






氏 名	竹中 賢
<p>論文題目(欧文の場合,和訳を付すこと)</p> <p>Serum level of osteopontin as a prognostic factor in patients who underwent surgical resection for non-small-cell lung cancer.</p> <p>(血清中オステオポンチン濃度は非小細胞肺癌切除症例の予後因子となり得る)</p>	
<p>論文要旨</p> <p>研究の目的</p> <p>肺癌の治療成績は例え進行度が早期のものであっても良好とはいえず,感度の高いバイオマーカーの探索は肺癌の治療成績向上にとって必要と考えられる。</p> <p>オステオポンチン(OPN)は細胞外マトリックスにもサイトカインにも分類される糖蛋白で,炎症,免疫調節,組織リモデリング,癌転移などに関わるといわれ,肺癌組織におけるOPNの過剰発現が非小細胞肺癌の予後と相関するといわれている。今回,非小細胞肺癌切除例における血清中 OPN とその予後について検討した。</p>	
<p>方法</p> <p>2004年から2007年において当科で完全切除を施行した非小細胞肺癌患者326例のうち術前血清を評価し得た253例を対象とし,血清中 OPN の濃度測定はELISA法を用いて測定した。臨床病理学的背景としては年齢,性別,肺癌組織型,病理病期を評価し,血清 OPN 濃度との関連,さらに予後との関連を評価した。</p> <p>生存期間は手術施行日から死亡または最終確認日までとし,統計的有意性は,カイ二乗検定またはフィッシャーの検定を用いて評価した。生存曲線はKaplan-Meier法にて算出し,生存の差はログランク検定またはWilcoxon検定により分析した。多変量解析は,コックスの比例ハザードモデルに従って行った。</p>	
<p>結果</p> <p>術前化学療法施行例と透析症例を除外した244例の評価を行った。244例のうち男性166例,女性78例で平均年齢は69.8(18-85)歳であった。組織型別には腺癌172例(70.5%),扁平上皮癌49例(20.1%),その他23例であり,術式は肺全摘9例(3.7%),2葉切除12例(4.9%),肺葉切除188例(77.1%),区域切除19例(7.8%),部分切除16例(6.6%)であった。244例の術前血清 OPN の平均値は87.6ng/mlであり,90ng/mlを超える群を高値群とした。患者背景としては男性,扁平上皮癌の症例において各々有意に血清中 OPN 値は高かったが,臨床病期と血清 OPN の間には有意な相関は認めなかった。</p> <p>術後5年生存率については血清 OPN 値高値群は62.5%,低値群は81.7%であり,血清 OPN 値高値群は有意に予後不良であった。病理病期別にみても,stage I期症例及びstage III期症例においては血清 OPN 値高値群は有意に予後不良であった。組織型別にみても,扁平上皮癌症例では有意な差は認めなかったが,腺癌症例においては血清 OPN 値高値群は有意に予後不良であった。病理学的胸膜浸潤,血管浸潤,リンパ管浸潤の検討では,胸膜浸潤陽性例・血管浸潤陽性例では有意に血清 OPN 値が高値であった。また,術後生存における予後因子について多変量解析を行ったが,血清中 OPN 高値群は男性例,N因子陽性例とともに独立した予後不良因子であった。</p>	
<p>考察</p> <p>男性,扁平上皮癌の症例において血清 OPN は高値であり,血清 OPN 高値群では予後不良であった。組織型別では腺癌症例では血清 OPN 高値は予後不良因子であった。臨床病期別にみても I 期, III期症例では血清 OPN 高値群は予後不良であり,胸膜浸潤陽性,微小血管浸潤陽性症例においては血清 OPN が高値であった。これらの結果は肺癌術後の追加治療を行う患者の選択においても血清 OPN は有用かもしれないことを示唆する。</p>	
<p>結論</p> <p>非小細胞肺癌切除症例において術前血清中 OPN 高値例は予後不良であり, OPN 高値例は胸膜浸潤,血管浸潤が高度であった。血清 OPN は非小細胞肺癌症例におけるバイオマーカーとなり得る。</p>	

学位論文審査結果要旨

氏 名	竹 中 賢						
論文審査委員	主査 所属	環境・産業生態系	保健・疫学	部門	松田 晋哉		
	副査 所属	障害機構	系	災害外科	部門	平田 敬治	
		障害機構	系	災害医学	部門	藤本 直浩	
			系		部門		
			系		部門		

論 文 題 目

Serum level of osteopontin as a prognostic factor in patients who underwent surgical resection for non-small-cell lung cancer.

