

氏名(生年月日)	キノ シタ ヨウ コ 木 下 陽 子
本 籍	
学位の種類	博士(医学)
学位授与の番号	乙第2429号
学位授与の日付	平成19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	Brain stem opioidergic and GABAergic neurons mediate the antinociceptive effect of nitrous oxide in Fischer rats (フィッシャーラットにおける、脳幹部オピオイドニューロンと GABA ニューロンの笑気による鎮痛作用制御について)
主論文公表誌	Anesthesiology 第99巻 第4号 947-957頁 2003年
論文審査委員	(主査) 教授 尾崎 眞 (副査) 教授 川上 順子, 小田 秀明

論文内容の要旨

〔目的〕

一世紀以上も昔から笑気は麻酔薬として臨床使用されているが鎮痛作用発現の機構については知られていない。1976年、Berkowitsらが、笑気の鎮痛作用を、オピオイドレセプター拮抗薬が抑制することを報告し、笑気の鎮痛作用発現には、脳幹部で放出されるオピオイドと、そのオピオイドによる脊髄レベルでのノルアドレナリッジック下行性抑制系賦活化が関与していることが推察されるようになった。本研究は笑気の鎮痛作用発現時に賦活化される神経伝達経路を既知である神経伝達回路に基づき明らかにし、鎮痛効果発現のメカニズムを解明することを目的とする。

〔対象および方法〕

成人雄フィッシャーラットを対象とした。

オピオイドレセプターアンタゴニスト(ナロキソン)または γ -aminobutyric acid (GABA) レセプターアゴニスト(マシモロール)を中脳中心灰白質(periaqueductal gray matter: PAG)と橋に存在するノルアドレナリン作動系ニューロン(A7)に直接注入し、笑気を吸入させる。その後、腰部脊髄を取り出し免疫組織染色にて神経細胞活性の指標であるcFosの数を測定し、活性下降性抑制系神経細胞の定量化を行う。さらにプランターテストにも笑気鎮痛作用抑制の判定を行う。

〔結果〕

PAGに投与されたナロキソン、マシモロールは脊髄、橋での笑気により発現される神経細胞のcFos発現を抑制した。特にA7でのcFos発現を抑制した。またA7に投与されたマシモロール、ナロキソンも脊髄での笑気によるcFos発現を抑制し、プランターテストで笑気の鎮痛効果を抑制した。

〔考察〕

PAG, A7に注入されたナロキソンとマシモロールが笑気の鎮痛作用を抑制することから、笑気の鎮痛作用には脳幹部でのオピオイドニューロンとGABAニューロンが関与していると考えられる。脊髄でのノルアドレナリッジック下降性抑制系は常に脳幹のGABAニューロンによって抑制(tonic inhibition)されており、笑気により脳幹で放出されるオピオイドが、このtonic inhibitionを脱抑制(賦活化)することにより、笑気の鎮痛作用が発現すると考えられる。

〔結論〕

これらの結果から、オピオイドニューロンとGABAニューロンがA7とPAGで笑気の鎮痛効果作用を制御し、恒常的にGABAニューロンによって抑制されている下降性抑制系を賦活化することにより鎮痛効果を発現する。

論文審査の要旨

本研究は笑気の鎮痛作用発現時に賦活化される神経伝達経路を既知である神経伝達回路に基づき明らかにし、鎮痛効果発現のメカニズムを解明することを目的とし、成人雄フィッシャーラットを用いて、オピオイドレセプターアンタゴニスト（ナロキソン）または γ -aminobutyric acid (GABA) レセプターアゴニスト（マシモロール）を中脳中心灰白質 (periaqueductal gray matter : PAG) と橋に存在するノルアドレナリン作動系ニューロン (A7) に直接注入し、笑気を吸入させ、腰部脊髄を取り出し免疫組織染色にて神経細胞活性の指標である cFos の数を測定し、活性下降性抑制系神経細胞の定量化、プランターテストにても笑気鎮痛作用抑制の判定を行った。

その結果、PAG に投与されたナロキソン、マシモロールは脊髄、橋での笑気により発現される神経細胞の cFos 発現を抑制した。特に A7 での cFos 発現を抑制した。また A7 に投与されたマシモロール、ナロキソンも脊髄での笑気による cFos 発現を抑制し、プランターテストで笑気の鎮痛効果を抑制した。

すなわち、笑気の鎮痛作用には脳幹でのオピオイドニューロンと GABA ニューロンが関与していると考えられる。脊髄でのノルアドレナリック下降性抑制系は常に脳幹の GABA ニューロンによって抑制されており、笑気により脳幹で放出されるオピオイドが、この抑制を脱抑制（賦活化）することにより、笑気の鎮痛作用が発現すると考えられ、麻酔科領域で極めて意義のある研究であると審査された。

7

氏名(生年月日)	鈴木 まゆみ
本籍	
学位の種類	博士 (医学)
学位授与の番号	乙第 2430 号
学位授与の日付	平成 19 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	Oxidative stress increases Fas ligand expression in endothelial cells (血管内皮細胞の Fas ligand 発現に与える酸化ストレスの影響に関する研究)
主論文公表誌	Journal of Inflammation 2006 年 (doi: 10.1186/1476-9255-3-11)
論文審査委員	(主査) 教授 永井 厚志 (副査) 教授 泉二登志子, 松岡 雅人

論文内容の要旨

〔目的〕

血管内皮細胞膜が発現した Fas ligand (FasL) は、血管外へ遊走する好中球にアポトーシスを誘導する働きがあると考えられている。本研究では、血管内皮細胞の FasL 発現に与える酸化ストレスやタバコ煙の影響について検討した。

〔対象および方法〕

ヒト臍帯静脈血管内皮細胞 (HUVECs) を培養したのち細胞死を起こさない低濃度 (100 μ M 以下) の H₂O₂ または 1% 以下のタバコ煙濃縮液 (CSE) に曝露した。HUVECs の membrane FasL 発現量は spectrofluorometry および flow cytometry により測定した。soluble FasL の発現量は ELISA 法により測定した。また H₂O₂ に曝露した HUVECs と健常者末梢血より分離した好中球を共培養したのち、ジアミノベンチジン染色とギムザ染色を施して、好中球のアポトーシスの割合を判定した。またラットの胸部大動脈を摘出して H₂O₂ を曝露したのち membrane FasL の発現を免疫組織化学的手法により検討した。

〔結果〕

H₂O₂ の曝露は、HUVECs の membrane および soluble FasL 発現量を増加させた。CSE の曝露も membrane