信州大学において審査された医学博士論文要旨

氏　名	学位授与番　号	授与年月日	博　士　論　文　名	学位審査委員	
				主　査	副　査
宮崎　暁	甲第1428号	R 6. 9.30	Targeting KRAS-mutant pancreatic cancer through simultaneous inhibition of KRAS, MEK, and JAK2（KRAS変異型膵癌に対する，KRAS, MEK，JAK2阻害剤の併用による分子標的治療）	平塚佐千枝	伊藤研一 田中直樹 肥田重明
鈴木　翔	甲第1429号	R 8. 3.31	A Novel Predictive Score Model for Successful Weaning From Mechanical Circulatory Support in Patients With Cardiogenic Shock（心原性ショック患者における機械的循環補助装置からの安全な離脱のためのリスクスコアモデルに関する研究）	伊澤　淳	田中　聡 柴　祐司 高間典明
林　輝	甲第1430号	R 7. 3.31	Synthetic short mRNA prevents metastasis via innate-adaptive immunity（短鎖合成mRNAは自然免疫及び獲得免疫を介して転移を抑制する）	伊藤研一	新藤隆行 副島雄二 肥田重明
山根　拓	甲第1431号	R 7. 3.31	Relationship between Bone Marrow Megakaryocyte Morphology and the Pathophysiology of ITP（骨髄巨核球形態はITPの病態と関連する）	牧島秀樹	太田浩良 岩谷勇吾 井上克枝
上條恭佑	甲第1432号	R 8. 3.31	Extensive Pathological Invasion and Prognostic Implication of Gastric-Type Cervical Adenocarcinoma：A Comparative Analysis With Human Papillomavirus-Associated Adenocarcinoma（子宮頸部胃型腺癌における広範な病理学的浸潤と予後への影響：ヒトパピローマウイルス関連腺癌との比較検討）	菅野祐幸	伊藤研一 清水公裕 加藤一喜
松田順繁	甲第1433号	R 7. 3.31	Adrenomedullin-RAMP2 System Modulates Inflammation and Tissue Repair in Experimental Autoimmune Uveitis via T Cell and M2 Macrophage Regulation（アドレノメデュリン-RAMP2系はT細胞およびM2マクロファージの制御を介して実験的自己免疫性ぶどう膜炎における炎症と組織修復を調節する）	田中直樹	平塚佐千枝 新藤隆行 今井　靖
二村駿行	甲第1434号	R 7. 3.31	Impact of Prepared Vascular Access on Mortality and Medical Expenses in Elderly and Non-Elderly Japanese Patients with Chronic Kidney Disease Stage G5：A Retrospective Cohort Study（日本人慢性腎臓病ステージG5の高齢者と非高齢者における準備されたバスキュラーアクセスが死亡率と医療費に及ぼす影響：レトロスペクティブコホート研究）	田中直樹	瀬戸達一郎 岩谷勇吾 小川智也

藤井政博	甲第1435号	R 7. 9.30	Usefulness of portrait imaging for intraoperative cone beam computed tomography in adolescent idiopathic scoliosis surgery : a phantom study（思春期特発性側弯症手術の術中コーンビームCTにおけるポートレイト撮影の有用性：ファントム研究）	堀内哲吉	瀬戸達一郎 髙橋　淳 小林　聡
品川真奈花	甲第1436号	R 6. 9.30	Ligand-Based CAR-T Cells Targeting EGFR Exhibit Favorable Antitumor Effects Against Gynecologic Malignancies（EGFRをターゲットとしたリガンド型CAR-T細胞療法は，婦人科悪性腫瘍に対して優れた抗腫瘍効果を示す）	工　穣	中沢洋三 古庄知己 松村謙臣
田尻正輝	甲第1437号	R 8. 3.31	Neurofilament light chain as a biomarker for hereditary ATTR amyloidosis -correlation between neurofilament light chain and nerve conduction study（遺伝性ATTRアミロイドーシスのバイオマーカーとしてのニューロフィラメント軽鎖―神経伝導検査との相関性について）	駒津光久	矢﨑正英 古庄知己 小池春樹
山家公輔	甲第1438号	R 7. 3.31	Potential of Serum Sulfatide Levels as a Marker for Classification and Disease Activity in Lupus Nephritis（ループス腎炎における病型分類および疾患活動性の指標としての血清スルファチド値の可能性）	関島良樹	田中直樹 岩谷勇吾 前嶋明人
小野史子	甲第1439号	R 8. 3.31	Carbohydrate sulfotransferase 14 gene deletion induces dermatan sulfate deficiency and affects collagen structure and bowel contraction（デルマタン4-*O*-硫酸転移酵素1遺伝子の欠失は，デルマタン硫酸欠乏を引き起こし，腸管コラーゲンの構造と腸管収縮に影響を及ぼす）	杠　俊介	髙橋　淳 岩谷勇吾 伊豆弥生
石田史織	甲第1440号	R 7. 3.31	Impact of factors associated with promoting family functioning in fathers on children with neurodevelopmental disorders（父親の家族機能促進に関連する因子が神経発達障害児に与える影響）	田中直樹	下里誠二 高橋知音 山﨑浩司
髙岡友哉	甲第1441号	R 8. 3.31	Within- and Between-Individual Variations in Protein, Sodium, Potassium, and Phosphorus Intake Estimated from Urinary Biomarkers and Dietary Records in Individuals with Type 2 Diabetes Mellitus（2型糖尿病患者の尿バイオマーカーと食事記録から推定したたんぱく質，ナトリウム，カリウム，リン摂取量の個人内・個人間変動）	田中直樹	関島良樹 栗田　浩 片井みゆき
波戸真之介	甲第1442号	R 7. 3.31	Prediction of decline in activities of daily living using motor performance tests in older adults requiring long-term care（要介護高齢者に対する運動機能評価を用いた日常生活活動の低下予測）	増木静江	横川吉晴 関島良樹 牧迫飛雄馬

春原大輔	甲第1443号	R 8. 3.31	Prognostic value of HELT-E2S2 score among patients undergoing percutaneous coronary intervention : sub-analysis of the SHINANO 5-year registry（PCI 施行患者における HELT-E2S2 スコアの予後予測：SHINANO 5-year registry のサブ解析）	今村　浩	関島良樹 桑原宏一郎 高間典明
福澤拓哉	甲第1444号	R 8. 3.31	MR diagnosis of SCC arising within ovarian cystic teratomas : analysis of mural nodule characteristics（卵巣成熟嚢胞性奇形腫に発生した扁平上皮癌の MR 診断：壁在結節の特徴の解析）	宮本　強	秋山佳之 田中直樹 木戸　晶
齊藤孝昌	甲第1445号	R 8. 3.31	Efficacy of Noninvasive Neurally Adjusted Ventilatory Assist (NIV-NAVA) for Neonates With Transient Tachypnea of the Newborn : A Retrospective Analysis（新生児一過性多呼吸に対する非侵襲的神経調節換気補助の有効性：後方視的解析）	古庄知己	中沢洋三 清水公裕 吉田丈俊
網谷正統	甲第1446号	R 7. 9.30	Activation of the AKT-mTOR pathway confers selpercatinib resistance in thyroid cancer cells harboring the CCDC6-RET fusion gene（CCDC6-RET 融合遺伝子を有する甲状腺癌細胞において，AKT-mTOR 経路の活性化が selpercatinib 耐性を付与する）	中沢洋三	平塚佐千枝 伊藤研一 和泉弘人
岩垂隆諒	甲第1447号	R 8. 3.31	Serum autotaxin is a prognostic indicator of liver-related events in patients with non-alcoholic fatty liver disease（血清オートタキシンは非アルコール性脂肪性肝疾患患者における肝関連イベントの予後予測因子である）	副島雄二	田中直樹 岩谷勇吾 川田一仁
竹腰大也	甲第1448号	R 8. 3.31	The usefulness of follicle preserving sign in the grading of ovarian tumors on MRI（MRI での卵巣腫瘍の悪性度診断における follicle preserving sign の有用性の検討）	中沢洋三	藤永康成 宮本　強 市川新太郎
小松稔典	甲第1449号	R 8. 3.31	Voltage-Gradient Mapping-Guided Slow Pathway Ablation in Typical Atrioventricular Nodal Re-entrant Tachycardia（典型的な房室結節リエントリー性頻拍に対する電位勾配マップを利用した遅伝導路アブレーションの有用性に関する研究）	瀬戸達一郎	柴　祐司 桑原宏一郎 高間典明
中島千佳	甲第1450号	R 8. 3.31	Association between Willingness to Participate in Physical and Social Activities and Loneliness in Older Adults : A Stratified Analysis by Social Isolation Status（高齢者における身体および社会活動への参加意欲と孤独感の関連：社会的孤立による層別化解析）	駒津光久	横川吉晴 関島良樹 牧迫飛雄馬
垣田大輔	甲第1451号	R 8. 3.31	Identification of Sarcopenic Obesity by Fat-to-Muscle Ratio in Older Adults : A Cohort Study（高齢者における脂肪対筋肉比によるサルコペニア肥満の同定）	駒津光久	増木静江 横川吉晴 松沢良太

倉科淳一	甲第1453号	R 8. 3.31	Rehospitalization to evaluate outcomes during clinical courses in patients with elderly-onset idiopathic inflammatory myositis : a retrospective single-center study（高齢発症特発性炎症性筋炎患者の臨床経過および転帰評価における再入院の検討：単施設の後方視的研究）	牧島秀樹	駒津光久 矢﨑正英 下島恭弘
田中　章	甲第1454号	R 8. 3.31	Longitudinal Associations of Serum Orexin-A with Physical Activity and Sleep in Schizophrenia : A Preliminary Study（統合失調症における血清オレキシンAと身体活動量および睡眠との縦断的関連：予備的研究）	杉山暢宏	古庄知己 野見山哲生 鈴木正泰
澤口洋視	甲第1455号	R 8. 3.31	High KCNJ14 expression is associated with an immunosuppressive tumor microenvironment and advanced pathological features : An RNA in situ hybridization-based analysis of colorectal carcinoma（KCNJ14の高発現は免疫抑制性の腫瘍微小環境および進行した病理学的特徴と関連している：大腸癌のRNA in situ ハイブリダイゼーションに基づく解析）	田中直樹	松田和之 岩谷勇吾 小嶋基寛
茅野周治	甲第1456号	R 7. 3.31	Immuune regulation following allogeneic iPSC-derived cardiomyocyte transplantation in non-human primates（霊長類におけるiPS細胞由来心筋細胞同種他家移植後の免疫抑制法の検討）	桑原宏一郎	平塚佐千枝 瀬戸達一郎 小野　稔
野田俊輔	甲第1457号	R 8. 3.31	Early Prediction of Acute Kidney Injury after Pediatric Cardiac Surgery（小児心臓術後の急性腎障害の早期予測）	古庄知己	中沢洋三 今村　浩 伊藤秀一
塩崎政史	甲第1458号	R 7. 3.31	Prediction of postoperative intravesical recurrence using urine DNA monitoring in non-muscular-invasive urothelial bladder cancer（非筋層浸潤性尿路上皮膀胱癌における尿DNAモニタリングを用いた術後膀胱内再発の予測）	宮本　強	田中直樹 古庄知己 永田政義
中村大輔	甲第1459号	R 8. 3.31	Video Analysis of Intraoperative Complications and Management in Robotic Lung Segmentectomy（ロボット支援下肺区域切除術における術中合併症のビデオ解析と対応戦略）	宮本　強	秋山佳之 清水公裕 岩田　尚
上條純平	甲第1460号	R 8. 3.31	A comparative study of the effect of mouthwashes (cetylpyridinium chloride vs. povidone iodine) on Postoperative inflammatory reactions in surgical patients : Sub-analysis of a Mouthwash Intervention Study（外科手術患者における術後炎症反応に対する洗口液（塩化セチルピリジニウムとポビドンヨード）の効果の比較研究：洗口液介入研究のサブ解析）	工　穣	伊藤研一 栗田　浩 宇田川信之

片岡将宏	甲第1461号	R 8. 3.31	Cetuximab Enhances the Efficacy of MRTX1133, a Novel KRASG12D Inhibitor, in Colorectal Cancer Treatment（セツキシマブはKRAS G12D阻害薬であるMRTX1133の大腸癌細胞に対する抗腫瘍効果を増強させる）	田中直樹	平塚佐千枝 伊藤研一 肥田重明
山中美和	甲第1462号	R 8. 3.31	Clinical characteristics of drug-induced interstitial pneumonia in Japan（日本における薬剤性間質性肺炎の臨床的特徴）	清水公裕	内藤隆文 安尾将法 坂東政司
高山昇平	甲第1463号	R 8. 3.31	Factors Influencing the Efficacy of Low-dose Spironolactone in Adults with CKD and Type 2 Diabetes: A Post-hoc Analysis（慢性腎臓病および2型糖尿病を有する成人における低用量スピロノラクトンの効果に影響を与える要因）	田中直樹	桑原宏一郎 駒津光久 片井みゆき
鵜澤正寛	甲第1464号	R 7. 3.31	Predictive Value of the Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol Scale, Revised (CIWA-Ar) Score on admission for Alcohol Withdrawal Delirium (AWD) in Patients with Alcohol Use Disorder (AUD): A Prospective Observational Study（アルコール依存症患者における振戦せん妄に対する入院時アルコール離脱症状評価尺度改訂版（CIWA-Ar）スコアの予測能：前向き観察研究）	鷲塚伸介	田中直樹 副島雄二
大熊ゆか里	甲第1465号	R 8. 3.31	Identification of Metabolomics Profile in Elderly Patients at the End Stage of Heart Failure（心不全終末期の高齢患者におけるメタボロミクスプロファイルの特定）	伊澤　淳	平塚佐千枝 桑原宏一郎 高間典明
上條桂輔	甲第1466号	R 7. 3.31	Induction of cytokines and cytotoxic molecules with the expression of latent Epstein-Barr virus infection genes in human T-cell lines（ヒトT細胞株におけるEBウイルス潜伏感染遺伝子発現によるサイトカイン及び細胞傷害因子の発現誘導）	中沢洋三	田中直樹 菅野祐幸 神田　輝
湯本恵理	甲第1467号	R 8. 3.31	Evaluation of the composite materials mixed with calcium phosphate cement and β-Tricalcium phosphate granules（リン酸カルシウムセメントとβ-リン酸三カルシウム顆粒の複合材料の評価）	髙橋　淳	田中直樹 栗田　浩 宇田川信之
大門裕典	甲第1468号	R 7. 3.31	Functional Roles of Bladder P2X3 Receptors in Rat Bladder Overactivity Induced by Low Temperature Exposure or Intravesical Acetic Acid（低温暴露および酢酸膀胱内注入で誘発したラット膀胱過活動における膀胱内P2X3受容体の機能的役割の考察）	田中　聡	平塚佐千枝 秋山佳之 宮里　実

寺田志洋	甲第1469号	R 8. 3.31	The efficacy of a machine learning algorithm for assessing tumour components as a prognostic marker of surgically resected stage IA lung adenocarcinoma（機械学習による腫瘍構成成分の定量的測定は，pStageIA 原発性肺腺癌の予後予測に有用である）	上原　剛	安尾将法 清水公裕 松原寛知
三島修治	甲第1470号	R 8. 3.31	Shedding Phosphorylated Axl Receptor in Lung Adenocarcinoma : Dual-Domain Immunohistochemistry Approach（肺腺癌における Axl 受容体のリン酸化と細胞外ドメイン切断の影響：細胞外/内ドメインの免疫組織化学染色による評価）	安尾将法	中沢洋三 清水公裕 松原寛知
那須野　将	甲第1471号	R 8. 3.31	An increase in cerebrospinal fluid macrophage migration inhibitory factor levels in pediatric patients with acute neuroinflammatory diseases : A preliminary study（小児急性神経炎症性疾患における髄液マクロファージ遊走阻止因子の上昇）	古庄知己	関島良樹 中沢洋三 山中　岳
松本有機	甲第1472号	R 8. 3.31	Inhibition of death-ligand-induced apoptosis in Epstein-Barr virus-encoded small RNAs-expressing human T-cell line（エプスタイン・バー・ウイルスがコードする小 RNA を発現したヒト T 細胞株における細胞死リガンド誘導性アポトーシスの抑制）	中沢洋三	柴　祐司 田中直樹
橋詰正夫	甲第1473号	R 7. 3.31	Oral Candida counts reflect host health and immune condition : a pilot study（口腔カンジダ菌量は宿主の健康・免疫状態を反映する：パイロットスタディー）	田中直樹	髙橋　淳 栗田　浩 宇田川信之
中野未来	甲第1474号	R 7. 3.31	Feasibility and Acceptability of Multidisciplinary Group Psychoeducation for Family Members of Adolescent Patients with Anorexia Nervosa（神経性やせ症児をもつ家族に対する多職種の集団心理教育の実施可能性）	田中直樹	杉山暢宏 増木静江 渡邊衡一郎

氏　名	学位授与番　号	授与年月日	博　士　論　文　名	学位審査委員	
				主　査	副　査
深町光太郎	甲第64号	R 7. 3.31	Effect of Stride Count on the Validity and Reliability of Autocorrelation-Based Gait Variability Variables in Older Adults Requiring Long-Term Care（ストライド数が要介護高齢者の自己相関に基づく歩行変動指標の妥当性と信頼性に及ぼす影響）	横川吉晴	西澤公美 百瀬公人 糸数昌史
渡邊雅英	甲第65号	R 7. 3.31	Comparison of the kinematic characteristics of stepping movements in the Four Square Step Test among community-dwelling older adults with and without a history of falls（地域在住高齢者における転倒経験の有無による Four Square Step Test のステップ動作の運動学的特性の比較）	横川吉晴	青木　薫 西澤公美 牧迫飛雄馬
公家龍之介	甲第66号	R 7. 3.31	Return-to-work support program outcomes for people on leave due to mood and stress-related disorders（気分障害およびストレス関連障害による休職者の職場復帰支援プログラムの成果）	上村智子	小林正義 務臺　均 四本かやの
浅野克俊	甲第67号	R 8. 3.20	Factors Associated with Physical Activity in Community-dwelling Older Adults Undergoing Rehabilitation : A Prospective Observational Study（リハビリテーションを受ける地域在住高齢者における身体活動量とその関連要因：前向き観察研究）	上村智子	佐賀里　昭 務臺　均 横井賀津志
福嶋貴音	甲第68号	R 8. 3.20	Development and validation of prediction models for one-repetitionmaximum based on bioelectrical impedance analysis in adults of all ages（全年齢層の成人における生体電気インピーダンス分析を用いた最大挙上重量推定モデルの開発と検証）	横川吉晴	北川　孝 百瀬公人 齋門良紀
春原るみ	甲第69号	R 8. 3.20	Effectiveness of Adding Metacognitive Training to Occupational Therapy in Patients With Schizophrenia Under Long-Term Hospitalization : A Pilot Randomized Controlled Trial（長期入院中の統合失調症患者に対する作業療法にメタ認知訓練を追加する効果：パイロットランダム化比較試験）	杉山暢宏	上村智子 小林正義 千島　亮
堂本朝香	甲第70号	R 8. 3.20	Characterizing Intra- and Inter-Individual Variability in Nocturnal Sleep Patterns in Alzheimer's Disease Using a Bed Sensor System（ベッドセンサーシステムを用いたアルツハイマー病における夜間睡眠パターンの個人内および個人間変動の特徴）	杉山暢宏	務臺　均 上村智子 野田和恵

古川智巳	甲第71号	R 8. 3.20	Incidence and course of activities of daily living disability over 6 years in community dwelling older adults : Examination stratified by frailty, age, and gender（地域在住高齢者における日常生活活動障害の発生率と６年間の推移：フレイル状態，年齢，性別による層別解析）	上村智子	佐賀里　昭 務臺　均 泉　良太
山主あゆ美	甲第72号	R 8. 3.20	Effect of Computer-Assisted Cognitive Remediation Therapy on Cognition among Patients with Schizophrenia : A Pilot Randomized Controlled Trial（コンピュータ支援認知矯正療法が統合失調症患者の認知に及ぼす効果：パイロットランダム化比較試験）	杉山暢宏	小林正義 佐賀里昭 星野藍子
小渕浩平	甲第73号	R 8. 3.20	Performance and satisfaction with meaningful occupations as predictors of health-related quality of life among community-dwelling older adults : a cross-sectional study in rural Japan（地域在住高齢者における意味のある作業の遂行度および満足度と健康関連 QOL との関連：日本の農村地域における横断研究）	佐賀里　昭	上村智子 務臺　均 田平隆行

Targeting KRAS-mutant pancreatic cancer through simultaneous inhibition of KRAS, MEK, and JAK2（KRAS 変異型膵癌に対する，KRAS，MEK，JAK2阻害剤の併用による分子標的治療）

宮　﨑　　暁

（論文の内容の要旨）

【背景と目的】膵癌の５年生存率は９％と報告されており，極めて予後が悪い。予後不良の一因として，現在膵癌の標準治療として使用可能かつ有効な分子標的薬が存在しないことが挙げられる。大腸癌の治療において，分子標的薬の使用が生存期間を１年以上延長した経緯を考えると，膵癌に対して有効な分子標的薬の開発は膵癌患者の予後の飛躍的な向上に繋がることが予想される。

膵癌において約９割に KRAS 遺伝子変異が認められ，その約半数が G12D 変異である。$KRAS^{G12D}$ 阻害剤は，膵癌に対して有効な治療手段となることが期待されるが，単剤では十分な効果が得られないと報告されている。そこで本研究では，KRAS 阻害剤と相乗効果を示す薬剤を明らかにし，膵癌に対する有効な治療戦略の確立を目指した。

【方法】まず，$KRAS^{G12C}$ 膵癌細胞株に対して $KRAS^{G12C}$ 阻害剤ソトラシブを投与し，MAPK 経路，AKT 経路，STAT3経路のシグナル変化を評価した。その結果フィードバックで活性化していた経路の阻害剤を $KRAS^{G12C}$ 阻害剤と併用し，相乗効果が得られるかどうか細胞増殖能を評価した。続いて，$KRAS^{G12D}$ 阻害剤 MRTX1133を $KRAS^{G12D}$ 膵癌細胞株に投与し，ソトラシブ投与時と同じシグナル変化があるかどうか評価し，同様に併用療法を行うことで相乗効果が得られるかどうかを判定した。さらに，KRAS 阻害剤の長期暴露により耐性株を作成し耐性シグナルの評価を行い，併用療法の効果を確認した。最後に動物実験で以上の併用療法の効果と安全性を評価した。

【結果】$KRAS^{G12C}$ 膵癌細胞株に対してソトラシブを投与することで４時間後には抑制されていた pERK が48時間後までには再活性化しており，pSTAT3の発現が経時的に上昇していた。そこで，ERK，STAT3の上流分子である MEK 阻害剤トラメチニブ，JAK2阻害剤フェドラチニブをソトラシブと併用したところ，相乗効果が得られた。続いて $KRAS^{G12D}$ 膵癌細胞株に対して MRTX1133を投与したところソトラシブ投与時と同様のシグナル変化が確認され，トラメチニブ，フェドラチニブ阻害剤の併用で相乗効果が得られた。さらに KRAS 阻害剤耐性株を作成しシグナル変化を評価したところ，親株と比較して pERK，pSTAT3の発現が上昇していた。耐性株に対して３剤併用療法を行ったところ，有意な細胞増殖抑制効果が得られた。最後に，*in vivo* で MRTX1133，トラメチニブ，フェドラチニブの併用療法の効果を評価した。SUIT-2およびその耐性株において，単剤療法，２剤併用療法と比較して３剤併用療法で有意な増殖抑制効果が得られた。３剤併用療法群を含めたすべてのマウスにおいて体重変動は10％以内であった。

【結語】我々は，KRAS 変異型膵癌細胞株において KRAS 阻害剤の耐性化に MAPK 経路の再活性化と STAT3経路の活性化が大きく関与していることを明らかにした。KRAS 阻害剤に MEK 阻害剤および JAK2阻害剤を併用することで，膵癌細胞株における KRAS 阻害剤の耐性を克服し相乗効果が得られることを明らかにした。この３剤併用療法は，膵癌患者に対する有望な治療戦略となる可能性がある。

（論文審査の結果の要旨）

膵癌では KRAS 遺伝子変異の頻度が高く，近年，KRAS 阻害剤が開発され，肺癌領域では臨床応用が進んでいる。しかし，膵癌においては KRAS 阻害剤単剤では効果が乏しい可能性が示唆されている。膵癌において MEK を阻害することで STAT3の発現が上昇し薬剤抵抗性に関与しているとの報告がある。そこで申請者は，膵癌において JAK-STAT 経路の活性化が KRAS 阻害剤への抵抗性を引き起こしているという仮説をたて，JAK 阻害剤の併用が膵癌における KRAS 阻害剤の耐性を克服し得ると考え実験を行った。

まず $KRAS^{G12C}$ 膵癌細胞株を用いて $KRAS^{G12C}$ 阻害剤を投与し，MAPK 経路，JAK-STAT 経路のタンパク発現を評価した。その結果明らかになった耐性シグナルに対する阻害剤を併用し，細胞増殖能を確認することで相乗効果が得られるかどうか検討した。続いて $KRAS^{G12D}$ 膵癌細胞株を用いて $KRAS^{G12D}$ 阻害剤を投与した際に同様の変化があるか検証した。更に KRAS 阻害剤耐性株を作成し，長期的な耐性シグナルについて検証した。最後に，ヌードマウス皮下移植モデルを用いて動物実験を行った。

その結果，次の結果を得た。

1．$KRAS^{G12C}$ 膵癌細胞株に $KRAS^{G12C}$ 阻害剤を投与することにより，MAPK 経路の再活性化と JAK-STAT 経路の活性化が認められた。そこで，$KRAS^{G12C}$ 阻害剤に MEK 阻害剤と JAK 阻害剤を上乗せしたところ，有意な相乗効果が得られた。

2．$KRAS^{G12D}$ 膵癌細胞株を用いて同様の実験を行ったところ，$KRAS^{G12C}$ 膵癌細胞株と同じ耐性シグナルが確認され，MEK 阻害剤および JAK 阻害剤の追加で相乗効果が得られた。

3．KRAS 阻害剤耐性株を作成し MEK 阻害剤および JAK 阻害剤が耐性を克服できるか評価したところ，３剤を併用することで有意な細胞増殖抑制効果が示された。

4．動物実験においても前述の３剤併用療法が有意に腫瘍形成能を抑制した。

これらの結果より，膵癌における KRAS 阻害剤に対する耐性機序として MAPK 経路の再活性化および JAK-STAT 経路の活性化が関与していることが示唆された。また，KRAS 阻害剤に MEK 阻害剤および JAK 阻害剤を追加することでこの耐性を克服することができ，この３剤併用療法が膵癌治療において有効な治療法となる可能性が示された。よって主査，副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。

A Novel Predictive Score Model for Successful Weaning From Mechanical Circulatory Support in Patients With Cardiogenic Shock（心原性ショック患者における機械的循環補助装置からの安全な離脱のためのリスクスコアモデルに関する研究）

鈴　木　　翔

（論文の内容の要旨）

【背景】機械的循環補助装置（MCS：mechanical circulatory support）の進歩に伴い，心原性ショックや重症心不全の急性期に MCS を使用する機会は近年増加傾向にある。短期的 MCS（temporary MCS）を使用する際にはその離脱可否の判断が臨床上重要となり，自己心機能の回復とともに離脱が可能と判断される場合には MCS の抜去とその後の薬物治療が検討されるが，離脱が困難（MCS 依存）と判断される場合には，心臓移植や植え込み型補助人工心臓（LVAD：left ventricular assist device）の装着，あるいは MCS 治療からの撤退と緩和医療などが検討される。これまで MCS の安全な離脱に関する様々な予測因子や離脱戦略が報告されているが，確立されたプロトコールは存在せず，更なる研究を要する。ガイドライン等では右心カテーテルを用いた侵襲的な血行動態評価による離脱可否検討を推奨しているが，MCS が高度専門病院だけでなく一般市中病院でも使用される今日では，ベッドサイドで簡易的に評価可能な MCS 離脱に関するリスクスコアモデルがあれば臨床に役立つ。

【目的】本研究では心原性ショック患者の MCS からの離脱成功を予測する簡便なリスクスコアモデルを作成することを目的とした。

【方法】本研究は単施設後ろ向き観察研究である。2013年１月から2023年６月の期間に当院で経皮的心肺補助装置（VA-ECMO：veno arterial extracorporeal membrane oxygenation），循環補助用心内留置型ポンプカテーテル（IMPELLA），またはその両方を用いた治療を受けた患者の連続268例を登録した。院外心停止症例の93例，心臓手術または経皮的心血管インターベンションに際する一時的な循環補助目的で MCS を装着された24例，心原性ショック以外の理由で MCS を装着された37例を除外した心原性ショック患者114名を本研究の対象とした。本研究では，VA-ECMO または IMPELLA の離脱試験時（離脱を考慮して MCS の補助流量を最小限まで下げた状態）のデータを用いて，離脱予測因子を調査した。本研究の主要評価項目は MCS からの離脱成功（MCS の再導入なしでの生存退院），副次評価項目は院内死亡（心臓死および非心臓死），MCS 離脱後の MCS 再導入，LVAD 装着とした。ステップワイズ法を用いた単変量および多重ロジスティック回帰分析を行い，リスクスコアの構成要素を決定しリスクスコアモデルを作成した。まず，一般的に使用されるリスクスコアモデルを作成したのち，同じ項目を用いた簡易版のスコアモデルも作成した。

【結果】年齢の中央値は67歳で71％（n＝81）が男性であった。心原性ショックの原疾患は以下の通りであった：急性心筋梗塞 56例，劇症型心筋炎 21例，心筋症23例，弁膜症７例，その他７例。55例（48％）

がMCSからの離脱に成功した。離脱不成功であった理由は以下の通りであった：死亡42例（心臓死27例，非心臓死15例），MCS再導入13例，LVADへのMCSエスカレーション４例。リスクスコアモデルは，血行動態が不安定であったためMCS流量を最低流量まで減少させることができず，結果MCSを離脱することなく死亡した28例を除いた86例で作成された。ロジスティック回帰分析の結果，以下の項目がリスクスコアモデルの構成因子として選択された：背景疾患（心筋梗塞か否か），平均血圧，血中乳酸値，QRS幅，左室駆出率（LVEF）。解析結果より，次のMCS離脱予測スコアモデルを作成した：1.774−2.090×（心筋梗塞なら１）+0.062×［平均動脈圧（mmHg）］+0.139×［LVEF（%）］−0.322×［血中乳酸値（mg/dl）］−0.066×［QRS幅（msec）］。また簡易版の離脱予測スコアモデルについては，次の項目を各１点として合計点を算出して作成した：心筋梗塞か否か，平均血圧＜80 mmHg，血中乳酸値≧10 mg/dL，QRS幅＞95 msec，LVEF≦35 %。

【考察】本研究では，心原性ショック患者におけるMCSからの離脱成功の予測因子について調査し，MCSからの離脱に成功する可能性が高い患者と，離脱後にMCS再導入または死亡する可能性が高い患者を正確に識別する２種類のリスクスコアモデルを作成した。離脱予測スコアモデル（MCS weaning score）は，個々のMCS離脱予測成功率を算出することが可能であり，簡易版のスコアモデル（Simple MCS weaning score）は，より簡便に患者の離脱成功率を予測した。評価項目は心原性ショックの病因，バイタルサイン，血液検査，心電図検査，心エコー図検査を確認することで得られ，ベッドサイドで非侵襲的に測定可能であった。このリスクスコアは，患者の自己心機能がこれ以上改善しないと判断される段階において，MCSの離脱・抜去に進むか，心臓移植やLVAD装着など高度医療に移行するか，あるいはMCS治療から撤退し緩和医療を選択するかを決定するのに有用であると考えられる。

【結語】心原性ショック患者におけるMCSの離脱成功を予測する簡便なリスクモデルを作成した。このリスクスコアモデルは，MCSを離脱するか，心臓移植やLVAD治療を考慮するか，あるいはMCS治療から撤退するかをベッドサイドで非侵襲的に判断するのに有用だと考えられる。

（論文審査の結果の要旨）

機械的循環補助装置（MCS：mechanical circulatory support）は，心原性ショックや重症心不全患者の救命に有効な一方で，その離脱可否の判断に有用な指標については臨床現場において大きな課題とされてきた。特に，右心カテーテル検査等の侵襲的手法を用いずに，簡便かつ汎用性のある指標を用いて離脱成功率を予測する手法は未だ確立されていない。本研究では，心原性ショックに対してMCSが導入された患者を対象として，MCS離脱の可否を非侵襲的に予測するための新規リスクスコアを構築することを目的とした。

2013年から2023年の10年間に当院で経皮的心肺補助装置（VA-ECMO：veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation），または循環補助用心内留置型ポンプカテーテル（IMPELLA）を導入された心原性ショック患者114例を後方視的に解析し，MCSの離脱試験時（MCSの補助流量を最小限まで下げた状態）の臨床データを収集した。主要評価項目はMCSからの離脱成功（MCSの再導入なしでの生存退院）とした。多変量ロジスティック回帰分析を行い，リスクスコアモデルの構成要素を決定し，抽出された要素に基づくMCS離脱予測スコアを構築するとともに，その臨床的有用性を評価した。

その結果，以下のことが示された。

１．心臓原疾患として心筋梗塞であるか否か，平均動脈圧，左室駆出率，血中乳酸値，QRS幅，の５項目がMCSからの離脱成功と有意な関連が認められた。これらの因子を基に作成されたMCS Weaning Scoreでは，加重点数により個別の離脱成功率を定量的に算出することが可能であった。

２．各予測因子を１点とした場合の合計点で離脱可否を評価する簡易スコア（Simple MCS weaning score）では，より簡便に離脱成功のリスク層別化が可能であった。

３．両スコアモデルは，いずれもMCSからの離脱可否の予測に有用であり，臨床現場での迅速な判断支援ツールとしてベッドサイドでも使用可能な実用性を備えている。

本研究で作成されたスコアモデルは，MCSの離脱を進めるべきか，MCS依存と判断し心臓移植や植込型補助人工心臓などの高度専門治療を検討すべきか，あるいは緩和医療への移行を考慮すべきかといった困難な判断をベッドサイドで行う際の指標として有用である。本研究は，心原性ショックや重症心不全の診療

において，十分なエビデンスが確立されていないMCSの離脱予測因子を調査し，作成したスコアモデルの臨床的有用性を検証した意義深い報告である。よって主査，副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。

Synthetic short mRNA prevents metastasis via innate-adaptive immunity（短鎖合成 mRNA は自然免疫及び獲得免疫を介して転移を抑制する）

林　　輝

（論文の内容の要旨）

がんは，若年層における罹患率の増加および高齢化社会の進展に伴い，世界的に深刻な健康課題となっている。特に，がんの遠隔転移は死亡原因の大半を占め，転移巣はしばしば標準治療に対する抵抗性を示すことから，その制御はがん治療における喫緊かつ未解決の課題である。近年，免疫チェックポイント阻害剤を中心としたがん免疫療法は目覚ましい進展を遂げたが，奏効率には依然として限界があり，より広範な患者群に対応可能な新たな免疫活性化戦略の開発が強く求められている。

近年の研究により，がんの転移先臓器には，転移を抑制する機能を有する抗転移免疫細胞が少数ながら存在し，それらの細胞表面には mRNA を認識する受容体タンパク質が発現していることが明らかとなってきた。これらの免疫細胞は，特定配列をもつ細胞外小胞に包まれていない細胞外 mRNA と結合することで活性化される。mRNA は本来，細胞内でタンパク質合成の鋳型として機能するが，本現象においては，細胞間情報伝達分子としての新たな生理的役割を果たしている。しかしながら，天然由来の mRNA は血中において極めて不安定で，迅速に分解されるため，そのままでは治療応用は困難である。

本研究では，がんの遠隔転移を抑制しうる新規免疫賦活手段として，化学修飾を施した短鎖合成 mRNA（synthetic short mRNA，s-mRNA）の免疫調節作用および抗腫瘍効果を検証した。本 s-mRNA は，担癌マウスの肺組織中に存在する細胞外 mRNA の配列情報を基に設計され，NK 細胞および細胞傷害性 T 細胞に発現する mRNA 受容体との結合を介して，これらの細胞の抗腫瘍機能を増強するよう構築されたものである。s-mRNA は，天然 mRNA と同等の免疫細胞活性化能を維持しつつ，血中の RNA 分解酵素に対する高い安定性を有しており，in vivo における全身投与実験では，肺転移の有意な抑制およびそれに伴う長期生存期間の延長が確認された。

さらに，s-mRNA 投与群においては，NK 細胞および細胞障害性 T 細胞における Granzyme B（GZMB）の発現が顕著に増加していた。GZMB は標的細胞のアポトーシスを誘導する主要なエフェクター分子であり，腫瘍免疫における中核的因子である。これらの結果は，s-mRNA が GZMB 発現を介して細胞傷害活性を高め，実効的な免疫応答を引き起こすことを示唆しており，s-mRNA が腫瘍免疫応答の新たな制御モダリティとなる可能性を強く示している。

本研究で明らかとなった s-mRNA による免疫細胞活性化は，以下の２点において特筆すべき利点を有していた。第一に，顕著な副作用が認められなかったことである。一般に免疫刺激薬剤の投与は，過剰なサイトカイン応答を引き起こし生体に有害な影響を及ぼす可能性があるが，本研究においては，s-mRNA 投与後に生体組織への明らかな障害は認められなかった。第二に，複数回の投与においても免疫賦活効果が持続した点が挙げられる。従来の免疫活性化手段では，繰り返し投与による効果の減弱が課題であったが，s-mRNA はそのような現象を示さなかった。

本研究は，抗原非依存的に自然免疫および獲得免疫を協調的に活性化し，がんの遠隔転移を制御し得る新規 RNA 分子として，短鎖合成 mRNA の有用性を初めて体系的に示したものである。s-mRNA は構造が単純で合成容易かつ高い保存性を有し，他の治療法との併用や，抗原情報が得られていない腫瘍への応用も可能である点で，臨床応用上の優位性が高い。今後，ヒト免疫系における反応性の精査，最適投与条件の確立，他治療法との併用試験の実施を通じて，本技術の臨床応用に向けた展開が強く期待される。

（論文審査の結果の要旨）

がんは若年層での罹患率増加および高齢化社会の進行に伴い，今や全世界的な健康課題となっている。特に遠隔転移は，がん関連死の大半を占める要因であり，標準治療に対する抵抗性が高いことから，その克服はがん治療における未解決かつ最重要の課題の一つとさ

れている。近年，免疫チェックポイント阻害剤などを中心としたがん免疫療法が大きな進展を遂げているものの，その奏効率は限定的であり，より多くの患者に恩恵をもたらす新たな免疫活性化戦略の開発が強く求められている。

本研究では，がん転移局所に存在する免疫細胞に着目し，化学修飾を施した短鎖合成 mRNA（synthetic short mRNA，s-mRNA）を用いた先駆的な免疫賦活手法の有効性を検証した。s-mRNA は，担癌マウス肺における細胞外 mRNA の配列情報をもとに設計され，NK 細胞や細胞傷害性 T 細胞に発現する RNA 結合受容体である ZC3H12D との結合を介して，これらの細胞の抗腫瘍能を増強することを目的として構築された mRNA である。

その結果，我々は次の結論を得た。

1．s-mRNA は，抗原非依存的に自然免疫および獲得免疫をともに活性化し，ZC3H12D 経由で Granzyme B 発現を誘導することで，強力かつ持続的な抗腫瘍免疫応答を実現する。

2．s-mRNA は血中での高い安定性，低毒性，繰り返し投与に対する耐性を有し，構造が単純で合成も容易であるため，今後の臨床応用に向けた展開において極めて高い実用性と発展性を備えている。

これらの結果により，本研究はがんの遠隔転移を制御し得る革新的な RNA 免疫医療技術の基盤を提供するものであり，腫瘍免疫学および分子治療分野において顕著な学術的・社会的意義を有する。よって，主査，複査は一致して本論文を博士学位論文として十分に価値あるものと認めた。

Relationship between Bone Marrow Megakaryocyte Morphology and the Pathophysiology of ITP（骨髄巨核球形態は ITP の病態と関連する）

山　根　　拓

（論文の内容の要旨）

【背景と目的】免疫性血小板減少症（ITP）は，自己抗体による血小板破壊と巨核球における血小板産生の低下が主な原因となる出血性疾患である。血小板糖タンパクやその他の抗原に対する自己抗体が血小板を標的とし，網内系での破壊が進むことに加え，骨髄における巨核球の異常も血小板数の減少に関与すると考えられている。しかし，近年の ITP 診療ガイドラインでは，骨髄検査が診断に必須ではなく，その診断的価値が限定的であるとされている。一方で，ITP における巨核球の形態に関する研究は限られており，その詳細な特徴や病態との関連性については十分に明らかになっていない。以上を背景に本研究では，ITP 患者の骨髄巨核球の形態的特徴および血小板付着像を解析し，対照群と比較することで，ITP の病態との関連性を検討した。

【材料および方法】信州大学医学部附属病院においてITPと診断された成人症例37例を対象とした。対照群として，悪性リンパ腫と診断され，血小板減少がなく，リンパ腫の骨髄浸潤がない症例（対照群１）22例，および健康な骨髄ドナー（対照群２）24例を設定した。骨髄血塗抹標本を光学顕微鏡下で観察し，巨核球の長径，細胞面積，核面積，さらに巨核球表面への付着血小板数および血小板付着巨核球割合を，デジタルイメージとして測定，比較した。また，ITP 症例において，年齢，*Helicobacter pylori*（以下，HP）感染，妊娠合併，二次治療薬トロンボポエチン受容体作動薬（以下，TPO-RA）適応を含む，症例の各種背景と巨核球形態の関係性を検討した。

【結果】ITP 群では対照群１と比較して巨核球の長径が有意に大きく，細胞面積も大きい傾向を示した。また，対照群２と比較すると ITP 巨核球は細胞長径および細胞面積が有意に大きかった。核面積の比較では，ITP 群と対照群１および対照群２との間に有意差は認められなかった。ITP 群を年齢中央値62.0歳で２群に分け，比較すると若年群で細胞面積が有意に大きかった。HP 感染 ITP と非感染 ITP では細胞長径，細胞面積，核面積に有意差はなかった。妊娠合併 ITP では非妊娠合併の女性 ITP と比較して細胞長径，細胞面積が有意に大きかった。また，TPO-RA 適応 ITP においては，巨核球の細胞長径，細胞面積，核面積が有意に大きかった。

血小板付着巨核球割合の評価において，巨核球表面に１つ以上の血小板が観察された巨核球を血小板付着巨核球と定義した。付着血小板数および血小板付着巨核球割合は ITP 群で対照群に比較して有意に少なかった。また，HP 感染 ITP では非感染 ITP に比較して付着血小板数および血小板付着巨核球割合が有意に少

なかった。妊娠合併例と TPO-RA 適応例では付着血小板数および血小板付着巨核球割合にそれぞれ，非妊娠合併例，TPO-RA 非適応例と比較して，有意な変化はなかった。

【結論】ITP における巨核球は，対照群と比較してサイズが大きく，付着した血小板数や血小板が付着している割合が少ないという，明確な形態学的特徴を示した。また，年齢，HP 感染，妊娠，TPO-RA 適応などの ITP 症例の背景が巨核球形態と関連していた。これらの知見から，巨核球形態は ITP の診断マーカーとして有用な可能性があり，巨核球の形態学的特徴をその他の臨床検査結果と統合することにより，将来的に血小板減少性疾患の鑑別診断および治療効果予測の精度を高められる可能性が示唆される。そのためには，ITP と再生不良性貧血や骨髄異形成症候群などの血小板減少症との比較検討を行い，血小板減少性疾患における骨髄巨核球の形態学的な違いを明らかにすることが必要である。

（論文審査の結果の要旨）

免疫性血小板減少症（以下，ITP）は，自己抗体による血小板破壊と巨核球における血小板産生の低下が主な原因となる出血性疾患である。近年の ITP 診療ガイドラインでは，骨髄検査が診断に必須ではなく，その診断的価値が限定的であるとされている一方で，ITP における巨核球形態に関してその詳細な特徴や病態との関連性については十分に明らかになっていない。今回，山根は ITP 患者の骨髄巨核球の形態的特徴を解析し，対照群と比較することで，ITP の病態との関連性を検討した。

ITP と診断された患者37例の骨髄血塗抹標本を用いて，巨核球の形態と血小板付着像を評価した。対照群として，悪性リンパ腫と診断され，血小板減少がなく，リンパ腫の骨髄浸潤がない症例（対照群１）22例，および健康な骨髄ドナー（対照群２）24例を設定し，巨核球の長径，細胞面積，核面積，さらに巨核球表面への付着血小板数および血小板付着巨核球の割合を光学顕微鏡下でデジタルイメージとして測定，比較した。また，ITP 症例で，年齢，*Helicobacter pylori*（以下，HP）感染，妊娠やトロンボポエチン受容体作動薬（以下，TPO-RA）適応を含め，患者背景と巨核球形態の関連性を検討した。

その結果，山根は次の結論を得た。

１．ITP 症例の巨核球は対照群１と比較して巨核球の細胞長径が有意に大きく，細胞面積も大きい傾向を示した。対照群２と比較すると ITP 巨核球は細胞長径および細胞面積が有意に大きかった。また，若年 ITP 群では高齢 ITP 群に比較して有意に細胞面積が大きかった。

２．ITP 群と対照群１および対照群２では核面積に差は認められなかった。

３．妊娠合併 ITP の巨核球は，非妊娠合併 ITP に比較して細胞長径および細胞面積が有意に大きかった。

４．TPO-RA 適応となった ITP 巨核球は，非適応 ITP に比較して細胞長径，細胞面積，核面積が有意に大きかった。

５．ITP 症例の巨核球は対照群に比較して，付着血小板数および血小板付着割合が有意に低下していた。

６．HP 感染 ITP の巨核球では，非感染 ITP に比較して付着血小板数および血小板付着割合が有意に低下していた。

これらの結果より，ITP 症例の巨核球は，対照群と比較して細胞長径と面積が大きく，血小板付着が少ないという明確な形態学的特徴を認めた。また，HP 感染や妊娠，TPO-RA 適応などの症例の背景が巨核球形態に関連することが示された。以上により，巨核球の形態学的特徴の解析は，ITP の診断補助および病態予測の際に有用である可能性があることが示唆された。よって主査，副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。

Extensive Pathological Invasion and Prognostic Implication of Gastric-Type Cervical Adenocarcinoma : A Comparative Analysis With Human Papillomavirus-Associated Adenocarcinoma（子宮頸部胃型腺癌における広範な病理学的浸潤と予後への影響：ヒトパピローマウイルス関連腺癌との比較検討）

上　條　恭　佑

（論文の内容の要旨）

【背景と目的】子宮頸部腺癌は，世界保健機関（WHO）2020分類によって，ヒトパピローマウイルス（human papillomavirus：HPV）感染に関連して発生する

