

氏名

檜山 国宣

論文題目(欧文の場合、和訳を付すこと)

Coronary plaque progression of non-culprit lesions after culprit percutaneous coronary intervention in patients with moderate to advanced chronic kidney disease: Intravascular ultrasound and Integrated backscatter intravascular ultrasound study

(中期及び晩期慢性腎臓病では PCI 施行後に非責任冠動脈プラークが進展する：血管内超音波および Integrated backscatter 血管内超音波を用いた検討)

論文要旨

【目的】慢性腎臓病 (CKD) では心血管疾患の合併が多く予後不良となるため、冠動脈硬化進展機序の解明やその予防が重要な課題である。これまでの研究において、腎機能障害が冠動脈内のプラーク増加や心血管イベント発生に関連していることが明らかとなり、また冠動脈インターベンション (PCI) 後の心血管イベントは、その責任病変だけでなく非責任病変も関連していることが示唆されている。一方、冠動脈疾患に対する PCI 後の合併症予防やその 2 次予防においてスタチン治療が有効であるが、初期から中期の CKD に比べて晩期 CKD での効果は不十分であることが予想される。本研究では CKD 患者を対象として、PCI 後スタチン投与下における慢性期の非責任冠動脈病変のプラーク量を血管内超音波 (IVUS) を用いて解析し、その変化量を捉え、晩期 CKD を含めた CKD 各病期との関連について検討した。また Integrated backscatter 血管内超音波 (IB-IVUS) を用いて冠動脈プラーク組織性状変化と CKD 各病期との関連についても同様の追加解析を行った。

【方法】PCI 連続 466 症例の内、PCI 標的血管近位部に非責任冠動脈病変があり、PCI 治療直後 (ベースライン) および 8 ヶ月後 (フォローアップ) に IVUS および IB-IVUS による解析を行い、冠動脈プラーク量およびその組織性状の変化について評価可能であった 113 症例を対象とした。全症例を PCI 施行時の CKD 病期によって 4 群 (CKD-1; CKD 病期 1, 18 症例 18 病変、CKD-2; CKD 病期 2, 42 症例 42 病変、CKD-3; CKD 病期 3, 29 症例 29 病変、CKD4-5; CKD 病期 4 および 5, 24 症例 24 病変) に群分けし、各群の冠動脈プラーク量およびプラーク組織性状変化について比較検討した。全症例に対しスタチンを含めた至適薬物療法を標準ガイドラインに沿って行った。

【結果】ベースラインおよびフォローアップにおけるプラーク量は、他の群に比べ CKD4-5 が有意に多かった。8 ヶ月のフォローアップ中、CKD-3 (+ 4.6 mm³, p<0.001) および CKD4-5 (+ 9.8 mm³, p<0.001) では有意なプラーク量増加が見られたのに対し、CKD-1 (- 5.4 mm³, p=0.002) および CKD-2 (- 3.2 mm³, p=0.001) では有意な減少が見られ、プラークの変化量はベースラインの予測糸球体濾過量 (eGFR) と有意な相関を認めた。多変量解析による冠動脈プラーク進展に関する予測因子の検討では、中期及び晩期 CKD が独立した冠動脈プラーク進展の予測因子であった。また、IB-IVUS によるプラーク組織性状解析では、CKD-3 (+ 4.6 mm³, p<0.001) および CKD4-5 (+ 5.4 mm³, p<0.001) において脂質成分が有意に増加していたのに対し、CKD-2 (- 2.7 mm³, p<0.05) では有意な減少を認めた。さらに CKD4-5 では線維成分の有意な増加が認められた。

