

最終試験の結果の要旨

報告番号	総研第 543 号	学位申請者	岩川 昌平
審査委員	主査	橋口 照人	学位
	副査	浅川 明弘	副査
	副査	田川 義晃	副査
			博士 (医学)
			垣花 泰之
			宮田 篤郎

主査および副査の5名は、令和2年1月23日、学位申請者 岩川 昌平君に面接し、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。

質問1) 実験に使用したマウスの週齢はどうか。

(回答) 週齢12週から24週の成熟したマウスを使用した。

質問2) 同一マウスに3、4剤を投与しているが、投与の順番はどうか。

(回答) 薬剤投与の偏りを避けるために、ランダムに投与した。

質問3) 薬剤投与量が人の投与量の300倍であるが多くないか。投与量決定の基準は何か。

(回答) マウスへの投与量は、これまでの当教室での実験を参考に決定した。

質問4) 薬剤の投与量が one dose だけだが、問題ないか。

(回答) 薬剤投与後の睡眠増加時間効果、睡眠・覚醒リズムを DORA 投与群とトリアゾラム投与群とで比較し、今回の実験では適正範囲内と判断した。

質問5) ナルコレプシーの人は、危険があれば覚醒するのか。

(回答) 入眠時に耐え難い激しい眠気に襲われるために、入眠時の刺激に対し覚醒することは難しいと考える。

質問6) dual orexin receptor antagonist (DORA) とメラトニン作動薬は、どちらが優勢であると考えるか。

(回答) 睡眠増加効果は DORA が優勢と考えるが、睡眠のリズムを整える場合には、両者とも有効であると考ええる。

質問7) 図2の実験では、刺激時間はどうだったのか。

(回答) マウスの睡眠が1分以上持続し、安定している状態で30秒間行った。

質問8) 1回の刺激実験において、刺激は1個体あたり何回行ったのか。

(回答) 1個体あたり、2回から3回の刺激を行い、その平均値を使用した。

質問9) 1回目の刺激と、2、3回目の刺激では、マウスの反応は異なったか。

(回答) 1回目と2、3回目の刺激に対し、マウスの反応の違いは認めなかった。

質問10) 低酸素刺激と他の刺激ではマウスの反応が異なったが、その理由は何か。

(回答) 音、振動、匂いは直接感じる刺激だが、低酸素は、それによって起こる頻脈や頻呼吸など、体内の変化によって生じる変化が刺激となる点で両者は異なると思われる。

質問11) 図2において、低酸素刺激では刺激に対してすぐ覚醒しているようだが、どうだったか。

(回答) 低酸素刺激に対し即座に反応する個体もいれば、覚醒しない個体もいた。

質問12) 低酸素で亡くなるマウスはいたか。

(回答) 低酸素実験で亡くなったマウスはいなかった。

質問13) 人では REM 睡眠が良好な睡眠と言われているが、マウスにも良好な睡眠とがあるのか。

(回答) REM 睡眠が保たれる睡眠が良い睡眠との報告がある。DORA では REM 睡眠が維持される。

質問14) プレセデックスを内服すると、高齢者では寝てしまうが、DORA の効果は年齢による差があるのか。

最終試験の結果の要旨

(回答) 高齢者では血漿中濃度が高くなる傾向が認められているために、差が出る可能性はある。

質問 1 5) 他の薬剤の相乗効果はないのか。

(回答) ベンゾジアゼピン系との相乗効果はないと報告がある。

質問 1 6) オレキシン受容体拮抗薬は長期使用による問題はないか。低体温とか、食欲不振はどうか。

(回答) 薬物依存は出にくく長期使用は問題ないと考える。副作用は頭痛、疲労が2~3%であり、低体温、食欲不振は報告されていない。

質問 1 7) 図 1 について、睡眠薬の投与で睡眠持続時間が変わらないということは睡眠に入る回数が増えたのか。

(回答) その通りである。覚醒持続時間は短縮しているために、睡眠に入る回数が増える。

質問 1 8) トリアゾラム投与群で、どの実験も外れ値が 1 匹あるが、同じマウスなのか。

(回答) 同じマウスではない。

質問 1 9) オレキシン受容体拮抗薬はすぐに覚醒するが、起きたくない人もいるのではないか。実際の使い方はどうか。

(回答) 起きたくないと訴える患者もいると聞く。不眠治療の初期にはベンゾジアゼピン系睡眠薬を使用し、長期使用にはオレキシン受容体拮抗薬に移行し睡眠のリズムを作るのが良いのではないかと考える。

質問 2 0) トリアゾラム投与群で、刺激の経路は複数の箇所では止められているのか。

(回答) ベンゾジアゼピン系は中枢神経系を全般的に抑制するため複数の箇所では抑制がかかっていると考える。

質問 2 1) ベンゾジアゼピン系は、視床への効果が強いのではとの考察があるが、調べているか。

(回答) 刺激に対する反応が抑制されているために視床への影響があると考えるが、今回の研究では調べていない。

質問 2 2) 危険刺激に対する反応は保たれていると気づいたきっかけは何か。

(回答) オレキシン拮抗薬の睡眠は自然な眠りに近いとの報告があり、覚醒能力が保持されていると推測した。

質問 2 3) 人と睡眠パターンの違うマウスにとって健康な睡眠とは何か。

(回答) 健康な睡眠の判断は難しいが、マウスにおいても REM 睡眠の維持が重要だと考えられている。

質問 2 4) 一晩の刺激実験で刺激の時間の偏りはしないのか。

(回答) なるべく偏りの出ないように、1回の刺激の後は、30分以上時間をあけている。

質問 2 5) 図 2 の点と点を結ぶ横線は何を表しているのか。

(回答) 同一マウスの動きを示している。

質問 2 6) 人への効果も同様に期待されるか。

(回答) 人への効果も同様に、オレキシン受容体拮抗薬で誘導される睡眠は安全性が保たれると考える。

質問 2 7) オレキシン 2 受容体拮抗薬の選択性はどうか。製品化されているのか。

(回答) オレキシン 2 受容体拮抗薬は製品化されていない。参考とした論文で選択性の記載はなかった。

質問 2 8) 低酸素実験で酸素濃度が細胞にとって重要にも関わらず、データに個体差が出たのは何故か。

(回答) 低酸素自体は直接感じる刺激ではない。二酸化炭素を用いた低酸素刺激を選択しているが呼吸苦が顕著になるために、もっと違う結果が出た可能性がある。

質問 2 9) 低酸素ですぐ覚醒したマウスはどういう刺激で覚醒したか。

(回答) 低酸素による頻脈、頻呼吸などの二次的な刺激で覚醒したと考えている。

質問 3 0) GABA 受容体について、考察で種による差を挙げているがどうなのか。

(回答) マウス、ラット、犬、猿で GABA 作動薬の効果が異なると報告があるが、具体的な作用の違いについては不明である。

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。