HPV 関連腺癌（HPV-associated adenocarcinoma：HPVA）と，HPV 感染に関連しない HPV 非依存性腺癌に分類される。HPV 非依存性腺癌の中で最も頻度の高い胃型腺癌（gastric-type adenocarcinoma：GAS）は，HPVA と比較して予後が不良である。GAS は化学療法や放射線療法への抵抗性を示すため，根治的治療として手術療法が重要であるが，他の組織型と比較して切除断端陽性率が有意に高く，これが予後不良因子として報告されている。しかしながら，GAS は比較的新しい疾患概念であり，その肉眼的・臨床病理学的特徴および外科的治療戦略に関する詳細な知見は十分に確立されていない。本研究では，GAS の予後不良に寄与する因子を同定し，適切な外科的治療戦略を確立することを目的として，GAS と HPVA の臨床病理学的特徴を比較検討し，さらに機械学習を用いた画像解析により両者の特徴を定量的に評価した。

【方法】倫理委員会承認のもと，1997年から2023年の信州大学医学部附属病院および2013年から2023年の長野市民病院において手術を施行した IB-IVB 期（FIGO 2018，UICC 2021）の子宮頸部腺癌121症例（WHO 2020分類）を対象とした後方視的研究を実施した。術前化学療法および術前放射線療法を受けた症例，GAS 以外の HPV 非依存性子宮頸部腺癌を除外した103症例（GAS：33例，HPVA：70例）を解析対象とし，診療録より臨床情報を収集した。腫瘍の肉眼的形態を「外向型」,「結節型」,「びまん浸潤型」,「結節びまん浸潤型」,「分類不能」の５つのサブタイプに分類した。特に「びまん浸潤型」と「結節びまん浸潤型」を合わせて「腫瘍境界不明瞭」と判定した。また，基靱帯周囲の神経周囲浸潤（perineural invasion：PNI）の有無を評価した。肉眼的分類と PNI を含めた病理学的評価は，２名の病理医と２名の婦人科医が独立して実施し，腫瘍細胞面積割合の定量的評価には，Perkin-Elmer Vectra 3®，inForm®，PhenochartTM による機械学習を用いた画像解析を実施し，各病理標本からランダムに抽出した４領域の腫瘍面積の平均を算出した。

【結果および考察】GAS は HPVA と比較して，手術断端陽性（21.2 % vs. 0 %，p＜0.001），再発・増悪（57.6 % vs. 11.4 %，p＜0.001）および原病死（45.5 % vs. 4.5 %，p＜0.001）の割合が有意に多かった。肉眼的形態分類では，腫瘍境界不明瞭が GAS で有意に多く（47.8 % vs. 8.8 %，p＜0.001），手術断端陽性と相関を示した（オッズ比 14.5，95 % 信頼区間（confidence interval：CI）1.4-151.0，p＜0.05）。さらに，GAS では，T 分類および進行期の upstaging（上方修正）が有意に多く（T分類：51.5 % vs. 28.6 %，p＝0.029，進行期：69.7 % vs. 41.4 %，p＝0.0109），Silva pattern C の割合も有意に高かった（93.9 % vs 65.7 %，p＜0.001）。画像解析による定量的評価では，GAS は腫瘍細胞面積割合が低く（19.8 % vs. 55.7 %，p＜0.001），多変量ロジスティック解析において，腫瘍細胞面積割合の減少は腫瘍境界の不明瞭さと有意に関連していた（オッズ比 0.90，95 % CI：0.85-0.97，p＜0.01）。また，GAS では PNI の頻度が有意に高く（69.7 % vs. 10.0 %，p＜0.001），PNI 陽性症例では，全生存期間（overall survival：OS）および無増悪生存期間（progression-free survival：PFS）が有意に短縮していた（p＜0.001）。多変量 Cox 回帰分析では，PNI は独立した予後因子ではなかった。Ⅲ/Ⅳ期，腹水細胞診陽性および手術断端陽性を，OS と PFS の独立した予後因子として同定した。

【結論】本研究では，HPVA と臨床病理学的特徴を比較し，GAS の予後不良に寄与する特徴的な病態を明らかにした。GAS は肉眼的に境界明瞭な腫瘍を形成せず，病理学的には低い腫瘍細胞面積割合で広範囲に浸潤し，腫瘍境界が不明瞭な「ステルス」とも言うべき独特な浸潤パターンを示し，高頻度の PNI を伴うことが特徴であった。これらの特徴は，GAS において腫瘍範囲の術前・術中評価を困難にし，手術断端陽性の不完全手術のリスクを高めることで，予後不良につながる可能性が示唆された。

（論文審査の結果の要旨）

子宮頸部腺癌のうち，胃型腺癌（gastric-type adenocarcinoma：GAS）は，ヒトパピローマウイルス（human papillomavirus：HPV）非依存性腺癌の中で最も頻度が高く，HPV 関連腺癌（HPV-associated adenocarcinoma：HPVA）と比較して予後が不良である。GAS は化学療法や放射線療法への抵抗性を示すため，根治的治療として手術療法が重要であるが，他の組織型と比較して切除断端陽性率が有意に高く，これが予後不良因子として報告されている。しかしながら，GAS は比較的新しい疾患概念であり，その肉眼的・臨床病理学的特徴および外科的治療戦略に関する詳細な知見は十分に確立されていない。

そこで上條は，信州大学医学部附属病院および長野市民病院において手術を施行した IB-IVB 期（FIGO 2018，UICC 2021）の子宮頸部腺癌103症例（GAS：

33例，HPVA：70例）（WHO 2020分類）の臨床病理学的特徴を比較検討した。腫瘍の肉眼的形態を「外向型」，「結節型」，「びまん浸潤型」，「結節びまん浸潤型」，「分類不能」の５つのサブタイプに分類した。特に「びまん浸潤型」と「結節びまん浸潤型」を合わせて「腫瘍境界不明瞭」と判定した。また，基靱帯周囲の神経周囲浸潤（perineural invasion：PNI）の有無を評価した。腫瘍細胞面積割合の定量的評価には，機械学習を用いた画像解析を実施し，各病理標本からランダムに抽出した４領域の腫瘍面積の平均を算出した。

その結果，上條は以下の結論を得た。

１．GAS は HPVA と比較して，手術断端陽性（21.2 % vs. 0 %，p＜0.001），再発・増悪（57.6 % vs. 11.4 %，p＜0.001）および原病死（45.5 % vs. 4.5 %，p＜0.001）の割合が有意に多く認められた。

２．肉眼的形態分類では，腫瘍境界不明瞭が GAS で有意に多く（47.8 % vs. 8.8 %，p＜0.001），手術断端陽性と相関を示した（オッズ比 14.5，95 %信頼区間（confidence interval：CI）1.4–151.0，p＜0.05）。

３．GAS では，T分類および進行期の upstaging（上方修正）が有意に多かった（T分類：51.5% vs. 28.6%，p＝0.029，進行期：69.7 % vs. 41.4 %，p＝0.0109）。

４．画像解析による定量的評価では，GAS は腫瘍細胞面積割合が低く（19.8 % vs. 55.7 %，p＜0.001），多変量ロジスティック解析において，腫瘍細胞面積割合の減少は腫瘍境界の不明瞭さと有意に関連していた（オッズ比 0.90，95 %CI：0.85–0.97，p＜0.01）。

５．GAS では PNI の頻度が有意に高く（69.7 % vs. 10.0 %，p＜0.001），PNI 陽性症例では，全生存期間（overall survival：OS）および無増悪生存期間（progression-free survival：PFS）が有意に短縮していた（p＜0.001）。

これらの結果より，GAS は肉眼的に境界明瞭な腫瘍を形成せず，病理学的には低い腫瘍細胞面積割合でびまん性に広範囲に浸潤し，肉眼的にも触診等でも感知不能な「ステルス」とも言うべき独特な浸潤パターンを示した。また，高頻度の PNI を伴うことが特徴であることを示した。これらの特徴は，GAS において腫瘍範囲の術前・術中評価を困難にし，手術断端陽性の不完全手術のリスクを高めることで，予後不良につながる可能性を示唆し，GAS の適切な外科的治療戦略を確立に貢献する可能性がある。よって，主査，副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。

Adrenomedullin–RAMP2 System Modulates Inflammation and Tissue Repair in Experimental Autoimmune Uveitis via T Cell and M2 Macrophage Regulation（アドレノメデュリン–RAMP2系はT細胞およびM2マクロファージの制御を介して実験的自己免疫性ぶどう膜炎における炎症と組織修復を調節する）

松　田　順　繁

（論文の内容の要旨）

【背景と方法】ぶどう膜炎は視力を脅かす眼の炎症性疾患であり，失明の５～20 %を占める。実験的自己免疫性ぶどう膜炎（EAU）はヒトの自己免疫性ぶどう膜炎の臨床病理学的特徴を再現する動物モデルとして広く用いられている。本研究では，アドレノメデュリン（AM）とその受容体活性調節タンパク質（RAMP2および3）のぶどう膜炎における病態生理学的役割を，最適化した EAU マウスモデルを用いて検討した。メスの野生型（WT），AM ノックアウト（KO），RAMP2KO，RAMP3KO マウスをヒト網膜間光受容体結合タンパク質で免疫して EAU を誘導し，各遺伝子変異マウスにおける表現型の差異を解析した。

【結果】EAU 誘導 AMKO および RAMP2KO マウスでは，WT マウスと比較して，網膜の炎症細胞浸潤が有意に増加し，臨床スコアが悪化した。一方，RAMP3KO マウスではこのような悪化は認められなかった。続いて，EAU 誘導 WT マウスにヒトリコンビナント AM を投与し，その治療効果を評価した。AM 投与群では対照群と比較して，網膜における炎症性サイトカイン（IL-1β，IL-6，TNF-α，IFN-γ）の発現が抑制され，抗炎症性サイトカイン（IL-10）の発現が上昇した。さらに，CD3陽性T細胞および F4/80陽性マクロファージの網膜浸潤が有意に減少し，臨床的および組織学的スコアが改善した。トランスクリプトーム解析の結果，AM 投与により細胞接着や細胞骨格再構成に関連する因子が活性化され，加えて TGF-β と Smad3シグナル経路も活性化されていた。

これらの結果は血管透過性亢進に続発する滲出斑や漿液性網膜剥離の改善と一致しており，AM 投与群で臨床的および組織学的スコアが有意に改善した結果を裏付けるものであった。

さらに，AM 投与により EAU 誘導の脾腫が抑制され，フローサイトメトリー（FACS）解析では，脾臓における制御性Ｔ細胞（Treg）（Foxp3陽性）と M2マクロファージ（CD206陽性）の割合が増加していた。さらに詳細な解析により，AM 投与群では網膜における Th1・Th17細胞由来のサイトカイン（IFN-γ，IL-17）の発現が減少し，Th2細胞由来の IL-13，Treg 由来の IL-10の発現が増加していた。M2マクロファージマーカー（CD206）の発現も網膜および脾臓で有意に増強していた。

興味深いことに，AM-RAMP2系と AM-RAMP3系の役割の違いも明らかになった。RAMP2の発現は EAU 誘導にかかわらず変化しなかったのに対し，RAMP3の発現は EAU 誘導により強く抑制された。AM 投与は RAMP2の発現を増加させる傾向にあったが，RAMP3の発現抑制には影響を及ぼさなかった。この結果から，AM が RAMP2を介してぶどう膜炎の病態を改善することが示唆された。

以上の結果から，AM は Treg および M2マクロファージを活性化し，炎症性Ｔ細胞の機能抑制と抗炎症性サイトカインの産生促進により，ぶどう膜炎の炎症を抑制することが示された。本研究はぶどう膜炎における AM の治療効果を調査した初めての研究である。現在のぶどう膜炎治療の選択肢は，全身性副作用や眼合併症のリスクを持つステロイドや免疫抑制剤に限られており，AM は体内に自然に存在する生理活性ペプチドであることから，より安全で副作用の少ない新たな治療選択肢となる可能性がある。

（論文審査の結果の要旨）

アドレノメデュリン（AM）は，抗炎症，抗アポトーシス，抗酸化ストレス作用などを有する内因性の生理活性ペプチドであり，様々な疾患に対する治療効果が期待されている。AM の活性は，AM の受容体である CLR に結合する受容体活性調節タンパク RAMP2または RAMP3によって調節されている。

本研究では，最適化した実験的自己免疫性ぶどう膜炎（EAU）マウスモデルを用いて，AM および RAMP2/3の機能を遺伝子改変マウス（AM ヘテロ KO，RAMP2ヘテロ KO，RAMP3ホモ KO）を用いて解析した。さらに，AM の持続投与実験を通じて治療的有用性を評価した。

その結果，松田順繁は以下の結論を得た。

1．AMKO および RAMP2KO マウスでは，EAU 誘導後に臨床スコアの有意な上昇，網膜へのＴ細胞およびマクロファージの浸潤増加，炎症性サイトカイン（IL-1β，IL-6，TNF-α，IFN-γ）発現の上昇，および脾腫の増大が認められた。これらの所見は AM または RAMP2の機能が欠損することにより炎症が増悪することを示している。

2．一方，RAMP3KO マウスでは，EAU 誘導後も炎症所見や脾腫に有意な差は認められなかった。また，EAU の誘導により RAMP3の発現は著明に抑制される一方，CLR および RAMP2の発現は維持されていた。これらの結果から，EAU 病態において，AM の作用は主に RAMP2を介して制御されていると考えられた。

3．AM 持続投与により，EAU 誘導 C57BL/6J マウスにおける臨床スコアおよび病理スコアは有意に改善され，Ｔ細胞・マクロファージの網膜浸潤も有意に抑制された。また，IL-10の発現増加や Foxp3陽性制御性Ｔ細胞および CD206陽性 M2マクロファージの割合増加が網膜および脾臓で確認された。

4．トランスクリプトーム解析では，AM 投与群において TGF-β/Smad3経路を介した細胞接着および細胞骨格リモデリング関連因子が活性化されていた。

5．RAMP2の発現は EAU 誘導下でも維持され，AM 投与によりやや増加したが，RAMP3の発現は EAU 誘導により著明に低下しており，AM 投与による回復も見られなかった。

以上の結果から，AM-RAMP2系は自己免疫性ぶどう膜炎の制御において，Treg や M2マクロファージを介した抗炎症および組織修復作用を発揮することが示唆された。AM は従来の治療薬とは異なる新規の治療選択肢としての可能性を有する。

よって主査および副査は，本論文が学位論文として十分に価値あるものと認めた。

Impact of Prepared Vascular Access on Mortality and Medical Expenses in Elderly and Non-Elderly Japanese Patients with Chronic Kidney Disease Stage G5 : A Retrospective Cohort Study（日本人慢性腎臓病ステージG5の高齢者と非高齢者における準備されたバスキュラーアクセスが死亡率と医療費に及ぼす影響：レトロスペクティブコホート研究）

二 村 駿 行

（論文の内容の要旨）

【背景と目的】慢性腎臓病（CKD）は進行するにつれて末期腎不全（ESKD）のリスクが高まり，最終的には腎代替療法が必要となる。CKD ステージ G5（CKDG5）患者において腎代替療法へのスムーズな移行は極めて重要で，血液透析（HD）を選択する患者に対して，HD 開始前にバスキュラーアクセス（VA）を作製しておくことは，平均余命を延ばすために有益である。事前に準備された VA は，HD 導入時の透析カテーテルの使用を防ぎ，カテーテル関連の有害事象を減らし，入院期間を短縮することが予想される。また VA の事前準備がない患者は，カテーテル挿入や VA 作製のために入院期間が長くなり，入院費用が増加することが予想される。準備された VA の有益性については海外からの報告が多く，高齢透析患者の多い本邦における有用性は不明である。本研究では CKDG5患者において準備された VA 作製の有用性を明らかにするため，準備された VA と死亡率，入院費用との関係を高齢，非高齢患者で層別化を行い解析した。

【方法】2016年４月１日から2021年３月31日の間に信州大学医学部附属病院で HD を導入された18歳以上の CKDG5患者197名のうち，事前の VA 作製が困難だった患者（急性腎不全，急速進行性糸球体腎炎など急激に腎機能が悪化した病態），腹膜透析から HD へ移行した患者，複数のデータ欠損がある患者を除外した157名を対象とした。患者背景として，準備された VA の有無，年齢，性別，透析導入時の血液検査所見，併存疾患，栄養状態，患者アウトカムとして HD 導入後の死亡，入院費用，入院期間，転院の有無を解析した。

【結果】157名のうち116名（73.8％）が事前に準備された VA を有していた。年齢の中央値は69歳で，104人（42.7％）が男性だった。全患者で併存疾患が多いとされる Charlson comorbidity index（CCI）スコア５点以上の患者が90人（57.3％），栄養状態が不良とされる Controlling nutrition status（CONUT）５点以上の患者が94人（60％）であった。事前に準備された VA を有している患者は VA が準備されていない患者と比較し，年齢，人工血管内シャント作製率，トンネル型カフ付きカテーテル挿入率，緊急 HD 開始，糖尿病の発症率，高 CCI スコア，高 CONUT スコア，血清アルブミン値，血清カリウム値，HD 開始時の入院期間，入院費用，死亡の発生率が有意に低かった。さらに自己血管内シャント作製率，CKD の原疾患としての慢性腎炎の割合，HD 開始後の自宅退院率が有意に高かった。70歳以上を高齢患者，70歳未満を非高齢患者として各患者群で同様の比較をしたところ，非高齢患者では事前に準備された VA を有している患者は生存率が有意に高かった（ログランク検定，$P<0.05$）。一方で高齢患者では，準備された VA に関わらず生存率は時間依存性に低下し有意差を認めなかった（ログランク検定，$P=0.45$）。準備された VA を有している患者は，高齢，非高齢に関わらず入院費用が有意に少なかった。死亡率に関係すると考えられる年齢，性別，CCI スコア，CONUT スコア，Performance Status（PS）で調整したところ，非高齢患者ではいずれの因子で調整を行なっても準備された VA と死亡率の低下は関連していた。一方で高齢者では有意な関連はみられなかった。入院費用に関して，同様の因子で調整を行なったところ，高齢，非高齢患者のいずれも準備された VA と入院費用の低下は有意に関連していた。

【結論】事前に準備された VA は死亡率と入院費用の低下，入院期間の短縮，自宅退院率の向上といった点で有用と考えられる。また年齢に関係なく，準備された VA は入院費用の低減に有用と考えられる。

（論文審査の結果の要旨）

血液透析（HD）を選択する患者に対して，HD 開始前にバスキュラーアクセス（VA）を作製しておくことは，平均余命を延ばすために有益である。事前に準備された VA は，HD 導入時の透析カテーテルの使用を防ぎ，カテーテル関連の有害事象を減らし，入院期間の短縮や入院費用の低減に寄与することが期待される。今回，慢性腎臓病ステージ G5（CKDG5）患者

において準備されたVA作製の有用性を明らかにすることを目的とした。

2016年４月１日から2021年３月31日の間に信州大学医学部附属病院でHDを導入された18歳以上のCKDG5患者197名のうち，事前にVA作製困難と考えられた患者を除外した157名を本研究の対象とした。対象患者のHD導入前のVAの有無とHD導入後の死亡，入院費用，入院期間，転院の有無を解析した。

その結果，二村駿行は次の結論を得た。

１．VAが準備されている患者は，HD導入後の生存率が有意に高かった。70歳未満の非高齢患者ではHD導入後の生存率が有意に高かったが，70歳以上の高齢患者では有意差を認めなかった。

２．VAが準備されている患者は，年齢に関わらず入院費用が有意に少なかった。

３．VAが準備されている患者はHD導入時の入院期間が有意に短く，自宅退院率も高かった。

これらの結果より，HD導入前にVAを準備しておくことは死亡率と入院費用の低下，入院期間の短縮，自宅退院率の向上といった点で有用と考えられる。これはCKDG5患者の予後の改善や医療費の削減に寄与する可能性があることを示唆している。よって主査，副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。

Usefulness of portrait imaging for intraoperative cone beam computed tomography in adolescent idiopathic scoliosis surgery : a phantom study（思春期特発性側弯症手術の術中コーンビームCTにおけるポートレイト撮影の有用性：ファントム研究）

藤　井　政　博

（論文の内容の要旨）

【背景】思春期特発性側弯症（AIS）の治療における術中コーンビームCT（CBCT）ナビゲーションは，椎弓根スクリュー（PS）挿入の正確性を向上させる事が示されている。しかし，術中CBCTによる放射線被ばく，特に放射線感受性の高い小児患者への影響が懸念されており，可能な限り被ばく線量を低減し，適切な画質を保つ必要がある。これまで，CBCT撮像における検出器の向きの違い（ポートレイトとランドスケープ）による放射線線量，画質，撮像範囲の比較は十分に行われていない。

【目的】本研究の目的は，AISにおける後方脊椎固定術（PSF）を模擬した条件で，ポートレイト撮影と従来のランドスケープ撮影における放射線線量，画質，および撮像範囲を比較評価すること。

【方法】成人の男性人体ファントムを使用し，体内および表面にradiophotoluminescent glass dosimeters（RPLDs）を設置して放射線線量を測定した。線量測定では，average dose index（ADI），表面線量（Dsurf），中心線量（Dcent），装置表示線量（Ddisp）を測定した。画質は，椎体と軟部組織に設定した関心領域（ROI）におけるコントラスト雑音比（CNR）と背景ノイズの標準偏差（SDbg）により評価した。撮像範囲は，矢状断像における頭尾方向長および軸方向像における直径を測定した。撮像パラメータは，両撮像方法で共通とした（管電圧 90 kV，パルス幅 8 msec，ビームフィルタ 0 mmCu，焦点サイズ Large）。ADI，Dsurf，Dcent，Ddispの不確かさは３回繰り返し同じ測定を行い算出。CNRとSDbgの有意差はt検定で評価し，$p<0.05$を統計的有意とした。

【結果】放射線線量は，ポートレイト撮影のADIは42.9±0.7 mGy，ランドスケープ撮影の50.6±1.1 mGyと比較して約15％低かった。Dsurfはポートレイト撮影で53.9±1.6 mGyであり，ランドスケープ撮影の65.2±1.2 mGyより約17％低かった。一方，Dcentはポートレイトが21.1±1.4 mGy，ランドスケープが21.4±1.0 mGyと，両者で大きな差は認められなかった。Ddispはポートレイトが146.6 mGy，ランドスケープが145.0 mGyと，ポートレイトがわずかに高かったが，これは装置表示線量の不確かさ（2.3％）の範囲内であり統計的有意差はなかった。

画質については，CNRはポートレイト撮影が2.23±0.22，ランドスケープ撮影が2.18±0.19であり，両者間に統計的な有意差は認められなかった（$p=0.09$）。しかし，SDbgはポートレイト撮影が97.0±2.78，ランドスケープ撮影が111.3±3.35と，ポートレイト撮影で有意に低かった（$p<0.05$）。

撮像範囲については，矢状断像の頭尾方向長はポートレイト撮影で23.8 cm，ランドスケープ撮影で17.6 cmで，ポートレイト撮影の方がより長い範囲を撮像できた。軸方向像における直径は，ポートレイト撮影で18.4 cm，ランドスケープ撮影で24.5 cmであり，

ポートレイト撮影の方が狭い範囲となった。

【結論】術中 CBCT におけるポートレイト撮影はランドスケープ撮影と比較して画質を損なうことなく，被ばく低減，頭尾方向の撮影範囲拡大，術中 CT 撮影の回数低減を同時に達成可能な有用な方法である。これは，放射線への感受性が高い若年 AIS 患者にとって，より安全な術中画像ナビゲーションを提供するための重要な選択肢となり得る。

（論文審査の結果の要旨）

思春期特発性側弯症（AIS）の治療における術中コーンビーム CT（CBCT）ナビゲーションは，椎弓根スクリュー（PS）挿入の正確性を向上させることが示されている。しかし，術中 CBCT による放射線被ばく，特に放射線感受性の高い小児患者への影響が懸念されており，可能な限り被ばく線量を低減し，適切な画質を保つ必要がある。これまで，CBCT 撮像における検出器の向きの違い（ポートレイトとランドスケープ）による放射線線量，画質，撮像範囲の比較は十分に行われていない。

本研究の目的は，AISにおける後方脊椎固定術（PSF）を模擬した条件で，ポートレイト撮影と従来のランドスケープ撮影における放射線線量，画質，および撮像範囲を比較評価した。

その結果，藤井政博は次の結論を得た。

1．人体模擬ファントムを用いた被ばく線量の測定では，ポートレイト撮影はランドスケープ撮影に比して，平均して約15 %低い線量で術中 CBCT 撮影が可能であった。

2．総合的な画質指標・コントラスト-ノイズ比（CNR）は，両者に有意な差は認めず，画像のノイズ量を示す標準偏差（SDbg）は，ポートレイト撮影の方が良好な値（ノイズ量が少ない値）となった。

3．撮像範囲は，ポートレイト撮影は，ランドスケープ撮影よりも頭尾方向に 6 cm 長く，一回の撮影で 23 cm の範囲が撮影可能であった。

以上の結果より，術中 CBCT におけるポートレイト撮影はランドスケープ撮影と比較して画質を損なうことなく，被ばく低減，頭尾方向の撮影範囲拡大，術中 CT 撮影の回数低減を同時に達成可能な有用な方法である。これは，放射線への感受性が高い若年 AIS 患者にとって，より安全な術中画像ナビゲーションを提供するための重要な選択肢となり得る。よって主査，副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。

Ligand-Based CAR-T Cells Targeting EGFR Exhibit Favorable Antitumor Effects Against Gynecologic Malignancies（EGFR をターゲットとしたリガンド型 CAR-T 細胞療法は，婦人科悪性腫瘍に対して優れた抗腫瘍効果を示す）

品 川　真 奈 花

（論文の内容の要旨）

【背景と目的】婦人科悪性腫瘍（卵巣癌，子宮体癌，子宮頸癌）の生命予後は，分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬の導入により向上しつつあるが，再発・難治例では40 %未満と未だ十分とは言えない。上皮成長因子受容体（epidermal growth factor receptor：EGFR）は腫瘍の増殖・浸潤・転移に関与する分子であり，婦人科悪性腫瘍においてもその過剰発現が報告されている。しかし，EGFR を標的とした既存の分子標的薬は，婦人科悪性腫瘍における明確な治療効果を示していない。我々は，EGFR を標的とする，抗原結合領域にリガンドを用いた新規構造のキメラ抗原受容体（Chimeric Antigen Receptor：CAR）を設計し，リガンド型 EGFR CAR-T 細胞の非小細胞肺癌における有効性と非ヒト霊長類における安全性を報告している。本研究では，婦人科悪性腫瘍を対象として，EGFR の発現状況を解析するとともに，リガンド型 EGFR CAR-T 細胞の in vitro および in vivo 抗腫瘍効果を評価し，その臨床応用の可能性を検討した。

【材料と方法】本研究は信州大学医学部倫理委員会の承認のもとに実施された。まず，婦人科悪性腫瘍患者から得られた手術検体を用いて，免疫組織化学染色により EGFR の発現を評価し，H スコアに基づいて陽性率と組織型別の発現傾向を解析した。次に，健常人末梢血単核球から非ウイルス遺伝子導入技術（piggyBac トランスポゾン法）を用いて，EGFR リガンド（上皮成長因子：EGF）を抗原結合領域とする CAR-T 細胞を作製した。得られた CAR-T 細胞の表面マーカーや疲弊マーカー（PD-1，TIM-3，LAG-3）をフローサイトメトリーにて解析した。In vitro 実験では，EGFR 陽性婦人科悪性腫瘍細胞株 6 種類（卵巣癌，子宮体癌，子宮頸癌）および EGFR 陰性対照細胞株を

EGFR CAR-T 細胞と共培養し，細胞傷害活性，細胞増殖抑制，サイトカイン（IFN-γ，IL-2）産生を評価した。加えて，連続共培養実験により，CAR-T 細胞の持続的な細胞傷害活性も評価した。In vivo 実験では，各種婦人科悪性腫瘍細胞株を NSG マウスの腹腔内または皮下に移植し，EGFR CAR-T 細胞の抗腫瘍効果および生存延長効果を，CD19 CAR-T 細胞および無治療対照群と比較した。

【結果】免疫染色による解析では，EGFR 陽性率は卵巣癌で41 %，子宮体癌で82 %，子宮頸癌で79 %であった。とくに漿液性腺癌や扁平上皮癌において EGFR の高発現が認められた。CAR 遺伝子を導入した培養 T 細胞は，約60 %以上の CAR 陽性率を示し，CD4優位でありながら CD8も含む構成で，$CD45RA^{+}$/$CCR7^{+}$のナイーブ/幹細胞様 T 細胞を高割合に含んだ。In vitro 実験では，EGFR CAR-T 細胞は，抗原特異的に IFN-γおよび IL-2を産生し，６種類すべての婦人科悪性腫瘍細胞株に対し有意な増殖抑制効果を示した。一方で，EGFR 陰性細胞株では抗腫瘍活性を示さず，高い EGFR 特異性が示唆された。連続共培養実験では，４回目の腫瘍細胞株添加まで安定して細胞傷害活性を維持し，長期間の持続的効果が示された。In vivo マウス実験では，卵巣癌，子宮体癌，子宮頸癌モデルのいずれにおいても，EGFR CAR-T 細胞投与群で明らかな腫瘍縮小と有意な生存期間の延長が認められ，婦人科悪性腫瘍に対する応用の可能性が示唆された。

【結論】本研究により，既報通り婦人科悪性腫瘍において EGFR は高頻度に発現していることが確認された。また，リガンド型 EGFR CAR-T 細胞は，EGFR 陽性の婦人科悪性腫瘍に対して強力かつ特異的な抗腫瘍効果を有し，長期持続的な活性も示した。In vivo モデルにおいても腫瘍縮小と生存延長効果を示したことから，リガンド型 EGFR CAR-T 細胞は婦人科悪性腫瘍に対する新規かつ有望な免疫療法として，今後の臨床応用が期待される。

（論文審査の結果の要旨）

婦人科悪性腫瘍の再発・難治例の生命予後は40 %未満と未だ十分とは言えない。上皮成長因子受容体（epidermal growth factor receptor：EGFR）は腫瘍の増殖・浸潤・転移に関与する分子であるが，これを標的とする治療薬は婦人科悪性腫瘍においては有効性が示されていない。我々は，EGFR を標的とする，抗原結合領域にリガンド（上皮成長因子：EGF）を用いた新規構造のキメラ抗原受容体（Chimeric Antigen Receptor：CAR）を設計した。本研究では，婦人科悪性腫瘍を対象として，EGFR の発現状況を解析するとともに，EGFR CAR-T 細胞の抗腫瘍効果を評価し，臨床応用の可能性を検討した。

患者の手術検体の EGFR 発現を免疫組織化学染色で評価した。健常人末梢血単核球から非ウイルス遺伝子導入技術（piggyBac トランスポゾン法）を用いて EGFR CAR-T 細胞を作製し，表面マーカーや疲弊マーカーを解析した。EGFR 陽性婦人科悪性腫瘍細胞株および EGFR 陰性対照細胞株を EGFR CAR-T 細胞と共培養し，細胞傷害活性，サイトカイン（IFN-γ，IL-2）産生を評価した。連続共培養実験により，CAR-T 細胞の持続的な細胞傷害活性も評価した。婦人科悪性腫瘍細胞株を NSG マウスの腹腔内または皮下に移植し，EGFR CAR-T 細胞の抗腫瘍効果を対照群と比較した。

その結果，次の結論を得た。

１．EGFR 陽性率は卵巣癌41 %，子宮体癌82 %，子宮頸癌79 %で，特に子宮頸癌の扁平上皮癌において高発現であった。

２．作製した EGFR CAR-T 細胞はナイーブ/幹細胞様 T 細胞を高割合に含み，疲弊マーカーは低発現であった。

３．EGFR CAR-T 細胞は抗原特異的に IFN-γおよび IL-2を産生し，婦人科悪性腫瘍細胞株に対し有意な増殖抑制効果を示した。連続共培養実験では，４回目の腫瘍細胞株添加まで安定して細胞傷害活性を維持した。

４．卵巣癌，子宮体癌，子宮頸癌モデルマウスのいずれにおいても，EGFR CAR-T 細胞投与群で明らかな腫瘍縮小と有意な生存期間の延長が認められた。

これらの結果からリガンド型 EGFR CAR-T 細胞は婦人科悪性腫瘍に対する新規かつ有望な免疫療法として，今後の臨床応用が期待される。よって主査，副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。

Neurofilament light chain as a biomarker for hereditary ATTR amyloidosis −correlation between neurofilament light chain and nerve conduction study（遺伝性 ATTR アミロイドーシスのバイオマーカーとしてのニューロフィラメント軽鎖―神経伝導検査との相関性について）

田　尻　正　輝

（論文の内容の要旨）

【背景】遺伝性 ATTR（ATTRv）アミロイドーシスはトランスサイレチン遺伝子の変異に起因する進行性の全身疾患であり，末梢神経障害を主徴とする。末梢神経障害の評価には神経伝導検査（NCS）が広く用いられているが，その感度には限界がある。ニューロフィラメント軽鎖（Neurofilament light chain：NfL）は神経細胞障害のバイオマーカーであり種々の神経疾患で上昇すると報告されているが，NfL 値と NCS パラメータとの関連について検討した報告はない。本研究では，ATTRv 患者における NfL と NCS パラメータとの相関を検討した。

【対象・方法】信州大学医学部附属病院を受診した末梢神経障害を有する症候性 ATTRv 患者45名，無症候性キャリア５名，健常対照者12名を対象とし，合計227回の血清 NfL 測定を行った。ATTRv 患者では177回の NfL と NCS の同時解析を実施した。

【結果】症候性 ATTRv 患者の血清 NfL 値は無症候性キャリアおよび健常対照者と比較して有意に高く，無症候性キャリアと健常対照者間で有意差はなかった。症候性 ATTRv 患者において，血清 NfL 値は軸索障害の指標となる下肢の複合筋活動電位（CMAP）および感覚神経活動電位（SNAP）の振幅と強い負の相関を示した。また，末梢神経障害が進行し CMAP または SNAP 振幅が検出不能であった患者群では NfL 値が有意に高かった。Patisiran による治療を受けた患者では血清 NfL 値は有意に低下したが，同期間中の NCS パラメータに有意な変化はみられなかった。

【考察】ATTRv アミロイドーシス患者において，血清 NfL 値は軸索障害を反映する CMAP および SNAP 振幅と強く相関し，神経障害の進行を反映することが示された。また，NCS が評価困難な高度な神経障害を有する患者においても NfL は高値を示し，NCS での評価が困難な進行期においても継続的な病勢評価が可能であった。加えて Patisiran 治療の前後で NCS パラメータに変化はなかったが NfL 値は有意に低下し，治療反応を敏感に捉えることができた。これは CMAP/SNAP 振幅は累積的な軸索障害を反映するため改善に長時間を要するのに対し，NfL は活動性の神経損傷を反映するため，より早期に治療効果を捉えられたためと考えられた。これらの結果から，NfL は病初期から進行期まで広い範囲の病期において，活動性の神経障害を反映するバイオマーカーとして有用であることが示唆された。

【結論】ATTRv アミロイドーシス患者において，血清 NfL 値は NCS の軸索障害性パラメータと有意に相関した。NCS で評価困難な進行した神経障害例でも NfL は治療反応や神経障害の状態を鋭敏に反映し，活動性の神経障害を反映するバイオマーカーとして有用と考えられた。

（論文審査の結果の要旨）

遺伝性 ATTR（ATTRv）アミロイドーシスはトランスサイレチン遺伝子の変異に起因する進行性の全身疾患であり，末梢神経障害を主徴とする。末梢神経障害の評価には神経伝導検査（NCS）が広く用いられているが，その感度には限界がある。ニューロフィラメント軽鎖（Neurofilament light chain：NfL）は神経細胞障害のバイオマーカーであり種々の神経疾患で上昇すると報告されているが，NfL 値と NCS パラメータとの関連について検討した報告はない。

本研究では，ATTRv 患者における NfL と NCS パラメータとの相関を明らかにするため，以下の検討を行った。

信州大学医学部附属病院を受診した末梢神経障害を有する症候性 ATTRv 患者45名，無症候性キャリア５名，健常対照者12名を対象とし，合計227回の血清 NfL 測定を行った。ATTRv 患者では177回の NfL と NCS の同時解析を実施した。

症候性 ATTRv 患者の血清 NfL 値は無症候性キャリアおよび健常対照者と比較して有意に高く，無症候性キャリアと健常対照者間で有意差はなかった。症候性 ATTRv 患者において，血清 NfL 値は軸索障害の指標となる下肢の複合筋活動電位（CMAP）および感覚神経活動電位（SNAP）の振幅と強い負の相関を示した。また，末梢神経障害が進行し CMAP または SNAP 振幅が検出不能であった患者群では NfL 値が

有意に高かった。Patisiran による治療を受けた患者では血清 NfL 値は有意に低下したが，同期間中の NCS パラメータに有意な変化はみられなかった。

ATTRv アミロイドーシス患者において，血清 NfL 値は軸索障害を反映する CMAP および SNAP 振幅と強く相関し，神経障害の進行を反映することが示された。また，NCS が評価困難な高度な神経障害を有する患者においても NfL は高値を示し，NCS での評価が困難な進行期においても継続的な病勢評価が可能であった。加えて Patisiran 治療の前後で NCS パラメータに変化はなかったが NfL 値は有意に低下し，治療反応を敏感に捉えることができた。これは CMAP/SNAP 振幅は累積的な軸索障害を反映するため改善に長時間を要するのに対し，NfL は活動性の神経損傷を反映するため，より早期に治療効果を捉えられたためと考えられた。これらの結果から，NfL は病初期から進行期まで広い範囲の病期において，活動性の神経障害を反映するバイオマーカーとして有用であることが示唆された。

ATTRv アミロイドーシス患者において，血清 NfL 値は NCS の軸索障害性パラメータと有意に相関した。NCS で評価困難な進行した神経障害例でも NfL は治療反応や神経障害の状態を鋭敏に反映し，活動性の神経障害を反映するバイオマーカーとして有用と考えられた。

以上より，主査，副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。

Potential of Serum Sulfatide Levels as a Marker for Classification and Disease Activity in Lupus Nephritis（ループス腎炎における病型分類および疾患活動性の指標としての血清スルファチド値の可能性）

山　家　公　輔

（論文の内容の要旨）

【背景と目的】ループス腎炎（LN）は全身性エリテマトーデス（SLE）の30～50％に発症し，いまだに10～20％が末期腎不全へ進行する重篤な合併症である。LN は ISN/RPS 病理分類に基づき６つの Class に分類され，それぞれ病態や治療方針が異なる。疾患活動性や腎予後の評価には腎生検による病理学的診断が不可欠だが，臓器障害や凝固異常により実施困難な症例も多く，非侵襲的マーカーの開発が求められている。スルファチドはスフィンゴ糖脂質の一種であり，血管内の炎症制御や血栓形成への関与が知られている。我々の先行研究では，血清スルファチド（SS）は重篤な腎血管炎で有意に低値となること，病理学的活動性や重症度と有意に関連することを見出した。LN も腎微小血管を主座とする腎血管炎の一つであり，SS が LN の病理学的分類および活動性と関連する可能性がある。本研究では，LN 患者の SS 濃度を測定し，病理学的分類および活動性との関連を検討することで，SS のバイオマーカーとしての有用性を評価することを目的とした。

【方法】2003年４月１日から2022年３月31日の間に信州大学医学部附属病院で腎生検により診断された LN 患者および，対照群として腎移植ドナー候補者を対象とし，単施設・後ろ向き観察研究を実施した。入院時に採取・凍結保存された血清から脂質を抽出し，MALDI-TOF 質量分析により SS 濃度を測定した。LN 群と対照群における SS 濃度の比較検討，および LN 群における SS 濃度と ISN/RPS 分類および病理学的疾患活動性との関連を解析したほか，SS 濃度と生命予後・腎予後・再燃・合併症などの臨床アウトカムとの関連についても検討した。

【結果】LN 患者64例と対照群23例が対象となった。LN 群の平均年齢は40歳で，56人（87.5％）が女性だった。平均 eGFR は74.2±30 mL/min/1.73 m^2であり，41人（64.6％）に血尿を認め，尿蛋白排泄量は約２g/gCr であった。LN 群は対照群と比較し，年齢，血清アルブミン値，血中ヘモグロビン値，血小板数が有意に低かった。さらに女性割合，血清 CRP 値，血尿割合，尿蛋白排泄量が有意に高かった。LN 群と対照群との比較において，血清 SS 濃度は LN 群で有意に低値を示した（6.9±2.2 vs. 8.3±1.7，P＝0.007）。なお血清補体価や抗 dsDNA 抗体等の従来の SLE 活動性マーカーと SS 濃度には有意な関連は認めなかった。LN 各 Class における SS 濃度は，Ⅰ：9.4，Ⅱ：8.2±1.7，Ⅲ：7.3±2.3，Ⅳ：6.1±1.6，Ⅴ：7.9±2.1であり，Ⅳ型が全 Class 中で最も低値を示し，ⅢやⅤ型，およびドナー群と比較しても有意に低値であった。この結果は年齢および性別で調整後も有意であった。

活動性評価はISN/RPS改訂分類に基づき行い，ClassⅢ-Ⅳの50例において，活動性病変を有する群でSS濃度は有意に低かった（6.4±1.8 vs. 8.7±2.4，P＝0.03）。同様の傾向は全64例においても認められ（6.4±1.8 vs. 8.2±2.6，P＝0.006），年齢，性別，eGFR，血清アルブミンで調整後も有意であった。また，活動性病変重症度の定量評価のために，2018年改訂NIH分類に基づき活動性スコアを算出し，SS濃度との関連を検討した。その結果，SS濃度は活動性スコアと強い負の相関を示し（r＝－0.5，P＜0.001），構成要素である「管内細胞増多」，「好中球浸潤・核崩壊像」，ならびに「間質性炎症」の各スコアは，いずれもSS濃度と有意な関連を示した（それぞれP＜0.001，P＜0.001，P＝0.03）。一方，SS濃度は死亡，末期腎不全進行，SLE再燃，血栓性合併症などの主要臨床アウトカムとは有意な関連を示さなかった。

【結論】LN患者ではSS濃度が有意に低くなり，特に予後不良であるClass Ⅳ型で顕著であった。さらに病理学的活動性と強く関連しており，SS濃度は従来の活動性マーカーとは独立した，LNの疾患活動性を評価する新たなバイオマーカーとなる可能性が示唆された。

（論文審査の結果の要旨）

ループス腎炎（LN）はSLE患者の約半数に発症し，末期腎不全へ進行する可能性のある重篤な合併症である。腎生検は疾患活動性や予後評価に不可欠であるが，実施困難例も少なくなく，非侵襲的バイオマーカーの開発が求められている。スルファチド（SS）は血管内の炎症制御や血栓形成に関与するスフィンゴ糖脂質である。我々は既に腎血管炎においてSSが低値を示すこと，腎生検における病理的活動性所見と関連することを報告してきた。LNも腎微小血管を主座とする腎血管炎の一つであり，SSが疾患活動性に関与する可能性がある。本研究では，LNにおけるSSのバイオマーカーとしての有用性を検討することを目的とした。

2003年4月1日から2022年3月31日の間に信州大学医学部附属病院で腎生検により診断されたLN患者および，対照群として腎移植ドナー候補者を対象とした。保存血清から脂質を抽出し，MALDI-TOF質量分析でSS濃度を測定した。LN群と対照群の比較に加え，ISN/RPS分類，病理学的活動性，臨床アウトカムとSS濃度との関連を解析した。

その結果，山家公輔は次の結論を得た。

1．LN患者は，対象群と比較してSS濃度が有意に低かった。
2．SS濃度は，血清補体価や抗DNA抗体価等など従来のSLE活動性マーカーとは関連を認めなかった。
3．Class Ⅳ型のLN患者では，SS濃度が有意に低値であった。
4．SS濃度は，活動性病変を有する群で有意に低く，病理学的活動性スコアと強い関連を認めた。

これらの結果より，LN患者においてSS濃度を測定することは，病型分類の推定や病理学的活動性の評価の向上に有用であると考えられる。すなわち，SS濃度が従来の活動性マーカーとは独立した，LNの疾患活動性を評価する新たなバイオマーカーとなる可能性を示唆している。よって主査，副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。

Carbohydrate sulfotransferase 14 gene deletion induces dermatan sulfate deficiency and affects collagen structure and bowel contraction（デルマタン4-*O*-硫酸転移酵素1遺伝子の欠失は，デルマタン硫酸欠乏を引き起こし，腸管コラーゲンの構造と腸管収縮に影響を及ぼす）

小　野　史　子

（論文の内容の要旨）

【背景と目的】デルマタン硫酸（dermatan sulfate：DS）は皮膚，腱，血管や消化管などの細胞外マトリックスに多くにみられるグリコサミノグリカン（glycosaminoglycan：GAG）の一つで，コンドロイチン硫酸（chondroitin sulfate：CS）と共にCS/DSハイブリッド鎖を構成している。CS/DSは，グルクロン酸（glucuronic acid：GlcA）またはイズロン酸（iduronic acid：IdoA）と，N-アセチルガラクトサミン（N-Acetylgalactosamine：GalNAc）の繰り返し構造をもつ長鎖多糖で，プロテオグリカンとして存在する。CS/DSプロテオグリカンは，細胞外マトリックス分子，成長因子，プロテアーゼ阻害剤，サイトカイン，ケモカインなど多様な分子と相互作用し，抗凝固，感染，創傷治癒，細胞外マトリックスの構築など，様々な生物学的プロセスに関与する。DSの生合成では，

コンドロイチンが合成された後，デルマタン硫酸エピメラーゼ（dermatan sulfate epimerase：DSE）によりGlcAからIdoAへと異性化されデルマタンとなり，さらにデルマタン4-*O*-スルホトランスフェラーゼ1（dermatan-4-*O*-sulfotransferase-1：D4ST1）によってGalNAcに硫酸基が付加され，機能的なDSが形成される。DS合成の過程において重要なD4ST1をコードする*CHST14*遺伝子またはDSEをコードする*DSE*遺伝子における両アレル性機能喪失型バリアントにより，DSの合成が障害されると，DS欠乏に基づく筋拘縮型エーラス・ダンロス症候群（musculocontractural Ehlers-Danlos syndrome：mcEDS）が発症する。mcEDSは顔貌上の特徴や先天性多発拘縮および進行性の結合組織脆弱性を呈する遺伝性結合組織疾患である。またmcEDSは，重度の便秘や結腸憩室といった消化器症状や，致死的となりうる消化管穿孔を生じることが報告されている。しかし，これらの消化器症状の発症機序はこれまで系統的に検討されておらず，DS欠乏が消化管の生理学的機能や組織構造にどのような影響を及ぼすのかは不明であった。本研究では，皮膚や脊椎においてmcEDSの病態モデルとして有用であることが報告されている*Chst14*ノックアウト（*Chst14*$^{-/-}$）マウスを用いて，DS欠乏が消化管，特に結腸の構造や機能に与える影響について，詳細かつ包括的に解析した。

【材料および方法】6～13週齢の雄の*Chst14*$^{-/-}$マウスを使用した。生理的条件下と，デキストラン硫酸ナトリウム（Dextran Sodium Sulfate：DSS）大腸炎モデルによる炎症条件下で，*Chst14*$^{-/-}$マウスの結腸の機能や形態を解析した。

