



科学技術振興機構（JST）
Tel : 03-5214-8404 (広報課)

東 京 大 学
Tel : 03-5841-3304
(医学部総務チーム)

久 留 米 大 学
Tel : 0942-31-7510
(総合企画部広報室)

吸入麻酔薬はなぜ効くのか？作用メカニズムの一端を解明 ～標的分子の1つとして1型リアノジン受容体を特定～

ポイント

- 全身麻酔に用いられる吸入麻酔薬の作用機序は完全に解明されておらず、これまでに特定されていない標的分子の存在が示唆されていました。
- 本研究により、吸入麻酔薬が1型リアノジン受容体と呼ばれるたんぱく質を活性化し、全身麻酔の導入に関与していることがマウスを用いた実験で分かりました。
- 麻酔薬が作用する仕組みを正確に理解することは、より優れた麻酔薬や投与方法の開発につながる可能性があります。

JST 戦略的創造研究推進事業 ERATO において、東京大学 大学院医学系研究科 機能生物学専攻 システム薬理学分野の上田 泰己 教授（久留米大学 特別招聘教授 兼任）、金谷 啓之 医学博士課程大学院生、桑島 謙 特任研究員（研究当時、現 同大学医学部附属病院 麻酔科・痛みセンター 助教）、大出 晃士 講師らの研究グループは、カルシウム放出チャネルである1型リアノジン受容体(RyR1)が、吸入麻酔薬の標的分子として全身麻酔の導入に関与していることを見いだしました。

吸入麻酔薬の麻酔作用は約 180 年前に発見されて以来、外科手術の全身麻酔などに用いられてきましたが、どのようにして麻酔作用を発揮するのかは、いまだ完全に解明されていません。これまでの研究から、吸入麻酔薬が複数のたんぱく質に作用して麻酔効果を発揮することが分かっていたましたが、未知の標的分子の存在も示唆されていました。

一方、通常と異なる RyR1 を持つ (RyR1 の変異) 患者は、吸入麻酔薬によってまれに引き起こされることがある悪性高熱症^{注1)}の発症リスクが高いことが知られていましたが、吸入麻酔薬と RyR1 との直接的な分子間相互作用は明確に示されておらず、麻酔作用との関連も分かっていませんでした。

本研究グループはまず、イソフルランをはじめとする吸入麻酔薬が RyR1 を活性化して小胞体^{注2)}からのカルシウム放出を促すことを確認しました。次に、イソフルランによる活性化に重要な RyR1 のアミノ酸残基を特定することに成功し、イソフルランの結合部位を推定しました。また、イソフルランに反応しない RyR1 変異体を発現する遺伝子改変マウス (ノックインマウス^{注3)}) を作製してイソフルランを投与したところ、正常なマウスに比べ、部分的に麻酔への感受性が低下することが確認できました。

さらに、化合物スクリーニングによってイソフルランの推定結合部位に作用する新しい化合物を特定することに成功し、その化合物が実際にマウス個体で鎮静作用に近い効果があることを見いだしました。これらの結果は、RyR1 がイソフルランの標的分子の1つとして麻酔作用に関与することを示唆しています。

本成果は、全身麻酔に用いられる吸入麻酔薬の分子メカニズムの一端を明らかにするものです。これまでの研究では、哺乳類において RyR1 と麻酔作用の関連は示されておらず、新しい知見となります。麻酔薬が作用する仕組みをより詳細に理解することで、より優れた麻酔薬や投与方法の開発につながる可能性が期待されます。

本研究は、筑波大学 医学医療系の広川 貴次 教授、順天堂大学 医学部の大久保 洋平 准教授、村山 尚 准教授、日本大学 医学部の飯野 正光 上席研究員らと共同で行われました。

本研究成果は、2025 年 6 月 3 日午後 2 時 (米国東部夏時間) に米国科学誌「PLoS Biology」オンライン版で公開されました。

本成果は、以下の事業・研究領域・研究課題によって得られました。

戦略的創造研究推進事業 総括実施型研究 (ERATO)

