HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	心房細動患者における低電位領域の新規バイオマーカーとしての血清血管作動性腸管ペプチドに関する研究［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	西野, 広太郎
Description	配架番号：2916
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16424号
Issue Date	2025-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/95558
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	NISHINO_Kotaro_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　西野　広太郎

審査担当者
主査　教授　藤村　幹
副査　教授　森本　裕二
副査　教授　上田　佳代

学 位 論 文 題 名

心房細動患者におえける低電位領域の新規バイオマーカーとしての血清血管作動性腸管ペプチドに関する研究
(Studies on Serum Vasoactive Intestinal Peptide as a Novel Biomarker for Low-Voltage Areas in Patients with Atrial Fibrillation)

申請者は、心房細動(AF)における心房硬化、左房圧上昇、心房リモデリングをもたらす組織学的要因との関連が知られている左房内低電位領域（LVA）に着目し、従来侵襲的なマッピング手技を要する LVA の検出するための簡便なパラメーターの候補として、副交感神経刺激時に放出される神経ペプチドである血管作動性腸管ペプチド(VIP)の LVA 検出に際してのバイオマーカーとしての有用性を検証した。本研究は観察的、前向き、横断的研究であり、左房表面面積の 5%以上を占める LVA を有することを LVA あり、と定義することにより AF 患者 108 名を最終的な解析対象ととして施行された。結果として、51 名(47%)が LVA を有し、LVA を有する患者は LVA を有さない患者と比較して、より高齢で、女性の割合が多く、高い血清 VIP 濃度を示した。申請者は多変量ロジスティック回帰分析において、血清 VIP 濃度は LVA の独立した予測因子であることを示し、既存のスコアに VIP 濃度を加えることで LVA を特定する能力が有意に向上することを見出した。本研究においては、血清 VIP 濃度が簡便で低侵襲な指標として、AF 患者における LVA の検出に効果的なバイオマーカーとなりうることが明快に示されており、重要な知見を含む報告と考えられた。

初めに副査の森本教授から、VIP 濃度の上昇と LVA の因果関係について、本研究のみからは VIP 濃度上昇が LVA の上流に位置するとは必ずしも言えないのではないかとの質問があり、申請者は因果関係まで示せていないのが本研究の限界であり、今後の基礎研究や予後評価における臨床研究による検証を要する旨を回答した。また LVA と AF の因果関係日手も質問があり、申請者は今回ある程度進行した病態として 5%以上を LVA あり、と定義したが LVA を含めた器質的変化と AF は相互作用を及ぼしながら進行していくこと、LVA 出現前から AF 基質は生じている場合もあることを回答した。そして VIP 濃度と LVA 値の関連についての質問に対しては、図を示したうえで本研究では有意な関連は証明できなかったことを回答した。

続いて副査の上田教授からも、VIP 濃度上昇と LVA の因果関係について本研究では十分な根拠が示されておらず、文献検索による考察が必要ではないかとの質問があり、

申請者は動物実験に関する考察を行っていること、臨床研究については報告がないことを説明した上で本研究の限界であることを回答した。また副交感神経刺激時に放出される VIP の性質を念頭に、全身疾患などの影響についての質問があり、申請者はその可能性がありうること、健常者をコントロールとした今後の検討が必要である旨を回答した。さらに VIP と心不全の関連についての質問に対して、先行研究は渉猟できず今回は心不全の有無にかかわらず VIP と LVA の関連が認められたことを回答した。最後に観察者内信頼性よりも観察者間信頼性の方が高いのはなぜかとの質問に対して、申請者は同一測定者であっても測定時の測定手技の習熟度に影響される可能性はあること、心エコー同様に測定による誤差は避けられないことを回答した。

最後に主査の藤村教授から、VIP 濃度上昇と LVA の因果関係について本研究では十分示すことができていないことに関して、論文中の limitation の部分に追記する必要があるのではないかと指摘し、申請者は追記する旨を返答した。VIP の遺伝子変異マウスを用いた過去の動物実験に関する論文で LVA など器質的変化への影響を示した論文がなかったか、との指摘に対しては渉猟しえなかった旨を返答した。LVA の定義に関する質問に対しても、多くの先行研究に倣い 5%をカットオフとして LVA を定義したことを回答した。

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。