

博 士 学 位 論 文

内 容 の 要 旨

お よ び

審 査 結 果 の 要 旨

令和7年4月～令和8年3月

和 歌 山 県 立 医 科 大 学

目 次

令和7年度（4月～3月）

(学位記番号)	(氏 名)	(論 文 題 目)	(頁)
博(医)甲第 696 号	出口 龍良	Suppression of renal crystal formation, inflammation, and fibrosis by blocking oncostatin M receptor β signaling (オンコスタチンMレセプターシグナル阻害による腎結石形成・炎症・線維化の抑制効果)	… 1
博(医)甲第 697 号	村岡 聡	Tumor-derived lactic acid promotes acetylation of histone H3K27 and differentiation of IL-10-producing regulatory B cells through direct and indirect signaling pathways (腫瘍由来の高乳酸環境はヒストンH3K27のアセチル化とIL10産生B細胞の分化を直接的経路および間接的経路で制御する)	… 4
博(医)甲第 698 号	塔筋 恵実	The clinical significance of dupilumab-induced blood eosinophil elevation in Japanese patients with atopic dermatitis (日本人アトピー性皮膚炎患者におけるデュピルマブによる末梢血好酸球増多の臨床的意義)	… 7
博(医)甲第 699 号	奥田 有香	Efficacy of prophylactic laxatives against opioid-induced constipation: retrospective propensity score matching analysis (オピオイド誘発性便秘症に対する予防的下剤の効果：後ろ向き傾向スコアマッチング解析)	… 9
博(医)甲第 700 号	田畑 翔太郎	C-Mannosyl tryptophan is a novel biomarker for thrombocytosis of myeloproliferative neoplasms (C-マンノシル化トリプトファンは本態性血小板血症の新規バイオマーカーである)	… 11
博(医)甲第 701 号	中濱 潤美	Increase in serum interleukine-1 receptor antagonist (IL-1ra) levels after wheelchair half marathon race in male athletes with spinal cord injury (脊髄損傷者における車いすハーフマラソン後のインターロイキン1受容体アンタゴニスト濃度の上昇)	… 13
博(医)甲第 702 号	青野 直輝	Associations between mental health and lifestyle changes during the COVID-19 pandemic in a general Japanese population: NIPPON DATA2010 (COVID-19流行下のメンタルヘルスと生活習慣の変化との関連 日本人の代表集団NIPPON DATA2010を対象とした検討)	… 16
博(医)甲第 703 号	藤本 貴大	Relationship between preoperative hemoglobin A1c and late postoperative coronary flow reserve improvement after coronary artery bypass grafting (冠動脈バイパス術後遠隔期の冠血流予備能改善と術前HbA1cの関係について)	… 18

目次

令和7年度（4月～3月）

(学位記番号)	(氏名)	(論文題目)	(頁)
博(医)甲第 704 号	西岡 香穂	Amyloid- β fibrils accumulated in preeclamptic placentas suppress cytotrophoblast syncytialization (妊娠高血圧腎症の胎盤に沈着したアミロイド β は細胞性栄養膜細胞のシンシチウム化を阻害する)	… 20
博(医)甲第 705 号	武田 侑也	Characteristics of salivary IgA responses to oral microbiota in patients with oral lichen planus (口腔扁平苔癬患者における口腔細菌叢に対する唾液IgA応答の特徴)	… 22
博(医)甲第 706 号	木戸 勇介	The single-leg stand-up test as a simple and effective tool for assessing motor function in children -KID loco study- (小児の運動器機能評価における片脚立ち上がりテストの有用性)	… 25
博(医)甲第 707 号	中西 竜一郎	Optimal Placement of Supplemental Accessory Rods to Prevent Rod Fracture at the Lumbosacral Junction in Long Spinopelvic Fixation Using Lateral Interbody Fusion: A Biomechanical Experimental Study Using a Synthetic Bone Model and a Finite Element Model (側方椎体間固定術を併用した長範囲脊椎骨盤固定術におけるロッド折損を防ぐためのアクセサリロッドの最適配置：人工骨モデルおよび有限要素モデルを用いた生体力学的研究)	… 27
博(医)甲第 708 号	貝持 裕太	3-Nitrotyrosine activates excitatory interneurons by inhibiting GABA receptors in the rat spinal dorsal horn (ラット脊髄後角において、3-ニトロチロシンはGABA受容体を抑制することで興奮性介在ニューロンを活性化する)	… 29
博(医)甲第 709 号	鈴木 琢也	Ultrasound Irradiation as a Candidate Procedure to Improve the Transdermal Drug Delivery to the Tail Edema of a Mouse Model (マウス尾部浮腫モデルに対する経皮的薬物送達を改善する手法としての超音波照射について)	… 32
博(医)甲第 710 号	坂田 康裕	Deep tissue injury in patients with spinal cord injury: a magnetic resonance imaging-based risk assessment study (脊髄損傷患者の深部組織損傷：磁気共鳴画像 (MRI) に基づくリスク評価研究)	… 34

目 次

令和7年度（4月～3月）

(学位記番号)	(氏 名)	(論 文 題 目)	(頁)
博(医)甲第 711 号	桑添 博紀	Complement Component 3 Promotes Regeneration of Olfactory Receptor Neurons. (嗅神経再生における補体C3の関与)	… 36
博(医)甲第 712 号	大澤 恒介	SGLT2 inhibitors increase low serum magnesium levels in patients with chronic kidney disease immediately after treatment (慢性腎臓病の患者においてSGLT2阻害薬投与後早期から血清マグネシウム値の上昇を認める)	… 37
博(医)甲第 713 号	村上 圭秀	Rheumatoid meningitis in the absence of active synovitis: a potential association of semaphorin4A (活動性滑膜炎を欠いたリウマチ性髄膜炎：セマフォリン4Aとの関連の可能性)	… 39
博(医)甲第 714 号	井口 豪人	Intra-Tumoral Alveolar Remnants as a Prognostic Factor in Small Peripheral Lung Squamous Cell carcinoma (肺野末梢小型扁平上皮癌における肺胞構造の遺残は予後因子である)	… 41
博(医)甲第 715 号	Bassole Epse Brou Maggy Audrey Murielle	Liver diseases and low serum albumin as potential confounders in the association between low total cholesterol and elevated all-cause and cancer mortality: the Japan multi-institutional collaborative cohort (J-MICC) study (肝疾患および低血清アルブミンが、低総コレステロールと全死亡およびがん死亡の増加との関連における潜在的交絡因子である可能性：日本多施設共同コホート (J-MICC) 研究)	… 43
博(医)甲第 716 号	有田 智氏	Age-related prevalence of radiographic lumbar spondylolisthesis and its associations with low back pain, walking speed, and muscle index: findings from the second survey of the ROAD study (年齢別におけるX線画像上の腰椎すべりの有病率と腰痛、歩行速度、筋肉量との関連性：ROAD study第2回調査からの結果)	… 49
博(医)甲第 717 号	橋本 彩	Clinical and Pathological Significance of GLUT-1 Expression in Angiosarcoma and Other Vascular Tumor (血管肉腫およびその他の血管腫瘍におけるGLUT-1発現の臨床的および病理学的意義)	… 51

目 次

令和7年度（4月～3月）

(学位記番号)	(氏 名)	(論 文 題 目)	(頁)
博(医)甲第 718 号	松山 雄樹	Analgesic effects of intraarterial injection of imipenem/cilastatin sodium in a rat model of knee osteoarthritis (変形性膝関節症に対する新たな治療の可能性：経動脈的 微細血管塞栓術の疼痛抑制効果)	… 52
博(医)甲第 719 号	三宅 稜	Voluntary running improves synaptic degeneration of the anterior cingulate cortex in knee osteoarthritis (自走運動は変形性膝関節症モデルにおける前帯状皮質の シナプス変性を改善する)	… 54
博(医)甲第 720 号	百合 邦子	Do perceptions of the harm of heated tobacco products differ by smoking status? A cross-sectional analysis of The Japan Society and New Tobacco Internet Survey (JASTIS) 2020 in Japan (加熱式タバコの害に関する認識は喫煙状況で異なるか？ —JASTIS2020 横断研究—)	… 55
博(医)乙第 1051 号	佐々木 秀一朗	Lacking TRPA1 cation channel impairs primary closure of a stromal incision injury in a mouse cornea. (TRPA1遺伝子欠損マウスにおける角膜実質の創傷治癒)	… 58
博(医)乙第 1052 号	中田 朋紀	Quantification of catecholamine neurotransmitters released from cutaneous vasoconstrictor nerve endings in men with cervical spinal cord injury (頸髄損傷者における皮膚血管収縮神経終末から放出される カテコラミンの測定)	… 60
博(医)乙第 1053 号	橋爪 佑示子	Retrospective study on solitary deaths (kodoku-shi) from the aspects of forensic and social medicine (孤独死に関する法社会医学的研究)	… 61

学位記番号	博(医)甲第696号		
学位授与の日	令和7年4月15日		
氏名	出口 龍良		
学位論文の題目	Suppression of renal crystal formation, inflammation, and fibrosis by blocking oncostatin M receptor β signaling (オンコスタチン M レセプターシグナル阻害による腎結石形成・炎症・線維化の抑制効果)		
論文審査委員	主査	教授 荒木 信一	
	副査	教授 原 勲	教授 近藤 稔和

論文内容の要旨

【緒言】

2015年の尿路結石全国疫学調査の結果から、本邦における尿路結石症の年間罹患率は人口10万人当たり137.9人(男性191.9人, 女性86.9人)であり、1965年と比較すると約3.2倍、1995年と比較しても約1.7倍の増加がみられている。また、その5年再発率は40-50%と極めて高く、医療経済を圧迫する社会問題となっている。代表的な尿路結石であるシュウ酸カルシウム結石の治療法は内服薬による排石促進や外科的治療による結石破碎が主であり、結石溶解療法は未だ確立されていない。尿路結石形成の予防や結石溶解療法の確立には、結石形成の分子生物学的機序の解明が不可欠であるが、未だ不明な点が多いのが現状である。

インターロイキン6 (IL-6) ファミリーに属するサイトカインであるオンコスタチン M(OSM)は、種々の炎症疾患に関わることや、線維化を促進することが知られている。我々は、野生型マウスおよび OSM 受容体 β (OSMR β) 遺伝子欠損マウス (OSMR $\beta^{-/-}$ マウス) を用いて後述する腎シュウ酸カルシウム結晶形成モデルを作成し、野生型マウスと比較し、OSMR $\beta^{-/-}$ マウスで結晶形成量が有意に少ないことを示した。また同モデルマウスにおいて、野生型マウスと比較し、OSMR $\beta^{-/-}$ マウスで、結晶結合分子(OPN、ANXA1、ANXA2)や炎症性サイトカイン(TNF- α 、IL-1 β)、マクロファージマーカー(F4/80)、マクロファージ走化性因子(MCP-1)、腎障害/線維化マーカー(KIM-1、TGF- β 、Col1a2、 α SMA、Timp2)の発現量が有意に少ないことも報告した。これらの研究結果から、OSM は、尿細管上皮細胞や間質線維芽細胞に作用し、結晶結合蛋白・炎症性サイトカインの産生を促し、腎結石形成を促進する新規分子であると結論付けた。

OSM や OSMR β に対する抗体を用いて OSM や OSMR β を介したシグナルをブロックすることで、慢性関節リウマチや喘息、アトピー性皮膚炎などの炎症性疾患を改善する治療効果が報告されている。これらの知見は、OSMR β を介したシグナルをブロックすることで、OSM により誘導される腎結石の形成も抑制できる可能性を示唆している。そこで、本研究では、抗 OSMR β 抗体が腎結晶形成を抑制し得るかを解明することを目的とした。

【方法】

実験 1. 腎尿細管上皮細胞および腎間質線維芽細胞に対する抗 OSMR β 抗体の直接的作用の検討

野生型マウスの腎を摘出し、尿細管上皮細胞および間質線維芽細胞を分取し、抗 OSMR β 抗体、またはアイソタイプコントロール抗体と共にそれぞれ2時間培養した後、OSM 刺激による細胞内シグナル (STAT3) の活性化をウエスタンブロット法にて、結晶結合蛋白/炎症/線維化のマーカーの遺伝子発現量の変化を RT-PCR にて検討した。

実験 2. 腎結石モデルマウスにおける腎シュウ酸カルシウム結晶形成に対する抗 OSMR β 抗体の抑制効果の検討

本研究では、8 週齢雄性マウス(C57BL/6J)にシュウ酸前駆物質である Glyoxylate(GOx)を 80mg/kg 連日腹腔内投与する腎結石モデルを使用した。本モデルでは、GOx 投与開始後、3 日目より腎にシュウ酸カルシウム結晶の形成が認められ、6 日目に形成量がピークとなり、その後 15 日目にかけて徐々に消失することが報告されている。抗 OSMR β 抗体、アイソタイプコントロール抗体、および vehicle

の投与は、それぞれの溶液をハイドロゲルに膨潤し、GO_x投与 2 日前にマウスの背部に皮下投与した。GO_xを腹腔内に 6 日間投与した後、最終投与から 24 時間後にマウスから各サンプルを採取した (Day 6)。腎組織におけるシュウ酸カルシウム結晶形成量は、Pizzolato 染色を用いて比較・検討した。結晶形成量は、腎組織の断面全体の面積に対する結晶沈着部位の面積の割合で定量化した。

実験 3. 腎結石モデルマウスの腎組織における結晶結合分子、炎症関連因子、腎障害/線維化マーカー発現量、および腎マクロファージ数に対する抗 OSMR8 抗体の効果の検討

抗 OSMR8 抗体投与群、アイソタイプコントロール抗体投与群、vehicle 投与群において腎結晶形成モデルを作製し、Day 6 の腎組織における結晶結合分子(OPN、ANXA1、ANXA2)、腎障害のマーカー (KIM-1)、炎症性サイトカイン(TNF- α 、IL-1 β)、マクロファージ走化性因子(MCP-1)、および線維化マーカー(TGF- β 、Col1a2)の遺伝子発現量を RT-PCR や免疫染色法を用いて比較・検討した。腎マクロファージ数(総マクロファージ数、M1/M2 マクロファージ数)は、flow cytometry 法を用いて比較・検討した。さらに、腎組織の線維化を、Sirius Red 染色を用いて、比較・検討した。線維化量は、腎組織の断面全体の面積に対する Sirius Red 陽性の面積の割合で定量化した。

【結果】

結果 1. 野生型マウスの腎組織の尿細管上皮細胞(RTEC)、および間質線維芽細胞を OSM で刺激すると、OSM によるシグナル伝達分子である STAT3 のリン酸化が誘導され、それはアイソタイプコントロール抗体ではブロックされなかったが、抗 OSMR8 抗体では完全にブロックされた。また、尿細管上皮細胞(RTEC)においては、抗 OSMR8 抗体添加群で、結晶結合分子(OPN、ANXA1、ANXA2)、および線維化マーカー(TGF- β)の遺伝子発現の OSM による誘導が完全に抑制されており、間質線維芽細胞においては、同様に抗 OSMR8 抗体添加群で、結晶結合分子 (OPN、ANXA1、ANXA2)、炎症性サイトカイン(TNF- α)、および線維化マーカー(Col1a2)の遺伝子発現の OSM による誘導が完全に抑制されていた。

結果 2. 腎結石モデルマウスの腎組織において、アイソタイプコントロール抗体投与群(Isotype)、vehicle 投与群、および無処置群 (GO_x only) のいずれにおいても、GO_x投与 Day6 でシュウ酸カルシウム結晶沈着を認め、結晶形成量に有意な差は認めなかった。一方で、抗 OSMR8 抗体群では、GO_x投与 Day6 のシュウ酸カルシウム結晶形成量が有意に減少していた。

結果 3. アイソタイプコントロール抗体投与群や vehicle 投与群に比べ、抗 OSMR8 抗体投与群では Day6 における結晶結合分子(OPN、ANXA1、ANXA2)、および腎障害のマーカー (KIM-1) の遺伝子発現量は有意に減少していた。また、抗 OSMR8 抗体投与群におけるこれらの分子の蛋白発現にも、有意な抑制が認められた。

結果 4. アイソタイプコントロール抗体投与群や vehicle 投与群に比べ、抗 OSMR8 抗体投与群では Day6 における TNF- α 、IL-1 β 、MCP-1 の遺伝子発現量は有意に減少していた。腎組織の免疫細胞の Flow cytometry 解析により、Day6 において、アイソタイプコントロール抗体投与群に比べ、抗 OSMR8 抗体投与群では総マクロファージ数、M1/M2 マクロファージ数のいずれも減少していた。

結果 5. アイソタイプコントロール抗体投与群や vehicle 投与群に比べ、抗 OSMR8 抗体投与群では Day6 において、線維化マーカーである TGF- β 、Col1a2 の遺伝子発現量が有意に減少していた。また、抗 OSMR8 抗体投与群において、GO_x投与 Day6 の線維化面積は、アイソタイプコントロール抗体投与群や vehicle 投与群に比べて、有意に少なかった。

【結論】

OSM は、造血、肝、及び知覚神経の発生、動脈硬化や様々な炎症性疾患(慢性関節リウマチ、多発性硬化症、虚血性大腸炎など)との関連性が報告されている多機能サイトカインである。これまで、我々は腎結石モデルマウスを用いて、野生型マウスと比較して OSMR8^{+/+}マウスでは腎シュウ酸カルシウム結晶形成量が有意に少ないことを示し、腎結石形成過程における OSM シグナルの重要性を報告してきた。また近年、様々な疾患に対して、その病理・病態に関与するサイトカインやその受容体に対する抗体を用いた治療法の開発が注目されているが、抗 OSMR8 抗体による OSM シグナルの阻害が腎結石形成過程における結晶形成を抑制するかは明らかとなっていない。

本研究では、はじめに、野生型マウスから分取した尿細管上皮細胞、および間質線維芽細胞において、抗 OSMR8 抗体により、OSM で誘導される結晶結合蛋白、および線維化マーカーの遺伝子発現

量が *in vitro* で抑制されることを示した。次に、結石モデルマウスを作成し、抗 OSMR β 抗体の投与により、*in vivo* でシュウ酸カルシウム結晶形成量が有意に抑制されることを示した。また、抗 OSMR β 抗体投与マウスの腎組織では、結晶結合蛋白、炎症関連因子、腎障害/線維化マーカーの発現が抑制されていた。抗 OSMR β 抗体の投与により、腎組織における結晶結合蛋白の抑制のみならず、続発する炎症反応や線維化も抑制することで、腎結石結晶形成を阻害する可能性が示唆された。

本研究結果は、抗 OSMR β 抗体による OSM シグナル阻害が、結晶結合蛋白、炎症関連因子、腎障害/線維化マーカーの発現抑制を介して、腎結石結晶形成を抑制することを示し、抗 OSMR β 抗体が腎結石再発予防薬の新たな候補となり得る可能性を強く示唆した。

審査の要旨（審査の日、方法、結果）

2025年3月4日,13日に、論文審査委員は学位請求者の出席を求め上記論文について審査を行った。本邦における尿路結石症の罹患率・再発率は高く、尿路結石形成の予防や結石溶解療法の確立には、結石形成の分子生物学的機序の解明が不可欠であるが、未だ不明な点が多いのが現状である。

近年、我々はインターロイキン 6 (IL-6) ファミリーに属するサイトカインであるオンコスタチン M(OSM)が腎結晶形成を促進する新規分子であることを報告した。一方で、これら OSM を介した経路を遮断することで腎結晶形成を抑制できるかについては明らかとなっていない。そこで、本研究では、抗 OSMR β 抗体が腎結晶形成を抑制し得るかを解明することを目的とした。

はじめに、腎尿細管上皮細胞および腎間質線維芽細胞を C57BL/6 マウスの腎組織から分取・培養し、抗 OSMR β 抗体の直接作用を検討した。それぞれの細胞をアイソタイプコントロール抗体および抗 OSMR β 抗体と共培養した後、OSM 刺激を行ったところ、いずれの細胞においても、抗 OSMR β 抗体添加群で、結晶結合分子(OPN,AnxA1,AnxA2)、線維化マーカー(TGF- β ,Col1a2)の遺伝子発現量が有意に抑制された。次に、C57BL/6 マウスにシュウ酸前駆物質である glyoxylate(GOx)を連日腹腔内投与する腎結石モデルマウスを用い、抗 OSMR β 抗体の腎結晶形成抑制効果を検討した。抗 OSMR β 抗体の投与は、Gox 投与開始 2 日前に、ハイドロゲルに膨潤し、マウスの背部に皮下投与した。各サンプルは、結石形成量がピークとなる Gox 投与 day6 で採取した。アイソタイプコントロール抗体投与群と比較し、抗 OSMR β 抗体投与群では、腎組織におけるシュウ酸カルシウム結晶形成量が有意に減少した。また 2 群間で、結晶結合分子・腎障害マーカー・炎症性サイトカイン・線維化マーカーの遺伝子発現量を PT-PCR 法で検証したところ、抗 OSMR β 抗体投与群では、アイソタイプコントロール抗体投与群と比較し、結晶結合分子(OPN,AnxA1,AnxA2)、腎障害マーカー(KIM-1)、炎症性サイトカイン(TNF- α ,IL-1 β ,MCP-1)、線維化マーカー(TGF- β ,Col1a2)の遺伝子発現量は有意に減少した。結晶結合分子および腎障害マーカーの蛋白発現量を免疫染色法にて比較したが、同様に抗 OSMR β 抗体投与群で有意に減少していた。さらに腎組織の免疫細胞の Flow cytometry 解析により、アイソタイプコントロール抗体投与群と比較して、抗 OSMR β 抗体投与群では、総マクロファージ数、M1/M2 マクロファージ数のいずれも減少していた。

以上より、本論文は、抗 OSMR β 抗体による OSM シグナル阻害が、結晶結合分子・炎症関連因子・腎障害/線維化マーカー発現抑制を介して、腎結晶形成を抑制することを示し、抗 OSMR β 抗体が腎結石再発予防薬の新たな候補となり得る可能性を示唆したものであり、学位論文として価値のあるものと認めた。

学位記番号	博(医)甲第697号		
学位授与の日	令和7年4月15日		
氏名	村岡 聡		
学位論文の題目	Tumor-derived lactic acid promotes acetylation of histone H3K27 and differentiation of IL-10-producing regulatory B cells through direct and indirect signaling pathways (腫瘍由来の高乳酸環境はヒストン H3K27 のアセチル化と IL10 産生 B 細胞の分化を直接的経路および間接的経路で制御する)		
論文審査委員	主査	教授 改正 恒康	
	副査	教授 井上 徳光	教授 原 勲

論文内容の要旨

緒言

腫瘍内には特有の微小環境が形成されており、その一つに高乳酸環境が挙げられる。高乳酸環境は、がん細胞の特徴であるワールブルグ効果に伴う解糖系の亢進により形成される。腫瘍内は多様な免疫細胞が浸潤し、乳酸は、近年、腫瘍随伴マクロファージ、骨髄由来制御細胞、制御性 T 細胞、2 型自然リンパ球の浸潤を誘導し、免疫抑制環境を形成するのに関わっている事が報告されている。私たちのグループは、これまで、乳酸が、マクロファージに作用し、IL-23 の分泌を促進し、Th17 細胞からの IL-17 産生を増強することで慢性炎症を誘導すること、乳酸による酸性環境が免疫細胞の増殖を抑制し、免疫の活性化にブレーキをかけることを報告してきた。この発見は、乳酸が単なる解糖系の最終産物ではなく、遺伝子発現を制御するメディエーターであることを示唆している。

遺伝子発現には、ヒストンの翻訳後修飾によるエピジェネティックな制御が重要である。ヒストン H3 の 27 番目のリシンのアセチル化 (H3K27ac) は、クロマチンをオープンにし、遺伝子の転写を誘導することから、「active enhancer」の指標として知られている。

乳酸は細胞内においてヒストンアセチル化酵素の基質であるアセチル CoA に変換されること、ヒストン脱アセチル化酵素を抑制することが報告されている。本研究では、高乳酸環境が、B 細胞の H3K27ac を亢進することを見出し、加えて、研究過程から IL-10 を産生する制御性 B 細胞への関与を見出した。

方法

1. 高乳酸環境または酸性、乳酸イオン存在下におけるヒストン修飾の検出

免疫細胞におけるアセチル化またはメチル化の変化は、8-20 週齢、雌の C57BL6/J、OT-II マウスの脾細胞、マウス骨髄由来マクロファージ (BMDM) を乳酸、乳酸ナトリウム、塩酸刺激後、ウエスタンブロット法およびフローサイトメトリー法 (FACS) により検討した。さらに、高乳酸環境において H3K27ac が亢進する免疫細胞を、各細胞マーカーで染色し、フローサイトメーター (FACS) により同定した。

2. 乳酸刺激による B 細胞の H3K27ac 亢進と CD40L-CD40 経路の活性化

B 細胞の CD40 による H3K27ac の変化は、1 と同様のマウスを用いて、CD40 刺激抗体または CD40L ブロッキング抗体存在下で乳酸刺激し、FACS により H3K27ac を検出することで測定した。さらに乳酸および CD40L 刺激による B 細胞における遺伝子発現のパターンは RNA-seq 解析により調べ、ELISA 法及び RT-qPCR 法により確認した。

3. 乳酸依存的な G タンパク質共役受容体 (GPCR) 下流シグナルの解析

PKA 阻害剤 (H-89) 及び EPAC 阻害剤 (ESI-09, CE3F4, ESI-05) による乳酸で刺激した脾細胞、精製 B 細胞の H3K27ac および遺伝子発現への影響はウエスタンブロット法、FACS、RT-qPCR 法により検討した。

4. 腫瘍移植モデルマウスにおける腫瘍内微小環境の検討

Balb/cA、C3H/HeJ マウス背部に、それぞれ腎癌細胞株 RenCa、膀胱癌細胞株 MBT-2 を投与し、腫瘍移植モデルマウスを作成した。モデルマウスにおける脾細胞および腫瘍内乳酸濃度、B 細胞における

H3K27ac の変化は、それぞれ Lactate Assay Kit、FACS を用いて検討した。さらに、EPAC 阻害剤の腹腔内投与が腫瘍増大に及ぼす影響を検討した。

5. 高乳酸環境が B 細胞の IL-10 産生能に及ぼす影響

高乳酸環境における制御性 B 細胞の定量は、脾臓から精製した B 細胞を高乳酸環境に晒し、細胞内 FACS による IL-10 産生する B 細胞と CD1d^{high}CD5⁺制御性 B 細胞 (Breg) の割合を FACS により行なった。

