

# 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 20 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20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 331 号	青山 典世	1	博乙第 23 号	天野 正宏	3 1
博甲第 332 号	馬場 明子	4	博乙第 24 号	西浦 亮介	3 4
博甲第 333 号	後藤 清香	7	博乙第 25 号	丸山 有子	3 7
博甲第 334 号	小玉 剛士	10	博乙第 26 号	上塘 正人	4 0
博甲第 335 号	小牧 豆	13	博乙第 27 号	梅木 一美	4 3
博甲第 336 号	佐藤 伸矢	16	博乙第 28 号	児玉 真由美	4 6
博甲第 337 号	大倉 俊之	19	博乙第 29 号	ハシヤ クマール	4 9
博甲第 338 号	小田切 啓	22	博乙第 30 号	若松 秀行	5 3
博甲第 339 号	小宇田智子	25	博乙第 31 号	藤田 晴吾	5 6
博甲第 340 号	池田 拓人	28	博乙第 32 号	程 海霞	5 9
			博乙第 33 号	伊達 晴彦	6 2

氏名・(本籍)	青山 典世 (宮崎県)
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	医博甲第331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20年5月30日
学位論文題目	凍結技法によるラット単離胃粘膜を用いた胃小窩壁細胞剥離現象の動態解析 <i>Exfoliation of gastric pit-parietal cells into the gastric lumen associated with a stimulation of isolated rat gastric mucosa in vitro: a morphological study by the application of cryotechniques.</i> (Histochemistry and Cell Biology 129:785-793, 2008)
審査委員	主査 教授 千々岩 一男 副査 教授 今泉 和則 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 ①・乙	第331号	氏名	青山 典世
審査委員		主査氏名	千家一男
		副査氏名	今泉和見
		副査氏名	鈴木祐之

## [論文題名]

Exfoliation of gastric pit-parietal cells into the gastric lumen associated with a stimulation of isolated rat gastric mucosa in vitro: a morphological study by the application of cryotechniques

Histochem Cell Biol (in press)

## [要旨]

酸分泌刺激に伴って剥離する胃小窩壁細胞の動態解明を目的に、凍結技法を応用した組織化学ならびに超微形態学的解析を行った。

酸分泌刺激で剥離した細胞の多くは、抗 H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase 抗体とピーナッツ・レクチンに陽性反応を示す胃小窩壁細胞であること判明した。また、胃小窩壁細胞が剥離する数は、刺激時間の経過とともに増加し、E-cadherin に細胞内が良く染まることより剥離の前に接着因子が解離することが示唆された。多くの剥離した細胞はアポトーシスの指標である Tunnel 染色や Caspase-3 陰性であった。超微形態学的に、剥離した胃小窩細胞にはプロトンポンプ陽性の細胞膜を有するオートファゴゾーム様構造が数多く認められた。さらに、剥離する壁細胞に隣接する表層粘液細胞が基底膜をふさぐ形態を伴っていた。

本研究から、胃酸分泌関連疾患における治療と予防を視野に入れた胃壁細胞の動態解明への新しい展開が期待できる。

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 331 号	氏 名	青山 典世
		主査氏名 千々岩 一男	千々岩 一男
審査委員		副査氏名 今泉 和則	今泉 和則
		副査氏名 浅田 佑士郎	浅田 佑士郎

[要 旨]

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。

氏名・(本籍)	馬場 明子 (鹿児島県)
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	医博甲第332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20年9月26日
学位論文題目	ネフローゼ症候群におけるウログアニリンの動態と効果 Effects of uroguanylin on natriuresis in experimental nephrotic rats (Nephrology 14:80-85, 2009)
審査委員	主査 教授 中里 雅光 副査 教授 丸山 真杉 副査 教授 加藤 丈司

## 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332号	氏名	馬場明子
審査委員		主査氏名	中里和光
		副査氏名	丸山真希
		副査氏名	加藤丈司
[論文題名]			
Effects of uroguanylin on natriuresis in experimental nephritic rats (Nephrology, in press)			
[要旨]			
<p>ウログアニリン(UGN)は、1993年に尿と腸抽出物から単離された生理活性ペプチドである。主に腸管と腎でNa代謝と体液恒常性の維持に関与している。</p> <p>本研究ではネフローゼモデルラットに対しUGN投与を行い、その利尿効果について検討し、Puromycin aminonucleotido(PAN)を腹腔内投与して作成したネフローゼラットに、浸透圧ミニポンプを用いてNa貯留期にUGNを3日間腹腔内持続投与した。UGN投与群では尿中UGN排泄量が増加し、有意に尿中Na排泄量も増加した。ウログアニリンはネフローゼ症候群において、Na利尿因子として一つの重要な働きを担っていると推察され、利尿薬としての可能性を示唆した。</p> <p>本研究は、ネフローゼ症候群におけるNa貯留の病態の解明につながり、治療薬開発における基礎的知見を与えるものである。</p> <p>本論文は博士課程学位論文に値するものと判断した。</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 甲	第 332 号	氏 名	馬 場 明 子
		主査 氏名	中室 稔光
審査委員		副査 氏名	丹山 真歩
		副査 氏名	丸藤 文司
[要旨]			
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。			

氏名・(本籍)	後藤 清香 (福岡県)
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	医博甲第333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20年10月30日
学位論文題目	動脈血栓におけるADAMTS13の局在と抗血栓作用に関する研究 ADAMTS-13 attenuates thrombus formation on type I collagen surface and disrupted plaques under flow conditions. (Atherosclerosis 203:409-416, 2009)
審査委員	主査 教授 北村 和雄 副査 教授 下田 和哉 副査 教授 丸山 眞杉

## 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 333 号	氏 名	後藤 清香
		主査氏名	北村 和雄
審査委員		副査氏名	下田 和哉
		副査氏名	中山 夏子
[論文題名]			
ADAMTS-13 attenuates thrombus formation on type I collagen surface and disrupted plaques under flow conditions.			
[要旨]			
<p>心筋梗塞の発症には動脈硬化巣の破綻に伴う血栓形成が重要である。動脈の血栓形成では、von Willebrand 因子(VWF)を介した血小板の粘着・凝集反応が中心的役割を担っている。VWF のサイズは VWF 切断酵素 (ADAMTS-13 : <u>a disintegrin and metalloprotease with a thrombospondin type 1-motif 13</u>) により制御され、サイズが大きいほど血小板への作用が強い。本研究では、動脈血栓の形成における ADAMTS-13 の局在と機能を検討した。</p> <p>急性心筋梗塞患者の冠動脈血栓は血小板とフィブリンからなり、ADAMTS-13 は血小板・VWF とほぼ一致して存在した。また、家兔大腿動脈の肥厚内膜巣に形成された血栓は血小板とフィブリンからなり、ADAMTS-13 活性阻害抗体の投与により有意に増大した。さらに、I型コラーゲンを固層化したフローチャンバーに蛍光標識した血小板を含む全血を灌流し、高・低ズリ速度下(動・静脈を想定した)における血小板血栓の面積を測定、併せて ADAMTS-13 の作用を解析した。その結果、高・低いいずれのズリ速度下においても血栓面積は経時に増加したが、高ズリ速度下ではより顕著で、ADAMTS-13 活性阻害抗体の添加により有意に増大した。以上の結果により、ADAMTS-13 は血栓内に存在し、高ズリ速度下において、VWF の切断を介して、動脈血栓の形成を抑制することが示唆された。</p> <p>以上の結果は、動脈血栓における ADAMTS-13 の役割と重要性を明らかにしたものであり、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 ①甲・乙	第333号	氏名	後藤 清香
		主査氏名	北村 和雄
審査委員		副査氏名	7. 田 和哉
		副査氏名	丸山 達

