print.
- 6) Maeshima AM, Taniguchi H, Fujino T, Saito Y, Ito Y, Hatta S, Yuda S, Makita S, Fukuhara S, Munakata W, Suzuki T, Maruyama D, Izutsu K. Immunohistochemical CD20-negative change in B-cell non-Hodgkin lymphomas after rituximab-containing therapy. *Ann Hematol*, 99: 2141-2148, 2020.
- 7) Maeshima AM, Taniguchi H, Ida H, Hosoba R, Fujino T, Saito Y, Yuda S, Makita S, Fukuhara S, Munakata W, Suzuki T, Maruyama D, Izutsu K. Non-diffuse large B-cell lymphoma transformation from follicular lymphoma: a single-institution study of 19 cases. *Hum Pathol*, 102: 33-43, 2020.
- 8) Ono S, Nakayama M, Kanegane H, Hoshino A, Shimodera S, Shibata H, Fujino H, Fujino T, Yunomae Y, Okano T, Yamashita M, Yasumi T, Izawa K, Takagi M, Imai K, Zhang K, Marsh R, Picard C, Latour S, Ohara O, Morio T. Comprehensive molecular diagnosis of Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative diseases using next-generation sequencing. *Int J Hematol*, 108: 319-328, 2018.
- 9) Kaneko H, Taniwaki M, Matsumoto Y, Yoshida M, Shimura K, Fujino T, Uchiyama H, Kuroda J. An adult-onset case of chronic active Epstein-Barr virus infection

with fulminant clinical course. *J Infect Chemother*, 24: 479-482, 2018.

- 10) Kaneko H, Tsutsumi Y, Fujino T, Kuwahara S, Ohshiro M, Iwai T, Kuroda J, Yokota S, Horiike S, Taniwaki M. Favorable Event Free-Survival of High-

Dose Chemotherapy Followed by Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Higher Risk Diffuse Large-B-Cell Lymphoma in First Complete Remission. *Hematol Rep*, 7: 5812, 2015.

論文提出者 伊佐 怜子

学位の種類	博士 (医学)
学位記の番号	甲第1976号
学位授与の日付	令和4年5月13日
学位授与の要件	最終試験及び論文審査合格・統合医科学専攻
論文審査委員	教授 奥田 司・教授 榎村敦詩・教授 家原知子

論文題目及び掲載誌

Isa R, Horinaka M, Tsukamoto T, Mizuhara K, Fujibayashi Y, Taminishi-Katsuragawa Y, Okamoto H, Yasuda S, Kawaji-Kanayama Y, Matsumura-Kimoto Y, Mizutani S, Shimura Y, Taniwaki M, Sakai T, Kuroda J.

The Rationale for the Dual-targeting Therapy for RSK2 and AKT in Multiple Myeloma.

International Journal of Molecular Sciences, 23; 2919, 2022.

審査結果の要旨

多発性骨髄腫 (Multiple myeloma: MM) は難治性の形質細胞腫瘍であり, 細胞遺伝学的・分子生物学的異常が高度, かつ, 症例間で不均一であることが特徴的である。近年の新規治療薬の進歩にも関わらず, MMは未だに治癒を得ることは困難であり, 細胞遺伝学的・分子生物学的多様性を克服し得る新規治療薬の開発が強く望まれている。申請者らの教室では, 従前, MM患者の大部分でPDPK1活性化と, その基質であるRSK2のN末端キナーゼドメイン (NTKD) が恒常的に活性化しており, 染色体・遺伝子異常の種類に関わらずMM細胞の増殖や生存の促進に重要な役割を担うことを見出した。また, AKTもPDPK1の基質でRAS/ERK/RSK2経路と相互作用を示す。

申請者は, MM細胞におけるRSK2-NTKDとAKTの二重阻害による抗腫瘍効果と併用効果の分子機序を検討するため, ヒトMM由来細胞株6種に対し, RSK2-NTKD阻害剤としてBI-D1870, AKT阻害剤としてipatasertibを用いて検討を行った。蛋白発現解析では, RSK2-NTKDであるp-RSK2^{Ser227}は6株全てで活性化していたのに対し, p-AKT^{Ser473}の活性化は6株中4株のみで認められ, BI-D1870, ipatasertibはそれぞれRSK2-NTKD, AKTが活性化している株でのみで増殖抑制効果を示した。また, 両者が活性化状態にある4株では, BI-D1870とipatasertib