(血清中オステオポンチン濃度は非小細胞肺癌切除症例の予後因子となり得る)

学位論文審査結果要旨

我が国のがん死因の第一位である肺癌の治療成績は近年大幅に改善している。しかし、肺癌は早期癌であってもその予後は良好ではない。肺癌の治療成績向上のためには、その経過観察のための感度の高いバイオマーカーの探索が必要である。そこで研究者らは炎症、免疫調節、組織リモデリング、癌転移などに関わるといわれている細胞外マトリックス及びサイトカインに分類される糖蛋白であるオステオポンチン(OPN)に着目して非小細胞肺癌切除例における血清中 OPN とその予後について検討した。

2004年から2007年において産業医科大学第二外科で完全切除を施行した非小細胞肺癌患者326例のうち術前血清を評価し得た253例を対象とし、血清中 OPN を ELISA 法を用いて測定し、予後との関連を検討した。生存期間は手術施行日から死亡または最終確認日までとし、分析はKaplan-Meier法(ログランク検定またはWilcoxon検定)とコックスの比例ハザードモデル(年齢、性別、肺癌組織型、病理病期を共変数とし、血清 OPN 濃度と予後との関連を分析)を用いた。なお、比較可能性を保障するために術前化学療法施行例と透析症例を除外した。

分析対象は244例でその性別内訳は男性166例、女性78例で平均年齢は69.8(18-85)歳であった。組織型別には腺癌172例(70.5%)、扁平上皮癌49例(20.1%)、その他23例であり、術式は肺全摘9例(3.7%)、2葉切除12例(4.9%)、肺葉切除188例(77.1%)、区域切除19例(7.8%)、部分切除16例(6.6%)であった。244例の術前血清 OPN の平均値は87.6ng/mlであった。血清 OPN についてはROC分析を行い90ng/mlを超える群を高値群とした。二変量間の分析結果では男性、扁平上皮癌の症例において有意に血清中 OPN 値は高かったが、臨床病期と血清 OPN の間には有意な相関は認めなかった。

血清 OPN 値高値群と低値群の術後5年生存率を比較すると前者が62.5%、後者が81.7%であり、血清 OPN 値高値群は有意に予後不良であった(p<0.01)。病理病期別の検討ではstage I期症例及びstage III期症例においては血清 OPN 値高値群は有意に予後不良であった。組織型別にみても、扁平上皮癌症例では有意な差は認めなかったが、腺癌症例においては血清 OPN 値高値群は有意に予後不良であった。病理学的胸膜浸潤、血管浸潤、リンパ管浸潤の検討では、胸膜浸潤陽性例・血管浸潤陽性例では有意に血清 OPN 値が高値であった。術後生存における予後因子に関するコックスの比例ハザードモデルによる分析結果では、血清中 OPN 高値群、男性、N因子陽性が予後不良に有意に関連する因子であった。以上の結果から血清 OPN は非小細胞肺癌症例におけるバイオマーカーとなり得ることが示唆された。

本研究は非小細胞肺癌症例におけるバイオマーカーとしての血清 OPN の意義を評価した初めての臨床研究であり、今後臨床現場での応用が期待される貴重な知見を明らかにしたものである。以上より本学の学位論文として適格であると判断した。