【考察】本研究では、PCI 後標準薬物治療下において非責任冠動脈プラーク形成や形態の変化が CKD の病期と関連があることが示された。これまでの報告では CKD 初期においてストロングスタチンによる冠動脈プラーク退縮効果が見られているが、本研究においても CKD-1 および CKD-2 において同様の結果が示されており、PCI 後の標準治療として投与したスタチンが効果的であった可能性が考えられた。一方、CKD-3 および CKD4-5 ではプラーク量増加を認め、CKD 中期及び晩期においてはスタチンを含む薬物治療の効果が減弱する可能性が示唆された。プラーク組織性状については、これまでの報告では腎機能障害が脂質成分増加と線維成分減少に関連していることが示されているが、本研究では CKD-3 がこれと一致した組織変化であった。一方、CKD4-5 では線維成分の増加を認められたが、原因として CKD-5 に含まれる透析患者に特徴的な冠動脈中膜肥厚を反映している可能性が推察された。

【結論】PCI 後のスタチンを含む標準薬物治療下において、中期及び晩期慢性腎臓病は非責任冠動脈病変プラークの進展と関連した。プラーク組織性状解析では脂質成分のみならず線維成分の増加が認められた。

学位論文審査結果要旨

氏 名	檜山 国宣					
論文審査委員	主査 所属	障害機構 系	災害医学 部門	藤本 直浩		
	副査 所属	生体情報 系	生殖生理情報 部門	蜂須賀 徹		
		生体適応 系	生体機構 部門	岩井 佳子		
		系	部門	(印)		
		系	部門	(印)		

論文題目

Coronary plaque progression of non-culprit lesions after culprit percutaneous coronary intervention in patients with moderate to advanced chronic kidney disease: Intravascular ultrasound and Integrated backscatter intravascular ultrasound study
 (中期及び晩期慢性腎臓病では PCI 施行後に非責任冠動脈プラークが進展する：血管内超音波および Integrated backscatter 血管内超音波を用いた検討)

学位論文審査結果要旨

本研究は慢性腎臓病(chronic kidney disease CKD)患者における経皮的冠動脈インターベンション(percutaneous coronary intervention PCI)後の非責任病変のプラーク量およびその組織性状変化と CKD 病期との関連につき血管内超音波 (intravascular ultrasound IVUS) および Integrated backscatter 血管内超音波(IVUS)を用いて検討した。

【背景】腎機能障害は冠動脈内のプラーク増加や心血管イベント発生に関連していることが知られているが、CKD 患者におけるスタチン投与下での冠動脈プラークの変化については十分な検討がなされていない。

【目的】晩期 CKD を含めた CKD 患者について、PCI 後スタチン投与下における慢性期の非責任冠動脈病変のプラーク量、およびその組織性状変化と CKD 病期との関連につき検討することを目的とした。

【方法】PCI 治療直後(ベースライン)および 8 カ月後 (フォローアップ時) に IVUS および IB-IVUS による冠動脈プラーク量およびその性状を測定、解析した。測定はステント留置部の近位に非責任病変を設定して行った。PCI を連続して施行した 466 症例中、非責任冠動脈病変の冠動脈プラーク量およびその組織性状の変化について評価可能であった 113 症例を対象とした。全症例を PCI 施行時の CKD 病期によって 4 群(CKD 1;CKD 病期 1,18 症例、CKD 2;CKD 病期 2,42 症例、CKD 3;CKD 病期 3,29 症例、CKD4-5;CKD 病期 4 および 5,24 症例)に群分けし、各群の冠動脈プラーク量および組織性状変化について比較検討した。全症例にスタチンによる至適薬物療法を行った。

【結果】CKD4-5 患者群ではベースラインおよびフォローアップ時におけるプラーク量が他の群に比べ有意に多かった。CKD3-5 では 8 カ月のフォローアップ中、有意なプラーク量増加(p<0.001)が見られたのに対し、CKD1-2 では有意な減少が見られた(p=0.002-0.001)。この冠動脈プラーク進展に関する予測因子の検討では、中期及び晩期 CKD が独立した冠動脈プラーク進展の予測因子であった。プラーク組織性状解析では、CKD3-5 において脂質成分が有意に増加していた(p<0.001)のに対し、CKD2 では有意な減少を認めた(p<0.05)。線維成分の有意な増加は CKD4-5 で認められた。