の併用は相加・相乗的な増殖抑制効果を認めた。特に相乗的效果を認めたNCI-H929, OPM-2の2株で細胞周期解析とAnnexin-V/PI染色によるFACS解析を行ったところ, アポトーシスの増加を示す結果が得られた。また, 2剤の併用はBIMとBIDの活性化, さらにCaspase-3, -8, -9の活性化促進を認めたことから, RSK2とAKTの二重阻害は内因性・外因性の両経路を介したアポトーシス誘導の促進による抗腫瘍効果の増強をもたらすことが確認された。次に, RSK2-NTKDとAKTの二重阻害による相乗的抗腫瘍効果を司る分子生物学的効果の更なる詳細な解析のため, NCI-H929, OPM-2の2株にBI-D1870, ipatasertibを単剤または併用投与してtotal RNA抽出を行い, 網羅的遺伝子発現プロファイリング解析を行った。それぞれ単剤投与での遺伝子発現変化と比較し, 併用投与ではより多数の遺伝子発現変化を認めた。更に, Gene Set Enrichment解析の結果, 併用投与時に有意な発現変化を認める遺伝子セットとして, MYCやmTOR, 細胞外刺激, リボソームバイオジェネシス関連分子などの制御を受ける遺伝子群などが抽出された。この結果より, RSK2とAKTの二重阻害は, MMの病態形成に重要である多面的な分子制御を介し, MM細胞に普遍的に強力な抗腫瘍効果を発揮しているものと想定された。

以上が本論文の要旨であるが, 今後, MMに対して

RSK2・AKT二重阻害戦略の臨床開発を推進するための理論基盤を構築した研究と位置付けられ、医学上価値ある研究と認める。

参 考 論 文 (10編)

- 1) Isa R, Uoshima N, Takahashi R, Nakano-Akamatsu S, Kawata E, Kaneko H, Shimura K, Kamitsuji Y, Takimoto-Shimomura T, Mizutani S, Chinen Y, Ohshiro M, Fujino T, Kawaji Y, Uchiyama H, Sasaki N, Tsukamoto T, Shimura Y, Kobayashi T, Taniwaki M, Kuroda J. Sequential therapy of four cycles of bortezomib, melphalan, and prednisolone followed by continuous lenalidomide and dexamethasone for transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma. *Ann Hematol*, 99: 137-145, 2020.
- 2) Kawaji-Kanayama Y, Muramatsu A, Sasaki N, Shimura K, Kiyota M, Fuchida S, Isa R, Fujino T, Matsumura-Kimoto Y, Tsukamoto T, Chinen Y, Mizutani S, Nakao M, Kaneko H, Kawata E, Hirakawa K, Takahashi R, Shimazaki C, Uchiyama H, Uoshima N, Shimura Y, Kobayashi T, Taniwaki M, Kuroda J. Clinical impacts of frailty, poor performance status, and advanced age in carfilzomib-containing treatment for relapsed/refractory multiple myeloma: post hoc investigation of the KOTOSG multicenter pilot prospective observational study. *Int J Hematol*, 115: 350-362, 2022.
- 3) Nishiyama D, Chinen Y, Isa R, Fujibayashi Y, Kuwahara-Ota S, Yamaguchi J, Takimoto-Shimomura T, Matsumura-Kimoto Y, Tsukamoto T, Shimura Y, Kobayashi T, Horiike S, Taniwaki M, Handa H, Kuroda J. EWSR1 overexpression in a pro-oncogenic event in multiple myeloma. *Int J Hematol*, 113: 381-394, 2021.
- 4) Okamoto H, Uoshima N, Muramatsu A, Isa R, Fujino T, Matsumura-Kimoto Y, Tsukamoto T, Mizutani S, Shimura Y, Kobayashi T, Kawata E, Uchiyama H, Kuroda J. Combination of Bone Marrow Biopsy and Flow Cytometric Analysis: The Prognostically Relevant Central Approach for Detecting Bone Marrow Invasion in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Diagnostics (Basel)*, 11: 1724, 2021.
- 5) Matsumura-Kimoto Y, Tsukamoto T, Shimura Y, Chinen Y, Tanba K, Kuwahara-Ota S, Fujibayashi Y, Nishiyama D, Isa R, Yamaguchi J, Kawaji-Kanayama Y, Kobayashi T, Horiike S, Taniwaki M, Kuroda J. Serine-227 in the N-terminal kinase domain of RSK2 is a potential therapeutic target for mantle cell lymphoma. *Cancer Med*, 9: 5185-5199, 2020.
- 6) Kuwahara-Ota S, Shimura Y, Steinebach C, Isa R, Yamaguchi J, Nishiyama D, Fujibayashi Y, Takimoto-Shimomura T, Mizuno Y, Matsumura-Kimoto Y, Tsukamoto T, Chinen Y, Kobayashi T, Horiike S, Taniwaki M, Gütschow M, Kuroda J. Lenalidomide and pomalidomide potently interfere with induction of myeloid-derived suppressor cells in multiple myeloma. *Bri J Haematol*, 191: 784-795, 2020.
- 7) Fujibayashi Y, Isa R, Nishiyama D, Sakamoto-Inada N, Kawasumi N, Yamaguchi J, Kuwahara-Ota S, Matsumura-Kimoto Y, Tsukamoto T, Chinen Y, Shimura Y, Kobayashi T, Horiike S, Taniwaki M, Handa H, Kuroda J. Aberrant BUB1 Overexpression Promotes Mitotic Segregation Errors and Chromosomal Instability in Multiple Myeloma. *Cancers (Basel)*, 12: 2206, 2020.
- 8) Shimura Y, Tsukamoto T, Yamaguchi J, Kuwahara-Ota S, Isa R, Nishiyama D, Kobayashi T, Horiike S, Suzuki A, Kuroda J. Toward further simplification of elotuzumab therapy by subcutaneous administration. *Int J Hematol*, 112: 427-428, 2020.
- 9) Yamaguchi J, Fujino T, Isa R, Nishiyama D, Kuwahara-Ota S, Kawaji Y, Tsukamoto T, Chinen Y, Shimura Y, Kobayashi T, Horiike S, Kohno K, Nakamura S, Kuroda J. Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disease during imatinib mesylate treatment for chronic myeloid leukemia. *Haematologica*, 104: e376-e379, 2019.
- 10) Tanba K, Uoshima N, Uchiyama H, Kawata E, Isa R, Yamaguchi J, Tsutsumi Y, Akaogi T, Kobayashi Y, Katsura K, Kuroda J, Taniwaki M. Toxic epidermal necrolysis in adult T cell leukemia/lymphoma treated with mogamulizumab. *Ann Hematol*, 95: 661-662, 2016.

