

博士学位論文

内容の要旨

および

審査の結果の要旨

医学系研究科

平成24年度

宮 崎 大 学

はしがき

本集は学位規則（昭和28年4月1日文部省令第9号）第8条による公表を目的として、平成24年度に本学で博士（医学）の学位を授与した者の論文内容の要旨および審査の結果の要旨を収録したものである。

目 次

学位記番号	氏 名	頁	学位記番号	氏 名	頁
博甲第 401 号	黒木 正臣	1	博乙第 41 号	中島 真也	3 1
博甲第 402 号	加藤 榮司	4	博乙第 42 号	西片 一朗	3 4
博甲第 403 号	井上 篤	7	博乙第 43 号	旭吉 雅秀	3 7
博甲第 404 号	前久保 知行	1 0	博乙第 44 号	中西 悠	4 0
博甲第 405 号	西 桂子	1 3	博乙第 45 号	水上 智之	4 3
博甲第 406 号	椎屋 智美	1 6	博乙第 46 号	竹下 正彦	4 6
博甲第 407 号	小濱 和代	1 9			
博甲第 408 号	土井 宏太郎	2 2			
博甲第 409 号	三好 かほり	2 5			
博甲第 410 号	村瀬 一典	2 8			

氏名・(本籍)	黒木 正臣 (宮崎県)
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	医博甲第401号
学位授与の要件	学位規則第3条第3項該当
学位授与年月日	平成24年4月25日
学位論文題目	家兔肺におけるラジオ波焼灼療法後の CT 画像すりガラス陰影 は有効治療領域を反映する Loss of cellular viability in areas of ground-glass opacity on computed tomography images immediately after pulmonary radiofrequency ablation in rabbits (Japanese Journal of Radiology, 30(4): 323-330, 2012)
審査委員	主査 教授 片岡 寛章 副査 教授 中里 雅光 副査 教授 菱川 善隆

別紙様式第10（第8条関係）

学位論文審査結果の要旨

博士課程 甲・乙	第401号	氏名	黒木正臣
審査委員		主査氏名	行岡寛章
		副査氏名	中里雅光
		副査氏名	若川善隆

[論文題名]

Loss of cellular viability in areas of ground-glass opacity on computed tomography images immediately after pulmonary radiofrequency ablation in rabbits
(Japanese Journal of Radiology, DOI 10.1007/s11604-012-0054-y, 2012)

[要旨]

ラジオ波焼灼療法（RFA）による肺癌（転移性肺癌を含む）治療における、治療後の有効治療領域のCTによる評価方法について、ウサギの正常肺と転移性肺癌モデルを用いて検討した研究である。

その結果、焼灼5分後のCT画像において、焼灼領域は内層の高吸収域と外層のスリガラス陰影（GGO）からなっており、組織像との対比では、前者が凝固壊死領域に、後者が滲出性変化とうつ血帯に相当していた。正常組織、転移巣共に上記の凝固壊死領域、滲出性変化とうつ血帯のいずれの層においてもNADH酵素活性が消失しており、細胞死が確認された。

以上の結果は、RFA直後の治療効果を判定する上で重要な知見であり、今後の医療に資すると思われ、学位論文に値する成果と判断した。

別紙様式第11(第8条関係)

最終試験結果の要旨

博士課程 甲	第401号	氏 名	黒木正臣
		主査氏名	片岡寅章
審査委員		副査氏名	中里和光
		副査氏名	著川善隆
[要旨]			学位申請論文の内容およびその関連領域について、口頭で試問した結果、学位を授与するに値する学力を有するものと認めた。

氏名・(本籍)	加藤 榮司 (宮崎県)
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	医博甲第402号
学位授与の要件	学位規則第3条第3項該当
学位授与年月日	平成24年6月28日
学位論文題目	剣道による聴覚障害（高等学校剣道部員に対する18年間にわたる聴覚検診の成果） Audiometric findings of senior high school students belonging to a Kendo club (日本耳鼻咽喉科学会会報, 115(9): 842-848, 2012)
審査委員	主査 教授 黒田 嘉紀 副査 教授 帖佐 悅男 副査 教授 高宮 考悟

学位論文審査結果の要旨

博士課程 ①・乙	第402号	氏名	加藤 榮司
審査委員		主査氏名	星田 純紀
		副査氏名	祐佐 慎男
		副査氏名	高宮 孝悟
<p>[論文題名] 剣道による聴覚障害（高等学校剣道部員に対する18年間にわたる聴覚健診の成果） Audiometric Finding of Senior High School Students Belonging to a Kendo Club</p>			
<p>[要旨] 某高等学校剣道部の部員を対象に、18年間聴力健診を行い、その結果をまとめた論文である。具体的には18年間に某高等学校の剣道部員225名を対象として、高校3年間を通して聴力を測定し、その聴力測定結果を検討したものである。 剣道を行うことで、2000Hz、4000Hzおよび8000HzにDipを伴う聴力障害が発生する事が示唆され、剣道を続けることで、その程度が増悪する可能性も示唆された。さらに、剣道による聴力障害の可能性を、指導者に示すことで、聴力障害発生を抑制できることも報告している。さらに論文には聴力障害のメカニズムについて、音響ばかりではなく、頭部に与える振動等も影響している可能性についても考察し、予防の観点からも重要な知見が示されている。 以前から剣道による聴力障害が指摘されていたが、この論文のように長期にわたり調査し、225例もの対象を検討した報告はなく、高校生を難聴から守る上でも重要な論文と思われた。論文は日本語であるが、結果の重要性と剣道が日本古来のスポーツであり、柔道ほどは世界的に普及していないことを考慮すれば、日本語の論文であっても博士論文として認められるものと思われる。</p>			

