

氏名	嶋田 哲也		
学位の種類	博士(医学)		
学位記番号	第 6 2 9 号		
認定課程名	防衛医科大学校医学教育部医学研究科		
学位授与年月日	令和2年2月21日		
論文題目	発達期における全身麻酔薬による脳の細胞毒性と ERK 日内変動に関する研究		
審査担当専門委員	(主査) 日 本 大 学	特任 教授	飯 野 正 光
	順 天 堂 大 学	教授	小 西 清 貴
	東 京 医 科 歯 科 大 学	教授	杉 原 泉

審 査 の 結 果 の 要 旨

小児期の全身麻酔薬曝露が成長後の精神神経障害を来すとする報告があるものの、その機序は明らかになっていない。一方、動物実験において、発達期に全身麻酔薬に曝露することにより、中枢神経系のアポトーシス、成長後の学習・記憶障害や行動異常が見られることが報告されている。本研究では、MAP キナーゼ活性と細胞死の関連及び概日リズムに着目し、全身麻酔薬が細胞死及び動物の行動に及ぼす影響と、麻酔薬曝露の時間帯との関連について解析を行った。

まず、マウスにおいて ERK 活性に、昼に高く夜に低い概日リズムがあることを確認した。セボフルランによる全身麻酔を昼あるいは夜に行ったところ、同様に ERK 活性を抑制したが、細胞死は夜に麻酔薬に曝露した時の方が有意に起こりやすかった。12~14 週齢の動物での行動実験で、昼夜の全身麻酔薬曝露に差があるか見たところ、オープンフィールドテストと高架式十字迷路テストでは夜に麻酔薬に曝露した方が有意の影響が見られた。恐怖条件付けテストでは、麻酔薬曝露ですくみ反応時間が低下した昼夜の差は見られなかった。一方、Y 迷路テストでは、麻酔薬曝露の効果が見られなかった。MEK 阻害薬投与は細胞死を増加させたが、夜に投与した方が有意に細胞死が起こりやすかった。麻酔薬による細胞死との関連で c-FOS 染色を比較したが、昼夜で有意な差は見られなかった。

以上の結果から、夜に行う全身麻酔薬曝露は、昼に行った場合に比較して、細胞死も行動に対する影響も強く見られた。MEK 活性が夜に低いこと、麻酔薬が MEK 活性を抑制すること、MEK 阻害薬の効果が夜に強いことなどから、麻酔薬による細胞死及び行動障害に

MEKが何らかの関与をしていることが示唆されたが、明確なメカニズムは今後の課題として残されている。

以上の通り、本研究は小児期の全身麻酔が及ぼす影響について、動物実験において概日リズムとの関連を明らかにしたものである。これがヒトにおいてどのような意義を持つのかは、今後のさらなる解析が待たれるものの、その一端を明らかにしたものとして評価され、学位（博士）の授与にふさわしいものと判断した。