

最終試験の結果の要旨

報告番号	総研第 683 号	学位申請者	向原 公介
審査委員	主査	大石 充	学位 博士 (医学・歯学・学術)
	副査	榎田 英樹	副査 林 敬人
	副査	山下 勝	副査 武田 泰生

主査および副査の5名は、令和5年2月7日、学位申請者 向原 公介 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) miR-126-3p と miR-126-5p のどちらがガイド鎖とパッセンジャー鎖かの確認を行ったか？

(回答) 本研究では行っていない。

質問2) miR-126-3p と miR-126-5p では VEGF-A の mRNA に結合するのは 5p ではないか？

(回答) 文献上癌細胞で miR-126-3p が VEGF-A の mRNA に結合することは報告されている。

質問3) 臨床背景における miR-126 を比較検討しているが、健康人のコントロールは必要ではないか？

(回答) 本研究では健康人の比較は行っていないが、文献上は CABG において多くみられる様々な動脈硬化性疾患が患者背景にあると血液中の miR-126 が減少することは報告されている。

質問4) Table2 と Figure で患者数に違いがあると思われるが間違いか？

(回答) Table2 はパーセント表示で Figure は患者数になっている。

質問5) 間違いではないが経時的変化における統計学的解析法は、Mann-Whitney より Friedman 検定の方がよかったのではないか？

(回答) 同様の研究における文献の前例にならって Mann-Whitney を選択した。

質問6) CCAB 群と OPCAB 群で心機能やバイパスの数に差はなかったか？

(回答) 心機能やバイパス本数において統計学的な有意差は認めなかった。

質問7) グラフにおけるエラーバーが大きいのが人工心臓や手術時間の影響があると考えられるのか？

(回答) 人工心臓の影響はあると思われるが、手術時間の影響はないと考えられる。

質問8) 例えば人工心臓が必要な弁置換術でも同様な結果が得られると思われるか？

(回答) 血小板に関しては人工心臓を用いるので CCAB 群と同様の結果になると思われるが、血小板の形質に関しては患者背景が異なるので同様の結果になるか否かは分からない。

質問9) 抗血小板薬を術後1日目から内服しているが、もし内服していなければ VEGF-A や miR-126 はもっと劇的な変化になったと思われるか？

(回答) 本研究では全例で内服しているため内服していない場合にどのような結果となったかはわからない。

質問10) CCAB と OPCAB では手術手技としては全く同じことをするのか？

(回答) 人工心臓を使用するか否か、心臓を止めるか止めないかという点で異なるが、血管を吻合するという点では同様の手技である。

質問11) 2施設間で術式の差はあるのか？

(回答) 検体採取時は鹿児島大学病院で CCAB が多く、鹿児島医療センターで OPCAB が多かった。

最終試験の結果の要旨

(683)

質問 1 2) 手術による炎症から血小板増加までの期間はどれくらい必要なのか。過去にそのような報告があるか？

(回答) 手術直後の IL-6 の上昇から 3 日目に TPO が増加して 7 日目から 14 日目にかけて血小板が増加する。過去にも IL-6 や TPO を測定した報告はあるが、本研究のように多くのポイントで測定した報告はない。

質問 1 3) 除外基準の血液透析、肝硬変、血小板輸血で除外例が多いように思われるが主たる原因は何か？

(回答) 临床上は術後出血が問題となる手術であり、血小板輸血が最も多い原因であった。

質問 1 4) PAD の患者数が増えればデータ全体が変わってくる可能性はあるか？

(回答) PAD 患者数が増えれば変わってくる可能性はあると思われる。

質問 1 5) miR-126 に関して臨床応用はどう考えているか？

(回答) 高血糖や喫煙など動脈硬化の危険因子が血液中の miR-126 を減少させることが多く報告されており、本研究の結果を考慮すると術前の血糖コントロールや禁煙など miR-126 を減少させる因子をなるべく改善して手術を行うことが重要と考えている。

質問 1 6) 実際に手術で内皮に影響を与える主たる要因は何か？

(回答) 炎症と考えている。

質問 1 7) IL-6 と TPO を測定しているが、これらが内皮に影響を与える可能性はあるか？

(回答) IL-6 は影響を与える可能性はあると思われるが、他のサイトカインも上昇することが報告されており、特定の何かが影響を与えているかは分からない。

質問 1 8) 正常内皮で手術侵襲があると miR-126 が増加する根拠は何か。また、全体として血清中の miR-126 は減少しているが原因は何か？

(回答) 炎症の存在下の正常内皮では miR-126 が増加することが報告されている。本研究における対象患者は内皮傷害を有しているものが大部分であるので全体としても血清 miR-126 は減少した可能性はある。

質問 1 9) PAD で miR-126 は減少することは実験したのか？

(回答) 実験はしていないが、文献上の報告はある。

質問 2 0) 血清中 miR-126 の変化は血小板由来の miR-126 が影響を及ぼしている可能性はないのか？

(回答) 本研究では血小板中の miR-126 は変化しておらず、内皮由来の影響が大きいものと考えている。

質問 2 1) 血小板中 VEGF-A と血清 miR-126 の変化を考慮して術後管理をするには具体的にどうしたら良いと考えているか？

(回答) 高血糖や喫煙など miR-126 を減少させる要因を改善して手術を行うことはもちろんであるが、術後管理においても厳密な血糖コントロールを含め miR-126 の減少を避けることが重要と考えている。

質問 2 2) CABG を受ける患者で正常内皮機能を有することはほぼないと思われる。内皮機能傷害の程度も様々であり、今回の研究で糖尿病と糖尿病のない群、PAD 群で比較をしてみたか？

(回答) 糖尿病において今回のデータでは miR-126 の差は出なかった。術前に血糖コントロールを厳重に行っていたことが影響していると考えている。PAD に関しては差がある。

質問 2 3) CCAB + PAD 群と OPCAB + PAD 群で VEGF-A, miR-126 に差はなかったか？

(回答) 解析数が少ないので PAD における術式間のサブグループ解析は行っていない。

質問 2 4) 血小板中 miR-126 に変化を認めないのは抗血小板薬の影響はないのか？

(回答) 抗血小板薬が miR-126 の放出を抑制するという報告があるので抗血小板薬の影響がある可能性はある。

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・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。