別紙様式第11

最終試験結果の要旨

博士課程 甲	第 402 号	氏 名	加藤 榮司
審 査 委 員		主 査 氏 名	黒川 審紀
		副 査 氏 名	や 佐 悅 男
		副 査 氏 名	高官房 智
[要 旨] 論文内容、及び審査会での発表内容および質疑応答について審査し、最終試験は合格と判断した。			

氏名・(本籍)	井上 篤 (熊本県)
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	医博甲第403号
学位授与の要件	学位規則第3条第3項該当
学位授与年月日	平成24年9月14日
学位論文題目	三次元有限要素法による棘上筋の非線形応力解析 Nonlinear stress analysis of the supraspinatus tendon using three-dimensional finite element analysis (Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy, 21(5): 1151-1157, 2013)
審査委員	主査 教授 澤口 朗 副査 教授 菱川 善隆 副査 教授 荒木 賢二

別紙様式第10（第8条関係）

学位論文審査結果の要旨

博士課程 ①・乙	第403号	氏名	井上 篤
		主査氏名	澤口 誠
審査委員		副査氏名	荒川 善隆
		副査氏名	荒木質一
<p>[論文題名]</p> <p>Nonlinear stress analysis of the supraspinatus tendon using three-dimention; finite element analysis.</p> <p>(Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy, 2012, DOI:10.1007/s00167-012-2008-4)</p> <p>—三次元有限要素法による棘上筋の非線形応力解析—</p> <p>[要旨]</p> <p>今回の研究は29歳健常男性の肩関節をスライス2mmで撮影して得られたCT断層画像から腱板や三角筋を設定した正常な肩関節モデルを作成し、三次元有限要素法(FEM)モデルを外転角0度、45度、90度の3つの肢位として棘上筋の非線形応力解析を行い、外転角度と棘上筋応力変化による腱板断裂の機序や進展について考察したものである。</p> <p>その結果、外転角度の増加と共に棘上筋の主応力は増加し、棘上筋の主応力が最大を示した部位は腱付着部近位の断裂好発部とされるCritical Zoneと一致した。また、外転45度、90度で関節面側の主応力が増加した。</p> <p>以上の結果より、腱板の関節包側と滑液包側には外転と共に応力差が生じ、腱板の関節包側は外転していくと応力が増加することが判明した。腱板は外転負荷が大きくなると関節包側と滑液包側に腱内断裂を生じ、さらに関節包側断裂へと進展すると推察された。</p> <p>審査の結果、本論文は大学院博士課程の学位論文に値すると判定した。</p>			

別紙様式第11(第8条関係)

最終試験結果の要旨

博士課程 甲	第403号	氏 名	井上 篤
		主査氏名	澤口 朝
審査委員		副査氏名	喜川 善隆
		副査氏名	若木 賢二
[要旨]			
申請論文の内容及び関連領域について口頭で試問した結果、学位を授与するに 値する学力を有するものと認定した。			

氏名・(本籍)	前久保 知行 (三重県)
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	医博甲第404号
学位授与の要件	学位規則第3条第3項該当
学位授与年月日	平成24年11月28日
学位論文題目	非動脈炎性虚血性視神経症ラットモデルにおける光干渉層計(OCT)を用いた視神経周囲網膜内層厚の評価 Evaluation of inner retinal thickness around the optic disc using optical coherence tomography of a rodent model of nonarteritic ischemic optic neuropathy (Japanese Journal of Ophthalmology, 57(3): 327-332, 2013)
審査委員	主査 教授 浅田 祐士郎 副査 教授 高宮 考悟 副査 教授 西森 利數

別紙様式第10（第8条関係）

学位論文審査結果の要旨

博士課程 甲・乙	第404号	氏名	前久保 知行
		主査氏名	浅田祐士郎
審査委員		副査氏名	高官房博
		副査氏名	西森利敏

[論文題名]

非動脈炎性虚血性視神経症ラットモデルにおける光干渉断層計(OCT)を用いた視神經周囲網膜内層厚の評価。

Evaluation of inner retinal thickness around the optic disc using optical coherence tomography of a rodent model of nonarteritic ischemic optic neuropathy

Jpn J Ophthalmol, in press

[要旨]

非動脈炎性虚血性視神経症(NAION)は急激な視力、視野障害を生じる急性視神経疾患で、高血圧、糖尿病、動脈硬化などが要因とされている。これまで様々な治療が試みられてきたが有効な治療法は見つかっていない。著者らはラットを用い、ローズベンガル静注とアルゴンレーザー光照射によるNAIONモデルを確立しているが、視神経・網膜の形態的変化の評価法はまだ確立されていない。本研究では、光干渉断層計(OCT)の撮影条件等を工夫することによりNAIONラットモデルの視神経乳頭周囲網膜内層厚を経時的に測定し、評価法としての有用性を検討した。

その結果、OCTによるラット網膜内層厚の測定が可能となり、その測定値は組織標本での測定値と有意差を認めず、信頼性の高い計測法であると考えられた。またOCTによる網膜内層厚の測定値の変化は、乳頭浮腫や網膜神経線維層・神経節細胞層の減少を反映することが示された。

これらの結果は、OCTが視神経乳頭周囲網膜の形態変化の評価に有用であることを示すとともに、視神経疾患における今後の研究及び治療法の確立に向けた重要な基礎的知見になると考えられ、学位論文に値するものと判定した。

別紙様式第11(第8条関係)

最終試験結果の要旨

博士課程 甲	第404号	氏名	前久保 知行
審査委員		主査氏名	浅田 衣士郎
		副査氏名	高官房博
		副査氏名	西森 利數
〔要旨〕 申請論文の内容及び関連領域について口頭で試験した結果、 学位を取得するに値する学力を有するものと判定した。			