結果

1. 乳酸刺激がヒストン修飾へ及ぼす影響

乳酸で刺激されたマウス脾細胞および BMDM において、様々なリシンヒストン H3 アセチル化のうち H3K27ac の飛躍的増加が認められた。また、乳酸ナトリウム、塩酸による刺激下においても脾細胞における H3K27ac の亢進は軽微であるが認められ、乳酸イオンと酸性環境がそれぞれ単独でヒストン修飾に関与している可能性が示唆された。

2. 乳酸刺激が B 細胞のヒストン修飾および遺伝子発現に及ぼす影響

B 細胞の H3K27ac は CD40 抗体刺激により亢進され、CD40L のブロッキング抗体により抑制された。また、乳酸は CD40 抗体刺激によって誘導されるサイトカインのうち、抑制性サイトカインである *I110* 遺伝子の発現を増強することが明らかになった。

3. 乳酸シグナルの解析

EPAC 阻害剤は乳酸刺激による脾細胞での H3K27ac 亢進を抑制するものの、PKA 阻害剤による抑制効果は認められなかった。一方で精製した B 細胞単独では EPAC 阻害剤による乳酸刺激由来の H3K27ac 増強の抑制効果は認めなかった。乳酸刺激による *I110* 発現増強効果についても、脾細胞での検討においては EPAC 阻害剤による抑制効果を認めた。一方で、精製 B 細胞では抑制されなかった。

4. 腫瘍移植モデルマウスにおける腫瘍微小環境の検討

RenCa 及び MBT-2 移植モデルマウスのいずれにおいても、脾細胞と比較して腫瘍内の乳酸濃度および B 細胞における H3K27ac は有意に高値であった。さらに EPAC 阻害剤の腹腔内投与により、MBT-2 移植モデルマウスにおいては腫瘍浸潤 B 細胞における H3K27ac は抑制され、有意ではないものの、腫瘍増大を抑制する傾向を認めた。

5. 高乳酸環境が B 細胞の分化に及ぼす影響

乳酸刺激による IL-10 産生 B 細胞の増加、および制御性 B 細胞の特徴とされる CD1d^{high}CD5⁺B 細胞比率の増加を認めた。

考察

本研究において、乳酸は B 細胞における H3K27ac の増強と制御性 B 細胞への分化を誘導することを明らかにした。高乳酸環境下の B 細胞は、2 つの異なるシグナル伝達経路を介して制御性 B 細胞への分化を促進すると考えられる。第一に、乳酸は CD40 リガンドによって活性化された B 細胞の CD40 シグナル伝達経路を増強し、制御性 B 細胞への分化と *I110* の発現を誘導すると考えられる。第二に、EPAC 阻害剤である ESI-09 は、脾細胞では *I110* の発現を抑制したが、抗 CD40 抗体で刺激した精製 B 細胞では抑制しなかったことから、乳酸は、単球、マクロファージ、T 細胞など B 細胞以外の免疫細胞の EPAC1/2 を活性化し、*I110* の発現を亢進させると考えられる。IL-1 β 、IL-6、IL-21 などのサイトカインは、制御性 B 細胞の分化を誘導することが報告されており、高乳酸環境下での EPAC 経路の亢進を介したこれらのサイトカイン産生の増強が、制御性 B 細胞分化を媒介する可能性があると考えられた。

また、乳酸による H3K27ac の亢進は、制御性 B 細胞分化に直接関与している可能性が考えられた。H3K27ac はクロマチン構造のオープンコンフォメーションを誘導し、CD40 や EPAC1/2 の下流転写因子がプロモーター領域にリクルートされやすくなる。その結果、制御性 B 細胞の分化が促進される可能性があると考えている。

結論

以上の結果から、腫瘍内高乳酸環境はB細胞のH3K27ac 亢進と制御性B細胞の分化を誘導し免疫逃避に寄与していると考えられた。さらにこの遺伝子制御にはB細胞以外の免疫細胞のEPAC シグナルを介しており、新たな治療ターゲットとなる可能性が示唆された。

審査の要旨（審査の日、方法、結果）

2025年3月14日、論文審査委員は学位請求者の出席を求め、上記論文について審査を行った。

腫瘍内には特有の微小環境が形成されており、その一つに高乳酸環境が挙げられる。高乳酸環境は、がん細胞の特徴であるワールブルグ効果に伴う解糖系の亢進により形成され、乳酸は近年、腫瘍随伴マクロファージ、制御性T細胞等の浸潤を誘導し、免疫抑制環境を形成するのに関わっている事が報告されている。このことは乳酸が単なる解糖系の最終産物ではなく、遺伝子発現を制御するメディエーターであることを示唆している。そこで、本研究では乳酸がヒストン修飾を介した遺伝子発現に及ぼす影響、および乳酸刺激による遺伝子発現の変化、B細胞分化への影響およびそのシグナル経路を解明することを目的とした。

まずはじめに、マウス脾細胞に対する乳酸刺激により、B細胞におけるヒストンH3の27番目のリシンのアセチル化(AcH3K27)の飛躍的な増加が認められ、その増強効果にCD40が関与することが明らかになった。一方で、その他のヒストンH3の修飾にはほとんど影響しなかった。AcH3K27は、クロマチンをオープンにし、遺伝子の転写を誘導することから、「active enhancer」の指標として知られている。そこで、乳酸及びCD40刺激に伴うB細胞における遺伝子発現をRNAseq解析により検討したところ、抑制性サイトカインであるIL10遺伝子の発現誘導が顕著であった。制御性B細胞はIL10を産生し、その特徴的な細胞表面マーカーとしてCD1d、CD5が報告され、腫瘍免疫を抑制することが知られている。次にマウス脾臓から精製したB細胞に対する乳酸刺激により、IL10産生B細胞比率の増加およびCD1d⁺CD5^{hi}B細胞の増加を認め、高乳酸環境による制御性B細胞誘導の可能性が示唆された。続いて、乳酸刺激によるヒストン修飾およびB細胞の分化誘導シグナルについて検討した。グアニンヌクレオチド交換因子であるEPAC(exchange protein directly activated by cAMP)に対する阻害剤の投与により、脾細胞全体での検討においては乳酸によるAcH3K27の増強効果および制御性B細胞誘導の抑制が確認された。一方で精製B細胞単独での検討において、その抑制効果は確認されなかった。最後に腫瘍移植モデルマウスでの検討を行った。腎癌細胞株RENCAや膀胱癌細胞株MBT2移植モデルマウスにおける腫瘍内乳酸濃度は脾臓より高く、腫瘍浸潤Bリンパ球のAcH3K27は、正常脾臓B細胞と比較し有意に高値であった。マウス脾細胞においてEPAC阻害剤の刺激により乳酸刺激による制御性B細胞の誘導は抑制された。さらに、MBT2移植モデルマウスへのEPAC阻害剤の腹腔内投与により、腫瘍浸潤B細胞におけるAcH3K27および、IL10発現の抑制、および腫瘍増大の抑制効果を認めた。

以上より、癌に伴う高乳酸環境はCD40シグナルを介したB細胞でのH3K27アセチル化をさらに増強することで、遺伝子発現の調節を行い、制御性B細胞を誘導することで腫瘍増殖に寄与している可能性が考えられた。またこのB細胞におけるヒストン修飾および制御性B細胞への分化についてはB細胞以外のEPACシグナルが関与していると考えられ、EPAC阻害剤が新たな抗腫瘍薬となる可能性を示唆したものであり、学位論文として価値のあるものと認めた。

学位記番号	博(医)甲第698号		
学位授与の日	令和7年5月20日		
氏名	塔筋 恵実		
学位論文の題目	The clinical significance of dupilumab-induced blood eosinophil elevation in Japanese patients with atopic dermatitis (日本人アトピー性皮膚炎患者におけるデュピルマブによる末梢血好酸球増多の臨床的意義)		
論文審査委員	主査	教授 園木 孝志	
	副査	教授 神人 正寿	教授 保富 宗城

論文内容の要旨

【緒言】

デュピルマブは、IL-4受容体の α サブユニット(IL-4R α)に対する完全ヒト型モノクローナル抗体で、IL-4/13シグナル伝達経路を阻害する。この経路の活性化は、B細胞の分化、IgEの産生、好酸球や好塩基球あるいは肥満細胞の活性化、Th2免疫反応、杯細胞の形質転換と増殖、表皮バリア機能障害、微生物ペプチドの産生阻害を引き起こすなど、アトピー性皮膚炎(AD)のさまざまな病態に関与している。デュピルマブのような生物学的製剤は特定のサイトカイン経路を阻害し、標的臓器の炎症を抑制することが出来る。一方で、他臓器の炎症を誘発したり、増加させたりすることがあり、逆説的反応と呼ばれる。末梢血好酸球の増多は、AD患者におけるデュピルマブの副作用あるいは逆説的反応として知られているが、その意義は不明である。今回我々は、デュピルマブを投与したAD患者の、末梢血好酸球の増多と臨床的特徴を比較し、その臨床的意義を明らかにした。

【方法】

1. 患者材料と臨床評価

2018年5月から2022年2月までに当施設でデュピルマブによる治療を受けた46名のAD患者(男性34名、女性12名)から医療情報を収集した。臨床的特徴を表1に示した。

2. 臨床評価

これらの患者を、好酸球増多群と非増多群に分け、臨床的特徴を比較した。好酸球増多は、1年以内に好酸球比率が5%以上増加した場合と定義した。評価項目は、年齢、性別、臨床症状、アレルギー歴、発症時期、重症度、好酸球比率、デュピルマブの奏効率、結膜炎の副作用(DAC)とした。

3. 統計解析

中央値の比較のためにMann-WhitneyのU検定を用い、頻度と相関はそれぞれフィッシャーの正確確率検定(2×2表)とピアソンの相関係数で評価した。有意水準は0.05未満とした。

【結果】

好酸球増多群は7例で、うち6例がDACを発症したが、非増多群の39例中ではDACは7例のみであった。好酸球増多群と非増多群において、DACの頻度で有意差をみとめた(P=0.00106)。好酸球増多群のDACを発症した6例で、好酸球比率とDACの重症度を経時的に評価したところ、3例で好酸球比率とDACの病勢が一致していた。また、この3例では好酸球比率が治療前後の双方で高く、最大20%を超えていた。さらに、統計学的な有意差はなかったが、好酸球増多群は全例男性で、AD発症時期は幼少期(5例)が成人期(1例)と比較して多く、罹患期間が長いという結果であった。また、デュピルマブの奏効率が低いADは全例が好酸球非増多群であった。

【考察】

デュピルマブによる治療を受けたAD患者で、末梢血好酸球増多は以前に報告されているが正確な割合などは不明である。末梢血好酸球増多をきたす機序として、マウスモデルではIL-4/13シグナル伝達を遮断すると、好酸球の各臓器への侵入が阻止される一方で、血中の好酸球が蓄積する。しかし、好酸球増多はデュピルマブによる治療を受けた全てのAD患者で観察されたわけではない。血中の好酸球

球数変化は、デュピルマブによるケモカイン抑制の程度に依存するのではないかと考えられる。また、デュピルマブによる DAC 発症は AD においてのみ顕著であり、喘息や鼻ポリープ等の他のアレルギー疾患では稀である。DAC の機序は未だ不明だが、デュピルマブにより杯細胞増殖が抑制されることでムチン分泌も抑制され、DAC が発症する可能性がある。本研究において、DAC 発症率は好酸球増多群で有意に高かった。DAC 発症患者 6 人のうち 3 人は好酸球比率の上昇が DAC の病勢と一致していた。以上より、血中好酸球比率は DAC のバイオマーカーであると考えられた。また、デュピルマブによる好酸球増多は他臓器障害を引き起こさず自然低下したため、デュピルマブを中止する必要はないと考えられた。さらに、有意差はなかったものの、好酸球増多群では AD の幼少期発症例が多く、AD の罹病期間がデュピルマブの影響と相関する可能性を示唆した。これは、幼少期発症患者では、Th2 免疫応答期間が長く、骨髄やリンパ節での好酸球産生速度が上昇しており、デュピルマブの作用で、その速度や程度、好酸球の血中放出が促進される可能性があると考えられる。同様に、デュピルマブの奏効率が低い AD は全例が好酸球非増多群であり、逆に好酸球増多群においては奏効率が低い症例はなかった。これは、デュピルマブにより血中好酸球の皮膚への流入が阻害されることで皮膚炎は抑制されるが、同時に好酸球は血中に留まり、血中比率は上昇するのではないかと考えられる。

審査の要旨（審査の日、方法、結果）

令和 7 年 4 月 23 日、4 月 28 日、論文審査委員は学位請求者の出席を求め、上記論文についての審査を行った。

デュピルマブは、IL-4 受容体の α サブユニット (IL-4R α) に対する完全ヒト型モノクローナル抗体で、IL-4/13 シグナル伝達経路を阻害する。この経路の活性化は、B 細胞の分化、IgE の産生、好酸球や好塩基球あるいは肥満細胞の活性化、Th2 免疫反応、杯細胞の形質転換と増殖、表皮バリア機能障害、微生物ペプチドの産生阻害を引き起こすなど、アトピー性皮膚炎 (AD) のさまざまな病態に関与している。

デュピルマブのような生物学的製剤は特定のサイトカイン経路を阻害し、標的臓器の炎症を抑制することが出来る。一方で、他臓器の炎症を誘発したり、増加させたりすることがあり、逆説的反応と呼ばれる。末梢血好酸球の増多は、AD 患者におけるデュピルマブの副作用あるいは逆説的反応として知られているが、その意義は不明である。今回我々は、デュピルマブを投与した AD 患者の、末梢血好酸球の増多と臨床的特徴を比較し、その臨床的意義を明らかにした。

2018 年 5 月から 2022 年 2 月までに当施設でデュピルマブによる治療を受けた 46 名の AD 患者 (男性 34 名、女性 12 名) から医療情報を収集した。これらの患者を、好酸球増多群と非増多群に分け、臨床的特徴を比較した。好酸球増多は、1 年以内に好酸球比率が 5% 以上増加した場合と定義した。

評価項目は、年齢、性別、臨床症状、アレルギー歴、発症時期、重症度、好酸球比率、デュピルマブの奏効率、結膜炎の副作用 (DAC) とした。

好酸球増多群は 7 例で、うち 6 例が DAC を発症したが、非増多群の 39 例中では DAC は 7 例のみであった。好酸球増多群と非増多群において、DAC の頻度で有意差をみとめた ($P=0.00106$)。

好酸球増多群の DAC を発症した 6 例で、好酸球比率と DAC の重症度を経時的に評価したところ、3 例で好酸球比率と DAC の病勢が一致していた。また、この 3 例では好酸球比率が治療前後の双方で高く、最大 20% を超えていた。さらに、統計学的な有意差はなかったが、好酸球増多群は全例男性で、AD 発症時期は幼少期 (5 例) が成人期 (1 例) と比較して多く、罹患期間が長いという結果であった。また、デュピルマブの奏効率が低い AD は全例が好酸球非増多群であった。

本論文は、デュピルマブ投与による好酸球増多は DAC 発症に関与し、血中好酸球比率は DAC と正の相関をするバイオマーカーとなる可能性があることをはじめて示したものであり、学位論文として価値のあるものとして認めた。

学位記番号	博(医)甲第699号		
学位授与の日	令和7年9月24日		
氏名	奥田 有香		
学位論文の題目	Efficacy of prophylactic laxatives against opioid-induced constipation: retrospective propensity score matching analysis (オピオイド誘発性便秘症に対する予防的下剤の効果：後ろ向き傾向スコアマッチング解析)		
論文審査委員	主査	教授 井篁 一彦	
	副査	教授 川股 知之	教授 西谷 友重

論文内容の要旨

【緒言】

オピオイド鎮痛薬はがん患者の中等度から高度の痛みに対して広く使用されている。強オピオイド鎮痛薬開始から1週間以内の便秘の発生率は33～55%と報告されている。便秘によりオピオイド鎮痛薬の減量や中止を余儀なくされ、疼痛緩和治療が妨げられる場合がある。したがって、便秘は第一に対応すべき副作用の1つである。European Association for Palliative Care (EAPC)や日本緩和医療学会のガイドラインでは、強オピオイド鎮痛薬開始とともに予防的に下剤を投与することが推奨されている。しかし、オピオイド誘発性便秘症に対する予防的下剤の有効性は明らかになっていない。本研究の目的は、強オピオイド鎮痛薬開始時の予防的下剤投与の有無によるオピオイド誘発性便秘症の発生率を比較し、予防的下剤の効果を明らかにすることである。

【方法】

本研究は単施設での後方視的研究である。入院中に強オピオイド鎮痛薬の定期投与が開始され1週間以上入院していた20歳以上のがん患者を対象とし、人工肛門造設術後の患者と調査項目に関するデータの欠損がある患者を除外した。傾向スコアマッチング解析により、群間の患者背景を揃え、研究を行った。先行研究に従って、強オピオイド鎮痛薬開始日(day 0)に定期投与した下剤を予防的下剤と定義し、強オピオイド鎮痛薬開始後1週間以内に72時間以上排便がない場合をオピオイド誘発性便秘症と定義した。評価項目は、予防的下剤の投与の有無におけるオピオイド誘発性便秘症の発生率、予防的下剤の投与の有無に関わらずオピオイド誘発性便秘症との関連因子とした。また、強オピオイド鎮痛薬開始日(day 0)から2日後(day 2)までの間に定期投与を開始した下剤を予防的下剤と再定義した場合の予防的下剤の投与の有無におけるオピオイド誘発性便秘症の発生率、予防的下剤の種類別でのオピオイド誘発性便秘症の発生率を調査した。群間比較にはFisher 正確検定を用いた。

【結果】

2012年1月から2023年1月で1006人が対象患者として抽出され、78人を除外し928人を解析した。予防的下剤を投与した患者は370人(39.9%)で、両群間の患者背景はいくつかの項目で統計学的に有意な差があり、傾向スコアマッチング解析により536人が抽出され両群間の患者背景を均一化した。オピオイド誘発性便秘症の発生率は、予防的下剤を投与した患者で48.1%、予防的下剤を投与しなかった患者で48.9%、OR = 0.97 (95% CI: 0.69-1.36)であり、統計学的に有意な差はなかった。オピオイド誘発性便秘症との関連因子は、年齢65歳以上(OR = 1.53, 95% CI: 1.07-2.19)と Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) ≥ 3 (OR = 1.69, 95% CI: 1.04-2.77)であった。予防的下剤を day 0 から day 2 までの間に定期投与を開始した下剤と再定義した場合のオピオイド誘発性便秘症の発生率は、予

防的下剤を投与した患者で 47.8%、予防的下剤を投与しなかった患者で 47.0%、OR = 1.03 (95% CI: 0.74-1.43)であり、統計学的に有意な差はなかった。予防的下剤の種類別のオピオイド誘発性便秘症の発生率は、浸透圧性下剤 54.9%、刺激性下剤 43.6%、末梢性 μ オピオイド受容体拮抗薬 36.4%、その他の下剤 57.1%、2 種類以上の下剤 47.8%であり、統計学的に有意な差はなかった($p = 0.148$)。

【考察】本研究では、強オピオイド鎮痛薬開始時に予防的下剤を投与してもオピオイド誘発性便秘症の発生率に有意な差はなかったことから、全ての患者に予防的下剤を投与する必要がないことが示唆された。また 65 歳以上と ECOG PS ≥ 3 はオピオイド誘発性便秘症の発症と関連していた。これまでの報告では、予防的下剤を投与することによってオピオイド誘発性便秘症の発生率を低下させることが示唆され、EAPC や日本緩和医療学会のガイドラインでは予防的下剤の投与を推奨している。これまでの報告は ECOG PS ≥ 3 の患者が除外された研究のみで、予防的下剤の投与の有無におけるオピオイド誘発性便秘症の発生率が主要評価項目でない報告と後方視的研究であった。本研究では、後方視的研究ではあるが傾向スコアマッチング解析を用いて患者背景を均一化するとともに、解析対象に全身状態不良の ECOG PS ≥ 3 も含めることにより実臨床を反映した解析をおこなった。今後、本研究結果について前向き研究で確認する必要がある。

審査の要旨（審査の日、方法、結果）

令和 7 年 5 月 26・30 日、論文審査委員は学位申請者の出席を求め論文審査を行った。

方法：2012 年 1 月から 2023 年 1 月の期間で、入院中に強オピオイド鎮痛薬の定期投与が開始され 1 週間以上入院していた 20 歳以上のがん患者を対象とした単施設での後方視的研究である。傾向スコアマッチング解析により患者背景を均一化した。先行研究に従って、強オピオイド鎮痛薬開始日(day 0)に定期投与した下剤を予防的下剤、強オピオイド鎮痛薬開始後 1 週間以内に 72 時間以上排便がない場合をオピオイド誘発性便秘症と定義した。評価項目は、予防的下剤の投与の有無におけるオピオイド誘発性便秘症の発生率とした。さらに、オピオイド誘発性便秘症との関連因子、day 0 から day 2 までに定期投与を開始した下剤を予防的下剤と再定義した場合の予防的下剤の投与の有無におけるオピオイド誘発性便秘症の発生率、予防的下剤の種類別のオピオイド誘発性便秘症の発生率を調査した。

結果：1006 人の対象患者のうち、除外基準により 78 人を除外し、928 人を解析した。傾向スコアマッチング解析により 536 人が抽出された。オピオイド誘発性便秘症の発生率は、予防的下剤を投与した患者で 48.1%、予防的下剤を投与しなかった患者で 48.9%、OR = 0.97 (95% CI: 0.69-1.36)であり、統計学的に有意な差はなかった。オピオイド誘発性便秘症との関連因子は年齢 65 歳以上と ECOG PS ≥ 3 であった。day 0 から day 2 までに定期投与を開始した下剤を予防的下剤と再定義した場合のオピオイド誘発性便秘症の発生率は統計学的に有意な差はなく、予防的下剤の種類別のオピオイド誘発性便秘症の発生率は統計学的に有意な差はなかった。

これまでの予防的下剤の効果に関する研究では、患者背景が均一化されておらず、また、全身状態良好な患者のみという条件下で検討されていた。本研究は傾向スコアマッチング解析を用いて患者背景を均一化するとともに、全身状態不良の ECOG PS ≥ 3 を含めて検討し、予防的下剤の効果がないことを明らかにした。本論文は過去の報告と比べ、より実臨床を反映したものであり、学位論文として価値のあるものと認めた。

学位記番号	博(医)甲第700号		
学位授与の日	令和7年9月24日		
氏名	田畑 翔太郎		
学位論文の題目	C-Mannosyl tryptophan is a novel biomarker for thrombocytosis of myeloproliferative neoplasms (C-マンノシル化トリプトファンは本態性血小板血症の新規バイオマーカーである)		
論文審査委員	主査	教授 荒木 信一	
	副査	教授 井原 義人	教授 園木 孝志

論文内容の要旨

【背景】

C-マンノシル化 (C-Man 化) は分泌・膜タンパク質のトリプトファン (Trp) に付加する独特な糖修飾で、基質タンパク質の安定化やフォールディングに必要な機能であることが示されている。C-Man 化タンパク質の分解産物と考えられている C-Man 化 Trp (CMW) の血中濃度が、卵巣癌の悪性腫瘍と境界悪性腫瘍との鑑別、慢性腎臓病、糖尿病の血管合併症などと関連していることが報告されてきた。本研究では血液疾患、特に本態性血小板血症 (ET) における CMW 血中濃度の意義を検討した。

【方法】

2021年3月において和歌山市医師会成人病センターに勤務する19歳以上の医療従事者の内、血液検査で肝機能・腎機能に異常を認めなかった方を健康な成人と定義した。

2023年2月から7月に和歌山県立医科大学附属病院血液内科で新規に血液疾患と診断された患者を Control 群とした。2023年2月から2024年2月に同院血液内科を受診した ET 患者および ET から骨髄線維症へ進行した患者を Thrombocytosis of myeloproliferative neoplasms (T-MPN) 群とした。

CMW の血中濃度は親水性相互作用を利用した超高速液体クロマトグラフィー (UPLC) を用いて測定した。

【結果】

健康な成人として99名が登録され、糖尿病合併者を除く94名が解析対象となった。CMW 血中濃度は血小板数と有意に正の相関を認めた ($p = 0.016$)。

Control 群には335名、T-MPN 群には53名が登録され、Control 群52名、T-MPN 群34名が最終解析対象となった。

CMW の血中濃度は Control 群と比較し、T-MPN 群で有意に高値であった (median, 329.2 vs. 457.7 nM, $p < 0.01$)。T-MPN 群において CMW の血中濃度は、骨髄線維症への移行と関連する白血球数 ($p = 0.011$)、乳酸脱水素酵素 ($p < 0.01$) と正の相関、ヘモグロビン ($p < 0.01$) と負の相関を認めた。T-MPN 群の内、血清回収と骨髄生検をほぼ同時に行った18名の検討では、骨髄線維化を認めない6名と比較し、骨髄線維化を伴う12名は CMW の血中濃度が有意に高値であった (median, 315.2 vs. 811.9 nM, $p = 0.010$)。

【考察】

本研究の結果、ET、特に ET から骨髄線維症へ進行した患者において CMW の血中濃度が高値となることが示された。ET から骨髄線維症への進行診断には、侵襲的な骨髄生検が必要であることが課題である。CMW の血中濃度測定は、血液検査のみと侵襲性が低く、ET から骨髄線維症移行のバイオマーカーとなり得る。

審査の要旨（審査の日、方法、結果）

令和7年6月24日、6月26日、6月30日に論文審査委員は学位申請者の出席を求め、上記論文についての審査を行った。

本論文では、*C*-マンノシル化（**C-Man**化）タンパク質の分解産物と考えられている**C-Man**化トリプトファン（**CMW**）の血中濃度が、本態性血小板血症（**ET**）患者で有意に高いこと、特に**ET**から骨髄線維症への進行と関連することが示された。**ET**から骨髄線維症への進行診断には、侵襲的な骨髄生検が必要であることが課題である。本論文は、**CMW**血中濃度が**ET**から骨髄線維症移行の低侵襲なバイオマーカーになり得る可能性を示しており、学位論文として価値あるものと認めた。

学位記番号	博(医)甲第701号		
学位授与の日	令和7年10月21日		
氏名	中濱 潤美		
学位論文の題目	Increase in serum interleukine-1 receptor antagonist (IL-1ra) levels after wheelchair half marathon race in male athletes with spinal cord injury (脊髄損傷者における車いすハーフマラソン後のインターロイキン1受容体アンタゴニスト濃度の上昇)		
論文審査委員	主査	教授 山田 宏	
	副査	教授 西谷 友重	教授 幸田 剣

論文内容の要旨

[緒言]

