

最終試験の結果の要旨

報告番号	総研第 712 号	学位申請者	榊山 雅之
審査委員	主査	大塚 隆夫	学位 博士 (医学)
	副査	橋口 照人	副査 家入 里志
	副査	堀内 正久	副査 東 美智代
<p>主査および副査の5名は、令和5年5月30日、学位申請者 榊山 雅之 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。</p> <p>質問1) 十二指腸における遅発性穿孔を予防できる直接的な効果を示す結果があるか。 (回答) 遅発性穿孔の直接的な実験モデルでは行っていないが、十二指腸微小穿孔モデルでの穿孔被覆効果を示すことができた。このことから遅発性穿孔の予防にもつながるのではないかと考える。</p> <p>質問2) 胃などのアクセスの容易な臓器であれば、以前のHAGシートの方が有用ではないか。 (回答) HAGシートは胃内でも内視鏡的に貼付することは容易ではない。今回の噴霧製剤の方が、シート製剤と比較し、手技的により簡便であり、有用であると考えた。</p> <p>質問3) autologous myoblast sheetの移植とあるが、その製剤は何に由来のものなのか。 (回答) ブタの大腿四頭筋から骨格筋を採取し培養したものである。現在、ヒトでの有用性について探索的治験が開始されている。</p> <p>質問4) 炎症細胞とはどのような種類の細胞を評価したのか。また、どのような細胞が有意に増えていたのか。 (回答) 好中球、好酸球、マクロファージなど粘膜下層に認める細胞を広範に評価した。どの細胞が有意に増えていたかは検証していない。</p> <p>質問5) ESDでは高周波焼却電源装置はどのようなモードを使用していたか。 (回答) 粘膜切開時は、エンドカットモードを、粘膜下層剥離時は、スウィフト凝固モードを使用していた。</p> <p>質問6) 動物麻酔は実験者自身で行っていたのか。 (回答) 当初は実験者自身で行っていたが、その後、ミニブタ研究所の職員に麻酔補助を依頼した。</p> <p>質問7) 十二指腸ESDを実際に行ったことはあるか。 (回答) 実臨床で行ったことはない。</p> <p>質問8) 穿孔した場合はその場で分かるか。 (回答) 術中穿孔であれば、内視鏡で腹腔内を観察できるようになるため、その場で穿孔であることが確認できる。</p> <p>質問9) 遅発性穿孔が起こる際に、剥離した創部の状態などで予混はできるのか。 (回答) 筋層の露出が多い、筋層に白色調の変色などの内視鏡的な所見があると遅発性穿孔のリスクが高いと予想される。</p> <p>質問10) ゼラチン疎水化マイクロ粒子とヒトとの異物反応は起きないのか。 (回答) 原材料がスケトウダラのゼラチンであるので、基本的には起こらないと考えている。今後、そのほかの含有成分を含め、安全性試験を予定している。</p> <p>質問11) フィブリン糊とゼラチン疎水化マイクロ粒子との直接的な比較があるのか。 (回答) ESD後潰瘍に対する効果の直接的な比較はない。</p> <p>質問12) 皮膚や体表に使用された治験はあるのか。臨床応用されているのか。 (回答) ラットの皮膚潰瘍において、hMPs噴霧により潰瘍治癒を緩やかにし、瘻痕収縮および線維化が抑制されたことを報告している (Nishiguchi A, Sasaki F, Taguchi T, et al. <i>Small</i> 2019 ;15, 1901566.) また、皮膚領域を含め、現在は臨床応用はなされていない。</p> <p>質問13) 人体への臨床試験は行われていないのか。 (回答) 現時点では行われていないが、今後消化管治療後の合併症軽減を目的とした臨床試験を予定している。</p> <p>質問14) ブタゼラチン由来の製剤との生成の違いはあるのか。 (回答) スケトウダラゼラチン由来の製剤は、よりシンプルな製造過程で、平均直径 2μm ほどのよりサイズの小さな、また均一な粒子を生成できるようになった。このことにより創部に速やかに接着し、ゲル化出来るようになった。</p> <p>質問15) 今回の研究では未治療群が対照となっているのはなぜか。 (回答) ご指摘のように、コントロールを疎水化されていないゼラチン製剤を用いて行うことも検討した。しかし、疎水化の有無の接着性については、すでに大きな差があることを報告している (Nishiguchi A, Sasaki F, Taguchi T, et al. <i>Small</i> 2019 ;15, 1901566.)。また、現時点での診療では、潰瘍底には噴霧剤による被覆や内視鏡的な縫縮などを行わないことがデフォルトであり、未治療群を対照群とした。</p>			

