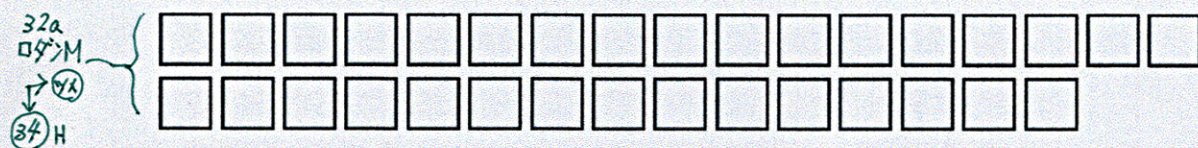


徹底分析  
シリーズ

## 吸入麻酔法を支える理論

## 吸入麻酔薬の作用機序



森 隆 15a 新ゴM

19世紀中頃に発見されたエーテルによる全身麻酔は、痛みのない手術を可能にし、医療に革命的な進展をもたらした。その功績は、2000年に発表されたNew England Journal of Medicineのエディトリアル<sup>1)</sup>でも、「1000年間で最も重要な医学的発展の一つ」と評価された。エーテルを源流とする吸入麻酔薬は、現在も世界中の患者の全身麻酔に日々貢献している。しかし、これらの薬物が可逆的な意識喪失を引き起こす仕組みは、180年近い歴史を経ても完全には解明されていない。“The mystery of anesthesia”は現在も研究者たちが挑み続ける課題である。<sup>2)</sup>

19世紀フランスの生理学者 Claude Bernard は、「麻酔に対する感受性が生物と非生物を分ける」という独自の視点にもとづき、麻酔に感受性を示すことが「生命」とであると定義し、逆に麻酔に耐性を示すものは「化学」の領域に属し、生命とは異なる存在とした。そして、生命の基本は原形質 (protoplasm: 核と細胞膜を含む細胞質で構成され、レシチンやコレステロール、水のエマルジョンと考えられていた) にあると確信し、「麻酔薬は原形質に部分的かつ可逆的な凝固、すなわちそのコロイド状態の変化 (ゼラチン化) を引き起こす」とするコロイド状仮説を提案した<sup>2)</sup>。

20世紀の変わり目、ドイツの Hans

Mayer と英国 (後にスウェーデン) の Charles Ernest Overton は、麻酔薬の脂質溶解度 (オリーブ油溶解度) と麻酔力価の相関を体系的に定量化し、「脂質へ多く溶解込むほど麻酔薬の効力が高い」という結論に至り、これが Meyer-Overton 理論の基礎となった。20世紀初頭の数十年間は独創的な理論 (メモ1) が競い合う時代であった。その後、1960年代後半に最小肺泡濃度 (MAC) が、吸入麻酔薬の力価を示す尺度として導入されると、MAC が Meyer-Overton 理論と一致することが確認され、1970年代以降、脂質が麻酔薬の主要な標的とする脂質理論につながった。特に、神経膜が脂質二重層で構成され、神経活動の中核を担っていることから、吸入麻酔薬が膜脂質の秩序を乱すことで作用するという単一のメカニズムが提唱された。この考え方を「非特異説」という。

特異説 1980年代に入り、Nick Franks と Bill Lieb は、ホタルの発光ルシフェラーゼ (脂質を含まない可溶性タンパク質) の反応において、麻酔薬分子がルシフェリン (ルシフェラーゼによる発光の基質) と競合的な阻害作用があり、そ

大阪公立大学大学院医学研究科  
麻酔科学講座

徹底分析シリーズ 吸入麻酔法を支える理論 10a 新ゴR

色ベタ+スミ20% (以下同)

## メモ1

14a 新ゴB 独創的な麻酔メカニズムの理論 色ベタ+スミ10% (以下同)

「樹状突起理論」は、脳の認知機能が樹状突起のアーメーバー移動性によって活性化されるニューロン間の接続によって成立するという仮説のもと、樹状突起の動きを麻酔薬が麻痺させ、ニューロンの接続を中断すると考えた。また自然睡眠と麻酔薬による睡眠の類似性にもとづく理論も提唱された。ほかにも、当時はミトコンドリア機能の詳細は知られていなかったが、麻酔薬が細胞呼吸を阻害するという「窒息理論」、エネルギー代謝の障害などを想定したアプローチもあった。