[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)	小玉 剛士 (宮崎県)
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	博甲第334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20年10月30日
学位論文題目	<p>慢性下気道感染症患者に対するグレリン投与は、好中球を主体とする気道炎症を抑制する。</p> <p>Ghrelin treatment suppresses neutrophil-dominant inflammation in airways of patients with chronic respiratory infection.</p> <p>(Pulmonary Pharmacology &amp; Therapeutics 21:774-779, 2008)</p>
審査委員	<p>主査 教授 和田 明彦</p> <p>副査 教授 有森 和彦 副査 教授 鬼塚 敏男</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 334 号	氏 名	小玉 剛士
審査委員		主査氏名	和田 明彦
		副査氏名	有森 和彦
		副査氏名	児嶋 繁男
〔論文題名〕			
<p>Ghrelin treatment suppresses neutrophil-dominant inflammation in airways of patients with chronic respiratory infection.</p> <p>(Pulmonary Pharmacology &amp; Therapeutics, 21:774-779, 2008)</p>			
〔要 旨〕			
<p>カヘキシー状態にある宮崎大学医学部付属病院入院患者（気管支拡張症 5名、慢性閉塞性肺疾患 2名；年齢 62—80 歳）にヒト・グレリン治療（2 µg/Kg, 静脈内投与、2 回/日 × 3 週間）を試み、気道抗炎症、体重増加などの治療効果を認めた。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 摂食量、体重、body mass index と血中アルブミン量が増加した。</li> <li>2. 咳痰の排出量、好中球数、IL-8, TNF-<math>\alpha</math>, myeloperoxidase レベルが減少した。</li> <li>3. 血中の CRP, soluble intercellular adhesion molecule type 1, ノルアドレナリノレベルが正常化した。</li> <li>4. 6 分間運動負荷時の酸素化能が改善し、歩行距離が延長した。</li> </ol> <p>以上、ヒト患者において、グレリンの治療効果とその機序を報告した点において、学位申請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 334 号	氏 名	小玉 剛士
		主査氏名	和田 明彦
審査委員		副査氏名	有森 和彦
		副査氏名	久坂 錠男

[要旨]

学位申請論文とその関連領域について口頭で試問し、学位授与に値する学力を有するものと判定した。

氏名・(本籍)	小牧 亘 (宮崎県)
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	医博甲第335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20年11月27日
学位論文題目	上皮細胞におけるHGF activator inhibitor type I (HA I-1) の発現調節に関する研究 <i>Tissue microenvironment regulates expression of hepatocyte growth factor activator inhibitor type 1 on epithelial cell surface.</i> (Virchows Arch 453:347-357, 2008)
審査委員	主査 教授 浅田 祐士郎 副査 教授 森下 和広 副査 教授 中山 建男

## 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 335 号	氏 名	小牧 亘
		主査氏名 渋田祐士郎	
審査委員		副査氏名 森 トミコ	
		副査氏名 中山達男	

## [論文題名]

上皮細胞におけるHGF activator inhibitor type I (HAI-1)の発現調節に関する研究

Tissue microenvironment regulates expression of hepatocyte growth factor activator inhibitor type 1 on epithelial cell surface. *Virchow Archive*, in press

## [要 旨]

HAI-1は上皮細胞に発現するプロテアーゼインヒビターで、細胞膜上で種々のセリンプロテアーゼ活性の調節に関わっている。これまでに傷害組織の上皮や間質浸潤癌細胞などで発現が亢進することが報告されているが、その制御機能については不明である。

本研究は、病理組織標本とヒト培養癌細胞を用いて、低酸素や酸化ストレス環境下における上皮細胞のHAI-1発現機構について検討したものである。

その結果、HAI-1は傷害組織や壊死部に面した上皮細胞で強く発現しており、低酸素や酸化ストレスが発現を亢進する可能性が示唆された。培養細胞の検討では、低酸素および酸化ストレス刺激によりHAI-1mRNAと蛋白発現が亢進し、プロモーター領域の解析によって転写開始点の上流58-42bpに存在するErgl-3およびSp1結合配列部がHAI-1転写に重要であることが示された。

これらの結果は、HAI-1発現機構における低酸素や酸化ストレス環境の重要性を明らかにしたもので、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 335 号	氏 名	小牧 亘
審査委員		主査氏名	浅田祐士郎
		副査氏名	森 トモアキ
		副査氏名	中山建男
<p><b>[要 旨]</b></p> <p>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。</p>			

氏名・(本籍)	佐藤 伸矢 (宮崎県)
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	医博甲第336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20年11月27日
学位論文題目	<p>ウシ副腎髄質クロマフィン細胞におけるカルシニューリン活性阻害によるIRS-1ではなくIRS-2のプロテアソームによる分解：インスリン様成長因子-IによるGSK-3<math>\beta</math>およびERKシグナル経路の減弱</p> <p>Proteasomal degradation of IRS-2, but not IRS-1 by calcineurin inhibition: attenuation of insulin-like growth factor-I-induced GSK-3<math>\beta</math> and ERK pathways in adrenal chromaffin cells.</p> <p>(Neuropharmacology 55:71-79, 2008)</p>
審査委員	<p>主査 教授 中里 雅光</p> <p>副査 教授 片岡 寛章 副査 教授 今泉 和則</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 ①・乙	第336号	氏名	佐藤 伸矢
		主査氏名	中里 錠光
審査委員		副査氏名	竹内 寛章
		副査氏名	今泉 和則
<p>[論文題名]</p> <p>Proteasomal degradation of IRS-2, but not IRS-1 by calcineurin inhibition: attenuation of insulin-like growth factor-I-induced GSK-3<math>\beta</math> and ERK pathways in adrenal chromaffin cells            (Neuropharmacology(UK), 55: 71-79, 2008)</p>			
<p>[要旨]</p> <p>カルシニューリンは、シナプス伝達や細胞の興奮性を調節している。サイクロスボリン A や FK506 は、細胞内受容体であるイムノフィリンと結合し、イムノフィリンの peptidyl prolyl cis-trans isomerase 活性を阻害する。サイクロスボリン A や FK506 は、虚血による神経障害を軽減するが、臨床的に耐糖性障害、全身痙攣や意識障害もおこす。一方、インスリンや IGF-I は、神經回路網の形成、維持・修復を調節していることが明らかとなっている。</p> <p>本論文では、カルシニューリンや FK506 を用いて、カルシニューリンによるインスリン・IGF-I シグナリングの調節機構を検討した。</p> <p>カルシニューリン活性を阻害すると、IRS-2 のセリン残基のリン酸化およびユビキチン化が増加し、プロテアソームでの分解が促進して選択的に減少した。カルシニューリンの恒常的活性は、IRS-2 のプロテアソームでの分解を阻止することで、IRS-2 の恒常的発現レベルをまさに調節していることを明らかにした。</p> <p>本論文は博士課程学位論文に値するものと判断した。</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 甲	第 336 号	氏 名	佐藤 伸矢
		主査氏名	中里 雅光
		副査氏名	片岡 寛吉
		副査氏名	今泉 和則
【要旨】			
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。			