最終試験の結果の要旨

(712)

質問 16) 統計処理において、正規性と等分散性の評価を行って、パラメトリックもしくはノンパラメトリック検定を行っているが、なぜそのようにしているのか。α エラー、β エラーのいずれが大きくなるのか。

(回答) データが正規分布に従い、等分散性を満たしていればパラメトリック検定を、そうでなければノンパラメトリック検定を使用する。α エラーは p 値によって制御され、本研究では 0.05 とした。正規性や等分散性が確保されない場合、パラメトリック検定を実施すると、β エラーが大きくなる。

質問 18) 微小穿孔の実験の標本作成は、穿孔した部位が標本になるようにしているのか。

(回答) ご指摘のように、関心領域が穿孔部となるように標本を作成している。加えて穿孔部以外の部位も標本作成している。

質問 19) 本研究の倍率では、炎症細胞の種類までは判断出来ないのではないか。好酸球が増えていたのではないのか。

(回答) ご指摘のように、炎症細胞の種類までは判断できていない。今回の研究では炎症細胞の種類までは検討していない。

質問 20) どの程度の穿孔まで被覆出来るのか。

(回答) ブタ切除胃で 2.7 mm 大の穿孔被覆効果を示すことができた。実臨床では、どの程度の穿孔まで被覆可能かは不明である。

質問 21) 出血性潰瘍の止血には使用できるか。

(回答) 潰瘍面に強固に接着することで止血効果が得られる可能性があり、現在実験を進めている。

質問 22) 考察の部位で non ESD 群とあるが、どのような群になるのか。

(回答) 内視鏡的粘膜切除術 (EMR)、コールドポリペクトミー (CSP)、水浸下 EMR (UEMR) など、基本的にスネアを用いた内視鏡治療を行った症例群になる。

質問 23) 内視鏡治療を行う十二指腸腫瘍は、どのような病変までをターゲットにしているのか。

(回答) ESD の手法を用いることで、病変のサイズは問わず切除が可能となる。したがって、粘膜下層浸潤のない腫瘍であれば、病変のサイズは問わず内視鏡治療のターゲットとして考えている。

質問 24) 噴霧剤の副作用はあるのか。

(回答) 原材料が食用スケトウダラのゼラチン由来であるので、基本的にはないと考える。しかし、原材料以外の含有物質も含まれるため、今後安全性試験を予定している。

質問 25) 噴霧剤のコストはどのくらいになるのか。

(回答) 原材料費は安価であり、製剤としてのコストも抑えられる可能性があるが、現時点では決まっていない。

質問 26) 噴霧された潰瘍の治癒過程を長期的には見ているのか。また製剤はどのくらいの期間で吸収されるのか。

(回答) 治癒過程について 2 週間までは経過を検討したが、それ以上の長期的な経過については検討していない。今後、長期的な効果や有害事象について検討する必要がある。

質問 27) シート製剤では潰瘍痙攣収縮を物理的に抑えていたが、噴霧剤では、そのような作用はないのか。

(回答) 今回の噴霧製剤では、痙攣収縮を抑制する効果はなかった。その理由としてシート剤と比べ、接着後の骨格としての役割に欠ける可能性がある。

質問 28) 胃の ESD 後潰瘍に対するデータと十二指腸穿孔のデータを一つの論文にしたのはなぜか。

(回答) 本製剤の基本的な効果について、以前のシート製剤と比較する形で胃 ESD モデルで評価を行った。また、穿孔被覆効果についても胃 ex vivo モデルで有用性を明らかにした。この 2 点から、本製剤は、臨床的に最も問題となっている十二指腸 ESD) に対する偶発症予防効果に有用である可能性を考え、十二指腸 ESD 微小穿孔モデルでの潰瘍被覆効果を検討したため、上記のデータを一つの報告とした。

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。