

令和 6 年 6 月 13 日現在

機関番号：15401

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2022～2023

課題番号：22K21063

研究課題名（和文）全身麻酔薬を用いた意識ネットワークの解明

研究課題名（英文）Elucidation of the neuronal network of cognition using by general anesthetics

研究代表者

宮部 梨紗子（Miyabe, Risako）

広島大学・医系科学研究科（歯）・助教

研究者番号：50609774

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000 円

研究成果の概要（和文）：歯科領域においても多用される全身麻酔薬であるが、意識の不可逆的な消失を引き起こす詳細な作用機序はいまだ不明のままである。本研究では、睡眠時の意識消失に關与する前障や、麻酔時の意識消失で神経活動が変化する前頭前皮質に着目し、それらの脳領域を含む意識消失のネットワークを局所フィールド電位記録を用いて解明を目指した。その結果、アドレナリン  $\alpha_2$  受容体作動薬であるデクスメトミジンで、前頭前皮質に先行した前障での徐波生成を確認したが、他の麻酔薬ではこの現象が認められなかったことから、根本的な意識の消失メカニズムは前障よりも上流にあることが推察される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

全身麻酔からの意識回復の遅延が、患者の認知機能の低下やせん妄を引き起こすことが臨床研究において報告されている。可逆的な意識の消失がどのようなメカニズムの上に成り立っているかを解明することで、全身麻酔予後の改善につながることが期待される。本研究の結果から、睡眠時の徐波生成に關与する前障よりもさらに上流の脳領域が、意識の消失のトリガーになっている可能性が示唆された。膨大な神経ネットワークにおいて、領域の範囲を狭められるような基礎的知見を集積できた点で社会的意義を有すると考えられる。

研究成果の概要（英文）：Although general anesthetics is used in the clinical dental field, the detailed mechanisms that cause reversible loss of consciousness remain unclear. In the present study, we focused on the claustrum, which causes slow-wave coinciding with loss of consciousness during natural sleep, the prefrontal cortex which neural activity changes due to loss of consciousness during anesthesia. We recorded local field potentials of the network associated with loss of consciousness that includes these brain regions to elucidate the neuronal network of consciousness. As a result, we confirmed that dexmedetomidine, an adrenergic  $\alpha_2$  receptor agonist, produced slow waves in the claustrum preceding the prefrontal cortex, but this phenomenon was not observed with other anesthetics. This result suggests that the underlying mechanism of loss of consciousness is upstream of the claustrum.

研究分野：麻酔科学，神経科学

キーワード：全身麻酔薬 前障 前頭前皮質 局所フィールド電位 神経回路

## 1. 研究開始当初の背景

全身麻酔薬は歯科領域においても多用されているが、その際、意識がどのようにして失われ、また元の状態に戻るのか、詳細な機序はいまだ不明なままである。意識は脳の特定の領域だけで維持されているわけではなく、脳全体のネットワークでコントロールされていると考えられている。1990年代に、全身麻酔薬における意識の消失は、睡眠時の意識消失と同様に、皮質下神経活動が皮質の活動を制御することで起きていると考えられていた (Bottom-Up paradigm)。しかし、2000年代以降、視床 - 皮質経路および皮質内経路の変化が神経活動を制御し意識消失へと導く Top-Down 理論が提唱されるようになった。近年では、その両方が意識の消失に大きく関与していることが示唆されている [Mashour and Hudetz, 2017]。以上のことから、全身麻酔薬は皮質下、皮質視床回路などを複合的に調整することで、意識を消失させていることが予想される。

また、可逆的な意識の消失という共通の事象を引き起こす睡眠に関する研究では、島皮質と線条体の間に位置する前障と呼ばれる領域が、睡眠時に大脳皮質で確認される徐波の生成に大きく関与することが明らかになっている。徐波は 4 Hz 未満の高振幅な波形であり、全身麻酔による意識消失でも皮質をはじめ複数の脳領域から記録されている。さらに、前障に存在するニューロンは、広範囲の皮質ニューロンと相互投射をしており、視床などの皮質下領域からも投射を受けていることが検証されている。麻酔と睡眠には共有する神経回路がいくつか存在するため、前障が、全身麻酔による意識消失に大きく関わっている可能性が考えられる。

