

## 博士論文要旨

論文提出者 牛嶋 壮

学位の種類	博士(医学)
学位記の番号	乙第2100号
学位授与の日付	平成25年11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 八木田和弘・教授 酒井敏行・教授 加藤則人

### 論文題目及び掲載誌

Ushijima S, Ukimura O, Okihara K, Mizutani Y, Kawauchi A, Miki T.  
**Visual Analogue Scale Questionnaire to Assess Quality of Life Specific to Each  
 Symptom of the International Prostate Symptom Score**  
 The Journal of Urology 2006; 176: 665-671.

### 審査結果の要旨

下部尿路症状の重症度評価には、国際前立腺症状スコア(International Prostate Symptom Score: IPSS と略)が広く用いられている。IPSSでは7項目の下部尿路症状の頻度が0点の「まったくない」から5点の「常に」までの6段階で点数化されており、その合計点数は患者の生活の質(Quality of life: QOL と略)と関係しているものの、各項目の重症度は各患者の悩みとは関係しておらず、IPSSによるQOLの評価には限界があった。

申請者は、Visual Analog Scale (VAS)でIPSSの各症状に特異的なQOLを評価する質問票を作成し、再現性と疾患の影響および治療効果判定における有用性を検討することを目的として、京都府立医科大学泌尿器科外来を受診した246名の男性患者を対象にIPSSとVAS質問票による調査を行った。7つの質問各々におけるIPSSとVASの相関、排尿状態全体のQOLをスコア化したIPSS-QOLに対するVASとIPSSの相関の比較、IPSS7項目およびVAS7項目で最大スコアの症状と患者の主訴の関係について分析した。また多変量解析を用いてIPSSの7項目とVASの7項目を合わせた14項目のIPSS-QOLに対する予測因子としての評価を行った。健常男性55名と下部尿路症状を有する男性44名では治療を行うことなく1ヶ月の間隔をおいて再調査を行い、信頼性と再現性を評価した。さらに $\alpha$ 1遮断薬による内服治療を行った患者46名には治療前に加えて治療後4~6週目に再度調査を行い、治療によるVASスコアの変化とIPSS-QOLの変化について相関関係を分析した。

患者と健常男性のVASスコアの比較では全項目で有

意に患者群のスコアが高く、再現性の検討では健常男性および患者ともに両質問票で2度の回答間に高い相関を認めた。IPSSとVASの同じ項目の回答間には有意な相関関係を認めたが、IPSSにおける最高スコア項目と主訴の一致率は58%であったのに対し、VASにおける一致率は69%であった。両質問票の各項目とIPSS-QOLとの相関関係の比較では、全項目でVAS質問票の相関がより高かった。VASおよびIPSS質問票の全14項目でのIPSS-QOLを予測する因子の多変量解析では、夜間頻尿のVASスコアが最も有力な予測因子であり、頻尿と残尿感のVASスコアがそれに続く独立予測因子であった。 $\alpha$ 1遮断剤による治療前後でのIPSS-QOLと主訴項目のスコア変化の相関を検討したが、これもIPSSと比較してVASの変化のほうが高い相関関係を認めた。本研究により、下部尿路症状の評価におけるQOLをよく反映した指標として、VAS質問票が良好な妥当性を有していることが示された。

以上が本論文の要旨であるが、IPSS質問票とVAS質問票の併用により重症な下部尿路症状とQOLに最も影響する症状を同時に見極めることが可能となり、下部尿路症状患者の的確な治療選択に寄与できると期待され、医学上価値ある研究と認める。

### 参考論文(10編)

- 1) Okihara K, Ukimura O, Ushijima S, Kamoi K, Iwata T, Kobayashi K, Naitoh Y, Yamazaki H, Kawauchi A, Miki T. Quantitative evaluation of lower urinary tract symp-