【結果】*Chst14*$^{-/-}$マウスの結腸の糖鎖解析では，DSの減少とCSの代償的増加が認められた。*Chst14*$^{-/-}$マウスの結腸は易収縮性を示し，野生型マウスと比較して結腸長の短縮が認められた。また，*Chst14*$^{-/-}$マウスの結腸粘膜下層において，コラーゲン細線維の集合不全・密度の低下・線維径の減少といった変化が観察された。しかし，結腸組織の機械的強度および伸展性に有意差は認められなかった。さらに，*Chst14*$^{-/-}$マウスでは，mcEDS患者で報告されている便秘や憩室の形成は確認されなかった。

一方，mcEDS患者では憩室炎の発症が報告されていることから，DS欠乏による炎症増悪や創傷治癒遅延の可能性を推測した。そこで，炎症性腸炎モデルであるDSS大腸炎モデルを用いて，炎症反応の程度及び回復過程を検証した。病理学的所見では，*Chst14*$^{-/-}$マウスの方が野生型マウスよりも炎症からの回復が早い傾向が見られた。しかし，DSS大腸炎の症状の経過や炎症関連因子の遺伝子発および炎症細胞浸潤の所見において，有意な差は認められなかった。

【結論】*Chst14*$^{-/-}$マウスにおいて，mcEDS患者に見られる消化器症状は認められなかったが，DS欠乏が結腸における腸管収縮やコラーゲン細線維の集合に影響を及ぼすことが示された。腸管の易収縮性から推測される腸管内圧の上昇は，mcEDS患者における憩室や憩室炎の発症に関連している可能性が示唆された。本研究において得られた知見は，DSの結腸における役割やmcEDS患者における消化器症状の機序解明に寄与するものと考えられた。

（論文審査の結果の要旨）

デルマタン硫酸は（DS）は細胞外マトリックスに多く存在するグリコサミノグリカンで，コンドロイチン硫酸（CS）と混在したCS/DS鎖として存在している。DS合成に関与する酵素であるD4ST1をコードする*CHST14*遺伝子，またはDSEをコードする*DSE*遺伝子のバリアントにより，DS欠乏に基づく筋拘縮型エーラス・ダンロス症候群（mcEDS）が発症する。mcEDS患者は重度の便秘，結腸憩室・憩室炎，消化管穿孔といった消化器症状を呈することが報告されている。しかし，消化管におけるDSの機能や，mcEDS患者における消化器症状の病態は未解明であった。そこで，mcEDSの病態モデルである*Chst14*ノックアウト（*Chst14*$^{-/-}$）マウスを用いて，DS欠乏が結腸の構造や機能に与える影響を詳細に解析した。

6～13週齢の雄の*Chst14*$^{-/-}$マウスを使用し，生理的条件下と大腸炎モデルによる炎症条件下での解析を行い，以下の結論を得た。

1．*Chst14*$^{-/-}$マウスの結腸は腸管収縮による結腸長の短縮が生じていた。
2．*Chst14*$^{-/-}$マウスの結腸の粘膜下層において，コラーゲン細線維の集合不全・密度低下・線維径減少といった変化が観察された。
3．*Chst14*$^{-/-}$マウスの結腸の力学的な機械的組織強度や伸展性には変化を認めなかった。
4．*Chst14*$^{-/-}$マウスでは，mcEDS患者で認められる便秘や憩室の形成は確認されなかった。
5．*Chst14*$^{-/-}$マウスの結腸では，大腸炎モデルにおいて炎症所見の増悪や創傷治癒遅延を認めなかった。

本研究では，これまで報告のある皮膚組織と同様に，

結腸においてもDS欠乏によるコラーゲン細線維の構造変化が認められた。また新たに，DS欠乏によって腸管が易収縮性を呈することが明らかとなった。一方で，*Chst14*$^{-/-}$マウスはmcEDS患者と同様の消化器症状を認めず，結腸においては表現型が異なることが示された。これは解剖学的構造や行動様式の違いによる動物種の差による影響と推測された。腸管の易収縮性は，腸管内圧の上昇を介して結腸憩室・憩室炎の誘発要因にとなる可能性が示唆された。

本研究の結果は，DS欠乏が消化管の機能や形態に及ぼす影響やmcEDS患者における消化器症状の病態解明につながるものと考えられ，主査・副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。

Impact of Factors Associated with Promoting Family Functioning in Fathers on Children with Neurodevelopmental Disorders（父親の家族機能促進に関連する因子が神経発達障害児に与える影響）

石　田　史　織

（論文の内容の要旨）

【背景と目的】自閉スペクトラム症（ASD），注意欠如・多動症（ADHD）などの神経発達症の子どもは，日常生活において困難を抱えやすく，育児負担は定型発達児を育てる場合に比べて大きい。その結果，親のストレスやメンタルヘルス不調が増大し，育児困難や子どもの行動問題，社会性の低下を招くことが指摘されている。特に日本では母親が育児の大部分を担う傾向が強く，母親への過度な負担集中が課題となっている。こうした状況に対応するためには家族機能の促進が重要であり，近年は父親の積極的関与に注目が集まっている。父親の関与は，母親のストレス軽減や子どもの発達促進に寄与する可能性がある。従来の研究は母親を中心に行われており，父親の関与やその効果については十分に検討されていない。本研究は，神経発達症児を育てる家庭における父親の育児行動や態度の特性が，母親の育児ストレスおよび子どもの発達・行動に与える影響を検討することを目的とした。

【方法】対象は，ASDやADHDを中心とする神経発達症と診断または疑われ，専門的支援を受けている子どもを持つ53組の夫婦とした。オンライン調査により，育児において「成功している」とみなされる父親の特徴が子どもの発達や配偶者の育児ストレスに及ぼす影響を評価し，構造方程式モデリング（SEM）によって関連性を数量化した。父親の育児成功要因は，ストレスコーピング，ハーディネス，自己理解，父親役割意識と行動，子どもとの関係，配偶者関係など8要因で評価した。母親の育児ストレスはParenting Stress Index（PSI），子どもの発達・行動はStrengths and Difficulties Questionnaire（SDQ）の下位尺度を用いて測定し，父親特性が母親ストレスや子どもの行動に及ぼす影響をSEMで検証した。

【結果】解析の結果，父親の育児の成功要因は子どもの行動特性に直接的な改善効果を示さなかったが，父親の効果的な育児関与は母親の育児ストレスを有意に低減させた。その結果，反抗・攻撃行動（Conduct Problems：CP）および多動・不注（Hyperactivity/Inattention：HI）の間接的改善が確認された。特に父親の自己理解，父親役割意識，子どもとの関係，配偶者関係は因子負荷量が高く，育児を成功させる中核要素であることが示された。

一方，情緒症状（Emotional Symptoms：ES），仲間関係問題（Peer Problems：PP），向社会性（Prosocial Behavior：PB）は，父親特性と母親ストレスとの関連は有意であったが，子どもの行動改善への有意な経路は確認されなかった。

【結論】父親は母親の心理的負担を軽減することで，子どもの望ましい行動発達に間接的に寄与していることが明らかとなった。本研究は，神経発達症児を育てる家庭において，父親が間接的に子どもの問題行動の軽減に寄与する重要な役割を果たす可能性を示した。育児を成功させる中核要素を，父親を対象とした支援プログラムに組み込むことが，母親負担の軽減と子どもの発達支援につながると考えられる。

（論文審査の結果の要旨）

本研究は，神経発達症児を育てる父親の特性が母親の育児ストレスおよび子どもの行動特性に及ぼす影響を明らかにするため，２～12歳の発達障害児をもつ夫婦53組を対象にオンライン調査を実施した。構造方程式モデリング（SEM）を用いて，父親の育児成功要因，母親の育児ストレス（PSI），子どもの行動特性（SDQ）との関連を検討した。

1．父親の効果的な育児を構成する因子

父親の育児成功要因は８変数（① ストレス対処力，② ハーディネス，③ 自己理解，④ 父親役割の自覚・行動，⑤ PSI 親側，⑥ 子どもとの関係，⑦ PSI 子側，⑧ 配偶者関係）から成り，いずれも有意な因子負荷量（p＜.05）を示した。特に「自己理解」（.91–.95），「父親役割の自覚・行動」（.86–.92），「子どもとの関係」（.87–.93），「配偶者関係」（.88–.94）は高い因子負荷量を示し（p＜.001），効果的な育児を行う父親像を特徴づける主要因とされた。

2．父親の効果的な育児と母親ストレス・子ども行動の関連

父親の育児成功要因が子どもの行動特性（SDQ 情緒問題 ES，行動問題 CP，多動性 HI，仲間関係 PP，向社会的行動 PB）に及ぼす直接・間接効果を検討した。結果，父親特性から子ども行動への直接経路はいずれも有意ではなかった。しかし，母親の育児ストレスを介した間接経路が有意であり，特に CP および HI モデルで顕著であった。

- CP モデル：父親の効果的な育児→母親ストレス −0.91（p＜.001），母親ストレス→子ども行動問題 0.98（p＜.001）
- HI モデル：父親の効果的な育児→母親ストレス −0.93（p＜.001），母親ストレス→子ども多動性 0.89（p＜.001）

いずれも父親の効果的な育児が母親ストレスを有意に低下させ，母親ストレスの低下が子どもの行動改善につながることが示唆された。

ES・PP・PB モデルでも父親の効果的な育児→母親ストレスの経路は有意（p＜.05）であったが，母親ストレス→子ども行動の経路は有意ではなかった。モデル適合度は CP モデルで CFI＝.837，RMSEA＝.215，HI モデルで CFI＝.764，RMSEA＝.203と十分とはいえず，さらなるモデル精緻化の余地が残る。

3．父親の効果的な育児の寄与構造

父親の「自己理解」「父親役割の自覚・行動」「子ども・配偶者との関係」はすべて因子負荷量 .85以上を示し，母親ストレス低減に強く寄与することが確認された。とくに自己理解が高い父親ほど，家庭内の相互支援的関係を形成しやすく，母親の心理的負担が軽減される傾向が明らかとなった。

以上の結果から，父親の関与は子どもの行動特性に直接影響を与えるのではなく，母親の育児ストレス軽減を介して間接的に子どもの問題行動を低減することが示された。また，父親の自己理解や夫婦・親子関係の良好さは家族機能を高める中核要因であり，父親支援プログラムではこれらの要素を重点的に育むことが有効であると結論づけられた。

よって主査，副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。

Within- and Between-Individual Variations in Protein, Sodium, Potassium, and Phosphorus Intake Estimated from Urinary Biomarkers and Dietary Records in Individuals with Type 2 Diabetes Mellitus（２型糖尿病患者の尿バイオマーカーと食事記録から推定したたんぱく質，ナトリウム，カリウム，リン摂取量の個人内・個人間変動）

髙 岡 友 哉

（論文の内容の要旨）

【背景と目的】糖尿病診療において正確な食事評価が重要である。食事調査は主として食事記録法（DR）などの自己申告による方法が用いられるが，これらは日々の食事の変動や申告者の記録に頼るため測定誤差が生じやすい。24時間蓄尿法（24 h UC）は自己申告に依存しないため，たんぱく質，ナトリウム，カリウム摂取量評価のゴールドスタンダートだと考えられている。しかし，24 h UC も自己申告による食事調査と同様に日々の食事の変動を有する。従って，食事調査法に関わらず真の摂取量を評価するためには，食事の変動を明らかし，その変動を考慮する必要がある。本研究の目的は，日本人２型糖尿病患者を対象に，① 24 h UC と DR から推定したたんぱく質，ナトリウム，カリウム，リン摂取量の個人内および個人間変動を比較し，② 変動を考慮した真の摂取量を評価するために必要な集団人数や調査日数を算出することである。

【方法】解析対象者は２型糖尿患者39名（男性26名，女性13名）だった。非連続２日間の24 h UC および非連続３日間の DR から，たんぱく質，ナトリウム，カリウム，リン摂取量を推定した。両調査法による栄養素摂取量の比較には対応のある t 検定を用いた。一元配置分散分析により個人内分散と個人間分散を算出し，分散比（VR）および個人内変動係数（CV_w），個人間

変動係数（CV_b）を求めた。これらの変動をもとに集団または個人の真の平均値の誤差範囲内で推定するために必要な集団人数または調査日数を求めた。

【結果】対象者全体の平均年齢は64.6歳，BMI は25.3 kg/m^2，HbA1c 値は7.0％あった。糖尿病の治療内容は全体の84.6％が血糖降下薬を使用し，48.7％がインスリンを使用していた。24 h UC と DR によるたんぱく質，カリウム，リン摂取量には差がなかったが，DR で推定したナトリウム摂取量は24 h UC と比較して明らかに少なかった（−14.8％）。たんぱく質とリンの CV_w は男女ともに24 h UC が DR よりも小さかった（全体：−9.8，6.7％；男性：−12.5，−8.0％；女性：−2.3，−3.0％）。ナトリウムとカリウムの CV_w は全体および男性では24 h UC が DR よりも小さく（全体：−3.9，−2.5％；男性：−7.0，−4.8％），女性では24 h UC が DR よりも大きかった（+5.0，+3.3％）。たんぱく質とカリウム，リンの CV_b は男女ともに24 h UC が DR より大きかった（全体：9.4，6.0，12.9％；男性：5.7，7.0，12.2％；女性：15.7，2.5，16.1％）。ナトリウムの CV_b は24 h UC が DR より全体と男性では大きく（全体：11.2％；男性14.9％），女子では小さかった（−5.4％）。24 h UC の VR は女性のナトリウムを除き全て１を下回っていた。DR の VR はたんぱく質とリン，女性のナトリウムを除き１を超えていた。しかし，カリウムは全て１を下回っていた。集団の真の平均値±10％の範囲でこれらの栄養素を推定するためには24 h UC，DR ともに約50人必要だった。個人のたんぱく質摂取量の真の平均値±20％の範囲で推定するためには24 h UC は約３日，DR は約７日の調査が必要だった。

【結論】日本人２型糖尿病において24 h UC は DR より CV_w がたんぱく質とリンで男女ともに小さく，ナトリウムとカリウムは男性で小さく，女性では大きいことが示唆された。日本人２型糖尿病患者の食事調査を計画する際は，これらの食事調査法と性別の食事の変動の違いを考慮する必要がある。

（論文審査の結果の要旨）

糖尿病診療において正確な食事評価が重要である。食事調査は食事記録法（DR）などの自己申告型と24時間蓄尿法（24 h UC）などの客観的指標がある。DR は個人内変動や申告者の記録に頼るため測定誤差が生じる。24 h UC は測定誤差が無いが個人内変動はある。従って，食事調査法に関わらず正確に評価するには変動を考慮する必要がある。本研究では日本人２型糖尿病患者を対象に，①24 h UC と DR から推定したたんぱく質，ナトリウム，カリウム，リン摂取量の個人内および個人間変動の比較，②変動を考慮した真の摂取量を評価するために必要な集団人数や調査日数を算出した。

対象者は２型糖尿患者39名（男性26名，女性13名）だった。非連続２日間の24 h UC および非連続３日間の DR から，たんぱく質，ナトリウム，カリウム，リン摂取量を推定した。一元配置分散分析で個人内分散と個人間分散を算出し，個人内変動係数（CV_w），個人間変動係数（CV_b）を求めた。これらの変動により集団または個人の真の平均値の誤差範囲内で推定するために必要な集団人数または調査日数を求めた。

その結果，髙岡は次の結論を得た。

１．全体と男性は DR で推定した平均ナトリウム摂取量は24 h UC より明らかに少なかった。他の栄養素は食事調査法による差はなかった。

２．たんぱく質とリンの CV_w は男女とも24 h UC が DR より小さかった。ナトリウムとカリウムの CV_w は男性では24 h UC が DR よりも小さく，女性では大きかった。

３．たんぱく質とカリウム，リンの CV_b は男女とも24 h UC が DR より大きかった。ナトリウムの CV_b は24 h UC が DR より男性では大きく，女子では小さかった。

４．集団の真の平均値±10％の範囲でこれらの栄養素を推定するためには24 h UC，DR ともに約50人必要だった。

５．個人のたんぱく質摂取量の真の平均値±20％の範囲で推定するために24 h UC は約３日，DR は約７日間の調査が必要だった。

これらの結果より，日本人２型糖尿病において24 h UC は DR より CV_w がたんぱく質とリンで男女ともに小さく，ナトリウムとカリウムは性別により異なることが示唆された。日本人２型糖尿病患者の食事調査を計画する際は，これらの食事調査法と性別の食事の変動の違いを考慮する必要が示唆された。よって，主査，副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。

Prediction of decline in activities of daily living using motor performance tests in older adults requiring long-term care（要介護高齢者に対する運動機能評価を用いた日常生活活動の低下予測）

波戸　真之介

（論文の内容の要旨）

【背景】日本における高齢化の進行に伴い，要介護高齢者の増加が深刻な社会的課題となっている。2021年時点で65歳以上の人口は約3,620万人に達し，そのうち約660万人が公的介護保険制度のもとで要介護認定を受けている。このような状況において，高齢者の自立度を維持し，生活の質を向上させるためには，日常生活活動（ADL）の低下を予測し，適切な介入を行うことが不可欠である。

先行研究において，筋力や歩行速度，立位バランスなどの運動機能が障害発生や要介護状態の発生リスクと関連していることが数多く報告されているが，それらの多くは自立した高齢者を対象としており，すでに要介護状態にある高齢者の ADL 低下リスクを予測する指標としての有用性については十分に検討されていない。そこで本研究では，日本のデイサービス利用者を対象に，握力，片脚立位時間，通常歩行速度の運動機能評価を用いて，ADL の低下を予測することを目的とした。

【方法】本研究は，日本国内のデイサービス利用者を対象とした前向きコホート研究であり，デイサービス利用開始時点（ベースライン）および12か月後の ADL 変化を評価した。対象者は，2015年４月から2019年３月の間に全国498事業所のデイサービスを利用し始めた要介護者60,180名であった。なお，データの解析対象からの除外基準は，65歳未満，要介護度が３以上の重度，ベースラインで運動機能評価を実施不可，FIM-M（Functional Independence Measure-Motor）の13項目にひとつでもスコアが４点以下の項目があることとした。

FIM-M は「している ADL」の運動項目を評価する指標であり，各項目において４点以下だと直接手で触れる介助が必要であることを示す。本研究ではベースラインから12か月後の ADL 低下を「少なくとも１つの FIM-M 項目がスコア４以下に低下した場合」と定義した。また，運動機能評価には，握力，開眼片脚立位時間，通常歩行速度を測定した。

統計解析では，ROC（Receiver Operating Characteristic）曲線を用いて，ADL 低下を予測する各運動機能評価のカットオフ値を算出した。加えて，ロジスティック回帰分析を用いて，運動機能評価のカットオフ値を下回った項目数と ADL 低下の関連をオッズ比にて算出した。統計解析には IBM SPSS Version 22.0 を使用し，統計的有意水準は $p<0.05$とした。

【結果】本研究のデータ解析対象となったのは3,948名であった。そのうち521名（13.2％）が12か月後に ADL の低下を示した。ADL 低下群は ADL 維持群と比較して有意に年齢が高く，要介護度が重度で，すべての運動機能評価で低い結果を示した。

ROC 曲線を用いて，ADL 低下を予測するための各運動機能評価のカットオフ値を算出したところ，握力が男性で24 kg，女性で16 kg，片脚立位時間が男性で２秒，女性で３秒，通常歩行速度が男性で0.77 m/sec，女性で0.71 m/sec を示した。

ロジスティック回帰分析より，ADL 低下に対するオッズ比は，運動機能評価でカットオフ値以下の項目が無かった場合を基準として，１項目で1.84，２項目で3.19，３項目すべてで5.20を示した。

【考察】要介護高齢者に対して，握力，片脚立位時間，通常歩行速度の運動機能評価による ADL 低下の予測可能性が示された。本研究で得られたカットオフ値は，日本のフレイル評価基準（握力28 kg/18 kg，歩行速度1.0 m/sec）よりも低く，要介護高齢者の特徴を反映した妥当な結果と考えられる。

加えて，運動機能低下している項目が増えるほど，ADL 低下のオッズ比が増加することも明らかとなり，複合的な評価の有用性が示唆された。高齢者を対象とした ADL 低下に関連する複合的な運動機能評価の代表として，立位バランス，歩行速度，椅子立ち上がりテストを組み合わせた SPPB（short physical performance battery）が挙げられる。本研究では，握力，片脚立位時間，通常歩行速度の３項目を組み合わせることでも，同様に評価が可能であることが示された。また，３つの運動機能評価がすべてカットオフ値を下回る場合には，ADL 低下のリスクが著しく高まることから，要介護高齢者に対するスクリーニングや介入

計画の立案において，複数の運動機能指標を組み合わせた評価の重要性が示唆された。

本研究では，要介護３以上の中重度者を除外しており，結果を一般化する上で課題が残っている。今後は中重度者でも実施可能な運動機能評価項目を選定して，更なる調査を行う必要があると考える。

（論文審査の結果の要旨）

2021年時点で日本における要介護高齢者は660万人を超えており，Activities of daily living（ADL）の維持向上に資する介護サービスの重要性が高まっている。本研究は効果的かつ効率的な介護サービス提供に寄与するべく，運動機能検査を用いて要介護高齢者における ADL 低下を予測することを目的として実施した。

本研究は前向きコホート研究であり，対象は全国498事業所のデイサービスを利用していた要介護高齢者60,180名であった。メインアウトカムとしてはデイサービス利用時点とその12か月後の ADL 低下の有無を評価した。加えて，運動機能検査として，握力，開眼片足立ち時間，通常歩行速度を評価した。

その結果，波戸は以下の結果を得た。

１．データ解析対象となった3,948名のうち，521名（13.2％）が12か月後に ADL 低下を示した。

２．ADL 低下予測のための各運動機能評価のカットオフ値を算出したところ，握力が男性で24 kg，女性で16 kg，開眼片足立ち時間が男性で２秒，女性で３秒，通常歩行速度が男性で0.77 m/sec，女性で0.71 m/sec を示した。ただし，各項目の Area Under Curve は0.56から0.66と高い水準とは言えなかった。

３．ロジスティック回帰分析より，ADL 低下に対するオッズ比は，運動機能評価でカットオフ値該当の項目が無かった場合を基準として，１項目該当が1.84，２項目該当が3.19，３項目該当が5.20を示し，カットオフ値を下回る項目が増えるほど ADL 低下する者の割合が増えることが示唆された。

これらの結果より，要介護高齢者において，握力，開眼片足立ち時間，歩行速度といった運動機能検査は，単体での評価に限らず，複合的に評価することが ADL 低下の予測に有用であることが示唆された。よって主査，副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。

Prognostic value of HELT-E_2S_2 score among patients undergoing percutaneous coronary intervention : sub-analysis of the SHINANO 5-year registry（PCI 施行患者における HELT-E_2S_2スコアの予後予測：SHINANO 5-year registry のサブ解析）

春　原　大　輔

（論文の内容の要旨）

【背景】HELT-E_2S_2スコアは，日本人の心房細動患者における虚血性脳梗塞のリスク層別化のために提唱された新しいスコアであり，$CHADS_2$スコアと同様に虚血性脳梗塞発症予測に有用とされている。先行研究では，経皮的冠動脈インターベンション（PCI）を受ける冠動脈疾患患者において$CHADS_2$スコアが心血管イベントと関連することが報告されており，スコアが高いほどイベント発生率が高いことが示されている。

【目的】本研究の目的は，PCI を施行された冠動脈疾患患者における HELT-E_2S_2スコアの予後予測能を検討することである。

【方法】対象は，長野県内13施設が参加した多施設共同前向き観察研究である SHINANO 5-year registry に登録された冠動脈疾患患者である。主要評価項目は，５年時点における全死亡，非致死性心筋梗塞，虚血性脳梗塞の複合エンドポイントである主要心血管イベント（MACE）とした。副次評価項目は，MACE の各構成要素および出血性イベントとした。

【結果】登録患者1,665名のうち，HELT-E_2S_2スコア算出不可の57名を除外した1,608名を解析対象とした。スコア中央値の２点を基準に，HELT-E_2S_2高値群（≧２点，n＝693）と低値群（＜２点，n＝915）の２群に分類した。高値群では心不全および下肢閉塞性動脈疾患の頻度が高く，$CHADS_2$スコアも高値を示した。また，抗凝固薬内服の割合も高かった。５年間の観察期間中，MACE は367件，全死亡280件，非致死性心筋梗塞68件，虚血性脳梗塞69件，出血イベント124件であった。Kaplan-Meier 解析では，高値群は低値群と比較して MACE（33.4％ vs. 14.8％，P＜0.001）および出血イベント（12.7％ vs. 5.3％，P＜0.001）の発生率が有意に高かった。多変量解析では，HELT-E_2S_2スコアは MACE と有意に関連していた（HR：1.73，95％ CI：1.11-2.69，P＝0.015）。C 統計量は，MACE に対して HELT-E_2S_2スコア0.646，$CHADS_2$スコア0.642，虚血性脳梗塞に対してそれぞれ0.667，

0.612であった。

【考察】本研究は，PCIを受けた冠動脈疾患患者において，HELT-E_2S_2スコアが長期予後予測に有用であることを初めて示した。高値群でMACEが増加した要因として，高齢患者の割合が高いこと（75歳以上が80％），虚血性脳梗塞や出血イベントの頻度が高いことが考えられる。

HELT-E_2S_2スコアは，$CHADS_2$スコアと共通の項目（高齢〔75歳以上〕，高血圧，脳梗塞既往）に加え，BMI低値（＜18.5 kg/m^2），持続性心房細動既往，超高齢（85歳以上）を含む点が特徴である。特にBMI低値と超高齢は日本人冠動脈疾患患者に特徴的であり，低体重はフレイル，慢性腎臓病，癌，COPDなど多くの予後不良因子と関連する。低栄養やサルコペニアを背景に低体重となる場合も多く，予後への影響は大きい。また，加齢は冠動脈疾患の独立したリスク因子であり，85歳以上の超高齢者では特に注意が必要である。$CHADS_2$スコアでは高齢者を一律に１点とするが，HELT-E_2S_2スコアでは85歳以上に追加点が付与される点で優れている。本研究の対象患者の年齢中央値は71.5歳であり，CREDO-Kyotoレジストリー（中央値68歳）よりも高齢であった。また，85歳以上は8.5％（136名）を占め，より高齢者を含んだ集団においてスコアの有用性を確認できたと考えられる。MACEに対する予測能は$CHADS_2$スコアと差はなかったが，虚血性脳梗塞に関してはHELT-E_2S_2スコアの方が高いC統計量を示した。HELT-E_2S_2スコアは本来，心房細動患者の虚血性脳梗塞リスク評価を目的として開発されたものであり，冠動脈疾患患者における脳梗塞リスク評価にも有用である。

研究の限界としては，後ろ向き解析であること，サンプルサイズおよびイベント数が比較的少ないこと，さらに患者登録期間が2012～2013年であり，現在の標準治療と異なる可能性がある点が挙げられる。

【結語】HELT-E_2S_2スコアは，PCIを受けた冠動脈疾患患者においてMACE，全死亡，虚血性脳梗塞および出血イベントと強く関連していた。本スコアは冠動脈疾患患者の長期心血管イベント予測に有用であると考えられる。

（論文審査の結果の要旨）

HELT-E_2S_2スコアは，日本人の心房細動患者における虚血性脳梗塞のリスク層別化のために提唱された新しいスコアであり，$CHADS_2$スコアと同様に虚血性脳梗塞発症予測に有用とされている。先行研究では，経皮的冠動脈インターベンション（PCI）を受ける冠動脈疾患患者において$CHADS_2$スコアが心血管イベントと関連することが報告されており，スコアが高いほどイベント発生率が高いことが示されている。本研究は，PCIを施行された冠動脈疾患患者におけるHELT-E_2S_2スコアの予後予測能を検討することを目的とした。

対象は，長野県内13施設が参加した多施設共同前向き観察研究であるSHINANO 5-year registryに登録された冠動脈疾患患者とした。登録患者1,665名のうち，HELT-E_2S_2スコア算出不可の57名を除外した1,608名を解析対象とした。スコア中央値の２点を基準に，HELT-E_2S_2高値群（≧２点，n＝693）と低値群（＜２点，n＝915）の２群に分類した。主要評価項目は，５年時点における全死亡，非致死性心筋梗塞，虚血性脳梗塞の複合エンドポイントである主要心血管イベント（MACE）とした。副次評価項目は，MACEの各構成要素および出血性イベントとした。

その結果，以下のことが示された。

１．Kaplan-Meier解析では，５年時点においてHELT-E_2S_2高値群は低値群と比較してMACE，全死亡，虚血性脳梗塞および出血イベントの発生率が有意に高かったが，非致死的心筋梗塞では両群に差はなかった。

２．多変量解析において，HELT-E_2S_2スコアはMACEの独立した予後予測因子であった。

３．HELT-E_2S_2スコアは，$CHADS_2$スコアと比較してよりリスクの高い患者を抽出するのに有効であった。

本研究は，PCIを受けた冠動脈疾患患者において，HELT-E_2S_2スコアが長期予後予測に有用であることを初めて示した。HELT-E_2S_2スコアは，$CHADS_2$スコアと共通の項目（高齢〔75歳以上〕，高血圧，脳梗塞既往）に加え，BMI低値（＜18.5 kg/m^2），持続性心房細動既往，超高齢（85歳以上）を含む点が特徴である。特にBMI低値と超高齢は日本人冠動脈疾患患者の特徴的である。本研究は日本人の特徴を反映したスコアであるHELT-E_2S_2スコアを用いて，日本人の冠動脈疾患患者の予後を評価したことに有用性があると考えられる。

HELT-E_2S_2スコアは，PCIを受けた日本人冠動脈疾患患者においてMACE，全死亡，虚血性脳梗塞および出血イベントと強く関連していた。本スコアは冠動脈疾患患者の長期心血管イベント予測に有用であると考えられる。よって主査，副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。

MR diagnosis of SCC arising within ovarian cystic teratomas : analysis of mural nodule characteristics（卵巣成熟嚢胞性奇形腫に発生した扁平上皮癌の MR 診断：壁在結節の特徴の解析）

福　澤　拓　哉

（論文の内容の要旨）

【背景と目的】成熟嚢胞性奇形腫（mature cystic teratoma；MCT）は卵巣腫瘍性病変の約20％，良性卵巣腫瘍の約60％を占める頻度の高い良性卵巣腫瘍である。MCT の約２％に悪性転化が生じ，そのうち扁平上皮癌（squamous cell carcinoma arising within mature cystic teratoma；SCC-MCT）がもっとも多い。術前の画像診断の精度については現在も議論があり，早期段階の SCC-MCT の診断は組織学的検査で偶発的になされることが多い。MCT はしばしば Rokitansky 結節と知られる良性の壁在結節を伴う。この結節は多様な組織構成により，脂肪の含有，ヤシの木様の外観（Palm tree appearance），石灰化，MRI における拡散制限が認められる。SCC-MCT も病理学的に嚢胞性腫瘍内の壁在結節あるいは充実成分として認められるが，良性 MCT で観察される壁在結節と病理学的に区別可能であることから，我々は良性 MCT と SCC-MCT の壁在結節では MRI 所見が異なるという仮説を立て，これを検証することを目的とした。

【材料及び方法】対象は2010年１月から2022年６月までの多施設後方視的コホートであり，病理学的に診断確定した SCC-MCT 12例と良性 MCT 123例，合計135例を解析対象とした。経験を積んだ放射線科医２名が独立して各症例の術前 MRI を評価した。代表となる壁在結節を選定して評価を行った。従来報告所見として年齢，腫瘤径，壁在結節の有無，壁在結節径，結節と嚢胞壁のなす角度（鋭角／鈍角）を記録し，これに加えて壁在結節の４つの MRI 所見（拡散制限，脂肪信号，Palm tree appearance，石灰化）と，壁外浸潤（transmural extension）の有無を評価した。

【結果】従来報告所見のいずれにおいても，SCC-MCT 群と良性 MCT 群の間に有意差が認められた。従来報告所見の中では腫瘤径が AUC＝0.904（95％CI 0.827-0.981）と最も高い診断性能を示し，Youden index が最大となる103 mm をカットオフ値とした場合に感度83.3％，特異度88.6％を示した。我々は「壁在結節に拡散制限を認め，かつ結節内部に脂肪成分，石灰化，Palm tree appearance のいずれも認めない」という４所見の同時出現を，『悪性条件』として定義した。この『悪性条件』による SCC-MCT の診断では，感度83.3％，特異度97.6％，AUC＝0.905（95％CI 0.779-0.992）を示し，腫瘤径103 mm をカットオフ値とする良悪性判定と比較して特異度が有意に高くなった（p＝0.021）。この『悪性条件』は，壁外浸潤を伴わない SCC-MCT ３例についても陽性であった。

【結論】壁在結節の MRI 所見に着目することで，年齢や腫瘤径の閾値だけでは回避できない良悪性のオーバーラップを縮小できる可能性，早期 SCC-MCT を術前診断できる可能性が示唆された。O-RADS MRI では脂肪を含む腫瘤内部の造影される充実成分の体積が大きい場合に悪性リスクは中間と分類されるが，本研究で明らかになったように MCT 内の壁外浸潤を伴わない小さな壁在結節であっても悪性を示唆する可能性に留意し，その MRI 所見に着目する必要があると考える。

（論文審査の結果の要旨）

成熟嚢胞性奇形腫（Mature cystic teratoma；MCT）から発生する扁平上皮癌（SCC-MCT）は予後不良であり，早期発見が喫緊の課題であるが，その術前画像診断は依然として困難である。良性 MCT と SCC-MCT は共に壁在結節（充実成分）を認めるが，その MRI 所見に差異が存在するという仮説を立てた。今回，患者属性や腫瘍全体の大きさに依存せず，MRI 上の壁在結節の所見の組合せによって SCC-MCT の術前診断能を向上できるか検証した。

対象は，多施設後方視的コホートより得られた，病理学的に診断確定した SCC-MCT 12例と良性 MCT 123例，合計135例を用いた。各症例の術前 MRI を評価し，従来報告されている所見（年齢，腫瘤径，壁在結節径など）に加え，壁在結節の４つの MRI 所見（拡散制限，脂肪信号，Palm tree appearance，石灰化）および壁外浸潤の有無を解析した。特に，「壁在結節に拡散制限を認め，かつ結節内部に脂肪成分，石灰化，Palm tree appearance のいずれも認めない」という４所見の同時出現を『悪性条件』と定義し，その診断精度を検証した。

その結果，福澤拓哉は以下の知見を得た。

１．従来報告所見の中では腫瘤径が最も高い診断性能

（AUC＝0.904（95 %CI 0.827-0.981），カットオフ値103 mm 以上とした場合に感度83.3 %・特異度89.4 %）を示したが，良悪性群間で値の重複（オーバーラップ）が認められた。

2．本研究において定義した壁在結節の画像所見の組み合わせによる『悪性条件』による診断では，感度83.3 %，特異度97.6 %，AUC＝0.905（95 % CI 0.779-0.992）を示した。これは腫瘤径を指標とした場合と比較して特異度が有意に高く（p＝0.021），壁外浸潤を伴わない早期 SCC-MCT 症例においても陽性を示した。

よって，次のように結論した。第一に，壁在結節の MRI 所見を用いることで，良悪性のオーバーラップが問題となる年齢や腫瘤径といった従来の閾値を用いた診断基準とは独立して高い特異度で悪性の診断ができる。第二に，壁外浸潤を伴わない小さな壁在結節であっても，その MRI 所見に着目することで，早期 SCC-MCT を術前診断できる可能性がある。

よって，主査，副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。

Efficacy of Noninvasive Neurally Adjusted Ventilatory Assist（NIV-NAVA）for Neonates with Transient Tachypnea of the Newborn : A Retrospective Analysis（新生児一過性多呼吸に対する非侵襲的神経調節換気補助の有効性：後方視的解析）

齊 藤 孝 昌

（論文の内容の要旨）

【背景・目的】新生児一過性多呼吸（Transient tachypnea of the newborn：TTN）は出生後に肺胞内の羊水排泄が遅延することで生じる呼吸障害であり，正期産児や後期早産児に発症する呼吸障害の原因として最も一般的な疾患である。治療としては酸素投与や非侵襲的呼吸管理が中心となるが，一部の症例では人工呼吸管理を必要とする。

Neurally Adjusted Ventilatory Assist（NAVA）は横隔膜電気活動（Diaphragmatic electrical activity：Edi）を検出し，呼吸努力に比例した同期的な補助換気を提供する新しい換気法である。早産児に対する Noninvasive（NIV）-NAVA の有効性は既に報告されているが，正期産児や後期早産児の TTN に対する有効性に関する報告はこれまでにない。本研究は TTN を発症した正期産および後期早産新生児に対する NIV-NAVA の有効性を，従来の非侵襲的呼吸補助である Sigh Positive Airway Pressure（SiPAP）と比較評価することを目的とした。

【方法】研究デザインと対象：本研究は2016年１月から2024年３月までに信州大学医学部附属病院 NICU で実施された単施設後ろ向きコホート研究である。在胎34週以降に出生し，TTN と診断され，初期呼吸管理として SiPAP または NIV-NAVA 管理を受けた新生児を対象とした。TTN の診断は臨床症状および胸部Ｘ線所見に基づいて行われた。胎便吸引症候群，新生児呼吸窮迫症候群，気胸，全身感染を有する例は除外した。母体合併症や出生時情報（在胎週数，出生体重，APGAR スコアなど）を電子カルテから収集した。

評価項目：主要評価項目は挿管率および治療失敗率（治療開始６時間以内に他の呼吸補助デバイスへ変更を要した場合）とした。副次評価項目は人工呼吸管理期間，酸素投与期間，経口哺乳開始までの時間，静脈栄養終了までの時間，在院日数とした。統計解析：カテゴリー変数は Fisher の正確確率検定，連続変数は Mann-Whiteney U 検定を用いた。SiPAP 群と NIV-NAVA 群の比較では両群間の患者背景の偏りを調整するため，傾向スコアマッチング（Propensity score matching：PSM）を１：１の比率で実施した。マッチングには出生体重，アプガースコア（１分後，５分後），呼吸数，経皮的酸素飽和度（SpO2），乳酸値の計６項目を用いた。

【結果】PSM により各群42名，計84名が解析対象として抽出された。主要評価項目の気管挿管率は SiPAP 群21.4 %（9/42名），NIV-NAVA 群7.1 %（3/42名）であり，統計的な有意差は認められなかった（p＝0.116）。しかし治療開始６時間以内にデバイス変更を要した治療失敗率は，SiPAP 群 31.0 %（13/42名），NIV-NAVA 群 7.1 %（3/42名）と NIV-NAVA 群で有意に低かった（p＝0.011）。SiPAP 群における治療不成功例13名のうち４名は NIV-NAVA への変更によって気管挿管を回避できた。副次評価項目では，酸素投与期間の中央値が SiPAP 群18時間，NIV-NAVA 群６時間と NIV-NAVA 群で有意に短かった（p＝0.031）。一方で人工呼吸管理期間，経口哺乳開始までの時間，入院期間については両群間で有意な差は認め

られなかった。研究期間中に鼻周辺の皮膚損傷や気胸といった非侵襲的呼吸管理に関連する有害事象は両群ともに観察されなかった。

【考察】本研究は，TTN を発症した正期産および後期早産新生児に対する NIV-NAVA の有効性を SiPAP と比較した初の包括的な報告である。NIV-NAVA は気管挿管率こそ有意な差はなかったものの，治療不成功率を有意に低下させ，酸素療法期間を短縮させたことから，本疾患に対する有効な治療選択肢となりうることが示唆された。この結果は NIV-NAVA の最大の特徴である優れた患者-換気同調性がより生理的な呼吸補助を可能にし，呼吸仕事量を軽減することで肺水分のクリアランスを効率的に促進したためと考えられる。また早産児の NIV-NAVA 管理で問題となることがあるインターフェイスからのリークや微弱な Edi などの課題が，身体的に成熟した正期産および後期早産新生児では起こりにくいため，より適切な対象である可能性も考えられる。

研究の限界としては第一に単施設での後ろ向き研究であり，PSM によってサンプルサイズが縮小したため，統計的検出力が低下した可能性がある。第二に治療法の選択に臨床医の判断が介在したバイアスの可能性が否定できない。

【結論】NIV-NAVA は TTN を発症した正期産および後期早産新生児の管理において，SiPAP に代わる有効な治療法であることが示唆された。これらの知見を確固たるものにするためには，今後より大規模な前向き研究での検証が必要となる。

（論文審査の結果の要旨）

新生児一過性多呼吸（Transient tachypnea of the newborn：TTN）は出生後に肺胞内の羊水排泄が遅延することで生じる呼吸障害であり，後期早産や正期産新生児に発症する呼吸障害の原因として最も一般的な疾患である。Neurally Adjusted Ventilatory Assist（NAVA）は横隔膜電気活動（Diaphragmatic electrical activity：Edi）を検出し，呼吸努力に比例した同期的な補助喚起を提供する新しい換気法である。早産児に対する Noninvasive（NIV）-NAVA の有効性はすでに報告されているが，後期早産および正期産新生児の TTN に対する有効性に関する報告はない。本研究では TTN を発症した後期早産および正期産新生児に対する NIV-NAVA の有効性を，従来の非侵襲的呼吸補助である Sigh Positive Airway Pressure（SiPAP）と比較し評価した。

2016年１月から2024年３月までに信州大学医学部附属病院 NICU で単施設後ろ向きコホート研究を実施した。在胎34週以降に出生し，TTN と診断され，初期呼吸管理として SiPAP または NIV-NAVA 管理を受けた新生児を対象とした。主要評価項目は挿管率および治療失敗率（治療開始６時間以内に他の呼吸補助デバイスへ変更を要した場合）とした。副次評価項目は人工呼吸管理期間，酸素投与期間，経口哺乳開始までの時間，静脈栄養収量までの時間，在院日数とした。傾向スコアマッチングにより各群42名，計84名を解析対象とし評価した。

その結果齊藤孝昌は次の結論を得た。

１．NIV-NAVA は SiPAP と比較して気管挿管率こそ有意な差はなかったものの，治療不成功率を有意に低下させた。

２．NIV-NAVA は SiPAP と比較して酸素療法期間を有意に低下させた。

これらの結果より NIV-NAVA は後期早産および正期産新生児の TTN に対する有効な治療選択肢になりうることが初めて示された。本研究の限界としては第一に単施設での後ろ向き研究であり，傾向スコアマッチングによってサンプルサイズが縮小したため，統計的検出力が低下した可能性がある。第二に治療法の選択に臨床医の判断が介在したバイアスの可能性が否定できなかった。

本研究の結果は，NIV-NAVA を使用することで後期早産および正期産新生児の TTN に対して気管挿管を回避できる可能性につながるものと考えられ，よって主査，副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。

Activation of the AKT–mTOR pathway confers selpercatinib resistance in thyroid cancer cells harboring the *CCDC6–RET* fusion gene（*CCDC6–RET* 融合遺伝子を有する甲状腺癌細胞において，AKT–mTOR 経路の活性化が selpercatinib 耐性を付与する）

網　谷　正　統

（論文の内容の要旨）

【背景と目的】甲状腺癌は内分泌系腫瘍の中で最も発生頻度が高くドライバー遺伝子変異の頻度が高いことが知られており，遺伝子変異に基づく治療の重要性が増している。近年，*RET* 融合遺伝子または *RET* 遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺癌に対し選択的 RET 阻害薬 selpercatinib が臨床応用され良好な治療成績が報告されている。しかし，長期投与中に薬剤耐性を獲得する症例や，治療開始時から奏効しない症例が認められるが，これまでのところ selpercatinib 耐性の分子機構は十分には解明されていない。そこで本研究では，*RET* 融合遺伝子陽性甲状腺癌の selpercatinib 耐性の分子機構を明らかにし，耐性克服のための新たな治療戦略を探索することを目的とした。

【方法】*CCDC6–RET* 融合遺伝子を有する甲状腺乳頭癌細胞 TPC–1と CUTC48を使用した。TPC–1を長期間 selpercatinib に段階的に曝露し，selpercatinib 耐性株（TPC–1/SELR）を樹立した。CUTC48は selpercatinib に自然耐性を示す細胞として用いた。薬剤感受性は WST 法で解析し，親株と耐性株の細胞内シグナル伝達経路の分子の発現やリン酸化の状態，薬剤投与による変化は western blot 法で解析した。

【結果】TPC–1ではselpercatinibの50 %阻害濃度（IC_{50}）は2.7±0.3 nMと，高い感受性を示したのに対し，TPC–1/SELR では185.1±76.5 nM，CUTC48では1375±231.5 nMと，TPC–1に比べ TPC–1/SELR は67.7倍，CUTC48は500.3倍の耐性を示した。TPC–1/SELR では，TPC–1に比べ，EGFR，ERK，AKT，mTOR のリン酸化の亢進を認めた。CUTC48では EGFR および ERK のリン酸化の亢進は認めなかったが，AKT と mTOR のリン酸化の有意な増加を認めた。これらの結果から，AKT–mTOR 経路の活性化が selpercatinib 耐性に関与している可能性を考え，mTOR 阻害薬である everolimus の感受性を解析したところ，その IC_{50} は TPC–1 1.0±0.4 nM，TPC–1/SELR 2.7±2.0 nM，CUTC48 12.2±1.0 nM と，selpercatinib 耐性細胞に対しても everolimus は増殖抑制効果を示した。

【考察】*RET* 融合遺伝子陽性の甲状腺癌の selpercatinib 耐性に，AKT–mTOR 経路の活性化が関与している可能性が示され，標的分子の構造変化を伴わない下流経路の活性化という新たな RET 阻害薬耐性機序が示唆された。また，AKT–mTOR 経路を標的とする治療が selpercatinib 耐性克服の有効な戦略となる可能性が示された。

（論文審査の結果の要旨）

近年，*RET* 融合遺伝子または *RET* 遺伝子変異陽性の根治切除不能な甲状腺癌に対し選択的 RET 阻害薬 selpercatinib（SEL）が臨床応用され良好な治療成績が報告されている。しかし，長期投与中に薬剤耐性を獲得する症例や，治療開始時から奏効しない症例が認められるが，これまでのところ SEL 耐性の分子機構は十分には解明されていない。そこで本研究では，*RET* 融合遺伝子陽性甲状腺癌の SEL 耐性の分子機構を明らかにし，耐性克服のための新たな治療戦略を探索することを目的とした。

CCDC6–RET 融合遺伝子を有する甲状腺乳頭癌細胞 TPC–1と CUTC48を使用した。TPC–1を長期間 SEL に段階的に曝露し，SEL 耐性株（TPC–1/SELR）を樹立した。CUTC48は SEL に自然耐性を示す細胞として用いた。薬剤感受性は WST 法で解析し，親株と耐性株の細胞内シグナル伝達経路の分子の発現やリン酸化の状態，薬剤投与による変化は western blot 法で解析した。

その結果，網谷は次の結論を得た。

1．SEL の50 %阻害濃度（IC_{50}）は TPC–1 2.7±0.3 nM，TPC–1/SELR 185.1±76.5 nM，CUTC48 1375±231.5 nM で，TPC–1に比べ TPC–1/SELR は67.7倍，CUTC48は500.3倍の耐性を示した。