氏名・(本籍) 西 桂子 (宮崎県)

学位の種類 博士 (医学)

学位記番号 医博甲第405号

学位授与の要件 学位規則第3条第3項該当

学位授与年月日 平成24年12月28日

学位論文題目 維持血液透析患者の心房細動の新規発症予測因子
Electrocardiographic assessment of incident atrial
fibrillation in hemodialysis patients
(Therapeutic Apheresis and Dialysis, 17(1): 16-23, 2013)

審査委員 主査 教授 中村 都英
副査 教授 浅田 祐士郎 副査 教授 丸山 眞杉

別紙様式第10（第8条関係）

学位論文審査結果の要旨

博士課程 甲・乙	第405号	氏名	西 桂子
審査委員		主査氏名	中村都英
		副査氏名	浅田祐士郎
		副査氏名	丸山真抒

[論文題名]

Electrocardiographic assessment of incident atrial fibrillation in hemodialysis patients (Therapeutic Apheresis and Dialysis, in press)

維持血液透析患者の心房細動の新規発症予測因子

[要旨]

維持血液透析患者の12誘導心電図の所見を予測因子として解析し、その所見が心房細動の予測因子となり得るかどうかについて検討したものである。

対象は、2004年12月（登録時）に3か所の透析施設で維持血液透析中の患者（N=299）で、2009年12月時点で心房細動の新規発症と各種検査所見とを後ろ向きに調査、解析した。心電図については、各施設で定期的（毎月～3ヶ月毎）に、また胸部症状が出現した際に施行されたすべてを、各患者の導入時にさかのぼって確認した。

登録時、299例（透析歴 80.3 ± 77.7 月）中の37例に心房細動を認めており、罹患率は12.4%であった。経過中45例が新たに心房細動を発症し、発症率は4.37人/100患者年であった。多変量解析にて、心房細動の新規発症は、年齢（HR, 1.04; 95%CI, 1.01 - 1.07）および心電図所見にて左房負荷を表すP-terminal force $> 0.04\text{mm.sec.}$ （HR, 4.89; 95% CI, 2.54 - 9.90）と関連した。また、心房細動合併透析患者は、合併のない患者に比し、全死亡に対するKaplan-Meier解析にて予後は不良であった。

P-terminal force $> 0.04\text{mm.sec.}$ は左房負荷時に出現する心電図所見の一つであり、12誘導心電図におけるV1の二相性P波の陰性相の振幅（mm）と幅（秒）の積の絶対値である。血液透析患者は、常に体液過剰の状態であるため左房負荷に陥りやすく、心房細動の原因である左房筋のリモデリング、肺静脈の異所性収縮が起こりやすい状況にあると考えられ、心電図における左房負荷所見（P-terminal force $> 0.04\text{mm.sec.}$ ）が維持血液透析患者の心房細動の新規発症予測因子になり得ることを明らかにした研究である。

大学院博士課程の学位論文に値すると判定した。

別紙様式第11(第8条関係)

最終試験結果の要旨

博士課程 甲	第405号	氏名	西 桂子
審査委員		主査氏名	中村 郁英
		副査氏名	浅田 祐士郎
		副査氏名	丸山 真弓
【要旨】 申請論文の内容および関連領域について口頭で試問した結果、学位を授与するに値する学力を有するものと認めた。			

氏名・(本籍)	椎屋 智美 (宮崎県)
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	医博甲第406号
学位授与の要件	学位規則第3条第3項該当
学位授与年月日	平成24年12月28日
学位論文題目	健常人における中等度の運動で血漿中のデスマシルグレリンは低下しないが、グレリンは低下反応を示す Significant lowering of plasma ghrelin but not des-acyl ghrelin in response to acute exercise in men (Endocrine Journal, 58(5): 335-342, 2011)
審査委員	主査 教授 伊達 紫 副査 教授 北村 和雄 副査 教授 帖佐 悅男

別紙様式第10（第8条関係）

学位論文審査結果の要旨

博士課程 ①・乙	第406号	氏名	椎屋 智美
		主査氏名	伊達 純
審査委員		副査氏名	北村 和雄
		副査氏名	やしづ 俊男

[論文題名]
Significant lowering of plasma ghrelin but not des-acyl ghrelin in response to acute exercise in men.
健常人における中等度の運動で血漿中のデスマシルグレリンは低下しないが、グレリンは低下反応を示す。Endocrine Journal 58(5):335-42, 2011

[要旨]
グレリンは、成長ホルモン分泌促進や摂食およびエネルギー代謝調節に機能する消化管ペプチドであり、摂食障害患者やカヘキシア患者への臨床応用へ向けた多くの研究が蓄積されつつある。本研究では、「運動」というエネルギー消費下におけるグレリン血中濃度をアシル化グレリンとデスマシルグレリンとに分けて測定し、中等度強度の運動がアシル化グレリンとデスマシルグレリンに与える影響および運動負荷中の他のホルモンに及ぼす関係を検討した。アシル化グレリンは運動負荷中、有意に減少したが、デスマシルグレリンと総グレリン濃度には有意差はなく、血漿ノルエピネフリン(NE)、エピネフリン(E)、ドーパミン(DA)、成長ホルモンレベルはアシル化グレリンと逆相関を示した。これらの結果から、中等度強度の運動により胃からのアシル化グレリン分泌抑制、アシル化グレリン酵素活性の低下、さらには末梢組織でのグレリン利用促進が示唆された。

別紙様式第11(第8条関係)

