

指 導 教 授 氏 名	指 導 役 割
印	実験計画の立案、実験および論文の指導
印	
印	

学 位 論 文 要 旨

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科

専攻分野 歯科麻酔・特別支援歯学分野	身分 大学院生	氏名 藤本 磨希
<p>論 文 題 名 Dexmedetomidine inhibits LPS-induced inflammatory responses through peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARγ) activation following binding to α_2 adrenoceptors</p> <p>(デクスメドトミジンはα_2アドレナリン受容体を介してペルオキシソーム増殖因子活性化受容体γ (PPARγ) を活性化することによりLPS誘発性炎症反応を抑制する)</p>		
<p>論文内容の要旨 (2000字程度)</p> <p><緒言></p> <p>デクスメドトミジンは選択的α_2アドレナリン受容体作動薬であり、口腔外科手術における周術期鎮静薬として使用されている。デクスメドトミジンは中枢に作用して鎮静・鎮痛作用を示す一方、局所投与することで、抗浮腫作用、抗炎症疼痛抑制作用、及び局所麻酔作用の増強効果を示すことが報告されている。しかし、その機序については十分に解明されていない。</p> <p>炎症反応・疼痛の発生には、アラキドン酸カスケードが深く関わっている。シクロオキシゲナーゼ (以下 COX) はプロスタグランジン (以下 PG) を合成し、炎症に重要な役割を果たす一方で、PGD₂の代謝産物である 15-デオキシ-$\Delta^{12,14}$-PGJ₂ (以下 15d-PGJ₂) とその受容体である、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体γ (以下 PPARγ) の経路を介して抗炎症作用を有することも知られている。そこで、本研究ではデクスメドトミジンの抗炎症作用の機序として、デクスメドトミジンがα_2アドレナリン受容体を介して 15d-PGJ₂の産生を増加させ、PPARγを介して抗炎症性作用を発揮するという仮説を立て、その検証を行った。</p> <p><方法></p> <p>培養したマクロファージ様細胞 (RAW264.7) をデクスメドトミジンでプレインキュベートした後、リポ多糖類 (以下 LPS) を添加して炎症反応を惹起し、培養細胞における TNFαと IL-6の産生、COX-2 遺伝子発現に対するデクスメドトミジンの作用、及びα_2アドレナリン受容体の拮抗薬であるヨヒンビンを投与した際の拮抗作用について ELISA 法または RT-PCR 法を用いて評価した。また、COX 経路で合成される PGE₂および 15d-PGJ₂の産生に対するデクスメドトミジンの影響について評価し、さらに PPARγ遺伝子発現への影響についても評価した。この際、デクスメドトミジンが PPARγ遺伝子発現に対してどの様に関わっているかを評価するため、COX-2 阻害剤である NS-398 を添加し、デクスメドトミジンによる PPARγ遺伝子発現への影響の変化についても評価した。そして、PPARγの特異的拮抗薬である T0070907 を添加した際のデクスメドトミジンの炎症性サイトカイン (TNFαと IL-6) 抑制効果への影響を、さらに PPARγ作動薬であるチアゾリジンジオン存在下におけるデクスメドトミジンの TNFα抑制効果への影響についても評価した。統計学的分析には、one-way analysis of variance および Dunnett's multiple comparison test および Tukey's multiple comparisons test を用いた。有意水準は 5%未満とした。</p>		

論文内容の要旨（2000字程度）

＜結果＞

RAW264.7細胞において、デクスメデトミジンはLPSによるTNF α とIL-6の産生及びCOX-2遺伝子発現を濃度依存性に抑制し、デクスメデトミジンによる効果はヨヒンビンによって抑制された。また、LPS存在下において、デクスメデトミジンは炎症促進作用を持つPGE₂の産生を減少させたが、炎症抑制作用を持つ15d-PGJ₂の産生は有意に増加した。さらに、LPS存在下において、デクスメデトミジンはPPAR γ の遺伝子発現を有意に増加したが、この効果はNS-398によって拮抗された。デクスメデトミジンのこれらの効果はヨヒンビンによって抑制された。さらに、デクスメデトミジンによるLPS誘発性炎症性サイトカイン（TNF α , IL-6）の抑制効果はT0070907によって抑制され、TNF α の産生抑制効果はチアゾリジンジオンにより増強された。

＜考察＞

本研究によって、デクスメデトミジンが α_2 アドレナリン受容体を介して15d-PGJ₂を増加させ、PPAR γ 遺伝子発現を増加させることでLPS誘発性炎症反応を抑制することが示された。また、本研究では、PPAR γ 遺伝子発現の増加に対するデクスメデトミジンの効果はNS-398によって拮抗されたことから、デクスメデトミジンがCOX経路の抗炎症経路の過程において、直接的または間接的に15d-PGJ₂産生を増加させ、PPAR γ 遺伝子発現を増加させることが示唆された。PPAR γ は脂肪細胞の分化や脂肪蓄積の調節、インスリン作用等に重要な役割を果たしている。よって、デクスメデトミジンは抗炎症効果だけではなく糖・脂質代謝の改善に対しても効果があるのではないかと考えられた。

＜結語＞

本研究結果から、デクスメデトミジンが α_2 アドレナリン受容体を介してPPAR γ 遺伝子発現を増加させることでLPS誘発性炎症反応を抑制することが示された。