2．TPC–1/SELR では，TPC–1に比べ，EGFR，ERK，AKT，mTOR のリン酸化の亢進を認めた。CUTC48では EGFR および ERK のリン酸化の亢進は認めなかったが，AKT と mTOR のリン酸化の有意な増加を認めた。

3．TPC–1では SEL によって RET および MAPK 経路と AKT–mTOR 経路のタンパクのリン酸化が抑制された。TPC–1/SELR と CUTC48では SEL によ

る RET のリン酸化抑制が減弱しており，AKT-mTOR 経路のリン酸化は維持されていた。

4．mTOR 阻害薬である everolimus の IC_{50}は TPC-1 1.0±0.4 nM，TPC-1/SELR 2.7±2.0 nM，CUTC48 12.2±1.0 nM で，SEL 耐性細胞に対しても everolimus は増殖抑制効果を示した。

これらの結果より，*RET* 融合遺伝子陽性甲状腺癌細胞株において，SEL の獲得耐性または自然耐性に，AKT-mTOR 経路の活性化が関与していることが示唆された。

よって主査，副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。

Serum Autotaxin is a Prognostic Indicator of Liver-Related Events in Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease（血清オートタキシンは非アルコール性脂肪性肝疾患患者における肝関連イベントの予後予測因子である）

岩 垂 隆 諒

（論文の内容の要旨）

【背景と目的】血中オートタキシン（autotaxin：ATX）濃度は，非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）患者において，肝炎活動性および肝線維化と相関することが報告されている。本研究の目的は，ATX が NAFLD 患者における肝関連イベント（liver-related events：LRE）を予測し得るかを検討することである。

【対象および方法】本後ろ向き研究には，信州大学医学部附属病院において肝生検で診断された NAFLD 患者309例を含めた。少なくとも 1 年間追跡し，その間に新規発症の肝細胞癌，肝性脳症，コントロール不良な腹水，治療を要する食道胃静脈瘤を含む LRE の発生について，肝生検時の ATX 値との関連を検討した。

【結果】追跡期間中央値7.0年の間に，20例（6.5 %）で LRE が発生した。LRE 予測における ATX の ROC 曲線下面積（AUC）およびカットオフ値は，それぞれ0.81および1.227 mg/L であった。LRE をアウトカムとした多変量 Cox 比例ハザードモデルでは，ATX および F3以上の進行した肝線維化が独立した関連因子として同定された。さらに，非肝関連死を競合イベントとして考慮した競合リスク解析においても，ATX（HR 2.29，95 % CI 1.22-4.30，p＝0.010）は，F3以上の進行した線維化（HR 8.01，95 % CI 2.10-30.60，p＝0.002）とともに，LRE と独立して関連する因子であることが示された。ATX による LRE 予測能は，独立した検証コホートにおいても確認された。

【結論】ATX は，NAFLD 患者における LRE の予測マーカーとして有用である可能性が示唆された。

（論文審査の結果の要旨）

本研究では，肝生検で診断された NAFLD 患者309例を中央値7.0年追跡し，血清オートタキシン（ATX）と肝関連イベント（LRE）との関連を検討した。

生検時の年齢中央値は56歳で，男性は135例（44 %）を占めていた。糖尿病，高血圧，脂質異常症の合併率はそれぞれ39 %，42 %，63 %と高く，NAFLD に典型的な背景を有していた。血清 ATX の中央値は0.87 mg/L であった。病理学的には，脂肪化グレード1/2/3が96/138/75例，炎症スコア0/1/2/3が14/151/127/17例，バルーニング0/1/2が53/168/88例であり，線維化ステージは F0から F4まで幅広く分布していた。

追跡期間中に20例（6.5 %）で LRE の新規発症を認めた。LRE 発症例は非発症例と比較して，高齢，糖尿病・高血圧の合併率が高く，ATX 値が有意に高値であった。さらに，病理学的には脂肪沈着が軽度である一方，炎症および線維化が有意に進行していた。

ROC 解析により，ATX は死亡および LRE の予測において高い診断能を示し，LRE 予測の AUROC は0.81であった。カットオフ値1.227 mg/L により層別化すると，高 ATX 群では死亡率および LRE 発症率が有意に高く，Kaplan-Meier 解析でも生存率および LRE 累積発生率に明確な差が認められた。性別別解析においても，男女ともに ATX は死亡および LRE の有用な予測因子であった。

Cox 比例ハザードモデルでは，ATX および F3以上の線維化進行が LRE の独立した予測因子であり，この関連は非肝関連死を競合リスクとした解析でも一貫して認められた。性別別解析においても，男女ともに ATX は LRE および死亡の有用な予測因子であった。

さらに，超音波検査で診断した非生検 NAFLD 患者88例からなる独立した検証コホートにおいても，ATX は LRE を高精度に予測し，肝生検コホートで設定したカットオフ値の妥当性が確認された。

血清オートタキシンは，NAFLD 患者における将来の肝関連イベントを高精度に予測する独立した因子で

あり，臨床的リスク層別化に有用である可能性が示唆された。

主査，副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。

The usefulness of follicle preserving sign in the grading of ovarian tumors on MRI（MRIでの卵巣腫瘍の悪性度診断における follicle preserving sign の有用性の検討）

竹　腰　大　也

（論文の内容の要旨）

【背景と目的】卵巣腫瘍は良性，境界悪性，悪性と多様な組織型を有し，良性と悪性腫瘍とでは治療方針が大きく異なるため，適切な術前診断をすることが重要である。Follicle-preserving sign（FPS）は，生殖可能年齢の卵巣腫瘍患者においてCTやMRIで腫瘍辺縁に正常卵胞構造が認められる場合の所見とされる。FPS陽性の卵巣充実性腫瘍の場合は悪性リンパ腫などの卵巣小細胞性腫瘍が鑑別に挙がる。一方でFPSは卵巣悪性腫瘍において認めにくいとされるが，これまで卵巣腫瘍の悪性度とFPSとの関係について詳細に検討した報告はない。本研究の目的は，MRIにおけるFPSと卵巣腫瘍の悪性度との関連性を明らかにすること，FPSの有無に関連する因子を明らかにすることである。

【方法】2014年１月から2023年12月に信州大学医学部附属病院で手術を施行し，病理学的に確定診断の得られた生殖可能年齢患者234名（276病変：良性146病変，境界悪性51病変，悪性79病変）を対象とした後方視的研究を行った。術前MRIでFPSの有無を放射線科医２名が独立して評価した。まず正常卵胞を定義するため，MRI画像で片側性の悪性卵巣腫瘍患者20例の健側卵巣を無作為に抽出（両側症例は除外）した。20例において健側卵巣には病変が存在してないことを病理レポートにて確認した。放射線科医２名の合議により20個の各健側卵巣の最小嚢胞構造の大きさ，形状，壁構造，内容信号強度を評価した。それにより抽出された20個の嚢胞構造に共通する画像的特徴を本研究における正常卵胞と定義した。放射線科医２名が画像を独立して評価した。T2WI（水平断，矢状断，冠状断；脂肪抑制画像を含む）を主に評価し，T1WI（脂肪抑制画像を含む）・造影T1WIやDWI・ADC mapも参考にした。卵胞の有無を評価する際には，最低２方向で再現性があることを条件とした。FPSの有無とT2WIで評価した腫瘍最大径，腫瘍悪性度，患者年齢，MRI磁場強度，MRI最小スライス厚（MRIST）との関連を統計学的に解析した。病理組織型も全例で調査した。

【結果】良性群の腫瘍径は他群に比較して有意に小さかった。悪性群の患者年齢は他群に比較して有意に高かった。良性群のMRISTは他群に比較して有意に薄かった。多変量解析ではFPS陽性頻度に影響を与える因子として年齢，腫瘍径，MRISTが抽出され，MRISTが最も影響を及ぼす因子であった（OR＝0.75，p＝0.006）。悪性度は抽出されなかった。MRISTに影響を与える因子としては悪性度と磁場強度が抽出され，磁場強度が最も影響を及ぼす因子だった（$p<0.001$）。MRISTによって層別化した解析では，いずれの群でも良性腫瘍は悪性腫瘍に対してFPS陽性頻度が高く（$p<0.05$），悪性度毎ではMRISTが薄い程FPS陽性頻度が高かった。６mm以上のMRIST群では良性群と境界悪性群は比較的FPS陽性頻度が高かったが，悪性群での頻度は低かった。３mm未満のMRIST群では良性群と境界悪性群でのFPS陽性頻度が高かったが，悪性群でも比較的出現頻度が高かった。組織型別では，漿液性／漿液粘液性境界悪性腫瘍および未熟奇形腫でFPSが高頻度であり，粘液性腫瘍では悪性度に関わらず低頻度であった。成人型顆粒膜細胞腫やセルトリ細胞腫ではFPSは全例で確認できなかった。

【考察】FPS陽性頻度と卵巣腫瘍悪性度とは関連しているが，MRISTがFPS陽性頻度に最も影響する要因と判明した。これは薄いMRISTで空間分解能が向上し卵胞の同定に有利な条件となった影響の可能性がある。悪性度と磁場強度はMRISTに対する交絡因子と考えられた。６mm以上のMRISTにおいてFPS陰性の場合は悪性の可能性が高いと考えられた。３mm未満のMRISTにおいてFPSが陽性の場合はより良性を考えるが，悪性である可能性も否定はできないと考えられた。FPS陽性頻度は患者年齢とも関連しており，加齢に伴う卵巣機能の低下によってFPS陽性頻度が低くなると考えられた。FPS陽性頻度は腫瘍径とも関連しており，大きな腫瘤による卵巣間質の圧排により卵胞が卵巣周辺部へ押しやられ，MRI上での視認性が低下することによってFPS陽性頻度が低くなると考えられた。一部病理組織型ではMRIST，

患者年齢，腫瘍径に特徴があり，FPS 陽性頻度に影響を与えていると考えられた。成人型顆粒膜細胞腫やセルトリ細胞腫では FPS は全く観察されなかったが上記要因によって説明がつかず，ホルモン産生やその他の要因が関与している可能性が考えられた。以上の結果から，FPS を用いた悪性度の評価を行う際には，MRIST と病理組織型を考慮に入れて評価を行うべきであると考えられる。

（論文審査の結果の要旨）

卵巣腫瘍は良性，境界悪性，悪性に分類され，治療方針が大きく異なるため適切な術前診断が重要である。Follicle-preserving sign（FPS）は生殖可能年齢の卵巣腫瘍患者において CT や MRI で腫瘍辺縁に正常卵胞構造が認められる所見であるが，FPS と卵巣腫瘍の悪性度との関連を体系的に検討した報告はこれまでなかった。本研究の目的は，FPS と卵巣腫瘍の悪性度との関連性，および FPS の有無に関連する因子を明らかにすることである。

2014年１月から2023年12月に信州大学医学部附属病院で手術を施行し，病理学的に確定診断された生殖可能年齢患者234名（276病変）を対象とした後方視的研究を行った。正常卵胞構造を定義した上で，術前 MRI における FPS の有無を放射線科医２名が独立して評価し，FPS と腫瘍悪性度，腫瘍径，患者年齢，MRI 磁場強度，MRI 最小スライス厚（MRIST），病理組織型との関連を検討した。

その結果，竹腰は次の結論を得た。

１．FPS 陽性頻度に影響を与える因子として患者年齢，腫瘍径，MRIST が抽出され，MRIST が最も強く影響する因子だった。

２．MRIST に影響を与える因子として悪性度と磁場強度が抽出され，磁場強度が最も影響する因子であり，両者は MRIST に対する交絡因子と考えられた。

３．MRIST で層別化した解析では，いずれの層でも良性腫瘍は悪性腫瘍に比して FPS 陽性頻度が高かった。悪性度別に MRIST が薄いほど FPS 陽性頻度は上昇した。６mm 以上の MRIST で FPS 陰性の場合は悪性の可能性が高く，３mm 未満で FPS 陽性の場合は良性を考えるが，悪性の可能性も否定できないと考えられた。

４．病理組織型では，漿液性／漿液粘液性境界悪性腫瘍および未熟奇形腫で FPS 高頻度であり，粘液性腫瘍では悪性度に関わらず低頻度だった。成人型顆粒膜細胞腫やセルトリ細胞腫では FPS は全例陰性で，ホルモン産生などの関与が示唆された。

以上より，FPS は卵巣腫瘍の悪性度と関連があるが，その評価には MRIST および病理組織型を考慮する必要がある。本研究は MRI による卵巣腫瘍の術前診断精度向上に重要な知見を提供するものであり，主査，副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。

Voltage-Gradient Mapping-Guided Slow Pathway Ablation in Typical Atrioventricular Nodal Re-entrant Tachycardia（典型的な房室結節リエントリー性頻拍に対する電位勾配マップを利用した遅伝導路アブレーションの有用性に関する研究）

小　松　稔　典

（論文の内容の要旨）

【背景】房室結節リエントリー性頻拍（AVNRT：Atrioventricular Nodal Re-entrant Tachycardia）症例において，洞調律時に高密度マッピングを用いて遅伝導路（SP：slow-pathway）を可視化した報告がいくつかある。しかし全ての症例で有効な通電の指標となるかは不明である。

【目的】本研究の目的は，電位勾配マップを用いて可視化した SP の SP アブレーションの標的としての有効性を評価することである。

【方法】長野県における多施設前向き観察研究である Shinshu-AB registry に登録されている患者のうち，典型的な AVNRT と診断された52例を登録した。患者は電位勾配マップを用いた SP アブレーション（n＝20）と解剖学的および電気生理学的所見に基づく従来の手法（n＝32）を受けた２群に分類した。全例で3D マッピングシステムに EnSite X^{TM} EP システムを用いた。至適通電部位は Advisor^{TM} HD Grid マッピングカテーテルで電位勾配マップを作成して pivot point を描出し，その三尖弁輪側で電位の波高が＜0.5 mV となり Jackman 電位が確認できた位置と定義した。

【結果】至適通電部位は全例で三尖弁輪側の４－５時方向に分布していた。電位勾配マップ群では従来手法群と比較して，アブレーション成功部位から His 束までの

距離はより遠く（15.0（12.8–19.0）mm vs. 11.0（8.0–13.0）mm，p＜0.001），接合部調律時の心拍数はより遅く（92.5（78.8–121.8）vs. 114.0（96.8–131.0）bpm，p＝0.028），通電から接合部調律を認めるまでの時間はより短く（4.0（2.5–7.3）sec vs 7.8（6.6–8.6）sec，p＝0.002），手技時間も短かった（53.5（47.0–67.0）min vs 99.5（76.3–112.5），p＜0.001）。

【考察】この研究の最も重要な発見は，電位勾配マップによって pivot point から三尖弁輪側で電位波高が＜0.5 mV となる領域に観察される Jackman 電位が，SP アブレーションの有効な標的となりうるということである。AVNRT のメカニズムは房室結節とコッホ三角の領域でのリエントリーと考えられているが，正確な回路や焼灼位置に関する一定の見解はない。古くから AVNRT ablation の指標と考えられている Jackman 電位は三尖弁輪に存在し，Haïssaguerre 電位は冠静脈洞に近いことが知られている。

Inoue らは，SP が右方下伸展部（RIE）と左方下伸展部から構成されていることを組織学的に証明し，頻拍回路の一部を解明した。RIE は冠静脈洞入口部と三尖弁の間のコッホ三角下方にあり，SP として機能する。RIE における心房心筋から房室結節への入力は，ほとんどの典型的 AVNRT では，SP の前向きの辺縁を形成している。これらの情報をもとに，様々なアプローチで SP の描出が試みられ，ablation の手法が報告されている。我々は Advisor™ HD Grid マッピングカテーテルと EnSite X™ EP システムを使用し，これまでの報告を参考に効率的で再現性の高い手法の選択を試みた。しかし，いずれの手法も再現が困難もしくは焼灼回数が多くなる傾向にあった。そこで，これまでの報告を参考として独自の手法を考案し，有効性と安全性の検証を行った。我々は電位勾配マップを参考に pivot point を同定し，三尖弁輪側で電位波高が＜0.5 mV となる領域で Jackman 電位が観察できた位置を SP の入り口であると推測した。

本研究結果から，我々の手法は手技時間に影響を与えないことが示唆されており，マッピングが容易に解析できる可能性がある。電位勾配マップ群で有意に手技時間が短縮した理由については次のように推測する。AVNRT のアブレーションは症例数が少ないため，経験の浅い術者が教育も兼ねて担当することが多い。そのため，アブレーションの標的がはっきりとしない状況ではカテーテル操作に時間を要する。そこで3D マップ上に標的を明示することにより，カテーテル操作が円滑となり手技時間の短縮につながったと考えられる。また安定した接合部調律が出現するまでの通電回数が少ないことも，手技時間の短縮に寄与したと考えられる。患者負担の軽減という観点からも，我々の手法は有用な可能性がある。

【結語】電位勾配マップにおいて pivot point から三尖弁輪方向の電位で波高が＜0.5 mV となり Jackman 電位が確認できた位置は SP の標的となる可能性がある。

（論文審査の結果の要旨）

房室結節リエントリー性頻拍（AVNRT：Atrioventricular Nodal Re-entrant Tachycardia）症例において，洞調律時に高密度マッピングを用いて遅伝導路（SP：slow-pathway）を可視化した報告がいくつかある。しかし全ての症例で有効な通電の指標となるかは不明である。本研究の目的は，電位勾配マップを用いて SP の経路を可視化し，SP アブレーションの有効な標的を評価することである。

長野県における多施設前向き観察研究である Shinshu-AB registry に登録されている患者のうち，典型的な AVNRT と診断された52例を登録した。患者は電位勾配マップを用いた SP アブレーション（n＝20）と解剖学的および電気生理学的所見に基づく従来の手法（n＝32）を受けた 2 群に分類した。全例で3D マッピングシステムに EnSite X™ EP システムを用いた。至適通電部位は Advisor™ HD Grid マッピングカテーテルで電位勾配マップを作成して pivot point を描出し，その三尖弁輪側で電位の波高が＜0.5 mV となり Jackman 電位が確認できた位置と定義した。

その結果，以下のことが示された。

1．電位勾配マップ群では従来手法群と比較して，アブレーション成功部位から His 束までの距離はより遠かった（15.0（12.8–19.0）mm vs. 11.0（8.0–13.0）mm，p＜0.001）。
2．接合部調律時の心拍数はより遅かった（92.5（78.8–121.8）vs. 114.0（96.8–131.0）bpm，p＝0.028）。
3．通電から接合部調律を認めるまでの時間はより短かった（4.0（2.5–7.3）sec vs 7.8（6.6–8.6）sec，p＝0.002）。
4．手技時間は短かった（53.5（47.0–67.0）min vs 99.5（76.3–112.5），p＜0.001）。

これらの結果より，電位勾配マップによって pivot point から三尖弁輪側で電位波高が＜0.5 mV となる領域に観察される Jackman 電位が，SP アブレーションの標的となりうるということが示された。我々の手法

は手技時間に影響を与えないことが示唆され，マッピングが容易に解析できる可能性がある。安定した接合部調律が出現するまでの通電回数が少ないことは患者負担の軽減という観点からも有用な可能性がある。よって主査，副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。

Association between Willingness to Participate in Physical and Social Activities and Loneliness in Older Adults : A Stratified Analysis by Social Isolation Status（高齢者における身体および社会活動への参加意欲と孤独感の関連：社会的孤立による層別化解析）

中　島　千　佳

（論文の内容の要旨）

【背景と目的】孤独感は，個人の望む社会的関係と実際の社会的関係との乖離によって生じる主観的な状態であり，全世代にわたって問題となっている。特に高齢者においては，死亡や心血管疾患のリスク増加など心身の健康に悪影響を与えるため，予防は重要である。頻繁な社会参加は孤独のリスク低下と関連することが報告されているが，積極的な社会参加は高い参加意欲が求められる。しかし，高齢者の社会参加への意欲が孤独感とどのように関連しているかは明らかではない。また，客観的な状態である社会的孤立は孤独感と関連すると考えられるが，社会的孤立が社会参加への意欲に与える影響は十分に検討されていない。本研究は高齢者における社会参加への意欲と孤独感の関連を，社会的孤立の有無で層別化して検証することを目的とした。なお，本研究では，社会参加として，町内会や環境美化活動，同居家族以外との外食などを含む社会活動と，ウォーキングやゴルフ，筋力トレーニングを含む身体活動への参加意欲を調査した。

【方法】対象は，高齢者機能健診に参加した65歳以上の地域在住高齢者5,563名のうち，除外基準該当者を除く4,590名（73.8±5.5歳，女性54.8％）とした。孤独感は20項目の質問から構成される UCLA 孤独感尺度（第３版）を使用し，80点中44点以上を孤独感ありと定義した。活動への参加意欲は社会活動および身体活動について質問紙で聴取した。「あなたは今後，どのような活動に取り組んでみたいと思いますか？」という質問に対し，「なし」と回答した者を意欲なし，いずれかの活動を１つ以上選択した場合を意欲ありに分類した。層化変数とした社会的孤立は次の３つの項目で２つ以上該当した場合；１）独居，２）社会的接触の減少，３）非社会参加と定義した。孤独感の有無による対象者特性の違いをカイ二乗検定または対応のない t 検定で比較した。社会的孤立で層別化し，従属変数を孤独感，独立変数を意欲（社会活動・身体活動）とした二項ロジスティック回帰分析を行った。共変量は年齢，性別，所得，教育歴，喫煙，病歴，身体機能，うつ症状を用いた。統計解析は EZR ver.1.61を使用し，有意水準は５％とした。

【結果】全体で孤独感を有する者は1,595名（34.7％）で，孤独感のない者と比べ，身体活動や社会活動の意欲が低い者が有意に多かった（$p<0.05$）。社会的孤立で層別化した二項ロジスティック回帰分析の結果，社会的孤立の状態にある者（321名，7.0％）では，身体活動や社会活動の意欲と孤独感に関連は認められなかった［オッズ比（95％信頼区間）；身体活動意欲，0.89（0.41-1.92），社会活動意欲，0.52（0.22-1.20）］。一方，社会的孤立の状態にない者では，身体活動意欲と孤独感に関連は認められなかったが，社会活動意欲において関連が認められた［身体活動意欲，1.05（0.81-1.36），社会活動意欲，0.54（0.41-0.72）］。

【結論】社会的孤立でない者は，社会参加の意欲がある場合，孤独感が低くなることが示唆された。普段から社会活動に参加している高齢者は社会活動を肯定的に捉え，参加意欲というポジティブな感情が高まり，孤独感の低さに関連した可能性がある。しかし，社会的に孤立した状態では，活動意欲と孤独感に関連は認められなかった。同じ社会的に孤立した状態で活動意欲があった場合でも，環境要因などによりその活動が制限され，孤独感を高めている可能性がある。また，本研究において孤独感と身体活動への参加意欲は関連が認められなかった。先行研究では，孤独感の強さと身体活動量の低さが関連することが報告されている。今回の調査では，一人で実施可能な身体活動とグループでの身体活動を混在して聴取しており，関連が認められなかった可能性がある。本研究の限界点として，横断研究デザインであるため，孤独感と身体活動・社会活動への参加意欲との因果関係を検証できないこと，参加者が無作為に選ばれていなかったため選択バイアスがあること，実際に活動しているかは調査できてい

ないこと，参加意欲，孤独感，社会的孤立に関連する可能性のある他の交絡因子（居住形態，社会的支援，文化的要因など）を考慮できなかったことであった。結論として，地域在住高齢者において社会参加への意欲は，社会的孤立者では孤独感との関連は認められなかったが，社会的孤立の状態にない者では孤独感と関連が示唆された。

（論文審査の結果の要旨）

孤独感は，個人の望む社会的関係と実際の社会的関係との乖離によって生じる主観的な状態であり，全世代にわたって問題となっている。頻繁な社会参加は孤独のリスク低下と関連することが報告されているが，積極的な社会参加は高い参加意欲が求められる。しかし，高齢者の社会参加への意欲が孤独感とどのように関連しているかは明らかではない。また，客観的な状態である社会的孤立は孤独感と関連すると考えられるが，社会的孤立が社会参加への意欲に与える影響は十分に検討されていない。

対象は，地域在住高齢者の4,590名とした。孤独感はUCLA孤独感尺度（第３版）を使用し，80点中44点以上を孤独感ありと定義した。社会参加への意欲として社会活動および身体活動について質問紙で聴取した。層化変数とした社会的孤立は，１）独居，２）社会的接触の減少，３）非社会参加の項目で２つ以上該当した場合と定義した。統計解析は二項ロジスティック回帰分析を用いて，社会的孤立で層別化し，孤独感と社会活動および身体活動への参加意欲の関連を検討した。

その結果，中島は次のような結論を得た。

１．社会的孤立でない者では，社会参加の意欲があるとき孤独感が低くなるという有意な関連が認められたが，社会的孤立者では孤独感との関連は認められなかった。

２．身体活動の意欲は社会的孤立にかかわらず孤独感との関連は認められなかった。

これらの結果より，社会的孤立でない高齢者において，社会参加意欲が高い状態は孤独感が低くなる可能性が示唆された。そのため，孤独感の予防においては，社会参加そのものを促すだけでなく，社会参加意欲を高めるきっかけづくりが重要である可能性が示唆される。一方で，社会的に孤立している高齢者においては，社会参加意欲がある段階において，孤独感が深刻化しないよう行動につなげるための機会や支援を検討する必要性が示唆される。以上，本論文は高齢者の社会的孤独とその対策に関して，極めて示唆に富む結果を明らかにした。よって主査，副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。

Identification of Sarcopenic Obesity by Fat-to-Muscle Ratio in Older Adults : A Cohort Study
（高齢者における脂肪対筋肉比によるサルコペニア肥満の同定）

垣　田　大　輔

（論文の内容の要旨）

【背景と目的】サルコペニア肥満は，筋肉量および筋機能の低下を特徴とするサルコペニアと肥満が併存した状態であり，サルコペニアや肥満単独と比較しても要介護認定や死亡リスクが高いことが報告されている。サルコペニア肥満の診断基準が，日本のコンセンサスグループにより提示されており，スクリーニングツールとして，BMIや腹囲が代表的な指標として推奨されている。その他にスクリーニングツールの候補として位相角がある。位相角は，生体電気インピーダンス法から算出され，サルコペニアと強い関連が示されているものの，サルコペニア肥満との関連は十分に検討されていない。また，近年，脂肪量と筋肉量の比率であるfat to muscle ratio（FMR）がサルコペニア肥満の新たなスクリーニング指標として提案されている。本研究では，サルコペニア肥満に対するFMRと他のスクリーニング指標との診断精度を比較することを目的とした。

【方法】本研究は，2013年６月～2017年２月の間に，NCGG-SGS（National Center for Geriatric and Gerontology-Study of Geriatric Syndromes）コホートの高齢者機能健診に参加した60歳以上の方9,948名のうち，除外基準に該当した者を除く8,685名（平均年齢73.6±6.2歳，女性54.6％）を解析対象とした。サルコペニア肥満は，Japanese Working Group on Sarcopenic Obesity（JWGSO）の診断基準に基づき判定した。握力および四肢骨格筋量/BMIを用いてサルコペニアを評価し，体脂肪率および内臓脂肪面積により肥満を評価した。サルコペニアと肥満，両方とも該当する場合サルコペニア肥満とした。JWGSOが推奨する

BMIと腹囲に加えて，位相角およびFMRを生体電気インピーダンス法により測定した。

多変量解析では，年齢，性別，BMI，独居，喫煙，教育歴，服薬数，合併症（心血管疾患，糖尿病，うつ，がん，骨粗鬆症），抑うつ症状（GDS-15），認知機能（MMSE）を共変量として調整した。性別ごとに非サルコペニア肥満とサルコペニア肥満のベースライン特性を比較した。各スクリーニング指標の診断精度はROC解析により曲線下面積（AUC）を算出し，AUC間の差はDeLong検定で比較した。感度，特異度，陽性予測値（PPV），陰性予測値（NPV），総合診断精度は，JWGSOのカットオフ値と本研究で導出した最適カットオフ値（Youden指数に基づく）を用いて算出した。また，ロジスティック回帰分析により，各指標とサルコペニア肥満との関連を1標準偏差あたりのオッズ比（OR）と95％信頼区間（CI）として推定した。体組成の性差を考慮し，すべての解析は性別で層別化した。追加解析として，JWGSO基準の対象年齢に対応する75歳以下の参加者でサブグループ解析を行った。統計解析はStata version 18（Stata Corp. LLC, College Station, TX, USA）を用い，有意水準を$p<0.05$とした。

【結果】8,685名のうち，サルコペニア肥満は367名（女性2.6％，男性6.2％）であった。各スクリーニングツールは，性別に関係なく，非サルコペニア肥満群とサルコペニア肥満で有意な差がみられた。サルコペニア肥満に対する各スクリーニングツールのROCの解析結果，女性におけるFMR，BMI，腹囲，位相角のAUCはそれぞれ0.82（95％CI：0.79-0.85），0.76（95％CI：0.72-0.79），0.70（95％CI：0.66-0.75），0.63（95％CI：0.58-0.69）であった。男性では，それぞれ0.81（95％CI：0.79-0.84），0.55（95％CI：0.51-0.59），0.53（95％CI：0.49-0.57），0.70（95％CI：0.67-0.74）であった。DeLong検定によると，FMRのAUCは男女ともにBMI，WC，PhAのAUCを統計的に有意に上回った（全て$p<0.001$）。年齢，教育歴，身体活動，独居，服薬，喫煙，高血圧，心臓病，骨粗鬆症，呼吸器疾患，変形性関節症，糖尿病，GDS，MMSEを調整した後も，サルコペニア肥満と有意に関連していた。女性において，サルコペニア肥満のORは，FMR（OR：3.06，95％CI：2.53-3.71），BMI（OR：2.85，95％CI：2.35-3.47），腹囲（OR：2.26，95％CI：1.86-2.74），位相角（OR：1.12，95％CI：0.93-1.34）であった。男性では，FMR（OR：3.09，95％CI：2.67-3.58），BMI（OR：1.43，95％CI：1.26-1.62），腹囲（OR：1.24，95％CI：1.08-1.41），位相角（OR：0.65，95％CI：0.59-0.76）であった。生体電気インピーダンス法は簡便性，低コスト，非侵襲性から疫学研究で広く用いられている。しかし，水分状態や浮腫の有無によって精度が影響を受け，体組成の誤分類を招く可能性がある。一方，我々の先行研究では，BIAを用いて診断されたサルコペニア肥満は，５年間の要介護発生と有意に関連していた。さらに，複数の先行研究では，BIA由来指標であるFMRを用いて有害な臨床転帰を予測することが可能であり，その有用性を裏付けている。

【結論】地域在住高齢者において，FMRはサルコペニア肥満と有意に関連しており，BMIや腹囲，位相角よりも実用的で有益なスクリーニングツールと考えられる。ただし，FMRがサルコペニア肥満の将来の発症を予測できるかどうかは，縦断的研究を通じて明らかにすべきである。

（論文審査の結果の要旨）

サルコペニア肥満は，要介護認定や死亡のリスクが高いことが明らかになっている。サルコペニア肥満のバイオマーカーとしてfat to muscle ratio（FMR）が注目されているが，サルコペニア肥満との関連は明らかになっていない。本研究は，サルコペニア肥満とFMRの診断精度について他のスクリーニングツールと比較検討した。研究は横断研究であり，愛知県在住60歳以上の方8,685名（平均年齢73.6±6.2歳，女性54.6％）を対象とした。アウトカムであるサルコペニア肥満の評価は，日本の診断基準を用いた。筋力は握力計で測定し，筋肉量は生体電気インピーダンス法を用いて測定した。肥満は，体脂肪率と内臓脂肪面積を評価した。スクリーニングツールとしてBMI，腹囲，FMR，位相角を用いた。サルコペニアと各スクリーニングツールとの関連については，ロジスティック回帰分析で共変量を用いた。サルコペニア肥満に対する各スクリーニングツールの診断精度については，感度，特異度，陽性的中率，陰性的中率を算出した。ROC解析を用いて曲線化面積を算出した。

その結果，垣田大輔は次の結論を得た。

１．サルコペニア肥満とほとんどのスクリーニングツールで有意な関連がみられたが，女性の位相角のみ有意差が見られなかった。

２．サルコペニア肥満に対する各スクリーニングツールの陽性的中率は低い値を示した。

３．曲線化面積は女性，男性ともにFMRが他のスクリーニングツールと比較して，有意に高い値を示していた。

これらの結果より，サルコペニア肥満に対するバイオマーカーとしてFMRの有用性を示した。先行研究でもFMRはサルコペニア肥満の重症度判定にもあるインスリン抵抗性や糖尿病，心血管疾患のバイオマーカーとも関連が認められている。また，重要な臨床転機である認知症や要介護認定，死亡リスクなどとも関連が明らかになっていることからも今回FMRが高い診断精度を示した理由だと考えられる。しかし，陽性的中率については，各スクリーニングツールで低い値を示しており，サルコペニア肥満の低い有病率が起因したと考えられるため，今後の研究では，サンプルサイズの増加や現在ではベースラインから10年後の健診を行っているため，縦断研究の実施を検討している。よって主査，副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。

Rehospitalization to evaluate outcomes during clinical courses in patients with elderly-onset idiopathic inflammatory myositis : a retrospective single-center study（高齢発症特発性炎症性筋炎患者の臨床経過および転帰評価における再入院の検討：単施設の後方視的研究）

倉　科　淳　一

（論文の内容の要旨）

【背景と目的】特発性炎症性筋疾患（IIM）の好発年齢は中高年であるが，皮膚筋炎，多発性筋炎の30％は高齢発症とされており，悪性腫瘍の合併も高齢者で多い。IIMの累積死亡率は10年の臨床経過を通じて順次増加するが，高齢群では若年群に比べ優位に上昇している。しかしながら高齢のIIM患者の長期経過における臨床的特徴，再入院の頻度や経過などは不明確である。そこで，高齢発症IIMの臨床的特徴，経過中の再入院の関連因子を明らかにする。

【方法】2016年１月から2022年12月に当科に入院し診断，治療を開始したIIM患者の診療録を後方視的に調査した。初回入院で寛解を達成し外来通院となった患者を研究対象とした。IIM診断時，65歳以上を高齢群，65歳未満を若年群に分類した。診断時の臨床的特徴とともに，退院後から２年間の再入院の有無，再入院理由を調べ，高齢群と若年群を比較した。診断はEULAR/ACRの分類基準，IMNMの病理学的特徴に基づき決定した。また現病の悪化はａ）CT所見，ｂ）呼吸器症状の増悪，ｃ）皮膚筋炎に伴う皮疹の増悪，ｄ）血清CK値の持続的な上昇，ｅ）骨格筋の筋力低下の増悪のいずれかを認め，かつ免疫抑制剤の追加やステロイドの増量を行ったことと定義した。

【結果】初回治療で寛解を達成したIIM108名を対象とした。性別，筋炎の病型は高齢群と若年群で有意な差を認めなかった。診断時の症状としては関節炎の割合が若年群で有意に多かったが，その他の症状に差はなく，筋炎特異抗体の頻度や治療内容も両群で差を認めなかった。再入院は高齢群34名中25名（73.5％），若年群74名中36名（48.6％）で認められ，再入院率は若年群と比べ高齢群で有意に高かった。再入院までの期間，死亡数に差は認めなかった。再入院の理由としては若年群では原疾患の増悪による入院が有意に多かった一方，高齢群では入院理由は多彩で，感染症による入院は若年と比べ有意に多かった。原疾患増悪の内訳としては間質性肺炎，皮膚病変，筋力低下の頻度を比較したが，両群で有意差は認めなかった。感染症の内訳に有意差を認めなかったものの，高齢群ではニューモシスチス肺炎，真菌感染，帯状疱疹などの日和見感染が多く認められた。カプランマイヤー法で評価した再入院率は若年群に比して高齢群で有意に高く，原病の寛解率は高齢群で有意に高かった。再入院の予測因子の検討はCox比例ハザード回帰分析を用いて行った。年齢，性別の他，国際的に筋炎の疾患活動性の評価目的で使用される間質性肺炎，皮膚病変，筋力低下を交絡因子に組み込み評価を行った。単変量解析，多変量解析ともに年齢のみが再入院のリスク因子として同定された。

【考察】本研究ではIIM患者における発症年齢と経過中の再入院に着目した。再入院をエンドポイントに設定することでIIMの再発と合併症を含む長期経過中の予後を包括的に評価，高齢発症例の特徴を検討した。高齢群では若年群に比べ再入院の頻度が高く，その理由としては感染症が最多であった。内訳としてはニューモシスチス肺炎，真菌感染，帯状疱疹などの日和見感染が若年群より多く認められ，筋炎治療中の感染対策が重要と考えられた。再発のみならず感染症など多彩な原因を理由に高齢患者の再入院が多くなった

背景には，若年患者に比べて免疫機能をはじめ身体的予備能力の低下を反映している可能性が考察された。【結論】高齢群では若年群に比べ再入院の頻度が多かった。また高年齢は再入院の独立した危険因子であった。再入院の理由としては高齢群では感染症が多く，若年群では原疾患の増悪が多かった。高齢群の感染症では特に日和見感染症に注意が必要である。

（論文審査の結果の要旨）

特発性炎症性筋疾患（IIM）は自己免疫的機序により筋に炎症や壊死を伴う全身性の疾患である。IIM の好発年齢は中高年とされており，皮膚筋炎，多発性筋炎の30％以上は高齢発症である。しかしながら高齢の IIM 患者の長期経過での臨床的特徴，再入院の頻度や経過などは若年患者と比べて不明確である。高齢発症患者の臨床的特徴，ならびに経過中の再入院の関係因子を明らかにするために以下の検討を行った。

当院当科へ入院し IIM と診断された患者の内，初回入院で寛解を達成し外来通院となった108名を対象とした。診断時に65歳以上の患者を高齢群，65歳未満を若年群と分類し診断時の臨床的特徴，退院後より２年間の経過をフォローし，その期間中の再入院の有無，再入院の理由を調べ高齢群と若年群を比較検討した。

統計解析においては，２つの独立群の比較には Mann-Whitney U 検定，Fisher の正確確率検定を使用した。アウトカムとしての再入院，寛解の評価には Kaplan-Meier 法を用い，定量的評価には Log-rank 検定を使用した。再入院の危険因子を検討するために Cox 比例ハザードモデルを使用した。

その結果，倉科は以下の結果を得た。

１．再入院率は若年群と比べ高齢群で有意に高かった。
２．再入院の理由としては若年群では原疾患の増悪による入院が有意に多かった一方，高齢群では入院理由が多彩で，感染症での入院が有意に多かった。
３．高齢者の感染症としてはニューモシスチス肺炎，真菌感染症，帯状疱疹などの日和見感染が多く認められた。
４．再入院の予測因子の検討では，年齢のみが再入院のリスク因子として同定された。

これらの結果により，年齢は IIM 患者における再入院の独立した危険因子であり，高齢群では若年群に比べ再入院の頻度が高いことが明らかになった。再入院の理由としては高齢群では感染症が多いため，高齢群の IIM 治療においては日和見感染症などの感染症に注意が必要であることが示唆された。本研究により IIM 症例が再入院に至る原因および特徴が明らかとなった。これらの知見は今後の診察において有用である可能性が高い。

よって主査，副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。

Longitudinal Associations of Serum Orexin-A with Physical Activity and Sleep in Schizophrenia : A Preliminary Study（統合失調症における血清オレキシンＡと身体活動量および睡眠との縦断的関連：予備的研究）

田　中　　章

（論文の内容の要旨）

【背景と目的】オレキシンＡ（OXA）は覚醒，行動活性，睡眠・覚醒リズムを調節する神経ペプチドである。統合失調症では OXA 濃度の異常が報告されているが，研究の多くは横断研究であり，縦断的データは限られている。本研究では，長期入院中の慢性統合失調症患者における血清 OXA 値の変化と，身体活動，睡眠，精神症状の変化との関連を検討した。

【方法】17名の長期入院中の統合失調症患者を対象に，ベースライン（T1）および６か月後（T2）に評価を行った。血清 OXA 値，アクチグラフによる睡眠および活動指標，陽性・陰性症候群尺度（PANSS）による精神症状を両時点で測定した。T2～T1の変化量（ΔOXA）と，各睡眠，活動，PANSS 指標の変化量（Δ値）との関連を，スピアマンの相関係数により解析した。

【結果】ΔOXA はΔ歩数と正の相関を示し（$\rho = 0.53$, $p = 0.03$），Δ就床時間（TIB）と負の相関を示した（$\rho = -0.50$, $p = 0.04$）。PANSS スコア，その他の睡眠指標，薬物治療，BMI との間には有意な関連は認められなかった。

【結論】本予備的縦断研究では，血清 OXA の増加が身体活動の増加および就床時間の減少と関連していた。これは，オレキシン神経系が睡眠・覚醒制御にとどまらず，統合失調症患者の行動調節にも関与する可能性を示唆する。OXA をバイオマーカーまたは治療標的

として検討するために，より大規模で多重比較の調整を行った研究が求められる。

（論文審査の結果の要旨）

統合失調症においては，日中活動性の低下や睡眠障害が慢性的に認められ，機能的転帰や生活の質に大きな影響を及ぼすことが知られている。オレキシンA（OXA）は，覚醒，行動活性，睡眠・覚醒リズムを調節する神経ペプチドであり，統合失調症の病態との関連が注目されている。しかし，これまでの研究の多くは横断的検討にとどまり，末梢血中OXAと行動・睡眠指標との縦断的関連を検討した報告はほとんどなかった。

そこで田中章は，慢性期統合失調症の長期入院患者を対象として6か月間の縦断観察を行い，血清OXA濃度の変化と，アクチグラフにより客観的に評価した身体活動量および睡眠指標，ならびに精神症状との関連を検討した。

本研究では，17名の慢性期統合失調症患者に対し，ベースライン（T1）および6か月後（T2）に血清OXA測定，身体活動量および睡眠評価，PANSSによる精神症状評価を実施した。血清OXAの変化量（ΔOXA）と，各指標の変化量との関連について解析を行った。

その結果，本研究では以下の知見が得られた。

1．血清OXAの変化量（ΔOXA）は，日中の歩数変化量と正の相関を示した。

2．血清OXAの変化量（ΔOXA）は，就床時間（time in bed）の変化量と負の相関を示した。

3．血清OXAの変化量（ΔOXA）は，総睡眠時間，睡眠効率，入眠潜時の変化量とは明確な関連を示さなかった。

4．血清OXAの変化量（ΔOXA）は，PANSSによる精神症状，抗精神病薬投与量（クロルプロマジン換算量）およびBMIの各変化量とは，いずれも明確な関連を示さなかった。

以上より，慢性期統合失調症患者において，血清OXA濃度の変化は，日中の身体活動性および就床時間の変化と関連することが示された。

本研究は，慢性期統合失調症患者を対象として，血清OXAと客観的に評価した日中活動性および睡眠行動との縦断的関連を検討した初めての研究であり，統合失調症におけるオレキシン系の役割を，生活機能の側面から捉える視点を示したものである。これらの結果は，オレキシン系が統合失調症における日中活動性や睡眠行動の調節に関与している可能性を示唆するとともに，今後，症例数を増やした縦断研究や介入研究において，血清OXAを生活機能に関連する指標として検討する際の基礎的知見となることが考えられる。

よって，主査，副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。

High KCNJ14 expression is associated with an immunosuppressive tumor microenvironment and advanced pathological features: An RNA in situ hybridization-based analysis of colorectal carcinoma（KCNJ14の高発現は免疫抑制性の腫瘍微小環境および進行した病理学的特徴と関連している：大腸癌のRNA in situハイブリダイゼーションに基づく解析）

澤　口　洋　視

（論文の内容の要旨）

【背景と目的】大腸癌は依然として主要ながん死因の一つであるが，腫瘍進展や腫瘍免疫微小環境を反映し得る信頼性の高いバイオマーカーは十分確立されていない。KCNJ14（Kir2.4）は内向き整流性カリウムチャネルの一つで，腫瘍進展や免疫抑制との関連が示唆されているが，大腸癌組織内での空間的発現と臨床的意義は明確でない。そこで，RNA in situ hybridization（RNAscope）によりKCNJ14 mRNAを組織学的に可視化し，臨床病理学的因子および腫瘍免疫細胞浸潤との関連を検討した。

【材料および方法】大腸癌切除例を対象に組織マイクロアレイを作製し，RNAscopeでKCNJ14 mRNA発現を評価した。KCNJ14発現は推奨のスコアリングに基づき層別化し，臨床病理学的因子（リンパ管侵襲，静脈侵襲，リンパ節転移，病期など）との関連を解析した。腫瘍免疫微小環境は，腫瘍浸潤リンパ球（TIL）評価に加え，CD4・CD8・FOXP3免疫染色によりT細胞浸潤を定量し群間比較した。さらに公開single-cell RNA-seqデータを用いてKCNJ14の細胞種特異的発現を検証し，予後は全生存（OS）および無再発生存（RFS）で評価した。

【結果】KCNJ14 mRNAの発現は主として癌細胞に局在し，36例が高発現を示した。高KCNJ14発現は，リ

ンパ管侵襲，静脈侵襲，リンパ節転移，進行病期と有意に関連した。免疫学的には，KCNJ14高発現群で腫瘍内 CD4陽性および CD8陽性Ｔ細胞浸潤の低下，ならびに TIL スコア低値と相関し，免疫抑制性腫瘍微小環境を示唆した。一方で FOXP3陽性細胞浸潤や OS，RFS との有意な関連は認めなかった。公開データを使用した single-cell RNA-seq 解析では，KCNJ14は腫瘍組織の上皮（癌）細胞クラスターで優位に発現し，免疫・間質系細胞では低発現であった。

【結論】KCNJ14高発現は，進行病理学的所見と，CD4/CD8 Ｔ細胞浸潤低下を伴う免疫抑制性（Ｔ細胞排除型）腫瘍微小環境の形成と関連し得る。KCNJ14は独立した予後因子とはならないものの，腫瘍免疫状態の指標や治療標的候補として有用性である可能性が示唆された。

（論文審査の結果の要旨）

KCNJ14（Kir2.4）は内向き整流性カリウムチャネルの一つであり，腫瘍の進展や腫瘍免疫微小環境との関連が示唆されているが，大腸癌における組織内発現の空間的特徴と臨床病理学的意義は十分に確立されていない。そこで本研究では，大腸癌切除例を用い，RNA in situ hybridization（RNA-ISH；RNAscope）により KCNJ14 mRNA 発現を腫瘍細胞レベルで評価し，臨床病理学的因子および腫瘍浸潤リンパ球（TIL）ならびにＴ細胞浸潤との関連を検討した。

対象は外科的に切除された大腸癌259例とした。浸潤前線を含む腫瘍部から組織マイクロアレイ（TMA）を作製し，RNA-ISH により KCNJ14発現を推奨スコア（０～４＋）で評価し，高発現群（２＋以上）と低発現群に層別化した。さらに連続切片で CD4，CD8，FOXP3免疫染色を行い，TIL 評価とあわせて免疫細胞浸潤を定量化した。また公開 single-cell RNA-seq データを用いて KCNJ14の細胞種特異的発現を検証した。

