



(題字：相良祐輔学長)

国立大学法人 高知大学学報

高知大学学位授与記録第二十号

評価広報課発行

本学は、次の者に博士（医学）の学位を授与したので、高知大学学位規則第15条に基づき、その論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨を公表する。

*
*
*
*
*
*

高知大学学報

本学は、次の者に博士（医学）の学位を授与したので、学位規則（昭和28年文部省令第9号）第8条の規定に基づき、その論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨を公表する。

目 次

学位記番号	氏 名	学 位 論 文 の 題 目	ページ
甲医博第 47 号	田村 賢司	Molecular features of hormone-refractory prostate cancer cells by genome-wide gene expression profiles (ホルモン不応性前立腺癌細胞の遺伝子発現解析)	1
甲医博第 48 号	丸山 博	Central type 2 corticotropin-releasing hormone receptor mediates hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis activation in the rat (ラットにおいて脳内の2型コルチコトロピン放出ホルモン(CRH)受容体は視床下部-下垂体-副腎系の活性化に介在している)	6
甲医博第 49 号	張 虹	Residential program for long-term hospitalized persons with mental illness Japan: Randomized controlled trial (日本における精神科病院での長期入院患者に対する居住プログラムの無作為割付研究)	11
乙医博第 36 号	中城 一男	Evaluation of the risk factors of lymph node metastasis in pT1 stage colorectal carcinoma - Indication for an endoscopic mucosal resection - (粘膜下層浸潤大腸癌のリンパ節転移の危険因子に関する検討-内視鏡的粘膜切除術への適応-)	16

氏名(本籍)	田村 賢司(愛媛県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	甲医博第47号
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位授与年月日	平成19年7月31日
学位論文題目	Molecular features of hormone-refractory prostate cancer cells by genome-wide gene expression profiles (ホルモン不応性前立腺癌細胞の遺伝子発現解析)
発表誌名	Cancer Research 2007;67:(11), 5117~5125 June 1, 2007(in press)

審査委員	主査	教授	麻生	悌二郎
	副査	教授	佐野	栄紀
	副査	教授	杉浦	哲朗

論文の内容の要旨

論文審査の結果の要旨

学位論文要旨

氏名 田村 賢司

論文題目

Molecular Features of Hormone-Refractory Prostate Cancer Cells
by Genome-Wide Gene Expression Profiles
(ホルモン不応性前立腺癌細胞の遺伝子発現解析)

(論文要旨)


【目的】 前立腺癌治療においてホルモン不応性前立腺癌 (HRPC) の出現は最も重大な問題のひとつである。HRPC はアンドロゲン除去の環境下にて増殖が可能であるだけでなく、癌細胞としての悪性度が高く、最終的に前立腺癌患者を死に至らしめる。現段階ではHRPCの有効な治療法はなく、治療成績を向上させるためには新規治療法の開発は急務である。今回、ホルモン不応性前立腺癌の分子メカニズムの解明ならびに新規治療法につながる分子標的の同定を目的として、以下のマイクロアレイを用いての研究をおこなった。

【対象と方法】 ホルモン不応性前立腺癌18症例 (原発巣13標本、骨転移巣8標本、リンパ節転移巣3標本、肝転移巣1標本)、未治療のホルモン感受性前立腺癌 (HSPC) 10症例 (原発巣10標本) の計28症例 (35標本) を対象とした。凍結切片からLaser Microbeam Microdissection (LMM) により前立腺癌細胞のみを選択的に採取し、ゲノムワイドのcDNAマイクロアレイ解析をおこなった。また同時に、膀胱癌などの正常前立腺5症例 (非癌症例) の正常前立腺上皮細胞のみをLMMにて選択的に採取し、5症例分のmixtureをcDNAマイクロアレイのコントロールに使用した。

【結果】 全28症例(35標本)を用いたunsupervised clustering analysisでは、HRPC群とHSPC群にクラスター化された。またHRPCの同一症例において原発巣と転移巣が同じ群に強くクラスター化され、転移先である各臓器ごとにはクラスター化されなかった。次にHRPC 13症例(原発巣13標本)とHSPC 10症例(原発巣10標本)を用いてrandom permutation testならびにsupervised clustering analysisをおこない、2群を分ける遺伝子を抽出した。その結果、HRPCにおいて発現上昇する36遺伝子と発現低下する70遺伝子を抽出した ($p < 0.0001$, average fold difference > 1.5)。著明に発現上昇する遺伝子としてAR, ANLN, SNRPE、また著明に発現低下する遺伝子としてNR4A1, CYP27A1, HLA-Aを確認した。さらにアンドロゲン非依存性の細胞株であるC4-2Bにおいて、siRNAによりこれら発現上昇する遺伝子の発現を抑制すると、顕著な細胞増殖の抑制が観察された。以上の結果より、これら遺伝子群は、HRPCのアンドロゲン非依存性、浸襲性、そして治療抵抗性の表現型に関与している可能性が推察された。

【まとめ】 LMMならびにcDNAマイクロアレイ解析によって、HRPCならびにHSPCの正確な遺伝子発現プロファイルを作製し、比較検討をおこなった。HRPCでは、AR以外に、複数の遺伝子が特異的に発現しており、これらはHRPCの生物学的悪性度への関与が示唆された。

論文審査の結果の要旨

	氏 名	田 村 賢 司
審 査 委 員	主 査 氏 名	麻 生 悌 二 郎 印
	副 査 氏 名	佐 野 栄 紀 
	副 査 氏 名	杉 浦 哲 朗 印

題 目 Molecular features of hormone-refractory prostate cancer cells
by genome-wide gene expression profiles
(ホルモン不応性前立腺癌細胞の遺伝子発現解析)

