



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	The Impact of Obesity on Postoperative Cognitive Dysfunction and the Neuroprotective Effects of Anesthetics Against Sepsis-Associated Encephalopathy
Author(s)	WANG, WEI
Description	配架番号 : 2947
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16637号
Issue Date	2025-09-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16637
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/98247
Type	doctoral thesis
File Information	WANG_Wei_review.pdf, 審査の要旨 https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/



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 オウ イ

主査 教授 氏 家 英 之
審査担当者 副査 教授 吉 川 雄 朗
副査 准教授 南 場 研 一

学 位 論 文 題 名

The Impact of Obesity on Postoperative Cognitive Dysfunction and the Neuroprotective Effects of Anesthetics Against Sepsis-Associated Encephalopathy
(術後認知機能障害における肥満の影響および
敗血症性関連脳症に対する麻酔薬の神経保護作用)

本研究では全身性ストレスによってもたらされる認知機能障害を検討し、二部構成の論文となっている。第一章では、骨折や HMGB-1 投与によって誘導される認知機能低下における肥満（高脂肪食）の影響を検討した。第二章では、LPS 投与で誘導されるマウス脳障害に由来する認知機能低下に対し、レミマゾラム（REMI、ベンゾジアゼピン）とデクスメデトミジン（DEX、選択的 $\alpha 2$ アドレナリン受容体アゴニスト）が予防効果を有することを示し、迷走神経を介した機序について検討した。

審査にあたり、まず副査の吉川雄朗教授から、学位論文の序文はもっと包括的に幅広い内容を網羅して書くべきであるという指摘があった。また、学位論文の第二章では文章が基礎論文の文章と類似している部分が多く、学位論文の文章は自身の言葉と視点で再執筆する必要があるとの指摘があった。また、脳構造（海馬）の画像の向きが正しくなく、また切片のレベルも検体と対照検体で異なっているので望ましくないとの指摘があった。申請者は、「ご指摘いただいた部分を修正して再提出します」と回答した。

次に、副査の南場研一准教授より、「なぜ実験の神経保護剤として DEX と REMI を選択したのか。」との質問があった。申請者は、「DEX は神経炎症に用いられるよく知られた薬剤で、その使用を支持する既報がある。一方、REMI は新しい薬剤で、日本を含む最近の研究が複数存在するため神経炎症への効果に注目した。当初の目的は、REMI を DEX と直接比較することだったが、両薬剤が異なるタイプ（REMI はベンゾジアゼピン系、DEX は $\alpha 2$ アドレナリン受容体作動薬）であることから、研究の焦点をこれらの 2 つの薬剤の神経

保護効果の検討に移した。」と回答した。次に、「なぜ実験にメチルリカコニチン（ $\alpha 7$ ニコチン性アセチルコリン受容体拮抗薬）を使用したのか。」との質問があり、申請者は「最初は2つの異なる薬剤の神経炎症保護効果の潜在的な共通メカニズムとして MAPK 経路を調査したが、実験データは良好ではなかった。そこで次に、コリン性抗炎症経路（CAP）を検討することにした。 $\alpha 7$ ニコチン性アセチルコリン受容体は CAP の重要な構成要素であるため、2つの薬剤が $\alpha 7$ 経路を介して効果を発揮するかという仮説を検証した。」と回答した。次に、「REMI と DEX が血液脳関門を保護する分子メカニズムは何か？」との質問があり、申請者は「血液脳関門に対する保護効果は直接的ではなく間接的である。これらの薬剤は血液脳関門自体に直接作用せず、全身的に作用し体内の炎症性サイトカインのレベルを低下させる。この末梢の炎症の低下が、間接的に血液脳関門の保護と機能維持につながると考えられる。」と回答した。

次に、主査の氏家英之教授から、「REMI と DEX はどういう機序で炎症を抑制するのか？」との質問があり、申請者は「詳細についてはわからない」と回答した。次に、「 $\alpha 7$ ニコチン性アセチルコリン受容体は迷走神経に発現しているのか？今後どのように検証していくのか？」という質問があり、申請者は「 $\alpha 7$ 受容体が迷走神経に存在することは確立された科学的事実である。今後、迷走神経切断モデルを用いて私たちの仮説に対する「直接的な証拠」を得たい。もし薬物の神経保護効果が迷走神経を切断した後に消失すれば、薬物が迷走神経経路を介して作用することを強く支持する結論となる。」と回答した。

最後に、副査の吉川教授から、HMGB1 の半減期は短いので、投与方法は半減期も考慮して検討すべきであることと、論文中の「レプチン抵抗性」という表現は適切ではないという2点について指摘があった。

この論文は、LPS 投与で誘導される敗血症に伴う認知機能低下に対して REMI や DEX に予防効果があることや、その作用機序として迷走神経の関与を示した点で評価され、今後のこれらの薬剤の臨床応用が期待される。学位論文については、多くの点で修正を要するものの、適切に修正されれば学位論文として許容できると判断した。

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単位取得なども併せ、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。