研究領域: 「上田生体時間プロジェクト」(JPMJER2001)

(研究総括: 上田 泰己 (東京大学 大学院医学系研究科 教授／
久留米大学 特別招聘教授 兼任))

研究期間: 2020 年 10 月～2026 年 3 月

JST は本プロジェクトで、睡眠・覚醒リズムをモデル系として「ヒトの理解に資するシステム生物学」を展開し、分子から社会に生きるヒト个体までを通貫する「生体時間」情報の理解を目指します。

<研究の背景と経緯>

吸入麻酔薬は、意識消失を伴う全身麻酔状態を誘導します。吸入麻酔薬の麻酔作用は約 180 年前に米国で発見されて以来、外科手術などに用いられてきましたが、吸入麻酔薬がどのようにして麻酔作用を発揮するのかは、未だ完全に解明されていません。

イソフルランをはじめとする吸入麻酔薬の標的分子としては、すでに GABA_A 受容体^{注4)} や two-pore 型 K⁺ チャンネル (K2P チャンネル)^{注5)} などのたんぱく質が知られていますが、実験動物であるマウスでこれらのたんぱく質を欠失あるいは阻害したとしても、吸入麻酔薬への感受性が完全に失われるわけではないため、他の標的分子の存在が示唆されていました。

これまでの研究で、細胞内の小胞体膜上に発現するカルシウム放出チャネルである RyR1 に変異を持つ患者は、吸入麻酔薬によってまれに引き起こされる悪性高熱症の発症リスクが高いことが知られています。しかし、実験動物を用いた研究からは、吸入麻酔薬と RyR1 の直接的な分子間相互作用は明確に示されていませんでした。また、ショウジョウバエを用いた研究では、リアノジン受容体の相同遺伝子^{注6)} の発現量が少ない変異を持つショウジョウバエは、吸入麻酔薬の1つであるハロタンに対する感受性が低いことが報告され、リアノジン受容体と麻酔作用との関連も示唆されていましたが、哺乳類では検証されていませんでした。

<研究の内容>

本研究ではまず、RyR1 の他、2 型リアノジン受容体 (RyR2)、3 型リアノジン受容体 (RyR3) を発現誘導させることのできる細胞株を用いて、各受容体によるカルシウム放出を検出する実験系を構築し、イソフルランやセボフルラン、ハロタン、クロロホルムといった一連の吸入麻酔薬に対する反応性を測定しました (図 1A)。その結果、いずれの麻酔薬も RyR1 を活性化することが分かり、特にイソフルランは RyR1 のみを選択的に活性化していました (図 1B)。

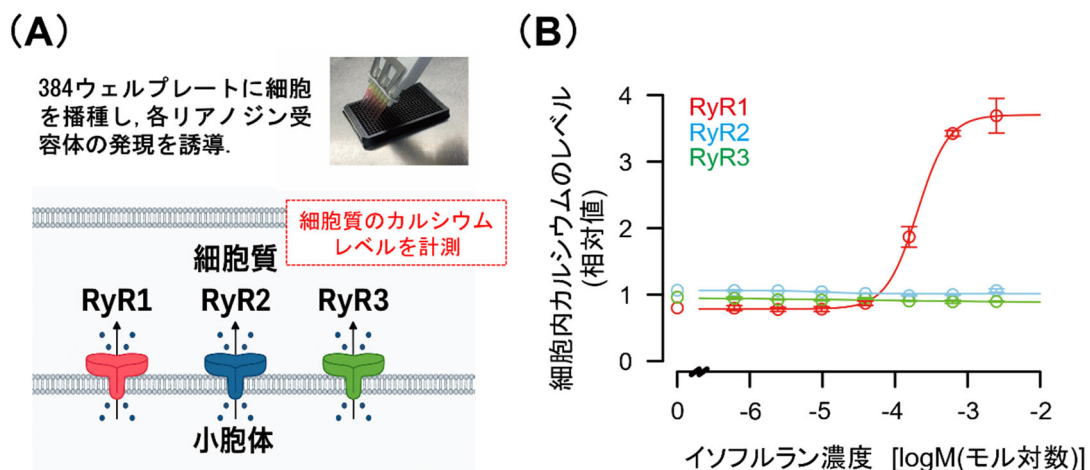


図1 カルシウム放出の検出実験概要図とイソフルランによる RyR1 の活性化
(A) 各リアノジン受容体による小胞体からのカルシウム放出を検出する実験系の概要図。
(B) イソフルランが RyR1 を選択的に活性化することが分かる (平均値±標準誤差、n=4)。

