
博士論文要旨

論文提出者 田原秀一

学位の種類 博士(医学)
学位記の番号 甲第1526号
学位授与の日付 平成27年1月9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 伏木信次・教授 八木田和弘・教授 加藤則人

論文題目及び掲載誌

Tahara H, Naito H, Kise K, Wakabayashi T, Kamoi K, Okihara K, Yanagisawa A,
Nakai Y, Nonomura N, Morii E, Miki T, Takakura N.

Evaluation of PSF1 as a Prognostic Biomarker for Prostate Cancer

Prostate Cancer and Prostatic Disease 2015; 18: 56-62.

審査結果の要旨

PSF1 (partner of Sld five 1) は DNA 複製フォークで重要な働きをする GINS 蛋白複合体を構成する 4 つの蛋白の一つであり、発生期では増殖中の造血幹細胞、神経幹細胞、成体では精巣の精子幹細胞など幹細胞系列に PSF1 の発現が観察される。マウスの癌細胞株を用いた研究では、PSF1 のプロモーター活性が高い癌細胞では、腫瘍増殖能、浸潤能、転移能が高く悪性度の高い細胞であることが明らかにされており、また PSF1 が高発現しているマウス癌細胞は抗癌剤耐性が高いことが示唆されている。申請者らは前立腺癌生検組織を用いて前立腺癌における PSF1 の発現解析を施行し、前立腺癌の予後予測因子としての PSF1 の有用性につき検討した。

申請者はヒト前立腺癌の細胞株とヒト前立腺癌組織アレイのサンプルで PSF1 の発現を確認した上で、前立腺癌と診断された 120 症例の前立腺生検組織を用いて PSF1 免疫染色を施行した結果、腺管構造が保たれている癌細胞では PSF1 の発現はほとんど認めなかったのに対し、腺管構造の崩壊した浸潤傾向が高いと考えられる癌細胞でしばしば PSF1 の発現が認められ、PSF1 発現の有無は診断時の PSA 値、グリソン・スコア、T 因子、M 因子と有意に相関していることが明らかとなった。また予後の判明している前立腺癌患者症例について、PSF1 陽性群 34 例と PSF1 陰性群 65 例の全生存率を Cox の比例ハザードモデルを用いて比較したところ、PSF1 陽性群で有意に予後が不良であった。またグリソン・スコアが 8 以上の 50 例に限った場合でも PSF1 陽性群 (25 例) の方が PSF1 陰性群 (25 例) より予後不良であった。多

変量解析の結果から PSF1 陽性は有転移、グリソン・スコア 8 以上とともに独立した予後予測因子であった。さらにマイクロアレイのデータベースを用いて前立腺癌における PSF1 の mRNA 発現を解析したところ、PSF1 の mRNA 発現はグリソン・スコア 6 以下の前立腺癌と比べてグリソン・スコア 8 以上の前立腺癌において高く、T 因子においても限局癌と比べて浸潤癌の方が高かった。このことから初診時転移の有無に加えて、針生検のグリソン・スコアと PSF1 をあわせて評価することで、より正確な予後予測ができる可能性が示唆された。

以上が本論文の要旨であるが、前立腺癌における予後予測因子としての PSF1 の有用性を明らかにし、生検検体で PSF1 の発現を調べることにより、最適な治療が選択できる可能性が示唆されたことから、医学上価値ある研究と認める。

参考文献 (2編)

- 1) Matsui T, Kinugasa Y, Tahara H, Kanakura Y, Takakura N. Possible role of mural cell-covered mature blood vessels in inducing drug resistance in cancer-initiating cells. *Am J Pathol* 2013; 182: 1790-1799.
- 2) 大石正勝, 沖原宏治, 前田陽一郎, 田原秀一, 牛嶋壮, 邵 仁哲, 米田彦彦, 河内明宏, 三木恒治. 前立腺被膜下摘除術後の尿道狭窄の診断に排尿時経直腸的超音波検査が有用であった 1 例. *泌紀* 2007; 53: 661-663.

論文提出者 藤 井 秀 岳

学位の種類 博士(医学)
 学位記の番号 甲第1527号
 学位授与の日付 平成27年1月9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 八木田和弘・教授 伏木信次・教授 加藤則人

論 文 題 目 及 び 掲 載 誌

Fujii H, Shin-Ya M, Takeda S, Hashimoto Y, Mukai S, Sawada S, Adachi T, Akiyoshi K, Miki T, Mazda O.
**Cycloamylose-nanogel Drug Delivery System-mediated Intratumor Silencing
 of the Vascular Endothelial Growth Factor Regulates Neovascularization in Tumor Microenvironment**
 Cancer Science 2014; 105: 1616-1625.

審 査 結 果 の 要 旨

siRNAを用いたRNAi法は、特定の遺伝子を効率よく抑制でき、その設計が安価で簡便であり、汎用性が高いため様々な分野での基礎研究や創薬開発に広く利用されている。しかし、siRNAの生体組織への投与方法や生体内での安全性については未だ不明な点も多いため、siRNAを利用した癌遺伝子治療の実用化に至っていない。安全で副作用のないsiRNA投与方法を確立するために、生体適合性物質からなるDDSキャリアーの開発が課題であった。そこで申請者らは、サイクロアミロース(多糖)にスペルミン基とコレステロール基を付加したナノサイズのゲル、CH-CA-Spe nanogelを開発し、VEGF-Aに特異的なsiRNA (siVEGF)との複合体をマウス腎癌皮下移植モデルの腫瘍組織内に投与することによって、抗腫瘍効果と腫瘍免疫へ及ぼす影響について検討した。

