

氏 名	櫻木 園子
<p>論文題目 (欧文の場合、和訳を付すこと)</p> <p>Variation in benchmark dose (BMD) and the 95% lower confidence limit of benchmark dose (BMDL) among general Japanese populations with no anthropogenic exposure to cadmium</p> <p>(カドミウムの人為的曝露を受けていない日本の一般住民における集団間ベンチマークドース (BMD) とベンチマークドースの 95%信頼下限 (BMDL) の変動)</p> <p>論文要旨</p> <p>【背景】 ベンチマークドース (BMD) とベンチマークドースの 95%信頼下限 (BMDL) は非発がん性の反応をもたらす有害物質についての無反応量を推定する手法として広く用いられつつある。実験的研究のほか、カドミウム (Cd) などの一般環境中の有害物質における環境中毒学や産業保健における研究、さらにはアルコール摂取のような生活習慣因子でも利用されるようになってきた。しかし、BMD と BMDL の再現性はあまり検証されていない。本研究の目的は、日本一国における、Cd の人為的曝露を受けていない一般住民など非曝露住民について得られた BMD と BMDL が一貫しているかどうかを検証することである。</p> <p>【方法】 Cd の人為的汚染を受けていない日本の 16 道府県に住む成人女性 17,468 人の尿検体を分析した。曝露指標は尿中 Cd、腎尿細管障害の指標として α_1-ミクログロブリン (α_1-MG)、β_2-ミクログロブリン (β_2-MG)、N-アセチル-β-D-グルコサミニダーゼ (NAG) の 3 種類を測定した。最終的には Cd、α_1-MG、β_2-MG については 17,375 検体 (16 道府県)、NAG については 6,409 検体 (10 道府県) を測定した。数値は尿の濃度を考慮し、クレアチニンで補正し g cr で示した。この値からハイブリッドアプローチ (Budtz-Jørgensen, Biometrics 57:698-706, 2001) によって BMD と BMDL を計算した。ベンチマークドース反応値 (BMR) を 5% として BMD₀₅ と BMDL₀₅ を使用した。α_1-MG、β_2-MG は 16 道府県の 17,375 検体全てについて BMD と BMDL を求め、NAG については 9 道府県の 5,843 検体で値を求めることができた。</p> <p>【結果】 α_1-MG、β_2-MG、NAG の BMD はそれぞれ 1.92、2.46、2.32 μg Cd/g cr、BMDL は 1.83、2.32、2.09 μg Cd/g cr であった。BMD と BMDL について、道府県間で大きな変動が観察された。16 道府県における α_1-MG、β_2-MG についての最大と最少の BMD と BMDL には約 4 倍の違いがあり、9 道府県の NAG における BMD と BMDL ではさらに大きな (約 7 倍) 違いがあった。文献検索で得られた日本の一般住民についての 5 つの研究で示された BMD と BMDL は、今回の分析結果と同様に変動があることがわかった。BMD または BMDL を従属変数、年齢、クレアチニン (CR) 濃度、Cd 濃度を独立変数として多変量解析を行ったところ、α_1-MG、β_2-MG は BMD、BMDL とも Cd 濃度の影響を強く受けており、NAG の BMD、BMDL は CR の影響を受けていた。</p> <p>【結論】 Cd に曝露されていない住民について、単独の国で行われた分析でさえ、α_1-MG、β_2-MG を指標とした Cd の BMD と BMDL には約 4 倍、NAG を指標とした Cd の BMD と BMDL には約 7 倍の変動が見られた。この研究の対象集団に対し最も影響を及ぼした因子は尿の濃度と Cd 濃度であると考えられる。</p>	

学位論文審査結果要旨

氏 名	櫻木 園子				
論文審査委員	主査 所属	環境・産業生態 系	環境生態 部門	明星 敏彦	
	副査 所属	環境・産業生態 系	保健・疫学 部門	松田 晋哉	
		障害機構 系	病態機構 部門	谷口 初美	
		系	部門		
		系	部門		

論文題目

Variation in benchmark dose (BMD) and the 95% lower confidence limit of benchmark dose (BMDL) among general Japanese populations with no anthropogenic exposure to cadmium

