

第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

Effects of general anesthesia on behavioral circadian rhythms and clock-gene expression in the suprachiasmatic nucleus in rats

ラットの視交叉上核における行動概日リズムと
時計遺伝子発現に対する全身麻酔の影響

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 水野 友喜

掲載誌：Histochemistry and Cell Biology, 掲載予定

DOI: 10.1007/s00418-022-02113-0

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るが、麻酔による発現周期の乱れは術後の睡眠障害や術後譫妄の原因であることが示唆される。申請者は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、吸入麻酔薬であるセボフルランが脳の SCN における *Per2* の発現を抑制することを見いだした。本研究では 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、デクスメトミジン、セボフルラン）の影響を比較解析することで、遺伝子発現の抑制が全身麻酔薬で共通するの可否かと抑制時間経過について検討した。

8-10 週齢の雄性 Wistar ラットを用いて、セボフルラン群 (1MAC 2.7%)、プロポフォール群 (10mg/kg 静注後 36mg/kg/hr 持続静注)、デクスメトミジン群 (120mg/kg/hr 10 分静注後 30mg/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、4 時間麻酔処置を行った。行動リズム解析は、赤外線センサー運動量測定装置でダブルプロット法を用いて、麻酔前後の行動リズムをそれぞれの対照群と比較検討したが、全ての麻酔群において明らかな位相変化はなかった。*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* を用いて、麻酔後の SCN における *Per2* 発現を解析した。脳摘出は休息期麻酔終了直後、4 時間後、24 時間後および活動期の麻酔終了直後に実施した。*Per2* 発現は、休息期の麻酔直後は全ての群において対照群と比較して有意に減少していたが、麻酔後 4 時間および 24 時間後には有意差はなかった。また、活動期の麻酔直後で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。これらの結果は、SCN における *Per2* 発現抑制は全身麻酔薬に共通して見られるが、その影響は一時的なものと考えられた。また、活動期に *Per2* 発現に有意差が見られなかったことは、活動期の *Per2* 発現量が少ないものと考えられた。既存の報告と併せ考えると、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を示唆した。

第二次審査においては、麻酔薬投与量の根拠、時間経過と薬効について、光刺激以外の因子の影響について、3種の麻酔薬の Per2 発現経路に関して、せん妄リスク評価への臨床応用について等、幅広い質疑が行われたが、いずれも的確な回答がなされた。

本研究は、SCN における Per2 発現抑制が全身麻酔薬に共通して一過性であることを明らかにしたのみならず、麻酔による時計遺伝子への影響を従来と異なった視点で解析したものであり、全身麻酔後睡眠障害や術後譫妄に対する新たな治療戦略の方向性を示した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。