## メモ2

## カットオフ効果

同系列の麻酔薬では、脂溶性が増すほど麻酔薬効が強まるが、ある大きさを超えると効果が消失する「カットオフ効果」がみられる。Franks と Lieb は、長鎖アルコールが生物学的活性を失った後も脂質二重層に分配することや、臨床濃度の吸入麻酔薬が膜脂質の構造へ与える影響が極めて小さいこと (1℃以下の温度変化で起こる変化程度) を示した。しかし、これらは脂質理論を否定するものではなく、脂質理論はタンパク質への作用としても適用できる。GABA<sub>A</sub> 受容体への作用においても脂質理論は成り立つが、一方で、カットオフ効果は認められる。

の阻害効果が麻酔力価と相関することを報告した。さらにその阻害効果には「カットオフ効果」(メモ2)があることを明らかにした<sup>3)</sup>。これにより、麻酔薬がタンパク質の疎水性部位と相互作用することが初めて示され、大きなブレークスルーとなった。この発見を契機に、麻酔薬の分子標的に関する研究は、非特異的な脂質への作用とする説から、膜タンパク質をはじめとする特異的な分子標的の同定 (いわゆる特異説) へと大きくシフトした<sup>4)</sup>。同時期には神経電気生理学の発展も進み、イオンチャネルや受容体といった特定のタンパク質への作用が次々と明らかになることで、麻酔作用の特異的なメカニズムが提唱されるようになった。

吸入麻酔薬の  
分子レベルの作用

全身麻酔の発現機序としては、シナプス活動への影響が最も重要であると考えられている<sup>3-5)</sup>。吸入麻酔薬は、シナプス前およびシナプス後のさまざまなタンパク質に作用し、それぞれの分子に対する感受性が異なることが明らかになっている<sup>5-8)</sup>。

## シナプス前 色ベタ 13a 新ゴB (以下同)

◎電位依存性ナトリウムチャネル 吸入麻酔薬は電位依存性ナトリウムチャネル (Nav) を電位・頻度依存性にブロックする<sup>9,10)</sup>。この作用は、不活性化状態の Nav に優先的に作用し、不活性化電位をより負の方向にシフトさせるとともに、不活性化状態からの回復を遅らせる。さらに Nav の開口状態および静止状態とも相互作用し、持続的ブロックを引き起こす。このよう

な作用機序は局所麻酔薬に似ているが、吸入麻酔薬はやや高めの臨床濃度で活動電位の抑制効果を示す。一般的に、軸索伝導には大きな影響を与えないと考えられているが、シナプス前部での神経終末の脱分極を抑制する可能性が示されている。シナプスを模した大脳標本を用いた研究において、Nav の直接阻害を介したグルタミン放出抑制、興奮性シナプス後電位減少が示されている<sup>11,12)</sup>。

Nav に関して注目すべき知見として、グルタミン酸作動ニューロンである海馬角錐体細胞における持続性ナトリウム電流 persistent sodium currents と再興性ナトリウム電流 resurgent sodium currents が抑制される<sup>13)</sup>。一方、視床室傍核グルタミン作動性ニューロンのナトリウムリーク電流 sodium leak currents (NALCN) が吸入麻酔薬による鎮静に抵抗すること<sup>14)</sup>が挙げられる。一過性ナトリウム電流とは異なるこれらの電流特性と麻酔作用との関係は興味深い (表1)。また、吸入麻酔薬には Nav サブタイプに特異的な作用があることが示されている。Nav には9個のαサブユニットが同定されており (Nav1.1 ~ Nav1.9)、中枢神経系には Nav1.1、Nav1.2、Nav1.3、Nav1.6 は高発現



