

最終試験の結果の要旨

報 告 番 号	総 研 第 429 号		学位申請者	肥後建樹郎
審 査 委 員	主 査	吉 浦 敬	学 位	博 士 (医学)
	副 査	井 上 博 雅	副 査	佐 藤 雅 美 (
	副 査	橋 口 照 人	副 査	吉 満 誠

主査および副査の5名は、平成29年6月12日、学位申請者 肥後 建樹郎 君に面接し、学位申請論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。

質問1) カテコラミン受容体やそのシグナルに疾患別の違いがあるのか。また受容体への結合と uptake-1 とは異なるものか。

(回答1) これまでカテコラミン受容体とそのシグナルに、肺高血圧の原因疾患別に差異があるとの報告はない。また uptake-1 はカテコラミンの取り込みだけに関与しており、シグナル伝達には関わっておらず、カテコラミン受容体とは異なるものである。

質問2) 肺での MIBG 取り込みは肺血管内皮によるものと考えてよいのか。

(回答2) 電子顕微鏡による過去の報告から、肺血管内皮と考えている。

質問3) 膠原病患者が多いが、肺病変はないと考えてよいのか。

(回答3) CT 上有意な肺病変はなく、過去の肺気腫での報告で、CT の変化よりも前に肺 MIBG が血管内皮機能低下を捉えたと報告していることから、本研究の肺 MIBG 取り込み低下が肺血管内皮機能を示すと考えている。

質問4) MIBG シンチを行った全286名は何を目的に本検査を行ったのか。

(回答4) 主にパーキンソン病を疑われ検査をされた患者さんである。

質問5) 圧データとの相関はなかったとのことだが、対象患者の肺動脈圧からみて軽症患者が多いのではないのか。

(回答5) 薬物療法の進歩もあり早期に紹介受診されるケースが増えており、研究期間内に受診した患者の血行動態が結果的にこのような比較的軽症の背景となった。

質問6) 肺動脈性肺高血圧症の病態の主座は中膜肥厚にあると思われるが、内皮をみる意義はどのようなどころにあるのか。また、従来から使用されるモノクロタリンの肺高血圧モデルでの知見や、内皮障害についてのその他の動物モデル・動物実験はあるのか。

(回答6) 病理学的には、まず著明な中膜肥厚がおこり、次いで内膜肥厚がおきてくるが、この中膜肥厚の誘因が内皮障害にあると考えられている。また、モノクロタリンでも中膜肥厚の誘因は内皮障害と考えられている。また、近年では apoptosis 抵抗性内皮の増殖から中膜肥厚へ進展する新しい肺高血圧動物モデルがある。

質問7) 血管平滑筋の肥厚は、慢性血栓性肺高血圧でもみられるか。

(回答7) 中膜肥厚をはじめ、肺動脈性肺高血圧症と類似の病理学的変化がみられることが報告されてきている。

質問8) ノルアドレナリンと uptake-1 の図は肺血管内皮におけるものか。ノルアドレナリンは uptake-1 でトランスポートされ代謝されるだけでなく、基底膜側から血管平滑筋側に放出され受容体と結合していることはないのか。

(回答8) 提示した図は副腎のものだが、肺血管内皮の uptake-1 も同様の機序である。肺循環でのノルアドレナリンの内皮へのトランスポートとその後の代謝により循環血漿中の同物質の濃度のコントロールを担っていると思われる。基底膜側への分泌の有無に関しては不明な点もある。