- toms using a visual analog scale in men undergoing permanent brachytherapy. *Brachytherapy* 2012; 11: 265-270.
- 2) 納谷佳男, 牛嶋 壮, 金沢元洪, 神農雅秀, 朴 英寿, 前田陽一郎, 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* 2009; 22: 145-150.
- 3) Naya Y, Kawauchi A, Yoneda K, Ushijima S, Naitoh Y, Soh J, Ito Y, Mizutani Y, Miki T. A comparison of cooling methods for laparoscopic partial nephrectomy. *Urology* 2008; 72: 687-689.
- 4) 納谷佳男, 牛嶋 壮, 金沢元洪, 神農雅秀, 朴 英寿, 前田陽一郎, 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単独治療の有用性に関する検討 *Prog Med.* 2008; 28: 2955-2959.
- 5) Soh J, Katsuyama M, Ushijima S, Mizutani Y, Kawauchi A, Yabe-Nishimura C, Miki T. Localization of increased insulin-like growth factor binding protein-3 in diabetic rat penis: implications for erectile dysfunction. *Urology* 2007; 70: 1019-1023.
- 6) 沖原宏治, 浮村 理, 牛嶋 壮, 米田公彦, 水谷陽一, 河内明宏, 竹山政美, 奥山明彦, 三木恒治. 小切開前立腺全摘除術におけるリアルタイム経直腸の超音波断層法の有用性 *Jpn Jo Endourol ESWL.* 2007; 20: 125-130.
- 7) Matsubara H, Mizutani Y, Hongo F, Nakanishi H, Kimura Y, Ushijima S, Kawauchi A, Tamura T, Sakata T, Miki T. Gene therapy with TRAIL against renal cell carcinoma. *Mol Cancer Therapeutics* 2006; 5: 2165-2171.
- 8) Itoh H, Kojima M, Okihara K, Ukimura O, Ushijima S, Kawauchi A, Miki T. Significant relationship of time-dependent uroflowmetric parameters to lower urinary tract symptoms as measured by the International Prostate Symptom Score. *Int J Urol* 2006; 13: 1058-1065.
- 9) Soh J, Naya Y, Ushijima S, Naitoh Y, Ochiai A, Mizutani Y, Kawauchi A, Miki T, Fujiwara T. Efficacy of sildenafil for Japanese patients with audio-visual sexual stimulation (AVSS) test by the RigiScan Plus. *Arch Androl* 2006; 52: 163-168.
- 10) Okihara K, Ukimura O, Nakamura T, Ushijima S, Mizutani Y, Kawauchi A, Naya Y, Kojima M, Miki T. Complexed PSA improves prostate cancer detection: results from a multicenter Japanese clinical trial. *Urology* 2006; 67: 328-332.

論文提出者 伊藤 陽 里

学位の種類 博士 (医学)  
 学位記の番号 乙第 2101 号  
 学位授与の日付 平成 25 年 12 月 13 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 奥田 司・教授 田尻達郎・教授 細井 創

### 論文題目及び掲載誌

Ito H, Osamura T, Nakajima F, Fujiwara D, Kuwabara Y, Yamamoto T, Yasuno T, Komatsu H, Kizaki K, Kishida K, Akiyama Y, Oomae T, Nakajima K, Nakamura A, Kiyosawa N, Nisikomori R.  
**Survey of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection in Kyoto Prefecture From 2003 to 2007**  
*Pediatrics International* 2010; 52: 273-278.

### 審査結果の要旨

RS ウイルス (Respiratory syncytial virus; RSV) は乳幼児期の呼吸器感染症の主要病因ウイルスで、その感染症の 1~3% は重症化し、とくに早産児や高齢者では呼吸不全による死亡例もみられる。しかし、重症 RSV 感染例

(以下重症例) に関する疫学研究は少なく、臨床的特徴も未だ十分には明らかにはされていない。

申請者は、入院後気管内挿管を要した例または来院時心肺停止例 (cardiopulmonary arrest on arrival; CPAOA) を

重症例と定義し、その臨床像を明らかにするため、京都府内の小児科病床を有する病院を対象に5年間調査を行った。192病院中188病院より回答を得（回答率97.9%）、5年間に京都府内16病院で25例の重症例が確認された。二次調査で詳細な情報が得られたのは25例中21例（気管内挿管例18例、CPAOA例3例）、うち男児12例（57.1%）、女児9例（42.9%）であった。発症時年齢は日齢8～19歳（平均5.2か月、中央値2か月）に分布し、66.7%は3か月未満の乳児であった。在胎週数についての回答があった15例中12例（80%）は36週以降出生の正期産児であった。初発症状は咳嗽（76.2%）、鼻汁（76.2%）が多く、発熱（33.3%）は比較的少なかった。21例中15例（71.4%）が細気管支炎を発症しており、無呼吸発作を11例（52.4%）に認めた。さらに生後3か月未満児の無呼吸発作合併率は64.3%（14例中9例）で、生後3か月以上の児の合併率14.3%（7例中1例）と比べ、より多い傾向にあった。以上より、生後3か月未満のRSV感染症では、無呼吸発作に留意し、迅速診断と早期治療に努めるべきと考えられた。同時期にRSV感染症で入院し、酸素投与を必要としなかった18例を軽症例として重症例と比較したところ、重症例では細菌感染の合併率、末梢血白血球数、血清血糖、血清LDHの各値が有意に高く、血清Na値は有意に低かった。重症例21例中軽快退院は14例（66.7%）、死亡例は4例（19.0%）で、後遺症（低酸素性脳症、反復性喘鳴）は2例（9.5%）に認めた（1例は転院のため詳細不明）。死亡4例のうち2例は突然死例であり、乳幼児のCPAOA症例には潜在的にRSV感染が含まれる可能性が示唆された。抜管が可能