【審査結果】本研究は、報告がまれである晩期症例を含む CKD 患者を対象として、非責任冠動脈領域のプラーク量やその性状の変化、進展が CKD の病期と関連すること、および CKD 中期及び晩期においてはスタチンの効果が不十分である可能性を示した。CKD 患者における冠動脈疾患の発症、それに対する薬物療法を考えるうえで重要な知見であると考えられ、本学の学位論文として適格であると判断した。

氏 名	大久保 淳一
論文題目 (欧文の場合、和訳を付すこと)	Electrophysiological effects of kainic acid on vasopressin-enhanced green fluorescent protein and oxytocin-monomeric red fluorescent protein 1 neurones isolated from the supraoptic nucleus in transgenic rats
	(トランスジェニックラットの視索上核から単離したバゾプレッシン-改変緑色蛍光タンパクおよびオキシトシン-単量体赤色蛍光タンパク 1 ニューロンに対するカイニン酸の電気生理学的効果)
論文要旨	<p>【目的】 視床下部の視索上核(supraoptic nucleus: SON)には下垂体後葉ホルモンであるバゾプレッシン(arginine vasopressin: AVP)とオキシトシン(oxytocin: OXT)を産生する大細胞性神経分泌ニューロンの細胞体が局在し、その軸索を下垂体後葉に投射している。AVP および OXT 遺伝子に異なる蛍光タンパク遺伝子を導入したトランスジェニックラットを用いることにより、AVP および OXT を産生するニューロンを生細胞のまま同定することができる。これまでに SON ニューロンにイオンチャンネル型グルタミン酸受容体(NMDA 型、AMPA 型および KA 型)が存在することは報告されているが詳細は不明である。そこで今回、私は電気生理学的手法を用いて SON から単離して異なる蛍光タンパクで標識された AVP および OXT ニューロンに対するグルタミン酸の効果およびそれぞれのグルタミン酸受容体の関与について検討し、さらにそれぞれの受容体の発現について同定することを目的とした。</p> <p>【方法】 実験には、ウィスター系雄性 AVP-enhanced green fluorescent protein (eGFP)または OXT-monomeric red fluorescent protein 1 (mRFP 1)トランスジェニックラット(幼若 3~5 週齢)の SON を含む脳組織を酵素処理後、単離・培養したニューロンを用いた。蛍光顕微鏡下で AVP-eGFP もしくは OXT-mRFP1 ニューロンを eGFP 緑色蛍光もしくは mRFP1 赤色蛍光を指標に同定しそれぞれについて以下の実験を行った。(1)ホールセルパッチクランプ法により、グルタミン酸投与により生じた内向き Na^+電流に対するイオンチャンネル型グルタミン酸受容体拮抗薬(NMDA 型: CPP、AMPA 型: NBQX、KA 型: CNQX) の効果について検討した。(2) KA 型受容体について膜電位固定下および膜電流固定下で KA を投与後の電気生理学的変化を検討した。(3)KA 型受容体のサブタイプ(GluK1)について GluK1 選択的作動薬(ATPA)、GluK1 選択的拮抗薬(UBP302)を用いて検討した。(4) multi-cell RT-PCR 法により GluK1 mRNA の存在の有無について検討した。</p> <p>【結果】 グルタミン酸電流に対する NMDA 型、AMPA 型および KA 型受容体拮抗薬の IC_{50} 値を基にグルタミン酸が主に作用する受容体は KA 型であることが示唆された。KA 投与後の内向き電流は、OXT-mRFP1 ニューロンで AVP-eGFP ニューロンより有意に大きな電流が観察された。その電流の有意差は GluK1 選択的拮抗薬(UBP302)で消失した。次に GluK1 選択的作動薬(ATPA)による内向き電流の差を検討したところ OXT-mRFP1 ニューロンで AVP-eGFP ニューロンより有意に大きな電流が観察された。Multi-cell RT-PCR の結果、AVP-eGFP ニューロンでは 12 検体中 9 検体に発現、OXT-mRFP1 ニューロンでは 12 検体中 10 検体発現していた。</p> <p>【考察】 電気生理学的手法を用いて、ラット SON から単離した OXT ニューロンで AVP ニューロンよりも有意に大きな KA 電流が観察され、その電流差は KA 受容体サブタイプ GluK1 作動薬(ATPA)に対する電流差の大きさと類似していた。したがって OXT ニューロンと AVP ニューロンにおける GluK1 の発現量に違いがあることが示唆された。multi-cell RT-PCR の結果、OXT ニューロンには AVP ニューロンより GluK1 受容体が多く発現していることが示唆された。</p> <p>【結論】 OXT ニューロンは AVP ニューロンより GluK1 がより多く発現しているためにより大きな KA 電流が生じることが示唆される。</p>