著 者 Kenji Tamura, Mutsuo Furihata, Tatsuhiko Tsunoda, Shingo Ashida,
Ryo Takata, Wataru Obara, Hiroki Yoshioka, Yataro Daigo, Yasutomo Nasu,
Hiromi Kumon, Hiroyuki Konaka, Mikio Namiki, Keiichi Tozawa, Kenjiro Kohri,
Nozomu Tanji, Masayoshi Yokoyama, Toru Shimazui, Hideyuki Akaza,
Yoichi Mizutani, Tsuneharu Miki, Tomoaki Fujioka, Taro Shuin, Yusuke Nakamura,
Hidewaki Nakagawa

発表誌名、巻(号)、ページ(~), 年 月
Cancer Research 2007;67:(11), 5117~5125 June 1, 2007(in press)

要 旨

【背景・目的】

前立腺癌は、欧米諸国では非常に頻度の高い癌であり、男性の癌による死亡原因の第2位を占める。近年は、我が国においても人口の高齢化や食生活の欧米化に伴い症例数の増加が認められる。前立腺癌はアンドロゲン感受性癌であるためアンドロゲン除去治療が有効であるが、治療を継続していると20~30%の症例がホルモン不応性前立腺癌(HRPC)に移行する。HRPCはアンドロゲン除去の環境下で増殖可能なだけでなく、癌細胞としての悪性度が高く、現在これに対する有効な治療法が存在しない。

そこで、申請者らは、HRPCの病態の分子レベルでの解明、さらには、新規治療法の開発につながる分子標的の同定を目指して、マイクロアレイ解析を行った。

【対象と方法】

ホルモン不応性前立腺癌 18 症例 (原発巣 18 検体、骨転移巣 8 検体、リンパ節転移巣 3 検体、肝転移巣 1 検体)、未治療のホルモン感受性前立腺癌(HSPC)

10 症例（原発巣 10 検体）の計 28 症例（35 検体）を対象とした。凍結切片から Laser Microbeam Microdissection (LMM)により前立腺癌細胞部分のみを選択的に採取した。また、膀胱癌および前立腺肥大症の計 5 症例から正常前立腺上皮細胞部分を LMM にて選択的に採取しコントロールとして用いた。単離した微量の mRNA は T7-based RNA 増幅法により増幅させ、癌細胞の RNA は Cy5 にて、正常細胞の RNA は Cy3 にて蛍光標識した後、36,864 個のターゲット cDNA と競合的にハイブリダイゼーションさせた。

【結果】

(1) LMM によって採取したサンプルを用いて行った cDNA マイクロアレイ解析により、HRPC ならびに HSPC の遺伝子発現プロファイルを作製した。

(2) 全 28 症例（35 検体）を用いた unsupervised clustering analysis では、HRPC 群と HSPC 群の 2 群にクラスター化された。また、転移を伴う HRPC においては、同一症例由来の原発巣と転移巣とが同じ群にクラスター化され、他の報告にみられるように、転移先の臓器毎にクラスター化されるということはなかった。

(3) HRPC の原発巣 13 検体と HSPC の原発巣 10 検体とを用いて random permutation test ならびに supervised clustering analysis を行い、HRPC と HSPC との間で発現レベルに有意な差のある遺伝子を探索した。その結果、HRPC において、Small nuclear ribonucleoprotein polypeptide E (SNRPE)、Anillin、Androgen receptor (AR)を含む 36 個の遺伝子の発現が増加し、同時に、Nuclear receptor subfamily 4, group A, member 1 (NR4A1)、Cytochrome P450, family 27, subfamily A, polypeptide 1 (CYP27A1)、MHC, class I, A (HLA-A)を含む 70 個の遺伝子の発現が減少することが明らかになった。

(4) 遊離の AR は Heat shock 蛋白と会合して細胞質に存在するが、リガンドである Androgen が結合すると核内に移行して転写因子として機能する。HRPC では HSPC、正常前立腺細胞に比べて AR mRNA の著しい増加が認められたため、AR の蛋白量と、その転写因子としての活性をみるため AR の標的遺伝子の発現量について検討した。解析の結果、HRPC における核内 AR 蛋白の量ならびに標的遺伝子である PSA および NKX3.1 の mRNA 量は、HSPC、正常前立腺細胞と同程度であることが判明した。この結果から、HRPC は、AR mRNA を過剰に発現させることで転写因子としての AR の活性を生存に可能なレベルにまで維持し、微量のアンドロゲンしか存在しない環境に適応していることが示唆された。

(5) HRPC で最も発現が増加していた SNRPE と Anillin の HRPC の表現型への関与を明らかにするため、アンドロゲン非依存性の細胞株である 22Rv1 において両遺伝子を siRNA により knockdown してみた。その結果、SNRPE、Anillin、共に、発現を抑制すると、細胞の増殖性が著しく阻害されることが判明した。

【まとめ】

LMM を利用した cDNA マイクロアレイにより、HRPC と HSPC の遺伝子発現プロファイルを作製して解析した結果、両者間には 100 個を超える遺伝子の発現に有意な差を認めることが明らかになった。さらに、種々の解析の結果、AR の過剰発現が HRPC におけるアンドロゲン非依存性の表現型の発現に主要な役割を演じており、一方、SNRPE や Anillin をはじめとする複数の遺伝子の発現の増加あるいは減少が癌としての悪性度の高い HRPC の病像形成に関与していることが示唆された。

本論文は、ゲノムワイドの解析を通じて、前立腺癌のアンドロゲン感受性から不応性への移行に関わる責任候補遺伝子、ならびにホルモン不応性前立腺癌に対する治療の標的候補分子を同定したものであり、医学的に極めて高い価値を有すると認められた。したがって、審査員一同は本論文が高知大学博士（医学）の学位を授与に値するものと判断した。

