【 18 】

氏　　名	荒木　義之（あらき　よしゆき）
学位の種類	博　士（医学）
学位記番号	第４６１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	ERK（extracellular signal-regulated kinase） 標的遺伝子欠損マウスを用いた，麻酔薬の作用機序における ERK 経路の役割に関する研究
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

全身麻酔薬は意識・記憶・痛覚を抑制する。しかし，全身麻酔薬結合する受容体はある程度わかっているものの，その後どのような経路で細胞応答をもたらして，意識・記憶・痛覚の抑制を生じるのかは未だに解明が進んでいない。本研究では，GABA 受容体を抑制することが示唆されている細胞外シグナル調節キナーゼ(extracellular signal-regulated kinaze, ERK)が全身麻酔薬の作用に何らかの関与をしているのではないかと考え，この仮説を ERK のノックアウトマウスと選択的阻害薬を用いて検討した。

その結果，静脈麻酔薬（プロポフォール）の作用の持続時間は ERK の活性化を阻害する MEK 阻害薬で延長した。また，ERK の 2 つのアイソフォーム ERK1, ERK2 それぞれの遺伝子欠損マウスを用いた実験では，ERK2 の欠損マウスでのみ静脈麻酔薬の作用延長が認められた。これらの結果は，ERK が静脈麻酔薬の作用に関与していること，さらに 2 つのアイソフォームのうち ERK2 のみが関与していることを示している。

本研究によって，静脈麻酔薬の麻酔作用に ERK2 が関与していることが初めて明らかとなった。本研究は，手術に不可欠な全身麻酔薬の作用のメカニズム解明に新たな知見を付け加えるものであり，臨床応用の上でも極めて意義がある。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。