







学位論文審査の結果の要旨

審査区分 ① 課 ・ 論	第703号	氏名	佐藤 祐貴子
審査委員会委員		主査氏名	上村尚人 
		副査氏名	藤木 稔 
		副査氏名	寺林 健 
<p>論文題目</p> <p>The dose-response relationships of the direct scavenging activity of amide-based local anesthetics against multiple free radicals (アミド系局所麻酔薬の複数のフリーラジカルに対する濃度依存的な直接消去能)</p> <p>論文掲載雑誌名 Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition</p> <p>論文要旨</p> <p>【背景】日本の超高齢化社会により、高齢者の手術が増加している状況がある。高齢者は、全身麻酔による周手術期合併症のリスクが高いため、全身麻酔の代替として局所麻酔薬を用いた末梢神経ブロックの必要性が高まっている。近年、局所麻酔薬の抗炎症・抗酸化作用に関する報告が多数散見され、最近の研究では、リドカインが、ヒドロキシルラジカル($\cdot\text{OH}$)および一重項酸素($^1\text{O}_2$)を消去し、スーパーオキシドアニオン($\text{O}_2^{\cdot-}$)を消去しないことが明らかとなっている。しかし、アミド系局所麻酔薬が直接フリーラジカルを消去するかについては未だ明らかにされていない。そこで本研究は、アミド系局所麻酔薬の複数のフリーラジカルに対する容量依存的な直接消去能を明らかにすることを目的とした。</p> <p>【研究方法】アミド系局所麻酔薬(mepivacaine, lidocaine, bupivacaine, dibucaine)について、9種のフリーラジカルを対象とし、電子スピン共鳴 (Electron Spin Resonance 以下 ESR) 法を用いて直接的なフリーラジカル消去作用を評価した。</p> <p>No. 2</p> <p>【結果】アミド系局所麻酔薬は、フリーラジカルを選択的に直接消去することが明らかとなった。ヒドロキシルラジカル、アスコルビン酸ラジカル、一重項酸素の3種類フリーラジカルは、すべての局所麻酔薬によって消去された。tert-ブトキシラジカルは dibucaine 以外のすべての麻酔薬で消去され、一酸化窒素は mepivacaine で消去されたが他の3つでは消去されなかった。チロシルラジカルは mepivacaine と lidocaine で消去された。スーパーオキシドアニオン、tert-ブチルペルオキシラジカル、DPPH は、4種の局所麻酔薬のいずれによっても消去されなかった。また、TBARS アッセイにより、局所麻酔薬は過酸化脂質を抑制することが示された。これらの結果から、局所麻酔薬はフリーラジカル消去活性を介した抗酸化作用を有することが示唆された。</p> <p>【考察】アミド系局所麻酔薬は、選択的にフリーラジカルを直接消去し、抗酸化作用を持つことが明らかとなった。これらの消去能により、組織の酸化ストレスに対する保護作用が期待できる。実際、リドカインによる周術期の循環動態の安定性の向上が報告されており、NADPH オキシダーゼ、nNOS、iNOS によって引き起こされる酸化的ストレス傷害を効果的に改善することや、抗炎症作用に関しては、血漿中の IL-6、IL-8、補体 C3a、IL1ra の上昇、CD11b、L および P-セレクチンの発現、血小板-白血球凝集素のメカニズムが示唆されている。以上より、周術期の麻酔管理に局所麻酔を併用することは、手術侵襲に対する回復促進などに活用できる可能性がある。</p> <p>【結語】アミド系局所麻酔薬は、選択的にフリーラジカルを消去した。今後、周術期の麻酔管理に局所麻酔を併用することにより、手術侵襲に対する回復促進への期待が示唆された。</p> <p>学位論文審査の結果</p> <p>審査委員の合議の結果、当該論文は、学位論文に値すると判定した。</p>			

