

背景

全身麻酔薬は外科手術の際の鎮静・鎮痛に欠かせない薬剤である。しかし、睡眠障害やそれに伴う術後せん妄、悪心・嘔吐など、術後のいくつかの有害事象は全身麻酔に一部起因すると考えられている。視床下部視交叉上核 (SCN) は時計遺伝子の周期的発現を介して概日リズムを形成する神経核であり、麻酔による時計遺伝子の発現周期の乱れが術後の睡眠障害やせん妄の原因である可能性が示唆されている。我々はこれまでにげっ歯類を用いた全身麻酔薬の分子機構に関する研究において、時計遺伝子のコアループを構成する **Period2** (**Per2**) の発現に着目し、セボフルラン (吸入麻酔薬) が脳の SCN における **Per2** の発現を抑制することを見出した。しかし、これまでの研究では、セボフルランのみを用いていたため、時計遺伝子の発現抑制が他の全身麻酔薬と共通するのか、セボフルランに特有の機構なのかは不明である。本研究の目的は、SCN における **Per2** 発現に対する複数の全身麻酔薬(プロポフォール、デクスメデトミジン、セボフルラン)の影響を比較解析することで、この不明確な点を明らかにすることである。実際の手術麻酔条件に近い投与条件で、これらの麻酔薬の効果を行動リズム解析と **Per2** 発現解析において検討した。

方法

8-10 週齢の雄性 Wistar ラットを用いて、麻酔群としてセボフルラン群 (1MAC 2.7%)、プロポフォール群 (10 mg/kg 静脈投与後 36 mg/kg/hr 持続静注)、デクスメデトミジン群 (120 µg/kg/hr で 10 分間投与後 30 µg/kg/hr 持続静注) とそれぞれに対する対照群 (シャム群、脂肪乳剤群、生理食塩水群) を設定し麻酔時間を 4 時間として処置をした。行動リズム解析においては、赤外線センサーによる運動量測定装置でダブルプロット法を用いてアクトグラムを作成し、麻酔前後の行動リズムをそれぞれの対照群と比較した (各群 n=4)。Per2 発現解析においては、灌流固定後に脳切片を作成し *in situ hybridization* (ISH)を用いて、麻酔後の SCN における **Per2** 発現を解析した (各群 n=4-6)。脳摘出は休息期の麻酔終了直後、4 時間後、24 時間後、活動期の麻酔終了直後に実施した。データは平均値±標準誤差で示し、student's t-test を用いて $p<0.05$ を有意とした。

結果

行動リズム解析実験においてセボフルラン群、プロポフォール群、デクスメデトミジン群の全ての麻酔群において麻酔による行動リズムの明らかな位相変化はなかった。Per2 発現解析実験では、休息期の麻酔直後は SCN における **Per2** 発現は全ての麻酔群においてそれぞれの対照群と比較して有意に減少していた ($p<0.05$)。しかし休息期の麻酔終了時から 4 時間後と 24 時間後の **Per2** 発現はいずれの麻酔群においても対照群と比較して有意差はなかった。また活動期の麻酔直後において **Per2** 発現はいずれの麻酔群においても対照群と比較して有意差はなかった。

考察

SCN における時計遺伝子の **Per2** 発現抑制は 3 種類の麻酔薬に共通して見られたが、時間経過により **Per2** 発現は対照群と差がなくなり、麻酔薬による影響は一時的なものであった

と考えられた。このことより本研究における 4 時間の麻酔条件では Per2 の発現抑制は数時間で回復し、行動リズムの変化も生じなかったことから、SCN におけるリズム制御機構は頑健であることが示唆された。我々は以前、ラット SCN の単離組織培養においてセボフルランが Per2 の発現抑制とその後の位相シフトを引き起こすことを示したことから、本研究で観察された行動リズムの頑健性は、麻酔による摂動後に他の脳領域や感覚入力からの信号によって SCN における時計遺伝子の発現周期が修正される可能性を示唆した。また、他の麻酔を用いた研究で行動リズムの位相がずれるという報告や、我々の先行研究でセボフルランがマウスにおける行動周期の位相シフトを誘発したことを考えると、全身麻酔の時計遺伝子への影響は麻酔時間、濃度、種差で異なる可能性も考えられた。また Per2 の発現抑制はラットでは活動期よりも休息期の方が顕著であったが、活動期には Per2 の発現量が比較的低いため抑制が有意にならなかった可能性もあり SCN における時計遺伝子に対する麻酔の影響は時間依存的である可能性が高いことがわかった。本研究では、健康な若齢ラット (8~10 週齢) を用い、手術時間の現実的なモデルとして 4 時間を設定したが、麻酔薬投与時間の違いやラットの年齢による影響は検証していない。しかし術後せん妄の危険因子として、手術時間の延長とそれに伴う麻酔使用量の増加、患者の高齢化など複数あることを考えると、麻酔曝露時間が長い場合やラットの年齢で結果が異なる可能性があり、今後の研究で明らかにする必要がある。

結語

本研究によりセボフルラン、プロポフォール、デクスメデトミジンの 3 種類の麻酔薬は、SCN における主要な時計遺伝子である Per2 の発現を共通して一過性に抑制することが明らかとなった。本研究をさらに発展させることで、術後の睡眠障害や術後せん妄の発生機序の解明に貢献し、手術や麻酔の安全性の向上につながるものと期待される。