徹底分析  
シリーズ

吸入麻酔法を支える理論

14a ロギンB

▼表1 持続性ナトリウム電流、再興性ナトリウム電流、ナトリウムリーク電流の電流特性

	持続性ナトリウム電流	再興性ナトリウム電流	ナトリウムリーク電流
発生条件	部分的な不完全不活性化 小さな脱分極で活性化	再分極中の不活性化回復 小さな脱分極で活性化	恒常性 電位非依存性
電流特性	持続的、緩やか	一時的、急速	持続性微量電流
役割	発火閾値調節、反復発火 神経興奮増幅、興奮性維持	高頻度発火促進 シナプス伝達効率促進	中枢神経系に広く分布 膜の基礎的な興奮性に 寄与
関連	通常の一過性Na <sup>+</sup> 電流と同じチャネルを流れるが、 異なる電流特性と生理学的役割を持つ。てんかんなどの 神経疾患との関連がある。Nav1.6との関連がある	自発運動、呼吸リズム、 痛みの感覚に関連する。	
吸入麻酔薬の影響	臨床濃度で抑制される		臨床濃度でコンダク タンスを増加する

している (Nav1.3は発生時に優先的に発現)。吸入麻酔薬はNav1.1に比べてNav1.2、Nav1.6をより強く抑制し、不活性化を迅速化することが確認されている<sup>15)</sup>。Navチャネルのサブタイプは、神経ネットワークやGABA作動性・グルタミン酸作動性神経細胞で選択的に発現しており、この違いがシナプス伝達や麻酔効果に影響を与える可能性がある (後述)。

●電位依存性Ca<sup>2+</sup>チャネルとCa<sup>2+</sup>動態

シナプス前終末の電位依存性Ca<sup>2+</sup>チャネル (Cav) は神経終末の脱分極 (Navによる活動電位) により活性化される。Ca<sup>2+</sup>流入はstore-operated Ca<sup>2+</sup>チャネルからのCa<sup>2+</sup>流出を誘発し、細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度を上昇させ、シナプス小胞のエキソサイトーシスや重要なセカンドメッセンジャーを介した生化学プロセスを制御するので、吸入麻酔薬の重要な標的と考えられる。中枢神経系にはL型、N型、P/Q型、R型、T型があるが、神経伝達物質の放出に働くシナプス前のN型、P/Q型が特に重要で、N型よりもP/Q型電流の寄与

が大きいとされる。Cavは高濃度の吸入麻酔薬によって抑制されるが、総体的に感受性が低く、N型とP/Q型の感受性にも差がないようである<sup>16)</sup>。

軸索において、Ca<sup>2+</sup>の細胞内における最大の貯蔵部である小胞体 (ER) からのCa<sup>2+</sup>放出についても吸入麻酔薬の標的となり得る。sarcoplasmic/ER Ca<sup>2+</sup> ATPase、inositol 1,4,5-triphosphate receptor (IP3R)、リアノジン受容体 (RyR) など、いくつかの機構によって制御される。IP3RやRyRを介したCa<sup>2+</sup>放出は、麻酔作用ではなく、揮発性麻酔薬の筋小胞体での作用が重要である。特にRyRの異常は悪性高熱の発症に関与しており、揮発性麻酔薬や脱分極性筋弛緩薬の使用が誘因となることが知られている。

●エキソサイトーシス

神経伝達物質の放出プロセスは、主に軸索末端のシナプスボタンにおけるCa<sup>2+</sup>の流入によって開始される。吸入麻酔薬は、単一の活動電位誘発グルタミン酸放出のような場合、Ca<sup>2+</sup>センサーであるシナプトタグミン1、SNAREタンパク質との複合体形成など、Ca<sup>2+</sup>

エキソサイトーシス coupling や小胞融合機構に大きな影響を与えることなく、主に軸索末端のCa<sup>2+</sup>流入の減少を介して、エキソサイトーシスを抑制すると考えられている<sup>17)</sup>。ただし、シナプス前の脱分極様式 (高頻度の長い脱分極) によっては、SNARE複合体に直接結合して阻害する場合もあるとされている<sup>18, 19)</sup>。吸入麻酔薬によるCa<sup>2+</sup>流入の減少は、Navの抑制による影響が大きいとされている。この抑制効果は、GABA作動性シナプスボタンよりもグルタミン酸作動性シナプスボタンで顕著であり、大脳皮質、線条体、海馬では、GABA放出よりも、特にグルタミン酸放出がNav依存性に抑制されることが示されている<sup>20)</sup>。例えば、海馬においては、パルパルミン parvalbumin 陽性の介在ニューロン (GABA作動性) にはNav1.1が高密度に存在する一方、興奮性神経細胞 (グルタミン酸作動性) にはNav1.2およびNav1.6が多く発現している。このような神経伝達物質放出に関連するシナプス前Navサブタイプの発現分布の違いが、吸入麻酔薬がグルタミン酸放出を優先的に抑制する作用に寄与している可能性がある。

