

学位（博士）授与の記録

ひろ せ もと ひこ
廣 瀬 元 彦

学位の種類：博士（医学） 学位番号：甲第440号

学位授与の日付：平成24年3月26日

主 論 文：Detection of desmoplastic reaction in biopsy specimens is useful for predicting the depth of invasion of early colorectal cancer: A Japanese collaborative study
(早期大腸癌における浸潤距離の予測と生検標本でのDR有用性について)

著 者：Hirose M, Fukui H, Igarashi Y, Fujimori Y, Katake Y, Sekikawa A, Ichikawa K, Tomita S, Imura J, Ajioka Y, Ueno H, Hase K, Ohkura Y, Kashida H, Togashi K, Nishigami T, Matsui T, Yao T, Wada R, Matsuda K, Watanabe T, Ochiai A, Sugai T, Sugihara K, Fujimori T

公 表 誌：J Gastroenterol 45: 1212-1218, 2010

論文内容の要旨

【背景】早期大腸癌とは癌が粘膜内もしくは粘膜下層までにとどまっているものを指す。近年 endoscopic mucosal resection (EMR) や endoscopic submucosal dissection (ESD) といった内視鏡器具および技術の向上により早期大腸癌を手術ではなく内視鏡的に切除することが可能となった。われわれは以前、粘膜下層にまで浸潤した大腸癌の切除標本におけるSM浸潤距離とリンパ節転移の関係について検討を行い、両者は密接に関連しており、SM浸潤距離が1000 μ m未満の場合、リンパ節転移をほとんど認めないということを明らかにした。内視鏡治療を行う前に、浸潤距離を予測することは治療法の選択に重要であり、われわれはその指標になりうるものとして desmoplastic reaction (DR) に注目した。DRとは、癌の進展過程において筋線維芽細胞によって形成された間質の変化であり、大腸癌においては浸潤するにしたがって観察されるもので、Nakata et al. の報告では切除標本の表面にDRが観察された場合、癌は粘膜下層深部に浸潤しているとされる。よってわれわれは早期大腸癌の生検標本におけるDRの有無と浸潤距離の関係について検討を行い、DRの診断の有用性を明らかにすることとした。

【方法】全国の15の施設において内視鏡的もしくは外科的に切除された359症例を用いて retrospective に検討を行った。各施設の記録から年齢、性別、腫瘍の部位などの臨床病理学的特徴を抽出し、retrospective に検討を行った。

早期大腸癌は内視鏡観察により、有茎性および非有茎性に二分した。切除した標本は大腸癌取り扱い規約に従って切り出しを行った。組織学的検討はhematoxylin and eosin染色(HE染色)にて行い、組織学的分類は浸潤部のもっとも深い位置で高分化、中分化、低分化をWHO分類に基づき評価した。SM浸潤距離も大腸癌取り扱い規約に従って測定した。DRの組織学的評価は各施設の病理医に委ねた。

【結果】計359例収集し、性別、腫瘍部位、組織型、肉眼形、腫瘍径、浸潤距離、DR判定について集計した。これらを有茎性病変および非有茎性病変に二分しそれぞれについてDRとの関係性を検討した。有茎性病変は32例でそのうちDR陽性が16例、DR陰性も16例であった。これらの生検標本におけるDR陽性は中分化型管状腺癌の割合が高分化腺癌に比べて多いという結果となったが、浸潤距離では有意な差を認めることはできなかった。非有茎性病変は329例で、DR陽性が129例、DR陰性が198例であった。生検DR陽性は中分化型管状腺癌の割合が高分化腺癌に比べて多く、腫瘍の大きさはDR陰性に比べて小さく、SM浸潤距離は深いという結果となった。次に浸潤距離別にDR陽性、陰性例がおのおの何例ずつあるのかを検討したところ、有茎性病変においては浸潤距離とDR陽性例の割合は関連を認めなかったが、非有茎性病変では浸潤距離が2000 μ mを超えるとDR陽性例が急激に増加するという傾向を認めた。次に非有茎性病変327例を1000 μ m単位で順にshallow groupとdeep groupに二分し、おのおのcutoff値でshallow groupとdeep groupにおけるDR陽性の割合を検討した。Cutoff値を3000 μ mまでとした場合ではDR陽性例の割合が少なくなるという結果となった。ESDやEMRといった内視鏡治療の適応を検討する場合、SM浸潤距離が1000 μ m以上ではリンパ節転移のリス

クが高まるということを考慮しなければならない。今回の検討の結果、早期大腸癌において SM 浸潤距離が 1000 μm 以上の場合、生検標本 DR 陽性の割合は SM 浸潤距離 1000 μm 未満に比べ高いという結果となった。

【結語】非有茎性の早期大腸癌における生検標本の DR は SM 浸潤距離を推定するのに有用であり、これは EMR や ESD といった内視鏡治療を考える場合、診断の指標となると考える。しかし厳密に DR を SM 浸潤の指標とするのであれば cut-off 値を 1000 μm とする必要がある。反対に有茎性病変においては DR と浸潤距離との間に相関は認められなかった。DR は消化管全般での悪性腫瘍に認められるが、腫瘍が浸潤もしくは転移するために粘膜下層を破壊する際にみられる現象なのか、反対に生体の腫瘍に対する防御反応であるのかいまだ明らかになっていない。しかし、早期大腸癌における SM 浸潤距離を推定する指標となりうる現象であるといえる。現在 prospective study にて更なる検証を行っている。

いの うえ やすし
井 上 寧

学位の種類：博士（医学） 学位番号：甲第 441 号

学位授与の日付：平成 24 年 3 月 26 日

主 論 文：Chaperonin TRiC/CCT participates in replication of hepatitis C virus genome via interaction with the viral NS5B protein
(シャペロニン TRiC/CCT は NS5B 蛋白との相互作用を介して C 型肝炎ウイルスゲノム複製に関与している)

著 者：Inoue Y, Aizaki H, Hara H, Matsuda M, Ando T, Shimoji T, Murakami K, Masaki T, Shoji I, Homma S, Matsuura Y, Miyamura T, Wakita T, Suzuki T

公 表 誌：Virology 410: 38-47, 2011

論文内容の要旨

【序論】C 型肝炎ウイルス (hepatitis C virus : HCV) はエンベロープを有するプラス鎖 ribo nucleic acid (RNA) ウイルスで、宿主細胞内で RNA から翻訳切断され、10 個のウイルス蛋白になる。非構造 (non structural : NS) 蛋白質である NS3-NS5B は自律的な HCV RNA 複製に必要かつ十分であることが知られており、膜関連複製複合体 (replication complex : RC) を形成し、そこに含まれる NS5B はウイルス RNA ゲノムを複製する RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ (RNA-dependent RNA polymerase : RdRp) である。HCV の RC は、界面活性剤耐性膜 (detergent-resistant membrane : DRM) 成分内に検出され、おそらく脂質ラフト構造に存在すると考えられている。一般的にウイルス複製は、宿主細胞機能に依存していると考えられている。しかし複製に関与する宿主細胞因子とその機能的役割は十分解明されていない。最近、われわれは比較プロテオーム解析を利用して、HCV レプリコン細胞と親細胞を比較し DRM 分画に存在する 27 の宿主細胞蛋白質を同定した。本研究では、検討をさらに進める形で、HCV RC に含まれる宿主細胞成分を明らかにすることとウイルスゲノム複製メカニズムの理解を深めるために、全ゲノム長 HCV RNA を複製可能な同一の細胞株で、対数増殖期と定常増殖期の複製効率の差を利用して比較プロテオミクスを行った。この戦略によって、シャペロニン T-コンプレックスポリペプチド 1 (T-complex polypeptide1 : TCP1) リング複合体、別名 TCP-1 を含むシャペロニン (TCP1-ring complex/chaperonin-containing TCP1 : TRiC/CCT)、そのサブユニットである CCT5 は NS5B との相互作用を介して HCV RNA の複製およびウイルス粒子産生に関与していることを明らかにした。

【結果】CCT5 と Hsc70 は、HCV RC を含む DRM 分画に豊富に認められる：最近われわれが報告した比較プロテオミクス解析に用いたレプリコン細胞は、G418 による選択圧下で長期培養されており、親細胞と比較して蛋白質発現プロファイルがすでに変化してしまっている可能性があり、同定された 27 個の蛋白質は、HCV の複製とは無関係である可能性が否定できない。それゆえ、細胞背景の違いを最小限に抑えるために、われわれは、さらに次のように単一細胞株を使用して比較プロテオーム解析を試みた。HCV 複製効率は、宿主細胞の増殖状態に依存している。高細胞密度におけるレプリコン培養はウイルス複製に可逆的な抑制効果を示すことが知られている。RNA レベルは、ジェノタイプ 1b の Con1 株の全ゲノム長を含む細胞 (RCYM1) で、細胞が定常期に達したときに急激に減少する一方、成長段階で HCV RNA は高レベ

ルである。われわれはさらに無細胞系でも HCV RNA 合成レベルを比較し、細胞増殖期でウイルス RNA が盛んに複製されていることも示した。以上より、HCV 複製に必要な宿主細胞蛋白質を見いだすために、われわれは二次元蛍光差電気泳動 (2 dimensional difference gel electrophoresis : 2D-DIGE) を利用して増殖状態の異なる同一の RCYM1 細胞株から調製した膜分画の比較プロテオミクス解析を行った。1.5 倍以上の差があり、独立した 3 組の反復実験で統計的に有意に認められたスポットを切り出し matrix assisted laser desorption/ionization time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) 解析で蛋白同定を行ったところ、9 つの蛋白が同定された。そのうち増加していたのは、CCT5 と Hsc70 であった。この両者は増殖期の DRM に多く含まれ、以前の報告で同定されていた TRiC/CCT の別サブユニットである CCT1 も同様に DRM に豊富に認められていた。