## 2. 研究の目的

意識に関する研究は様々なフィールドで行われているが、麻酔領域における意識の消失は鎮静とほぼ同義であり、全身麻酔薬と定義される薬物に必須の作用である。異なる作用機序を持つ全身麻酔薬のどれもが不可逆的な意識の消失を引き起こすが、中枢神経ネットワークをどのように変化させることで共通のエンドポイントである不可逆的な意識消失が誘発されているかはいまだ不明である。これらを解明するためには、意識をコントロールしていると考えられている脳領域やその局所回路を同定し、全身麻酔薬による意識消失時、または回復時に、それらの脳領域の神経活動がどのように変化しているかを記録する必要がある。

従来、脳全体の神経ネットワークの解明には fMRI などを用いた行動制限下での記録が主流であった。しかし本研究では着目した脳領域に局限することで、自由行動下での神経活動の記録が可能である。また、げっ歯類の意識の評価で一般的に用いられる正向反射の有無を評価することも可能である。これらの利点を生かし、本研究では前障に加え、麻酔薬による意識の消失で神経活動の変化が認められる前頭前皮質、睡眠と覚醒に関与する腹外側視索前野、前頭前皮質と相互投射し意識レベルに応じて活動を変化させる視床外側中心核をターゲットとし、上記の神経活動を同時記録することで、意識消失と回復に関与する神経ネットワークを同定することを目的とした。

## 3. 研究の方法

### (1) 麻酔薬による意識消失時の神経活動の比較

前障・前頭前皮質・腹外側視索前野・視床外側中心核に LFP 電極を刺入・固定する手術を行い十分に回復させた後、自由行動下ラットの神経活動を覚醒状態から記録する。麻酔投与前の神経活動を記録した後、全身麻酔薬を中心静脈もしくは吸入で投与する。意識が消失した後、再び正向反射を取り戻した後最低 15 分間を意識の回復後として記録を続ける。本研究には作用機序の異なる全身麻酔薬および鎮静薬を用い、共通のエンドポイントである意識の消失 = 正向反射の消失時の神経ネットワークの変化を記録検討した。全身麻酔薬には、GABA 受容体に主に作用するプロポフォール、アドレナリン 2 受容体作動薬である鎮静薬のデクスメトミジン、吸入麻酔薬で GABA 受容体やイオンチャネルに作用するイソフルランを使用した。実験動物は 1 週間以上の間隔をあけてすべての薬物において同様の実験を行った。また、実験は動画撮影を行い、神経活動の記録と行動観察記録を同時に行う。

### (2) 麻酔薬による意識消失からの回復時の神経活動の比較

麻酔薬の作用が消失し、行動学的な意識の回復 (正向反射の回復) が起きた前後の神経活動の変化を記録することで、麻酔薬からの回復で前障・前頭前皮質・腹外側視索前野・視床外側中心核の神経活動がどのように変化しているのかを記録した。異なる作用機序を持つ全身麻酔薬からの回復に、共通点や違いがあるかを記録した。

### (3) 神経活動の解析

各脳領域から記録された LFP は MATLAB を用いて電位変化を示す波形からスペクトログラムを作成し、周波数帯解析を行う。特に意識消失/回復である正向反射の消失/回復の前後に着目し、波形の変化を比較し、同期性や類似性の有無を検討する。

異なる薬物間でも比較検討を行い、意識との関連を検索する。

#### 4. 研究成果

##### (1) 自作電極を用いた複数脳領域からの同時 LFP 記録法の確立

自作電極を複数の目的脳領域に刺入・固定し、自由行動下での LFP 記録を目指した。また、全身麻酔薬として選定したうちの 1 つであるプロポフォールには、投与時に血管痛が認められることから、頸静脈にカテーテルを留置し中心静脈に投与することで、動物の不快感や実験時の体動を減らすことを可能にした。また、薬物投与ポートを頭部に固定し単独飼育を行うことにより、長期間のルート確保に成功した。

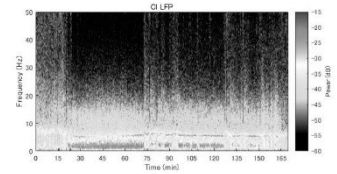
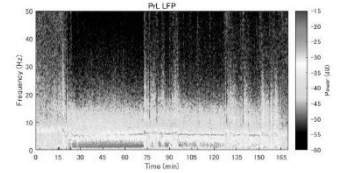
##### (2) 麻酔薬の違いによる神経活動変化の差