運動の際に活動する骨格筋の筋細胞でインターロイキン-6(IL-6)が産生、分泌され、血中に動員されることが示され、このような骨格筋で産生、発現、放出されるサイトカインとその他の peptides のことをマイオカインと呼ぶ。運動によって誘発されるマイオカインが、慢性炎症の制御などに重要な役割を果たすことがわかっている。運動によるサイトカインの反応として、まず IL-6 が先行して増加し、次に抗炎症性サイトカインであるインターロイキン-1 受容体アンタゴニスト(IL-1ra)等が増加する。インターロイキン-1(IL-1)は感染症や激しい運動後に上昇し、IL-1ra は IL-1 依存性のシグナル伝達を阻止する。そのため、IL-1ra がないと IL-1 が上昇し、炎症状態が蔓延することがわかっている。運動は生活習慣病や心不全の改善に効果がある。糖尿病や心血管疾患は慢性的な低悪性度の全身性炎症状態と関連していると言われており、IL-1ra は生活習慣病、心不全に対する運動の予防効果のメカニズムの一つとして提唱されている。健常者ではマラソン、レジスタンス運動で IL-1ra が増加することがわかっている。

頸髄損傷者は低悪性度の炎症状態に持続的にさらされているといわれており、脊髄損傷者では生活習慣病に罹患しやすく、運動がうまく推奨されている。頸髄・脊髄損傷者の生活習慣病などの予防に IL-1ra が寄与している可能性がある。しかし、頸髄・脊髄損傷者における運動時の IL-1ra の動態は未だ不明である。過去の研究より、脊髄損傷者が車いすハーフマラソンで IL-6 が上昇することが分かっている。本研究の目的は、頸髄、脊髄損傷者において、車いすハーフマラソンが IL-1ra に及ぼす影響を明らかにすることである。

[方法]

第 38 回大分国際車いすマラソン大会に参加した男性選手のうち、ハーフマラソン部門で完走した脊髄損傷者(SCI)6名と頸髄損傷者(CSCI)5名。損傷高位は SCI が T3-L1、CSCI が C5-8 であった。平均年齢は SCI で 44.2 歳、CSCI で 43 歳、BMI は SCI が 21.0、CSCI が 22.2 であり両群に有意な差はなかった。平均走行時間は SCI が 61.6 分、CSCI が 83.4 分となり有意差をみとめた。採血は 3 ポイントで行い、レース直前の当日の朝、レース直後、レース 1 時間後に採取した。測定項目は IL-1ra、IL-6、白血球数、白血球分画、アドレナリン、ノルアドレナリン、コルチゾール。統計は ANOVA を行い、post hoc テストとして Tukey 法を施行し、P<0.05 を有意とした。

[結果]

アドレナリンとノルアドレナリンの血漿濃度は、レース前、レース直後、レース 1 時間後で SCI が CSCI より有意に高かった。血清 IL-6 は、SCI ではレース直後およびレース 1 時間後に有意に高かったが、CSCI では変化は認められなかった。血清 IL-1ra は、SCI と CSCI の両方でレース 1 時間後に有意に高かった。好中球の割合は、CSCI ではレース直後およびレース 1 時間後に有意に高く、SCI ではレース 1 時間後に有意に高かった。コルチゾールは SCI ではレース 1 時間後に有意に高く、レース直後とレース 1 時間後ともに SCI が CSCI より有意に高かった。

[考察]

CSCI ではアドレナリン・ノルアドレナリンが一定であり、有意に上昇しなかった。CSCI では末梢神経系と中枢神経系をつなぐ交感神経が頸部で切断されており、CSCI は交感神経の亢進を引き起こさないため、上昇しなかった可能性がある。IL-1ra はレース 1 時間後に SCI と CSCI の両群でレース前と比較して有意に増加し、CSCI の IL-6 は一定であったが、SCI ではレース直後、レース 1 時間後に有意に増加した。車いすハーフマラソンは CSCI において IL-6 一定条件下でも IL-1ra を増加させることが示唆された。また、IL-1ra の発生机序において、IL-6 が IL-1ra の産生を促すという報告や、IL-1ra が好中球などから産生されるという報告がある。今回の結果より、レース 1 時間後の CSCI における IL-1ra の増加は好中球によって誘導される可能性がある。本研究では、IL-6 は CSCI ではレースを通して一定であった。しかし、第 30 回車いすハーフマラソン大会で行われた先行研究では、CSCI はレース直後、レース前と比較して IL-6 は有意に上昇したという報告があった。CSCI で、深部体温が 1 度上昇すると IL-6 が上昇するという報告があり、本研究では平均気温が 13.5 度の中大会が行われ、先行研究では平均気温 16.6 度であったことより、気温が低かったため IL-6 が上昇しなかった可能性がある。コルチゾールは、SCI ではレース 1 時間後に有意に上昇した。中強度から高強度の運動がコルチゾールの増加を誘導することが知られており、車いすハーフマラソンは SCI にとってコルチゾールを上昇させるのに十分な運動量だと考えられる。CSCI ではコルチゾールは有意に変化しなかった。IL-6 がコルチゾールの増加を誘導することが知られており、CSCI ではレース前後で IL-6 が一定であったため、コルチゾールが上昇しなかったかもしれない。車いすハーフマラソンに参加した合計 8 名の CSCI のうち、完走者が 5 名であり、3 名は完走できなかったことはこの研究の限界である。

審査の要旨（審査の日、方法、結果）

令和7年9月30日に論文審査委員は学位申請者の出席を求め、上記論文の審査を行った。

運動中に骨格筋の収縮により、筋線維によってインターロイキン-6(IL-6)などのサイトカインが放出される。運動によるサイトカインの反応として、まずIL-6が先行して増加し、次に抗炎症性サイトカインであるインターロイキン-1受容体アンタゴニスト(IL-1ra)等が増加する。インターロイキン-1(IL-1)がないとIL-1が上昇し、炎症状態が蔓延することがわかっている。運動は生活習慣病や心不全の改善に効果がある。糖尿病や心血管疾患は慢性的な低悪性度の全身性炎症状態と関連しており、IL-1raは生活習慣病、心不全に対する運動の予防効果のメカニズムの一つとして提唱されている。健常者ではマラソン、レジスタンス運動でIL-1raが増加する。頸髄損傷者は低悪性度の炎症状態に持続的にさらされており、生活習慣病に罹患しやすく、運動が推奨されている。頸髄・脊髄損傷者の生活習慣病などの予防にIL-1raが寄与している可能性があるが、頸髄・脊髄損傷者における運動時のIL-1raの動態は未だ不明である。過去の研究では脊髄損傷者が車いすハーフマラソンでIL-6が上昇した。本研究の目的は、頸髄・脊髄損傷者において、車いすハーフマラソンがIL-1raに及ぼす影響を明らかにすることである。車いすマラソン大会参加の男性選手のうち、ハーフマラソン部門で完走した脊髄損傷者(SCI)6名と頸髄損傷者(CSCI)5名、平均年齢、BMIで両群に有意な差はなかった。平均走行時間はSCIが61.6分、CSCIが83.4分となり有意差をみとめた。採血は3、レース直前の朝、レース直後、レース1時間後に採取した。測定項目はIL-1ra、IL-6、白血球数、白血球分画、アドレナリン、ノルアドレナリン、コルチゾール。統計はANOVAを行い、post hocテストとしてTukey法を施行し、 $P < 0.05$ を有意とした。

アドレナリンとノルアドレナリンの血漿濃度は、レース前、レース直後、レース1時間後でSCIがCSCIより有意に高かった。血清IL-6は、SCIではレース直後およびレース1時間後に有意に高かったが、CSCIでは変化は認められなかった。血清IL-1raは、SCIとCSCIの両方でレース1時間後に有意に高かった。好中球の割合は、CSCIではレース直後およびレース1時間後に有意に高く、SCIではレース1時間後に有意に高かった。コルチゾールはSCIではレース1時間後に有意に高かった。

車いすハーフマラソンは、CSCIとSCIにおいてIL-1raを増加させた。車いすハーフマラソンはCSCIにお

いてIL-6一定条件下でもIL-1raを増加させることが示唆された。IL-1raの発生機序において、IL-6がIL-1raの産生を促すという報告や、IL-1raが好中球などから産生されるという報告があり、レース1時間後のCSCIにおけるIL-1raの増加は好中球によって誘導される可能性がある。本論文は運動により抗炎症性サイトカインが増加することを明らかにし、筋肉量が少ない脊髄損傷者に対して運動を推奨するために応用されうるものであり、学位論文として価値のあるものと認めた

学位記番号	博(医)甲第702号		
学位授与の日	令和8年2月13日		
氏名	青野 直輝		
学位論文の題目	Associations between mental health and lifestyle changes during the COVID-19 pandemic in a general Japanese population: NIPPON DATA2010 (COVID-19 流行下のメンタルヘルスと生活習慣の変化との関連 日本人の代表集団 NIPPON DATA2010 を対象とした検討)		
論文審査委員	主査	教授 小林 克典	
	副査	教授 村田 顕也	教授 藤吉 朗

論文内容の要旨

【緒言】

2019年に始まった新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) への対策として、政府による行動制限措置が多くの国で行われた。本感染症流行下の先行研究では、ロックダウンを行った国だけでなく日本でも集団レベルでメンタルヘルスの悪化が報告されている(Kikuchi H et al. 2020)。

感染症流行下での最優先課題は感染拡大の阻止だが、非感染性疾患の予防を継続し、よい生活習慣を保つことも重要である。メンタルヘルス不調と飲酒増加等の望ましくない生活習慣の変化との関連は、COVID-19 流行前(Reinholdz HK et al. 2011)、また COVID-19 流行下でも報告されているが(Konno Y et al. 2022)、西洋諸国に比べ COVID-19 罹患率が低く行動制限が厳格でなかった日本では、職域や一地域に限定された報告しかない。以上より申請者は、日本人代表集団である NIPPON DATA2010 を対象に COVID-19 流行下で実施した質問票調査を用いて、メンタルヘルスと COVID-19 流行前と比較した生活習慣の変化の関連を横断的に検討する研究を着想した。

【方法】

1. 研究対象

対象は、循環器疾患の発症・死亡を追跡しているコホート研究 NIPPON DATA2010 の参加者である。日本全国から無作為抽出された 300 地区の住民を対象とした 2010 年国民健康・栄養調査の参加者 8,815 名のうち、同調査の血液検査を受けた 20 歳以上の男女で、NIPPON DATA2010 への協力にも同意した 2,898 名が NIPPON DATA2010 ベースライン調査の対象となった。以降 1 年毎に郵送や電話での追跡調査を実施している。本研究では、2021 年追跡調査の対象者 2,184 名のうち、メンタルヘルスの指標 Kessler 6 (K6) と COVID-19 流行前と比較した生活習慣の変化に関する質問票調査に回答した 1,546 名を対象とした。

2. 解析データ

性、年齢、学歴は NIPPON DATA2010 ベースライン調査から、K6 スコア、COVID-19 流行前と比較した生活習慣の変化は 2021 年追跡調査より取得した。K6 スコアにより、対象者を $K6 < 5$ 、 $5 \leq K6 < 9$ 、 $K6 \geq 9$ の 3 群に分類した (高スコア群ほどメンタルヘルスは不良)。対象者は COVID-19 流行前と比較して「あり」と思う変化を、「外出頻度減少」「身体活動減少」「飲酒増加」「飲酒減少」「野菜摂取増加」「間食増加」「自宅料理の摂取頻度増加」「友人と会う機会の減少」「医療機関の受診控え」から全て選んだ。厚生労働省のデータベースから算出した 47 都道府県の累積罹患率の高いものから、都道府県別対象者数がほぼ同数となるように 47 都道府県を 4 群に分けた変数「COVID-19 累積罹患率による都道府県 4 分位」を作成した。

3. 統計解析

対象者特性は K6 群別に比較した (年齢は分散分析、カテゴリ変数はカイ 2 乗検定を用いた)。 $K6 < 5$ 群に対する他群の各生活習慣の変化ありに関するオッズ比(OR)と 95%信頼区間 (CI) は、年齢、性、学歴、COVID-19 累積罹患率による都道府県 4 分位、過去 1 年間の高血圧/脂質異常症の内服治療、糖尿病/高血糖の指摘の有無で調整したロジスティック回帰モデルを用いて算出した。本研究では望ましくない生活習慣の変化を、外出頻度減少、身体活動低下、飲酒増加、間食増加、友人と会う機会の

減少、医療機関の受診控えと定義し、望ましい変化を飲酒減少、野菜摂取増加、自宅料理の摂取増加とした。有意水準は p 値 <0.05 とし、SAS(version 9.4; SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)を解析に用いた。

【結果】

対象者の平均年齢は 65.9 歳、女性が 59.7%、K6 各群の割合は $K6<5$, 70.3%; $5\leq K6<9$, 18.1%; $K6\geq 9$, 11.6%だった。望ましくない生活習慣の変化の全てで、 $K6$ 群と OR に量反応関係を認め、 $K6\geq 9$ 群の OR はいずれも有意に高く、なかでも「飲酒増加」(4.64:2.71-7.93)「身体活動減少」(4.63:3.29-6.52)で高値だった。望ましい生活習慣の変化では $5\leq K6<9$ 群の「自宅料理の摂取頻度増加」の OR が有意に高かった(1.39:1.06-1.81)。

【考察と結語】

COVID-19 流行下のわが国の代表集団において、メンタルヘルス不調は調査した望ましくない生活習慣の変化の全てと関連し、なかでも $K6\geq 9$ 群の OR は飲酒増加、身体活動低下で高かった。

今後も国民の行動制限を伴う感染症流行時には、メンタルヘルス不調者の増加が予想される。その際に保健医療従事者は、メンタルヘルス不調者では飲酒や身体活動等に望ましくない変化が起きている可能性を念頭に、生活習慣にも注意する必要があることが示唆された。

本研究は、Environmental Health and Preventive Medicine, Volume 30, Pages 28 に掲載された。

審査の要旨 (審査の日、方法、結果)

令和 7 年 9 月 30 日、10 月 6 日に論文審査委員は学位請求者の出席を求め、論文審査を行った。

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の流行に伴うメンタルヘルスの悪化が国内外で報告されている。感染症流行下の最優先課題は感染拡大の阻止だが、非感染性疾患の予防のために良い生活習慣を保つことも重要である。メンタルヘルス不調と飲酒増加等の望ましくない生活習慣の変化との関連は COVID-19 流行前・流行下ともに報告されているが、日本の流行下での報告は職域や一地域のものに限られる。そこで申請者は、日本人の代表集団 NIPPON DATA2010 を対象に、COVID-19 流行下のメンタルヘルスと流行前と比較した生活習慣の変化との関連を横断的に検討した。

NIPPON DATA2010 は、循環器疾患の予防に関する追跡調査である。日本全国から無作為抽出された 300 地区の住民を対象とした 2010 年国民健康・栄養調査の参加者で、NIPPON DATA2010 への協力にも同意した 2,898 名が NIPPON DATA2010 ベースライン調査の対象となった。以降 1 年毎に郵送や電話での追跡調査を実施している。本研究では、2021 年度追跡調査の対象者 2,184 名のうち、メンタルヘルスの指標 Kessler 6 (K6) と COVID-19 流行前と比較した生活習慣の変化に関する質問票調査に回答した 1,546 名を対象とした。対象者は、COVID-19 流行前と比較した生活習慣の変化として①外出頻度減少、②身体活動低下、③飲酒増加、④間食増加、⑤友人と会う機会の減少、⑥医療機関の受診控え、⑦飲酒減少、⑧野菜摂取増加、⑨自宅料理の摂取増加から該当するもの全てを選んだ。本研究では①～⑥を望ましくない生活習慣の変化、⑦～⑨を望ましい生活習慣の変化と定義した。対象者を $K6<5$ 、 $5\leq K6<9$ 、 $K6\geq 9$ に分け、 $K6<5$ を基準群とした他群の各生活習慣の変化に関するオッズ比(OR)と 95%信頼区間 (CI) を、ロジスティック回帰分析で交絡因子を調整し算出した。

対象者の平均年齢は 65.9 歳、女性が 59.7%、K6 各群の割合は $K6<5$, 70.3%; $5\leq K6<9$, 18.1%; $K6\geq 9$, 11.6%だった。望ましくない生活習慣の変化に関する OR(OR:95%CI)は $K6\geq 9$ 群でいずれも有意に高く、特に③飲酒増加(4.64:2.71-7.93)、②身体活動低下(4.63:3.29-6.52)で高値だった。すべての望ましくない生活習慣の変化で $K6$ 群と OR に量反応関係を認めた。望ましい生活習慣の変化では、 $5\leq K6<9$ 群の⑨自宅料理の摂取増加に関する OR が有意に高かった(1.39:1.06-1.81)。

本論文は、日本人の代表集団において、COVID-19 流行下のメンタルヘルス不調が飲酒増加や身体活動低下などの生活習慣の悪化と関連したことを報告した。来る感染症流行下においても非感染性疾患の予防を継続すべく、保健医療従事者が人々のメンタルヘルスに注意を払い、飲酒や身体活動を中心に不調者の生活習慣を評価することの重要性を示唆しており、学位論文として価値あるものとして認めた。

学位記番号	博(医)甲第703号		
学位授与の日	令和8年3月6日		
氏名	藤本 貴大		
学位論文の題目	Relationship between preoperative hemoglobin A1c and late postoperative coronary flow reserve improvement after coronary artery bypass grafting (冠動脈バイパス術後遠隔期の冠血流予備能改善と術前 HbA1c の関係について)		
論文審査委員	主査	教授 田中 篤	
	副査	教授 西村 好晴	教授 松岡 孝昭

論文内容の要旨

【背景】

冠動脈バイパス術(Coronary Artery Bypass Grafting: CABG)は冠動脈疾患に対する血行再建術であり、心外膜血管の狭窄を迂回して、心筋に血液を送る手術である。しかし、心外膜血管の血流が改善しても、その先に存在する冠微小循環が障害されている場合、十分な心筋血流の改善が得られないことがある。

冠微小循環を評価する指標の一つとして、冠血流予備能(Coronary Flow Reserve: CFR)は安静時冠血流から最大冠血流になった際にどれだけ血流を増加させることができるかを反映した指標である。CABG 術後、CFR は増加するが、遠隔期にバイパスグラフトが開存しているにもかかわらず、CFR の改善率において患者間で差が生じることがある。一方、CABG 患者の約半数は糖尿病を合併しており、冠微小循環にも障害をきたすことが知られており、術後遠隔期 CFR 改善率に影響を及ぼす可能性がある。

【目的】

術前の血糖管理状態を反映する指標である HbA1c 値に着目し、CABG 術後遠隔期 CFR 改善率に影響を与える術前 HbA1c 値の意義につき検討した。

【方法】

2010年10月から2020年12月のCABG症例のうち内胸動脈を左前下行枝に吻合した症例で、術前・術後早期(術後初回かつ術後6カ月未満)・術後遠隔期(術後2回目)にCFR測定を行った61例を対象とした。CFRは心エコーを用いて左前下行枝の血流速度から算出した。評価項目として術後遠隔期CFR改善率を用いた。

術後遠隔期CFR改善率=(術後遠隔期CFR-術後早期CFR)/術後早期CFR

① 糖尿病合併症の発生リスクが高くなる術前 HbA1c 値 7%を基準とし、N 群(HbA1c<7)と D 群(HbA1c≥7)の2群に分け、術後遠隔期CFR改善率を比較した。

② 両群を糖尿病罹患歴10年でさらに群分けし、術後遠隔期CFR改善率を比較した。

【結果】

① 術前 HbA1c 値と術後遠隔期 CFR 改善率との間には負の相関を認めた

($R^2=0.089$, $p=0.019$) [Figure.2]。術前 CFR および術後早期 CFR は両群で有意差を認めなかったが、術後遠隔期 CFR は D 群で有意に低値であった (N 群 vs D 群; 3.5 ± 0.80 vs 2.9 ± 0.71 , $p=0.012$)。術後遠隔期 CFR 改善率は、D 群では有意に低下した (0.075 ± 0.21 vs -0.047 ± 0.20 , $p=0.030$) [Table.1]。

② D 群における糖尿病罹患歴10年以上(≥10y)の患者は、N 群における糖尿病罹患歴10年未満(<10y)の患者に比べて、遠隔期 CFR 改善率が有意に低下した (D 群&≥10y vs N 群&<10y; -0.080 ± 0.18 vs 0.087 ± 0.22 , $p=0.020$) [Table.2]。

【結論】

術前 HbA1c 高値は CABG 術後遠隔期 CFR 改善率の低下を予測する因子となることが示唆された。また、糖尿病罹患歴が長い症例では術後遠隔期 CFR 改善率が有意に低く、冠微小循環障害が長期的に影響している可能性がある。

審査の要旨（審査の日、方法、結果）

令和8年2月17日、論文審査委員は学位請求者の出席を求め、上記論文の精査を行った。

冠動脈バイパス術 (Coronary Artery Bypass Grafting: CABG) は冠動脈疾患に対する血行再建術であるが、心外膜血管の血流が改善しても、その先に存在する冠微小循環が障害されている場合、十分な心筋血流の改善が得られないことがある。冠血流予備能 (Coronary Flow Reserve: CFR) は安静時冠血流から最大冠血流になった際にどれだけ血流を増加させることができるかを反映した指標である。CABG術後、CFRは増加するが、遠隔期にバイパスグラフトが開存しているにもかかわらず、糖尿病患者ではCFRの改善が乏しいことがある。本研究の目的は、術前の血糖管理状態を反映する指標であるHbA1c値に着目し、CABG術後遠隔期CFR改善率に影響を与える術前HbA1c値の意義を検討することである。

2010年10月から2020年12月のCABG症例のうち内胸動脈を左前下行枝に吻合した症例で、術前・術後早期(術後初回かつ術後6カ月未満)・術後遠隔期(術後2回目)に CFR 測定を行った61例を対象とした。評価項目として術後遠隔期CFR改善率((術後遠隔期CFR-術後早期CFR)/術後早期CFR)を用いた。①術前HbA1c値 7%を基準とし、N群(HbA1c<7)とD群(HbA1c≥7)の2群に分け、術後遠隔期CFR改善率を比較した。②両群を糖尿病罹患歴10年でさらに群分けし、術後遠隔期CFR改善率を比較した。

①術前HbA1c値と術後遠隔期CFR改善率との間には負の相関を認めた ($R^2=0.089$, $p=0.019$)。術前CFRおよび術後早期CFRは両群で有意差を認めなかったが、術後遠隔期CFRはD群で有意に低値であった (N群 vs D群; 3.5 ± 0.80 vs 2.9 ± 0.71 , $p=0.012$)。術後遠隔期CFR改善率は、D群では有意に低下した (0.075 ± 0.21 vs -0.047 ± 0.20 , $p=0.030$)。

② D群における糖尿病罹患歴10年以上(≥10y)の患者は、N群における糖尿病罹患歴10年未満(<10y)の患者に比べて、遠隔期CFR改善率が有意に低下した (D群&≥10y vs N群&<10y; -0.080 ± 0.18 vs 0.087 ± 0.22 , $p=0.020$)。

術前HbA1c高値はCABG術後遠隔期CFR改善率の低下を予測する因子となることが示唆された。また、糖尿病罹患歴が長い症例では術後遠隔期CFR改善率が有意に低く、冠微小循環障害が長期的に影響している可能性がある。

本論文は、冠動脈バイパス術後の遠隔期冠血流予備能改善と術前HbA1c値との関連について臨床的に検討したものであり上記内容を学位論文として価値あるものとして認めた。

学位記番号	博(医)甲第704号		
学位授与の日	令和8年3月6日		
氏名	西岡 香穂		
学位論文の題目	Amyloid- β fibrils accumulated in preeclamptic placentas suppress cytotrophoblast syncytialization (妊娠高血圧腎症の胎盤に沈着したアミロイド β は細胞性栄養膜細胞のシンシチウム化を阻害する)		
論文審査委員	主査	教授 村田 晋一	
	副査	教授 井原 義人	教授 井篁 一彦

論文内容の要旨

【緒言】

妊娠高血圧腎症(PE: preeclampsia)は妊娠高血圧症候群の病型のひとつで、妊娠20週以降に母体の高血圧、蛋白尿、臓器障害等を引き起こし、重症化すると母体、胎児死亡のリスクが生じるが、妊娠終結以外に根本的な治療法はない。近年、PE胎盤にアルツハイマー病の原因ペプチドとして知られるアミロイド β (A β)が沈着していることが報告された。一方、正常胎盤でも少量のA β 産生が認められることから、A β が胎盤形成に何らかの生理的機能を持つ可能性も示唆される。本研究では胎盤形成に対するA β の二面的な役割について検証した。

【方法】

ヒト胎盤組織において、A β 沈着、HIF1- α 、BACE1の発現を免疫組織化学的解析により検討した。ヒト絨毛癌由来 BeWo 細胞株(CTB モデル)、HTR8/SVneo 細胞株(EVT モデル)における A β 産生量をウェスタンブロットを用いて調べた。HTR8/SVneo 細胞の浸潤能は Matrigel invasion assay を用いて検討した。BeWo 細胞における低酸素培養下の HIF1- α 、BACE1 の発現を調べた。フォルスコリン(Fsk)によるヒト絨毛性ゴナドトロピン β サブユニット(β -hCG)及び syncytin-1 の発現誘導を BeWo 細胞のシンシチウム化の指標とし、これに対する A β 線維の影響を調べた。さらに、細胞間接着に関連する zonula occludens-1 protein (ZO-1)、E-cadherin のタンパク量や細胞内局在に対する A β 線維の影響について、免疫細胞化学染色、ウェスタンブロットを用いて検証した。次に、ヒト正常胎盤より CTB を分離し、BeWo 細胞と同様に、A β 線維によるシンシチウム化や細胞間接着関連タンパク質への影響を検討した。

【結果】

ヒト胎盤組織における免疫染色では、妊娠後期の正常胎盤と比較して PE 胎盤では A β 線維の沈着が有意に増加し、PE 胎盤絨毛の合体性栄養膜細胞(STB)、細胞性栄養膜細胞(CTB)において HIF1- α 、BACE1 の発現が有意に亢進していた。CTB モデル BeWo 細胞では、低酸素培養により HIF1- α 、BACE1 の発現が有意に亢進した。BeWo 細胞の A β 分泌量は低酸素培養下で有意に増加し、正常酸素、低酸素いずれの状態下においても、BACE1 阻害剤により有意に減少した。A β 42 線維で前処理した BeWo 細胞ではフォルスコリン(Fsk)誘導性の β -hCG、syncytin-1 の発現が有意に低下した。BeWo 細胞の培養上清中に A β 42 線維を加え、24 時間後に細胞を固定し、免疫細胞化学的解析を行った。非処理細胞群では ZO-1、E-cadherin が細胞膜に局在したが、A β 42 線維で処理した細胞では膜局在が認められなくなった。また、A β 42 線維で処理した BeWo 細胞では ZO-1、E-cadherin のタンパク量が有意に減少していた。この細胞ではオートファジーマーカーである LC3-II が有意に増加していた。ヒト初代培養 CTB でも同様の結果が得られた。絨毛外性栄養膜細胞(EVT)モデル HTR8/SVneo 細胞においても同様に、A β 分泌量は低酸素培養下で有意に増加した。Matrigel invasion assay では、Matrigel への A β 40 単量体添加により HTR8/SVneo 細胞の浸潤が有意に亢進した。A β 40 単量体で処理した HTR8/SVneo 細胞のトランスクリプトーム解析により、マトリックスメタプロテアーゼをコードする MMP1、MMP10、MMP13 など細胞浸潤に関与する遺伝子の有意な発現亢進を認めた。

