

最終試験の結果の要旨

報告番号	総研第 152 号	学位申請者	劉 水策
審査委員	主査	金蔵 拓郎	学位
	副査	浅川 明弘	副査
	副査	吉浦 敬	副査
			博士 (医学)
			家入 里志
			榎田 英樹

主査および副査の5名は、令和元年9月10日、学位申請者 劉 水策 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) 研究(2)(3)の群間でがんの進行期の差や、抗がん剤、放射線療法、ホルモン補充療法(HRT)の有無に差はないか。

(回答) 両群には子宮体がん、頸がんと卵巣がんの3種類のがんが含まれるが、各々の症例数が少なく、進行期の比較は困難である。早期がんと進行がんの割合に関して差はなかった。放射線療法とHRTはどの群にも含まれていない。抗がん剤投与の有無別の肌年齢比較は研究(3)で行った。

質問2) Wellup社製の肌年齢測定機器を選定した理由は何か。

(回答) 使用したWell-Beautyという商品名の肌年齢測定機器は、神戸大学・藤田拓男名誉教授(内科学)の実験データを基に開発されたものである。多くのデータを集積した結果から、皮膚インピーダンスは加齢とともにほぼ直線的に上昇することが明らかになっている。実測インピーダンス値を実年齢の基準値直線にプロットすることで肌年齢が算出される。以上から、この再現性の高い肌年齢測定機器を選定した。

質問3) どのタイミングで肌年齢を測定したか。空腹時に測定したか。

(回答) 肌年齢の測定条件をなるべく一定にするために、入院患者での測定時間は午前9時から10時位の間空腹時に行った。研究(2)(3)での2回目以降の肌年齢の測定は外来受診日に行ったため、外来受付時に同様に説明したが、厳しく制御することは難しかった。

質問4) 表1で肌の健康状態がAからEの5段階にランク分けされている根拠は何か。

(回答) Wellup社の資料による。AからEは肌年齢-実年齢を測定機器が自動的にランク分けして表示する。

質問5) 肌のアンチエイジング目的のHRTは健康保険が適用されるか。

(回答) ガイドラインではHRTは皮膚萎縮の予防に有用性が高いと記載されているが、アンチエイジングには保険適用外である。

質問6) この研究のために肌年齢測定機器を購入したのか。

(回答) その通りである。

質問7) 日本人データを基にしている肌年齢測定機器か。人種や性別で結果に違いがあるか。

(回答) 日本人データを基にした日本社製の測定機器であり、性別で測定結果は異なる。男性のほうが女性よりやや低い皮膚インピーダンスを示す。他の人種の肌のデータは持ち合わせていないが、人種により異なる可能性はある。

質問8) 論文の中にAC100V、50/60HZと書いてあるが、被検者の体にかかる電流のことか。

(回答) 肌年齢測定機器の商用電源規格(日本)である。

質問9) インピーダンス測定は、電極を両手掌と両頬に置き電気抵抗を測定するのか。

(回答) 両手掌と両頬の4部位を電極に接触させ皮膚のインピーダンスを測定する。

質問10) 対象患者は連続的に集めたのか。

(回答) 研究対象に合致する症例を漏らさず集めて、肌年齢を測定しようと書面でI.C.を求めたが、8割の患者に測定を拒否された。さらに、6か月毎の外来フォロー期間に肌年齢を再測定出来なかった症例もある。

質問11) 心臓ペースメーカーの患者をなぜ除外したか。

(回答) 通電がペースメーカーに悪影響を及ぼす可能性などを考慮して除外した。

質問12) エストロゲン(E)依存性疾患と非依存性疾患の血中estradiol(E2)値を測定しているか。

最終試験の結果の要旨

(回答) 測定していない。有経女性では、血中 E2 値は月経周期でダイナミックに変化するためにワンプointで E2 値を測定しても正確な E 環境を反映しないと思われる。E 依存性疾患では、E 受容体の感受性や数自体が多いことや E 曝露の長さが発症に関与していると言われており、E 依存性疾患で血中 E2 値が高いことを見出すことは難しいと思われる。

