

最終試験の結果の要旨

報告番号	総研第 578 号		学位申請者	前田 英仁
審査委員	主査	大塚 隆生	学位	博士(医学)
	副査	橋口 照人	副査	中村 典史
	副査	堀内 正久	副査	東 美智代

大塚 隆生 主査および副査の5名は、令和2年8月25日、学位申請者 前田 英仁君に面接し、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) 論文中のIRBの文章は不要ではないか。

(回答) 指摘の通り、不要であったと考える。

質問2) 固有筋層の萎縮はどのような病態につながるのか。

(回答) 消化管の伸展不良、狭窄、蠕動運動機能低下につながるとされている。

質問3) VEGFはマクロファージ以外の細胞でも発現していたか。

(回答) 他の細胞でも発現していたと考られるが、今回の実験では検討していない。

質問4) 既報でHAGシートによる血管新生の機序はどこまで証明できているのか。

(回答) *in vitro*でHAGシートとVEGFの高い親和性、*in vivo*でラットの皮膚での血管新生が証明されている。

質問5) 炎症を抑えたことが血管新生の促進につながったと考察することはできないか。

(回答) 指摘の通り、血管新生促進については、炎症を抑制することにより、潰瘍治癒機転は早まり、治癒の後期で発現してくる血管新生が早期で出現したと考えられる。

質問6) HAGシートは元々何の目的で作られたのか。

(回答) 接着作用のある医療用材料として開発された。特定の目的で作成された材料ではない。

質問7) 理想的な潰瘍治癒について、どのように考えているか。

(回答) 過度な拘縮を伴わない瘢痕や線維化が抑制された潰瘍治癒と考えている。

質問8) HAGシートを使用することで潰瘍治癒のどの部位に効果があるのか。

(回答) 粘膜下層、固有筋層に対する抗炎症、潰瘍収縮の物理的抑制、粘膜下層の血管新生に効果がある。

質問9) 局注液による筋層へのダメージはあるのか。

(回答) 今回は、濃グリセリン・果糖注射液を局注している。同剤は浸透圧が高く、HAG群、コントロール群共に同程度の固有筋層へのダメージはあったと思われる。

質問10) HAGシートは、位置のずれがなく貼付できたのか。

(回答) 技術的に難度が高い手技であったが、すべての処置で位置のずれがなく貼付可能であった。

質問11) Day 3と比較してDay 7で固有筋層が肥厚しているのはなぜか。

(回答) 治癒過程である潰瘍の収縮で、固有筋層が肥厚したと考えている。

質問12) Day 14で固有筋層に隙間が認められるのはなぜか。

(回答) 炎症により固有筋層内に萎縮、線維化が起こったためと考える。

質問13) 潰瘍の治癒過程で、上皮はどのような状況であったのか。

(回答) 今回の検討では、上皮化の程度については評価できていない。

質問14) 噴霧型製剤は物理的な潰瘍収縮抑制効果があるのか。

(回答) 噴霧型製剤は架橋を形成し、物理的な強さを獲得する。強さの程度については現在研究を進めている。

質問15) ESDは世界的に行われているのか。

(回答) 韓国、中国をはじめアジアではESD件数は増加している。ヨーロッパでは大腸ESDが普及しつつあるが、北米ではまだ一般的な治療とまでは言えない。

質問16) ヒトとミニブタの胃の違い、注意点は何か。

(回答) ヒトと比較し、粘膜下層の血管が少ないと、潰瘍治癒が早いことが挙げられる。

質問17) ミニブタは14日間で潰瘍がほぼ治癒しているが、ヒトではどうか。

(回答) ヒトの場合、どの大きさのESD後潰瘍でも8週間で治癒すると報告されている。

最終試験の結果の要旨

質問 18) ブタは体上部では胃酸の分泌が少ないので。

(回答) ブタは解剖学的に噴門腺領域が非常に広いため、体上部では胃酸分泌が少ない可能性がある。今回の研究は前庭部領域で ESD 後潰瘍を作成した。

質問 19) ブタのゼラチンがヒトに使用され、吸収される際に問題はないのか。

(回答) コラーゲンは動物種間で相同性が高いとされており、抗原性は低いと考えられているが、今後臨床で使用するためには、抗原性の評価を行う必要があると考える。

質問 20) 胃癌の患者は高齢であるため、高齢モデルや栄養状態不良のブタで評価した方が良いのではないか。

(回答) 実臨床での使用に向け、今後検討する。

質問 21) grade の評価を使用している場合、パラメトリックの検討は正しくないのではないか。

(回答) grade は順序変数であるが、Shapiro-Wilk 検定で HAG シート群は $p=0.308$ 、コントロール群で $p=0.668$ であったため今回のデータは正規分布に従わないとはいえないと判断し、パラメトリック検定を行った。

質問 22) HAG シートをヒトに使用する際は、異種であるため炎症を惹起する可能性はあるか、その克服方法は何か。

(回答) 今回の実験では抗原性については検討できなかった。今後検討していく。

質問 23) 潰瘍の中心部と辺縁部で炎症の程度は違うが、考慮しなくて良いのか。

(回答) 既報を参考にして、今回の実験では筋層直上の粘膜下層にて、中心部から辺縁までの 12 視野を水平に選択し、その平均で統計学的処理を行った。

質問 24) 炎症細胞で好中球とマクロファージに焦点を絞ったのはなぜか。

(回答) 既報を参考にして、好中球とマクロファージを評価した。

質問 25) HAG シートは Day 14 には残存していないかったのか。

(回答) 残存していないことを確認した。

質問 26) HAG シートはコストが低いのか。

(回答) ブタの皮膚を原料にして作成しているためコストは低くなると考えている。

質問 27) ESD で筋層まで損傷した際に今回と同じような作用が起こるか。

(回答) 今回は研究では、筋層を損傷したモデルについては評価していない。

質問 28) ヘキサノイル基と VEGF は実際に接着するのか。

(回答) in vitro で分子レベルにて HAG シートと VEGF の親和性が高いことまでは証明できている。

質問 29) HAG シートは ESD 後の急性期の炎症を抑えるというコンセプトでよいのか。

(回答) 急性期の抗炎症作用があると考えている。

質問 30) 制酸薬を併用すると潰瘍の治癒は早くなるのか。

(回答) 指摘の通り、制酸薬の併用で潰瘍の治癒は早くなると考える。

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。