

第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

Proton nuclear magnetic resonance with time-frequency analysis:
a potential diagnostic approach for keloids

プロトン核磁気共鳴法：
ケロイドに対する新たな診断アプローチの可能性

日本医科大学大学院医学研究科 形成再建再生医学分野
大学院生 夏 広鵬
International Wound Journal. 2026 Feb 23;23(3):e70865.掲載
DOI: 0.1111/iwj.70865

ケロイドは、高い再発率と難治性を示す皮膚線維増殖性疾患であり、痒痒、疼痛、運動制限によって QOL を著しく低下させる。客観的な診断バイオマーカーは未確立であり、血清を用いた非侵襲的評価法の開発が期待されている。近年、生体試料のプロトン核磁気共鳴 ($^1\text{H-NMR}$) 自由誘導減衰 (FID) 信号に対して、短時間フーリエ変換 (STFT) による時間周波数解析を適用することで診断性能が向上することが報告されているが、ケロイドへの応用例はこれまで報告されていない。本研究では、血清 $^1\text{H-NMR}$ 信号に STFT 解析と主成分分析 (PCA) を適用し、ケロイド患者の潜在的サブグループと臨床的特徴との関連を検討した。対象は 2019 年 12 月から 2022 年 10 月までに日本医科大学付属病院でケロイドと診断された 29 例 (男性 17 例、女性 12 例) であり、400 MHz の $^1\text{H-NMR}$ 測定を行った後、自作 MATLAB プログラムによる STFT 解析および PCA 解析を実施した。さらに、抽出されたサブグループ間で年齢、性別、BMI、発症原因、Japan Scar Workshop Scar Scale (JSS) スコアなどを比較した。

PCA 解析の結果、第 1 主成分 (PC1) スコアに基づき、患者は 2 つの潜在的サブグループ (Group 1: 12 例、Group 2: 17 例) に分類された。両群間で最も顕著な差を示したのは発症原因であり、Group 1 では 91.7% (11/12 例) がさ瘡や毛囊炎などの軽微または不明確な刺激を契機としていたのに対し、Group 2 では手術などの明確な外傷を契機とする症例が有意に多かった ($p=0.008$)。さらに、JSS スコアも Group 1 で有意に高値を示した

($p=0.011$) が、年齢、性別、BMI、家族歴、CRP 陽性率には有意差を認めなかった。これらの結果は、血清 $^1\text{H-NMR}$ の時間周波数特性が、ケロイドの病態生理学的不均一性や全身の疾患感受性を反映している可能性がある。特に、軽微な外傷から発症するケロイドは、より強い内因性素因を有し、重症化や再発リスクが高い可能性があるため、本手法による客観的層別化は、放射線治療や薬物療法の治療強度調整を含む個別化治療戦略への応用が期待される。一方で、本研究は単一施設・小規模サンプルによる探索的研究であり、PCA 自体は因果関係を示す手法ではない点が限界として挙げられる。以上より、血清 $^1\text{H-NMR}$ データに対する時間周波数解析は、ケロイド患者を非侵襲的かつ客観的に層別化し得る新たなアプローチであり、今後の個別化医療や再発リスク評価への応用可能性が示された。

第二次審査において、これまでケロイドの診断・重症度評価は臨床所見に依存していたが、本研究では血清 $^1\text{H-NMR}$ の時間周波数解析と主成分分析により、患者を成因に基づき客観的かつ非侵襲的に層別化し得る手法を初めて提示し、新規性のある研究であることが確認された。全身的要因と局所的要因の関与、および治療前後の測定の有無に関する質問では、本研究は治療前の血清検体のみであったが、今後治療前後の検体を比較することで、本手法が全身性素因または局所病変のいずれをより反映するのかを区別できる可能性が議論された。また、臨床評価と組み合わせることで、再発リスクの層別化や個別化医療への貢献が示された。その他、臨床的重症度との相関などについても適切に回答された。以上より、本研究は新規性があるだけでなく、将来的に臨床にも応用できる発展性の高い重要な論文であり、学位論文として価値あるものと認定された。