

加温による術中管理実現に有用な研究である。

4

氏名	児玉光嚴
学位の種類	博士(医学)
学位授与の番号	乙第2725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	Neonatal desflurane exposure induces more robust neuroapoptosis than do isoflurane and sevoflurane and impairs working memory (幼若期のデスフルランへの曝露はイソフルラン、セボフルランに比し顕著なアポトーシスを誘発し、短期記憶も障害する)
主論文公表誌	Anesthesiology 第115巻 第5号 979-991頁 2011年
論文審査委員	(主査)教授 尾崎 真 (副査)教授 川上 順子, 田邊 一成

論文内容の要旨

〔目的〕

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ことが知られる。しかしデスフルラン暴露における影響は概ね不明であり、既知であるセボフルラン、イソフルランでの結果と比較した。

〔対象および方法〕

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プロット法によるPARPの解析により行った。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。

〔結果〕

8% デスフルラン暴露によりアポトーシスが誘発された。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。しかし、アポトーシスの発現レベルは8% デスフルラン暴露群がほぼ同等容量である3% セボフルラン暴露群、2% イソフルラン暴露群よりも有意に多い結果であった。成長後の長期記憶の評価においてはどの麻酔暴露群においても障害されていた。オープンフィールド試験、高架式十字迷路試験においては有意な異常は認められなかった。セボフルラン暴露群、イソフルラン暴露群においては作業記憶は正常であったが、デスフルラン暴露群のみ作業記憶が有意に損なわれてた。

〔考察〕

幼若期の脳神経細胞に対するアポトーシスはセボフルランよりもイソフルランによっての方が強く誘発されることが報告されているが本研究の結果もその報告に追従するものであり、さらにそれらを遥かに凌ぐアポトーシスの誘発がデスフルラン暴露により引き起こされているのが興味深い。幼若期における揮発性麻酔薬への暴露の成長後の長期記憶の障害はデスフルラン、セボフルラン、イソフルラン暴露群で有意差はなかったが、デスフルラン群のみにて作業記憶が障害されていた。毒性の強さはデスフルラン>イソフルラン>セボフルランという結果となったがその原因としてはNMDA拮抗作用の強さに起因しているのかもしれないが本研究では検討されていない。今後の研究課題としていきたい。

〔結論〕

マウスにおいて、幼若期のデスフルラン暴露はセボフルラン、イソフルラン暴露に比して有意に多いアポト

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プロット法による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。

マウスにおいてではあるが、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。

氏名	小野沢 基太郎 オノザワ キタロウ
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	Amygdala-prefrontal pathways and the dopamine system affect nociceptive responses in the prefrontal cortex (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が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；20μA, 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。