

論文審査の結果の要旨

審査日時：平成 26 年 2 月 19 日 14:30~15:30

場所：埼玉医科大学国際医療センター教員研究棟内、大学院講義室

申請者：外山堅太郎

主査：松本万夫、副査：井上郁夫、魚住尚紀、山本啓二、

同席：西岡利彦（指導教員）、米田修平（大学院生）

審査論文：原著論文 Eicosapentaenoic Acid Combined with Optimal Statin Therapy Improves Endothelial Dysfunction in Patients with Coronary Artery Disease 審査論文の著者：外山堅太郎先生を筆頭とした 8 名、

掲載誌：Cardiovascular Drugs and Therapy, 25 October 2013（2012 年の時点の impact factor は 2.67 の peer review による循環器専門誌）掲載確認

主な内容：Statin による治療が行われた冠動脈疾患患者 80 名を無作為に Eicosapentaenoic Acid (EPA) 投与群、非投与群の 2 群にわけ FMD (Flow Mediated Dilation) の手法を用いた上肢動脈の内皮機能指標を用い、EPA 投与により血管内皮機能が改善するか否かを検討したものである。平均 5.2±1.7 か月の治療で、EPA 治療群では EPA 血清濃度と EPA とアラキドン酸濃度比の有意な上昇をみたが、コントロール群では変化なく、FMD による内皮機能指標の改善がみられたというものである。臨床的に、Statin に加え EPA 投与が、Statin 投与下においてもさらに、狭心症の改善や動脈硬化の進展抑制に効果が期待される可能性がある」と論じたものであった。

主査、副査からの主な質問は以下のようであった。

- ①、本人確認のため氏名、生年月日が確認された。
- ②、申請者の本論文作成における役割について質問された。特に FMD はすでに保険収載となった検査法であること、実際に計測は検査技師が行うこと、血液検査は採血から、計測まで、自動的に行われ得ることからの質問であった。申請者は患者への説明やデータの集計、論文の執筆を主に行ったことを明言した。
- ③血中 EPA 濃度や血中 EPA/AA 比のそれぞれの程度と、FMD の改善される程度に有意な相関性があるかとの質問には相関性は有意ではないことが説明された。
- ④FMD が改善しているが、正常の 6%には程遠いが、意味があるのかという質問に対し、日本人においては意味がない可能性はあるが EPA 摂取量が少ない、欧米人などには可能性が高いと説明された。終了後の各種パラメータの変化を追跡しているかという質問に対し、EPA 摂取には副作用は認められず、負担が小さいので、FMD 値の改善がみられた被検者では EPA 摂取を継続している人が多いとの回答を得た。
- ⑤その他、作用機序に共通性が想定される EPA とアスピリンについて、効果の大きさの相対比較について、EPA 作用機序で血管内皮細胞の eNOS 活性を増加させるのは、EPA が直接内皮における eNOS 発現を亢進させるのか、それとも EPA が他の脂質に影響を与えるあるいは EPA が

外山 堅太郎 審査結果の要旨

酸化ストレスを低下させるなどして EPA が間接的に eNOS 発現を亢進させるのか、スタチン投与中の患者に EPA を投与し、FMD によって測定した内皮機能が改善しない症例について等の質問がなされたが申請者は真摯に応答した。

以上、本申請者の本論文の詳細な解析に関する質疑応答、加えて、研究成果の発表、その態度、人格など総合的に評価し、本申請者は学位授与に適格と判断した。