TRiC/CCT は、HCV ゲノム複製に関与している : siRNA を用いて CCT5, Hsc70 を減少させたところ、HCV RNA はそれぞれ 42, 27% 減少した。非特異的な反応を除外するために別の siRNA でも CCT5 をノックダウンしたところ RNA は約 50% 減少した。CCT5 の強制発現では、TRiC/CCT の 8 つのすべてのサブユニットを細胞に導入したときに RNA の増加が認められ、すべてのサブユニットが必要であると考えられた。免疫染色で共局在を見たところ、CCT5 は 5-bromouridine 5'-triphosphate (BrUTP) と共染色され、新規に合成される RNA と同じ細胞内局在を示していることが証明された。また NS 蛋白の NS5A と共局在し、NS5A と BrUTP も共局在していることを示した。以上より、TRiC/CCT は、HCV RNA 複製に直接関与していることが示唆された。

CCT5 は HCV NS5B と相互作用する : myc-TEV-FLAG (MEF)-tag システムを用いたより特異的な免疫沈降法により、NS 蛋白と CCT5 の相互作用をみたところ、NS5B のみ特異的に CCT5 と結合することが示された。またデリベーションミュータントを用い、結合部位を推定したところ、NS5B の 71-214 アミノ残基部分が重要であると推定された。

CCT5 のノックダウンにより感染性 HCV 粒子の伝播が減少する : Jikei fulminant hepatitis 1 (JFH-1) を用いた感染性粒子の実験により、HCV RNA は 25 から 35% 減少し、上清を非感染細胞に接触させたところ細胞内の HCV core のレベルを減少させた。すなわち感染性の減少が認められた。

【考案】シャペロンが補助する蛋白質の正しい折り畳み (フォールディング) は生きている細胞では複数の蛋白が関与した複雑なプロセスであるとされている。またウイルスのライフサイクルの中でシャペロンが関与しているという報告も複数認められている。実際、Hsp90 が NS5A と関連して HCV RNA 複製に関与しているという報告があり、インフルエンザウイルスなどでも Hsp90 との関連が報告されている。本研究では、TRiC/CCT は NS5B との相互作用を介して HCV RNA 複製およびウイルス粒子生産に関与していることを示した。TRiC/CCT は二重リング状 8 量体を形成しフォールディングを支援するグループ II シャペロニンとして知られている。グループ I シャペロニンである GroEL に比較するとあまり多くのことは解明されておらず、ウイルスのライフサイクルにおける TRiC/CCT の機能的意義はよく知られていない。ここに、われわれは全長 HCV RNA 細胞で CCT5 を減少させると、HCV RNA 複製およびウイルス産生が抑制されることを明らかにした。8 量体の導入により複製効率が增加することも示した。また Hsc70 と TRiC/CCT は協調してフォールディングに関与している可能性も示唆されるが、直接的には NS 蛋白と Hsc70 は関わっておらず、間接的に関わっていると考えられる。最近、インフルエンザの RdRp である PB2 が TRiC/CCT と相互作用しているとの報告があり、さらに NS5B との作用部分については研究を進める必要があると考えられる。NS5B は RdRp であり HCV 創薬のための主要なターゲットの 1 つである。ここに示した結果は、NS5B と TRiC/CCT との相互作用を阻害するような抗ウイルス薬開発戦略の新たなアプローチがあり得ることを示唆している。

もり 森 よう 庸 すけ 介

学位の種類：博士（医学） 学位番号：甲第442号

学位授与の日付：平成24年3月26日

主 論 文：Acute kidney injury during aortic arch surgery under deep hypothermic circulatory arrest
（低体温循環停止下で行われた弓部大動脈手術術後の急性腎傷害）

著 者：Mori Y, Sato N, Kobayashi Y, Ochiai R

公 表 誌：J Anesth 25: 799-804, 2011

論文内容の要旨

急性腎傷害（acute kidney injury：AKI）は、血清クレアチニン値のわずかな増加から、透析を要する状況まで、幅広い病態を呈する。術後 AKI 発症率は、どの AKI 診断基準に基づいたか、いかなる手術を行ったか等によって異なるものの、これまで術後死亡率と AKI との関連は多くの報告で指摘されてきた。このように深刻な病態である AKI の詳細な評価が必要であったため、近年、Acute Kidney Injury Network（AKIN）が AKI 診断基準の標準化を提案し、新しい診断基準が示された。この世界標準的 AKI 診断基準に基づいた AKI 研究は、将来の AKI 対策に価値のあるものであり、腎保護や AKI 治療を目的とする治療戦略確立のためにも不可欠である。

弓部大動脈手術（aortic arch surgery：AAS）では無血野を確保し安全な血行再建を行うために循環停止法が必須である。低体温は、循環停止に起因して生じるさまざまな臓器障害から保護する有効な手段として証明されてきた。低体温等により、循環停止に関連する合併症は改善されつつあるものの、依然問題は多く、低体温循環停止法（deep hypothermic circulatory arrest：DHCA）を要する AAS の術後では、AKI の発症率は 8.3～48.2% と、まれではない合併症である。

今回行った後方視的研究の目的は、世界標準の AKI 診断基準に基づき、DHCA を用いた AAS 術後 AKI の危険因子を認識し、術後腎機能の状況を明らかにすることにある。

【方法】2007年4月～2008年7月に DHCA を用いて AAS を行った 135 名を対象とした。術前から透析を施行されていた慢性腎不全患者は除外した。

AKI は AKIN の診断基準に基づいて診断し、術後 48 時間までの血清クレアチニン値の変化を調査した。基準値である術前血清クレアチニン値から 0.3 mg/dl 以上の上昇、または、50% 以上の上昇で、AKI と診断した。

手術手技であるが、体外循環を用い、送血部位は上行大動脈とした。DeBakey I・II 型の急性解離の際にのみ経心尖部的上行大動脈送血を行った。DHCA の際、脳保護を目的として順行性選択的脳灌流または逆行性脳灌流を行った。低体温の目標温度は鼓膜温 20 度、直腸温・膀胱温 25 度であった。循環再開は弓部の血行再建が終了した後に経グラフト的に送血し、復温を開始した。

多変量解析を用いて術後 AKI の危険因子を解析した。

【結果】15.6% が緊急手術であった。体外循環時間と循環停止時間の中央値は、それぞれ 214、72 分であった。AKI 発症は 71 例（52.6%）であった。術前高血圧患者・緊急手術・DHCA 時間が AKI 発症の危険因子と認識された。術後透析は 4 症例に行った。術後 30 日死亡率に関し AKI 群では 2.8%、非 AKI 群では 1.6% であった。

【考察】過去の報告における AAS 術後 AKI 発症率はばらつきがあるが、この理由は AKI の標準的診断基準が存在しなかったから、と考えている。AKIN はこれまでの診断基準を改め、特に、血清クレアチニン値のわずかな上昇を捕捉することにより感度を上昇させ、また、診断に至る 48 時間の時間制限を提唱した。本研究は、最新の標準的診断基準に基づき、DHCA を用いた AAS 術後 AKI の危険因子を調査した初めての研究である。

本研究において AKI 発症率は 52.6% であった。この値は過去の報告と比較して高いと言える。過去の報告との AKI 発症率の乖離は、定義の相違に起因すると考える。事実、本研究における術後透析導入率は 3.0% であり、これは過去の報告と比較し、低い程である。

今回、術後死亡率と AKI 発症に関連は認められなかった。死亡率が少ないうえ、対象患者が少なかったことが原因である可能性がある。

多変量解析により、術前高血圧患者・緊急手術・DHCA 時間を危険因子として認識した。

大動脈病変を持つ患者にとって、高血圧症を罹患していることは一般的であるが、高い脈圧と術後腎傷害との関連を指摘する報告もあり、注意を要する。

緊急手術患者では、腎動脈起始部に解離が存在する場合や、心タンポナーデ・大量出血による循環不全の場合など、腎血流が低下する結果、虚血障害から AKI へ至ることが一因と考えられる。

DHCA 時間も AKI 発症危険因子として認識された。これまで、中枢神経障害回避や無血術野の確保を目的として DHCA が行われてきており、脳・心臓などの重要臓器の合併症回避に焦点が向けられ、術後腎機能や AKI という合併症は重要視されてこなかった。今後注意を要する。

今回、AKI 発症の危険因子として高血圧・緊急手術・DHCA 時間が認識された。しかしこれらは、麻酔管理として簡単に改善できる問題ではない。これらの危険因子を認識し、新たな腎保護・AKI 治療戦略を検討する必要がある。

かわ かみ まさ ひろ
川 上 雅 弘

学位の種類：博士（医学） 学位番号：甲第 443 号

学位授与の日付：平成 24 年 3 月 26 日

主 論 文：Chondrocyte distribution and cartilage regeneration in silk fibroin sponge
(絹フィブロインスポンジにおける軟骨細胞の分布と軟骨の再生)

著 者：Kawakami M, Tomita N, Shimada Y, Yamamoto K, Tamada Y, Kachi N, Suguro T

公 表 誌：Biomed Mater Eng 21: 53-61, 2011

論文内容の要旨

関節軟骨は組織学的には硝子軟骨に分類され、組織量に対する細胞数が比較的少なく無血管組織であるため再生能力が乏しい組織である。そのため自家軟骨細胞移植が関節軟骨損傷の治療として注目されている。

