

## 学位論文審査及び最終試験の結果等報告書

令和 3 年 5 月 7 日

報告番号 甲	第 478 号	氏 名	江 川 紀 幸
審 査 員	主 査 (自署)	木 村 晋 也	(木 村)
	副 査 (自署)	副 島 英 伸	
	副 査 (自署)	相 島 慎 一	
論文題名	題 名 Antitumor effects of low-dose tipifarnib on the mTOR signaling pathway and reactive oxygen species production in HIF-1 $\alpha$ -expressing gastric cancer cells 雑誌名, 巻 (号のみの雑誌は号), 頁一頁, 発行西暦年 FEBS Open Bio, doi:10.1002/2211-5463.13154, 2021		
論文審査結果 の 要 旨	<p>本論文は、臨床的に到達可能な低濃度の tipifarnib が、HIF-1<math>\alpha</math> 発現 胃がん (GC) 細胞に対して、mTOR 経路および活性酸素産生に作用し抗腫瘍効果を示すことについて述べている。</p> <p>これによると、大気圧の酸素下で HIF-1<math>\alpha</math> を発現する MKN45、KATOIII の 2 つの細胞株では、低濃度の tipifarnib により HIF-1<math>\alpha</math> 発現が阻害され、in vitro および in vivo で増殖抑制効果が認められた。一方、大気圧の酸素下で HIF-1<math>\alpha</math> を発現していない MKN47 では低濃度の tipifarnib の増殖抑制効果を認めなかった。また低濃度の tipifarnib により Rheb/mTOR/HIF-1<math>\alpha</math> 経路が阻害され、活性酸素産生量は MKN47 では上昇していたが、MKN45、KATOIII では減少していた。これらの結果から、低濃度 tipifarnib の抗腫瘍効果と HIF-1<math>\alpha</math> 発現、活性酸素産生制御との関連が示唆された。</p> <p>以上の成績は、これまで報告の無かった GC に対する tipifarnib の可能性を示すものであり、新しい知見が加えられており、意義あるものと考えられる。</p> <p>よって本論文は、博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認めた。</p>		
最終試験の結果 の 要 旨	<p>最終試験において、各審査員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが、いずれについても適切な回答を得た。</p> <p>よって、審査員合議のうえ、大学院医学系研究科博士課程の最終試験に合格と決定した。</p>		
論文審査の結果	(合格) 不合格	最終試験の結果	(合格) 不合格
論文審査日	令和 3 年 5 月 7 日	最終試験日	令和 3 年 5 月 7 日
チェック <input checked="" type="checkbox"/>	論文審査において、研究指導計画書 (研究実施経過報告書) を活用した。		

令和 3年 6月 3日

報告番号 甲	第 479 号	氏 名	江 越 正・次 朗
審 査 員	主 査 (自署)	杉 岡 隆	
	副 査 (自署)	新 地 浩 一	
	副 査 (自署)	琴 岡 寛 彦	
論文題名	<p>題 名 Effect of health locus of control on physical activity in stable patients with chronic obstructive pulmonary diseases</p> <p>雑誌名, 巻 (号のみの雑誌は号), 頁-頁, 発行西暦年 Journal of Physical Therapy Science, 33(6), 2021 (in press)</p>		
論文審査結果の 要旨	<p>本論文は, COPD の患者において, 健康を統制する主体がどこにあるかという患者自身の捉え方 (health locus of control: HLOC) が, 患者の身体活動性を向上させる教育プログラムの効果に与える影響について述べている。</p> <p>2015 年 1 月から 2017 年 7 月まで, 計 37 名の COPD 患者を対象に, 内的 HLOC および 4 つの外的 HLOC について日本語版 HLOC 尺度を用いて測定した。身体活動性については, 5 か月間の教育プログラムによる介入を行った前後で, 身体活動量の評価スケールである国際標準化身体活動質問票 (IPAQ) の日本語版を用いて測定した。</p> <p>介入後, 総身体活動量と歩行活動量は有意に上昇した。HLOC と介入後の身体活動性との相関関係を検討したところ, 外的 HLOC の 1 つである Supernatural のスコアと介入後の総身体活動量との間に有意な負の相関がみられた。また, 同じ外的 HLOC の Family や Chance のスコアと介入後の強度の身体活動量との間にも有意な負の相関がみられた。</p> <p>以上の結果は, COPD 患者の身体活動性を向上させる教育プログラムの効果に患者の外的 HLOC が影響することを示しており, 注意すべき新たな知見を加えたものとして, 意義あるものと考えられる。</p> <p>よって本論文は, 博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認めた。</p>		
最終試験の結果 の要旨	<p>最終試験において, 各審査員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが, いずれについても適切な回答を得た。</p> <p>よって, 審査員合議のうえ, 大学院医学系研究科博士課程の最終試験に合格と決定した。</p>		
論文審査の結果	(合格) 不合格	最終試験の結果	(合格) 不合格
論文審査日	令和 3年 6月 3日	最終試験日	令和 3年 6月 3日
チェック <input checked="" type="checkbox"/>	論文審査において, 研究指導計画書 (研究実施経過報告書) を活用した。		

令和 3年 5月 26日

報告番号 甲	第480号	氏名	浅見 紗衣
審査員	主査(自署)	倉富 勇一 部	
	副査(自署)	入江 裕之	
	副査(自署)	城戸 瑞穂	
論文題名	題名 Effect of respiration phases on the morphology of the laryngopharyngeal cavity: an investigation using 320-row area detector computed tomography 雑誌名, 巻(号のみの雑誌は号), 頁-頁, 発行西暦年 Fukuoka Acta Medica, 第112巻、第3号、2021年9月25日発行		
論文審査結果の 要旨	<p>咽頭喉頭腔(LC)は、発声、嚥下、呼吸などの活動状況によってその形態が変化するが、本論文は、320列面検出器型CT(320-ADCT)を用いて、様々な呼吸時相がLCの形態に及ぼす変化を調べ、その意義を検討したものである。</p> <p>方法としては、5名の健常成人女性を被験者とし、呼吸サイクルの4時相(深吸気、深呼気、安静吸気、安静呼気)に合わせて320-ADCTを用いてCT画像を撮像し、3D-CT画像を作成した後にLCの体積、長さ、断面積、および前後・左右径を計測した。また、LC周辺の構造物の位置変化も計測している。</p> <p>結果として、安静呼吸時において計測値の変動は特に認めなかったが、深吸気時においてLCの体積は増加し、喉頭蓋谷レベルの断面像における内腔面積の増加と前後径の伸長が認められた。また、深吸気時における舌骨と舌根部の前方への移動が認められた。</p> <p>以上の結果は、深吸気時には舌骨と舌の前方移動により咽頭壁が動的な変化をきたし、LCが拡大すること、およびLCの計測には安静呼吸期が適切であるという新しい知見を加えたものである。これらの知見は嚥下障害や睡眠時無呼吸の診療の発展にもつながり、意義あるものと考えられる。</p> <p>よって本論文は、博士(医学)の学位論文として価値あるものと認めた。</p>		
最終試験の結果の 要旨	<p>最終試験において、各審査員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが、いずれについても適切な回答を得た。</p> <p>よって、審査員合議のうえ、大学院医学系研究科博士課程の最終試験に合格と決定した。</p>		
論文審査の結果	(合格) 不合格	最終試験の結果	(合格) 不合格
論文審査日	令和 3年 5月 26日	最終試験日	令和 3年 5月 26日
チェック <input checked="" type="checkbox"/>	論文審査において、研究指導計画書(研究実施経過報告書)を活用した。		