氏名(本籍)	丸山 博 (岡山県)
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	甲医博第48号
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位授与年月日	平成19年7月31日
学位論文題目	Central type 2 corticotropin-releasing hormone receptor mediates hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis activation in the rat (ラットにおいて脳内の2型コルチコトロピン放出ホルモン (CRH) 受容体は視床下部-下垂体-副腎系の活性化に介在している)
発表誌名	Neuroendocrinology 2007(in press)

審査委員	主査	教授	横谷	邦彦
	副査	教授	由利	和也
	副査	教授	高尾	俊弘

論文の内容の要旨

論文審査の結果の要旨

学位論文要旨

氏名

丸山 博

論文題目

Central type 2 corticotropin-releasing hormone receptor mediates hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis activation in the rat

(ラットにおいて脳内の 2 型コルチコトロピン放出ホルモン(CRH)受容体は視床下部-下垂体-副腎系の活性化に介在している)

(論文要旨)

【目的】 1990 年代に 2 種類のコルチコトロピン放出ホルモン(CRH)受容体が 1 型 CRH 受容体 (CRHR-1)と 2 型 CRH 受容体(CRHR-2)としてクローニングされた。ストレス直後の急性期や回復期におけるストレスによる不安行動、視床下部-下垂体-副腎(HPA)系の活性化、食行動の調節において CRHR-1, CRHR-2 が関与していることが明らかになっている。CRHR-1, CRHR-2, CRHR-1 と CRHR-2 の両者の欠損マウスを用いた多くの報告はストレスによる副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)分泌において CRHR-1 が本質的な役割を担っていることを明らかにしている。対照的に HPA 系の活性化における CRHR-2 の役割に関してはさまざまな結果を示す報告があり確定されていない。我々はラットにおける HPA 系の調節における CRHR-2 の役割を検討する目的で以下の実験を行った。

【方法】 実験①: CRHR-2 selective agonist である urocortin 2(Ucn-2)(7.5 μ g)または control としての saline を Wister 系雄ラット(250-300g)の左側脳室に投与した。ラットは脳室内投与後、5 分、15 分、30 分後に断頭屠殺した。実験②: 前投与として mixed CRHR-1/R-2 antagonist である α -helical(α -h) CRH(50 μ g), CRHR-2 selective antagonist である antisauvagine(ASV)-30(20 μ g) または control としての saline を脳室内に投与した。15 分後に Ucn-2 または saline を脳室内に投与した。更に 15 分後に断頭屠殺した。実験③: 高濃度においても CRHR-1 に作用しない CRHR-2 selective agonist である urocortin 3(Ucn-3)(7.5 μ g)または control としての saline を脳室内に投与した。ラットは脳室内投与後、5 分、15 分、30 分後に断頭屠殺した。実験④: 前投与として ASV-30 または control としての saline を脳室内に投与し、15 分後に Ucn-3 または saline を脳室内に投与した。更に 15 分後に断頭屠殺した。実験⑤: α -hCRH, ASV-30 または saline を前投与し、15 分後に restraint stress を加えた。ラットは stress 前, stress 開始後 15 分, 30 分にまた, stress30 分施行後 90 分に断頭屠殺した。視床下部室傍核小細胞群の CRH heteronuclear(hn) RNA, arginine vasopressin(AVP) hn RNA, c-fos mRNA の発現量および Edinger Westphal nucleus の Urocortin 1(Ucn-1)mRNA, 視床下部室傍核と青斑核の Ucn-2 mRNA, perifornical area(PFA)と medial amygdale(MEA)の Ucn-3 mRNA 発現量(実験⑤)を in situ hybridization 法にて測定した。血漿副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)を市販のキットで測定した。




【結果】 実験①: Ucn-2 脳室内投与はラットの PVN CRH hnRNA, AVP hnRNA, c-fos mRNA 発現と血漿 ACTH 濃度を増加させた。ACTH 濃度と PVN CRH hnRNA 発現の増加は一時的であった。実

験②: α -hCRH と ASV-30 は Ucn-2 による PVN AVP hnRNA の発現や, c-fos mRNA 発現の増加を同等に抑制した. ASV-30 は α -hCRH に比して Ucn-2 による PVN CRH hnRNA の発現や血漿 ACTH 濃度の増加をより強く抑制した. 実験③: Ucn-3 脳室内投与はラットの PVN CRH hnRNA, AVP hnRNA, c-fos mRNA 発現と血漿 ACTH 濃度を増加させた. ACTH 濃度と PVN CRH hnRNA 発現の増加は持続的であった. 実験④: ASV-30 は Ucn-3 による PVN CRH hnRNA, AVP hnRNA, c-fos mRNA 発現や血漿 ACTH 濃度の増加を抑制した. 実験⑤: α -hCRH と ASV-30 は restraint stress によって増加した PVN AVP hnRNA, c-fos mRNA の発現や血漿 ACTH 分泌を開始後 15 分のみ同等に低下させた. 30 分の restraint stress は EW 核の Ucn-1 mRNA, PFA, MEA の Ucn-3 mRNA の発現量に影響を与えなかった. restraint stress を 30 分施行後 90 分には PVN の Ucn-2 mRNA の発現量が有意に上昇した. ASV-30 は restraint stress により増加した PVN の Ucn-2 mRNA 発現を抑制した.