シナプス後

●GABAA受容体

抑制性シナプス伝達を担うGABAA受容体は、全身麻酔における主要な標的として広く認識されている。GABAA受容体は脳や脊髄全体に広く分布しており、特に全身麻酔の作用において、大脳皮質の抑制性介在ニューロン、視床の活動を調整する視床網様核、視床下部から覚醒中枢への投射ニューロン

などが重要な役割を果たしている。また、吸入麻酔薬による皮質錐体細胞のGABAA受容体活動の増加は、意識消失における大きな要因と考えられる。

臨床濃度のハロタンがGABAA受容体の活動を増強することは、1989年にNakahiroら<sup>21)</sup>によって初めて報告された。この研究では、ハロタンがGABAA受容体電流を増強するとともに、脱感作を促進することが示され、これによりGABAの受容体結合を強化するアロステリック効果が明らかにされた。この作用は、多くの静脈麻酔薬やアルコール (酒) にも共通してみられ、催眠作用の中心的メカニズムと考えられている。

全身麻酔のメカニズムを考えるうえで、イオンチャネルや受容体のサブユニット構成および空間的分布も重要な要素となる。5量体で構成されるGABAA受容体のサブユニットにはα1-6、β1-3、γ1-3、δ、ε、θ、π、ρ1-3があり、サブユニット構成や発現は、発生段階や脳の部位によって異なる。この違いは、アゴニスト親和性や薬理学的特性にも影響を与える。例えば、大脳皮質ではα1β2γ2が一般的な組み合わせであり、吸入麻酔薬の鎮静作用に寄与している<sup>3-5)</sup>。近年、シナプス外に存在するGABAA受容体が、麻酔作用に寄与だけでなく、術後せん妄との関連性がある可能性も指摘されている (コラム1)。

●グルタミン酸受容体

興奮性シナプス伝達において重要な役割を担うのは、NMDA受容体およびAMPA (kainate) 受容体である。NMDA受容体は、生理的濃度のMg<sup>2+</sup>によるブロックを受ける特性があり、

39

28

19

18

17

16

15

14

13

12

11

10

9

8

7

6

5

4

3

2

1

0

-1

-2

-3

-4

-5

コラム1

シナプス外GABAA受容体

シナプス外GABAA受容体は周囲の低濃度GABAに反応し、持続性抑制性 (tonic) 電流を生じる。α4サブユニットは視床抑制にかかわる。α5サブユニットは海馬や前頭前野で長期増強 long term potentiation (LTP) を障害し、全身麻酔作用や健忘だけでなく、記憶・学習への影響や術後せん妄・認知障害への関与が示唆されている<sup>22-24)</sup>。

イソフルラン曝露後、これらの受容体の発現が増加することや、アストロサイトがその調節に重要な役割を果たすことも示唆されている。認知・学習障害や術後せん妄には、アセチルコリンシグナルやMAPキナーゼ経路 (ERK経路、p38経路、JNK経路)、神経炎症、コネクトームの回復遅延など多様な機序も関与しているとされる。

コラム2

樹状突起スパイン

神経細胞の樹状突起から突き出ている小区画で、脳のほとんどの興奮性シナプスの入力を受けているスパインの形状や数の変化とその基底にあるアクチンダイナミクスは、記憶の定着の際に調節されるシナプス可塑性 (シナプス強度、シナプス効率) を表す長期抑圧 long term depression (LTD) と長期増強 long term potentiation (LTP) と関連し、認知機能や発達障害と関連するため、吸入麻酔薬の作用においても注目されている<sup>25)</sup>。また、樹状突起スパインの構造を制御する作用をもつ成熟型脳由来神経栄養因子 mature brain-derived neurotrophic factor (mBDNF) も、シナプス可塑性の重要な調節因子として注目されている。

吸入麻酔薬の  
多彩な作用部位

two-pore domain K<sup>+</sup>チャネル (K2P)、過分極活性化環状ヌクレオチド hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated (HCN) チャネルは、吸入麻酔薬のメカニズムにおいて重要な役割を果たすと考えられている。K2Pは、臨床濃度のイソフルランによって活性化される。K2Pは大脳皮質、視床、小脳、海馬、嗅球などの中枢神経系に広く存在し、バックグラウンドの膜コンダクタンスを調節することで膜電位を安定化させる。吸入麻酔薬による活



