




## 学位論文審査の結果の要旨

令和 6 年 11 月 26

審査委員	主 査	上野正樹			
	副主査	紅田 良			
	副主査	三木宗亮			
願 出 者	専攻	医学専攻	部門	(平成27年度以前入学者のみ記入)	
	学籍番号	20D704	氏名	川田 明伸	
論文題目	Relationship between oxidative stress in the rotator cuff and transcutaneous advanced glycation end-products measurement in diabetic rats				
学位論文の審査結果	<input checked="" type="radio"/> 合格	不合格 (該当するものを○で囲むこと。)			

**〔 要 旨 〕**

【目的】肩における腱板断裂の発生率は年齢とともに増加し、糖尿病患者においてその有病率が高いことが確認されている。糖尿病における腱の変性および損傷は、酸化ストレスにより最終糖化産物 (AGEs) の蓄積が影響していると考えられる。最近の研究では、非侵襲的なAGEs測定法として経皮的自家蛍光強度測定装置を用いることが注目されているが、皮膚組織におけるAGEsの蓄積と腱板組織の病理状態との関連は明らかではない。本研究の目的は、糖尿病ラットモデルを用いて、非侵襲的に測定された経皮的自家蛍光強度と腱板におけるAGEs蓄積との関係を明らかにすることである。

【方法】本研究では、19週齢の雄性Sprague-Dawleyラットを用いて、糖尿病モデル群と健常コントロール群に分けた。糖尿病モデル群にはストレプトゾトシン (STZ) を腹腔内注射し、糖尿病を誘導した。各群のラットを8週および16週後に安楽死させ、肩関節の腱板組織を採取した。また、耳介皮膚を介した自家蛍光強度を測定し、その強度と組織内AGEsの免疫組織化学的発現を比較した。測定データはMann-Whitney U検定で解析し、皮膚自家蛍光強度とAGEs染色面積の相関はSpearmanの順位相関係数で評価した。

【結果】STZ投与後16週の糖尿病モデル群では、腱板組織におけるAGEsの発現がコントロール群と比較して有意に増加した。また、皮膚の自家蛍光強度も同様に有意に高く、AGEs染色面積との間に有意な正の相関が認められた。これにより、糖尿病による持続的な高血糖状態がAGEsの蓄積を促進し、腱板組織の酸化ストレスを増大させることが示された。

【考察】本研究は、糖尿病による高血糖状態が腱板組織にAGEsの蓄積を引き起こし、酸化ストレスを増加させることを初めて示した。AGEsは慢性炎症反応を引き起こし、コラーゲンの架橋形成を促進することで腱の柔軟性と強度を低下させ、腱板断裂や再断裂のリスクを高める可能性がある。さらに、非侵襲的な皮膚自家蛍光強度測定は、糖尿病患者の腱板病変を早期に評価する手段として有望である。しかし、ラットモデルでの結果であるため、ヒトにおけるAGEs蓄積の臨床的意義を確認するためには、さらなる研究が必要である。

本研究に関する学位論文審査委員会は令和 6年11月25日に行われた。

本研究は、糖尿病患者の腱損傷リスクの評価や術後再断裂リスクの予測において、非侵襲的なAGEs測定法が臨床的に有用である可能性を示唆している。本研究で得られた成果は、今後の臨床において患者ごとに適切な治療法や予防戦略を選択するための基盤が構築されることが期待され、学術的価値が高い。

委員会の合議により、本論文は博士（医学）の学位論文に十分値するものと判定した。

審査においては

1. 脱灰の方法とその期間について
2. 使用した2次抗体の選択理由について
3. 染色面積に加えて染色強度を検討項目に入れるべきであったか
4. 糖尿病は腱板断裂以外で腱断裂と関連している部位はあるか
5. 他の腱についてAGEsの蓄積を検討した論文はあるか
6. ヘマトキシリンエオジン染色で所見に差はあったか
7. 自家蛍光強度測定において使用した励起光の波長について
8. ラットの耳介での自家蛍光強度測定の再現性について
9. 体重による自家蛍光強度への影響の可能性について
10. 今回の研究でラットの前肢を選択した理由について
11. ヒトへの応用をする際のアウトカムについて
12. 酸化ストレスとAGEsの沈着がみられる時期の差について
13. 自家蛍光強度の測定部位について
14. Type3コラーゲンの関与の可能性について
15. 今後の研究の展望について

などについて多数の質問が行われた。申請者はいずれにも明確に応答し、医学博士の学位授与に値する十分な見識と能力を有することが認められた。

掲 載 誌 名	Cureus		
(公表予定) 掲 載 年 月	2024年 8月	出版社（等）名	Springer Nature

(備考) 要旨は、1, 500字以内にまとめてください。