



Desfurane anesthesia shifts the circadian rhythm phase depending on the time of day of anesthesia

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2022-03-31 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 今井, 亮 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00004110

博士（医学） 今井 亮

論文題目

Desflurane anesthesia shifts the circadian rhythm phase depending on the time of day of anesthesia

（デスフルラン麻酔は麻酔時刻に依存して概日リズム位相を変位させる）

論文の内容の要旨

〔はじめに〕

概日リズムはほぼすべての生物が生得的に有しており、哺乳類ではその中枢は視交叉上核（**suprachiasmatic nucleus: SCN**）にある。いくつかの全身麻酔薬は哺乳類の概日リズムに時計遺伝子レベルで影響を与えることが指摘されている。臨床的に使用される吸入麻酔薬のうち、デスフルランは特に低い血中溶解度と体内代謝率により、速やかな導入覚醒が得られる麻酔薬として頻用されるが、デスフルランが概日リズムに与える影響に関する報告はほとんどない。さらに、全身麻酔は時刻によって概日リズムに与える影響が異なる可能性があるが、デスフルランはもとより、他の全身麻酔薬でもその報告はない。本研究では、マウスの活動休息リズム、及び **SCN** における時計遺伝子の発現を観察し、デスフルランの概日リズムに与える影響を麻酔時刻依存性ととともに検討した。

〔材料ならびに方法〕

実験は、浜松医科大学動物実験委員会の承認を受けて実施した（承認番号 2019010）。実験環境への順応させた 6-8 週齢の **C57BL/6J** 雄性マウスを、麻酔群と非麻酔群に分け、麻酔時刻（**zeitgeber time (ZT)**）で、さらに 6 つのサブグループ（**ZT0**、**ZT4**、**ZT8**、**ZT12**、**ZT16**、**ZT20**）に分けた。恒暗条件で、回転かごの回転数を自動計測し活動休息リズムを観察した。恒暗条件開始後 5 日目に麻酔群では各サブグループで予定された時刻にデスフルランで 6 時間の全身麻酔を行った。非麻酔群は麻酔薬を使用せず同様の操作を行った。麻酔後は 6 日間以上の活動休息リズムの計測後に実験を終了した。麻酔前の活動休息リズムの概日周期から予測される麻酔後の活動開始時刻と、実際の活動開始時刻との差を位相変位として評価した。

時計遺伝子発現計測のための **SCN** サンプルは、恒暗条件開始 1 日目に麻酔を行い、終了直後に採取した。先と同様に麻酔群と非麻酔群をそれぞれ 6 つのサブグループにわけ、異なる時刻に麻酔群では全身麻酔及びサンプル採取し、非麻酔群では同様の時刻にサンプル採取を行った。リアルタイム **PCR** によって標的とする時計遺伝子の **mRNA** 発現量を解析した。

〔結果〕

活動休息リズムの位相変位は麻酔群のサブグループ **ZT12** で最大の位相変位（-1.7 時間）であり、非麻酔群と有意な差があった（ $p=0.005$ ）。また、麻酔群内

ではサブグループ ZT4 と ZT12 及び ZT4 と ZT20 の間に有意差があり ($p=0.032$ 、 $p=0.032$)、麻酔時刻に依存して位相変位量が変動した。麻酔群および非麻酔群で麻酔前後の概日周期には差がなかった。

SCN における各時計遺伝子 *Period (Per)* 2、*Bmal*、*Clock*、*Cryptochrome (Cry)* 1 の、麻酔直後の時刻におけるコントロール群に対する発現変化率は、いずれも麻酔実施時刻に依存して変動した (*Per*2: $p=0.042$ 、*Bmal*: $p=0.011$ 、*Clock*: $p=0.0023$ 、*Cry*1: $p=0.024$)。ZT6 から ZT12 にかけて麻酔を実施した群では他の時刻と比較して、*Bmal* と *Cry*1 の発現は最も増加 (*Bmal*: 1.87、*Cry*1: 2.18) し、一方、*Clock* の発現は最も低下 (*Clock*: 0.36) していた。

[考察]

本研究によりデスフルランによる全身麻酔はマウスの活動休息リズムを麻酔時刻に依存して位相変位させることが初めて明らかとなった。位相変位は ZT6 から ZT12 までの麻酔後に最大となった。マウスの概日周期と恒暗条件の 5 日目に麻酔を行ったことを考慮すると、この時刻は非活動期の終わりから活動期の始まりに相当する。これは、夜行性動物で活動期前半の短時間の光照射が位相変位を強く起こす現象と類似している。網膜視床下部路は SCN の光入力経路として重要であり、その伝達にはグルタミン酸が関与する。デスフルランをはじめとした吸入麻酔薬は競合的にグルタミン酸による神経伝達を阻害する。しかし、本研究での麻酔は恒暗条件下であり、暗条件下の網膜視床下部路の伝達を吸入麻酔薬が抑制するか否かは知られていない。

メラトニンは松果体から分泌され、哺乳類の活動休息リズムに関連するホルモンであるが、本研究で使用した C57BL/6J マウスはメラトニンをほとんど分泌しないことが知られており、本結果にはメラトニンの関与は否定的である。

麻酔後の活動休息リズムの位相変位量と、各時計遺伝子の発現変化率が最大となった麻酔時刻が一致していた。各時計遺伝子の発現は様々な時計タンパク質により複雑なフィードバックループを形成しているため、これらの結果を特定の時計遺伝子の発現変化によって一律に説明することは困難である。一方、*Clock* 遺伝子の発現は SCN において日内変動しないことが知られている。タンパク質の CLOCK は BMAL と結合し、ヒストンアセチルトランスフェラーゼとして *Per* および *Cry* 遺伝子の発現を制御する。*Clock* 遺伝子をノックアウトしたマウスの概日リズムは延長することがわかっている。本研究では *Clock* 遺伝子の発現は ZT6 から ZT12 の麻酔後に低下していた。これにより、SCN における時計遺伝子のフィードバックループが遅延して概日リズムの位相変位として観察された可能性があるが、解明にはさらなる研究を要する。

[結論]

マウスの休息活動リズムから計測した概日リズムはデスフルラン麻酔後に位相変位を生じ、麻酔時刻によって位相変位量は変動した。位相変位は非活動期

の終わりから活動期の始めに行った麻酔後に最大となった。また、デスフルラン麻酔は SCN における主要な 4 つの時計遺伝子の発現量を麻酔時刻に依存して変動させた。