徹底分析  
シリーズ 吸入麻酔法を支える理論

性化はシナプス前およびシナプス後の神経細胞の興奮性を抑制し、意識喪失や不動態の基礎となると考えられている<sup>26)</sup>。また、吸入麻酔薬はHCNチャネルを抑制する作用ももっている。麻酔状態において観察される視床皮質回路内の徐波振動は、イソフルランによるHCNチャネルの阻害と関連しており、HCNチャネルも全身麻酔効果に寄与すると考えられている<sup>27)</sup>。

ニコチン性アセチルコリン (nACh) 受容体はGABAA受容体スーパーファミリーに属する。筋型nACh受容体と異なり、中枢神経系のnACh受容体は臨床濃度の吸入麻酔薬によって強く抑制され、感受性が高い<sup>28, 29)</sup>。中枢神経系nACh受容体はシナプス前において神経伝達物質の放出を調節し、記憶や学習のプロセスに重要な役割を果たす。覚醒経路では、ムスカリン受容体とともに重要な働きを担っている。麻酔作用のあるF3や健忘作用のあるnon-immobilizer (F6, F8) を用いた研究によると、健忘作用には関与している可能性が示唆されているが、不動態や麻酔作用への関与は少ないと考えられている。

最近、揮発性麻酔薬が受容体やシグナル伝達に関連する膜タンパクが集まる「脂質ラフト」を崩壊させ、ホスホリパーゼD2を活性化し、それがTREK-1の活性化につながる事が示された<sup>30)</sup>。この研究結果は非特異的作用の可能性を示唆するものといえる。

意識消失<sup>31)</sup>

意識を形成するネットワークレベルでの麻酔作用の特定には、意識が生まれ

るメカニズムの基盤を解明することが必要である。

麻酔と関連して検討される意識に関する主な理論として「統合情報理論 integrated information theory (IIT)」と「グローバルニューロナルワークスペース理論 global neuronal workspace theory (GNWT)」がある。IITは脳のシステムがどれだけ統合された情報を生成できるかを意識の存在のレベルとして定義し、意識を数学的な「統合された情報量 (Φ)」として定量するものである。一方のGNWTは、脳内の特定の領域、主に前頭葉と頭頂葉の神経ネットワークが「グローバルワークスペース」として機能し、この領域に情報が流入することで意識が生じるとする理論である。これらの理論は互換性があると考えられているが、麻酔下では前頭前皮質の機能が遮断されることが観察されており、この現象はGNWTの枠組みで説明可能である<sup>31)</sup>。

全身麻酔は、皮質下 (ボトムアップメカニズム) と皮質 (トップダウンメカニズム) の両方に作用するが、一般的にトップダウンメカニズムのほうが優位と考えられている<sup>32)</sup>。意識消失は、大脳皮質間や視床-皮質ネットワークの断片化により情報統合が困難になることで生じると考えられている。電気生理学的手法では、ネットワークの連絡性遮断が示唆され、機能的磁気共鳴画像法 (fMRI) では吸入麻酔薬が視床皮質の広範な接続性、なかでも特に前頭皮質での接続性を著しく低下させることが確認されている<sup>33)</sup>。これに一致して、脳波ではエントロピーの減少が観察され、フィードフォワードよりフィードバック優位の情報伝達の喪

失が意識喪失と関連している。その背景となる細胞機序が、卓越した方法を用いた最近の脳皮質レベルの基礎研究により示されている<sup>34)</sup>。拡散強調画像 diffusion weighted imaging (DWI) を用いた拡散テンソル画像 diffusion tensor imaging (DTI) は、脳内の白質神経線維の構造や接続性を可視化・解析するためのMRI技術で、全身麻酔のメカニズムの可視化が期待されている<sup>35)</sup>。