論文提出者 Jiranan Chotitumnavee

学位の種類 博士 (医学)
学位記の番号 甲第1977号
学位授与の日付 令和4年5月13日
学位授与の要件 最終試験及び論文審査合格・統合医科学専攻
論文審査委員 教授 小野勝彦・教授 松田 修・教授 黒田純也

論文題目及び掲載誌

Chotitumnavee J, Yamashita Y, Takahashi Y, Takada Y, Iida T, Oba M, Itoh Y, Suzuki T.

**Selective Degradation of Histone Deacetylase 8 Mediated
by a Proteolysis Targeting Chimera (PROTAC).**

Chemical Communications, 58: 4635-4638, 2022.

審査結果の要旨

標的タンパク質分解誘導薬 (PROTAC) は、生体内のタンパク質分解機構であるユビキチン-プロテアソーム系を利用して、標的タンパク質の特異的分解を誘導する化合物である。PROTACは、分解誘導に伴い、標的タンパク質の機能をすべて阻害できることから、多機能性タンパク質を阻害する化合物として有用である。さらに、疾患関連タンパク質を標的としたPROTACは、医薬品候補化合物としても期待される。このような背景から、申請者は、ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) アイソフォームの一つであるHDAC8を標的としたPROTACの創製研究を展開した。HDAC8は、酵素機能に加えて、他のタンパク質と相互作用する機能も有している。さらに、ヒトT細胞性白血病細胞の増殖に関与することが知られていることから、PROTACによるHDAC8分解がヒトT細胞性白血病細胞に対してどのような効果をもたらすかは興味深い。しかしながら、HDAC8を標的としたPROTACは未報告であった。

申請者は、HDAC8のX線結晶構造を基に種々のHDAC8 PROTAC候補化合物の設計を行い、設計化合物の合成を行った。続いて、合成化合物のHDAC8分解誘導活性を、ヒトT細胞性白血病細胞Jurkatを用いて評価した結果、1 μ M未満という低濃度でHDAC8分解誘導活性を示す化合物を見出すことに成功した。また、見出した化合物のHDAC8選択性を評価するために、他のHDACアイソフォームであるHDAC1やHDAC2、HDAC6に対する作用を精査したところ、これらのHDAC

に対する酵素阻害活性および分解誘導活性を示さなかった。すなわち、本化合物は高いHDAC8選択性を示すことがわかった。さらに、HDAC8分解誘導におけるメカニズム解析を行った結果、ユビキチン-プロテアソーム系依存的にHDAC8を分解していることが明らかとなり、見出した化合物がPROTACとして機能することを確認した。加えて、ヒトT細胞性白血病細胞Jurkatに対する増殖阻害活性評価を実施した。その結果、見出したHDAC8 PROTACは、HDAC8の酵素機能のみを阻害する従来のHDAC8選択的阻害薬を凌駕する高い増殖阻害活性を示すことも明らかとなった。したがって、従来の阻害薬によるHDAC8の酵素機能阻害よりもPROTACによるHDAC8の分解誘導が、ヒトT細胞性白血病細胞の増殖阻害において有用であることが示唆された。

以上が本論文の要旨であるが、HDAC8 PROTACを見出すとともに、ヒトT細胞性白血病細胞の増殖阻害において、HDAC8の分解を誘導することが有用であることを示したという点で、医学上価値ある研究と認める。

参考論文 (1編)

- 1) Jaikhan P, Buranrat B, Itoh Y, Chotitumnavee J, Kurohara T, Suzuki T. Identification of *ortho*-hydroxy anilide as a novel scaffold for lysine demethylase 5 inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 29: 1173-1176, 2019.