軟骨細胞は平面培養下ではその形態を維持したまま増殖させるのが困難であるが、3次元培養担体は軟骨細胞の形態を維持したまま細胞を増殖させ、軟骨組織形成させることに有効であることが報告されている。われわれはこれまで再生軟骨の培養担体として、蚕の繭から精製された絹フィブロインスポンジを用いて、軟骨細胞がその形態を維持したまま増殖し、硝子軟骨を形成することを報告してきた。しかしながら、軟骨細胞が絹フィブロインスポンジ上で軟骨組織を形成する機序については明らかにされていない。われわれは細胞—細胞間、細胞—フィブロイン間の相互関係が軟骨組織形成に寄与していると仮定し、これまでフィブロインと軟骨細胞の経時的な接着力の測定や、フィブロインスポンジ内で軟骨細胞が凝集体を形成する過程を観察してきた。われわれは、これらの研究の結果からフィブロインスポンジにおいて軟骨組織を形成する機序を解明するためには、軟骨細胞培養初期の細胞—細胞間、細胞—フィブロイン間の相互関係を定量的に評価することが重要であると考えた。これまでゲルタイプの培養担体においては細胞播種後の細胞の分布を定量的に評価した報告が散見されたが、スポンジタイプの培養担体については、その内部構造が複雑であり、光透過性が低いことから観察が困難であり、その報告は少なかった。

そこで、本研究では孔径が異なる3種類の絹フィブロインスポンジを用いて、初期細胞分布と再生軟骨の組織形成に及ぼす影響を独自開発した画像解析ソフトを用いて定量的に評価することを目的とし、研究を行った。

今回使用したフィブロインスポンジはフィブロイン水溶液中の濃度をそれぞれ 2.5, 3.5, 5.0% に変化させて、同一条件で作製したスポンジであり、孔径は 2.5% で直径約 200~250 μm , 3.5% で 80~200 μm , 5.0% で 40~80 μm であった。すべてのスポンジの連通孔は直径を 0.4 mm の注射針を 1 mm² 当たり 1.7 本の密度で並べた剣山様の器具により作成し一定とした。細胞は日本白色家兎 4 週齢の関節軟骨から単離した軟骨細胞を用い、その軟骨細胞を平面培養して第一継代で直径 6 mm, 厚さ 1.5 mm にくり貫いた 3 種類のフィブロインスポンジに播種し、それぞれ Large 群, Middle 群, Small 群として培養した。播種細胞数はフィブロインスポンジ 1 つにつき 2.83×10^5 個とした。

軟骨細胞を播種してから 3, 24, 72 時間後の各検体を hematoxylin-eosin (HE) 染色し観察すると、Small 群では播種から 3~72 時間の間で、ほとんどの細胞はフィブロインスポンジの表層に存在していた。Large 群, Middle 群では播種から

3時間後にはスポンジの表層から内部にも細胞が観察されたが、24~72時間で多くの細胞がフィブロインスポンジの表層に観察されるようになり、表層から内部にかけては細胞の凝集がところどころに観察された。

培養初期の各フィブロインスポンジ内の細胞分布を画像解析的手法を用いて計測すると、Small群では播種から3時間でフィブロインスポンジの表面から200 μ mの間に細胞が分布し、その後、その傾向は24、72時間で変化しないことが分かった。しかしながら、Large群、Middle群では播種から3時間後にはスポンジ表面から500 μ mに細胞が分布していたが、24時間後にはスポンジの表面から200 μ mの間に細胞が多く分布するようになり、3群とも似た分布をするようになることが分かった。

培養21日目のサフラニンOの組織画像ではLarge pore群は表面の組織形成は乏しいが内部から底面まで組織が散在しており、Middle pore群では表面に比較的多く組織形成を認め、内部にも組織形成を認めた。Small pore群では表面に比較的厚みのある組織形成を認めたが、内部の組織形成は乏しいことが確認され、21日目の各フィブロインの組織分布は細胞播種24時間後の細胞分布と同様の分布傾向であることが確認された。

今回用いた画像解析法によりフィブロインスポンジ内の細胞分布が測定できることが可能となり、以上の結果から、フィブロインスポンジを培養担体として用いた場合、培養初期（細胞播種後24時間以内）の細胞分布が、その後の組織形成、および細胞増殖に影響していることが示唆された。

いわ さ よし あき
岩 佐 義 明

学位の種類：博士（医学） 学位番号：甲第444号

学位授与の日付：平成24年3月26日

主 論 文：Pressure-natriuresis blunted by a high-salt diet is ameliorated by the superoxide dismutase mimetic tempol in obese Zucker rats
(Zuckerラットの圧ナトリウム利尿反応は食塩負荷によってより低下し tempol 投与によって回復する)

著 者：Iwasa Y, Nakanishi K, Sugimoto M

公 表 誌：J Med Soc Toho 58: 401-407, 2011

論文内容の要旨

【背景】腎での体液量調節機能の低下は高血圧発症の重大な因子といえる。特に腎髄質循環の低下は腎間質圧の低下を惹起し、尿細管でのナトリウムの再吸収を増加させ高血圧を発症させる。近年、laser-Doppler flowmetryを用いて、ラットでの局所血流量の測定が可能となり、腎髄質循環が尿細管でのナトリウム再吸収の重要な因子の1つと考えられるようになった。圧ナトリウム利尿においても腎髄質循環が重要な役割を果たすと考えられている。一方、肥満になると腎でのナトリウム排泄能力は低下し、その結果血圧が上昇するいわゆる食塩感受性高血圧が起こりやすくなる。われわれは以前 laser-Doppler flowmetryを用いて肥満ラットにおいて、腎髄質血流量および圧ナトリウム利尿反応が低下することを報告した。今回は実際に高食塩食が肥満ラットの圧ナトリウム利尿反応にいかに関与しているかを明らかにし、およびそれら変化の原因解明のために抗酸化剤を投与し検討を加えた。

【方法】肥満ラットである Zucker ラット (obese Zucker rats: OZR) を以下の4群に分けた。①OZR+普通食塩食(0.4%) (OZR+0.4% NaCl: ONS) ②OZR+高食塩食(4%) (OZR+4% NaCl: OHS) ③ONS+tempol (抗酸化剤) (ONS+TEM) ④OHS+tempol (OHS+TEM)。6週から飼育を開始し、3週ごとに収縮期血圧を tail cuff 法にて測定した。10週にて麻酔下に開腹。腎動脈をクランプし腎動脈灌流圧 (renal perfusion pressure: RPP) を調整 (60, 100, 140 mmHg) しながら laser-Doppler flowmetry を用いて腎動脈血流 (renal blood flow: RBF)、皮質 (cortical blood flow: CBF)・髄質 (medullary blood flow: MBF) の血流を測定した。また、各々での尿量・尿中ナトリウムの排泄量を測定した。また各群における尿中二酸化窒素 (nitrogen dioxide: NO₂)/三酸化窒素 (nitrogen trioxide: NO₃) 排泄量および尿中 8-isoprostane 排泄量を測定した。

【結果】OHS群の体重 (551 ± 42 g) は、ONS群 (461 ± 28 g) や ONS+TEM群 (431 ± 28 g) より有意に高かった。OHS群の収縮期血圧 (148 ± 9.1 mmHg) は ONS群 (122 ± 12 mmHg), ONS+TEM群 (118 ± 9.6 mmHg), OHS+TEM群 (125 ± 11 mmHg) のものより有意に高かった。OHS群の尿中 NO_2/NO_3 (1.5 ± 0.6 $\mu\text{mol}/\text{kg}/\text{day}$) は ONS群 (4.6 ± 1.7 $\mu\text{mol}/\text{kg}/\text{day}$), ONS+TEM群 (4.2 ± 1.3 $\mu\text{mol}/\text{kg}/\text{day}$), ならびに OHS+TEM群 (3.9 ± 1.6 $\mu\text{mol}/\text{kg}/\text{day}$) より有意に低かった。OHS群の尿中 8-イソプロスタニン排出量 (13.3 ± 3.2 ng/day) は、ONS群 (6.8 ± 2.2 ng/day), ONS+TEM群 (5.2 ± 2.2 ng/day), ならびに OHS+TEM群 (7.2 ± 1.6 ng/day) より有意に高かった。RPPが140 mmHgでの尿中ナトリウム排出量は、OHS群 (2.0 ± 0.7 $\mu\text{Eq}/\text{min}/\text{g}$) で ONS群 (5.3 ± 0.8 $\mu\text{Eq}/\text{min}/\text{g}$), ONS+TEM群 (6.7 ± 0.8 $\mu\text{Eq}/\text{min}/\text{g}$), ならびに OHS+TEM群 (5.0 ± 1.4 $\mu\text{Eq}/\text{min}/\text{g}$) より有意に低かった。加えて、圧ナトリウム利尿曲線の勾配は、OHS群のものが、ONS群, ONS+TEM群, ならびに OHS+TEM群のものより有意に低かった。4群間にRBFもCBFも有意差がなかった。RPPが140 mmHgでのMBFはOHS群 (0.47 ± 0.15 volts)の方がONS群 (0.83 ± 0.12 volts), ONS+TEM群 (0.91 ± 0.37 volts), OHS+TEM群 (0.73 ± 0.35 volts)と比較して有意に低かった。

【考察】OHSにおいて高血圧、尿中 NO_2/NO_3 の低下、尿中 8-isoprostane の増加、髄質血流量および圧ナトリウム利尿反応の低下が確認された。抗酸化剤である tempol 投与によりこれらの変化は改善された。以前より肥満ラットでは圧ナトリウム利尿反応の減弱が報告されていたが、今回の結果より高食塩食自体が活性酸素の産生上昇を起こし、その結果NOの産生低下、髄質血流量の低下、ひいては圧Na利尿反応の低下を起こしていると考えられた。食塩負荷自体が肥満においてナトリウム排泄能を減弱させた。

【結論】肥満ラットでは高食塩食が酸化ストレスの増加、NOの作用および腎髄質血流量の低下を起こし、圧ナトリウム利尿反応をより減弱させると考えられた。肥満と高食塩状態が合併すると腎臓での酸化ストレスはより増大し、ナトリウム排泄能低下を起こし高血圧を発症すると考えられた。

