

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22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22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 359 号	隅 専浩	1	博乙第 37 号	前田 隆嗣	6 5
博甲第 360 号	直野 留美	4	博乙第 38 号	楠元 和美	6 8
博甲第 361 号	渡邊 正明	8	博乙第 39 号	武田龍一郎	7 1
博甲第 362 号	趙 昕	1 1			
博甲第 363 号	田中 信彦	1 4			
博甲第 364 号	竹之内博之	1 7			
博甲第 365 号	桂木 真司	2 0			
博甲第 366 号	松尾 崇	2 3			
博甲第 367 号	船ヶ山まゆみ	2 6			
博甲第 368 号	内野 竜二	2 9			
博甲第 369 号	金丸 幹郎	3 2			
博甲第 370 号	道方 香織	3 5			
博甲第 371 号	野間 健之	3 8			
博甲第 372 号	佐藤 信也	4 1			
博甲第 373 号	松田俊太郎	4 4			
博甲第 374 号	清水 謙祐	4 7			
博甲第 375 号	齋藤 祐介	5 0			
博甲第 376 号	賴田 顕辯	5 3			
博甲第 377 号	矢野 陽子	5 6			
博甲第 378 号	鳥原 英嗣	5 9			
博甲第 379 号	王 宏伟	6 2			

氏名・(本籍)	隅 専浩 (宮崎県)
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	医博甲第359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22年5月31日
学位論文題目	プラークびらんの発生と血栓の形成における血流変動の関与 Disturbed blood flow induces erosive injury to smooth muscle cell-rich neointima and promotes thrombus formation in rabbit femoral arteries. (Journal of Thrombosis and Haemostasis, 8(6):1394-1402, 2010)
審査委員	主査 教授 片岡 寛章 副査 教授 鬼塚 敏男 副査 教授 丸山 真杉

学位論文審査結果の要旨

博士課程 甲・乙	第 859 号	氏 名	隅 専浩
		主査氏名	今岡 寛章
審査委員		副査氏名	鬼谷 順男
		副査氏名	P.山貝 扱

[論文題名]

Disturbed blood flow induces erosive injury to smooth muscle cell-rich neointima and promotes thrombus formation in rabbit femoral arteries.

[要旨]

アテローム血栓症は大きな脂質コアを有する動脈硬化巣（plaques）の破裂、もしくは脂質に乏しく平滑筋細胞に富むplaques表層のびらんに伴う、血栓性閉塞により発症する。plaquesの破裂に関してはその機序についての研究がすんでいるが、びらんについてはその発生機序については不明な点が多い。

本研究では、家兎を用いて平滑筋細胞に富むplaques病変を実験的に作成し、肥厚内膜巣の中枢側に血管狭窄装置を装着することで血流量を25%減少させた。その結果、狭窄部下流域の血流変動によりplaquesびらんが生じ、血栓が形成されることを証明した。

これらの成果は、狭窄に伴う血流変動がplaquesびらんの発生と血栓形成を促進することを *in vivo* で明らかにしたものであり、今後のアテローム血栓症の病態解明と予防・治療戦略において新たな知見になると考えられる。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 359号	氏 名	隅 専浩
		主査氏名	今岡 寛吉
審査委員		副査氏名	野嶋 駿男
		副査氏名	丸山 嘉祐

[要 旨]

学位申請論文の内容とその関連領域について、口頭で試問を行った結果、学位を受けるに値する学力を有すると判定した。

氏名・(本籍)	直野 留美 (宮崎県)
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	医博甲第360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22年5月31日
学位論文題目	<p>新規タキキニンペプチドの疼痛系への関与 (一編五冊)</p> <p>1. The common carboxyl-terminal region of novel tachykinin peptides contributes to induce desensitization in scratching behavior of rats. (Brain Research Bulletin, 71(5):461-465, 2007)</p> <p>2. Leucine at the carboxyl-terminal of endokinin C and D contributes to elicitation of the antagonistic effect on substance P in the rat pain processing. (Brain Research, 1165:71-80, 2007)</p> <p>3. Pharmacological characterization in scratching behavior induced by intrathecal administration of hemokinin-1 in the rat. (Neuropeptides, 42(1):47-55, 2008)</p> <p>4. Effect of the carboxyl-terminal of endokinins on SP-induced pain-related behavior. (Biochemical and Biophysical Research Communications, 378(2):182-185, 2009)</p> <p>5. Differential effects of substance P or hemokinin-1 on transient receptor potential channels, TRPV1, TRPA1 and TRPM8, in the rat. (Neuropeptides, 44(1):57-61, 2010)</p>
審査委員	主査 教授 恒吉 勇男 副査 教授 高宮 考悟 副査 教授 中里 雅光

学位論文審査結果の要旨

博士課程 ①・乙	第360号	氏名	直野留美
		主査氏名	恒吉勇男
審査委員		副査氏名	高官厚
		副査氏名	中里和光

【論文題名】
新規タキキニンペプチドの疼痛系への関与 (一編五冊)

1. The common carboxyl-terminal region of novel tachykinin peptides contributes to induce desensitization in scratching behavior of rats.
(Brain Res. Bull. 2007; 71: 461-465)
新規タキキニンペプチドの C 末端領域がタキキニンペプチドによる desensitization (脱感作) の誘発に関与している
2. Leucine at the carboxyl-terminal of endokinin C and D contributes to elicitation of the antagonistic effect on substance P in the rat pain processing.
(Brain Res. 2007; 1165: 71-80)
エンドキニン C とエンドキニン D の C 末端領域にある Leu がサブスタンス P 誘発の疼痛関連行動の抑制に関与している
3. Pharmacological characterization in scratching behavior induced by intrathecal administration of hemokinin-1 in the rat.
(Neuropeptides 2008; 42: 47-55)
ヘモキニン-1 の髄腔内投与によるひっかき行動を指標としたヘモキニン-1 の薬理学的特徴
4. Effect of the carboxyl-terminal of endokinins on SP-induced pain-related behavior.
(Biochem. Biophys. Res. Commun 2009; 378: 182-186)
サブスタンス P 誘発ひっかき行動を指標としたエンドキニン類の C 末端にあるアミノ酸の特徴

5. Differential effects of substance P or hemokinin-1 on transient receptor potential channels, TRPV1, TRPA1 and TRPM8, in the rat.

(Neuropeptides 2010; 44: 57-61)

Transient receptor potential (TRP) channels に属する TRPV1, TRPA1, TRPM8 のアゴニスト 髓腔内投与により誘発されるひっかき行動を指標としたサブスタンス P とヘモキニン-1 の前投与による TRP channel の反応性の違い

【要旨】

本研究の目的は、疼痛伝達のメカニズムにおけるタキキニンペプチドの役割について、アミノ酸配列の異なるタキキニンペプチドを用いて疼痛関連行動の変化を *in vivo* で検討したものである。

研究結果として、①～③の内容が明らかになった。

①エンドキニン C/D (EKC/D) の薬理学的効果および[Leu¹¹]-SP, [Leu¹⁰]-EKA/B の薬理学的効果

- EKC/D はサブスタンス P (SP) EKA/B 誘発の熱痛覚過敏を抑制する
- EKC/D は侵害性熱刺激に伴う c-Fos の発現を抑制する
- [Met²¹]-EKC/D の前投与では SP 誘発のひっかき行動は抑制しない

②疼痛系におけるヘモキニン-1 (HK-1) の薬理学的特徴

- タキキニンペプチドによる疼痛の誘発には、C 末端の Met が関与している
- タキキニンペプチドによる疼痛の抑制には C 末端の Leu が関与している
- HK-1 は SP とともに濃度依存性に desensitization を生じる

