

氏 名

山中 芳亮

論文題目 (欧文の場合、和訳を付すこと)

Enhanced expression of Wnt9a in the flexor tenosynovium in idiopathic carpal tunnel syndrome
(特発性手根管症候群の屈筋腱滑膜における Wnt9a の発現亢進)

論文要旨

<目的>

本研究の目的は、特発性手根管症候群 (Idiopathic carpal tunnel syndrome;以下 ICTS) の屈筋腱滑膜において、Wnt シグナルに異常がみられるか否か、Wnt シグナルの異常と屈筋腱滑膜の細胞増殖が関連しているか否かを明らかにすることである。

<対象および方法>

ICTS に対して手根管開放術を施行した閉経後女性 9 名 (68~86 歳、平均年齢 77 歳、平均罹病期間 21 ヶ月) (以下 ICTS 群) と、対照群として橈骨遠位端骨折に対して手術を施行した CTS の臨床症状のない閉経後女性 9 名 (65~87 歳、平均年齢 77 歳) (以下 DRF 群) を対象とした。手術の際に屈筋腱滑膜を採取し、定量的 RT-PCR で、Wnt シグナル (Wnt1, 2, 3, 4, 5a, 5b; 6, 7a, 7b, 8a, 8b, 9a, 9b, 10a, 10b, 11 and 16) および細胞増殖に関連する各種成長因子 Estrogen-responsive finger protein (Efp)、Epidermal growth factor receptor (EGFR)、Heparin binding-epidermal growth factor-like growth factor (HB-EGF)、Insulin-like growth factor-1 (IGF-1)、Vascular endothelial growth factor (VEGF) の mRNA 発現を調べた。また、定量的 RT-PCR で発現に有意差を認められた因子については、発現の局在を免疫組織化学染色で評価した。細胞増殖能については、細胞増殖の指標である MIB-1 で免疫組織化学染色を行い評価した。群間の比較は、SPSS で Mann-Whitney U-test により行った。

<結果>

ICTS 群から採取した屈筋腱滑膜における Wnt9a mRNA およびタンパクの発現は DRF 群と比べて有意に高かった。Wnt9a 以外の Wnt およびすべての成長因子では両群間で発現に有意差を認めなかった。ICTS 群においてのみ、Wnt9a mRNA の発現と VEGF mRNA の発現に有意な正の相関を認めた ($r = 0.69$, $p < 0.05$)。ICTS 群の屈筋腱滑膜では、線維芽細胞の増加と膠原線維の増殖、血管の増殖と内膜肥厚を伴った血管の過形成が観察された。Wnt9a の発現亢進は血管周囲でより顕著であった。Wnt9a の発現と MIB-1 の発現には相関を認めなかった。

<考察>

Wnt シグナルの異常は種々の疾患の原因となり得る。しかし、特発性手根管症候群と Wnt シグナルの異常との関連については報告がない。

本研究では ICTS 群における屈筋腱滑膜に Wnt9a の発現亢進を認めた。Matsumoto らは、ニワトリ胚における肝細胞の分化にあたり Wnt9a が VEGF-flk1 の発現に関与し肝細胞の形成に作用していると報告している⁽¹⁾。本研究においても、ICTS 群において Wnt9a と VEGF の発現に相関を認めており、Wnt9a の発現亢進が VEGF の発現に関与している可能性が示唆された。MIB-1 による細胞増殖周期の検討においては、両群で発現に差は認めず、Wnt9a の発現とも相関を認めなかったことより、Wnt9a と細胞増殖との関連は否定的であった。

<結論>

閉経後女性の特発性手根管症候群の屈筋腱滑膜では Wnt9a の発現が亢進しており、Wnt9a の発現亢進は VEGF の発現と関連している可能性がある。

<参考文献> 1) Matsumoto K, Miki R, Nakayama M, et al. Dev Biol 2008; 319: 234-247.

学位論文審査結果要旨

氏 名	山中 芳亮				
論文審査委員	主査 所属	生体適応 系	生体構造 部門	森本 景之	
	副査 所属	障害機構 系	病態機構 部門	田中 良哉	
		生体情報 系	病態情報 部門	近藤 寛之	
		系	部門		
		系	部門		

論文題目

Enhanced expression of Wnt9a in the flexor tenosynovium in idiopathic carpal tunnel syndrome.
 (特発性手根管症候群の屈筋腱滑膜における Wnt 9a の発現亢進)

学位論文審査結果要旨

特発性手根管症候群 ICTS (Idiopathic carpal tunnel syndrome) は、その原因および発症機序において不明な点が多い。また、胚発生やガンなどに関連する Wnt シグナルの異常は種々の疾患の原因となり得ることが知られている。しかし、特発性手根管症候群と Wnt シグナルの異常との関連については報告がない。本研究は ICTS において、Wnt シグナルと屈筋腱滑膜の細胞増殖が関連しているか否かを明らかにすることを目的とする。

