

最終試験の結果の要旨

| | | | |
|---|-----------|-------|------------|
| 報告番号 | 総研第 271 号 | 学位申請者 | 黒木 千晴 |
| 審査委員 | 主査 | 乾 明夫 | 学位 博士 (医学) |
| | 副査 | 亀山 正樹 | 副査 橋口 照人 |
| | 副査 | 垣花 泰之 | 副査 松永 明 |
| <p>主査および副査の5名は、平成24年1月19日、学位申請者黒木千晴君に面接し、学位申請論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。</p> <p>質問1) 吸入麻酔薬を使用しているが、麻酔からの覚醒に関して、呼吸の影響はないのか。 (回答) オレキシンニューロン破壊マウス、野生型マウスとも、麻酔覚醒後しばらく呼吸が不安定となり無呼吸などもみられたが、分時換気量としては差がなく、吸入麻酔薬の呼気からの排出に大きな差はなかったと考える。</p> <p>質問2) オレキシンニューロンは、循環や摂食にも関与していると言われていたが、オレキシンニューロン破壊マウスと野生型マウスの違いはあるのか。 (回答) オレキシンニューロン破壊マウスは摂食が抑制されているが、エネルギー代謝が低下しており、肥満になりやすいことが知られている。循環について、オレキシンニューロン破壊マウスは血圧が低いことが分かっている。</p> <p>質問3) 他の麻酔薬でも同様の結果が得られるのか。 (回答) 麻酔薬によってニューロン自体への影響や、麻酔による低体温の程度は異なるが、基本的には麻酔による血管拡張と熱産生低下による低体温をきたすと考えるので、同様の結果になると考える。</p> <p>質問4) 青斑核に作用するデクスメドミジンではどのような結果が予測されるか。 (回答) デクスメドミジンは青斑核のアドレナリン受容体が作用点であるが、その後、オレキシンニューロンから投射を受けている核に投射し、鎮静作用を示すので、同様の結果になると考える。</p> <p>質問5) 麻酔と睡眠の覚醒は違うのか。 (回答) 麻酔からの覚醒は、薬理作用による無意識の状態が、薬理作用が消失することで回復することだが、睡眠からの覚醒は、より複雑に多くの因子がそれぞれの役割をもって関わったものであり、異なる性質をもつと考える。</p> <p>質問6) 褐色脂肪組織での熱産生による機序であるという説明だが、筋弛緩薬や、血管拡張薬を使用している状況ではどうなるか。 (回答) オレキシンニューロンの投射する縫線核は低体温時のシバリングや血管収縮にも関与する可能性があるため、より強い影響がみられる可能性がある。</p> <p>質問7) オレキシン投与で麻酔からの覚醒が早くなるのか。 (回答) 動物実験では覚醒を促進するという報告がある。</p> <p>質問8) マウスの6-8月齢を選択した理由は何か。 (回答) ナルコレプシーの疾患モデルとしてはもっと早いほうがよいが、12週齢でオレキシンニューロンが破壊され、体温プローベ挿入のためある程度の大きさが実験に必要であった。</p> | | | |

最終試験の結果の要旨

質問 9) オレキシニューロンのネットワーク完成はどの時期か。

(回答) ネットワークの完成時期は不明である。今回使用したオレキシニューロン破壊のための神経毒 ataxin3 はグルタミン酸が蓄積することで神経を破壊するので、ある程度時間がかかる。

質問 10) 冷却環境 23℃と室温環境 25℃の 2℃に間に閾値があるのか。

(回答) 閾値があるのではなく、予備実験での体温をみて温度を設定した。

質問 11) オレキシニューロンの上流の温度センスは Transient Receptor Potential チャネルを介しているのか。

(回答) 体温調節中枢である視床下部視索前野に TRPV4 発現の報告があるが、詳細は不明である。

質問 12) マウスの褐色脂肪組織も β 3 支配なのか。

(回答) β 3 で刺激される。

質問 13) マウスとヒトでは褐色脂肪組織や骨格筋での熱産生の割合が異なるのか。

(回答) 割合は不明だが、ヒトよりマウスにおいて褐色脂肪組織や活動による熱産生が大きな役割を持っている。

質問 14) 活動量の評価はどのように行ったのか。

(回答) 麻醉容器の上に取り付けた赤外線センサーを横切った回数を 1sec で積分した。

質問 15) 加温のマウス麻醉後の自発運動量は低下しているが覚醒の定義はどのようにしたのか。

(回答) 覚醒は自発運動の開始で評価したが、姿勢反射が戻っている状態も覚醒と判定した。

質問 16) 低体温で覚醒が遅いのはなぜか。

(回答) 脳代謝の低下によるという説明がされているが、温度が下がることで酵素活性が低下し様々な反応が遅くなる、グルコースの取り込みが低下することから ATP を介した反応が低下するなど、多くの因子が関与していると考えられる。

質問 17) オレキシニューロン破壊マウスと野生型マウス 12 週の体重の差はどの程度か。

(回答) オレキシニューロン破壊マウスのほうが肥満になりやすいが、今回の実験で使用したマウスでは差はなかった。

質問 18) オレキシニューロンの食欲やエネルギー代謝に関する作用は何か。

(回答) オレキシニューロン破壊マウスは摂食が抑制されているが、エネルギー代謝が低下していることが分かっている。

質問 19) オレキシニン投与で 2 相性の反応がみられるか。

(回答) 体温に関して 2 相性の反応の報告はない。

質問 20) 体温に関してオレキシニン antagonist 投与の報告はあるか。

(回答) agonist 投与による体温上昇の報告しか確認していない。

質問 21) オレキシニン破壊マウスでも体温を上げると覚醒が良くなるか。

(回答) 今回の実験の結果からは、その様に予測される。

質問 22) 麻醉薬は自律神経系にも影響するが、イソフルランの自律神経系、循環系への影響はないのか。

(回答) イソフルランは血管拡張作用による頻脈や、高濃度にて循環抑制がみられるが、今回の実験では、低濃度のイソフルランを使用したので、循環抑制はきたしていなかったと考える。

以上の結果から、5名の審査委員は申請者が大学院博士課程修了者としての学力・識見を有しているものと認め、博士（医学）の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。