【結語】

胎盤形成期の生理的な低酸素下で EVT が母体脱落膜、筋層に浸潤する際には、産生された AB 単量体は EVT の浸潤を促進する生理的な機能を持つ一方で、PE 胎盤における慢性的な低酸素状態では、増加、凝集、沈着した AB 線維が CTB のオートファジーを亢進し、ZO-1、E-cadherin といった細胞間接着タンパク質の発現や膜局在に影響することによりシンシチウム化を抑制する病態的役割を果たすことが分かった。

審査の要旨（審査の日、方法、結果）

令和8年2月17日、論文審査委員は学位申請者の出席を求め、論文審査を行った。

本論文は AB の胎盤形成における生理的・病態的役割を初めて明らかにし、科学的意義が高く、論文審査委員は学位論文として価値あるものとして認めた。

学位記番号	博(医)甲第705号		
学位授与の日	令和8年3月6日		
氏名	武田 侑也		
学位論文の題目	Characteristics of salivary IgA responses to oral microbiota in patients with oral lichen planus (口腔扁平苔癬患者における口腔細菌叢に対する唾液IgA応答の特徴)		
論文審査委員	主査	教授 保富 宗城	
	副査	教授 神人 正寿	教授 松村 達志

論文内容の要旨

【緒言】

口腔扁平苔癬 (OLP) は、口腔粘膜の免疫介在性炎症性疾患であり、その病因は未だ解明されておらず、慢性的な症状と確立された治療法の不在から、完治は困難である。また、口腔潜在的悪性疾患として分類され、悪性化のリスクを伴うため、長期的な管理が不可欠である。OLP の発症と進行には口腔細菌が重要な役割を果たしており、近年の研究では、健常者と比較して OLP 患者の口腔細菌叢の多様性と組成が異なることが示唆されているが、十分な結論は得られていない。唾液免疫グロブリン A (IgA) 抗体は、口腔粘膜表面における免疫防御の第一線として機能し、病原体の除去だけでなく、共生細菌の恒常性維持にも関与することが示唆されている。しかし、口腔細菌叢に対する IgA 抗体の応答性については、十分な知見が得られていない。

そこで本研究では、OLP に関連する特定の唾液 IgA 応答を明らかにすることを目的として、磁気活性化細胞選別 (MACS) と 16S rRNA 遺伝子配列決定を組み合わせた (IgA-SEQ) 手法を用いて、OLP 患者における口腔細菌叢の特性とそれに対する唾液 IgA 応答の特徴を調査した。

【方法】

和歌山県立医科大学歯科口腔外科および大阪医科薬科大学歯科口腔外科を受診し、病理学的検査にて OLP と診断された患者 21 名 (OLP 群) と、口腔粘膜疾患を有しない 56 名 (対照群) から唾液サンプルを採取した。口腔内の状態を評価し、OLP 群と対照群を定義した。採取したサンプルから DNA を抽出し、16S rRNA シーケンス解析を行い、細菌叢の構成を比較検討した。

さらに、OLP 群 12 名と対照群 42 名の唾液サンプルを MACS を用いて IgA 濃縮画分と非濃縮画分に分離し、同様に DNA 抽出、16S rRNA シーケンス解析を行い、細菌叢の構成を比較した。また、OLP 群と対照群の各細菌に対する IgA 応答を評価するため、各画分の細菌構成比率から IgA 指数を計算した。

グループ間の比較には、Wilcoxon の順位和検定または Fisher の正確検定を用い、統計解析には JMP Student Edition 18 を使用した。 $p < 0.05$ を統計的有意性とした。

細菌群の豊富さと均一性を評価するために、Observed OTU index および Shannon index を使用し、Kruskal-Wallis 検定を用いてグループ間の比較を行った。 β 多様性は重み付けなしと重み付けあり UniFrac distance を用いて評価し、主座標分析 (PCoA) を用いて視覚化した。群間の組成の違いは PERMANOVA を用いて評価し、QIIME2 ソフトウェアを用いて分析を行った。グループ間の存在比率が異なる細菌の検出には、線形判別分析効果量 (LEfSe) を用いた。

【結果】

・研究対象者の特徴

BMI を除き、OLP 群と対照群において基本的な特徴と口腔状態に有意差は認められなかった。また、唾液 IgA 濃度においても両群間で有意差は認められなかった。

・OLP 群と対照群の唾液細菌叢の違い

α 多様性の分析により、対照群と比較して OLP 群で細菌種の豊富さが有意に減少していることが示さ

れた。β多様性の分析により、両群間で有意な細菌構成の違いが認められた。LEfSe分析の結果、属レベルでOLP群において *Lautropia*, *Actinomyces*, *Campylobacter* の存在量が有意に増加していた。

・IgA濃縮画分とIgA非濃縮画分の唾液細菌叢の違い

α多様性については、OLP群のIgA濃縮画分とIgA非濃縮画分の間で有意差は認められなかったが、対照群においてはIgA濃縮画分で有意に高かったことが示された。β多様性については、OLP群と対照群の両群においてIgA濃縮画分とIgA非濃縮画分で有意な違いが認められた。LEfSe分析の結果、対照群においてIgA濃縮画分で *Streptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Fusobacterium* の存在量が有意に増加し、IgA非濃縮画分では *Rothia*, *Bradyrhizobium* の存在量が有意に増加していた。対照群ではOLP群でも有意に増加した同じ細菌属に加え、IgA応答が有意に異なる細菌属が多く存在する傾向が認められた。

・OLP群と対照群での特定の細菌に対するIgA応答の違い

Leptotrichia, *Fusobacterium*, *Streptococcus*などのいくつかの細菌属は、対照群よりもOLP群で有意に低いIgA指数を示した。また、対照群よりもOLP群で有意に高いIgA指数を示す細菌属は認められなかった。

【考察】

本研究では、OLP患者の口腔細菌叢の特徴を評価し、その細菌叢に対する唾液IgA応答性を調査した。OLP群と対照群の口腔細菌叢構成は有意に異なっており、先行研究の結果と一致した。本研究は、OLPと口腔細菌叢に対する唾液IgA応答との関係を調査した最初の研究である。唾液のIgA応答は細菌属によって異なり、口腔細菌叢に対する細菌特異的なIgA応答の特徴はOLP群と対照群間で異なった。これらの結果は、OLPが口腔細菌叢に対する唾液IgA応答と関連している可能性を示唆しており、OLPにおける口腔細菌叢と宿主免疫系との間の相互作用に関する新たな視点を提供する。OLPに関連する特定の唾液IgA応答のさらなる解明は、免疫応答を調節し、口腔細菌叢を変化させるアプローチを含む新たな診断および治療法の開発に貢献する可能性がある。

審査の要旨（審査の日、方法、結果）

令和8年2月18日と20日に、論文審査委員は学位申請者の出席を求め、上記論文の口頭審査を行った。

口腔扁平苔癬（OLP）は口腔粘膜の免疫介在性炎症性疾患であり、病因は未だ解明されていない。近年の研究ではOLP患者と健常者の口腔細菌叢の多様性と組成が異なっており、口腔細菌がOLPの発症と進行に重要な役割を果たしていることが示唆されているが、十分な結論は得られていない。免疫グロブリンA（IgA）抗体は口腔粘膜表面における免疫防御の第一線として機能し、ているが、口腔細菌叢に対するIgA抗体の応答性についての知見は得られていない。

本研究では磁気活性化細胞選別（MACS）と16SrRNA遺伝子配列決定を組み合わせた手法（IgA-SEQ）を用いてOLP患者における口腔細菌叢の特性とそれに対する唾液IgA応答の特徴を調査した。病理学的検査にてOLPの診断された21名（OLP群）と口腔粘膜疾患を有しない56名（対照群）より唾液サンプルを採取、DNAを抽出し16SrRNAシーケンス解析を行い、細菌叢の構成を比較検討した。またOLP群12名と対照群42名の唾液サンプルをMACSを用いてIgA濃縮画分と非濃縮画分に分離し、同様に細菌叢の構成を比較した。またOLP群と対照群の各細菌に対するIgA応答を評価するために各画分の細菌構成比率よりIgA指数を計算した。

その結果、α多様性の比較においてOLP群で細菌種の豊富さに有意に減少を認めた。β多様性の比較により両群間で有意な細菌叢構成の違いを認め、OLP群において *Lautropia*, *Actinomyces*, *Campylobacter* の存在量が有意に増加していた。

IgA-SEQの結果として、両群においてIgA濃縮画分と非濃縮画分の細菌叢構成に有意な違いがあり、対照群でIgA応答が有意に異なる細菌属が多く存在する傾向を認めた。IgA指数の比較においては、*Leptotrichia*, *Fusobacterium*, *Streptococcus*などのいくつかの細菌属はOLP群で有意に低いIgA指数を示し、対照群よりも有意に高いIgA指数を示す細菌属は認めなかった。

以上より、本研究は OLP と口腔細菌叢に対する唾液 IgA 応答との関係を調査した最初の研究であり、結果より OLP における口腔細菌叢と宿主免疫系との間の相互作用に関する新たな知見を提供するものとする。よって本論文は博士学位論文として価値あるものとして認めた。

学位記番号	博(医)甲第706号		
学位授与の日	令和8年3月24日		
氏名	木戸 勇介		
学位論文の題目	The single-leg stand-up test as a simple and effective tool for assessing motor function in children -KID loco study- (小児の運動器機能評価における片脚立ち上がりテストの有用性)		
論文審査委員	主査	教授 中川 幸洋	
	副査	教授 山田 宏	教授 幸田 剣

論文内容の要旨

【緒言】

現代社会において、子どもの運動器機能低下が社会問題となっている。文部科学省の全国体力・運動能力調査によると、子どもの体力は1985年頃をピークに長期的な低下傾向を示しており、さらに近年の新型コロナウイルス感染症対策の活動自粛がそれに拍車をかけている。身体活動量の減少やデジタル機器の普及により、片脚で立てない、しゃがみ込めない、転倒時にとっさに手が出ない、といった運動器機能の低下が疑われる子どもが増えている。こうした状況を受け、成人のロコモティブシンドロームに対応して「子どもロコモ」という概念が提唱され、スクリーニングツールとして「子どもロコモチェック」(片脚立ち保持、しゃがみ込み、上肢挙上、体前屈の4項目からなり、1項目でも実施不能な場合を陽性と判定)が考案され、学校健診等で広く用いられている。しかし、子どもロコモの定義や判定基準ははまだ明確とは言えず、評価法の妥当性も十分に検証されていなかった。このため、学校健診で広く用いられている評価法の妥当性を検証し、より客観的な評価指標を確立する必要があった。そこで、子どもロコモの科学的検証と実態解明を目的として、2020年より *Katsuragi Integrated Defense for Locomotive Syndrome in Children Study (KID Locomo Study)* を開始した。

【方法】

本研究は和歌山県かつらぎ町内の全小中学生を対象とした疫学研究である。単一中学校における予備的研究の結果、子どもロコモチェックの判定が主として体前屈項目に依存していることが示唆された。これを踏まえ、より下肢機能を総合的に評価し得る指標として、片脚立ち上がりテストに着目した。片脚立ち上がりテストは、40、30、20、10 cmの台から片脚で立ち上がることが可能かを段階的に評価し、左右両脚で達成可能であった最も低い台の高さを最終成績とする方法で、成人において下肢筋力、足関節可動域、姿勢制御能力などを総合的に評価できることが報告されている。

2023年9月から2024年1月にかけて、小中学生1037名を対象に横断研究を実施し、最終的に871名を解析対象とした。従来の子どもロコモチェック、片脚立ち上がりテスト、および新体力テスト(文部科学省が定める全国で用いられる標準化された体力指標)を実施し、新体力テストを外的基準として各評価法の妥当性を検証した。統計解析にはカイ二乗検定、Spearmanの順位相関係数、順序ロジスティック回帰分析を用い、有意水準は $p < 0.05$ とした。

【結果】

参加者の平均年齢は10.4歳、身長は男児 140.0 ± 17.4 cm、女児 138.9 ± 15.7 cm、体重は男児 37.1 ± 14.1 kg、女児 35.6 ± 12.6 kgで、性差は認められなかった。従来の子どもロコモチェックでは全体の26.4%が陽性と判定され、男児33.7%、女児19.1%と有意な性差が認められた。各項目別では体前屈の陽性率が最も高く(男児26.6%、女児14.4%が陽性)、他項目の陽性率は低く、判定が主に体前屈に依存していることが確認された。

一方、片脚立ち上がりテストでは20 cm以下から立ち上がり可能な児童生徒が男児56.5%、女児52.9%を占め、成績分布に有意な性差は認められなかった。新体力テストとの関連分析では、子どもロコモチェックが弱い相関(男児 $r = 0.22$ 、女児 $r = 0.28$)にとどまったのに対し、片脚立ち上がりテストは中等度の有意な相関(男児 $r = 0.48$ 、女児 $r = 0.46$)を示した。順序ロジスティック回帰分析では、

片脚立ち上がりテストの成績が1段階低下するごとに、新体力テストで低評価となるオッズが男児で2.08倍(95%信頼区間:1.82-2.38)、女児で2.00倍(95%信頼区間:1.75-2.27)高くなることが示された。

【考察】

本研究により、従来の子どもロコモチェックには評価項目の偏りおよび柔軟性の性差に起因するバイアスが存在することが示された。一方、片脚立ち上がりテストは性差の影響を受けにくく、新体力テストとの関連も比較的強いことから、より包括的な運動器機能評価指標となり得ることが示唆された。さらに、両脚および片脚での立ち上がりテストは成人のロコモ評価にも採用されており、成人における先行知見が小児にも応用可能であることが示唆される。適切なスクリーニング法の確立による運動器機能低下の早期発見・早期介入体制の構築は、将来のロコモティブシンドローム予防という公衆衛生上の課題解決に寄与する可能性がある。

【結論】

片脚立ち上がりテストは、小児の運動器機能を段階的かつ客観的に評価し得る指標として有用であり、従来の子どもロコモチェックの課題を補完し得る評価法である可能性が示された。

審査の要旨(審査の日、方法、結果)

令和7年12月22日、同月23日および令和8年1月5日に、論文審査委員は学位申請者の出席を求め、上記論文の審査を行った。

近年、子どもの運動機能低下が社会的課題として注目され、「子どもロコモ」という概念が提唱されてきた。子どもの運動器機能低下に対する啓発という点では一定の意義を有する一方で、その定義や判定基準ははまだ明確とは言えず、評価法として用いられてきた子どもロコモチェックについても、妥当性の検証は十分とは言えない状況であった。

本研究では、子どもロコモチェックが4項目から構成されているにもかかわらず、評価項目間に偏りが存在し、体前屈を中心とした柔軟性評価に依存した判定となっている可能性に着目した。また、柔軟性の性差を反映して、判定結果に男女差バイアスが生じている可能性も重要な課題と考えられた。本研究の目的は、従来の子どもロコモチェックが有する評価上の課題を検証した上で、子どもの運動器機能をより包括的かつ客観的に評価し得る新たな判定指標として、片脚立ち上がりテストの有用性を明らかにすることである。

申請者は、和歌山県かつらぎ町内の全小中学生を対象として実施した子ども運動器健診において、子どもロコモチェックおよび片脚立ち上がりテストを実施した。これらの評価法について、全国の小中学校で広く実施されている、全身の運動器機能を多面的に評価する新体力テストの結果との関連を指標として、Spearmanの順位相関係数および順序ロジスティック回帰分析を用いて統計学的に検証した。

子どもロコモチェックでは全体の26.4%が陽性と判定され、男児33.7%、女児19.1%と、男児で有意に陽性率が高かった。また、新体力テストとの関連は弱く、相関係数は男児 $r = 0.22$ 、女児 $r = 0.28$ にとどまった。一方、片脚立ち上がりテストでは、20 cm以下から立ち上がり可能な児童生徒は男児56.5%、女児52.9%であり、分布に有意な性差は認めなかった。片脚立ち上がりテストは新体力テスト総合評価と中等度の相関を示し(男児 $r = 0.48$ 、女児 $r = 0.46$)、さらに片脚立ち上がりテストの達成レベルが1段階低下するごとに、新体力テストにおいて1段階低い評価区分に分類されるオッズが、男児で2.08倍、女児で2.00倍に増加することが示された。

本研究は、従来の子どもロコモチェックが有していた評価項目の偏りおよび性差バイアスを実データに基づいて明らかにし、運動器機能を段階的かつ客観的に評価し得る指標として、片脚立ち上がりテストの有用性を示した。以上より、本論文は子どもの運動器機能評価に新たな評価枠組みを提示したものであり、学位論文として価値あるものとして認めた。

学位記番号	博(医)甲第707号		
学位授与の日	令和8年3月24日		
氏名	中西 竜一朗		
学位論文の題目	Optimal Placement of Supplemental Accessory Rods to Prevent Rod Fracture at the Lumbosacral Junction in Long Spinopelvic Fixation Using Lateral Interbody Fusion: A Biomechanical Experimental Study Using a Synthetic Bone Model and a Finite Element Model (側方椎体間固定術を併用した長範囲脊椎骨盤固定術におけるロッド折損を防ぐためのアクセサリーロッドの最適配置：人工骨モデルおよび有限要素モデルを用いた生体力学的研究)		
論文審査委員	主査	教授 中川 幸洋	
	副査	教授 山田 宏	教授 幸田 剣

論文内容の要旨

【緒言】

成人脊柱変形に対する長期脊椎骨盤固定術は、良好な矯正が得られる一方で、腰仙部における高い生体力学的負荷に起因する術後ロッド破損が臨床上の大きな課題となっている。本研究は、この課題を解決すべく、側方椎体間固定術（LIF）を併用した長範囲固定術において、ロッドへのストレスを最小化するための、アクセサリーロッド（AR）の最適な形状および配置方法を検討した。

【方法】

腰椎と骨盤を模した合成骨モデル、および40代男性のCTデータに基づく有限要素モデルを作成した。これらのモデルには、L1からS1までの椎弓根スクリュー、S2 Ala Iliacスクリュー、L1-L2からL4-L5までのLIFケージ、L5-S1のPLIFケージを設置した。ロッドは腰椎前弯角50度に屈曲させたものを両側に設置した。以下の4種類の固定構築を比較した。

1. 2R: ARなし
2. L-AR: L1/L2からS1/S2に接続された長く屈曲させたAR
3. S-AR: L1/L2からS1/S2に接続された短いAR
4. St-L-AR: L1/L2からS1/S2に接続された直線的な長いAR

合成骨モデル実験では、L5/S1後方の左ロッドに歪みゲージを貼付し、L1の上部終板に250Nの垂直荷重を加え、最大歪み（ $\mu\epsilon$ ）を測定した。有限要素解析では、各構築に対して屈曲・伸展、側屈、回旋の荷重をL1の上部終板にそれぞれ負荷し、L5/S1後方の主ロッドにかかる最大von Mises応力（MPa）と最大平均主応力（MPa）を解析した。

【結果】

合成骨モデル実験では、St-L-ARのL5/S1ロッド歪みは $441.3 \pm 154.9 \mu\epsilon$ で、2Rの $913.3 \pm 119.9 \mu\epsilon$ と比較して、52%の有意な低下が認められた（ $p=0.023$ ）。有限要素解析においても、St-L-Aはすべての荷重方向で最も低いvon Mises応力値を示した。さらに屈曲荷重に対する最大平均主応力は、2Rで92.0 MPa、L-ARで68.4 MPa、S-ARで62.6 MPa、St-L-ARで51.3 MPaであり、St-L-ARは2Rと比較し44.2%の低下を認めた。

【考察】

本研究では、彎曲させないアクセサリーロッドを配置することで、主ロッドとの間に建築工学的な三角構造を形成させ、腰仙部への機械的応力が最も効果的に軽減されることが実験的手法と有限要素解析法の両方で明らかにした。

審査の要旨（審査の日、方法、結果）

令和7年12月23日および12月25日に論文審査委員は学位請求者の出席を求め、上記論文の審査を行った。

本論文は、成人脊柱変形に対する長期脊椎骨盤固定術において高頻度の問題となる腰仙部ロッド破損に着目し、側方椎体間固定術を併用した固定構築におけるアクセサリーロッドの形状および配置の違いが力学的負荷に与える影響を、合成骨モデルを用いた実験的検討および CT データに基づく有限要素解析の双方から検証したものである。合成骨モデル実験では、St-L-AR の L5/S1 ロッド歪みは $441.3 \pm 154.9 \mu\epsilon$ で、2R の $913.3 \pm 119.9 \mu\epsilon$ と比較して、52%の有意な低下が認められた ($p=0.023$)。有限要素解析においても、St-L-A はすべての荷重方向で最も低い von Mises 応力値を示した。さらに屈曲荷重に対する最大平均主応力は、2R で 92.0 MPa、L-AR で 68.4 MPa、S-AR で 62.6 MPa、St-L-AR で 51.3 MPa であり、St-L-AR は 2R と比較し 44.2%の低下を認めた。したがって、彎曲させない直線的な長いアクセサリーロッドを配置することで、主ロッドとの間に力学的に有利な三角構造が形成され、腰仙部主ロッドに加わる応力および歪みが有意に低減されることを明らかにした。実験的手法と数値解析手法を相補的に用いることで結果の妥当性を高めた。これらの知見は、従来経験則に依存していたアクセサリーロッド使用法に対し、客観的かつ定量的な力学的根拠を与えるものであり、学位論文として価値のあるものと認めた。

学位記番号	博(医)甲第708号		
学位授与の日	令和8年3月24日		
氏名	貝持 裕太		
学位論文の題目	3-Nitrotyrosine activates excitatory interneurons by inhibiting GABA receptors in the rat spinal dorsal horn (ラット脊髄後角において, 3-ニトロチロシンは GABA 受容体を抑制することで興奮性介在ニューロンを活性化する)		
論文審査委員	主査	教授 中川 幸洋	
	副査	教授 山田 宏	教授 幸田 剣

論文内容の要旨

【背景】

窒素化ストレスは生活習慣病や変性疾患など多様な病態に関与し、変形性関節症や椎間板変性症といった痛みを伴う整形外科疾患への関与も報告されている。活性窒素種 (reactive nitrogen species; RNS) は細胞障害や疼痛を引き起こすことが知られている一方で、RNS の最終生成物である 3-Nitrotyrosine (3-NT) は安定しており、窒素化ストレスのバイオマーカーとして使用されてきた。3-NT は椎間板・関節液・血液・脳脊髄液などで検出されており、窒素化ストレスを受けた組織への蓄積が多数報告されている。さらに近年、3-NT は単なる指標にとどまらず、神経変性作用や細胞毒性を示すことが報告され、生理活性を有する物質として注目されている。しかし、3-NT と疼痛の直接的な関与を示す報告はこれまで認められていない。

【目的】

脊髄後角における 3-NT の作用を、パッチクランプ法を用いて電気生理学的に解明することを目的とした。

【方法】

5-6 週齢の Sprague-Dawley 系のラットを使用した。ウレタンで腹腔内麻酔を行い、腰膨大部を含むように脊髄を摘出し、マイクロスライサーを用いて 650 μm の脊髄横断スライス標本を作製した。脊髄スライスをチャンバー内に設置し、95 % O_2 、5 % CO_2 で飽和した 36 $^{\circ}\text{C}$ の人工脳脊髄液(NaCl 117 mM, KCl 3.6mM, CaCl₂ 2.5 mM, MgCl₂ 1.2 mM, NaH₂PO₄ 1.2 mM, glucose 11 mM, NaHCO₃ 25 mM)を還流した。ガラス電極を顕微鏡下に脊髄後角第II層へ刺入し、whole cell patch clamp 法で記録を行った。-70 mV の膜電位固定下に興奮性シナプス後電流(excitatory postsynaptic currents; EPSC)を観察し、0 mV の膜電位固定下に抑制性シナプス後電流(inhibitory postsynaptic currents; IPSC)を観察した。試薬は人工脳脊髄液で溶解し、一定速度(5-7 ml/min)と温度(36 \pm 1 $^{\circ}\text{C}$)で灌流した。試薬投与前1分間の EPSC の頻度(Hz)と振幅(pA)の平均を基準とし、試薬投与開始後に最も反応が認められた1分間と比較した。行動学実験では 3-NT (10 μM , 30 μL) をラット髄腔内に投与し評価を行った。von Frey test では 10 g von Frey filament を用いて足底の刺激を 10 回行い、逃避行動の回数を計測した。hot plate test では 52 \pm 1 $^{\circ}\text{C}$ に保たれた hot plate にラットを乗せ、逃避行動までの潜時を測定した。統計解析は t 検定または Mann-Whitney U 検定を用い、 $p < 0.05$ を有意とした。

【結果】

3-NT(10 μM)の灌流投与により spontaneous EPSC(sEPSC)の頻度は 5.5 \pm 1.9 Hz から 13.6 \pm 3.9 Hz へ、振幅は 10.8 \pm 1.0 pA から 12.1 \pm 1.2 pA といずれも有意な上昇を認め、内向き電流も観察された。続いて 10 μM に加え、1 μM および 100 nM でも検討を行った。sEPSC の頻度の増加率は 10 μM 、1 μM 、100nM それぞれ、333.3 \pm 46.0 %、176.5 \pm 18.5 %、104.9 \pm 7.4 %であり、10 μM と 1 μM のみ有意な上昇を認めた。振幅の増加率はそれぞれ、112.0 \pm 3.8 %、106.1 \pm 8.1 %、94.6 \pm 2.6 %であり、10 μM

