

最終試験の結果の要旨

報告番号	総研第 436号	学位申請者	小野 陽平
審査委員	主査	夏越 祥次	学位
	副査	堀内 正久	副査
	副査	原 博満	副査
			谷本 昭英

主査および副査の5名は、平成29年9月1日、学位申請者 小野 陽平 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) 論文 Fig.1 の箱ひげ図の要素はどうなっているか。また、外れ値の意味は何か。

(回答) 中央線が中央値、箱の上下部はそれぞれ75%、25%値で、ひげの上下端は、四分位範囲の1.5倍を超えない最大値と最小値である。外れ値は四分位範囲の1.5倍を超えたものである。

質問2) 論文中の'onset'の意味は発症でよいか。コントロール群に若年者は含まれているか。AIMの年齢による変化は報告されているか。

(回答) age of onset は発症年齢である。コントロール群には若年者は含まれていない。AIMは若年女性で比較的高いという報告がある。

質問3) これまでに門脈中のAIMについての検討はあるか。また、肝臓中でのAIM代謝についての検討はあるか。

(回答) 検索した範囲内で門脈血中のAIM濃度を検討した報告はない。肝臓中での代謝も不明であるが、クッパー細胞に取り込まれることは確認されている。

質問4) ASCAがアジア人で利用しにくい理由は何か。

(回答) 疫学調査で、アジア人で感度/特異度が下がると報告されている。その原因は明らかでない。

質問5) 今後より検討するのに、特に治療前後でどれくらい症例があれば統計学的に十分か。

(回答) 現時点での治療前後の平均差が0.3ug/mlで全体の標準偏差が3.79ug/mlである。誤差を±0.3ug/ml、信頼度95%と設定すると、必要な標本数は4905件となってしまう。まずは数十例を追加し、再度標本数を検討する必要がある。

質問6) AIMはどのようにアポトーシスを抑制するのか。AIMがCD36を介してLipolysisを起こす仕組みは？

(回答) Fas、irradiation、dexamethasoneなどのアポトーシス開始分子の調節、Bcl-xなどの細胞内アポトーシス阻害要素に作用することで細胞のアポトーシスを抑制すると報告されている。AIMはCD36を介したエンドサイトーシスにより脂肪細胞に取り込まれ、fsp27などの油滴構成たんぱく質関連遺伝子を抑制することでLipolysisを誘導する。

質問7) AIMにスカベンジャーレセプターとしての役割はあるのか。

(回答) AIMはもともとスカベンジャー受容体システインリッチ(SRCR)ドメインスーパーファミリーの新規メンバーとして単離されている。AIMではSRCRドメインが高度に保存されているが、その役割は明らかにされていない。

質問8) AIMがUCやBDと関連しなかった理由はマクロファージで説明がつくか。マクロファージが関与する疾患でAIMが上昇するのか。感染での報告はあるか。

(回答) UCは好中球やリンパ球、BDは好中球が病態に大きく関与するため、AIMが上昇しないものと考えられる。AIMはマクロファージが関与する他の疾患でも上昇し得ると考える。感染症での報告は検索範囲内では存在しない。

質問9) 抗原とは何を示しているのか。論文 page5 のAIMは間違っているのでは？

最終試験の結果の要旨

(回答) 消化管が恒常的に暴露されている病原体や食餌抗原などの外来抗原。AIM の記載は誤っており、AIM を削除した文が正である。

質問 1 0) AIM が腸炎に関わっているデータはあるか。KO mouse を用いた疾患のデータはあるか。

(回答) AIM と腸管炎症に関するデータは存在せず、本研究が初の報告である。

質問 1 1) 非特異性腸炎に CD,UC が含まれているが正しいのか。病理学的には特異的なものが CD(肉芽腫)等である。

(回答) 消化器病学では以前より CD,UC は非特異性腸炎に分類されている。病理学総論で用いられる「非特異的」とは異なる意味合いで使用されているようである。

質問 1 2) 免疫染色時の抗体の特異性は担保されているか。免疫染色を選んだ理由はなにか。

(回答) Western blotting 法等での確認は行っていない。Data sheet 上の記載を確認して使用した。merge した画像が得られるため、免疫染色を行った。

質問 1 3) 肉芽腫に AIM は集積していたか。文献上肉芽腫の形成に AIM が関与する報告はあるか。粘膜下層、筋層、漿膜に AIM は存在したか。

(回答) 肉芽腫での AIM 集積は確認できていない。また、肉芽腫形成と AIM に関する報告は検索範囲で存在しない。AIM は粘膜以外にもごく少数存在したものの、ほぼ粘膜に存在していた。

質問 1 4) UC と CD で手術時の切除範囲が違う理由は。

(回答) UC では再発と肛門との吻合を考慮し、大腸全摘を行う。CD は skip lesion を呈するため、短腸症候群を予防する観点からも、手術適応となった局所のみを切除する。

質問 1 5) pANCA が UC で高いということだが、血管炎の合併はあるか。

(回答) 高安動脈炎を合併することが知られている。

質問 1 6) AIM の治療前後の観察期間はどれくらいか。長期寛解例でも治療前後で有意差はないのか。

(回答) 2-4 週間で採血している。長期寛解例での検討は行っていない。

質問 1 7) CD 患者血中の TNF- α は高いのか。腸間膜脂肪組織のサイトカインレベルの変化はあるのか。

(回答) CD 患者血清中で TNF- α 濃度は必ずしも高くはない。腸間膜脂肪組織中に TNF- α が増加するという報告がある一方で、抗炎症作用のあるアディポネクチンが増加しているという報告もあり、その機能は未だ不明な点が多い。

質問 1 8) 手術前後で AIM 値は変化するのか。また、CD で AIM が高かった症例に何か特徴はあったか。

(回答) 手術前後での評価はできていない。AIM が高かった症例を調査したが、その特徴は見いだせなかった。

質問 1 9) 肥満関連疾患や肝硬変の機序と、クローン病の機序は関連するのか。

(回答) AIM の脂肪組織に対する作用とマクロファージに対する作用は大きく異なる。肥満関連疾患とクローン病における AIM の作用機序は異なる可能性が高い。

質問 2 0) IBDU の鑑別に AIM が使えるのか。ASCA と AIM を組み合わせて使用させたらどうなるか。正常や癌患者の腸で AIM は発現していないか。

(回答) AIM は IBDU 患者に有用なマーカーであると考えている。また、ASCA を組み合わせるとより有用なマーカーとなる可能性がある。健常者や癌患者組織での検討は行っていない。

質問 2 1) 腸管内で AIM の分布に差があるのか。血中の AIM と組織の AIM は相関するか。

(回答) AIM の分布に明らかなばらつきは認めなかった。血中と組織中の AIM の関係については評価できていない。

質問 2 2) AIM と関連する腸内細菌の報告はあるか。

(回答) 現時点ではない。ASCA では Mycobacterium Paratuberculosis と関連するのではないかと報告されている。

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。