

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 麻酔科学講座 梅澤伸夫に
対する最終試験は、主査 高橋 理 教授、副査 森本 佳成 教授、
副査 高橋 俊介准教授 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 理

副 査 森本 佳成

副 査 高橋 俊介

論 文 審 査 要 旨

Orexin-B antagonized respiratory depression induced by sevoflurane, propofol, and remifentanil in isolated brainstem-spinal cords of neonatal rats.

神奈川歯科大学大学院歯学研究科

麻醉科学講座 梅澤 伸夫

(指 導： 吉田 和市 教授)

主 査 高橋 理 教授

副 査 森本 佳成 教授

副 査 高橋 俊介 准教授

論文審査要旨

学位申請論文である「Orexin-B antagonized respiratory depression induced by sevoflurane, propofol, and remifentanyl in isolated brainstem-spinal cords of neonatal rats」は、全身麻酔の臨床に用いられる麻酔薬、麻酔薬を用いて術中、術後の覚醒制御を行う際に、脳内のオレキシンが覚醒に関与する事実について、新生ラットより摘出された脳幹-脊髄標本を用いてセボフルラン、プロポフォールおよびレミフェンタニルにより灌流し第4頸神経（C4）より得られる活動電位を記録することにより、麻酔薬に対するオレキシンBの拮抗作用について明らかにして解析した論文である。

オレキシンは脳内の神経活性物質であり、おもに視床下部外側部のニューロンにて検出され、またオレキシンを含有する神経終末および受容体は大脳皮質、視床下部、脳幹、脊髄など中枢神経系の広範囲に見いだされる。またオレキシンは生体における摂食・飲水行動、グルコース代謝、生殖、睡眠、覚醒など多くの生理機能に重要な役割を果たすことが明らかになってきた。このオレキシンにはオレキシンAとオレキシンBの2種類があり、共通の前駆体より産生される。またオレキシン受容体にはGタンパク質結合型受容体であるオレキシン-1受容体（OX1）とオレキシン-2受容体（OX2）の2種類が知られる。最近、生体がCO₂を吸入することにより生体内のオレキシン性ニューロンが活性化される事実が呼吸調節の観点より明らかになり、著者らもこれまでに新生ラットの脳幹-脊髄標本を用いて、オレキシンが呼吸活動および延髄の呼吸中枢のニューロンを活性化することをC4の活動電位を指標に明らかにしてきた。一方で、全身麻酔の臨床では麻酔薬および麻酔薬を用いた術中、術後の覚醒について、オレキシンが麻酔薬と相互作用および拮抗作用を示すことにより覚醒に関与する可能性が考えられている。本研究では、新生ラットより摘出した脳幹-脊髄標本を用いて、全身麻酔薬であるセボフルラン、プロポフォール、およびレミフェンタニルの投与によるC4呼吸活動の抑制について、オレキシンBによる拮抗作用を検討、解析した。本研究のように、全身麻酔による呼吸抑制に対する脳内物質の拮抗作用を検討する、という着想は従来ほとんどなく、麻酔学のみならず中枢神経系の機能解明においてオレキシンが果たす役割の一端を本論文において実証しようとする研究目的は高く評価できる。

本研究ではテーマに即した解析を行うため、薬物のニューロンに対する直接効果を検討でき、しかも中枢神経系に対する感覚入力が皆無である脳幹-脊髄標本を新生ラットより摘出し灌流、ニューロン活動を維持した。すなわち、新生ラット（2～3日齢）の脳幹と脊髄を単離摘出し、C4の神経活動を中枢性呼吸出力として導出、記録しながらセボフルラン、プロポフォール、およびレミフェンタニルを投与するという、高い信頼性を得る結果を導くための適切な解析法が選択されている。さらに、実験結果の記載についても飛躍はなく、研究テーマに対する研究方法の立案は論理的であり、適切な解析手法により実験がおこなわれている。

実験の結果、3%セボフルランにて平衡維持された灌流液により、呼吸数に相当するC4の活動頻度の低下と、一回換気量に相当するC4活動の振幅の低下がともに観察された。この状態にオレキシンBを0.5 μM 加えると、C4の活動頻度と振幅が回復したが、0.1 μM では回復しなかった。一方で、10 μM プロポフォールによるC4の活動頻度の低下は、オレキシンBを0.1 μM 加えることにより回復した。同様に、0.01 μM レミフェンタニルによる呼吸抑制は、オレキシンBを0.1 μM 加えることにより有意に拮抗したが、0.1 μM レミフェンタニルによる呼吸抑制に対して0.1 μM のオレキシンBは無効であることが示された。以上の結果は、適切な方法により導き出された明快な結果である。

本研究において、脳内の神経活性物質であるオレキシンBが全身麻酔薬による呼吸抑制に拮抗する、という実験デザインの発想は、これまでになくオリジナリティが認められる。さらに本研究の新しい知見は、全身麻酔薬による呼吸抑制を克服する、という臨床応用への発展を十分に期待させ得るものであり独創性が高く、今後の医学、歯学の発展に寄与するところ大であると考えられ、申請者がオレキシンBによる呼吸抑制の回復を新しく見いだした点は、高く評価できる。

本審査委員会は、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ることを確認した。さらに全身麻酔薬による呼吸抑制に対する新しい知見は、今後の歯科医療拡大への貢献が期待でき、麻酔科学研究の発展につなが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。