論文提出者 窪田浩志

学位の種類 博士(医学)
学位記の番号 甲第1978号
学位授与の日付 令和4年6月10日
学位授与の要件 最終試験及び論文審査合格・統合医科学専攻
論文審査委員 教授 太田 凡・教授 田中秀央・教授 楳村敦詩

論文題目及び掲載誌

Kubota H, Yamada H, Sugimoto T, Wada N, Motoyama S, Saburi M,
Miyawaki D, Wakana N, Kami D, Ogata T, Ibi M, Matoba S.
**Repeated Social Defeat Enhances CaCl₂-induced Abdominal Aortic Aneurysm
Expansion by Inhibiting Early Fibrotic Response Via MAPK-MKP-1 Pathway.**
Cells, 11: 732, 2022.

審査結果の要旨

うつ病は心血管病発症の独立した危険因子であることが明らかとなってきたが、その機序は十分解明されていない。また以前よりうつ病患者において腹部大動脈瘤(AAA)の有病率が有意に高いことが知られているが、AAAに対する効果的な薬物治療は確立されていない。申請者は、うつ病モデルマウスにおいてMKP-1の発現レベルが増加することでERKのリン酸化が抑制され、それに引き続く細胞増殖の抑制によってAAA周囲の線維化が抑制され、結果としてAAAの拡大が促進されることを初めて報告した。今回、うつ病モデルマウスを用いて塩化カルシウムによる腹部大動脈瘤モデルを作成し、うつ病がAAAにもたらす影響を解明すると共に、心血管病予防の新たな治療標的に発展させることを研究の目的とした。

申請者はまずCD-1雄マウスを用いて野生型雄マウス(C57BL/6J)にRepeated social defeat (RSD)を加え、うつ病モデルマウスを作成した。RSDプロトコールの完了後、うつ病様行動をsocial interaction testを用いて確認し、吸入麻酔下において腎動脈下の腹部大動脈に対して塩化カルシウム塗布を行いAAAモデルを作成した。

まずAAAの進展を評価した。術後1週間ではAAA周径は両群で同等であったものの、術後2週間においてうつ病モデル群の周径は有意に拡大していた。術後2週間におけるAAA組織を評価したところ、うつ病モデル群における大動脈瘤部の線維化がコントロール群と比較して有意に減少しており、 α -SMA陽性細胞数も同様に減少していた。続いて大動脈周囲の線維化を評価するため、大動脈から採取した血管平滑筋細胞(VSMC)の初代培養を行った。うつ病モデル群のVSMCにおいて、PDGF刺激によるERKのリン酸化は有意に減少し、またBrdUの

取り込みも有意に低下していた。このことから、うつ病モデル群のVSMCではPDGF刺激下でERKのリン酸化が低下し、それにより細胞増殖が抑制されている可能性が示唆された。

次にうつ病モデルにおけるリン酸化ERK抑制の分子学的なメカニズムを明らかにするため、ERKのリン酸化経路の評価を行った。ERKのnegative regulatorであるMKP-1が、PDGF刺激下におけるうつ病モデル群のVSMCで有意に増加していた。また術後2週間のAAAにおいても、うつ病モデル群で α -SMA、MKP-1のdouble-positive細胞が有意に増加しており、またMKP-1のmRNA発現も有意に増加していた。さらにAAA形成におけるMKP-1の影響を評価した。両群のVSMCにMKP-1の阻害薬であるBCIを添加しERKのリン酸化を評価したところ、両群間での差は消失した。続いて塩化カルシウムによるAAAモデルに対してBCIを腹腔内投与したところ、BCI投与によって同様にAAA周径およびAAA周囲の線維化組織の両群での差は消失した。

以上のことから、うつ病モデル群の大動脈周囲の血管平滑筋細胞や線維芽細胞においてMKP-1の発現レベルが増加し、それによりERKのリン酸化が抑制され結果として細胞増殖が抑制されることで大動脈周囲の線維化組織が減少し大動脈瘤が拡大している可能性が示唆された。

以上が本論文の要旨であるが、心血管疾患におけるうつ病とMKP-1の関連性を初めて示したものであり、腹部大動脈瘤の進展に対する薬物治療の新たなターゲットとなる可能性を明らかにした点で、医学上価値のある研究と認める。

参 考 論 文 (2編)

1) Saburi M, Yamada H, Wada N, Motoyama S, Sugimoto T, Kubota H, Miyawaki D, Wakana N, Kami D, Ogata T, Matoba S. Maternal High-Fat Diet Promotes Abdominal Aortic Aneurysm Expansion in Adult Offspring by Epigenetic Regulation of IRF8-Mediated Osteoclast-like Macrophage Differentiation. *Cells*, 10: 2224, 2021.

