

審 査 結 果 の 要 旨

論文題目 「Effects of dexmedetomidine on the localization of $\alpha 2A$ -adrenergic and imidazoline receptors in mouse testis」
(マウスの精巣における $\alpha 2A$ -アドレナリン受容体とイミダゾリン受容体の局在とデクスメデトミジンの影響)

学位申請者 野村 準

本論文は、手術中や集中治療で広く使用される鎮静薬デクスメデトミジン (DEX; $\alpha 2A$ アドレナリン受容体やイミダゾリン受容体のアゴニスト) で懸念されている臓器毒性、特に、生殖毒性をマウスモデルで検討した論文である。

・ $2A$ アドレナリン受容体は Leydig 細胞の細胞質と血管内皮細胞に、イミダゾリン受容体は生殖細胞と Leydig 細胞の細胞質に局在していることが確認された。DEX の影響については、テストステロン合成に影響はなく、アポトーシスや酸化ストレスに対する影響も確認されず、さらに、精巣の組織学的形態にも変化を認めなかった。本研究は、DEX の投与が精巣機能に対して悪影響を及ぼさないことを示した初めての *in vivo* 研究であり、DEX の安全性を裏付けるうえで非常に興味深く、博士論文に十分に値するものと考えられた。

今回の論文について以下の質問がなされた。

1. DEX 投与方法について：研究に使用した動物実験モデルでは1日1回腹腔内投与で14日間としたが、臨床的には持続静注される。持続的に長期間投与される場合に男性生殖毒性発現のリスクが高まる懸念はないか。
2. DEX の投与方法や投与濃度の設定根拠について。
3. $\alpha 2A$ アドレナリン受容体は、Leydig 細胞と血管内皮細胞の細胞質における生理的機能を何か。
4. DEX の静脈内持続投与を行っても精巣に対する悪影響はないものと推測できるのか。
5. DEX は集中治療室の重症患者に投与されることが多いが、敗血症モデルや障害モデルを用いた場合は、どのような結果が予測されるか。
6. DEX の小児への安全性、女性の妊孕性への影響はあるのか。

これらの質問に対して、自らの研究成果と文献的考察を含めて回答し、この論文がデクスメデトミジンの臨床使用範囲では男性生殖毒性を懸念することなく術中や集中治療の鎮静に使用できることを示した、価値ある論文内容と考えられた。以上の結果、本論文は学位論文として十分な内容を有するものと審査委員全員の一致で判定された。

したがって、申請者 野村 準 は東海大学博士（医学）の学位を授与されるに値すると判断した。

論文審査委員

主査	博士（医学）	宮嶋 哲	医学部教授	(医学研究科先端医科学専攻)
委員	博士（医学）	小林 広幸	医学部教授	(医学研究科先端医科学専攻)
委員	博士（医学）	鈴木 武志	医学部教授	(医学研究科先端医科学専攻)
委員	博士（医学）	伊藤 健二	医学部教授	(医学研究科先端医科学専攻)
委員	博士（医学）	長谷川政徳	医学部講師	(医学研究科先端医科学専攻)