③脊髄後角における NK1R と TRP channel との関連性

- SP, HK-1 の前投与に対し、TRPV1 アゴニストでは両者の作用が増強し、TRPM8 アゴニストでは抑制作用がみられ、TRPA1 アゴニストでは SP のみ作用が抑制され、HK-1 では変化が認められない

以上の結果は、タキキニンペプチドは C 末端におけるアミノ酸配列の違いによりひっかき行動の発生に関与していることが示唆され、そのメカニズムの解明は、侵害性疼痛の発生において重要な知見であると思われることから大学院生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 360号	氏 名	直野留美
		主査氏名	恒吉男
審査委員		副査氏名	高官彦治
		副査氏名	中里徳光
[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、学位を修得するに値する学力を有するものと判断した。			

氏名・(本籍)	渡邊 正明 (愛知県)
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	医博甲第361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22年6月29日
学位論文題目	HTLV-1 感染細胞株では CDKN1A 遺伝子は過剰発現しているが成人T細胞性白血病／リンパ腫では CDKN1A は低発現している Down-regulation of CDKN1A in adult T cell leukemia/lymphoma despite overexpression of CDKN1A in HTLV-1-infected cell lines (Journal of Virology, 84(14):6966-6977, 2010)
審査委員	主査 教授 下田 和哉 副査 教授 林 哲也 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 ①・乙	第 361 号	氏 名	渡邊 正明
		主査氏名	下田 和哉
審査委員		副査氏名	林 拓也
		副査氏名	行家 寛幸

[論文題名]
Down-regulation of CDKN1A in adult T cell leukemia/lymphoma despite overexpression of CDKN1A in HTLV-1-infected cell lines
Journal of Virology(accepted)

[要 旨]
ATL 急性型の白血病細胞と CD4⁺細胞の遺伝子発現を網羅的に解析し、ATL 細胞では CDKN1A の発現が低下している事を見出した。更にヒト臨床検体では 5 例全例に、ATL 細胞株では 6 例中 4 例に CDKN1A の発現が低下しているものの、HTLV-1 感染細胞では CDKN1A の発現低下は認めなかった。ATL 細胞株において、CDKN1A の遺伝子欠失は認めず、メチル化阻害剤の添加により発現が亢進する細胞株もある事から、発現低下の一因はプロモーター領域のメチル化を含む epigenetic な異常である事を明らかにした。
HTLV-1 感染細胞では、CDKN1A は発現しているものの、スレオニンリン酸化される事により細胞質に局在し、UV 照射による増殖抑制は生じない。一方、ATL 細胞株では CDKN1A が発現しているものと低下しているものがある。CDKN1A の発現を認める細胞株では、スレオニンリン酸化により CDKN1A は細胞質に局在するものの、UV 照射すると細胞増殖が抑制される。つまり、HTLV-1 感染細胞株と ATL 細胞株では CDKN1A の発現様式と機能が異なっている事を示し、ATL 発症機序の一因を解明した。

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 11(第 8 条関係)

最終試験結果の要旨

博士課程 甲	第 361 号	氏 名	渡邊 正明
		主査 氏名	7 田 和哉
	審査委員	副査 氏名	林 勝也
		副査 氏名	片桐 寛幸
【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)	趙 昕 (中国)
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	博甲第362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22年9月30日
学位論文題目	有限要素法による臼蓋形成不全に対する寛骨臼骨切り術の生体力学的研究 Effect of periacetabular osteotomy for acetabular dysplasia clarified by three-dimensional finite element analysis (Journal of Orthopaedic Science ,15(5):632-640, 2010)
審査委員	主査 教授 田村 正三 副査 教授 丸山 真杉 副査 教授 澤口 朗

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362号	氏名	趙 昕
審査委員		主査氏名	田本正三
		副査氏名	弓山直彬
		副査氏名	岸口 詩

[論文題名]
Effect of periacetabular osteotomy for acetabular dysplasia clarified by three-dimensional finite element analysis.

有限要素法による臼蓋形成不全に対する寛骨臼骨切り術の生体力学的研究
Journal of Orthopaedic Science (accepted)

[要旨]
本研究は臼蓋形成不全に対し解剖学的改善を目的とした Bernese periacetabular osteotomy (以下 PAO)における応力分布の変化、臼蓋形成不全の程度の及ぼす影響について、股関節モデルを用い三次元有限要素法にて生体力学的に検討したものである。結果として正常股関節モデルでは、臼蓋前外側から上方部に分散した応力分布であったが、臼蓋形成不全モデルでは、正常と比較して応力値は高く、かつ、臼蓋縁部および接触する骨頭に集中していた。また、臼蓋形成不全モデルの CE・VCA 角の減少により応力の増大が見られた。PAO モデルの臼蓋および骨頭の応力分布では、応力集中部位が正常に近づいた。
本研究は正常股と臼蓋形成不全の程度による応力分布の差異、PAO により正常と同程度の位置に臼蓋荷重部を移動することで、応力の分散が得られる事を、はじめて有限要素法を用いてあきらかにしたものであり、臨床において PAO により生体力学的に十分な改善が期待できる事を示唆した。大学院博士過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 362号	氏 名	趙 昕
審 査 委 員		主 査 氏 名	田 村 正 三
		副 査 氏 名	飛 山 真 杉
		副 査 氏 名	岸 口 謙
[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) 田中 信彦 (宮崎県)

学位の種類 博士 (医学)

学位記番号 医博甲第363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22年10月27日

学位論文題目 レシニフェラトキシンによる機械的アロディニア（帯状疱疹後神経痛モデル）に対する間欠的高周波照射の有効性
The effect of pulsed radiofrequency current on mechanical allodynia induced with resiniferatoxin in rats
(Anesthesia and Analgesia, 111 (3): 784-790, 2010)

審査委員 主査 教授 西森 利數
副査 教授 中里 雅光 副査 教授 高宮 考悟

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 363 号	氏 名	田中 信彦
		主査氏名	西森 利數
審査委員		副査氏名	中里 雄光
		副査氏名	高官 広悟

[論文題名]
 レシニフェラトキシンによる機械的アロディニア（帯状疱疹痛モデル）に対する間欠的高周波照射の効果
 The effect of pulsed radiofrequency current on mechanical allodynia induced with rainiferatoxin in rats.
 (Anesthesia and Analgesia, 111:784-790, 2010)

[要旨]
 TRPV1受容体のアゴニストであるレシニフェラトキシン(RTX)をラットの腹腔内投与することで帯状疱疹後神経痛モデルを作成した。このラットはアロディニアを呈す。そこで、坐骨神経にパルス高周波を照射し、RTX誘発アロディニアに対するパルス高周波照射の効果について検討した。
 その結果、RTX投与1, 3, 5週間後にパルス高周波を2分間照射すると、1週間後の照射がアロディニアに対する効果が最も顕著であり、RTX投与1週間にパルス高周波を2、4又は6分間照射すると、6分間照射がアロディニアに対して最も効果的であった。これらの結果は、パルス高周波照射はアロディニア成立後より早期に、かつ照射期間は長いほどその効果が大きいことを示している。
 本研究で得られた結果は、パルス高周波照射が早期の帯状疱疹後神経痛に対する有効な治療法の一つとなることを示唆し、今後の臨床応用を考える上で重要な基礎的知見であると考えられ、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 363 号	氏 名	田中 信彦
		主査氏名	西森利數
審査委員		副査氏名	中里雅光
		副査氏名	高官有悟
[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、学位を修得するに値する学力を有するものと判定した。			