最終試験結果の要旨

博士課程 甲	第406号	氏名	椎屋 智美
		主査氏名	伊達 純
審査委員		副査氏名	北村 和雄
		副査氏名	佐佐 悅男
<p>[要旨]</p> <p>本研究は、健常男性9名の中等度運動負荷におけるグレリン血中濃度を、アシル化グレリンとデスアシルグレリンに分けて測定し、成長ホルモン、ノルエピネフリン(NE)、エピネフリン(E)、ドーパミン(DA)、インスリンと血糖値とともに解析したものである。その結果、中等度強度の運動により胃からのアシル化グレリンの分泌が抑制されていることが判り、その原因として、運動負荷によるアシル化グレリン酵素活性の低下、さらには末梢組織でのグレリン利用促進などが示唆された。</p> <p>本研究に関して、口頭発表および口頭試問を行い、学位授与に値すると判定した。</p>			

氏名・(本籍)	小濱 和代 (宮崎県)
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	医博甲第407号
学位授与の要件	学位規則第3条第3項該当
学位授与年月日	平成25年3月22日
学位論文題目	胎盤由来細胞周囲の蛋白分解制御に関する HAI-1(hepatocyte growth factor activator inhibitor type 1) の意義 Regulation of pericellular proteolysis by hepatocyte growth factor activator inhibitor type 1(HAI-1) in trophoblast cells. (Human Cell, 25(4): 100-110, 2012)
審査委員	主査 教授 鮫島 浩 副査 教授 浅田 祐士郎 副査 教授 森下 和広

別紙様式第10（第8条関係）

学位論文審査結果の要旨

博士課程 ①・乙	第407号	氏名	小濱 和代
		主査氏名	數島 浩
審査委員		副査氏名	浅田祐士郎
		副査氏名	森下和光

[論文題名]

Regulation of pericellular proteolysis by hepatocyte growth factor activator inhibitor type 1 (HAI-1) in trophoblast cells.(Human Cell, DOI: 10.1007/s13577-012-0055-2,1012)

[要旨]

申請者は、蛋白分解制御に関する HAI-1 (hepatocyte growth factor activator inhibitor type 1) の胎盤における意義、特に pericellular microenvironment での役割を検討した。

HAI-1 ノックアウトマウスの胎盤を用いた免疫組織化学的検討では、栄養膜細胞周囲の laminin の均等な分布が失われ、不規則な顆粒状の強い染色像が認められた。この所見の分子メカニズムを調べるために、ヒト胎盤の栄養膜細胞株 (BeWo) を用いて HAI-1 のノックダウンを行い、matriptase をはじめとする膜型プロテアーゼに着目して検討した。

HAI-1 をノックダウンさせた BeWo 細胞では、軽度の細胞増殖速度低下を示し、laminin (A1,B1) の mRNA 量は変化しないが、細胞抽出液中の laminin 蛋白量は増加した。プロテアーゼインヒビターである HAI-1 をノックダウンしたにも拘らず、培養上清中の laminin 分解活性はむしろ低下していた。そこで HAI-1 感受性膜型セリンプロテアーゼに及ぼす影響を検討したところ、HAI-1 ノックダウンにより prostasin の活性化が顕著に抑制された。Prostasin は matriptase によって細胞膜上で活性化されることから、HAI-1 ノックダウンが BeWo 細胞の matriptase 活性に与える影響を検討した結果、matriptase は細胞膜上の局在と活性を失うこと、上清中に放出されること、上清中の matriptase 以外のトリプシン様プロテアーゼ活性が低下することが判明した。

この結果は、HAI-1 が胎盤栄養膜細胞のプロテアーゼカスケードに必要であり、細胞周囲微小環境における生理活性物質プロセッシングに重要な役割を有している可能性を示唆したものであり、学位論文に値するものと判定した。

別紙様式第11(第8条関係)

最終試験結果の要旨

博士課程 甲	第407号	氏 名	小濱 和代
		主査氏名	鰐島 浩
審査委員		副査氏名	浅田祐二郎
		副査氏名	森下和広
[要旨] 申請論文の内容及び関連領域について口頭で試問を行った結果、学位を取得するに値する学力を有するものと判定した。			

氏名・(本籍)	土井 宏太郎 (宮崎県)
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	医博甲第408号
学位授与の要件	学位規則第3条第3項該当
学位授与年月日	平成25年3月22日
学位論文題目	周産期死亡と脳障害のリスク因子の連続性に関する検討 Perinatal death and neurological damage as a sequential chain of poor outcome (The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine, 25(6): 706-709, 2012)
審査委員	主査 教授 布井 博幸 副査 教授 中里 雅光 副査 教授 竹島 秀雄

別紙様式第10（第8条関係）

学位論文審査結果の要旨

博士課程 ①・乙	第408号	氏名	土井 宏太郎
		主査氏名	土井 博幸
審査委員		副査氏名	中尾 雅光
		副査氏名	竹島 亮一雄
[論文題名]			
周産期死亡と脳障害のリスク因子の連続性に関する検討 Perinatal death and neurological damage as a sequential chain of poor outcome. Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 25(6):706-9, 2012			
[要旨] 脳障害発症のリスク因子に関しては、多くの臨床研究が報告されているが、周産期死亡のリスク因子と脳障害発症のリスク因子の連続性に関する臨床的（相互関連性）の検討は、これまでに報告されていなかった。筆者らは宮崎県の1998年から2007年の総分娩108,204例のうち、周産期症例検討会で登録された周産期予後不良例を後方視的に調査したpopulation-based dataをもとに、周産期死亡と脳障害発症の原因・関連因子を調査し、その連続性（相互関連性）を検討した。さらに、胎内死亡、新生児死亡、神経学的予後不良の全てに関与を認めた34週未満の未熟性、低酸素、子宮内胎児発育不全に関して、多変量解析を行った。 その結果、検討期間中に459例の周産期死亡（1000分娩あたり4.3例）と、220例の神経学的予後不良（1000分娩あたり2.0例）を認めた。34週未満の早産は総分娩の2.6%であったが、周産期死亡と脳障害の約50%に関与した。多変量解析の結果、胎内死亡・新生児死亡・神経学的予後不良の全ての発症において、34週未満の早産が約10-12倍、低酸素が約8-12倍、子宮内胎児発育不全が約2倍と、共通して通常より高いリスクを有していた。これらの結果は、34週未満の未熟性、低酸素、子宮内胎児発育不全は、周産期死亡と脳障害に一貫して関与する重要なリスク因子であること、今後、これらの因子のリスクを下げることができれば、周産期死亡の減少、脳障害発症の減少へと繋がる可能性があることを明らかにしており、学位論文に値するものと判定した。			