## 学位論文審査及び最終試験の結果等報告書

令和 3 年 10 月 7 日

報告番号 甲	第 481 号	氏 名	應 戸 麻 美
審 査 員	主 査 (自署)	阿部 竜也	
	副 査 (自署)	原 英夫	
	副 査 (自署)	原 めぐみ	
論文題名	題 名 No association of both serum pro-brain-derived neurotrophic factor (proBDNF) and BDNF concentrations with depressive state in community-dwelling elderly people 雑誌名, 巻 (号のみの雑誌は号), 頁-頁, 発行西暦年 Psychogeriatrics, 21(4): 503-513, 2021.		
論文審査結果の 要旨	<p>脳由来神経栄養因子 (BDNF) は、感情および認知的機能に関与している。低い BDNF レベルはうつ病の患者で低下するが、反対の生理学的機能を持つ BDNF の前駆体である proBDNF は大うつ病で増加する。しかし、BDNF と proBDNF が高齢者のうつ病に関連しているかどうかは不明であることから、本研究は血清 proBDNF および BDNF が、地域在住の高齢者の抑うつ状態と関連しているかどうかを検討した。そこで、佐賀県伊万里市黒川町で 65 歳以上の人々を対象に、横断的研究を実施した。うつ状態は、Geriatric Depression Scale-Short (日本語版) (GDS) を使用して評価した。GDS を実施した 274 人のうち、認知機能に影響を与える病歴のある対象者を除外し、Mini-Mental State Examination score が 24 未満、または Clinical Dementia Rating が 0.5 を超過した対象者も除外した。さらに、記憶評価として Wechsler 記憶検査改訂版 (LMII-DR) の「論理記憶 A」の遅延再生を使用した。その結果、最終サンプルは 155 人 (平均年齢: 75.4±6.8 歳; 男性 55 人、平均年齢: 74.8±5.9 歳; 女性 100 人、平均年齢: 76.3±7.1 歳) であった。GDS では、139 人の参加者が正常な score (0~4) を示し、16 人が抑うつ傾向を示した (score: ≥5)。GDS の交絡因子を確認後、カテゴリ共変量を使用した Logistic 回帰分析では、低 BDNF group のみで抑うつ状態と血清 BDNF の間に負の有意差を示し、trend test では正の相関があった。また、いずれの分析においても GDS と proBDNF レベルの間に関連性を示さなかった。</p> <p>本研究は、proBDNF および BDNF レベルは地域在住の高齢者の抑うつ状態とは関連していないという新しい知見を加えたものであり、意義あるものと考えられた。よって本論文は、博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認めた。</p>		
最終試験の結果 の要旨	最終試験において、各審査員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが、いずれについても適切な回答を得た。 よって、審査員合議のうえ、大学院医学系研究科博士課程の最終試験に合格と決定した。		
論文審査の結果	<input checked="" type="checkbox"/> 合格 不合格	最終試験の結果	<input checked="" type="checkbox"/> 合格 不合格
論文審査日	令和 3 年 10 月 7 日	最終試験日	令和 3 年 10 月 7 日
チェック <input checked="" type="checkbox"/>	論文審査において、研究指導計画書 (研究実施経過報告書) を活用した。		

令和 3年 11月 9日

報告番号 甲	第 482 号	氏 名	花 島 克 幸
審 査 員	主 査 (自署) 相 島 慎 一		
	副 査 (自署) 宮 本 比 呂 志		
	副 査 (自署) 東 元 健		
論文題名	<p>題 名 Tissue-specific physical and biological microenvironments modulate the behavior of cervical squamous cell carcinoma 雑誌名, 卷 (号のみの雑誌は号), 頁一頁, 発行西暦年 Acta Histochemica et Cytochemica, (in press)</p>		
論文審査結果の 要旨	<p>【目的】子宮頸癌は癌周囲の「空気に曝露」され、豊富な粘液や間質液による「流れ刺激」下に存在する。子宮頸癌は癌間質の線維芽細胞と密な細胞間相互作用示すが、異なる微小環境要素が共存した状態が頸癌細胞に及ぼす影響は未解明である。本研究の目的は、子宮頸部特異的な複数の微小環境が子宮頸部扁平上皮癌細胞の挙動に及ぼす影響を解明することである。</p> <p>【方法】子宮頸部の特異的物理環境（空気曝露、流体刺激）を再現する培養システムを確立した後、異なる HPV 型に感染した子宮頸部扁平上皮癌細胞 (Ca Ski, HCS-2, ME-180) と線維芽細胞 (NIH-3T3) との細胞間相互作用を再現した。培養後、病理組織学的評価と western blotting による蛋白発現解析を行った。</p> <p>【結果】空気曝露、流体刺激、線維芽細胞は3種類の頸癌細胞の増殖、アポトーシス、浸潤能をいずれも相乗的ないし独立して調節したが、その作用は頸癌細胞株ごとに異なった。微小環境は ERK 及び p38 の発現量とリン酸化率を変化させたが、頸癌細胞株間の共通性はみられなかった。</p> <p>【考察】異なる微小環境はそれぞれが協調ないし独立して頸癌細胞に作用し、さらに感染 HPV 型の違いで効果が異なることが示唆された。物理的及び生物学的微小環境は互いに連携し、子宮頸部扁平上皮癌の挙動を調節すると考えられる。</p> <p>以上の成績は、子宮頸癌の微小環境についての新たな知見を加えたものであり、意義あるものと考えられる。よって本論文は、博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認めた。</p>		
最終試験の結果 の要旨	<p>最終試験において、各審査員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について質問を行ったが、いずれについても適切な回答を得た。</p> <p>よって、審査員合議のうえ、大学院医学系研究科博士課程の最終試験に合格と決定した。</p>		
論文審査の結果	合格 不合格	最終試験の結果	合格 不合格
論文審査日	令和 3年 11月 9日	最終試験日	令和 3年 11月 9日
チェック ■	論文審査において、研究指導計画書 (研究実施経過報告書) を活用した。		

