【 15 】

氏　　名	吉永（よしなが）　洋輔（ようすけ）
学位の種類	博　士（医学）
学位記番号	第４５８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２６年２月１３日
論文題目	発達期の脳に対する麻酔薬暴露によるアポトーシスとその制御機構に関する研究
審査担当専門委員	（主査）大阪大学教授　北澤　茂
	杏林大学教授　渡邊　卓
	大学評価・学位授与機構　教授　中原一彦

審査の結果の要旨

近年，発達期の脳に対して全身麻酔薬が悪影響を与えることが示唆され，そのメカニズムの解明が急務となっている。発達期の神経細胞は細胞内クロライドイオン濃度が高く保たれており，$GABA_A$受容体が開くことによって，細胞内電位は上昇し細胞は興奮する。これはクロライドイオンを細胞内に汲み入れる Na^+-K^+-２Cl^+共輸送体 1(NKCC1)の発現が高いためである。発達に伴い，クロライドイオンを汲み出す K^+-Cl^+共輸送体 2(KCC2)が増え，NKCC1 が減るために，細胞内クロライドイオン濃度が低下して，$GABA_A$受容体の作用が抑制性に変化する。本研究では発達期特有の細胞内クロライドイオンの調節機構に麻酔薬が影響を与え，その結果としてアポトーシスが発生するという仮説をたてた。具体的には，全身麻酔薬が KCC2 の正常な増加を妨げるために，$GABA_A$受容体が興奮性の作用を持続することで細胞毒性を発揮するという仮説を立て，その仮説を検証するとともに，NKCC1 の阻害を通じて保護作用が予想される Bumetanide と詳細は不明であるものの細胞内 Cl イオンの増加を通じて保護作用が予想される Oxytocin の保護作用についても検討した。さらに KCC2 の発現を増加させる作用がある BDNF に対する作用も検討した。

その結果，1）6 日齢マウスに対し，3%セボフルランを暴露したところ，KCC2 の発現量が低下し，アポトーシスが生じた。低下は濃度と暴露時間に比例し，2 週間程度持続した。2）Bumetanide または Oxytocin を投与することによって，アポトーシスが有意に減少した。3）セボフルラン投与で BDNF の発現は低下し

た。

以上の結果は，本研究の仮説を支持するものである。つまり，全身麻酔薬（セボフルラン）は BDNF の発現低下等を通じて KCC2 の発現量を低下させ，結果として細胞内クロライドイオンの増加を招いて細胞毒性を発揮するとともに，投与後一定の期間にわたり $GABA_A$ 受容体の抑制作用を妨害することで正常な神経回路の発達を阻害する可能性が示唆された。本研究は発達期の脳に対して全身麻酔薬が与える悪影響のメカニズムを解明するとともに，その防止法についても具体的な知見を与えた。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。