(カドミウムの人為的曝露を受けていない日本の一般住民における集団間ベンチマークドース(BMD)とベンチマークドースの95%信頼下限(BMDL)の変動)

学位論文審査結果要旨

土壌に含まれるカドミウム (Cd) が米食などを通して体内に摂取されて起こる健康障害は昭和 30 年代から問題となっていた。申請者らは、Cd の人為的曝露を受けていない地域に住む住民の健診で得られた国内 16 道府県の成人女性 17,468 名から得られた尿検体を分析し、曝露指標として尿中 Cd、障害の指標として 3 種類の腎尿細管障害指標 α_1 -ミクログロブリン (α_1 -MG)、 β_2 -ミクログロブリン (β_2 -MG)、N-アセチル- β -グルコサミニダーゼ(NAG)を測定した結果について解析した。解析方法にはベンチマークドース(BMD)とベンチマークドースの95%信頼下限(BMDL)を用いている。BMD と BMDL は非発がん性の反応をもたらす有害物質についての無毒性量を推定する手法として、動物実験による毒性研究から最近ではカドミウムなど環境中の有害物質やアルコール摂取など生活習慣因子の解析に利用されるようになってきた。申請者らは、日本の一般住民において県単位の集団間の Cd の BMD と BMDL が一貫しているかを検証している。

解析では、Cd と、 α_1 -MG、 β_2 -MG については 16 道府県の 17,375 検体について、NAG については 10 道府県の 6409 検体を用いた。値は尿中クレアチニン量で補正して g cr で取り扱った。この値を一般的な BMD 計算手法の改良版であるハイブリッド法によりベンチマークドース反応値(BMR)を5%として BMD と BMDL を計算した。NAG については 9 道府県の 5843 検体について同様に計算した。

結果として、全体では、 α_1 -MG、 β_2 -MG、NAG の BMD は 1.92、2.46、2.32 $\mu\text{gCd/g cr}$ 、BMDL は 1.82、2.32、2.09 $\mu\text{gCd/g cr}$ であった。BMD と BMDL は道府県間で大きな変動が観察され、16 道府県の α_1 -MG と β_2 -MG では最大最小間で4倍の違い、9 道府県の NAG では7倍とさらに大きかった。日本の一般住民についての5つの先行研究の BMD と BMDL でも本研究と同様の変動があった。BMD または BMDL を従属変数、年齢、クレアチニン濃度を独立変数とした重回帰分析では、 α_1 -MG、 β_2 -MG は BMD、BMDL とも Cd 濃度の影響を強く受けており、NAG の BMD と BMDL はクレアチニン濃度の影響を受けていた。

ハイブリッド法を用いて BMD と BMDL を計算する場合には、BMR の増加ではなく有所見率の増加を指標とする。本研究では低濃度曝露レベルの尿中 Cd 濃度の結果に対して、ハイブリッド法を用いて BMD と BMDL を計算し、影響を調べた点が優れていると考える。近年、高濃度の化学物質に曝露する産業現場は減少しており、低濃度曝露による健康影響にも着目する必要がある。申請者らの研究は産業医学分野で広く応用が可能で本学の学位に値すると考える。