氏名・(本籍)	大倉 俊之 (宮崎県)
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	医博甲第337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21年3月24日
学位論文題目	抗原惹起型ウサギ関節炎モデルにおけるアドレノメデュリン 関節内投与の治療効果 <i>Therapeutic efficacy of intra-articular adrenomedullin injection in antigen-induced arthritis in rabbits</i> (Arthritis Research and Therapy 2008;10:R133(doi:10.1186/ar2550))
審査委員	主査 教授 岡山 昭彦 副査 教授 片岡 寛章 副査 教授 加藤 丈司

## 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337号	氏名	大倉俊之
審査委員	主査氏名 今山 昭三		
	副査氏名 今岡 実幸		
	副査氏名 加藤 文司		
<p>[論文題名]            Therapeutic efficacy of intra-articular adrenomedullin injection in antigen-induced arthritis in rabbits (Arthritis Research and Therapy, accept)</p> <p>[要旨]            血管拡張作用を有する生理活性ペプチドである adrenomedullin (AM) は抗炎症作用も有することが報告されているため、関節リウマチモデル動物に対する治療効果を検討した。抗原惹起型関節炎を有するウサギ膝関節内に AM を投与し、生理食塩水のみを投与した対照側と炎症の程度およびサイトカインの産生を比較した。その結果 AM は用量依存的に組織学的な炎症の程度を軽減し、また TNF<math>\alpha</math> 遺伝子発現を抑制した。しかし、IL-6 については遺伝子発現を増強する結果であった。以上の結果より、AM には関節炎を抑制する作用があり、関節リウマチへ臨床応用できる可能性が示された。しかしリウマチの病態に重要な IL-6 に対する増強作用もみられたため、さらに検討が必要であった。</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 337 号	氏 名	大倉俊之
		主査氏名	○山口 三
審査委員		副査氏名	片岡 寛
		副査氏名	加藤 太司

[要旨]

生理活性ペプチドである adrenomedullin (AM)の抗炎症作用について、動物モデルを用いて関節リウマチ治療への応用との関連を含めて検討を行った論文であり、研究の論理性、新規性に問題はなかった。発表の過程において、審査委員の質問に対する回答もおおむね的確であり、充分な知識を有していた。以上、論文内容、知識とも博士号に値すると判断した。

氏名・(本籍)	小田切 啓 (宮崎県)
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	医博甲第338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21年3月24日
学位論文題目	<p>妊娠後期の母親ラットに与えられた心理的ストレスは、その母親から生まれてきた雄および雌の1ヶ月齢ラットの背側海馬におけるBrdU陽性細胞を減少させるが、オープンフィールドにおける行動観察上の影響はもたらさない</p> <p>Psychological prenatal stress reduced the number of BrdU immunopositive cells in the dorsal hippocampus without affecting the open field behavior of male and female rats at one month of age.</p> <p>(Neuroscience Letters 446:25-29, 2008)</p>
審査委員	<p>主査 教授 竹島 秀雄            副査 教授 池ノ上 克      副査 教授 布井 博幸</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 338 号	氏 名	小田切 啓
審査委員	主査氏名 行島克雄		
	副査氏名 池上克		
	副査氏名 加井博幸		
[論文題名]			
<p>Psychological prenatal stress reduced the number of BrdU immunopositive cells in the dorsal hippocampus without affecting the open field behavior of male and female rats at one month of age.</p> <p>Neurosci Lett 446: 25-29, 2008</p>			
[要旨]			
<p>妊娠中の母親が精神的ストレスに曝されると、子供が精神障害を有する頻度が上昇することが疫学的研究より報告されている。このメカニズムを解明するための従来の動物モデル実験では、主に電気ショックや拘束などの身体的・物理的ショックを使用することが多かった。本研究は、与えるストレスを心理的な要素に特化して、生まれてきた仔ラットの行動変化と背側海馬における組織学的变化を解析したものである。</p> <p>方法論としては、妊娠後期のラットをコミュニケーションボックスに入れ、他のラットがフットショックを受けているところを観察させる心理的ストレス下に置いた。そして生まれた30日齢仔ラットをオープンフィールドテストで観察したが、オスメスとともに60日齢以降で観察されたような有意な行動変化は認めなかった。また、海馬における神経新生を評価するために35日齢仔ラットにBrdUを腹腔投与し、42日齢と112日齢で免疫組織化学的に検討するとコントロールに比較してBrdU陽性細胞数の有意な減少を認めた。</p>			
<p>以上の結果は、妊娠後期の精神的ストレスが性差なく子供の海馬における神経新生を抑制する結果、行動異常を示す器質的脆弱性の一因とな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。</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 338 号	氏 名	小田切 啓
		主査氏名	竹島房雄
		副査氏名	池上克
		副査氏名	布井博幸
[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)	小宇田 智子 (埼玉県)
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	医博甲第339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21年3月24日
学位論文題目	ルチン摂食は、毒性物質がもたらすラットの海馬障害による ミクログリアの活性化と炎症性サイトカインの発現を抑制する Rutin supplementation in the diet has protective effects against toxicant-induced hippocampal injury by suppression of microglial activation and pro-inflammatory cytokines. (Cellular and Molecular Neurobiology 29:523-531, 2009)
審査委員	主査 教授 石田 康 副査 教授 西森 利數 副査 教授 今泉 和則

## 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339号	氏名	小宇田 智子
		主査氏名	石田 康
審査委員		副査氏名	西森 利歎
		副査氏名	今泉 和則

## [論文題名]

Rutin supplementation in the diet has protective effects against toxicant-induced hippocampal injury by suppression of microglial activation and pro-inflammatory cytokines. Cellular and Molecular Neurobiology (in press)

## [要旨]

トリメチルスズ (TMT) はげつ歯類への単回投与により、海馬神経細胞に対して特異的に傷害を及ぼし、空間記憶能を減弱させる。学位論文審査出題者はこれまでに TMT を処置した記憶障害モデルラットを用いて、ソバ外皮抽出物およびその成分のひとつであるルチンの摂食が記憶能の低下を軽減することを明らかにした。本研究では、TMT による海馬傷害に対するルチンの保護効果を細胞および分子レベルで検討した。