2224, 2021.

2) Sugimoto T, Yamada H, Wada N, Motoyama S, Saburi M, Kubota H, Miyawaki D, Wakana N, Kami D, Ogata T, Ibi M, Matoba S. Repeated social defeat exaggerates fibrin-rich clot formation by enhancing neutrophil extracellular trap formation via platelet-neutrophil interactions. *Cells*, 10: 3344, 2021.

論文提出者 大 矢 希

学位の種類	博士 (医学)
学位記の番号	甲第1979号
学位授与の日付	令和4年6月10日
学位授与の要件	最終試験及び論文審査合格・統合医科学専攻
論文審査委員	教授 三上靖夫・教授 榎村敦詩・教授 手良向 聡

論 文 題 目 及 び 掲 載 誌

Oya N, Ayani N, Kuwahara A, Kitaoka R, Omichi C, Sakuma M, Morimoto T, Narumoto J.

Over Half of Falls Were Associated with Psychotropic Medication Use in Four Nursing Homes in Japan: A Retrospective Cohort Study.

International Journal of Environmental Research and Public Health 19, 3123, 2022.

審 査 結 果 の 要 旨

高齢化は先進国を中心とした世界的な問題であり、何らかの介護サービスを必要とする高齢者の数も増加している。日本の高齢化率は世界第1位の28.1% (2018)で、介護施設の入居者は約210万人に達している。介護施設において入居者の転倒は大きな課題の1つであり、約50%が年1回転倒し、発生した転倒の2.6~25%は大腿骨骨折や脳出血などの重大な外傷を招くとされるが、本邦では、転倒の発生率を細微にわたって調査した先行研究はない。また、転倒の危険因子には、認知症、入居環境、向精神薬、多剤処方など、多数知られているが、介護施設における転倒のうち、薬剤の影響を受けた転倒が転倒全体のどの程度を占めるかは明らかではない。そこで本研究では、介護施設における転倒の発生率と内容、そして薬剤の使用が影響した転倒の割合について算出し、転倒および転倒後の外傷の危険因子について同定することとした。

申請者は、国内4介護施設280床において2016年8月1日~2017年7月31日に入所していた短期入所者を除く全入居者を対象とした後ろ向きコホート研究を実施し、459名99449人日の介護録、インシデントレポート、処方記

録から、患者背景情報を収集し、転倒に関連すると思われる記述を抽出した。各々の記述が転倒の定義に合致するか確認した上で、外傷の有無と内容、転倒に関連したと思われる因子を同定し、転倒に最も影響したと考えられる薬剤の同定もあわせて行った。主要評価項目に100人月あたりの転倒の発生頻度および外傷を伴う転倒の発生頻度を設定し、645件の転倒 (19.5件/100人月, 95% CI 18.0-21.0), 146件の外傷を伴う転倒 (4.4件/100人月, 95% CI 3.7-5.1), 16件の入院を要する重篤な外傷に至った転倒を同定した。薬剤が関与した転倒は480件あり、このうち向精神薬の関与が最も疑われたものは406件と、転倒全体の62.9%を占めた。さらに、性別、85歳以上、認知症、チャールソン併存疾患指数 ≥ 3 、BMI < 20 、軽介助以上の日常生活動作自立度、5剤以上の内服薬を共変量に設定し、転倒リスクについてはCox比例ハザードモデルを、転倒経験者における外傷受傷のリスクについてはロジスティック回帰分析を用いて、各々多変量解析を行った。転倒そのものおよび転倒後の外傷の両者とも、5剤以上の内服および軽介助以上の自立度は、共変量による調整後も転倒のハザード比が有意であるこ

とが明らかとなった。介護施設において向精神薬は認知症の行動・心理症状に対して頻用されるが、その必要性の評価と処方後の有害事象のモニタリングが重要であること、5剤以上の内服薬を服用し、且つ日常生活動作がある程度維持されている入居者に対して、介護施設職員は転倒と転倒に伴う外傷に対してより注意深い観察を要することが示唆された。

以上が本論文の要旨であるが、緻密な診療録、および介護記録の調査により、介護施設における転倒と転倒後の外傷についての発生頻度を算出し、薬剤が関与した転倒の割合、転倒と転倒による外傷のリスク因子を明らか

にした点で、医学上価値ある研究と認める。

参考論文 (2編)

- 1) 大矢 希, 竹田義信, 成木 迅. コロナ禍における総合病院精神科病棟の感染症病棟への転用経験. 総病精医, 33: 387-393, 2021.
- 2) Matsuoka T, Oya N, Yokota H, Akazawa K, Yamada K, Narumoto J. Pineal volume reduction in patients with mild cognitive impairment who converted to Alzheimer's disease. *Psychiatr Clin Neurosci*, 74: 587-593, 2020.

