

シスを誘発した。また成長後の行動実験においてはデスフルラン暴露群のみにおいて作業記憶の障害が認められた。これらのことよりセボフルラン、イソフルランに比してデスフルランは幼若期の脳神経に対する毒性が強いことが示唆された。

### 論文審査の要旨

幼若期のマウスが揮発性麻酔薬の暴露を受けると、神経細胞にアポトーシスが誘発され、成長後の記憶障害が引き起こされる。デスフルラン暴露における影響は不明であり、セボフルラン、イソフルランでの結果と比較した。

6日齢のマウスに同等容量のデスフルラン、セボフルラン、イソフルランを3時間または6時間暴露させた。アポトーシスは活性化カスパーゼ-3免疫染色、TUNEL染色およびウエスタンブロット法によるPARPの解析により、成長後の行動の解析は一般活動、不安関連行動、作業記憶、長期記憶、評価のためにそれぞれオープンフィールド試験、高架式十字迷路試験、Y迷路試験、恐怖条件付け試験を実施した。

8%デスフルラン暴露によりアポトーシスが誘発され、その解剖学的パターンはセボフルラン、イソフルラン暴露群と類似していたが、その発現レベルは8%デスフルラン暴露群がほぼ同等容量である3%セボフルラン、2%イソフルランよりも有意に多かった。セボフルラン群、イソフルラン群において作業記憶は正常であったが、デスフルラン群のみ作業記憶が有意に損なわれていた。

マウスにおいてはあるが、デスフルランは幼若期の脳神経に対する毒性が強いことが示唆され、小児麻酔科学領域における意義の大きい研究である。

### 5

氏名	オノザワ キタロウ 小野沢 基太郎
学位の種類	博士(医学)
学位授与の番号	乙第2726号
学位授与の日付	平成24年4月20日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当(博士の学位論文提出者)
学位論文題目	<b>Amygdala-prefrontal pathways and the dopamine system affect nociceptive responses in the prefrontal cortex</b> (扁桃体-前頭前野経路とドパミン系の前頭前野における侵害受容反応への影響)
主論文公表誌	BMC Neuroscience 第15巻 第12号 115ページ 2011年
論文審査委員	(主査)教授 川上 順子 (副査)教授 安藤 智博, 三谷 昌平

### 論文内容の要旨

#### 〔目的〕

前頭前野(PFC)は、痛みの情動的側面において重要な中枢とされている。自覚的な痛みの認知における生理学的修飾作用は、PFCニューロンへの扁桃核からの入力に影響するとされているが、その関係を検討した研究は少ない。そこで我々は扁桃体基底外側核(BLA)-PFC経路が、侵害受容刺激によって誘発されるPFCでのニューロンの侵害刺激反応へ及ぼす影響を、電気生理学的手法を用いて解析した。さらに、精神活動に深く関与するドパミン(DA)がPFC侵害受容ニューロンへ与える影響についても検討した。

#### 〔対象および方法〕

ラットPFCに記録電極を刺入し、尾部への圧刺激(500g, 2s)に対するPFCの侵害受容ニューロンの活動を記録した後、BLAに電気的高頻度刺激(HFS; 20 $\mu$ A, 100Hz, 30s)を与え、PFCの侵害受容ニューロンの活動に及ぼす影響を記録した。さらにD2/D4阻害薬をPFC局所微量注入し、関与するDAサブタイプを同定した。

また PFC の DA 濃度の侵害受容ニューロンへの影響を検索するため片側の内側前脳束に 6-OHDA を微量注入し、DA 作動性ニューロンの変性を認めたラットにおいて同様の実験を行った。

〔結 果〕

1. PFC 侵害受容ニューロンにおける長期抑制現象 (LTD)

末梢組織へ与えた圧刺激により PFC で侵害受容反応が誘発され、その反応は、BLA へ与えた HFS により長時間 (60 分間) 抑制された。PFC へ微量注入した NMDA 型受容体拮抗薬 (APV, MK-801) または、代謝型グルタミン酸受容体拮抗薬 (MCPG, LY341495) は、HFS による PFC 侵害受容反応の LTD を阻害した。

2. DA が PFC 侵害受容反応の LTD へ与える影響

DA を枯渇させたラットでは尾部への圧刺激に対する PFC での侵害受容反応は影響を受けないが、HFS による LTD は阻害された。PFC へ微量注入した D2 拮抗薬 (sulpiride) および D4 拮抗薬 (L-745,850) は、LTD の発生を阻害した。

〔考 察〕

BLA からの入力、PFC 侵害受容ニューロンの活動を長期に抑制し、この現象が、NMDA 受容体阻害薬、代謝型グルタミン酸受容体阻害薬により阻害される事から、異シナプス性 LTD である事が明らかになった。さらに、PFC の DA は D2, D4 受容体を介して、痛みの可塑的な変化に影響することが判明した。

〔結 論〕

自覚的な痛みの強さに関与する PFC 侵害反応は、BLA からの入力および DA システムにより調整されている事が示唆された。

### 論 文 審 査 の 要 旨

帯状回の活動は、情動により影響される自覚的な痛みの強さを反映することが知られている。一方、情動の中核である扁桃核からは帯状回へ直接の投射があり、帯状回の神経細胞の活動に影響を与えることが報告されている。

本研究は、帯状回で記録される侵害受容細胞の活動が扁桃核からの入力でどのように変化するのかを解析し、さらに、帯状回における精神活動に深く関わるドパミンが帯状回の痛み反応に与える影響を検討している。実験結果から、自覚的な痛みの強さの中核である帯状回では、扁桃核からの入力が侵害受容細胞の活動を長期に抑制するが、その抑制にはドパミン D2 受容体活性が必要であることを明らかにした論文であり、BMC Neuroscience highly accesses の評価を受けた。

6

氏 名	小 暮 晃 子
学位の種類	博士 (医学)
学位授与の番号	乙第 2727 号
学位授与の日付	平成 24 年 4 月 20 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当 (博士の学位論文提出者)
学位論文題目	<b>Serum integrin <math>\beta 1</math> levels as a prognostic marker in metastatic colorectal cancer</b> (大腸癌の再発・転移における予知マーカーとしての血清インテグリン $\beta 1$ )
主論文公表誌	日本外科系連合学会誌 第 36 卷 第 4 号 594-599 頁 2011 年
論文審査委員	(主査) 教授 亀岡 信悟 (副査) 教授 柴田 亮行, 尾崎 眞