HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	ラットを用いた顔面神経麻痺モデルにおける新たな評価法の確立に向けた研究- BASS : The Black light Assisted Scoring System -［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	三浦, 隆洋
Description	配架番号：2718
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14983号
Issue Date	2022-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/85861
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	MIURA_Takahiro_review.pdf, 審査の要旨

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　三　浦　隆　洋

主査　　教授　　矢　部　一　郎
審査担当者　副査　　教授　　田　中　真　樹
副査　　准教授　乗　本　裕　明

学 位 論 文 題 名

ラットを用いた顔面神経麻痺モデルにおける新たな評価法の確立に向けた研究
～BASS: The Black light Assisted Scoring System～
(Studies on a novel method for the assessment of facial palsy in a rat model: the black light-assisted scoring system)

申請者は以下の内容について発表した。ラットを用いた顔面神経麻痺モデルにおいて、これまで臨床を反映した実際の動きの評価は、通常の動画撮影を用いて評価を行うもので、その撮影法や評価法から、主観が入りやすく、さらには再現性の問題も存在した。そこで申請者は、定量化できるなどの客観性と、顔面神経麻痺の改善効果を経時的に何度でも判定することが可能などの再現性を持ち、さらに評価システムを容易かつ低コストで導入可能な方法が必要であると考え新たにBASS（Black light Assisted Scoring System）法を開発した。BASS法の方法確立にあたってヒゲと毛根の選択位置および計測する角度の決定に向けて行ったパイロット研究についての説明を行った。また本方法における評価項目を角度ではなく、角速度を用いることとした背景について説明し、角速度を前方へのProtractionおよび後方へのRetractionの動きに分けてそれぞれの角速度Vpro・Vreとし、さらにその両者の合計Vtotal、両者の大きいほうをVmaxとして４つの指標を設定し、選択する指標の選択およびBASS法の精度を評価検討すべく、正常ラットおよび顔面神経麻痺ラットを用いてBASS法による評価検討を行ったことを説明した。考察として本方法のキーデバイスとなったブラックライトとiPhoneそしてフリーのソフトウェアであるKinoveaの詳細と選択した背景について示した。また、最後に今後の計画と展望性として、申請者の研究室で使用経験のある胎盤由来の間葉系幹細胞（Amnion-derived mesenchymal stromal/stem cell; AMSC）を用いて、軸索再生の検討を行っており、その計画についても最後に論じ、今後組織学的評価や電気生理学的評価など多角的に評価が必要であるが、軸索再生促進効果の可能性を示した。

審査にあたり、まず副査の田中教授から、BASS法における研究デザインおよび統計解析についての質問があった。研究デザインについて、実際に行った正常ラットにおける評価において、

１つの個体から得られた４つの角速度の指標のみの検討だけではなく、同一個体で複数回評価を行った際に得られる結果から、その精度や信頼性について比較検討する必要があり統計的考察が必要であるとの指摘があり、本研究においてその点の評価検討を行っていなかったことを回答し、すでに正常ラットの同一個体における複数回の評価結果を持ち合わせていることから、これからデータの検証を行い結果に追加したいと回答した。また統計学的検討が不十分であるとの指摘があった。申請者は、これまでに評価した生データがすでに存在することから再度検定を行い統計的な解析を加え結果に追加したいと回答した。

副査の乗本准教授からは、具体的な BASS 法で使用したツールについての質問があり、乗本准教授自身の研究経験から AI を用いた動体追跡ソフトウェアの１つである DeepLabCut の使用経験があり、空間・時間解像度のより高いカメラを用いれば、そのソフトウェアを用いることで、ブラックライトを用いずともヒゲの動きの評価が可能なのではないかとの質問および指摘があった。申請者は、指摘されたソフトウェアについては把握していなかったため検討していきたいと回答した。また一方で、申請者は現状の多くのカメラの解像度ではヒゲ１本単位での識別は映像からは困難であると考えており、現状においてはブラックライトを用いた蛍光による評価のメリットがあると考えていることと、新たなソフトウェアやカメラの解像度の改善によって、指摘されたようにブラックライトと蛍光塗料の使用が不要となる可能性があると回答した。また、240fps におけるハイフレーム動画と通常の 30fps 動画での BASS 法における比較や、従来の方法との比較など、多角的に比較評価をすることが望ましいのではないかと助言を受けた。申請者は今後検討していきたいと回答した。

最後の主査の矢部教授より、近年は AI 学習を利用することにより、通常動画を用いた評価手法が簡便に構築できるようになってきており、AI を用いた評価は検討する価値があるではないか、また、この BASS 法と従来方法を含めたその他の評価方法と比較検討することで、顔面神経麻痺の改善効果を統計学的に有意に示す最低評価匹数を算出することで、それぞれの手法の鋭敏性を検討できるのではないか、との助言をいただき、申請者は今後検討していきたいと回答した。また BASS 法の評価には crush injury を選択し、cut & suture モデルを選んだ背景について質問があった。申請者は、crush injury では損傷が小さいため、回復が早く効果判定には不適切であると考え、治療効果判定には cut & suture モデルを使用したと回答した。

審査会で指摘された正常マウスモデルデータの追加や、統計学的検討結果を加えるなど内容の一部を加筆修正する必要があった。申請者が発表した BASS 法は顔面神経麻痺の改善効果を経時的に何度でも判定することが可能であり、評価システムを容易に、かつ低コストで導入可能な新たな手法である。

審査員一同は、これらの成果を評価し、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。