

2005. 10

特集号



国立大学法人 高知大学学報

(題字：相良祐輔学長)

高知大学学位授与記録第七号

総務企画課広報室発行

本学は、次の者に博士（医学）の学位を授与したので、高知大学学位規則第15条に基づき、その論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨を公表する。

目 次

学位記番号	氏 名	学 位 論 文 の 題 目	ページ
乙医博第16号	北岡 智子	Effect of sulfur amino acids on stimulus-induced superoxide generation and translocation of p47 ^{phox} and p67 ^{phox} to cell membrane in human neutrophils and the scavenging of free radical (含硫アミノ酸の好中球の刺激剤で産生された活性酸素と p47 ^{phox} と p67 ^{phox} の細胞膜への移行及びフリーラジカルのスキャベンジングに対する作用)	1
乙医博第17号	楠目 智章	Human leukocyte antigen expression by peritoneal macrophages from women with pelvic endometriosis is depressed but coordinated with costimulatory molecule expression (子宮内膜症腹腔マクロファージの主要組織適合性抗原および補助シグナル分子群発現に関する検討)	5
乙医博第18号	植田 健一	A comparative study of sequential epidural bolus technique and continuous epidural infusion (硬膜外麻酔における局所麻酔薬の間欠的投与と持続投与の比較検討)	8

氏名(本籍)	北岡 智子(高知県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	乙医博第16号
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位授与年月日	平成17年9月6日
学位論文題目	Effect of sulfur amino acids on stimulus-induced superoxide generation and translocation of p47 ^{phox} and p67 ^{phox} to cell membrane in human neutrophils and the scavenging of free radical (含硫アミノ酸の好中球の刺激剤で産生された活性酸素と p47 ^{phox} と p67 ^{phox} の細胞膜への移行及びフリーラジカルのスクャベンジングに対する作用)
発表誌名	Clinica Chimica Acta 353:109-116 2005年3月

審査委員	主査	教授	横谷	邦彦
	副査	教授	大西	三朗
	副査	教授	小玉	肇

論文の内容の要旨

【目的】

人末梢血好中球は微生物に対する防御機構において重要な役割を演じている。最近、人多形核白血球においてN-アセチルシステインが fMLP と PMA による活性酸素の産生を抑制し、部分的に脂質の過酸化を防止することが発表された。シスタチオンは特にキサンチン-キサンチンオキシダーゼシステムから出てきた活性酸素ラジカルをスクャベンジし、梗塞-再灌流による急性傷害から胃粘膜を保護した。

我々は、好中球における fMLP、PMA、AA による活性酸素産生における種々の含硫アミノ酸の効果を調べ、これらのアミノ酸の細胞質成分である p47^{phox} と p67^{phox} の細胞膜への移行および活性酸素アニオンのスクャベンジングに対する作用を検討した。

【方法】

多核形白血球は健常人の末梢血から密度勾配遠心法によって単離した。

1) 活性酸素の測定

二波長分光光度計を用いてチトクロームCの還元量を測定することによって分析評価した。含硫アミノ酸で前処理した後、fMLP、PMA、AA のいずれかで刺激し、550-540nm での吸光度の変化を測定した。

2) p47^{phox} と p67^{phox} の細胞膜への移行

多核形白血球を含硫アミノ酸を含む溶液で前処理し、fMLP、PMA、AA のいずれかで刺激し、遠沈後再固定した。それから細胞を超音波処理、遠沈して膜断片を分離した。免疫解析のために、膜断片を電気泳動で分離し膜に転写した。転写されたタンパク質を p47^{phox} 又は p67^{phox} 一次モノクローナル抗体、ペルオキシダーゼ標識うさぎ抗マウス IgG 抗体と ECL Western Blotting Detection System により検出した。

3) DPPH ラジカルスカベンジング活性

25°C下でサンプル溶液を混合物に加え、吸光度を20分間 514nm で記録した。スカベンジング作用は、コントロール DPPH を 100% ととして比較した。

4) PMS-NADH システムにより産生された活性酸素アニオンのラジカルスカベンジング活性

25°Cで3分間保温した後、PMS を混合物に加え、560nm の吸光度を60秒間記録した。反応速度は吸光度の比例増加から計算し、スカベンジング作用はコントロール溶液の活性酸素アニオン産生と比較した。

