

(様式 17)

## 学位論文審査の概要

博士の専攻分野の名称      博士 (医 学)      氏 名 内田 洋介

主査 教授    佐々木 秀直  
審査担当者 副査 教授    田中 真樹  
副査 教授    田中 伸哉  
副査 教授    森本 裕二

### 学 位 論 文 題 名

幼若期のイソフルラン暴露は海馬歯状回において新生顆粒細胞の移動を阻害する  
(Neonatal isoflurane exposure disturbs granule cell migration in the rat dentate gyrus)

本論文において申請者は、代表的吸入麻酔薬であるイソフルランを幼若ラットに投与し、海馬歯状回における新生顆粒細胞の移動を、免疫組織学的手法を用いて評価した。その結果、幼若ラットに日齢 7 で 2%イソフルランを暴露すると海馬歯状回における新生顆粒細胞の移動が阻害され、異所性顆粒細胞が増加すること示された。また、異所性顆粒細胞の増加は日齢 7 での 1%イソフルラン暴露や高二酸化炭素暴露、日齢 14 での 2%イソフルラン暴露では生じないことも示された。成長後も存在する異所性顆粒細胞の増加は、幼若期麻酔薬投与後の成長後に観察される学習障害や記憶障害を説明しうる機序の一因になることが示唆された。幼若期のイソフルラン暴露が海馬歯状回における異所性顆粒細胞を増加させる機序として、イソフルランの有する  $\gamma$ -amino- butyric acid A ( $GABA_A$ ) 刺激作用や、幼若期に特徴的な興奮性  $GABA_A$  受容体刺激が関与することが推察されたが、正確な機序の解明のためには更なる研究が必要であることが報告された。

上記の報告に対し主査および副査より、海馬歯状回において異所性顆粒細胞が増加する機序や、ヒトでの麻酔薬投与後の神経毒性などに関する質問がなされた。これに対して申請者は、異所性顆粒細胞が増加する機序についてはイソフルランの有する薬理作用により概ね妥当な回答を行い、ヒトにおいての本研究結果の適応は今後の更なる研究が必要であるとの回答を行った。申請者は全ての質問に対して、自らの実験データをもとに、適宜、文献を引用しつつ適切に回答した。

この論文は、ヒト小児期におけるイソフルラン麻酔の安全性を検証するうえで意義有る基礎研究として高く評価され、今後、ヒトにおいて前向き臨床研究での調査結果が期待される。

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。