

氏名	和田 祐大
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博 甲第 6978 号
学位授与の日付	2024 年 3 月 25 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)
学位論文題目	Effect of Lipopolysaccharide on the Duration of Zolpidem-Induced Loss of Righting Reflex in Mice (ゾルピデムによる正向反射消失時間に対する LPS の影響について)
論文審査委員	教授 浅沼幹人 教授 光延文裕 准教授 寺田整司

#### 学位論文内容の要旨

薬剤の適正使用という観点から、これまで、炎症時にプロチゾラムおよびジアゼパムの正向反射消失時間が延長するということが明らかにしてきた。そこで同じく睡眠導入剤として用いられているゾルピデムを用いて、同様の実験を行ったところ、ゾルピデムにおいても同様の結果が得られた。この作用延長の薬理学的機序を解明するため、まず、GABA<sub>A</sub>受容体に着目した。炎症により脳内の GABA<sub>A</sub>受容体の発現量に変化は見られなかった。そこで、細胞内への塩化物イオンの流入に関与する NKCC1 と汲み出しに関与する KCC2 について着目し、ブメタニドを用いて、NKCC1 を介した細胞内への塩化物イオンの流入を阻害することにより、正向反射消失時間の延長が抑制された。また、炎症により脳内の KCC2 の発現量が減少することが明らかとなった。この結果、細胞内の塩化物イオン濃度が上昇し、細胞内が負に偏ることにより、睡眠効果が延長すると考えられる。したがって、炎症条件下の患者に睡眠導入薬を使用する際は注意が必要である。

#### 論文審査結果の要旨

申請者らは、睡眠導入剤ベンゾジアゼピンレセプター作用薬による正向反射消失(LORR)が炎症により延長すること、また炎症による Cl<sup>-</sup>チャンネルの機能発現変化による GABA<sub>A</sub>レセプターの機能不全がそれに関与することを明らかにしてきた。そこで本研究では、非ベンゾジアゼピン系睡眠導入薬で GABA<sub>A</sub>レセプター作用薬 zolpidem を用いて、同様の薬理的検討を行った。Zolpidem による LORR は LPS 投与による炎症により延長し、これは Cl<sup>-</sup>流入チャンネル NKCC1 を阻害する bumetanide により抑制されたものの NKCC1 発現量に変化はなかった。また、炎症により Cl<sup>-</sup>流出チャンネル KCC2 の発現が減少していたことから、KCC2 減少による細胞内 Cl<sup>-</sup>が睡眠効果の増強につながったと考えられた。

委員からは、Cl<sup>-</sup>チャンネルに着目した点は興味深い、炎症時にどの程度薬剤量を減じ得るかについての検討、他の新規睡眠薬の Cl<sup>-</sup>チャンネルへの作用についても検討してほしいとのコメントがあった。また、NKCC1 の機能変化や加齢の影響についての質問があった。

本研究は、炎症時には細胞内 Cl<sup>-</sup>が増加し GABA<sub>A</sub>レセプター作動薬の睡眠効果が延長するメカニズムを示すと同時に、炎症条件下での睡眠導入剤使用の際に注意を促す研究として、臨床的に意義深く価値のある業績である。

よって、本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。