平成 27 年 2 月 2 日

氏 名	喜多村 絃子
論文題目 (欧文の場合、和訳を付すこと)	A cohort study on self-reported respiratory symptoms of toner-handling workers: cross-sectional and longitudinal analysis from 2003 to 2008 (トナー取り扱い作業における呼吸器症状のコホート調査:2003年から2008年の横断及び縦断調査)
論文要旨	<p>目的： トナーは、レーザープリンタや複写機で文字や画像を紙に現すために使用される 5~7μm の粒状の印字粉末である。1990 年台のデジタル技術の進歩によりレーザープリンタや複写機は職場や日常生活に広まり、トナー消費量も増加した。これに伴い、トナーの健康影響にも関心が向けられた。我々は 2003 年からトナー取り扱い作業を対象とした 10 年間のコホート調査を開始した。本研究の目的は、2003 年から 2008 年の 5 年間の追跡調査結果から、トナー取り扱い作業に伴うトナーばく露とその健康影響の関連を自記式質問紙による呼吸器自覚症状について検討することである。</p> <p>方法： 本コホート調査では、個人ばく露測定、呼吸機能検査、胸部エックス線検査、バイオマーカー検査、呼吸器自覚症状に関する自記式質問紙調査を毎年実施した。調査対象者は、2003 年に 50 歳以下であった日本のトナーや複写機の製造企業の男性労働者 1504 名で、トナー研究開発、トナー製造、複写機製造、トナー及び複写機リサイクル、カスタマーサービスのいずれかに従事するトナー取り扱い作業者と、対照として入社以来トナー取り扱い作業に従事したことのない作業者であった。質問紙は、当時の環境省により米国胸部疾患学会による ATS-DLD-78 Adult Questionnaire の日本語訳版質問紙を使用し、慢性の咳、慢性の痰、慢性の咳と痰、喘息性でない喘鳴、息切れの 5 症状について調査した。トナーばく露と呼吸器症状との関連性について評価するために、2003 年から 2008 年の各調査時点におけるデータに基づく横断的解析及び各呼吸器症状の推移を追跡した縦断的解析を行った。</p> <p>結果： 5 年間追跡できたのは 1328 名で、追跡率は 89.4%であった。横断的解析では、カイ 2 乗検定を用いてトナー取り扱い作業者と、トナー取り扱い作業に従事したことのない作業者との間の各呼吸器症状の有訴率を比較した結果、息切れはトナー取り扱い作業者がトナー取り扱い作業に従事したことのない作業者よりも調査期間を通して有意に高い有訴率であった。その他の症状では 2 群間に有意な有訴率の差は認めなかった。縦断的解析では、繰り返し測定データ解析に関する統計モデルである一般化推定方程式を用いたロジスティック回帰分析を従属変数に呼吸器症状、独立変数にトナーばく露、喫煙、有機溶剤取り扱い作業歴、アレルギー性疾患を用いて行った結果、トナー取り扱い作業は息切れを増加させる要因として推定された (オッズ比 1.87) が、喫煙は全ての症状を増加させる、より強い要因として推定された (オッズ比 2.42~3.31)。</p> <p>考察： トナー取り扱い作業者は、トナー取り扱い作業に従事したことのない作業者よりも息切れを訴え易い結果であったが、呼吸機能検査や胸部エックス線検査では息切れに関連するような呼吸機能の著明な低下や、明らかな線維化は認められず、器質的な異常により息切れが生じたとは考え難い結果であった。本コホート調査開始後、作業管理、作業環境管理が強化され、トナーばく露レベルは非常に低く抑えられており、トナー取り扱い作業者のリスクが過大評価された可能性は否めないが、潜伏期間の長い悪性腫瘍に関する適切な判断のためにより長期の観察を行う意義はあると考える。</p> <p>結論： 本研究では、トナーばく露のトナー取り扱い作業における影響は明らかではなかった。現在の良く管理された作業環境は、健康被害を防ぐには十分低いトナーばく露レベルと考えられるが、より長期的なトナーばく露の健康影響を評価するためには、更なる調査が必要であると思われる。</p>

学位論文審査結果要旨

氏 名	喜多村 絃子			
論文審査委員	主査 所属	環境・産業生態系	環境生態部門	高橋 謙
	副査 所属	環境・産業生態系	環境生態部門	明星 敏彦
	副査 所属	生体情報系	生理情報部門	迎 寛
		系	部門	
		系	部門	

論 文 題 目

A cohort study on self-reported respiratory symptoms of toner-handling workers: cross-sectional and longitudinal analysis from 2003 to 2008
 (トナー取り扱い作業における呼吸器症状のコホート調査：2003年から2008年の横断及び縦断調査)

