

を減少させ、細胞を興奮させる作用があり、下行性鎮痛経路と関連があるとされている。これらの受容体を介してフルボキサミンの鎮痛作用が発現したと考えられる。

〔結論〕

フルボキサミンには、鎮痛作用があり、その作用にはセロトニン受容体 5-HT_{1A}、5-HT₂ が関与することが示された。また、Fos の発現実験から、フルボキサミンの作用は情動中枢である PFC、BLA において、5-HT_{1A} 受容体活性が関与しており、それにより痛みの情動面へ作用していることが示唆された。

論文審査の要旨

学位申請研究は、モルヒネを始め通常の鎮痛薬の効果がない難治性の神経因性疼痛に、臨床で使用される選択的セロトニン再取込み阻害剤 (SSRI) の鎮痛効果を、ホルマリン誘発疼痛と座骨神経結紮アロディニアモデルで検討したものである。臨床における効果を動物基礎研究により神経因性疼痛だけでなく、急性痛にも効果があること、その鎮痛作用にはセロトニン受容体 5-HT_{1A}、5-HT₂ が関与することを明らかにした。また、Fos の発現実験から、情動中枢である前頭前野と扁桃核において、SSRI の作用は 5-HT_{1A} 受容体が関与しており、それにより痛みの情動面へも作用することが示唆された。

SSRI の鎮痛効果を確認し、その作用機序を明らかにした臨床的にも価値ある研究である。

15

氏名	マツダ アキコ 松田明子
学位の種類	博士 (医学)
学位授与の番号	乙第 2587 号
学位授与の日付	平成 21 年 7 月 17 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	慢性血液透析患者における Toll-like 受容体とシグナル伝達関連遺伝子発現
主論文公表誌	日本透析医学会雑誌 第 41 巻 第 9 号 611-616 頁 2008 年
論文審査委員	(主査) 教授 新田 孝作 (副査) 教授 八木 淳二, 木林 和彦

論文内容の要旨

〔目的〕

感染防御機能には自然免疫と獲得免疫があるが、侵入病原体の認識とその初期駆逐に重要な役割を持つ Toll-like 受容体 (TLR) の機構が解明されつつある。慢性腎不全患者では、lipopolysaccharide (LPS) 刺激に対する単球の炎症性サイトカイン産生反応が低下している。その原因の一つとして、TLR の異常が考えられる。今回我々は、慢性血液透析 (HD) 患者における TLR2 と TLR4 の発現状態とシグナル伝達関連遺伝子の異常の有無を検討した。

〔対象および方法〕

HD 患者 21 名と健常者 10 名を対象とした。全白血球から mRNA を抽出し、array キットにより TLR1-10 およびそのシグナル伝達に関与する 113 遺伝子の発現を網羅的にスクリーニングした。発現強度に変化がみられる遺伝子の発現レベルを定量的リアルタイム PCR により評価した。末梢静脈血を採取し、単球 (CD14 陽性細胞) 表面に発現する TLR2 と TLR4 を特異的モノクローナル抗体により染色し、その陽性率をフローサイトメトリーで解析した。同時に LPS 刺激に対する単球の炎症性サイトカイン (TNF- α と IL1 β) 産生反応を細胞内サイトカイン染色法により調べた。

〔結果〕

HD 患者の単球において、TLR2, TLR4, CD14, interferon regulatory factor (IRF)-7 遺伝子の発現低下が確認された。また、HD 患者の単球での TLR2 と TLR4 陽性率は、健常者に比べて有意に低下していた。しかし、透析歴と TLR 発現率には有意な相関関係は認めず、末梢血中の単球数に関しても統計的有意差はなかった。さらに、HD 患者の LPS 刺激に対する TNF- α , IL1- β 産生反応は、健常者に比して有意に低下しており、TLR4 陽性率の低下とこれらサイトカイン分泌反応の低下には有意な正の相関が認められた。

〔考察〕

HD 患者において TLR4 および TLR2 の発現が遺伝子、蛋白レベルで低下していること、TLR4 の機能発現に関わる CD14 遺伝子、INF 産生に関わる IRF-7 発現も低下していたことから、HD 患者が初期の感染防御機構において弱点を持つことを示唆する。TLR2 および TLR4 の発現が低下する原因は不明であるが、尿毒症状態での血中蓄積物質による単球成熟などへの影響などが考えられる。

〔結論〕

慢性 HD 患者では、病原体認識および自然免疫系発動に異常がある可能性が示唆された。

論文審査の要旨

本研究の目的は、血液透析 (HD) 患者における Toll-like 受容体 (TLR) の発現とシグナル伝達関連遺伝子異常を検討することである。21 例の HD 患者と 10 例の健常者を対象とした。全白血球から mRNA を抽出し、アレイキットで TLR およびそのシグナル伝達に関与する 113 遺伝子の発現を検索した。また、末梢血の単球に発現する TLR2 と TLR4 の陽性率をフローサイトメトリーで解析した。さらに、単球におけるリポポリサッカライド (LPS) 刺激に対する TNF- α と IL-1 β の産生反応を細胞内サイトカイン染色法で検討した。HD 患者の単球において、TLR2 および TLR4 の遺伝子発現が減弱しており、健常者に比し TLR2 と TLR4 の陽性率は有意に低下していた。また、健常者に比し、HD 患者の LPS 刺激に対する TNF- α と IL-1 β の産生反応は低下しており、TLR4 陽性率の低下との間に正の相関が認められた。HD 患者の単球における TLR2 および TLR4 の発現が遺伝子および蛋白レベルで低下していることは、病原体の認識および自然免疫系の発動に異常があると考えられた。

16

氏名	ナガ 長	サカ 坂	ヤス 安	コ 子
学位の種類	博士 (医学)			
学位授与の番号	乙第 2588 号			
学位授与の日付	平成 21 年 7 月 17 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	Brief periods of nitric oxide inhalation protect against myocardial ischemia-reperfusion injury (吸入一酸化窒素の短期投与による心筋虚血再還流障害に対する保護作用に関する研究)			
主論文公表誌	Anesthesiology 第 109 巻 第 4 号 675-682 頁 2008 年			
論文審査委員	(主査) 教授 尾崎 眞 (副査) 教授 萩原 誠久, 加藤 義治			

論文内容の要旨

〔目的〕

吸入一酸化窒素 (NO) の長期投与は動物モデルで心筋虚血再還流障害を軽減するが、その詳しいメカニズムに