氏名・(本籍)	竹ノ内 博之 (鹿児島県)
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	医博甲第364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22年10月27日
学位論文題目	HTLV-1 無症候性キャリアにおける1型欠損プロウイルスに関する研究 Defective human T-lymphotropic virus type 1 provirus in asymptomatic carriers (International Journal of Cancer, 128(6):1335-1343, 2011)
審査委員	主査 教授 下田 和哉 副査 教授 片岡 寛章 副査 教授 林 哲也

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 364 号	氏 名	竹ノ内 博之
審 査 委 員		主査氏名	竹ノ内 博之
		副査氏名	竹ノ内 宣章
		副査氏名	竹ノ内 博之
[論文題名]			
<p>Defective human T-lymphotropic virus type I provirus in asymptomatic carriers. 「HTLV-1 無症候性キャリアにおける 1型欠損プロウイルスに関する研究」 International Journal of Cancer (in press)</p>			
[要 旨]			
<p>ヒトTリンパ好性ウイルス1型(HTLV-1)は、成人T細胞性白血病(ATL)やHTLV-1関連脊髄症等の原因ウイルスである。ATLでは一部が欠損したHTLV-1プロウイルスを有する腫瘍細胞が少なからず検出され、腫瘍化との間連性が示唆されているが、HTLV-1無症候性キャリアにおける欠損型プロウイルス保有細胞の存在様式については明らかとなっていない。竹ノ内らは、HTLV-1無症候性キャリア208名について、欠損プロウイルスの同定および欠損様式の詳細について解析した。</p> <p>208名中7名において、定量PCR解析により欠損HTLV-Iウイルスの存在が推定された。そのうち4名では、PCRプライマーを設定した領域にウイルスの変異を認め、PCRの增幅効率低下が原因であった。残りの3名では欠損ウイルスが認められ、さらにそのうち2名では、10~12年間にわたる経年的な変異ウイルス量の経過も観察された。</p> <p>欠損領域の詳細な解析により、ATLを発症していない無症候性キャリアにおいても、一定の割合で欠損プロウイルス保有細胞が存在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 11(第 8 条関係)

最終試験結果の要旨

博士課程 甲	第 364 号	氏 名	竹ノ内 博之
審 査 委 員		主査 氏名	7-1田 重吉
		副査 氏名	片岡 寛章
		副査 氏名	竹一 哲也
【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)	桂木 真司 (宮崎県)
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	医博甲第365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22年12月28日
学位論文題目	<p>カプセル化グリア細胞由来神経栄養因子産生細胞脳内移植法による新生仔ラットにおける低酸素性虚血性脳障害後の組織障害および長期学習障害の予防(一編二冊)</p> <p>Grafting of glial cell line-derived neurotrophic factor secreting cells for hypoxic-ischemic encephalopathy in neonatal rats (American Journal of Obstetrics and Gynecology, 192(4):1137-1145,2005)</p> <p>Implantation of encapsulated glial cell line-derived neurotrophic factor-secreting cells prevents long-lasting learning impairment following neonatal hypoxic-ischemic brain insult in rats. (American Journal of Obstetrics and Gynecology,192(4):1028-1037,2005)</p>
審査委員	<p>主査 教授 竹島 秀雄</p> <p>副査 教授 片岡 寛章 副査 教授 高宮 考悟</p>

学位論文審査結果の要旨

博士課程 ①・乙	第 365号	氏 名	桂木 真司
		主査氏名	竹島 元雄
審査委員		副査氏名	行周 実章
		副査氏名	高官 孝悟

[論文題名]

(1) Grafting of glial cell line-derived neurotrophic factor secreting cells for hypoxic-ischemic encephalopathy in neonatal rats
(Am J Obstet Gynecol 192: 1137-1145, 2005)

(2) Implantation of encapsulated glial cell line-derived neurotrophic factor-secreting cells prevents long-lasting learning impairment following neonatal hypoxic-ischemic brain insult in rats
(Am J Obstet Gynecol 192: 1028-1037, 2005)

[要旨]

中大脳動脈結紮による動物実験モデルにおいて脳梗塞巣を縮小させる効果を有するグリア細胞由来神経栄養因子 (GDNF) を周産期における低酸素虚血性脳症の新治療法として応用する目的で一連の実験が行われた。実験モデルは、7生日ラットに一侧の総頸動脈結紮と 8 %酸素暴露 2 時間による低酸素虚血負荷を与えた。分子量が大きく脳血液閥門を越えることができない GDNF は、産生細胞をカプセルに封入し脳内に移植することで病巣に持続的に局所投与した (カプセル化 GDNF 産生細胞脳内移植法)。

(1) の論文では、短期的効果を見るため 14 生日に sacrifice 後、組織学的に検討を加えた。その結果、GDNF の grafting 投与により梗塞巣が有意に縮少し、かつ細胞レベルにおいても大脳皮質、海馬、視床、線条体などで細胞障害の程度が減少していた。一方 (2) の論文においては長期的な影響を半球のサイズの変化および記憶と学習障害の改善度で評価した。8 方向迷路課題、選択反応時間課題、水迷路課題を生後 7 週から 16 週にかけて行った。GDNF 投与群において、大脳半球のサイズの縮小がコントロールに比べて有意に小さく、短期記憶、判別力、長期記憶の全てにおいて有意な改善効果を有した。また、GDNF の長期投与による有害事象も認めなかった。

以上の結果は、GDNF 投与が周産期における低酸素虚血性脳症の改善に有効である可能性を示唆しており、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 365 号	氏 名	桂木 真司
		主査氏名	竹島 公一
審査委員		副査氏名	今宮 実章
		副査氏名	高官 孝悟
【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)	松尾 崇 (宮崎県)
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	医博甲第366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22年12月28日
学位論文題目	ヒト組織における神経内分泌調節ペプチド(NERP)-1および2の 局在 Localization of neuroendocrine regulatory peptide-1 and -2 in human tissues (Regulatory Peptides, 163(1-3):43-48, 2010)
審査委員	主査 教授 高宮 考悟 副査 教授 西森 利數 副査 教授 澤口 朗

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甲・乙	第 366 号	氏 名	松尾 崇
		主査氏名	高官秀悟
審査委員		副査氏名	西森利義
		副査氏名	浮口利樹

[論文題名]

Localization of neuroendocrine regulatory peptide-1 and -2 in human tissues.

(Regulatory Peptides : 163: 43-48, 2010)

ヒト組織における神経内分泌調節ペプチド(NERP)-1 および 2 の局在

[要旨]

培養細胞を用いた網羅的検索によって発見された neuroendocrine regulatory peptide (NERP)-1 と NERP-2 は、vasopressin の放出を制御する生理活性ペプチドである。

この論文において、著者らは、剖検脳や手術検体として得られたヒト組織を用いて、これら新規生理活性ペプチド NERPs の組織やインスリノーマにおける発現分布、内在性ホルモンとの局在様式について、免疫組織化学的手法を用いて検討した。また、HPLC を用いた各組織からの分離・抽出を行い検討した。

脳においては、視床下部において室傍核や視索上核の vasopressin 陽性細胞においてこれら NERPs が多く発現していた。また、他の全身組織においては、胰臓、甲状腺、胃幽門部で多く発現していた。特に、胰臓においては、ランゲルハンス島において、インスリン陽性細胞と高い共発現を呈していた。また、インスリノーマにおいても同様に高い発現を示した。その他、甲状腺においては、カルシトニンと、胃幽門部では、ガストリシン分泌細胞と共に発現をしていた。

以上より、NERPs は、vasopressin の分泌制御因子のみならず、他のホルモン分泌の制御にも関与していることが示唆された。

これらは、今後 NERPs の人体内での幅広い機能を解明していく上で重要な知見であり、学位授与に値する論文であると判定した。

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 366 号	氏 名	松尾 崇
		主査氏名	高官 孝悟
審査委員		副査氏名	西森 利數
		副査氏名	浮口 郎
<p>[要旨] 論文発表及び口頭質問を行い、医学博士に値するものとして認める。</p>			

