

論文審査の要旨

本論文は vascular endothelial growth factor (VEGF) mRNA 発現を、同一患者の大腸癌の原発病変と肝転移病変とで比較したものである。Laser Captured Microdissection を用いてパラフィン包埋手術標本から検体を採取し、Real-time RT-PCR を用いて測定した。その結果、VEGF mRNA は大腸癌の原発病変と肝転移病変との間に高い相関関係があり、多発肝転移例では、原発、肝転移病変ともに有意に高い傾向があることが明らかとなった。

大腸癌において原発巣の VEGF 発現から肝転移発現の予測や多発肝転移のリスクも予測できる可能性を明らかにした点において意義深い論文であり、大腸癌の治療戦略決定に有用と考えられ臨床的にも価値の高い論文と評価できる。

63

氏名(生年月日)	ケイ 慶	ダ 田	トモ 朋	コ 子
本籍				
学位の種類	博士(医学)			
学位授与の番号	乙第 2424 号			
学位授与の日付	平成 19 年 3 月 16 日			
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当(博士の学位論文提出者)			
学位論文題目	The application of the FDA bioequivalent guidance of topical dermatologic corticosteroid in yellow-skinned Japanese population: validation study using a chromameter (色差計を用いた外用ステロイドの生物学的同等性試験に関する FDA 作成ガイドラインの本邦における適用)			
主論文公表誌	The Journal of Dermatology 第 33 巻 第 10 号 2006 年			
論文審査委員	(主査) 教授 川島 眞 (副査) 教授 丸 義朗, 小田 秀明			

論文内容の要旨

〔目的〕

従来、外用ステロイドの同等性はステロイドの持つ血管収縮作用を利用して、目視による蒼白化反応で行っていた。2003年に厚生労働省は、米国FDAのガイドライン(1995)に従って「局所皮膚適用コルチコステロイドの生物学的同等性試験ガイドライン」を作成した。本ガイドラインでは、蒼白化反応を色差計を用いて測定し、反応曲線下面積(AUEC)を解析し、統計学的に同等性を評価しているため、より客観的ではあるが、色を評価するため人種差が生じる可能性がある。さらに、本ガイドラインを用いて本邦で同等性試験を行った報告はなく、本研究では、本邦における基礎的なデータを得るため検討を加えた。

〔対象および方法〕

厚生労働省のガイドラインに基づき、同意の得られた健常人を対象に、①薬剤塗布時間設定による違い(2, 4, 6, 8時間と0.25, 0.5, 1, 2, 4時間)、②強さの異なる2種類のステロイド外用剤(酢酸プロピオン酸ベタメタゾンクリームと酪酸ヒドロコルチゾン)間での比較、③異なる塗布部位(両前腕屈側内側と外側)での比較、④季節的変動(6月と2月)に関する比較を行った。

〔結果〕

①同一の薬剤であっても薬剤塗布時間設定により全く異なるED₅₀(推定されるAUEC_{max}の半分の値を得るための塗布時間)が得られた。②従来の報告と異なり、ステロイドの強さとED₅₀の値には負の相関が認められなかつ

た。③測定部位によってED₅₀の値には、ばらつきがみられた。④季節によりAUECの値に違いが見られた。

〔考察〕

黄色人種の皮膚でもステロイドの蒼白化反応は目視と同様に色差計でも測定は可能であり、AUEC_{max}、ED₅₀等のパラメータを算出し得た。しかしながら薬剤塗布時間の設定、塗布部位、季節によって結果の相違が生じることがわかった。我々の実験結果から、再現性を得るために注意すべき点は第一に適切な薬剤塗布時間を適用した予備実験の必要性、第二に再現性のための測定者の事前訓練、第三に季節や天候などの条件にも配慮する必要性、第四に解剖学的部位の違いによって赤-緑の色調(a*スケール)のばらつきの少ない被験者の選択と考えられた。

〔結論〕

本ガイドラインによる試験の施行に際しては種々の因子を考慮する必要があると考えられた。

論文審査の要旨

従来、目視による皮膚蒼白化の判定により行っていた外用ステロイドの同等性試験について、厚生労働省は米国FDAのガイドラインに従い「局所皮膚適用コルチコステロイドの生物学的同等性試験ガイドライン」を作成した。本ガイドラインでは蒼白化反応を色差計にて測定し、反応曲線下面積(AUEC)を解析し、統計学的に同等性を評価しており、より客観的ではあるが、人種差が生じる可能性がある。そこで、①薬剤塗布時間、②ステロイド外用剤、③塗布部位、④季節、の違いによる比較を行った。結果、黄色人種でも色差計での測定は可能であり、AUEC_{max}、ED₅₀等のパラメータを算出し得たが、再現性を得るためには注意点が存在することが判明した。本ガイドラインを用いて本邦での基礎的なデータを得た初めての論文であり、今後の指針を示すものである。

以上、学術的価値が高く、学位に値する論文と評価する。

氏名(生年月日)	ジョンソンニャコポアンボン Johnson N Boampong
本 籍	
学位の種類	博士(医学)
学位授与の番号	乙第2425号
学位授与の日付	平成19年3月16日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当(博士の学位論文提出者)
学位論文題目	Erythrocyte shape change prevents <i>Plasmodium falciparum</i> invasion (赤血球の形態変化はマラリア原虫の侵入を抑える)
主論文公表誌	Membrane 投稿中
論文審査委員	(主査) 教授 高桑 雄一 (副査) 教授 小早川隆敏, 亀岡 信悟

論文内容の要旨

〔目的〕

マラリアは熱帯・亜熱帯地域を中心に年間3~5億人が感染している世界最大の感染症である。*Plasmodium falciparum* (Pf) は赤血球内で分化・増殖するが、侵入過程の詳細は不明な点が多い。赤血球の中窪み円盤型は表面積/体積(比)が球形に比べて大きく、このことはPf侵入の際に起こる内方陥没に必須と予想される。本研究では、本来の中窪み円盤型がPfの侵入を許す条件であることを示す目的で、種々の方法で外方突出方向または内方陥凹方向の形態変化を引き起こした赤血球へのPf感染を検討した。