本研究グループは次に、イソフルランに反応する RyR1 と反応しない RyR2 をさまざまな割合で融合したキメラ受容体（異なるたんぱく質由来の配列を融合して作られた人工受容体）を作製し、イソフルランへの反応性に重要なアミノ酸残基を絞り込みました（図 2A）。30 種類以上のキメラ受容体の作製により、ウサギ由来 RyR1 たんぱく質の 4000 番目のアミノ酸残基（メチオニン）が、イソフルランへの反応性に重要であることが分かりました。特に、メチオニンをフェニルアラニンと呼ばれるアミノ酸に置換したところ、イソフルランへの反応性が大幅に減弱しました（図 2B）。この結果を基に、分子動力学シミュレーション^{注 7)}によってイソフルラン結合部位を推定しました。

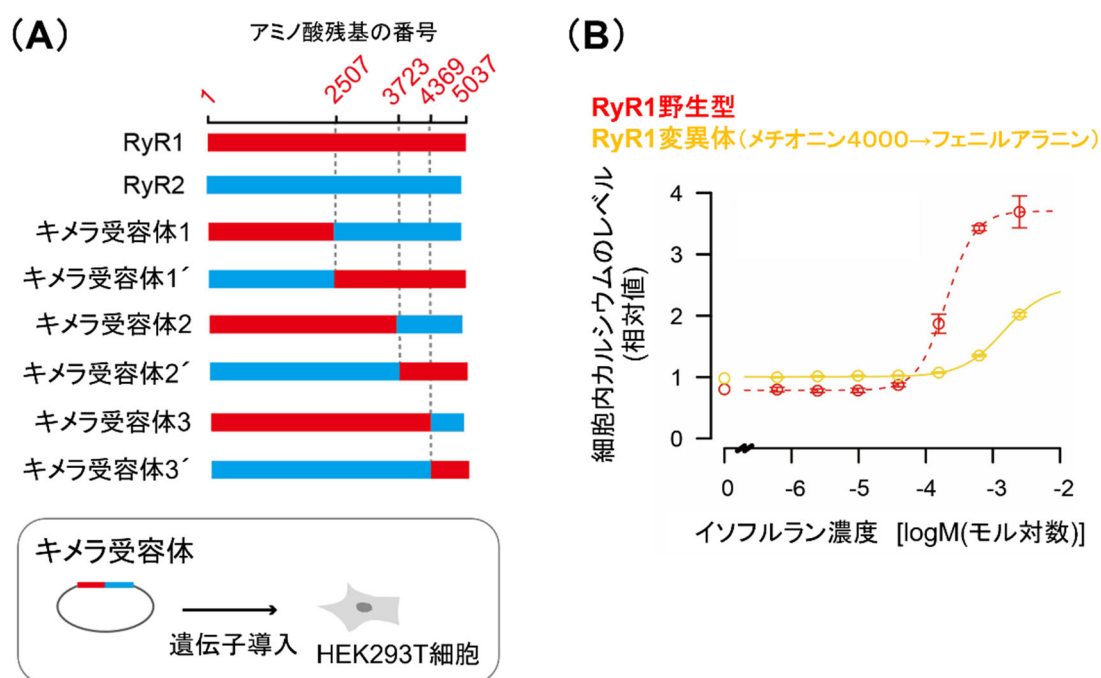


図 2 キメラ受容体の作製とイソフルラン反応性が低下した変異体の特定

(A) キメラ受容体の作製と培養細胞への遺伝子導入。RyR1 と RyR2 由来のアミノ酸配列を融合したキメラ受容体を作製した。例えば、キメラ受容体 1 は全長のうち前半が RyR1 由来のアミノ酸配列であり、後半は RyR2 由来である。その逆の構成となるキメラ受容体 1' も併せて作製した。一連のキメラ受容体を培養細胞に遺伝子導入して発現させた。

