

平成 30 年 6 月 10 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26462330

研究課題名(和文) A role of the endocannabinoid system in a favorable recovery profile after propofol anesthesia

研究課題名(英文) A role of the endocannabinoid system in a favorable recovery profile after propofol anesthesia

研究代表者

PETRENKO ANDREY (Petrenko, Andrey)

新潟大学・医歯学系・助教

研究者番号：30397153

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：プロポフォル麻酔から回復する患者は、二日酔いのような症状はなく、しばしば心地良い(気持ちの良い)気分を感じる。カンナビノイドは、同様の効果をもたらすことができる薬理的物質の一種である。本研究では、このエンドカンナビノイド濃度の上昇がプロポフォル麻酔後に見られる陽性気分変化効果の原因であるという仮説を検証することを提案した。本研究の結果により、エンドカンナビノイド系はプロポフォル麻酔後に見られる陽性気分変化効果に関与していることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Patients recovering from propofol anesthesia often report a feeling of well-being (pleasant) mood. Cannabinoids are one of the substances that can produce similar effect. We proposed and set out to test the hypothesis that the increase in endogenous cannabinoid concentration could be responsible for positive mood changing effect observed after propofol anesthesia. The results of this study suggest that endocannabinoid system may be involved in a positive affective state that is observed during the recovery from propofol anesthesia.

研究分野：麻酔科学

キーワード：propofol anesthesia recovery endocannabinoid system cognitive function emotional function

### 1. 研究開始当初の背景

全身麻酔からの回復はたいてい二日酔いのような症状を伴うが、プロポフォールによる全身麻酔から回復する多くの患者は「頭がすっきりしている」「気持ちいい」などと訴える。プロポフォールは GABAA 受容体を介した全身麻酔作用を持つ一方、カンナビノイド受容体 (CB1) の内在性リガンドであるアナンダマイド (AEA) を分解する酵素 = 脂肪酸アミド加水分解酵素 (FAAH) を阻害することもできる。この阻害により AEA の脳内レベルが上昇し、CB1 受容体の活性化が起きる。CB1 受容体の活性化は認知能力や記憶力を高めるといふ報告がある。

### 2. 研究の目的

本研究はプロポフォールによる麻酔からの良好な回復における内在性カンナビノイド系の役割を確認する目的で行う。この目的達成のために C57BL/6 マウスにプロポフォールを投与し、その回復時に行動学的アプローチを用いマウスの認知機能に対する CB1 受容体のリガンドの影響を調べる。本研究により得られるデータは患者のより良い麻酔そして費用対効果の高い術後管理に繋がることが期待される。

### 3. 研究の方法

プロポフォールによる麻酔後における CB1 受容体リガンドの自発運動活性、認知機能の感情面に対する影響を調べる。マウスの自発運動活性を Walsh & Cummins (1976 年) の手順に従って Open-field test にて調べる。マウスの認知機能の感情面を Painら (1996 年) の手順に従って条件づけ場所嗜好性試験 (Conditioned Place Preference (CPP) test) にて調べる (図 1)。

発運動活性のテスト、Open-field test : プロポフォール投与の後にマウスを観察チャンバーに入れ、ビデオトラッキング装置を用いマウスの 15 分間の全移動距離を記録する。その全移動距離に対し CB1 受容体のリガンドの影響を調べる。

認知機能の感情面のテスト、CPP test : 2 回に渡りプロポフォール投与による効果を実験装置の 2 つの異なるコンパートメントのうちの一つとペアさせる。一方、溶媒投与の効果装置の違うコンパートメントとペアさせる。フリー CHOIS テストにおいてマウスのそれぞれのコンパートメントにいる時間をビデオトラッキング装置にて記録する。その後プロポフォールとペアさせたコンパートメントにいる時間に対し CB1 受容体のリガンドの影響を調べる。本実験で動物が被る苦痛・不快感が少ないと考えられる。