氏名・(本籍)	船ヶ山 まゆみ (宮崎県)
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	医博甲第367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23年1月31日
学位論文題目	ヒト肝細胞癌における肝細胞増殖因子活性化酵素インヒビター1型の発現と術後予後について Expression of Hepatocyte Growth Factor Activator Inhibitor Type 1 in Human Hepatocellular Carcinoma and Postoperative Outcomes (World Journal of Surgery 34(7):1563-1571, 2010)
審査委員	主査 教授 森下 和広 副査 教授 下田 和哉 副査 教授 浅田 祐士郎

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 367 号	氏 名	船ヶ山 まゆみ
		主査氏名	林 下 キヤヒロ
審査委員		副査氏名	7-1田 和哉
		副査氏名	浅田 祐士郎

[論文題名]

Expression of Hepatocyte Growth Factor Activator Inhibitor Type I in Human Hepatocellular Carcinoma and Postoperative outcomes
 World J Surg (2010) 34:1563-1571

[要旨]

Hepatocyte growth factor activator inhibitor type 1 (HAI-1)は Hepatocyte growth factor (HGF)の活性化酵素(HGFA)を抑制している Kunitz 型阻害因子である。近年肝臓がん特異的な HAI-1 の高発現が報告されたため、宮崎大学病院において外科切除された肝細胞がん(HCC)121例の切除腫瘍組織の免疫染色を行い、HAI-1 の発現と予後、および無再発生存率について検討を行った。その結果、陽性率が 30%であり、陰性患者群に比べて、術後累積生存率が有意に悪いことが分かった。さらに、腫瘍個数が多く、組織学的脈管侵襲(MVI)有り、及び TNM 分類での悪性度との相関が見られた。結果として HAI-1 発現は HCC の独立した予後不良因子であることを突き止めた。従って肝臓がんの予後を規定する因子を同定した論文であり、博士論文として相応であると考えます。

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 367 号	氏 名	船ヶ山 まゆみ
		主査 氏名	森下 和六
審査委員		副査 氏名	不田 和哉
		副査 氏名	浅田 祐士郎
[要旨] 論文内容について発表し口頭試問を行った結果、医学博士としてふさわしいと認めます。			

氏名・(本籍)	内野 竜二 (宮崎県)
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	医博甲第368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23年3月24日
学位論文題目	ブドウ種子プロアントシアニジンによるNFkB依存性のウロキナーゼ発現調節：前立腺癌の浸潤能に与える影響 NFkB-dependent regulation of urokinase plasminogen activator by proanthocyanidin-rich grape seed extract:effect on invasion by prostate cancer cells (Blood Coagulation & Fibrinolysis 21(6):528-533, 2010)
審査委員	主査 教授 賀本 敏行 副査 教授 森下 和広 副査 教授 下田 和哉

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368号	氏名	内野 竜二
		主査氏名	内野 竜二
審査委員		副査氏名	森下 千鶴
		副査氏名	下田 和哉

〔論文題名〕

ブドウ種子プロアントシアニジンによる NF κ B 依存性のウロキナーゼ発現調節：前立腺癌細胞の浸潤能に与える影響

NFkB-dependent regulation of urokinase plasminogen activator by proanthocyanidin-rich grape seed extract: effect on invasion by prostate cancer cells.

(Blood Coagulation & Fibrinolysis: 21: 528-533, 2010)

〔要　旨〕

細胞遊走／浸潤能に深く関わる、ウロキナーゼ・プラスミノーゲン・アクチベータ(uPA) の発現制御は癌の治療標的の一つになり得る。本研究ではアンドロゲン非依存性前立腺癌細胞株 (PC3) を用いて、ブドウ種子抽出物 (GSE) であるプロアントシアニジンの uPA 発現および細胞浸潤能への効果を検討した。

まず、GSE の抗酸化作用を ROS 産生量によって確認し、次に GSE の線溶系に対する効果を、uPA と PAI-1 の発現量、タンパク量、抗原定量をそれぞれ、RT-PCR, Western blotting, ELISA 法で検討している。さらに NFkB の DNA への結合の程度、細胞浸潤能を検討している。これらの結果から、GSE が濃度依存性に uPA とその抑制系である PAI-1 の発現を抑制、また NFkB の DNA 結合を抑制することをあきらかにしている。同時に GSE が PC3 細胞の uPA 発現抑制によって浸潤能を抑制することも示している。

これらの成果は、アンドロゲン非依存性前立腺癌に対する新たな治療戦略(進行抑制)の可能性を示唆するものであり、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 368 号	氏 名	内野 龍二
審 査 委 員		主 査 氏 名	竹内 政行
		副 査 氏 名	森下 実一
		副 査 氏 名	下田 和哉
[要 旨] 学位申請論文の内容とその関連領域について、口頭で試問を行った結果、学位を修得するに値する学力を有するものと判定した。			

氏名・(本籍)	金丸 幹郎 (宮崎県)
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	医博甲第369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23年3月24日
学位論文題目	ヒト胰癌細胞の細胞外基質への接着におけるPAR-1の意義に関する研究 Thrombin stimulates integrin $\beta 1$ -dependent adhesion of human pancreatic cancer cells to vitronectin through protease-activated receptor (PAR)-1 (Hepato-Gastroenterology, accepted)
審査委員	主査 教授 片岡 寛章 副査 教授 森下 和広 副査 教授 下田 和哉

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甲・乙	第369号	氏名	金丸 幹郎
		主査氏名	今岡 寛志
審査委員		副査氏名	森下 雄広
		副査氏名	下田 重哉

[論文題名]

ヒト膵癌細胞の細胞外基質への接着における PAR-1 の意義に関する研究

Thrombin stimulates integrin $\beta 1$ -dependent adhesion of human pancreatic cancer cells to vitronectin through protease-activated receptor (PAR)-1

[要旨]

トロンビンによる protease-activated receptor (PAR) を介した細胞刺激は、細胞機能に様々な影響を与える。がん細胞の浸潤・転移機能に対しても、PAR を介した細胞機能の変化が影響を与える可能性がある。

本研究では、ヒト膵癌細胞株を用いてトロンビンによる PAR 活性化が細胞外マトリックスへの膵癌細胞の接着能にどのような影響を及ぼすか検討したものである。その結果、検証したすべての膵癌細胞株が PAR-1 を発現しており、トロンビン刺激により細胞のビトロネクチンへの接着性が亢進することを明らかにした。更に、この接着性亢進は抗 $\beta 1$ インテグリン抗体で抑制された。

これらの成果は、膵癌細胞の細胞外基質接着性が PAR-1 を介したトロンビン刺激によって影響をうけることを証明しており、膵癌の浸潤分子機構の理解に資する知見である。よって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 369 号	氏 名	金丸 幹郎
		主査 氏名	今 国 実 章
審査委員		副査 氏名	森 下 和 元
		副査 氏名	下 田 久 春

[要旨]

学位申請論文の内容とその関連領域について、口頭で試問を行った結果、学位を受けるに値する学力を有すると判定した。

氏名・(本籍)	道方 香織 (広島県)
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	医博甲第370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23年3月24日
学位論文題目	在胎22週から28週で出生した超早産児におけるカテコラミン、循環血液增加薬、ステロイド補充量の発達に伴う変化 Developmental changes in catecholamine requirement, volume load and corticosteroid supplementation in premature infants born at 22 to 28 weeks of gestation (Early Human Development 86(7):401-405, 2010)
審査委員	主査 教授 布井 博幸 副査 教授 北村 和雄 副査 教授 丸山 真杉

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370号	氏名	道方 香織
		主査氏名	布井 博一
審査委員		副査氏名	北村 和佐
		副査氏名	丸山 真杉

[論文題名]

Developmental changes in catecholamine requirement, volume load corticosteroid supplementation in premature infants born at 22 to 28 weeks of gestation.

