

最終試験の結果の要旨

報告番号	総研第 528 号		学位申請者	山元 聖明
審査委員	主査	橋口 照人	学位	博士(医学)
	副査	大石 充	副査	高嶋 博
	副査	井本 浩	副査	吉本 幸司

主査および副査の5名は、令和元年11月13日、学位申請者 山元 聖明 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) T-TAS の流速や血管径はどの部位の血管を想定しているか?

(回答) 特定の部位の血管を想定しているものではないが、AR-chip では小～中動脈の血管、PL-chip では細動脈の血管径を想定したずり速度で評価を行っている。

質問2) AR-chip と PL-chip の違いとして、組織因子の有無があるが組織因子は何を意味するのか?

(回答) 組織因子は凝固反応の開始因子であり、AR-chip では凝固能まで含めた血栓形成能を評価することができる。

質問3) STUDY 1 で血糖コントロール中に低血糖を起こした患者はいなかったか?

(回答) 血糖モニタリング中に1名の患者で夜間に 56 mg/dL 程度の血糖低値を認めたが、他の患者では認めなかった。また、モニタリングしていない間に低血糖症状を呈した患者はいなかった。

質問4) STUDY 1 でコントロールのため使用されていた薬剤の影響はどのように考えるか?

(回答) 血栓形成能の改善が大きかった2名はいずれも GLP-1 製剤が使用されており、この薬剤が影響した可能性は考えられる。またメトホルミンも血栓形成能を改善するとの報告があり影響したかもしれない。

質問5) STUDY 2 では非糖尿病患者が対象であるが、糖尿病患者で行った場合との違いはあるか?

(回答) 糖尿病患者は非糖尿病患者と比べて、低血糖に対するエピネフリンの反応性が高いとされており、糖尿病患者で行った場合はより強い血栓形成反応を示す可能性がある。

質問6) STUDY 2 で α ブロッカー や β ブロッカー を服用していた患者はいなかったか?

(回答) これらの薬剤を服用していた患者はいなかった。

質問7) 糖尿病患者は静脈血栓症はそれほど多くない印象であるがどうか?

(回答) 糖尿病患者では静脈血栓症のリスクが 1.2 倍程度高いとの報告があり、本研究の結果に鑑みても、静脈血栓症のリスクになるとを考えている。

質問8) T-TAS の再現性はどうか?

(回答) AR-chip と PL-chip の変動係数は各々 1.24%、5.85% であり再現性の高い検査だと考えている。

質問9) フィブリノーゲンやプラスミノーゲンの糖化は測定することができるか。

(回答) これらの測定は一般的には難しい。その代わりに 6 名でグリコアルブミン (GA) を測定して

最終試験の結果の要旨

おり、GA が低下している例ほど AR-chip のパラメーターが改善している傾向がみられた。

質問 10) STUDY1 では 10 日間程度で評価されているが、さらに短い期間では調べているか？

(回答) 今回はコントロール前後ののみの評価であり、さらに短い期間では調べていない。

質問 11) 周術期のストレス等でエピネフリンが上昇している状況でも、血糖コントロールで血栓形成能は改善するか？

(回答) エピネフリンは血小板凝集に影響するため、凝固線溶系に変化を認めた本研究の結果からは血栓形成能の改善は期待できると考えている。

質問 12) STUDY 2 の被験者はどのような人が含まれていたか？

(回答) 1名は先端巨大症、1名は下垂体性副腎不全症で、他 8 名は下垂体腫瘍術後評価目的にインスリン低血糖試験が行われた患者であった。8 名には内分泌学的異常は認めなかった。

質問 13) STUDY 2 でコルチゾールの変化と白血球数の増加に関係はあるか？

(回答) コルチゾールの変化と白血球の変化に関連性は認められた。

質問 14) 抗血小板剤を服用している状況で T-TAS を行うパラメーターはどのように変化するか？

(回答) 抗血小板剤服用下では T10 や OT のパラメーターの延長、AUC の低下がみられる。

質問 15) 糖尿病患者と非糖尿病患者では血小板機能は違っているか？

(回答) 健常人での研究では PL-T10 (血栓開始時間) の平均値が 163 秒であったのに対し、STUDY 1 の中央値は 125 秒と短縮していた。したがって、糖尿病患者の血小板機能は亢進していると考える。

質問 16) 食前後で血糖が変動した場合、T-TAS で評価する血栓形成能に変化は出るのか？

(回答) 数時間の血糖上昇では T-TAS のパラメーターに影響するほどの変化は生じ難いと考えられる。

質問 17) STUDY 2 で AR-chip を使用しなかった理由は？

(回答) STUDY 2 では同一患者で 5 回の採血を行う必要があり、患者負担を考慮し今回の研究では PL-chip のみでの評価とした。

質問 18) STUDY1 と STUDY 2 は血栓形成能の変化の機序が違うということはよいか？

(回答) STUDY 1 では線溶系が変化し、STUDY 2 では血小板機能が変化したと考えられる。

質問 19) スライドで提示した動脈硬化症のモデルは、一般的なモデルとして考えてよいか？

(回答) 提示したスライドは冠動脈での破綻したplaques 血管上の変化を表している。

質問 20) スライドで示した Virchow の 3 徴は、動脈血栓症ではなく静脈血栓症の血栓モデルではないか？

(回答) Virchow の 3 徵は主に静脈血栓症発症の要因として知られているが、今回の研究で血液の異常 (血液そのものの血栓形成能) について調べることを強調するため提示した。

質問 21) STUDY 1 で PL-chip のずり速度は $1500S^{-1}$ と高く、動脈血栓症のモデルで評価され、コントロール前後で変化はなかった。一方で AR-chip の流速は $600S^{-1}$ と静脈血栓症のモデルで評価されており変化を認めるが、この違いをどのように考えるか。

(回答) AR-chip は PL-chip よりもずり速度は低いが、組織因子とコラーゲンを塗布したマイクロチップ上での変化をみており、破綻したplaques 血管での血栓形成能を評価していると考えている。

質問 22) vWF は今回の研究で測定しなかったか？

(回答) 今回の研究では測定していない。

質問 23) 低血糖による白血球やヘマトクリット値の変化は以前より知られている現象か？

(回答) これらの現象は従来より報告されている。

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。