平成 29 年 2 月 13 日

氏 名	石井 雅宏
論文題目 (欧文の場合、和訳を付すこと)	
CCL2 level is elevated with metabolic syndrome and CXCL10 level is correlated with visceral fat area in obese children. (肥満児で CCL2 はメタボリックシンドロームで上昇し、CXCL10 は内臓脂肪面積と相関する)	
論文要旨【目的】近年、小児の肥満やメタボリックシンドローム (以下 MS) は増加傾向にある。小児肥満は小児期にすでに健康障害が出現することだけでなく、高率に成人肥満に移行するため、その病態の解明は小児科学のみでなく予防医学としても重要な課題である。現在、成人肥満の中心的な病態は慢性炎症であるとされており、それにいくつかのケモカインが重要な役割を果たしていると報告されている。その一方で、成人肥満や MS へ移行するリスクが高く、予防医学的観点からの重要である小児肥満ではケモカインに関する詳細な検討はほとんどされていない。本研究では①肥満児において、MS 関連因子とケモカインの関連性②肥満児において MS の有無とケモカイン濃度との相関の2点を明らかにすることを主目的とした。【方法】2006年から2014年まで当院当科の肥満外来に通院し、肥満率が20%を超え、インフォームドコンセントを取得した6歳以上の小児44名(男児26名、女児18名)を対象とした。身長、体重、腹囲、血圧の測定、内臓脂肪(以下 VFA)や皮下脂肪の CT での計測、アディポネクチンを含む代謝因子の検査および CCL2、CCL5、CXCL10 のケモカインを測定した。また、対象児は小児内分泌学会の基準に従い、軽度から中等度肥満 (肥満率 20%以上 50%未満) と高度肥満(肥満率 50%以上)の2群および MS もしくは非 MS の2群に分類した。軽度から中等度肥満群が22名(男児14名)、高度肥満22名(男児11名)、MS 群18名(男児8名)、非 MS 群26名(男児18名)であった。2群間の有意差はマン・ホイットニーの U 検定、2変数の相関についてはスピアマンの順位相関分析を用い、 $P < 0.05$ を有意とした。【結果】MS 関連因子とケモカインの関連性については(1)CXCL10 は MS 関連因子5つ(VFA、空腹時血糖、ALT、尿酸、総コレステロール)と有意な相関を示した(2)軽度から中等度肥満群で CXCL10 は VFA と有意に正の相関($r=0.760, p<0.001$)を示した(3)高度肥満群で CCL2 は VFA と有意に正の相関($r=0.441, p=0.040$)を示した の3点が明らかになった。MS の有無とケモカイン濃度との相関については(1)CCL2 のみが非 MS 群と比べて MS 群で有意に高値($p < 0.05$)であったことが明らかになった。【考察】肥満の早期では、脂肪組織において、脂肪細胞の肥大化、増殖が認められる。その後、脂肪組織での CCL2 産生が亢進し、単球の流入が促進され、慢性炎症の状態に進行する。近年、単球流入の前に CD8 陽性 T リンパ球や好中球が脂肪組織に流入することが報告された。CD8 陽性 T リンパ球と好中球はともに CXCL10 のレセプター (CXCR3)を発現し、CXCL10 により活性化する性質を持つ。これらの知見と今回の研究結果、つまり CXCL10 は複数の代謝因子との相関を示し、軽度から中等度肥満で VFA と正の相関を示したこと、一方で CCL2 は高度肥満で VFA と正の相関を示し、MS 群で有意に高値であったことから、肥満のステージにおけるケモカインの役割を考察すると、CXCL10 は肥満早期に重要な役割を担うケモカインで、CCL2 は肥満後期に重要な役割を果たすケモカインである可能性が考えられた。【結論】小児肥満 44 人で CCL2、CCL5、CXCL10 を MS 関連因子との相関および MS 合併の有無での比較を行った。CXCL10 は肥満早期に重要な役割を担うケモカインである可能性が示唆された。CCL2 は肥満後期および MS の進行に重要な役割を果たすケモカインであることが示唆された。	

学位論文審査結果要旨

氏 名	石井 雅宏					
論文審査委員	主査 所属	生体情報 系	生理情報 部門	尾辻 豊	尾辻 豊	尾辻 豊
	副査 所属	生体適応 系	機能調節 部門	上田 陽一	上田 陽一	上田 陽一
	副査 所属	環境・産業生態 系	保健・疫学 部門	松田 晋哉	松田 晋哉	松田 晋哉
			系	部門		印
			系	部門		印

論文題目 (欧文の場合、和訳を付すこと)

CCL2 level is elevated with metabolic syndrome and CXCL10 level is correlated with visceral fat area in obese children.

