

また PFC の DA 濃度の侵害受容ニューロンへの影響を検索するため片側の内側前脳束に 6-OHDA を微量注入し、DA 作動性ニューロンの変性を認めたラットにおいて同様の実験を行った。

〔結 果〕

1. PFC 侵害受容ニューロンにおける長期抑制現象 (LTD)

末梢組織へ与えた圧刺激により PFC で侵害受容反応が誘発され、その反応は、BLA へ与えた HFS により長時間 (60 分間) 抑制された。PFC へ微量注入した NMDA 型受容体拮抗薬 (APV, MK-801) または、代謝型グルタミン酸受容体拮抗薬 (MCPG, LY341495) は、HFS による PFC 侵害受容反応の LTD を阻害した。

2. DA が PFC 侵害受容反応の LTD へ与える影響

DA を枯渇させたラットでは尾部への圧刺激に対する PFC での侵害受容反応は影響を受けないが、HFS による LTD は阻害された。PFC へ微量注入した D2 拮抗薬 (sulpiride) および D4 拮抗薬 (L-745,850) は、LTD の発生を阻害した。

〔考 察〕

BLA からの入力、PFC 侵害受容ニューロンの活動を長期に抑制し、この現象が、NMDA 受容体阻害薬、代謝型グルタミン酸受容体阻害薬により阻害される事から、異シナプス性 LTD である事が明らかになった。さらに、PFC の DA は D2, D4 受容体を介して、痛みの可塑的な変化に影響することが判明した。

〔結 論〕

自覚的な痛みの強さに関与する PFC 侵害反応は、BLA からの入力および DA システムにより調整されている事が示唆された。

### 論 文 審 査 の 要 旨

帯状回の活動は、情動により影響される自覚的な痛みの強さを反映することが知られている。一方、情動の中核である扁桃核からは帯状回へ直接の投射があり、帯状回の神経細胞の活動に影響を与えることが報告されている。

本研究は、帯状回で記録される侵害受容細胞の活動が扁桃核からの入力でどのように変化するのかを解析し、さらに、帯状回における精神活動に深く関わるドパミンが帯状回の痛み反応に与える影響を検討している。実験結果から、自覚的な痛みの強さの中核である帯状回では、扁桃核からの入力が侵害受容細胞の活動を長期に抑制するが、その抑制にはドパミン D2 受容体活性が必要であることを明らかにした論文であり、BMC Neuroscience highly accesses の評価を受けた。

6

氏 名	小 暮 晃 子
学位の種類	博士 (医学)
学位授与の番号	乙第 2727 号
学位授与の日付	平成 24 年 4 月 20 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	<b>Serum integrin <math>\beta 1</math> levels as a prognostic marker in metastatic colorectal cancer</b> (大腸癌の再発・転移における予知マーカーとしての血清インテグリン $\beta 1$ )
主論文公表誌	日本外科系連合学会誌 第 36 卷 第 4 号 594-599 頁 2011 年
論文審査委員	(主査) 教授 亀岡 信悟 (副査) 教授 柴田 亮行, 尾崎 眞

## 論文内容の要旨

### 〔目的〕

細胞接着分子の一つインテグリンのサブユニット  $\beta 1$  は、大腸癌の浸潤、転移に重要な役割を果たしていると考えられている。今回、血清インテグリン  $\beta 1$  値が大腸癌の予後因子となるか、癌の再発、転移の抑制治療への応用性につき検討した。

### 〔対象と方法〕

1996年4月から1997年5月まで東京女子医科大学第二外科学教室において大腸癌手術を行った86例を選択した。男性56例、平均62.77歳、女性30例、平均60.33歳、占拠部位は結腸癌45例、直腸癌41例であった。臨床病期Stage 0は6例、Stage Iは10例、Stage IIは17例、Stage IIIaは26例、Stage IIIbは10例、Stage IVは17例であった。まず、術前に採取された血清からインテグリン  $\beta 1$  値を測定した。測定原理は2 step sandwich EIA法でfibronectin receptor (FNR) 測定キット (TaKaRa<sup>®</sup>) を用いた。その後、対象86例の術後5年後の予後を追跡調査し、血清インテグリン  $\beta 1$  値と5年生存率の関連を検討した。統計学的処理には、ノンパラメトリック検定 (Mann-Whitney の U 検定) と生存率はKaplan-Meier法のlogrank検定を用いて  $p < 0.05$  を有意差ありとした。

### 〔結果〕

86症例での術前血清インテグリン  $\beta 1$  値は  $495.8 \pm 391.6 \text{ ng/ml}$  であった。他病死および追跡不能を除く74例中、生存は50例 (無再発生存43例、再発生存は7例)、癌死は24例であった。Stage IVの5年後生存例での血清インテグリン  $\beta 1$  値は  $947.5 \pm 98.3 \text{ ng/ml}$  と高値であった。追跡できた74症例全体において、術前血清インテグリン  $\beta 1$  値が  $600 \text{ ng/ml}$  以上の症例は  $600 \text{ ng/ml}$  未満の症例に比較して有意差は出なかったが長期生存の可能性があり ( $p = 0.0845$ )、再発転移をしても5年生存している症例と癌死した症例を対象とすると、 $600 \text{ ng/ml}$  以上の症例は  $600 \text{ ng/ml}$  未満の症例に比較して長期に生存しており、有意差も認められた ( $p = 0.0062$ )。