【結果と考察】

含硫アミノ酸(L-システイン、N-アセチル-L-システイン、カルボキシメチルシステイン、L-シスタチオン、D,L-ホモシステイン、D,L-ホモシステイン-チオラクトン)の人好中球における活性酸素産生と p47^{phox} と p67^{phox} の細胞膜への移行の効果を、刺激剤として fMLP、PMA、AA を使って調べた。D,L-ホモシステインや D,L-ホモシステイン-チオラクトンで前処理した時、fMLP で誘導した活性酸素産生は濃度依存的に明らかに増加した。その他の含硫アミノ酸は fMLP で誘導した活性酸素産生を濃度依存的に抑制した。刺激剤のない状態では、これらの含硫アミノ酸は活性酸素産生を誘導しなかった。PMA で誘導した活性酸素産生は、N-アセチル-L-システイン、L-システイン、L-シスタチオンにより弱い抑制がみられた。しかし、その他の含硫アミノ酸は効果がなかった。AA で誘導した活性酸素産生は、L-システイン、N-アセチル-L-システイン、D,L-ホモシステインによって濃度依存的に増加した。一方で L-シスタチオンは活性酸素産生に対して弱い抑制がみられたが、カルボキシメチルシステインと D,L-ホモシステイン-チオラクトンは効果がなかった。

タンパク質のチロシン残基のリン酸化における D,L-ホモシステインの効果を、多角形白血球でも調べた。D,L-ホモシステインで処理したとき、45kDa タンパクのリン酸化は濃度依存的に増加した。

次に fMLP 刺激による p47^{phox} や p67^{phox} の細胞膜への移行を調べた。人好中球を fMLP で処理したとき、p47^{phox} や p67^{phox} の細胞膜への移行は増加し、D,L-ホモシステインによってさらに増加した。N-アセチル-L-システインや L-シスタチオンでは、濃度依存的に抑制された。これらの結果は刺激剤による活性酸素産生における含硫アミノ酸の効果とよく一致している。

次に、含硫アミノ酸の活性酸素ラジカルと次亜塩素酸に対するスカベンジング活性を調べた。N-アセチル-L-システインと L-システインは DPPH ラジカルのスカベンジング活性を示した。しかし、L-シスタチオン、カルボキシメチルシステイン、D,L-ホモシステイン-チオラクトンはスカベンジング作用を示さなかった。含硫アミノ酸はまた、PMS-NADH システムによる活性酸素アニオンをスカベンジングする作用を示した。

以上の結果より、含硫アミノ酸が、タンパク質のチロシン残基のリン酸化や細胞成分の p47^{phox} や p67^{phox} の細胞膜への移行を抑制することにより活性酸素産生を抑制し、またこれらの作用とは無関係にフリーラジカルスカベンジング作用ももつことが明らかになった。

論文審査の結果の要旨

好中球による活性酸素生成は、生体の微生物に対する防御機構において重要な役割を演じている。すでに申請者のグループは、シスタチオニン尿症患者において増加するシスタチオニン（含硫アミノ酸の一つ）の代謝物が、好中球の活性酸素生成を増強することを報告している。そこで、今回、種々の含硫アミノ酸の好中球活性酸素生成に及ぼす効果を、好中球の活性酸素産生を担う NADPH オキシダーゼの活性化に必要な p47^{phox} および p67^{phox} の細胞質から細胞膜への移行との関連で解析した。さらに、含硫アミノ酸自体のラジカルスカベンジング作用を検討した。

実験には、健康人の末梢血から密度遠心勾配法によって単離した多核白血球を用いた。(1) 活性酸素の測定には、二波長分光光度計を用いたテトラローム C 還元法を用いた。(2) 好中球細胞質成分である p47^{phox} および p67^{phox} の細胞膜への移行は、膜断片の電気泳動による分離とそれぞれのタンパク質の一次モノクローナル抗体およびペルオキシダーゼ標識うさぎ抗マウス IgG 抗体を用いた免疫解析法により解析した。(3) 各種含硫アミノ酸のラジカルスカベンジング作用の解析には、DPPH (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl) および PMS (phenazine methoxysulfate)-NADH システムを用いた。

