

Effects of volatile anesthetics on circadian rhythm in mice: a comparative study of sevoflurane, desflurane, and isoflurane

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2024-03-25 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 杉村, 翔 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/0002000131

博士（医学）杉村 翔

論文題目

Effects of volatile anesthetics on circadian rhythm in mice: a comparative study of sevoflurane, desflurane, and isoflurane

（吸入麻酔薬がマウスの概日リズムに及ぼす作用：セボフルラン、デスフルラン、イソフルランの比較）

論文の内容の要旨

〔はじめに〕

吸入麻酔薬は哺乳類の概日リズムに影響を与えることが知られているが、吸入麻酔薬の種類によってその作用の強さが異なるかは不明である。概日リズム障害はせん妄等の周術期合併症と関連すると考えられており、影響の少ない麻酔薬は臨床上有用である可能性がある。そこで、一般的に広く用いられている三種類の吸入麻酔薬（セボフルラン、デスフルラン、イソフルラン）を用いてマウスに対し同等の条件となる麻酔を行い、行動位相によって測定される概日リズムと視交叉上核における時計遺伝子群の発現に与える影響を比較検討した。

〔材料ならびに方法〕

本研究は、本学動物実験委員会の承認を受け実施した（承認番号：2019010）。実験動物は8～12週齢の雄性C57BL/6Jマウスを用いた。行動位相の概日リズム測定は回転輪を用いた記録装置を用いて行った。観察期間中は恒暗条件とし、光を含む外界からの影響を最小限とした。麻酔操作は恒暗条件開始後5日目の01:00–07:00もしくは13:00–19:00に行った。麻酔はそれぞれが同等の深度になるように、尻尾圧挫試験において50%の個体で反応が抑制される濃度（1最小肺胞濃度）の50%（C57BL/6系マウスにおいてセボフルラン1.4%、デスフルラン3.8%、イソフルラン0.65%）で行った。麻酔前の活動休息リズムの概日周期から予想される活動開始時刻と、麻酔後の実際の活動開始時刻との差を行動位相変位量として評価した（各群N=8）。続いて、視交叉上核における時計遺伝子の発現量を測定した。行動位相測定時と同様の麻酔を恒暗条件開始後1日目に行った。麻酔終了直後に安楽死処置を行い、視交叉上核を摘出し、検体からRNAを抽出した。同様の時刻、同様の方法で非麻酔群の検体を採取した。逆転写ポリメラーゼ連鎖反応を行い四種類の時計遺伝子、*Clock*、*Period2*、*Basic helix-loop-helix ARNT like 1*、*Cryptochrome*のmRNA相対発現量を $\Delta\Delta Ct$ 法を用いて定量化した（各群N=8）。統計学的検定はクラスカル・ウォリス検定を行い、有意であった場合スティーブル・デュワス検定を行った。P<0.05を統計的に有意とした。

〔結果〕

麻酔前後の行動位相の変位量は13:00–19:00に麻酔を行った群において、

セボフルランによる麻酔を受けた群がデスフルランおよびイソフルランによる麻酔を行った群よりも有意 ($P < 0.001$) に小さかった (中央値: セボフルラン群 -0.49 時間; デスフルラン群 -1.1 時間; イソフルラン群 -1.4 時間; 無麻酔群 -0.17 時間)。01:00–07:00 に麻酔を行った群においては吸入麻酔薬の種類による差は明らかで無かった。

13:00–19:00 に麻酔を行った群において、麻酔薬の種類によって *Clock* の相対発現量が有意 ($P = 0.044$) に異なっていた (中央値: セボフルラン群 1.4; デスフルラン群 0.61; イソフルラン群 0.81)。01:00–07:00 に麻酔を行った群において、麻酔薬の種類によって有意 ($P = 0.031$) に *Period2* の発現量が異なっていた (中央値: セボフルラン群 1.12; デスフルラン群 0.34; イソフルラン群 0.26)。その他の遺伝子の相対発現量に有意な差を認めなかった。

[考察]

本研究は、特定の時刻において吸入麻酔薬の種類によって行動位相の概日リズムに与える影響が異なることを示した初の報告である。行動位相変位量に差を認めた麻酔時刻は、マウスの非活動期後半から活動期の前半にかけての時刻に相当する。ヒトにとっては夜明け前から早朝に相当すると考えられ、一般的には緊急手術が行われる時間帯である。現在までに吸入麻酔薬の種類が周術期患者の予後に明確な差を与える報告は存在しないが、本研究の様な時間生物学的観点から臨床研究を計画することによって、新たな吸入麻酔薬の特性を明らかにすることができる可能性がある。

吸入麻酔薬の種類によって視交叉上核における時計遺伝子の発現に与える影響が異なることも本研究の報告が初である。吸入麻酔薬の種類によって発現量に差を認めた時計遺伝子、*Clock*、*Period2* はいずれも様々な時計遺伝子群の周期的な発現において中心的な役割を担っている。そのため正常な概日時計振動に影響を与え行動位相変位に変化を与えた可能性がある。

本研究で用いた 3 剤はそれぞれ 1 最小肺泡濃度、血液ガス分配係数、脂質ガス分配係数などの特性が異なっている。セボフルランはデスフルランより小さい 1 最小肺泡濃度とイソフルランよりも低い血液ガス・脂質ガス分配係数を有する。吸入麻酔薬はその物理化学的特性の為に脳内に均一に分布せず投与開始後から脳内分布が経時的変化することが知られている。同等の麻酔作用になる条件 (0.5 最小肺泡濃度) で投与した場合セボフルランの視交叉上核への分布がデスフルラン、イソフルランよりも相対的に少なかったために概日リズムへの影響が小さかった可能性がある。脳の特定の部位への吸入麻酔薬の分布を詳細に検討した報告はないため、今後の検討課題である。

[結論]

特定の時刻においてセボフルランはマウスの行動位相の概日リズムに与える影響がデスフルラン、イソフルランと比較して小さかった。またセボフルラン

の *Clock*、*Period2* の発現量に与える影響はデスフルラン、イソフルランと比較して小さい傾向があった。今後吸入麻酔薬を比較する臨床研究では麻酔時刻を考慮したデザインにすることによって新たな知見を得られる可能性がある。