質問9) ACE による代謝が特発性肺動脈性肺高血圧症患者で保たれていた点をどのように考えているか。

(回答9) 病態毎に肺血管内皮で障害されるトランスポーターに相違があるものと推察している。

最終試験の結果の要旨

質問 10) 肺動脈性肺高血圧症治療薬は中膜に作用するが、血管内皮障害が誘因ならば現行の治療は対症的なのか。

(回答 10) 内皮の増殖を抑制する治療薬も開発されており、今後内皮に作用する治療薬の登場も考えられる。

質問 11) 肺高血圧のマーカーとしての ADMA は日常診療で測定できるのか。

(回答 11) ADMA は内因性の eNOS の阻害物質で、血管内皮機能が低下すると上昇する。採血で測定可能である。

質問 12) 慢性血栓塞栓性肺高血圧症で血管内皮機能が低下する機序はどのようなものか。血流がある血管では内皮機能は保たれていると考えてよいのか。

(回答 12) 閉塞部位でも血管内皮障害が存在するが、非閉塞部位でも、肺血流増加を代償する過程で、ずり応力による血管内皮障害が起こると考えられている。

質問 13) 慢性血栓塞栓性肺高血圧症では、血栓閉塞部位が肺縦隔比に影響を及ぼさないのか。

(回答 13) 今回はすべて末梢型の閉塞症例であったが、中枢型症例で末梢に血流が届かないような症例では、トレーサーである MIBG も届かず、こうした症例での MIBG による血管機能評価は困難と推察している。

質問 14) 肺動脈性肺高血圧症で DLCO が低下しているが、肺高血圧は肺疾患以外の原因によるものと考えてよいのか。

(回答 14) 今回の肺動脈性肺高血圧症の対象症例は、CT で明らかな間質影を有する症例を除外しており肺疾患以外の原因によるものである。

質問 15) Kruskal-Wallis ANOVA に次いで、Steel-Dwass 解析まで行った理由は何か。

(回答 15) まず Kruskal-Wallis ANOVA で control 群、慢性血栓塞栓性肺高血圧症、肺動脈性肺高血圧の 3 群間比較を行い、次に Steel-Dwass 解析で 2 群間比較を行った。

質問 16) 今回の研究では washout rate は control と差がなかったが、どのような疾患で有用なのか。

(回答 16) 肺 MIBG における washout rate に対する一定の見解は得られておらず、どのような疾患で有用かは不明である。

質問 17) 慢性血栓塞栓性肺高血圧症と、肺動脈性肺高血圧症で MIBG の心臓縦隔比が低下する理由、また慢性血栓塞栓性肺高血圧症で心臓での MIBG washout rate が上昇する理由は何か。

(回答 17) 心不全症例では心臓 MIBG 取り込みは低下し、今回肺高血圧患者で心臓 MIBG 取り込み低下がみられたことは、過去の報告とも矛盾しない。また、心不全一般では心臓 MIBG の washout rate は上昇するため、今回の研究結果とも矛盾しないと考えている。

質問 18) 治療後に肺 MIBG を施行した症例はあるか。治療効果と関連するのか。

(回答 18) 現時点で治療後の施行例はなく、肺 MIBG の治療後の変化について今後検討していきたいと考えている。

質問 19) 症例の選択に関して、慢性血栓塞栓性肺高血圧と肺動脈性肺高血圧症の診断がついてから MIBG を施行したのか。その他の原因に関しては偶然存在しなかったのか。

(回答 19) 本研究は肺高血圧症の原因鑑別を行い、慢性血栓塞栓性肺高血圧と肺動脈性肺高血圧症患者と診断がついた後に肺 MIBG 検査を行った。

質問 20) ROI(regions of interest)を両肺上葉に選んだ理由は何か。

(回答 20) 過去の報告を参考に明瞭に描出される心臓と肝臓の影響を避ける意味でも上葉に ROI を設定した。

質問 21) 肺血流シンチと肺 MIBG シンチの比較を行っているか。

(回答 21) 今回は planar 像での視覚的比較のみで両者のミスマッチを詳細には評価できていない。

質問 22) 肺動脈性肺高血圧症で肺 MIBG が低下した理由は、膠原病患者が多く含まれていたことを原因のひとつと考察しているが、膠原病以外の患者との比較は行ったのか。

(回答 22) 今回は膠原病以外の患者数が少なく、統計学的に有意と考えられる比較検討は行っていない。今後の課題と考えている。

以上の結果から、5名の審査委員は申請者が大学院博士課程修了者としての学力・識見を有しているものと認め、博士（医学）の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。