得られた実験成績は以下のごとくである。

「1」 含硫アミノ酸前処置の fMLP (*N*-formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine)、PMA (phorbol myristate acetate)、AA (アラキドン酸) 刺激による活性酸素産生に及ぼす影響。

(1) 実験に用いたすべての含硫アミノ酸 (L-システイン、N-アセチル-L-システイン、カルボキシメチルシステイン、L-シスタチオニン、D,L-ホモシステイン、D,L-ホモシステイン-チオラクトン) は、刺激薬の非存在下においては活性酸素産生に影響を及ぼさなかった。(2) fMLP で誘導した活性酸素産生は D,L-ホモシステイン、D,L-ホモシステイン-チオラクトンにより濃度依存的に増加した (D,L-ホモシステイン>D,L-ホモシステイン-チオラクトン)。その他の含硫アミノ酸は、濃度依存的な抑制を示した。(3) PMA で誘導した活性酸素産生は、N-アセチル-L-システイン、L-システイン、L-シスタチオニンにより弱い抑制がみられた。その他の含硫アミノ酸には効果が認められなかった。(4) AA で誘導した活性酸素産生は、L-システイン、N-アセチル-L-システイン、D,L-ホモシステインにより濃度依存的に増加した (L-システイン>N-アセチル-L-シ

ステイン>D,L-ホモシステイン)。一方、L-シスタチオニンは弱い抑制作用を示した。カルボキシメチルシステインと D,L-ホモシステイン-チオラクトンは無効であった。

「2」 p47^{phox} や p67^{phox} の細胞膜への移行

fMLP で刺激したとき、p47^{phox} および p67^{phox} の細胞膜への移行は増加した。これらの移行は、D,L-ホモシステインによってさらに増加した。一方、N-アセチル-L-システインや L-シスタチオニンは、fMLP による p47^{phox} および p67^{phox} の細胞膜への移行を濃度依存的に抑制した。これらの結果は fMLP 刺激による活性酸素産生に対する含硫アミノ酸の効果とよく一致していた。

「3」 含硫アミノ酸のラジカルスカベンジング活性

N-アセチル-L-システインと L-システインは DPPH ラジカルのスカベンジング活性を示した。しかし、L-シスタチオニン、カルボキシメチルシステイン、D,L-ホモシステイン-チオラクトンはスカベンジング作用を示さなかった。また、含硫アミノ酸は、PMS-NADH システムによる活性酸素に対してスカベンジング作用を示した。

以上の成績から申請者は、含硫アミノ酸が、細胞質成分である p47^{phox} や p67^{phox} の細胞膜への移行を制御することにより、活性酸素産生に影響を及ぼす可能性と、含硫アミノ酸そのもののラジカルスカベンジング作用を明らかにした。さらに、この論文はシスタチオニン尿症患者における中枢神経症状の発症機序の解明とその予防法をも示唆するものであり、審査員一同は、申請論文を高知大学博士（医学）の学位授与に値するものと判断した。

氏名(本籍)	楠目 智章(高知県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	乙医博第17号
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位授与年月日	平成17年9月6日
学位論文題目	Human leukocyte antigen expression by peritoneal macrophages from women with pelvic endometriosis is depressed but coordinated with costimulatory molecule expression (子宮内膜症腹腔マクロファージの主要組織適合性抗原および補助シグナル分子群発現に関する検討)
発表誌名	Fertility and Sterility 83,1232-1240 2005年4月

審査委員 主査 教授 田口 博國
副査 教授 脇口 宏
副査 教授 山本 哲也

論文の内容の要旨

【目的】子宮内膜症(内膜症)は、子宮内膜と類似した組織が子宮内腔(内膜層)以外の主として骨盤内臓器で増殖する疾患である。その発症・進展の機序は未だ不明であるが、従来 Sampson の移植説と Meyer の化生説の2つが支持されている。いずれにおいても内膜組織の異所性生着と増殖には、宿主の免疫応答が深く関与すると考えられている。特に内膜症の主たる発症部位である腹腔内の免疫環境の解析は、内膜症の病因を考える上で重要である。