学位論文審査結果要旨

1990年代のデジタル技術、IT技術の発展により複写機やプリンタは職場や一般家庭に広く普及し、複写機等のユーザーが増え、トナーの使用量も増加した。そうした中、トナーによる健康影響の可能性が報告され、複写機やトナーを生産、販売する日本企業でもトナーの健康影響に関心が高まった。しかし、報告された健康影響はばく露の不明な症例報告や過剰投与の動物試験の結果に基づくもので、実際のトナーの健康影響を検討するには不十分であった。そこで我々はトナー作業の前向きコホート調査を計画、対照群も設定した上で2003年に追跡を開始した。本報告は、2003-08年の調査に基づき、作業環境とともに健康影響に係る評価を行うことを目的とした。

作業環境については、個人ばく露測定を10事業場の47トナー作業場で8時間加重平均濃度を算出して評価し、米国産業衛生専門家会議(以下、ACGIH)による許容濃度と比較した。健康影響については、2003年時点でトナー作業に従事していた50歳以下の男性労働者及び、性別、年齢、事業場を合わせて抽出したトナー作業に従事していなかった労働者を評価対象とした。健康影響に係る質問紙では米国胸部疾患学会によるATS-DLD-78標準質問票に準拠した呼吸器症状(慢性の咳、慢性の痰、慢性の咳と痰、喘息のない喘鳴、息切れ)の有症状況および対象疾患(肺線維症、じん肺、COPD、肺がん)の罹患状況を調査した。横断調査ではばく露群、対照群間の呼吸器症状を比較し、縦断調査では経時データの多変量解析により、ばく露が呼吸器症状を起こすリスクにつき検討した。

作業内容によらずトナー粉じん濃度はACGIH許容濃度よりもかなり低かった。このため、健康影響についてはばく露群を粉じん濃度で区分することなく、トナー作業に従事したことのある「ばく露群(1071名)」および入社以降一度もトナー作業に従事したことのない者「対照群(415名)」の2群に分けて評価した。さらに2003年時点で2群の平均年齢に有意差を認めため、対照群409名に年齢をマッチさせ、ばく露群からランダムに抽出した409名の計818名でサブ解析を実施した。横断調査では、常にばく露群のほうで息切れの有訴率が有意に高い結果を示した。縦断調査における多変量解析では、ばく露の有無が息切れの有意な予測因子となった。サブ解析においても、横断調査では常にばく露群のほうで息切れの有訴率が高く、縦断調査における多変量解析では、ばく露の有無が息切れの有意な予測因子となった。追跡期間中に肺線維症、じん肺の発症はなかったものの、慢性閉塞性肺疾患(COPD)はばく露群で5名、対照群で4名、肺がんはばく露群でのみ1名の発症を認めた。






調査期間中、作業環境はよく管理され、粉じん濃度は0.01mg/m³とじん肺を防ぐのに十分低い濃度と考えられた。トナーの影響と思われる疾患の発生は認められなかった。ばく露群で息切れの有訴率が高かったが、一般集団に比べて対象者全体で息切れの有訴率が高く、調査の説明時に調査目的やエンドポイントを説明されたことによる情報バイアス(質問の理解、解釈を誤った可能性)の可能性が考えられた。呼吸機能検査や胸部X線検査で異常は認めていないため、肺の器質的変化の存在は否定的であった。本調査研究において、現在の良く管理された作業環境では、トナー粉じん濃度はきわめて低く、現時点における解析でトナーの明らかな健康影響は認めなかった。潜伏期間の長い疾患の発症リスクを評価するにはさらに長い追跡調査を行う必要がある。

これまでトナー作業を対象とした長期間の疫学的な調査研究の報告はなく、本論文はわが国のトナー作業に係る曝露と健康影響に関する貴重な知見を提供した。よって本学の学位論文として適格であると判断する。