よし い やす ひろ
吉 井 康 裕

学位の種類：博士(医学) 学位番号：甲第445号

学位授与の日付：平成24年3月26日

主 論 文：Loss of glial fibrillary acidic protein marginally accelerates disease progression in a *SOD1*^{H46R} transgenic mouse model of ALS
(*SOD1*^{H46R} 遺伝子組換え ALS マウスモデルにおいてグリア線維性蛋白の欠損は疾患をわずかに進行させる)

著 者：Yoshii Y, Otomo A, Pan L, Ohtsuka M, Hadano S

公 表 誌：Neurosci Res 70: 321-329, 2011

論文内容の要旨

【背景】筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis: ALS) は致死的な神経変性疾患であり、進行性の筋力低下により呼吸器を使用しなければ通常3~5年で死亡する。ALSの約10%は家族性であり変異Cu/Zn superoxide dismutase (SOD1) が最も一般的である。ALSの病因は不明であり、病理学的には大脳の一次運動野や脊髄前角における大型の運動ニューロンの消失と活性化グリア細胞 (アストロサイト, マイクログリア) の増生を特徴としている。グリア線維性酸性蛋白質 (glial fibrillary acidic protein: GFAP) は vimentin, nestin, bystin とともに最も一般的に知られた中間径フィラメント蛋白であり、活性化アストロサイトから高度に発現される。通常の状態ではアストロサイトは神経細胞のホメオスタシスを保ち、神経血管系のシステムを構築し、血液脳関門を形成し、グルタミン酸を輸送するといった働きをもち、それにより発現される中間径フィラメント蛋白は細胞骨格を形成する働きをもつ。

近年の研究によると、アストロサイトのみに変異SOD1を発現する遺伝子組換えマウスにおいて神経変性をもたらし、逆にアストロサイトから変異SOD1の発現を減らした遺伝子組換えマウスは疾患の進行を遅らせ寿命を延ばすことが分かり、アストロサイトは non-cell autonomous な影響を神経細胞に与えていると考えられる。一方、GFAPの生理機能とし

て、大脳白質の構造維持、末梢神経での機械的障害後の修復に関与し、GFAPとVimentinをノックアウトした状態では急性の外傷モデルで神経保護的に働くことが分かっている。またGFAPの変異はアレクサンダー病（頭囲拡大、精神発達遅滞、運動発達遅滞を伴う先天性の神経変性疾患）をもたらすことが知られており、GFAPはグリアとニューロンのシグナル伝達において何らかの役割を神経変性疾患においても担っていると考えられる。

【目的】われわれはALSの疾患におけるGFAPの役割を明らかにするために本研究を計画した。

【方法】ALSのマウスモデルである変異型H46R Cu/Zn superoxide dismutase発現 ($SOD1^{H46R}$) マウスとGFAP欠損マウスを交配し、GFAP欠損が運動ニューロン疾患の表現型に及ぼす影響について検討した。

【マウス】 $GFAP^{-/-}$ マウスは理化学研究所より譲り受けた。 $SOD1^{H46R}$ マウスは東北大学より譲り受けた。それぞれC57BL/6N (B6) マウスと10世代以上交配を繰り返し、遺伝的背景を等しくした。定期的に体重を測定し疾患進行により自力で動けなくなった時点をエンドステージとした。すべての実験は東海大学における動物実験委員会および遺伝子組換え実験安全委員会のプロトコールに従った。

【行動解析】疾患の発症時期についてバランスビームテスト（直径2cm高さ20cm長さ90cmの棒を歩かせる試験）を行い、60秒以上棒に保持できなくなる時点を発症とした。行動量の評価ではSUPERMEX〔室町機械（株）、東京〕を用い、12週齢と21週齢において、昼間および夜間の立ち上がりの回数、平面運動量を定量化した。

【生化学的分析】12、21週齢、エンドステージにおいて、wild type (B6), $Gfap^{-/-}$, $Gfap^{+/+}$; $SOD1^{H46R}$, $Gfap^{-/-}$; $SOD1^{H46R}$ マウスの腰髄を用い、*Gfap*, *Aif1* [アログラフト炎症因子：マイクログリアの活性化の指標となるallograft inflammatory factor 1 (AIF1)/ionized calcium-binding adapter molecule 1 (Iba1) 蛋白をコードしている], *vimentin* (Vim), *nestin* (Nes), *bystin-like* (Bysl) の messenger ribonucleic acid (mRNA) の発現レベルを quantitative reverse transcriptase-polymerase chain reaction (qRT-PCR) 法にて定量化した。次にWestern blot法により、12、21週、エンドステージの各マウス腰髄でのGFAP、NF200 (200 kDaのニューロフィラメント)、Vim、Iba1の蛋白発現レベルを定量化した。

【病理学的解析】12、21週齢における各マウス腰髄において、GFAP、Vim、Iba1その他中間径フィラメントの形態的变化の有無について蛍光免疫染色を用いて観察した。

【結果】GFAP欠損 $SOD1^{H46R}$ マウスと $SOD1^{H46R}$ の同腹仔の比較では、発症時期において有意な差はないものの、GFAP欠損 $SOD1^{H46R}$ マウスは有意に寿命が短かった。GFAP欠損 $SOD1^{H46R}$ マウスは体重減少の速度が速く、行動量がより減少する傾向を認めた。さらにエンドステージのマウス腰髄において、GFAP欠損によりVimやアログラフト炎症因子 (AIF1) をコードしている *Vim* および *Aif1* の mRNA レベルの上昇が観察された。Western blotでの蛋白発現量の解析でも同様の傾向は認められた。蛍光免疫染色でのグリア系蛋白の観察では差異を認めるほどの変化はなかった。

【考察】 $SOD1^{H46R}$ マウスにおいて、GFAP欠損がグリア細胞の活性化を促進することで疾患の進行を早めることが示唆された。GFAPはグリアの活性化を調節することでALS/motor neuron disease (MND) の進行に対して保護的に作用する可能性がある。

おおくほ よういちろう
大久保 陽一郎

学位の種類：博士（医学） 学位番号：甲第446号

学位授与の日付：平成24年3月26日

主論文：Literature survey on epidemiology and pathology of gangliocytic paraganglioma
(網羅的文献調査に基づく gangliocytic paraganglioma の疫学ならびに病理組織学的解析)

著者：Okubo Y, Wakayama M, Nemoto T, Kitahara K, Nakayama H, Shibuya K,
Yokose T, Yamada M, Shimodaira K, Sasai D, Ishiwatari T, Tsuchiya M, Hiruta N

公表誌：BMC Cancer 11: 187 (online journal), 2011 (doi: 10.1186/1471-2407-11-187)

論文内容の要旨

【背景・目的】Gangliocytic paraganglioma (GP) は稀有な神経内分泌腫瘍であり、疫学的知見に乏しい。しかし、本疾

患を対象とした多施設間の標準的解析は、その希少さ故、実際には困難である。この現状に鑑み、われわれは本疾患の管理・治療に有用な情報を明らかにするため、「Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysesに関する声明 (PRISMA, Ottawa, 2009)」で推奨された標準的アルゴリズムに倣い、網羅的文献収集ならびに各種解析を施行した。さらに抽出されたいくつかの有意因子について、自験例を用いて検証した。

【方法】1) 文献の網羅的収集：GPの症例報告について可能な限り遺漏なく収集するため、以下の手順に従って文献を検索した。すなわち、PubMed上での検索単語を“gangliocytic paraganglioma”とし、limits機能の“Type of Article”に“Case Reports”, “Species”に“Humans”, “Languages”に“English OR Japanese”を入力して1次検索を行った (paragangliomaをmedical subject headings (MeSH)用語とした検索ならびにall fieldsの検索も自動的に行われた)。医学中央雑誌の検索では検索単語を“gangliocytic paraganglioma”とし、絞り込み条件機能に“会議録除く”ならびに“症例報告”を入力して1次検索を行った。上記の条件で、2010年8月当時、PubMedならびに医学中央雑誌から1次抽出文献を得た。次いで1次抽出文献のabstractあるいは抄録からGPの症例報告であることを確認し得た文献を2次抽出文献とした。一方、本疾患は1957年にDahl et al.によるganglioneuromaの名称での報告を嚆矢とし、1971年にKepes et al.がgangliocytic paragangliomaの名称を提唱してから10年の議論を経てこの名称が定着している。そこで、1981年まで、本疾患に特徴的とされる3構成細胞 (epithelioid cell, spindle-shaped cell, ganglion-like cell) を有する文献をすべて抽出すべく、2次抽出文献の引用文献でganglioneuroma, non-chromaffin paraganglioma, paraganglioneuroma, あるいはparagangliomaの名称で報告されている文献をすべて確認し、その病理組織学的記載で診断要件である3細胞要素が明記されている文献を解析対象に追加した。

2) 記載内容の解析：収集した文献より年齢、性別、主訴、治療法、予後、発生部位、腫瘍最大径、リンパ節転移の有無を抽出した。次いで十二指腸原発例に限定し、術前正診率、深達度、免疫染色結果を抽出した。さらに統計学的にリンパ節転移ならびに腫瘍発育の有意因子を検索した。検定方法はMann-Whitney *U* testあるいはChi-Square testとし、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