申請者はRenca細胞に蛍光標識されたsiRNA (FAM-siRNA)とnanogelの複合体を添加し、3または7時間後にsiRNAの細胞内局在を共焦点蛍光顕微鏡にて検討したところ、ライソソームへのsiRNAの局在は、cationic liposome群に比べて、nanogel群において増加することを確認した。つまりsiRNA/nanogel complexがライソソーム経路を経て腫瘍細胞に取り込まれることが明らかとなった。さらに、Renca細胞内におけるVEGF-Aの発現は遺伝子レベルとタンパクレベルの両方で有意に抑制されていた。また、マウスの他癌腫(膀胱癌:MBT-2, メラノーマ:B16)やヒト腎癌細胞株(786-O, ACHN)においてもCH-CA-Spe nanogelはsiVEGFを腫瘍細胞へ効果的に導入できることが確認された。次にマウス腎癌皮下移植モデルの腫瘍内にFITC-siRNA/nanogel複合体を投与したところ、腫瘍組織内にFITC-siRNAは24時間以上滞留しており、siVEGF/nanogel複合体投与により

標的遺伝子であるVEGF-A発現の抑制が認められた。さらに、4日毎合計5回の腫瘍内連続投与によって、皮下移植腫瘍の増殖と血管新生が有意に抑制されることを明らかにした。

抗血管新生療法は、腫瘍組織のみならずマウス循環血中に増加するCD11b⁺Gr-1⁺細胞であるMDSC(骨髄由来抑制細胞)や炎症性サイトカインの産生を抑制することが知られているが、担癌宿主でのMDSC誘導や炎症性サイトカインの産生におけるVEGF-Aの関与については十分に理解されていない。そこで、腫瘍組織からのVEGF-A産生の抑制がMDSCの誘導を阻止できるか否かについて検討したところ、siVEGF/nanogel複体の腫瘍内投与は、コントロール群に比べて有意にマウス脾臓内のMDSCの出現を抑制した。また、Cytometric Bead Arrayにて、IL-17A産生も有意に低下していることが確認された。

以上がこの論文の要旨であるが、siVEGF/nanogel複体の腫瘍内投与はsiVEGFを腫瘍細胞に効果的に導入し、腫瘍組織のVEGF-A発現を有意に抑制し、腫瘍増殖の抑制と腫瘍増殖に伴い出現する免疫抑制の解除に結びついていることを示した点、さらに本研究の結果から抗VEGF療法と免疫療法の併用という新しい癌治療法の開発に繋がる可能性を示した点において、医学的上価値がある研究と認められる。

参 考 論 文 (2編)

- 1) 藤井秀岳, 中村晃和, 三神一哉, 沖原宏治, 水谷陽一, 河内明宏, 三木恒治. 血性G-CSF高値を呈した腎盂原発扁平上皮癌の1例. 泌紀 2008; 54: 733-736.
- 2) 藤井秀岳, 森田壮平, 木村泰典, 稲葉光彦, 中ノ内

恒如, 納谷佳男. 持続勃起症を呈した前立腺 neuro-endocrine carcinoma の1例. 泌紀 2011; 57: 337-339.

論文提出者 奥 田 孝太郎

学位の種類 博士(医学)
学位記の番号 乙第2116号
学位授与の日付 平成27年1月9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 高松哲郎・教授 伊藤義人・教授 大辻英吾

論文題目及び掲載誌

Okuda K, Ishihara S, Fujita Y, Yamamoto N, Kishimoto M, Konishi E, Kato Y, Yanagisawa A.
Simple Pathological Examination Technique for Detection of Cancer Located at the Surgical Margin of the Stomach
Gastric Cancer 2014; 17: 281-286.

審査結果の要旨

胃癌取り扱い規約による切除標本断端部の検索法は、多発癌などの非連続性病変の検索を念頭においたものではない。しかし、断端部の病変、特に癌の検索は、癌遺残による残胃の癌（遺残癌）を防止する上で重要である。申請者は1987年以降、胃全摘症例を除く胃切除症例（主に早期胃癌症例）について、断端部を独自の方法で検索し、外科切除断端部癌の発見、診断を行った。この方法を simple pathological examination technique: SPET と名付け、その臨床的な有用性について検討した。対象は1988年から1997年までに癌研究会附属病院外科と2003年から2011年までに京都府立医大附属病院消化器外科で切除され、SPETにて断端が検索された早期胃癌症例1,498例である。申請者はこの検索法で断端陽性と判定された症例について、その原発巣と断端部病変を臨床病理学的に検討し、本検索法の有用性について検討した。

対象1,498例中の17例（1.1%）が断端陽性と診断された。17例中15例が2多発癌、1例が3重複癌、1例が5重複癌で、副病巣による断端陽性例であった。副病巣は術前、術中には診断されず、術後の病理組織学的検査ではじめて診断された。副病巣の組織型は tub1-2: 16例（76.2%）、sig: 4例（19%）、por2: 1例（4.8%）、肉眼型はⅡa型: 3例（14.3%）、Ⅱc型: 7例（33.3%）、Ⅱb型: 11例（52.4%）、深達度は3例（14.3%）かsmで他は全例mであった。主病巣と副病巣の組織型の組み合わせは、分化型-分化型: 10例（58.8%）、分化型-未分化型、未分化型-分化型: 6例（35.3%）、未分化型-未分化型: 1例（5.9%）で分化型同士の多発癌が最も高率であった。

1988年から1997年までに癌研究会附属病院外科では対象1208例中14例（1.2%）が断端陽性と診断され、2003年から2011年までに京都府立医大附属病院消化器外科で切除された290例中3例（1.1%）が断端陽性と診断された。両者に有意差を認めなかった。対象が早期胃癌症例であることから、断端陽性例は癌の連続浸潤によるものではなく、すべて多発癌によるものであった。今回の検討結果もこのような多発癌の臨床病理学的特徴を反映しているものといえ、全症例の断端部すべてを検索すると、ある一定の割合で多発癌が断端部に発見される可能性を示している。すなわち早期胃癌の外科切除断端には1.1%の頻度で微小胃癌が存在すると思えなければならない。したがって、ある確率で病変の見逃しが起こることは避けられない。術後の病理組織学的検査でこのような症例の一部を拾い上げることができれば、再手術などによりこれらの残胃の癌（遺残癌）発生を防止することが可能である。

以上が本論文の要旨であるが、早期胃癌切除例の検索法として断端にかかる病変を効率的に拾い上げ、残胃の癌（遺残癌）を防止することができる簡便で有用な方法が示された点で医学上価値ある研究と認める。

参考文献 (1編)

- 1) Okuda K, Daimon Y, Iwase T, Mitsufuji S. Novel findings of capsule endoscopy and double-balloon enteroscopy in a case of eosinophilic gastroenteritis. Clin J Gastroenterol 2013; 6: 16-19.