腹腔貯留液中には、マクロファージ(M ϕ)、T細胞、B細胞、NK細胞などの免疫担当細胞が存在している。とくに腹腔M ϕ (pM ϕ)は、食食・抗原提示・サイトカイン産生によって、腹腔内の異物処理に重要な役割を果たしている。内膜症におけるpM ϕ については、炎症性サイトカインの産生亢進など機能亢進を示唆する報告と、これとは逆に機能低下を示唆する報告とがあり、その機能については十分解明されていないのが現状である。今回、pM ϕ 機能を解析する目的で、特に抗原提示能に関わる主要組織適合性抗原(human leukocyte antigen; HLA)と、それを支持する補助シグナル分子群の発現について検討した。

【方法】腹腔鏡下に診断した、子宮内膜症群38例、内膜症以外の良性疾患59例を対象とした。12ヶ月以内の妊娠既往例、12ヶ月以内のgonadotropin releasing hormone(Gn-RH)agonist投与例、また明らかな骨盤腹膜炎例は除外した。患者の同意のもと腹腔鏡下手術時に末梢血と腹腔貯留液を採取し、フローサイトメトリーにて、CD14陽性の末梢血単球とpM ϕ 上のHLA-ABC、-DRの発現と、その補助シグナル分子群であるCD54、CD40、CD58、CD80およびCD86の発現を測定した。そして、1)CD14陽性細胞に占めるHLAと補助シグナル分子陽性細胞の比率、2)それぞれの分子の発現量(蛍光強度)、3)pM ϕ の各分子の発現量を末梢血単球上の各分子の発現量で除した比(発現比)、4)pM ϕ 上のHLAと補助シグナル分子群の発現量の相関について検討した。

【結果】全単核球に占める CD14 陽性の末梢血単球および pMφ の比率は、内膜症群、非内膜症群間に有意差を認めなかった。1) HLA-DR 陽性の pMφ の比率は内膜症群で有意に低かった。2) pMφ の上 HLA-ABC, -DR の発現量は内膜症群で有意に低く、3) HLA-ABC, -DR の発現比も内膜症群で有意に低かった。4) 内膜症群では HLA-ABC, -DR とすべての補助シグナル分子の発現量の間有意の正相関を認めしたが、非内膜症群での正相関は、HLA-ABC, -DR および CD54 間のみであった。

【考察】Mφ が T 細胞へ抗原提示を行う際、接触面には lipid raft と呼ばれる細胞膜の盛り上が形成され、その中心に HLA が、その周囲に補助シグナル分子が集結し、細胞間接着を強固にして効率的な抗原提示をおこなう (免疫シナプスの形成)。

筆者らは、内膜症婦人では HLA-DR 陽性 pMφ の比率が低く、また pMφ 上の HLA-ABC, -DR 発現量と発現比が有意に低いことを初めて明らかとした。この結果は、腹腔内の活性化 Mφ の減少と、pMφ の抗原提示能の低下を示唆するものである。また、内膜症婦人の pMφ は HLA-ABC, -DR と補助シグナル分子がすべて協調して発現し、正の免疫応答が生じていることが示された。これは、抗原提示能低下にともない慢性的に抗原処理が継続されている可能性を示唆している。

従来内膜症の pMφ 機能については、IL-1β, IL-6, IL-8, TNF-α, RANTES などの炎症性サイトカイン産生亢進によりその活性化が病態に関わっていると報告が多いが、今回明らかとなった抗原提示能低下という側面を考慮すると、サイトカイン産生亢進は抗原処理のための代償性変化の可能性も考えられる。

内膜症婦人の pMφ の HLA 発現低下の原因は、末梢血単球が pMφ へ分化する際に、それ自体が HLA を発現する能力に乏しいのか、もしくは腹腔内の抑制性サイトカインによって発現が抑制されているのかは明らかではない。いずれにしても pMφ の抗原提示能低下という特徴的な免疫学的性状は、逆流経血中の内膜細胞への免疫応答の低下を示唆し、内膜組織の異所性生着とその進展に関与していると考えられる。

論文審査の結果の要旨

子宮内膜症(内膜症)は、子宮内膜と類似した組織が子宮内腔(内膜層)以外の主として骨盤内臓器で増殖する疾患である。その原因としては古くから、子宮内膜組織が卵管を通して逆流したことによるという移植説と、ホルモン刺激によって体腔上皮が化生したものとする説の2つが提唱されているが、その発症、進展の機序は不明である。申請者は内膜症の主たる発生部位である腹腔内の免疫環境の解析が重要と考え、腹腔Mφ(pMφ)の機能を解析する目的で、抗原提示能に関わる主要組織適合性抗原HLAと、その補助シグナル分子群の発現について検討した。