論文提出者 民 西 俊 太

学位の種類	博士 (医学)
学位記の番号	甲第1980号
学位授与の日付	令和4年7月15日
学位授与の要件	最終試験及び論文審査合格・統合医科学専攻
論文審査委員	教授 太田 凡・教授 松田 修・教授 中屋隆明

論文題目及び掲載誌

Ikemura N, Taminishi S, Inaba T, Arimori T, Motooka D, Katoh K, Kirita Y, Higuchi Y, Songling Li, Suzuki T, Itoh Y, Ozaki Y, Nakamura S, Matoba S, Daron MS, Okamoto T, Takagi J, Hoshino A.

An Engineered ACE2 Decoy Neutralizes the SARS-CoV-2 Omicron Variant and Confers Protection Against Infection in vivo.

Science Translational Medicine eabn7737, 2022.

審査結果の要旨

重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2型 (SARS-CoV-2) の変種B.1.1.529は、2021年11月11日にボツワナで検出され、急速に世界規模で拡大した。Omicronは、スパイクタンパク質に26から32の変異を認め、スパイクタンパク質の変異は、感染力の強化、免疫回避、あるいはその両方を可能にする可能性がある。

申請者は以前、SARS-CoV-2スパイクタンパク質に対する親和性を高めたアンジオテンシン変換酵素2 (ACE2) 製剤を開発し、治療用モノクローナル抗体と同等のウイルス中和能を示した。本研究の目的はOmicronが血清や治療用抗体による中和をどの程度回避できるかとACE2製剤の効果を解析することであった。

Omicronの感染性を評価するために、Omicronのスパイクタンパク質を保有する偽型ウイルスを作成し、BNT162b2ワクチン接種者または回復者の血清の中和活性を評価した。BNT162b2を2回接種し、3ヶ月後の12人

の血清試料を用いたウイルス中和測定では、Omicronに対する中和価は親ウイルスよりも17.7倍低かった。Delta株流行の前に感染した人の回復期血清は、親ウイルスまたは α 株と比較して19.3倍および17.8倍の減少を示した。一方、Delta株の流行期に感染した人の回復期血清は、親ウイルスまたはDelta株と比較して、それぞれ9.5倍および15.4倍の減少を示した。

親ウイルスのNTDをOmicronのN末端ドメイン (NTD) に置き換えると、ワクチン接種した血清サンプルの中和作用は軽度に減衰した。一方、OmicronのNTD変異を除去すると、ワクチン中和感受性が上昇した。OmicronのNTDも感染に寄与していることが判明した。

imdevimabとcasirivimabのカクテルは、Omicronに対する中和活性が低下したが、sotrovimabの中和活性は維持された。Omicronの受容体結合領域 (RBD) は、これまでのVOCに比べてはるかに広範囲に変異しているにも

かかわらず、我々が開発した高親和性ACE2製剤はすべて、オリジナルのWuhan株と区別できないかそれ以上の濃度でOmicronに対して高い中和効果を示した。

ウイルスの感染性の変化と中和剤からの逃避を包括的に解析するために、ヒトExpi293F細胞で発現した全長スパイクタンパク質でRBDのDeep Mutational Scanningを行った。Deep Mutational Scanningの結果、ACE2製剤は、免疫血清と同様に、受容体結合ドメインの各1残基の変異に対してエスケープを防ぐことが証明された。また、ACE2製剤は武漢株と同様にOmicronを中和し、ハムスターやヒトACE2トランスジェニックマウスでOmicron感染に対する治療効果も示した。これまでのSARS-CoV-2亜種と同様に、一部のサルベコウイルスはACE2製剤に対して高い感受性を示し、まだ出現していない亜種を含む多様な亜種に対する治療効果が確認された。

以上が本論文の要旨であるが、我々の作製したACE2

製剤はOmicronに対しても有効で、さらに将来のパンデミックの原因となりうるSARS-CoV-2亜種やサルベコウイルスに対して有用な治療法であることが示唆され、医学上価値ある研究と認める。

参 考 論 文 (2編)

- 1) Fushimura Y, Hoshino A, Furukawa S, Nakagawa T, Hino T, Taminishi S, Minami Y, Urata R, Kanai E, Matoba S. Orotic acid protects pancreatic β cell by p53 inactivation in diabetic mouse model. *Biochem Biophys Res Commun*, 585: 191-195, 2021.
- 2) Nishi M, Ogata T, Kobayashi K, Kobayakawa R, Matsuo T, Carlo VC, Tomita S, Taminishi S, Suga T, Kitani T, Higuchi Y, Sakamoto A, Tsuji Y, Soga T, Matoba S. Energy-sparing by 2-methyl-2-thiazoline protects heart from ischaemia/reperfusion injury. *ESC Heart Failure*, 9: 428-441, 2022.

