



Title	Post-ischemic hypothermia reduced IL-18 expression and suppressed microglial activation in the immature brain
Author(s)	福井, 温
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/49945
DOI	
rights	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/repo/ouka/all/>

氏 名	福 井 温
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 2 2 3 5 4 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 20 年 4 月 21 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学 位 論 文 名	Post-ischemic hypothermia reduced IL-18 expression and suppressed microglial activation in the immature brain (新生児脳における虚血後低体温により IL-18 の発現が低下しマイクログリアの活性化が抑制される)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 木 村 正 (副査) 教 授 大 菌 恵一 教 授 杉 本 壽

論 文 内 容 の 要 旨

〔 目 的 〕

胎盤早期剥離や臍帯脱出など胎児酸素化の急激な悪化をもたらす新生児低酸素性虚血性脳障害は、依然として周産期死亡や脳性麻痺などの原因のひとつとなっている。このような新生児低酸素性虚血性脳障害は、低酸素中のみならず低酸素からの回復期に生ずるさまざまな要因によって二次性に増悪することが知られており、近年、低酸素後より発生する炎症反応が脳障害の程度に大きく影響を与えることがわかってきた。

虚血脳障害後には炎症反応のメディエーターの一種であるサイトカインが誘導されることが知られているが、その中でもインターロイキン1(IL-1)ファミリーは脳卒中や頭部外傷などの急性期の脳障害に大きく関与している。特に新生児における脳障害ではIL-1ファミリーのひとつであるIL-18がマイクログリアを介した炎症反応の大きな担い手であることがわかってきた。

これまで我々はラット新生仔虚血低酸素モデルを用い低体温の脳保護効果について報告してきたが、今回我々は未熟脳の低酸素性虚血性脳障害におけるIL-18に注目し、虚血後低体温のIL-18およびマイクログリアの活性化への影響について検討を加えた。

〔 方法ならびに成績 〕

ハロセンによる麻酔のもと生後7日目のラットの左頸動脈を結紮し、麻酔覚醒後8%酸素による低酸素負荷を加えた。その後ラットを低体温群と正常体温群の2群に分け、それぞれを32℃、あるいは36℃の恒温槽に24時間留置したのち母獣に戻した。負荷後24時間後、72時間後に脳組織を摘出し、IL-18のmRNAおよびタンパクの発現をRealtime PCR法、Western Blotting法、免疫組織染色法にて評価し、両群を統計学的に比較検討した。

正常体温群におけるIL-18のmRNAの発現は、負荷後24時間後、72時間後において結紮側の脳に有意な増加を認めたのに対し、低体温群ではコントロールとの有意差を認めなかった。IL-18タンパクの発現は、負荷後72時間後において同様の傾向が認められた。

免疫組織染色では、負荷後72時間後において正常体温群結紮側の脳皮質、脳梁、線条体にIL-18の発現を確認したが、低体温群ではIL-18の発現が抑制されていた。二重免疫染色にてこのIL-18陽性細胞はマイクログリアであることが確認された。マイクログリアの形態に関しても検討を加えたところ、正

常体温群においては活性化型マイクログリアが脳皮質、脳梁においてコントロール群に比し有意な増加を認め、一方不活性化型マイクログリアが有意に減少していた。ところが低体温群では活性化型・不活性化型マイクログリアともにコントロールとの有意差を認めず、低体温によりマイクログリアの活性化が抑制されていることが確認された。

〔 総 括 〕

低体温群ではIL-18の発現およびマイクログリアの活性化が抑えられたことから、新生児低酸素性虚血性脳障害における低体温の脳保護効果のメカニズムにIL-18およびマイクログリアを介した炎症反応が関与する可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

低酸素虚血性脳傷害に炎症反応の関与が示唆されている。申請者は新生児低酸素虚血性脳傷害の病態と治療法の検索モデルとしてラット新生仔虚血低酸素モデルを用い、未熟脳の低酸素虚血処置による脳傷害後のサイトカインの変動を網羅的に検索し、有意な変化をしめしたIL-18、さらに脳内マイクログリアの活性化に対する影響を処置後の正常体温群、低体温群で検討した。

大脳組織中IL-18mRNA・蛋白の発現は低酸素虚血処置後正常体温群で有意な増加を認めたが、低体温群ではコントロール群と同等であった。処置後正常体温群脳組織にIL-18陽性細胞を確認したが、コントロール群・低体温群ではほとんど認めなかった。

処置後正常体温群脳組織ではコントロール群に比し活性化型マイクログリアが有意に増加していた。低体温群では活性化型・不活性化型マイクログリアともにコントロール群との有意差を認めず、処置後の低体温によるマイクログリアの活性化の抑制を認めた。IL-18陽性細胞の多くは二重免疫染色にて活性化型マイクログリアであった。

低体温群ではIL-18発現とマイクログリア活性化が抑制されたことから、新生児低酸素虚血性脳障害における低体温の脳保護効果のメカニズムにIL-18・マイクログリアを介した炎症反応の抑制が関与する可能性が示唆され、このシステムを新生児低酸素性虚血性脳傷害の治療標的とする可能性をしめした。

以上より、この研究成果は博士（医学）の学位授与に値するものである。