3) 自験例を用いた検証：自験例を用いてエストロゲンならびにプロゲステロン受容体を1次抗体とした検索を行った。

【結果】1) 文献の網羅的収集と記載内容の解析：1次抽出文献として英文4574ならびに邦文27文献が抽出された。Abstractあるいは抄録を確認した結果、2次抽出文献として英文73ならびに邦文24文献を得た。GP以外の名称で報告された8文献を追加した105文献 (英文81, 邦文24) を対象とした調査の結果、192症例を集積し得た。そのうち173例 (90.1%) が十二指腸原発例であったため、同部原発例に限定し調査を進めることとした。平均年齢は52.6歳、男女比は102:69 (2例未記載)、兆候は頻度順に消化管出血78例 (45.1%)、腹痛74例 (42.8%)、貧血25例 (14.5%)であった。治療法は、調査が可能だった111例中、96例 (86.5%) が開腹手術、15例 (13.5%) が内視鏡的切除術施行例であった。調査可能症例での平均腫瘍最大径 ($n=116$) は24.2 mm、腫瘍深達度 ($n=108$) は42症例が粘膜下層までに留まり66例が粘膜下層を越えていた。また、12例においてリンパ節転移が認められた。免疫組織化学的検索の調査結果は構成細胞ごとに次の通り：epithelioid cell：neuron specific enolase (NSE, 93.9%)、synaptophysin (90.0%)、pancreatic polypeptide (89.7%)、spindle-shaped cell：S-100 (94.2%)、NSE (84.0%)、synaptophysin (64.7%)、ganglion-like cell：synaptophysin (94.3%)、NSE (84.0%)、somatostatin (94.3%)。リンパ節転移の有意因子は若年 ($p=0.01$, Mann-Whitney *U* test) ならびに粘膜下層を越える発育 ($p=0.03$, Chi-Square test) で、腫瘍最大径 ($p=0.10$, Mann-Whitney *U* test) ならびに性別 ($p=0.55$, Chi-Square test) で有意差は認められなかった。一方、腫瘍発育の有意因子は女性 ($p=0.02$, Chi-Square test) で、年齢 ($p=0.23$, Mann-Whitney *U* test) ならびに腫瘍最大径 ($p=0.18$, Mann-Whitney *U* test) で有意差は認められなかった。

2) 自験例を用いた検証：以上より性差が腫瘍発育に影響すると推察されたため、性ホルモン受容体の発現について精査し、epithelioid cellにプロゲステロン受容体の発現を認めた。

【考察ならびに結論】GPは稀有な神経内分泌腫瘍であり、その管理・治療について明確な根拠を示した指針はない。そこでわれわれはPRISMA声明で推奨された標準的アルゴリズムに倣って各種解析を施行した。その結果、十二指腸原発例の約半数が消化管出血ならびに腹痛を伴っており、本疾患に対して経過観察は妥当ではなく何らかの切除術が必要と考えられる。また、内視鏡的に切除術された15例では、いずれも再発・転移は記載されていなかった。本研究では粘膜下層を越える発育がリンパ節転移の有意因子であったことも考慮すると、内視鏡的切除術の適応判断を兼ねた術前画像検査による深達度判定が本疾患の管理・治療法の決定に最も重要な情報であろうと考えた。また、女性であることが粘膜下層を越える発育の有意因子であったことから、腫瘍発育に関与する因子の1つとして、性ホルモンへの暴露が示唆された。自験例を用いて性ホルモン受容体の発現状況について検索したところ、epithelioid cellのプロゲステロン受容体発現が明らかであり、この仮説を支持する1つの証左を得た。

いとう たか ふうみ
伊藤 貴文

学位の種類：博士（医学） 学位番号：甲第447号

学位授与の日付：平成24年3月26日

主 論 文：気腫合併特発性肺線維症の臨床病理学的特徴

著 者：伊藤貴文，杉野圭史，坂本 晋，黒崎敦子，植草利公，本間 栄

公 表 誌：日呼吸会誌 1: 182-189, 2012

論文内容の要旨

【目的】気腫を合併した特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis : IPF) を気腫合併特発性肺線維症 (combined pulmonary fibrosis and emphysema : CPFE) として，その臨床的特徴ならびに予後因子を明らかにする．次に CPFE の発癌部位に関して病理組織学的特徴を明らかにする．

【対象および方法】過去6年間で東邦大学医療センター大森病院呼吸器センター内科にて胸部 high-resolution computed tomography (HRCT) 検査で，気腫性病変と両肺に蜂巢肺を呈する CPFE 患者 (E 群) 35 例を対象に，同時期に入院した気腫非合併 IPF 患者 (F 群) 57 例と比較し，臨床的特徴を検討した．次に原発性肺癌合併のために外科的肺切除を施行され，病理組織学的に E 群と診断された6例を対象に，気腫あるいは線維化と発癌の関連性について，F 群，肺気腫群と対比し病理組織学的にその特徴を検討した．

【結果】患者背景では E 群で有意に喫煙指数が高く，原発性肺癌の合併も多かった．予後は E 群で有意に不良で，予後不良因子として肺気腫，原発性肺癌，肺高血圧症，生理学的複合指標 (composite physiologic index : CPI) 増加ならびに急性増悪などが挙げられた．また肺癌合併例を除いた両群においても，予後は E 群で有意に不良で，肺気腫の合併が単独の予後不良因子であった．さらに E 群において，肺癌合併の有無別の予後に差は認めず，予後不良因子は，急性あるいは慢性増悪であった．病理組織学的に原発性肺癌合併 E 群の発癌部位は気腫あるいは線維化病変を伴った気腫に隣接しており，この線維化病変は線維芽細胞巣，肺胞虚脱および胸膜下病変が目立たず構造破壊が顕著で，F 群にみられる線維化とは異なるものであった．

【結論】E 群では F 群に比して原発性肺癌の合併率が高いものの，肺癌合併の有無にかかわらず予後不良であった．病理組織学的には，E 群の発癌母地として F 群とは異なる線維化を伴った気腫の存在が重要であることが示唆された．

おお た ひろ き
太田 宏樹

学位の種類：博士（医学） 学位番号：甲第448号

学位授与の日付：平成24年3月26日

主 論 文：S1P₄ receptor mediates S1P-induced vasoconstriction in normotensive and hypertensive rat lungs

(正常ならびに肺高血圧ラット肺における S1P による S1P₄ 受容体を介する肺血管収縮)

著 者：Ota H, Beutz MA, Ito M, Abe K, Oka M, McMurtry IF

公 表 誌：Pulm Circ 1: 399-404, 2011

論文内容の要旨

【目的】体血管において sphingosine-1-phosphate (S1P) は，S1P_{1,2,3} 受容体を介して血管収縮制御に重要な役割をしていることが知られている．しかし肺血管収縮における役割はほとんど不明である．本研究は，正常ならびに慢性低酸素誘

発肺高血圧ラットの肺循環における S1P による血管収縮機序および役割を明らかにすることを目的とした。

【方法ならびに結果】 正常ラットの生理的食塩水灌流肺において, S1P (0.01-3 uM) の灌流液内への単回投与により容量依存性に一過性の肺血管収縮を認めた. この反応は phospholipase C 阻害薬 U73122 (10 uM) で有意に抑制されるが, Rho kinase 阻害薬である fasudil (10 uM) もしくは Ca^{2+} channel 阻害薬 SKF93635 (50 uM) では減弱を認めなかった. S1P のインフュージョンポンプによる継続投与により持続的な血管収縮を認めた. この反応は fasudil ならびに SKF93635 で有意に抑制された. S1P による一過性および持続的肺血管収縮のどちらも VPC23019(3 uM; S1P_{1,3} 受容体阻害薬)または JTE 013 (1 uM; S1P₂ 受容体阻害薬) により抑制されなかった. S1P_{1,3} 受容体作動薬である VPC24191 がわずかな作用しか示さないのに対し, S1P₄ 受容体作動薬である phytophingosine-1-phosphate (PhS1P) ならびに VPC23153 により容量依存性の有意な肺血管収縮作用を認めた. 慢性低酸素誘発肺高血圧ラット肺では, S1P ならびに VPC23153 による血管収縮作用の著明な増強を認めた. 免疫組織学的に正常ならびに慢性低酸素誘発肺高血圧ラットの肺動脈中膜で S1P₄ 受容体蛋白が確認され, 肺動脈摘出検体では S1P₄ 受容体の messenger ribonucleic acid (mRNA) も検出された.

【結論】 ラット肺循環では体循環での報告とは異なり, S1P による肺血管収縮に S1P₄ 受容体が大きく関与していることが示唆された. 慢性低酸素誘発肺高血圧ラットにおける肺動脈圧の上昇に S1P は重要な役割を果たし, S1P₄ 受容体を介した Rho kinase signaling pathway の研究は新たな肺高血圧治療薬の開発に発展する可能性がある.

すぎ うら れい こ
杉 浦 令 子

学位の種類: 博士 (医学) 学位番号: 甲第 449 号

学位授与の日付: 平成 24 年 3 月 26 日

主 論 文: Problems with body mass index as an index to evaluate physical status of children in puberty
(思春期小児の体格評価指標としての BMI の問題点)

著 者: Sugiura R, Murata M

公 表 誌: *Pediatr Int* 53: 634-642, 2011

論文内容の要旨

【目的】 Body mass index (BMI) は成人の体格評価指標として優れているが, 肥満ややせに対応する重要な時期である思春期小児の体格評価指標としては問題がある. そこで, 思春期小児における肥満の評価指標としての BMI の妥当性を検討した.

【方法】 2000 年度学校保健統計調査報告書に記載されている 5~17 歳の性別・年齢別身長体重相関表の資料を用いて, 性別・年齢別 BMI の 5, 10, 25, 50, 75, 90, 95 パーセンタイルおよび肥満度計算のための性別・年齢別・身長別標準体重を計算した. BMI は「体重(kg)/身長(m)²」, 肥満度は「(実測体重-標準体重)/標準体重×100 (%)」で求めた. さらに, 同性, 同年齢の個々の身長と体重について BMI と肥満度を計算し同一体格の個体で比較を行った. 小児肥満判定基準として, BMI は米国 Centers for Disease Control and Prevention (CDC) に準拠して healthy weight: 5 パーセンタイル以上 85 パーセンタイル未満, overweight: 85 パーセンタイル以上 95 パーセンタイル未満, obese: 95 パーセンタイル以上とし, 肥満度は学校健康診断マニュアルに準拠して軽度肥満: 20% 以上 30% 未満, 中等度肥満: 30% 以上 50% 未満, 高度肥満: 50% 以上とした. また, 2000 年度学校保健統計調査報告書と CDC growth chart に記載された性別・年齢別平均身長を用いて, 日本人と米国人の身長成長最大速度年齢 (peak height age: PHA) を差分法に基づき求め, BMI の国際基準の妥当性について検討した.