睡眠・覚醒  
システム

睡眠は、体内時計による概日リズムで調整され、恒常性維持、疲労や睡眠負債の解消、記憶形成などの機能をもつ。睡眠は、90～120分周期で交互に繰り返されるNREM睡眠とREM睡眠 (ウルトラディアンリズム) によって構成され、これらの周期を通じて上記の機能が発揮される。一方で、一般的に吸入麻酔薬にはこのような作用がないと考えられている<sup>36, 37)</sup>。

睡眠は主に皮質下領域の活動によって引き起こされる。睡眠時の脳波と吸入麻酔薬による意識喪失時の脳波には共通点があり、両者が睡眠・覚醒経路を共有している可能性がある。この仮説は「共有回路仮説」と呼ばれている<sup>36, 37)</sup>。

視床下部の腹外側視索前野 ventrolateral preoptic nucleus (VLPO) は、覚醒中枢やオレキシン系に抑制性ニューロン投射し、自然睡眠の促進に関与する。興味深いことに、イソフルランがVLPOの神経細胞を活性化することが確認されている<sup>38)</sup>。しかし、最近の研究では、イソフルランによる意識喪失

は自然睡眠とは異なり、VLPOに依存しないことが明らかになっている<sup>39)</sup>。

覚醒中枢において、脳幹網様体賦活系が重要な役割を果たす<sup>37)</sup>。具体的には、脳幹 (背外側・脚橋被蓋核) から視床、前脳基底部、皮質に (さらにマイネルト核を含む前脳基底部から皮質に) 投射するコリン作動性ニューロン、青斑核からの (ノル) アドレナリン作動性ニューロン、結節乳頭体からのヒスタミン作動性ニューロン、背側縫線核からのセロトニン作動性ニューロン、腹側被蓋野からのドーパミン作動性ニューロン、視床下部外側野・内側視索前野・脳弓周囲野から脳幹覚醒核へのオレキシン作動性ニューロン、橋の結合腕傍核のグルタミン作動性ニューロンが含まれる<sup>37)</sup>。大脳皮質や視床からの入力を受けてほかの視床核に抑制性のフィードバック投射をする視床網様核も重要である<sup>40)</sup>。また、中脳-橋被蓋部 mesopontine tegmental area は覚醒経路の門番として機能する重要な中継点であり、麻酔導入におけるスイッチ機構の主要な要素と考えられている<sup>41)</sup>。

マイクロダイアライシスやマイクロインジェクションを用いて覚醒中枢にアゴニストを投与した研究では、多くの場合、吸入麻酔薬による麻酔導入には影響を与えないものの、麻酔からの意識回復を促進することが示されている<sup>42)</sup>。また、電気刺激、光遺伝学的活性化、化学遺伝学的活性化といった技術を用いた研究も進行中である。

全体として、吸入麻酔薬は、いくつかの皮質下経路を共有していると考えられる。これらの睡眠・覚醒システムへの作用が、実際の全身麻酔において

どの程度寄与しているかは明らかではない。しかし、多くの上行性覚醒経路は麻酔からの覚醒時に重要な役割を果たすと考えられている。睡眠・覚醒経路の研究は、全身麻酔のメカニズムへの寄与を解明するだけでなく、この経路を活用した麻酔拮抗戦略 (コラム3) の一つとして応用できる可能性を示唆している。

吸入麻酔薬のメカニズム研究は、分子レベルと脳ネットワークレベルのギャップを埋めつつあるが、依然として多くの未解明な部分を残している。全身麻酔による意識喪失や健忘作用などのエンドポイントを支える神経回路やメカニズムの解明が課題である。最新技術を活用した麻酔薬と標的分子の結合を調べる研究も進展している<sup>35)</sup>。この領域の研究は、最適な麻酔の実践や副作用の予防、新薬の開発、さらには意識科学の発展に寄与することが期待されており、引き続き多くの研究者を惹きつけている。

文献 5ページ

1. Editorial. Looking back on the millennium in medicine. N Engl J Med 2000; 342: 42-9
2. Perouansky M. The quest for a unified model of anesthetic action: a century in Claude Bernard's shadow. Anesthesiology 2012; 117: 465-74.
3. Franks NP, Lieb WR. Do general anaesthetics act by competitive binding to specific receptors? Nature 1984; 310: 599-601.
4. Franks NP, Lieb WR. Molecular and cellular mechanisms of general anaesthesia. Nature 1994; 367: 607-14.
5. Rudolph U, Antkowiak B. Molecular and neuronal substrates for general anaesthetics. Nat Rev Neurosci 2004; 5: 709-20.
6. Alkire MT, Hudetz AG, Tononi G. Con-