Early Human Development 86(2010)401-405

[要旨]

本研究は、在胎22から28週の明らかな基礎疾患を有しない108例を対象に、出生24時間の血圧尿量維持のため必要としたカテコラミン、循環血液増加薬、ステロイドの投与量を解析したものである。その結果カテコラミンは直線回帰、循環血液増加薬は5次曲線回帰で最も相関が認められ、在胎週数が短いほど多く、ステロイドは在胎25週以降では必要としないことを明らかにしている。また、予後不良群ではカテコラミンと循環血液増加薬の投与量が有意に多かったことも示していた。新生児領域では採血も難しく、データを取るのが難しい中、これらの結果はこれまでの胎児、超早産児での生理的な状態を良く反映しており、臨床の現場に非常に有用なデータを提供する事になった。

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 370 号	氏 名	道方 香織
		主査 氏名	席井 博一
審査委員		副査 氏名	北村 和太雄
		副査 氏名	丸山 嘉祐
[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断した。			

氏名・(本籍)	野間 健之 (鹿児島県)
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	医博甲第371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23年3月24日
学位論文題目	テルミサルタンはメラノコルチン経路を介してマウスの摂餌を抑制する Telmisartan suppresses food intake in mice via the melanocortin pathway (Obesity Research & Clinical Paractice, 5(2):93-100,2011)
審査委員	主査 教授 伊達 柴 副査 教授 北村 和雄 副査 教授 高宮 考悟

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甲・乙	第371号	氏名	野間 健之
		主査氏名	伊毛 篤
審査委員		副査氏名	北村 和雄
		副査氏名	高官 考悟

[論文題名]

Telmisartan suppresses food intake in mice via the melanocortin pathway
 (Obesity Research & Clinical Practice, in press)
 テルミサルタンはメラノコルチニン経路を介してマウスの摂餌を抑制する。

[要旨]

高血圧症の治療薬であるテルミサルタン (ATII-1a 受容体拮抗薬) の摂食やエネルギー代謝への影響を、マウスを使って検討した研究である。高脂肪食にテルミサルタンを添加した餌をマウス (C57BL/6N および KKAY) に給餌する、あるいは、高脂肪食マウスに同剤を経口投与すると、摂餌量および体重の増加が抑制された。これらのマウスにおける酸素消費や行動量には、変化を認めなかった。摂食抑制経路であるメラノコルチニン 4 受容体の拮抗タンパク AgRP を脳室内投与すると、マウスの摂餌量は増加するが、テルミサルタン投与群では、摂餌量の増加は認められなかった。また、テルミサルタン投与群では、メラノコルチニン 4 受容体の内在性アゴニストである α MSH の摂食抑制作用が増強された。テルミサルタンによる摂食および体重增加抑制作用は、ATII-1a 受容体欠損マウスでも認められることから、同剤の摂食抑制作用は、ATII-1a 受容体とは独立して作動しており、その作用機構の一つとして、メラノコルチニン経路が重要であることが示された。

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 371 号	氏 名	野間 健之
		主査 氏名	伊達 純
審査委員		副査 氏名	北村 和雄
		副査 氏名	高官 孝悟
[要旨] 論文審査および口頭試問の結果、本論文は、博士学位論文として受理できる内容であると判断した。			

氏名・(本籍)	佐藤 信也 (熊本県)
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	医博甲第372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23年3月24日
学位論文題目	<p>星細胞系脳腫瘍における腫瘍血管の形態学的特徴と診断的意義 に関する研究 (一編二冊)</p> <p>Characteristics of tumour vessels in cytological squash smears of astrocytic tumours (Cytopathology, in press)</p> <p>Quantitative analysis of vessels with smooth muscle layer in astrocytic tumors: correlation with histological grade and prognostic significance (Histology and Histopathology, 26(4):497-504, 2011)</p>
審査委員	<p>主査 教授 片岡 寛章</p> <p>副査 教授 森下 和広 副査 教授 澤口 朗</p>

学位論文審査結果の要旨

博士課程 ①甲・乙	第372号	氏名	佐藤 信也
		主査氏名	片岡 寛章
審査委員		副査氏名	森下 まさ広
		副査氏名	澤口 誠

[論文題名]
星細胞系脳腫瘍における腫瘍血管の形態学的特徴と診断的意義に関する研究（一編二冊）

1. Characterization of tumour vessels in cytological squash smears of astrocytic tumours.

2. Quantitative analysis of vessels with smooth muscle layer in astrocytic tumors: correlation with histological grading and prognostic significance.

[要旨]
脳腫瘍において、腫瘍血管は腫瘍の悪性度や予後と密接に関連することが知られている。
本研究第一冊では、星細胞系脳腫瘍圧挫標本内の腫瘍血管密度、面積、径、血管壁核層、血管分枝数を測定し、腫瘍悪性度との関連を検討したもので、これらの指標が組織診断と高い一致率を示し、悪性度の評価に有用であることを示した。

第二冊では、星細胞系脳腫瘍組織標本を用いて、血管密度、面積、形態学的变化および血管壁平滑筋細胞の性状を検討したものである。この結果、平滑筋細胞を伴う腫瘍血管は腫瘍の悪性度に伴って増加し、特に未成熟型平滑筋細胞の増加が顕著であった。

これらの結果は、星細胞系脳腫瘍の圧挫細胞診や病理組織診断における腫瘍血管の形状評価の有用性を示すもので、日常診療における術中迅速診断や病理組織診断に資する成果であると思われ、学位論文審査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 372 号	氏 名	佐藤 信也
		主査 氏名	竹内 寛章
審査委員		副査 氏名	森下 幸広
		副査 氏名	瀬口 実

[要旨]