論文提出者 水野 健太郎

学位の種類 博士(医学)
 学位記の番号 乙第2117号
 学位授与の日付 平成27年1月9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 池谷 博・教授 田尻達郎・教授 加藤則人

論文題目及び掲載誌

Mizuno K, Ikeda T, Ikoma K, Ishibashi H, Tonomura H, Nagae M, Arai Y, Fujiwara H, Mikami Y, Kubo T.
Evaluation of Resorption and Biocompatibility of Collagen Hemostats in the Spinal Epidural Space
 The Spine Journal 2014; 14: 2141-2149.

審査結果の要旨

脊椎手術で使用する止血剤は、その性質や形状によって吸収性や組織親和性が異なるとの報告がある。脊椎硬膜外腔に止血剤を留置することによって生じる局所反応に関して、*in vivo*で評価した報告はない。本研究の目的は、硬膜外腔を露出させた動物実験モデルを作成し、硬膜外腔に留置した2種類の異なるコラーゲン止血剤の特性を組織学的評価と magnetic resonance imaging (MRI と略)を用いた画像評価によって比較し検討することである。

申請者は、動物として13週齢の日本白色家兔を用いた。牛真皮のコラーゲンを原料に精製された2種類の止血剤を使用した。microfibrillar collagen hemostat (MCH と略)と、コラーゲンの主要抗原決定部位であるテロペプチドが除去されたアテロコラーゲンを加工した cotton type collagen hemostat (CCH と略)である。

硬膜外腔にMCHを留置したMCH群、CCHを留置したCCH群、黄色靱帯切除のみを行った対照群に分類した。術後1, 2, 4および8週で、ハマトキシリン・エオジン(H-E)染色と炎症性サイトカイン(tumor necrosis factor (TNF)- α , interleukin (IL)-6), cyclooxygenase (COX)-2, マクロファージ(CD68)に対する免疫組織化学的染色を行い評価した。硬膜外腔の浸出液貯留や局所炎症の程度を同一個体で評価するために、各群を麻酔鎮静下に、MR画像を7.04 Tの高磁場で経時的に撮像し、硬膜外腔の平均信号強度を測定した。

H-E染色では、MCH群で、止血剤に好中球優位の炎症性細胞が多数集積し、肉芽が形成された。CCH群では、止血剤への炎症性細胞の浸潤はなく、両群とも術後4週で止血剤は消失した。MCH群では、術後1週で止血剤や肉芽腫の周囲にTNF- α 陽性細胞を認め、全ての週数で止血剤周囲の炎症性細胞や多核巨細胞にIL-6, COX-2, CD68が陽性であった。MR画像では、MCH群は、CCH

群と比較して有意に平均信号強度が高かった。

コラーゲン止血剤の吸収性に関しては明らかな差異は認めなかったが、吸収過程における各々の組織像やMR画像所見は異なっていた。MCH群では、止血剤に対する異物反応が惹起され、抗原抗体反応によって止血剤がマクロファージに貪食された過程で、残存した止血剤に対して肉芽腫が形成されたと考えた。MR画像の信号強度の上昇は、MCHを留置したことによって生じた局所炎症による浸出液の貯留を反映した。一方、CCH群では、異物反応を伴わない生体の治癒機転によってコラーゲン線維が吸収分解されたと考えた。術後の止血目的に硬膜外腔にコラーゲン止血剤を留置する場合、止血剤の特性を把握し、慎重に使用すべきである。

以上が本論文の要旨であるが、臨床で使用されている原料が同じ止血材であっても、異なった精製方法であれば、硬膜外腔における組織親和性が異なっていることを示した点で、医学上価値ある研究と認める。

参考文献(5編)

- 1) Mizuno K, Mikami Y, Hase H, Ikeda T, Nagae M, Tonomura H, Shirai T, Fujiwara H, Kubo T. Innovative technique for the placement of the drainage tube for microendoscopic spinal decompression. J Spinal Disord Tech 2013 [Epub ahead of print]
- 2) 水野健太郎, 三上靖夫, 長江将輝, 石橋秀信, 池田巧, 長谷 齊, 久保俊一. Pedicle screw system を用いて治療した Meyerding 分類IV度の腰椎すべり症の3例. 日臨整誌 2014; 49: 391-395.
- 3) 森 弦, 長江将輝, 原田智久, 水野健太郎, 石橋秀信, 池田 巧, 三上靖夫, 久保俊一. 変性すべりを伴った腰部脊柱管狭窄症に対する正中進入内視鏡下除

- 圧術の術後成績. *J Spine Res* 2013; 4: 1288-1291.
- 4) 水野健太郎, 三上靖夫, 長谷 齊, 池田 巧, 原田 智久, 久保俊一. 脊椎内視鏡下除圧術時のドレーンチューブの新しい留置法. *J Spine Res* 2011; 2: 1236-1240.
- 5) 水野健太郎, 長谷 齊, 三上靖夫, 八田陽一郎, 柳澤和芳, 古山健蔵, 久保俊一. ルーキー後方固定術後10年で生じたメタローシスを伴った頸髄症の1例. *中部整災誌* 2007; 50: 483-484.

論文提出者 小見山 洋 人

学位の種類 博士 (医学)
 学位記の番号 乙第2118号
 学位授与の日付 平成27年1月9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 松田 修・教授 水野敏樹・教授 池谷 博

論文題目及び掲載誌

Komiyama K, Arai Y, Kajikawa Y, Yoshida A, Morihara T, Terauchi R, Kida Y, Fujiwara H, Kawata M, Kubo T.
The Fate and Role of Bone Graft-derived Cells After Autologous Tendon and Bone Transplantation Into the Bone Tunnel
Journal of Orthopaedic Science 2013; 18: 994-1004.