【考察】 Ucn-2, Ucn-3 脳室内投与はラットの HPA 系を活性化した. α -hCRH と ASV-30 は Ucn-2 の PVN AVP hnRNA 発現, c-fos mRNA 発現の刺激作用に対して同等の抑制作用があった. ASV-30 は α -hCRH に比して Ucn-2 による PVN CRH hnRNA の発現や血漿 ACTH 分泌の増加に対してより強い抑制作用があった. 同様に Ucn-3 の作用も ASV-30 により抑制された. この結果は Ucn-2, Ucn-3 の HPA 系に対する刺激的な作用は主に CRHR-2 を介することを支持している. α -hCRH と ASV-30 は同等に restraint stress による PVN AVP hnRNA 発現, c-fos mRNA 発現, 血漿 ACTH 分泌の上昇を抑制した. これはストレスによる HPA 系の活性化に CRHR-1 同様, CRHR-2 が関与していることを示唆している. 拘束ストレスによるこれらの活性化が ASV-30 により抑制されることが, PVN への神経入力の減少によるのか, または Ucn-2 がストレス時の PVN 小細胞群における CRH/AVP neurons の内因性の調節因子であることによるのかに関しては, 更なる検討が必要である.

【結語】 今回の実験によりストレスにより惹起された HPA 系の上昇には CRHR-1 と同様に CRHR-2 が関与していることが示唆される.

論文審査の結果の要旨

	氏 名	丸 山 博
審 査 委 員	主 査 氏 名	横 谷 邦 彦 
	副 査 氏 名	由 利 和 也 
	副 査 氏 名	高 尾 俊 弘 

題 目 Central type 2 corticotropin-releasing hormone receptor mediates hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis activation in the rat (ラットにおいて脳内の2型コルチコトロピン放出ホルモン (CRH) 受容体は視床下部-下垂体-副腎系の活性化に介在している)

著 者 Hiroshi Maruyama, Shinya Makino, Tohru Noguchi, Tatsuya Nishioka, Kozo Hashimoto

発表誌名、巻 (号)、ページ (~), 年 月
Neuroendocrinology 2007 (in press)

要 旨

現在までに2種類の副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン (CRH) 受容体がクローニングされ、それぞれ1型 CRH 受容体 (CRHR-1) と2型 CRH 受容体 (CRHR-2) と命名されている。それらは、ストレスによる情動の変化、摂食抑制等に関与することが知られている。一方、視床下部-下垂体-副腎皮質 (HPA) 系の賦活には、CRHR-1、CRHR-2、CRHR-1 と CRHR-2 の両者の欠損マウスによる成績から、CRHR-1 が本質的な役割を担っているとされてきた。そこで申請者は、ラットを用いて HPA 系の調節における CRHR-2 の役割を検討した。

実験には、Wistar 系雄ラット (250-300 g) を用いた。実験7日前に、麻酔下にて脳室内投与用のカニューレを留置した。覚醒状態にて以下の実験を行った。

- ① CRHR-2 の選択的刺激薬である urocortin 2 (Ucn-2) (7.5 μ g) を左側脳室に投与し、投与後、5分、15分、30分後に断頭屠殺した。さらに、前処置として CRHR-1/R-2 遮断薬である α -helical CRH (50 μ g)、CRHR-2 選択的遮断薬である antisauvagine (ASV)-30 (20 μ g) を脳室内に投与した後 Ucn-2 を脳室内に投与し、15分後に断頭屠殺した。コントロールとして、それぞれ saline を脳室内に投与した。

- ② CRHR-2 選択的刺激薬である urocortin 3 (Ucn-3) (7.5 μ g) を脳室内に投与し、5分、15分、30分後に断頭屠殺した。さらに、前処置として ASV-30 を脳室内に投与した後 Ucn-3 を脳室内に投与し、15分後に断頭屠殺した。コントロールとして、それぞれ saline を脳室内に投与した。
- ③ 15分前に、前処置として α -helical CRH、ASV-30 または saline を前投与し拘束ストレスを加えた。ストレス前、ストレス開始後15分、30分に、さらに30分のストレス負荷後90分に断頭屠殺した。

それぞれの実験において、摘出した脳組織切片を作成し、視床下部室傍核小細胞群の CRH heteronuclear (hn) RNA、arginine vasopressin (AVP) hn RNA、c-fos mRNA の発現量、Edinger-Westphal nucleus (EW) の Urocortin 1 (Ucn-1) mRNA、視床下部室傍核と青斑核の Ucn-2 mRNA、perifornical area (PFA) と medial amygdala (MEA) の Ucn-3 mRNA 発現量を in situ hybridization 法にて測定した。血漿副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) は市販のキットで測定した。

実験成績

- ① Ucn-2 の脳室内投与は、視床下部室傍核 (PVN) における CRH hnRNA、AVP hnRNA、c-fos mRNA 発現と血漿 ACTH 濃度を増加させた。 α -helical CRH と ASV-30 の脳室内前処置は、Ucn-2 による PVN AVP hnRNA、c-fos mRNA 発現の増加を同等に抑制した。Ucn-2 による PVN CRH hnRNA の発現と血漿 ACTH 濃度の増加も共に抑制されたが、その抑制効果は ASV-30 が強かった。
- ② Ucn-3 の脳室内投与は PVN における CRH hnRNA、AVP hnRNA、c-fos mRNA 発現と血漿 ACTH 濃度を増加させた。これらの反応は、ASV-30 の脳室内前処置により抑制された。
- ③ 拘束ストレスにより PVN の CRH hnRNA、AVP hnRNA、c-fos mRNA 発現と血漿 ACTH 濃度が増加した。脳室内に前処置した α -helical CRH と ASV-30 は、PVN AVP hnRNA、c-fos mRNA の発現や血漿 ACTH 分泌を同程度に抑制したが、CRH hnRNA の発現は α -helical CRH によりより強く抑制された。
- ④ 拘束ストレスは EW 核の Ucn-1 mRNA、LC の Ucn-2 mRNA、PFA、MEA の Ucn-3 mRNA の発現量に影響を与えなかったが、PVN の Ucn-2 mRNA の発現量を増加させた。この増加は、 α -helical CRH よりも ASV-30 の脳室内前処置により強く抑制された。