平成 27 年 3 月 3 日

氏 名	村山 岳
<p>論文題目 (欧文の場合、和訳を付すこと)</p> <p>A novel non-invasive mechanical technique on cup, stem placement and leg length adjustment in total hip arthroplasty for dysplastic hip</p> <p>(臼蓋形成不全股の人工股関節全置換術における、正確なカップとステム設置および下肢長補正をめざした新しい非侵襲的設置法)</p> <p>論文要旨</p> <p><目的></p> <p>本研究の目的は、我々が開発した既製の器具を用いた、新しいセメントレス人工股関節インプラント設置方法の臼蓋インプラント (カップ)、大腿骨インプラント (ステム) および下肢長補正における正確性を、イメージレスナビゲーションやCT 使用ナビゲーションシステムと比較しながら、評価することである。</p> <p><方法></p> <p>臼蓋形成不全股に対して、初回の人工股関節全置換術を施行した 113 股を対象とした。まず、骨盤を恥骨結合と仙骨部で固定し、両側上前腸骨棘上に同じ長さのパイプを 1 本ずつ垂直に当てて術者が両手で保持し、助手が下垂した金属チェーンと 2 本のパイプの先端を結ぶ線が平行になるように、手術台を腹臥位または仰臥位方向に傾けた。次に術者の両母指先端を両側上前腸骨棘上に当てて、両母指を結ぶ線が、前述した金属チェーンと平行になるように手術台を頭側または尾側に傾けた。体軸は、後腋窩線と大転子先端を結ぶ線と定義した。全例一人の術者が側臥位で側方アプローチを用いて術野を展開した。術中、術前に決めた体軸を基準にして、金属角度計と水平器を用いて、カップを外方傾斜角が 45°、前捻角が 15° になるように設置した。ステム設置においては、術前設計図でステム軸が大腿骨遠位部関節面を通過する位置を確認し、ステム軸が設計図どおりに大腿骨遠位部関節面を通過するように設置した。下肢長補正は、術前設計図で決めた股関節の内転角を、術中に大腿外側に水平器を当てて再現し、その肢位で大腿骨大転子先端と臼蓋上縁の距離が設計図と一致するように、ステム設置位置と大腿骨頭インプラントの長さで調節した。</p> <p><結果></p> <p>術前に正確な側臥位をとるため、仰腹臥位方向に平均 $0.4 \pm 3.8^{\circ}$ ($-9 \sim 10$)、頭尾方向に平均 $2.1 \pm 3.8^{\circ}$ ($-8 \sim 7$)、手術台の傾斜を必要とした。術後レントゲン像におけるカップ外方傾斜角は平均 $44.2 \pm 3.4^{\circ}$ ($32.0 \sim 51.2$)、カップ前捻角は平均 $19.6 \pm 6.1^{\circ}$ ($3.0 \sim 33.1$) であった。目標とする安全域内 (外方傾斜: $35 \sim 55^{\circ}$、前捻: $5 \sim 25^{\circ}$) に設置できたのは、外方傾斜角では 113 例中 111 例 (98.2%)、前捻角では 98 例 (86.7%) であった。ステム内外反 $0.04 \pm 0.8^{\circ}$ ($-2.1 \sim 1.9$)、術後の下肢長差は $-0.37 \pm 3.7\text{mm}$ ($-12.8 \sim 8.8$) であった。術後平均 3.7 年の観察期間中に術後脱臼は一例もなかった。</p> <p><考察></p> <p>我々の方法は、イメージレスやCTナビゲーションシステムの報告と同等の正確なインプラント設置を達成できた。これまでの、イメージレスやCTナビゲーションシステムは、インプラントの設置は正確に行えるが、高価で場所をとるため、一般病院での導入は困難であり普及していない。器具を用いた正確な設置方法がいくつか報告されているが、いずれも透視を用いたり、特別注文の器具を骨内に挿入するなど侵襲的である。我々の方法は、非侵襲的で放射線被曝なく、用いる器具はすべて既製品で安価であり、どここの病院でも購入できる。</p> <p><結論></p> <p>我々の新しい人工股関節インプラント設置法は、カップ、ステムおよび下肢長補正において、イメージレスナビゲーションやCT使用ナビゲーションシステムと同等の正確性を、非侵襲的に放射線被曝なしで達成した。</p>	

学位論文審査結果要旨

氏 名	村山 岳					
論文審査委員	主査 所属	生体適応 系	生体構造 部門	森本 景之		
	副査 所属	障害機構 系	災害外科 部門	田中 文啓		
		生体情報 系	病態情報 部門	鈴木 秀明		
		系	部門			
		系	部門			

論文題目

A novel non-invasive mechanical technique on cup, stem placement and leg length adjustment in total hip arthroplasty for dysplastic hip.