のみ有意な上昇を認めた。続いて 3-NT による内向き電流を確認し、完全に反応が消失した後に 3-NT の再投与を行った。1 回目の内向き電流は 11.8 ± 1.6 pA、2 回目の内向き電流は 14.2 ± 2.7 pA であり有意な差は認められなかった。3-NT の作用機序を解明するため興奮性神経伝達物質のグルタミン酸の受容体である AMPA/kainate 受容体拮抗薬 CNQX ($20 \mu\text{M}$) 存在下で検討を行ったが、3-NT による反応は観察されなかった。続いて Na^+ チャネル遮断薬 Tetrodotoxin (TTX $0.5 \mu\text{M}$) により軸索伝導を阻害し、神経終末部に限局した神経活動である微小 EPSC (miniature EPSC; mEPSC) を観察した。TTX 存在下で 3-NT の灌流投与を行ったが投与前の mEPSC の頻度と振幅は 3.9 ± 1.4 Hz、 9.7 ± 1.5 pA であり、投与後はそれぞれ 4.5 ± 2.1 Hz、 9.1 ± 1.2 pA といずれも有意な上昇を認めなかった。続いて、抑制性伝達における 3-NT の作用を検討するため、以下の検討を行った。尚、抑制系の検討では反応をシナプス間隙に限定するため TTX 存在下で検討を行った。3-NT ($10 \mu\text{M}$) の灌流投与により微小 IPSC (miniature IPSC; mIPSC) の頻度は 2.3 ± 0.4 Hz から 2.1 ± 0.4 Hz と有意な変化を認めなかったが、振幅に関しては 17.1 ± 0.9 pA から 14.0 ± 0.7 pA へと有意な低下を認めた。続いて glycine 受容体拮抗薬 strychnine ($2 \mu\text{M}$) 存在下で 3-NT の灌流投与を行ったところ、頻度は 1.5 ± 0.4 Hz から 1.8 ± 0.6 Hz と有意な変化を認めなかったが、振幅に関しては 14.6 ± 1.1 pA から 11.6 ± 0.7 pA へと有意な低下を認めた。一方 GABA 受容体拮抗薬 bicuculline ($20 \mu\text{M}$) 存在下で 3-NT の灌流投与を行ったが、投与前の頻度と振幅はそれぞれ 1.4 ± 0.3 Hz、 13.1 ± 1.1 pA であり、投与後はそれぞれ 1.5 ± 0.3 Hz、 13.1 ± 1.3 pA といずれも有意な変化を認めなかった。von Frey test ではコントロール群は 2.6 ± 0.6 回であったが、3-NT 髄腔内投与群では 5.5 ± 0.8 回と有意に高値であった。hot plate test ではコントロール群は 19.0 ± 2.6 秒であったが、3-NT 髄腔内投与群は 11.2 ± 1.2 秒と有意に短かった。

【考察・結論】

本研究により 3-NT は脊髄後角において sEPSC の頻度・振幅の増大作用を有することが明らかとなった。その反応は濃度依存性を示し、脱感作の傾向は認めなかった。CNQX および TTX を用いた実験から、3-NT は興奮性介在ニューロンを介して、グルタミン酸放出を促すことが示唆された。さらには、3-NT は mIPSC の振幅を低下させる作用を有することが明らかとなり、その反応は glycine 受容体ではなく GABA 受容体への作用によることが示唆された。以上の結果から、3-NT は興奮性介在ニューロンの GABA 受容体を抑制することで興奮性介在ニューロンを活性化し、グルタミン酸の放出を促すことが示唆された。過去の報告では、GABA 受容体拮抗薬は興奮性介在ニューロンを活性化し sEPSC の増多を来すことが報告されており、本研究結果とも矛盾しない。また行動学実験では、3-NT の髄腔内投与は疼痛感受性を増強させることが示唆された。RNS による疼痛増強作用は数多く報告されているが、本研究により明らかとなった 3-NT の作用機序とはいずれも異なるものであり、3-NT の作用機序解明は窒素化ストレスと疼痛に関連する新しい視点を提供するものである。

審査の要旨 (審査の日、方法、結果)

令和8年1月27日・1月30日論文審査委員は学位申請者の出席を求め、上記論文の審査を行った。

本研究は、窒素化ストレスの最終生成物である 3-Nitrotyrosine (3-NT) が脊髄後角細胞に与える作用を、電気生理学的および行動学的手法を用いて明らかにすることを目的として実施された。窒素化ストレスは変形性関節症や椎間板変性症をはじめとする痛みを伴う整形外科領域の疾患に関与することが報告されており、活性窒素種 (RNS) は組織障害や疼痛を引き起こす主要因として広く知られている。3-NT はこれまで RNS の安定したバイオマーカーとして利用されてきたが、近年では単なるマーカーにとどまらず、神経毒性や細胞障害性など生理活性をもつ物質として注目されつつある。しかし、3-NT が直接的に疼痛を誘発または増強するという報告は乏しい。本研究では 5-6 週齢の Sprague-Dawley 系ラットを用い、腰膨大部を含む脊髄スライス標本を作製し、whole-cell patch-clamp 法によって脊髄後角第 II 層の神経活動を記録した。膜電位を -70 mV に固定した条件で興奮性シナプス後電流 (EPSC) を、 0 mV に固定した条件で抑制性シナプス後電流 (IPSC) を観察し、3-NT を灌流投与することで電気生理学的に解析を行った。行動学的評価としては、3-NT ($10 \mu\text{M}$) をラットの髄腔内に投与した後、von Frey test および hot plate

testにより疼痛感受性の変化を評価した。3-NT (10 μ M) 灌流により spontaneous EPSC (sEPSC) の頻度は有意に増加し、振幅も上昇した。さらに内向き電流も観察され、3-NTの興奮性作用が示唆された。濃度依存性の評価では、10 μ Mおよび1 μ MでsEPSCの頻度の増大が認められたが、100 nMでは有意な増大を認めず、3-NTの作用の濃度依存性が示唆された。3-NT投与を繰り返した際には、内向き電流の大きさに有意差はみられず、3-NTの反復投与による脱感作の傾向はないことが示唆された。作用機序を検討するためCNQX存在下で記録を行ったところ、3-NTによる内向き電流は消失し、この作用はAMPA受容体を介したものであることが明らかとなった。またTTX存在下ではminiature EPSC (mEPSC) の頻度・振幅ともに有意な変化を認めず、3-NTが神経終末部に直接作用してグルタミン酸放出を増強するのではなく、興奮性介在ニューロンを介して間接的にEPSCを増強していることが示された。一方、抑制系に対する作用を検討したところ、miniature IPSC (mIPSC) の頻度に変化はなかったが、振幅が有意に低下したことから、3-NTは後シナプスにおいて抑制性伝達を減弱することが示唆された。さらに、glycine受容体拮抗薬strychnine存在下でもmIPSCの振幅は低下した一方で、GABA受容体拮抗薬bicuculline存在下では変化を認めなかったことから、3-NTの作用はGABA受容体を介していることが明らかとなった。興奮性介在ニューロンにおいてGABA作動性抑制が減弱すると、興奮性介在ニューロンが脱抑制によって活性化し、結果としてグルタミン酸放出が増強されることが過去の文献でも示されており、本研究結果と合致する。行動学実験では、3-NT髄腔内投与群はvon Frey testで逃避反応回数が増加し、hot plate testでは疼痛回避反応までの潜時が短縮した。これは3-NTがin vivoにおいても疼痛感受性を高める作用を有し、脊髄レベルでの電気生理学的変化が行動変容として現れることを示している。以上の結果から3-NTは脊髄後角において、GABA受容体を阻害することによって抑制性伝達を減弱することに加え、興奮性介在ニューロンのGABA受容体を抑制し介在ニューロンの活動を高めグルタミン酸放出を増加させることで興奮性伝達を増強することが示された。これは従来知られてきたRNSの疼痛誘発・増強作用とは全く異なる作用機序であり、本研究により3-NTそのものが疼痛調節に直接関わる生理活性物質として機能することが明らかとなった。

本研究は、窒素化ストレスと疼痛の関係について新たな視点を提供し、慢性疼痛発症の基盤機序や治療標的探索に寄与する成果と考えられ、学位論文として価値あるものであるものと認めた。

学位記番号	博(医)甲第709号		
学位授与の日	令和8年3月24日		
氏名	鈴木 琢也		
学位論文の題目	Ultrasound Irradiation as a Candidate Procedure to Improve the Transdermal Drug Delivery to the Tail Edema of a Mouse Model (マウス尾部浮腫モデルに対する経皮的薬物送達を改善する手法としての超音波照射について)		
論文審査委員	主査	教授 山田 宏	
	副査	教授 中田 正範	教授 朝村 真一

論文内容の要旨

【緒言】

原発性リンパ浮腫（以下、リンパ浮腫）は、癌治療に伴うリンパ節廓清や放射線治療などの外的要因によりリンパ流が障害されることで生じる。リンパ浮腫は一度発症すると根治は困難であり、重症化すると繰り返す蜂窩織炎や象皮症を生じることで生活の質が著しく低下する。薬物治療については現時点では確立されたものが存在せず、今後のリンパ浮腫治療の鍵となりうる。超音波を用いるソノポレーション法は通常では浸透しにくい高分子物質を皮膚や細胞膜を通過させる方法として知られておりリンパ浮腫における薬剤経皮投与の実用化に有用な可能性がある。本研究では当教室で確立したマウス尾部リンパ浮腫モデルを用いて、外用薬とソノポレーション法の併用の効果について検討し、リンパ浮腫に対する低侵襲の治療法の開発を目的とした。

【方法】

ICR 雄マウス（生後2か月令：日本クレア）を実験に使用した。すべての手順とプロトコールは和歌山県立医科大学の動物研究委員会による承認を得た（承認番号 1156）。久米川らの既報に従ってリンパ浮腫モデルを作成した。

高分子物質の経皮投与に対する有効性を検討するために蛍光標識 (FITC) デキストラン (2000kDa, PG research, Japan) を正常マウス尾部に塗布し Sonitron 2000N (Richmar, USA) を用いて同部位にてソノポレーション法を実施した。

薬剤投与の効果を解析するために術後7日および14日時点でクロベタゾールプロピオン酸ローション (Rakool, Japan) を浮腫部位に塗布し、同部位にソノポレーション法を実施した。対照群は同条件での超音波照射のみ実施した。術後7日、14日、21日、28日に尾の直径をデジタルキャリパーにて測定した。浮腫部の体積は、既報の近似式を使用して算出し、体積の経時的変化を解析、術後28日の計測後に組織採取を行った。

採取した組織をパラフィン包埋し Hematoxylin Eosin 染色にてリンパ管の拡張について確認を行った。抗 CD4 抗体による免疫組織染色を実施し、蛍光顕微鏡にて観察した。1視野内 (360 μm × 270 μm) におけるリンパ管周囲 100 μm 内の CD4 陽性細胞数を計測した。また、凍結切片を用いてオイルレッド O 染色を行い、リンパ管周囲の脂肪組織を検出した。

【結果】

FITC デキストラン塗布部位に超音波照射することで同分子が皮膚基底層より深部に到達する事を確認した。今回の浮腫モデルに対してクロベタゾールプロピオン酸ローションの塗布とソノポレーション法の併用群（以下併用群）において、超音波照射のみの群（以下単独群）と比較して尾部体積の増加が有意に抑制された。さらに、組織形態の観察では併用群でリンパ管の拡張が抑制された。また、皮下組織の腫脹については単独群で顕著にみられ、併用群では軽微であり尾部体積の増加抑制が反映されていると考えられた。オイルレッド O 染色では併用群にてリンパ管周囲の脂肪沈着の抑制が確認され、慢性リンパ浮腫における症状改善効果が示唆された。CD-4 の免疫組織化学染色では併用群のリンパ管周囲の CD-4 陽性 Th 細胞数が有意に減少していた。

【考察】

FITC デキストランを使用した経皮投与実験では 2000kDa の同分子の皮膚基底層より深層への透過を見出した。このことにより、特に浮腫部における経皮投与では容易に皮膚を透過できない薬剤の経皮投与に超音波照射の併用が有効である可能性を初めて示した。また実際に臨床で頻用されている外用薬を用いたモデル実験では腫脹やリンパ管の拡張といった症状が抑制されたことが確認された。今後の課題としては今回使用した副腎皮質ステロイド以外の既存の薬剤への応用や経口、経静脈投与の困難な新規薬剤の投与への応用を検討していく必要がある。

審査の要旨（審査の日、方法、結果）

令和 8 年 1 月 27 日、論文審査委員は学位申請者の出席を求め論文審査を行った。

リンパ浮腫はリンパ循環が障害を受けることで浮腫や皮膚硬化などの症状を呈する疾患である。適切な治療を受けずに経過すると不可逆のリンパ管変性が進行し、根治が困難となる為に早期診断と治療開始が重要である。現在わが国で行われているリンパ浮腫治療は理学療法と生活指導を組み合わせた複合的治療と、リンパ循環の再建を目的とした手術治療に大別される。一方で薬物治療についてはエビデンスが確立されたものが存在せず、新たな薬物療法を確立することはリンパ浮腫診療に寄与すると考えられる。薬物投与で問題となるのが全身投与による副作用と局所投与における皮膚のバリア機能である。本論文では皮膚のバリア機能を克服し、薬剤の局所投与を可能とするためにソノポレーション法の有効性についての解析を実施した。

教室で樹立された持続的に発症するマウス尾部リンパ浮腫モデルを使用し、浮腫部分に対するソノポレーション法を用いた経皮投与の有効性を解析した。浮腫部分に対して高分子量の FITC デキストランを塗布、ソノポレーション法を実施し、同法によって投与物質の透過性が向上するか解析した。また、薬剤としてクロベタゾールプロピオン酸を使用し、リンパ浮腫の病態である浮腫、脂肪細胞の肥大化の抑制効果についても解析を行った。さらに浮腫の増悪に関与する CD4 陽性 T 細胞の動態に対して、免疫組織化学染色を実施し、薬剤投与による影響を解析した。

はじめに皮膚透過性の低い高分子量 (2000kDa) の FITC 標識デキストランを浮腫部に塗布し、ソノポレーション法を実施したところ、処置を行わない塗布単独では透過が困難であった皮膚基底層を超えて FITC 標識デキストランを浸透させることが可能であった。また、抗炎症作用を有するクロベタゾールプロピオン酸をソノポレーション法併用で外用することにより、尾部体積の増加や脂肪細胞の肥大化が抑制され、リンパ管周囲の CD4 陽性 T 細胞数が減少することを確認した。

本論文ではリンパ浮腫モデルにおいて、ソノポレーション法を用いることで高分子量の投与物質の透過性を向上させることを示し、実際に薬剤を外用することで症状の進行が抑制されることも示した。本論文はソノポレーション法が浮腫部の薬剤経皮投与において、従来では透過性が低く使用が困難とされた薬剤を使用できる可能性を示し、リンパ浮腫治療の発展に寄与することが期待され、学位論文として価値あるものと認めた。

学位記番号	博(医)甲第710号		
学位授与の日	令和8年3月24日		
氏名	坂田 康裕		
学位論文の題目	Deep tissue injury in patients with spinal cord injury: a magnetic resonance imaging-based risk assessment study (脊髄損傷患者の深部組織損傷: 磁気共鳴画像 (MRI) に基づくリスク評価研究)		
論文審査委員	主査	教授 幸田 剣	
	副査	教授 近藤 稔和	教授 朝村 真一

論文内容の要旨

【緒言】

脊髄損傷 (spinal cord injury: SCI) 患者では、感覚障害や長時間の車いす坐位により、皮膚が正常に見えても深部から損傷が進行する深部組織損傷 (deep tissue injury: DTI) が発生しやすい。DTI は皮膚表面の変化が乏しいため早期診断が難しく、深達性褥瘡への進展を防ぐには深部レベルでの早期検出が不可欠である。従来、視診や触診では限界があり、近年は超音波検査や MRI による診断的意義が注目されているが、MRI を用いた SCI 患者でのスクリーニング研究は少ない。本研究では、MRI による DTI の発生率と危険因子を明らかにすることを目的とした。

【方法】

対象は 2022 年 5 月～2024 年 5 月に吉備高原医療リハビリテーションセンターへ入院した慢性期 SCI 患者 56 例 (男性 46 例、女性 10 例、平均年齢 46.7 歳) であり、全例で日常的に車いすを使用していた。骨盤部 MRI を施行し、皮下脂肪または筋層内に異常信号を認めるものを DTI 陽性と定義した。同時期に 12MHz プローブによる超音波検査を行い、低エコー域や層構造の乱れを陽性所見とした。さらに、体組成 (BMI、坐骨部における軟部組織の厚み)、坐位関連要因 (1 日の車いす使用時間、除圧動作の頻度、座面圧力値)、および血液検査 (Alb、CK、ALP、CRP、赤沈 60 分値) を併せて評価した。統計解析には、単変量解析および多変量ロジスティック回帰分析を用いて独立した危険因子を同定した。

【結果】

MRI で 112 坐骨部位中 33 部位 (29.5%) に DTI を認めた (図 1)。超音波検査ではそのうち 15 部位 (45.5%) で一致した。MRI 陽性群では陰性群に比して車いす使用時間が長く (8.6 ± 4.1 時間 vs 7.1 ± 2.8 時間, $p=0.048$)、坐骨部における軟部組織の厚みが大きかった ($25.5 \pm 9.6\text{mm}$ vs $22.2 \pm 3.9\text{mm}$, $p=0.038$) (図 2)。

多変量解析の結果、長時間の車いす使用 ($p=0.018$) および坐骨部における軟部組織の厚みの増加 ($p=0.028$) が独立した危険因子であり、除圧動作の頻度は保護的要因 ($p=0.031$) として抽出された (図 3)。一方、BMI、座面圧力値、血液検査項目に有意差は認めなかった (図 4)。

【考察】

MRI によるスクリーニングにより、SCI 患者の約 3 割に無症候性の深部組織損傷を示唆する所見を認めた。STIR 像では皮下脂肪および筋層に高信号を呈し、超音波検査では検出困難な早期病変を可視化できた。

費用面や撮像時間の負担、さらに実施可能な施設が限られているという現状を踏まえると、MRI を全例に施行することは現実的でない中で、スクリーニングを優先すべき SCI 患者の特徴を明らかにした点に本研究の意義がある。具体的には、「車いす乗車時間が長い」「坐骨部における軟部組織の厚み」「除圧頻度が少ない」患者は高リスク群と位置づけられ、これらの条件を有する症例に対して選択的に MRI を実施する戦略が合理的であると考えられた。

長時間の坐位は持続的圧迫による虚血を惹起し、皮下脂肪厚の増加は緩衝作用を有しつつも剪断応

力を増強させ、深部組織傷害の発生に寄与すると考えられた。さらに、除圧動作の頻度低下は圧迫時間を延長させ、DTI リスクを増大させる要因であることが示唆された。これらはいずれも行動や環境調整により修正可能な要素であり、リハビリテーション指導において重要な介入指標となる可能性が示唆された。

本研究で同定された「車いす乗車時間が長さ」・「坐骨までの軟部組織の厚みが大きい」・「除圧頻度の少なさ」といった危険因子を有する SCI 患者を対象に、選択的に MRI スクリーニングを行うことは、潜在的 DTI の早期発見および重症化予防に有用であると考えられる。このリスク層別化に基づくアプローチにより、早期段階での潜在的 DTI 検出と、深達性褥瘡への進展予防が期待される。

【結 語】

本研究より、「車いす乗車時間が長く」・「坐骨までの軟部組織の厚みが大きい」・「除圧頻度の少ない」脊髄損傷者は、深部組織損傷のリスクとなりうることが示唆された。

審査の要旨（審査の日、方法、結果）

令和 8 年 1 月 27 日、論文審査委員は学位申請者の出席を求め、上記論文の口頭審査を行った。

脊髄損傷（spinal cord injury : SCI）患者では、感覚障害や長時間の車いす坐位により、皮膚表面に明らかな変化を伴わずに深部から損傷が進行する深部組織損傷（deep tissue injury : DTI）が発生しやすい。DTI は早期診断が困難であり、深達性褥瘡への進展を防ぐためには、深部レベルでの早期検出および危険因子の同定が重要な課題である。しかし、SCI 患者を対象とした MRI による DTI スクリーニング研究はこれまで十分に行われていなかった。

本研究では、慢性期 SCI 患者を対象に骨盤部 MRI を用いた DTI スクリーニングを行い、DTI の発生率および関連する危険因子について包括的に検討した。その結果、MRI により約 3 割の坐骨部位に無症候性 DTI を示唆する所見が認められた。また、多変量解析により、長時間の車いす使用および坐骨部における軟部組織の厚みの増加が DTI の独立した危険因子であり、除圧動作の頻度は保護的要因であることが明らかとなった。一方、BMI や座面圧力値、血液検査項目との関連は認められなかった。さらに、本研究は超音波検査との比較も行い、MRI が超音波では検出困難な早期深部病変を可視化し得ることを示した点で意義深い。MRI を全例に施行することが現実的でない中で、高リスク SCI 患者を層別化し、選択的に MRI スクリーニングを行うという臨牀的に実践可能な戦略を提案した点は、本研究の大きな特徴である。

以上より、本研究は SCI 患者における DTI の病態理解を深化させるとともに、早期発見および重症化予防に資する新たな臨牀的知見を提供するものであり、リハビリテーション医療および褥瘡予防戦略の発展に寄与するものと考えられる。よって、本論文は博士學位論文として価値あるものと認められた。

学位記番号	博(医)甲第711号		
学位授与の日	令和8年3月24日		
氏名	桑添 博紀		
学位論文の題目	Complement Component 3 Promotes Regeneration of Olfactory Receptor Neurons. (嗅神経再生における補体 C3 の関与)		
論文審査委員	主査	教授 神人 正寿	
	副査	教授 保富 宗城	教授 井上 徳光

論文内容の要旨

【諸言】

嗅上皮は病原体の侵入門戸に位置することから、嗅覚機能に加え感染防御機能も併せ持つ。また嗅上皮に存在する嗅神経細胞(ORN; Olfactory receptor neuron) は神経細胞でありながら生後から死滅と再生を繰り返すことが知られている。嗅上皮は嗅覚と感染防御の相反する機能を両立し恒常性を維持する。しかしこれまで嗅上皮における嗅覚と感染防御の相互作用からの恒常性維持の分子機序は十分に解明されていない。補体は自然免疫の中核を担う因子であるが、傷害組織の再生を促進する働きがあることが近年明らかになった。このことは鼻腔では補体が自然免疫を活性化するとともに、嗅上皮再生を促進し恒常性を維持する可能性を示唆するものである。

【方法】

本研究ではメチマゾールによる嗅上皮傷害モデルを用いて組織学的検査、行動学的嗅覚検査、分子生物学的検査により多面的に嗅上皮傷害後の嗅覚の再生と補体の関与を調査した。マウスは生後6週齢の野生型(C57BL/6J)およびC3欠損(C3 KO)のマウスを用いた。①嗅上皮におけるC3の局在、②嗅上皮傷害後の再生過程、③嗅上皮再生過程における免疫細胞の誘導、④鼻腔組織における成長因子とケモカイン、⑤嗅上皮の再生に関与する補体経路について調べた。

【結果】

嗅上皮損傷後にORN前駆細胞の増殖は活性化されるが、C3KOマウスでは未成熟なORNが細胞死に至らず蓄積することでORNが成熟されず嗅上皮の再生と嗅覚の回復が遅延することが示された。また、メチマゾール投与後の嗅上皮再生過程において鼻腔内に好中球が誘導され嗅上皮上の細胞列にC3と好中球がともに存在することを示し、好中球とC3の活性化が未熟ORNの除去に関与することが示唆された。

【考察】

本研究は病原体感染時に活性化される補体C3がウイルス感染後嗅覚障害の抑制と病原体除去という二重の機能を果たす可能性が示唆される。

審査の要旨 (審査の日、方法、結果)

令和8年1月28日論文審査委員は学位請求者の出席を求め、上記論文の審査を行った。

本研究は嗅上皮の再生過程におけるORNの成熟と補体C3の関わりを明らかにした。嗅上皮の再生過程では未熟で不完全な嗅神経細胞が生じ、C3活性によりそれを除去することで成熟を促し嗅神経の再生を促進すると考えられた。

本論文は感染防御に作用するC3が嗅覚保護にも同時に関与する嗅上皮再生の機序に関する新たな知見を示し、嗅覚障害に対する新たな治療戦略につながる可能性を示したものであり、学位論文として価値あるものとして認めた。

学位記番号	博(医)甲第712号		
学位授与の日	令和8年3月24日		
氏名	大澤 恒介		
学位論文の題目	SGLT2 inhibitors increase low serum magnesium levels in patients with chronic kidney disease immediately after treatment (慢性腎臓病の患者においてSGLT2阻害薬投与後早期から血清マグネシウム値の上昇を認める)		
論文審査委員	主査	教授 松岡 孝昭	
	副査	教授 荒木 信一	教授 園木 孝志

論文内容の要旨

【緒言】

マグネシウム (Mg^{2+}) は体内で4番目に多い陽イオンであり、多数の生物学的過程に必須で、あらゆる臓器系の機能に不可欠である。正常生理条件下では、これらの機能を支えるため、血清 Mg^{2+} 濃度は通常 1.7-2.6 mg/dL (0.7-1.1 mmol/L) の範囲に維持されている。血清 Mg^{2+} 濃度の変化は、摂取不足、腸管での Mg^{2+} 吸収障害、腎における Mg^{2+} 再吸収障害などで生じうる。腎は Mg^{2+} 恒常性の維持に中心的役割を果たすため、慢性腎臓病 (CKD) 患者では血清 Mg^{2+} 異常はよくみられる。CKD 患者では、低 Mg 血症は心血管イベントおよび全死亡のリスク上昇と関連している。

ナトリウム-グルコース共輸送体 2 (SGLT2) 阻害薬は、血糖降下作用にとどまらず、2型糖尿病の有無を問わず腎・心血管保護効果を示すことが、多数の臨床試験で示されている。機序は未解明な点が残るものの、2型糖尿病患者を対象としたランダム化比較試験では、SGLT2 阻害薬が血清 Mg^{2+} 上昇させることが報告されている。しかし、慢性腎臓病患者における報告はない。我々は、慢性腎臓病を有する患者において、SGLT2 阻害薬が血清 Mg^{2+} 値上昇作用を認めるかを明らかにする。そして血清 Mg^{2+} 上昇作用を認める場合、SGLT2 阻害薬投与後のどのタイミングから血清 Mg^{2+} 上昇作用を示すのか、血清 Mg^{2+} 値上昇に関連する因子についても探索する。SGLT2 阻害薬投与前および投与後 1, 3, 6 か月の血清 Mg^{2+} 濃度の測定データが揃っている CKD 患者を対象とした後ろ向き観察研究を実施した。