【結果】 2~17 歳の低身長 (平均身長-1.5 SD), 平均身長と, 高身長 (平均身長+1.5 SD) において, 標準体重である場合の BMI を算出した結果, 男子では 6~14 歳, 女子では 6~12 歳においては同性, 同年齢で, 標準体格であっても身長が高くなるほど BMI が大きくなっていった. BMI と肥満度との関係は, 男女ともに 5, 17 歳ではきわめて高い直線的相関があり, 男子 12 歳, 女子 10 歳ではこの相関分布に大きな広がりがあった. また, 男子 12 歳, 女子 10 歳では, 同じ肥満

度の中にBMIで区分した healthy weight, overweight, obese の各群が混在していた。さらに、男女ともに5歳と17歳については軽度肥満、中等度肥満、高度肥満別にみたBMIと肥満度には高い正の相関があり、BMIが大きければ肥満度も大きいという関係が成り立っていた。しかし、男子12歳、女子10歳では軽度および中等度肥満では同一個体におけるBMIと肥満度の関係には相関がなく、とくに軽度肥満においてこのばらつきの程度が大きかった。さらに、日本人と米国人のPHAを算出した結果、男子では日本人12.39歳、米国人13.09歳、女子では日本人10.30歳、米国人11.63歳であり、人種の違いにより思春期成長段階は異なることが示された。

【考察】BMIは思春期に入ると年齢が進むにつれてその標準値が次第に大きくなる特性に加えて、同性、同年齢で標準体格であっても、男女ともに思春期では身長的高低によりBMIは異なり、男子12歳、女子10歳ごろにBMIの差が最大になった。その理由は、この年齢層において思春期の成長段階が異なる個体が混在する率が最も高くなるからと考えられる。すなわち、同じ年齢でも思春期成長の遅いものは身長が低く、早いものは身長が高いことが、標準体格であっても身長差によるBMIの違いを生じさせている。このことから、思春期年齢ではBMIパーセンタイルを用いた判定基準に基づいて healthy weight, overweight, obese を区別することには問題があると考えられた。そして、高度肥満でBMIが大きくなるのは、(1) 高度肥満では W/H^2 の W が異常に大きいためBMIも異常に大きくなること、(2) 高度肥満は一般的に思春期成長段階が進んでいること、の2つの理由によるものであると考えられる。肥満度を用いた体格の評価では、標準体格であれば性別、年齢、身長に関係なく肥満度は常に0であり、軽度肥満では20%、中等度肥満では30%、高度肥満では50%である。また、BMIを基準として国際的に共通した小児肥満判定基準を提唱している報告もあるが、人種によって思春期成長段階が違うということを考慮しないで、年齢別にBMIの国際基準を作成することについては再検討する必要があると思われた。その理由の1つとして今回、日本人小児と米国人小児の身長成長速度曲線を検討してPHAを比較したところ、男女とも両者の間に約1.5歳の差がみられた。すなわちPHAが違えば、同性、同年齢でもBMIは異なるので、日本人10歳女子のBMIと米国人10歳女子のBMIを単純に平均することはできないと考えられる。

【結語】BMIは小児においても成長段階の違いがほとんどない思春期以前と思春期後であれば、成人と同様に優れた体格評価指標である。しかし、思春期小児においては成長段階が異なる個体が混在するため、男女ともに同性、同年齢で標準体格であっても身長差によってBMIは異なることが示された。したがって、国際基準を含め思春期年齢では一定のBMIパーセンタイル基準に基づいて体格を評価することには問題があると考えられた。

み うら けん
三 浦 健

学位の種類：博士(医学) 学位番号：甲第451号

学位授与の日付：平成24年3月26日

主 論 文：Clinicoradiological profile and serum lipid levels of intracerebral hemorrhage in prior statin users

(スタチン使用中に発症した脳出血患者の臨床放射線所見と血清脂質値の検討)

著 者：Miura K, Yoshii Y, Nakamura Y, Ikeda K

公 表 誌：Intern Med 50: 1385-1391, 2011

論文内容の要旨

【目的】スタチン製剤(3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase)はコレステロール合成抑制に加え、多機能作用を有する薬剤である。本剤は、今まで多くの研究で脳梗塞の機能予後を改善させる報告や血清脂質値と脳卒中患者の予後・死亡率との関連性についての報告がなされている。スタチン製剤は血小板凝集と血栓形成を抑制する作用があり、脳出血のリスクが増大した報告も認められる。一方、スタチン内服中に脳出血を発症した患者で血清脂質値が脳出血部位や機能予後に影響を及ぼすかに関しては、いまだ十分に検討されていない。そこで、本研究ではスタチン製剤内服中に脳出血を発症した患者の臨床放射線学的所見と血清脂質値との関連性を検討した。

【方法】2006~2009年の4年間に当科へ連続して入院し、発症後12時間以内にcomputed tomography(CT)で診断さ

れた脳出血患者 381 名 (男性 253 名, 女性 128 名) を対象とした。出血性梗塞, 外傷性脳内出血, 脳腫瘍, 脳動静脈奇形による脳出血は除外した。対象者の薬剤歴, 8 項目の心血管危険因子 (肥満, 喫煙習慣, アルコール多飲の習慣, 高血圧, 糖尿病, 脂質異常症, 心房細動, 脳梗塞の既往), 入院時と 30 日後の National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) と modified Rankin Scale (mRS), 血清脂質値, 血腫の部位と容積 (ABC/2 法) をスタチン製剤使用者と非使用者に区分し, 統計学的に比較検討をした。

【結果】対象者の平均年齢 (standard deviation : SD) は 67.6 (12.5) 歳であった。スタチン製剤使用者は 56 名 (男性 31 名, 女性 25 名) で, 脳出血患者の 15.0% (男性 14.0%, 女性 24.3%) がスタチン製剤内服をしていた。スタチン製剤の種類は, atorvastatin 17 名, pravastatin 12 名, pitavastatin 12 名, rosuvastatin 11 名, simvastatin 4 名で, 平均内服期間 (SD) は 2.3 (1.2) 年であった。

スタチン製剤使用群は非使用群と比較し, 高齢, 脂質異常症, 糖尿病, 心房細動, 脳卒中の既往の頻度が有意に高く, 血腫量が多かった。スタチン製剤非使用群に比べて, 本剤使用群は血清総コレステロール (total cholesterol : TC) 値と低比重リポ蛋白コレステロール (low-density lipoprotein cholesterol : LDL-C) 値が有意に低かった。性別, 心血管危険因子, 抗凝固薬の内服, NIHSS, mRS, 他の血清脂質値は両群で有意差はなかった。出血部位や脳室内出血の有無についても両群間での有意差はなかった。

血清 TC 値, LDL-C 値は, NIHSS スコアと関連があり, mRS の改善度とも有意に相関し, 血腫量と逆相関を示した。高比重リポ蛋白コレステロール (high-density lipoprotein cholesterol : HDL-C) と中性脂肪 (triglyceride : TG) 値は NIHSS, mRS, 血腫量に影響を認めなかった。

血清 TC 値 ≤ 150 mg/dl の脳出血患者の多変量解析では, スタチン製剤使用 [odds ratio (OR) = 5.5, 95% confidence interval (CI) = 1.551-19.58], 30 日後 NIHSS の悪化 (OR = 1.4, 95% CI = 1.214-1.626), 30 日後 mRS の悪化 (OR = 1.7, 95% CI = 1.06-2.90), 血腫量 (OR = 1.1, 95% CI = 1.07-1.13) と, それぞれ独立相関を示した。スタチン製剤使用群での血清 TC 値 ≤ 150 mg/dl の脳出血患者の多変量解析では, 30 日後 NIHSS の悪化 (OR = 2.0, 95% CI = 1.321-3.115), 30 日後 mRS の悪化 (OR = 3.25, 95% CI = 1.326-8.000), 血腫量 (OR = 1.33, 95% CI = 1.013-1.756) が独立相関を示した。

【結語】①スタチン製剤使用者は複数の心血管危険因子を有する。②血清 TC ≤ 150 mg/dl のスタチン製剤使用者で脳内出血を発症した患者では血腫量が多かった。③脳出血患者の臨床放射線学的所見と機能回復に対するスタチン製剤の有益性は認めなかった。④血清 TC 値 ≤ 150 mg/dl は脳出血患者の予後不良と血腫増大の独立した指標である。本研究から本邦におけるスタチン製剤使用者の血清脂質値を管理するうえで, TG ≤ 150 mg/dl は脳出血の予後不良, 血腫増大のリスクとなる点が判明した。

かわ むら ゆう こ
河 村 優 子

学位の種類 : 博士 (医学) 学位番号 : 甲第 452 号

学位授与の日付 : 平成 24 年 3 月 26 日

主 論 文 : 腎移植術における尿中肝臓型遊離脂肪酸結合蛋白 (liver-type fatty acid binding protein: L-FABP) の動態