令和 3 年 11 月 29 日

報告番号 甲	第 483 号	氏 名	於 保 恵
審 査 員	主 査 (自署) 青 木 洋 介		
	副 査 (自署) 杉 田 和 成		
	副 査 (自署) 吉 田 裕 樹		
論文題名	題 名 Rapid detection method of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae by MALDI-TOF MS with imipenem/cilastatin (KB) disc and zinc sulfate solution 雑誌名, 巻 (号のみの雑誌は号), 頁-頁, 発行西暦年 Journal of Infection and Chemotherapy, 27, 205-210, 2021		
論文審査結果の 要旨	<p>本論文は、病原細菌の抗菌薬耐性の機序において最も臨床的に抗しがたいカルバペネマーゼ産生腸内細菌 (CPE) であることを迅速に確認するための検査手法を確立することを目的とした研究結果について記載されている。</p> <p>実験結果: 1) non-CPE (carbapenemase を産生しない腸内細菌属) の質量分析所見として特徴的な 489.45 <math>m/z</math> (<math>\pm 500</math> ppm) の peak 波は、CPE の菌株では消失することが確認された (それぞれ、107 株、134 株)。2) この結果を、カルバペネマーゼ genotype 解析と LAMP 法による遺伝子解析の結果と照合したところ、質量分析法 (本研究) による CPE の検出感度は 94.8%, 特異度は 91.6% であった。このため。カルバペネマーゼ偽陰性を示した菌株について、カルバペネマーゼ活性中心である亜鉛 (Zn : zinc sulfate) を含有する培地で培養した、non-CPE と判定された 7 株を再度質量分析に供したところ、遺伝子型 IMP-type および VIM-type を有する菌株は、489.45 <math>m/z</math> に一致する波長ピークの消失が認められ、検出感度は 99.3% に向上した。</p> <p>以上の成績は、抗菌薬耐性対策において最大の注意を払うべきカルバペネマーゼ産生腸内細菌株を、遺伝子検査に頼る事なく、質量分析と亜鉛加培地を用いて大学病院細菌検査室でほぼ正確に同定できることを示した新しい知見であり、意義あるものと考えられる。</p> <p>よって本論文は、博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認めた。</p>		
最終試験の結果 の要旨	<p>最終試験において、各審査員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが、いずれについても適切な回答を得た。</p> <p>よって、審査員合議のうえ、大学院医学系研究科博士課程の最終試験に合格と決定した。</p>		
論文審査の結果	<input checked="" type="radio"/> 合格 <input type="radio"/> 不合格	最終試験の結果	<input checked="" type="radio"/> 合格 <input type="radio"/> 不合格
論文審査日	令和 3 年 11 月 29 日	最終試験日	令和 3 年 11 月 29 日
チェック <input checked="" type="checkbox"/>	論文審査において、研究指導計画書 (研究実施経過報告書) を活用した。		

令和 3 年 12 月 8 日

報告番号 甲	第 484 号	氏 名	伊 藤 孝 太 朗
審 査 員	主 査 (自署) 江崎 幹 宏		
	副 査 (自署) 相 島 慎 一		
	副 査 (自署) 青 木 亮 太		
論文題名	題 名 Matrix metalloproteinase-1 expression is regulated by HIF-1-dependent and epigenetic mechanisms and plays a tumor-suppressive role in gastric cancer progression 雑誌名, 巻 (号のみの雑誌は号), 頁-頁, 発行西暦年 International Journal of Oncology, (in press)		
論文審査結果の 要旨	<p>本論文は、胃癌における matrix metalloproteinase (MMP)-1 の発現調節機序や癌悪転進への影響を cellline、xenograft モデルを用いて解析し、ヒト胃癌における MMP-1 発現と胃癌の病理組織学的特徴、予後との関連を検討している。</p> <p>これによると、胃癌細胞株 58As9 は低酸素環境において浸潤能が促進し、MMP-1 発現の上昇を認めた。MMP-1 発現は HIF-1 の発現を抑制することで、MMP-1 の発現も抑制された。また低酸素環境で MMP-1 発現増加が見られなかった別の胃癌細胞株 (MKN45, MKN74) では 5-Aza、TSA の添加により MMP-1 の発現が増加した。また、MMP-1 KD 株は control と比べ、浸潤能が低下する一方で、xenograft モデルを用いた検討では MMP-1 KD 株の方が有意に腫瘍サイズが大きく、腹腔注射による腹膜播種巣も大きかった。</p> <p>次に胃癌切除検体 161 例を用いた検討では、Ki67 スコアは MMP-1 低発現群グループで有意に高く、無病生存率 (DFS) と疾患特異的生存率 (DSS) のいずれも低 MMP-1 発現群で有意に低かった。多変量解析でも MMP-1 低発現が DFS および DSS の独立した予後不良因子であることが示された。以上より MMP-1 は胃癌細胞の浸潤能と細胞増殖能の両者に関連が見られるものの、胃癌においては腫瘍抑制因子としての働きを有する可能性が示唆された。</p> <p>以上の成績は、胃癌における MMP-1 の発現調節、臨床病理学的特徴について新たな知見を加えたものであり、意義あるものと考えられる。</p> <p>よって本論文は、博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認めた。</p>		
最終試験の結果 の要旨	<p>最終試験において、各審査員より専門的な観点から論文内容およびこれに関連した事項について種々の質問を行ったが、いずれにおいても適切な回答を得た。</p> <p>よって、審査員合議の上、大学院医学系研究科博士課程の最終試験に合格と決定した。</p>		
論文審査の結果	<input checked="" type="checkbox"/> 合格 不合格	最終試験の結果	<input checked="" type="checkbox"/> 合格 不合格
論文審査日	令和 3 年 12 月 8 日	最終試験日	令和 3 年 12 月 8 日
チェック <input checked="" type="checkbox"/>	論文審査において、研究指導計画書 (研究実施経過報告書) を活用した。		

## 学位論文審査及び最終試験の結果等報告書

令和 3 年 12 月 13 日

報告番号 甲	第 485 号	氏 名	峯 崎 晃 充
審 査 員	主 査	山下 佳 雄	
	副 査	吉田 裕 樹	
	副 査	野 不 茂 ス	
論文題名	<p>題 名 Infiltration of CD1a-positive dendritic cells in advanced laryngeal cancer correlates with unfavorable outcomes post laryngectomy.</p> <p>雑誌名, 巻 (号のみの雑誌は号), 頁-頁, 発行西暦年 BMC Cancer Vol. 21: 973, 2021</p>		
論文審査結果の 要旨	<p>樹状細胞 (DC) は抗腫瘍免疫において中心的な役割を果たすことが知られている。近年、腫瘍浸潤している CD1a 陽性 DC の存在が、様々な癌腫において臨床的転機と関連していることが報告されている。本論文は、喉頭癌における CD1a 陽性樹状細胞の臨床的関連を検討した論文である。</p> <p>ステージ III・IV の喉頭癌患者 57 症例の切除標本を免疫組織染色することで検討が行われた。まず腫瘍浸潤している CD1a 陽性 DC と S100 陽性 DC の数を検討し、それぞれの浸潤細胞数の中央値をカットオフ値として、高値群と低値群とに症例を分類した。同様に腫瘍免疫の評価として CD8 染色し細胞傷害性 T リンパ球の数を測定し、同様に 2 群に分類した。疾患特異的生存率ならびに全生存率のいずれにおいても、CD1a 高値群は低値群と比較して有意に低下することが判明した。一方、S100 陽性 DC および CD8 陽性 CTL の量的差異は、臨床転機に影響を及ぼさなかった。多変量解析においても CD1a 陽性 DC の浸潤は疾患特異的生存率、全生存率の両方の独立した予後不良因子であった。</p> <p>以上の結果から、CD1a 陽性 DC の腫瘍浸潤は、進行喉頭癌患者の不良な臨床転機と関連することを示唆した意義ある報告と判断する。 よって本論文の内容は、博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認めた。</p>		
最終試験の結果 の要旨	<p>最終試験において、各審査員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行い、いずれについても適切な回答を得た。審査員合議のうえ、大学院医学系研究科博士課程の最終試験に合格と決定した。</p>		
論文審査の結果	合格	最終試験の結果	合格
論文審査日	令和 3 年 12 月 13 日	最終試験日	令和 3 年 12 月 13 日
チェック ■	論文審査において、研究指導計画書 (研究実施経過報告書) を活用した。		

