

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2127 号

Sevoflurane protects against cardiac hypertrophy by inhibiting NF- κ B

(セボフルランは、NF- κ B 経路の阻害を通し、心筋肥大を抑制する)

川島 恵子 (かわしま けいこ)

博士 (医学)

論文審査結果の要旨

本論文は、心肥大を防ぐために吸入麻酔薬と静脈麻酔薬のどちらが最適な麻酔方法であるかを研究したものである。心肥大は不整脈や突然の心臓死、また心不全のリスクも増加させるため、心肥大の発症のメカニズムの解明は臨床的に重要である。これまでに心臓に対する麻酔薬の効果として、吸入麻酔薬と静脈内麻酔薬の両方が心臓保護作用を発揮することが報告されているが、心肥大に対する麻酔の効果は不明である。

そこで本研究は、まず *in silico* (バイオインフォマティクス解析) で患者にセボフルランまたはプロポフォールを投与した場合の心筋細胞において変化のあるシグナル伝達経路を検討した。その結果、セボフルラン投与により NF- κ B シグナル伝達系路の抑制が示唆された。NF- κ B シグナル伝達経路は心肥大で活性化することが知られており、心筋細胞において、NF- κ B を構成する p65 サブユニットの遺伝子欠損による NF- κ B シグナル伝達経路の阻害は、マウスモデルでの血流閉塞に起因する心肥大を抑制することが報告されている。次に、モデルマウスを用いて心肥大と NF- κ B シグナル伝達経路におけるセボフルランおよびプロポフォールの効果を検討した。その結果、セボフルラン投与により p65 サブユニットの核移行阻害と NF- κ B の下流因子の mRNA 発現減少が明らかとなった。

本研究により、プロポフォールによる麻酔と比較してセボフルランによる麻酔が心肥大に対してより有用な麻酔方法である可能性が示された。セボフルランが心肥大に対して保護的に働くメカニズムは不明であるが、セボフルラン投与とプロポフォール投与間で異なるシグナル伝達経路を示した NF- κ B シグナル伝達系路について、セボフルラン投与により NF- κ B シグナル伝達系路の抑制が心肥大を抑制することが示された。この結果は、今後の心肥大に対するセボフルランの麻酔効果の詳細なメカニズム解明に重要な手がかりとなる。よって、本論文は、博士 (医学) の学位を授与するに値するものと判定した。