別紙様式第11(第8条関係)

最終試験結果の要旨

博士課程 甲	第408号	氏名	土井 宏太郎
審査委員		主査氏名	土井 博章
		副査氏名	中里 雄光
		副査氏名	竹島 亮一雄
【要旨】 申請論文の内容および関連領域について口頭で試験した結果、 学位を取得するに値する学力を有するものと判定した。			

氏名・(本籍)	三好 かほり (愛媛県)
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	医博甲第409号
学位授与の要件	学位規則第3条第3項該当
学位授与年月日	平成25年3月22日
学位論文題目	肺上皮 Pten は肺胞上皮細胞の統合性を調節することにより 急性肺損傷と肺線維化を制御する Epithelial Pten controls acute lung injury and fibrosis by regulating alveolar epithelial cell integrity (American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 187(3): 262-275, 2013)
審査委員	主査 教授 片岡 寛章 副査 教授 中村 都英 副査 教授 浅田 祐士郎

学位論文審査結果の要旨

博士課程 ①・乙	第409号	氏名	三好 加ほり
		主査氏名	竹内 寛之
審査委員		副査氏名	中村 郁英
		副査氏名	浅田 祐士郎

[論文題名]

Epithelial Pten controls acute lung injury and fibrosis by regulating alveolar epithelial cell integrity.

[要旨]

急性肺損傷および特発性肺線維症の発症には、肺胞上皮の傷害と修復の過程が重要である。しかし、これらの疾患における肺胞上皮統合性の制御機構は明らかで無い点が多い。

本研究は肺胞上皮（II型肺胞上皮）特異的かつ後天的に *Pten* を欠損させたマウスを用いて、急性肺損傷および特発性肺線維症における肺胞上皮 *Pten* の役割を検討したものである。その結果、*Pten* 欠損マウスは肺傷害とその後の肺線維化が亢進していること、肺胞上皮の *Pten* が *Pten/PI3K/Akt* 経路を介して上皮完全性の維持に関与しており、急性肺損傷および特発性肺線維症の発症を制御していることが示唆された。実際、Akt 阻害剤は *Pten* 欠損マウスにおける肺傷害感受性亢進を阻害することが出来た。

以上の結果は肺胞上皮細胞における *Pten/PI3K/Akt* 経路が急性肺損傷および特発性肺線維症の重症化に関与していることを示しており、新たな治療標的となりうる可能性を示している。今後の医療に資すると思われ、学位論文に値する成果と判断した。

別紙様式第11(第8条関係)

最終試験結果の要旨

博士課程 甲	第409号	氏 名	三好 加ほり
審査委員		主査氏名	今岡 寛幸
		副査氏名	中村 邦英
		副査氏名	浅田 行志郎
<p>[要旨] 学位申請論文の内容およびその関連領域について、口頭で試問した結果、学位を授与するに値する学力を有するものと認めた。</p>			

氏名・(本籍)	村瀬 一典 (宮崎県)
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	医博甲第410号
学位授与の要件	学位規則第3条第3項該当
学位授与年月日	平成25年3月22日
学位論文題目	大腸菌O55/O157およびその他の系統における多様な溶血活性の解析 Haemolysin E- and enterohaemolysin-derived haemolytic activity of O55/O157 strains and other Escherichia coli lineages (Microbiology, 158(3): 746-758, 2012)
審査委員	主査 教授 岡山 昭彦 副査 教授 丸山 治彦 副査 教授 丸山 眞杉

別紙様式第10（第8条関係）

学位論文審査結果の要旨

博士課程 甲	第410号	氏名	村瀬一典
審査委員		主査氏名	岡山 明子
		副査氏名	丸山 浩行
		副査氏名	丸山 順子

【論文題名】
Haemolysin E- and enterohaemolysin-derived haemolytic activity of O55/O157 strains and other Escherichia coli lineages. (*Microbiology*, 158, 746-58, 012)

【要旨】
本論文では腸管出血性大腸菌 EHEC と近縁な細菌である腸管病原性大腸菌 EPEC が保有する新たな溶血毒素関連遺伝子の同定を試みた。その結果、責任遺伝子として *hlyE* を同定することができた。さらに培養条件を嫌気性に変更することでその活性を検出できることを示した。また EHEC である O157 についても溶血毒素を産生するか否かを研究したところ、好気性条件では *Ehx* が、嫌気性条件では *HlyE* が溶血活性に関連することが明らかとなった。さらに種々の大腸菌において検討したところ多くの株で *hlyE* 確認され、嫌気性条件下での溶血活性と関連していることが示された。また *hlyE* 遺伝子は4つのタイプに分類することが可能であり、進化系統群に特異的なパターンを示すことが明らかとなった。

