

論文審査の結果の要旨及び担当者

報告番号	博（歯）乙第89号	氏名	倉田 眞治
論文審査担当者	主査教員	大井 久美子	
	副査教員	林 善彦	
	副査教員	根本 孝幸	
	副査教員	鮎瀬 卓郎	
<p>・論文審査の結果の要旨</p> <p>倉田 眞治は、平成9年3月長崎大学歯学部を卒業、同年6月から平成11年3月まで長崎大学歯学部附属病院研修医として臨床に従事した。その後、平成11年4月より長崎大学歯学部附属病院医員、平成12年4月より長崎大学歯学部附属病院助手、平成15年10月より長崎大学医学部・歯学部附属病院助手となり現在に至っている。</p> <p>学位論文の基礎となる要旨ならびに研究経過は、歯学研究科が平成17年2月4日に主催した研究経過報告会において発表した。また、語学試験（英語）は、平成12年2月9日に合格し、歯学研究科が行う英語以外の外国語（ドイツ語）には、平成17年12月12日に合格した。</p> <p>学位論文の主論文として「低用量プロポフォールが、ラット脊髄くも膜下腔のNO産生および疼痛行動に与える影響（日本歯科麻酔学会雑誌, 第34巻第2号, 155-163, 2006）を歯学研究科長に提出し、歯学研究科に博士（歯学）の学位申請を行った。歯学研究科教授会は、平成18年4月19日論文の要旨ならびに申請の資格等を検討した結果、これを受理して差し支えないものと認めたので、4名の審査委員を選定した。審査委員は共同で論文の内容を慎重に審査し、平成18年5月8日申請者に対して試問を行い、下記の論文審査の結果ならびに最終試問の結果を平成18年5月17日の歯学研究科教授会に報告した。</p> <p>本研究の内容は以下の通りである。</p> <p>痛覚過敏は歯科治療や口腔外科手術の際に起こりうる病態で、その発生機序には中枢神経系、特に脊髄において、一酸化窒素（NO）やグルタミン酸（Glu）の中間産物を介した、NO-cyclic GMP系の活性化や、free radicalの過剰産生が関与していることが報告されている。特に痛覚過敏の病態では、reactive oxygen speciesなどの組織傷害因子が強く関与していると考えられている。</p> <p>一方、全身麻酔の導入・維持あるいは鎮静法に用いられるプロポフォールは、鎮痛効果や痛覚過敏への関与に関しては多くの研究があるものの、まだ結論の一致を得ていない。しかし、最近の知見では、プロポフォールは生体内のNOの産生に影響を与えるとの報告がある。さらにプロポフォールは、組織傷害因子のperoxynitrite（ONOO⁻）を排出する作用があることが報告されている。</p> <p>われわれは、プロポフォールが中枢神経系、特に脊髄でNO産生を変化させて痛覚過敏を変調させるという仮説を立てた。これまでプロポフォールの痛覚過敏に対す</p>			

る作用に関して行動学および神経科学的検索を同一個体について検討した報告はみられない。本研究では、マイクロダイアリス法を用いた、無麻酔・無拘束・自由行動下ラットでの低用量のプロポフォール投与が、炎症性侵害受容性疼痛モデルであるホルマリンテストにおける脊髄くも膜下腔での NO 産生と疼痛行動に与える影響について同一個体で検索を行った。

実験は、全身麻酔下で Wistar 系雄性ラットの脊髄くも膜下腔に脊髄用ダイアリスカテーテルを埋入、その後 4~5 日の回復期間を経た後、ラットの左側後肢足底へホルマリン (5%, 50 μ l) を皮下投与して行った。なお、ホルマリンの皮下投与は、催眠下量のプロポフォール (40mg/kg) もしくは生理食塩水の腹腔内投与 10 分後に行った。脊髄での一酸化窒素 (NO) の産生はマイクロダイアリス法で 10 分毎に計 120 分間測定すると共に、疼痛行動である flinching 回数をホルマリン投与 1 分後、5 分後およびその後 5 分毎に各々 1 分間計測し、計 60 分間観察した。

その結果、予備実験におけるプロポフォール 40mg/kg 腹腔内投与による NO 産生量の経時的変化に有意な変化は認められなかった。

生理食塩水投与群での、NO 産生量は基礎値に比しホルマリン投与 40, 50, 60, 70 分後に $132.3 \pm 8.8\%$, $133.1 \pm 7.9\%$, $132.5 \pm 8.1\%$, $132.2 \pm 7.2\%$ (mean \pm SEM, n=8, $p < 0.05$) と有意な上昇を示した。一方、プロポフォール投与群では、基礎値に比し NO 産生に有意な変化は認められなかった。なお、両群間における NO 産生量の経時的変化では、有意な差が認められた。

ホルマリンテストの疼痛行動の、第 1 相 (0~5 分) における flinching 総数に群間での有意差は認められないものの、第 2 相 (5~60 分) における flinching 総数は、プロポフォール投与群が生理食塩水投与群に比し、有意な減少が認められた。

以上より、自由行動下ラットのホルマリンテストにおける低用量プロポフォールの腹腔内投与が、脊髄くも膜下腔の NO 産生を減少させるとともに、ホルマリンテストによる第 2 相の疼痛行動を減少させたことから、低用量プロポフォール投与が炎症性疼痛に起因する痛覚過敏の発現を抑制する可能性が示唆された。

下記審査委員会は、本研究で得られた知見が今後の臨床歯学の進歩に貢献するものと評価し、博士 (歯学) の学位論文に値するものと認めた。

審査担当者	主査	教授	大井	久美子
	副査	教授	林	善彦
	副査	教授	根本	孝幸
	副査	助教授	鮎瀬	卓郎