方法は子宮内膜症群38例、内膜症以外の良性疾患59例を対象とし、腹腔鏡下手術時に末梢血と腹腔貯留液を採取し、フローサイトメトリーにて、CD14陽性の末梢血単球とpMφにおけるHLA-ABC, -DRの発現と、その補助シグナル分子群であるCD54, CD40, CD58, CD80およびCD86の発現を測定した。

明らかとなった結果は

- 1) 全単核球に占めるCD14陽性の末梢血単球およびpMφの比率は、内膜症群、非内膜症群間に有意差を認めなかった。
- 2) HLA-DR陽性のpMφの比率は内膜症群で有意に低かった。
- 3) pMφ上のHLA-ABC, -DRの発現量は内膜症群で有意に低かった。
- 4) HLA-ABC, -DRの発現比も内膜症群で有意に低かった。
- 5) 内膜症群ではHLA-ABC, -DRとすべての補助シグナル分子の発現量の間有意の正相関を認めたが、非内膜症群での正相関は、HLA-ABC, -DRおよびCD54間のみであった。

以上の結果から申請者は次のような考察を行った。

すなわち従来内膜症のpMφ機能についてはその活性化が病態に関わっていると報告が多いが、今回明らかとなった抗原提示能低下の原因は、末梢血単球がpMφへ分化する際に、それ自体がHLAを発現する能力に乏しいのか、もしくは腹腔内の抑制性サイトカインによって発現が抑制されているのかは明らかではない。いずれにしてもpMφの抗原提示能低下という特徴的な免疫学的性状は、逆流経血中の内膜細胞への免疫応答の低下を示唆し、内膜組織の異所性生着とその進展に関与していると考えられる。また内膜症患者においてはpMφの抗原提示能の低下はあるものの補助シグナル分子がHLA-ABC, -DRとの間に相関性を保って協調して発現していることは、正の免疫応答が生じていることが示唆されるとし、従来知られていたIL-1β, IL-6, IL8, TNF-α, RANTESなどの炎症性サイトカイン産生亢進が継続するため内膜症の症状が持続している可能性があることを最新のlipid raftの形成によるimmunologic synapseの考え方を引いて考察した。このように本論文は子宮内膜症の病態が腹腔マクロファージの抗原提示能の低下と補助分子シグナルの持続的発現による免疫応答の持続のための各種炎症性サイトカインの産生亢進によるものであることを示唆したもので、高知大学博士(医学)論文に相応しいものであることを審査員全員が認めた。

氏名(本籍)	植田 健一(岡山県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	乙医博第18号
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位授与年月日	平成17年9月6日
学位論文題目	A comparative study of sequential epidural bolus technique and continuous epidural infusion (硬膜外麻酔における局所麻酔薬の間欠的投与と持続投与の比較検討)
発表誌名	Anesthesiology(印刷中) 2005年7月(印刷予定)

審査委員	主査	教授	佐藤	隆幸
	副査	教授	笹栗	志朗
	副査	教授	深谷	孝夫

論文の内容の要旨

【背景】

術後の疼痛管理は患者の苦痛を除去するのみならず、早期離床を促し、創治癒を早めるため非常に重要である。現在、開胸術や開腹術の術後の疼痛管理として硬膜外麻酔は大きな役割を果たしている。

投与方法としては、初回に一定量の薬剤をポース投与し無痛域を広げた後、持続投与により無痛域を維持する方法が一般的である。しかし、残念ながら局所麻酔薬の持続投与による硬膜外麻酔は時間が経つにつれ、無痛域が狭くなり、左右差が生じ十分な鎮痛が得られないことがしばしばある。その場合には局所麻酔薬をポース投与することにより無痛域を広げる必要がある。

近年、疼痛時に患者自らの意志でボタンを押し、薬剤がポース投与される Patient Control Epidural Analgesia (PCEA) を持続投与に併用することにより無痛域が維持され、より質の高い疼痛管理が可能になった。しかし、特殊な装置を使用するための教育が必要であり、高齢者や小児などは適切な使用ができないため適応が制限される。

