

氏名	みなと たかひろ 湊 敬廣
学位の種類	博士(医学)
学位授与年月日	平成30年3月27日
学位授与の条件	学位規則第4条第1項
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科(博士課程)医科学専攻
学位論文題目	マウス子宮内発育不全胎仔の自律神経成熟と、虚血再灌流負荷時における脳出血発症との関連についての検討
論文審査委員	主査 教授 木村 芳孝 教授 伊藤 潔 教授 虫明 元

論文内容要旨

子宮内胎児発育不全(Fetal Growth Restriction: FGR)は分娩時において神経学的予後を悪化させるリスクファクターである。神経学的予後を悪化させる疾患の1つに脳室周囲-脳室内出血を含む脳出血が挙げられるが、これは自律神経の未熟性による脳血流および血圧の自動調節能の欠如が一因とされている。それゆえ自律神経の未熟性を評価できれば、脳出血のリスクをあらかじめ予想することができ、適切な分娩管理が可能になると期待される。

本研究ではマウスを用いてFGR胎仔における自律神経の未熟性を評価した。さらに分娩時を模した周期的な低酸素負荷を加えた時の胎仔の脳出血の発症率を対照群と比較した。またFGRが脳神経や血管の発生・分化に関して与える影響について遺伝子発現レベルで検討を行った。

FGRモデル胎仔は子宮動脈を結紮し胎盤血流を減少させることで作成した。血流減少により胎盤組織中の酸素分圧および脳組織の蛍光免疫染色で胎仔が慢性的な低酸素に暴露されていることが分かった。自律神経の未熟性については胎児心電図よりShort-term variability(STV)を計測してそれを用いて評価した。STVとは隣接するR波の間隔の揺らぎを示し、正常では自律神経の成熟に従いその揺らぎは大きくなる。FGR群では対照群と比較してSTVの有意な減少を認め、自律神経の成熟が遅延していることが分かった。

FGR胎仔における神経の発生・分化に関する遺伝子発現では、神経の分化や可塑性に必要な*Ntrk*と*Neuregulin 1*の発現低下を認めた。また正常な状態では胎生中期に発現して神経の分化および血液脳関門を構成するグリア細胞への分化抑制に関わるが、胎生後期には発現されない*Neurogenin1*,*Neurogenin2*発現量が増加しており、遺伝子発現レベルにおいても神経分化や脳血管形成の過程がFGRでは遅延している可能性が考えられた。

次に子宮動脈および卵巣動脈をクリップ、開放を周期的に行い、分娩時を模した低酸素負荷を与えたところ、FGR群では対照群と比較して有意に出血率が増加しており、FGRによって分娩時の脳出血発症率が高くなることが示された。またその一因に自律神経の未熟性や血管の脆弱性があることが考えられた。

本研究によりFGRの管理において、自律神経の未熟性を評価して分娩前に脳出血のリスクを評価することが可能となり、適切な娩出のタイミングや分娩方法を選択することで神経学的な予後の改善に寄与できる可能性がある。

審査結果の要旨

博士論文題目 マウス子宮内発育不全胎仔の自律神経成熟と、虚血再灌流負荷時における脳出血発症との
関連についての検討

所属専攻・分野名 医科学専攻 ・ 融合医工学 分野

学籍番号 B4MD5124 氏名 湊 敬廣

本研究は、マウスを用いて FGR 胎仔における自律神経の未熟性を生理学的側面と生化学的側面から評価し、さらに分娩時を模した周期的な低酸素負荷を加えた時の胎仔の脳出血の発症率を対照群と比較した。FGR の胎仔の病理を多方面から検証した初めての論文である。実験方法においても、また、総合的な評価方法に関しても新たな可能性を示すものであり博士論文として大変優れたものである。また FGR が脳神経や血管の発生・分化に関して与える影響について遺伝子発現レベルで検討では、FGR が単なる大きさやそれに伴う機能の異常だけではなく、機能的な未熟性を示したこと、脳性麻痺に繋がる脳出血の起こりやすさを示したことは今後の FGR や脳性麻痺発症機序の臨床的な考察に繋がるものであり優れた業績と考えられる。

本研究における FGR モデル胎仔は子宮動脈を結紮し胎盤血流を減少させることで作成した。また、①血流減少により胎盤組織中の酸素分圧および脳組織の蛍光免疫染色で胎仔が慢性的な低酸素に暴露されていること、②自律神経の未熟性については胎児心電図より Short-term variability(STV)を計測してそれを用いて評価した。加えて、③生理学的には、FGR 群では対照群と比較して STV の有意な減少を認め、自律神経の成熟が遅延していることが分かった。④FGR 胎仔における神経の発生・分化に関する遺伝子発現では、神経の分化や可塑性に必要な *Ntrk* と *Neuregulin 1* の発現低下を認めた。正常な状態では胎生中期に発現して神経の分化および血液脳関門を構成するグリア細胞への分化抑制に関わるが、胎生後期には発現されない *Neurogenin 1, Neurogenin 2* 発現量が増加しており、遺伝子発現レベルにおいても神経分化や脳血管形成の過程が FGR では遅延している可能性を示した。

これに加え、⑤子宮動脈および卵巣動脈をクリップ、開放を周期的に行い、分娩時を模した低酸素負荷を与えたところ、FGR 群では対照群と比較して有意に出血率が増加しており、FGR によって分娩時の脳出血発症率が高くなることが示した。また、その一因に自律神経の未熟性や血管の脆弱性があることが考えられる。

臨床的には、本研究により FGR の管理における、自律神経の未熟性を評価として心拍変動、特に胎児心電図からのみ得られる胎児心拍細変動が、分娩前における脳出血のリスク評価の可能が示唆されたことになる。

本研究は、60 年前からまったく発症率を下げる事が出来ていない周産期脳性麻痺の予防に新たな光をともすものであり。娩出のタイミングや危険性を評価することにより、適切な分娩方法を選択することで神経学的な予後の改善に寄与できる可能性がある。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。