本論文は、Ucn-2、Ucn-3 が脳内 CRHR-2 を介して HPA 系を賦活すること、さらに、拘束ストレスによる HPA 系賦活に CRHR-1 と共に CRHR-2 も関与することを明らかにした論文であり、審査員一同は、本論文が高知大学博士 (医学) の学位授与に値すると判断する。

氏名(国籍)	張虹(中国)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	甲医博第49号
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位授与年月日	平成19年9月28日
学位論文題目	Residential program for long-term hospitalized persons with mental illness Japan: Randomized controlled trial (日本における精神科病院での長期入院患者に対する居住プログラムの無作為 割付研究)
発表誌名	Psychiatry and Clinical Neurosciences Vol.61,515-521 (in press) 2007年10月(予定)
	審査委員 主査 教授 八木 文雄 副査 教授 安田 誠史 副査 教授 瀬尾 宏美

論文の内容の要旨

論文審査の結果の要旨

学位論文要旨

氏名 張 虹

論文題目

Residential program for long-term hospitalized persons with mental illness in Japan: Randomized controlled trial (日本における精神科病院での長期入院患者に対する居住プログラムの無作為割付研究)

(論文要旨)

精神障害を有する患者に対するグループホームなどの長期の居住施設の効果は、まだ十分に解明されていない。日本の精神科医療においては、入院中心の医療からの脱却が十分に出来ていないことが国際的にも知られている。また、一方で精神科の入院ベッド数を安易に減らしていくことは、地域での居住施設などの整備が不十分な状態ではかつての欧米のように住所不定者を作り出すなどの多くの問題を起こしうる。日本の精神科では地域で患者を支えていくことが急務の課題となっている。このため居住施設を中心とした地域での支援に関する調査が必要であり、本研究を行った。

本研究では、精神障害を有する患者をグループで支援する福祉ホーム B が、患者の精神症状、社会機能、生活の質 (QOL)、全般的な健康の質、精神科を中心とした医療費に影響する効果を判定した。コントロール群は精神病院での入院継続群としたため、総合すると入院継続群と比較した福祉ホーム B 利用群 (福祉ホーム群) の効果判定を行った。

患者の精神症状は国際的に最も汎用されている陽性・陰性症状評価尺度 (Positive and Negative Syndrome Scale: PANSS) にて、社会機能は Katz Adjustment Scale-KAS にて評価した。生活の質は WHO-QOL で、全般的な健康の質は全般健康度調査 (General Health Questionnaire 12-item version: GHQ-12) で評価した。調査項目の測定は、研究開始時、6ヶ月目、12ヶ月目、18ヶ月目、24ヶ月目の合計5回実施した。




福祉ホーム群で陽性症状、社会的に期待される活動と余暇活動のレベルが有意に改善した。また、福祉ホーム群と比較して入院群では、QOLの身体領域が有意に悪化した。医療費の総額は福祉ホーム群が入院群のおよそ3分の1となったが、身体合併症の治療費は福祉ホーム群で高額であった。その他の調査項目では有意な差は見られなかった。

福祉ホーム群で陽性症状が改善していることが本研究の特徴になっている。入院群では精神症状が次第に荒廃していくという日本の報告もある。本研究においては陽性症状が改善しているが、対象群に関しては入院環境が関係している可能性もあり、一概に福祉ホームで陽性症状が改善しているとは言えない。福祉ホーム群で社会的に期待される活動と余

暇活動のレベルが上がっていることに関しては、入院外の生活で近隣の住人との交流がより活発になることが関係しているものと思われる。また、夜間に管理者がいないことも福祉ホーム群での自立を高めている要因と思われる。福祉ホーム群では、身体疾患に関する治療費が高くなるものの、精神科の入院費に比較すると遥かに低額となるため、医療費の総額は入院群の凡そ 3 分の 1 となった。患者の治療環境や治療効果も福祉ホームが優れているため、病状の安定している患者は社会復帰施設での管理が推奨される。ただし、社会復帰施設では身体疾患の管理が不十分であるため、身体疾患の治療が遅れたり、費用が高くなったりすることが考えられる。福祉ホーム群で精神疾患のある患者を援助していく際には身体合併症の管理を厳重に行う必要があることが示唆される。医療費の効率的な運用に関して本研究が果たす役割が強く期待される。

本研究の第一の限界点は対象者の平均年齢が 60 歳を超え、平均 24 年の入院歴を持つ者であり、すべての入院患者を代表するものではないことである。また第二に多くの調査者が研究に参加をしているため、十分なブラインドが保てていない可能性があること。第三に対象者の数が少ないために、陰性症状や他の評価項目で有意差が出なかった可能性があることである。

論文審査の結果の要旨

	氏 名	張 康 虹
審 査 委 員	主 査 氏 名	八 木 文 雄 
	副 査 氏 名	安 田 誠 史 
	副 査 氏 名	瀬 尾 宏 美 

題 目 Residential program for long-term hospitalized persons with mental illness
in Japan: Randomized controlled trial
(日本における精神科病院での長期入院患者に対する居住プログラムの無作為割
付研究)

著 者 Hong Chan, Shimpei Inoue, Shinji Shimodera, Hirokazu Fujita, Kae Fukuzawa,
Masaru Kii, Naoto Kamimura, Kunio Kato, Yoshio Mino

発表誌名、巻(号)、ページ(～)、年 月
Psychiatry and Clinical Neurosciences Vol. 61, 515-521 (in press)
2007年10月(予定)

要 旨

西欧諸国における精神科医療では、精神障害者の脱施設化の推進に伴い、地域社会における支援の有効性を、再入院率、臨床症状、患者の生活の質、医療費などに関して確かめる研究がすすめられてきた。これに対してアジア諸国や日本では、精神科病棟での長期入院治療が精神科医療の主体であり、脱施設化が急務の課題であるとされている。しかしながら、精神障害を有する患者に対する、グループホームなどの長期居住施設による支援の有効性については、未だ十分に解明されていないのが現状である。そこで、申請者は、精神科病院の入院患者を対象として、地域社会におけるグループホームなどの長期居住施設による支援の有効性をランダム化比較試験(Randomized Controlled Trial)により詳細に検討した。