本研究は、公衆衛生上でも重要な課題である腸管病原性大腸菌感染症の診断や治療法の開発につながる意義のある研究と思われた。

審査の結果、本論文は大学院博士課程の学位論文に値すると判断した。

別紙様式第11 (第8条関係)

最終試験結果の要旨

博士課程 甲	第410号	氏 名	村瀬一典
		主査氏名	岡山 仁三郎
審査委員		副査氏名	丸山 浩彦
		副査氏名	丸山 真裕
<p>[要旨]</p> <p>申請論文の内容および関連領域について口頭で試問した結果、学位を授与するに値する学力を有するものと判断した。</p>			

氏名・(本籍)	中島 真也 (鹿児島県)
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	医博乙第41号
学位授与の要件	学位規則第3条第4項該当
学位授与年月日	平成24年6月28日
学位論文題目	膵癌切除後再発予測因子としての血清 E-selectin の有用性 Serum E-Selectin Level Predicts Recurrence Following Pancreatic Cancer Resection (Hepato-Gastroenterology, in press)
審査委員	主査 教授 下田 和哉 副査 教授 森下 和広 副査 教授 片岡 寛章

別紙様式第10(第8条関係)

学位論文審査結果の要旨

博士課程 甲・⑦	第 41 号	氏 名	中島 真也
審査委員	主査氏名 田中 和哉		
	副査氏名 森下 和彦		
	副査氏名 今宿 寛章		
<p>[論文題名] Serum E-Selectin Level Predicts Recurrence Following Pancreatic Cancer Resection. Hepato Gastroenterology (in press)</p> <p>膵癌の5年生存率は3-5%と不良であり、切除後も肝転移が高頻度に生じる。がんの転移や浸潤は、細胞接着、細胞外マトリックスの変性、循環がん細胞(circulating tumor cells; CTCs)などに影響を受けるため、中島らは膵癌手術患者の血清E-selectin、及びCEA, CK20, mesothelin mRNAを術前および術中動脈血と術中門脈血を用いて測定し、術後の再発を早期に予測することが可能かを検討した。</p> <p>平均観察期間24カ月(15-36カ月)で、25人の膵癌患者中、16人が手術後に再発した。うち8人が肝転移再発であった。再発に影響を与える因子は、単変量解析では術前動脈血、術中動脈血、術中門脈血の血清E-selectin、術前動脈血、術中門脈血のmesothelin mRNAであり、CEA、CK20、mesothelin mRNAは影響を与えていない。臨床病理学的因素(T,N,Rなど)も再発を予測する因子ではなかった。多変量解析では、術前動脈血、術中動脈血、術中門脈血の血清E-selectinが無病生存期間に影響することを明らかにした。</p>			

備考 論文要旨は1,000字程度にまとめるものとすること。

別紙様式第 12(第 8 条関係)

最終試験結果の要旨

博士課程 乙	第 41 号	氏 名	中島 真也
審 査 委 員		主査 氏名	7-1回 久 井
		副査 氏名	森 下 和広
		副査 氏名	1/7回 實 幸
【要 旨】			
申請論文の内容及び関連領域について口頭で試問した結果、学位を取得するに値する学力を有するものと判定した。			

氏名・(本籍)	西片 一朗 (宮崎県)
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	医博乙第42号
学位授与の要件	学位規則第3条第4項該当
学位授与年月日	平成24年6月28日
学位論文題目	<p>リジン568でのSUMO化、並びにCtBPとの相互作用が MEL1Sの転写抑制活性とG-CSFによる骨髄球分化の阻止を 誘導する</p> <p>Sumoylation of MEL1S at lysine 568 and its interaction with CtBP facilitates its repressor activity and the blockade of G-CSF-induced myeloid differentiation (Oncogene, 30(40): 4194-4207, 2011)</p>
審査委員	<p>主査 教授 下田 和哉</p> <p>副査 教授 西頭 英起 副査 教授 片岡 寛章</p>

別紙様式第10（第8条関係）

学位論文審査結果の要旨

博士課程 甲・⑦	第 42 号	氏 名	西片 一朗
審査委員	主査氏名	下田 和哉	
	副査氏名	西脇 乾吉	
	副査氏名	竹内 寛章	
<p>Sumoylation of MEL1S at lysine 568 and its interaction with CtBP facilitates its repressor activity and the blockade of G-CSF-induced myeloid differentiation.</p> <p>Oncogene, 30; 4194-4207, 2011.</p> <p>MEL1(MDS1/EVI1-like gene 1/PRDM16)には、N末端に存在する PR ドメインを欠く短型 MEL1(MEL1S)が存在し、t(1;3)(p36;q21)陽性の急性骨髓白血病細胞においてその発現がみられる。西片らは以前に、インターロイキン-3(IL-3)依存性マウス骨髓性 L-G3 細胞は、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)により骨髓球へと分化するが、MEL1S を過剰発現すると、その分化が阻害されることを報告している。この MEL1S による分化阻害は、ヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)の阻害剤である trichostatin A 处理により消失することを、今回西片らは見出した。HDAC と転写抑制因子との相互作用に関するコファクターCtBP との結合に必須な CtBP 結合ドメイン(CID)欠失変異体、CID のアミノ酸置換体、SUMO 化が障害される変異体を用いた検討により、MEL1S の転写抑制活性と細胞分化の抑制能は、CID 領域に存在する 568 番目のリジン SUMO 化と、CtBP 結合に依存することを明らかにした。さらに、両者はヒストン脱アセチル化酵素のリクルートに関与していることを示した。</p> <p>MEL1S のリジン 568 の SUMO 化修飾、および MEL1S と CtBP との結合の両者により生じる MEL1S の転写抑制活性が、好中球分化の阻害に作用し、ひいては白血病の発症に関与することを示した。</p>			