コラム3

全身麻酔薬の拮抗戦略と新たな可能性<sup>43)</sup>

吸入麻酔薬の競合的拮抗薬は未同定であり (例: プロポフォールのプロポフォール、エトミデートのナフタレンエトミデートは基礎研究段階)、覚醒を促進する神経回路刺激が有望である。また、未探索の標的としてシナプス前イオンチャネル、ミトコンドリア電子輸送タンパク、キネシン、SNARE複合体、シナプス関連グリアが挙げられる。グリアは神経伝達物質のリサイクルやシナプス活動の調節に重要で、特にアストロサイトのミトコンドリア機能は麻酔からの覚醒に不可欠と考えられている。従来の戦略はシナプス後タンパク質を主に標的としてきたが、シナプス前やグリア機構への影響も新たな注目領域となっている。

18w誌

1/a  
15w  
13w  
!!



- consciousness and anesthesia. *Science* 2008 ; 322 : 876-80.
- 39 7. Franks NP. General anaesthesia: from molecular targets to neuronal pathways of sleep and arousal. *Nat Rev Neurosci* 2008 ; 9 : 370-86.
8. Platholi J, Hemmings HC. Effects of general anesthetics on synaptic transmission and plasticity. *Curr Neuropharmacol* 2022 ; 20 : 27-54.
9. Herold KF, Hemmings HC. Sodium channels as targets for volatile anesthetics. *Front Pharmacol* 2012 ; 3 : 50.
10. Ratnakumari L, Hemmings HC. Inhibition of presynaptic sodium channels by halothane. *Anesthesiology* 1998 ; 88 : 1043-54.
11. Wu XS, Sun JY, Evers AS, et al. Isoflurane inhibits transmitter release and the presynaptic action potential. *Anesthesiology* 2004 ; 100 : 663-70.
12. Purtell K, Gingrich KJ, Ouyang W, et al. Activity-dependent depression of neuronal sodium channels by the general anaesthetic isoflurane. *Br J Anaesth* 2015 ; 115 : 112-21.
13. Zhao W, Zhang M, Liu J, et al. Isoflurane modulates hippocampal cornu ammonis pyramidal neuron excitability by inhibition of both transient and persistent sodium currents in mice. *Anesthesiology* 2019 ; 131 : 94-104.
14. Wu Y, Zhang D, Liu J, et al. Activity of the sodium leak channel maintains the excitability of paraventricular thalamus glutamatergic neurons to resist anesthetic effects of sevoflurane in mice. *Anesthesiology* 2024 ; 141 : 56-74.
15. Zhou C, Johnson KW, Herold KF, et al. Differential inhibition of neuronal sodium channel subtypes by the general anesthetic isoflurane. *J Pharmacol Exp Ther* 2019 ; 369 : 200-11.
16. Koyanagi Y, Torturo CL, Cook DC, et al. Role of specific presynaptic calcium channel subtypes in isoflurane inhibition of synaptic vesicle exocytosis in rat hippocampal neurones. *Br J Anaesth* 2019 ; 123 : 219-27.
17. Baumgart JP, Zhou ZY, Hara M, et al. Isoflurane inhibits synaptic vesicle exocytosis through reduced  $Ca^{2+}$  influx, not  $Ca^{2+}$ -exocytosis coupling. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015 ; 112 : 11959-64.
18. Nagele P, Mendel JB, Placzek WJ, et al. Volatile anesthetics bind rat synaptic snare proteins. *Anesthesiology* 2005 ; 103 : 768-78.
19. Wang HY, Eguchi K, Yamashita T, et al. Frequency dependent block of excitatory neurotransmission by isoflurane via dual presynaptic mechanisms. *J Neurosci* 2020 ; 40 : 4103-15.
20. Westphalen RL, Kwak NB, Daniels K, et al. Regional differences in the effects of isoflurane on neurotransmitter release. *Neuropharmacology* 2011 ; 61 : 699-706.
21. Nakahiro M, Yeh JZ, Brunner E, et al. General anesthetics modulate GABA receptor channel complex in rat dorsal root ganglion neurons. *FASEB J* 1989 ; 3 : 1850-4.
22. Dai S, Perouansky M, Pearce RA. Isoflurane enhances both fast and slow synaptic inhibition in the hippocampus at amnestic concentrations. *Anesthesiology* 2012 ; 116 : 816-23.