学位論文審査結果要旨

氏 名	大久保 淳一					
論文審査委員	主査	所属	環境・産業生態系	環境適応医学	部門	上野 晋
	副査	所属	生体適応系	機能調節	部門	井上真澄
			生体情報系	病態情報	部門	西澤 茂
			系		部門	(印)
			系		部門	(印)

論文題目

Electrophysiological effects of kainic acid on vasopressin-enhanced green fluorescent protein and oxytocin-monomeric red fluorescent protein 1 neurones isolated from the supraoptic nucleus in transgenic rats.

(トランスジェニックラットの視索上核から単離したバゾプレッシン-改変緑色蛍光タンパク質およびオキシトシン-単量体赤色蛍光タンパク質 1 ニューロンに対するカイニン酸の電気生理学的効果)

学位論文審査結果要旨






下垂体後葉ホルモンであるバゾプレッシン(AVP)とオキシトシン(OXT)は、主に視床下部の視索上核(SON)や室傍核(PVN)のニューロンで産生される。この SON におけるニューロンにはイオンチャンネル型グルタミン酸受容体(iGluRs)が存在することが知られているが、AVP/OXT ニューロン各々の機能に対する iGluR の特性や役割については不明な点が多い。そこで本研究では AVP/OXT ニューロンに特異的に蛍光タンパク質を発現するトランスジェニックラットを用いて、AVP/OXT ニューロン各々の電気生理学的解析を行い、それぞれのニューロンの機能と iGluR との関連を検討した。

実験には AVP に改変緑色蛍光タンパク質(eGFP)を融合させた AVP-eGFP タンパク質、あるいは OXT に単量体赤色蛍光タンパク質 1(mRFP1)を融合させた OXT-mRFP1 タンパク質を発現する 2 種類のトランスジェニックラット(いずれもウイスター系雄性、3~5 週齢)を用いた。SON を含む脳組織を採取し、酵素処理により単離後培養したニューロンを eGFP 緑色蛍光あるいは mRFP1 赤色蛍光を指標に前者を AVP ニューロン、後者を OXT ニューロンと判別した。これらの各々のニューロンにおけるグルタミン酸誘発電流とこれに対する iGluR 拮抗薬の作用の検討により、両ニューロンの興奮性における AMPA/KA 型 iGluR の関与が判明した。そこで KA 型 iGluR に焦点を当て、KA による誘発電流の電気生理学的・薬理学的特性について検討した。その結果、1)AVP ニューロンより OXT ニューロンでの KA 誘発電流密度が有意に大きい、2)GluK1 サブタイプ(GluK1 サブユニットを含む KA 型 iGluR)選択的拮抗薬存在下では誘発電流密度が同程度になる、3)GluK1 サブタイプ選択的アゴニストによる誘発電流でも OXT ニューロンでの電流密度が有意に大きい、等が判明した。これらの結果から興奮性調節を担う iGluR の中でも GluK1 サブタイプ型 iGluR が OXT ニューロンには AVP ニューロンよりも多く発現していることが示唆された。またこれまでに AVP ニューロンでは GluK1 が発現しているものの OXT ニューロンでは発現していないとする報告があったことから、本研究では蛍光により同定した AVP/OXT ニューロン各々について RT-PCR により GluK1 mRNA の発現を検討し、その結果 AVP/OXT いずれのニューロンにおいても GluK1 mRNA を発現していることが確認された。