著 者 : 河村優子, 前村由美, 寺田享志, 落合亮一, 河村 毅, 相川 厚

公 表 誌 : 東邦医会誌 59: 9-14, 2012

論文内容の要旨

人工心肺を用いた手術や腹部大動脈瘤手術などは, 術中に腎血流量が低下あるいは途絶し, 術後に急性腎不全となる可能性がある。術後の急性腎不全の発症は予後に影響するため, 早期診断・治療が重要である。最近, 慢性腎障害における急性変化が予後との関連で注目され, 急性腎障害 (acute kidney injury : AKI) という疾患概念が普及している。Acute Kidney Injury Network (AKIN) の提案する AKI の診断基準は, 血清クレアチニン値をパラメータとした診断が用いられているものの, タイムリーな診断や治療効果の判定には不適當であることも指摘されてきた。このことから, より鋭敏で反

応の早いバイオマーカーが求められている。そこで、今回 AKI の早期診断に、肝臓型遊離脂肪酸結合蛋白 (liver-type fatty acid binding protein : L-FABP) に注目した。

L-FABP の最大の特徴は腎臓の近位尿細管の酸化ストレス障害を反映するとされている点である。通常体内の遊離脂肪酸はアルブミンと結合し糸球体で濾過された後、近位尿細管で再吸収されてアルブミンと遊離する。遊離した脂肪酸は L-FABP によって β 酸化の場であるミトコンドリアに運ばれる。しかし、腎臓の虚血・再灌流障害などの酸化ストレスが生じると遊離脂肪酸は容易に細胞毒性をもつ過酸化脂質に変換され、L-FABP は生成された過酸化脂質と強く結合して原尿中へ排出される。つまり、L-FABP は腎保護的に働くとともに、近位尿細管での酸化ストレスすなわち虚血再灌流障害の指標となると考えられる。これを用いて、腎虚血時間が特定できる腎移植術で、虚血時間と再灌流後に得られた初尿中の L-FABP 値の関係を検討した。

この研究の対象は、当院で生体腎移植術を予定した成人ドナーおよびレシピエント 8 組とした。ドナーからは術前、尿管切断直後の残腎からの尿、手術終了時、レシピエントからは再灌流直後の初尿を採取し尿中 L-FABP 値を測定した。また、ドナーの術前尿中 L-FABP 値とレシピエント初尿中 L-FABP 値の比較は paired *t* 検定を用い、 $p < 0.05$ を有意とした。初尿中 L-FABP 値と虚血時間との相関関係は、相関分析を行った。

この結果、ドナーの術前尿中 L-FABP 値 ($7.1 \pm 6.5 \mu\text{g} \cdot \text{gCr}^{-1}$) と比較し、レシピエントの初尿中 L-FABP 値 ($476.4 \pm 393.2 \mu\text{g} \cdot \text{gCr}^{-1}$) は有意に増加した。レシピエント初尿中 L-FABP 値と虚血時間に相関は認められなかったが、増加率については有意ではなかったが弱い相関が認められた。

尿中 L-FABP は、虚血・再灌流障害を受けた直後の早期の段階から有意に上昇しており、尿中 L-FABP は採尿という簡易な手段で測定が可能であり、腎虚血再灌流障害の評価に際して臨床的意義が高いことが示唆された。今後はより症例数を増やすことによって、虚血時間と L-FABP の関係をより精密に評価することが必要と考えた。さらに尿中 L-FABP を用いて、腎障害保護薬剤の評価や麻酔方法の評価に有用となる可能性が考えられた。

ひら やま たけ ひさ
平 山 剛 久

学位の種類：博士 (医学) 学位番号甲第 453 号

学位授与の日付：平成 24 年 3 月 26 日

主 論 文：Zonisamide treatment delays motor neuron degeneration and astrocyte proliferation in wobblers mice
(ゾニサミド療法は wobbler マウスにおける運動ニューロン変性とアストロサイトの増生を抑制する)

著 者：Hirayama T, Yoshii Y, Kawabe K, Ikeda K

公 表 誌：J Neurol Res 1: 139-144, 2011

論文内容の要旨

【背景】 ゾニサミド (zonisamide : ZNS) は神経系に対してさまざまな効果を有する薬剤である。一方、運動ニューロンに対する作用に関しては知られていない。今回、wobbler マウスにおける ZNS 療法による運動ニューロン変性の抑制効果について検討した。

【方法】 下位運動ニューロン病のモデル動物である wobbler マウスに対し、低用量 (0.2 mg/kg) と高用量 (2.0 mg/kg) の ZNS と対照として生理食塩水を腹腔内投与した。2 種類の ZNS 投与群と対照群の計 3 群間で体重測定、運動機能評価や組織学的所見を比較検討した。薬剤投与は同マウスの発症直後である生後 3~4 週間の時点で開始し 4 週間以上連日投与した。

体重、運動機能として前肢牽引力・前肢変形スケールを治療開始時から毎週計測した。前肢牽引力は、マウスの尾を持って宙に浮かせた状態で両前肢をトランスデューサー測定器に接続した金網を掴ませて、マウスを牽引して前肢を放す瞬間の牽引力として測定した。前肢変形スケールは前肢の拘縮により grade 1 : 前肢の筋萎縮のみ、grade 2 : 指の屈曲、grade

3: 手関節の屈曲, grade 4: 前肢の J 型変形までの 4 段階に分け経時的に評価した。

組織学的所見は 4 週間の薬剤投与後に上腕二頭筋の萎縮と頸髄の運動ニューロン変性とアストロサイト増殖を評価した。筋病理は厚さ 10 μm の凍結切片の ATPase 染色を行い, 上腕二頭筋短頭と長頭それぞれから横断面内の任意の範囲をえらび筋線維 200 本の直径の平均を測定して, 3 群間で比較した。上腕二頭筋を採取した後に灌流固定を行い, 頸髄 C5-C6 の厚さ 8 μm の横断切片をニッスル染色して大型運動ニューロンの数を計測した。連続切片を作成し 5 切片ごとの 4 切片においてみられる前角細胞の総数を積算した。また, 上記の検討に用いた次の切片を用いて glial fibrillary acidic protein に対する免疫染色を行い前角内のアストロサイト数 ($/1\text{mm}^2$) を計測した。

【結果】 ZNS 低用量群と対照群に比べて, ZNS 高用量群は前肢機能の低下が有意に抑制され, 前肢牽引力低下は投与開始後 3 週間から遅延していた。体重の変化は 3 群間で有意な差はなかった。上腕二頭筋の湿重量と筋線維の平均直径は, ZNS 低用量群と対照群に比べて, 高用量群で約 30% 高値であった。ZNS 高用量群の C5-C6 レベルの大型運動ニューロン数は ZNS 低用量群と対照群とに比べて約 1.4 倍であり, ZNS 高用量群の C5-C6 レベルのアストロサイト数は ZNS 低用量群と対照群とに比べて約 60% 抑制された。

【考察】 Wobbler マウスは自然発生の常染色体劣性遺伝様式を示す脊髄運動ニューロンの変性をきたす動物である。Vacuolar-vesicular protein sorting (VPS) 54 の異常により発症し, 神経病理学的には頸髄の運動ニューロンと近位部軸索の変性が特徴である。また, 近年, 前頭側頭葉萎縮症や筋委縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis: ALS) 患者などの神経変性疾患で認められる transactive response (Tar)-DNA binding protein-43 (TDP-43) や ubiquitin の蓄積が同マウスの脊髄で確認されている。Wobbler マウスの発症は生後 3-4 週で体の震えで始まり, 生後 8 週までで急速に前肢機能が失われるため本研究は生後 8 週間までの症状を評価した。本研究で, ZNS 療法が wobbler マウスにおける筋萎縮進行, 運動ニューロン変性やアストロサイト増生を抑制する効果はじめて立証された。

ZNS はてんかんや脳虚血, パーキンソン病 (Parkinson disease: PD) で有用性が示唆されており, PD のモデル動物でドパミン細胞への保護作用や黒質におけるアストロサイト増生の阻害が報告されている。一方, wobbler マウスでは運動ニューロンの減少以前にアストロサイトの増生が起こることが知られており, 運動ニューロンとアストロサイトの相互作用が運動ニューロン変性に重要な関連があることが示されている。今回われわれが示した ZNS の効果も, アストロサイトと運動ニューロンの両者に作用した可能性が考えられた。

さらに, ZNS はフリーラジカルと一酸化窒素 (nitric oxide: NO) の産生を活性化させる細胞外グルタミン酸の蓄積を減少させることが報告されており, フリーラジカルの除去効果も運動ニューロンに保護的に作用したと推察された。Wobbler マウスで異常をきたす VPS54 はゴルジ体の輸送に関連しており, ZNS は軸索輸送の修復に関与した可能性も考えられた。

【結語】 ZNS (2 mg/kg) 療法は, wobbler マウスにおける神経原性筋萎縮, 脊髄運動ニューロン変性とアストロサイトの増生を有意に抑制した。今後は同マウスでの TDP-43 への影響や, ALS モデル動物である変異 superoxide dismutase-1 マウスなどの他の運動ニューロンモデル動物を用いた検討を行っていきたいと考えている。

た なか くみ こ
田 中 久美子

学位の種類: 博士 (医学) 学位番号: 甲第 454 号

学位授与の日付: 平成 24 年 3 月 26 日

主 論 文: Calcification and membrane formation on the surface of intraocular lenses in a rabbit model
(家兎モデルによる眼内レンズ表面の石灰化と膜状物形成に関する検討)

著 者: Tanaka K, Kakisu K, Okabe T, Kobayakawa S, Tochikubo T

公 表 誌: Curr Eye Res 37: 471-478, 2012

論文内容の要旨

【背景】 眼内レンズ挿入白内障手術は血液房水関門の破壊を引き起こし, それに伴い即時に前房内に蛋白や細胞を遊離

させる。しかし白内障手術の進歩に伴い、それらの反応は軽度となり臨床的にも重要ではなくなってきた。そのため術後軽度の光学部表面への細胞や蛋白付着は認められるものの、眼内レンズの摘出交換を要する程の付着物や膜形成が生じる症例は少ない。最近では糖尿病網膜症に対しても、硝子体手術の進歩により眼内レンズ挿入を行っている。しかし、虹彩新生血管や遷延性前房出血が続いた症例、慢性のぶどう膜炎の症例、あるいは緑内障に対する線維柱帯切除術併用時などの手術侵襲が大きい症例などでは、さまざまな細胞沈着や遅延性の炎症性膜形成が眼内レンズ表面に観察される。