対象は、高知県のある精神科病院に1年以上にわたり入院中の30～80歳の統合失調症患者で、自己や他者に危害を及ぼす等の重篤な症状が無く、定期的な看護を必要とせず、人格障害や鬱傾向が認められない30名であったが、本研究への参加に対する同意を得た28名(男女比4:3)を研究対象として選択した。これらの患者を、①精神障害者福祉ホームB型と呼ばれる施設において日常生活の支援を受ける福祉ホーム群(N=14)と、②これまでと同様に入院生活を送

る入院継続群 (N=14) のいずれかに、ランダムに配置した。福祉ホーム群が配置された精神障害者福祉ホームB型とは、必ずしも入院治療を必要としないが、高齢であることなどのために、日常生活を営むのに、一定程度の介助を必要とする状態にある精神障害者が利用する施設である。支援の内容としては、福祉ホーム群には、洗濯、清掃や対人関係などの日常生活における支援に加えて、地域社会における居住者との良好な関係を築くための公園清掃などのボランティア活動、福祉ホーム内における同居者との親交を深めるためのお茶の会やバースデイパーティ、週3回の精神科病院におけるデイケアへの参加などのプログラムを用意したのに対して、入院継続群は週3回の作業療法と週1回のデイケアへの参加のみであった。

これら2群の患者におけるその後2年間の動向を追跡し、①陽性・陰性症状評価尺度 (Positive and Negative Syndrome Scale) による臨床的精神症状、②Katz Adjustment Scale による社会的機能、③WHO-QOLによる生活の質、④全般健康度調査12項目版 (General Health Questionnaire 12-item version) による自覚的精神症状を、それぞれ研究開始時から6ヶ月間隔で合計5回にわたって評価した。

その結果、福祉ホーム群において陽性症状および社会的に期待される活動と余暇活動のレベルが有意に改善され、入院継続群ではQOLの身体領域が有意に悪化することが認められた。また、医療費の総額は福祉ホーム群が入院継続群の約1/3まで減少したが、身体的疾患の治療費は福祉ホーム群の方が高額であった。その他の評価・調査項目には有意な差は認められなかった。以上のことから、症状が安定している統合失調症患者は福祉ホームB型のような社会復帰施設での管理が推奨される。ただし、福祉ホーム群の方が身体的疾患の治療費が高額であったことから、社会復帰施設では、身体的疾患を有する利用者のケアに課題があることが示唆された。

本論文には、標本数が小さいこと、福祉ホーム群と入院継続群への配置について、評価者を完全にマスキングすることが困難であったことなどの研究方法に係わる制約がある。このような欠点はあるが、西欧諸国と同様に日本においても、精神障害者を入院により治療するのではなく、地域社会においてグループにより支援する脱施設化が、精神症状やQOLの改善だけでなく、医療費総額の適正化にも有効であることを明示した希少な研究成果であることから、高知大学博士 (医学) の学位授与に値するものと判定する。

氏名(本籍)	中城 一男 (高知県)
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	乙医博第36号
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位授与年月日	平成19年7月17日
学位論文題目	Evaluation of the risk factors of lymph node metastasis in pT1 stage colorectal carcinoma—Indication for an endoscopic mucosal resection— (粘膜下層浸潤大腸癌のリンパ節転移の危険因子に関する検討—内視鏡的粘膜切除術への適応—)
発表誌名	Digestive Endoscopy 平成19年10月(in press)

審査委員	主査	教授	花崎	和弘
	副査	教授	降幡	睦夫
	副査	教授	小林	道也

論文の内容の要旨

論文審査の結果の要旨

学位論文要旨

氏名 中城 一男

論文題目

Evaluation of the Risk Factors of Lymph Node Metastasis in
pT1 Stage Colorectal Carcinoma —Indication for an Endoscopic
Mucosal Resection — (粘膜下層浸潤大腸癌のリンパ節転移
の危険因子に関する検討—内視鏡的粘膜切除術への適応—)

(論文要旨)

〔序論〕 粘膜下層浸潤大腸癌 (pT1) はその治療において内視鏡的粘膜切除術 (EMR) と外科手術との境界領域である。pT1 癌のリンパ節転移率はおよそ 10% 程度であるため、大部分は EMR で治療可能である。リンパ節転移を正確に予測することは患者の QOL 向上につながる。これまでもリンパ節転移予測に関するさまざまなパラメーターが提案されてきたが未だ確立されていない。この研究において有用なパラメーターを明らかにすることが我々の目的である。1) 肉眼形態、2) 発生部位、3) リンパ管侵襲、4) 静脈侵襲、5) 浸潤様式、6) 粘膜下層浸潤実測値、これらのパラメーターとリンパ節転移の関係を検討し、それらをロジスティック解析により重要因子を決定し、EMR の適応を明確にすることである。〔対象と方法〕 1985 年 7 月から 2005 年 4 月までの間の pT1 癌、計 426 病変 (患者総計 409 名) を対象とした。切除標本は HE 染色で評価し、病変は WHO 分類、癌の詳細は TNM 分類に従った。426 病変中 160 病変が外科的に切除され、266 病変が内視鏡的に治療されたがリンパ節転移の疑いにて 123 病変が追加外科切除された。最終的に 283 病変が今回の対象となった。リンパ節転移の危険因子は次のように評価した。1) 内視鏡的肉眼形態はパリ分類を用いた。2) 腫瘍径は新鮮標本の最大径で表記した。3) 局在は 6 部位に分類した。(R:直腸、S:S 状結腸、D:下行結腸、T:横行結腸、A:上行結腸、C:盲腸) 4) リンパ管侵襲、5) 静脈侵襲は HE 染色で評価した。6) 粘膜下層への浸潤様式は、明確な境界をもって発育する膨張発育型とそうでない浸潤増殖型に分類した。7) 粘膜下層への浸潤実測値は粘膜筋板から癌の先進部までの距離を μm で表記し、粘膜筋板が同定できない場合は表面から測定した。データは統計学的に、 χ^2 -検定と unpaired t-test、及びロジスティック解析で処理した。P 値は 0.05 未満を有意とした。〔結果〕 1) 対象とした癌の特徴 283 病変の内視鏡的肉眼形態は、隆起型 149 病変、側方発育型腫瘍 (LST) 51 病変、表面陥凹型 83 病変であった。癌の局在は、R:81,S:110、D:17,T:33,A:28,C:14 病変であった。内視鏡的治療群と外科的治療群において、粘膜下層浸潤値 ($P=0.9035$) と浸潤様式 ($P=0.4257$) に有意差は無かった。