であった16例中、基礎疾患のない14例は2週間以内に抜管され、うち13例は後遺症なく良好な経過を取った。初発症状出現から急激に呼吸状態が悪化し、挿管された7例の挿管期間は7～114日と長い傾向があった。

以上が本論文の要旨であるが、乳幼児では致死経過をたどる危険性があるRSV感染症の臨床像を詳細に集積・解析し、重症化予防への基礎データとした点で、医学上価値ある研究と認める。

#### 参 考 論 文 (3編)

- 1) 伊藤陽里, 長村敏生, 宇野浩史, 吉野ラモナ, 山本茜, 伊藤育世, 東道公人, 藤本一途, 大前禎毅, 渡部玉蘭, 清沢伸幸. 京都府における重症RSウイルス感染症の実態と早産児に対する重症化予防対策の現状. 京都第二赤十字病誌 2008; 29: 55-62.
- 2) 伊藤陽里, 長村敏生, 藤本一途, 大前禎毅, 渡部玉蘭, 清沢伸幸. 京都府内の一般産科施設におけるRSV感染症重症化予防に対する意識—在胎36週未満の早産児の管理について—日本医事新報 2008; 4405: 70-72.
- 3) Kawashima H, Ioi H, Hasegawa Y, Yamanaka G, Takekuma K, Mori M, Saito T, Sakata H, Taki A, Terada A, Ito H, Osamura T, Sasaki M, Kiyokawa N, Ichikawa K, Watanabe S. Life-threatening extrapulmonary manifestations associated with respiratory syncytial virus infection in Japan. J Tokyo Med Univ 2008; 66: 549-552.

論文提出者 森 岡 茂 己

学位の種類	博士(医学)
学位記の番号	甲第1484号
学位授与の日付	平成26年1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 伏木信次・教授 奥田 司・教授 水野敏樹

#### 論 文 題 目 及 び 掲 載 誌

Morioka S, Morimoto M, Yamada K, Hasegawa T, Morita T, Moroto M, Isoda K, Chiyonobu T, Imamura T, Nishimura A, Morimoto A, Hosoi H.  
**Effects of Chemotherapy on the Brain in Childhood:  
 Diffusion Tensor Imaging of Subtle White Matter Damage**  
 Neuroradiology 2013; 55: 1251-1257.

## 審査結果の要旨

急性白血病 (ALL) や非ホジキンリンパ腫 (NHL) の治療成功率は年々向上しており、今まで以上に治療後生存者の生活の質 (QOL) に目を向ける必要性が高まっている。治療後生存者の神経学的合併症は QOL に影響するため、治療関連の神経学的異常を評価することは重要である。

申請者は、ALL または NHL と新規に診断された小児 17 例に対し、治療開始時と退院時に施行された拡散テンソル画像 (DTI) を解析し、大脳白質の fractional anisotropy (FA) 値、apparent diffusion coefficient (ADC) 値を治療の前後で比較検討した。Region of interest (ROI) 解析では、左右の側脳室前角周囲白質、左右の側脳室三角部周囲白質、左右の放線冠、左右の内包後脚、脳梁膝部、脳梁膨大部に ROI を設定し、得られた ROI の FA 値、ADC 値を計測した。Tractography 解析では、線維束の描出の停止基準を FA 値 0.15 として内包後脚を通過する線維束、運動路、感覚路、脳梁全体を通過する線維束、さらに脳梁を 4 区画に分けて膝部、体部、峡部、膨大部を通過する線維束を描出し、各線維束の FA 値、ADC 値を計測した。ROI 解析、Tractography 解析で得られた FA 値、ADC 値を、ウィルコクソン符号付順位検定を用いて治療前後でそれぞれ比較検討し、両側検定で  $p$  値 0.05 未満を有意とした。

ROI 解析では、FA 値の有意な低下は左右の側脳室前角周囲白質 (左側、 $p=0.005$ ; 右側、 $p=0.019$ )、左右の放線冠 (左側、 $p=0.002$ ; 右側、 $p=0.035$ )、脳梁膝部 ( $p=0.001$ ) で認められた。左右の側脳室前角周囲白質 (左側、 $p=0.011$ ; 右側、 $p=0.019$ )、左右の放線冠 (左側、 $p=0.017$ ; 右側、 $p=0.003$ ) では ADC 値の有意な上昇も認められた。Tractography 解析では、脳梁全体 ( $p=0.005$ )、膝部 ( $p=0.034$ )、体部 ( $p=0.017$ )、峡部 ( $p=0.047$ ) を通過する線維束で FA 値の有意な低下を認め、脳梁全体 ( $p=0.005$ )、膝部 ( $p=0.024$ ) を通過する線維束では ADC