備考 論文要旨は1,000字程度にまとめるものとすること。

別紙様式第12(第8条関係)

最終試験結果の要旨

博士課程 乙	第 42 号	氏 名	西片 一朗
審査委員		主査氏名	下田 和哉
		副査氏名	西脇 良也
		副査氏名	今岡 寛章
【要旨】 申請論文の内容及び関連領域について口頭で試問した結果、学位を取得するに値する学力を有するものと判定した。			

氏名・(本籍)	旭吉 雅秀 (宮崎県)
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	医博乙第43号
学位授与の要件	学位規則第3条第4項該当
学位授与年月日	平成24年6月28日
学位論文題目	<p>幽門輪温存脾頭十二指腸切除術後と亜全胃温存脾頭十二指腸切除術後における胃排出能と栄養状態の比較検討</p> <p>Comparative study of gastric emptying and nutritional status after pylorus-preserving versus subtotal stomach-preserving pancreaticoduodenectomy</p> <p>(Hepato-Gastroenterology, 59(116):1018-1022, 2012)</p>
審査委員	<p>主査 教授 下田 和哉</p> <p>副査 教授 森下 和広 副査 教授 片岡 寛章</p>

別紙様式第10（第8条関係）

学位論文審査結果の要旨

博士課程 甲・(乙)	第 43 号	氏 名	旭吉 雅秀
審 査 委 員		主査氏名	下田 和哉
		副査氏名	森 下和広
		副査氏名	今岡 寛志
[論文題名] Comparative study of gastric emptying and nutritional status after pylorus-preserving versus subtotal stomach-preserving pancreaticoduodenectomy Hepato-Gastroenterology, 2012; 59:00-00, doi 10.5754/hge10351			
<p>幽門輪温存膵頭十二指腸切除術(PPDD)は、膵頭部領域疾患における標準術式である。PPDD の術後早期における胃内容排出遅延を回避する目的で、幽門輪を切除する亜全胃温存膵頭十二指腸切除術(SSPPD)も行われているが、この 2 つの術式が胃排出能や栄養状態に与える変化を長期的に比較した報告は少ない。旭吉らは、2003 年 6 月から 2007 年 12 月までの間に施行した PPPD33 例と SSPPD8 例を対象に、術前と術後 1,3,6,9,12 ヶ月の胃排出能、栄養状態の変化を評価した。胃排出能の評価は ^{13}C-acetate の経口摂取後呼気試験法を用い T1/2(half emptying time)を、栄養状態の評価は、体重、総蛋白値、血清アルブミン値、総コレステロール値を用いて行った。</p> <p>PPPD を行った症例では、術後 1 ヶ月で T1/2 の有意な延長を認めたが、その後は術前と同程度に改善した。一方、SSPPD を行った症例は、術後 6 ヶ月以降で T1/2 が術前と比べて短縮しており、胃排出能が促進していた。術後の体重は、PPPD 群で術後 1 ヶ月で減少したものの、術後 1 年では術前の 98.3%まで回復したのに対し、SSPPD 群では、術後 1 年で 88.9%の回復しか認めなかった。血清総蛋白とアルブミン値も SSPPD 群が低値を示した。</p> <p>旭吉らは、PPPD は SSPPD と比較して、術前と同程度の胃排出能を術後長期的に保つことができ、術後の栄養状態の回復も良好であることを明らかにした。</p>			
備考 論文要旨は 1,000 字程度にまとめるものとすること。			

別紙様式第12(第8条関係)

最終試験結果の要旨

博士課程 乙	第 43 号	氏 名	旭吉 雅秀
審査委員		主査氏名	下田 純奇
		副査氏名	森下 邦彦
		副査氏名	片岡 寛章
【要旨】			
申請論文の内容及び関連領域について口頭で試問した結果、学位を取得するに値する学力を有するものと判定した。			

氏名・(本籍)	中西 悠 (和歌山県)
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	医博乙第44号
学位授与の要件	学位規則第3条第4項該当
学位授与年月日	平成25年1月28日
学位論文題目	日本の競技志向サーファーにおける外耳道外骨腫の頻度 Incidence of External Auditory Canal Exostoses in Competitive Surfers in Japan (Otolaryngology- Head and Neck Surgery, 145(1): 80-85, 2011)
審査委員	主査 教授 帖佐 悅男 副査 教授 黒田 嘉紀 副査 教授 菱川 善隆

別紙様式第10(第8条関係)

学位論文審査結果の要旨

博士課程 甲・乙	第 44 号	氏 名	中西 悠
		主査氏名	鷲佐 洋男
審査委員		副査氏名	星川 篤紀
		副査氏名	菱川 善隆

[論文題名]

Incidence of external auditory canal exostoses in competitive surfers in Japan.
Otolaryngol Head Neck Surg. 2011 Jul;145(1):80-5.