本研究では、蛍光タンパク質を指標として判別した AVP ニューロンと OXT ニューロンにおける機能調節機構の違いを新たに見出した。GluK1 サブタイプ型受容体は痛覚伝達を担う受容体でもあること、さらに OXT には鎮痛作用があることから、GluK1 サブタイプ型受容体による機能調節は OXT の鎮痛作用を引き起こす機序に関連がある可能性が考えられる。詳細な検討がさらに必要ではあるが、AVP/OXT 各々のニューロン機能や両者の違いについて分子レベルで解明する研究へと発展することが期待できることから、本学学位論文として適格であると判断した。

氏 名	小田 桂士
論文題目 (欧文の場合、和訳を付すこと)	
High-resolution CT scoring system-based grading scale predicts the clinical outcomes in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. (重み付け HRCT スコアリングは特発性肺線維症患者の予後を予測する)	
論文要旨	
【背景・目的】 特発性肺線維症(IPF)は特発性間質性肺炎の中で最も頻度が高く、進行性の予後不良疾患である。2011年、IPFの診断と管理に関する国際的なガイドラインの改訂に伴い、理論上IPFの診断は、高分解度CT(HRCT)で通常型間質性肺炎パターン(UIP pattern)を有していれば診断可能となり、HRCTはIPF診断の中心となった。また、これまでIPFの重症度や予後を評価するモニタリング方法として、呼吸機能検査が最も標準的な方法であったが、実臨床では呼吸機能が低下した患者では、咳嗽などの症状のため検査を行うことができないケースが多く存在するため、重症度や患者努力の影響が少なくさらに比較的短時間で二次小葉単位における肺病変の評価が可能なHRCTによるモニタリング方法の導入が期待されていた。しかし、これまでHRCTのモニタリング方法としての具体的な有用性について検討されてこなかった。今回、IPFの肺病変であるUIP patternに対して、重み付けスコアリングを用いることで“HRCT fibrosis score”を算出し、IPFにおけるHRCTの有用性について検討した。	
【対象・方法】 HRCTもしくは外科的肺生検でIPFと診断され、初診時、6ヵ月後、12ヵ月後にHRCTおよび呼吸機能検査が施行された患者98名を対象とし、HRCT所見および呼吸機能検査の経時的変化が予後に与える影響について後ろ向き検討を行った。HRCT所見の評価は、国際的なガイドラインに基づきUIP patternのうち、網状影(reticular abnormality)、牽引性気管支拡張像(traction bronchiectasis)、蜂巢肺(honeycombing)の各画像所見について、事前に定義付けをした左右の上肺野、中肺野、下肺野の合計6ヶ所において、全肺野に占める各陰影の拡がり进行评估した。また、UIP patternにおける線維化を定量化するためにreticular abnormality, traction bronchiectasis, honeycombingの順で、各陰影に対して、点数による重み付けスコアリングを行い、合計スコアを“HRCT fibrosis score”として、HRCT fibrosis scoreの経時的変化による予後の違いについて、Kaplan-Meier 曲線を用いて検討した。	
【結果・考察】 男性55名、女性43名、平均年齢70.6±8.0歳であった。IPF患者において%FVCが初診時より半年間で10%以上低下する、いわゆる呼吸機能悪化群においては既報通り予後不良であった。HRCT fibrosis scoreは初診時、6ヵ月後、12ヵ月後ではそれぞれ134.2、139.6、147.8であり、経時的な増加を認め、本疾患における進行性の線維化病態を表していたが、初診時から半年間で一定値以上HRCT fibrosis scoreが増加する患者群では、予後不良であった(log-rank, hazard ratio [HR] 2.435, 95%CI 1.196-4.962; p=0.0142)。さらに、%FVCおよびHRCT fibrosis scoreの経過別解析を行ったところ、%FVCの経時的な変化のない患者群においても、HRCT fibrosis scoreが半年間に一定値以上増加する患者群では、予後不良であることが判明した(log-rank, HR 2.192, 95%CI 1.003-4.791; p=0.0491)。つまり、HRCT fibrosis scoreによるモニタリングは、これまで標準的なモニタリング方法として用いられてきた呼吸機能検査だけでは捉えきれない予後不良群の抽出を可能にした。	
【結語】 IPF患者において重み付けHRCTスコアリングはモニタリング方法として有用であり、予後予測を可能にする。また、呼吸機能検査との組み合わせることによって、より正確な予後予測を可能とする。	

