

京都大学	博士（医学）	氏名	廣津 聡子
論文題目	Maternal exposure to volatile anesthetics induces IL-6 in fetal brains and affects neuronal development (母体への揮発性麻酔薬投与は胎児脳において IL-6 を誘導し神経発達に影響を及ぼす)		
(論文内容の要旨)			
<p>現在使用されているほぼ全ての麻酔薬は、胎生期および幼若期の神経細胞の過度なアポトーシスを誘導し、神経系発達に対して長期的影響を及ぼす可能性があることが動物実験で示されているが、その機序と臨床的意義には不明の点も多い。母体感染を契機とする神経形成障害の機序に胎児脳における炎症性サイトカイン誘導等による脳内炎症が関与する可能性があることが報告されていることと、全身麻酔薬は神経系培養細胞に炎症性サイトカインを誘導すると報告されていることから、妊娠中に投与された全身麻酔薬が胎児脳に炎症を惹起して神経発達に影響を及ぼす可能性が考えられるが、詳細は不明である。本研究では、母体に投与された全身麻酔薬が胎児脳に及ぼす影響について脳内炎症の観点から検討した。</p> <p>まず、妊娠 15.5 日 C57BL/6 マウスに揮発性吸入麻酔薬セボフルラン (2%、3-5 時間) を投与した後、半定量的 PCR 法、ELISA 法により胎児脳における炎症性サイトカイン [interleukin (IL)-1β, IL-6, IL-17 と tumor necrosis factor-α] の発現を検討した。セボフルラン投与群では対照群に比べて IL-6 発現が有意に多かったが、他の炎症性サイトカインは有意な発現を認めなかった。他の揮発性吸入麻酔薬 (イソフルラン、ハロタン、エンフルラン) も同様に胎児脳で IL-6 発現を増加させたが、静脈麻酔薬プロポフォールでは IL-6 発現の変化は認めなかった。次に、培養細胞を使用してセボフルランが胎児脳において IL-6 発現を誘導する機序を検討した。ミクログリア系細胞株 (BV-2 細胞) および初代培養アストロサイトでは、セボフルラン投与により IL-6 mRNA は増加したが、初代培養ニューロンでは増加しなかった。セボフルランが BV-2 細胞において IL-6 を誘導する機序として、炎症性サイトカイン誘導の主要な細胞内シグナル伝達系である MAPK (ERK、JNK、p38 MAPK) の関与について検討したところ、セボフルランは ERK のリン酸化を有意に増加させ、ERK 経路を介する IL-6 誘導機序の可能性が示唆された。続いて、妊娠母体へのセボフルラン投与による胎児脳内 IL-6 誘導が出生後の神経形成に及ぼす影響を形態学的に解析した。妊娠 15.5 日にセボフルラン 1.5%、3 時間を投与したマウスから出生した 8 週齢マウスでは、神経前駆細胞は有意に増加していたが、IL-6 ノックアウトマウスで行った同様の解析では、神経前駆細胞の増加は認められなかった。最後に、妊娠母体へのセボフルラン投与が出生後の子マウスの学習能力に及ぼす影響を行動薬理的に検討した。妊娠 15.5 日にセボフルラン 1.5%、3 時間を投与したマウスから出生した 8 週齢マウスでは、Y-maze 試験において学習能力の有意な低下を認めた。</p> <p>以上の結果は、妊娠母体へのセボフルラン投与は、胎児グリア細胞に作用して脳内に IL-6 を誘導し子の神経前駆細胞を有意に増加させること、および、子の</p>			

学習能力に影響することを示している。出生後の神経前駆細胞の機能については定見がなく、本検討でも神経前駆細胞の変化と学習能力低下との直接的な関連性は示していないが、妊娠中の全身麻酔が子の神経形成に一過性ではない影響を及ぼし、揮発性吸入麻酔薬と静脈麻酔薬では影響が異なる可能性があることから、妊娠中の全身麻酔については今後さらに検討が必要と考えられた。

(論文審査の結果の要旨)

揮発性麻酔薬を初めとする全身麻酔薬は発達期の脳に影響を及ぼすことが動物実験で示されているが、その機序と臨床的意義は不明である。一方、妊娠母体の感染やストレス等により胎児の脳内炎症が惹起され、神経系発生に重大な影響を及ぼすことが示されている。本研究では、母体に投与された全身麻酔薬が胎児脳に及ぼす影響について、脳内炎症の観点から検討した。

妊娠 15.5 日目の母体マウスへの代表的な揮発性麻酔薬セボフルランの投与は、胎児脳に炎症性サイトカイン IL-6 発現を誘導した。ミクログリア系細胞株においてもセボフルランは IL-6 発現を誘導し、IL-6 誘導機構のうち Extracellular Signal-regulated Kinase (ERK) のリン酸化亢進を伴っていた。組織学的解析では、妊娠 15.5 日目にセボフルランの投与を受けた母体から出生した児は、生後 8 週齢において側脳下帯の神経前駆細胞増加を生じていたが、この所見は IL-6 ノックアウトマウスでの同様の検討では認められなかった。また、行動薬理的解析により、妊娠 15.5 日目にセボフルランの投与を受けた母体から出生した児は、生後 8 週齢において空間記憶障害が惹起されることが示された。以上の結果は、妊娠母体へのセボフルラン投与が ERK 活性化を介して胎児脳グリア細胞における IL-6 発現を誘導することを示唆し、児の神経発達に影響を及ぼすことを示している。

以上の研究は、全身麻酔薬の神経発達に対する影響の機序解明に貢献し、周産期における安全な麻酔方法の確立に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、令和元年 12 月 25 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降