【材料と方法】

本研究は和歌山県立医科大学倫理委員会の承認 (承認番号 3670) を得て実施した。2017年1月1日～2022年12月31日の間に当院腎臓内科外来で SGLT2 阻害薬 (ダパグリフロジン、エンパグリフロジン、カナグリフロジン、イプラグリフロジン) を新規導入した CKD 外来患者を後ろ視的に抽出した。抽出された 148 例のうち、既処方 20 例、導入 6 か月以内の中止 5 例、血清 Mg^{2+} 濃度のデータ欠如 61 例を除外し、最終 62 例を解析対象とした (投与前 eGFR < 15 mL/min/1.73m² は除外)。血清 Mg^{2+} は投与前、1, 3, 6 か月に測定した。投与前のベースライン血清 Mg^{2+} で三分位層別 (low tertile: ≤ 1.9 , middle tertile: 2.0-2.1, high tertile: ≥ 2.2 mg/dL) を行い、反復測定分散分析で経時変化を評価した。主要アウトカムは投与前から投与後 6 か月の血清 Mg^{2+} 変化量 (ΔMg) であり、年齢・性別・ベースラインの血清 Mg^{2+} ・eGFR・糖尿病の有無・Na-Cl (酸塩基の簡便指標)・リン・酸化マグネシウム内服で調整した多変量線形回帰により規定因子を推定した。

【結果】

解析対象 62 例のベースライン特性は、平均年齢 64.6 歳、eGFR 中央値 33.5 mL/min/1.73m²、平均血清 Mg^{2+} 2.03 mg/dL (範囲 1.5-2.6) であった。CKD ステージは G3 が 30 例、G4 が 25 例、G1 または G2 が 7 例であった。SGLT2 阻害薬の内訳は、ダパグリフロジン 27 例、エンパグリフロジン 26 例、カナグリフロジン 7 例、イプラグリフロジン 2 例であった。SGLT2 阻害薬開始後、血清 Mg^{2+} は 1 か月の時点から有意に上昇し、3・6 か月でも持続した (1, 3, 6 か月の平均 \pm SEM: 2.10 \pm 0.03, 2.13 \pm 0.03, 2.16 \pm 0.04 mg/dL; ΔMg : +0.13 mg/dL)。ベースライン血清 Mg^{2+} 三分位では、Low tertile・Middle tertile で 1, 3, 6 か月のいずれもベースラインと比べ有意な上昇を認めたが、High tertile では有意な上昇を認めなかった。投与前に低 Mg 血症 (<1.7 mg/dL) を認めた 5 例中 4 例は 6 か月で基準範囲 (1.7-2.6 mg/dL) へ改善し、新規の低 Mg 血症は認めなかった。高 Mg 血症 (>2.6 mg/dL) は 2 例に認めたが、いずれも無症候であった。 ΔMg を従属変数とした多変量線形回帰では、ベースラインの血清 Mg^{2+} および Na-Cl と独立した説明変数として該当し、糖尿病の有無やベースラインの eGFR は該当しなかった。

【考察】

本研究では、CKD 患者において SGLT2 阻害薬が投与後 1 か月という早期から血清 Mg^{2+} を上昇させ、その増加が 6 か月まで持続することを示した。とくにベースラインの血清 Mg^{2+} が低い集団 (Low/Middle tertile) で効果が明確であり、High tertile では有意な上昇を認めなかった。さらに、 ΔMg を従属変数とした多重線型回帰分析では、ベースラインの血清 Mg^{2+} と Na-C1 が独立した説明変数として該当し、投与前の血清 Mg^{2+} と酸塩基状態が SGLT2 阻害薬による血清 Mg 上昇作用に関連しうることが示唆された。先行研究では、2 型糖尿病を対象とした RCT で SGLT2 阻害薬による血清 Mg^{2+} の上昇が報告されている。本研究の結果は、2 型糖尿病を対象とした既報の報告と整合する。そして CKD 患者における早期からの血清 Mg^{2+} の上昇、とくに血清 Mg^{2+} が低い群での上昇を認めたことと、酸塩基指標 (Na-C1) の関連を示した点で新規性を有する。

【結語】

本研究の結果より、CKD 患者において、SGLT2 阻害薬の投与で血清 Mg^{2+} 上昇を認めることが明らかになった。さらに、3 群位に分けた場合、低値群、中間群でのみ血清 Mg^{2+} の上昇作用があることを示すことができた。

審査の要旨 (審査の日、方法、結果)

令和8年1月27日および 2月3日に、論文審査委員は学位請求者の出席を求め、上記論文の審査を行った。

本論文は、慢性腎臓病 (CKD) 患者における SGLT2 阻害薬投与後の血清マグネシウム (Mg) 濃度の経時的変化と、その変化に関連する因子を明らかにすることを目的とした後ろ向き観察研究である。CKD 患者では低 Mg 血症が心血管イベントや全死亡と関連することが知られている。血糖降下作用のみならず、心保護、腎保護作用を有するナトリウム-グルコース共輸送体 2 (SGLT2) 阻害薬であるが、腎機能の保たれた 2 型糖尿病患者において血清 Mg 上昇作用が報告されている。しかし、CKD 患者においては明らかではなかった。今回、本論文は、CKD 患者における SGLT2 阻害薬投与後の血清 Mg 上昇作用を評価し、その変化に関連する因子を検討することを目的としている。

研究方法として、和歌山県立医科大学倫理委員会承認の下 (承認番号 3670)、2017 年 1 月 1 日～2022 年 12 月 31 日に SGLT2 阻害薬を新規導入した CKD 外来患者を抽出し、必要データの欠如等を除外した 62 例を解析対象とした。血清 Mg は投与前、投与後 1・3・6 か月の測定値を取得し、反復測定分散分析により評価した。SGLT2 阻害薬投与 6 か月後の血清 Mg 変化量 (ΔMg) を従属変数とし、年齢・性別・ベースライン Mg・eGFR・糖尿病の有無・Na-C1 差・リン・酸化マグネシウム内服を説明変数に組み込んだ多重線形回帰により ΔMg と関連する因子を検討した。

その結果、SGLT2 阻害薬開始後、血清 Mg は投与後 1 か月の早期から有意に上昇し、3 か月、6 か月でも増加が持続した ($\Delta Mg +0.13 \text{ mg/dL}$)。投与前の血清 Mg で三分位に分けた群別の解析では、low および middle tertile で一貫して有意な上昇を認めた一方、high tertile では有意な上昇を認めず、ベースライン Mg が低い集団ほど効果が明確であることが示された。さらに、投与後に新規の低 Mg 血症は認めなかった。投与後の高 Mg 血症 ($\geq 2.7 \text{ mg/dL}$) は 2 例で認めたが、無症候性であった。多重線形回帰分析では ΔMg がベースライン Mg および Na-C1 差と独立して関連し、投与前の血清 Mg 値と酸塩基状態が影響しうる点を示唆した。

以上より、本論文は、CKD 患者において SGLT2 阻害薬が投与後早期から血清 Mg を上昇させ、その効果がベースライン血清 Mg の低い群でより顕著であること、ならびに酸塩基指標 (Na-C1 差) が Mg 変化と関連しうることを明らかにした。本研究は、CKD 患者において SGLT2 阻害薬が低 Mg 血症の改善にも有用性を示しており、学位論文として価値あるものとして認めた。

学位記番号	博(医)甲第713号		
学位授与の日	令和8年3月24日		
氏名	村上 圭秀		
学位論文の題目	Rheumatoid meningitis in the absence of active synovitis: A potential association of semaphorin4A (活動性滑膜炎を欠いたリウマチ性髄膜炎：セマフォリン 4A との関連の可能性)		
論文審査委員	主査	教授 村田 顕也	
	副査	教授 井上 徳光	教授 宮本 勝一

論文内容の要旨

はじめに

リウマチ性髄膜炎 (rheumatoid meningitis, RM) は関節リウマチ (rheumatoid arthritis, RA) の稀な中枢神経合併症で、重篤な後遺症を残す症例もある。従来、RM は RA に長期罹患し活動性の高い滑膜炎を有する患者に発症することが多いとされてきたが、近年、滑膜炎の活動性が乏しい RA 症例や、滑膜炎の出現前に RM を発症する症例の報告が散見される。RM に特異的なバイオマーカーは確立しておらず、診断や病勢評価に苦慮することがある。

Semaphorin4A (Sema4A) は免疫調節作用を持つ分子で、RA において滑膜炎の活動性と関連することが報告されている。しかし、RM における Sema4A の臨床的意義は明らかにされていない。

本研究では、活動性滑膜炎を欠いた RM 3 例を解析し、血清および脳脊髄液中の Sema4A の変動と病勢との関連を検討した。

方法

2014年4月から2024年3月までに和歌山県立医科大学附属病院脳神経内科に入院した RM 3 例を対象とした。疾患対照群として、同院リウマチ・膠原病内科に通院していた RA 患者 10 例を登録した。また、病理学的検査の陰性対照として筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) 患者 1 例を登録した。RA の分類は、American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism2010 分類基準に基づいて行った。RM の診断は、①RA の既往または髄膜炎発症後に RA の診断、②頭部 MRI で軟膜炎の所見、③感染症・腫瘍・他の自己免疫疾患の除外、をすべて満たすものとした。臨床データ (関節所見、血液検査、脳脊髄液検査、画像検査、治療経過など) を後方視的に収集した。

Sema4A 濃度は enzyme-linked immunosorbent assay を用い、血清は 100 倍希釈、脳脊髄液は 2.5 倍希釈で測定した。軟膜生検組織でヘマトキシリン・エオジン染色と Sema4A の免疫組織化学染色を行った。統計解析は Mann-Whitney の U 検定および Fisher の正確確率検定を使用した。

結果

RM 3 例はいずれも活動性滑膜炎を伴わず、痙攣 (2 例) と歩行障害・認知機能障害 (1 例) で発症した。3 例とも血清中の抗 cyclic citrullinated peptide (CCP) 抗体は陽性で、脳脊髄液中の抗 CCP 抗体は 2 例で検出された。脳脊髄液中の蛋白増加および細胞数増加は 2 例にみられ、IgG index の上昇とオリゴクローナルバンド陽性は 1 例で認められた。脳脊髄液中の interleukin-6 (IL-6) は全例で寛解期に低下していた。頭部 MRI では、全例で脳表に fluid-attenuated inversion recovery 高信号と diffusion-weighted imaging 高信号の病変を認め、2 例で軟膜に造影効果を認めた。いずれもグルココルチコイドに良好に反応した。

Sema4A は血清および脳脊髄液で急性期に上昇し、寛解期に低下した。RA 対照群と比較すると、RM 群において血清 Sema4A は有意に高値であった (23.8 vs 7.48 ng/ml, $p=0.014$)。一方で、RA 群と RM 群で RA の活動性に有意差はなかった。1 例で軟膜生検が行われ、壊死と単核球浸潤を伴う肥厚がみられ、一部の浸潤細胞および間質に Sema4A が発現していた。

考察

RM では活動性滑膜炎を欠く症例においても血清および脳脊髄液中で Sema4A が上昇し、RM の病勢と相関する可能性が示唆された。これまで、RM の病勢評価には脳脊髄液中の蛋白・細胞数、抗 CCP 抗体インデックス、IL-6、matrix metalloprotease-9、C-X-C motif chemokine ligand 13 の有用性が検討されてきたが、それらの報告の多くは 1 例のみの症例報告であった。一方、本研究では 3 例で脳脊髄液中の Sema4A が急性期に上昇、寛解期に低下したことから、RM 活動性の指標となる可能性がある。

軟膜の間質や炎症細胞に Sema4A が発現していたことから、Sema4A の発現が軟膜炎を惹起している可能性がある。Sema4A は RA の滑膜で IL-6 の産生を誘導することが報告されており、本研究でも脳脊髄液中の IL-6 が上昇したことから、Sema4A-IL-6 axis が RM 病態の一部を担う可能性が示唆された。

本研究の限界は、症例数が少ないこと、感染性髄膜炎や他の自己免疫性髄膜炎との比較が未実施であること、軟膜組織で Sema4A を発現する細胞を同定できなかったことである。

結論

Sema4A が RM の病態に関与している可能性があり、診断および病勢評価にも有用である可能性がある。

審査の要旨（審査の日、方法、結果）

令和 8 年 1 月 23 日と令和 8 年 1 月 27 日、論文審査委員は学位請求者の出席を求め、上記論文の審査を行った。

本論文の目的は、Semaphorin4A (Sema4A) が活動性滑膜炎を欠いたリウマチ性髄膜炎 (RM) の病態に関与しているかどうかを明らかにすることである。

本論文では、RM 患者 3 名、関節リウマチ (RA) 患者 10 名、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 患者 1 名を対象とした。RA の分類は、American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism2010 に基づいて行った。RM の診断は、①RA の診断、②軟膜炎の画像所見、③他疾患の除外、を満たすものとした。臨床データを後方視的に収集し、Sema4A 濃度は酵素結合免疫吸着測定法で測定した。軟膜生検組織でヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色と Sema4A の免疫組織化学染色を行った。

RM 3 例は活動性滑膜炎を伴わず、痙攣 (2 例) と歩行障害・認知機能障害 (1 例) で発症した。3 例とも血清中の抗 cyclic citrullinated peptide (CCP) 抗体は陽性で、脳脊髄液 (CSF) 中の抗 CCP 抗体は 2 例で検出された。CSF 中の蛋白増加と細胞数増加は 2 例にみられ、IgG index の上昇とオリゴクローナルバンド陽性は 1 例で認められた。CSF 中の IL-6 は全例で寛解期に低下していた。頭部単純 MRI では、全例で脳表に拡散制限を認め、2 例で軟膜に造影効果を認めた。いずれもグルココルチコイドに良好に反応した。血清および CSF 中の Sema4A は、急性期と比較して寛解期に低下していた。RA 対照群と比較すると、RM 群の血清 Sema4A は有意に高値であった。一方で、RA 群と RM 群で滑膜炎の活動性に有意差はなかった。1 例で軟膜生検が行われ、HE 染色で壊死と細胞浸潤を伴う肥厚がみられ、一部の浸潤細胞および間質に Sema4A が発現していた。ALS 患者の軟膜に Sema4A は発現していなかった。以上の結果から、Sema4A は活動性滑膜炎を欠く RM の病勢を反映し、病態に関わる可能性が示されたが、病態の機序についてはさらなる検討が必要と考えられた。

本論文は Sema4A が活動性滑膜炎を欠いた RM の病態に関わる可能性についての初めての報告であり、RM を含めた中枢性炎症性疾患の病態解明につながる可能性を示したことから、学位論文として価値あるものと認めた。

学位記番号	博(医)甲第714号		
学位授与の日	令和8年3月24日		
氏名	井口 豪人		
学位論文の題目	Intra-Tumoral Alveolar Remnants as a Prognostic Factor in Small Peripheral Lung Squamous Cell carcinoma (肺野末梢小型扁平上皮癌における肺胞構造の遺残は予後因子である)		
論文審査委員	主査	教授 江幡 正悟	
	副査	教授 村田 晋一	教授 西村 好晴

論文内容の要旨

【背景】

近年、区域切除や楔状切除などの縮小切除が標準治療となりつつある肺末梢小型肺癌の予後予測は、治療戦略上、非常に重要である。末梢小型肺癌の中で腺癌においては、既存の肺胞構造の保持・破壊と予後との関係が示されている。一方、扁平上皮癌(SqCC)においては、予後を予測する臨床病理学的因子は確立されていない。

【目的】

病理病期 IA 期の肺末梢小型 SqCC において、腫瘍辺縁における腫瘍の浸潤様式および腫瘍内における肺胞構造残存様式を評価し、両者の関連性と予後への影響を明らかにする。

【方法】

2016年1月から2022年3月において、当院で手術を施行された肺癌症例 765 例から、肺野末梢に存在し、病理病期 IA 期 (pT1a-cN0M0) である SqCC 53 例を選択し、後方視的に解析した。H&E 染色、TTF-1 および p40 免疫染色を用い、腫瘍辺縁における腫瘍の浸潤様式は alveolar-filling peripheral growth (AFPG)、lepidic-like peripheral growth (LpPG)、destructive invasive peripheral growth (DIPG) の 3 型に分類された (Figure 1 a-c)。腫瘍内部の肺胞構造残存様式は、TTF-1 陽性の非腫瘍性肺胞上皮細胞の分布パターンから、expanded alveolar remnant (EAR)、collapsed alveolar remnant (CAR)、no alveolar remnant (NAR) の 3 型に分類された (Figure 2 a-c)。ロジスティック回帰分析で腫瘍の辺縁での浸潤様式と腫瘍内部での肺胞構造残存様式の関連を検討した。腫瘍内部での肺胞構造残存様式と臨床的予後の関連について、log-rank 検定および Kaplan-Meier 法を用いて解析した。

【結果】

対象 53 例の年齢中央値は 74 歳、男性が約 8 割であり、66.1%に葉切除、33.9%に縮小切除が行われた (Table 1)。腫瘍径中央値は 18 mm であり、病理病期は IA1 7.5%、IA2 54.7%、IA3 37.8%であった。辺縁における腫瘍浸潤様式は AFPG 32.1%、LpPG 26.4%、DIPG 52.8%で、AFPG と LpPG の共存は 11.3%に認めた。腫瘍内の肺胞構造残存様式は EAR 81.1%、CAR 71.7%、NAR 17.0%で、EAR と CAR の共存は 69.8%に認めた。ロジスティック回帰分析では、AFPG は EAR と、LpPG は CAR と有意に相関が示された (Table 2)。再発は 9 例に認め、NAR の頻度は非再発群に比し再発群で有意に高かった (44.4% vs 11.4%, OR 6.24, p=0.035) (Table 1)。OS に関しては、NAR 群は EAR または CAR を有する群に比べ有意に予後不良であった (p=0.036) (Figure 3)。

【結論】

本検討により、末梢小型 SqCC の腫瘍辺縁には、肺胞腔を充填しつつ進展する AFPG、肺胞壁に沿って進展する LpPG、肺胞構造を破壊しながら浸潤する DIPG の 3 型が存在し、それぞれが腫瘍内における肺胞残存様式 (EAR、CAR、NAR) と対応することが示唆された。AFPG-EAR および LpPG-CAR は肺胞構造を保持した浸潤形式であるのに対し、DIPG-NAR は肺胞構造が消失した破壊的浸潤を反

映し、NAR は再発と全生存に関連する強い負の予後因子であることが明らかになった。NAR は、TTF-1 の免疫染色を用いることに容易に評価可能であり、日常診断への導入が可能と考えられた。

審査の要旨（審査の日、方法、結果）

令和 8 年 2 月 12 日に論文審査委員は学位請求者の出席を求め上記論文の審査を行った。

近年、区域切除や楔状切除などの縮小切除が標準治療となりつつある肺末梢小型肺癌の予後予測は、治療戦略上、非常に重要である。末梢小型肺癌の中で腺癌においては、既存の肺胞構造の保持・破壊と予後との関係が示されている。一方、扁平上皮癌(SqCC)においては、予後を予測する臨床病理学的因子は確立されていない。そこで、病理病期 IA 期の肺末梢小型 SqCC において、腫瘍辺縁における腫瘍の浸潤様式および腫瘍内における肺胞構造残存様式を評価し、両者の関連性と予後への影響を明らかにするために当研究を行った。

2016 年 1 月から 2022 年 3 月において、当院で手術を施行された肺癌症例 765 例から、肺野末梢に存在し、病理病期 IA 期である SqCC 53 例を選択し、後方視的に解析した。H&E 染色、TTF-1 および p40 免疫染色を用い、腫瘍辺縁における腫瘍の浸潤様式は alveolar-filling peripheral growth (AFPG)、lepidic-like peripheral growth (LpPG)、destructive invasive peripheral growth (DIPG) の 3 型に分類された。腫瘍内部の肺胞構造残存様式は、TTF-1 陽性の非腫瘍性肺胞上皮細胞の分布パターンから、expanded alveolar remnant (EAR)、collapsed alveolar remnant (CAR)、no alveolar remnant (NAR) の 3 型に分類された。ロジスティック回帰分析で腫瘍の辺縁での浸潤様式と腫瘍内部での肺胞構造残存様式の関連を検討し、腫瘍内部での肺胞構造残存様式と臨床的予後の関連について log-rank 検定および Kaplan-Meier 法を用いて解析した。

対象 53 例の年齢中央値は 74 歳、男性が約 8 割であり、66.1%に葉切除、33.9%に縮小切除が行われた。腫瘍径中央値は 18 mm であった。辺縁における腫瘍浸潤様式は AFPG 32.1%、LpPG 26.4%、DIPG 52.8%で、AFPG と LpPG の共存は 11.3%に認めた。腫瘍内の肺胞構造残存様式は EAR 81.1%、CAR 71.7%、NAR 17.0%で、EAR と CAR の共存は 69.8%に認めた。ロジスティック回帰分析では、AFPG は EAR と、LpPG は CAR と有意に相関が示された。再発は 9 例に認め、NAR の頻度は非再発群に比し再発群で有意に高かった (44.4% vs 11.4%, OR 6.24, p=0.035)。全生存(OS)に関しては、NAR 群は EAR または CAR を有する群に比べ有意に予後不良であった (p=0.036)。

本検討により、末梢小型 SqCC の腫瘍辺縁には、肺胞腔を充填しつつ進展する AFPG、肺胞壁に沿って進展する LpPG、肺胞構造を破壊しながら浸潤する DIPG の 3 型が存在し、それぞれが腫瘍内における肺胞残存様式 (EAR、CAR、NAR) と対応することが示唆された。

以上、本論文は肺扁平上皮癌の腫瘍辺縁の浸潤様式および腫瘍内の肺胞構造残存様式の評価することで 3 つの腫瘍の進展様式を示し、肺胞構造が消失した破壊的浸潤は再発と全生存に関連する強い負の予後因子であることが明らかにした。以上から、本論文を学位論文として価値のあるものとして認めた。

学位記番号	博(医)甲第715号		
学位授与の日	令和8年3月24日		
氏名	Bassole Epse Brou Maggy Audrey Murielle		
学位論文の題目	Liver diseases and low serum albumin as potential confounders in the association between low total cholesterol and elevated all-cause and cancer mortality: the Japan multi-institutional collaborative cohort (J-MICC) study (肝疾患および低血清アルブミンが、低総コレステロールと全死亡およびがん死亡の増加との関連における潜在的交絡因子である可能性：日本多施設共同コホート (J-MICC) 研究)		
論文審査委員	主査	教授 上田 豊	
	副査	教授 井原 義人	教授 藤吉 朗

論文内容の要旨

INTRODUCTION

Cholesterol lowering is a well-established and widely adopted strategy in clinical practice for the prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases (CVD). However, several observational studies have reported an elevated risk of all-cause, cardiovascular, and non-cardiovascular mortality among individuals with low cholesterol levels, raising concerns regarding the safety and general applicability of this approach. The mechanisms underlying the observed elevated mortality among individuals with low cholesterol remain poorly understood. Although several hypotheses, including the influence of confounding, have been proposed, no specific contributing factors have been conclusively identified.

The aims of this study are, first, to characterize individuals with low total cholesterol (TC), and second, to identify potential confounding factors associated with the elevated mortality in this group through exclusion and adjustment analyses. Understanding these factors has important clinical implications, as it may enhance the management of individuals with low TC.

METHODS

Study Population:

This study was based on the data from the Japan Multi-institutional Collaborative Cohort (J-MICC) study, a large population-based pooled project comprising 13 cohort studies. Participants aged 35-69 years were recruited from 14 locations across Japan between 2005 and 2014.

Each participant completed a self-administered questionnaire, in which lifestyle data including medical history, medication use, smoking and drinking status were collected. Anthropometric data, along with blood and urine samples, were collected during a health examination.

Exclusion criteria:

- Missing baseline cholesterol measurements
- Use of lipid-lowering medication at baseline
- Missing baseline data for adjustment covariates
- Reported cancer or CVD at baseline

Of the 92,527 individuals enrolled, 55,677 were included in Analysis 1.

Statistical Analysis:

Participants were categorized into four groups according to their baseline serum TC concentrations (mg/dL) using the same cutoffs as in previous studies:

- ✓ <160 (lowest TC group)
- ✓ 160 to <200 (reference)
- ✓ 200 to <240
- ✓ \geq 240

All-cause, CVD and cancer mortality were the outcomes of interest.

- Main Analyses

Cox proportional hazards models stratified by cohort were used to estimate all-cause, CVD, and cancer mortality risks across TC categories.

Sequential exclusions of comorbidities were applied as follows:

- ✓ Analysis 1: Exclusion of individuals with self-reported baseline CVD or cancer.

- ✓ Analysis 2: Additional exclusion of individuals with self-reported liver diseases (hepatitis B, hepatitis C, or cirrhosis).

- ✓ Analysis 3: Further adjustment for serum albumin. This analysis was conducted on 32,491 individuals (59.5% of the participants included in Analysis 2) because of missing serum albumin data.

- Sensitivity Analyses:

We conducted the following sensitivity analyses to address potential reverse causation:

- (1) Further exclusion of other baseline comorbidities (tuberculosis, chronic bronchitis, chronic gastritis, gastric and duodenal ulcer) in addition to liver diseases exclusion (Analysis 2).
- (2) Further exclusion of deaths occurring within the first three years of follow-up in Analysis 2.
- (3) Exclusion of deaths due to liver diseases in Analysis 2.

In addition, we performed two post-hoc analyses:

- (4) Post hoc analysis 1 restricting Analyses 1 and 2 to participants with baseline serum albumin data available. This aimed to confirm that the attenuation of all-cause and cancer mortality risks in the lowest TC group after serum albumin adjustment (Analysis 3) was not attributable to the sample-size reduction.
- (5) Post hoc analysis 2 adjusted for transaminases (aspartate and alanine aminotransferase) at baseline in Analysis 3.

Adjustment variables:

- Age (years)
- Body mass index, calculated as weight (kg) divided by height squared (m^2)
- Hypertension, defined as systolic or diastolic blood pressure \geq 140/90 mmHg or use of antihypertensive medication.
- Diabetes mellitus, defined as fasting blood glucose \geq 126 mg/dL, non-fasting glucose \geq 200 mg/dL, HbA1c \geq 6.5%, or use of antidiabetic medication.
- Self-reported smoking status (current, past, never, unknown)
- Self-reported drinking status (current, past, never, unknown)

RESULTS

Baseline characteristics:

The lowest TC group in men had the highest proportion of individuals aged \geq 65 years, whereas the same group in women included fewer individuals aged \geq 65 years.

Despite this sex difference, the lowest TC groups had similar characteristics, such as being underweight, having anemia, lower albumin concentrations, and a higher prevalence of liver diseases.

During a median follow up of 10.1 years, 1,476 deaths (230 CVD, 801 cancer) were observed.

Main Analyses:

In Analysis 1, the hazard ratios (HRs) of all-cause and cancer mortality were significantly elevated in the lowest TC groups. However, after further exclusion of individuals with liver diseases (Analysis 2) and adjustment for serum albumin (Analysis 3), these associations were attenuated to non-significance (see summary table 1 below).