審査結果の要旨

前十字靭帯 (anterior cruciate ligament: ACLと略) 再建術では、移植腱としてハムストリングが広く用いられ、良好な臨床成績が報告されている。ACL再建術の成功には、移植腱のリモデリングが大切な要素であるが、リモデリングには長期間を要する。移植腱のリモデリングを促進させることが重要で、その方法を開発するためには、移植後の組織における細胞の動態解析が必要である。green fluorescent protein (GFPと略) 遺伝子改変ラットを用いた腱の骨孔内への移植モデルでは、骨孔周囲の骨組織由来の細胞が移植腱に移行し、早期の移植腱のリモデリングに関与している。一方、ACL再建術では、骨孔と移植腱の適合性をよくするため、自家骨を移植腱と骨孔の間に移植することがある。移植骨は生体力学的に有用であるが、移植骨の生物学的な役割は不明である。本研究の目的は、骨孔内に腱と骨移植を併用したモデルを作製し、移植腱のリモデリング早期における、移植骨由来細胞の動態と機能を解明することである。

申請者は、動物として12週齢の雌、GFPラットとSprague-Dawley (SDと略) 野生型ラットを用いた。SDラットの右大腿骨顆部に骨孔を作製して、別のSDラットのアキレス腱と、GFPラットの大腿骨から採取した移植骨を骨孔に挿入した。対照として、右大腿骨顆部の骨孔内にアキレス腱のみを移植した。移植直後、1, 2, 4週

後にHSP47およびマクロファージの免疫染色による組織学的検討とGFP陽性細胞の動態を追跡した。移植2, 4週後に、張力試験機を用いて最大破断強度を測定した。

ACL再建後の移植腱のリモデリング過程では、移植腱内の細胞動態と血管新生が重要である。本研究では腱と骨移植を併用したモデルであるが、移植直後に移植腱内の細胞はいったん減少し、その後細胞数の増加や血管新生とともに移植腱がリモデリングされることが明らかとなった。移植4週後では2週後より破断強度が増強し、移植2, 4週後の骨移植群の破断強度は、対照群に比べて高かった。骨移植を併用することは初期固定力に有用であるだけでなく、生物学的にも有用であると考えた。HSP47陽性細胞やマクロファージ陽性細胞は、移植4週後で移植腱内にみられ、GFP陽性細胞と一部一致していた。このことは移植骨由来の未分化間葉系細胞が分化して、移植後早期の腱のリモデリングに関与していると考えた。移植骨由来細胞は、骨孔周囲の骨組織由来の細胞と協調的に働き、移植4週後で移植腱へ移行し、コラーゲン産生細胞またはマクロファージに分化することで移植腱の早期のリモデリングに関与していることが判明した。

以上が本論文の要旨であるが、腱移植に骨移植を併用することは早期の移植腱のリモデリングを促進させる可能性を示した点で、医学上価値ある研究と認める。

参 考 論 文 (8 編)

- 1) Nojiri T, Watanabe N, Namura T, Narita W, Ikoma K, Suginosita T, Takamiya H, Komiyama H, Ito H, Nishimura T, Kubo T. Utility of delayed gadolinium-enhanced MRI (dGEMRIC) for qualitative evaluation of articular cartilage of patellofemoral joint. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2006; 14: 718-723.
- 2) 小見山洋人, 日下義章, 小椋明子, 久保俊一. 脛腓骨骨折後に同側大腿骨骨折をきたした先天性無痛無汗症の1例. *整形外科* 2005; 56: 1339-1342.
- 3) 福井康人, 日下義章, 小見山洋人, 小椋明子, 平田哲朗, 久保俊一. 大腿骨近位部骨折における術前後の凝固・線溶系因子の変化. *骨折* 2004; 26: 51-53.
- 4) 小見山洋人, 塚原隆司, 杉之下武彦, 山賀 寛, 久保俊一. 解剖学的2ルート前十字靭帯再建術の骨孔作製法. *中部整災誌* 2004; 47: 1153-1154.
- 5) 塚原隆司, 日下義章, 杉之下武彦, 小見山洋人, 小椋明子, 山賀 寛, 鈴木和敏. 足縦アーチ高の前十字靭帯損傷への影響. *整外スポーツ医学会誌* 2004; 24: 127.
- 6) 塚原隆司, 杉之下武彦, 日下義章, 大友克之, 今泉佳宣, 小見山洋人, 山賀 寛, 堀 義紀. 膝前十字靭帯再建術時のバケツ柄状内側半月板断裂に対する縫合術. *整外スポーツ医学会誌* 2003; 23: 126.
- 7) 杉之下武彦, 塚原隆司, 大友克之, 今泉佳宣, 藤原靖大, 大橋亮洋, 山田哲也, 小見山洋人, 平田哲朗, 日下義章. 膝蓋骨骨折に対する pin & wire Fixation system long sleeve type の使用経験. *骨折* 2003; 25: 336-339.
- 8) 八田陽一郎, 奥田良樹, 小見山洋人, 野口昌彦, 平澤泰介. 一次性的変形性足根中足関節症に対して関節固定術を行った1例. *日足の外科会誌* 2000; 21: 97-102.

論文提出者 遠 山 将 吾

学位の種類	博士(医学)
学位記の番号	乙第2119号
学位授与の日付	平成27年1月9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 松田 修・教授 加藤則人・教授 水野敏樹

論 文 題 目 及 び 掲 載 誌

Toyama S, Tokunaga D, Fujiwara H, Oda R, Kobashi H, Okumura H, Nakamura S, Taniguchi D, Kubo T.
**Rheumatoid Arthritis of the Hand: a Five-year Longitudinal Analysis of
 Clinical and Radiographical Findings**
Modern Rheumatology 2014; 24: 69-77.