4 週齢の SD 雄性ラットにルチンを 0.75 % (w/w) の濃度で餌に混ぜて与えた。6 週齢時に TMT を 8.5 mg/kg の用量で単回経口投与し、5, 10 および 20 日後にラットを屠殺した。海馬 CA1 および CA3b 領域については 20 日後に神経細胞の脱落が観察され、ルチンの摂食は神経細胞脱落を TMT 非投与群と同等なレベルまで回復させた。一方、海馬 CA3b および CA3c 領域では、5 日後より神経細胞の脱落が観察され、ルチン摂食により神経細胞脱落の回復傾向がみられたものの CA3c 領域においてのみ有意な効果があった。海馬において、活性化ミクログリアおよびアストロサイトのそれぞれの指標である OX-42 および GFAP mRNA 発現量は TMT 処置 5 日後から増加し、ルチン摂食は OX-42 の mRNA 発現量を 20 日後に低下させた。神経細胞傷害時に、活性化したミクログリアが分泌する炎症性サイトカイン類の mRNA 発現は、TMT 処置により増加し、ルチン摂食により 20 日後に低下していた。

本研究は、ルチン摂食の記憶障害に対する保護効果は、海馬傷害時のミクログリアの活性化を抑制することで、神経傷害作用を持つ炎症性サイトカイン類の発現が低下したことによるものであることを示唆しており、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 339 号	氏 名	小宇田 智子
		主査氏名	石田 康
審査委員		副査氏名	西森 利數
		副査氏名	今泉 和則
<p>[要旨]</p> <p>学位申請論文の内容およびその関連領域について、口頭で試問を行った結果、学位に値する学力を有するものと判断した。</p>			

氏名・(本籍)	池田 拓人 (宮崎県)
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	医博甲第340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21年3月24日
学位論文題目	TPN (total parenteral nutrition;完全静脈栄養) 施行および経腸栄養欠如による腸管粘膜内 Toll-like Receptor 及びサイトカイン発現の亢進 Up-regulation of Intestinal Toll-Like Receptors and Cytokines expressions change after TPN administration and a lack of enteral feeding. (Journal of Surgical Research)
審査委員	主査 教授 岡山 昭彦 副査 教授 林 哲也 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・乙	第 340 号	氏 名	池田拓人
審査委員		主査氏名	向山 伸子
		副査氏名	林 哲也
		副査氏名	下田 和哉
【論文題名】 Up-regulation of intestinal toll-like receptors and cytokines expressions change after TPN administration and a lack of enteral feeding (Journal of Surgical Research., accept)			
【要旨】 完全静脈栄養（TPN）は全身性の免疫力低下や感染症の合併を招くことがある。この機序を明らかにするため、TPN 下での腸管におけるリンパ球サブセット、サイトカイン発現、toll-like receptors 発現の変化を、マウスモデルを用いて、sham 手術群と比較検討した。この結果、TPN 群では腸管上皮間リンパ球数の減少、CD4 陽性 T 細胞の減少、インターフェロンγや TNF-α、toll-like receptors 4, 5, 7, 9 遺伝子の腸管肛門側での発現亢進が認められた。サイトカインと toll-like receptors の相互作用が腸管粘膜バリア破綻に関与している可能性が示された。TPN による腸内細菌叢への影響についての更なる検討は必要と思われた。			

## 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 340 号	氏 名	池田拓人
		主査 氏名	岡山 ひろ子
審査委員		副査 氏名	林 博也
		副査 氏名	下田 和哉

[要旨]

TPN 下での腸管におけるリンパ球サブセット、サイトカイン発現、toll-like receptors 発現の変化を、マウスモデルを用いて、sham 手術群と比較検討した研究であり、サイトカインと toll-like receptors の相互作用の腸管粘膜バリア破綻への関与について検討を行った論文であり、研究の論理性、新規性に問題はなかった。発表の過程において、審査委員の質問に対する回答もおおむね的確であり、充分な知識を有していた。以上、論文内容、知識とも博士号に値すると判断した。

氏名・(本籍)	天野 正宏 (宮崎県)
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	医博乙第23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20年4月30日
学位論文題目	<p>皮膚型ATLLの定義およびその診断基準:HTLV-I proviral DNA loadを測定することにより、皮膚型ATLLとくすぶり型ATLLの鑑別は可能である。</p> <p>Cutaneous type Adult T-cell leukemia/lymphoma.New entity and its definition and its diagnostic criteria:HTLV-I proviral DNA load can distinguish between cutaneous type ATLL and smouldering type ATLL</p> <p>(The Journal of Dermatology 35:270-275, 2008)</p>
審査委員	<p>主査 教授 森下 和広</p> <p>副査 教授 岡山 昭彦      副査 教授 下田 和哉</p>

## 別紙様式第10（第8条関係）

## 学位論文審査結果の要旨

報告番号 甲・乙	第 23 号	氏 名	天野 正宏
		主査 氏名	森下 まろみ
審 査 委 員		副査 氏名	岡山 明彦
		副査 氏名	下田 和哉

## [論文題名]

Cutaneous type Adult T-cell leukemia/lymphoma. New entity and its definition and its diagnostic criteria: HTLV-1 proviral DNA load can distinguish between cutaneous type ATLL and smouldering type ATLL

## [要 旨]

本研究は成人T細胞白血病リンパ腫(ATLL)における新しい臨床病型として皮膚型ATLLの存在を示したものである。これまでに、筆者らは皮膚に特異皮疹があり、その他の所見がくすぶり型を示すもの124例についてフォローアップを行い平均余命が16ヶ月という、かなり悪性度の高い疾患群であることを見つけている。そこで、今回各種臨床検査データならびにHTLV-1プロウイルス量の検討を行い、これら皮膚型ATLLとして病型を確立するための予備実験を行った。くすぶり型4症例、特異皮疹を有するATLL16例について検討したところ、可溶型IL-2R、LDH、末梢血異常リンパ球数など特に差違は見つかなかったものの、末梢血におけるHTLV-1プロウイルス量において小数のくすぶり型ATLLに比べて、特異皮疹を有するATLLにおいて有意に低下している事が分かった。よって今回のこの研究において皮膚型ATLLを特定する結果は何も得られなかった。しかし特異皮疹を有する症例には予後が特に悪い症例が多く含まれている事は確かであり、これから研究が望まれる。

別紙様式第11(第8条関係)

最終試験結果の要旨

報告番号 乙	第 23 号	氏 名	天野 正宏
審 査 委 員		主査 氏名	森 下 オカムラ
		副査 氏名	長 山 明 孝
		副査 氏名	下 田 和 成

[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と認める。

氏名・(本籍)	西浦 亮介 (宮崎県)
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	医博乙第24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20年5月30日
学位論文題目	維持血液透析患者における橈骨動脈の Augmentation Index と 心血管合併症の関連性  Radial Augmentation Index is Related to Cardiovascular Risk in Hemodialysis Patients  (Ther Apher Dial 12:158-164, 2008)
審査委員	主査 教授 浅田 祐士郎 副査 教授 鬼塚 敏男 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 24 号	氏 名	西浦 亮介
		主査氏名	渡辺祐二郎
審査委員		副査氏名	鈴木敏男
		副査氏名	丸山夏彬

