

第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

Identification of brain regions activated by sevoflurane and propofol and regional changes in gene expressions

セボフルランとプロポフォールの標的脳領域の同定
および遺伝子発現変動解析

日本医科大学大学院医学研究科 疼痛制御麻酔科学分野
大学院生 亀井 信孝

掲載誌：Acta Histochemica et Cytochemica, 2022 掲載予定

全身麻酔薬はその作用機序により効果や副作用の発現率が異なるが、麻酔薬の詳細な比較研究は不完全である。麻酔科学分野の先行研究では、セボフルランにより概日リズムを制御する時計遺伝子群が、概日リズムの中核である視交叉上核で変化し、概日行動リズムの位相がずれることを明らかにした。申請者らは手術で頻用される全身麻酔薬である吸入麻酔薬セボフルランと静脈麻酔薬プロポフォールの標的脳領域の同定と、その脳領域での遺伝子発現解析の神経基盤データを記述し、麻酔薬の作用機序や副作用機序の一端を解明することを目的とした。

雄性 Wistar ラットを用い、セボフルラン群 (2.4%、1MAC) もしくはコントロール群 (酸素投与のみ)、プロポフォール群 (10 mg/kg 静脈投与後 36 mg/kg/hr 持続静注)、イントラリポス群 (プロポフォールと同容量) もしくはシャム群に分けた。1時間麻酔負荷後、脳切片を作成し、*in situ* hybridization 法および免疫組織化学法で神経活性化マーカーである c-Fos を用いて可視化し c-Fos 陽性細胞数の計測を行い、対照群と比較した。同様に麻酔負荷したラットから c-Fos の組織学解析で同定した神経活性化部位 (4 領域) をレーザーマイクロダイセクションにより採取し、RNA を抽出し遺伝子発現解析及び Gene Ontology (GO) 解析を行った。セボフルラン群ではカジェハ島、扁桃核、内側手綱核、脚間核、前庭神経核、孤束核、下オリーブ核で、一方プロポフォール群では外側手綱核、前庭神経核、下オリーブ核で神経活動が変化した。麻酔の副作用の一つ術後悪心嘔吐 (PONV) のため、嘔吐に関連する神経核である前庭神経核と孤束核、またプロポフォールの鎮静作用発現に重要と報告されている手綱核で遺伝子発現アレイ解析を行った。23,188 遺伝子を対象のうち、両麻酔薬によりそれぞれの領域で 1.05% - 4.12% の遺伝子発現が影響を受け、それらのうち両麻酔薬で共通して c-Fos 発現が上昇した前庭神経核では 30 個の共通遺伝子が両麻酔薬によって変化していた。GO 解析の結果、外側手綱核のみでプロポフォールによる神経ペプチド受容体結合関連遺伝子に偏った変動が観察されたが、その他の領域では両麻酔薬によって脳内

で誘導される遺伝子は各機能領域に均等に分布していた。以上の結果は、全身麻酔に共通する一般的作用機序と、副作用発生率の違いなど麻酔薬ごとに差異を作る機序に繋がるものと考えた。

第二次審査においては、麻酔濃度の差による効果、他の麻酔薬の効果、麻酔薬併用時の効果、麻酔薬副作用抑制に繋がる知見、麻酔後の経時変化など、全身麻酔薬の作用機序解明に向けての展望等につき幅広い質疑が行われたが、いずれも適切な応答がなされた。

本研究は、代表的全身麻酔薬であるセボフルランとプロポフォールのみならず、今後の全身麻酔薬の機序解明と安全性に関し基礎となる有意義な研究であるという結論がなされた。以上より、本論文は学位論文として価値あるものと認定した。