ICTS は性ホルモンによる影響が考えられるため、本研究の対象者は閉経後の女性に限定した。ICTS に対して手根管開放術を施行した閉経後女性 9 名 (ICTS 群: 68~86 歳、平均年齢 77 歳、平均罹病期間 21 ヶ月) と、対象群として橈骨遠位端骨折に対して手術を施行した ICTS の臨床症状のない閉経後女性 9 名 (DRF 群: 65~87 歳、平均年齢 77 歳) を対象とした。

手術の際に屈筋腱滑膜を採取し、定量的 RT-PCR で以下の mRNA 発現を調べた。

- ・ Wnt シグナル: Wnt 1, 2, 3, 4, 5a, 5b, 6, 7a, 7b, 8a, 8b, 9a, 9b, 10a, 10b, 11, 16
- ・ 細胞増殖に関する各種成長因子: Efp (Estrogen-responsive finger protein)、EGFR (Epidermal growth factor receptor)、HB-EGF (Heparin binding-epidermal growth factor-like growth factor)、IGF-1 (Insulin-like growth factor-1)、VEGF (Vascular endothelial growth factor)

また、免疫組織化学法により、定量的 RT-PCR で発現に有意差が認められた因子について局在と細胞増殖指標 MIB-1 (Ki-67 陽性率) を評価した。群間の比較は Mann-Whitney U-test により行った。

ICTS 群の屈筋腱滑膜における Wnt9a mRNA の発現は DRF 群と比べて有意に高かった。しかし、Wnt9a 以外の Wnt および成長因子では両群間で mRNA の発現に有意差を認めなかった。各因子の mRNA 発現の相関については、ICTS 群においてのみ Wnt9a と VEGF に有意な正の相関があった ($r=0.69$, $p<0.05$)。

形態学的には ICTS 群の屈筋腱滑膜で、線維芽細胞と膠原線維の増殖、血管の増殖と内膜肥厚が観察された。視野あたりの Wnt 9a 陽性細胞数は ICTS 群は 65.2 ± 12.3 、DRF 群 16.8 ± 2.7 であり、ICTS 群で有意に ($p<0.01$) 発現亢進しており、その局在は血管周囲でより顕著であった。MIB-1 の値は両群共にわずかであり (ICTS 群 1.0 ± 0.1 、DRF 群 0.7 ± 0.5)、Wnt9a と MIB-1 値の間に相関は認められなかった。

本研究の結果、ICTS 群の屈筋腱滑膜に Wnt9a mRNA およびタンパクの発現亢進が認められた。また、ICTS 群において Wnt9a と VEGF の発現に相関が認められ、Wnt9a の発現亢進が VEGF の発現に作用している可能性も考えられる。細胞増殖の検討において両群で差は認められず、Wnt9a の発現とも相関を認めなかったことより、Wnt9a 発現と細胞増殖との関連は明らかではない。

本申請論文は、閉経後女性の ICTS 群の屈筋腱滑膜では Wnt9a の発現が亢進し、VEGF 発現との相関を介して ICTS の発症に関連している可能性を示唆している。Wnt9a の発現および VEGF との相関性について、その生物学的な機能に関する詳細なメカニズムの解明にはさらなる検討を要するが、これまで原因が不明であった特発性手根管症候群の発症過程の解明につながる重要な知見を与えるものであり、将来的に治療法の開発へと繋がる可能性を持つものである。よって、本学の学位論文として適格であると判断した。

平成 28 年 10 月 28 日

氏 名

永田 智久

論文題目 (欧文の場合、和訳を付すこと)

Establishment of reference costs for occupational health services and implementation of cost management in Japanese manufacturing companies

(日本の製造業における産業保健サービスの参照コストの確立とコストマネジメントの実践)

論文要旨

【目的】

産業保健サービスは企業活動の一環であり、適切な投資を行うためにコストマネジメントが必要である。産業保健サービスにかかる費用を計算する標準的な手法を開発した。本研究の目的は、産業保健サービスの参照コストを確立し、2事業場（製造業）で参照コストと実際にかかった費用とを比較することでコストマネジメントを実践することである。

【方法】

4事業場（製造業）において、1年間の産業保健サービスにかかるコストを15活動に分けて後向きに収集した。4事業場は、労働安全衛生マネジメントシステムに基づいて活動が行われ、充実した産業保健スタッフを雇用し、産業医が専門医資格を保有している事業場を選定した。1事業場では人件費の情報が取得できなかったため、3事業場のデータを用いて解析した。1事業場のデータを参照コストとし、残り2事業場のコストを参照コストと比較検討した。参照コストは活動プロセスが良好であり、かつ、コスト構造に影響する特別な事情が存在しない事業場を選定した。

【結果】

産業保健サービスの全参照コストは、従業員1人あたり176,654円であった。その内訳は、産業保健スタッフの人件費47,993円(27.2%)、非産業保健スタッフの人件費38,699円(21.9%)、産業保健サービスを受けるためにかかる時間分の間接人件費19,747円(11.2%)、経費等25,512円(14.4%)、減価償却費34,849円(19.7%)、外注費9,854円(5.6%)であった。本参照コストと2事業場の実際にかかった費用(全コストは182,151円と238,023円)とを比較した結果、特に非産業保健スタッフの人件費、経費等、および、減価償却費で違いがみられた。






