

論 文 審 査 の 要 旨

筆頭著者（学位申請者）氏名	小倉 英
---------------	------

主論文の題目 および 掲載誌・審査委員	題 目 Circulating Levels of High-sensitivity C-reactive protein are Associated with Intra-plaque Neovascularization and Intra-plaque Hemorrhage as Evaluated by Contrast-enhanced Ultrasonography and Magnetic Resonance Imaging (MRI と頸動脈造影超音波で評価したプラーク内出血およびプラーク内新生血管と hs-CRP との関連について)
	掲載誌 Journal of St.Marianna University 2016 ; 7 : 41-52
	主査 松田 隆秀 副査 信岡 祐彦 副査 高木 正之

[論文の要旨・価値]

脳卒中は介護が必要となる原因疾患の第1位である。今後、更なる超高齢社会に向けて、脳梗塞発症を未然に防ぐことは大きな課題となっている。脳梗塞の発症には頸動脈に存在する不安定粥腫（プラーク）の破綻が関与するが、その過程にはプラーク内の新生血管の増殖、続くプラーク内出血が大きく関わっている。近年、造影剤を用いた頸動脈超音波検査（CEUS：Contrast-Enhanced Carotid ultrasonography）により粥腫内新生血管像の観察が可能となったが、得られた所見に対する臨床的意義は明らかにされていない。本研究はCEUSで得られた新生血管像所見とMRIによる粥腫形態診断、および粥腫関連バイオマーカーとの関連を明らかにすることを目的に遂行された。

(方法・対象)

対象は2013年4月から2015年5月までに聖マリアンナ医大病院を受診し、頸動脈超音波で狭窄所見を認めた51症例である。全例に造影剤ソナゾイド®を用いたCEUSと頸部black blood法MRIそして、動脈硬化バイオマーカーとして末梢血high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP)、pentraxin 3 (PTX-3)、soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor 1 (sLOX-1)、LOX-1 ligand containing apoB (LAB)、matrix metalloproteinase 9 (MMP-9)、myeloperoxidase (MPO)の測定が実施された。粥腫はMRIにて1)線維組織、2)脂質コア、3)粥腫内出血の3群に、CEUSにて粥腫内新生血管の有無によって2群に分類された。そして、各々の画像で得られた所見と関連する因子について、多変量ロジスティック回帰分析を用いて検索がなされた（聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会：承認2419号）。

(結果)

MRIによる粥腫性状分類では、線維組織群13例、脂質コア群30例、プラーク内出血群8例であった。CEUSでは14例に粥腫内新生血管を認めた。多変量ロジスティック回帰分析では、頸動脈超音波検査における低輝度エコー、hs-CRPが粥腫内出血と粥腫内新生血管の各々と有意な関連が示された(p<0.05)。

頸動脈粥腫の不安定化は脳梗塞の成因として重要である。中でもblack-blood法MRIによる粥腫内出血の存在は不安定粥腫の所見として広く臨床応用されている。本研究では、低輝度エコーと既に動脈硬化のマーカーとされているhs-CRP値がCEUSによる粥腫内新生血管像とMRIによる粥腫内出血像の各々と有意な関連が示された。以上、前向き研究も必要であるが、造影USによる粥腫内新生血管の評価は脳梗塞高リスク者の抽出に役立つことを示唆した価値ある研究と判断した。

[審査概要]

主査、副査に加え3名のオブザーバーが出席の下で、25分間で本研究のプレゼンテーションが落ち着いて解りやすく行われた。その後の質疑応答では、①不安定プラークの定義について、②プラーク破綻の機序について、③造影剤を用いたUSの実際について、④対象となった症例の具体的な背景について、⑤今後の臨床への展開、について質問がなされたが、本研究の限界にも触れながら概ね適切な解答が得られた。英文読解力は、関連論文を課題として与えたが問題はなかった。

最 終 試 験 結 果 の 要 旨

[研究能力・専門的学識・外国語（英語）試験等の評価]

申請者は全ての研究デザインを組み、自らデータ収集と解析を行っている。今後、研究を続ける上でも必要な研究能力、専門的学識を併せ持つ人物と評価し、主査、副査は外国語試験の評価も含めて学位授与に値するものと判断した。