令和3年12月2日

報告番号 甲	第486号	氏名	岩坂知治
審査員	主査(自署)	市場正良	
	副査(自署)	尾崎若太	
	副査(自署)	浅見豊子	
論文題名	題名 Association between habitual coffee consumption and skeletal muscle mass in middle-aged and older Japanese people 雑誌名, 巻(号のみの雑誌は号), 頁一頁, 発行西暦年 Geriatrics & Gerontology International, 21(10):950-958,2021		
論文審査結果の 要旨	<p>本論文は, 中高年日本人において習慣的なコーヒー摂取がサルコペニアの進行を抑制することを検討することである。動物実験では, コーヒー摂取は, 抗炎症作用を発揮することによって, サルコペニアの進行を抑制することが示唆されている。しかし, 人を対象とした研究はほとんど行われていない。</p> <p>対象は45~74歳の地域住民6369人の横断研究である。サルコペニア指標として, 骨格筋量指数(SIM)を生体電気インピーダンス法で, 握力をスメドレー式握力計で測定した。習慣的なコーヒー摂取量は自記式質問票で評価した。炎症マーカーとして, 血清高感度C反応性タンパク質(hs-CRP)を測定した。コーヒー摂取量とSMIおよび握力との関連を線形回帰モデルで分析した。</p> <p>結果として, コーヒー摂取量と骨格筋量の間に関連を認めた。さらにhs-CRPを調整後も, 関連に大きな変化は生じなかった。コーヒー摂取量と握力の関連は統計的に有意ではなかったが, 正相関の傾向を認めた。</p> <p>以上から, 中高年日本人において, コーヒー摂取が炎症とは無関係に骨格筋量と正の関連を示すことがわかった。しかし, コーヒーによる炎症の抑制は主要な媒介因子ではないようであり, 関連性のメカニズム解明にはさらなる研究が必要である。</p> <p>以上の成績は, コーヒー摂取のサルコペニアの抑制作用について, 新しい知見を加えたものであり, 意義あるものと考えられる。よって本論文は, 博士(医学)の学位論文として価値あるものと認めた。</p>		
最終試験の結果の 要旨	<p>最終試験において, 各審査員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが, いずれについても適切な回答を得た。</p> <p>よって, 審査員合議のうえ, 大学院医学系研究科博士課程の最終試験に合格と決定した。</p>		
論文審査の結果	合格 不合格	最終試験の結果	合格 不合格
論文審査日	令和3年12月2日	最終試験日	令和3年12月2日
チェック <input checked="" type="checkbox"/>	論文審査において, 研究指導計画書(研究実施経過報告書)を活用した。		

報告番号 甲	第 487 号	氏 名	折 橋 隆 三
審 査 員	主 査 (自署) 原 英夫	原 英夫	
	副 査 (自署) 阿部竜也	阿部竜也	
	副 査 (自署) 入江裕之	入江裕之	
論文題名	<p>題 名 Association Between sTREM2, an Immune Biomarker of Microglial Activation, and Aging-Related Brain Volume Changes in Community-Dwelling Older Adults: A 7-Year Follow-Up Study 雑誌名, 巻 (号のみの雑誌は号), 頁-頁, 発行西暦年 Frontiers in Aging Neuroscience, 13:665612, 2021.</p>		
論文審査結果の 要旨	<p>本論文は高齢者におけるミクログリアに発現する自然免疫受容体の可溶型である sTREM2 の血清濃度と、脳体積との関連を調べた論文である。 佐賀県伊万里市黒川町にて 65 歳以上の高齢者を対象に 2 回の調査を行った。 596 人からデータを収集し、Time 1 (2009~2011 年) と Time 2 (2016~2017 年) の 2 回の期間にて、血清 sTREM2 濃度の測定、脳 MRI 画像、MMSE と CDR による認知機能の評価を行った。その結果、本研究の参加者は、ベースラインから 7 年後に認知機能が低下した。しかし、多重比較補正 (<math>P &lt; 0.05</math>) を適用したクラスターレベルでの分析にて、血清 sTREM2 濃度と脳体積との間には、いずれの脳領域においても横断的、縦断的に相関関係はなかった。 結論としては 65 歳以上の高齢者の血清 sTREM2 濃度は、認知機能に密接に関連する脳領域の加齢に伴う体積変化のバイオマーカーとしては機能しなかった。 以上の結果は、一定の地域における高齢者の認知機能低下に伴う sTREM2 の血清濃度と脳体積との関連を調べた初めての論文であり、意義あるものと考えられる。よって本論文は、博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認めた。</p>		
最終試験の結果 の要旨	<p>学力の確認は口頭試問により行った。 最終試験において、各審査員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが、いずれについても適切な回答を得た。 外国語は英語について試問を行ったが、外国語文献を自由利用する能力があることを認めた。よって、審査員合議のうえ、大学院医学系研究科博士課程の最終試験に合格と決定した。</p>		
論文審査の結果	<input checked="" type="checkbox"/> 合格 不合格	最終試験の結果	<input checked="" type="checkbox"/> 合格 不合格
論文審査日	令和 3年12月 8日	最終試験日	令和 3年12月 8日
チェック <input checked="" type="checkbox"/>	論文審査において、研究指導計画書 (研究実施経過報告書) を活用した。		