その結果，澤口洋視は次の結果を得た。

１．KCNJ14 mRNA の発現は主として腫瘍上皮（癌）細胞にみられ，免疫・間質系細胞では低発現であった。

２．KCNJ14発現は，リンパ管侵襲，静脈侵襲，リンパ節転移，進行病期と有意に関連していた。

３．KCNJ14高発現群では腫瘍内 CD4陽性および CD8陽性Ｔ細胞浸潤が有意に低下し，TIL スコアも低値であった。

４．FOXP3陽性細胞浸潤，ならびに全生存（OS）・無再発生存（RFS）との有意な関連は明確ではなかった。

５．既報では，大腸癌において KCNJ14は mTOR や VEGF シグナル伝達などの経路と関連し得ることが示唆されている。さらに一般に mTOR は低酸素応答や血管新生（HIF/VEGF 軸）と連動し，低酸素は EMT 誘導とも関連するため，本研究で観察された浸潤・転移関連所見およびＴ細胞浸潤低下の背景機序として，これら経路との関連が推測された。

以上より，本研究は RNA-ISH により KCNJ14発現を空間情報として提示し，病理学的進行性と免疫抑制性（Ｔ細胞排除型）腫瘍微小環境との関連を同一コホートで示した点に学術的価値がある。よって主査，副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。

Immune regulation following allogeneic iPSC-derived cardiomyocyte transplantation in non-human primates（霊長類における iPS 細胞由来心筋細胞同種他家移植後の免疫抑制法の検討）

茅　野　周　治

（論文の内容の要旨）

重症心不全治療において，依然として心移植が有効な治療選択肢として挙げられる。しかしドナー不足，また生涯にわたる免疫抑制剤の投与や，投与に伴う感染等のリスクなどが懸念される。

iPS 細胞由来心筋細胞を用いた心筋再生治療は，心筋細胞は理論的には制限なく作成することが可能であり，ドナー不足が懸念される心移植に替わる，重症心不全治療の有効な治療選択肢として期待される。現在複数の臨床試験が試みられているが，これらの試験では移植に際し，心臓移植と同様のメチルプレドニゾロン（MPL），カルシニューリン阻害薬（CNI），ミコフェノール酸モフェチル（MMF）の３剤の免疫抑制剤の投与を行っている。しかし心筋細胞移植は，心移植と異なり免疫のターゲットとなり易い血管内皮細胞や免疫細胞を含まないこともあり免疫抑制剤の減薬の可能性などが期待されるが，現在までに細胞移植における至適な免疫抑制法について解明されてない。また

心筋細胞移植においては，移植後生検による免疫抑制のモニタリングは困難であるため，前臨床試験で免疫抑制法を確立することが必要と考えられる。

本研究は，カニクイザル急性心筋梗塞モデルを用い，同種他家移植における至適な免疫抑制法の確立を目的とした。

① MPL，CNI，MMF ３剤を用いた免疫抑制法

モデル作成においては，細胞移植２週間前に開胸下で左前下行枝に対し虚血・再灌流処置を行った。

細胞移植時点より MPL，CNI，MMF の３剤の投与を開始した。免疫抑制剤の調整については，移植５週目から MPL を中止，移植９週目から MMF の投与を中止，移植13週目から全ての免疫抑制剤を中止するプロトコールとし，各タイミングで組織解析を行った。

また移植細胞には，ルシフェラーゼ改変遺伝子である Akaluc 遺伝子を導入しており，発光イメージングシステム（BLI）を用いて，体外から移植細胞の動態を観察可能な評価を可能な状態とした。

４週以内に突然死を認めた個体を含む３剤併用中に組織解析を行った個体（N = ３）においては，移植心筋細胞の良好な生着を認めていた。また周囲には明らかな免疫細胞浸潤は認めず，上記３剤継続下での免疫抑制は有効であることが示唆された。

BLI シグナルについては，免疫抑制剤を減薬するも継時的に BLI シグナルの増加を認め，CNI のみの投与となる移植後12週の時点でも依然としてシグナルの増強を認める結果であった。３剤中止を行った１個体では，中止後には BLI シグナルは急激な減弱を認めた。移植後14週での同個体の組織解析では，移植心筋細胞周囲に著名な CD3陽性Ｔ細胞の浸潤を認めていた。また CNI 単剤継続中である移植後12週の個体の組織解析でも，多数の CD３陽性Ｔ細胞の浸潤を認めていた。

また MMF，CNI の２剤継続中の術後８週で組織解析を行った３個体も拒絶を示していた。

以上より心移植と同様の３剤の組み合わせによる免疫抑制では，３剤併用継続が必須であることが示された。また BLI システムは，移植細胞への免疫反応を検出するには感度が低いことが示唆された。

② MHC class Ⅰ不活化・CD47過剰発現細胞の移植

拒絶反応回避を目的として MHC class Ⅰ不活化及び CD47過剰発現の遺伝子改変を行った iPS 由来心筋細胞を作成し，移植を行った。免疫抑制剤の調整は先述の実験と同様に行った。MMF，CNI の２剤継続下である８週での組織診断では，周囲の免疫細胞浸潤は乏しいにも関わらず，移植心筋組織には中心壊死を認めていた。この現象には拒絶以外の機序が関与している可能性を検討した。通常の心筋細胞と比較し，同細胞を移植した組織では，アポトーシスを示す心筋細胞が多く認められた。また In vitro でも同様の結果が認められた。

③ アバタセプトの使用

MMF の代替として CTLA-4免疫グロブリンであるアバタセプト（ABT）を使用し，同様にカニクイザルでの移植実験を行った。免疫抑制剤の減薬も同様に行い，ABT と CNI２剤継続中の８週での組織解析を行った。その結果明らかな拒絶はなく良好なグラフト生着を認めた。

④ 移植後不整脈への治療

移植後心室性不整脈は以前の移植実験でも認められたが，今回は以前と比較し移植後長期に継続して認められた。また突然死を認めた個体は不整脈関連死である可能性が考えられ，致死的な不整脈であったことが示唆された。

従って移植後心室性不整脈抑制のために，移植後４週間に抗不整脈薬であるアミオダロン及びイバブラジンを投与した。その結果，非投与群と比較し，有意に心室性不整脈の抑制が可能であった。

（論文審査の結果の要旨）

iPS 細胞由来心筋細胞を用いた心筋再生治療は，重症心不全治療の有効な治療選択肢として期待される。しかし現在までに移植後の至適な免疫抑制法について解明されてない。

本研究は，カニクイザル急性心筋梗塞モデルへの直接注射法による同種他家移植において，至適な免疫抑制法を確立することを目的とした。

① メチルプレドニゾロン（MPL），カルシニューリン阻害薬（CNI），ミコフェノール酸モフェチル（MMF）３剤を用いた免疫抑制法

細胞移植時点より心臓移植と同様の MPL，CNI，MMF の３剤の投与を開始した。移植５週目から MPL を中止，移植９週目から MMF の投与を中止，移植13週目から全ての免疫抑制剤を中止するプロトコールとし，各タイミングで組織解析を行った。

４週以内に組織解析を行った個体（N = ３）においては，周囲に明らかな免疫細胞浸潤なく，移植心筋細胞の良好な生着を認めていた。

ただし３剤中止した個体，CNI 単剤継続中の個体，

MMF・CNIの２剤継続中の個体の組織初見では，移植心筋細胞周囲に著名なCD3陽性Ｔ細胞の浸潤を認め，拒絶を認めた。

以上より心移植と同様の免疫抑制法では，３剤併用継続が必須であることが示された。

② MHC class Ⅰ不活化・CD47過剰発現細胞の移植

拒絶反応回避を目的としてMHC class Ⅰ不活化及びCD47過剰発現の遺伝子改変を行ったiPS由来心筋細胞を作成し，移植を行った。免疫抑制剤の調整は先述の試験と同様に行った。MMF，CNIの２剤継続下での組織診断では，周囲の免疫細胞浸潤は乏しいにも関わらず，移植心筋組織には中心壊死を認めていた。この現象について，拒絶以外の機序が関与している可能性を検討した。その結果，通常の心筋細胞と比較し同細胞を移植した組織では，アポトーシスを示す心筋細胞が多く認められた。またIn vitroでも同様の結果が認められた。

③ アバタセプトの使用

MMFの代替としてアバタセプト（ABT）を使用し，同様の移植実験を行った。免疫抑制剤の減薬も同様に行い，ABTとCNIの２剤継続中での組織解析を行った。その結果明らかな拒絶はなく良好なグラフト生着を認めた。

④ 移植後不整脈への治療

今回移植後心室性不整脈は以前の移植実験と比較し，長期に継続して認められた。従って移植後心室性不整脈抑制目的に，アミオダロン及びイバブラヂンを投与した。その結果非投与群と比較し，投与期間中は有意に心室性不整脈の抑制が可能であった。

よって主査，副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。

Early Prediction of Acute Kidney Injury after Pediatric Cardiac Surgery（小児心臓術後の急性腎障害の早期予測）

野　田　俊　輔

（論文の内容の要旨）

【背景と目的】本研究は，小児心臓手術後に発症する心臓手術関連急性腎障害（cardiac surgery-associated acute kidney injury：CS-AKI）を，術後早期に予測することを目的とした単施設後ろ向き観察研究である。CS-AKIは小児心臓手術後の死亡率上昇やPICU在室期間延長と関連しており，早期診断および介入が重要である。しかし，バイオマーカーやAIを用いた予測法は施設間での汎用性に乏しく，臨床現場で簡便に使用できる予測指標は確立されていない。

【対象と方法】対象は2020年４月から2024年３月に長野県立こども病院PICUに入室した小児心臓手術症例のうち，生後３か月以上かつ人工心肺（CPB）を使用した238例とした。AKIはKDIGO基準に基づき，術後72時間以内に血清クレアチニン（sCr）が術前の1.5倍以上に上昇した場合と定義した。周術期因子として，年齢，体表面積（BSA），術前後の血液検査値，人工心肺（cardiopulmonary bypass：CPB）時間，術後初回フロセミド投与時間および投与後１時間の尿量の反応性を収集し，AKI群と非AKI群で比較した。

【結果】AKIは全体の30％に認められ，AKI群では年齢が低く，BSAが小さく，CPB時間が長く，術後sCr変化量（ΔCr）が大きく，フロセミド反応尿量が少ない傾向を示した。AKI群と非AKI群で有意差を示した７因子を用いてロジスティック回帰分析を行ったところ，CPB時間，ΔCr，フロセミド反応尿量の３因子がAKI発症と独立して有意に関連していた。一方，年齢，BSA，ΔK，フロセミド投与までの時間は予測能が低かった。これらの結果を基に，予測能の高い因子に２点，その他の因子に１点を付与するスコアリングモデルを構築した。CPB時間165分以上，ΔCr 0.05mg/dL以上，フロセミド反応尿量6.4 mL/kg/時以下を各２点とし，合計スコア６点以上をカットオフとしたところ，AKI発症予測において感度90.8％，特異度90.5％と高い診断性能を示した。

【結論】本研究により，周術期に日常的に取得可能な臨床データとフロセミド反応性を組み合わせることで，小児心臓手術後24時間以内にCS-AKIを高精度に予測できる可能性が示された。簡便なスコアリングモデルは臨床応用性が高く，早期の腎保護の介入や重症化予防に寄与することが期待される。今後は，既存のAKIバイオマーカーとの併用による予測精度向上や，多施設での妥当性検証が課題である。

（論文審査の結果の要旨）

小児心臓手術後に発症する心臓手術関連急性腎障害（cardiac surgery-associated acute kidney injury：CS-

AKI）は小児心臓手術後の死亡率上昇やPICU在室期間延長と関連しており，早期診断および介入が重要であるが，臨床現場で簡便に使用できる予測指標は確立されていない。今回，術前後の生化学的データや臨床所見から術後72時間以内での予測が可能か検討した。

対象は2020年４月から2024年３月に長野県立こども病院PICUに入室した小児心臓手術症例のうち，慢性腎臓病症例を除く，生後３か月以上かつ人工心肺（CPB：Cardiopulmonary bypass）を使用した238例とした。AKIはKDIGO（Kidney Disease Improving Global Outcomes）基準に基づき，術後72時間以内に血清クレアチニン（sCr）が術前の1.5倍以上に上昇した場合と定義した。周術期因子として，年齢，体表面積（BSA），術前後の血液検査値，CPB時間，フロセミド術後初回投与時期および投与後１時間の尿量反応性を収集し，AKI群と非AKI群で比較した。

その結果，野田は次の結論を得た。

１．AKI群では年齢が低く，BSAが小さく，CPB時間が長く，術後sCr変化量（ΔCr）が大きく，フロセミド反応尿量が少ない傾向を示した。

２．両群で有意差を示した７因子を用いてロジスティック回帰分析を行ったところ，CPB時間，ΔCr，フロセミド反応尿量の３因子がAKI発症と独立して有意に関連し，年齢，BSA，術後K変化量（ΔK），術後初回フロセミド投与までの時間は予測能が低かった。

３．予測能の高い因子に２点，その他の因子に１点を付与するスコアリングモデルを構築した。CPB時間165分以上，ΔCr 0.05 mg/dL以上，フロセミド反応尿量6.4 mL/kg/時以下を各２点とし，合計スコア６点以上をカットオフとしたところ，AKI発症予測において感度90.8％，特異度90.5％と高い診断性能を示した。

これらの結果より，周術期に日常的に取得可能な臨床データとフロセミド反応性を組み合わせ，小児心臓手術後72時間以内のCS-AKI発症を感度90.8％，特異度90.5％で予測できる可能性が示された。本スコアリングを活用することで，術後，集中治療病棟に帰室後24時間で72時間以内のCS-AKI発症の予測が可能になり，スコア高値の症例には早期から腎灌流圧を維持し，腎うっ血を避け，腎毒性薬物を使用しないことでAKIの進行を抑制できる可能性がある。

よって主査，副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。

Prediction of postoperative intravesical recurrence using urine DNA monitoring in non-muscular-invasive urothelial bladder cancer（筋層非浸潤性尿路上皮膀胱癌における尿中DNAモニタリングを用いた術後膀胱内再発の予測）

塩　崎　政　史

（論文の内容の要旨）

【背景と目的】膀胱癌の大半を占める尿路上皮癌は，初発時には筋層非浸潤性膀胱癌（Non-muscle invasive bladder cancer：NMIBC），すなわち表在癌（初期癌）であることが多い。一般にNMIBCは経尿道的膀胱腫瘍切除術（Transurethral resection of bladder tumor：TURBT）で切除可能で予後は良好ではある。しかし，高頻度の術後尿路内再発と，一部の症例で浸潤・転移癌に進展することが大きな問題となっている。従って，NMIBCの再発を早期に診断することは極めて重要な臨床的課題である。現在，NMIBCの標準的な経過観察方法は，膀胱鏡と尿細胞診である。しかし，尿細胞診は感度が低く，膀胱鏡は検査精度は高いものの侵襲的で患者負担が大きい。従って，NMIBCおけるTURBT後膀胱内再発の予測と早期診断を高精度かつ低侵襲に行うことは，臨床上のアンメットニーズである。一方で，体液中のDNA解析を行うことにより癌の診断を行うリキッドバイオプシーの有用性が多くの癌種で報告されているが，膀胱癌におけるリキッドバイオプシーの有用性は確立されていない。本研究は，NMIBCのTURBT後経過観察における尿中DNA解析の臨床的有用性を検証した探索的研究である。

【対象と方法】本研究は，山梨県立中央病院でTURBT後にNMIBCと診断された患者19例を対象に行った前向き検討である。TURBTにより採取された腫瘍の遺伝子解析ならびに経過観察中の尿中DNA解析を行った。経過観察は，３か月ごとに行い，尿中DNA解析と併せて，尿定性検査，尿沈渣，尿細胞診，膀胱鏡検査を行い，再発の確定は膀胱鏡で行った。腫瘍サンプルはTURBTで採取し，10％緩衝ホルマリンで固定した。腫瘍細胞の純度を高めるため，レーザーキャプチャーマイクロダイセクションを行った。腫瘍DNA

はGeneRead DNA FFPEキット（Qiagen）を用いて抽出した。尿検体は遠心処理により尿沈渣分画と上清（cell-free DNA）に分け，それぞれからDNAを抽出した。本研究ではThe Cancer Genome Atlas（TCGA）データおよび既報を基に，尿路上皮癌・腎癌・前立腺癌に関連する71個の有意な変異遺伝子を選択して施設独自に作成したターゲットシーケンスパネルを用いた。バリアントのアレル頻度（VAF）は２％を閾値として設定した。末梢血白血球（buffy coat）と比較することで生殖細胞系列由来のバリアント（SNP）を排除した上で，腫瘍本体の遺伝子バリアントと照合し，尿中に腫瘍由来DNAが存在するかを判定した。尿中バリアントアレルの最小リード数は５以上，カバレッジ深度は10以上とし，腫瘍組織で確認された体細胞変異と一致する遺伝子異常を１つでも有する場合，「尿中ゲノムバリアント陽性」と判定した。コピー数異常（CNV）は７以上を増幅，０を欠失と定義した。術後補助療法としてのBCG膀胱内注入療法は原則ガイドラインに則って推奨され，患者の選択に基づき実施された。

【結果】TURBTにより切除した腫瘍の遺伝子解析では，18/19例（94.7％）の腫瘍組織で１つ以上の遺伝子バリアントが同定され，特に*KMT2D*，*KDM6A*，*TP53*などの癌抑制遺伝子バリアントが高頻度に観察された。TURBT後の経過観察では，６例（31.6％）で再発を認めた。再発症例のうち５/６例（83.3％）で膀胱鏡または尿細胞診に先行して尿中ゲノムバリアントの陽性化を認めた。一方で尿細胞診が陽性となったのは再発症例のうちわずか２例（33％）で，尿中DNA解析の有用性が示された。また，尿中ゲノムバリアントは尿沈渣分画と上清分画のどちらにおいても高い検出率を示し，分画間に明確な優劣は認められなかった。これは，尿中の尿沈渣分画DNAとcell-free DNAの双方が再発腫瘍の遺伝子変異を反映し得ることが示された。

非再発症例13例のうち，４例では一時的に尿中ゲノムバリアント陽性を認めたが，このうち３例ではBCG膀胱内注入療法後に陰性化していた。この経過から，臨床的に目視不能な残存病変に対する治療効果が尿中DNAに反映された可能性が考えられた。また１例では12か月時点での尿中ゲノムバリアント陽性を認めたが，膀胱内および上部尿路の画像検査ではその後３年以上再発を認めなかった。この症例は尿中DNA所見が必ずしも臨床的再発を意味しないこと示唆しており，今後の長期的な経過観察と更に高精度のゲノムパネル作成が必要であると考えられた。

【考察】尿中DNA解析は従来の尿細胞診よりも高感度であり，NMIBCのTURBT後の膀胱内再発の予測および早期発見に有用であることが示された。また，尿沈渣分画とcell-freeのDNAを併せて解析することで，検出精度がさらに向上すると考えられた。研究結果の解釈上の制限として，本研究が少数症例で男性のみの検討であることが挙げられる。また，追跡期間が短く，使用したゲノムパネルにTERT promotorなど，さらに診断精度を高める可能性のある遺伝子が含まれていなかったなど，研究デザイン上の制限も考慮する必要がある。従って，今後はより大規模で多様な症例を対象とした検証を行い，より適切なゲノムパネル作成を念頭とした追加研究が求められる。

【結語】本研究により尿中DNAによる経過観察がNMIBCの再発予測と早期診断に一定の意義を示し，NMIBCの診療・治療において有用であると考えられた。

（論文審査の結果の要旨）

膀胱癌は同時性・異時性に多発・再発を来しやすい疾患であり，経尿道的膀胱腫瘍切除術（TURBT）後も再発率が高いことが知られている。５年再発率は31～78％とされ，多くの症例で再発が問題となる。術後経過観察では，非侵襲的検査として尿細胞診が用いられているが感度が低く，再発の早期検出には限界がある。一方，膀胱鏡検査は高感度であるものの侵襲性が高く，頻回施行による患者負担や合併症リスクが課題である。このため，低侵襲かつ高感度な再発モニタリング法の確立が求められている。

近年，リキッドバイオプシーが注目されており，膀胱癌では尿が腫瘍由来DNAを直接反映し得る検体として有望である。先行研究において原発腫瘍のゲノムバリアントと尿中ゲノムバリアントが高率に一致することが示され，本研究では尿中DNAが膀胱癌再発予測マーカーとして有用であるかを検討することを目的とした。

TURBT後１年間の経過観察を行った19例を対象とし，３か月ごとに膀胱鏡検査，尿細胞診，尿中DNA解析を施行した。原発腫瘍で同定されたゲノムバリアントと一致する尿中ゲノム変異が検出された場合を尿中ゲノムバリアント陽性と定義し，膀胱鏡で再発が確認された際の尿中ゲノムバリアント陽性率を細胞診と比較検証した。

【結果】

1．再発を認めた６例中５例（83.3％）で，再発と同時または再発に先行して尿中ゲノムバリアント陽性を認めた。

2．再発症例における尿細胞診陽性率は2/6例（33.3％）にとどまった。

3．非再発13例では，１例を除き経過観察期間中の尿中ゲノムバリアントは陰性であった。

4．一部症例では，BCG膀胱内注入療法後に尿中ゲノムバリアントの陰性化を認めた。

これらの結果から，尿中ゲノムバリアントは膀胱鏡での再発に先行ないし同時に検出される可能性があり，従来の尿細胞診と比較して高感度な再発モニタリング法である可能性が示唆された。また，非再発症例において尿中ゲノムバリアントが陰性で推移したことから，高い特異度を有する可能性も示された。さらに，BCG療法後に尿中ゲノムバリアントが陰性化した症例の存在は，治療効果判定や再発リスク層別化への応用可能性を示唆する。

本研究は，尿中DNAモニタリングが筋層非浸潤性膀胱癌の診療において精度の高い経過観察法となり得る可能性を示唆するとともに，診断および治療の両面における将来的な個別化医療の展望を示すものである。

よって主査，副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。

Video Analysis of Intraoperative Complications and Management in Robotic Lung Segmentectomy（ロボット支援下肺区域切除術における術中合併症のビデオ解析と対応戦略）

中　村　大　輔

（論文の内容の要旨）

【背景と目的】ロボット支援下手術（robotic-assisted thoracic surgery：RATS）による肺区域切除術は，三次元拡大視野と高い操作性を背景に世界的に普及しつつある。一方で，視野制限や触覚欠如，器具干渉，チームコミュニケーションの複雑さなど，ロボット特有の術中合併症の報告が増加しているが，RATS肺区域切除術における機序解析や具体的対策を示した報告は十分でない。本研究は，当院のRATS肺区域切除における術中臓器損傷の発生状況と臓器損傷機序をビデオ解析により明らかにし，安全性向上のための対策を検討することを目的とした。

【対象と方法】2020年７月～2024年３月に当院でRATS肺区域切除を施行した215例を対象とした。適応は最大径２cm以下の原発性肺癌（疑い含む），２cm超でもすりガラス成分を有する結節，肺葉切除リスクが高い症例，転移性腫瘍や良性腫瘍で部分切除困難例とし，全例カンファレンスで術式決定した。全例でREVORASを用いた術前3D-CTシミュレーションを行い，肺動静脈・気管支解剖を把握，肺区域切除プランニングを構築した。術中臓器損傷は手術記録およびビデオを二名の呼吸器外科医が独立レビューし，CTCAE v5.0グレード１以上の肺動脈・肺静脈・気管支・肺実質損傷を対象とした。損傷の部位・契機・対処を解析し，視野不良，触覚欠如，器具干渉，ミスコミュニケーション，機器トラブルなどロボット特有の要因の関与を検討した。術式は全例解剖学的肺区域切除で，da Vinci SiまたはXiシステムを用い，Cerfolio法に基づく４ポート＋助手ポートで行った。

【結果】年齢中央値72歳，原発性肺癌169例（79％），転移性腫瘍38例（18％）で，76％が複雑区域切除であった。コンソール時間中央値164分，出血量中央値10 mLで，開胸移行および術中輸血症例は認めなかった。術後合併症は31例（14％）に発生したが，術後90日以内死亡は認めなかった。術中臓器損傷は19例（8.8％）で，肺動脈損傷９例（4.2％），気管支損傷４例（1.9％），肺静脈損傷２例（0.9％），肺実質損傷４例（1.9％）であった。既往肺切除，背景肺疾患，単純・複雑区域切除，腫瘍局在，ロボット機種による発生率に差は認めなかったが，術中損傷群で肺癌の進行病期が多い傾向を認めた（p＝0.048）。肺動脈損傷は視野外接触１例，ミスコミュニケーションによる器具干渉１例を含み，多くは不適切な剥離が契機であった。全例TachoSil®やソフト凝固，追加切除などで制御でき，出血量中央値は30 mLであった。気管支損傷は触覚欠如に伴う過度な力による剥離が２例で，２例は損傷起点不明であった。２例で追加区域（亜区域）切除を要し，２例は直接縫合で修復可能であった。肺実質損傷の１例は鉗子ワイヤー離断が原因であった。ロボット特有要因と判断した術中合併症は７例（3.3％）であり，視野外血管損傷，ミスコミュニケーションによる血管損傷，触覚欠如による気管支・肺実質損

傷，鉗子破損が含まれた。全例ロボット支援下に完遂可能で，開胸移行や輸血を要した症例は認めなかった。【結論】本研究はRATS肺区域切除術における術中臓器損傷を詳細な手術動画解析に基づき検討した。RATS肺区域切除215例における術中臓器損傷率は19例（8.8％）で，ロボット特有の要因に起因する症例は7例（3.3％）であった。視野不良，触覚欠如下での剥離，ステープラーによる血管の過度な牽引，器具干渉，術者-助手間コミュニケーション不足などの問題点を明らかにし，ポート配置やステープラー操作の改善，シミュレーション訓練とノンテクニカルスキル評価を含む手術トレーニングを導入した。血管損傷は全例一次止血可能で開胸移行はなく，3D画像による術前計画とTachoSil®による止血が有用であった。気管支損傷は1.9％に認めたが，全例でロボット支援下に修復可能であった。単施設・後ろ向き研究の限界はあるものの，詳細な動画解析により術中臓器損傷症例の発生要因・機序への理解が深まった。これらの知見は手術手技を再検討・最適化する機会となり，術前準備，術中手技の改善，シミュレーショントレーニング導入へとつながり，さらにはRATS肺区域切除術の安全性向上に寄与する可能性が示唆された。

（論文審査の結果の要旨）

ロボット支援下手術（robotic-assisted thoracic surgery：RATS）による肺区域切除術は普及が進む一方，視野制限，触覚欠如，器具干渉，術者－助手間コミュニケーションの複雑さなどロボット特有の要因に起因する術中損傷について，機序解析と具体的対策を示した報告は十分ではない。そこで本研究は，当院のRATS肺区域切除における術中合併症の発生状況と臓器損傷機序を手術ビデオ解析により明らかにし，管理・予防戦略を検討することを目的とした。

2020年7月から2024年3月までに当院でRATS肺区域切除を施行した215例を対象とした。全例で術前3D-CT（REVORAS）シミュレーションを行い，二名の呼吸器外科医が手術記録とビデオを独立レビューし，CTCAE v5.0グレード1以上の肺動脈・肺静脈・気管支・肺実質損傷を術中臓器損傷として解析した。

その結果，中村大輔は次の結論を得た。

1．術中合併症は19例（8.8％）に認め，内訳は肺動脈損傷9例（4.2％），気管支損傷4例（1.9％），肺静脈損傷2例（0.9％），肺実質損傷4例（1.9％）であった。

2．肺動脈損傷は視野外接触やミスコミュニケーションに伴う器具干渉を含み，主要因は不適切な剥離であった。全例TachoSil®やソフト凝固，追加切除などで制御可能で，開胸移行・輸血は認めなかった。

3．気管支損傷は触覚欠如に伴う過度な力による剥離が契機となる例があり，直接縫合や追加切除で修復可能であった。肺実質損傷には鉗子破損（ワイヤー離断）によるものを含んだ。

4．ロボット特有要因の関与が疑われた症例は7例（3.3％）で，視野不良，触覚欠如，器具干渉，ミスコミュニケーション，機器トラブルなどが含まれた。

これらの結果より，RATS肺区域切除における術中臓器損傷の頻度と機序がビデオ解析により明確化され，ロボット特有の問題点が一定割合で関与することが示された。さらに，術前3D-CT計画と止血戦略，ならびに手技改善と教育（シミュレーション訓練・ノンテクニカルスキル強化）により，安全性向上に資する可能性が示唆された。

よって主査，副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。

A comparative study of the effect of mouthwashes（cetylpyridinium chloride vs. povidone iodine）on Postoperative inflammatory reactions in surgical patients：Sub-analysis of a Mouthwash Intervention Study（外科手術患者における術後炎症反応に対する洗口液（塩化セチルピリジニウムとポビドンヨード）の効果の比較研究：洗口液介入研究のサブ解析）

上　條　純　平

（論文の内容の要旨）

【背景と目的】周術期口腔管理（Perioperative Oral Management：POM）は，術後合併症の抑制に寄与することが知られている。われわれは先行研究において，ポビドンヨード（PVP-I）または塩化セチルピリジニウム（CPC）を用いた無作為化比較試験を実施し，CPC含嗽による周術期セルフケアが抗菌薬による口腔細菌叢の変化を緩和し得ることを報告した。本研究では，これら洗口剤が術後の全身性炎症反応に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。

【方法】対象は全身麻酔下手術を受けた78名（PVP-I群38名，CPC 群40名）とした。術後炎症指標として白血球数（WBC），血清C反応性タンパク（CRP）値，術後発熱の有無を評価し，群間比較を行った。また，舌背から細菌を採取し，総細菌数，Operational Taxonomic Unit（OTU）数，Shannon 指数を算出した。さらに，高 CRP（≥5 mg/dL）に関連する因子を単変量および多変量ロジスティック回帰分析で検討した。
【結果】術後 CRP 値の中央値は CPC 群で有意に低値を示した（3.7 mg/dL vs 6.3 mg/dL，p＜0.05）。単変量解析では，高 CRP と手術部位，手術時間，使用洗口剤が有意に関連し，多変量解析においても洗口剤は独立した関連因子であった（OR＝0.30，p＜0.05）。さらに，CPC 群で低 CRP を示した症例は，OTU 数および Shannon 指数が低く，細菌叢多様性が抑制されていた。高 CRP の発生率は PVP-I 群24/38例に対し，CPC 群では16/40例と有意に低かった（p＜0.05）。
【結論】周術期における CPC 洗口剤の使用は，PVP-I に比して術後全身性炎症反応を軽減し，舌背細菌叢の多様性（豊富さ・均一性）を抑制する可能性が示された。これらの結果は，POM において CPC がより有用な選択肢となり得ることを示唆する。

（論文審査の結果の要旨）

術期口腔管理（Perioperative Oral Management：POM）は，術後合併症の抑制に寄与することが知られている。われわれは先行研究において，ポビドンヨード（PVP-I）または塩化セチルピリジニウム（CPC）を用いた無作為化比較試験を実施し，CPC 含嗽による周術期セルフケアが抗菌薬による口腔細菌叢の変化を緩和し得ることを報告した。本研究では，これら洗口剤が術後の全身性炎症反応に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。

対象は全身麻酔下手術を受けた78名（PVP-I 群38名，CPC 群40名）とした。術後炎症指標として白血球数（WBC），血清C反応性タンパク（CRP）値，術後発熱の有無を評価し，群間比較を行った。また，舌背から細菌を採取し，総細菌数，Operational Taxonomic Unit（OTU）数，Shannon 指数を算出した。さらに，高 CRP（≥5 mg/dL）に関連する因子を単変量および多変量ロジスティック回帰分析で検討した。

その結果，術後 CRP 値の中央値は CPC 群で有意に低値を示した（3.7 mg/dL vs 6.3 mg/dL，p＜0.05）。単変量解析では，高 CRP と手術部位，手術時間，使用洗口剤が有意に関連し，多変量解析においても洗口剤は独立した関連因子であった（OR＝0.30，p＜0.05）。さらに，CPC 群で低 CRP を示した症例は，OTU 数および Shannon 指数が低く，細菌叢多様性が抑制されていた。高 CRP の発生率は PVP-I 群24/38例に対し，CPC 群では16/40例と有意に低かった（p＜0.05）。

これらの結果より，周術期における CPC 洗口剤の使用は，PVP-I に比して術後全身性炎症反応を軽減し，舌背細菌叢の多様性（豊富さ・均一性）を抑制する可能性が示され，POM において CPC がより有用な選択肢となり得ることを示唆する。

よって主査，副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。

Cetuximab Enhances the Efficacy of MRTX1133, a Novel KRAS G12D Inhibitor, in Colorectal Cancer Treatment（セツキシマブは KRAS G12D 阻害薬である MRTX1133の大腸癌細胞に対する抗腫瘍効果を増強させる）

片　岡　将　宏

（論文の内容の要旨）

【背景と目的】KRAS は最も頻度の高い癌原遺伝子の一つであるが，変異型 KRAS を標的とした治療薬の開発は困難で，30年以上にわたり治療標的とならなかった。近年，KRAS G12D 変異を標的とする MRTX1133 を含む複数の KRAS 阻害剤が開発されている。既報では，大腸癌細胞において KRAS 阻害剤投与後に他のシグナル伝達経路が活性化し，耐性が出現することが指摘されている。本研究では，この再活性化シグナルを標的とした併用療法が大腸癌における KRAS G12D 阻害剤の耐性克服に有用であると仮定し，検討した。
【方法】KRAS G12D 変異型ヒト大腸癌細胞株 LS513 と，RAS・BRAF 野生型ヒト大腸癌細胞株 Caco-2を用いた。さらに pDon5Neo vector を用いて KRAS G12D を Caco-2に恒常的に導入し，Caco-2^{G12D} 細胞株を樹立した。薬剤は KRAS G12D 阻害剤 MRTX1133 および抗 EGFR 抗体 Cetuximab を使用した。

両薬剤投与時のMAPK経路およびAKT経路シグナル変化を解析するため，EGFR，pEGFR，MEK，pMEK，ERK，pERK，AKT，pAKTの発現をウエスタンブロッティングにより経時的に評価した。薬剤感受性はMRTX1133，Cetuximab単剤，ならびに両薬剤併用条件下でCCK-8アッセイにより測定した。さらにヌードマウス皮下移植モデルを用い，各薬剤単剤および併用投与の抗腫瘍効果を腫瘍径の経時的変化として評価した。

【結果】ウエスタンブロッティングで評価した結果，LS513細胞においてMRTX1133投与4時間後にpERKの発現低下を認めたが，24時間後には再び発現が上昇した。Caco-2^{G12D}細胞においても投与4時間後にMAPK経路が抑制され，24時間後には再活性化が認められた。次にMRTX1133にCetuximabを併用したところ，LS513細胞では投与4時間後にpERKが低下し，その低下は24時間後も持続した。Caco-2^{G12D}でも同様の結果が得られた。

これらの結果から，KRAS G12D変異陽性細胞に対するMRTX1133投与時にはEGFRを介した再活性化シグナルが関与し，Cetuximab併用によりこのシグナルが抑制されることが示唆された。

続いてCCK-8アッセイで薬剤感受性を評価した。KRAS G12D変異型LS513細胞ではMRTX1133単剤で増殖抑制効果を示し，Cetuximab併用でその効果は有意に増強した。Cetuximab単剤では効果を認めなかった。一方，KRAS野生型Caco-2細胞ではCetuximab単剤が増殖抑制を示したが，MRTX1133単剤は効果を示さなかった。KRAS G12D導入Caco-2^{G12D}細胞でもMRTX1133単剤では有意な増殖抑制効果を認めなかったが，Cetuximab併用で有意な増殖抑制効果が得られた。以上より，CCK-8アッセイでもMRTX1133とCetuximabの併用効果が確認された。

さらにin vivoにおける両薬剤の抗腫瘍効果を評価した。LS513およびCaco-2^{G12D}細胞を用いたヌードマウス皮下移植モデルにおいて，Control群およびCetuximab単剤群では腫瘍が著明な増大を認めた。一方，MRTX1133単剤投与で両細胞株の腫瘍増大は抑制され，Cetuximab併用により腫瘍形成能はさらに強く抑制された。これらの結果から，in vivoにおいてもMRTX1133とCetuximabの併用効果が示された。

【結語】KRAS G12D変異大腸癌細胞において，MRTX1133投与に伴う耐性化にはEGFRを介したMAPK経路の再活性化が関与する可能性が示唆された。また，抗EGFR抗体Cetuximabはこの再活性化シグナルを抑制し，MRTX1133の抗腫瘍効果を増強することが明らかになった。これらの結果より，MRTX1133とCetuximabの併用療法は，KRAS G12D変異大腸癌に対する有望な治療戦略となる可能性が示唆された。

（論文審査の結果の要旨）

近年，KRAS変異を標的とする新規阻害剤が開発され，臨床応用が進められている。臨床試験においては，非小細胞肺癌と比較して大腸癌では治療効果が乏しいことが報告されている。大腸癌では，以前より単剤の分子標的治療に対して再活性化シグナルによる耐性獲得が問題とされてきた。KRAS変異の中でもG12D変異は，大腸癌および膵癌において最も高頻度に認められ，臨床的意義の高い変異として知られている。

申請者はKRAS G12D変異大腸癌において，KRAS G12D阻害剤の耐性が再活性化シグナルに起因していると仮説を立てた。本仮説に基づき，再活性化シグナルを標的とした併用療法が，大腸癌におけるKRAS G12D阻害剤の耐性を克服し得るか検討した。

KRAS G12D変異型大腸癌細胞株およびKRAS野生型大腸癌細胞株を使用した。またKRAS野生型大腸癌細胞株にKRAS G12D変異遺伝子を導入し実験に使用した。それら細胞株にKRAS G12D阻害剤を投与し，細胞増殖能およびMAPK経路のタンパク発現・活性化を評価した。さらに，KRAS G12D阻害剤と抗EGFR抗体薬を併用し，その併用効果についてin vitroおよびin vivoで評価した。

その結果，以下の結果を得た。

1．内因性KRAS G12D変異大腸癌細胞およびKRAS G12D導入大腸癌細胞ではKRAS阻害剤投与後24時間でMAPK経路の再活性化が認められた。
2．KRAS阻害剤と抗EGFR抗体薬との併用により，MAPK経路の再活性化が抑制された。
3．KRAS阻害剤と抗EGFR抗体薬の併用療法が大腸癌細胞に対し，in vitroおよびin vivoの双方において，有意な増殖抑制効果を示した。

以上の結果より，大腸癌におけるKRAS阻害剤耐性機構の一つとして，EGFRを介した再活性化シグナルの関与が示唆された。また，抗EGFR抗体薬はこの耐性を抑制し，大腸癌細胞におけるKRAS阻害剤の抗腫瘍効果を増強することが明らかになった。本併用療法は，KRAS G12D変異大腸癌患者に対する有望な戦略となる可能性が示唆された。

よって主査，副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。

Clinical characteristics of drug-induced interstitial pneumonia in Japan（日本における薬剤性間質性肺炎の臨床的特徴）

山　中　美　和

（論文の内容の要旨）

【背景と目的】近年，分子標的薬やモノクローナル抗体製剤の開発・上市に伴い，薬剤性間質性肺炎（薬剤性 IP）の発生率は増加している。薬剤性 IP の適切な診断と治療を行う必要があるが，診断するための特異的な診断マーカーや基準は存在しない。正確な診断には，詳細な病歴聴取・身体診察，血液検査，画像検査が必要である。日本は他国と比較して薬剤性 IP の発生率および死亡率が高い。発生率が高い日本で薬剤性 IP の症例を多数収集し，その特徴を分析・解明することは，本疾患の正確な診断と適切な治療を行う上で重要である。本研究では，全国の病院で診断された薬剤性 IP の症例データを用いて，日本における薬剤性 IP の臨床的特徴を分析した。

【方法】厚生労働省の要請に基づき，製薬会社の協力を得て，2009年から2022年にかけて全国の医療機関で薬剤性 IP と診断された症例の臨床情報を収集した。医療機関から製薬会社に薬剤性 IP の発症報告がされた際に，国立医薬品食品衛生研究所から医療機関へ研究協力を依頼した。患者が研究参加に同意した場合，医療機関の医師に患者の臨床情報を症例カードに記入してもらい，症例カードに基づき信州大学でその臨床像を分析した。

【結果】日本全国の医療機関から収集した薬剤性 IP の症例は285例であった。性別は男性187例（65.6 %），女性97例（34.0 %），年齢の中央値は70歳であった。間質性肺疾患の既往歴は10例（3.5 %），喫煙歴は162例（56.8 %）に認めた。主な自覚症状は呼吸困難（158例［55.4 %］），咳嗽（132例［46.3 %］），発熱（115例［40.4 %］）であった。原因薬剤は抗悪性腫瘍薬（160例［56.1 %］），漢方薬（35例［12.3 %］），抗リウマチ薬（35例［12.3 %］），抗不整脈薬（15例［5.3 %］），抗菌薬（９例［3.2 %］），インターフェロン（３例［1.0 %］），その他（28例［9.8 %］）であった。また，分子標的薬は全原因薬剤の90例（31.6 %）を占め，免疫チェックポイント阻害薬（26例［9.1 %］），EGFR チロシンキナーゼ阻害薬（20例［7.0 %］），TNF-α 阻害薬（15例［5.3 %］），mTOR 阻害薬（13例［4.6 %］）が含まれていた。薬剤投与開始から発症までの期間の中央値は65.5日であり，約60 %（165例）の患者は薬剤投与開始後90日以内に発症していたが，約15 %（43例）は361日以上経過後に発症した。投与開始後361日以上経過後に発症した薬剤のうち複数例報告された薬剤は，メトトレキサート（13例），アミオダロン（５例），アダリムマブ（４例），エタネルセプト（３例），エベロリムス（２例）であった。発症までの期間（361日未満または361日以上）と原因薬剤との関連は，抗悪性腫瘍薬群で発症までの期間が361日未満，抗リウマチ薬群で発症までの期間が361日以上である割合が高かった。血液検査では，KL-6，SP-D，および SP-A はそれぞれ測定した患者の149例（61.6 %），83例（61.0 %），45例（86.5 %）が正常値の上限を上回り，いずれかを測定した患者の177例（73.1 %）で血清 KL-6，SP-D，または SP-A 値の上昇を認めた。薬剤リンパ球刺激試験（DLST）は102例で実施され，52例（測定対象の51.0 %）が陽性であった。画像所見では，249例（87.4 %）に両側性陰影が認められた。CT 画像が確認可能であった133例のうち，薬剤性 IP の最も重篤な病型であり，一般的に予後不良とされるびまん性肺胞傷害（DAD）パターンは30例（22.6 %）に認めた。治療に関しては，原因薬剤の中止は283例（99.3 %）に，コルチコステロイド療法は222例（77.9 %）に行われ，うち91例（31.9 %）はステロイドパルス療法を受けた。呼吸管理は，酸素療法が109例（38.2 %），非侵襲的陽圧換気が６例（2.1 %），気管挿管および人工呼吸管理が４例（1.4 %）であった。

治療成績は良好で，273例（95.8 %）に改善が認められ，薬剤性 IP による死亡は２例（0.7 %）であった。その他，基礎疾患の癌の進行による死亡（５例），感染性肺炎による死亡（１例）を含めた全死亡率は2.8 %であった。

【結論】薬剤投与後の新たな呼吸困難，咳嗽，発熱の出現，血清 KL-6・SP-D・SP-A 値のいずれかの上昇，胸部画像上の両側性陰影が，日本における薬剤性 IP の臨床的特徴として示された。また，約15 %の症例は薬剤投与開始から361日以上経過後に発症しており，原因となる薬剤投与開始から長期間経過していても薬剤性 IP は鑑別診断として考慮すべきである。

（論文審査の結果の要旨）

近年，薬剤性間質性肺炎（薬剤性 IP）の発生は増加しているが，薬剤性 IP を診断するための特異的な診断マーカーや基準は存在せず，正確な診断には，詳細な病歴聴取・身体診察，血液検査，画像検査が必要である。他国と比較して薬剤性 IP の発生率が高い日本で薬剤性 IP の症例を多数収集し，その特徴を分析・解明することは，本疾患の正確な診断と適切な治療を行う上で重要である。

症例収集にあたり厚生労働省の要請に基づき，製薬会社の協力を得て，2009年から2022年まで全国の医療機関で薬剤性 IP と診断された症例の臨床情報を収集した。全国から収集した薬剤性 IP 285例の臨床的特徴を分析した。

その結果，山中美和は次の結果を得た。

1．原因薬剤は抗悪性腫瘍薬（56.1 %）が最も多く，次いで漢方薬（12.3 %），抗リウマチ薬（12.3 %）であった。

2．主な自覚症状は呼吸困難（55.4 %），咳嗽（46.3 %），発熱（40.4 %）であった。

3．薬剤投与開始から発症までの期間の中央値は65.5日であり，約15 %の症例は361日以上経過後に発症した。

4．血清 KL-6，SP-D，および SP-A はそれぞれ測定した患者の61.6 %，61.0 %，86.5 %が正常値の上限を上回った。

5．画像所見では，87.4 %に両側性陰影が認められた。CT 画像が確認可能であった症例のうち，22.6 %がびまん性肺胞傷害（DAD）パターンであった。

6．原因薬剤の中止は99.3 %，コルチコステロイド療法は77.9 %の症例に行われた。

7．予後は95.8 %が改善し，薬剤性 IP による死亡率は0.7 %であった。基礎疾患の癌の進行による死亡や感染性肺炎による死亡を含めた全死亡率は2.8 %であった。

これらの結果より，薬剤投与後の新たな呼吸困難・咳嗽・発熱の出現，血清 KL-6・SP-D・SP-A のいずれかの上昇，胸部画像上の両側性陰影が，日本における薬剤性 IP の臨床的特徴として示された。15 %の症例は薬剤投与開始から１年以上経過後に発症しており，薬剤を長期に使用している場合であっても薬剤性 IP を鑑別診断に挙げる必要があることが示唆された。また，漢方薬など市販薬によっても薬剤性 IP は引き起こされることがあるため，医療従事者だけでなく一般市民に対しても薬剤性 IP に関する認識を高めることが必要と考えられた。よって，主査，副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。

Factors Influencing the Efficacy of Low-dose Spironolactone in Adults with CKD and Type 2 Diabetes : A Post-hoc Analysis（慢性腎臓病および２型糖尿病を有する成人における低用量スピロノラクトンの効果に影響を与える要因）

髙 山 昇 平

（論文の内容の要旨）

【背景と目的】糖尿病に伴う慢性腎臓病（CKD）はいまだに末期腎不全の主要な原因のひとつである。これまでの臨床試験から薬物治療による尿中アルブミン排泄量の減少は腎予後の延長と有意に関連することが示されている。ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬（MRA）は，炎症や線維化を引き起こすミネラルコルチコイド受容体の過剰活性化を抑制することで尿中アルブミン排泄を減少させ，腎保護作用を発揮する薬剤である。我々は多施設共同無作為化比較試験を実施し，これまでの最低用量の半量である12.5 mg/日のスピロノラクトンが，高カリウム血症等の副作用なく尿中アルブミン/クレアチニン比（UACR）を減少させることを示した。これまで，MRA 内服によって UACR が減少しやすい患者（レスポンダー）の特性を詳細に検討した研究は少ない。低用量スピロノラクトン，ひいては MRA に対するレスポンダーの特徴を特定できれば，MRA をより効果的に使用できる可能性がある。そこで我々は，低用量スピロノラクトンによる UACR 減少の恩恵を受け得る患者の臨床的特徴を特定するため，低用量スピロノラクトン試験の事後解析を実施した。

