

氏名	湯舟 晋也
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	第515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	平成28年2月12日
論文題目	発達期の脳における ERK 経路阻害の影響に関する研究
審査担当専門委員	(主査) 大阪大学教授 北澤 茂 東京医科歯科 大学教授 泰羅 雅登 杏林大学教授 渡邊 卓

審査の結果の要旨

2歳までに手術を受けると行動異常が増すという報告や、2歳までの複数回の麻酔薬暴露によって認知機能障害が生じるという報告をきっかけとして、発達期の脳に対する麻酔薬が与える影響とそのメカニズムを解明することが喫緊の課題となっている。げっ歯類を用いた研究では、麻酔薬の暴露によって神経細胞死が起こることと、神経細胞死が ERK (Extracellular Signal-regulated Kinase) の活性を保つ働きのあるリチウム投与によって軽減されることが明らかになっている。すなわち、発達期の脳に対する麻酔薬暴露で生じる中枢神経の障害が、ERK 活性化阻害によって生じている可能性がある。

そこで申請者は、ERK 活性が臨界期の神経系の回路形成に重要な役割を担っているのかどうかを検証することを目的として、発達期のマウスの ERK 活性を阻害した際の効果を細胞レベル (アポトーシス)、シナプス可塑性 (海馬の LTP)、さらには行動のレベルで検討した。さらに、ERK のノックアウトマウスを用いて、アポトーシス発現経路についても検討した。

その結果、臨界期にある P6 マウスに ERK を阻害する SL327 を投与すると 1) 広範なアポトーシスをきたし、2) 海馬の NMDA/AMPA 比を低下させて長期増強を抑制し、3) 空間的な記憶と社会行動に異常が生じることが明らかになった。また、アポトーシスの出現には ERK1/2 の両方のアイソフォームの活性化抑制が必要であることが判明した。

本研究はマウスにおいて、臨界期の ERK 経路の活性化抑制が中枢神経毒性を生じ、成長後に学習と行動の異常を来すことを明瞭に示した。すなわち、今後の麻

酔薬毒性の研究において、ERK 経路の活性化抑制を生じるかどうか重要な研究のターゲットになる。本研究の成果は、今後の麻酔薬毒性の研究に重要な指針を与えるものである。

よって、本論文の学術的価値は高く博士（医学）として合格と判断した。