論文提出者 遠藤雄基

学位の種類	博士(医学)
学位記の番号	甲第1981号
学位授与の日付	令和4年7月15日
学位授与の要件	最終試験及び論文審査合格・統合医科学専攻
論文審査委員	教授 黒田純也・教授 高山浩一・教授 大辻英吾

論 文 題 目 及 び 掲 載 誌

Endo Y, Ishikawa T, Oka K, Sakakida T, Matsumura S, Mizushima K, Doi T, Okayama T, Katada K, Kamada K, Uchiyama K, Takagi T, Fujiwara H, Konishi H, Naito Y, Itoh Y.
Effect of Concomitant Use of G-CSF and Myelosuppressive Chemotherapy on Bone Marrow and Peripheral Granulocytes in a Mouse Model.
Medical Oncology, 39(8): 110, 2022.

審 査 結 果 の 要 旨

進行食道癌に対するドセタキセル、シスプラチン、5-フルオロウラシル(5FU)(DCF)療法は高い奏功率を示す一方で、好中球減少および発熱性好中球減少(FN)が問題となる。ガイドラインでは、化学療法終了から24時間以降でのG-CSFの投与が推奨されており、その理由としてG-CSFにより殺細胞性抗がん剤に対する骨髄細胞の感受性が増強し、血液毒性のリスクがむしろ高まるとの懸念が考えられている。しかし、DCF療法のような殺細胞性抗がん剤を数日間投与するレジメンにおいては、ガイドラインに従った使用法でのFN予防効果は十分でな

く、G-CSF投与の適切なタイミングは明確でない。殺細胞性抗がん剤とG-CSFの同時投与における上記の懸念は理論的に想定されたもので、臨床的には殺細胞性抗がん剤とG-CSFを同時投与するレジメンの有効性を示す報告も多数あるが、同時投与における骨髄顆粒球への影響について詳細に検討した報告はない。そこで申請者はマウスモデルを用いて、5FUと持続型G-CSF(PEG-G)を同時投与した際の末梢血好中球ならびに骨髄顆粒球への影響を検討するとともに、DCF療法を施行した食道癌患者におけるPEG-G同時投与の安全性・有効性を後方視的に

検討した。

基礎的検討では、Balb/cマウスに5FU (20 $\mu\text{g/g}$) を5日間連続腹腔内に投与し、PEG-G群にはそれに加えday3にPEG-G (1 $\mu\text{g/g}$) を皮下投与した。経時的に末梢血および大腿骨より骨髓細胞を採取し、骨髓細胞はGr1, BrdUで標識し、フローサイトメトリーにて顆粒球への影響を解析した。臨床的検討では、DCF療法を施行した42例の進行食道癌患者を対象に、day3にPEG-G 3.6mgを皮下注射した23例とPEG-G非投与19例の好中球減少割合とFN発症率を比較検討した。

マウス末梢血好中球数は、5FU投与後day7で最低値を示し、投与前より有意に低下したが、PEG-G群ではいずれの時点でも有意な好中球減少は認めなかった。骨髓顆粒球数は5FU投与後day8で投与前より有意に低下したが、PEG-G投与群でその減少は抑制され、非投与群より有意に高値であった。増殖顆粒球についての解析においても、PEG-G同時投与による5FUの細胞毒性増強は認めなかった。臨床的検討では、PEG-G投与群と非投与群のFN (8.7% vs. 52.6%, $P = 0.002$) およびGrade4好中球減少発症率 (21.7% vs. 68.4%, $P = 0.002$) は、いずれもPEG-G投与群で有意に低く、DCF療法におけるPEG-G同時投与の有効性が示された。

以上が本論文の要旨であるが、本研究では、マウスモデルの検討において、末梢血・骨髓顆粒球を詳細に解析し、PEG-G同時投与が5FUの骨髓顆粒球への細胞毒性を増強しないことをはじめて実験的に証明した。さらに、

食道癌症例における臨床的検討において同時投与の安全性・有効性を示し、がん薬物療法の発展に寄与する知見を提示した点で、医学上価値ある研究と認める。

参 考 論 文 (3編)

- 1) Sakakida T, Ishikawa T, Doi T, Morita R, Endo Y, Matsumura S, Ota T, Yoshida J, Hirai Y, Mizushima K, Higashimura Y, Inoue K, Okayama T, Uchiyama K, Takagi T, Abe A, Inoue R, Itoh Y, Naito Y. Water-soluble dietary fiber alleviates cancer-induced muscle wasting through changes in gut microenvironment in mice. *Cancer Sci*, 24: 2022.
- 2) Ota T, Ishikawa T, Sakakida T, Endo Y, Matsumura S, Yoshida J, Hirai Y, Mizushima K, Oka K, Doi T, Okayama T, Inoue K, Kamada K, Uchiyama K, Takagi T, Konishi H, Naito Y, Itoh Y. Treatment with broad-spectrum antibiotics upregulates Sglt1 and induces small intestinal villous hyperplasia in mice. *J Clin Biochem Nutri*, 70: 21-27, 2022.
- 3) Yoshida J, Ishikawa T, Endo Y, Matsumura S, Ota T, Mizushima K, Hirai Y, Oka K, Okayama T, Sakamoto N, Inoue K, Kamada K, Uchiyama K, Takagi T, Naito Y, Itoh Y. Metformin inhibits TGF β 1 induced epithelialmesenchymal transition and liver metastasis of pancreatic cancer cells. *Oncol Rep*, 44: 371-381, 2020.