Summary Table 1. Hazard ratios for all-cause and cancer mortality in the lowest TC group

	TC levels (mg/dL)	Analysis 1 HR (95% CI)	Analysis 2 HR (95% CI)	Analysis 3 HR (95% CI)
Men				
All-cause deaths	TC < 160	1.78(1.46-2.16)	1.70(1.38-2.09)	1.37(0.998-1.87)
	Women			
	TC < 160	1.93(1.31-2.85)	1.29(0.79-2.10)	0.96(0.46-2.02)
Men				
Cancer deaths	TC < 160	1.47(1.10-1.96)	1.42(1.05-1.93)	1.06(0.66-1.71)
	Women			
	TC < 160	2.07(1.23-3.50)	1.55(0.83-2.88)	1.39(0.58-3.34)

This table presents the reformatted results for the lowest TC group (TC <160) from tables 2 and 4 of the original publication. It is presented here to facilitate readers' interpretation; it was not included in the original publication.

Regarding CVD mortality, the HRs remained elevated in men with low TC regardless of liver diseases exclusion and serum albumin adjustment, whereas the association was non-significant in women (see summary table 2 below).

Summary Table 2. Hazard ratios for cardiovascular mortality in the lowest TC group

	TC levels (mg/dL)	Analysis 1 HR (95% CI)	Analysis 2 HR (95% CI)	Analysis 3 HR (95% CI)
Men				
Cardiovascular deaths	TC < 160	2.49(1.54-4.02)	2.54(1.54-4.19)	2.70(1.38-5.25)
	Women			
	TC < 160	0.93(0.28-3.12)	0.68(0.16-2.92)	0.53(0.07-4.08)

This table presents the reformatted results for the lowest TC group (TC <160) from table 3 of the original publication. It is provided here to facilitate readers' interpretation; it was not included in the original publication.

Sensitivity Analyses:

(1) Further exclusion of other baseline comorbidities: A slight attenuation of HRs was observed in the lowest TC group for all-cause mortality in women and for cancer mortality in both sexes,

whereas the remaining outcomes showed higher HRs.

(2) Further exclusion of deaths occurring within the first three years of follow-up: Slight attenuation of HRs for all outcomes in men and for cancer mortality in women in the lowest TC group, compared with Analysis 2.

(3) Further exclusion of deaths due to liver diseases: Further attenuation of HRs for all-cause and cancer mortality in the lowest TC group in both sexes, compared with Analysis 2.

(4) Post hoc analysis 1 restricting Analyses 1 and 2 to participants with baseline serum albumin data available: Persistence of the attenuation pattern for all-cause and cancer mortality observed in the main analyses.

(5) Post hoc analysis 2 adjusted for transaminases: Additional attenuation of HRs in the lowest TC group for all outcomes in men, but not in women, compared with Analysis 3.

DISCUSSION

Key finding 1: Baseline characteristics

We observed that both men and women in the lowest TC group exhibited similar baseline characteristics, namely the highest prevalence of underweight status, anemia, and liver diseases, as well as lower serum albumin concentrations.

Key finding 2: Results of longitudinal analyses

We observed a progressive attenuation of HRs for all-cause and cancer mortality in the lowest TC group for both sexes, following the sequential exclusion of liver diseases and adjustment for serum albumin.

Liver diseases and low serum albumin as potential confounders

Based on these two key findings, we interpreted that liver diseases and conditions associated with low serum albumin likely confounded the association between low TC and elevated risks of all-cause and cancer mortality.

Because the liver plays a key role in cholesterol synthesis, impaired liver function—due to conditions such as hepatitis, cirrhosis, or liver cancer—leads to reduced cholesterol concentrations. These conditions are themselves associated with increased mortality risk.

With regards to serum albumin, an observational study in East Asia, showed that even mildly low serum albumin was associated with higher all-cause, cardiovascular, and non-cardiovascular mortality.

Significance of the findings

The elevated mortality associated with low cholesterol has been essentially reported in observational studies; however, these studies have not clearly identified specific confounders or elucidated the mechanisms underlying their findings. This contrasts with evidence from randomized controlled trials and Mendelian randomization studies, which consistently show that lower cholesterol levels lead to reduced cardiovascular risk and have no adverse effects on cancer outcomes.

At the same time, most clinical trials excluded individuals with some comorbidities that may be related to low TC, limiting their applicability to a real-world setting where such comorbidities are prevalent. Consequently, individuals with low TC still lack a widely accepted clinical consensus on their management.

In this context, our findings may help improve the clinical management of individuals with unintentional low TC. For example, assessing nutritional, physical, and hepatic status may help identify underlying causes of poor prognosis in these individuals.

Persistence of residuals confounders

As shown in Summary Table 1, in Analysis 3 the lowest TC group tended to have HRs greater than 1.0, though non-significant, for all-cause mortality in men and cancer mortality in both sexes. This may suggest residual confounding, potentially arising from subclinical or undiagnosed conditions, including liver diseases, cancer, hematological diseases, or chronic infections, particularly given that comorbidities were assessed using self-reported data.

Furthermore, the additional attenuation of the HRs for all-cause and cancer mortality in the lowest TC group—after excluding deaths due to liver diseases, beyond the exclusion of baseline liver diseases and adjusting for transaminases—further support this hypothesis.

These considerations underscore the need for future studies with more precise clinical assessments to clarify remaining confounders and underlying mechanisms in the relationship between low TC and mortality risk.

Potential explanations for elevated CVD mortality among men with low TC

An unexpectedly higher hazard ratio for CVD mortality was observed among men with low TC in all analyses. Several explanations may account for this finding.

First, low TC may causally increase the risk of certain non-atherosclerotic cardiovascular conditions (e.g., hemorrhagic stroke, heart failure), contributing to elevated mortality despite a lower risk of atherosclerotic cardiovascular events.

Second, low TC may have divergent associations with CVD incidence and mortality. Although low cholesterol levels may reduce the risk of incident CVD, they may be associated with higher mortality, potentially reflecting a greater burden of underlying comorbidities among individuals with low cholesterol. This hypothesis is supported by a Swedish cohort study that reported a J-shaped association between LDL-C and all-cause mortality, while observing a graded increase in the risk of recurrent myocardial infarction. The reasons underlying this discrepancy remain unclear and warrant further investigation.

CONCLUSION

Liver diseases and low serum albumin were identified as potential confounders of the inverse association between TC and all-cause and cancer mortality. However, residual confounding may persist, as these and other conditions may be present at subclinical stages, thereby warranting further investigation. Nevertheless, our findings suggest that a comprehensive nutritional, physical, and hepatic assessment of individuals with low TC may be important for improving their prognosis.

審査の要旨（審査の日、方法、結果）

On February 17, 2026, the review committee requested the presence of the PhD applicant and conducted a dissertation examination separately and independently by each committee member.

Low cholesterol levels have been associated with elevated all-cause, cardiovascular (CVD), and non-cardiovascular mortality in some studies; however, the mechanisms underlying this association remain unclear and may reflect confounding rather than a causal relationship. The present work examined the clinical characteristics of individuals with low total cholesterol (TC) and investigated potential confounding factors contributing to the elevated mortality observed in these individuals.

Data were obtained from the Japan Multi-institutional Collaborative Cohort (J-MICC) study, a large population-based pooled cohort. A total of 55,677 participants aged 35–69 years who were not receiving lipid-lowering therapy at baseline were included. Participants were categorized into

four groups based on baseline serum TC concentrations (<160, 160 to <200 [reference group], 200 to <240, and \geq 240 mg/dL). Cox proportional hazards models stratified by cohort were applied to estimate the risks of all-cause, CVD, and cancer mortality, with exclusion and adjustment analyses.

Regardless of sex, the lowest TC group showed the highest prevalence of underweight, anemia, and liver diseases, along with lower serum albumin concentrations. In the first analysis (Analysis 1), which excluded participants with baseline CVD and cancer, the lowest TC group had significantly elevated hazard ratios for all-cause and cancer mortality. These associations were progressively attenuated toward the null after exclusion of liver diseases (Analysis 2) and further adjustment for serum albumin (Analysis 3) in both sexes. In contrast, for CVD mortality, hazard ratios remained elevated among men with low TC regardless of the exclusion of liver diseases and adjustment for serum albumin, whereas no significant association was observed in women.

In summary, this published paper for the dissertation provides evidence that the elevated risk of mortality in individuals with low TC is likely to reflect underlying health conditions, i.e. confounding, rather than a direct causal effect of low total cholesterol. Assessment of nutritional and hepatic status may be helpful to improve clinical management in individuals with unintended low TC. Therefore, this work is recognized to have sufficient value to qualify as a doctoral dissertation.

学位記番号	博(医)甲第716号		
学位授与の日	令和8年3月24日		
氏名	有田 智氏		
学位論文の題目	Age-related prevalence of radiographic lumbar spondylolisthesis and its associations with low back pain, walking speed, and muscle index: findings from the second survey of the ROAD study (年齢別におけるX線画像上の腰椎すべりの有病率と腰痛、歩行速度、筋肉量との関連性：ROAD study第2回調査からの結果)		
論文審査委員	主査	教授 中川 幸洋	
	副査	教授 金井 克光	教授 山田 宏

論文内容の要旨

【諸言】

腰椎すべり (Lumbar spondylolisthesis : LS) は、椎体とその直下の椎体に対して前後方へ移動 (すべり) することで定義される。LS 発症には、椎間板や椎間関節、骨、靭帯、関節包、傍脊柱筋といった構成要素やその周囲組織の加齢性変性が関与すると報告されている。近年超高齢化が進み平均寿命の延伸と高齢者の活動性の向上に伴い、本疾患に対する治療の必要性は年々増加している。症状が増悪すれば手術も必要となり医療経済的にも負担が大きくなる。しかしながら、一般住民における有病率や臨床症状との関連に関する疫学的データは限られている。科学的根拠に基づいた治療戦略を構築するためには、LS に関する疫学的知見のさらなる明確化が求められている。

近年、高齢者の運動器疾患が増加傾向にあり、なかでもサルコペニアへの関心も高まっている。しかしながら、LS とサルコペニアとの関係性を検討した報告はこれまでになく、未解明の領域である。そこで本研究では、一般住民を対象に、腰椎すべりの有病率と、腰痛、歩行速度、握力、筋肉量との関連性を明らかにすることを目的とした。

【方法】

われわれは一般住民を対象とした大規模住民コホート (ROAD study) を 2005 年に立ち上げた。山村地域 (和歌山県日高川町)、漁村地域 (和歌山県太地町) の 2 地域の一般住民を対象として、生活習慣、既往歴、身体活動、QOL などを含む 400 項目の質問票と身体計測、また整形外科的診察を 3 年に 1 度追跡調査をしている。今回の研究では、第 1 回追跡調査 (ROAD 2nd) における参加者 1,551 名のうち、除外基準 (脊椎固定術既往、妊娠、画像不良など) を除く 1,522 名 (男性 510 名、女性 1,012 名、平均年齢 65.7 歳) を対象とした。LS は、L1 から L5 までの腰椎レントゲン側面像で腰椎すべりが 3mm 以上あった場合を「すべりあり」と定義した。腰痛の有無は、過去 1 か月間に「ほぼ毎日痛みがあったか」を尋ねる質問により判定した。身体機能の指標として、6m 通常歩行速度、握力、ALM (Appendicular Lean Mas: 四肢筋肉量) を測定した。統計解析には JMP ver.18 を用い、性別・年齢・BMI による群間比較に t 検定・カイ二乗検定を、すべりと各因子の関連解析にはロジスティック回帰分析を用いた。

【結果】

本研究では、LS の有病率は全体で 17.4%、男性 13.3%、女性 19.5%であり、女性の方が有意に高かった ($p=0.002$)。有病率は年齢とともに上昇し、特に 80 歳以上では男性 21.1%、女性 23.2%に達した。LS の好発部位は L4 であり、またそのほとんどが前方すべりであった (前方:86.1%、後方:13.9%)。またすべりのある者はない者と比べ有意に腰痛を持つ者が多かった (腰痛の有病率:すべりあり 44.3%、すべりなし 36.2%、 $p=0.01$)。ロジスティック回帰分析において、LS と腰痛の関連は年齢・性別・BMI を調整後も有意であった (オッズ比:1.36、95%CI:1.03-1.80)。一方で、LS と通常歩行速度 (1.30 ± 0.27 m/s vs. 1.30 ± 0.28 m/s, $p=0.90$)、握力 (27.9 ± 9.0 kg vs. 27.9 ± 8.6 kg, $p=0.99$)、ALM (17.4 ± 4.1 kg vs. 17.3 ± 4.2 kg, $p=0.84$) との間には有意な関連は認められなかった。

【考察】

本研究では、地域住民を対象に画像診断に基づく腰椎すべり（LS）の有病率を調査し、臨床的要因との関連を検討した。その結果、全体の有病率は17.4%、男性13.3%、女性19.5%であり、特にL4レベルでの発症頻度が最も高かった。また、LSは腰痛と有意に関連していたが、歩行速度・握力・ALMとは有意な関連を認めなかった。

先行研究では、LSと腰痛の関連について一貫した結果が得られていないが、本研究ではLSと腰痛との関連が支持された。一方、LSとALMとの関連は全体解析では認められなかったものの、L3、L4のすべりのある参加者はない参加者と比べて有意にALMが低値を示した（L3: 15.6 kg vs 16.5 kg, $p<0.05$, L4: 15.4 kg vs 16.8 kg, $p<0.05$ ）。これらの所見は、椎体レベルによって筋量への影響が異なる可能性を示唆しており、局所的な筋萎縮との関連を含めた詳細な検討が必要である。これまでの報告では多裂筋の萎縮や傍脊柱筋の機能低下がLSと関連することが指摘されており、今後は体幹筋の局所評価やサルコペニア指標との関連性を、縦断的に追跡していくことが求められる。

本研究の制限事項として、横断研究のため因果関係を明示できない点や、参加者の選択におけるバイアスの可能性がある点が挙げられる。また、サルコペニアの診断は行っておらず、ALMなどの指標による評価にとどまった。とはいえ、一般住民コホートにおいてLSと健康指標の関連性を検討した点に本研究の意義がある。

今後は、LSの進行と身体機能の低下、さらに腰痛や生活の質との関連性を明らかにするための縦断的・介入的研究が求められる。

審査の要旨（審査の日、方法、結果）

令和8年3月9日、13日、論文審査委員は学位請求者の出席を求め、上記論文の審査を行った。一般住民を対象とした大規模住民コホート（ROAD study）のを2005年に立ち上げた。山村地域（和歌山県日高川町）、漁村地域（和歌山県太地町）の2地域の一般住民を対象として、生活習慣、既往歴、身体活動、QOLなどを含む400項目の質問票と身体計測、また整形外科的診察を3年に1度追跡調査をしている。

本論文では、ROAD study 2ndにおいてX線画像上腰椎すべりの有病率と腰痛、歩行速度、握力、筋量との関係について調査した。参加者1,551名のうち、除外基準（脊椎固定術既往、妊娠、画像不良など）を除く1,522名（男性510名、女性1,012名、平均年齢65.7歳）を対象とした。LSは、L1からL5までの腰椎レントゲン側面像で腰椎すべりが3mm以上あった場合を「すべりあり」と定義した。腰痛の有無は、過去1か月間に「ほぼ毎日痛みがあったか」を尋ねる質問により判定した。身体機能の指標として、6m通常歩行速度、握力、ALM（Appendicular Lean Mas: 四肢筋肉量）を測定した。統計解析にはJMP ver.18を用い、性別・年齢・BMIによる群間比較にt検定・カイ二乗検定を、すべりと各因子の関連解析にはロジスティック回帰分析を用いた。

結果は本研究では、LSの有病率は全体で17.4%、男性13.3%、女性19.5%であり、女性の方が有意に高かった（ $p=0.002$ ）。有病率は年齢とともに上昇し、特に80歳以上では男性21.1%、女性23.2%に達した。LSの好発部位はL4であり、またそのほとんどが前方すべりであった（前方：86.1%、後方：13.9%）。またすべりのある者はない者と比べ有意に腰痛を持つ者が多かった（腰痛の有病率：すべりあり44.3%、すべりなし36.2%、 $p=0.01$ ）。ロジスティック回帰分析において、LSと腰痛の関連は年齢・性別・BMIを調整後も有意であった（オッズ比：1.36、95%CI：1.03-1.80）。一方で、LSと通常歩行速度（ 1.30 ± 0.27 m/s vs. 1.30 ± 0.28 m/s, $p=0.90$ ）、握力（ 27.9 ± 9.0 kg vs. 27.9 ± 8.6 kg, $p=0.99$ ）、ALM（ 17.4 ± 4.1 kg vs. 17.3 ± 4.2 kg, $p=0.84$ ）との間には有意な関連は認められなかった。本論文は、一般住民コホート（ROAD study）において、X線画像上腰椎すべりの有病率と腰痛、歩行速度、握力、ALMとの関係を明らかにしたものであり、学位論文として価値のあるものと認めた。

学位記番号	博(医)甲第717号		
学位授与の日	令和8年3月24日		
氏名	橋本 彩		
学位論文の題目	Clinical and Pathological Significance of GLUT-1 Expression in Angiosarcoma and Other Vascular Tumor (血管肉腫およびその他の血管腫瘍における GLUT-1 発現の臨床的および病理学的意義)		
論文審査委員	主査	教授 川井 学	
	副査	教授 朝村 真一	教授 神人 正寿

論文内容の要旨

【諸言】

血管肉腫は予後不良な悪性腫瘍であるが、乳児血管腫の診断マーカーである GLUT-1 の臨床的意義は確立していない。本研究では、血管肉腫における GLUT-1 の発現の意義を明らかにすべく、発現の局在（細胞膜・細胞質）と臨床経過との関連に注目し、免疫組織化学染色、リアルタイムPCR法、および siRNA を用いた解析を行なった。

【方法】

研究材料として、血管肉腫細胞株 (ISO-HAS) とヒト微小血管内皮細胞 (HMVEC)、血管肉腫 (n=10)、化膿性肉芽腫 (n=9)、老人性血管腫 (n=10) の患者皮膚組織、および陽性対照として乳児血管腫を用いた。パラフィン包埋切片を用いて GLUT-1 の免疫組織化学染色を行い、発現の局在を評価した。また、GLUT-1 と CD34 の二重免疫蛍光染色により、腫瘍内皮細胞における共発現を確認した。さらに、ISO-HAS と HMVEC を用いて real-time PCR を実施し、GLUT-1 mRNA 発現量を比較するとともに、siRNA を用いて GLUT-1 をノックダウンし、細胞増殖への影響を解析した。

【結果】

その結果、免疫組織化学染色により、血管肉腫の全症例 (100%) において腫瘍細胞の細胞膜または細胞質に GLUT-1 の発現が認められた。一方、化膿性肉芽腫の 44.4% (4/9 例)、および老人性血管腫の 40% (4/10 例) においては、細胞質に限局した弱～中程度の発現にとどまった。また、二重免疫蛍光染色により、血管肉腫の腫瘍内皮細胞における GLUT-1 と CD34 の共発現が確認された。次に、血管肉腫における GLUT-1 の発現パターンと臨床的意義を検討したところ、症例ごとに発現パターンは異なり、細胞膜に強い GLUT-1 発現 (+++) を認めた 4 例中 3 例は転移を来しており、腫瘍の進展と関連する傾向が認められた。一方、細胞質に弱 (+) または中等度 (++) の発現を示した 3 例は、化学放射線療法により完全寛解に至り、治療反応性が良好であった。さらに、血管肉腫細胞株 (ISO-HAS) における GLUT-1 の発現を siRNA で強制的に抑制した結果、GLUT-1 のノックダウンは ISO-HAS の細胞数を有意に減少させた。

【考察】

これらの結果から、血管肉腫において低酸素などの刺激応答による GLUT-1 の発現および細胞膜への移行が誘導されている可能性があり、腫瘍の進行と関連することが示唆された。さらに予備的検討として、血管肉腫細胞株における siRNA を用いた GLUT-1 のノックダウンが細胞増殖を抑制したことから、GLUT-1 が腫瘍の増殖に直接寄与している可能性も示された。

【結論】

本研究によって、血管肉腫における GLUT-1 の免疫染色は、腫瘍進行および治療反応性を予測する有用なマーカーとなる可能性が示された。GLUT-1 は腫瘍の増殖に深く関与しており、これを標的とした新たな治療法が、血管肉腫を含む血管性腫瘍の将来的な治療選択肢となりうる可能性があり、博士学位論文として価値のあるものと認めた。

学位記番号	博(医)甲第718号		
学位授与の日	令和8年3月24日		
氏名	松山 雄樹		
学位論文の題目	Analgesic effects of intraarterial injection of imipenem/cilastatin sodium in a rat model of knee osteoarthritis (変形性膝関節症に対する新たな治療の可能性：経動脈的微小血管塞栓術の疼痛抑制効果)		
論文審査委員	主査	教授 中川 幸洋	
	副査	教授 幸田 剣	教授 山田 宏

論文内容の要旨

【緒言】

変形性膝関節症 (knee osteoarthritis: 膝 OA) は高齢者に多くみられる運動器疾患である。近年、膝 OA の疼痛に異常血管が関与する可能性が指摘されている。これらの異常血管を経動脈的に塞栓する Transcatheter Arterial Micro-Embolization (TAME) は臨床的に疼痛改善効果が報告されているが、その作用機序については十分に解明されていない。本研究の目的は、変形性膝関節症モデルラットに対して塞栓物質であるイミペネム・シラスタチンナトリウム (Imipenem Cilastatin sodium: IPM/CS) を動脈内に投与し、その疼痛抑制効果を行動的ならびに電気生理学的手法を用いて評価することである。

【方法】

3-4 週齢の Sprague-Dawley 系雄性ラットに Monosodium iodoacetate (MIA) を右膝関節内に投与し膝 OA モデルを作製した。関節内投与後 3 週間でモデル完成とし、大腿動脈または大腿静脈から IPM/CS を投与した。行動学的評価として Pressure Application Measurement (PAM) を用いて膝関節の圧痛閾値を測定した。また、in vivo patch-clamp 法により L4 髄節レベルの脊髄後角細胞における自発性興奮性シナプス後電流 (sEPSC) を記録し、電気生理学的评价を行った。さらに、病理組織学的評価として Hematoxylin-Eosin Stain(HE) 染色による塞栓物質の確認を行った。

【結果】

行動学的評価では、膝 OA モデル群では Sham 群と比較し圧痛閾値が低下した。膝 OA モデルに対して IPM/CS を大腿動脈内投与した群では、生理食塩水投与群と比較して圧痛閾値が有意に改善した。一方、IPM/CS を静脈内投与した場合には圧痛閾値が改善しなかった。また、電気生理学的评价では、IPM/CS 動脈内投与群において脊髄後角細胞の sEPSC の頻度が低下した。また病理組織学的評価では、膝 OA モデルに対し IPM/CS を動脈内投与した群において、膝関節滑膜の動脈内に IPM/CS と考えられる粒子を含む塞栓を確認した。

【考察】

血管内塞栓物質であるイミペネム・シラスタチンナトリウム (IPM/CS) の大腿動脈内投与は、変形性膝関節症 (膝 OA) モデルラットにおける疼痛抑制効果を有することが示された。IPM/CS の大腿静脈内投与、すなわち全身投与では疼痛抑制効果がみられなかった。過去に、肩関節拘縮モデルラットに対し IPM/CS で塞栓を行い、歩行様式の改善と滑膜動脈内の塞栓物質を確認した報告がみられる。本研究では膝 OA モデルラットにおいて IPM/CS 投与後、滑膜動脈内に同様の塞栓物質を確認し、また疼痛抑制効果を客観的に評価した。

審査の要旨（審査の日、方法、結果）

令和8年3月9・10日に論文審査委員は学位申請者の出席を求め、上記論文の審査を行った。本研究の結果から、IPM/CS の大腿動脈内投与は膝 OA モデルラットにおいて疼痛を抑制する可能性が示された。本研究は、IPM/CS を用いた経動脈的微細血管塞栓術の疼痛抑制効果を行動学的および電気生理学的に示したものであり、膝 OA に対する新たな治療戦略の基礎的知見として意義ある研究である。よって本論文は学位論文として価値あるものと認めた。

学位記番号	博(医)甲第719号		
学位授与の日	令和8年3月24日		
氏名	三宅 稜		
学位論文の題目	Voluntary running improves synaptic degeneration of the anterior cingulate cortex in knee osteoarthritis (自走運動は変形性膝関節症モデルにおける前帯状皮質のシナプス変性を改善する)		
論文審査委員	主査	教授 中川 幸洋	
	副査	教授 金井 克光	教授 山田 宏

論文内容の要旨

【緒言】

変形性膝関節症（膝 OA）は慢性疼痛を来す運動器疾患であり、運動療法が有効とされている。近年、慢性疼痛には末梢組織や脊髄のみならず脳も関与することが明らかとなっているが、膝 OA における前帯状皮質（ACC）のシナプス可塑性変化と運動療法との関係は不明である。そこで本研究では、膝 OA モデルマウスを用いてこれを検討した。

【方法】

6 週齢 C57BL/6 雄性マウスにモノヨード酢酸（MIA）を関節内投与し、膝 OA モデルを作成した。ACC 第 II/III 層錐体細胞から全細胞パッチクランプ法により誘発性興奮性シナプス後電流を記録し、LTP を評価した。さらに、ZD7288、ZIP を用いた検討、行動学的評価、自走運動負荷を行った。

【結果】

Sham 群では LTP が誘導されたが、膝 OA 群では誘導されなかった。一方、膝 OA 群に ZD7288 または ZIP を投与すると eEPSC 振幅は低下した。また、膝 OA 群では疼痛逃避行動および不安様行動の増加を認めたが、ACC 内への薬剤投与や自走運動負荷により改善した。さらに、自走運動後には LTP が再び誘導可能となった。

【考察】

膝 OA では ACC にシナプス可塑性変化が生じ、慢性疼痛や情動障害に関与する可能性が示された。また、この変化が運動療法により改善し得ることが示唆され、膝 OA に対するリハビリテーションの有用性を支持する知見と考えられた。

審査の要旨（審査の日、方法、結果）

令和8年3月10日、論文審査委員は学位申請者の出席を求め、論文審査を行った。

本論文は、変形性膝関節症における慢性疼痛の中枢機序に着目し、前帯状皮質（ACC）におけるシナプス可塑性変化と運動療法の影響を検討したものである。

その結果、膝 OA 群では ACC においてシナプス可塑性変化が生じ、疼痛逃避行動および不安様行動との関連が示された。さらに、自走運動によりこれらの変化が改善した。

本論文は、変形性膝関節症における慢性疼痛の中枢機序の一端を明らかにするとともに、運動療法の有用性を学術的に示したものであり、学位論文として価値あるものと認めた。以上より、膝 OA では ACC にシナプス可塑性変化が生じ、これが慢性疼痛や情動障害に関与する可能性が示された。また、この変化が運動療法により改善し得ることが示され、変形性膝関節症に対するリハビリテーションの有用性を学術的に支持する成果として、本論文は学位論文として価値あるものと認めた。