審 査 結 果 の 要 旨

関節リウマチ (rheumatoid arthritis: RA と略) は、約 60~80% の症例で手の関節破壊を生じる疾患である。メトトレキサートや生物学的製剤の登場により、薬物治療は飛躍的に進歩し疾患活動性の厳格なコントロールが可能になった。しかし疾患活動性が低下しても、関節破壊を生じた症例では日常生活活動の障害は残存する。特に手の関節破壊は、各指が関節ごとに罹患するため、関節破壊と変形の組み合わせが症例によって異なる。また RA の進行も個人差が大きいため、このため関節破壊と機能障害の調査は、主に横断研究しか行われておらず、手指変形の自然経過や機能障害を解析するためには縦断研究

が必要であった。本研究では、RA における手指変形、上肢機能、画像所見および炎症マーカーの5年間の経過が検討された。

申請者は、RA 治療中の 67 例 134 手を登録し、5年後に再評価が可能であった 52 例 100 手を本研究の対象とした。平均年齢 60.0 歳 (35~79 歳)、平均罹病期間 18.2 年 (4~41 年) であった。炎症マーカーと疾患活動性の評価、母指や示指から小指の変形および尺側偏位の評価、画像評価、機能評価および患者の自覚症状の評価を行った。手指変形と機能障害の関連性を横断的に検討し、さらに関節破壊と機能障害の進行を縦断的に検討した。

炎症マーカーと疾患活動性は5年間で改善し、11例が寛解、12例が低疾患活動性、23例が中等度疾患活動性、6例が高疾患活動性であった。母指変形の罹患数は64.0%から5年後に75.0%に増加した。スワンネック変形の罹患率は37.0%から42.9%に、ボタン穴変形の罹患率は31.0%から33.0%にそれぞれ増加し、変形が進行する症例も一部に認めた。尺側偏位は多くの症例で悪化した。画像評価上の関節破壊は著明に進行した。患者の自覚症状は変化なかったが、上肢機能は悪化した。疾患活動性が高い症例ほど、機能障害が大きい傾向があった。

RAの診断と治療の進歩により、疾患活動性は改善し手術の総件数は減少してきている。しかし上肢の機能再建手術の件数は減っておらず、手指変形の予防や機能障害に対する早期からの治療介入の必要性が増し、手指変形の病態解明が求められている。これに対して5年間の経時的変化の調査が行われた。母指変形、スワンネック変形、ボタン穴変形および尺側偏位の割合は、過去の報告と同様であった。母指変形とスワンネック変形は経時的に増加した。また疾患活動性のコントロールが良好で自覚症状が乏しくても、関節破壊と手指変形は進行することが明らかにされた。疾患活動性の指標や自覚症状だけでなく、手指変形や機能障害の進行にも注意をしながら、治療介入することが重要であると考えた。

以上が本論文の要旨であるが、RAによる手指変形、関節破壊および機能障害の縦断研究を行った点と、薬物療法が進歩した現在でも手指変形や機能障害に対する治療介入が重要であること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 (10 編)

- 1) Toyama S, Tamai K, Sakamoto A, Hirashima T. The short-term outcome of the modified Sauvé-Kapandji procedure regarding range of motion carpal bone translation and bony shelf size. *Modern Rheumatology* 2011; 21: 37-42.
- 2) 遠山将吾, 柴谷匡彦, 藤田伸弥, 加藤勘明, 吉田卓矢. 小児閉鎖性前腕骨骨幹部骨折後に生じた尺骨神経麻痺の1例. *Peripheral Nerve* 2012; 23: 70-75.
- 3) 遠山将吾, 南村武彦, 樋口哲生, 原田智久, 阪本厚人, 玉井和夫, 加藤武晴. 経皮的ドレナージが奏功した腸腰筋膿瘍の1例. *松仁会医誌* 2008; 47: 22-27.
- 4) 遠山将吾, 玉井和夫, 阪本厚人, 平島淑子, 小山健蔵, 南村武彦. 関節リウマチにおける遠位等尺関節障害に対する modified Sauvé-Kapandji 法の有用性の検討. *中部整災誌* 2009; 52: 621-622.
- 5) Fujiwara S, Tokunaga D, Oda R, Toyama S, Imai K, Doi A, Kubo T. Dynamic close-mouth view radiograph method for the diagnosis of lateral dynamic instability of the atlantoaxial joint. *Clin Imaging* 2010; 34: 375-378.
- 6) 岸田愛子, 小田 良, 遠山将吾, 徳永大作, 北条達也, 藤原浩好, 小橋裕明, 久保俊一. Sauvé-Kapandji 法施行後の尺骨断端部に関する検討. *臨リウマチ* 2011; 23: 55-61.
- 7) 遠山将吾, 藤原浩好, 小田 良, 徳川誠治, 奥田良樹, 久保俊一. 手術加療を要した医原性副神経損傷の治療成績. *日手外科会誌* 2012; 29: 315-317.
- 8) 徳川誠治, 藤原浩好, 小田 良, 森崎真介, 遠山将吾, 久保俊一. 明らかな外傷の既往のない有頭骨壊死の3例. *日手外科会誌* 2012; 28: 676-679.
- 9) 原田智久, 阪本厚人, 杉谷和哉, 南村武彦, 遠山将吾, 玉井和夫. 頸椎動態MRIの有用性について. *松仁会医誌* 2006; 45: 136-139.
- 10) Katsumi Y, Hirasawa Y, Itoi M, Kojima A, Todani Y, Toyama S. Electrophysiological evaluation of carpal tunnel syndrome in diabetic patients. *Peripheral Nerve* 2006; 17: 44-49.

論文提出者 古川 龍平

学位の種類 博士(医学)
 学位記の番号 乙第2120号
 学位授与の日付 平成27年1月9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 伊藤義人・教授 松田 修・教授 加藤則人

論 文 題 目 及 び 掲 載 誌

Furukawa R, Morihara T, Arai Y, Ito H, Kida Y, Sukenari T, Horii M, Ikoma K, Fujiwara H, Kubo T.