(臼蓋形成不全股の人工股関節全置換術における、正確なカップとステム設置および下肢長補正をめざした新しい非侵襲的設置法)

学位論文審査結果要旨

本研究は、臼蓋形成不全股への人工股関節全置換において、研究者らが開発した設置方法による臼蓋インプラント（カップ）と大腿骨インプラント（ステム）の設置位置および下肢長補正の正確性について評価することが目的である。従来、インプラントの設置においては Free-hand 法やイメージレスナビゲーション、または CT 使用ナビゲーションシステム等を用いた設置が行われてきた。正確なカップとステム設置、および下肢長補正は人工股関節全置換の予後に大きく影響する因子である。

初回の人工股関節全置換となる臼蓋形成不全股 140 例のうち、未処置の関節炎のある 18 例と左右の下肢長差が 30 mm 以上ある 9 例を除き、113 例に対して本設置法を用いた人工関節全置換術を行った。術前に正確な側臥位をとるための調節を行う。骨盤を恥骨結合と仙骨部で固定し、両側上前腸骨棘部に等長のパイプを垂直に当て、手術台上から下垂した金属チェーンと 2 本のパイプの先端が平行になるように手術台を腹臥位、または仰臥位方向に傾けた（平均：仰腹臥位方向 $0.4 \pm 3.8^\circ$ ）。次に、上前腸骨棘上に当てた術者の両母指先端を結ぶ線が前述の金属チェーンと平行となるように、手術台を頭側または尾側に傾けた（平均：頭尾方向 $2.1 \pm 3.8^\circ$ ）。全例一人の術者が側臥位で側方アプローチを用いて術野を展開した。術前に決定した体軸（後腋窩線と大転子先端を結ぶ線）を基準として金属角度計および水平器を用い、外方傾斜角が 45° 、前捻角が 15° でカップを設置した。ステム設置においては、術前設計図においてステム軸が通過する大腿骨遠位部関節面の位置を確かめ、その位置と合うように設置した。下肢長の補正については、大腿外側に水平器を当て、術前設計図で決めた股関節の内転角を再現し、その肢位で大腿骨大転子先端と臼蓋上縁の距離が設計値となるようにステム設置と大腿骨頭インプラントの長さで調節した。

術後レントゲン像におけるカップ外方傾斜角は平均 $44.2 \pm 3.4^\circ$ ($32.0 \sim 51.2$)、カップ前捻角は平均 $19.6 \pm 6.1^\circ$ ($3.0 \sim 33.1$) であった。安全域内（外方傾斜： $35 \sim 55^\circ$ 、前捻： $5 \sim 25^\circ$ ）に設置できたのは、外方傾斜角では 113 例中 111 例（98.2%）、前捻角では 98 例（86.7%）であった。ステム内外反 $0.04 \pm 0.8^\circ$






($-2.1 \sim 1.9$)、術後の下肢長差 $-0.37 \pm 3.7\text{mm}$ ($-12.8 \sim 8.8$) であり、術後平均 3.7 年の観察期間中に術後脱臼は無かった。

本研究は、論文提出者らが開発した設置方法が人工股関節全置換術の予後等に影響するカップとステム設置、および下肢長補正において、従来の方法と同等の正確性を達成できることを明らかとした。当該設置法は、透視や特別な器具の骨内への挿入等を要さず、非侵襲的で放射線被爆もなく、用いる器具は既製品で安価である。本研究は本設置方法の有用性を示し、また設置法の選択肢となり得る有意義な研究であると考えられ、本学の学位論文として適格であると判断した。