令和 3年 11月 24日

報告番号 甲	第 488 号	氏 名	山 下 駿
審 査 員	主 査 (自署) 杉 岡 隆		
	副 査 (自署) 安 西 慶 三		
	副 査 (自署) 真 鍋 達 也		
論文題名	題 名 Relationships between sites of abdominal pain and the organs involved: a prospective observational study 雑誌名, 巻 (号のみの雑誌は号), 頁-頁, 発行西暦年 BMJ Open, 10 (6), e034446, 2020		
論文審査結果の 要旨	<p>本論文は、腹痛の部位とその原因臓器との関連を定量的に評価、検討したものである。</p> <p>2017年4月から1年間、佐賀大学病院の総合外来および時間外の walk-in 救急外来を受診した、20歳以上で腹痛を主訴とした計326名の患者を対象とした。腹痛の部位は上下左右で9区分と、腹部全体、部位不特定、の計11か所に分類した。原因臓器の診断は初診から3か月以上経過した後に、2名の医師がそれぞれ独立にカルテの情報から判断し、一致した場合は診断確定、不一致の場合は別の医師を加えた計3名による検討から決定した。</p> <p>腹痛の部位と原因臓器との関連について<math>\chi^2</math>乗検定を行い、陽性尤度比 (PLR)、陰性尤度比 (NLR) を求めた。その結果、右季肋部と肝胆道系、心窩部と食道・胃・十二指腸、左右の側腹部と尿路系、下腹部正中と腸管において PLR が 2.16~3.59 と有意に高い値となった。一方、心窩部と尿路系、下腹部正中と肝胆道系、臍部と尿路系、腹部全体と食道・胃・十二指腸で PLR が 0.17~0.25 と有意に低い値となった。NLR はいずれも 0.5~1.5 であった。</p> <p>以上の結果は、腹痛患者の診療において、腹痛の部位が原因臓器の特定、あるいは除外診断を行う上で有用な情報であることを示しており、意義あるものと考えられる。</p> <p>よって本論文は、博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認めた。</p>		
最終試験の結果 の要旨	<p>最終試験において、各審査員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが、いずれについても適切な回答を得た。</p> <p>よって、審査員合議のうえ、大学院医学系研究科博士課程の最終試験に合格と決定した。</p>		
論文審査の結果	<input checked="" type="radio"/> 合格 不合格	最終試験の結果	<input checked="" type="radio"/> 合格 不合格
論文審査日	令和 3年 11月 24日	最終試験日	令和 3年 11月 24日
チェック <input checked="" type="checkbox"/>	論文審査において、研究指導計画書 (研究実施経過報告書) を活用した。		

## 学位論文審査及び最終試験の結果等報告書

令和 3年 12月 28日

報告番号 甲	第 489 号	氏 名	七 條 千 佳
審 査 員	主 査 (自署) 阿部 寛也		
	副 査 (自署) 青木 茂 久		
	副 査 (自署) 阿部 孝 一		
論文題名	題 名 Intracranial Mönckeberg's Atherosclerosis Is Frequently Found in Autopsy Cases of Advanced Stage Malignancy with Cerebral Infarction 雑誌名, 巻 (号のみの雑誌は号), 頁-頁, 発行西暦年 Cancers, 13(20), 5234, 2021		
論文審査結果の 要旨	<p>[目的] 脳梗塞は悪性腫瘍患者の予後に深刻な影響を及ぼす。本研究では、悪性腫瘍を有する症例と有さない症例との脳組織を比較検討した。特に頭蓋内のメンケベルグ型動脈硬化症に焦点をあて解析した。[対象・方法] 開頭を行った病理解剖症例 778 例のうち、悪性腫瘍を伴わない脳梗塞 (CI 群; Cerebral infarction) 53 例、悪性腫瘍を伴う脳梗塞 (CM 群; Cerebral infarction with malignant tumor) 39 例、脳梗塞を伴わない悪性腫瘍 (MT 群; Malignant tumor) 50 例を各グループとして特定し、それぞれの臨床情報および病理学的特徴を比較検討した。[結果] いずれの群でもメンケベルグ型動脈硬化症は主に大脳基底核で認められた。CM 群でのメンケベルグ型動脈硬化症の有病率は 38.5%であり、MT 群よりも有意に高く (12.0%, <math>p=0.005</math>)、CI 群よりも高い傾向にあった (18.9%, <math>p=0.057</math>)。また、CM 群では、CI 群と比較して年齢や BMI が有意に低く、高血圧、心房細動、慢性腎不全の罹患率も有意に低かった。[結論・考察] これらのことから、CM 群では CI 群と比較し、脳梗塞のリスクが少ない一方で、メンケベルグ型動脈硬化症の有病率が高いという結果から、メンケベルグ型動脈硬化症が脳梗塞の危険因子である可能性が示唆された。</p> <p>以上の結果は、メンケベルグ型動脈硬化症が、CM 群の大脳基底核にしばしばみられ、頭蓋内のメンケベルグ型動脈硬化が進行期の悪性腫瘍患者における脳梗塞の潜在的な危険因子であることを報告した、新たな知見を加えたものであり、意義あるものと考えられた。よって本論文は、博士 (医学) の学位論文として価値あるものと判断した。</p>		
最終試験の結果 の要旨	最終試験において、各審査員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが、いずれについても適切な回答を得た。 よって、審査員合議のうえ、大学院医学系研究科博士課程の最終試験に合格と決定した。		
論文審査の結果	<input checked="" type="radio"/> 合格 <input type="radio"/> 不合格	最終試験の結果	<input checked="" type="radio"/> 合格 <input type="radio"/> 不合格
論文審査日	令和 3年 12月 28日	最終試験日	令和 3年 12月 28日
チェック <input checked="" type="checkbox"/>	論文審査において、研究指導計画書 (研究実施経過報告書) を活用した。		

令和 4年 2月 9日

報告番号 甲	第 490 号	氏 名	原 田 陽 平
審 査 員	主 査 (自署)	相 島 慎 一	
	副 査 (自署)	副 島 英 伸	
	副 査 (自署)	吉 田 裕 穂	
論文題名	題 名 Integrated approach to functional analysis of an ERBB2 variant of unknown significance detected by a cancer gene panel test 雑誌名, 巻 (号のみの雑誌は号), 頁一頁, 発行西暦年 Cellular Oncology, (in press)		
論文審査結果の 要旨	<p>【目的】 がん遺伝子パネル検査を活用するために variants of unknown significance (VUS) の解析は重要な課題である。同検査で ERBB2 の extracellular domain (ECD) の新規 VUS である E401G を認め病原性が疑われた。HER2 をコードする ERBB2 の ECD 変異の活性化機序は不明な点が多く、E401G の生物学的意義および活性化機序を明らかにする事を目的とした。</p> <p>【方法】 既知の ERBB2 活性型変異の S310F と E321G に加え E401G の発現ベクターを作成した。細胞株に野生型または変異型 HER2 を発現させ、HER2 や関連タンパクのリン酸化、in vitro 及び in vivo での生物学的影響を検討した。また molecular dynamics シミュレーション解析を用いて活性化機序を解析した。</p> <p>【結果】 ERBB2 E401G は S310F と同様に HER2 の C 末端のリン酸化を促進する活性型変異であり、これらは EGF 非依存性に EGFR-HER2 ヘテロダイマーを安定化する活性化機序を認めた。E401G 導入細胞は野生型と比べ in vitro で浸潤能が亢進、in vivo でも腫瘍増殖能が亢進した。</p> <p>【結論】 本研究は ERBB2 の ECD 変異の活性化機序における新たな知見をもたらすと共に、VUS の機能解析における wet と dry のプロセスを統合した解析モデルとなりうる。</p> <p>以上の成績は、ERBB2 遺伝子変異について新しい知見を加えたものであり、意義あるものと考えられる。</p> <p>よって本論文は、博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認めた。</p>		
最終試験の結果 の要旨	最終試験において、各審査員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行い、いずれについても適切な回答を得た。 よって、審査員合議のうえ、大学院医学系研究科博士課程の最終試験に合格と決定した。		
論文審査の結果	合格 不合格	最終試験の結果	合格 不合格
論文審査日	令和 4年 2月 9日	最終試験日	令和 4年 2月 9日
チェック ■	論文審査において、研究指導計画書 (研究実施経過報告書) を活用した。		