## [論文題名]

維持血液透析患者における橈骨動脈の Augmentation Index と心血管合併症の関連性  
 Radial Augmentation Index is Related to Cardiovascular Risk in Hemodialysis  
 Patients  
 Ther Apher Dial. 12:158-164, 2008

## [要 旨]

血液透析患者では動脈硬化の進行程度が強く、心血管合併症（CVD）の有病率が高く、主要な死因となっている。このため維持透析患者の管理において、CVD と関連性の高い指標の同定は極めて重要となる。これまで脈波伝播速度 (PWV)、ankle-brachial index (ABI)、血管石灰化指数などが汎用されてきているが、満足のいく指標は報告されていない。

本研究では、CVD 発症予測の新たな指標として、橈骨動脈 Augmentation Index (AIx: 反射波圧／駆出波圧) の有用性について、維持透析患者 108 名を対象に検討したものである。

その結果、橈骨動脈 AIx は、①維持透析患者において有意に高値を示し、② 心エコーによる左室心筋重量指数、腹部大動脈石灰化の程度と有意な正相関がみられた。③また CVD を有する患者群で有意に高値を示し、これまで有用性の高い指標とされてきた PWV よりも優位性が高いことが明らかとなった。

これらの結果は、橈骨動脈 AIx が、透析患者の心血管合併症を含めた管理において有用な指標となる可能性を示唆したものであり、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 24 号	氏 名	西浦 亮介
		主査氏名	渡田祐二郎
審査委員		副査氏名	多岐敏男
		副査氏名	丸山直抒

[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)	丸山 有子 (福岡県)
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	医博乙第25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20年6月30日
学位論文題目	サイトメガロウイルス胎内感染の予後予測 Fetal manifestations and poor outcomes of congenital cytomegalovirus infections: Possible candidates for intrauterine antiviral treatments. (The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research 33:619-623, 2007)
審査委員	主査 教授 林 哲也 副査 教授 岡山 昭彦 副査 教授 布井 博幸

## 学位論文審査結果の要旨

博士課程 甲	乙	第 25 号	氏 名	丸山 有子
			主査 氏名	林 哲也
審査委員			副査 氏名	弓山 ひろ子
			副査 氏名	布井 博一

## [論文題名]

Fetal manifestations and poor outcomes of congenital cytomegalovirus infections:

Possible candidates for intrauterine antiviral treatments.

(The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research 2007; 33(5): 619-623.)

## [要旨]

本研究は、サイトメガロウイルス(CMV)感染児の周産期における自然経過、および出生前に得られる所見と児の予後との関係を明らかにし、胎内治療の適応基準を確立することを目的とした研究である。

鹿児島市民病院と宮崎大学医学部付属病院で1995年から2003年の間に管理したハイリスク新生児12,414例のうち、在胎週数30週以上のCMV胎内感染児は33例であった。このうち、6例は死亡し、10例に神経学的異常(8例に脳性麻痺、5例にてんかん、5例に聴力障害)を認め、残り17例の発達は正常であった。この33例を対象として、母体および新生児のカルテから、出生前の胎児所見として発育状況、腹水や肝脾腫などの腹部所見、脳室拡大や小頭症や石灰化などの脳所見および胎児心拍数モニタリングの異常所見について情報を収集し、これらの異常所見の有無と児の予後との関係について単変量および多変量解析を行い、以下の結果を得た。

(1) 33例の解析例ガンシクロビルの新生児期投与の有無と男女差とを補整して児の予後との検討を行うと、胎児期に異常な腹部所見がある場合の死亡率は、ない場合の40倍であった(オッズ比=40.0、95%信頼限界:4.6—930)。(2) 異常な腹部所見または脳所見のいずれかが認められたケースでは、死亡あるいは神経学的異常などの予後不良となる確率が有意に高かった(オッズ比=39、95%信頼限界:3.8—1323)。(3) 胎児発育遅延や胎児心拍数モニタリングの異常所見と予後との間には、有意な相関関係は見いだせなかった。(4) 異常な腹部所見が認められない場合には、児の生存は保証される。

以上の結果から、先天性CMV感染児において、異常な腹部所見または脳所見が認められる場合には、児は死亡するか、神経学的異常を残して予後は不良となる確率が高いこと、したがって、これらの胎児異常所見は、胎内治療を開始する基準となり得ることが示された。

以上の結果は学位授与に値する論文であると判定した。

学力確認結果の要旨

論文博士 乙	第 25 号	氏 名	丸 山 有 子
		主査 氏名	林 哲也
審 査 委 員		副査 氏名	丸 山 由 玄
		副査 氏名	柳 井 博 一

[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)	上塘 正人 (鹿児島県)
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	医博乙第26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20年6月30日
学位論文題目	<p>長期高地低酸素状態における羊胎仔の左右心臓機能          長期高地低酸素が羊胎仔心拍出量と臓器血流量に及ぼす影響          長期高地低酸素が羊母獸と胎仔の心筋収縮蛋白に与える影響</p> <p>第一冊：Right and Left Ventricular Function in Fetal Sheep          Exposed to Long-Term High-Altitude Hypoxemia          (American Journal of Physiology 262:H399-H405, 1992)</p> <p>第二冊：Effects of Long-Term,High-Altitude Hypoxemia on          Ovine Fetal Cardiac Output and Blood Flow Distribution          (American Journal of Obstetrics and Gynecology 169:701-707,          1993)</p> <p>第三冊：Effects of Long-Term Hypoxia and Development on          Cardiac Contractile Proteins in Fetal and Adult Sheep          (Journal of the Society for Gynecologic Investigation          9:335-341, 2002)</p>
審査委員	<p>主査 教授 北村 和雄          副査 教授 鬼塚 敏男 副査 教授 丸山 真杉</p>

## 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 26 号	氏 名	上塘 正人
		主査氏名	北村 和雄
審査委員		副査氏名	兎塚 翔男
		副査氏名	丸山 道夫
[論文題名]			
Right and Left Ventricular Function in Fetal Sheep Exposed to Long-Term High-Altitude Hypoxemia. American Journal of Physiology, 1992; 262: H399-H405			
Effects of Long-Term, High-Altitude Hypoxemia on Ovine Fetal Cardiac Output and Blood Flow Distribution. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 1993; 169(3): 701-707			
Effects of Long-Term Hypoxia and Development on Cardiac Contractile Proteins in Fetal and Adult Sheep. Journal of the Society for Gynecologic Investigation, 2002; 9: 335-341			
[要旨]			
<p>本研究では、妊娠初期からの長期間の高地低酸素症が胎児心機能に与える影響を明らかにするため、妊娠羊を妊娠 30 日から 130 日までの約 100 日間、高地（海拔 3820m）で飼育した後、胎仔心機能（7頭）の評価と心筋血流量（6頭）の測定および胎仔心筋収縮関連蛋白の定量や ATPase の活性を測定する実験を行った。その結果、妊娠初期から始まる長期高地低酸素環境では胎児右心拍出量が低く保たれていた。同様に心機能曲線も右心室で下方偏移しており、心筋自体の収縮性低下が明らかになった。さらに、この右心室機能の低下は収縮蛋白発現の変化ではなく、心筋 Myosin の <math>Mg^{2+}</math>-activated ATPase 活性の低下が関与していることが示唆された。</p>			
<p>以上の結果は、妊娠初期から始まる長期高地低酸素環境が胎児心機能に与える影響を明らかにしたものであり、医学博士の学位論文に値すると判定した。</p>			