最終試験
の結果の要旨
学力の確認

審査区分 ①・論	第703号	氏名	佐藤 祐貴子
審査委員会委員	主査氏名	上村尚人	
	副査氏名	藤木 穂	
	副査氏名	寺林 健	
<p>学位申請者は本論文の公開発表を行い、各審査委員から研究の目的、方法、結果、考察について以下の質問を受けた。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 研究の背景として局所麻酔投与後に疼痛コントロールに必要なオピオイドの用量が変化する現象をあげているが、そのメカニズムは何か。 2. ほかにも局所麻酔薬を用いた研究がなされているが、この研究の独自性はどこにあるか。 3. アミド型局所麻酔薬に現局した理由は何か。 4. フリーラジカルの消去能を認めた局所麻酔薬濃度と、実臨床局所麻酔薬との濃度差異はあるのか。 5. 本研究において電子スピン共鳴法 (ESR) および脂質過酸化測定 (TBAS) を用いた方法論の背景について。 6. 今回使用したESR法はフリーラジカルの検出においてどのような特徴があるのか。 7. 他のフリーラジカル検出方法はどのようなものがあるのか。 8. 本研究結果と細胞膜を温存し細胞内タンパク質・代謝系を温存した生体神経系との差異を見いだす実験系の可能性について。 9. 複数のラジカルで異なる結果が得られているがことをどう解釈すればよいのか。 10. アミド型局所麻酔薬のフリーラジカルに対する選択性は何に依拠するのか。 11. 抗がん作用や抗炎症作用においてアミド型局所麻酔薬は改善/悪化の双方の効果が報告されているが、この矛盾はどのように説明されているのか。 12. 今回使用したアミド型局所麻酔薬はヒドロキシラジカルに対する消去能に差異がないにも関わらず、脂質過酸化抑制において有意差があるのはどのような機序によるものなのか。 <p>これらの質疑に対して、申請者は概ね適切に回答した。よって審査委員の合議の結果、申請者は学位取得有資格者と認定した。</p>			

(注) 不要の文字は2本線で抹消すること。

学 位 論 文 要 旨

氏名 佐藤 祐貴子

論 文 題 目

The dose-response relationships of the direct scavenging activity of amide-based local anesthetics against multiple free radicals

(アミド系局所麻酔薬の複数のフリーラジカルに対する濃度依存的な直接消去能)

要 旨

【背景】日本の超高齢化社会により、高齢者の手術が増加している状況がある。高齢者は、全身麻酔による周手術期合併症のリスクが高いため、全身麻酔の代替として局所麻酔薬を用いた末梢神経ブロックの必要性が高まっている。近年、局所麻酔薬の抗炎症・抗酸化作用に関する報告が多数散見され、最近の研究では、リドカインが、ヒドロキシルラジカル($\cdot\text{OH}$)および一重項酸素($^1\text{O}_2$)を消去し、スーパーオキシドアニオン($\text{O}_2^{\cdot-}$)を消去しないことが明らかとなっている。しかし、アミド系局所麻酔薬が直接フリーラジカルを消去するかについては未だ明らかにされていない。そこで本研究は、アミド系局所麻酔薬の複数のフリーラジカルに対する容量依存的な直接消去能を明らかにすることを目的とした。

【研究方法】アミド系局所麻酔薬(mepivacaine, lidocaine, bupivacaine, dibucaine)について、9種のフリーラジカルを対象とし、電子スピン共鳴 (Electron Spin Resonance 以下 ESR) 法を用いて直接的なフリーラジカル消去作用を評価した。

【結果】アミド系局所麻酔薬は、フリーラジカルを選択的に直接消去することが明らかとなった。ヒドロキシルラジカル、アスコルビン酸ラジカル、一重項酸素の3種類フリーラジカルは、すべての局所麻酔薬によって消去された。tert-ブトキシラジカルは dibucaine 以外のすべての麻酔薬で消去され、一酸化窒素は mepivacaine で消去されたが他の3つでは消去されなかった。チロシルラジカルは mepivacaine と lidocaine で消去された。スーパーオキシドアニオン、tert-ブチルペルオキシラジカル、DPPH は、4種の局所麻酔薬のいずれによっても消去されなかった。また、TBARS アッセイにより、局所麻酔薬は過酸化脂質を抑制することが示された。これらの結果から、局所麻酔薬はフリーラジカル消去活性を介した抗酸化作用を有することが示唆された。

【考察】アミド系局所麻酔薬は、選択的にフリーラジカルを直接消去し、抗酸化作用を持つことが明らかとなった。これらの消去能により、組織の酸化ストレスに対する保護作用が期待できる。実際、リドカインによる周術期の循環動態の安定性の向上が報告されており、NADPH オキシダーゼ、nNOS、iNOS によって引き起こされる酸化ストレス傷害を効果的に改善することや、抗炎症作用に関しては、血漿中の IL-6、IL-8、補体 C3a、IL1ra の上昇、CD11b、L-および P-セレクトインの発現、血小板・白血球凝集素のメカニズムが示唆されている。以上より、周術期の麻酔管理に局所麻酔を併用することは、手術侵襲に対する回復促進などに活用できる可能性がある。

【結語】アミド系局所麻酔薬は、選択的にフリーラジカルを消去した。今後、周術期の麻酔管理に局所麻酔を併用することにより、手術侵襲に対する回復促進への期待が示唆された。