**Diagnostic Accuracy of Magnetic Resonance Imaging for
 Subscapularis Tendon Tears Using Radial-slice Magnetic Resonance Images**

Journal of Shoulder and Elbow Surgery 2014; 23: e283-290.

審 査 結 果 の 要 旨

腱板断裂に対して磁気共鳴画像法 (magnetic resonance image: MRI と略) による診断が行われてきた。棘上筋腱、棘下筋腱断裂のMRIの感度は90%以上であるが、肩甲下筋腱断裂に対する感度は低い。肩甲下筋腱の病変は肩関節前上方にあるため、横断面像、斜位矢状断面像では、部分体積効果 (partial volume effect: PVE と略) によって描出が困難であった。一方、股関節寛骨臼蓋の関節唇に対し、寛骨臼蓋の中央を中心に設定し、放射状に撮像したMRIの有用性が明らかにされている。肩腱板は上腕骨頭全周に附着し、附着形態が股関節唇と類似しているため、上腕骨頭を中心に設定した放射状MRIを用いれば、すべての腱板附着部に対して直交した断面が得られ、PVEを軽減できる可能性がある。本研究の目的は、放射状MRIを用いた肩甲下筋腱断裂に対する画像診断の有用性を明らかにすることである。

申請者は、肩関節鏡視下手術を行い関節鏡所見で腱板断裂を確認できた54例55肩を対象とし、関節鏡所見による肩甲下筋腱断裂の有無を評価した。MRI装置としてPhilips社製Achieva3.0 Tesla X-series, SENSE-flex-Mcoilを用い、放射状断面では、スライス厚3.0 mm, field of view 150×150 mm, 分解能304×224の条件で脂肪抑制T2強調画像を撮像した。撮像スライスの決定方法では、肩甲骨関節窩に平行な矢状断面を位置決め用のレファレンス画像を用いて、関節窩中央と上腕骨頭中心を結ぶ線を回転軸として、全周性に7.5度間隔で24枚の撮像を行った。術中の肩甲下筋腱断裂の所見の有無と、術前に3.0 Tesla MRI装置を用いて撮像した放射状断面像、横断面像および斜位矢状断面像での肩甲下筋腱断裂の所見の有無を比較し、肩甲下筋腱断裂に対する各撮像断面像におけるMRI診断精度を検討した。

肩甲下筋腱断裂に対するMRI診断精度は、放射状断面像で感度94.7%、特異度82.4%、正確度90.9%と高かった。横断面像で感度57.9%、特異度100%、正確度70.9%であった。斜位矢状断面像で感度60.5%、特異度100%、正確度72.7%であった。横断面像、斜位矢状断面像を合わせた画像評価でも、感度68.4%、特異度100%、正確度78.2%であり、放射状断面像と比較し有意に低かった。

放射状MRIは肩甲下筋腱附着部に対して直交した断面像が得られ、PVEが軽減し、断裂部位を正確に描出することが可能であった。本研究により、放射状断面像を用いれば、横断面像および斜位矢状断面像による診断と比較し、精度が高まることが明らかとなった。放射状MRIは、肩甲下筋腱断裂に対する診断精度が高く、有用な画像診断法であった。

以上が本論文の要旨であるが、放射状MRIを用いて、従来の撮像法で描出困難であった肩関節前上方病変を詳細に描出し、腱板断裂に対する新しい撮像方法を示した点で、医学上価値ある研究と認める。

参 考 論 文 (7編)

- 1) Kida Y, Morihara T, Kotoura Y, Hojo T, Tachiiri H, Sukenari T, Iwata Y, Furukawa R, Oda R, Arai Y, Fujiwara H, Kubo T. Prevalence and clinical characteristics of osteochondritis dissecans of the humeral capitellum among adolescent baseball players. Am J Sports Med 2014 Epub ahead of print
- 2) 古川龍平, 森原 徹, 祐成 毅, 木田圭重, 堀井基行, 久保俊一. 3.0 T放射状MRIを用いた肩甲下筋腱断裂評価. 肩関節 2013; 37: 1153-1156.
- 3) 古川龍平, 森原 徹, 木田圭重, 小椋明子, 立入久

- 和, 堀井基行, 黒川正夫, 久保俊一. 肩関節下垂位内外旋で上腕骨頭の前・後方偏位を認めた広範囲腱板断裂の特徴. 肩関節 2012; 36: 555-558.
- 4) 古川龍平, 竹下博志, 齋木大器, 金村 齊, 外村仁, 齋藤令馬. 胸腰椎移行部破裂骨折に対する傍脊柱筋間アプローチを用いた後方固定術の治療成績. 中部整災誌 2010; 53: 251-252.
- 5) 小椋明子, 森原 徹, 祐成 毅, 古川龍平, 堀井基行, 久保俊一, 黒川正夫. 3.0 T 放射状 MRI による肩関節唇の評価. 肩関節 2013; 37: 465-468.
- 6) 森原 徹, 本多宏明, 堀井基行, 古川龍平, 木田圭重, 小椋明子, 祐成 毅, 大久保直輝, 藤原浩芳, 久保俊一. 3.0 T 放射状 MRI を用いた肩腱板断裂範囲の評価法. 肩関節 2013; 37: 965-970.
- 7) 森原 徹, 堀井基行, 岩田圭生, 立入久和, 木田圭重, 古川龍平, 祐成 毅, 久保俊一, 黒川正夫. 放射状 MRI 撮像を用いた肩関節前方関節唇像の評価. 肩関節 2012; 36: 821-823.

論文提出者 足立直子

学位の種類	博士 (医学)
学位記の番号	乙第 2121 号
学位授与の日付	平成 27 年 1 月 9 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 丸中良典・教授 八木田和弘・教授 高松哲郎

論文題目及び掲載誌

Adachi N, Yoshida T, Nin F, Ogata G, Yamaguchi S, Suzuki T, Komune S, Hisa Y, Hibino H, Kurachi Y.
**The Mechanism Underlying Maintenance of the Endocochlear Potential
 by the K⁺ Transport System in Fibrocytes of the Inner Ear**
 The Journal of Physiology 2013; 591.18:4 459-4472.