別紙様式第12（第8条関係）

最終試験結果の要旨

博士課程 甲・乙	第 26 号	氏 名	上塘 正人
審査委員		主査氏名	北村 和雄
		副査氏名	鬼城 敏男
		副査氏名	飛山 真也
[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)	梅木 一美 (宮崎県)
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	医博乙第27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20年7月31日
学位論文題目	細胞膜への発現が障害される甲状腺ペルオキシダーゼ分子異常の性状と比較解析 Comparative analysis and characterization of mutated thyroid peroxidases with disturbance expressed on the cell surface (Molecular and Cellular Endocrinology 223:77-84, 2004)
審査委員	主査 教授 森下 和広 副査 教授 中里 雅光 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

報告番号 乙	第 27 号	氏名	梅木一美
審査委員		主査 氏名	森下 順一
		副査 氏名	中里 雅光
		副査 氏名	竹内 寛吉

## [論文題名]

Comparative analysis and characterization of mutated thyroid peroxidases with disturbance expressed on the cell surface Molecular and Cellular Endocrinology 223 (2004) 77–84

## [要旨]

本研究は、先天性甲状腺機能低下症の原因遺伝子の一つであるThyroid peroxidase (TPO)遺伝子の、患者TPOゲノム上に見られる点突然変異による機能低下を、たんぱく質科学的に検討を行った論文である。TPOは甲状腺に特異的に発現し、甲状腺ホルモンの成熟に必須の膜タンパク質である。これまでに同定した先天性甲状腺機能低下症患者のゲノムに見られる5種類のTPO点突然変異を有するTPOcDNAをそれぞれに293T細胞に発現させ、タンパク質発現状態、キネティクス、細胞内局在の検討を行った。その結果 それぞれのTPOcDNAのタンパク質発現に極端に差が見られるもの、細胞表面に発現が見られないもの、たんぱく質分解が促進しているものなど、それぞれの突然変異cDNAにおいて、たんぱく質としての合成低下や、細胞表面へのプロセス異常を伴っているcDNAなど幾つかの種類に分けられる事がわかった。TPO遺伝子の点突然変異による細胞外ドメインにおける機能解析に関して十分に検討が行われており、先天性甲状腺機能低下症の発症機構を解明する上で非常に有用な情報を有しており、学位論文に値すると判定した。

別紙様式第12（第8条関係）

最終試験結果の要旨

報告番号 乙	第 27 号	氏 名	梅木一美
審 査 委 員		主査 氏名	森下和広
		副査 氏名	中里雅光
		副査 氏名	仲間寛章

[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、  
学位を授与するに値する学力を有するものと認めた。

氏名・(本籍)	児玉 真由美 (宮崎県)
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	医博乙第28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20年9月26日
学位論文題目	門脈圧亢進症患者における小腸内視鏡所見のダブルバルーン内視鏡を用いた検討 <i>Endoscopic characterization of the small bowels in patients with portal hypertension evaluated by double balloon endoscopy.</i> (Journal of Gastroenterol 43:589-596, 2008)
審査委員	主査 教授 千々岩 一男 副査 教授 岡山 昭彦      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28号	氏名	児玉 真由美
		主査氏名	千々岩一男
審査委員		副査氏名	(3) 山口 三吉
		副査氏名	浅田 祐士郎

## [論文題名]

Endoscopic characterization of the small bowels in patients with portal hypertension evaluated by double balloon endoscopy

J Gastroenterol (in press)

## [要旨]

ダブルバルーン小腸内視鏡の登場により、全小腸が観察できるようになった。今回、ダブルバルーン内視鏡を使い、門脈圧亢進症患者の小腸における内視鏡上の異常を検討した。

方法：15例の門脈圧亢進症患者と49例の肝疾患や門脈圧亢進症のない対照患者の小腸内視鏡所見を検討し、前者では24回、後者では90回の検査を行った。

結果：門脈圧亢進症15例のうち14人の患者が絨毛の異常（浮腫(73%)、萎縮(40%)、発赤(47%)）を呈していた。15例全ての門脈圧亢進症患者が小腸に血管病変（angiodynspasia様異常(67%)、血管の拡張・増生(93%)、静脈瘤(7%)）を示した。これらの小腸所見は腹水と関連していたが、他の検査結果との相関は認めなかった。このような小腸病変は、対照患者では認めなかつた。13例の門脈圧亢進症で不顕性消化管出血の患者のうち9例で明らかに、または疑わしい出血源が同定でき、その頻度は不顕性出血のある対照患者における頻度と差はなかつた。検査後の発熱(37.5度C以上)は、門脈圧亢進症患者で対照患者より有意に高頻度に認めた(29% vs. 2%, p<0.01)。ダブルバルーン内視鏡下の治療は、門脈圧亢進症患者3例で合併症なく遂行できた。

結論：門脈圧亢進症における小腸の内視鏡的異常は結構多く認められる。検査後の発熱が多く認められるが、ダブルバルーン小腸内視鏡検査は、小腸病変の診断と治療に有用であると考えられた。

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 28 号	氏 名	児玉 真由美
		主査氏名	千々岩 一男 千々岩 一男
審査委員		副査氏名	田山 明三
		副査氏名	浅田 祐士郎
[要旨]			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。

氏名・(本籍)	ハリシャ クマール (インド)
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	医博乙第29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20年11月27日
学位論文題目	C-phycocyanin の創傷治癒促進作用: uPAを中心とした分子制御機構の考察 (一編三冊) 第一編: Purification of c-phycocyanin from <i>Spirulina</i> <i>fusiformis</i> and its effect on the induction of urokinase-type plasminogen activator from calf pulmonary endothelial cells. (Phytomedicine 13:564-569, 2006) 第二編: C-phycocyanin transcriptionally regulates uPA mRNA through cAMP mediated PKA pathway in human fibroblast WI-38 cells. (Biochim Biophys Acta 1760:1624-1630, 2006) 第三編: uPA dependent and independent mechanisms of wound healing by C-phycocyanin. (J. Cell. Mol. 12:2691-2703, 2008)
審査委員	主査 教授 瀬戸山 充 副査 教授 浅田 祐士郎 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 29 号	氏 名	Madyhastha, H. K.
		主査氏名	森アユミ
審査委員		副査氏名	渡田祐士郎
		副査氏名	竹内寛幸

## [論文題名]

C-phycocyanin の創傷治癒促進作用 : uPA を中心とした分子制御機構の考察

1) Purification of c-phycocyanin from Spirulina fusiformis and its effect on the induction of urokinase-type plasminogen activator from calf pulmonary endothelial cells. Phytomedicine, 3:564-9. 2006

2) C-phycocyanin transcriptionally regulates uPA mRNA through cAMP mediated PKA pathway in human fibroblast WI-38 cells. Biochim Biophys Acta, 1760: 1624-30, 2006.