2) 危険因子とリンパ節転移 肉眼形態とリンパ節転移には有意差はなかった。リンパ節転移陽性群の平均腫瘍径は表面陥凹型において陰性群より有意に大きかった ($P=0.0448$)。13 mm以上の表面陥凹型のリンパ節転移は有意に高かった ($P=0.0258$)。局在別ではS状結腸のリンパ節転移率が有意に高かった (オッズ比 3.178、95%CI:1.226–8.237)。リンパ管侵襲と静脈侵襲陽性病変のリンパ節転移の割合はそれぞれ 14/84 (1.67%, $P=0.0002$) と 6/68 (8.8%, $P=0.5912$) であった。浸潤様式ではリンパ節転移の割合は膨張発育型と浸潤増殖型では、それぞれ 0.8%と 11.6%であった ($P=0.0011$)。粘膜下層浸潤値とリンパ節転移には有意差は認めなかった ($P=0.3432$)。 3) ロジスティック解析




各種パラメーターにおけるロジスティック解析の結果は次のようであった。浸潤増殖型 (オッズ比: 5.726, $P=0.016$)、リンパ管侵襲 (オッズ比: 5.726, $P=0.001$)、S状結腸 (オッズ比: 4.585, $P=0.005$)、腫瘍径 (オッズ比: 1.718, $P=0.043$) であった。このモデルにおけるリンパ節転移の可能性の感受性と特異度はそれぞれ 10%と 100%であった。S状結腸の重要性を評価するためにS状結腸のpT1癌のうち、まず内視鏡的治療 ($n=127$) の後に追加外科切除された ($n=61$) 病変の意義について検討した。このパラメーターのロジスティック解析の結果は、リンパ管侵襲陽性 (オッズ比: 9.0, $P=0.006$)、浸潤増殖型 (オッズ比: 1.027, $P=0.002$)、腫瘍径 (オッズ比: 1.027, $P=0.448$) であった。このモデルにおける感受性と特異度はそれぞれ 65.6%と 80.3%であった。これらの結果は浸潤増殖型、リンパ管侵襲がS状結腸に発生したpT1癌において追加切除の決定に重要な因子であることを示している。 [考察] リンパ節転移の有無は生命予後に関係する。リンパ節転移の危険因子に関する報告は多々あり、それらは、リンパ管侵襲、静脈侵襲、分化度、発育形態、簇出、粘膜下層への浸潤値、腫瘍周囲の炎症、腫瘍径、及び、局在であった。簇出を定義することは難しく一般的ではない。S, Coverlizza らはリンパ節転移の頻度は腫瘍径の増大とともに増加することに着目したが、我々の結果では表面陥凹型だけが腫瘍径と相関したが、隆起型やLSTでは相関は認めなかった。これは、我々以外の研究がこれら三つの型のpT1癌を同一のpT1癌として扱っていることに起因すると思われる。リンパ節転移の危険因子を検討する上で表面陥凹型は、他の癌と区別すべきである。

粘膜下層浸潤実測値の平均値とリンパ節転移には統計学的有意差は認めなかった。しかし、データには示していないが、1000 μ m以深に浸潤した癌はそれ以下と比べリンパ節転移は有意に高かった ($P=0.009$)。我々はこのパラメータを検討するのに連続変数を用いたロジスティック解析は適していないと考えている。岡部らは腫瘍局在はロジスティック解析において有意な危険因子では無いと述べているが、我々のこれまでの研究ではS状結腸が最もリンパ節転移の頻度が高かった。蠕動運動が関係しているのかも知れないがはっきりした理由はわからない。

リンパ管侵襲とリンパ節転移の関係は妥当性が高いが、静脈侵襲は関係を認めなかった。浸潤様式については膨張発育型と浸潤増殖型に分けたが、Cribriform formation を持つものは辺縁の境界が明瞭であるため膨張発育型に区分したが、膨張発育型で唯一リンパ節転

移を認めた癌の辺縁は Cribriform formation を持つものであり、この浸潤様式は慎重に扱うべきものと思われた。我々の研究では、浸潤様式、リンパ管侵襲、S状結腸、及び、最大腫瘍径が、ロジスティック解析でのリンパ節転移に対する独立した危険因子であった。特に重要と思われた三つの危険因子（浸潤発育、リンパ管侵襲、S状結腸）は高いオッズ比を示し、実際にリンパ節転移のあった pT1 癌はこの中の少なくとも 1 つ以上を有していた（3 因子とも満たすものは 7/20,35%, 2 因子は 12/20,60%, 1 因子のみは 1/20,5%）。しかし、このモデルにおけるロジスティック解析での感受性はまだ低く、ほかの重要因子がまだあるのかも知れない。【結論】今回の結果からは、pT1 癌の EMR 後の追加切除の適応となるのは三つの要因（浸潤発育型、リンパ管侵襲、及び、S状結腸）のうち少なくとも一つを有する病変であった。