眼内レンズは、コンタクトレンズや強膜バックリング材料と並ぶ生体材料の1つであり、その生体適合性はぶどう膜ならびに水晶体嚢との適合性にて評価される。ぶどう膜との適合性とは異物反応であり、その指標として、眼内レンズ光学部表面への細胞や蛋白の付着（色素細胞、巨細胞、アルブミン等）ならびに膜形成や前房内炎症を評価することが試みられている。一方、水晶体嚢との適合性とは残留水晶体上皮細胞の遊走や増殖であり、前囊混濁、前囊収縮、後囊混濁等の程度にて評価される。これまでに、疎水性アクリル眼内レンズへのグリスニングやホワイトニング、親水性アクリル眼内レンズやシリコン眼内レンズの石灰沈着など、各種眼内レンズに関してさまざまな報告がされている。しかしながら、現在のところ眼内レンズに恒久的な透明性が保証されるものは存在しない。

【目的】本研究の目的は、眼内よりも血液成分の多い環境下において眼内レンズ光学部へのさまざまな沈着物による影響を観察することと、付着物による光学部への光学的影響を評価することである。

【方法】5種類の眼内レンズを評価の対象とした。疎水性アクリル素材眼内レンズ(疎水性アクリル)として、MA60AC, ZA9003, X-60, 親水性アクリル素材眼内レンズ(親水性アクリル)として、HP60M, MI60を使用した。全身麻酔下にて、計13羽の日本白色家兔の皮下に各々の眼内レンズを埋植し、それぞれ術後1, 3および6カ月目に摘出した。走査型電子顕微鏡(scanning electron microscopy: SEM)によるレンズ表面の観察とエネルギー分散型X線分析装置(energy dispersive X-ray spectroscopy: EDS)および赤外線分光分析による表面沈着物の元素分析、modulation transfer function (MTF)測定によって光学性能を評価した。

【結果】親水性アクリル2種には石灰沈着が、疎水性アクリル3種には膜状物がみられた。疎水性アクリルには石灰沈着、親水性アクリルには膜状物はそれぞれみられなかった。石灰沈着は術後6カ月目の親水性アクリルのすべてにみられ、特に術後6カ月目のMI60における石灰沈着は、術後1および3カ月目と比べより著しく、広範囲に観察された。MA60ACやZA9003でみられた膜状物は、以前遷延化した前房出血例で摘出された眼内レンズに形成されたアルブミン膜と類似していた。親水性アクリルのMTF値は、疎水性アクリルと比較すると経過とともに著しく下降し、3および6カ月目のMTF値は、HP60Mと疎水性アクリル3種のそれぞれに有意差がみられた($p < 0.01$)。赤外線分光分析結果から、MA60ACとZA9003の表面沈着物は、血清アルブミンのそれと類似していた。

【結語】家兔の皮下に埋植した眼内レンズ光学部表面に付着した血液成分を観察し、膜状物の付着や、石灰沈着を再現できた。親水性アクリルに対する石灰沈着は、眼内レンズの光学性能に大きく影響した。疎水性アクリルに対する膜状物形成は比較的高頻度に見られたが、光学性能への影響は少なかった。含水率4.6%のX-60は、石灰沈着、膜状物形成、ともに発生頻度が少なく、光学性能の低下もあまりみられなかった。

しも せ りょう た
下 瀬 良 太

学位の種類: 博士(医学) 学位番号: 甲第457号

学位授与の日付: 平成24年3月26日

主 論 文: Effect of submaximal isometric wrist extension training on grip strength
(最大下等尺性手関節伸展トレーニングが握力へ与える影響)

著 者: Shimose R, Matsunaga A, Muro M

公 表 誌: Eur J Appl Physiol 111: 557-565, 2011

論文内容の要旨

【背景】握力は主動作筋である手指屈筋群の筋活動の他に、前腕の屈筋群や伸筋群の協働的な筋活動を伴って発揮され

る。また、握力は手関節角度により異なり、手関節中程度伸展位（20～45度）で最大となり、筋の長さ-張力関係に似た二次曲線様の変化を示す。つまり、握力を発揮する際、主動作筋である手指屈筋群の至適筋長を保つために前腕伸筋群の筋活動が重要である。しかし、握力発揮には拮抗、協動的に働く筋活動が複雑に関与しており、握力強化の神経生理学的機序は不明な部分が多い。

【目的】握力発揮時、主動作筋である手指屈筋群の至適肢位を保つために重要な前腕伸筋群だけの等尺性筋力トレーニングを行ったとき握力の変化が生じる機構について筋電図学的に検討した。

【方法】本研究に同意の得られた健常成人13名（男性12名、女性1名、平均年齢 30 ± 12 歳）を対象とした。被験者は椅子に座り前腕中間位にて最大努力で円柱物（周径155mm）を右手で把持した。手関節角度は掌屈（屈曲）70度から背屈（伸展）80度の範囲内で10度刻みに設定した。このとき、握力と筋電図（electromyography：EMG）をサンプリング周波数1kHzでコンピュータに記録した。EMG（電極直径5mm、電極間距離10mm）は橈側手根屈筋（flexor carpi radialis：FCR）、尺側手根屈筋（flexor carpi ulnaris：FCU）、浅指屈筋（flexor digitorum superficialis：FDS）、橈側手根伸筋（extensor carpi radialis：ECR）、尺側手根伸筋（extensor carpi ulnaris：ECU）、総指伸筋（extensor digitorum communis：EDC）から双極誘導で測定した。筋電信号の解析は二乗平均平方根（rmsEMG）と平均パワー周波数（mean power frequency：MPF）とした。また、手関節角度-握力関係を2次曲線で近似化し、その曲線の頂点を示す手関節角度を至適肢位と定義し、その角度にもっとも近いデータを至適肢位での握力、筋活動とした。この測定はトレーニング前、トレーニング後4、8週間で行った。

トレーニングは右側で把持動作を伴わない等尺性手関節伸展運動を週に5回、8週間行った。被験者は椅子に座り前腕中間位、手関節中間位の状態で、70%最大筋力を用いて、2秒収縮-2秒休息（50% duty cycle）のリズムで30回繰り返した。

さらに、被験者13人のうち8名（平均年齢 22 ± 2 歳）を対象に、上述の測定に加え、手関節に制限がない状態での左右の握力と前腕周径をトレーニング前とトレーニング後8週間目に測定を行った。

以上の測定から、握力、至適角度、筋活動、前腕周径に対するトレーニング効果を検討した。

【結果】トレーニングにより手関節伸筋力が増加し、握力も増加した（ $p < 0.01$ ）。しかし至適角度の変化と至適肢位での筋活動はすべての筋について統計学的有意差を認めなかった。一方で全手関節範囲の筋活動は、至適肢位の筋活動と異なる結果を示した。FCRはトレーニング後4週間でrmsEMG（ $p < 0.05$ ）とMPF（ $p < 0.01$ ）ともに低下し、8週間後はトレーニング前との間で差はなかった。FCUのrmsEMGはトレーニング後8週間で低下し（ $p < 0.01$ ）、MPFはトレーニング後4、8週間ともに増加した（ $p < 0.01$ ）。FDSのrmsEMGは8週間後に低下し（ $p < 0.05$ ）、MPFは4週間後に低下した（ $p < 0.05$ ）。ECRとECUのrmsEMGはトレーニング後4、8週間で増加し（ともに $p < 0.01$ ）、MPFもECRはトレーニング後8週間で増加し、ECUのMPFはトレーニング後4週間で増加した（両者 $p < 0.05$ ）。しかしEDCには変化がみられなかった。また、握力はトレーニング側（右手）のみで増加がみられ（ $p < 0.05$ ）、トレーニングを行っていない左手は握力の変化はみられなかった。さらに前腕周径はトレーニングによる変化を示さなかった。

【考察】握力は前腕の屈筋群と伸筋群の同時収縮によって発揮され、協動的に働く筋間で複雑な神経機構が成り立っている。最大握力は手関節至適角度で表れるが、これは協働筋自身の至適筋長に関係する。しかし、最大握力が表れる至適な手関節角度では各々の協働筋すべてが至適筋長になっていないが、トレーニング後には最大握力が増加する。これは至適筋長以外の要因が握力の増加に関与していることが推察できる。トレーニングによる最大筋力の増加には神経性適応と形態的变化があるが、前腕周径に変化がなかったことも考慮すると、形態的变化よりは神経性適応が大きく関与していることが示唆された。本研究では、手関節伸展トレーニングは手関節伸展力と握力の増加をもたらし、特に筋活動の増加がECRとECUに出現し、握力強化に前腕伸筋群の筋活動の寄与を示唆した。一方、前腕屈筋群は筋電図変化から非同期的筋活動を示していると考えられる。また、握力発揮時の主動-拮抗筋の筋活動の変化から、前腕屈筋群と前腕伸筋群の筋活動のバランスが改善していることを示唆した。従来の報告は、前腕伸筋群に比べて前腕屈筋群の筋活動が大きく、そのインバランス状態が肘関節の傷害を引き起こしやすいと指摘している。本研究のトレーニングは主動筋と拮抗筋のインバランスの解消に有効であることが期待される。以上の結果、前腕伸筋群のトレーニングは握力の強化はもちろん、治療の一戦略として応用できる可能性を示唆した。