値の有意な上昇も認めた。

FA 値の有意な低下と ADC 値の有意な上昇をいずれも認めた ROI や線維束を明らかな変化群、FA 値の低下は有意であったが ADC 値に有意な変化を認めなかった ROI や線維束を軽度変化群とし、領域が前方であるほど化学療法の影響を受けやすいこと、中心部に比べて脳表部が化学療法の影響をより受けやすいこと、投射線維は交連線維に比べて影響を受けにくいことを示した。これは髄鞘化が遅い領域ほど化学療法に対する影響を受けやすいためと考えられる。

以上が本論文の要旨であるが、ALL や NHL に対する化学療法が小児の脳に与える影響について、治療前後の直接比較でその影響を明らかにした点で、医学上価値ある研究と認める。

## 参考文献 (3 編)

- 1) 森岡茂己, 小田部修, 上原久輝, 横井健太郎, 近江園善一, 石丸庸介, 森本昌史, 細井 創. 一過性脳梁膨大部病変を示した軽症胃腸炎に伴う良性乳児けいれんを繰り返した 2 歳女児例. 脳と発達 2010; 42: 449-453.
- 2) Hasegawa T, Yamada K, Morimoto M, Morioka S, Tozawa T, Isoda K, Murakami A, Chiyonobu T, Tokuda S, Nishimura A, Nishimura T, Hosoi H. Development of corpus callosum in preterm infants is affected by the prematurity: in vivo assessment of diffusion tensor imaging at term-equivalent age. *Pediatr Res* 2011; 69: 249-254.
- 3) Isoda K, Morimoto M, Matsui F, Hasegawa T, Tozawa T, Morioka S, Chiyonobu T, Nishimura A, Yoshimoto K, Hosoi H. Postnatal changes in serotonergic innervation to the hippocampus of methyl-CpG-binding protein 2-null mice. *Neurosci* 2010; 165: 1254-60.

論文提出者 諸戸雅治

学位の種類 博士(医学)  
 学位記の番号 甲第1485号  
 学位授与の日付 平成26年1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 伏木信次・教授 水野敏樹・教授 河田光博

## 論文題目及び掲載誌

Moroto M, Nishimura A, Morimoto M, Isoda K, Morita T, Yoshida M, Morioka S,  
 Tozawa T, Hasegawa T, Chiyonobu T, Yoshimoto K, Hosoi H.

**Altered Somatosensory Barrel Cortex Refinement in the Developing Brain of *Mecp2*-null mice**  
 Brain Research 2013; 1537: 319-326.

## 審査結果の要旨

レット症候群はメチルCpG結合タンパク(以下*Mecp2*)遺伝子の変異による特異な発達障害を呈する疾患である。その病態にはセロトニン(以下5-HT)が関与していると考えられている。また齧歯類の大脳皮質体性感覚野に存在するバレル野は神経発達や可塑性の研究に広く用いられている。5-HTの多寡はバレルの形成に影響するとされるが、レット症候群モデルマウスのバレル野に関する研究は過去にない。

申請者は、レット症候群モデルマウス(*Mecp2*ノックアウトマウス)におけるバレル野の発達及び5-HTの動態について調べるために以下の方法で実験を行った。チトクロム酸化酵素(以下CO)によってバレル野を同定し、日齢(以下P)4、P5ではバレルの出現が遅れていないかを確認し、P10、P40では面積を測定した。P4では抗5-HTトランスポーター(以下SERT)抗体による免疫染色も行った。またP10、P20、P40の体性感覚野、視床、線条体における5-HT、5-ハイドロキシインドール酢酸を高速液体クロマトグラフィー(以下HPLC)で測定し、反対側の大脳半球でRT-qPCRを行いSERT、5-HT<sub>1B</sub>受容体のmRNA発現レベルを測定した。上記の実験により以下の結果を得た。P4、P5の*Mecp2*ノックアウトマウスでもバレル野の出現が確認でき、P10、P40ではバレル野の面積が低下していた。HPLCでは既知の報告と同様にP40の*Mecp2*ノックアウトマウスにおいて体性感覚野、視床、線条体で5-HT濃度が低下していた。P10では視床の5-HTのみ低下していた。RT-qPCRではP40の体性感覚野で*Mecp2*ノックアウトマウスのSERTのmRNA発現レベルが低下していた。以上の結果よりP10ではバレル野の面積が減少していたが、P4のCO染色、またSERTなど前シナプスの要素に異常がなかったことか

ら、後シナプスの要素に異常が存在すると考えた。またHPLCでP10の視床における5-HT低下を認めたことから、バレル野の発達に視床の5-HTが関与していると考えた。

以上が本論文の要旨であるが、発達期の*Mecp2*ノックアウトマウスにおいてバレル野の成熟が障害されていることを明らかにし、後シナプス要素や視床の5-HT低下が関与している可能性を示した点で、医学上価値ある研究と認める。