学位申請論文の内容とその関連領域について、口頭で試問を行った結果、学位を受けるに値する学力を有すると判定した。

氏名・(本籍)	松田 俊太郎 (宮崎県)
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	医博甲第373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23年3月24日
学位論文題目	動脈硬化性血栓症におけるC反応性蛋白の関与について Human C-reactive protein enhances thrombus formation after neointimal balloon injury in transgenic rabbits (Journal of Thrombosis and Haemostasis, 9(1):201-208, 2011)
審査委員	主査 教授 北村 和雄 副査 教授 丸山 眞杉 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・乙	第373号	氏名	松田 俊太郎
		主査氏名	北村和雄
審査委員		副査氏名	丸山真祐
		副査氏名	千田寛志
<p>[論文題名] Human C-reactive protein enhances thrombus formation after neointimal balloon injury in transgenic rabbits. <i>J Thromb Haemost. In press.</i></p> <p>[要旨] 本研究では、ヒトCRPの動脈硬化性血栓の形成における病態生理学的意義を明らかにするため、ヒトCRP-Tgウサギと同腹のnon-Tgウサギを用いて、大腿動脈のバルーン傷害血栓モデルにより、動脈硬化巣上に形成される血栓の解析をおこなった。さらに、ウサギ培養血管平滑筋細胞を用いて、CRPによる凝固能への作用を検討した。 その結果、Tgウサギではnon-Tgウサギと比較して、動脈硬化巣上に形成される血栓サイズが2.5倍に、血栓内のフィブリリン陽性率は1.5倍に増加していた。さらに、血管壁では、Tgウサギの動脈硬化性病変にはヒトCRPの沈着が著明であったが、動脈硬化巣のサイズならびにマクロファージ・平滑筋細胞の占める割合にはTg、non-Tgウサギ間で有意差を認めなかった。一方、Tgウサギ動脈硬化巣での組織因子(TF)の陽性面積は有意に増加し、TF mRNA発現および活性もTgウサギで増大していた。しかしながら血液凝固活性、全血凝分析、血小板凝集能分析およびフローチャンバーを用いた血栓形成能のいずれにおいてもTg、non-Tgウサギ間で有意差を認めなかった。興味深いことに、ウサギ培養平滑筋細胞を用いた検討では、Tgウサギ血漿由来の高濃度CRPにより平滑筋細胞のTF mRNA発現および活性の増大が確認された。 以上の結果により、ヒトCRP-Tgウサギにおいて、高濃度CRPは動脈硬化巣平滑筋細胞のTF発現を亢進し、血栓形成を促進することが示唆された。 本論文は動脈硬化性血栓形成におけるCRPの病態生理学的意義を明らかにした研究であり、当該分野発展に寄与するものであり、医学博士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 373 号	氏 名	松田 俊太郎
		主査 氏名	北村和雄
審査委員		副査 氏名	丸山真抒
		副査 氏名	竹内 宽幸
〔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)	清水 謙祐 (宮崎県)
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	医博甲第374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23年3月24日
学位論文題目	精神障害者における赤外線CCDカメラ眼振所見の検討 Nystagmus using Video-Oculography in Psychiatric patients (Eur Arch Otorhinolaryngol 266(8):1167-74, 2009)
審査委員	主査 教授 高宮 考悟 副査 教授 竹島 秀雄 副査 教授 直井 信久

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甲・乙	第374号	氏名	清水 謙祐
審査委員		主査氏名	高宮秀悟
		副査氏名	竹島宏雄
		副査氏名	直井信久
[論文題名] Nystagmus using Video-Oculography in Psychiatric patients. 精神障害者における赤外線CCDカメラ眼振所見の検討 (Eur Arch Otorhinolaryngol 266(8): 1167-74, 2009)			
[要旨] 眼振は、各種脳障害や末梢前庭機能障害で見られるが、精神科領域において患者を診る際にほとんど注意して観察されていない。今回著者らは、精神疾患にて治療中の227例の患者において赤外線CCDカメラを用いて観察することにより、眼振の有無とその性状について詳細に検討し、報告した。 全患者のうち56例（24.7%）に眼振をみとめ、特にアルコール依存症患者で高率（59.3%）であった。その他、器質性精神障害、統合失調症、興奮性精神遅滞などにおいて統計学的に有意な眼振がみられた。内服薬による影響も検討したが、有意な結果は得られなかった。以上の結果より申請者は、精神障害者に対する前庭機能や脳機能の評価の一部として眼振検査の有用性を報告した。 今まで精神疾患患者には眼振を観察することは一般的に行われていなかったが、本報告により、精神疾患患者において高率に眼振が出現することを報告し、それが治療のため用いられている薬剤の影響よりむしろ本来の疾患に由来することを示した。 以上、提出された論文は、精神科領域においてその神経障害を評価する上で眼振や神経耳科的検査の重要性を示した報告であり、学位論文としてふさわしいと判断した。			

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 374 号	氏 名	清水 謙祐
		主査氏名	高宮秀信
		副査氏名	竹島秀雄
		副査氏名	直井信久
[要 旨]			
論文発表及び口頭質問を行い、医学博士に値するものとして認める。			

氏名・(本籍)	齋藤 祐介 (北海道)
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	医博甲第375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23年3月24日
学位論文題目	CD52はEVI1高発現急性骨髓性白血病における分子標的である CD52 as a molecular target for immunotherapy to treat acute myeloid leukemia with high EVI1 expression (Leukemia, 25(6):921-931, 2011)
審査委員	主査 教授 下田 和哉 副査 教授 岡山 昭彦 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 ①・乙	第 375 号	氏 名	齋藤 祐介
審 査 委 員		主査氏名	田中武
		副査氏名	田山昌彦
		副査氏名	竹内寛幸
[論文題名] CD52 as a molecular target for immunotherapy to treat acute myeloid leukemia with high EVI1 expression CD52 は EVI1 高発現急性骨髓性白血病における分子標的である (Leukemia accepted)			
<p>[要 旨]</p> <p>難治性 EVI1(Ectropic viral integration site-1)高発現 AML の治療標的遺伝子を検索するため DNA マイクロアレイによる網羅的遺伝子発現解析を行い、EVI1 低発現 AML に比べて EVI1 高発現 AML では CD52 が特異的に高発現していることを見いたした。CD52 は EVI1 高発現白血病の表面マーカーとなる可能性を示唆した。次に抗 CD52 ヒト化モノクローナル抗体（アレムツズマブ）による抗白血病効果の検討を行った。EVI1 高発現白血病細胞 5 例において、アレムツズマブ単独で抗白血病効果を認め、caspase-3 依存性のアポトーシスが誘導された。補体依存性細胞障害活性(CDC)はアレムツズマブが高濃度 (100 μg/ml) でのみ抗白血病効果を認めたが、抗体依存性細胞障害活性(ADCC)は低濃度 (10 μg/ml) でも抗白血病効果を認めた。さらに重度免疫不全マウス (NOG マウス) に EVI1 高発現 AML を皮下移植し、in vivo モデルによる抗体投与による抗白血病効果の検討を行った。抗体投与群ではコントロール群と比較して腫瘍増殖抑制効果、生存期間延長を認めた。CD52 は EVI1 高発現 AML の新規分子標的である事を示した。</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 11(第 8 条関係)

最終試験結果の要旨

博士課程 甲	第 375 号	氏 名	齋藤 祐介
		主査 氏名	下田 重成
審査委員		副査 氏名	向山 ひろ子
		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)	賴田 順辭 (宮崎県)
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	医博甲第376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23年3月24日
学位論文題目	肝細胞癌におけるグリピカン3の発現と臨床病理学的解析 —抗腫瘍活性を有する抗グリピカン3抗体を用いた検討— Prognostic Significance of Circumferential Cell Surface Immunoreactivity of Glypican-3 in Hepatocellular Carcinoma (Liver International, 31(1):120-131, 2011)
審査委員	主査 教授 森下 和広 副査 教授 浅田 祐士郎 副査 教授 下田 和哉

学位論文審査結果の要旨

博士課程 甲	第 376 号	氏 名	頬田 順辭
		主査氏名	森下和也
審査委員		副査氏名	浅田祐介
		副査氏名	/ 田 久一

[論文題名]

肝細胞癌におけるグリビカン3の発現と臨床病理的解析
—抗腫瘍活性を有する抗グリビカン3抗体を用いた検討—

Prognostic Significance of Circumferential Cell Surface Immunoreactivity of Glycan-3 in Hepatocellular Carcinoma (Liver Int., 2011, 31:120-131)

[要旨]

グリビカン3(GPC3)は肝細胞がんにおいて高率に発現するGPIアンカー型膜糖タンパク質である。近年肝がんを標的とした抗GPC3抗体(GC33)の開発があり臨床治験に伴い、このGPC3細胞内発現局在、発現量等についてGC33抗体を用いて免疫組織学的に検討し、治療適応の有無、発現の有無による予後判定等を行った論文である。抗原賦活化法として目的に応じてオートクレーブ法、プロテアーゼ法を用いた。GPC3陽性例は73%に達し、最終的にGPC3の腫瘍での全体の発現量よりも、全周性膜陽性所見が重要であり、その発現様式を基礎としたスコアリングを開発し、肝臓癌症例多数例を用いて点数化をした。それにより、スコアに依存してOS及びDFS共に有意な予後不良が認められた。さらに、HCV感染者と非感染者を区別して検討すると、HCV感染者の方がより顕著な傾向が認められ、DFSを指標とした独立した予後不良因子と成了。従って、このスコアリングシステムを用いることにより、GC33抗体を用いた治療前の適応判定として、さらには、予後決定因子として重要なことを同定した論文であり、博士論文として相応であると認めます。