論文提出者 朴 英 寿

学位の種類 博士 (医学)
 学位記の番号 乙第2250号
 学位授与の日付 令和4年7月15日
 学位授与の要件 学力の確認及び論文審査合格
 論文審査委員 教授 田中秀央・教授 森 泰輔・教授 大辻英吾

論文題目及び掲載誌

Boku H, Kaneko M, Yamada Y, Morinaga Y, Konishi E, Uno A, Ito-Ihara T, Yamada A, Horiguchi G, Teramukai S, Fujihara A, Shiraiishi T, Yamada T, Ueda T, Matsugasumi T, Ohashi M, Horiuchi D, Inoue Y, Ukimura O.

**Microwave for Focal Therapy of Prostate Cancer:
 a Non-clinical Study and Exploratory Clinical Trial.**

British Journal of Urology International 2022 doi:10.1111/bju.15749

審査結果の要旨

限局性前立腺癌に対して標準的とされる前立腺全腺への治療は、経過観察や積極的監視療法に比べ侵襲を伴うため、低リスク前立腺癌の一部症例では過剰治療と見なされる可能性がある。限局性前立腺癌に対する過剰治療および過少治療を避け、癌の制御ならびに臓器温存の両方を達成することを目的に、臨床的に治療を必要とする癌病変のみを標的とした局所療法の治療戦略が開発されており、凍結療法、高密度焦点式超音波療法 (HIFU)、小線源治療などの臨床研究が行われている。

日本で薬事承認済みのアブレーション技術であるマイクロ波治療 (MCT) に関しては、前立腺癌に対する有効性が確立されていないことから、申請者はMCTが標的化された前立腺癌治療の選択枝になり得ると考え、非臨床実験と探索的臨床試験を計画した。

非臨床実験では、イヌ前立腺とウシ肝臓に対してMCTを実施し、標的臓器での肉眼的あるいは病理学的変化を認めた範囲の計測を行った。さまざまな照射出力および時間を組み合わせて検証した結果、出力および時間に比例して治療範囲が拡大することが確認できた。またヒト前立腺の循環動態や標的となる癌病変のサイズより、前立腺癌に対する治療には出力30Wで60秒間のマイクロ波照射が最適であるとの判断に至った。

臨床試験では、MRIで可視化できる単一病変を持ち、生検で前立腺癌と確定診断された5名の患者を登録し、経会陰的MCT (30W, 60秒間) を施行した。PSA値、MRI所見、およびEPIC質問票を用いた満足度を手術前と手術後6か月目で比較した。治療に関連した一時的な

排尿症状のみが2症例で観察されたが、すべての症例で重篤な有害事象は認めず、治療満足度も非常に高い結果が得られた。PSA値は術後6か月で平均55%減少し、術前MRIで確認されていた病変は治療後6か月で5例ともに消失していた。1症例で治療箇所とは異なる部位にGleason score 3+4の再発所見を認めたが、追加治療として凍結療法を行うことで病変の消失およびPSA値の低下を認め、癌病勢のコントロールは良好であった。以上の結果より、標的化された前立腺癌病変に対するMCTの安全性と有効性が示された。

以上が本論文の要旨であるが、標的化された前立腺癌病変に対して、まだ有効性が示されていなかったMCTが治療選択枝となり得ることを示した点で、医学上価値ある研究と認める。

参考論文 (3編)

- 1) 朴 英寿, 沖原宏治, 水谷洋一, 藤戸 章, 河内明宏, 三木恒治. 前立腺にComedo necrosisを合併した膀胱尿路上皮癌の1例. 泌外, 20: 1463-1465, 2007.
- 2) 稲葉光彦, 朴 英寿, 田中重喜, 藤戸 章. 当科における前立腺生検についての検討. 済生会吹田病医誌, 11: 1, 2005.
- 3) 納谷佳男, 牛嶋 壮, 金沢元洪, 新農雅秀, 朴 英寿, 前田洋一郎, 植原秀和, 川瀬義夫. 過活動膀胱を有する前立腺肥大症患者に対するタムスロシン0.2mgとソリフェナシン5mg併用治療の長期的検討. 泌外, 22: 145-150, 2009.