HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	A Systematic Histopathological Study of Duchenne Muscular Dystrophy Using Semi-Quantitative Image Analysis, Digital Restoration Techniques, and Exploratory Statistical Approaches
Author(s)	山角, 哲弘
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第17035号
Issue Date	2026-06-30
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k17035
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/100088
Type	doctoral thesis
File Information	YAMAKADO_Tetsuhiro_review.pdf, 審査の要旨 https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学 位 論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称　　博士（医　学）　　氏 名　山 角 哲 弘

審査担当者
主査　教授　　矢 部 一 郎
副査　教授　　向 野 雅 彦
副査　准教授　山 崎 美 和 子

学 位 論 文 題 名

A Systematic Histopathological Study of Duchenne Muscular Dystrophy Using Semi-Quantitative Image Analysis, Digital Restoration Techniques, and Exploratory Statistical Approaches
(デュシェンヌ型筋ジストロフィー筋生検標本の探索的統合解析による組織病理学研究)

本研究は、ステロイド未治療のデュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）患者の筋生検標本を対象に、病勢を正確に反映する新規病理指標を探索したものである。臨床的には、DMD 患者では 2〜3 歳頃から階段昇降困難などの症状が出現し、5〜6 歳前には筋力低下が明確となる。しかし、従来の面積ベースの病理指標ではこれらの臨床的変化との間に明確な相関関係が示されず、いわゆる「病理臨床乖離」が解決されてこなかった。本研究はこの乖離の解決を目指し、最適な治療タイミングを新指標により明らかにすることを目的とした。

本研究では、ステロイド未治療 DMD 患者の筋生検標本を解析対象とし、デジタル復元を用いた半定量画像解析を行って病勢進行を反映する指標を検証した。結果、筋線維密度（myofiber density; MFD）が年齢とともに著しく減少することを見出した。区分回帰分析により、MFD は 6 歳前後で統計学的に明確なブレークポイント（変曲点）を示し、その後はプラトーに移行することが示された。ベイズ解析、モンテカルロ法を通じて、区分回帰分析結果の頑健性が支持され、本研究の標本数（n＝35）では約 80%の確率で当該ブレークポイントを再現可能であることが示された。一方、従来の面積ベース指標である筋線維面積や線維化面積などの他の指標については、統計学的に有意な変曲点を示す指標はなかった。

以上より、本研究は早期 DMD の病勢を反映する新たな病理指標として MFD を導入し、約 6 歳前後の臨界期仮説を提唱した。

審査にあたり、まず副査の山崎美和子准教授から、非専門家にも理解しやすい発表が望ましい、統計解析パートは公開発表ではもっと分かりやすくすべき、当初は重回帰分析をメインに行っていた理由とそこにこだわりを強く持っていた理由とは何か、最適な治療タイミングを新しい指標により明らかにしたいという目的を導入部にて明確にした方が良い、研究限界については解析結果や考察内容との重複が見られるため整理した方が良い、とそれぞれ質問と意見があり、申請者は改善する旨を回答し、また、当初の重回帰分析の目的が年齢予測であり、それが病態進行を反映する指標ないし複合スコアに成長すると当時考えていたことを説明した上で、その結果 6〜7 歳という年齢区間の検証が必要となり、その検証内容が先行研究に一致したことがその後の区分回帰分析につながるきっかけとなったと回答した。

副査の向野雅彦教授からは主に、分散分析の結果を見て他のパラメーターをメイン解析に加えなかった理由は何か、筋生検対象患者の選択バイアスについてはどう考えるか、less invasive 時代における筋生検と画像診断の関係について何か考えはあるか、治療介入を行った時に MFD 値がどのように変動するかについてどう考えるか、について質問があり、申請

者は MFD のみが準完全分離を示していることに注目すべきと考えたこと、当時のカルテ内容が曖昧で研究限界に相当し、近年発達しているラジオミクス解析がその橋渡しになる可能性があること、薬理学的に臨界期前の MFD 動態は治療による修飾を受ける可能性があるもののプラトーに移行した後の動態については不明であると回答した。

主査の矢部一郎教授からは、遺伝子変異のデータがあればさらなる解析に用いることができるように思われるがどう考えるか、染色方法について筋線維異常別に観察標本を使い分けたか（例えば再生線維を見るには ALP 染色が望ましいと思われる）、今回臨界期を見出しているが具体的な相転移を示すデータがあれば加えるのが望ましいがどう考えるか、との質問があり、申請者は 20 名ほどのデータがあるものの相関解析を行い得るだけのサンプル数ではないこと、染色標本としては H&E、Gomori 染色、NADH 染色が主に残っているが ALP 染色が残っている患者がほとんどいなかったこと、現在後続研究としてオミクス解析研究を進めていることを回答した。

この論文は、新規指標 MFD が早期 DMD の病勢を反映するブレークポイントおよび 6 歳前後の臨界期を特徴づけることを見出した点において高く評価され、今後のオミクス解析を通じた分子相転移の分析で本研究の臨界期仮説を裏付けるさらなる進展が期待される。

審査委員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに充分な資格を有するものと判定した。