審査結果の要旨

音刺激は蝸牛基底板の振動を介して有毛細胞感覚毛のチャンネルを開口し, 同部から K⁺ が細胞内に流入することで受容される. 内リンパは 150 mM の高 K⁺ と +80 mV の高電位 (EP: endocochlear potential) を維持しており, EP は有毛細胞への K⁺ 流入の駆動力として働くため聴覚に必須である. 蝸牛側壁は内リンパに接する単層の辺縁細胞と, 外リンパに接する線維細胞・基底細胞・中間細胞がギャップジャンクションで結合した電位・イオン環境が等しいシンチヂウムで構成されている. 辺縁細胞とシンチヂウムの間には幅 15 nm の血管条細胞外空間 (IS: intra strial space) が存在し, 低 K⁺ かつ EP と同程度の高電位を保っている. EP は蝸牛側壁での K⁺ 循環により成立していると考えられてきたが, そのメカニズムについては多くが明らかにされていない.

申請者は EP 成立のメカニズム解明のため電気生理学的手法を用いて蝸牛側壁の線維細胞の機能を調べた. 方法として, 線維細胞基底側に存在する Na⁺, K⁺-ATPase の阻害薬 (Ouabain) を外リンパに灌流しながら, ダブルバレル K⁺ 選択的イオン電極を用いてモルモットの蝸

牛側壁の様々な微小区域の電位と K⁺ 濃度を測定した. K⁺ 電極を IS に留置したまま Ouabain を外リンパ灌流し, IS の電位と K⁺ 濃度を測定したところ, 電位は低下し, K⁺ 濃度はほとんど変化しなかった. IS の電位はシンチヂウム頂上側の K⁺ 拡散電位で成立することから, IS の電位が低下する原因としてシンチヂウムの K⁺ 濃度の低下, もしくはシンチヂウム電位の低下が考えられた. 外リンパから電極を進めていくと, IS の近傍で高 K⁺ 濃度 (60.2±1.2 mM) かつ低電位 (+7.2±0.9 mV) のコンパートメントを認め, これがシンチヂウムであると考えられた. シンチヂウムの主要成分である線維細胞内に電極を長時間留置するのは技術的に困難であるため, Ouabain を外リンパ還流した後に電極を外リンパ内リンパへと進める操作を繰り返して, シンチヂウムの K⁺ 濃度と電位の変化を測定した. Ouabain 投与によりシンチヂウムの K⁺ 濃度は 10.4±1.2 mM, 電位は -3.9±0.8 mV まで低下していた. これらの結果は, 線維細胞の Na⁺, K⁺-ATPase の阻害により線維細胞内の K⁺ 濃度が低下し, シンチヂウムが過分極したことを示している.

すなわち、シンチジウムの線維細胞は基底側の Na^+ , K^+ -ATPase を介して外リンパから K^+ を取り込んで高 K^+ を保ち、それにより高い IS の電位を形成し、結果として EP の維持に寄与することが判明した。

以上が本論文の要旨であるが、生体内で初めて、シンチジウムの線維細胞における能動的な K^+ 輸送が EP 形成に寄与していること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) 足立直子, 大嶋章裕, 内田真哉, 日向 誠, 出島健

司, 光澤知美, 福島一登, 丁 剛. 副鼻腔 inverted papilloma に対する内視鏡下鼻内手術. 京都第二赤十字病医誌 2005; 26: 9-14.

2) 足立直子, 足立有希, 大嶋章裕, 牛嶋千久, 内田真哉, 出島健司, 山本敏也. 内視鏡下に摘出した鼻中隔神経鞘腫. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 2007; 79: 569-572.

論文提出者 土 肥 正 浩

学位の種類	博士(医学)
学位記の番号	乙第 2122 号
学位授与の日付	平成 27 年 2 月 10 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 大辻英吾・教授 吉村了勇・教授 濱岡建城

論 文 題 目 及 び 掲 載 誌

Dohi M, Miyata H, Doi K, Okawa K, Motomura N, Takamoto S, Yaku H.

The Off-pump Technique in Redo Coronary Artery Bypass Grafting Reduces Mortality and Major Morbidities: Propensity Score Analysis of Data from the Japan Cardiovascular Surgery Database

European Journal of Cardio-thoracic Surgery 2015; 47: 299-308.

審 査 結 果 の 要 旨

人工心肺非使用心拍動下冠動脈バイパス術: Off pump CABG (OPCAB) の成績は良好であり、特に従来の人工心肺使用下冠動脈バイパス術: On pump CABG と比較してハイリスク患者群においてその有用性は多く報告されている。一方、冠動脈バイパス術後の再冠動脈バイパス術 (Redo CABG) は初回手術の患者と比較してよりハイリスク患者が多く、日本胸部外科学会の年次報告においても依然高い死亡率が報告されている。

申請者は、Redo CABG における OPCAB の有用性を日本心臓血管外科手術データベース: Japan Cardiovascular Surgery Database (JACVSD) のデータに基づき検証を行った。対象は 2008 年から 2011 年の JACVSD に登録された単独冠動脈バイパス術 34,980 例中の Redo CABG: 617 例 (1.76%) を On-pump redo CABG (On 群) 253 例 (41.1%), redo OPCAB (Off 群) 364 例 (69.0%) の 2 群にわけ、propensity score matching 法を用い、それぞれ群から 200 例ずつを抽出し、術前背景、手術結果、死亡率、合併症

