

論文の要旨

申請者 高榎 由美子

研究論文題目

発達期マウスへのセボフルラン曝露が成長後の母性行動に及ぼす影響

1 背景および目的

麻酔薬は、中枢神経系に作用する薬物の一つであるが、脳機能への長期的な影響については詳細には解明されていない。近年、発達期には全身麻酔薬の曝露により、広範な神経変性を惹起する時期があることが齧歯類を用いた実験で明らかになってきている。また、その時期に麻酔薬へ曝露された場合、それから長期間経った成長後に、神経細胞の変性はないにもかかわらず、記憶・学習障害が発生することが報告されている。これらの脳の機能異常は記憶・学習障害だけでなく、自閉症スペクトラム障害様の社会性行動異常を引き起こすことも報告されている。しかしながら、これらの障害の詳細なメカニズムは未だに不明な部分が多い。

今回、著者は発達期に全身麻酔薬に曝露された雌マウスから産まれた仔の死亡率が顕著に高いことを見出した。これらの雌マウスの妊孕性や出産自体には問題がないことから、その原因として母性行動に何らかの異常があり、適切な養育行動を行うことができないために仔の生存率が低下する可能性が示唆された。そこで著者は、発達期のマウスへの全身麻酔薬の曝露が、成長後の雌の母性行動に異常を来すかどうかを検討し、母性行動異常のメカニズムを検証するために研究を行った。

2 対象および方法

動物は C57BL/6 マウスを使用し、無作為に各群に振り分け、生後 6 日目にセボ

フルラン曝露群はセボフルラン 3 % とキャリアガス（30 % 酸素）に 6 時間曝露した。対照群はキャリアガスのみに 6 時間曝露させた。セボフルラン + 水素群はセボフルラン 3 % とキャリアガスにさらに抗酸化剤として 1.3 % 水素を追加し、6 時間曝露した。成長した雌は 7 週齢から健常な雄と交配し、妊娠したマウスは出産数日前から単独飼育とし、出産当日に各種母性行動の実験を行った。さらに同じ雌を 19 週齢から再度交配し、2 回目の出産当日に同様の各種行動実験を行った。雄の養育行動の実験は 11 週齢で行った。産まれてきた仔の生存率は 6 日目まで観察した。

発達期の麻酔薬曝露により母性行動に影響を及ぼす原因の 1 つとしてホルモン濃度が増加している可能性があるため、出産時のオキシトシン、バゾプレシンの血中濃度の測定を行った。また、ホルモン濃度は正常であるが、神経回路の異常のために母性行動に障害を来す可能性を考え、母性行動の中核である視床下部内側視索前野の免疫染色を抗 c-Fos 抗体を用いて行った。

3 結果および考察

発達期にセボフルランに曝露された雌マウスは外見上、異常は認められず成長し、交配により正常に妊娠し、出産も正常であった。しかし、出産後は巢外に仔を放置し、養育行動をほとんど行わなかった。そのため、セボフルラン曝露群から産まれた仔は乳をほとんど飲んでおらず、生後 2 日の間に約半数が死亡した。セボフルラン曝露群から産まれた仔を対照群が養育した場合の仔の生存率は正常であったため、セボフルラン曝露群の仔の生存率の低さの原因はセボフルラン曝露群の母マウスにあり、効果的な母性行動が行えていないことが示唆された。しかし、2 回目の出産時に同様の母性行動実験を行った場合、対照群と有意差がなくなり仔の生存率も改善した。発達期のセボフルラン曝露による母性行動の異常は経験や学習により改善可能であることが示された。また、セボフルランに曝露

された雄は、新生仔に接触後、仔を養育せずに攻撃する傾向があることがわかった。さらに、生後 6 日目に抗酸化剤である水素をセボフルランと同時投与されたマウス（セボフルラン＋水素群）の各種行動実験では対照群と有意な差はなく、抗酸化剤は発達期のセボフルラン曝露による母性行動の異常を軽減させることが示された。

発達期のセボフルラン曝露は出産時のホルモン濃度に影響を与えないが、視床下部内側視索前野の c-Fos 陽性細胞数を減少させるため、母性行動の発現に重要な役割を果たす養育中枢の神経回路が障害を受けていることが示唆された。

4 結 論

発達期の脳へのセボフルラン曝露は、種の生存に必要な本能行動を含む、広範な脳機能異常の原因となることがわかった。