## 参考文献(6編)

- 1) Morioka S, Morimoto M, Yamada K, Hasegawa T, Morita T, Moroto M, Isoda K, Chiyonobu T, Imamura T, Nishimura A, Morimoto A, Hosoi H. Effects of chemotherapy on the brain in childhood: diffusion tensor imaging of subtle white matter damage. *Neuroradiology* 2013; 55: 1251-1257.
- 2) 山下哲史, 千代延友裕, 吉田路子, 諸戸雅治, 森田高史, 森岡茂己, 加藤光広, 才津浩智, 森本昌史, 細井 創. Levetiracetamが著効したSTXBP1遺伝子変異による大田原症候群の1例. *脳と発達* 2013; 45: 64-66.
- 3) 阪上智俊, 千代延友裕, 諸戸雅治, 森田高史, 吉田路子, 森岡茂己, 徳田幸子, 西村 陽, 森本昌史, 細井 創. 心静止を伴う重症息止め発作にlevetiracetamが著効した1例. *脳と発達* 2012; 44: 496-498.
- 4) 諸戸雅治, 千代延友裕. てんかんで発症し、頭部MRIでびまん性対称性の白質病変を認めた男子. *小児神経学の進歩* 2012; 41: 19-31.
- 5) 諸戸雅治, 光藤伸人, 木原美奈子, 木崎善郎, 森本

昌史, 細井 創. 幼児期に脳梗塞を発症した標準型13トリソミーの1例. 日小児会誌 2012; 116: 710-714.  
6) 諸戸雅治, 徳弘由美子, 中林佳信, 中川由美, 木原美

奈子, 光藤伸人, 木崎善郎. 左中心後回に限局した梗塞を来した新生児の1例. 日周産期・新生児会誌 2009; 45: 1490-1495.

## 論文提出者 赤澤 貴子

学位の種類 博士(医学)  
学位記の番号 甲第1486号  
学位授与の日付 平成26年1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 奥田 司・教授 大辻英吾・教授 八木田和弘

## 論文題目及び掲載誌

Akazawa T, Yasui K, Gen Y, Yamada N, Tomie A, Dohi O, Mitsuyoshi H, Yagi N, Itoh Y, Naito Y, Yoshikawa T.  
**Aberrant Expression of the *PHF14* Gene in Biliary Tract Cancer Cells**  
Oncology Letters 2013; 5: 1849-1853.

## 審査結果の要旨

ゲノムDNAの欠失による遺伝子の発現消失は、腫瘍の発生と進展にかかわる一つのメカニズムである。近年、高密度オリゴヌクレオチドアレイの開発により、網羅的かつ高解像度に腫瘍におけるDNAコピー数解析を行うことが可能になった。

申請者は、胆道癌に関する遺伝子を同定することを目的とし、GeneChip Mapping 250K Sty array (Affymetrix)を用いて、ヒト胆道癌細胞株8株を対象にDNAコピー数解析を行った。解析の結果、DNAコピー数増加を染色体5p, 17q (8検体中7検体, 88%), および8q (同中6検体, 75%)で高頻度に認め、DNAコピー数低下を染色体4p, 4q (8検体中7検体, 88%) および6q (同中6検体, 75%)で高頻度に認めた。ホモ欠失と染色体増幅について解析したところ、*KRAS* (12p12.1), *ERBB2* (17q12) など既知のがん遺伝子を含む染色体増幅領域と、*FHIT* (3p14.2), *CDKN2A* (9p21), *CDKN2B* (9p21), *WWOX* (16q23.1) などの既知のがん抑制遺伝子を含むホモ欠失領域を同定できた。今回、新規に同定することができた染色体7p21.3ホモ欠失領域に着目して検討を進めた。8種類の胆道癌細胞株の中で、細胞株OZが7p21.3領域でホモ欠失を呈した。その領域内には5個の遺伝子が含まれた。それら遺伝子に対しゲノムPCRを施行し、単一の遺伝子*PHF14*がホモ欠失していることが判明した。さらに*PHF14*の各ExonについてPCRを施行したところ、*PHF14*のExon1からExon18のうち、

Exon5からExon17がホモ欠失していた。DNAコピー数とmRNA発現量をリアルタイムPCR法にて解析し、細胞株OZで*PHF14*の欠失に伴うmRNA発現の消失を確認した。また胆道癌細胞株でウエスタンブロッティングを施行、細胞株OZにおいて*PHF14*蛋白の発現消失を確認した。

*PHF14*の発現消失が胆道癌細胞で機能的な役割を果たしているかを調べるために、siRNAを用いてOCUG1細胞における*PHF14*の発現をノックダウンし、細胞増殖アッセイを行った。ノックダウンした細胞はコントロールと比較して、有意に増殖が亢進していた。これらの結果より*PHF14*の発現消失が胆道癌細胞の増殖を促進する可能性が示唆された。

