

論文審査の結果の要旨

Influence of neonatal sevoflurane exposure on nerve development-related microRNAs and behavior of rats

幼若期セボフルラン曝露がラットの神経発達に関与する miRNA および行動に及ぼす影響に対する検討

日本医科大学大学院医学研究科 外科系疼痛制御麻酔科学
分野

大学院生 藤本 彩子

Biomedical Research (2015年 掲載予定)

麻酔薬による神経系への影響は、可逆的で临床上安全であるとされてきたが、近年神経系の発達期における麻酔薬の使用により脳神経細胞のアポトーシスを引き起こすことが報告された。また幼児期の頻回の全身麻酔が長期的な認知機能障害や学習能力低下を引き起こす可能性が報告されたが、その詳細な機序は不明である。一方、本教室では、麻酔薬が microRNA (miR) 発現変化を介して各臓器に様々な影響を及ぼすことを報告してきた。申請者は、幼若期の麻酔薬投与は海馬における miR 発現変化と成熟後の認知機能に影響すると仮定し、幼若ラットへのセボフルラン曝露の影響を検討した。

生後7日齢のラットに1.9%セボフルランを3時間投与した群(セボ群)を、同時間母ラットと分離した無麻酔対象群と比較した。生後3週齢で母ラットより離乳し、7週齢に新奇環境下における移動性評価としてのオープンフィールド試験を行い、セボ群で不安の指標としての中間区画滞在時間が有意に減少した。続く8週齢に海馬依存性学習記憶能力の評価としてフィアコンディショニング試験を行い、恐怖条件付け学習試験においてセボ群で有意に高値のフリージング率を認めた。生後8日齢で海馬を摘出し、TaqMan low-density array を用いた miR 発現変化の網羅解析において、セボ群では248種中20種の miR が有意な発現変化を示した。そのうち、神経発達に必須の脳由来神経栄養因子(BDNF)と不安回路形成に関与する CACNA2D2 遺伝子を標的とする rno-miR-632 が対象に比して10.2倍と最も大きく増加した。これらの結果は、脳神経系の発達期におけるセボフルラン曝露により、成長後に不安増強様行動を惹起する可能性があり、その影響は海馬における miR の発現変化を介して生じる可能性を示唆した。

第二次審査においては、麻酔中の呼吸循環変動の影響、麻酔薬による記憶障害と本結果との分離の理由、扁桃体における miR の変動、臨床的な問題点と対応策、今後の研究の方向性等につき幅広い質疑が行われたが、いずれも適切な応答がなされた。

本研究は、幼若期における全身麻酔が神経発達に影響を及ぼすことをラットモデルにおいて確認し、その機序として海馬における miRNA 発現変動の関与を示した初めての研究であり、一連の分子生物学的検討に重要な基礎的知見を与え、全身麻酔薬の機序解明における研究の方向性を示し、临床上麻酔管理の安全性に寄与する有意義な研究であるという結論がなされた。以上より、本論文は学位論文として価値あるものと認定した。