今回、我々は一定の間隔で少量の局所麻酔薬をポース投与することで、無痛域の狭小化および左右差を防ぐことが可能ではないかと考え、持続投与との比較研究を行った。今までにこのような投与方法の研究が行われていない。

【目的】

硬膜外麻酔における局所麻酔薬の投与方法の違いによる無痛域の広がりおよび術後鎮痛効果の比較検討を行った。硬膜外間欠投与方法(SEB)と持続投与方法(CEI)を無作為、二重盲検試験により調べた。

【方法】

婦人科領域で下腹部の手術を行った患者16人を対象に0.75%ロピバカイン3ml/hrで硬膜外麻酔を用いて術後鎮痛を行った。手術前に第11と12胸椎椎間もしくは第12胸椎と第1腰椎の椎間より硬膜外麻酔カテーテルの留置を行い、手術中の血行動態より硬膜外麻酔の効果の確認を行った。手術後、患者を無作為に2グループに分け、SEBグループは1/3時間量(1ml)のロピバカインを20分おきに間欠投与、CEIグループは持続投与を行った。鎮痛効果の評価は、研究に関与しない看護師がVisual Analogue Scale (VAS)を用いて4時間ごとに行なった。無痛域は皮膚デルマトーム表を用いて分節の右側、左側それぞれ別個にpinprickにより術後15時間後に確認した。また、疼痛時に必要とした鎮痛薬の使用量も記録した。

【結果】

無痛域はSEBグループが19.5分節(18-24)で、CEIグループが11.5分節(10-18)であった。無痛域の左右差はSEBグループが0分節(0-1)でCEIグループが2分節(0-6)であった。CEIグループで一患者のみ追加の鎮痛薬を必要とした。VASは鎮痛薬を必要とした患者一名以外はすべて0であった。

【結語】

ロピバカインを用いた間欠投与は等量の局所麻酔薬を用いた持続投与に比べ無痛域を広げさらに左右差を少なくするため、優れた硬膜外麻酔を行うことができる。今回の研究では、間欠投与の一回投与量や間隔の長さ、また局所麻酔薬の濃度の比較は行っていないため最適な間欠的投与方法を決定するには、今後更なる研究が必要である。

論文審査の結果の要旨

麻酔科の領域においては、硬膜外麻酔カテーテルを用いた術後の疼痛管理は、重要な技術であるが、現在普及している局所麻酔薬の持続注入法では、十分な無痛領域を得られないことがある。そこで、申請者は、一定間隔での間欠的ボラス注入法と持続注入法の鎮痛効果について、二重盲検法によって比較検討した。

対象は、婦人科領域で下腹部手術を行った患者 16 例で、術前に第 11-12 胸椎椎間もしくは第 12 と第 1 腰椎椎間より硬膜外麻酔カテーテルを留置し、術後患者を無作為に間欠注入群と持続注入群に割付け、間欠注入群の患者には、持続注入群における時間投与量の三分の一の量の局所麻酔薬ロピバカインを 20 分毎にボラス投与した。無痛領域の評価は、ロピバカインの注入法に関して何も知らされていない看護師が術後 15 時間目に皮膚分節表を用いて行った。

その結果、間欠注入群では、19.5 分節（中央値）の無痛領域が得られたが、持続注入群では無痛領域は 11.5 分節であった。また、持続注入群では無痛領域の左右差が 2 分節生じたが、間欠注入群では、無痛領域の左右差は認められなかった。

以上の結果より、硬膜外麻酔カテーテルによる術後疼痛管理には、局所麻酔薬の間欠注入法が持続注入法に比べ、無痛領域を広げ、左右差を少なくすることが明らかとなった。申請者は、投与総量が同じであっても、間欠的ボラス投与により、局所麻酔薬がより広く浸潤すると推測し、同じ無痛領域を得る場合には、間欠的ボラス投与により、投与総量を少なくすることが可能となり、より安全な術後疼痛管理が可能になると結論付けた。

以上のように、申請者の論文は、術後疼痛管理法の改善に役立ち、麻酔科領域の技術発展に大きく貢献した。したがって、審査員一同は、申請者の論文を、本学医学博士の学位を授与するに値するものと判断した。