以上が本論文の要旨であるが、胆道癌における網羅的DNAコピー数解析の手法として高密度オリゴヌクレオチドアレイを導入し、これまで同定されていなかった7p21.3ホモ欠失領域の標的遺伝子*PHF14*を同定し、さらに*PHF14*の発現消失が胆道癌細胞の増殖を促進す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。

## 参考文献 (1編)

- 1) 和田貴子, 吉田直久, 酒井恭子, 金政和之, 今井俊介, 小西英幸, 若林直樹, 八木信明, 内藤裕二, 吉川敏一. 深い裂創を合併した急性壊死性食道炎の1例. 日消化器内視鏡会誌 2009; 51: 2426-30.

論文提出者 塩見聡史

学位の種類 博士(医学)  
 学位記の番号 乙第2102号  
 学位授与の日付 平成26年1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 伊藤義人・教授 水野敏樹・教授 松田 修

## 論文題目及び掲載誌

Shiomi S, Torrie A, Imamura S, Konishi H, Mitsufuji S, Iwakura Y,  
 Yamaoka Y, Ota H, Yamamoto T, Imanishi J, Kita M.

**IL-17 is Involved in Helicobacter Pylori-induced Gastric Inflammatory Responses in a Mouse Model**  
*Helicobacter* 2008; 13: 518-524.

## 審査結果の要旨

*Helicobacter pylori* (H.pylori) は胃十二指腸疾患の発症に関与していることが知られており、その病態形成にはTh1サイトカインが重要な役割を果たしていると考えられている。しかしながら、近年発見された炎症性サイトカインであるIL-17については不明な点が多い。そこで、H. pylori 感染症におけるIL-17の役割を明らかにするため、IL-17 遺伝子欠損(IL-17 -/-)マウスを用い、H. pylori 菌株をマウスに感染させ、感染防御ならびに病態形成におけるIL-17の関与を検討した。

申請者は、H. pylori CPY2052株をヘリコバクター用Aneropack System (80% N<sub>2</sub>、15% CO<sub>2</sub>、5% O<sub>2</sub>)を用い、Hp 選択培地(栄研化学)で37°C、5日間培養した。コロニーをさらに15% FBS含有brain-heart infusion (BHI) 液体培地で培養後、2×10<sup>8</sup> CFU/mlに調製し、あらかじめ4時間絶食させた野生型C57BL/6マウスおよびIL-17 遺伝子欠損(KO)マウスに胃ゾンデを用いて0.2ml経口投与した。感染1, 2, 3, 6, 12ヶ月後にマウスを安楽死させ、胃を摘出し、長軸にそって二分後、一方を胃内定着菌数(胃内コロニー数)の測定に、他方は病理組織学的評価(炎症の程度)に用いた。組織は10%ホルマリンで固定、パラフィンで包埋後、ヘマトキシリン・エオジン染色を行なった。炎症の程度は、鏡検にてシドニーシステムに従いスコア化を行い、評価を加えた。なお、コロニーの特異性はPCR法にて確認した。

CPY2052株を野生型およびIL-17KOマウスに感染させ、経時的に胃内IL-17レベルを測定した結果、野生型マウスでのみ感染12ヶ月後まで胃粘膜局所にIL-17の産生が認められた。また、野生型マウスでは、感染2ヶ月後より胃粘膜および粘膜下組織に細胞浸潤をとまう炎

症像が認められたが、IL-17KOマウスではほとんど炎症は認められなかった。幽門部および体部における浸潤細胞は主に好中球とリンパ球であったが、IL-17KOマウスにおいては有意な好中球浸潤の抑制が認められた。さらに、IL-17KOマウス胃におけるMPO活性は有意に低下していた。一方、H. pylori 感染後の胃内菌数を測定した結果、IL-17KOマウスの胃内菌数は野生型マウスに比べ有意に減少していた。以上の結果、従来知られていたTh1サイトカインに加え、新規に発見されたIL-17も胃炎の発症に重要な役割を果たしていることが示唆された。

以上が本論文の要旨であるが、H. pylori 感染症において、従来知られていたTh1サイトカインに加え、新規に発見されたIL-17も胃炎の発症に重要な役割を果たしている事を明らかにした点で、医学上価値ある研究と認める。

## 参考文献(2編)

- 1) Sakai K, Kita M, Sawai N, Shiomi S, Sumida Y, Kanemasa K, Mitsufuji S, Imanishi J, Yamaoka Y. Levels of interleukin-18 are markedly increased in *Helicobacter pylori*-infected gastric mucosa among patients with specific IL18 genotypes. *J Infect Dis* 2008; 197: 1752-1761.
- 2) Mitsufuji S, Nagoshi M, Tatsumi Y, Sakai M, Shiomi S, Wakabayashi N, Konishi H, Okano H, Kataoka K, Okanoue T. Argon plasma coagulation: in vivo tissue damage to the esophagus and stomach and clinical efficacy for early esophageal and gastric cancer. *Digestive Endoscopy* 2005; 17: 21-27.