23. Wang DS, Orser BA. Inhibition of learning and memory by general anesthetics. *Can J Anaesth* 2011 ; 58 : 167-77.
24. Orser BA, Wang DS. GABA<sub>A</sub> receptors theory of perioperative neurocognitive disorders. *Anesthesiology* 2019 ; 130 : 618-9.
25. Platholi J, Herold KF, Hemmings HC Jr, et al. Isoflurane reversibly destabilizes hippocampal dendritic spines by an actin-dependent mechanism. *PLoS One* 2014 ; 9 : e102978.
26. Patel AJ, Honore E, Lesage F, et al. Inhalational anesthetics activate two-pore-domain background  $K^{+}$  channels. *Nat Neurosci* 1999 ; 2 : 422-6.
27. Zhou C, Liang P, Liu J, et al. HCN1 channels contribute to the effects of amnesia and hypnosis but not immobility of volatile anesthetics. *Anesth Analg* 2015 ; 121 : 661-6.
28. Mori T, Zhao X, Zuo Y, et al. Modulation of neuronal nicotinic acetylcholine receptors by halothane in rat cortical neurons. *Mol Pharmacol* 2001 ; 59 : 732-43.
29. Yamashita M, Mori T, Nagata K, et al. Isoflurane modulation of neuronal nicotinic acetylcholine receptors expressed in human embryonic kidney cells. *Anesthesiology* 2005 ; 102 : 76-84.
30. Pavel MA, Peterson EN, Wang H, et al. Studies on the mechanism of general anesthesia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020 ; 117 : 13757-66.
31. Mashour GA. Anesthesia and the neurobiology of consciousness. *Neuron* 2024 ; 112 : 1553-67.
32. Mashour GA, Hudetz AG. Bottom-up and top-down mechanisms of general anesthetics modulate different dimensions of consciousness. *Front Neural Circuits* 2017 ; 11 : 44.
33. Lee U, Ku S, Noh G, et al. Disruption of frontal-parietal communication by ketamine, propofol, and sevoflurane. *Anesthesiology* 2013 ; 118 : 1264-75.
34. Suzuki M, Larkum ME. General anesthesia decouples cortical pyramidal neurons. *Cell* 2020 ; 180 : 666-76.
35. Hemmings HC, Riegelhaupt PM, Kelz MB, et al. Towards a comprehensive understanding of anesthetic mechanisms of action : a decade of discovery. *Trends Pharmacol Sci* 2019 ; 40 : 464-81.
36. Brown EN, Lyduc R, Schiff ND. General anesthesia, sleep, and coma. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 2638-50.
37. Moody OA, Zhang ER, Vincent KF, et al. The neural circuits underlying general anesthesia and sleep. *Anesth Analg* 2021 ; 132 : 1254-64.
38. Moore JT, Chen J, Han B, et al. Direct activation of sleep-promoting VLPO neurons by volatile anesthetics contributes to anesthetic hypnosis. *Curr Biol* 2012 ; 22 : 2008-16.
39. Vanini G, Bassana M, Mast M, et al. Activation of preoptic GABAergic or glutamatergic neurons modulates sleep-wake architecture, but not anesthetic state transitions. *Curr Biol* 2020 ; 30 : 779-87.e4.
40. Lewis LD, Voigts J, Flores FJ, et al. Thalamic reticular nucleus induces fast and local modulation of arousal state. *Elife* 2015 ; 4 : e08760.
41. Sukhotinsky I, Minert A, Soja P, et al. Mesopontine switch for the induction of general anesthesia by dedicated neural pathways. *Anesth Analg* 2016 ; 123 : 1274-85.
42. Melonakos ED, Moody OA, Nikolaeva K, et al. Manipulating neural circuits in anesthesia research. *Anesthesiology* 2020 ; 133 : 19-30.
43. Cylinder DM, van Zundert AAJ, Solt K, et al. Time to wake up! The ongoing search for general anesthetic reversal agents. *Anesthesiology* 2024 ; 140 : 610-27.