(肥満児で CCL2 はメタボリックシンドロームで上昇し、CXCL10 は内臓脂肪面積と相関する。)

論文要旨

【背景】小児の肥満やメタボリックシンドローム (以下 Mets) は増加傾向にある。成人肥満の中心病態は慢性炎症であり、CCL2・CCL5・CXCL10 等が重要な役割を果たすことが報告されている。しかしながら、小児肥満や小児 Mets においてこれらのケモカインの役割に関する詳細な検討はされていない。

【目的】小児肥満や小児 Mets において CCL2・CCL5・CXCL10 等と肥満や Mets 関連因子との関連性を検討する。

【方法】対象は、産業医科大学病院小児科の肥満外来に通院し、肥満率が 20% を超え、インフォームドコンセントを取得できた 6 歳以上の小児 44 名 (男児 26 名、女児 18 名)。身長・体重・腹囲・血圧を測定し、内臓脂肪 (VFA) や皮下脂肪面積を CT で計測し、アディポネクチンを含む代謝因子の検査および CCL2・CCL5・CXCL10 を測定した。また、小児内分泌学会の基準に従い、軽度から中等度肥満 (肥満率 20~50% 未満) と高度肥満 (肥満率 50% 以上) の 2 群に分類し、さらに Mets および非 Mets の 2 群に分類した。

【結果】1) CXCL10 は Mets 関連因子 5 つ (VFA・空腹時血糖・ALT・尿酸・総コレステロール) と有意な相関を示した。2) 軽度から中等度肥満群で CXCL10 は VFA と有意な正相関 ($r=0.76, p<0.001$) を示した。3) CXCL10 は高度肥満群においては VFA と有意な正相関を示さず、また Mets の有無によっても差はなかった。4) CCL2 は肥満者全体では VFA と有意な正相関を示さなかったが、高度肥満群で VFA と有意な正相関 ($r=0.44, p=0.04$) を示した。5) CCL2 のみが非 Mets 群と比べて Mets 群で有意に高値 ($p<0.05$) であった。

【考察】これまで成人肥満や Mets において CCL2・CCL5・CXCL10 等が重要な役割を果たすことが報告されてきたが、本研究で初めて小児肥満における軽~中等度肥満および高度肥満における CCL2・CCL5・CXCL10 動態や Mets の有無によるケモカイン濃度の違いが明らかとなった。近年、肥満の早期において CXCL10 と関連する CD8 陽性 T リンパ球や好中球が脂肪組織に流入し、その後 CCL2 産生が亢進し単球の流入や慢性炎症が形成されることが動物実験で報告されている。今回の研究において、CXCL10 が多くの代謝因子と有意な相関を示し、主として軽度から中等度肥満で VFA と正の相関を示した。これらは CXCL10 が比較的早期の小児肥満で重要な役割を果たしていることを示唆する。一方で CCL2 は高度肥満で VFA と正の相関を示し、Mets 群で有意に高値を示す唯一のケモカインであった。CCL2 は肥満後期に重要な役割を果たすケモカインである可能性が考えられた。

【結論】小児肥満例において、CXCL10 は多くの Mets 関連因子と正相関し軽度から中等度肥満群で VFA と有意な相関を示したが、CCL2 は高度肥満で VFA と正の相関を示し Mets 群で有意に高値であった。肥満から Mets 発症へ至る過程において時期により異なるケモカインが病態に重要な役割を果たしていることが示唆された。

【審査結果】

臨床的意義も大きく本学学位に値すると判断した。