【方法】本研究は先述の臨床研究の post-hoc 解析である。対象は RAS 阻害薬を内服中の２型糖尿病患者で，尿中アルブミン/クレアチニン比（UACR）30 mg/gCr 以上，推定糸球体濾過量（eGFR）30 mL/min/1.73 m^2 以上の糖尿病性腎症２期，３期の患者であった。低用量スピロノラクトン群に割り付けられた55名の患者を

解析対象とした。正規分布が認められない連続変数については先行研究と同様に，sinh-arcsinh 正規化変換（SHASH）を適用してデータを正規化した。単変量回帰分析により，低用量スピロノラクトン投与24週間後の UACR 変化量とベースラインの探索的パラメータとの関連性を評価した。関連パラメータについて多重回帰分析を実施し，解析用の回帰モデルを構築した。スピロノラクトン投与24週間後の血清カリウム値および推算糸球体濾過量（eGFR）の変化についても同様の解析を行った。

【結果】単変量解析において，ベースライン UACR，トリグリセリド値，eGFR は UACR 変化と関連していた。回帰モデルの回帰係数推定値（p 値）は，SHASH［ベースライン UACR］，ベースライントリグリセリド，ベースライン eGFR についてそれぞれ−0.387（p＝0.002），−0.002（p＝0.017），0.021（p＝0.003）であり，有意な値を示した。UACR の減少幅は，ベースライン時の UACR 値およびトリグリセリド値が高いほど，また eGFR が低いほど大きかった。低用量スピロノラクトン投与による血清カリウム値の上昇は，ベースライン時の血清カリウム値とは負の相関を示し，ベースライン時の eGFR とは相関を示さず，その安全性を示唆した。

【考察】本解析では，ベースライン UACR，トリグリセリド値，eGFR が UACR の変化量に影響する結果となった。ミネラルコルチコイド受容体（MR）の過剰活性化は血管障害，尿細管間質性炎症，線維化，糸球体障害を誘発する。また MR の発現は糖尿病患者および尿中タンパク質高値の患者において増加・過剰活性化される。さらに，腎間質線維化の程度が大きい患者において MRA への反応が強化される可能性が報告されている。

これらの報告は本研究結果と一致し，尿中アルブミン/クレアチニン比高値かつ eGFR 低値となった進糖尿病腎症進行例において，低用量スピロノラクトンが効果的であることを示唆している。本解析では，低用量スピロノラクトン投与による血清カリウム値の上昇は，ベースライン血清カリウム値と負の相関を示した。プラセボ群でも同様の負の相関が認められ，これはカリウム値上昇によるフィードバック機構の影響を受けた可能性がある。さらに，低用量スピロノラクトン投与後の血清カリウム値変化とベースライン eGFR との間に明らかな相関は認められず，低用量スピロノラクトン使用時において eGFR が低いからといって必ずしも血清カリウム値が上昇するわけではないことを示した。以上より高カリウム血症の観点からは低用量スピロノラクトンの使用は安全であると考えられた。

【結論】結論として，本解析は低用量スピロノラクトンが，ベースライン UACR が高い患者においても UACR 改善に有効であり，さらにその効果は比較的低い eGFR を有する患者においてより顕著であることを明らかにした。また，低用量スピロノラクトン投与による高カリウム血症や腎機能低下などの副作用リスクが低いことも示された。これは，進行した糖尿病性 CKD 患者にとって，低用量スピロノラクトンが安全かつ有効な治療選択肢となり得ることを示唆している。

（論文審査の結果の要旨）

ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬（MRA）内服によって尿中アルブミン・クレアチニン比（UACR）が減少しやすい患者（レスポンダー）の特性を詳細に検討した研究は少ない。低用量スピロノラクトン，ひいては MRA に対するレスポンダーの特徴を特定できれば，MRA をより効果的に使用できる可能性がある。そこで低用量スピロノラクトンによる UACR 減少の恩恵を受け得る患者の臨床的特徴を特定するため，低用量スピロノラクトン試験の事後解析を実施した。

本研究は以前報告された低用量スピロノラクトンの臨床研究（J Clin Endocrinol Metab. 2023；108(9)：2203-2210.）の post-hoc 解析である。低用量スピロノラクトン群に割り付けられた55名の患者データを解析した。正規分布が認められない連続変数については先行研究と同様に，sinh-arcsinh 正規化変換（SHASH）を適用してデータを正規化した。単変量回帰分析により，低用量スピロノラクトン投与24週間後の UACR 変化量とベースラインの探索的パラメータとの関連性を評価した。関連パラメータについて多重回帰分析を実施し，解析用の回帰モデルを構築した。スピロノラクトン投与24週間後の血清カリウム値および推算糸球体濾過量（eGFR）の変化についても同様の解析を行った。

その結果，髙山昇平は次の結論を得た。

1．線形回帰分析において，UACR の変化量はベースラインの UACR，トリグリセリド，eGFR と関連していることが判明した。

2．UACR の減少幅は，ベースライン時の UACR 値およびトリグリセリド値が高いほど，また eGFR が低いほど大きいことが判明した。

3．低用量スピロノラクトン投与による血清カリウム値の上昇は，ベースライン時の血清カリウム値が高いほど少ないことが判明した。また，ベースライン時の eGFR とは関連を認めなかった。

これらの結果から低用量スピロノラクトンが，ベースライン UACR が高い患者においても有効であり，さらにその効果は比較的低い eGFR を有する患者においてより顕著であることが判明した。また，低用量スピロノラクトン投与による高カリウム血症の副作用リスクが低いことも示された。これは，進行した糖尿病性 CKD 患者にとって，低用量スピロノラクトンが安全かつ有効な治療選択肢となり得ることを示唆している。よって主査，副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。

Predictive value of the Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol Scale, Revised (CIWA-Ar) score on admission for alcohol withdrawal delirium（AWD）in patients with alcohol use disorder (AUD): A prospective observational study（アルコール依存症患者における振戦せん妄に対する入院時アルコール離脱症状評価尺度改訂版（CIWA-Ar）スコアの予測能：前向き観察研究）

鵜 澤 正 寛

（論文の内容の要旨）

【背景】アルコール離脱せん妄（Alcohol withdrawal delirium；AWD）は，アルコール離脱症候群（Alcohol withdrawal syndrome；AWS）のうち最も重篤で，致死的となり得る病態である。リスクのある患者を早期に同定することは，医学的合併症を予防し，離脱管理を最適化するうえで重要である。Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol Scale, Revised（CIWA-Ar）は AWS の重症度評価に広く用いられているが，AWD に対する予測価値は不明確である。

【目的】精神科単科病院に，リハビリ目的に入院したアルコール使用障害（Alcohol use disorder；AUD）患者における AWS および AWD の発生率を検討し，AWD 発症の予測因子となるものを探索することを目的とした。

【方法】入院した295例のうち，入院時既に AWD を発症していた22例を除いた273例を解析対象とした。AWS は入院期間を通じて CIWA-Ar を用いて評価した。入院時変数と AWD 発症との関連は，ロジスティック回帰および受信者動作特性曲線（receiver operating characteristic；ROC）解析により検討した。

【結果】273例中152例（55.7％）で AWS を認め，24例（8.8％）が入院中に AWD を発症した。ロジスティック回帰分析では，入院時の CIWA-Ar スコアのみが有意な予測因子として同定された。ROC 解析では曲線下面積（area under the curve；AUC）は0.91であり，CIWA-Ar のカットオフ値は 4（感度0.92，特異度0.84）であった。

【結論】CIWA-Ar は一般に，離脱症状の経過指標とされているが，単なる経過指標にとどまらず，離脱に伴う神経生理学的な興奮状態（自律神経亢進）を臨床的に可視化する尺度として，AWD リスク層別化に有用である可能性が示唆された。実務的には，入院時 CIWA-Ar が 4 点以上の患者を「注意が必要な高リスク」として，観察頻度やバイタル測定を増やす，薬物治療のタイミングを早めるなど，早期介入の判断材料になり得ると考えられた。

（論文審査の結果の要旨）

アルコール使用障害の治療において，アルコール離脱症候群の治療，特にその最重症型であるアルコール離脱せん妄（alcohol withdrawal delirium；AWD）への対処は臨床上重要な課題である。AWD のリスク因子は多数報告されているが，その内容は一定しない。報告は救急病棟からのものが多く，アルコール使用障害のリハビリ治療目的の入院環境での報告は少ない。今回，リハビリ病棟における AWD のリスク因子を観察研究で探索した。

長野県立こころの医療センター駒ヶ根において，リハビリ治療目的に入院した273例を観察し，AWD 発症のリスク因子を探索した。入院患者の血液検査結果や生活背景など，入院時のデータを収集し，AWD を発症した群（24名）とそれ以外（249名）を単変量で比較した。その後有意差があった項目について，ロジスティック回帰分析を行った。赤池情報量を基準としたステップワイズ法で変数選択を行い，有意な変数に関して受信者動作特性曲線（receiver operating characteristic；ROC）解析を行い，曲線下面積（area under the curve；AUC），カットオフ値を算出し，その

際の感度，特異度も算出した。

その結果，鵜澤正寛は次の結論を得た。

1．AWD を発症した群では，非発症群と比較して入院時 CIWA-Ar（Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol Scale, Revised）スコアが有意に高く，最終飲酒から入院までの期間が有意に短く，かつγGT 値が有意に高かった。

2．上記３項目を用いてロジスティック回帰分析を行ったところ，入院時 CIWA-Ar スコアのみが有意な説明変数として残った。オッズ比は約1.5であった。

3．入院時 CIWA-Ar スコアに関して ROC 解析を行ったところ，AUC は0.91と高かった。最適なカットオフ値は4であった。このカットオフ値における感度，特異度はそれぞれ0.92，0.84であった。

これらの結果より，アルコール離脱の症状評価目的で用いられている CIWA-Ar スコアが，AWD 発症の予測因子としても用いることができる可能性が示された。算出されたカットオフ値は，一般に軽度と評価される値であり，軽度の離脱症状でも，AWD へ進展するリスクを有することを示唆している。CIWA-Ar は既に広く活用されている評価スケールであり，一般臨床への応用可能性が大きいことが考えられた。

よって主査，副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。

Identification of Metabolomics Profile in Elderly Patients at the End Stage of Heart Failure
（心不全終末期の高齢患者におけるメタボロミクスプロファイルの特定）

大 熊　ゆ か 里

（論文の内容の要旨）

【背景】高齢化社会の進行とともに心不全患者数の増加は大きな医療問題となっている。心不全は寛解と増悪を繰り返し，正確な予後を予測することが困難な場合が多いが，慢性心不全の進展ステージに特徴的な因子を発見することができれば，心不全終末期に至る過程での適切な治療介入や必要な緩和医療を受けることが可能となる。近年のメタボローム解析の進歩により，代謝産物の網羅的な解析が可能になり，バイオマーカーの同定などに利用されるようになっているが，心不全の進展ステージにおける代謝特性は依然として不明な点が多い。

【目的】本研究の目的は，心不全患者における代謝特性を解析し，特に心不全終末期を示唆する予後予測因子（メタボロミクスプロファイル）の特定することである。

【方法】長野県内の急性非代償性心不全患者1,036人を対象とした多施設前向き観察研究（CURE-HF レジストリ）の後方視的サブ解析研究である。心不全退院後３か月以内に心血管疾患により死亡した患者（グループ１），退院後３～６か月以内に心血管疾患により死亡した患者（グループ２），退院後２年以上生存した患者（グループ３：対照群）の３群に分類し，合計28名の患者を無作為に抽出した。心不全代償期に採取された凍結保存血清から，キャピラリー電気泳動-質量分析装置を用いてメタボローム解析を実施し，部分最小二乗回帰分析でデータの解析を行った。

【結果】対象患者の臨床的特徴は年齢中央値85歳，女性11名（39.3％）であった。グループ１，２ではグループ３と比較して年齢が高く，体重，アルブミン，推定糸球体濾過量（eGFR）が低い傾向があり，心不全のマーカーである脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）は３群間で有意差を認めなかった。

メタボローム解析により合計271の代謝産物が同定された。検出率の高い代謝産物の中から，グループ毎の分布，予後との因果関係を解析し，高い相関関係が認められたカルニチン，o-アセチルカルニチン，尿素，対称ジメチルアルギニン（SDMA），トリプトファン，グリセロホスホコリンについて解析検討を行った。カルニチンの相対面積値（Relative Area）は，グループ２と比較してグループ１で低く，カルニチンの存在量と短期死亡の間には有意な負の相関を認めた（$R=-0.508$，$P=0.006$）。一方で，SDMA（$R=-0.634$，$P<0.001$）と尿素（$R=-0.597$，$P<0.001$）は長期生存と負の相関を示し（グループ１，２と比較してグループ３で Relative Area が低い），トリプトファン（$R=0.548$，$P=0.003$）は長期生存と正の相関を示した（グループ１，２と比較してグループ３で Relative Area が高い）。また栄養，腎機能，肝機能を反映する指標と各メタボロミクスプロファイルとの相関関係は，アルブミンはトリプトファン（$R=0.549$，$P=0.004$）と正の相関を示し，SDMA（$R=-0.606$，$P=$

0.001）および尿素（R＝－0.579，P＝0.002）と負の相関を示した。腎機能はSDMA（R＝－0.795，P＜0.001）および尿素（R＝－0.645，P＜0.001）と強い相関を示した。

【考察】本研究において心血管死との相関を示した心不全患者の臨床的特徴（体重，アルブミン，eGFRの低下）は，カルニチン，SDMA，尿素，トリプトファンの存在量に影響を及ぼしている可能性がある。カルニチンは，食事摂取や肝臓腎臓で合成されて筋肉に貯留される。心筋において長鎖脂肪酸をミトコンドリア内に運搬してβ酸化によるエネルギー産生に貢献し，有毒物質をミトコンドリア外に運び出して蓄積を防ぐ作用があるが，心不全ではカルニチンシャトルに欠陥があり，ミトコンドリア機能不全と脂肪酸代謝障害を引き起こす。さらに心不全患者における食事摂取量の減少，筋肉量の減少，腎機能障害，肝機能障害がカルニチン濃度を低下させる要因と考えられる。SDMAと尿素は，蛋白分解とともに上昇し，腎臓で排泄されることから，腎機能障害と強い関連がある。トリプトファンは栄養状態との関連やキノロンに代謝されて腎線維化のマーカーとなることが知られている。

本研究結果から，心不全終末期の代謝特性には，心筋エネルギー代謝，食事摂取量や骨格筋の減少，腎機能障害を反映した特徴があることが示唆された。

【結語】高齢心不全患者において，カルニチンおよびトリプトファンの低下，SDMAおよび尿素の上昇が，心血管死との関連を示唆しており，特にカルニチンの低下は心不全終末期における独立した予後予測因子となり得る。メタボロミクスプロファイルの特定が，慢性心不全の進展をモニタリングするための重要なバイオマーカーとなり，将来の心不全治療の有用な指針となる可能性がある。

（論文審査の結果の要旨）

近年のメタボローム解析の進歩により，代謝産物の網羅的な解析が可能になり，バイオマーカーの同定などに利用されているが，心不全の進展ステージにおける代謝特性は依然として不明な点が多い。本研究の目的は，心不全患者における代謝特性を解析し，特に心不全終末期を示唆する予後予測因子を特定することである。

急性非代償性心不全患者1,036人を対象とした多施設前向き観察研究（CURE-HFレジストリ）で採取された凍結保存検体を用いて後方視的に解析を行った。心不全退院後３か月以内に心血管疾患により死亡した患者（グループ１），退院後３～６か月以内に心血管疾患により死亡した患者（グループ２），退院後２年以上生存した患者（グループ３：対照群）の３群に分類し，合計28人を無作為に抽出し，キャピラリー電気泳動-質量分析装置を用いてメタボローム解析を行い，部分最小二乗回帰分析でデータの解析を行った。

その結果，以下のことが示された。

１．メタボローム解析で同定された271の代謝産物のうち，カルニチン，o-アセチルカルニチン，尿素，対称ジメチルアルギニン（SDMA），トリプトファン，グリセロホスホコリンで，グループ間での差異や予後との因果関係が認められた。

２．カルニチンは，心筋において長鎖脂肪酸のβ酸化によるエネルギー産生や有毒物質をミトコンドリア外に運び出す作用を持つが，グループ２と比較してグループ１で低く，カルニチンの存在量と短期死亡には有意な負の相関が認められた。

３．SDMAと尿素は，グループ１，２と比較してグループ３で低く，長期生存と負の相関を示した。SDMAと尿素は腎機能障害と強い相関を示した。

４．トリプトファンは，グループ１，２と比較してグループ３で高く，長期生存と正の相関を示した。トリプトファンはアルブミンと正の相関を示した。

これらの結果より，心不全終末期の代謝特性には，心筋エネルギー代謝の変化，食事摂取量や骨格筋の減少，腎機能障害を反映した特徴があることが示唆された。高齢心不全患者において，カルニチンとトリプトファンの低下，SDMAと尿素の上昇が，心血管死との関連を示唆しており，特にカルニチンの低下は心不全終末期における短期死亡の有用な予測因子となる可能性がある。よって主査，副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。

Induction of cytokines and cytotoxic molecules with the expression of latent Epstein-Barr virus infection genes in human T-cell lines（ヒトT細胞株におけるEBウイルス潜伏感染遺伝子発現によるサイトカインおよび細胞傷害因子の発現誘導）

上　條　桂　輔

（論文の内容の要旨）

【背景と目的】慢性活動性 Epstein-Barr virus（EBV）病（CAEBV）は，しばしば致命的な合併症を引き起こす可能性のある疾患である。その１つが EBV 関連血球貪食リンパ組織球症であり，これはインターロイキンやインターフェロン，ケモカインの過剰放出を特徴とするサイトカインストーム（高サイトカイン血症）と強く関連しており，最終的に多臓器不全を引き起こす。CAEBV では EBV が T 細胞ないし NK 細胞に感染し，典型的には EBV 感染細胞に EBNA（EBV nuclear antigen）１，EBERs（EBV-encoded small RNAs），LMP（Latent membrane protein）１，LMP2A/B などが発現している Latency Ⅱのパターンを示す。我々はこれまでの報告から EBV 潜伏感染遺伝子である EBERs と LMP1に着目し，先行研究において，EBERs，LMP1，およびその両者の遺伝子を HTLV-Ⅰ陰性 T 細胞株（CCRF-HSB2，MOLT14，Jurkat および MOLT4）に導入し，これらウイルス遺伝子の安定発現細胞株を樹立した（Kanno H, et al. Microorganisms 11 : 2624, 2023）。

本研究では，これらのヒト T 細胞株での EBV 潜伏感染遺伝子 EBERs と LMP1によるサイトカイン発現の変化を評価することにより，CAEBV の病態形成につながる可能性を検討した。

【方法】先行研究で確立した green fluorescence protein，EBERs，LMP1，EBERs と LMP1の両者を導入したヒト T 細胞株（CCRF-HSB2，MOLT14，Jurkat および MOLT4）の各細胞を培養し，RNA を抽出した。RNA を DNase 処理後，cDNA を調製した。リアルタイム RT-PCR にてサイトカインおよび細胞傷害因子の mRNA を定量し，GAPDH を内因性コントロールとしたときの相対値で比較した。サイトカインおよび細胞傷害因子は，TNFα，IFNγ，perforin，granzyme B，IL-10，TGFβおよび IL-9を対象とした。また，ELISA 法にて，各細胞の培養上清中の TNFα，perforin および IL-10のタンパク量を定量した。

【結果】リアルタイム RT-PCR による mRNA 発現の解析では，TNFαは，全細胞株において EBERs および/あるいは LMP1の導入によって増加した。細胞傷害因子である perforin は，CCRF-HSB2および MOLT14において LMP1の導入によって増加した。免疫抑制因子である IL-10は，CCRF-HSB2において EBERs の導入によって増加し，CCRF-HSB2と MOLT14において EBERs および LMP1の導入によって増加した。

ELISA による培養上清中のタンパク量の解析では，TNFαは，CCRF-HSB2において EBERs および LMP1の導入によって増加した一方で，他の３つの細胞株は検出限界以下であった。Perforin は，CCRF-HSB2において EBERs および/あるいは LMP1の導入によって増加した。IL-10は，CCRF-HSB2において EBERs および/あるいは LMP1の導入によって増加した。

【考察】EBV 潜伏感染遺伝子を強制的に発現させたヒト T 細胞株において，サイトカインや細胞傷害因子の mRNA およびタンパク質発現の変化が認められたが，細胞株や導入遺伝子，サイトカインないし細胞傷害因子の種類によって大きく異なっていた。CCRF-HSB2においては，EBERs および/あるいは LMP1の導入によって，TNFα，IL-10および perforin の発現が mRNA およびタンパク質レベルの双方で増加した一方で，他の細胞株では一貫した相関はみられなかった。CCRF-HSB2は他の T 細胞株と異なり T 細胞受容体α/βとγ/δの両者の細胞表面発現を欠く未熟な T 細胞株であり，過去の報告からも EBV は未熟な T 細胞に感染する可能性が示されている。これらのことから，CCRF-HSB2は EBV 潜伏感染遺伝子による T 細胞機能変化や CAEBV の病態形成を解析するための有望な細胞モデルとなることが示唆された。また，EBV 潜伏感染遺伝子である EBERs と LMP1は CAEBV の病態形成に寄与する可能性が示された。

（論文審査の結果の要旨）

HTLV-Ⅰ陰性 T 細胞株において，サイトカイン・細胞傷害因子を誘導する EBV 潜伏感染遺伝子は明らかになっていない。先行研究として，これまでの報告から潜伏感染遺伝子 EBERs と LMP1に着目し，EBERs，LMP1，およびその両者の遺伝子を T 細胞株（CCRF-HSB2，MOLT14，Jurkat および MOLT4）に導入し，

これらウイルス遺伝子の安定発現細胞株を樹立している。上條桂輔は，これらのヒトT細胞株を用いて，EBV 潜伏感染遺伝子 EBERs と LMP1によるサイトカイン・細胞傷害因子の誘導をリアルタイム PCR による mRNA 発現解析と ELISA による培養上清中のタンパク質定量により評価し，CAEBV の病態形成につながる可能性を検討した。

その結果，上條桂輔は以下の結論を得た。

1．EBV 潜伏感染遺伝子を強制的に発現させたヒトT細胞株において，サイトカインや細胞傷害因子の mRNA およびタンパク質発現の変化が認められたが，細胞株や導入遺伝子，サイトカインないし細胞傷害因子の種類によって大きく異なっていた。

2．CCRF-HSB2においては，EBERs および/あるいは LMP1の導入によって，TNFα，IL-10および perforin の発現が mRNA およびタンパク質レベルの双方で増加した一方で，他の細胞株では一貫した相関はみられなかった。

これらの結果から，EBV 潜伏感染遺伝子である EBERs と LMP1は CAEBV の病態形成に寄与する可能性が示された。さらに，CCRF-HSB2は他のT細胞株と異なりT細胞受容体α/βとγ/δの両者の細胞表面発現を欠く未熟なT細胞株であり，過去の報告からも EBV は未熟なT細胞に感染する可能性が示されている。これらのことから，CCRF-HSB2は EBV 潜伏感染遺伝子によるT細胞機能変化や CAEBV の病態形成を解析するための有望な細胞モデルとなることが示唆された。

本研究は，HTLV-Ⅰ陰性T細胞株において，EBV 潜伏感染遺伝子 EBERs および LMP1によるサイトカイン・細胞傷害因子の誘導を初めて評価したものである。その成果は，EBERs と LMP1が CAEBV の病態形成に関係する可能性と CCRF-HSB2細胞がT細胞機能変化を解析するのに有用なモデルである可能性を示唆しており，主査および副査は一致して，本論文を学位論文として十分価値があるものとして認めた。

Evaluation of the composite materials mixed with calcium phosphate cement and β-Tricalcium phosphate granules（リン酸カルシウムセメントとβ-リン酸三カルシウム顆粒を用いた複合材料の評価）

湯　本　恵　理

（論文の内容の要旨）

【背景と目的】口腔領域で使用される人工骨は，口腔内細菌による感染リスクが高いため長期間体内に残存するよりも速やかに吸収され新生骨に置換されることが望ましい。さらに口腔領域の骨欠損形態は複雑であることが多く，歯科インプラント治療等においては機能的・審美的に十分な水平的・垂直的な骨造成が必要である。リン酸カルシウムセメント（CPC）は優れた賦形性を持つが生体内で吸収されるのに時間を有するという欠点がある。一方，β-リン酸三カルシウム（β-TCP）は機械的強度と賦形性に劣るが生体内で速やかに吸収され骨に置換するという利点がある。我々は以前，CPC（Cerapaste®）にβ-TCP（Cerabeta®）を混合することで機械的強度と賦形性の両方が向上することを報告した。しかし，硬化時間が長い（約20分）ことが臨床応用における課題であった。本研究では，歯科口腔領域に応用可能な硬化時間，機械的強度，骨伝導性，生体内吸収性を有する CPC/β-TCP 複合材料の開発を目的としたまた，顎骨と同様の発生起源と骨形成様式をもつラットの頭蓋骨を用いて複合材料の生体適合性と骨伝導性を検討することを目的とした。

【材料と方法】速硬化タイプの CPC（BIOPEX®-R Quick Type）にβ-TCP（SUPERPORE）を 0，10，30，50wt％の割合で混合したサンプル（それぞれ C0，C10，C30，C50）を作製した。これらのサンプルについて，硬化時間測定，圧縮強度試験，気孔率測定，Scanning electron microscopy（SEM）画像評価，μ-CT 画像評価，浸透率試験を行い，複合材料の物性を評価した。浸透率試験では各サンプルを染色液に20分間および24時間浸漬し断面を評価した。さらに，Wistar 系ラットの頭蓋骨に複合材料（C10，C30，C50）および CPC 単独（C0）を埋入し，材料を埋入しない群をコントロールとした。埋入後４週および８週に頭蓋骨を回収しヘマトキシリン・エオジン染色を行った。新生骨の形成状況と材料の残存状況の評価は，組織学的観察および組織形態計測学的解析により行った。組織形態計測には，画像解析ソフト（ImageJ, National Institutes of Health, Bethesda, MD）を用いて新生骨面積および残存材料と空隙の面積を測定した。

【結果】硬化時間は，C0群217±22.5秒，C10群217±

35.8秒，C30群216±8.2秒，C50群290±46.4秒であり，先行研究の約20分と比較して大幅に短縮した。圧縮強度試験では，C0群21.6 MPa，C10群4.9 MPa，C30群1.5 MPa であり，β-TCP 含有量の増加に伴い圧縮強度は有意に低下した（Kruskal-Wallis 検定，P＜0.05）。C50は脆弱であり，測定困難であった。複合材料の圧縮強度は C10のみ海綿骨と同程度であった。気孔率はC0群31 %，C10群38 %，C30群45 %，C50群68 %であり，β-TCP 含有量の増加に伴い気孔率は有意に上昇した（Kruskal-Wallis 検定，P＜0.05）。SEM 画像とμCT 画像では，β-TCP に CPC を混和しても多孔構造が保持されていることが確認された。浸透率試験では，C0群では浸漬20分後および24時間後のいずれも，サンプルの断面に未染色部が認められたのに対し，C30群および C50群ではいずれの浸漬時間においてもサンプルの断面中央まで染色液の浸透が認められた。組織学的観察評価では，C30群および C50群において埋入４週間後および８週間後のいずれの時点でも欠損部中央を中心とした良好な新生骨形成が観察された。一方，C0群および C10群では，骨膜周囲や材料の周囲に限局した新生骨形成が認められた。コントロール群では，新生骨はほとんど認められなかった。また，観察時期および複合材料の組成に応じた骨形成過程の違いが確認された。材料の残存は埋入４週間後，８週間後いずれの時点でも全ての材料埋入群で認められた。組織形態計測学的解析では，埋入４週間後，８週間後いずれの時点においても群間で新生骨形成面積に有意差が認められた（Kruskal-Wallis 検定，P＜0.05）。

【結論】本研究で作製した複合材料は，先行研究と比較して硬化時間が短縮し，浸透性が向上した。また，ラットの頭蓋骨でも生体適合性および骨伝導性を有することを確認した。物性と新生骨形成速度から，CPC/β-TCP 複合材料の C30が歯科口腔領域における臨床応用に適した人工骨である可能性が示唆された。一方で，圧縮強度は比較的低く，本材料が顎骨の垂直的および水平的骨造成に耐え得るかについて，今後さらに検討する必要がある。

（論文審査の結果の要旨）

口腔領域で使用される人工骨は，口腔内細菌による感染リスクが高いため長期間体内に残存するよりも速やかに吸収し新生骨に置換されることが望ましい。さらに口腔領域の骨欠損形態は複雑であることが多い。リン酸カルシウムセメント（CPC）は優れた賦形性を持つが生体内で吸収されるのに時間を要する。一方，β-リン酸三カルシウム（β-TCP）は機械的強度と賦形性に劣るが生体内で速やかに吸収され骨に置換する。我々は CPC（Cerapaste®）にβ-TCP（Cerabeta®）を混合することで機械的強度と賦形性の両方が向上することを報告したが，硬化時間が長い（約20分）ことが臨床応用における課題であった。本研究では，歯科口腔領域に応用可能な硬化時間，機械的強度，骨伝導性，生体内吸収性を有する CPC/β-TCP 複合材料の開発を目的とした。また，顎骨と同様の発生起源と骨形成様式をもつラットの頭蓋骨を用いて複合材料の生体適合性と骨伝導性を検討することを目的とした。

複合材料は速硬化タイプの CPC（BIOPEX®-R Quick Type）にβ-TCP（SUPERPORE）を０，10，30，50 wt％の割合で混合し（それぞれ C0，C10，C30，C50）作製した。物性は，硬化時間測定，圧縮強度試験，気孔率測定，浸透試験，SEM，μCT で評価した。Wistar 系ラットの頭蓋骨に複合材料（C10，C30，C50）および CPC 単独（C0）を埋入し，材料を埋入しない群をコントロールとした。埋入後４週および８週に頭蓋骨を回収し HE 染色を行った。

その結果，次の結論を得た。

１．本研究の複合材料の硬化時間は約４～５分と先行研究よりも大幅に短縮した。

２．本研究の複合材料は先行研究と比較し，気孔率が高く良好な浸透性が確認された。圧縮強度は C30では海綿骨よりも低値で C50は脆弱のため測定困難であった。

３．C30と C50は内部に良好な新生骨の形成が認められた。

４．８週では４週より進行した骨形成過程が認められた。各観察時期においては C50ではより進行した骨形成過程が認められた。

５．いずれの群も４週，８週の時点では材料の残存が認められた。

これらの結果より，C30は歯科口腔領域における臨床応用に適した人工骨である可能性が示唆された。よって主査，副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。

Functional Roles of Bladder P2X3 Receptors in Rat Bladder Overactivity Induced by Low Temperature Exposure or Intravesical Acetic Acid（低温暴露および酢酸膀胱内注入で誘発したラット膀胱過活動における膀胱内P2X3受容体の機能的役割の考察）

大 門 裕 典

（論文の内容の要旨）

【目的】過活動膀胱は，尿意切迫感を主症状とした頻尿をともなう下部尿路症状である。患者の生活の質は著しく低下し，社会活動を大きく制限する。われわれは，全身を急激に低温環境に曝す寒冷刺激，あるいは，酢酸を膀胱内注入する酢酸刺激で誘発するヒト過活動膀胱を模倣したラット膀胱過活動モデルを確立した。P2X3受容体は，ATP 感受性プリン受容体のひとつであり，膀胱に発現しており膀胱過活動に関与することが報告されている。しかし，膀胱過活動と P2X3受容体との関連を検討した研究は，P2X3受容体ノックアウト動物や拮抗薬を用いた研究であり，膀胱に発現する P2X3受容体に限局した研究がなく，膀胱過活動における膀胱内 P2X3受容体の機能的役割について十分に解明されていない。本研究は，低分子干渉 RNA（siRNA）によって膀胱内 P2X3受容体発現を低下させたラットに対する低温暴露，および，酢酸膀胱内注入による膀胱過活動から膀胱内 P2X3受容体の機能的役割を検討した。

【方法】10週齢雌 Sprague-Dawley ラットに対して，膀胱内圧測定を行うための膀胱カテーテル挿入時に，P2X3 siRNA 導入薬を膀胱壁内注入した（P2X3 siRNA 群）。対照群には，同様に偽試薬を投与した。膀胱カテーテル挿入と siRNA 導入２日後に，次の２つの条件で無麻酔無拘束下膀胱内圧測定を行った。① 室温（27 ± 2 ℃）で20分間測定した後，速やかに低温環境（４ ± 2 ℃）へ移行して40分間測定を継続した（低温暴露）。② 生理食塩水を膀胱内注入しながら20分間測定した後，膀胱内注入液を0.1 %酢酸に変更して20分間測定を行った（酢酸膀胱内注入）。その後測定を90分間停止した後，再度，生理食塩水を膀胱内注入しながら20分間測定を行った。①の低温暴露膀胱内圧測定では，室温下，低温に移行して最初の20分間，残りの20分間での排尿間隔時間，一回排尿量，膀胱容量を解析した。②の酢酸膀胱内注入膀胱内圧測定では，最初の生理食塩水の膀胱内注入での測定，酢酸膀胱内注入での測定，酢酸膀胱内注入停止90分後の生理食塩水膀胱内注入による再測定での排尿間隔時間，一回排尿量，膀胱容量を解析した。測定後，膀胱を摘出して，real time RT-PCR による膀胱内 P2X3 mRNA 発現の解析，および，免疫組織染色による膀胱内 P2X3受容体発現の解析を行った。

【結果】P2X3 siRNA 群では，対照群と比較して膀胱内 P2X3 mRNA 発現，および，P2X3受容体発現が低下した。P2X3 siRNA 群と対照群ともに，低温暴露，および，酢酸膀胱内注入によって著しい頻尿をともなう膀胱過活動を示した。しかし，低温暴露20分後，あるいは，酢酸膀胱内注入停止90分後の再測定において，対照群では，膀胱過活動の消失を認めたが，P2X3 siRNA 群では，膀胱過活動が消失せず持続した。低温暴露前または酢酸膀胱内注入前において，P2X3 siRNA 群の排尿間隔時間，一回排尿量，膀胱容量は，対照群と比較して差が認められなかった。また，低温暴露の最初の20分間，および，酢酸膀胱内注入時の測定では，P2X3 siRNA 群と対照群の排尿間隔時間と膀胱容量で同等の減少を認めた。低温暴露から20分後，あるいは，酢酸膀胱内注入停止90分後において，対照群では，排尿間隔時間，一回排尿量，膀胱容量の増加が認められたが，P2X3 siRNA 群では，それらの増加が認められず，対照群よりも短時間な排尿間隔時間，低量な一回排尿量と膀胱容量を示した。

【結論】P2X3 siRNA 導入によって，膀胱内の P2X3 mRNA と P2X3受容体発現が低下した。P2X3 siRNA 群の生理的膀胱機能は，対照群と差がなかった。また，低温暴露，および，酢酸刺激による膀胱過活動の発症においても，対照群と差がなかった。しかし，低温暴露，あるいは，酢酸膀胱内注入によって発症した膀胱過活動の経時的変化において，対照群では，膀胱過活動の消失が認められたが，P2X3 siRNA 群では，発症した膀胱過活動が持続しており消失が認められなかった。したがって，膀胱内 P2X3受容体の機能的役割のひとつとして，何らかの刺激によって惹起された膀胱過活動に対する回復調節の役割を担っている可能性が示唆された。

（論文審査の結果の要旨）

過活動膀胱は，尿意切迫感を主訴とし頻尿をともな

う症状症候群であり，患者の QOL を著しく低下させる。治療は運動療法や抗コリン薬やβ3受容体作動薬などの薬物療法が行われるが，効果不十分や副作用による治療継続の困難な症例がある。過活動膀胱の病態機序の解明，新規治療法の開発は，高齢化社会を迎えた本邦だけでなく，国際的に喫緊の課題である。

P2X3ノックアウトマウスや受容体拮抗薬を用いて，P2X3受容体が生理的排尿機能や過活動膀胱に関与することが報告されている。しかし，膀胱に発現している P2X3受容体のみに着目した研究報告がない。本研究は，膀胱に P2X3 siRNA を遺伝子導入することによって，膀胱内 P2X3受容体の発現を低下させた。低温暴露，および，酢酸膀胱内注入で誘発される膀胱過活動を解析することによって，膀胱内 P2X3受容体の役割を検討した。

10週齢雌 Sprague-Dawley（SD）ラットに P2X3 siRNA 導入薬を膀胱壁内注入した。対照群には，同様に偽試薬を注入した。siRNA 導入２日後，低温暴露，および，酢酸膀胱内注入を用いた膀胱内圧測定を行った。低温暴露膀胱内圧測定は，室温下で20分間測定後，速やかに低温環境へ移行し40分間測定を行った。低温に移行してから最初の20分間と残りの20分間に分けて解析した。酢酸膀胱内注入膀胱内圧測定は，生理食塩水を膀胱内注入しながら20分間測定した後，膀胱内注入液を0.1％酢酸に変更して20分間測定した。酢酸膀胱内注入での測定後，90分間の測定停止を経て再度，生理食塩水の膀胱内注入で20分間測定した。

その結果，大門は次の結論を得た。

１．P2X3 siRNA 遺伝子導入により膀胱内 P2X3 mRNA および P2X3受容体の発現が低下した。

２．室温下，および，生理食塩水膀胱内注入での生理的排尿機能において，膀胱内 P2X3受容体の低下による変化を認めなかった。

３．低温暴露，および，酢酸膀胱内注入によって膀胱過活動が誘発されたことから，膀胱内 P2X3受容体の低下による膀胱過活動の抑制が認められなかった。

４．低温暴露20分後，および，酢酸膀胱内注入停止90分後において，対照群では，膀胱過活動の消失を認めたが，P2X3 siRNA 群では，誘発された膀胱過活動が継続した。

これらの結果より，膀胱内 P2X3受容体は，生理的な排尿機能，あるいは，膀胱過活動の発症における排尿反射経路において積極的な関与を示さなかった。しかし，何らかの原因で発症した膀胱過活動の正常排尿機能への回復過程への関与が示唆された。　よって主査，副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。

The efficacy of a machine learning algorithm for assessing tumour components as a prognostic marker of surgically resected stage IA lung adenocarcinoma（機械学習による腫瘍構成成分の定量的測定は，pStageIA 原発性肺腺癌の予後予測に有用である）

寺　田　志　洋

（論文の内容の要旨）

【背景と目的】肺腺癌は非小細胞肺癌の中で最も頻度の高い組織型であり，その予後は腫瘍径や組織学的亜型により規定される。特に lepidic 成分を含む腫瘍では予後良好であり，TNM 分類第８版では lepidic 成分を除外した浸潤径がＴ因子として採用されている。しかし浸潤成分の評価には病理医間で再現性の課題があり，浸潤径に依存しない客観的な予後指標の確立が求められている。また，腫瘍微小環境を構成する細胞外基質は腫瘍の進展に関与することが知られているが，lepidic 成分を含む早期肺腺癌において腫瘍構成成分を定量的に評価した研究は限られている。本研究では，whole-slide imaging を用いたデジタル病理解析に機械学習アルゴリズムを適用し，lepidic 成分を有する病理学的 stage IA 肺腺癌における腫瘍構成成分を客観的かつ定量的に評価し，その予後との関連を検討することを目的とした。

【対象と方法】2002年から2016年までに完全切除された lepidic 成分を有する病理学的 stage IA 肺腺癌317例を対象とし，粘液産生性腺癌は除外した。全切除標本に対して Haematoxylin-eosin 染色および Elastica van Gieson 染色を施行し，標本を高解像度でデジタル化した。腫瘍全体の領域を手動でアノテーションした後，教師データとして20症例を用いて機械学習アルゴリズムを構築し，腫瘍領域を上皮成分，膠原線維，弾性線維および肺胞腔に分類した。構築したアルゴリズムを用いて残りの症例を自動解析し，各構成成分の面積を定量的に算出した。主要評価項目は無再発生存期

間とし，Kaplan-Meier 法および log-rank 検定により生存解析を行い，Cox 比例ハザードモデルによる単変量および多変量解析により予後因子を検討した。

【結果】上皮成分面積および膠原線維面積はいずれも無再発生存期間と有意に関連し，多変量解析において独立した予後不良因子として同定された（上皮成分：HR 8.38，95 % CI 1.14-61.88，P＝0.037，膠原線維：HR 2.58，95 % CI 1.14-5.83，P＝0.022）。一方，弾性線維面積は独立した予後因子とはならなかった。さらに，上皮成分面積および膠原線維面積のカットオフ値に基づき症例を層別化したところ，両成分が小さい群では５年無再発生存率が100 %であったのに対し，両成分が大きい群では88.8 %と有意に低下した。これらの結果から，上皮成分面積と膠原線維面積を組み合わせた評価により，病理学的 stage IA 肺腺癌における再発リスクを明確に層別化できることが示された。

【結論】本研究は，従来の病理学的評価が抱える主観性や再現性の問題に対し，機械学習を用いた定量的手法による新たな評価方法を提示するものである。本手法は腫瘍全体を解析対象とするため，lepidic 成分と浸潤成分の厳密な識別を必要とせず，客観的かつ再現性の高い評価が可能となる。これにより，早期肺腺癌における再発高リスク症例の同定が可能となり，術後補助療法の選択や経過観察方針の最適化に寄与する可能性がある。以上より，機械学習を用いた腫瘍構成成分の定量的評価は，lepidic 成分を含む早期肺腺癌における新たな予後予測方法として臨床的に有用であることが示唆された。

（論文審査の結果の要旨）

肺腺癌では lepidic 成分を除外した浸潤径が TNM 分類第８版のＴ因子として用いられているが，浸潤成分の評価には病理医間の再現性の問題があり，客観的な予後指標の確立が求められている。本研究では，whole-slide imaging によるデジタル病理画像に機械学習アルゴリズムを適用し，lepidic 成分を有する病理学的 stage IA 肺腺癌における腫瘍構成成分を定量的に解析し，予後との関連を検討した。

2002年から2016年までに完全切除された317例を対象とし，腫瘍領域を上皮成分，膠原線維，弾性線維および肺胞腔に分類して各成分の面積を算出し，無再発生存期間との関連を生存解析により評価した。

その結果，寺田志洋は次の結論を得た。

１．上皮成分面積および膠原線維面積はいずれも無再発生存期間と有意に関連した。

２．多変量解析では，上皮成分面積（HR 8.38，P＝0.037）および膠原線維面積（HR 2.58，P＝0.022）が独立した予後不良因子として同定された。

３．上皮成分面積および膠原線維面積のカットオフ値により患者を層別化すると，両者が小さい群では５年無再発生存率は100 %であったのに対し，両者が大きい群では88.8 %と有意に予後不良であった。

以上より，機械学習を用いた腫瘍構成成分の定量的評価は，従来の病理学的評価が抱える主観性や再現性の問題を補完し，lepidic 成分を含む早期肺腺癌における再発リスクの層別化に有用であることが示された。

よって主査，副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。

Shedding Phosphorylated Axl Receptor in Lung Adenocarcinoma : Dual-Domain Immunohistochemistry Approach（肺腺癌における Axl 受容体のリン酸化と細胞外ドメイン切断の影響：細胞外/内ドメインの免疫組織化学染色による評価）

三　島　修　治

（論文の内容の要旨）

【背景と目的】肺腺癌は根治切除後の再発による死亡率が未だ高い癌腫である。肺腺癌術後の重要な再発予測因子として知られる Spread Through Air Space（STAS）は，近年では上皮間葉転換（EMT：Epithelial-mesenchymal transition）が STAS 形成を促進と術後再発の層別化に影響する可能性が報告されているものの，メカニズムは十分に解明されていない。Axl は受容体型チロシナーゼの一つで，リガンドである Gas6によってリン酸化され，固形癌では EMT 亢進を促すシグナルを増強させることが報告されており，分子標的薬の新規標的として近年注目されている。また，Axl の細胞外ドメイン（ECD：Extracellular domain）は，タンパク分解酵素である ADAM10/17によって切断されることが知られ，膵癌や悪性黒色腫では，この切断された ECD（可溶性 Axl）が血中で高値の症例は予後不良であると報告されている。しかし，肺腺癌におけるこの特殊な翻訳後修飾の腫瘍学的意義は

十分に調査されていない。そこで我々は，Axl の ECD 切断に注目し，肺腺癌術後患者，特に STAS 陽性患者に対する術後再発の影響を，肺腺癌切除検体の Tissue Micro Array（TMA）を用いた細胞外/細胞内ドメインの免疫組織化学染色によって後方視的に検証した。

【材料および方法】2013年から2017年までに根治的肺切除を実施した498名を対象に，腫瘍浸潤径 1 cm 以上かつ pStage I–IIIB 期の肺腺癌患者277名を抽出した。各患者のパラフィン包埋ブロックと HE 染色スライドを病理医が確認し，腫瘍浸潤部から 3 mm コアの作成が可能と判断された202名の TMA ブロックを作成し解析対象とした。各 TMA ブロックから 2 枚ずつ2.5 μm 薄切スライドを作成し，各スライドに対して Axl ECD は AF154（1 : 200, R&D Systems Inc., MN），リン酸化 Axl 細胞内ドメイン（pICD：phosphorylated Intracellular domain）は Y779（1 : 40, R&D Systems Inc., MN）を一次抗体としてそれぞれ使用した。ECD と pICD のスコアはそれぞれ 0（negative），＋1（weak），＋2（moderate），＋3（strong）の 4 段階とした。pICD のスコアが＋2あるいは＋3，かつ ECD のスコアが pICD のスコアより 2 段階以上低い場合を shedding phosphorylated Axl（shedding pAxl）群，それ以外を Non-shedding pAxl 群として二群に分類し，術後再発率と再発予測因子を調査した。さらに，患者を STAS の有無で層別化した解析を追加でおこなった。肺腺癌における shedding pAxl の生物学的意義を，Axl と関連の強い EMT に着目して探索的に評価するために，the Cancer Genome Atlas（TCGA）PanCancer Atlas から538例の肺腺癌 RNA-seq data を取得し解析し，Axl，Gas6，ADAM10/17を含む Shedding pAxl score を構築し，EMT score との相関を評価した。さらに，Shedding pAxl score＝0 を閾値として，score high 群の low 群に対する Differential Expression Gene（DEG）解析を，特に間葉系遺伝子の変化に注目して実施した。