論文審査の結果の要旨

	氏 名
	中 城 一 男
審 査 委 員	主 査 氏 名 花 崎 和 弘 
	副 査 氏 名 降 幡 睦 夫 
	副 査 氏 名 小 林 道 也 

題 目 Evaluation of the risk factors of lymph node metastasis in pT1 stage colorectal carcinoma—Indication for an endoscopic mucosal resection—
(粘膜下層浸潤大腸癌のリンパ節転移の危険因子に関する検討—内視鏡的粘膜切除術への適応—)

著 者 Kazuo Nakajo, Satoru Tamura, Makoto Hiroi, Saburo Onishi, Nobufumi Yasuda

発表誌名、巻(号)、ページ(~), 年 月
Digestive Endoscopy 平成19年10月 (in press)

要 旨

[研究背景と目的]

粘膜下層浸潤大腸癌 (pT1) のリンパ節転移率はおよそ 10%程度であるため、大部分は EMR (内視鏡的粘膜切除術) で治癒可能である。pT1 癌のリンパ節転移を正確に予測することは不必要な外科手術を回避できることから患者の QOL 向上につながる。これまでに様々なリンパ節転移陽性の危険因子が報告されてきたが未だ pT1 癌の治療戦略は確立されていない。本研究の目的は、1) 肉眼形態、2) 発生部位、3) リンパ管侵襲、4) 静脈侵襲、5) 浸潤様式、6) 粘膜下層浸潤実測値とリンパ節転移の関係を検討し、ロジスティック解析によりリンパ節転移陽性の独立危険因子を決定し、EMR の適応を明確にすることである。

[対象と方法]

1985 年 7 月から 2005 年 4 月までに治療された pT1 癌、計 426 病変 (患者総計 409 名) を対象とした。切除標本は HE 染色で評価し、病変は WHO 分類、癌の詳細は TNM 分類に従った。426 病変中 160 病変が外科的に切除され、266 病変が内視鏡的に治療されたがリンパ節転移の疑いにて 123 病変が追加外科切除された。最終的にリンパ節郭清を伴う外科切除が施行された 283 病変を対象とした。

[結果]

リンパ節転移陽性群の平均腫瘍径は表面陥凹型において陰性群より有意に大きく、1

3mm以上の表面陥凹型のリンパ節転移は有意に高かった。局在別ではS状結腸のリンパ節転移率が有意に高かった。リンパ管侵襲陽性のリンパ節転移の割合も有意に高率であった。浸潤様式ではリンパ節転移の割合は浸潤増殖型で有意に高く、膨張発育型では低かった。リンパ節転移陽性例の粘膜下層浸潤値はすべて1000 μ m以深で、1000 μ m未満の症例はすべてリンパ節転移陰性であった。ロジスティック解析による多変量解析の結果、pT1癌におけるリンパ節転移の独立危険因子は、浸潤増殖型(オッズ比:5.726,P=0.016)、リンパ管侵襲陽性(オッズ比:5.726,P=0.001)、S状結腸に局在(オッズ比:4.585,P=0.005)、腫瘍径が大きい(オッズ比:1.718,P=0.043)の4因子であった。S状結腸の重要性を評価するためにS状結腸のpT1癌のうち、まず内視鏡的治療(n=127)の後に追加切除された(n=61)病変の意義について検討した。ロジスティック解析の結果、リンパ節転移陽性の独立危険因子は、リンパ管侵襲陽性(オッズ比:9.0,P=0.006)、浸潤増殖型(オッズ比:1.027,P=0.002)の2因子であった。これらの結果より浸潤増殖型、リンパ管侵襲陽性pT1癌がS状結腸に発生した場合は外科切除の追加治療が必要であることが明らかとなった。

【結論と本研究の意義】

リンパ節転移の有無は生命予後に関係する。リンパ節転移の危険因子に関する報告は多々あり、一定の見解が得られていなかった。しかし、ロジスティック解析を用いた本研究によって浸潤様式、リンパ管侵襲、S状結腸および最大腫瘍径の4つが、独立危険因子であることが判明した。特に重要と思われた三つの危険因子である浸潤発育、リンパ管侵襲、S状結腸は高いオッズ比を示した。リンパ節転移のあったpT1癌はこの3因子中の少なくとも1つ以上を有していた。

本研究の意義を以下にまとめる。大腸癌ガイドラインで外科手術が適応とされる粘膜下層浸潤実測値が1000 μ m以深の癌でも、pT1癌のうちEMR後に外科切除の追加適応となるのは発育形式が浸潤増殖型、リンパ管侵襲陽性、S状結腸に局在の少なくとも一つを有する病変であった。この外科手術追加の適応基準を用いた場合、従来に比べ外科手術適応患者数を約20%減少できることが判明し、EMRのみで治療できる患者数の適応拡大が示唆された。特に高齢者の患者に対してはEMRの適応拡大によって不必要な外科手術の追加を回避することが可能となり、QOL改善に繋がることが期待されるため本研究成果の意義は高い。

以上、本研究によって大腸pT1癌の治療戦略においてEMR後の不必要な外科切除追加が回避できる症例数が増加することが示唆された。本論文は従来確立されていなかったpT1癌のEMRの適応拡大およびEMR後の不必要な外科切除追加が回避できる症例を明らかにした点において臨床的に意義の高い新知見も含まれているため、学位を授与するに充分値するものと判定した。高齢化社会の到来によって、今後ますます高齢者のpT1癌増加が予想される。本研究から得られた成果は、EMR後の不必要な外科手術を回避できるという点においても、高知県のような併存疾患を有する高齢者が多い地域においては特に貴重な研究成果と考えられる。