論文提出者 稲垣 恭和

学位の種類 博士(医学)  
学位記の番号 乙第2103号  
学位授与の日付 平成26年1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 八木田和弘・教授 奥田 司・教授 大辻英吾

## 論文題目及び掲載誌

Inagaki Y, Yasui K, Endo M, Nakajima T, Zen K, Tsuji K, Minami M, Tanaka S, Taniwaki M, Itoh Y, Arii S, Okanoue T.

***CREB3L4, INTS3, and SNAPAP are Targets for the 1q21 Amplicon Frequently Detected in Hepatocellular Carcinoma***

Cancer Genetics and Cytogenetics 2008; 180: 30-36.

## 審査結果の要旨

特定の染色体領域のDNA増幅は悪性腫瘍の発生と進展に重要な役割をはたす。近年、SNP (single nucleotide polymorphism) 特異的オリゴヌクレオチドプローブが配置されたアレイの導入により、高解像度に染色体の増幅、欠失を検出することが可能となった。

申請者は肝細胞癌(HCC)の発生、進展に関与する遺伝子を同定することを目的に、高密度オリゴヌクレオチドアレイを用い、HCCに生じた特定染色体領域のDNAコピー数の変化を解析し、新規遺伝子増幅領域の検出とその標的遺伝子の同定をおこなった。19種のHCCの細胞株からDNAを抽出し、全ゲノム領域をカバーする約12万個のSNP特異的プローブを搭載したGeneChip 100Kアレイ(Affymetrix社)を用いて、HCC細胞株に生じたDNAコピー数の変化を解析した。アレイの結果は染色体標本上でのFISH (fluorescence *in situ* hybridization) およびgenomic PCR法によるDNAコピー数の定量により検証した。増幅領域内の遺伝子について、発現の程度を調べるためmRNAをreal time PCR法を用い定量した。アレイ解析でSNU368細胞において約700Kbにわたって1q21領域が増幅していることがわかった。この結果を確認するために、増幅領域内に存在するBAC (bacterial artificial chromosome) をプローブとして用いてSNU368細胞の染色体標本上でFISHをおこなうと、高レベルの増幅を示すHSR (homogeneously staining region) をみとめた。また増幅領域内に存在するSTS marker (RH12271)

のDNAコピー数を、genomic PCR法を用いて19細胞株において調べると、SNU368細胞において増幅していた。36例のHCC臨床検体においても同様に、RH12271領域のコピー数を調べたところ、36例中32例(89%)と高頻度が増幅していた。1q21増幅領域における標的遺伝子を同定するために、領域内の26の遺伝子の発現の程度を19の細胞株において定量したところ、5つの遺伝子がSNU368細胞において発現が亢進していた。また18例のHCC臨床検体の癌部と非癌部におけるこれら5つの遺伝子の発現の程度を定量したところ、*CREB3L4*, *INTS3*, *SNAPAP*が非腫瘍部と比較し腫瘍部において有意差をもって発現が亢進していた。これらの結果から*CREB3L4*, *INTS3*, *SNAPAP*が1q21増幅領域の標的遺伝子であり、その活性化がHCCの発育、進展に関与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、HCCにおける新規遺伝子増幅領域を検出し、その標的遺伝子候補を同定した点で、医学上価値ある研究と認める。

## 参考文献(1編)

- 1) Nakajima T, Yasui K, Zen K, Inagaki Y, Fujii H, Minami M, Tanaka S, Taniwaki M, Itoh Y, Arii S, Inazawa J, Okanoue T. Activation of B-Myb by E2F1 in hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2008; 38: 886-895.

論文提出者 川邊拓也

学位の種類 博士(医学)  
 学位記の番号 乙第2104号  
 学位授与の日付 平成26年1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 山田恵・教授 水野敏樹・教授 伏木信次

## 論文題目及び掲載誌

Kawabe T, Yamamoto M, Sato Y, Barfod BE, Urakawa Y, Kasuya H, Mineura K.  
**Gamma Knife Surgery for Patients with Brainstem Metastases**  
 Journal of Neurosurgery (Suppl) 2012; 117: 23-30.