## 学位論文審査及び最終試験の結果等報告書

令和4年1月31日

報告番号 甲	第491号	氏名	古川 拓馬
審査員	主査	安西 慶三	安西 慶三 (安西)
	副査	高橋 宏和	高橋 宏和 (高橋)
	副査	野出 孝一	野出 孝一 (野出)
論文題名	<p>題名 Effect of the interaction between physical activity and estimated macronutrient intake on HbA1c: Population-based cross-sectional and longitudinal studies (HbA1cに対する身体活動と主要栄養素摂取の交互作用：一般住民における横断および縦断研究)</p> <p>雑誌名, 巻(号のみの雑誌は号), 頁-頁, 発行西暦年 BMJ Open Diabetes Research &amp; Care, 2022;10:e002479. (doi:10.1136/bmjdr-2021-002479)</p>		
論文審査結果の 要旨	<p>本論文は、HbA1cに対する身体活動と主要栄養素摂取の交互作用を評価した論文である。</p> <p>目的：糖尿病の予防と治療には健康的な食事と身体活動が重要であり、特に食事と身体活動量の組み合わせが重要だと考えられている。しかし、身体活動と食事の交互作用に関する報告は限られている。一般集団において、HbA1cに対する身体活動と主要栄養素摂取の交互作用を検討した。</p> <p>方法：日本多施設共同コホート(J-MICC)研究のベースライン調査に参加した非糖尿病の一般住民 55,469人から収集したデータを用いた。重回帰分析を用いて交絡因子を調整し、HbA1cに対する身体活動と主要栄養素(炭水化物、脂肪、タンパク質)摂取の交互作用を検討した。さらに、加速度計による客観的身体活動データを持つサブコホートを対象に、5年間の縦断的調査を行った。</p> <p>結果：年齢、性別、調査地区、総エネルギー摂取量、飲酒、喫煙、高血圧または高コレステロール血症の治療薬の有無を調整した上で、HbA1cに対する身体活動と炭水化物または脂肪摂取との間に有意な交互作用が認められた。高炭水化物および低脂肪摂取者は、低炭水化物および高脂肪摂取者に比べて身体活動量とHbA1cの逆相関が明確だった。同様の交互作用と関連性は、縦断研究でも再現された。</p> <p>考察：本研究では、一般集団において、HbA1cに対する身体活動量と炭水化物または脂肪摂取の交互作用が認められた。この知見は、血糖コントロールに対する身体活動の効果が主要栄養素の摂取構成によって変化することを示唆している。</p> <p>以上の成績は、HbA1cに対する身体活動と主要栄養素摂取の交互作用が示唆された初めての研究で新しい知見を加えたものであり、意義あるものと考えられる。</p> <p>よって本論文は、博士(医学)の学位論文として価値あるものと認めた。</p>		
最終試験の結果 の要旨	<p>最終試験において、各審査員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが、いずれについても適切な回答を得た。よって、審査員合議のうえ、大学院医学系研究科博士課程の最終試験に合格と決定した。</p>		
論文審査の結果	(合格) 不合格	最終試験の結果	(合格) 不合格
論文審査日	令和4年 1月31日	最終試験日	令和4年 1月31日
チェック <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	論文審査において、研究指導計画書(研究実施経過報告書)を活用した。		

## 学位論文審査及び最終試験の結果等報告書

令和 4年 2月 1日

報告番号 甲	第 492 号	氏 名	村 山 賢 一 郎
審 査 員	主 査 (自署)	江崎 幹夫	
	副 査 (自署)	相島 慎一	
	副 査 (自署)	尾崎 岩夫	
論文題名	題 名 Prediction of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Using Noninvasive and Non-Imaging Procedures in Japanese Health Checkup Examinees 雑誌名, 巻 (号のみの雑誌は号), 頁一頁, 発行西暦年 Diagnostics, 11 (1), 132, 2021		
論文審査結果の 要旨	<p>本論文は、2009年、2010年に一般検診を受け、肝炎ウイルス感染者や常習飲酒者を除外した日本人6,927名を対象とし、HIS、ZJU index、FLIの3つのindexの脂肪肝予測能を検討した。なお、脂肪肝の診断は腹部超音波検査所見をもとに診断された。その結果、対象例中1,935名(28%)がNAFLDと診断され、HIS、ZJU index、FLIのAUROCは0.874、0.886、0.884といずれも良好であったが、HISに比べてZJU index (<math>p &lt; 0.001</math>)、FLI (<math>p = 0.002</math>)のAUROCが有意に大きかった。また、本検討では肝線維化をFIB-4 indexで評価し、肝線維化低・中・高リスク群における脂肪肝の診断能についてサブ解析行ったところ、各リスク群での脂肪肝予測能は3つのindexいずれも同等かつ良好であった。さらに、これらのindexの予測能について性別、糖尿病併存の有無、<math>ALT \leq 30U/L</math> or <math>ALT &gt; 30U/L</math>でサブ解析を行ったところ、空腹時血糖が計算式に入っているZJU indexは糖尿病症例における脂肪肝診断能やや劣っていた。以上の結果から、HIS、ZJU index、FLIの3つのindexは一般的な日本人並びに肝線維化が進行している可能性のある被験者においてもNAFLDの予測に有用であったが、検診時の検査データの入手状況によりこれらの指標は使い分ける必要があると考えられた。</p> <p>以上の検討結果は、一般検診受検者における脂肪肝の予測において、各予測式の有用性を多数例を用いた検討で示したものであり、臨床的に意義あるものと考えられる。</p> <p>よって、本論文は、博士(医学)の論文として価値あるものと認めた。</p>		
最終試験の結果 の要旨	<p>最終試験において、各審査員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが、いずれについても適切な回答を得た。</p> <p>よって、審査員合議のうえ、大学院医学系研究科博士課程の最終試験に合格と決定した。</p>		
論文審査の結果	<input checked="" type="checkbox"/> 合格 <input type="checkbox"/> 不合格	最終試験の結果	<input checked="" type="checkbox"/> 合格 <input type="checkbox"/> 不合格
論文審査日	令和 4年 2月 1日	最終試験日	令和 4年 2月 1日
チェック ■	論文審査において、研究指導計画書(研究実施経過報告書)を活用した。		