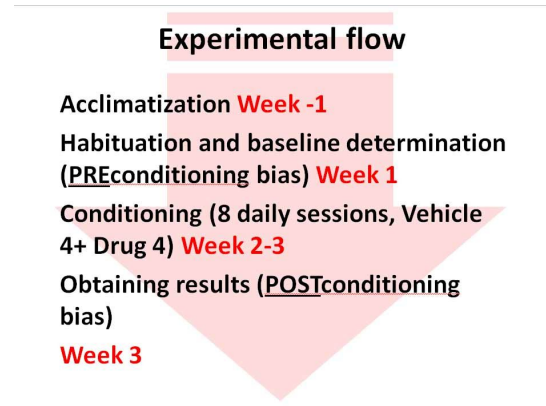


図 1 . CPP test のフローチャート

### 4. 研究成果

Open-field test においてマウスの自発運動活性に対する影響を与えない CB1 受容体アンタゴニストの投与量を確認した (図 2)。

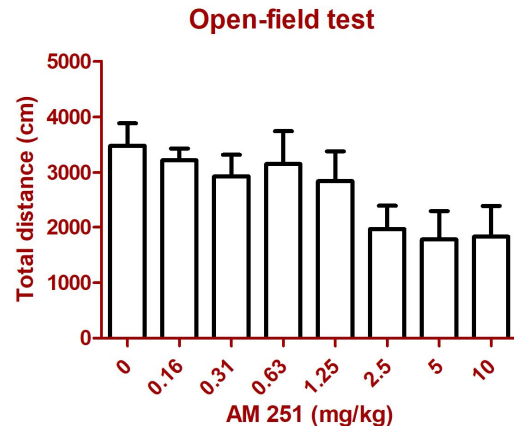


図 2 . Open-field test におけるマウスの移動距離に対する CB1 受容体アンタゴニストの効果。

立ち直り喪失 (LORR) アッセイにてマウスにおいてプロポフォールの麻酔作用範囲を確認した (図 3)。

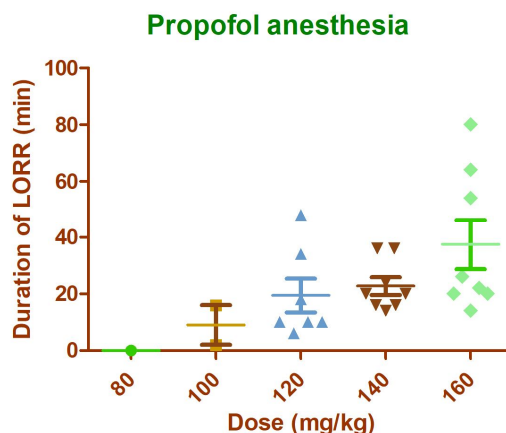


図3 .LORR アッセイによるマウスにおけるプロポフォールの麻酔作用の評価

CPP test にてプロポフォールがマウスにおいて条件づけ場所嗜好を確立する能力を確認した(図4)。

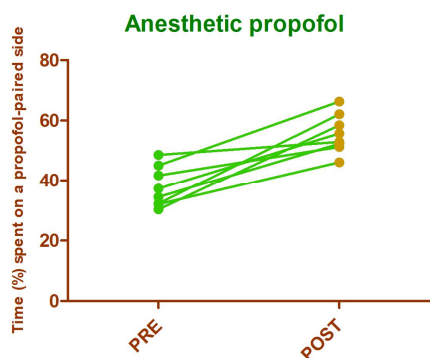


図4 . CPP test における麻酔回復時に観察されたプロポフォールによる場所嗜好性

Vehicle は条件づけ場所嗜好に影響を与えなかった(図5)。

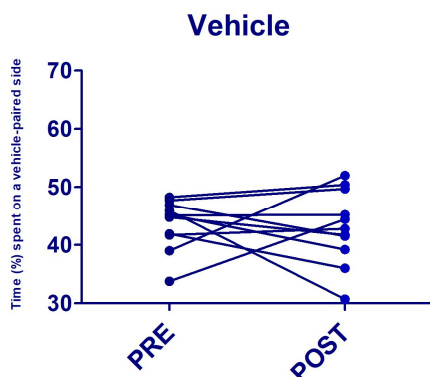


図5 . CPP test における Vehicle による場所嗜好性の欠如

Open-field test においてマウスの自発運動活性に影響を与えないCB1 受容体アンタゴニストの投与量が CPP test においても条件づけ場所嗜好に影響を与えないことを確認した(図6)。

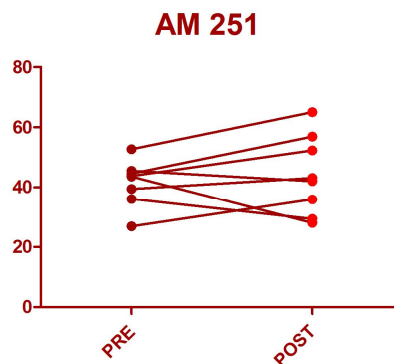


図6 . CPP test における CB1 受容体アンタゴニストによる場所嗜好性の欠如

最後に、CB1 受容体アンタゴニストはプロポフォールによる条件づけ場所嗜好を完全に消失できることが分かった(図7)。

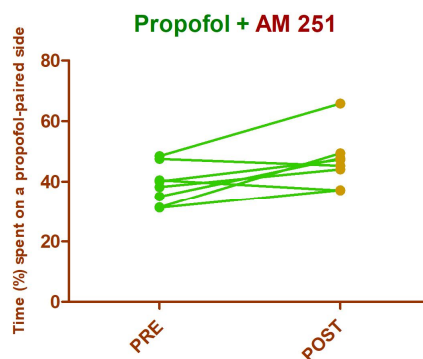


図7 . プロポフォールによる場所嗜好性に対する CB1 受容体アンタゴニストの影響

本研究の結果により、エンドカンナビノイド系はプロポフォール麻酔後に見られる陽性気分変化効果に関与していることが示唆された。

#### 5 . 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 1 件)

(1) Ishii Hideaki、Petrenko Andrey ほか、「Free radical scavenger edaravone produces robust neuroprotection in a rat model of spinal cord injury」、Brain Res、査読有、1682 巻、2017 年、24-35 頁。

(2) Baba Hiroshi、Petrenko Andrey ほか、「Clinically relevant concentration of pregabalin has no acute inhibitory effect on excitation of dorsal horn neurons under

normal or neuropathic pain conditions: An intracellular calcium-imaging study in spinal cord slices from adult rats」, Brain Res、査読有、1648 巻、2016 年、445-458 頁。

〔学会発表〕(計 1 件)

(1) Petrenko Andrey、「プロポフォル麻酔覚醒時の愉快的感情状態とその仕組みの解析について」、第 86 回新潟麻酔懇話会/第 65 回新潟ショックと蘇生・集中治療研究会、平成 29 年(2017)年 12 月 2 日、新潟市。

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

Petrenko Andrey (Petrenko Andrey)

新潟大学・医歯学系・助教

研究者番号：30397153

### (2)研究分担者

なし

### (3)連携研究者

なし

### (4)研究協力者

なし