学位記番号	博(医)甲第720号		
学位授与の日	令和8年3月24日		
氏名	百合 邦子		
学位論文の題目	Do perceptions of the harm of heated tobacco products differ by smoking status? A cross-sectional analysis of The Japan Society and New Tobacco Internet Survey (JASTIS) 2020 in Japan (加熱式タバコの害に関する認識は喫煙状況で異なるか?—JASTIS2020横断研究—)		
論文審査委員	主査	教授 西谷 友重	
	副査	教授 山本 信之	教授 藤吉 朗

論文内容の要旨

【緒言】

加熱式タバコ (Heated Tobacco Products : HTP) とは、タバコ葉やその加工品を電気で加熱しエアロゾルを吸引するタバコ製品であり、そのシェアは近年世界的に拡大している。タバコ会社は HTP が従来の紙巻きタバコ (Combustible Cigarettes : CC) よりも有害性が低いと解釈できるような広告を行っているが、現時点でそのことを支持する科学的根拠は乏しい。一方、HTP の有害性に対する一般人の認識に関する研究は、CC と比較した“相対的有害性”の認識に関する報告が多く、他と比べない“絶対的”な HTP の害の認識に関する研究はほとんどない。またそのような認識を男女別に非喫煙者と比較した研究も少ない。そこで本研究では一般住民を対象に、喫煙者自身および他人に対する HTP の“絶対的”害の認識について男女別の喫煙状況毎に比較した。

【方法】

日本で実施されたインターネット調査である JASTIS (The Japan Society and New Tobacco Internet Survey) 研究 2020 年版に回答した 11,000 人 (15-74 歳) のうち、回答基準に則していない、20 歳未満、HTP を知らないと回答した者を除外した 8,229 人を解析対象とした。

現在の喫煙状況の質問によりまず現在非喫煙群と現在喫煙群とに分類し、現在喫煙群はさらに CC のみ、HTP のみ、Dual user (CC と HTP) の 3 群に分類した。

「HTP には吸った本人への害がほとんどない」、「HTP は他人へ害を及ぼさない」に同意するか否かの質問に対し同意した者を HTP は“自己への害ほとんどなし”、“他人へ害が及ばない”と認識していると定義し、主要評価項目とした。「HTP は子どもがいる家庭の屋内空間では使うことが禁止されるべきだと思いますか」の質問に対して、思わないとした者を、“子供空間での禁止不要”と定義し副次評価項目とした。

現在喫煙 3 群で“自己への害ほとんどなし”、“他人へ害が及ばない”、“子供空間での禁止不要”、と回答した者について現在非喫煙群を基準とした多変量調整オッズ比 (AORs) と 95%信頼区間 (95%CI) を算出した。調整変数は年齢、配偶者の有無、世帯年収、最終学歴、自身の健康への関心度。すべて性別に解析した。

【結果】

解析対象は 8,229 (女性 : 3,292) 人であった。男女ともに現在非喫煙群は学歴、自身の健康への関心が高い傾向であった。

“自己への害ほとんどなし”、“他人へ害が及ばない”、“子供空間での禁止不要”と回答した者の割合は全体で各々、男性 : 12.3%、17.4%、11.9%、女性 : 9.5%、15.0%、6.7%であった。男女ともに現在非喫煙者に対して現在喫煙者、特に HTP 使用者で、HTP は害が少ないと認識している者のオッズが高く、年齢、学歴、その他の潜在的交絡因子とは独立していた。

“自己への害はほとんどない”と回答した者は、男性において現在非喫煙群を基準とし、AORs [95% CI] は CC のみ群 1.64 [1.27, 2.12]、HTP のみ群 3.08 [2.25, 4.20]、Dual user 群 4.78 [3.82, 5.97] で

あった。“他人へ害が及ばない”は 1.95[1.58, 2.42]、5.40[4.15, 7.01]、4.78[3.90, 5.85]。女性の結果は男性とほぼ同じであった。“子供空間での禁止不要”においても、HTP 使用群で害の認識が低い点で主要評価項目と同様であったが、オッズ比は男性よりも女性の方が高かった。

【考察】

HTP は自己への害がほとんどない、他人へ害を及ぼさない、さらに“子供空間での禁止不要”と認識している者のオッズは、男女ともに現在喫煙群、特に HTP 使用群において高く、年齢や学歴とは統計的に独立していた。しかしながらこのような認識は、現在の科学的知見からは支持されておらず、誤りと言えよう。例えば HTP からのエアロゾルにはニコチンその他の有害物質が含まれており、心臓血管系、呼吸器系等に悪影響を及ぼすことが報告されている。また WHO は、HTP のエアロゾル中に有害物質を含有していることを考慮すると、HTP からのエアロゾルは許容できる安全なレベルではない (“no level of side-stream exposure [of HTP] is safe or acceptable”)、と警告している。これらの科学的知見と今回の研究結果を加味すると、HTP 使用者は他人に害がないと考える傾向があるため、子供を含む他者の前で HTP を使用し、エアロゾル曝露により他者に害を及ぼす可能性がある。

HTP に害が少ないという認識を持った理由として、タバコ会社の広告の影響の可能性が考えられる。その他、学術界における出版バイアスも影響しているかもしれない。すなわち、我々は以前に出版論文を対象にした系統レビューにおいて、たばこ産業と関連している論文は HTP が CC よりも望ましいと結論づける傾向があり、タバコ産業による出版バイアスの可能性が示唆されたことから影響の可能性が考えられる。

審査の要旨（審査の日、方法、結果）

令和8年3月6日、11日、12日論文審査委員は学位請求者の出席を求め、上記論文の審査を行った。

加熱式タバコ (Heated Tobacco Products : HTP) の有害性に対する一般人の認識に関する研究は、紙巻きタバコ (Combustible Cigarettes : CC) と比較した“相対的”な有害性の認識に関する報告が多く、HTP 自体の有害性の認識 (“絶対的”有害性の認識) に関する研究はほとんどない。またそのような認識を男女別に非喫煙者と比較した研究も少ない。そこで本研究では一般住民を対象に HTP の“絶対的”害の認識について男女別・喫煙状況毎に比較した。

日本で実施されたインターネット調査である JASTIS (The Japan Society and New Tobacco Internet Survey) 研究 2020 年版に回答した 11,000 人 (15-74 歳) のうち、次の①～③いずれかを満たすものを除外した 8,229 (女性 : 3,292) 人を解析対象とした : ①回答信頼性の基準を満たさない、②20 歳未満、③HTP を知らないと回答。喫煙状況は、まず現在非喫煙群と現在喫煙群とに分類し、現在喫煙群はさらに CC のみ、HTP のみ、Dual user (CC と HTP) の 3 群に分類した。

「HTP には吸った本人への害がほとんどない」、「HTP は他人へ害を及ぼさない」に同意するか否かの質問に対し同意した者を、それぞれ HTP が“自己への害ほとんどなし”、“他人へ害が及ばない”と認識していると定義し、主要評価項目とした。副次評価項目として「HTP は子どもがいる家庭の屋内空間では使うことが禁止されるべきだと思いますか」の質問に対し「思わない」を選択した者を、“子供のいる屋内での禁止は不要”との認識である、と定義した。

“自己への害ほとんどなし”、“他人へ害が及ばない”、“子供のいる屋内での禁止は不要”と回答した者の割合は全体で各々、男性 : 12.3%、17.4%、11.9%、女性 : 9.5%、15.0%、6.7%であった。

男女ともに現在非喫煙者 (基準群) に対して現在喫煙者、特に HTP 使用者で、HTP は害が少ないと認識しているオッズが高く、年齢、学歴、その他の潜在的交絡因子とは統計的に独立していた。具体的には、“自己への害ほとんどなし”と回答した男性は、多変量調整オッズ比 [95%信頼区間] は CC のみ群 1.64[1.27, 2.12]、HTP のみ群 3.08[2.25, 4.20]、Dual user 群 4.78[3.82, 5.97]であった。“他人へ害が及ばない”は 1.95[1.58, 2.42]、5.40[4.15, 7.01]、4.78[3.90, 5.85]。女性の結果は男性とほぼ同じであった。“子供のいる屋内での禁止は不要”においても、HTP 使用群で害の認識が低い点で主要評価項目と同様であったが、オッズ比は男性よりも女性の方が高かった。

まとめると、申請者は本研究から現在非喫煙群と比較し、現在喫煙者、特に HTP 使用者において、HTP が有害でないことを認識している傾向が男女ともに示唆され、HTP に関する正確で最新の情報を提供す

ることが喫煙者と非喫煙者の両方に対する健康リスク低減のために重要である、と結論付けていた。以上の知見は学術的・公衆衛生学的価値を有しており、学位論文として適切であると判断した。

学位記番号	博(医)乙第1051号		
学位授与の日	令和7年8月5日		
氏名	佐々木 秀一朗		
学位論文の題目	Lacking TRPA1 cation channel impairs primary closure of a stromal incision injury in a mouse cornea. (TRPA1 遺伝子欠損マウスにおける角膜実質の創傷治癒)		
論文審査委員	主査	教授 保富 宗城	
	副査	教授 雑賀 司珠也	教授 中田 正範

論文内容の要旨

【緒言】

Transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1)は様々な組織に分布する陽イオンチャンネルであり、低い温度やワサビなどの刺激によって活性化し、細胞の分化や刺激伝達に関与している。本研究では TRPA1 遺伝子欠失 (KO) マウスを用いて角膜全層切開モデルを作成し、角膜実質創傷治癒過程における TRPA1 の役割とシグナル伝達の変化および Schwann 細胞の挙動の変化を評価した。

【方法】

C57BL/6 (WT) マウス (n=85) および KO マウス (n=85) を使用した。(1) 両マウスで角膜知覚を評価した。(2) WT マウス角膜における TRPA1 の発現部位を免疫組織化学的に確認した。両マウスにサージカルナイフで角膜全層切開を作成した。一定期間後に屠殺後眼球摘出し、組織学的に創傷治癒率を評価した。免疫組織化学的に、Sox10、Sox2、p75、p-Smad3、F4/80、IL-6、 α SMA、Fibronectin の発現を検討し、リアルタイム RT-PCR により TGF β 1、F4/80、IL-6、 α SMA、Collagen1a1 の mRNA 発現を評価した。(3) 正常および創傷 2 日後の両マウス角膜を透過型電子顕微鏡で比較した。(4) 生後1日の WT マウスから得た眼線維芽細胞を培養し、TRPA1 アンタゴニストおよび TGF β 1 が線維芽細胞収縮能に与える影響をゲル収縮アッセイで評価した。

【結果】

(1) WT と KO マウス間で角膜知覚の差異は見られなかった。(2) 正常の WT マウスでは TRPA1 が角膜上皮および内皮細胞で強く発現していた。創傷作成後、実質細胞にも発現が認められたが角膜上皮で減弱した。KO マウスでは 5 日後、10 日後で角膜実質の治癒が遅延した。創傷治癒過程では KO マウスで Sox10、Sox2、p75 陽性細胞の発現が遅延し、陽性細胞数が有意に減少した。また KO マウスでは α SMA、p-Smad3、TGF β 1、Collagen1a1、Fibronectin の mRNA 発現が有意に低下した。(3) 電子顕微鏡所見では細胞内微細構造に差異は見られなかった。(4) TRPA1 アゴニスト添加により TGF β 1 誘導性線維芽細胞の収縮性が減弱した。

【考察】

TRPA1 イオンチャンネルはマウス角膜実質の創傷治癒に重要である。TRPA1 シグナルは実質治癒過程で Schwann 細胞の脱分化、TGF β /Smad3 シグナル伝達、実質細胞の筋線維芽細胞への変換に関与する。TRPA1 が角膜実質の再生過程において神経再生および TGF β シグナルを通して関与していることを示した初めての報告であり、今後ヒト角膜の治癒においても新たなメカニズムの新薬開発につながる可能性がある。

審査の要旨(審査の日、方法、結果)

令和7年6月24日、6月26日、7月15日に論文審査委員は学位請求者の出席を求め、上記論文の審査を行った。

Transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1)は様々な組織に分布する陽イオンチャンネルであり、

低い温度やワサビなどの刺激によって活性化し、細胞の分化や刺激伝達に関与している。
本論文の目的は、TRPA1遺伝子欠失(KO)マウスを用いて角膜全層切開モデルを作成し、角膜実質創傷治癒過程におけるTRPA1の役割とシグナル伝達の変化およびSchwann細胞の挙動の変化の関連を明らかにすることである。

本研究は和歌山県立医科大学、動物実験計画書および遺伝子組み換え実験計画書による承認を得て行っている。

方法として(1)両マウスで角膜知覚を **Cochet-Bonnet** 型角膜知覚を使用し評価した。

(2)WT マウス角膜における TRPA1 の発現部位を免疫組織化学的に確認するために両マウスにサージカルナイフで角膜全層切開モデルを作成し、一定期間後に屠殺後眼球摘出、組織学的に創傷治癒率を評価した。また免疫組織化学的に Sox10、Sox2、p75、p-Smad3、F4/80、IL-6、 α SMA、Fibronectin の発現を検討し、リアルタイム RT-PCR により TGF β 1、F4/80、IL-6、 α SMA、Collagen1a1 の mRNA 発現を評価した。

(3)正常および創傷 2 日後の両マウス角膜を透過型電子顕微鏡で比較した。

(4)生後1日の WT マウスから得た眼線維芽細胞を培養し、TRPA1 アンタゴニストおよび TGF β 1 が線維芽細胞収縮能に与える影響をゲル収縮アッセイで評価した。

以上の実験の結果、(1)WT と KO マウス間で角膜知覚の差異は見られなかった。

(2)正常の WT マウスでは TRPA1 が角膜上皮および内皮細胞で強く発現していた。創傷作成後、実質細胞にも発現が認められたが角膜上皮で減弱した。KO マウスでは 5 日後、10 日後で角膜実質の治癒が遅延した。創傷治癒過程では KO マウスで Sox10、Sox2、p75 陽性細胞の発現が遅延し、陽性細胞数が有意に減少した。また KO マウスでは α SMA、p-Smad3、TGF β 1、Collagen1a1、Fibronectin の mRNA 発現が有意に低下した。

(3)電子顕微鏡所見では細胞内微細構造に差異は見られなかった。

(4)TRPA1 アンタゴニストの添加により TGF β 1 誘導性の線維芽細胞収縮能が減弱した。

これらの結果より TRPA1 イオンチャネルはマウス角膜実質の創傷治癒に重要であり、TRPA1 シグナルは角膜実質治癒過程で Schwann 細胞の脱分化、TGF β /Smad3 シグナル伝達、実質細胞の筋線維芽細胞への変換、収縮に関与することが判明した。

本論文はTRPA1が角膜実質の再生過程において神経再生およびTGF β シグナルを通して関与していることを示した初めての報告であり、今後ヒト角膜の治癒においても新たなメカニズムの新薬開発につながる可能性を示したことから学位論文として価値あるものと認めた。

学位記番号	博(医)乙第1052号		
学位授与の日	令和7年10月21日		
氏名	中田 朋紀		
学位論文の題目	Quantification of catecholamine neurotransmitters released from cutaneous vasoconstrictor nerve endings in men with cervical spinal cord injury (頸髄損傷者における皮膚血管収縮神経終末から放出されるカテコラミンの測定)		
論文審査委員	主査	教授 西谷 友重	
	副査	教授 山田 宏	教授 神人 正寿

論文内容の要旨

頸髄損傷者（CSCI）は、運動・感覚神経だけでなく自律神経にも障害を受けることが多く、体温調節機能に異常をきたしやすい。実際に、暑熱環境下では深部体温が上昇し、寒冷環境下では低下する傾向が報告されている。これは、エネルギー代謝の低下や大動脈径の縮小、さらには中枢からの入力途絶えることで末梢血管の調節機能が低下することが要因と考えられている。しかし、頸髄損傷後も皮膚の血管収縮反応が残存している可能性も指摘されており、本研究ではそれを検証することを目的とした。

本研究では、Microdialysis（MD）法を用いて、ノルエピネフリン（NE）およびチラミン（TY）を局所的に皮膚へ投与し、その反応性をCSCI患者と健常者で比較した。対象は、完全四肢麻痺（ASIA Grade A）のCSCI男性8名と、年齢を揃えた健常男性7名である。室温28℃に保たれた環境下で、両大腿前面にMDプローブを設置し、一定速度で灌流を行いながら、NEとTYをそれぞれ異なる濃度で段階的に投与した。皮膚血流量はレーザードップラーで測定し、心拍数、血圧、舌下温度、複数部位の皮膚温も同時に計測した。さらにTYの投与により放出されたカテコラミン（NEおよびDA）は、高速液体クロマトグラフィーを用いて分析した。

その結果、NEでは 10^{-7} Mから、TYでは 10^{-5} Mから皮膚血管コンダクタンス（CVC）の低下が認められ、いずれも濃度依存的な血管収縮反応が観察された。また、これらの感受性にはCSCI群と健常群で有意な差は認められなかった。さらに、高濃度のNE投与では両群ともに血流が増加し、これは皮膚に存在する β アドレナリン受容体による血管拡張作用と考えられる。TY投与では、透析液中にドーパミン（DA）の検出があり、これはTYが神経終末を介してDAを放出させた可能性を示している。

以上の結果から、CSCI患者においても皮膚の血管収縮機能や神経終末からのカテコラミン放出機能が一定程度保持されていることが明らかとなった。これは、頸髄損傷によって交感神経の全機能が失われるわけではないことを示唆しており、今後の温熱環境下での体温管理や自律神経機能の評価において重要な知見であると考えられる。ただし、Neuropeptide YやATPなど他の血管収縮性神経伝達物質の影響や、MD法における膜特性・灌流速度の影響など、さらなる検討が必要である。

審査の要旨（審査の日、方法、結果）

令和7年9月19日および9月22日に論文審査担当者は学位申請者に出席を求め学位論文について審査を行った。

本研究はCSCIへのNEの投与を行い皮膚血管収縮機能が残存していること、TYの投与を行い皮膚血管収縮神経にNEが残存していることを初めて実証した研究であり、今後の研究の基礎的な知見となることが期待される点で、学位論文として適切であると認めた。

学位記番号	博(医)乙第1053号		
学位授与の日	令和7年11月18日		
氏名	橋爪 佑示子		
学位論文の題目	Retrospective study on solitary deaths (kodoku-shi) from the aspects of forensic and social medicine (孤独死に関する法社会医学的研究)		
論文審査委員	主査	教授 藤吉 朗	
	副査	教授 紀本 創兵	教授 近藤 稔和

論文内容の要旨

【研究背景】

日本社会は急速な高齢化と少子化、さらに家族構造の変化に直面している。その結果、独居高齢者が著しく増加し、孤独死 (kodoku-shi) が深刻な社会問題となっている。孤独死とは、独居者が自宅で死亡し長期間誰にも気づかれずに発見される死亡形態を指す。1970年代から存在が知られていたが、特に1995年の阪神淡路大震災後、仮設住宅での孤独死が相次いで報道され社会的関心を集めた。以降も都市部・地方を問わず発生し続け、貧困、疾患、社会的孤立といった多様な要因が複雑に絡み合う現象として注目されている。孤独死は家族や地域社会の介護機能の弱体化と関連し、公衆衛生や社会福祉の面でも重大な課題である。本研究では、和歌山県の法医解剖例における孤独死の実態を明らかにし、地域特性やリスク要因を整理することで、社会的介入の方向性を探ることを目的とした。

【方法】

対象は2003年4月から2018年12月までに和歌山県立医科大学法医学講座で行われた3,000件の法医解剖例である。そのうち、独居者が自宅または敷地内で発見された637例を孤独死として抽出した。除外基準は他殺例、施設や路上で発見された例、ホームレスなどである。調査項目は、孤独死の年次の経過、性別・年齢、死因の種類・死因、認知症事例、死後経過時間 (PMI-f)、死体発見者、既往歴、地域特性、生活保護受給者であった。PMI-fの統計解析にカイ二乗検定を用い、 $p < 0.05$ を有意とした。倫理的にはヘルシンキ宣言に準拠し、学内倫理委員会の承認を受けた。

【結果】

過去16年間において、孤独死は年々増加傾向にあり、全解剖件数に占める割合も上昇した。2003年にはわずか7件 (年間解剖件数の10.3%) であったが、2018年には64件 (29.4%) に達した。自宅死亡例に占める孤独死の割合も40%から60%へと増加している。

性別では男性が471例 (73.9%)、女性は166例 (26.1%) であり、孤独死は男性に圧倒的に多かった。年齢分布は70代が最多で、男性は60代、女性は80代にピークがみられた。男性は40歳代から増加傾向を示し、女性は60歳代以降で顕著に増加していた。

死因は自然死349例 (54.8%)、外因死199例 (31.2%)、不明89例 (14.0%) であった。自然死では虚血性心疾患が最も多く、高齢者に多いものの、特に男性では40代から増加していくのが特徴的であった。外因死は高齢者に多く、火災関連死が半数を占めた。自殺は45例 (7.1%) に認められ、女性の割合が男性の2倍以上と高く、方法は男性では縊頸、女性では向精神薬中毒が多かった。

認知症関連死は13例 (2.0%) で、うち約8割が外因死であり、火災や転倒事故死が目立った。これは認知症患者に特有の事故リスクの高さを示唆する。

PMI-fは「1日未満」と「7日～1ヶ月未満」に二峰性を示した。男性では7日以上遅延発見が多かったのに対し、女性では早期発見が比較的多かった。外因死は自然死よりも発見が早かった。

発見者は警察官が最も多く（35.1%）、次いで家族・親族（29.9%）であった。男性は警察による発見が多く、女性は家族による発見が多かった。

既往歴では循環器疾患（24.0%）、精神疾患（17.9%）が多かった。

和歌山県の地域特性として、地方である県南部の串本・新宮地区では人口 10 万人あたりの年間孤独死解剖体数が県平均（4.3 件）を大きく上回った。

生活保護受給者は 36 例（5.7%）で、36 例中 23 例が都市部である和歌山市に集中していた。一方、地方である串本・新宮地区では、人口 10 万人あたりの年間孤独死解剖体数が高いにもかかわらず受給者はほとんど確認されなかった。

【考察】

本研究は孤独死の実態に関し、性別・年齢による違い、死因の特徴、認知症や精神疾患との関連、発見の遅れなど多角的な視点を提示した。特に男性中年層の自然死や高齢者の火災関連死、女性に多い薬物関連自殺は重点的な予防対象である。PMI-f の長期化や警察による発見が多い現状は社会的孤立を反映していると考えられ、PMI-f と死体発見者の評価は孤立状態の指標として有用である可能性がある。和歌山県では都市部への人口集中と地方の過疎化は深刻な問題であり、高齢化率と 65 歳以上の単身世帯の割合は、特に過疎地域で高い傾向にあった。そのため孤独死の地域差として、地方部では高齢化と独居率の高さが、都市部では経済的困窮が孤独死の背景要因となっている可能性が示唆された。これらの知見は、地域特性に応じた予防策が不可欠であることを示している。

【結論】

孤独死は個人の問題ではなく、社会構造の変化を反映する現象である。本研究は法医学的視点から孤独死のリスク因子と地域特性を明らかにした点で意義深い。孤独死の予防には、①中年男性や高齢者を対象とした健康管理・自宅火災への予防策、②精神疾患患者への心理的支援、③都市部と地方で異なる背景要因に応じた行政的福祉対策が求められる。

審査の要旨（審査の日、方法、結果）

令和 7 年 10 月 28 日に論文審査委員は学位申請者の出席を求め、上記論文の審査を行った。

1.研究背景：日本では孤独死（kodoku-shi）が深刻な社会問題となっており、貧困、疾患、社会的孤立といった多様な要因が複雑に絡み合う現象として注目されている。本研究では、和歌山県の法医解剖例における孤独死の実態を明らかにし、地域特性やリスク要因を整理することで、社会的介入の方向性を探ることを目的とした。

2.方法：対象は 2003 年 4 月から 2018 年 12 月までに和歌山県立医科大学法医学講座で行われた法医解剖例のうち、独居者が自宅または敷地内で発見された 637 例を孤独死として抽出した。調査項目は、孤独死の年次的経過、性別・年齢、死因の種類・死因、認知症事例、死後経過時間（PMI-f）、死体発見者、既往歴、地域特性、生活保護受給者であった。

3.結果：過去 16 年間に於いて、孤独死は年々増加傾向にあり、全解剖件数に占める割合も 10.3%から 29.4%に上昇した。性別では男性が 471 例（73.9%）、女性は 166 例（26.1%）であった。年齢分布の最多は 70 代で、男性は 40 歳代から女性は 60 歳代以降で増加傾向を示した。死因は自然死 349 例（54.8%）、外因死 199 例（31.2%）、不明 89 例（14.0%）であった。自然死では虚血性心疾患が最も多く、特に男性では 40 代から増加していくのが特徴的であった。外因死は高齢者に多く、火災関連死が半数を占めた。自殺は 45 例（7.1%）で女性が男性の 2 倍以上と高く、方法は男性では縊頸、女

性では向精神薬中毒が多かった。PMI-fは男性では7日以上の遅延発見が多かったが、女性では早期発見が比較的多かった。外因死は自然死よりも発見が早かった。発見者は男性では警察が多く、女性は家族が多かった。既往歴では循環器疾患（24.0%）、精神疾患（17.9%）が多かった。和歌山県の地域特性として、地方である県南部の串本・新宮地区では人口10万人あたりの年間孤独死解剖体数が県平均（4.3件）を大きく上回った。生活保護受給者は36例（5.7%）で、36例中23例が都市部である和歌山市に集中し、地方である串本・新宮地区では受給者はほとんど確認されなかった。

4.考察：本研究は孤独死の実態に関し多角的な視点を提示した。特に男性中年層の自然死や高齢者の火災関連死、女性に多い薬物関連自殺は重点的な予防対象である。PMI-fの長期化や警察による発見が多い現状からPMI-fと死体発見者の評価は孤立状態の指標として有用である可能性がある。和歌山県は高齢化率と65歳以上の単身世帯の割合が特に地方の過疎地域で高い傾向にあった。地方部では高齢化と独居率の高さが、都市部では経済的困窮が孤独死の背景要因となっている可能性が示唆された。

5.結論：本研究は法医学的視点から孤独死のリスク因子と地域特性を明らかにした。孤独死の予防には、①中年男性や高齢者を対象とした健康管理・自宅火災への予防策、②精神疾患患者への心理的支援、③都市部と地方で異なる背景要因に応じた行政的福祉対策が求められる。

本研究の成果は、行政施策や地域福祉の具体的な取り組みに資する基礎的資料となりうるものであり、学位論文として価値あるものと認めた。