平成 27 年 3 月 5 日

氏 名	大倉 暖
論文題目 (欧文の場合、和訳を付すこと)	
Lidocaine preferentially inhibits the function of purinergic P2X7 receptors expressed in <i>Xenopus</i> oocytes. (リドカインはアフリカツメガエル卵母細胞に発現したプリン作動性 P2X7 受容体機能を特異的に抑制する)	
論文要旨	
【目的】	
リドカインは、急性疼痛や慢性難治性疼痛を効果的に緩和するために、全身投与あるいは局所投与によって広く用いられてきた局所麻酔薬である。電位依存性ナトリウムチャンネルへの作用だけでなく、近年、様々な疼痛情報伝達経路にも影響を及ぼすことが報告されており、リドカインによる疼痛緩和には多様なメカニズムが存在することが示唆されている。一方、近年、アデノシン三リン酸 (ATP) 受容体のいくつかのサブタイプが、慢性疼痛発現機序に重要な役割を持つことが注目されているが、ATP 受容体に対するリドカインの効果についてはほとんど知られていない。そこで今回我々は、未知のリドカインの鎮痛機序を探るため、ATP 受容体サブタイプ、P2X3、P2X4、P2X7 受容体に対するリドカインの影響を調べた。	
【方法】	
P2X3、P2X4、P2X7 受容体の cRNA をアフリカツメガエル卵母細胞に注入し、細胞膜表面に受容体を発現させ、Voltage-Clamp 法を用いて電気生理学的解析を行った。①3つのサブタイプにおける ATP 誘発性電流に対するリドカインの影響を調べた。②強い抑制効果が認められた P2X7 受容体に対するその他の臨床的局所麻酔薬の影響を調べた。③P2X7 受容体における ATP 濃度反応曲線に対するリドカインの影響を調べた。④イオン型局所麻酔薬 QX-314 (細胞外・細胞内投与) と非イオン型局所麻酔薬ベンゾカイン (細胞外投与) の P2X7 受容体に対する影響を調べた。⑤使用依存性の有無を調べるため、持続的リドカイン投与下における P2X7 受容体に対する ATP の繰り返し投与 (5 分間隔) を行った。⑥選択的 P2X7 受容体阻害薬、Brilliant Blue G (BBG)、AZ11645373 存在下におけるリドカインの P2X7 受容体に対する抑制効果を調べた。	
【結果】	
①リドカインは、P2X7 受容体における ATP 誘発性電流を濃度依存性に抑制し、IC ₅₀ 値は 282 ± 45 μmol/L であった。対照的に、P2X3、P2X4 受容体に対する抑制効果は僅かであった。②メピバカイン、ロピバカイン、プピバカインの P2X7 受容体に対する抑制効果は、リドカインと比較して僅かであった。③P2X7 受容体に対するリドカインの抑制形式は、非拮抗阻害であった。④QX-314 およびベンゾカインは、P2X7 受容体における ATP 誘発性電流を濃度依存性に抑制した。⑤P2X7 受容体に対する抑制効果において、リドカインの使用依存性効果を認めた。⑥ BBG と AZ11645373 は、P2X7 受容体に対するリドカインの抑制効果に影響を与えなかった。	
【考察】	
癌性疼痛を初めとした慢性疼痛患者に対してリドカインの全身投与が行われる場合があるが、本研究で P2X7 受容体に対して抑制効果が認められたリドカインの濃度は、全身投与時の血中濃度よりもやや高い濃度であった。従って、この抑制効果が全身投与時の鎮痛効果につながるかどうかは不明であるが、少なくとも硬膜外投与のような局所投与時は、脊髄神経のグリア細胞に分布した P2X7 受容体機能を抑制し、鎮痛効果につながる可能性がある。抑制形式が非拮抗阻害であったことと、使用依存性効果を認めたことから、受容体のイオン透過孔 (ポア) に対する作用が示唆された。QX-314 とベンゾカインの抑制効果から、リドカインが、イオン型・非イオン型ともに細胞内外の双方から P2X7 受容体に作用することが示唆された。さらに、リドカインは、選択的 P2X7 受容体阻害薬、BBG と AZ11645373 とは異なる部位に作用することが示唆された。	
【結論】	
リドカインは、アフリカツメガエル卵母細胞に発現した P2X7 受容体機能を選択的に抑制した。この抑制効果は、少なくとも局所投与された場合のリドカインの鎮痛効果に関与する可能性がある。	

学位論文審査結果要旨

氏 名	大倉 暖					
論文審査委員	主査 所属	生体情報 系	生理情報 部門	尾辻 豊		
	副査 所属	生体適応 系	機能調節 部門	上田 陽一		
	副査 所属	生体適応 系	機能調節 部門	井上 真澄		
		系	部門			
		系	部門			

論文題目

Lidocaine preferentially inhibits the function of purinergic P2X7 receptors expressed in *Xenopus* oocytes.