##### デクスメトミジンのみで認められた神経活動の変化

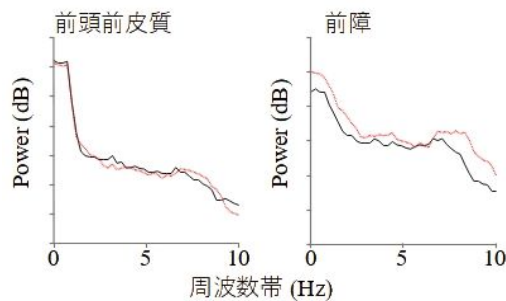
各脳領域で記録された神経活動はそれぞれ MATLAB を用いて周波数帯解析を行い、各イベント付近でどの周波数帯の活動が増強、または減弱するかを解析した。まず、LFP シグナルからスペクトログラムを作成し、映像記録から行動変化による神経活動の変化に焦点を当てた。

スペクトログラムは時間的な周波数帯強度の変化を見るのに適している一方で、各時点での定量化が難しい。そこで、スペクトログラムによって可視化された神経活動の変化と動画から認められた行動観察結果から、region of interest (ROI) を決め、その前後 1 分間の神経活動変化を定量化するために Power Spectrum Density (PSD) を算出した。

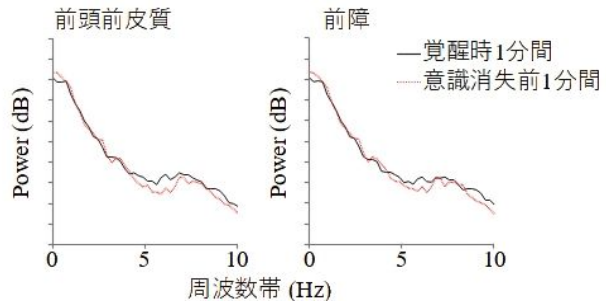
睡眠時において、前障における皮質に先行した徐波 (4Hz 以下) の生成が、先行研究より報告されていた。本研究においても、デクスメトミジン投与で同様の現象が認められた。一方で、プロポフォールやイソフルラン麻酔ではこのような事象は認められなかった。



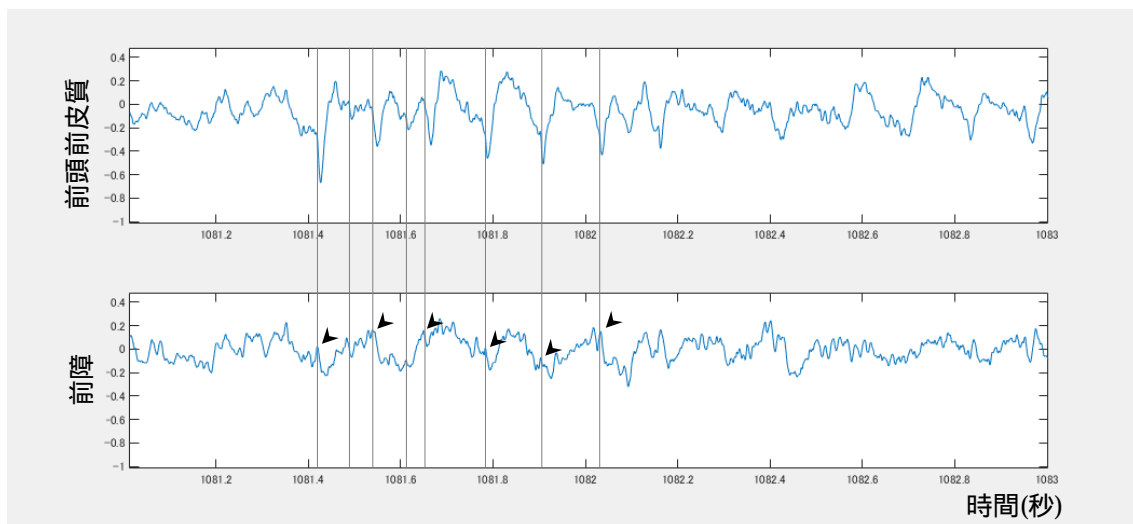
デクスメトミジン麻酔時の周波数帯解析



プロポフォール麻酔時の周波数帯解析



一方、意識消失前に前頭前皮質において観測される  $\alpha$  波 (8-12 Hz) に着目すると、前障での神経活動の変化 (矢頭) が前頭前皮質での  $\alpha$  波の活動に先行して起きていることが確認された。



5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6 . 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7 . 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------