質問 13) E 依存性疾患はエストロゲンで腫瘍が増殖する疾患であるが、一方で肌にも影響するか。

(回答) ご指摘のとおりであり、E 依存性疾患患者は担がん状態であっても肌の状態は良いように、肌にも影響していると思われる。

質問 14) 研究 (3) で群間でがんの組織型の違いはあるか。

(回答) 抗がん剤投与群と非投与群でがんの組織型に差を認めなかった。

質問 15) 図 8 の症例報告以外にも、有経女性への抗がん剤投与はあるのか。

(回答) 卵巣温存のまま抗がん剤を投与した症例はあると思うが、肌年齢を測定した例はない。

質問 16) 婦人科手術で卵巣温存をした場合、卵巣がんの発症する頻度は変わるのか。

(回答) 卵巣がんは 40 歳代から増加し 50 歳代前半でピークとなる。子宮頸がん、体がんに次いで 3 番目の発生率であり、毎年 6,000 人ほど発症するとされるが、最近増加傾向にある。卵巣温存したとしても卵巣がんの発生率は通常の女性の発生率と変わらないと考えられている。

質問 17) 水分摂取量は肌年齢に影響を与えるか。

(回答) 影響を与えようと思うが、その影響は外科的去勢や抗がん剤投与ほどは大きくはないと思われる。

質問 18) 化粧は肌年齢の測定に影響を与えないか。

(回答) 研究 (2) (3) では、2 回目以降の肌年齢測定は外来で行った。化粧はしないで来院するようにあらかじめ説明していたが、薄化粧をして来た女性はいたかも知れない。化粧は肌年齢のインピーダンスに影響を与えるか否かはまだ明らかではないが、外科的去勢や抗がん剤による影響ほどは大きくないと思われる。

質問 19) 出産回数は肌年齢に影響を与えるか。

(回答) 強い影響は与えないと思われる。

質問 20) 抗がん剤の種類により肌年齢に及ぼす影響に違いがあるか。

(回答) どの抗がん剤でも肌年齢に影響を及ぼすと考えるが、本研究ではどの抗がん剤が最も強く影響を及ぼすかは明らかにできなかった。

質問 21) 他の内因性ホルモンで肌年齢に良い影響を及ぼすホルモンはあるか。

(回答) 女性で肌に良い影響を及ぼすホルモンについてはエストロゲン以外は知られていない。他方、男性ホルモンであるテストステロンは女性では肌のきめが粗くなるなど肌に悪い影響を及ぼす。

質問 22) 対象の除外基準を具体的には説明せよ。

(回答) 喫煙は 1 日 20 本を上回る女性、アルコールは 1 日 60 g を超える女性、アスリートは週 3 日以上定期的に屋外で運動する女性とした。

質問 23) 外科的去勢や抗がん剤投与により肌の状態が悪化した女性の QOL 調査を行ったか。

(回答) 残念ながら調査していない。

質問 24) エストロゲン受容体は皮膚のどの component に存在するか。

(回答) 皮膚の線維芽細胞、ケラチノサイト (角化細胞) と皮膚の血管内皮細胞に存在するとされる。

質問 25) 肌年齢測定器は何を測定するか。肌年齢はどう定義されるか

(回答) 肌年齢は体内の実在の指標ではなく、多くのデータから得られた各実年齢の皮膚 (表皮と真皮の間) のインピーダンスの基準値直線に、実測した皮膚インピーダンスをプロットすることにより算出される年齢である。この“肌年齢”を用いて、実年齢に対する肌の老化の程度 (肌加齢度) を評価した。

質問 26) 顔は紫外線の影響を最も受ける部位であるから、腹部の皮膚などの紫外線の当たらない部位で肌年齢を測定した方が良かったのではないか。

(回答) ご指摘のように顔は紫外線の影響を最も受ける部位である。しかし、今回使用した測定器の電極は両手掌と両頬に接触させる必要があり、皮膚インピーダンスを集積したプールデータもこれらの部位より測定されたので、皮膚の他の部位に置くと信頼度が低くなる可能性がある。

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・見識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。