【考察】

産業保健サービスは人的資本への投資と考えられる。そのため、参照コストにおいて、産業保健サービスの全コストが企業全体の人件費に占める割合を評価した。その結果、1.88%であり、同じく人的資本への投資である教育費用の人件費に占める割合1.70%とほぼ同じ割合であった。また、本研究では産業保健サービスを受けるためにかかる時間分の間接人件費が、産業保健サービスの全コストの11.2-14.2%であり、企業の立場で経済評価を行う際は算入すべきであることを示した。良好事例の1事業場で明らかにした各費目のコスト比率を用いて、他2事業場の産業保健サービスの全コストを各活動に配賦し、実際のコストと比較することで、2事業場の活動の特徴を明らかにした。参照コストを実際コストと比較することで、産業保健サービスへの投資に関する意思決定に有用な情報となる。一方、参照コストを1事業場（大企業、製造業）のデータのみから計算しているという限界があり、今後、業種、企業規模が異なる複数の企業から幅広くコストデータを収集し、参照コストの妥当性を高める必要がある。

【結論】

産業保健サービスの標準的な費用計算手法を用いて実際にかかった費用を計算し、参照コストと比較することで、経営者が産業保健サービスにいくら投資すべきかの判断を行う際に有用な情報を提示することができる。

学位論文審査結果要旨

氏 名	永田 智久			
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	環境・産業生態系	環境生態 部門	川本 俊弘 
		生体情報系	生理情報 部門	藤木 通弘 
		系	部門	
		系	部門	

論文題目

Establishment of reference costs for occupational health services and implementation of cost management in Japanese manufacturing companies

(日本の製造業における産業保健サービスの参照コストの確立とコストマネジメントの実践)

学位論文審査結果要旨

産業保健サービスは企業の独自性が強く相互比較の指標は確立していない。一方、医療分野としてコストマネジメントが必要である。そこで、申請者らは、先行研究で産業保健サービスのコストを計算する標準的な手法を開発した上で、本研究では実際の事業場に適用して産業保健サービスを比較すること及びそれらのコストマネジメントを実施することを目的とした。

対象とした企業は、日本産業衛生学会専門医である産業医を含む産業保健スタッフを雇用し、常時変化する産業保健ニーズに対応するための労働安全衛生マネジメントシステムに基づく産業保健サービスが行われている企業であって、企業会計上の支出項目と金額を開示への協力の意思を示した 4 事業場とした。ただし、1 事業場は人件費が開示されなかったため残り 3 事業場のデータを用いて解析した。このうち労働安全衛生マネジメントシステムについて外部機関による認証を取得済みで法令にも準拠した産業保健サービスを実施している事業場のコストを参照コストとして、他の 2 事業場で実際に支出したコストを比較した。産業保健サービスを 15 活動に分類して、それぞれのコストを人件費、機会費用、経費、減価償却費、外注費に分けて、参照コストとの差異から産業保健サービスの内容を吟味した。

産業保健サービスの参照コストは、1 年間で、従業員 1 人当たり合計 176,654 円であった。その内訳は、産業保健スタッフの人件費が 47,993 円 (27.2%)、それ以外の人件費が 38,699 円 (21.9%) で、従業員の職場離脱等で発生する間接費用が 19,747 円 (11.2%) と計算された。その他、諸経費等が 25,512 円 (14.4%)、減価償却費 34,849 円 (19.7%)、外注費 9,854 円 (5.6%) であった。次に、他の 2 事業場では、合計金額で 182,151 円と 238,023 円と計算され、産業保健スタッフ以外の人件費、経費、減価償却費で参照コストとの差異が大きくなり、前年度に災害が発生した事業場では救急対応の機会費用が大きくなることなど事業場で実施されている産業保健サービスの特徴が反映される傾向を認め、取組みが不十分な活動を指摘することができた。コストが 0 円であった費目は、該当する活動の必要性を検討することで、必要な産業保健サービスに漏れがないかの検証を行うことができた。また、産業保健サービスにかかる費用の合計が企業全体の人件費に占める割合は 1.88% で、従業員の教育に関する人件費の 1.70% と同様の割合であった。

産業保健サービスの内容を参照コストとの比較に基づいて検証することによって、事業場ごとに実施されている活動の内容を比較することで、企業経営者にも理解しやすい指標を用いて産業保健サービスの必要性を議論することができた。企業経営者は意思決定時に他社比較を重視することが経験的に知られており、本研究の手法および実践は、企業経営者のニーズにも合致している。多種類の活動が求められる産業保健サービスに有限な資源を適切に配分するための手法として活用できると考えられた。

本研究は、事業場における産業保健サービスのコストを比較するための標準的な手法を用いて評価した初めての報告であり、企業経営において産業保健サービスに投資すべき標準的なコストに関する重要な知見を提供するものである。よって本学の学位論文として適格であると判断した。