3) uPA dependent and independent mechanisms of wound healing by C-phycocyanin. J Cell Mol Med. (in press), 2008

## [要旨]

この研究は C-phycocyanin(C-pc)による創傷治癒のメカニズムとその分子制御機構およびこのプロセスにおけるウロキナーゼ型プラスミノーゲンアクチベーター(uPA)の重要性について検討したものである。

Spirulina fusiformis から抽出した C-pc の線維素溶解活性をウシ、ヒト細胞株において検討したところ、その活性は用量依存的で、細胞特異性はなく、ザイモグラムアセイでは uPA によるものであることが確認された。ヒト WI-38 線維芽細胞を用いての C-pc による uPA induction では有意に( $P < 0.05$ ) uPA mRNA が増加しており、このことを裏付けた。これは転写阻害剤 (dichloro-1-beta-D-ribofuranosyl benzimidazole (DRB) 10 $\mu$ g/ml) 处理で消失したが、翻訳阻害剤シクロヘキサミド(CHX) 200 $\mu$ g/ml の添加により uPA mRNA の over accumulation が生じ、C-pc による uPA induction は転写レベルで制御されていることが示唆された。一方、adenylyl cyclase 阻害剤 dideoxyadenosine は有意に uPA mRNA 発現を阻害したが、adenylyl cyclase のアナログである dBcAMP の添加により回復した。さらにこの uPA 発現は PKA 阻害剤(KT5200)により完全に障害された。これらのこととは c-PC による uPA 発現は PKA 経路を介して制御さ

れていることを示した。

次に創傷治癒における uPA を伴った C-pc の生物学的重要性について検討した。閉創には線維芽細胞の増殖と遊走が必要である。C-pc は uPA 非依存的に Cyclin dependent kinase 1, 2 の発現の増加を通じて細胞周期 G1 期をエンハンスし、線維芽細胞を増殖させた。siRNA による検討では C-pc により induce された線維芽細胞遊走には uPA が必要であることが示されたが、創傷部への細胞遊走は PI-3K 阻害によりブロックされた。uPA+細胞への C-pc 刺激前の LY294002 (PI-3K の阻害剤) 前処置は Rac 1 と Cdc42 の発現を抑制し、GTPase が PI-3K 経路を通して誘導されていることを意味している。マウスを用いた in vivo における創傷治癒実験でも C-pc は創傷治癒を促進するということを立証する結果を得た。以上、C-pc の創傷治癒における特性とこれに関連した分子制御メカニズムを明らかにした。

## 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 29 号	氏 名	Madyhastha, H.K.
審査委員		主査氏名	マディハスラ
		副査氏名	浅田祐士郎
		副査氏名	竹原寛之
[要旨]			
題位論文の内容およびその間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。			

氏名・(本籍)	若松 秀行 (宮崎県)
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	医博乙第30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20年12月26日
学位論文題目	胃排出シンチグラフィーによる経皮内視鏡的胃瘻造設術の消化管運動への影響 Effect of percutaneous endoscopic gastrostomy on gastrointestinal motility: evaluation by gastric-emptying scintigraphy. (Nuclear Medicine Communications 29:562-567, 2008)
審査委員	主査 教授 千々岩 一男 副査 教授 下田 和哉      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30号	氏名	若松秀行
		主査氏名	千々岩一男 千々岩一男
審査委員		副査氏名	下田和哉
		副査氏名	丸山真希

## [論文題名]

Effect of percutaneous endoscopic gastrostomy on gastrointestinal motility: evaluation by gastric emptying scintigraphy

Nuclear Medicine Communications 29:562-567, 2008.

## [要旨]

本研究の目的は、1) 経皮内視鏡的胃瘻造設術 (Percutaneous endoscopic gastrostomy; PEG) 留置が胃排泄能、消化管運動、胃食道逆流(GER)率に与える影響を明らかにすること、2) 消化管運動と薬物吸収の間で相関があることを確認することである。

方法： 嘉下困難を訴える11名の患者を対象とし、それぞれの患者でPEG留置前は経鼻胃管チューブを介して、PEG留置後はPEGを介して、胃排出シンチグラフィーを施行した。8時間以上の絶食後、 $^{99m}\text{Tc}$ で標識した diethylenetriaminepentaacetic acid (DTPA) 111 MBq を100mlの液体食に混和し、経鼻胃管チューブまたはPEGチューブより投与し、経時にガンマカメラで測定した。撮影は、投与後1時間は連続撮影、さらに1, 2, 3, 6時間後に静止画像撮影を行った。各患者で、胃排出半分時間 (T50) を計算し、さらに(GER)率と胃腸管移行率(GI transit rate)を検討した。同時に、11人の患者のうち6人で、10mgのファモチジンを投与し、ファモチジンの血清中濃度を、投与時(0)、1, 2, 3, 6時間後に測定した。ファモチジンの時間血中濃度曲線から、最高血中濃度(Cmax)と曲線下面積(AUCf)を計算した。

結果： 11例のうち7例でT50がPEG留置後変化したが、有意ではなかった。PEG留置により、GER率は有意に減少し、嘔下性肺炎も軽快した。消化管の各部位ごとの $^{99m}\text{Tc}$ の移行率はPEG留置で変化を認めなかった。T50とCmaxおよびAUCfの間には有意な相関を認めた。

結論： $^{99m}\text{Tc}$ -DTPAを用いた胃排出シンチグラフィーは、PEG前後の消化管移行とGERを評価するのに有用であった。消化管運動とファモチジンの吸収はPEG後も保たれ、T50とAUCfおよびCmaxは相関した。これらの結果は、T50と薬物吸収の関連が示唆されるが、もっと多くの患者での研究が必要である。

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30号	氏名	若松秀行
		主査氏名	千々岩一男 チチヤマイチヤウ
審査委員		副査氏名	下田和哉 シタダカツヤス
		副査氏名	鈴木真也 スズキマサヤ

[要旨]