学位論文審査結果要旨

氏 名	小田 桂士					
論文審査委員	主査 所属	環境・産業生態 系	保健・疫学 部門	堀江 正知		
	副査 所属	生体情報 系	生理情報 部門	興梠 征典		
		障害機構 系	災害外科 部門	田中 文啓		
		系	部門			
		系	部門			

論文題目

High-resolution CT scoring system-based grading scale predicts the clinical outcomes in patients with idiopathic pulmonary fibrosis

(重み付け HRCT スコアリングは特発性肺線維症患者の予後を予測する)

学位論文審査結果要旨

進行性の予後不良疾患である特発性肺線維症(IPF)の診断は、国際的なガイドラインの改訂(2011年)によって、高分解度 CT (HRCT) による通常型間質性肺炎パターン(UIP pattern)の検出が条件となっているが、その重症度や予後の評価は呼吸機能検査が標準的手法とされていて、臨床現場では呼吸機能が低下した患者では評価が困難な症例も多い現状がある。申請者らは、患者の症状や努力に依存しない IPF 重症度の評価手法を考案することを目的に、HRCT 所見を活用した指標として“HRCT fibrosis score”を開発し、その有用性を検討した。

2008年1月から2012年1月までに産業医科大学病院を受診した患者のうち HRCT 又は外科的肺生検で IPF と診断され、初診時、6カ月後、12カ月後に HRCT 及び呼吸機能検査を実施された 98名を対象に、HRCT 所見及び呼吸機能検査結果の経時的変化が生命予後に与える影響について後ろ向きコホート研究で観察した。HRCT 所見は、事前に設定した左右の上・中・下肺野の6カ所を観察し、正常所見に1点、UIP pattern のうち網状影(reticular abnormality)に2点、牽引性気管支拡張像(traction bronchiectasis)に3点、蜂巢肺(honeycombing)に4点を振り、各所見が全肺野に占める百分率の合計点を“HRCT fibrosis score”(100~400点)とした。%FVC と HRCT fibrosis score の経時的変化による生命予後を Kaplan-Meier 曲線を用いて検討した。

対象者は、男性 55 名、女性 43 名 (平均 70.6±8.0 歳) であった。%FVC が初診時から半年間で 10%以上低下した呼吸機能悪化群は予後不良であった。HRCT fibrosis score は、全体で、初診時、6カ月後、12カ月後に 134.2, 139.6, 147.8 と増加したが、初診時から6カ月後までに 6.7 以上増加した群はそれ未満の群と比べて予後不良で(log-rank, hazard ratio [HR] 2.44, 95%CI 1.20-4.96, p=0.014)、12カ月後までに 13.5 以上増加した群も同様に予後不良であった(HR 2.64, 95%CI 1.36-5.10; p=0.004)。さらに、%FVC で呼吸機能悪化群ではなかった患者で再検討しても半年間の HRCT fibrosis score 増加群は予後不良であった(HR 2.19, 95%CI 1.003-4.791; p=0.049)。

このように、申請者らが開発した HRCT fibrosis score は、肺野全域の線維化を定量的に観察する合理性を有し、臨床現場において使用可能であって、IPF の重症度や予後評価で標準的手法とされてきた呼吸機能検査だけでは捉えきれない予後不良の予測を初期のうちから可能とする新しい指標である。線維化抑制薬投与を開始する目安を判断するうえで重要な示唆を与えるものである。以上のことから、本研究は、本学の学位論文として適格であると判定した。

平成 27 年 6 月 25 日