## 学位論文審査及び最終試験の結果等報告書

令和 4年 2月 2日

報告番号 甲	第493号	氏名	星子亨幹
審査員	主査(自署) 相島慎一		
	副査(自署) 守田浩樹		
	副査(自署) 栗元 健		
論文題名	題名 Folic Acid-Appended Hydroxypropyl-β-Cyclodextrin Exhibits Potent Antitumor Activity in Chronic Myeloid Leukemia Cells via Autophagic Cell Death 雑誌名, 巻(号のみの雑誌は号), 頁-頁, 発行西暦年 Cancers, 13, 5413, 2021		
論文審査結果の 要旨	<p>【目的】私達は以前、シクロデキストリン(CyD)が細胞からコレステロールをを引き抜く働きに着目し、2-hydroxypropyl-β-CyD(HP-β-CyD)の抗白血病作用を報告した。本研究では、腫瘍細胞には葉酸受容体が高発現していることから、HP-β-CyDに葉酸(folic acid:FA)を修飾することで、腫瘍細胞への指向性を高められないかという仮説のもと、葉酸修飾 HP-β-CyD(FA-HP-β-CyD)を新たに開発し、その抗腫瘍作用を検証した。</p> <p>【方法】FA-HP-β-CyDを慢性骨髄性白血病(CML)細胞株に暴露し細胞増殖抑制効果やそのメカニズムについて調べた。また、CMLに対するチロシンキナーゼ阻害剤(TKI)とFA-HP-β-CyDとの併用効果も検証した。</p> <p>【結果】FA-HP-β-CyDはHP-β-CyDと比較し、in vitroで5-20倍、in vivoで10倍以上強力な細胞増殖抑制作用を示した。なお、葉酸受容体陰性のA549細胞に対してはほぼ効果を示さなかった。また、アポトーシス誘導は弱くオートファジーが顕著にみられた。オートファジー阻害薬の添加によりFA-HP-β-CyDの抗腫瘍活性は有意に低下し、TKIとの併用は相乗効果を示した。</p> <p>【考察】FA-HP-β-CyDは、葉酸受容体を高発現する腫瘍細胞に対してより特異的に作用し、その抗腫瘍活性はHP-β-CyDよりはるかに強力にオートファジーを介することが示唆された。</p> <p>【結論】再発や薬剤抵抗性の原因である白血病幹細胞は生存のためにオートファジーを利用していることから、それを逆手にとったFA-HP-β-CyDは、新規メカニズムでの薬剤となりうる。</p> <p>以上の成績は、CMLの治療について新しい知見を加えたものであり、意義あるものと考えられる。よって本論文は、博士(医学)の学位論文として価値あるものと認めた。</p>		
最終試験の結果の 要旨	最終試験において、各審査員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行い、いずれについても適切な回答を得た。 よって、審査員合議のうえ、大学院医学系研究科博士課程の最終試験に合格と決定した。		
論文審査の結果	合格 不合格	最終試験の結果	合格 不合格
論文審査日	令和4年2月2日	最終試験日	令和4年2月2日
チェック <input checked="" type="checkbox"/>	論文審査において、研究指導計画書(研究実施経過報告書)を活用した。		

## 学位論文審査及び最終試験の結果等報告書

令和 4 年 2 月 3 日

報告番号 甲	第 494 号	氏 名	吉 田 奈 央
審 査 員	主 査 (自署) 吉 田 裕 樹		
	副 査 (自署) 副 島 英 伸		
	副 査 (自署) 山 原 真 治		
論文題名	題 名 Adult T-cell leukemia-lymphoma acquires resistance to DNA demethylating agents through dysregulation of enzymes involved in pyrimidine metabolism 雑誌名, 巻 (号のみの雑誌は号), 頁-頁, 発行西暦年 International Journal of Cancer, (in press)		
論文審査結果の 要旨	<p>本論文は, 成人 T 細胞性白血病リンパ腫 (ATLL) の DNA 脱メチル化剤 (HMA) 耐性化機序について述べている。</p> <p>これによると, ATLL 細胞株をアザシチジン(AZA), デシタビン (DAC), 開発中のデシタビンプロドラッグ OR-2100 に長期曝露し, 耐性株を樹立した。これらの耐性株では, それぞれの HMA が誘導する 1) 細胞増殖抑制, 2) DNA メチル基転移酵素 DNMT1 の分解, 3) DNA 脱メチル化, 4) 細胞周期停止, 作用が抑制された。この時, AZA に抵抗性を示した細胞株 UCK2 の発現が, DAC あるいは OR-2100 に抵抗性を示した細胞株では DCK の発現が減少していた。これらの表現型は, レンチウイルスによる遺伝子再導入により回復を認めた。ゲノムシーケンシングなどの手法により, AZA 耐性株は UCK2 のスプライスドナー部位に変異が認められ, DAC 耐性株は DCK の最終エクソンと 3'UTR を含む 3 K bp の欠失が認められた。</p> <p>UCK2, DCK はピリミジン合成に関わる酵素であり, それぞれ AZA, DAC のモノリン酸化を触媒するため, これらの遺伝子の発現低下は ATLL 細胞(株)の AZA, DAC, およびそのプロドラッグの耐性化に関わるものと考えられた。</p> <p>以上の成績は, ATLL の薬剤耐性化機構のうち, HMA に対する耐性化機序について新しい知見を加えたものであり, 意義あるものと考えられる。</p> <p>よって本論文は, 博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認めた。</p>		
最終試験の結果 の要旨	<p>最終試験において, 各審査員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが, いずれについても適切な回答を得た。</p> <p>よって, 審査員合議のうえ, 大学院医学系研究科博士課程の最終試験に合格と決定した。</p>		
論文審査の結果	<input checked="" type="radio"/> 合格 <input type="radio"/> 不合格	最終試験の結果	<input checked="" type="radio"/> 合格 <input type="radio"/> 不合格
論文審査日	令和 4 年 2 月 3 日	最終試験日	令和 4 年 2 月 3 日
チェック <input checked="" type="checkbox"/>	論文審査において, 研究指導計画書 (研究実施経過報告書) を活用した。		

令和4年2月17日

報告番号 甲	第 495 号	氏 名	武富由美子
審 査 員	主 査 (自署)		阿司 晃
	副 査 (自署)		新地 浩一
	副 査 (自署)		藤野 成美
論文題名	題 名 Post-traumatic growth of family members of deceased cancer patients and related factors in Japan: A cross-sectional study 雑誌名, 巻 (号のみの雑誌は号), 頁-頁, 発行西暦年 European Journal of Oncology Nursing, 55, 2021 (in press)		
論文審査結果の 要旨	<p>《目的》がん患者遺族の心的外傷後成長 (PTG) と関連要因を明らかにする。</p> <p>《方法》がん患者遺族 1298 人のうち, 同意を得た 496 人に, PTG, ストレス対処, ソーシャルサポートについて, 匿名の自記式質問票を郵送した。</p> <p>《結果》448 人を分析対象とした。遺族の平均年齢は 61.4 歳 (女性 69%), 45% が配偶者であった。故人の平均年齢は 72.8 歳 (男性 59%) であった。PTG スコアは, 男性よりも女性の方が有意に高く, 65 歳以上の PTG スコアは 65 歳未満より有意に高かった。回帰分析により, 感情への対処, 問題への対処, 故人の存在の大きさ, 高い遺族年齢, 感情的サポートが PTG に影響した。</p> <p>《考察》感情への対処は, 適応を促し不安を軽減する。問題への対処は, その過程で死を反芻し, PTG に影響し。また, 73% の対象者は, 手紙や自宅訪問などの感情的サポートを受け PTG が促進された。さらに故人との心理的関係性の強さが, 高い PTG と関連した。家族機能の低下, 死のタブー視や教育の不十分さから, 若い遺族の PTG は低い。また, 男性は女性より対処とサポートが低く, PTG も低かった。</p> <p>《結論》感情や問題への対処, 心理的関係性の強さ, 遺族年齢が高い, 感情的サポートは, 家族の死を受け入れ, 前進しようとする心理的成長に関連する。これらのファクターを評価しサポートする, より質の高い遺族ケアシステムを整えていくことが必要である。</p>		
最終試験の結果 の要旨	最終試験において, 各審査員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが, いずれについても適切な回答を得た。 よって, 審査員合議のうえ, 大学院医学系研究科博士課程の最終試験に合格と決定した。		
論文審査の結果	<input checked="" type="radio"/> 合格 <input type="radio"/> 不合格	最終試験の結果	<input checked="" type="radio"/> 合格 <input type="radio"/> 不合格
論文審査日	令和4年2月16日	最終試験日	令和4年2月16日
チェック <input checked="" type="checkbox"/>	論文審査において, 研究指導計画書 (研究実施経過報告書) を活用した。		