### 〔考察〕

インテグリン  $\beta 1$  の発現の変化で癌細胞同士、あるいは癌細胞と細胞外基質タンパクとの接着性が変化し、癌細胞が遊離しやすい状況が起きていると考えられ、大腸癌では、進行度に伴いインテグリン  $\beta 1$  の発現が減少しているといわれている。今回の結果でも予後不良例ではインテグリン  $\beta 1$  値は低下傾向であった。また、Stage IV症例で5年生存例の血清インテグリン  $\beta 1$  高値に着目した。これは、初回手術当時すでに転移があった症例であっても、血清インテグリン  $\beta 1$  高値であった場合、その後の転移が抑制されたり、化学療法への感受性が高くなるなどして、長期予後が期待でき、臨床応用が出来る可能性を示唆している。また、治療効果や感受性の判定、予後予測に役立つ可能性もあると考えた。

### 〔結論〕

大腸癌症例における術前血清インテグリン  $\beta 1$  高値症例は術前転移を伴う症例であっても予後が期待でき、血清インテグリン  $\beta 1$  値が予後因子となる可能性や臨床治療に応用される可能性を示唆した。

## 論文審査の要旨

細胞接着分子の一つインテグリンのサブユニット  $\beta 1$  は大腸癌の浸潤、転移に重要な役割を果たしていることは教室で既に報告している。今回血清インテグリン  $\beta 1$  値が予後因子となるか、癌の再発、転移抑制治療への応用性につき検討した。

大腸癌手術症例86例を対象とした。術前に採取された血清のインテグリン  $\beta 1$  値を2 step sandwich EIA法で測定した。さらに対象症例86例の5年後の予後追跡を行い、血清インテグリン  $\beta 1$  値と予後を検討した。

86例の術前血清インテグリン  $\beta 1$  値は  $495.8 \pm 391.6 \text{ ng/ml}$  であった。追跡可能であった74症例全体において術前血清インテグリン  $\beta 1$  値が  $600 \text{ ng/ml}$  以上の症例は  $600 \text{ ng/ml}$  未満の症例に比して長期生存の可能性があり ( $p = 0.0845$ )、再発転移を認めても、5年生存例と癌死例を対象として比較すると  $600 \text{ ng/ml}$  以上の症例は  $600 \text{ ng/ml}$  未満の症例に比して長期に生存しており、有意差を認められた ( $p = 0.0062$ )。また Stage IV の5年生存例での血清インテグリン  $\beta 1$  値は  $947.5 \pm 98.3 \text{ ng/ml}$  と高値であった。

大腸癌症例における術前血清インテグリン  $\beta 1$  値高値症例は転移を伴う症例であっても予後が期待でき、血清

インテグリン  $\beta 1$  値が予後因子となる可能性や臨床治療に応用される可能性を示唆した。

以上、本論文は臨床的に価値ある論文である。

7

氏名	渡 辺 学
学位の種類	博士 (医学)
学位授与の番号	乙第 2728 号
学位授与の日付	平成 24 年 4 月 20 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	<b>Transition of ventricular function and energy efficiency after a primary or staged fontan procedure</b> (一期的もしくは二期的フォンタン手術施行後の心機能とエネルギー効率の経時的変化の検討)
主論文公表誌	General Thoracic and Cardiovascular Surgery 第 56 巻 第 10 号 498-504 頁 2008 年
論文審査委員	(主査) 教授 山崎 健二 (副査) 教授 萩原 誠久, 岡野 光夫

## 論文内容の要旨

### 〔目的〕

今回我々は TCPC (total cavopulmonary connection: フォンタン手術) 術後急性期ならびに遠隔期に施行された心臓カテーテルデータから TCPC 術後における経時的な心機能変化を検討した。

### 〔対象および方法〕

1990~2002 年に TCPC 術に到達した機能的単心室症例 64 例のうち TCPC 術後急性期と遠隔期に心臓カテーテル検査を施行した 31 例を対象とした。一期的に TCPC を施行した 24 例を primary group, BCPS (bidirectional cavopulmonary shunt) を介在した二期的 TCPC を施行した 7 例を staged group に分類し、以下を検討した。

検討時期: BCPS, TCPC 術前, TCPC 術後 2 ヶ月以内, TCPC 術後 1 年以降に心臓カテーテル検査を施行した。Phase I を BCPS または primary TCPC 施行前から TCPC 施行後 2 ヶ月以内, Phase II を TCPC 術後 1 年以降と定義した。

検討項目: EDV (心室拡張末期容積) %N (% of normal), EF (心室駆出率)(%), Ees (mmHg/ml, 心室収縮末期エラストランス), Ea (mmHg/ml, 実効動脈エラストランス), Ea/Ees (心室-動脈負荷整合率) を算出し経時変化を検討した。

### 〔結果〕

(primary 群) Phase I では EDV, EF とも有意に低下した。Ees, Ea はともに有意に上昇した。Ees/Ea は上昇傾向を示した。Phase II では EDV は有意に減少し, EF は有意に増加した。Ees は有意に上昇し, Ea は上昇傾向を示し, Ea/Ees は減少傾向を示した。

(staged 群) BCPS 術後 EDV は有意に減少し, Ea は有意に上昇した。EF, Ees, Ea/Ees は有意変化なし。Phase I では EDV, EF, Ees, Ea, Ea/Ees 全て有意変化なし。Phase II では Ees, EF とも有意に上昇した。EDV, Ea は有意変化を示さず, Ea/Ees は減少傾向を示した。

### 〔考察〕

primary 群において TCPC 手術による心室容量負荷減少による EDV 減少により, Phase I では心室機能が低下し, EF 減少と Ea/Ees 増加を認めるが, Phase II には両指標とも回復を認めている。同群での Phase II における心機能回復を鑑みると Phase I における心機能低下は一時的であり, EDV 減少に伴う心筋肥厚, 心筋 stiffness の増大が経時的に改善していくと考えられる。BCPS を介在する staged 群では primary 群で認められた Phase I