の各項目について 2 群間の比較検討を行った。

マッチング後データでは、2 群間の術前患者背景(不安定狭心症, ショック, 病変枝数を含む)に統計学的有意差は認めず、また予測 30 日死亡率と予測 30 日死亡率+主要合併症発症率には (On 群: $6.62 \pm 0.12\%$ vs Off 群: $6.37 \pm 0.11\%$, $P = 0.85$; On 群: $24.95 \pm 0.17\%$ vs Off 群: $24.01 \pm 0.17\%$, $P = 0.58$) と有意差は認められなかった。手術成績において吻合枝数は両群間に有意差は認められなかったが (On 群: 2.41 ± 1.00 vs Off 群: 2.21 ± 1.04 , $p = 0.074$)、手術時間は On 群: 441.3 ± 146.3 分 vs Off 群: 353.7 ± 136.9 , $p < 0.0001$ と Off 群の方が有意に短かった。30 日死亡率は On 群: 7.0% vs Off 群: 3.5% , $P = 0.177$ と有意差はないものの Off 群において低い傾向が見られた。長期挿管 (24 時間以上), 長期 ICU 滞在 (8 日以上), 輸血, 30 日死亡率+主要合併症発症率において有意に Off 群の発症率が低かった。その他のほとんどの合併症においても統計学的な有意差はないものの Off

群に低い傾向が認められた。マッチング後の手術結果においては吻合枝数に2群間に有意差が無いにもかかわらず、手術時間はOff群において有意に短く、またそれぞれの合併症についてもOff群に良好な結果が得られた。これはRedo CABGにおいて同等の術前背景、重症度で同等の吻合枝数の冠動脈バイパス術をおこなった場合、OPCABはOn pump CABGと比較して手術時間を短縮し死亡率、及び合併症の発症率を減少させると解釈でき、Redo CABGにおけるOPCABの有効性を示している。OPCABは人工心肺によってもたらされる有害事象を回避することによって手術時間は有意に短く、その結果、

死亡率や合併症の発生率を減少させたと考察される。

以上が本論文の要旨であるが、本研究の結果、Redo CABGにおいてOPCABは死亡率、合併症を減少させる事を明らかにした点において医学上価値ある研究と認められる。

参 考 論 文 (1編)

- 1) Dohi M, Doi K, Okawa K, Yaku H. Upgrading redo coronary artery bypass graft by recycling in situ arterial graft. *Ann Thorac Surg* 2014; 98: 311-314.

論文提出者 遠藤 健一

学位の種類	博士(医学)
学位記の番号	乙第2123号
学位授与の日付	平成27年2月10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 田代 啓・教授 奥田 司・教授 矢部千尋

論 文 題 目 及 び 掲 載 誌

Endo K, Kawasaki S, Nakamura T, Kinoshita S.

The Presence of Keratin 5 as an IgG Fc Binding Protein in Human Corneal Epithelium

Exp Eye Res 2004; 78: 1137-1141.

審 査 結 果 の 要 旨

免疫組織化学 (Immunohistochemistry; 以下 IHC) という実験手法は、分子の組織内局在に関する情報を得る手法として現在広く用いられている。注目分子に対する特異抗体を用いて得られた染色像を、陰性対照 (以下 NC) の像と比較することによって分子の局在情報が得られるのであるが、NCにおいて強染色像が示されるような場合には、分子局在情報の収集が困難になる。眼科領域では、ウサギ由来抗体を用いてヒト角膜上皮組織の IHC を実施する際にしばしば NC で強染色像が示され、角膜領域の研究に不都合を生じさせていた。この現象はヒト角膜上皮内成分とウサギ抗体分子との間に特異的な相互作用があることを示唆するが、過去にその相互作用機序が詳細に解析されることは無かった。

申請者は始めに、ヒト角膜上皮とウサギ IgG とが特異的に反応して上皮層全体において均一な強染色の IHC 像を生み出すことを示し、続いてウサギ IgG 分子に由来するペプチド断片を用いることで IgG 分子内の Fc 部位がその相互作用に寄与していることを示した。すなわ

ち、相互作用は通常の抗原-抗体反応とは異なる様式であることを示唆した。一方、角膜上皮側に関して申請者は、角膜上皮由来タンパク質を二次元電気泳動により分離し、ウサギ IgG Fc 断片を用いたウェスタンブロット法 (以下 WB) により結合タンパク質を探索した。その結果、分子量約 55 kDa で塩基性 (pI=7.5~9.0) を示す複数のタンパク質スポットに Fc 結合性があることを突き止め、ペプチドマスフィンガープリンティング解析、抗ヒトケラチン 5 抗体を用いた IHC ならびに WB によって、いずれの結合タンパク質も中間径フィラメントタンパクのケラチン 5 であるということを確認した。以上の結果から、ヒト角膜上皮細胞内に存在するケラチン 5 にはウサギ IgG Fc 領域と特異的に結合する性質があること、またそのようなケラチン 5 の性質が角膜の IHC 像に強く影響を及ぼすことが明らかにされた。申請者はまた、角膜上皮以外のケラチン 5 発現組織についてもケラチン 5 の発現相当部位にウサギ IgG 結合性が認められることも示し、ウサギ IgG 由来抗体を用いてケラチ

ン5発現組織のIHCを実施する際には、抗体分子のFc部位を除去する等の処置を講じるのが望ましいと考察した。

以上が本論文の要旨であるが、ケラチン5とウサギIgGの特異的な相互作用を明らかにすることで、正確な分子局在を得る上で有益な情報を提供し、その後の上皮組織の研究発展に貢献する成果である点で、医学上価値ある研究と認める。

参 考 論 文 (3 編)

- 1) Terai K, Sano Y, Kawasaki S, Endo K, Adachi W, Hiratsuka T, Ihiboshi H, Nakazato M, Kinoshita S. Effects of dexamethasone and cyclosporin A on human β -defensin in corneal epithelial cells. *Exp Eye Res* 2004; 79: 175-180.
- 2) Endo K, Nakamura T, Kawasaki S, Kinoshita S. Human amniotic membrane, like corneal epithelial basement membrane, manifests the α 5 chain of type IV collagen. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45: 1771-1774.
- 3) Endo K, Nakamura T, Kawasaki S, Kinoshita S. Porcine corneal epithelial cells consist of high- and low-integrin β 1-expressing populations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45: 3951-3954.