## 審査結果の要旨

担癌患者において頭蓋内転移、特に脳幹部転移は神経機能に関わる重大な問題である。転移性脳幹部腫瘍は摘出術が困難なため、定位的放射線治療が重要な役割を担う。過去の報告例では母集団が少数であり、神経機能についての解析はなされていなかった十分ではない。申請者は、転移性脳幹部腫瘍に対するガンマナイフ治療成績について生存期間や局所制御に加えて神経機能温存という観点から臨床研究を進めた。

申請者は、ガンマナイフ関連施設において1998年から2011年までの期間に治療した転移性脳腫瘍2553例のうち髄膜播種例を除外し、脳幹部転移巣を有する200例を対象とした。男性122例、女性78例、平均年齢は64歳であった。原発巣別では肺が最も多くて137例、次いで消化管の24例、乳腺17例、腎臓12例、その他10例の順であった。腫瘍体積は平均値1.3(0.005~10.7)cm<sup>3</sup>であった。辺縁線量は中央値18.0(12.0~25.0)Gyで照射した。ガンマナイフ治療からの生存期間は中央値で6.0ヶ月であった。多変量解析では良好なKarnofsky Performance Scale (KPS)、単発転移、良好な原発巣制御であることが生存期間の延長に関与していた。ガンマナイフ治療2年後の頭蓋内病変による神経死は9%にとどまり、症例の多くが原発巣と他転移巣が死亡原因であった。神経死19例中4例で脳幹部転移が要因であった。神経死予防については統計学的有意差が示されなかったが、腫瘍のサイズが神経死に関連する傾向があった。KPS 70以上の神経機能温存はガンマナイフ治療後2年で89%であった。生存期間の中央値が6.0ヶ月であることを考慮すると症例の多くで神経機能が温存されていた。単変量解析では良好なKPSと小腫瘍がQuality of Life (QOL) 維持に関与していた。MRIによる画像追跡がなされた129例(65%)において、ガンマナイフ治療

後の局所制御率は6ヶ月後94%、12ヶ月後83%、24ヶ月後82%であった。小腫瘍で局所制御が効果的であった。重篤な有害事象(RTOG Grade 3以上)は1例で、74歳男性の肺腺癌脳幹部(橋)転移例で、3.4cm<sup>3</sup>に対して辺縁線量18.0Gyを照射した。照射後に緩徐に神経症状が悪化し、神経画像上で周辺脳浮腫が増大して壊死性変化が伴った。保存的加療で改善せず、治療関連死と判定した。

以上が本論文の要旨であるが、転移性脳幹部腫瘍に対するガンマナイフ治療は神経機能の維持に効果的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。

## 参考文献(9編)

- 1) 川邊拓也, 古野優一, 栗岡宏樹, 宮本淳一, 大和田敬, 立澤和典, 木村聡志, 笹島浩泰, 峯浦一喜. 高齢者多発性転移性脳腫瘍の治療戦略. *Geriatr Neurosurg* 2008; 20: 65-69.
- 2) 川邊拓也, 山本昌昭, Bierta E. Barfod, 浦川陽一. 体積10cc以上の転移性脳腫瘍に対する3期的ガンマナイフ治療の有用性. 定位的放射線治療 2011; 15: 13-19.
- 3) Kawabe T, Phi JH, Yamamoto M, Kim DG, Barfod BE, Urakawa Y. Treatment of Brain Metastasis from Lung Cancer. *Prog Neurol Surg* 2012; 25: 148-155.
- 4) Yamamoto M, Sato Y, Serizawa T, Kawabe T, Higuchi Y, Nagano O, Barfod BE, Ono J, Kasuya H, Urakawa Y. Subclassification of recursive partitioning analysis Class II patients with brain metastases treated radiosurgically. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83: 1279-1283.
- 5) Yamamoto M, Kawabe T, Higuchi Y, Sato Y, Barfod

- BE, Kasuya H, Urakawa Y. Validity of three recently proposed prognostic grading indexes for breast cancer patients with radiosurgically treated brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84: 1110-1115.
- 6) Yamamoto M, Kawabe T, Barfod BE. How many metastases can be treated with radiosurgery ? *Prog Neurol Surg* 2012; 25: 261-272.
- 7) Yamamoto M, Kawabe T, Higuchi Y, Sato Y, Nariai T, Barfod BE, Kasuya H, Urakawa Y. Delayed complications in patients surviving at least 3 years after stereotactic radiosurgery for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 85: 53-60.
- 8) Yamamoto M, Serizawa T, Sato Y, Kawabe T, Higuchi Y, Nagano O, Barfod BE, Ono J, Kasuya H, Urakawa Y. Validity of two recently-proposed prognostic grading indices for lung, gastro-intestinal, breast and renal cell cancer patients with radiosurgically-treated brain metastases. *J Neurooncol* 2013; 111: 327-335.
- 9) Yamamoto M, Kawabe T, Sato Y, Higuchi Y, Nariai T, Barfod BE, Kasuya H, Urakawa Y. A case-matched study of stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases: comparing treatment results for 1-4 vs  $\geq 5$  tumors. *J Neurosurg* 2013; 118: 1269-1278.