【結果】Shedding pAxl 群（n＝45）は Non-shedding pAxl 群（n＝157）よりも有意に腫瘍浸潤径が大きく（2.3 vs. 1.8 cm，p＝0.015），リンパ脈管浸潤の頻度が高かった（47 % vs. 27 %，p＝0.017）。5 年無再発率は Shedding pAxl 群で有意に低かった（54 % vs. 80 %，p＜0.001）。STAS の有無で層別化した場合において，5 年無再発率が STAS 陽性群では Shedding pAxl 群で有意に低かった（37 % vs. 75 %）が，STAS 陰性群では有意差は見られなかった（73 % vs. 84 %）。再発に対する多変量解析を All cohort，STAS 陽性群，陰性群それぞれで実施したところ，All cohort では pStage II or III（HR＝2.39，p＝0.012），shedding pAxl（HR＝2.28，p＝0.008）が独立した予後不良因子として同定され，STAS 陽性群でも shedding pAxl（HR＝3.06，p＝0.004）が有意な予後不良因子であった。TCGA を活用した探索的遺伝子発現解析では，Shedding pAxl score は以下のように算出された：$Shedding\ pAxl\ Score = 0.572 \times AXL_{Z\text{-}score} + 0.250 \times GAS6_{Z\text{-}score} + 0.160 \times ADAM10_{Z\text{-}score} + 0.018 \times ADAM17_{Z\text{-}score}$。同 score は EMT score に対して r＝0.61（p＜0.001）の強い正の相関を示した。DEG 解析では，Shedding pAxl score≧0 の score high 群は low 群と比べ，75の間葉系遺伝子の 8 割にあたる65の遺伝子が1.5倍以上有意に増幅していた。

【結論】ECD と pICD の染色強度の差が大きい shedding pAxl が観察された肺腺癌患者では，根治切除後の再発率が高く，特に STAS 陽性患者ではその影響が大きいことが示された。探索的遺伝子解析からは Shedding pAxl による EMT の亢進が関与している可能性があるが，今後，直接的な因果関係とメカニズムを解明するトランスレーショナルリサーチが望まれる。

（論文審査の結果の要旨）

Axl は受容体型チロシンキナーゼであり，上皮間葉転換（EMT）との関連が知られている。本研究の目的は，肺腺癌術後患者におけるリン酸化 Axl（pAxl）と ADAM10/17による細胞外ドメインの切断（shedding）の再発への影響を調査することである。

肺腺癌に対して根治的手術が実施された202例を対象とした。細胞外ドメイン（ECD）とリン酸化細胞内ドメイン（pICD）を別々に染色する dual-domain immunohistochemistry 法を用いて，pICD のスコアが＋2あるいは＋3，かつ ECD のスコアが pICD のスコアより 2 段階以上低い場合を shedding pAxl 群と定義し，それ以外を non-shedding pAxl 群に分類した。予後解析では，5 年無再発生存率（RFS）を主要評価項目とし，再発に対する予後因子を同定するため多変量解析を行った。また，EMT との関連が示唆されている Spread Through Air Space（STAS）の有無で患者を層別化した副次解析も実施した。さらに，公共データベースを用いて，Axl と Axl に関与する修飾因子（Gas6，ADAM10/17）を含む shedding pAxl score を作成し，EMT 関連遺伝子との相関を探索的に調査した。

その結果，三島は次の結論を得た。

1．shedding pAxl 群は，non-shedding pAxl 群と比較して有意に予後不良であった（5年 RFP：54 % vs 80 %，p<0.001）。

2．この pAxl shedding による予後層別化は，STAS 陽性患者で顕著であった（5年 RFP：37 % vs 75 %，p<0.001）が，STAS 陰性患者では認められなかった（5年 RFP：73 % vs 84 %，p=0.3）。

3．再発に対する多変量解析では，病理病期Ⅱ以上（HR 2.39［1.21-4.71］，p=0.012），および pAxl shedding が独立した予後不良因子であることが示された（HR 2.28［1.24-4.91］，p=0.008）。また，STAS 陽性患者でも，pAxl shedding が独立した予後不良因子であることが示された（HR 3.06［1.43-6.55］，p=0.008）。

4．shedding pAxl score は EMT score と強い正の相関を示し（r=0.61，p<0.001），shedding pAxl score が中央値よりも高い症例では8割以上の間葉系遺伝子の有意な増幅が確認された。

これらの結果により，ECD と pICD の染色強度の差が大きい shedding pAxl が観察された肺腺癌患者では，根治切除後の再発率が高く，特に STAS 陽性患者ではその影響が大きいことが示された。また，遺伝子発現レベルで Axl および ADAM10/17の増幅は EMT の亢進に強く関連する可能性があり，今後，詳細なメカニズムを解明するトランスレーショナルリサーチが望まれる。よって，主査，副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。

An increase in cerebrospinal fluid macrophage migration inhibitory factor levels in pediatric patients with acute neuroinflammatory diseases: A preliminary study（小児急性神経炎症性疾患における髄液マクロファージ遊走阻止因子の上昇）

那 須 野　将

（論文の内容の要旨）

【背景と目的】マクロファージ遊走阻止因子（macrophage migration inhibitory factor［MIF］）は自然免疫と獲得免疫の両方に関与し，マクロファージを含む種々の細胞から産生される多能性のサイトカインである。MIF は悪性腫瘍や自己免疫性疾患において，分子標的治療の候補の一つとして注目されている。成人領域では，神経炎症性または神経変性疾患において MIF の役割が報告されているが，小児の急性神経炎症性疾患での報告は少ない。本研究は，小児の急性神経炎症性疾患における髄液 MIF 値を測定し，関連するサイトカインとの相関を解析することで，小児神経炎症性疾患における MIF の関与について基礎データを得ることを目的とした。

【方法】2012年4月から2022年12月に長野県立こども病院に入院し，急性期髄液検体が得られた15歳以下の小児のうち，疾患群として神経炎症性疾患患者19例（細菌性髄膜炎群6例，無菌性髄膜炎/脳炎群8例，febrile infection related epilepsy syndrome［FIRES］群5例）を，対照群として非神経炎症疾患である熱性けいれん（febrile seizure［FS］）患者15例を後方視的に抽出し，対象とした。MIF を含めた4種類のサイトカインを Enzyme-Linked Immunosorbent Assay 法で，その他16種のサイトカインを Cytometric Bead Array 法で測定した。臨床情報は電子診療録から後方視的に抽出した。

【結果】細菌性髄膜炎群，無菌性髄膜炎/脳炎群，および FIRES 群の髄液 MIF 値は，FS 群と比較して有意に高値であった。FIRES 群は，細菌性髄膜炎群と比較して髄液 MIF 値が低値であった。FIRES 群と FS 群との比較では，測定した20種類のサイトカインのうち，有意差を示したのは MIF のみであった。髄液 MIF 値に対する月齢の影響を検討するため，対照群である FS 患者において髄液 MIF 値と月齢との相関を調べたところ，髄液 MIF 値は月齢が上がるほど低値となる有意な負の相関がみられた。また，神経炎症性疾患群19例の髄液 MIF 値と，髄液 interferon（IFN）-γおよび interleukin（IL）-10値との相関をそれぞれ検討したところ，IL-10のみと有意な正の相関を認めた。重症 FIRES 1例における髄液 MIF 値の経時的測定では，強力な抗神経炎症治療である髄腔内デキサメタゾン投与後に髄液 MIF 値が一旦低下したが，その後再上昇した。

【考察】本研究では，成人での先行研究と同様に，小児でも神経炎症性疾患で髄液 MIF 値が上昇することを示した。また本研究は，神経炎症性疾患を比較的均一な三つの疾患群に分けて同時に比較した点で新規性がある。髄液蛋白や細胞数の上昇が大きかった細菌性

髄膜炎群では，FIRES 群と比較して MIF の上昇が有意に高かった。FIRES 群と FS 群との比較では，MIF のみが有意に FIRES 群で高値であった。FS 群における髄液 MIF 値と月齢との関係からは，FIRES 群における MIF の上昇は，病態が影響していると考えられた。小児を対象とした１つの先行研究でも，FIRES 患者で髄液 MIF 値の上昇が報告されている。髄液 MIF 値を経時的に測定した点も本研究の新規性の一つであり，経時的解析からは MIF 値と神経症状の間に関連が示唆された。これら所見から，FIRES の病態に MIF が関与している可能性が示唆されたが，少数例での検討であり今後の検討が待たれる。

MIF は主にマクロファージから産生されるが，活性化マクロファージには M1と M2の二つのサブタイプがあり，病態・疾患によって役割が異なる可能性が示唆されている。本研究では，MIF は M1促進因子である IFN-γよりも，M2誘導因子である IL-10と強く相関した。また，MIF とその他サイトカインとの相関も IFN-γより IL-10のパターンに類似しており，MIF は小児急性神経炎症性疾患において，M2マクロファージとより強い関連性をもつ可能性が示唆された。今後，多数例での検討により，MIF の急性神経炎症性疾患における役割と臨床的有用性をさらに検証する必要がある。

（論文審査の結果の要旨）

マクロファージ遊走阻止因子（macrophage migration inhibitory factor［MIF］）は自然免疫と獲得免疫の両方に関与し，マクロファージを含む種々の細胞から産生される多能性のサイトカインである。MIF は悪性腫瘍や自己免疫性疾患において，分子標的治療の候補の一つとして注目されている。成人領域では，神経炎症性または神経変性疾患において MIF の役割が報告されているが，小児の急性神経炎症性疾患での報告は少ない。本研究は，小児の急性神経炎症性疾患における髄液 MIF 値を測定し，関連するサイトカインとの相関を解析することで，小児神経炎症性疾患における MIF の関与について基礎データを得ることを目的とした。

2012年４月から2022年12月に長野県立こども病院に入院し，急性期髄液検体が得られた15歳以下の小児のうち，疾患群として神経炎症性疾患患者19例（細菌性髄膜炎群６例，無菌性髄膜炎/脳炎群８例，febrile infection related epilepsy syndrome［FIRES］群５例）を，対照群として非神経炎症疾患である熱性けいれん（febrile seizure［FS］）患者15例を後方視的に抽出し，対象とした。MIF を含めた４種類のサイトカインを Enzyme-Linked Immunosorbent Assay 法で，その他16種のサイトカインを Cytometric Bead Array 法で測定した。その結果那須野は次の結論を得た。

１．小児急性神経炎症性疾患群いずれにおいても，髄液 MIF 値は FS 群に比し有意に高値であった。
２．細菌性髄膜炎群で FIRES 群よりも髄液 MIF 値は有意に高値であった。
３．FIRES 群と FS 群で有意差を示したサイトカインは MIF のみであった。
４．FS 群において髄液 MIF 値とは月齢が上がるほど有意に低値となる負の相関がみられた。
５．髄液 MIF 値は関連サイトカインのうち interleukin（IL）-10とより強い相関を示した。
６．重症 FIRES１例における髄液 MIF 値の経時的推移とけいれんの重症度との関係を示した。

これらの結果により，小児急性神経炎症性疾患において髄液 MIF 値が上昇し，病態把握に有用な指標となる可能性が示唆された。FIRES 群における MIF の上昇は月齢と関係なく病態が影響していると考えられ，けいれんの重症度と相関する可能性が示唆された。MIF と関連サイトカインとの相関は IL-10と強く相関しており，MIF は小児急性神経炎症性疾患において，M2マクロファージとより強い関連性をもつ可能性が示唆された。

本研究は，小児急性神経炎症性疾患において髄液 MIF が上昇し，病態把握や重症度評価に関わる指標となる可能性を示すとともに，関連サイトカイン解析を通じて MIF が小児急性神経炎症における免疫応答機序に関わることを示唆した研究である。

よって主査，副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。

Inhibition of death-ligand-induced apoptosis in Epstein-Barr virus-encoded small RNAs-expressing human T-cell line（エプスタイン・バー・ウイルスがコードする小 RNA を発現したヒトT細胞株における細胞死リガンド誘導性アポトーシスの抑制）

松 本 有 機

（論文の内容の要旨）

【背景と目的】Epstein-Barr virus（EBV）はヒトに普遍的に潜伏感染するガンマヘルペスウイルスであり，通常は無症状または自然軽快する伝染性単核球症（IM）を引き起こす。一方で，EBV はリンパ球系および上皮系の多様な悪性腫瘍の発症に関与する。多くの場合，EBV はB細胞や上皮細胞に感染するが，東アジアを中心とした一部の患者ではT細胞または NK 細胞に感染し，慢性活動性 EB ウイルス病（CAEBV 病）を発症する。CAEBV 病は，持続的な IM 様症状，EBV ゲノム量の増加，慢性炎症を特徴とし，EBV 関連 T/NK 細胞リンパ増殖性疾患から悪性リンパ腫へ進展することが多い。がんの発症および進展において重要な特徴の一つとして，apoptosis からの回避が挙げられる。T細胞および NK 細胞は，soluble Fas ligand（sFasL）や TRAIL/Apo2L（Apo2L）などの細胞死リガンドにより誘導される外因性 apoptosis に高い感受性を示す。CAEBV 病では EBERs や LMP1 などが発現しⅡ型潜伏感染に分類されるが，これらがT細胞における apoptosis 抵抗性に果たす役割は十分に解明されていない。本研究は，EBERs および LMP1がヒトT細胞において細胞死リガンド誘導 apoptosis に対する抵抗性を付与するかを明らかにし，CAEBV 病における悪性リンパ腫発症機構を解明することを目的とした。

【方法】HTLV-Ⅰ陰性ヒトT細胞株（Jurkat，MOLT-14，MOLT-4，CCRF-HSB2，Peer）を用い，Apo2L および sFasL に対する apoptosis 感受性を比較した。その結果，Jurkat 細胞が最も高い感受性を示したため以後の検討の細胞モデルとして選択した。EBV の潜伏感染を模倣するため，以前 EBNA1および oriP を含むエピソーム発現ベクターを用いて樹立した，EBERs を発現する J/E6細胞および LMP1を発現する J/L 細胞，ならびに対照として GFP を発現する細胞（J/G）を用いた。apoptosis 感受性は生細胞を定量する MTT assay により評価し，Caspase 活性化や細胞内シグナル伝達の変化は Western Blotting（WB）により解析した。さらに，geneticin による選択圧を除いた 6 か月間の長期培養後，real time RT-PCR により EBERs および LMP1の発現量を定量し，ウイルス遺伝子発現が低下した細胞での，apoptosis 感受性の変化を検討した。

【結果】EBERs または LMP1を発現する Jurkat 細胞は，Apo2L および sFasL による apoptosis 誘導に対して顕著な抵抗性を示した。一方，J/G は親株 Jurkat 細胞と同等の apoptosis 感受性を示した。WB 解析では，EBERs および LMP1発現細胞において Caspase-8の切断が著しく抑制され，外因性 apoptosis が阻害されていることが示された。WB 解析による関連たんぱく質の解析の結果，EBERs 発現細胞では，pro-caspase-8の活性化を阻害する cFLIPS の発現が軽度亢進していた。一方，LMP1発現細胞では，IκBαの恒常的なリン酸化が認められ，NF-κB 生存シグナル経路の持続的活性化が示唆された。FADD や PKR の発現およびリン酸化には有意な変化は認められなかった。さらに，EBERs の発現が低下した細胞では，細胞死リガンド誘導 apoptosis 感受性が部分的に回復したが，LMP1発現低下細胞では同様の回復は認められなかった。

【結論】本研究により，EBV 潜伏遺伝子である EBERs が，ヒトT細胞株において細胞死リガンド誘導 apoptosis への抵抗性を付与することが明らかとなった。EBERs は主として cFLIPS の発現亢進を介して Caspase-8活性化を抑制して細胞生存を促進すると考えられた。こうした機序により，EBV 感染 T/NK 細胞は長期生存が可能となり，CAEBV 病における悪性リンパ腫発症に寄与する可能性がある。本研究は，CAEBV 病における病態形成機序の理解を深め，将来的な治療標的探索に重要な基盤を提供するものである。

（論文審査の結果の要旨）

Epstein-Barr virus（EBV）は稀にT細胞や NK 細胞に感染し，致死的な経過をとりうる慢性活動性 EB ウイルス病（CAEBV 病）を引き起こす。しかし，EBV により引き起こされる病態に関する基礎研究はB細胞や上皮細胞を対象にしたものがほとんどで，T細胞を対象にした研究であっても HTLV-Ⅰ感染細胞に EBV を重感染させた実験系を利用しているため，EBV 単

独の役割については依然不明であった。松本有機は，EBV の感染を模倣する EBNA-1と oriP を含むエピソーム発現ベクターを用いて HTLV-Ⅰ陰性ヒトT細胞株に EBERs，LMP1を導入し，デスリガンドにより誘導されるアポトーシスに対する感受性の変化および細胞内アポトーシスシグナルの変化を評価した。

その結果，松本有機は以下の結論を得た。

1．急性リンパ性白血病由来のT細胞株である Jurkat は Apo2L と sFasL といったデスリガンドによる細胞死の誘導において最も高い感受性を示し，本研究の細胞モデルとして最も適切であった。

2．GFP を発現する対照株および親株は Apo2L と sFasL による細胞死誘導に対し同等の感受性を示す一方で，EBERs もしくは LMP1を発現する Jurkat は，Apo2L および sFasL いずれの場合も細胞死の誘導に抵抗性を示した。

3．デスリガンドによって誘導される細胞死がアポトーシスであることを確認するために WB 法を用いてカスパーゼの解析を行ったところ，親株と比較して EBERs や LMP1を発現した細胞株ではアポトーシスによって生じる切断型カスパーゼのバンド強度の減弱をみとめ，アポトーシスの抵抗性を生じていることが示された。

4．デスレセプター下流のシグナルについて解析したところ，アポトーシスを負に制御する cFLIPs の発現について EBERs 発現細胞株でわずかに増強されていた。

5．geneticin を含有しない培地で6か月間培養して得られた EBERs および LMP1の発現が低下した細胞株では，EBERs の発現低下に伴い細胞死リガンド誘導アポトーシス感受性が部分的に回復したが，LMP 発現低下細胞では同様の回復は認められなかった。

これらの結果から，HTLV-Ⅰ陰性ヒトT細胞株である Jurkat 細胞において EBERs の発現は Apo2L や sFasL といったリガンド誘導によるアポトーシスに抵抗性を生じることが示された。また詳細なメカニズムは不明であるものの cFLIPs の発現上昇がアポトーシス抵抗性に関与する可能性が示された。

本研究は，他のウイルス感染の影響を受けていないT細胞株を用いて EBERs によるアポトーシス抵抗性およびその伝達シグナルについて初めて検討したものである。この成果は，EBV 遺伝子の造腫瘍性の解析について新たなアプローチを示し，CAEBV 病における病態形成機序の理解や治療標的探索に重要な基盤を提供するものである。よって主査，副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。

Oral *Candida* counts reflect host health and immune condition : a pilot study（口腔カンジダ菌量は宿主の健康・免疫状態を反映する：パイロットスタディー）

橋　詰　正　夫

（論文の内容の要旨）

【背景と目的】ヒトの口腔内には，細菌，真菌，ウイルスなど多様な微生物が存在する。その中でも真菌であるカンジダ属（*Candida spp.*）は最も一般的で，健康な成人の30～45 %，高齢者では最大74 %から検出される。口腔内のカンジダ菌量は義歯の使用，唾液の pH や量の低下，う蝕の存在といった口腔環境に影響を受けることが知られている。また宿主の免疫能との関連も示唆されており，免疫力が低下した宿主に発症する口腔カンジダ症は代表的な日和見感染症である。先行研究では口腔内のカンジダ菌数が免疫不全患者で増加し，宿主の免疫能のマーカーとなり得る可能性が示唆されている。しかし，現在個人の健康状態や免疫力を客観的かつ簡便に評価できる信頼性の高い指標は十分に確立されていない。

本研究の目的は，口腔内カンジダ菌量の測定によって，宿主の健康状態や免疫状態を評価できるかどうかを調査することである。

【対象と方法】重篤な全身疾患や免疫状態に影響を与える薬剤の使用がない健康な個人10名の健常ボランティア群，殺細胞性抗がん剤や手術などの侵襲的治療を受ける患者10名のがん患者群，ステロイドや免疫抑制剤による治療を受ける患者９名の自己免疫疾患患者群の３群を対象とした。

カンジダ菌量の測定は10 mL の生理食塩水での含嗽液検体とし，リアルタイム PCR 法を用いてカンジダ DNA 量を定量した。健康状態の評価はアンケートでの自覚症状の10段階評価，体温測定で行った。免疫状態の評価はは血液検査から算出される免疫力スコア（SIV：Score of Immunological Vigor）を用いた。ま

た，自己免疫疾患患者では疾患活動性の評価（PhGA：Physician Global Assessment）も行った。

【結果】健常ボランティア群では自覚症状の寒気が口腔内カンジダ菌量と独立して関連する有意な因子であることが示され，がん患者群ではSIVスコアが口腔内カンジダ菌数と有意に関連する独立した因子であることが示された。自己免疫疾患患者群では疾患活動性の評価指標であるPhGAスコアが，カンジダ菌数と有意に関連する因子として示された。

【考察】口腔内のカンジダ菌数は，健常者における体調の変化（寒気），がん患者における侵襲的治療による免疫力の低下（SIVの低下），および自己免疫疾患患者における疾患活動性や免疫抑制状態（PhGA）を反映している可能性が示された。

【結論】本研究は，口腔内カンジダ菌量が宿主の全身の健康状態，疾患の活動性，および免疫状態を反映している可能性を示している。

（論文審査の結果の要旨）

口腔内のカンジダ菌は口腔内環境に影響を受けるが，免疫力の低下によって菌量が増加し発症する口腔カンジダ症の様に全身状態との関連も示唆されている。本研究の目的は被験者の口腔内カンジダ菌量と健康状態，免疫力との関連を調査することで口腔カンジダ菌量から宿主の健康状態を評価することが可能か明らかにすることである。

対象は疾患や既往症のない健常者10名，抗がん治療を行うがん患者10名，免疫抑制治療を行う９名とした。対象者について含嗽液を用いた口腔カンジダ菌量の測定を行い，全身状態，免疫力，疾患の活動性との関連について解析を行った。

全身状態としては体温測定，質問票による自覚症状（寒気，倦怠感）のスコアリング，血清CRP値の測定を行った。免疫力は免疫力スコアSIV（Score of Immunological Vigor）の測定を行った。また自己免疫疾患患者については膠原病内科担当医によるPhGA（Physician Global Assessment）での疾患活動性の評価を行った。

解析の結果，健常者では口腔カンジダ菌量と自覚症状である寒気との有意な関連が認められ，がん患者では免疫力スコアSIVとの有意な関連を認めた。また自己免疫疾患患者では疾患活動性のPhGAスコアとの有意な関連を認め，口腔カンジダ菌量とPhGAスコアには正の相関関係がみられた。

以上の結果を踏まえて，橋詰正夫は次の結論を得た。

１．健常者では感染症の典型的徴候である寒気と口腔カンジダ菌量との関連が示唆された。

２．がん患者では侵襲的治療による免疫力の変化と口腔カンジダ菌量との関連が示唆された。

３．自己免疫疾患患者では疾患の活動性に伴う免疫抑制治療の強度が口腔カンジダ菌量に影響する可能性が示唆された。

１．２．３．より口腔内のカンジダ菌量は全身状態，疾患，免疫を反映している可能性が示されている。よって主査，副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。

Feasibility and Acceptability of Multidisciplinary Group Psychoeducation for Family Members of Adolescent Patients with Anorexia Nervosa（神経性やせ症児をもつ家族に対する多職種の集団心理教育の実施可能性）

中　野　未　来

（論文の内容の要旨）

【はじめに】思春期に発症する神経性やせ症（Anorexia Nervosa：AN）は，家族に大きな心理的負担をもたらす。心理教育は家族への支援として有用である可能性があるが，日本におけるエビデンスは限られている。本研究は，家族を対象とした集団心理教育プログラムの実施可能性と，家族の抑うつ症状および家族機能に対する予備的な効果を検討することを目的とした単群による予備的研究である。

【方法】信州大学医学部附属病院において，ANを有する子どもをもつ家族を対象に参加者を募集した。参加者は，多職種のスタッフが担当する週１回・全４回・１回１時間の集団心理教育に参加した。実施可能性は，ドロップアウト率および参加者からのフィードバックによって評価した。家族の抑うつ症状，生活の質（Quality of Life：QOL），家族機能を，それぞれQuick Inventory of Depressive Symptomatology日本語版（QIDS-J），MOS 36-Item Short-Form Health Survey（SF-36），関西学院版家族適応性・凝集性尺度第Ⅳ版16項目（FACESKG Ⅳ-16）を用いて介入前後で

評価した。また，患児の標準体重比（% ideal body weight：%IBW）も介入前後で評価した。アンケートの自由記述質問はテーマ分析を用いて解析した。

【結果】リクルートされた家族16名のうち13名がプログラムを完遂し，ドロップアウト率は19 %であった。児の%IBW には有意な変化は認められなかった。家族では，抑うつ症状の軽度の低下および SF-36の複数の下位尺度におけるわずかな改善が認められた。また，FACESKG Ⅳ-16における家族凝集性は，より適応的なパターンへと変化した。AN に対する理解は有意に向上し，フィードバックからは，知識の向上や安心感の増加が示された。

【結論】思春期 AN 患者の家族を対象とした集団心理教育は，実施可能で受容性が高いことが示された。臨床的改善は限定的であったものの，家族の QOL が軽度改善，家族凝集性がより適応的な方向へと変化，AN に対する理解の向上が認められた。本研究の予備的結果は，構造化された心理教育の有用性の可能性を支持するとともに，今後はより大規模で対照群を設けた研究が必要であることが示唆された。

（論文審査の結果の要旨）

思春期に発症する神経性やせ症（Anorexia Nervosa：AN）は，家族に大きな心理的負担をもたらす。心理教育は家族への支援として有用な可能性があるが，日本におけるエビデンスは限られている。本研究は，家族を対象とした集団心理教育プログラムの実施可能性と，家族の抑うつ症状および家族機能に対する予備的な効果を検討することを目的とした単群による予備的研究である。

信州大学医学部附属病院において，AN 児をもつ家族を対象に参加者を募集した。参加者は，多職種のスタッフが担当する週１回・全４回，１回１時間の集団心理教育に参加した。実施可能性は，ドロップアウト率および参加者からのフィードバックによって評価した。家族の抑うつ症状，生活の質（Quality of Life：QOL），家族機能を，それぞれ Quick Inventory of Depressive Symptomatology 日本語版（QIDS-J），MOS 36-Item Short-Form Health Survey（SF-36），関西学院版家族適応性・凝集性尺度第Ⅳ版16項目（FACESKG Ⅳ-16）を用いて介入前後で評価した。また，患児の標準体重比（% ideal body weight：%IBW）も介入前後で評価した。アンケートの自由記述質問はテーマ分析を用いて解析した。

その結果，中野は次の結論を得た。

1. リクルートされた家族16名のうち13名がプログラムを完遂し，ドロップアウト率は19 %であった。
2. 児の%IBW には有意な変化は認められなかった。
3. 家族では，抑うつ症状の軽度の低下および SF-36の複数の下位尺度におけるわずかな改善が認められた。
4. FACESKG Ⅳ-16における家族凝集性は，より適応的なパターンへと変化した。
5. 家族の AN に対する理解は有意に向上し，フィードバックからは，知識の向上や安心感の増加が示された。

これらの結果より，AN 児をもつ家族を対象とした集団心理教育は，実施可能で受容性が高いことが示された。家族の QOL が軽度改善，家族凝集性がより適応的な方向に変化，AN に対する理解の向上が認められた。今後はより大規模で対照群を設けた研究が必要であることが示唆された。よって，主査，副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。

Effect of Stride Count on the Validity and Reliability of Autocorrelation-Based Gait Variability Variables in Older Adults Requiring Long-Term Care（ストライド数が要介護高齢者の自己相関に基づく歩行変動性指標の妥当性と信頼性に及ぼす影響）

深町　光太郎

（論文の内容の要旨）

【背景】歩行変動性は，ストライドごとの揺らぎを反映する重要な生理学的指標であり，加齢や疾患に伴う歩行障害と関連する。特に，体幹加速度から算出される自己相関に基づく歩行変動性は高い信頼性を有し，転倒リスクや身体的フレイルの指標として有望視されている。

従来の時空間歩行指標に基づく変動性では，分析するストライド数が再検査信頼性に影響することが報告されており，６ストライド以上が必要とされる。一方，自己相関に基づく歩行変動性指標については，必要なストライド数が明確でなく，先行研究では３～200ストライドと大きなばらつきがある。このストライド数の違いが指標の再検査信頼性にどのような影響を与えるかは，これまで十分に検証されていない。

また，自己相関に基づく歩行変動性指標は，加齢に伴う身体機能の変化を適切に捉えるという併存妥当性が先行研究で示されている。しかし，これらの併存妥当性が分析するストライド数の影響を受けるかどうかは不明であり，検証が必要である。

そこで本研究の目的は，要介護高齢者を対象に，分析するストライド数が自己相関に基づく歩行変動性指標の値，併存妥当性，再検査信頼性に与える影響を検討することである。従来の時空間歩行指標に基づく変動性研究の知見を踏まえ，本研究ではストライド数が併存妥当性と再検査信頼性の双方に影響すると仮定した。

【方法】本研究は横断研究である。対象者は，介護老人保健施設を利用する要介護高齢者から募集し，20 m以上の自立歩行が可能な65歳以上の30名（平均年齢81.9±7.9歳）とした。除外基準には，重度の認知機能障害や歩行器の使用を含めた。

参加者は，第３腰椎棘突起上に三軸加速度計を装着し，20 mの平坦な歩行路を快適歩行速度で歩いた。測定は10分間の休憩を挟む２回のセッションで実施した。

データ解析には解析ソフトMATLABを用い，定常歩行区間から垂直，前後，内外側方向のステップ間変動性およびストライド間変動性を自己相関係数として算出した。ストライド数が自己相関係数の値・併存妥当性・再検査信頼性に与える影響を検討するため，２～10の各ストライドで自己相関係数を算出した。

統計解析では，値の変化は10ストライドの自己相関係数を基準として，２～９の各ストライドで算出した自己相関係数との絶対差を求め，ストライド数を要因とした反復測定一元分散分析で評価した。併存妥当性は，各ストライド数の自己相関係数と年齢・歩行速度・ストライド長・ケイデンスとの相関を，分布に応じてPearsonまたはSpearmanで算出した。再検査信頼性は，２回のセッションにおける各ストライド数の自己相関係数を級内相関係数で評価した。有意水準は$p<0.05$とし，解析にはR 4.2.3を使用した。

【結果】解析対象は30名であった。10ストライド基準値からの絶対差は，ストライド数が２から９へ増加するにつれてすべての自己相関指標で有意に減少した（すべて$p<0.001$）。

また，ストライド数の変化は自己相関係数と年齢関連アウトカムとの相関に影響を与えた。特に垂直方向のストライド間変動性と歩行速度およびストライド長の相関は，ストライド数が増えるほど相関が強くなる傾向がみられた。

さらに，級内相関係数はストライド数の増加に伴って改善し，0.8以上を達成するために必要なストライド数は指標によって異なっていた。

【考察】本研究の結果，分析するストライド数が，要介護高齢者における体幹加速度の自己相関に基づく歩行変動指標の値，併存妥当性，および再検査信頼性に有意な影響を及ぼすことが示された。

分析するストライド数を増やすことで，偶然誤差や加速度信号に含まれるノイズの割合が小さくなり，測定精度が向上すると考えられる。これにより，本研究では10ストライド基準値との絶対差が系統的に減少した。

併存妥当性に関して，測定精度が向上したことで，指標間に存在する生理学的な関連性がより明確に検出されたと考えられる。この知見は，先行研究間で自己相関係数と臨床アウトカムの結果に不一致が見られた

要因の一つとして，分析するストライド数の違いが関与していた可能性を示唆する。

再検査信頼性も，ストライド数の増加に伴い同一参加者内での測定誤差によるばらつきが減少するため級内相関係数が向上したと考えられる。従来の時空間歩行指標に基づく歩行変動性研究では６ストライド程度で安定した推定が可能とされているのに対し，自己相関に基づく歩行変動性指標では，良好な信頼性を得るためにより多くのストライド数（８～９ストライド）を必要とした。

結論として，自己相関に基づく歩行変動性指標では，その妥当性や信頼性を担保するために十分なストライド数を確保する必要がある。今後の研究では，臨床応用や研究における解析するストライド数の標準化の試みが期待される。

（論文審査の結果の要旨）

令和７年12月11日に実施した。まず大学院生から論文の要旨を15分ほどで説明が行われた。その後，主査および副査からの質疑に対して大学院生が応答した。

研究概要：本研究の目的は，要介護高齢者における自己相関に基づく歩行変動指標の値，妥当性，および検査-再検査信頼性に対するストライド数の影響を調査した。30名の被験者が，３軸加速度計を体幹に装着して20メートルの歩行路を歩行した。測定手順は，各２つの連続した試行で構成される２つの歩行セッションとした。体幹加速度信号から自己相関係数を導出した（ストライド数を２～10ストライド，１ストライド単位で変化）。ストライド数が自己相関係数と10ストライド基準値の間の絶対差に及ぼす影響を分析した。さらに，各ストライド数について，自己相関係数と年齢関連アウトカムとの相関，およびこれらの係数の検査-再検査信頼性を評価した。自己相関係数の絶対差はストライド数の増加に伴い減少した。ストライド数の変動は，自己相関係数に関連する年齢関連アウトカムに影響を与えた。検査-再検査信頼性はストライド数の増加に伴い改善した。これらの知見は，ストライド数の変化が要介護高齢者における自己相関に基づく歩行変動指標の値，妥当性，および検査-再検査信頼性に影響することを示唆している。

本研究は要介護高齢者の自己相関に基づく歩行変動指標へのストライド数の影響を明らかにした初めての研究である。本研究の新規性はどのようなものか，さらにストライド数の確定までできなかったのか，疾病特異性はなかったのか，異なるストライド数から臨床的影響はどのようなものがあるか，なぜ自己相関係数はストライド数の影響を受けやすいのか，バイオマーカーとしてどの程度の証拠があるか，対象者の半数以上の除外は結果の外的妥当性にどのような影響を与えるのか，最大10ストライドの制限は分析にどのような影響を与えるのか，絶対差の分析で統計的有意性と臨床的有意性の区別をどう考えるのか，３軸別に差異が示すことの物理的・生理的意味はあるか，どの測定距離でどのストライド数が適切と判断すればよいのか，なぜ年齢との相関欠如が起きたのか，外的妥当性（他の高齢者等へ）の拡大はないか，表中に95 %CI を示すべきではないか，ストライド数と参加者特性との交互作用項の検討は行ったか，等，いくつかの質問および指摘事項に対しても合理的な説明を行うことができ，当該研究の知見と限界の理解と今後の研究課題を示すことができた。審査において質疑に対する申請者の応答は真摯に行われ，その説明も論理的であり，本研究の中心的役割を果たして遂行されたことが伺えた。

以上のことから主査，副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。

Comparison of the kinematic characteristics of stepping movements in the Four Square Step Test among community-dwelling older adults with and without a history of falls（地域在住高齢者における転倒経験の有無による Four Square Step Test のステップ動作の運動学的特性の比較）

渡　邊　雅　英

（論文の内容の要旨）

【目的】地域在住高齢者を対象に，過去の転倒歴より，転倒経験群と非転倒経験群の２群に分け，Four Square Step Test（以下，FSST）のステップ動作における方向別の運動学的特性を定量的に解析・比較し，ステップ動作からみた転倒リスクの具体的な要素を明らかにすること。

【対象】公共施設を利用する65歳以上の地域在住高齢者74名（平均年齢77.6±5.9歳）を対象とした。

【方法】参加者は，過去１年間の転倒歴から転倒経験

群と非転倒経験群の２群に分け，以下の項目について比較を実施した。基本項目は，年齢，身長，体重，転倒状況とし，質問紙調査は Mini-Cog，Fall Risk Index（以下，FRI），Fall Efficacy Scale-International（以下，FES-I）とした。体力的要素は，Timed Up and Go Test（以下，TUG），FSST の総所要時間とし，光学式モーションキャプチャーシステムを使用し，FSST 中の方向別のステップ動作の運動学的特性（ステップ長，ステップ速度，トゥクリアランス）を解析した。統計解析は，両群の比較のため，測定項目に対し，正規性がある場合は対応のない t-test，正規性がない場合は Mann-Whitney の U 検定で検定した。性別は，カイ２乗検定を用いた。有意水準は５％とした。左右・方向別のステップ動作は，探索的研究のため全ての p 値は補正なしの値とした。

【結果】転倒経験群は非転倒経験群と比較した結果，両群間において Mini-Cog の点数，TUG および FSST の総所要時間は有意差がなく，FRI と FES-I の点数は転倒経験群において有意に高い値を示した。FSST のステップ動作における方向別の運動学的特性は，転倒経験群においてステップ長は両脚ともに右方向で有意に短く，ステップ速度は両脚の前方向，右脚の後方，左脚の右方向で有意に遅かった。トゥクリアランスは両群間で有意差がなかった。

【考察】先行研究では，TUG および FSST の所要時間は転倒経験群の方が非転倒経験群よりも遅いことが示されているが，本研究では異なる結果が示された。その背景として，本研究の転倒経験群には，屋外でウォーキング等をしている活動的な高齢者と，屋内でつまずいて転倒した虚弱な高齢者の両者が混在していたことにより，先行研究とは異なる結果が生じた可能性があるものと考えられた。このことから，今後は転倒の原因別に転倒経験群を層別化した上で非転倒経験群と比較することが必要と考えられる。ステップ長に関する先行研究では，高齢者や転倒経験者のステップ長が短いことや側方安定性の制御が難しいことを示唆している。本研究の転倒経験群においても，障害物を跨ぐ際の右側方の安定性を制御する能力の低下により，側方へのステップ長が減少していると考えられた。ステップ速度に関する先行研究では，高齢者や転倒経験者のステップ速度が遅いことが示されており，ステップ動作の準備および開始に関連する神経学的要因の低下と，下肢筋力およびバランス機能に関連する生体力的要因の低下がステップ速度に影響を与えることが示唆されている。本研究においても，転倒経験群のステップ速度の低下には，ステップ動作の制御に関する神経学的要因と，筋力などの生体力学的要因の両方の低下が影響しているものと考えられた。しかし，本研究においては，神経学的な指標である脳波や筋電図，生体力学な指標である筋電図や床反力などを測定していないため，この点については今後の課題と考えられる。トゥクリアランスに関する先行研究では，転倒リスクのある高齢者はトゥクリアランスが低いことが報告されているが，本研究では転倒経験群と非転倒経験群で有意差がなかった。この背景として，先行研究では，一般的に高さ５～25 cm の障害物が使用されていたのに対し，本研究では高さ３cm と低い障害物を使用していることから，障害物をさけるために必要なステップ戦略が異なっていたため，トゥクリアランスに影響がでなかったと考えられた。

以上より，本研究における光学式モーションキャプチャーシステムで計測された Four Square Step Test 実施時の方向特異性を考慮したステップ長およびステップ速度は，地域在住高齢者における転倒経験の有無によって有意な差を示す運動学的特性であることが明らかとなった。さらに，これらの運動学的特性より，迅速かつ大きく足を踏み出すような課題特異性を考慮したステップトレーニングの必要性が示唆された。今後，より簡便かつ容易に，高齢者におけるステップ動作の運動学的特性を定量的に測定・解析できるシステムの開発が必要と考えられた。

（論文審査の結果の要旨）

令和７年９月26日午後３時～４時に実施した。まず大学院生から論文の要旨を15分ほどで説明が行われた。その後，主査および副査からの質疑に対して大学院生が応答した。

研究概要：本研究の目的は，地域在住高齢者74名の過去の転倒歴より転倒経験群27名と非転倒経験群47名の２群に分け，Four Square Step Test（以下，FSST）のステップ動作における方向別の運動学的特性を解析・比較し，ステップ動作からみた転倒リスクの具体的な要素を明らかにすることである。前向きコホートデザイン。主要なアウトカムはステップ長，ステップ速度，トゥクリアランスである。転倒経験群は非転倒経験群と比較した結果，Mini-Cog の点数，TUG および FSST の総所要時間は有意差がなく，Fall Risk Index と Fall Efficacy Scale-International の点数は転倒経験群で有意に高値だった。FSST のステップ動作にお

ける方向別の運動学的特性は，ステップ長は両脚ともに右方向で有意に短く，ステップ速度は両脚の前方向，左脚の右方向，右脚の後方で有意に遅かった。トゥクリアランスは両群間で有意差がなかった。ステップ長およびステップ速度が，転倒リスクのスクリーニング指標として有用である可能性を示唆している。

本研究は高齢者のステップ動作で方向別の運動学的特性の一部が，転倒既往と関連したことを明らかにした初めての研究である。ステップ動作は転倒介入にあたる評価としても重要な視点であり，今後の転倒研究で科学的知見の集積が期待される。当初の研究仮説はどのようなものか，研究計画段階での必要サンプル数はいくつか，調査対象者の運動機能と評価（FSST）は適合していたか，FSST 評価の最もよく反映する対象だったか，FSST を修正する方法は考えたか，FSST 時間による転倒判別の ROC 分析の有無，ROC 分析のカットオフ値はいくつか，TUG テストを評価尺度に用いた理由や他に適切な尺度の検討を行ったか，転倒既往で２群に分類しているが FRI や TUG で分類した場合はどのような結果であったか，２群の差の検定に加えて ROC 分析の実施はどうか等，いくつかの質問および指摘事項に対しても合理的な説明を行うことができ，当該研究の知見と限界の理解と今後の研究課題を示すことができた。審査において質疑に対する申請者の応答は真摯に行われ，その説明も論理的であり，本研究の中心的役割を果たして遂行されたことが伺えた。

以上のことから主査，副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。

Return-to-work support program outcomes for people on leave due to mood and stress-related disorders（気分障害およびストレス関連障害による休職者の職場復帰支援プログラムの成果）

公 家 龍之介

（論文の内容の要旨）

【背景】うつ病（気分障害）やストレス関連障害は有病率が高く再発しやすい。これらの疾患患者による病気休暇は企業（職場）の生産性を低下させ，多大な損失をもたらすため，各国で効果的な復職支援（return to work：RTW）の開発が求められている。本研究の目的は，附属病院のリハビリテーションプログラムとして実施された復職支援（RTW intervention）のアウトカムを調査し，復職と就労継続に関連する要因を探索することであった。RTW intervention の有効性が確認され，復職と就労継続に関連する要因が明らかになれば，気分障害や不安障害等のストレス関連障害による休職者に対する効果的な復職支援の発展に貢献することができる。

【対象と方法】気分障害またはストレス関連障害と診断された休職者を対象に，個別作業療法，心理教育，メタ認知トレーニング，Social Skills Training などを含む週５回の RTW intervention が，３～４か月を１クールとして実施された。終了後１年以内の参加者の復職率と復職後１年間の就労継続率が調査された。また，復職群と非復職群，就労継続群と非継続群で，RTW intervention 前後の精神症状，認知機能，社会適応度，作業遂行能力，復職準備性，気質の尺度得点と変化量を比較し，復職と就労継続に関連する要因をロジスティック回帰分析で探索した。

【結果】47名が研究に参加し41名が RTW intervention を終了した（完遂率87.3％），RTW intervention 後の１年以内に35名（85.4％）が復職し，29名（82.9％）が１年後も就労を継続していた。非復職群（n＝６）はプログラムへの参加率が低く（$p<0.01$），post 評価で神経質の気質が増加し，人間関係と手指の器用さが低下したが，探索的回帰解析では復職に関連する因子は抽出されなかった。非継続群（n＝６）は介入による認知機能改善が少なく，生活リズムの乱れ，うつ症状やパニック症状，非主張的自己表現などがみられ，探索的回帰解析で就労継続に関連する要因として認知機能検査の変化量が抽出されたが，モデルの当てはまりは低かった（AIC＝30.80）。

【結論】提供された RTW intervention は参加者の完遂率，介入終了後１年以内の復職率，復職後１年以内の就労継続率が何れも高く，気分障害とストレス関連障害患者に対する本 RTW intervention の有効性が確認された。しかし，復職および就労継続に関連する明確な因子は抽出できなかった。今後はサンプル数を増やし，対照群を設定した比較試験を実施する必要がある。

（論文審査の結果の要旨）

うつ病（気分障害）やストレス関連障害は有病率が高く再発しやすい。これらの疾患患者による病気休暇は企業（職場）の生産性を低下させ，多大な損失をもたらすため，各国で効果的な復職支援（return to work：RTW）の開発が求められている。

申請者らは，気分障害またはストレス関連障害と診断された休職者を対象に，個別作業療法，心理教育，メタ認知トレーニング，Social Skills Training などを含む週５回の RTW intervention を実施し，復職率と復職後１年間の就労継続率などのアウトカム調査を実施した。

47名が研究に参加し41名が RTW intervention を終了した（完遂率87.3％），RTW intervention 後の１年以内に35名（85.4％）が復職し，29名（82.9％）が１年後も就労を継続していた。非復職群（n＝６）はプログラムへの参加率が低く（p＜0.01），post 評価で神経質の気質が増加し，人間関係と手指の器用さが低下したが，探索的回帰解析では復職に関連する因子は抽出されなかった。非継続群（n＝６）は介入による認知機能改善が少なく，生活リズムの乱れ，うつ症状やパニック症状，非主張的自己表現などがみられ，探索的回帰解析で就労継続に関連する要因として認知機能検査の変化量が抽出されたが，モデルの当てはまりは低かった（AIC＝30.80）。

以上の結果から，申請者は以下の結論を得た。

１．RTW intervention は参加者の完遂率，介入終了後１年以内の復職率，復職後１年以内の就労継続率が何れも高く，気分障害とストレス関連障害患者に対する本 RTW intervention の有効性が確認された。

２．復職および就労継続に関連する明確な因子は抽出することができなかった。今後はサンプル数を増やし，対照群を設定した比較試験を実施する必要がある。

以上より，RTW intervention の有効性が確認され，本 RTW intervention が気分障害や不安障害等のストレス関連障害による休職者に対する効果的な復職・就労支援の発展に貢献することが示唆された。

作業療法を含むリハビリテーション医療のなかで実施する復職・就労支援（RTW intervention）は，世界的にも報告は少なく，先駆的な取り組みといえる。また，就労率，就労継続率は先行研究の結果よりも優れており，RTW intervention の継続と普及啓発の意義は大きい。このため，主査，副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。

Factors associated with physical activity in community-dwelling older adults undergoing rehabilitation : a prospective observational study（リハビリテーションを受ける地域在住高齢者における身体活動量とその関連要因：前向き観察研究）

浅　野　克　俊

（論文の内容の要旨）

【背景】高齢者の身体活動の低下は，フレイル，生活機能障害，要介護状態の進行，さらには自立生活の喪失といった重大な健康問題と密接に関連している。厚生労働省による「健康づくりのための身体活動・運動ガイド2023」では，適切な身体活動の維持・増進が，要介護状態の予防および日常生活動作（ADL）の自立維持に寄与することが示されており，とりわけ地域で生活する要介護高齢者に対する身体活動の評価と介入の重要性が高まっている。

【目的】本研究は，地域在住の要介護高齢者における身体活動を「移動活動（歩行，移動など）」と「生活活動（更衣，排泄など）」に分類し，それぞれの活動量について三軸加速度計を用いて定量的に測定するとともに，身体機能，認知機能，精神機能，睡眠の質，および ADL の自立度との関連を明らかにすることで，今後のリハビリテーション（以下，リハ）介入の基盤構築を目的とした。