(リドカインはアフリカツメガエル卵母細胞に発現したプリン作動性 P2X7 受容体機能を特異的に抑制する)

学位論文審査結果要旨

【背景】アミド型局所麻酔薬としてよく知られているリドカインは、疼痛を緩和する代表的な薬剤であり、電位依存性ナトリウムチャネルへの作用が主な疼痛緩和機序とされる。しかしながら、その他にも多様なメカニズムが示唆されている。一方、アデノシン三リン酸 (ATP) 受容体 (特に P2X3、P2X4、P2X7 受容体) が疼痛発現機序に重要な役割を持つことが注目されているが、ATP 受容体に対するリドカインの効果についてはほとんど知られていない。著者らは、ATP 受容体サブタイプのうち P2X3、P2X4 および P2X7 受容体に対するリドカインの影響をアフリカツメガエル卵母細胞発現系において調べた。

【方法】アフリカツメガエル卵母細胞に P2X3、P2X4、P2X7 受容体の cRNA を個別に注入し、細胞膜表面に受容体を発現させた。①ATP 誘発性電流に対するリドカインの影響を Voltage-Clamp 法を用いて調べた。②強い抑制効果が認められた P2X7 受容体発現細胞において、1) その他の臨床的局所麻酔薬の影響を調べ、2) ATP 濃度反応曲線に対するリドカインの影響を調べ、3) イオン型局所麻酔薬 QX-314 (細胞外・細胞内投与) と非イオン型局所麻酔薬ベンゾカイン (細胞外投与) の影響を調べ、4) 持続的リドカイン投与下において ATP を繰り返し投与 (5 分間隔) してその使用依存性を評価し、5) 選択的 P2X7 受容体阻害薬である Brilliant Blue G (BBG)、AZ11645373 存在下におけるリドカインの抑制効果を調べた。

【結果】

①リドカインは、P2X7 受容体における ATP 誘発性電流を濃度依存性に抑制し、IC₅₀ 値は 282 ± 45 μmol/L であった。しかしながら P2X3、P2X4 受容体に対する抑制効果は僅かであった。②P2X7 受容体発現細胞において 1) メピバカイン、ロピバカイン、ブピバカインの P2X7 受容体に対する抑制効果は、リドカインと比較して僅かであった。2) リドカインの抑制形式は、非拮抗阻害であった。3) QX-314 およびベンゾカインは ATP 誘発性電流を濃度依存性に抑制した。4) リドカインの抑制効果は使用依存性効果を認めた。5) BBG と AZ11645373 はリドカインの抑制効果に影響を与えなかった。

【考察】本研究はリドカインの P2X7 受容体への抑制効果をイオンチャネルレベルで初めて示したものである。この抑制は、非拮抗阻害であり、使用依存性効果もあり、細胞外からも細胞内からも効果があり、選択的 P2X7 受容体阻害薬 (BBG と AZ11645373) とは異なる部位への作用を認めた。これらの結果はリドカインの P2X7 受容体への抑制効果の部位が受容体のイオン透過孔 (ポア) であることを示唆する。アフリカツメガエル卵母細胞を用いた P2X7 受容体発現系においてこの抑制効果が認められたが、実際の臨床例でもリドカインの鎮痛効果がこの機序を介しているかどうかは今後さらに研究する必要がある。

【結論】著者らは、リドカインがアフリカツメガエル卵母細胞に発現した P2X7 受容体機能を選択的に抑制することを初めて報告した。臨床的意義も大きく、本学の学位論文として適格であると判断した。

平成 27 年 3 月 5 日