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 376 号	氏 名	頬田 頤辭
		主査 氏名	森下 知也
審査委員		副査 氏名	浅田 祐士郎
		副査 氏名	下田 久哉

[要旨]

論文内容について発表し口頭試問を行った結果、医学博士としてふさわしいと認めます。

氏名・(本籍)	矢野 陽子 (宮崎県)
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	医博甲第377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23年3月24日
学位論文題目	<p>ユビキタス社会における情報通信技術（ICT）を活用した医療系高等教育方法とICTを活用する医療従事者と患者におけるICT環境活用に関する研究（一編三冊）</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. For Class in University of Ubiquitous Society -Inspection on the class equipped with ICT- (Japan Society of Educational Informatics, 23(3): 3-13, 2007) 2. Effects and Problems of PDA with Tag Leader on the inpatient Management (Japan Journal of Medical Informatics, 28: 782-787, 2008) 3. Development of Medical Mobile Phone with Emergency Rescue Function and User Interface (Japan Journal of Medical Informatics, 28: 1356-1361, 2008)
審査委員	<p>主査 教授 黒田 嘉紀 副査 教授 伊達 紫 副査 教授 板井 孝壱郎</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377号	氏名	矢野 陽子
		主査氏名	黒川嘉紀
審査委員		副査氏名	伊達紫
		副査氏名	板井春毛郎

[論文題名]

ユビキタス社会における情報通信技術(ICT)を活用した医療系高等教育方法とICTを活用する医療従事者と患者におけるICT環境活用に関する研究

[要旨]

医療系高等教育におけるICTの有効活用に関する研究である。この研究では、ただICTのみを使用した教育では、十分な知識の習得は難しく、適切な指導が必要であることを示した。また今後ICTが普及することでペーパーレス化が進むと思われるが、そのこと自体は教育上このましくないことも示された。このことは、教育を行う上でICTは万能ではなく、適切な教育システムが必要であることを示すものであった。

またタグリーダーに関する研究では、タグリーダーを使用する医療施設でその使い勝手を調査し、その有効性と改善点を調査し報告した。その結果、タグリーダーは便利であるが万能ではなく、さらなる改善点が示された。今後も医療施設でIT化が進むことは明らかで、それに向けて示唆に富んだ情報を与える内容であった。

さらに救急救命機能を装備した携帯電話についての研究は、携帯電話が財布よりも常日頃身につけるアイテムとなった現代社会において、その携帯電話を使用して、救急時にそれを使用する試みは非常に興味深い。今後携帯アイテムの技術が進み、さらに使いやすくなれば、使い勝手のよいデバイスが開発されると思われるが、その基礎となる研究であった。

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 377 号	氏 名	矢野 陽子
審 査 委 員		主 査 氏 名	三 田 美江
		副 査 氏 名	伊 东 紫
		副 査 氏 名	板 井 孝 郎
<p>[要 旨]</p> <p>この論文は今後さらに進歩する IT 技術をどのように実社会に生かすかについて貴重な情報を与える研究である。論文審査においても適切な発表が行われ、質疑応答も適切であったため、博士号取得に適格であると認める。</p>			

氏名・(本籍)	鳥原 英嗣 (宮崎県)
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	医博甲第378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23年3月24日
学位論文題目	リボソームタンパク質RPS19欠損と赤血球産生障害：ゼブラフィッシュのダイヤモンド・ブラックファン貧血モデルを用いたTp53経路の解析 Erythropoiesis failure due to RPS19 deficiency is independent of an activated Tp53 response in a zebrafish model of Diamond-Blackfan anaemia (British Journal of Haematology, 152(5):648-654, 2011)
審査委員	主査 教授 下田 和哉 副査 教授 布井 博幸 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 378 号	氏 名	鳥原 英嗣
審 査 委 員		主査氏名	7. ① 鳥原英嗣
		副査氏名	布丹 博一
		副査氏名	森下 チヨム
<p>[論文題名] Erythropoiesis failure due to RPS19 deficiency is independent of an activated Tp53 response in a zebrafish model of Diamond-Blackfan anaemia British Journal of Haematology (in press) リボソームタンパク質 RPS19 欠損と赤血球産生障害：ゼブラフィッシュのダイヤモンド・ブラックファン貧血モデルを用いた Tp53 経路の解析</p>			
<p>[要 旨] 乳児期に発症する先天性の赤芽球病であるダイヤモンド・ブラックファン貧血(DBA)は、リボソームの異常に起因した疾患(リボゾーム病)であると考えられている。しかし、全身に存在するリボソームの変異によって、なぜ特定の組織に異常が現れるのかは不明である。血球培養細胞を用いた報告では、RPS19 の発現抑制により、代表的な癌抑制遺伝子である p53 の発現が上昇し、細胞周期の異常を誘導することから、鳥原らは RPS19 と p53 の造血への関与をゼブラフィッシュを用いて個体レベルで検討した。 RPS19 発現抑制胚では、初期発生において赤血球が顕著に減少していた。頭部や尾部の形態異常も認められ、これらの部位でアポトーシスが亢進していた。RPS19 とともに p53 の発現を抑制した胚では形態異常はみられないが、赤血球の産生は回復しておらず、p53 は形態異常に関わっており、赤血球の産生障害には関与していないことが判明した。鳥原らは DBA において p53 に依存しない RPS19 特異的な赤血球の産生障害機構の存在を明らかにした。</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 11(第 8 条関係)

最終試験結果の要旨

博士課程 甲	第 378 号	氏 名	鳥原 英嗣
審 査 委 員		主査氏名	7.10 矢武
		副査氏名	布井 博一
		副査氏名	森下 雄三
【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)	王 宏伟 (中国)
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	医博甲第379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23年3月24日
学位論文題目	脾β細胞糖脂肪毒性に対するGLP-1とカンドサルタン同時投与の効果 Glucagon-like peptide-1 and candesartan additively improve glucolipotoxicity in pancreatic β-cells (Metabolism-Clinical and Experimental, 60(8):1081-1089, 2011)
審査委員	主査 教授 北村 和雄 副査 教授 伊達 紫 副査 教授 高宮 考悟

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379号	氏名	王宏伟
		主査氏名	北村和雄
審査委員		副査氏名	伊東繁
		副査氏名	高官秀悟
[論文題名]			
膵 β 細胞糖脂肪毒性に対するGLP-1とカンデサルタン同時投与の効果			
Glucagon like peptide-1 and candesartan additively improve glucolipotoxicity in pancreatic β -cells.			
<i>Metabolism-Clinical and Experimental.</i> (Accepted)			
[要旨]			
Glucagon like peptide-1(GLP-1)はグルコース応答性インスリン分泌反応を増強する他、膵 β 細胞の増殖、分化を促進し、アポトーシスを抑制する。一方、カンデサルタンは angiotensin II type1 receptor(AT1R) blocker(ARB)であり、高血圧症例に対し糖尿病の新規発症を抑制する効果が臨床的に確認されている。本研究では GLP-1 とカンデサルタン同時投与での膵 β 細胞糖脂肪毒性への効果とその機序について、マウスインスリン分泌細胞 MIN6 を用いて検討した。 その結果、GLP-1 とカンデサルタンは相加的にグルコース及びパルミチン酸によって引き起こる膵 β 細胞アポトーシスを抑制した。さらに、GLP-1 と ARB の膵 β 細胞糖脂肪毒性の抑制は IRS-2/PI3K/PKB/Foxo-1 経路を介することが示唆された。 これらの結果は、GLP-1 とカンデサルタン併用の有用性を示す新知見であり、医学博士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 379 号	氏 名	王宏伟
		主査 氏名	北村和雄
審査委員		副査 氏名	伊達紫
		副査 氏名	高官考悟
[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)	前田 隆嗣 (熊本県)
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	医博乙第37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22年4月28日
学位論文題目	アデノシン A ₁ 、A _{2A} 受容体は、羊胎仔の血漿インスリン濃度、 血漿ブドウ糖濃度、血漿乳酸濃度を調節する Adenosine A ₁ and A _{2A} receptors modulate insulinemia, glycemia, and lactatemia in fetal sheep (Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 296(3):R693-701,2009)
審査委員	主査 教授 中里 雅光 副査 教授 布井 博幸 副査 教授 丸山 真杉

