

論文審査結果の要旨

本学位論文は角膜上皮細胞におけるTGF- β 誘導性の上皮間葉移行（EMT, epithelial-mesenchymal transition）の検出とその特徴について解析を行ったものである。

EMTとはElizabeth Hayらによって提唱された概念で、胎生期の原腸形成過程において上皮系細胞が間葉系細胞化する現象として提唱され、発生学から腫瘍学までの広い領域で生理的あるいは病理的現象とEMTの関与についての報告がある。眼科学領域でも一部線維化性疾患との関係について報告が散見されるが、角膜上皮細胞とEMTについての詳細な検討についてはこれまで報告がなかった。

研究の結果、TGF- β シグナルは角膜上皮細胞に対して主にはSmad経路であるが一部non-Smad経路を介して、転写因子SNAI1およびSNAI2を誘導することによりEMTを強力に誘導することが示された。また、この誘導の特徴として転写レベルで時間的に長時間誘導能が維持されていることも示された。この中でEMTの分子生物学的特徴とされるカドヘリンスイッチや特徴的な細胞形態変化についても確認がなされていた。角膜組織の生理、特に上皮細胞では角膜創傷治癒過程でTGF- β やEGFシグナルが重要な役割を担うことから、両経路のクロストークについても検討がなされたが、本研究の結果からは有意なクロストークは認められなかったとしている。

上記をふまえ、平成23年2月9日に公聴会が開かれ慎重に審査が行われた。審査の過程において、本実験と生理的条件下でのTGF- β 濃度の差について、細胞形態変化やEMTマーカー分子の誘導のみでEMTを起こしていると結論してよいか、角膜上皮細胞で実際にEMTが起こっていることを示す動物実験や初代培養細胞での報告が他に存在するか、TGF- β の下流シグナルであるSmadやnon-Smadシグナルの存在証明に他の方法論もしくは他細胞株での報告の有無、EGFシグナルの眼科臨床面での役割について、角膜上皮細胞の分泌するTGF- β の量について、E-カドヘリン抑制の機序について、角膜上皮でのTGF- β とEGFによるシグナルクロストークについての報告の有無、Smad2の欠損モデルによるEMT誘導抑制を証明することの提案と是非について、等の質疑応答がなされ、申請者からは概ね適切な回答と考察がなされた。

本研究によって角膜上皮細胞においてTGF- β がEMTを誘導する可能性が示された。このことは角膜創傷治癒の生理における分子生物学的メカニズムにEMTが関与する可能性を示唆するものと考えられ、医学博士の学位を授与するに値すると判断された。

氏 名	香 川 祐 毅
学 位 の 種 類	博 士（医学）
学 位 記 番 号	医 第 1 0 5 2 号
学位授与の日付	平 成 2 3 年 3 月 2 2 日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学 位 論 文 題 目	高速多相性 CT 撮像を用いた多血性肝細胞癌の最適な撮像時間の検討
論文審査委員（主 査）	教 授 村 上 卓 道
（副主査）	教 授 上 裕 俊 法
（副主査）	教 授 竹 山 宜 典

【目的】

多血性肝細胞癌の診断のためには、動脈相の早期濃染をとらえることが最も重要であり、多血性肝細胞癌の描出診断は、腫瘍 / 肝実質コントラスト (tumor-liver contrast; TLC) が最大になる動脈相の撮像タイミングが最も重要である。しかしながら、CT を用いた肝細胞癌の描出に最適な撮像タイミングはいまだ完全に明らかになっていない。本研究の目的は、動脈相の最適なタイミングを明らかにすることである。

【方法】

多血性肝細胞癌患者 25 症例 43 結節を対象に、64 列マルチスライス CT を用いた高速多相撮像 (volume helical shuttle; VHS) による肝ダイナミック撮像を行った。撮像プロトコールは、ヨード系造影剤 (600mgI/kg) を注入時間一定 (30 秒) で静脈内投与し、bolus tracking 法を利用して造影剤が肝臓レベルの腹部大動脈に到達してから 6 秒後より全肝を 2 秒撮像で、計 12 相撮像した。得られた 12 相の動脈相画像における大動脈、門脈、肝実質、肝細胞癌についてそれぞれの CT 値を計測し、time density curve を作成することで、造影剤到達から多血性肝細胞癌と肝実質のコントラストが最も高くなるタイミング、すなわち TLC が最大となる時間とその最大値を計測した。

【結果】

TLC は大動脈への造影剤到達から約 21 秒後に最大となり、35.6 Hounsfield unit であった。

【考察】

TLC の最大値は大動脈に造影剤が到達してから約 21 秒後で得られるが、TLC は 4～11 相目 (約 13～27 秒後) にて全例の肝細胞癌が肝実質よりも高吸収であり、腫瘍の動脈濃染を捉えられる時間が比較的長いということも判明した。この知見から、肝ダイナミック CT 検査における、最適な動脈相撮像タイミングには、ある程度の時間的な幅があると考えられた。