[要 旨]

日本の競技志向サーファーにおける外耳道外骨腫の頻度を調査した論文である。調査の結果、サーフィンインデックスと外骨腫形成の程度について正の相関が認められた。このことからサーフィンインデックスの値から外骨腫形成の程度を予測することができ、サーファーに外骨腫形成について注意を促すことができると考えられる。

以上より、本邦でのサーファーと外骨腫形成に関し詳細に検討した論文で、今後サーファーや関係者にとり参考になる臨床研究であるので、学位論文に値すると判定した。

別紙様式第12(第8条関係)

学力確認結果の要旨

論文博士 乙	第 44 号	氏 名	中西 悠
審査委員		主査氏名	佐佐 悅男
		副査氏名	三田 和紀
		副査氏名	菱川 善隆
[要旨] 申請学位論文の内容および関連領域について口頭で試験した結果、 学位を取得するに値する学力を有するものと判定した。			

氏名・(本籍)	水上 智之 (熊本県)
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	医博乙第45号
学位授与の要件	学位規則第3条第4項該当
学位授与年月日	平成25年3月22日
学位論文題目	X 連鎖外胚葉異形成免疫不全症に合併した炎症性腸疾患に対するインフリキシマブ投与の有効性 Successful treatment with infliximab for inflammatory colitis in a patient with X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency (Journal of clinical immunology, 32(1): 39-49, 2012)
審査委員	主査 教授 岡山 昭彦 副査 教授 下田 和哉 副査 教授 森下 和広

別紙様式第10(第8条関係)

学位論文審査結果の要旨

博士課程 乙	第45号	氏名	水上智之
審査委員		主査氏名	弓山 智之
		副査氏名	下田 純子
		副査氏名	森下 雅人
<p>[論文題名] Successful treatment with infliximab for inflammatory colitis in a patient with X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency. (<i>J.Clin Immunol</i>, 32, 39-49, 2012)</p> <p>[要旨] 自己免疫疾患様症状と難治性炎症性腸疾患を呈した X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency 男児の末梢血液、腸組織の遺伝子変異、サイトカイン产生、変異 NEMO 蛋白などの解析を行い、また TNF 阻害薬による治療による変化について検討した論文である。その結果、生後すぐは末梢血液では TNF α 產生欠損があり、感染反復があったが、乳児期以降は IKBKG 遺伝子の復帰変異と T 細胞における TNF α 產生の増加があり腸炎との関連が示されたため、TNF 阻害薬を投与し TNF 陽性細胞減少とともに臨床症状の改善をえた。</p> <p>本研究は、難治性炎症性腸疾患を合併した X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency 治療法の開発につながる意義のある研究と思われた。</p> <p>審査の結果、本論文は大学院博士課程の学位論文に価すると判断した。</p>			

別紙様式第11(第8条関係)

最終試験結果の要旨

博士課程 乙	第 45 号	氏 名	水上智之
審 査 委 員		主査 氏名	岡山 田之三
		副査 氏名	7-14 久野
		副査 氏名	森下 五郎
[要 旨] 申請論文の内容および関連領域について口頭で試問した結果、学位を授与するに値する学力を有するものと判断した。			

氏名・(本籍)	竹下 正彦 (鹿児島県)
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	医博乙第46号
学位授与の要件	学位規則第3条第4項該当
学位授与年月日	平成25年3月22日
学位論文題目	ブルーベリー葉由来のプロアントシアニジンはサブゲノムC型 肝炎ウイルスRNAの発現を抑制する Proanthocyanidin from Blueberry Leaves Suppresses Expression of Subgenomic Hepatitis C Virus RNA (The Journal of Biological Chemistry 284(32): 21165 -21176, 2009)
審査委員	主査 教授 下田 和哉 副査 教授 林 哲也 副査 教授 森下 和広

別紙様式第 10 (第 8 条関係)

学位論文審査結果の要旨

博士課程 甲・⑦	第 46 号	氏 名	竹下 正彦
		主査氏名	下田 和哉
審査委員		副査氏名	林 哲也
		副査氏名	森下 幸祐

[論文題名]

Proanthocyanidin from Blueberry Leaves Suppresses Expression of Subgenomic Hepatitis C Virus RNA (ブルーベリー葉由来のプロアントシアニジンはサブゲノムC型肝炎ウイルス RNA の発現を抑制する)

The Journal of Biological Chemistry 284:21165-21176(2009)

[要旨]

申請者らが以前見出した、ブルーベリー葉の抽出物に強い HCV RNA 発現阻害活性があるという知見をもとに、HCV サブゲノムレプリコン細胞システムを用いて、その活性成分の精製と同定を行った研究である。

ブルーベリー葉の凍結乾燥粉末を出発材料に、HCV サブゲノムレプリコン細胞の増殖を抑制する活性が、メタノール抽出、逆相液体クロマトグラフィーによる精製分画に 63 倍濃縮することを見出した。LC/MS-IT-TOF 解析により、この分画はプロシアニジンであること、さらに塩酸加水分解の結果よりプロアントシアニジンであることを示した。この分画のプロアントシアニジンは、構造解析によりエピカテキンの構成比が高く、平均重合度は 7.7 である。プロアントシアニジンを Sephadex LH-20 カラムを用いて重合度別に分離した検討により、HCV サブゲノムレプリコン細胞の増殖を抑制する活性は、単量体、2 量体には認められず、重合度 4 付近から出現し、重合度 8~9 がもっとも高いことを明らかにした。

重合プロアントシアニジンによる HCV サブゲノムレプリコン発現阻害の作用機序を検討するため、ブルーベリー葉から精製した重合プロアントシアニジンと結合するが、構成モノマーであるカテキンとは結合しないレプリコン細胞由来タンパク質をスクリーニングした。その一つである heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A2/B1 は、レプリコン細胞での HCV サブゲノムの発現に必須であることを示した。

ブルーベリー葉に含まれる重合プロアントシアニジンは、heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A2/B1 と結合することにより、レプリコン細胞における HCV サブゲノムの発現を抑制することを示した。

別紙様式第 11(第 8 条関係)

最終試験結果の要旨

博士課程 乙	第 46 号	氏 名	竹下 正彦
審 査 委 員		主査氏名	7-1日 和哉
		副査氏名	竹 哲也
		副査氏名	森 下 本之助
【要 旨】 申請論文の内容及び関連領域について口頭で試問した結果、学位を取得するに値する学力を有するものと判定した。			