(B) RyR1 たんぱく質の 4000 番目のアミノ酸（メチオニン）をフェニルアラニンに置換した変異体のイソフルラン反応性（黄色の線）。野生型（変異を持たない正常な RyR1、赤色の線）と比較して、イソフルランへの反応性が減弱していることが分かる（平均値±標準誤差、n=4）。

また、イソフルランに対する反応性を失った RyR1 を発現するノックインマウスを作製し、イソフルランを投与した際の正向反射（自然な睡眠では保たれるが、全身麻酔では消失する運動反射）と、脳波（脳の神経活動に伴う電気信号）を解析したところ、正常なマウスに比べてイソフルランに対する感受性が部分的に低下していました（図 3A）。中枢神経系で RyR1 を阻害した際も同様に、感受性

の低下が見られました。また、マウス胎児の脳皮質から得られた初代培養細胞^{注8)}で RyR1 を阻害したところ、イソフルラン投与による神経発火^{注9)}の応答が変化しました。

さらに、スクリーニングによってイソフルランの推定結合部位に作用する新しい化合物を特定することに成功し、その化合物をマウスに投与したところ、脳波の変化を伴った鎮静作用に近い効果が見られ、イソフルランに対する感受性が高まりました（図 3B）。これら一連の実験結果は、RyR1 がイソフルランの標的分子としてマウス個体の麻酔作用に関与することを示唆しています。

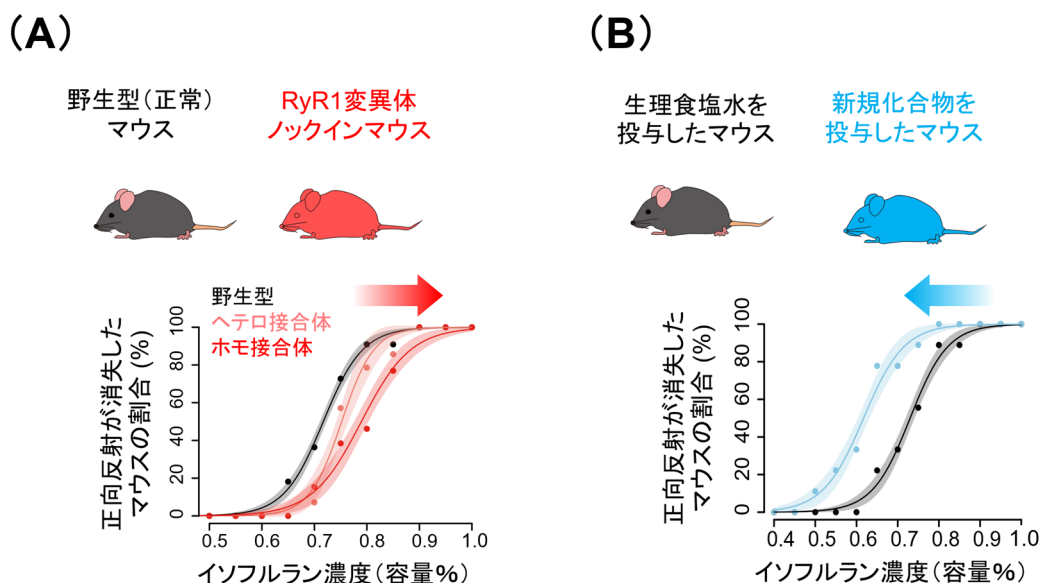


図 3 イソフルラン麻酔による正向反射消失の変化

(A) イソフルランに対する感受性が減弱した RyR1 変異体を発現するノックインマウスの正向反射消失 (n=11-14)。野生型のマウス（正常なマウス）に比べてイソフルランへの感受性が部分的に低下する（麻酔にかかりづらくなる）ことが分かる。ヘテロ接合体は対立遺伝子の一方のみが変異 RyR1 のマウス、ホモ接合体は、対立遺伝子の両方が変異 RyR1 のマウスを指す。