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 37 号	氏 名	前田 隆嗣
審 査 委 員		主査 氏名	中里 和光
		副査 氏名	柳井 博一
		副査 氏名	丸山 真也
〔論文題名〕			
ADENOSINE A ₁ AND A _{2A} RECEPTORS MODULATE INSULINEMIA, GLYCEMIA, AND LACTATEMIA IN FETAL SHEEP.			
(Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2009;296:R693-701)			
〔要　旨〕			
<p>アデノシンは A₁, A_{2A} 受容体を介して、胎仔では呼吸様運動、REM 睡眠、カテコラミンなどを調節し、また低酸素に伴い上昇することが知られているが、糖代謝に関して明らかにされていなかった。20頭の羊胎仔慢性実験モデルにアデノシンを投与するとインスリンは低下し、ブドウ糖、乳酸は上昇した。</p> <p>アデノシンの糖代謝への影響は生理的環境下では、内因性アデノシンは A₁ 受容体を介し、インスリン、ブドウ糖、乳酸を抑制している。低酸素環境下ではアデノシンによって高血糖が増強されるが、これは組織への糖摂取が抑制された結果と推測され、エネルギーを節約する役割があると考えられた。</p>			
本論文は博士課程学位論文に値するものと判断した。			

別紙様式第12(第8条関係)

最終試験結果の用紙

博士課程 乙	第 37 号	氏 名	前田 隆嗣
審 査 委 員		主査 氏名	中里 稔光
		副査 氏名	布井 博章
		副査 氏名	丸山 真也
<p>[要 旨]</p> <p>学位論文の内容およびその関連領域に関する知識について口頭で試問を行った結果、医学博士の学位に値する学力を有するものと判定した。</p>			

氏名・(本籍)	楠元 和美 (宮崎県)
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	医博乙第38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22年5月31日
学位論文題目	2004年の徳之島における風疹大流行：妊婦の集団的研究 Rebella outbreak on Tokunoshima Island in 2004:A population-based study of pregnant woman (The Journal of Obstetrics Gynecology Research, 36(5), 938-943, 2010)
審査委員	主査 教授 布井 博幸 副査 教授 林 哲也 副査 教授 岡山 昭彦

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 38 号	氏 名	楠元 和美
		主査氏名	原井 博一
審査委員		副査氏名	林 哲也
		副査氏名	弓山 ひえ

[論文題名]

Rubella outbreak on Tokunoshima Island in 2004: A population-based study of pregnant women

J Obstet Gynaecol Res. in press.

2004年の徳之島における風疹大流行：妊婦の集団的研究

[要旨]

風疹の予防接種は1977年集団接種の形で開始され、1995年乳幼児の個別接種、さらにその移行措置がなされたが、大きな変化であったため、混乱が起きた。2004年徳之島で先天性風疹症候群の流行が起きた。この流行において、従来からの教室のテーマとしてなされていた業績を踏まえ、筆者は徳之島での妊産婦232名を対象にpopulation-based studyを計画し、過去の風疹 HI 抗体価測定が出来ていた61名のデータの収集と HI 抗体価と IgG AI 測定を行った。その結果1) 4倍以上の抗体価上昇を認めた今回風疹感染患者は全て前回妊娠時 HI 抗体価が64倍以下であったこと、また2) HI 抗体価が低い程 IgG AI が低いことを明らかにしている。

先天性風疹感染症流行における妊婦をいかにして守るかについては、これまで十分な資料がなかったが、筆者らは、妊娠前 HI 抗体価が64倍以下の妊婦へのワクチン接種が IgG AI の観点からも重要だと結論されている。

以上より、

筆者はこの研究で、教室の研究をさらに進め、風疹未感染妊婦の予防法に HI 抗体価だけでなく、新しいAI測定を用いる事により、より正確なワクチン接種者の絞り込みが出来る事を示したことから、この研究は博士学位論文に値するものと判定した。

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 38 号	氏 名	楠元 和美
		主査氏名	加舟 博幸
審査委員		副査氏名	林 哲也
		副査氏名	弓山 ひろ三

[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)	武田 龍一郎 (宮崎県)
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	医博乙第39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22年6月29日
学位論文題目	ミルナシプランの疼痛緩和作用は前部帯状回の c-fos 発現と関連する Analgesic effect of milnacipran is associated with c-fos expression in the anterior cingulate cortex in the rat neuropathic pain model (Neuroscience Research, 64(4):380-384, 2009)
審査委員	主査 教授 高宮 考悟 副査 教授 竹島 秀雄 副査 教授 恒吉 勇男

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 甲・乙	第 39 号	氏 名	武田 龍一郎
		主査氏名	高官考悟
審査委員		副査氏名	竹島信雄
		副査氏名	恒吉勇男

[論文題名]

Analgesic effect of milnacipran is associated with c-fos expression in the anterior cingulated cortex in the rat neuropathic pain model.

ミルナシプランの疼痛緩和作用は前部帯状回の c-fos 発現と関連する

(Neuroscience Research 64: 380-384, 2009)

[要旨]

最近あらたに開発されたセリン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬である抗うつ薬のミルナシプランが慢性疼痛なことが知られているが、その詳細な作用についてラットを用いて検討した。ラットの座骨神経の絞扼性神経損傷モデルを作成し、皮下に浸透圧ポンプを埋没し、薬物の持続投与を可能とした。von Frey 針を用いた疼痛回避運動を測定したところ、ミルナシプラン投与 7 日後より投与量に比例した効果がみとめられた。次に、疼痛に関連した脳領域の c-fos の染色性よりミルナシプランの疼痛への効果を部位ごとに検討した。検討した脳領域は、前部帯状回、視床下部室傍核、扁桃体中心核、縫線核、青斑核、L5 脊髄後角であり、これらにおいて、コントロールと絞扼性神経損傷モデルラット、またこれらに対するミルナシプランの影響を c-fos 陽性の細胞数で比較した。絞扼性神経損傷モデルでは、脊髄後核深層を除くいずれの部位でも c-fos 陽性の細胞数が増加するが、前部帯状回でのみ、絞扼性神経損傷モデルに侵害刺激を与えた時の c-fos 陽性の細胞数の増加がミルナシプラン投与で抑制された。このことより、ミルナシプランの鎮痛機序の一つとして帯状回を介した、痛みに対する高次の神経応答が関与することが示唆された。

以上の知見は、今後セリン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬の疼痛に対する作用機序を解明する上で重要であり、学位授与に値する論文であると判定した。

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 39 号	氏 名	武田 龍一郎
審 査 委 員		主査 氏名	高官 広悟
		副査 氏名	竹島 宏雄
		副査 氏名	恒吉 勇男
[要 旨] 論文発表及び口頭質問を行い、医学博士に値するものとして認める。			