【結論】

多血性肝細胞癌を診断する際には、動脈相における早期濃染を最適な条件下で撮像することが重要であり、そのタイミングとして大動脈への造影剤到達後 21 秒で撮像するのが肝要と考えられた。

博士論文の印刷公表	公 表 年 月 日	出版物の種類及び名称
	平成 23 年 3 月 公表予定	出版物名
	公 表 内 容	近畿大学医学雑誌 第 36 巻 第 1 号
	全 文	平成 23 年 3 月 発行予定

撮像タイミングが最も重要である。しかしながら、CT を用いた肝細胞癌の描出に最適な撮像タイミングはいまだ完全に明らかになっていない。本研究の目的は、多血性肝細胞癌患者 25 症例 43 結節に対して、64 列マルチスライス CT を用いた高速多相撮像 (volume helical shuttle; VHS) で造影早期に 12 相の撮像を行い、動脈相の最適なタイミングを明らかにすることである。同画像の大動脈、門脈、肝実質、肝細胞癌についてそれぞれの CT 値を計測し、高時間分解能の time density curve を作成することで、造影剤到達から多血性肝細胞癌と肝実質のコントラストが最も高くなるタイミング、すなわち TLC が最大となる時間とその最大値を計測した。

本研究では、TLC の最大値は 35.6 Hounsfield unit (HU) で大動脈への造影剤到達から約 21 秒後に認めた。多血性肝細胞癌を診断する際には、動脈相における早期濃染を最適な条件下で撮像することが重要であり、そのタイミングとして大動脈への造影剤到達後 21 秒を中心に撮像するのが肝要と考えられた。

研究の結果、以下の事項を明らかにした

1. 大動脈濃染ピークを示すのは、大動脈に造影剤が到達してから 21 秒後である。
2. 門脈、肝実質は動脈相では直線的に造影されていき、多血性肝細胞癌も早期動脈相では直線的に造影され、後期動脈相にかけて造影効果はプラトーとなる。
3. TLC は大動脈に造影剤が到達してから 21 秒後に最大値 (35.6 HU) を示すが、約 14 秒間と比較的長い時間高値を示す。

これらのことにより、香川は以下のような考察に至っている。動脈相の TLC の最大値 (35.6 HU) は造影剤到達から約 21 秒後で得られるが、TLC は 4～11 相目 (約 13～27 秒後) にて肝細胞癌の全例が肝実質よりも高吸収であり、腫瘍の動脈濃染を捉えられる時間は比較的長い。この知見から、肝ダイナミック CT 検査における、最適な動脈相撮像タイミングには、造影剤が腹部大動脈に到達 21 秒後を中心に撮像するのが肝要であるが、ある程度の時間的な余裕 (比較的広い diagnostic window) がある。

この研究成果は、肝細胞癌描出におけるダイナミック CT 動脈相の撮像タイミングを明らかにしたものであり、日常臨床に大きく貢献するものと考えられる。

質問に対する応答

公聴会における発表に対して、副査の竹山宜典教授から、①肝硬変の程度の違いによって肝実質の造影効果に差はあったのか？②今回用いられた volume helical shuttle は他臓器での応用が可能か？③volume helical shuttle と perfusion CT との差は？またその使い分けは？という質問があった。それらの質疑に関する回答として、①今研究では Child-Pugh の grade C は 3 症例のみで、肝実質の造影ムラは認めたが、CT 値の測定は十分な計測範囲を肝両葉から均等になるように計測したので平均化されている。②その他の臓器としては脾臓、腎臓、頭部への応用が可能と考えられ、多血性腫瘍である内分泌腫瘍の最適な動脈相撮像も解明が可能となる。③volume helical shuttle は血流動態をみる検査で血管系の 3 次元画像に時間軸を加味した 4 次元画像診断に応用可能である。perfusion CT は組織灌流量の計測を可能とする機能診断法であり、臓器の機能診断のみならず、多血性腫瘍に対する血管新生阻害薬の治療効果判定などへの応用が考えられると回答した。

また、副査の上裕俊法教授からは臨床上、重要である肝細胞癌とシャントとの鑑別は可能か？との質問に対し、今研究ではシャントは測定対象外であったが、CT 値の計測を行い詳細な time density curve を作成することで有意差を持った異なる濃染パターンを導き出せる可能性があると述べた。

審査について

研究内容、質問に対する応答などについて主査、副査が慎重に判断した結果、博士学位を授与するに十分であるとの結論に至った。

氏 名	七 部 史
学 位 の 種 類	博 士 (医学)
学 位 記 番 号	医 第 1 0 5 3 号
学位授与の日付	平 成 23 年 3 月 22 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	網膜神経線維走行モデルを用いた緑内障診断に関する研究

論文審査委員 (主 査)	教 授	下	村	嘉	一
(副主査)	教 授	稲	瀬	正	彦
(副主査)	教 授	楠			進