

## 論 文 審 査 の 要 旨

筆頭著者（学位申請者）氏名

森 美佳

主論文の題目  
および

掲載誌・審査委員

題 目 副腎皮質ステロイドの凝血的影響：免疫性血小板減少症および  
ヒト肝癌細胞株 HepG2 細胞における検討

掲載誌 聖マリアンナ医科大学雑誌 2017; 45: 207-215

主査 熊井 俊夫

副査 遊道 和雄

副査 秋山 久尚

[論文の要旨・価値] ステロイドの大量投与では深部静脈血栓症のリスクが 3 倍に上昇するとの報告があるが、その機序は不明の点が多い。今回申請者らは免疫性血小板減少症 (Immune Thrombocytopenia; ITP) (3 例) の患者でステロイドパルス治療症例において血液凝固因子の変化を調べた。また、機序を明らかにする目的でヒト肝癌細胞株 HepG2 にメチルプレドニゾン(m-PSL)を投与して各凝固因子の遺伝子発現を調べた。本臨床研究は本学生命倫理委員会の承認を受けて行われた。患者が未成年であったため、保護者から代諾同意を得て行われた。ステロイドパルス治療として m-PSL(30 mg/kg/日)を 3 日間経静脈的に投与した。投与前と投与後に採血し、フィブリノーゲン(FBG)、プロトロンビン(FII)、第V因子(FV)、第VII因子(FVII)、第VIII因子(FVIII)、第IX因子(FIX)、第X因子(FX)、第XI因子(FXI)、第XII因子(FXII)の活性について調べた。また HepG2 細胞に m-PSL(100 μM)を添加し、72 時間後の細胞中各凝固因子 mRNA 発現について調べた。ITP 症例では FVIII が投与前 128±15.6%から投与後 171±15.9%と有意上昇したが、他の凝固因子には有意差がなかった。HepG2 細胞では m-PSL 添加群で FVIII mRNA が微増したものの有意な変化ではなかった。以上の結果 ITP 患者では少数例ではあるものの、ステロイドパルス治療により FVIII 活性の上昇をとともう血液凝固能の変化を明らかにした。この事はステロイドパルス治療において血液凝固能の変化を考慮するとともに抗凝固薬併用の可能性を示唆した優れた論文である。

[審査概要] 審査は主査、副査および 5 名の陪席のもと行われた。PC によるプレゼンテーションの後、質疑応答が行われた。審査のなかでは 1. なぜ ITP 患者を対象としたのか、2. FVIII 遺伝子上流にグルココルチコイド受容体反応領域があるのか、3. m-PSL を 5 日間投与したら他の因子も変化するのか、4. 他の因子では投与前値が高すぎて変化が出なかったのでは、5. RT-PCR の内標に β グルクロニダーゼを用いた理由はなど多岐にわたる質問が出され、申請者は的確に回答した。

## 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] パワーポイントを用い大変わかりやすく練られた構成の発表であった。申請者は本研究に関する幅広い知識を有しており、専門的知識を有すると判断した。質疑応答も専門領域だけでなく周辺領域についても的確に回答し十分な発表能力があると判断した。研究発表、質疑応答を通じて真摯な態度に終始し、誠実で礼儀正しく、学位授与に値する人物であると判断した。英語は申請者が引用文献に用いた文献についてその場で箇所を指定し、訳してもらうことで評価し十分な語学力を有すると判断した。