【対象と方法】本研究は前向き観察研究として，2020年４月から2022年３月に，訪問または通所リハを受けた地域在住の65歳以上の要介護高齢者を対象に実施された。参加者には，加速度計（Active Style Pro HJA-750C）を腰部に装着して１週間連続で日常生活を過ごしてもらい，身体活動量（Ex）を Metabolic Equivalent of Task（METs）×時間（h）として記録した。移動活動と生活活動の分類は，加速度データのフィルタリング処理によって行われた。さらに，身体機能は Short Physical Performance Battery（SPPB），認知機能は Mini-Mental State Examination-Japanese version，抑うつ傾向は Geriatric Depression Scale（GDS），

睡眠の質は Athens Insomnia Scale（AIS），および ADL 自立度は Functional Independence Measure（FIM）といった臨床指標を収集し，重回帰分析により関連要因を検討した。

【結果】60名の同意取得者のうち，データが有効であった54名を解析対象とした。平均年齢は77.5歳で，介護度は要介護３が最も多く，訪問リハと通所リハの利用者はほぼ均等であった。移動活動の平均は0.17 METs*h/日，生活活動は1.34 METs*h/日と，健常高齢者に比べ著しく低かった（移動活動は男性で８％，女性で13％相当）。特に通所リハ利用者は，広い空間や運動器具，他者との交流機会が活動量の向上に寄与していた一方で，訪問リハ利用者は空間や刺激の制限から活動量が低くなる傾向がみられた。

重回帰分析において，移動活動には身体機能（SPPB：$\beta=0.35$，$p=0.01$），ADL の自立度（FIM：$\beta=0.30$，$p=0.02$），抑うつ傾向（GDS：$\beta=-0.28$，$p=0.03$）が有意に関連していた。生活活動には，ADL 自立度（FIM：$\beta=0.43$，$p<0.001$）および睡眠の質（AIS：$\beta=-0.26$，$p=0.04$）が有意な関連因子として抽出された。とりわけ，GDS スコアの高さは移動活動量の低下と有意に関連し，うつ症状が身体活動に負の影響を及ぼすことが示された。また，AIS スコアが高い参加者ほど生活活動量が低く，睡眠の質が日中の活動レベルを左右している可能性が示唆された。

【考察】本研究から，身体活動を単一の指標ではなく「移動活動」と「生活活動」に分類して評価する意義が明らかになった。特に歩行困難な高齢者にとっては，生活活動が活動量の中心となることから，ADL の質を高めることが全体の身体活動向上に直結する。訪問リハにおいては，個々の住環境に応じた現実的かつ達成可能な目標設定とフィードバックが活動意欲の維持に有効であり，通所リハではグループ運動や器具使用による高強度トレーニングが筋力や持久力の維持・向上に寄与する。さらに，抑うつや睡眠障害といった心理的要因に対しては，運動療法のみならず認知行動療法などの心理的介入も併用することが望まれる。

本研究は横断的観察研究であり，因果関係を直接的に証明するものではないが，地域で訪問および通所リハビリテーションを受けている要介護高齢者を対象に，移動活動と生活活動という２軸で身体活動を詳細に評価した点に独自性がある。今後は，対象者数を拡大した縦断研究を通じて因果関係を明確にし，身体活動量が心身機能や生活機能，QOL に与える影響を検証することで，より効果的な在宅・通所リハプログラムの開発に資するエビデンスを構築することが求められる。

（論文審査の結果の要旨）

地域在住の要介護高齢者の身体活動量は，フレイルや生活機能障害の進行，要介護状態の悪化，自立生活喪失の予防に重要であるが，身体活動を「移動活動」と「生活活動」に分けて評価した研究は十分に行われていない。本研究では，訪問および通所リハビリテーションを受ける地域在住の65歳以上の要介護高齢者を対象に，三軸加速度計を用いて日常生活下での身体活動量を定量的に測定し，身体機能，認知機能，精神機能，睡眠の質，ADL 自立度との関連を明らかにすることを目的とした。

研究デザインは前向き観察研究であり，2020年４月から2022年３月にかけてリハビリテーションを受けた地域在住高齢者60名のうち，有効なデータが得られた54名を解析対象とした。参加者には加速度計を１週間装着してもらい，身体活動量（METs×時間：Ex）を「移動活動（歩行，移動）」と「生活活動（更衣，排泄など）」に分類して記録した。身体機能（SPPB），認知機能（MMSE-J），抑うつ傾向（GDS），睡眠の質（AIS），ADL 自立度（FIM）を評価し，重回帰分析を行った。

その結果，浅野克俊は次の結果を得た。

１．移動活動量の平均は0.17 METsh/日，生活活動量は1.34 METsh/日であり，いずれも健常高齢者と比較して著しく低い値であった（特に移動活動は健常者の８～13％相当）。

２．重回帰分析の結果，移動活動には身体機能（SPPB：$\beta=0.35$，$p=0.01$），ADL 自立度（FIM：$\beta=0.30$，$p=0.02$），抑うつ傾向（GDS：$\beta=-0.28$，$p=0.03$）が有意に関連していた。

３．生活活動には ADL 自立度（FIM：$\beta=0.43$，$p<0.001$）および睡眠の質（AIS：$\beta=-0.26$，$p=0.04$）が有意な関連因子として抽出された。

４．特に GDS スコアが高い者は移動活動量が低く，AIS スコアが高い者は生活活動量が低い傾向にあり，心理的・睡眠因子が身体活動に影響を与える可能性が示唆された。

これらの結果から，身体活動を「移動活動」と「生活活動」に分けて評価する意義が確認され，特に歩行困難な高齢者においては生活活動の自立度向上が活動量全体の改善に重要であることが明らかとなった。また，心理的要因や睡眠の質も身体活動に影響を及ぼす

ことが示され，訪問・通所リハビリテーションでは生活環境や心理的側面を考慮した多面的介入の必要性が示唆された。

以上より，本研究は身体活動の詳細な評価と関連因子の分析を通じて，地域在住要介護高齢者に対する効果的なリハビリテーション介入の基盤構築に貢献するものであると評価され，主査，副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。

Development and validation of prediction models for one-repetition maximum based on bioelectrical impedance analysis in adults of all ages（全年齢層の成人における生体電気インピーダンス分析を用いた最大挙上重量推定モデルの開発と検証）

福　嶋　貴　音

（論文の内容の要旨）

【背景】レジスタンストレーニングは筋力向上および筋肥大を目的とした代表的な運動様式であり，その処方においては，１回だけ挙上可能な最大重量（one repetition maximum：1RM）に基づく相対的強度設定が広く用いられている。しかし，1RM の直接測定は循環器系・筋骨格系への負荷が大きく，測定に時間を要するうえ，特に高齢者やトレーニング初心者に対しては最大努力を要求することによる心理的ストレスも懸念される。これらの問題に対処する手段の一つとして1RM の予測があり，なかでも生体電気インピーダンス分析（bioelectrical impedance analysis：BIA）により得られる骨格筋量を用いた1RM 予測は，対象者への身体的負荷がなく短時間で実施可能な方法として有用である。しかし，BIA を用いた既存の1RM 予測モデルは単一の施設でリクルートした若年者のみを対象として開発されており，適用可能な年齢層が限定されている。また，従来のモデルでは開発に用いたデータセットに対する過剰適合の有無を検証する内的検証が実施されておらず，モデルの汎化可能性に関する検討が不十分である。したがって，本研究の目的は，若年から高齢までの幅広い年齢層の成人を対象として，BIA で測定した骨格筋量に基づく1RM 予測モデルを開発し，その内的検証を行うことである。

【方法】地域在住成人82名（男性40名，女性42名）を対象とした横断研究を実施した。多周波 BIA 体組成計（Innody430，Biospace 社，韓国）を用いて利き脚の骨格筋量および骨格筋指数（骨格筋量を身長の二乗で除した値）を測定した。プレート負荷式45° レッグプレスマシン（MB-LPHS，Super Sports Company 社，日本）を用いて片側レッグプレスの1RM を測定した。従属変数を片側レッグプレスの1RM，独立変数を利き脚の骨格筋量または骨格筋指数，調整変数を年齢・性別（男＝０，女＝１）とする重回帰分析により２つの予測式を作成し，自由度調整済み決定係数（adjusted R^2），推定の標準誤差（standard error of estimate：SEE），%SEE（従属変数に対する SEE の割合）を算出した。内的検証として，1,000回のブートストラップリサンプリングによりモデルの過剰適合を補正した。統計解析には R ver. 4.4.0を用い，有意水準は p＝0.05とした。

【結果】対象者82名の平均年齢は48.6±18.0歳（男性：47.9±18.4歳，20～84歳，女性：49.2±17.8歳，20～80歳）であった。作成された予測モデルは以下の通りである。

１．骨格筋量を用いたモデル

1RM（kg）＝31.27＋8.14×骨格筋量（kg）－0.39×年齢－18.58×性別

adjusted R^2＝0.701，SEE＝16.01kg，%SEE＝26.03 %

２．骨格筋指数を用いたモデル

1RM（kg）＝－32.25＋47.51×骨格筋指数（kg/m^2）－0.46×年齢－15.53×性別

adjusted R^2＝0.737，SEE＝15.00kg，%SEE＝24.39 %

内的検証の結果，過剰適合を補正した精度指標は，骨格筋量モデルで adjusted R^2＝0.677，SEE＝16.82 kg，%SEE＝27.35 %，骨格筋指数モデルで adjusted R^2＝0.715，SEE＝15.81 kg，%SEE＝25.70 % であり，いずれのモデルにおいても大きな過剰適合は認められなかった。

【考察】BIA で測定した利き脚の骨格筋量または骨格筋指数に年齢と性別を加えた予測モデルは，成人期全体を通じて片側レッグプレス1RM を一定の精度で予測し得ることが示された。とくに骨格筋指数を用いたモデルはより高い説明力と予測精度を示した。本研究で開発された予測モデルは1RM 直接測定が困難な対象や，最大負荷に抵抗を示す高齢者およびレジスタンストレーニング初心者などに対して，身体的及び心理的負担の無い強度設定の一助となる可能性がある。一

方で，予測誤差は若年成人を対象とした既存の予測モデルより大きくなった。主な原因として，高齢者を対象としたことにより，年齢に関連した神経筋機能及び筋の組成の変化が影響したことが挙がる。また，対象を幅広くリクルートしたことで，身体活動量や怪我及び痛みの経験に多様性が生じたことも予測誤差が大きくなった原因として考えられる。

【結論】年齢および性別で調整した，BIA を用いて測定した骨格筋量または骨格筋指数から1RM を予測するモデルについて，年齢と性別を問わず幅広い対象への適用可能性が示された。しかし予測誤差は大きくなったため，汎化可能性と予測精度の間にトレードオフの関係がある可能性が示唆された。

（論文審査の結果の要旨）

令和７年12月８日に審査会を実施した。まず大学院生から論文の要旨を15分ほどで説明が行われた。その後，主査および副査からの質疑に対して大学院生が応答した。

研究概要：本研究の目的は，生物電気インピーダンス分析により測定した除脂肪体重（SMM）または除脂肪体重指数（SMI）に基づき，全年齢階層の成人一回最大挙上量（1RM）の予測モデルを開発し，内的妥当性を検証した。被験者は82名（男性40名，女性42名，年齢20～84歳）で，多周波生物電気インピーダンス分析で SMM と SMI を，そして片脚レッグプレスの1RM を測定した。年齢と性別を含む２つの重回帰モデルをフィッティングし，ブートストラップ法により内的妥当性を検証した。SMM を用いたモデルは，補正済み決定係数0.701および推定標準誤差16.01 kg を得た。SMI を用いたモデルはより高い精度であった（補正済み決定係数＝0.737；推定標準誤差＝15.0 kg）。内的妥当性は過度な適合の最小化を示し，最適化補正済み補正決定係数は0.677および0.715で，推定標準誤差は16.82および15.81 kg であった。内的妥当性が検証されたモデルは，広い年齢範囲の成人における片脚レッグプレスの一回最大挙上量をおおむね予測できるが，予測誤差の大きさから慎重な判断が必要である。

本研究は全年齢階層の健康な成人被験者データをもとに，1RM の予測モデルを開発，妥当性検証を行った初めての研究である。1RM 予測モデルの開発は重要な視点であり，今後の筋力評価研究の臨床応用が期待される。当初の1RM モデルの説明変数の選択過程はどのようなものか，両脚レッグプレスではなく片脚を用いたのはなぜか，予測モデルの％SEE が高いことは臨床応用として許容できるのものか，対象者を幅広い年齢階層にしたのはなぜか，予測モデル研究に必要なサンプル数設定の方法はどのようなものがあるか，追加すべき説明変数にはどのようなものがあるか，統計解析方法として年齢と性の交互作用項の投入は行ったか，ブートストラップ法と機械学習にある K-fold cross validation による比較検証の意義はあるか，評価指標としての楽観性の先行研究はどのようなものがあるか，予測モデルの性能は先行研究と同等かそれとも優れているのか等，いくつかの質問および指摘事項に対しても合理的な説明を行うことができ，当該研究の知見と限界の理解と今後の研究課題を示すことができた。審査において質疑に対する申請者の応答は真摯に行われ，その説明も論理的であり，本研究の中心的役割を果たして遂行されたことが伺えた。

以上のことから主査，副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。

Effectiveness of Adding Metacognitive Training to Occupational Therapy in Patients With Schizophrenia Under Long-Term Hospitalization : A Pilot Randomized Controlled Trial（長期入院中の統合失調症患者に対する作業療法にメタ認知訓練を追加する効果：パイロットランダム化比較試験）

春 原 る み

（論文の内容の要旨）

【目的】本研究の目的は，長期入院中の統合失調症患者を対象に，メタ認知トレーニング（MCT）が精神症状および認知機能の改善に及ぼす影響を検討することであった。

【方法】参加者は，日本の私立精神病院に長期入院中の統合失調症患者であった。参加者を作業療法（OT）とメタ認知トレーニング（MCT）を実施した OT＋MCT 群と，OT のみを実施した OT 単独群にランダムに割り付けた。OT＋MCT 群は４か月間にわたり，週１回×60分間の MCT セッションを計16回受けた。介入期間の前後で，日本版モントリオール認知機能評

価（MoCA-J），陽性・陰性症状尺度（PANSS），ベック認知洞察尺度（BCIS），および機能評価尺度（GAF）のスコアを，二要因反復測定分散分析を用いて比較しました。また，年齢関連効果を調査するために，参加者の年齢と MoCA-J の総得点との相関分析を実施した。さらに，OT＋MCT 群を中央値年齢（68歳）で層別化し，各アウトカム指標の変化を群間で比較した。

【結果】41名の参加者の平均年齢は69.22歳で，37歳から79歳まで範囲があり，21名が OT＋MCT 群，20名が OT 単独群に割り当てられた。研究期間中に脱落者はなかった。ベースライン時の MoCA-J 総得点は，OT＋MCT 群で17.67（標準偏差＝5.37），OT 単独群で14.85（標準偏差＝5.95）であり，両群ともに軽度認知障害を示していた。介入の４か月後，両群ともに MoCA-J 得点に上昇傾向が認められた。両群において，時間経過とともに視空間/実行機能（$F=6.09$，$p=0.02$）と総スコア（$F=11.15$，$p<0.01$）に顕著な改善が認められた。ただし，群間効果や相互作用効果は検出されなかった。さらに，年齢と MoCA-J 総スコアの間には有意な負の相関が観察された（$\rho=-0.51$，$p<0.01$）。PANSS では，両群において介入後評価でスコアが低下し，一般精神病理学（$F=12.21$，$p<0.01$）と総スコア（$F=9.02$，$p<0.01$）において，被験者内要因による有意な差が観察された。陰性症状スコアの減少は OT＋MCT 群で大きく群間差を認めたが，時間との相互作用は観察されなかった。68歳以上の参加者では PANSS スコアの減少がより顕著で，陽性症状では有意差はみられなかったが，陰性症状（$p=0.007$，$d=1.77$），一般精神病理（$p=0.001$，$d=2.07$），および PANSS トータルスコア（$p=0.001$，$d=1.72$）では有意な改善が観察された。BCIS スコアと GAF スコアにおいては両群間で有意な差は観察されなかった。

【結論】本研究の結果は，MCT が長期入院中の高齢統合失調症患者にも実施可能であり，OT と組み合わせることで精神症状の改善が見込めることを示唆している。OT＋MCT 群では認知機能に有意な改善は認められなかったが，68歳以上の患者では精神症状の有意な改善が認められた。この結果は，OT＋MCT が高齢患者の持続的な精神症状の管理に特に有効である可能性を示唆している。今後の研究では，より大規模なサンプルを用いて MCT の認知効果について調査し，最適な治療期間と頻度を決定するとともに，薬物療法との相互作用の可能性を探求すべきである。

（論文審査の結果の要旨）

メタ認知トレーニング（MCT）は，患者が自らの認知の偏りに気づき柔軟な思考を促す心理社会的介入である。先行研究では，外来患者を中心に妄想や被害意識の軽減効果が報告されている。しかし，長期入院患者を対象に MCT の効果を検討した研究は少なく，特に作業療法（OT）との組み合わせは十分に検証されていない。

申請者らは，長期入院統合失調症患者において MCT が精神症状および認知機能の改善に及ぼす影響を RCT デザインで検討した。参加者41名（男性26名，女性15名）は OT と MCT を実施した OT＋MCT 群と，OT のみを実施した OT 単独群にランダムに割り付けられた。OT＋MCT 群は４か月間にわたり週１回×60分間の MCT セッションを計16回受けた。介入期間の前後でモントリオール認知機能評価（MoCA-J），陽性・陰性症状尺度（PANSS），ベック認知洞察尺度（BCIS），および機能評価尺度（GAF）のスコアを二要因反復測定分散分析で比較した。また年齢関連効果を調査するために参加者の年齢と MoCA-J の総得点との相関分析を実施した。さらに OT＋MCT 群を中央値年齢（68歳）で層別化し，各アウトカム指標の変化を群間で比較した。

その結果，春原は次の結論を得た。

１．ベースライン時の MoCA-J 総得点は OT＋MCT 群で17.67（SD 5.37），OT 単独群で14.85（SD 5.95）で両群ともに軽度認知障害を示した。年齢と MoCA-J 総スコアの間に有意な負の相関を認めた。

２．介入後の MoCA-J 得点に上昇傾向が認められた。両群において時間経過とともに視空間/実行機能と総スコアに顕著な改善が認められた。群間効果や相互作用効果は検出されなかった。

３．PANSS は両群において一般精神病理学と総スコアの被験者内要因による有意な差を認めた。陰性症状スコアの減少は OT＋MCT 群で大きく群間差を認めたが，時間との相互作用は観察されなかった。

４．68歳以上の参加者では PANSS スコアの減少がより顕著で，陰性症状，一般精神病理および総スコアでは有意な改善がみられた。

５．BCIS スコアと GAF スコアにおいては両群間で有意な差は観察されなかった。

以上より，MCT が長期入院中の高齢統合失調症患者にも実施可能であり，OT と組み合わせることで精神症状の改善が見込めることが示された。

本研究が明らかにしたこれらの結果は，長期入院中の統合失調症患者に対する作業療法の一環としてMCTを取り入れることの有用性を示唆しており，今後のより大規模な検証が期待される。よって，主査，副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。

Characterizing Intra- and Inter-Individual Variability in Nocturnal Sleep Patterns in Alzheimer's Disease Using a Bed Sensor System（ベッドセンサーシステムを用いたアルツハイマー病における夜間睡眠パターンの個人内および個人間変動の特徴）

堂 本 朝 香

（論文の内容の要旨）

【背景】アルツハイマー病（AD）者における睡眠問題には，夜間の頻繁な覚醒や総睡眠時間の減少，夜間の長時間睡眠などがあり，その性質は個人によって異なる。そのため，個人の睡眠パターンを理解し，把握することは，個人に合ったケア戦略を実施する上で重要である。しかし，AD者における睡眠障害を評価するための実用的で有効的な方法のコンセンサスは得られていない。また，ベッドセンサーシステムを用いた筆者らの先行パイロット研究では，AD者において約１か月間に複数の睡眠障害が併存し得ることを報告し，個人内変動の複雑性が明らかになった。しかし，AD者において睡眠障害を長期間測定し，認知機能正常（Cognitively normal；CN）高齢者と比較した研究はない。さらに，睡眠障害パターンが個人内および個人間でどの程度異なるかについては，ほとんど知られていない。

本研究では，ベッドセンサーシステムを用いた長期睡眠モニタリングが，認知機能や睡眠障害のない高齢者と比較して，AD者の個人内および個人間の睡眠障害パターンを分類できるかどうかを検討することである。

【対象と方法】総合病院１施設および高齢者介護施設２施設の看護師・介護職員の紹介により参加者を募集した。AD群の睡眠障害は，看護師または介護職員がNeuropsychiatric Inventory-Nursing Home version（NPI-NH）の「睡眠・夜間行動障害」サブスケールを用いて評価した。CN群の睡眠障害は，Pittsburgh Sleep Quality Index（PSQI）スコア，認知機能障害はMini-Cogスコアで評価した。参加者の年齢，性別，医学的診断，修正Barthel Index歩行スコア（BI歩行スコア）などの人口統計学的情報は，医療記録から取得した。両群の睡眠評価は，眠りSCANシステム（パラマウントベッド社）を用いて，約30日間の睡眠を連続モニタリングした。各参加者について，N-TSTのBoxplotを作成し，個人内変動を分析した。また，各日の夜間総睡眠時間（N-TST）が，360～600分を標準睡眠日，360分未満を短時間睡眠日，600分を超える日を長時間睡眠日とし，３群に分類した。カテゴリー変数は，頻度と割合で表し，AD群とCN群で群間比較を行った。統計的有意水準は$p<0.05$とした。本研究は，信州大学医倫理委員会の承認を得て行った。

【結果】AD患者９名とCN高齢者10名が解析に含まれた。AD群の平均年齢は83.9±6.5歳であり，全参加者が女性であった。AD参加者全員はNPI-NHにおいて軽度の夜間行動と評価された。BI歩行スコアの中央値（四分範囲）は5.0（12.0）であった。CN群では，平均年齢82.1±6.9歳，９名（90％）が女性であった。Mini-Cogスコアは平均4.4±0.8点，PSQIスコアは平均3.6±1.7点であった。BI歩行スコアの中央値（四分範囲）は15.0（10.0）であった。有意な群間差はBI歩行スコアのみで認められた。

AD群では，３つの異なるN-TSTのパターンが認められた：① 主に長時間睡眠日，② 睡眠時間の変動が著しい，③ ほとんどが標準睡眠日のパターンである。標準睡眠日が75％以上を占めるAD参加者は９名中３名（33.3％）であったのに対し，CN参加者では10名中８名（80％）であった。一方，AD参加者の５名（55.6％）が測定期間の40％以上で長時間睡眠日を有しており，このうち４名はBI歩行スコアが低かった。CN群における長時間睡眠日の最大割合は14.8％であった。短時間睡眠は両群で観察された。特にAD群では，短時間睡眠と長時間睡眠が混在するパターンを示す症例があった。

【考察】本研究では，ベッドセンサーシステムによる睡眠モニタリングで，AD者の睡眠障害パターンをCN群と比較した。その結果，医療専門家による評価で軽度の夜間睡眠障害が認められたAD者において，① 一貫して長い睡眠日が続く群，② 長い睡眠日と短い睡眠日が混在する日ごとの変動が大きい群，③ CN

者と比較的類似したパターンを示す群があることが明らかになった。そのため，AD 者における睡眠障害パターンには，著しい個人差と長時間睡眠傾向があり，個別化された睡眠評価・管理の重要性が示唆された。総じて本研究は，従来の評価手法では捉えきれなかった AD 者の睡眠パターンの多様性を，客観的データに基づいて解明した点に独自の意義がある。本手法による継続的なモニタリングとそれに基づく個別化ケアの確立は，AD 者の QOL 維持のみならず，超高齢社会における持続可能な在宅療養支援体制の構築に向けた，重要なエビデンスを提供するものである。

（論文審査の結果の要旨）

アルツハイマー病（AD）者の睡眠障害は，夜間の頻回覚醒や睡眠時間の増減など個人差が大きい。適切なケアの実践には個々のパターン把握が不可欠であるが，実用的かつ客観的な評価法に関するコンセンサスは未だ得られていない。

堂本朝香らは本研究において，AD 者と認知機能正常（CN）高齢者を対象に，ベッドセンサーシステムを用いた長期モニタリングにより両者の睡眠パターンを比較し，AD 者特有の個人内および個人間の睡眠障害パターンの分類・検討を行った。具体的には，AD 群 9 名（NPI-NH で軽度の夜間行動障害あり）と CN 群10名を対象に，マット型睡眠見守りシステム（眠り SCAN）を用いて約30日間の夜間総睡眠時間（N-TST）を連続測定した。各日の睡眠時間を，標準（360～600分），短時間（360分未満），長時間（600分超）の３群に分類し，群間比較および個人内変動の解析を行った。

その結果，本研究では以下の知見が得られた。

1．CN 群では80 %の対象者が標準睡眠日を中心（期間の75 %以上）としていたのに対し，AD 群で同様の安定した傾向を示したのは33.3 %にとどまった。
2．AD 群の睡眠パターンは，① 一貫して長時間睡眠の日が多い群，② 日ごとの変動が著しく短時間と長時間睡眠が混在する群，③ CN 群と比較的類似した標準的な群，の３つに大別された。
3．AD 群の過半数（55.6 %）が測定期間の40 %以上で長時間睡眠を示しており，この傾向は歩行機能（BI スコア）が低い者で顕著であった。

以上より，従来の観察評価では「軽度」と捉えられていた AD 者の中に，著しい長時間睡眠や激しい日差変動といった多様な睡眠異常が存在することが示された。AD 者の睡眠障害に対して画一的な対応は不十分であり，センサー等による継続的なモニタリングと，それに基づく個別化されたケア戦略の確立が必要である。本研究成果は，患者の QOL 維持および持続可能な介護体制の構築に向けた重要なエビデンスを提供するものである。よって，主査，副査は一致して本論文を学位論文として価値あるものと認めた。

Incidence and course of activities of daily living disability over 6 years in community dwelling older adults : Examination stratified by frailty, age, and gender（地域在住高齢者における日常生活活動障害の発生率と６年間の推移：フレイル状態，年齢，性別による層別解析）

古　川　智　巳

（論文の内容の要旨）

【背景】日本では高齢化が急速に進行しており，要介護認定者の増加が国や自治体の財政負担を深刻化させている。特に施設サービスへの依存度が高く，持続可能な介護提供体制の再構築が求められている。要介護認定の要因としては，年齢，性別，身体機能，口腔機能，栄養状態，フレイルなどが指摘され，なかでもフレイルは適切な介入によって改善可能であることから注目されている。フレイルと要介護認定は高齢になるほど，また女性に多く見られる傾向があるが，年齢や性別による層別化分析を行った研究は見当たらない。

本研究では，年齢，性別，フレイル状態を組み合わせた日常生活活動（ADL）障害の発生率の傾向を明らかにし，高齢者の状態に応じた介護予防の効果的な対策を検討することを目的とした。

【対象と方法】対象は長野県飯山市に居住する高齢者4,985名で，年齢は65-74歳，75-84歳，85歳以上の３群に分類した。フレイル状態は基本チェックリストの総得点に基づき，８点以上をフレイル，４-７点をプレフレイル，３点以下をロバストと判定した。アウトカムである ADL 障害は介護保険における要介護２以上と定義した。

年代・性別・フレイル状態による ADL 障害発生との関連を６年間の多変量コックス比例ハザードモデルで検討し，観察期間中の死亡および転出は打ち切り（censored）とした。

層別解析では年代とフレイル状態を組み合わせた9群に分類し，男女別にADL障害の累積発生率をカプラン-マイヤー曲線で示し，ログランク検定およびコックス比例ハザード分析を実施した。

サブ解析として，性差が認められた群において基本チェックリストの領域ごとの該当割合をχ^2検定で比較した。さらに，基本チェックリスト欠損によりフレイル判定できなかった406名を含め，多重代入法を用いた感度分析（総数5,483名）を行った。有意水準は$p<0.05$とした。

【結果】6年間の追跡中に654名がADL障害を呈し，累積発生率は13.1％であった。多変量コックス比例ハザード分析では，75～84歳群のハザード比（HR）は4.12（95％信頼区間［CI］：3.26-5.21），85歳以上群は7.98（95％CI：6.20-10.27）であった。プレフレイルのHRは2.23（95％CI：1.78-2.79），フレイルは4.34（95％CI：3.53-5.34）でいずれも有意であった。男性のHRは1.35（95％CI：1.16-1.58）で，ADL障害発生に最も強く関連する因子は年齢で，次いでフレイル状態が影響していた。多重代入法による感度分析でも同様の結果であった。

層別解析では，65～74歳群のロバストおよびプレフレイル群のADL障害発生率は7％未満であったが，フレイル群は17％と高く性差は認められなかった。一方，75～84歳群ではロバスト群およびプレフレイル群で男性の発生率が女性より高く（ログランク検定：P＝0.045，P＝0.002），プレフレイル群のHRは男性対女性で1.85（95％CI：1.23-2.80，p＝0.003）と有意な性差があった。多重代入データでも同様の結果であった。75～84歳のフレイル群では男女ともADL障害発生率が33～40％に上昇したが，性差は認められなかった。85歳以上群では性差は全体的に認められず，ロバスト群でも男性33％，女性28％と高く，プレフレイル・フレイル群では35～50％に上昇した。

サブ解析で性差が認められた75～84歳群のロバスト群では，男性は女性より認知機能低下の有症率が高く，プレフレイル群では抑うつリスクの有症率が高かった。一方，女性は運動機能低下の有症率が男性より高かった。

【考察】地域在住高齢者を対象に年齢・性別・フレイル状態で層別化し，ADL障害発生率の時間的変化を分析した。65～74歳層ではフレイル群のみ発生率が高く，早期かつ適切な介入が必要であると考えられた。75～84歳層ではロバストおよびプレフレイル群で男性の発生率が女性より高く，男性では認知機能低下や抑うつの有症率が高い一方，女性は運動機能低下の有症率が高かった。これは性差による寿命差や軽度認知障害（MCI），うつ病リスクの違いが影響している可能性があり，この年代の予防戦略には性別考慮が必要と考えられる。85歳以上層では，ロバスト群でもADL障害の発生率が高く，地域活動への積極的参加を促す支援が重要である。また，プレフレイル・フレイル群の高い発生率を踏まえ，個別性に応じた集中的介入が求められる。

以上より，年齢・性別・フレイル状態を組み合わせた層別解析は，今後の介護予防施策や要介護リスク評価の実践に有用な指標となる可能性が示唆された。

（論文審査の結果の要旨）

日本では高齢化の進行に伴い，要介護認定者の増加が大きな社会課題となっており，特にADL（日常生活活動）障害の予防は持続可能な介護保険制度の構築に向けて重要なテーマである。フレイルは適切な介入により改善可能な要因として近年注目されているが，年齢・性別・フレイル状態を組み合わせた層別的な検討は十分ではなかった。本研究では，長野県飯山市に居住する65歳以上の高齢者4,985名を対象とし，年齢（3区分），性別，フレイル状態（ロバスト・プレフレイル・フレイル）を組み合わせ，ADL障害発生のリスク構造を明らかにすることを目的とした。6年間の追跡データを用いたコホート研究であり，アウトカムは介護保険における要介護2以上と定義した。多変量コックス比例ハザードモデルに加え，9群に層別したカプラン-マイヤー解析および性差を中心としたサブ解析を行った。

その結果，以下の知見が得られた。

1．全体解析では，年齢とフレイル状態がADL障害発生の最も強い関連因子であった。75～84歳群（HR＝4.12）および85歳以上群（HR＝7.98）は65～74歳群に比べ著しくリスクが高く，プレフレイル（HR＝2.23），フレイル（HR＝4.34）も有意なリスク上昇を示した。

2．層別解析では，65～74歳群ではフレイルのみ発生率が高く，早期介入の重要性が示唆された。

3．75～84歳群では，ロバストおよびプレフレイルで男性のADL障害発生率が女性より高く，特にプレフレイル群で顕著であった（HR＝1.85）。

4．サブ解析では，性差の背景に，男性では認知機能低下や抑うつ傾向が高いこと，女性では運動機能低

下が高いことが示され，性別に応じた介入の必要性が示唆された。

5．85歳以上群では，全体的に高い発生率を示し，ロバストであっても30％を超える発生が確認された。プレフレイル・フレイルではさらに高率であり，個別性に応じた集中的支援が求められることが示された。

これらの成果から，年齢・性別・フレイル状態を組み合わせた層別化は，高齢者における ADL 障害発生リスクの違いをより精緻に捉えることを可能にし，特に75～84歳層における性差や，85歳以上層のリスクなど，介護予防施策を検討する上で重要な指標となることが明らかとなった。また，フレイル状態に応じた早期介入や，性差を踏まえた予防アプローチの必要性を示す実践的意義の高い研究である。

以上の点から，本研究は地域在住高齢者の介護予防に資する学術的・社会的意義が大きく，エビデンスに基づく施策立案に寄与するものであると評価された。主査，副査は一致して，本論文を学位論文として価値あるものと認めた。

Effect of Computer-Assisted Cognitive Remediation Therapy on Cognition among Patients with Schizophrenia : A Pilot Randomized Controlled Trial（コンピュータ支援認知矯正療法が統合失調症患者の認知に及ぼす効果：パイロットランダム化比較試験）

山主　あゆ美

（論文の内容の要旨）

【目的】統合失調症の認知機能障害は中核的な特徴であり，多くの患者は注意・警戒，言語学習・記憶，遂行機能，言語流暢性，処理速度が障害される。これらの認知機能障害の重症度は日常生活機能と関連し，長期予後に影響を及ぼすため，重要な治療対象となっている。認知機能障害の治療法は薬物療法と非薬物療法に焦点が当てられてきたが，非薬物療法のひとつである認知矯正療法（CR）は薬物療法と比較して有望な結果を示している。しかし，認知矯正療法（CR）プログラムや実施方法についてのコンセンサスは得られていない。そこで我々は高次脳機能トレーニングシステム（RehaCom）の日本語版を用いた CR 療法プログラムを考案した。本研究では，統合失調症患者の認知機能障害対して，通常治療（TAU）に RehaCom を用いた CR 療法プログラムを併用することの実行可能性と有効性を検討した。

【方法】2021年１月から2022年６月にかけて精神科病院の入院患者または外来患者の中から参加者を募集した。基準を満たした参加者に介入前評価を行い，通常治療（TAU）に RehaCom を用いた CR 療法を併用した群（CR＋TAU 群）と，通常治療のみを実施した群（TAU 単独群）にランダムに割り付けた。CR 療法は認知矯正療法士として認定された作業療法士が実施し，コンピューターと口頭によるセッションが含まれた。コンピューターセッションは日本語版 RehaCom ソフトウェアパッケージを使用し，１回60分のセッションを週２回×12週間（計24回），さらに口頭セッションは週１回，日常生活へのブリッジング介入を実施した。主要評価項目として統合失調症認知機能簡易評価尺度（BACS-J），副次評価項目として統合失調症認知評価尺度（SCoRS-J），Quality of Life Scale（QLS）の目的意識・意欲・好奇心の合計，内発的動機付け尺度（IMI），陽性・陰性症状評価尺度（PANSS），陰性症状評価尺度（SANS），および modified GAF-Functioning（mGAF-F）を用い，介入前後（12週間後）に実施した。

【結果】34名の適格性を評価し，基準を満たした30名（男性19名，女性11名）が対象となった。途中 CR＋TAU 群１名，TAU 単独群が２名ドロップアウトし，CR＋TAU 群14名（男性９名，46.57±9.80歳），TAU 単独群13名（男性８名，48.46±10.33歳）が解析対象となった。参加継続率は CR＋TAU 群90％，TAU 単独群87％であった。また，CR＋TAU 群は参加者14名全員がセッションの80％以上を完了した。人口統計学的情報及び介入前評価の尺度スコアは両群で有意な差はなかった。共分散分析の結果，CR＋TAU 群では TAU 単独群と比較し，BACS-J のワーキングメモリ（$F=7.40$，$p=0.04$，$\eta p^2=0.14$），言語流暢性（$F=10.85$，$p=0.01$，$\eta p^2=0.19$）総合得点（$F=14.49$，$p<0.00$，$\eta p^2=0.24$），QLS スコア（$F=47.27$，$p<0.00$，$\eta p^2=0.50$），SANS の快感消失・非社交性（$F=10.66$，$p=0.01$，$\eta p^2=0.19$），mGAF-F（$F=18.72$，$p<0.00$，$\eta p^2=0.29$）で有意な改善が認められた。

【考察】本研究は CR 療法に日本語版 RehaCom を活用することで，統合失調症患者の認知機能改善に有効で

あることを示した初めてのランダム化試験である。参加継続率やセッション完了率からTAUにRehaComを用いたCR療法を併用することの実行可能性が示された。これらはRehaComに搭載されている難易度自動調整機能が参加者のモチベーション維持に寄与したと考えられる。TAUにRehaComを用いたCR療法の併用で認知機能，内発的動機づけ，機能レベルの改善効果が示された。参加者がCRに積極的に参加することで認知機能，内発的動機づけが改善し，作業療法士との口頭セッションおよびTAUに含まれる心理社会的がこれらの改善を実生活に反映させるのに有効であると考えられるRehaComを用いたCR療法をTAUと併用することの，統合失調症患者の認知機能，内発的動機付け，機能レベルの改善効果が検証され，CR療法と他の心理社会的治療を組み合わせることで統合失調症患者の認知機能障害の改善がより促進される可能性が示唆された。これらの結果は統合失調症の治療にCR療法を取り入れる根拠資料となる。しかし，本研究は単施設のパイロット研究であるため，得られた結果の解釈には注意が必要である。今後はサンプル数を増やすとともに，認知機能改善効果の持続性を検討，ならびに非侵襲的脳刺激（NIBS）との併用効果を検討することが課題である。

（論文審査の結果の要旨）

統合失調症の認知機能障害は中核的な特徴であり，障害の重症度は日常生活機能と関連し，長期予後に影響を及ぼすため，重要な治療対象となっている。認知機能障害の治療法として，認知矯正療法（CR）は有望な結果を示している。しかし，CRプログラムや実施方法についてのコンセンサスは得られていない。

申請者らは高次脳機能トレーニングシステム（RehaCom）の日本語版を用いたCR療法プログラムを考案し，統合失調症患者の認知機能障害対して，通常治療（TAU）にRehaComを用いたCR療法プログラムを併用することの実行可能性と有効性を検討した。

被験者は男性19名と女性11名の計34名であった。通常治療（TAU）にRehaComを用いたCR療法を併用した群（CR＋TAU群）と，通常治療のみを実施した群（TAU単独群）にランダムに割り付けられた。主要評価項目として統合失調症認知機能簡易評価尺度（BACS-J），副次評価項目として統合失調症認知評価尺度（SCoRS-J），Quality of Life Scale（QLS）の目的意識・意欲・好奇心の合計，内発的動機付け尺度（IMI），陽性・陰性症状評価尺度（PANSS），陰性症状評価尺度（SANS），およびmodified GAF-Functioning（mGAF-F）を用い，介入前後（12週間後）に実施された。

その結果，山主は次の結論を得た。

1．参加継続率はCR＋TAU群90％，TAU単独群87％であった。また，CR＋TAU群は参加者全員がセッションの80％以上を完了した。

2．CR＋TAU群ではTAU単独群と比較し，BACS-Jのワーキングメモリ，言語流暢性，総合得点，QLSスコア，SANSの快感消失・非社交性，mGAF-Fで有意な改善が認められた。

以上より，TAUにRehaComを用いたCR療法を併用することで，統合失調症の認知機能障害に対して改善効果が期待できることが示された。本研究が明らかにしたこれらの結果は，CR療法が統合失調症患者の社会復帰に寄与する可能性を示唆しており，統合失調症の治療にCR療法を取り入れる根拠となり得るものである。よって，主査，副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。

Performance and satisfaction with meaningful occupations as predictors of health-related quality of life among community-dwelling older adults: a cross-sectional study in rural Japan（地域在住高齢者における意味のある作業の遂行度および満足度と健康関連QOLとの関連：日本の農村地域における横断研究）

小　渕　浩　平

（論文の内容の要旨）

【背景】本研究は，日本の農村地域に暮らす高齢者を対象に，意味のある作業（meaningful occupations）の「遂行度」および「満足度」と，健康関連QOL（Health-Related Quality of Life：HRQOL）との関連を明らかにすることを目的とした横断的研究である。近年，人生100年時代を迎え，高齢期における生活の質の向上が重要視される中，作業療法の専門領域では，本人にとって意味のある作業への関与が，健康や幸福感に寄与するとの知見が蓄積されている。しかし，大規模な

量的データを用いてHRQOLとの関連を検討した研究は限られており，特に農村地域の高齢者を対象としたエビデンスの蓄積が求められていた。

【目的】本研究の目的は，① 地域在住高齢者がどのような意味のある作業を行っているのかを明らかにし，② それら作業の遂行度および満足度とHRQOLとの関連を検討することである。

【方法】本研究は，長野県小布施町に居住する，要介護認定を受けていない65歳以上の住民3,184名の中から，無作為抽出された1,600名に郵送調査を実施した横断的観察研究である。2023年３月に調査票を配布し，1,183名（回収率74％）から回答を得た。うち，有効な回答が得られた1,066名を分析対象とした。

調査項目には，年齢・性別・同居状況・経済状況などの基本属性に加え，喫煙・飲酒習慣，基礎疾患（高血圧，糖尿病，脳血管疾患，心疾患），および身体・認知・心理・社会機能を把握するための「基本チェックリスト」25項目を含めた。HRQOLの評価には，日本語版の「EuroQol 5 Dimension 5 Level」（EQ-5D-5L）を用い，５つの健康領域（移動，身の回りの管理，日常生活，痛み・不快感，不安・抑うつ）の状態を5段階で回答させ，スコア化した。

意味のある作業については，自由記述で回答を得て，作業療法実践枠組（Occupational Therapy Practice Framework）に準拠して６つのカテゴリに分類した。作業１件ごとに「遂行度（うまくできているか)」および「満足度（どれだけ満足しているか)」を１～10点で自己評価させた。

統計解析は，まず意味のある作業の有無による群間比較を行い，次に年齢群（65～74歳と75歳以上）や性別による作業傾向をχ^2検定で検討した。さらに，健康関連QOLを従属変数とし，意味のある作業の遂行度・満足度を独立変数，その他の背景因子や健康状態を共変量とした重回帰分析を行った。

【結果】分析対象者1,066名の平均年齢は76.2歳，女性は56.9％であった。意味のある作業を１件以上記載した参加者は全体の87.0％であった一方，「意味のある作業なし」と回答した者は13.0％であった。年齢群別に見ると，「意味のある作業なし」と回答した者の割合は65～74歳で9.4％，75歳以上で16.2％と有意に高かった（$p=0.001$）。

意味のある作業の内容として最も多く挙げられたのは「仕事（有償・無償を含む)」で29.4％，次いで「余暇活動」（21.1％）および「社会参加」（18.2％）であった。性別による傾向として，男性は「仕事」，女性は「家事」や「社会参加」を挙げる傾向がみられた。

重回帰分析の結果，年齢，性別，経済状況，身体・認知・心理・社会的要因を統制した上でも，意味のある作業の遂行度（標準化偏回帰係数$\beta=0.117$，$p<0.001$）および満足度（$\beta=0.142$，$p<0.001$）は，健康関連QOLと有意な正の関連を示した。一方で，作業カテゴリそのもの（仕事，余暇，社会参加など）はHRQOLと有意な関連を示さなかった。

【考察】本研究は，農村地域に暮らす高齢者にとって，意味のある作業への関与の中でも，遂行の程度や満足感が健康関連QOLの高さと関連していることを初めて大規模に示した研究である。特に，就労年齢を過ぎた後も「仕事」が意味のある作業として挙げられていた点は，農業など自営的な生業や地域文化の影響といった背景が考えられる。また，75歳以上で意味のある作業を持たない者の割合が高まっていたことから，加齢による機能低下や喪失体験により，新たな作業を見出しにくくなっている実態が示唆される。

作業療法士をはじめとする支援専門職には，高齢者の価値観や地域特性を踏まえた上で，作業の継続や再発見を支援する役割が求められる。本研究の成果は，地域包括ケアや介護予防の実践において，作業療法の専門性を活かした介入の有用性を示すものであり，今後の地域診断や支援戦略の立案に貢献する知見となる。

（論文審査の結果の要旨）

地域在住高齢者の生活の質（QOL）向上は，健康長寿社会の実現に向けた重要な課題であり，特に本人にとって意味のある作業（meaningful occupations）への関与が，心身の健康や幸福感に与える影響に注目が集まっている。しかし，意味のある作業の「遂行度」および「満足度」と健康関連QOL（HRQOL）との関連について，大規模な量的調査を通じて明らかにした研究は少なく，特に農村地域高齢者を対象としたエビデンスの蓄積が求められていた。

本研究では，日本の農村地域に暮らす要介護認定を受けていない65歳以上の住民を対象に，意味のある作業の遂行度・満足度と健康関連QOLとの関連を明らかにすることを目的とした。研究デザインは横断的観察研究であり，長野県小布施町に居住する3,184名のうち，無作為に抽出した1,600名に郵送調査を行い，1,066名の有効回答を得て分析対象とした。調査票では，自由記述で得られた作業内容を作業療法実践枠組（OTPF）に基づき６カテゴリに分類し，各作業につ

いて遂行度および満足度を１－10点で自己評価させた。HRQOL の評価には EQ-5D-5L を用い，基本属性や健康状態に関する25項目のチェックリストも併せて収集した。

その結果，小渕浩平は次の知見を得た。

１．分析対象者の平均年齢は76.2歳で，87.0％が１件以上の意味のある作業を記載。「意味のある作業なし」と回答した者は13.0％で，75歳以上ではその割合が有意に高かった（p＝0.001）。

２．最も多かった作業は「仕事（有償・無償含む）」（29.4％），次いで「余暇活動」（21.1％），「社会参加」（18.2％）であった。性別による違いもみられ，男性は「仕事」，女性は「家事」や「社会参加」を多く挙げていた。

３．重回帰分析では，年齢・性別・経済状況・健康状態を統制したうえで，遂行度（β＝0.117，p＜0.001）および満足度（β＝0.142，p＜0.001）は HRQOL と有意な正の関連を示した。

４．一方，作業のカテゴリ（仕事，余暇，社会参加など）は HRQOL と有意な関連を示さず，内容よりも遂行や満足の質が QOL に影響を及ぼす可能性が示唆された。

これらの結果から，農村地域に暮らす高齢者にとって，意味のある作業への関与は生活の質に密接に関係しており，特に遂行度や満足度が高いほど HRQOL も良好であることが明らかとなった。また，高齢になるほど作業を持たない傾向が強まることから，支援職には作業の継続や再発見を促す役割が求められる。

本研究は，意味のある作業と HRQOL の関連性を大規模に検討した先駆的研究であり，作業療法の専門性を活かした地域包括ケアや介護予防の実践において重要な示唆を与えるものであると評価され，主査，副査は一致して本論文を学位論文として価値あるものと認めた。