

最 終 試 験 の 結 果 の 要 旨

神奈川歯科大学大学院歯学研究科 歯科麻酔学分野 片桐 法香 に
対する最終試験は、主査 高橋 俊介 教授、副査 浜田 信城 教授、
副査 森本 佳成 教授 により、論文内容ならびに関連事項につき口頭試問を
もって行われた。
その結果、合格と認めた。

主 査 高 橋 俊 介 教 授

副 査 浜 田 信 城 教 授

副 査 森 本 佳 成 教 授

論文審査要旨

肥満による術後痛増強メカニズムの解明

神奈川歯科大学大学院歯学研究科

歯科麻酔学分野 片桐 法香

(指導: 讃岐拓郎教授)

主査 高橋俊介教授

副査 浜田信城教授

副査 森本佳成教授

論文審査要旨

学位論文である「肥満による術後痛増強メカニズムの解明」は、肥満による術後痛の増強と遷延のメカニズムを末梢神経と中枢神経において、電気生理学的手法と分子遺伝学的手法を用いて詳細に解析した論文である。

近年、世界の平均寿命延長を背景に肥満人口が急増しており、肥満患者の診療機会は増加している。疼痛に関しては、肥満患者は低い疼痛閾値を示すことが報告されている。手術は侵襲を伴う医療行為のため、痛みを伴うことが多い。とくに術後痛は不十分な管理が離床および退院を遅らせ、呼吸器合併症や循環器合併症に繋がることも多い。肥満は術後痛の重症化の危険因子としても知られており、十分な治療を享受できていないだけでなく、その痛みが数ヶ月から数年にわたって遷延することも明らかとなってきた。脂質異常症や肥満が術後痛増強を惹起する細胞レベル・分子レベルの機序がいくつかの基礎研究で示唆されているが、肥満が術後痛を増強・遷延させる機序の完全な解明には至っていない。このことから、肥満による術後痛の増強と遷延のメカニズムを末梢神経と中枢神経の機能において詳細に解析しようとする本研究の目的は高く評価できる。

本研究は、神奈川歯科大学動物実験委員会の承認を得て、確立された実験動物ガイドラインを遵守して実施されており、倫理上の問題がないことを確認した。また、正常ラットに高脂肪食を摂取させることにより体重・体脂肪の増加した肥満モデルの術後痛の増強を確認後、電気生理学的手法と分子遺伝学的手法を用いて詳細に解析しており、用いられた方法は過去の文献や確立された既存の方法に基づいており妥当なものである。

解析の結果、高脂肪食摂取開始4週後に対照動物より体重、体脂肪率の増加した肥満ラットは、**Brennan**の方法による術後痛モデルが作製され、行動解析から術後痛の増強・遷延を確認している。その後、後脛骨-足底皮膚標本による末梢神経（一次求心性線維）の活動電位の解析では、肥満による神経の興奮性に有意差は検出されなかった。そこで末梢神経の細胞体である後根神経節および中枢神経である脊髄における未知の分子生物学的メカニズムを探索するために、トランスクリプトーム解析を行っている。その結果、脊髄では発現量の変化が小さく、遺伝子発現レベルで肥満による術後痛修飾への関与が小さいことが示された。一方、後根神経節では19個の遺伝子で発現変化を認め、疼痛伝達・認知を増強させる末梢性感作に遺伝子レベルで関与している可能性が示唆された。さらに後根神経節で発現変化を認めた19個の遺伝子のうち、7つの遺伝子は内分泌疾患や脂質代謝と関連していることを見出している。最終的にこれらの結果から、肥満モデルの術後痛の増強・遷延は脊髄における中枢性感作ではなく、内分泌疾患や脂質代謝に関連する遺伝子による末梢性感作であると結論付けている。以上のとおり、研究テーマに対する方法の組立ては論

理的で、適切な解析手法により導き出された明快な結果である。さらに今後は術後痛増強・遷延のメカニズムへの慢性炎症性疾患の関与や体重減少の影響等について解析したいとの方向性も示しており、本研究の発展により術後痛増強・遷延の原因究明、病態解明への貢献も期待される。このように申請者は、術後痛の増強・遷延のメカニズム解明のための基礎科学的な新しいアプローチを新たに見出しており、この点は高く評価できる。

本審査委員会は、全ての教育課程を修了し、論文内容および関連事項に関して、口頭試問を行ったところ十分な回答が得られたことを確認した。さらに本研究結果における新しい知見は、今後の医科歯科医療への貢献が期待できるとの結論に至った。そこで、本審査委員会は申請者の博士論文が博士(歯学)の学位に十分に値するものと認めた。