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。

氏名・(本籍)	藤田 晴吾 (宮崎県)
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	医博乙第31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21年2月27日
学位論文題目	<p>非小細胞肺癌における細胞増殖能、血管新生能とタリウム集積との関連  Relationship between cancer cell proliferation, tumor angiogenesis and Tl-201 uptake in non-small cell lung cancer  (Nuclear Medicine Communications 12:989-997, 2006)</p> <p>非小細胞肺癌における3相タリウムシンチ撮影の有用性-細胞増殖能との関連-  Usefulness of triple-phase thallium-201 in non-small-cell lung cancer(NSCLC) -association with proliferative activity-  (Annals of Nuclear Medicine 10:833-839, 2008)</p>
審査委員	<p>主査 教授 片岡 寛章  副査 教授 森下 和広      副査 教授 中里 雅光</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	第 31 号	氏 名	藤田 晴吾
		主査氏名	片岡 寛章
審査委員		副査氏名	森下 雅之
		副査氏名	中里 雅光

## [論文題名]

Relationship between cancer cell proliferation, tumor angiogenesis and TI-201 uptake I non-small cell lung cancer

Usefulness of triple-phase thallium-201 in non-small-cell lung cancer (NSCLC)-association with proliferative activity

## [要旨]

これらの研究は、 $^{201}\text{TlCl}$ （塩化タリウム）を用いて術前シンチグラフィーを行い、非小細胞肺癌の生物学的悪性度におけるタリウムシンチの有用性について検討した研究である。

その結果、(1) 癌細胞増殖能と delayed ratio および retention index の間に正の相関が存在し、特に腺癌においては retention index と増殖能の間に強い相関を認めること、(2) 新生腫瘍血管密度と early ratio の間に相関を認めること、(3) 従来法に加えて 24 時間後像を検討することにより、より強い増殖能との相関が得られ、また肺結節の良悪性鑑別能も向上すること、を明らかにした。

これらの成果は非小細胞肺癌の画像診断と予後推定において、新たな診断方法の可能性を示唆するものであり、学位論文に値すると判断した。

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 31号	氏 名	藤田 晴吾
審査委員		主査氏名	今岡 寛幸
		副査氏名	森下 和広
		副査氏名	中里 雄光
〔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)	程 海霞 (中国)
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	医博乙第32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21年3月19日
学位論文題目	Hepatocyte growth factor activator inhibitor type 1(HAI-1)は 膜型セリンプロテアーゼを介して上皮間葉転換を制御している Hepatocyte growth factor activator inhibitor type 1 regulates the epithelial to mesenchymal transition through membrane- bound serine proteinases (Cancer Research 69:1828-1835, 2009)
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

## 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 32 号	氏 名	程 海霞 (CHENG, Haixia)
審査委員	主査氏名 森 下加広		
	副査氏名 清田祐士郎		
	副査氏名 7-田 純吾		
【論文題名】 Hepatocyte growth factor activator inhibitor type1 regulates the epithelial to mesenchymal transition through membrane-bound serine proteinases (Cancer Research, in press)			
【要旨】 Hepatocyte growth factor activator inhibitor type1 (HAI-1)は、細胞膜結合型プロテアーゼインヒビターである。筆者らは、HAI-1 の発癌機構における意義を検討し、癌の浸潤転移に関わる EMT 機構に必要な役割を持つことを同定した論文である。ヒト肺腺癌細胞株 SUIT-2、肺癌細胞株 HLC-1 に対して、HAI-1 siRNA を導入すると、EMT が出現、E-cadherin 遺伝子発現低下、ビメンチン MMP9 遺伝子発現の亢進が起きた。この現象は転写因子 SIP1 の高発現に依存していた。同系の高転移細胞株 S2-CP8 に HAI-1 を強制発現させると逆の現象がおき、MET となった。その機構を検討したところ、HAI-1 が細胞表面にある、マトリプテース並びに TMPRSS4 の活性を阻害しており、HAI-1 発現低下により、これらのセリンプロテアーゼが活性化され、これらのプロテアーゼのターゲットとなる分子が EMT を引き起こすことが示唆された。従って、本研究は HAI-1 の有する癌の浸潤転移に重要な役割を持つことを示した重要な論文であり、博士論文として値するものである。			

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 32 号	氏 名	程 海霞 (CHENG, Haixia)
		主査氏名	森下よろづ
審査委員		副査氏名	浅田祐士郎
		副査氏名	ア因 重吉

[要旨]

口頭試問を行った結果、医学博士に値する見識を有することを認めます。

氏名・(本籍)	伊達 晴彦 (宮崎県)
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	医博乙第33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21年3月31日
学位論文題目	<p>正常冠動脈造影所見を有する非糖尿病患者の冠循環で產生されるアデポネクチンによる冠予備能の調整  <i>Adiponectin produced in coronary circulation regulates coronary flow reserve in nondiabetic patients with angiographically normal coronary arteries.</i></p> <p>(Clin Cardiol 5:211-214, 2006)</p> <p>冠循環で產生されるインターロイキン6のC反応性蛋白產生や冠微小循環への効果  <i>Effects of interleukin-6 produced coronary circulation on production of C-reactive protein and coronary microvascular resistance.</i></p> <p>(Am J Cardiol 7:849-852, 2005)</p>
審査委員	<p>主査 教授 浅田 祐士郎</p> <p>副査 教授 鬼塚 敏男      副査 教授 中里 雅光</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33号	氏名	伊達 晴彦
審査委員	主査氏名	浅田祐之郎	
	副査氏名	鈴木敏郎	
	副査氏名	中里雅光	
[論文題名]			
<p>正常冠動脈造影所見を有する非糖尿病患者の冠循環で產生されるアデポネクチンによる冠予備能の調整</p> <p>Adiponectin produced in coronary circulation regulates coronary flow reserve in nondiabetic patients with angiographically normal coronary arteries. <i>Clin Cardiol</i> 2006;29:211-214.</p> <p>冠循環で產生されるインターロイキン6のC反応性蛋白產生や冠微小循環への効果</p> <p>Effects of interleulin-6 produced in coronary circulation on production of C-reactive protein and coronary microvascular resistance. <i>Am J Cardiol</i> 2005;95:849-852.</p>			
<p>[要旨]</p> <p>冠循環における炎症性サイトカインや生理活性物質の動態が注目されてきている。本研究は、冠循環におけるAdiponectinとinterleukin(IL)-6の動態と、冠微小循環に及ぼす影響を検討したものである。</p> <p>その結果、①血管造影上冠動脈に狭窄を有しない非糖尿病患者において、Adiponectinは冠循環で増加し、その増加量は冠予備能と正相関すること、②冠動脈疾患患者群では、血管造影上の正常冠動脈群に比して、冠循環におけるIL-6レベルおよび増加量は有意に高く、その増加量は冠循環でのC反応性蛋白の増加量や冠微小循環抵抗（冠動脈内圧/冠動脈速度）と正相関することを明らかにした。</p> <p>これらの結果は、AdiponectinとIL-6は冠循環において產生され、冠動脈の循環調整に関与していることを示唆したものであり、学位論文に値すると判定した。</p>			

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 33 号	氏 名	伊達 晴彦
		主査氏名	浅田祐士郎
審査委員		副査氏名	鈴木敏男
		副査氏名	中尾雅光

[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。