

## PI-15

吸入麻酔薬セボフルランは時計遺伝子 *mPer2* の発現を可逆的に抑制する

大江 裕美子<sup>1,2</sup>, 飯島 典生<sup>2</sup>, 坂本 篤裕<sup>1</sup>, 小澤 一史<sup>2</sup>

<sup>1</sup>日本医科大学大学院医学研究科疼痛制御麻酔分野,

<sup>2</sup>日本医科大学大学院医学研究科生体制御形態科学分野

吸入麻酔薬は臨床の外科的手術時に広く用いられるが、その作用機作はまだ解明されていない。

我々は麻酔作用機作の物質レベルでの解析を目指し、吸入麻酔薬（セボフルラン）による遺伝子発現への影響を包括的に検討してきた。これまでに DNAarray によるラット 10,000 種類の遺伝子の発現を解析し、セボフルラン麻酔下で解析対象の 1.5% にあたる遺伝子の発現量に影響を認めた。肝臓などで薬物代謝に関わる酵素の遺伝子群の発現の増加が認められる一方、吸入麻酔薬の直接的な作用が期待される中枢神経においては、時計遺伝子群の発現変化を見出した。その中で mouse *perid2* (*mper2*) は唯一、発現抑制が観察された遺伝子である。

今回我々は、中枢時計と位置づけられる視床下部視交叉上核における *mper2* の発現量に焦点を絞り、セボフルラン麻酔の影響を定量的 *in situ* hybridization によりマウスを用いて解析した。麻酔下では低体温、低酸素分圧が伴起するので、低体温、低酸素による遺伝子発現への影響を極力除外する実験条件を構築し以下の結果を得た。

①視交叉上核における *mper2* の発現は主観的明期に高く、主観的暗期に発現が消失する概日リズムを呈することが知られているが、セボフルラン吸入麻酔により、概日リズムに沿った *mper2* の発現は可逆的に 40% まで抑制されることが観察された。

②また *mper2* の発現は主観的暗期に一過的で高い発現が光照射により誘起される。この際、網膜からの刺激は視交叉上核腹側に入力し、背側へと発現の強化が伝播してゆくことが知られている。この光照射による一過的な *mper2* の発現もセボフルラン麻酔下では 40% まで抑制され、視交叉上核全体にわたって個々の細胞の発現量が減弱することが明らかとなった。

更にセボフルラン作用点に関する検討も含め考察する。

## PI-16

Metabolic acidosis acts on the last phase of osteoclast differentiation to promote cell fusion

Kohtaro Kato, Ikuro Morita

Tokyo Medical and Dental University, Graduate School, Department of Cellular Physiological Chemistry

【Objective】 To investigate how metabolic acidosis works on bone metabolism is one of the purposes of this research. Another purpose of this research is confirming the acidosis effects in a form independent of bicarbonate effect recently being reported.

【Materials and Methods】 Cell culture was performed under 5% CO<sub>2</sub> and pH of culture medium was conducted by the amount of sodium bicarbonate. In some experiments medium pH was modified by 25 mM HEPES to prepare varieties of media with different pH at the same concentration of sodium bicarbonate. Osteoclast differentiation was determined by tartaric acid resistant acid phosphatase positive multinuclear cell (TRAP+MNC) formation using a co-culture system and a RANKL plus MCSF dependent mice bone marrow cell system.

【Results】 Osteoclast formation was promoted under lower pH. Osteoclast formation appeared to be controlled by the culture condition at the last phase. Large-sized TRAP+MNCs were observed only in acidosis condition.

【Conclusions】 Metabolic acidosis can promote osteoclast formation independent of bicarbonate concentration. One of the major action points of acidosis appears to be located in the last phase of osteoclast differentiation.