(B) イソフルランの推定結合部位に作用する新規化合物を投与したマウスの正向反射消失 (n=9)。イソフルランへの感受性が高まったことが分かる。なお、生理食塩水は基本的に生理活性を持たない。

＜今後の展開＞

本成果は、吸入麻酔薬であるイソフルランの標的分子の 1 つを特定するものであり、吸入麻酔薬が生体内でどのように作用し、全身麻酔を誘導するのかを理解するヒントとなります。現在使われている麻酔薬がどのようにして作用しているのかをより詳細に理解することは、より優れた麻酔薬の開発や投与方法を考案する上で重要な知見となります。

<用語解説>

注 1) 悪性高熱症

全身麻酔時に起こる生命を脅かす体温上昇で、遺伝的な素因(多くの場合 RyR1 の変異)を持つ患者が、吸入麻酔薬を投与された際に発症する。治療薬としてリアノジン受容体の阻害剤であるダントロレンが用いられている。

注 2) 小胞体

細胞内にある生体膜で囲まれた構造体で、細胞小器官の 1 つである。カルシウムの貯蔵器官としても機能しており、細胞内のカルシウムは主に小胞体などに蓄えられることで、その濃度は通常低く保たれている。

注 3) ノックインマウス

ゲノムに、特定の遺伝子配列を挿入した遺伝子改変マウス。今回の研究では、マウスの RyR1 をコードする遺伝子領域の特定の箇所を編集したノックインマウスを作製した。

注 4) GABA_A 受容体

抑制性の神経伝達である GABA (γ-アミノ酪酸) を受容する受容体。

注 5) two-pore 型 K⁺チャネル (K2P チャネル)

カリウムイオンを選択的に透過させるイオンチャネル。

注 6) 相同遺伝子

進化の過程で共通の祖先から派生したと推定され、配列や機能が類似している遺伝子。

注 7) 分子動力学シミュレーション

原子や分子の動きをコンピューター上でシミュレーションする手法。

注 8) 初代培養細胞

生体から直接採取した組織や細胞を、体外で培養した細胞。

注 9) 神経発火

神経細胞が活動電位を発生させることによって生じる電気活動。今回の研究では、イソフルランによる神経の電気活動の変化を評価した。

<論文タイトル>

“Isoflurane activates the type 1 ryanodine receptor to induce anesthesia in mice”

DOI : 10.1371/journal.pbio.3003172

<お問い合わせ先>

<研究に関すること>

上田 泰己（ウエダ ヒロキ）

東京大学 大学院医学系研究科 機能生物学専攻 システムズ薬理学分野 教授

〒113-0033 東京都文京区 7-3-1 東京大学 医学部 教育研究棟 8 階南

Tel : 03-5841-3415

E-mail : uedah-tky@umin. ac. jp

<JST 事業に関すること>

今林 文枝（イマバヤシ フミエ）

科学技術振興機構 研究プロジェクト推進部

ICT／ライフイノベーショングループ

〒102-0076 東京都千代田区五番町 7 K's 五番町

Tel : 03-3512-3528

E-mail : eratowww@jst. go. jp

<報道担当>

科学技術振興機構 広報課

〒102-8666 東京都千代田区四番町 5 番地 3

Tel : 03-5214-8404 Fax : 03-5214-8432

E-mail : jstkoho@jst. go. jp

東京大学 大学院医学系研究科 総務チーム

〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1

Tel : 03-5841-3304 Fax : 03-5841-8585

E-mail : ishomu@m. u-tokyo. ac. jp

東京大学医学部附属病院 パブリック・リレーションセンター

〒113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1

Tel : 03-5800-9188

E-mail : pr@adm. h. u-tokyo. ac. jp

久留米大学 総合企画部 広報室

〒830-0011 福岡県久留米市旭町 67

Tel : 0942-31-7510 Fax : 0942-31-7718

E-mail : kikakukouhou@kurume-u. ac. jp