



Title	イソフルラン暴露による延髄最後野におけるc-Fosの発現誘導に関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	長谷, 徹太郎
Description	配架番号 : 2226
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12122号
Issue Date	2016-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/61869
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Tetsutaro_Hase_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 長谷 徹太郎

	主査	教授	渡 邊 雅 彦
審査担当者	副査	教授	佐 藤 典 宏
	副査	教授	森 本 裕 二
	副査	教授	久 住 一 郎

学 位 論 文 題 名

イソフルラン暴露による延髄最後野における c-Fos の発現誘導に関する研究
(Studies on c-Fos expression in area postrema of the rat induced by isoflurane)

術後悪心嘔吐は、未だに周術期の大きな問題の一つである。臨床研究の結果、術後悪心嘔吐は吸入麻酔薬、術後の麻薬の使用が麻酔方法では最大の原因となっていることが判明している。しかし、これまでその機序を示した研究はない。一方、悪性腫瘍に対する抗腫瘍薬による悪心嘔吐に対する研究は進んでおり、これまでに延髄背側にある最後野、孤束核の関連が指摘されている。最後野には、シスプラチンの投与で神経細胞の活動性の指標とされる c-Fos タンパクの発現上昇が報告されている。また、げっ歯類では、催吐作用のある薬剤の投与で、嘔吐反射はないが、代わりにカオリンなど通常の餌ではないものに食欲を示す異食行動を行うとされ、シスプラチンの投与で異食行動を増し、摂取するカオリンの摂食量増加と最後野の c-Fos 上昇の関連が報告されている。我々は、麻酔による悪心嘔吐が延髄最後野、孤束核において神経細胞の活動性を惹起することに起因するとの仮説を立てた。この仮説を検証するため、免疫組織学的な手法を使用し、ラットへの代表的な吸入麻酔薬であるイソフルラン暴露後の延髄最後野と孤束核での神経細胞の活動性を評価した。

暴露時間、イソフルランの濃度、暴露前制吐薬の投与の有無の 3 つの条件でイソフルラン暴露を行い、最後野、孤束核を評価した。イソフルラン暴露後 90 分より、両部位における c-Fos 陽性細胞数は数倍に増加し、統計学的にも有意な増加であった。1.3%と 2.6%のイソフルランを使用したところ、どちらの濃度においても対照群に比べ最後野における c-Fos 陽性細胞数は有意に増加した。イソフルラン暴露 30 分前にドロペリドールとオンダンセトロンを投与し、制吐薬前投与の効果を調べた所、オンダンセトロン 4 mg/kg 投与によりイソフルラン暴露による c-Fos 陽性細胞数の増加が有意に抑制されたが、その抑制効果は部分的であった。

ヒトにおいてシスプラチンやオキシコドンが悪心嘔吐を来すことはよく知られている。これに対し、ラットは嘔吐反射を欠くが、シスプラチンがラットの最後野・孤束核の神経細胞の興奮を促して c-Fos を誘導すること、また制吐薬の併用で c-Fos の誘導が抑制されることが報告されている。このことから、ラットの最後野にも嘔吐反射に準じた神経回路があることが推測されている。今回、最後野の c-Fos 発現がイソフルラン暴露により増加したことから、イソフルランの催吐作用も、シスプラチンやオキシコドンと同様に最後野の神経細胞を刺激し、同部位を介したものである可能性が考えられた。また、制吐薬に対しての反応において有意な効果が得られたのはオンダンセトロンであることを見出したが、その前投与が c-Fos 発現を完全には抑制しないことは臨床における観察結果とも矛盾

せず、悪心嘔吐に関する多様な伝達系や制御系の関与が示唆された。

審査に当たり、副査の久住教授より、①ヒトの場合では異食行動と嘔吐は臨床的に結びつかないが、ラットで異食行動が嘔吐行動のモデルである根拠について、②他の c-Fos の発現部位についての質問があり、申請者は、①に対してはラットでは嘔吐を誘発するような食物を摂取した際に、カオリンなど通常は摂取しない物を摂取するようになるため、これがヒトが嘔吐するのに準じる行動に相当する可能性があること、②に対しては今回の実験では調べていないため今後検討する必要があると回答した。副査の佐藤教授から、③イソフルランの悪心嘔吐への作用を最後野の c-Fos の発現を指標とすることの妥当性、④ラットを術後悪心嘔吐のモデルにすることの妥当性に関する質問があり、申請者は③に対してシスプラチン、オキシコドンなどの悪心嘔吐の副作用のある薬物で c-Fos 発現増加の報告があること、④に対しては今後行動学的な評価が必要であることを回答した。副査の森本教授から、⑤哺乳類の進化論的にどういった動物から嘔吐反射になるか、⑥実際に毒物を摂取した際のラットの行動についての質問があり、⑤については今後検討すること、⑥についてはラットでは異食行動が起こることを回答した。主査の渡邊教授より、学位論文としてまとめるに当たり不足している情報（使用した制吐薬の作用機序や効果の違いについての記載、c-Fos を実験に用いた目的と理由に関する記載、解析した最後野と孤束核の解剖学的部位に関する記載）の指摘を受け、最終提出までに追記すると回答した。また、今回の研究ではイソフルランの術後悪心嘔吐について、手術の麻酔時間や麻酔薬量との相関性があるのかという質問があり、申請者は麻酔時間が影響する報告があると回答した。

本研究は、吸入麻酔薬による術後悪心嘔吐の発生機序の解明や、その予防に関する投薬実験などに繋がるという点において高く評価され、さらなる研究が期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。