## 学位論文審査及び最終試験の結果等報告書

令和4年2月16日

報告番号 甲	第 496 号	氏 名	蒲 池 和 晴
審 査 員	主 査 (自署) 副島 英 伸		
	副 査 (自署) 手 不 成 久		
	副 査 (自署) 吉 田 裕 樹		
論文題名	<p>題 名 Targeting DNMT1 by demethylating agent OR-2100 increases tyrosine kinase inhibitors-sensitivity and depletes leukemic stem cells in chronic myeloid leukemia</p> <p>雑誌名, 巻 (号のみの雑誌は号), 頁-頁, 発行西暦年 Cancer Letters, 526, 273-283, 2022</p>		
論文審査結果の 要旨	<p>ABL1 チロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) の登場により慢性骨髄性白血病 (CML) の予後は劇的に改善したが、TKI 感受性不良や TKI 耐性白血病幹細胞 (LSC) が問題となっている。これらが生じる要因として DNA メチル化異常が考えられていること、DNA メチル化酵素 DNMT1 は造血幹細胞の重要な制御因子であることから、独自に開発した経口吸収可能な新規 DNMT1 阻害剤 OR-2100 (OR21) の CML に対する有効性を検討した。</p> <p>OR21 は、単剤で CML 細胞株に対して DNA 脱メチル化作用および抗腫瘍効果を示し、その作用機序は p53 変異の有無により異なった。TKI と併用すると、p53 変異に関わらずアポトーシスを増強すること、このアポトーシスの増強は DNA 脱メチル化を介した腫瘍抑制遺伝子の発現誘導であることがわかった。また、免疫不全マウスへの異種移植モデルにおいて、OR21 と TKI の併用療法は、OR21 単剤と比べて血液毒性を増強させることなく DNA 脱メチル化効果を高め、腫瘍増殖を有意に抑制した。さらに、BCR-ABL1 導入 CML マウスモデルにおいて、OR21 は2次移植マウスにおける CML 生着を有意に抑制した。これらの結果から、OR21 は DNMT1 を標的とすることで、CML に対する TKI 感受性を高め、LSC 維持を阻害することが示唆された。</p> <p>以上の結果は、TKI に OR21 を追加することで CML のより深い寛解状態の達成および TKI 治療後の再燃の抑制が期待され、意義あるものと考えられた。</p> <p>よって本論文は、博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認めた。</p>		
最終試験の結果 の要旨	<p>最終試験において、各審査員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが、いずれについても適切な回答を得た。</p> <p>よって、審査員合議のうえ、大学院医学系研究科博士課程の最終試験に合格と決定した。</p>		
論文審査の結果	<input checked="" type="radio"/> 合格 <input type="radio"/> 不合格	最終試験の結果	<input checked="" type="radio"/> 合格 <input type="radio"/> 不合格
論文審査日	令和4年2月16日	最終試験日	令和4年2月16日
チェック <input checked="" type="checkbox"/>	論文審査において、研究指導計画書 (研究実施経過報告書) を活用した。		

令和 4 年 3 月 3 日

報告番号 甲	第 497 号	氏 名	古 賀 佳 代 子
審 査 員	主 査 (自署)	市 場 正 良	
	副 査 (自署)	宮 園 素 明	
	副 査 (自署)	尾 崎 岩 太	
論文題名	題 名 Association of perceived stress and coping strategies with renal function in middle-aged and older Japanese men and women 雑誌名, 巻 (号のみの雑誌は号), 頁-頁, 発行西暦年 Scientific Reports 12, 291, 2022		
論文審査結果の 要旨	<p>本論文は、腎機能低下における心理社会的要因の役割を解明することが目的である。慢性腎臓病の危険因子を解明することは、末期腎疾患を予防し、死亡率を低下させるために重要だが、心理社会的要因に関しては、十分に検討されていない。そこで、本研究では、自覚ストレスおよび対処行動（感情表出、支援希求、肯定的解釈、積極的問題解決、なりゆきまかせ）と腎機能（eGFR 値）の関連を検討した。</p> <p>対象は、日本多施設共同コホート研究のベースライン調査に参加した中高年の男性 31,703 人、女性 38,939 人である。上記の関連について、年齢、地域、生活習慣、心理社会的要因を調整因子として、重回帰分析を行った。さらに、eGFR 値に対する自覚ストレスと対処行動の交互作用を検討した。</p> <p>結果として、男性では、自覚ストレスと eGFR 値の間に有意な負の関連がみられたが (Ptrend=0.02)、女性ではみられなかった。この男性特有の負の関連は、高血圧と糖尿病の病歴を調整した後にわずかに弱まり、感情表出のレベルが低いほど顕著だった (交互作用 P= 0.003)。予想に反して、男性の積極的問題解決 (Ptrend&lt;0.001) と女性の肯定的解釈 (Ptrend=0.002) も eGFR 値と負の関連を示した。</p> <p>以上より、自覚ストレスは、部分的に高血圧と糖尿病の発症を介して、eGFR 値に影響を与える可能性があるといえる。対処行動に関する予想外の発見は、ホルモンおよび免疫学的側面を含むメカニズムの解明が必要である。</p> <p>以上の成績は、社会的要因と腎機能との関係について、新しい知見を加えたものであり、意義あるものと考えられる。</p> <p>よって本論文は、博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認めた。</p>		
最終試験の結果の 要旨	<p>最終試験において、各審査員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが、いずれについても適切な回答を得た。</p> <p>よって、審査員合議のうえ、大学院医学系研究科博士課程の最終試験に合格と決定した。</p>		
論文審査の結果	<input checked="" type="radio"/> 合格 <input type="radio"/> 不合格	最終試験の結果	<input checked="" type="radio"/> 合格 <input type="radio"/> 不合格
論文審査日	令和 4 年 3 月 3 日	最終試験日	令和 4 年 3 月 3 日

チェック <input checked="" type="checkbox"/>	論文審査において、研究指導計画書（研究実施経過報告書）を活用した。
---	-----------------------------------