

平成 30 年 6 月 27 日現在

機関番号：17701

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2017

課題番号：15K15573

研究課題名(和文)プロポフォール注入症候群発症の機序解明とカルニチンによる抑制効果

研究課題名(英文)The mechanism of propofol infusion syndrome and the prevention effects by carnitine

研究代表者

森山 孝宏(Moriyama, Takahiro)

鹿児島大学・医歯学域附属病院・講師

研究者番号：20593651

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：方法 16時間絶食した雄性SDラットをプロポフォール群(P群)とカルニチン同時投与群の2群に分類した。3時間後まで遊離脂肪酸、グルコース、アミノ酸、 $\gamma$ -ヒドロキシ酪酸を測定した。細胞実験では酸素消費量を測定することでプロポフォール添加時のエネルギー基質の利用効率を調べた。結果 遊離脂肪酸とグルコースはP+C群で有意に増加し、アミノ酸と $\gamma$ -ヒドロキシ酪酸は低下していた。細胞実験ではプロポフォール添加により脂肪酸の利用が抑制され、糖・アミノ酸利用で代償されていた。結論 プロポフォールは脂肪酸代謝を抑制するが、カルニチンはこの作用を抑制し、ミトコンドリア機能を保護する可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)： FFA increased in Group P and gradually decreased in Group P + C. There were significant differences between the two groups at the three-hour point (Group P;  $331.2 \pm 64.5$  vs. Group P + C;  $199 \pm 73.6$  ). Glucose decreased in groups (Group P;  $53.8 \pm 16.6$  mg/dL vs. Group P + C;  $88 \pm 11.3$  mg/dL) at the three-hour point. Amino acid concentrations were higher in Group P + C compared with Group P after experiments; alanine and glutamine increased significantly.  $\gamma$ -hydroxybutyric acid increased significantly in Group P + C, and intrahepatic triglyceride decreased in Group P + C. Dependency on fatty acid metabolism significantly decreased with propofol only; addition of L-carnitine prevented these effects. Conclusions Propofol impaired mitochondrial fatty acid metabolism, which was compensated mainly by a switch to glucose metabolism and partially by amino acid metabolism. Addition of L-carnitine may improve this imbalance of energy metabolism.

研究分野：麻酔

キーワード：プロポフォール L-カルニチン 遊離脂肪酸

## 1. 研究開始当初の背景

全身麻酔薬プロポフォールは、作用発揮の安定性から、日常診療で頻繁に使われている。一方、新生児での使用は制限されている。また、長鎖脂肪酸を溶媒としているが長期、高濃度の使用で毒性がでることが知られている。いずれも、脂肪酸代謝の要求性が高まる状態と考えられる。本研究では、高脂肪食を用いることで、脂肪酸代謝の要求性を人為的に高め、プロポフォールの毒性が出現するかを評価し、その状態でのカルニチンの緩和効果を検討する。周術期の脂肪酸代謝の要求性が高まる状況での安定したプロポフォール使用について、将来の臨床での検討のための基礎的な情報を与えるものであり、社会的な意義は高いと考える。

## 2. 研究の目的

全身麻酔薬プロポフォールの毒性作用に脂肪酸やカルニチンが関与するかどうかを検討すること:高脂肪食やカルニチン投与の効果を検討する。こ

れらのことを元にプロポフォール注入症候群の発症機序解明と治療法の解明を目的とする。

## 3. 研究の方法

実験には正常モデルと脂肪酸代謝負荷モデルを使用し、脂肪酸代謝負荷モデルは高脂肪食を2週間給餌することで作成する。一晩絶食したラットにペントバルビタール 50mg/kg 腹腔内投与、ブプレノルフィン 0.1mg/kg 皮下注を施行し深麻酔を確認後、気管挿管及び総頸動脈、外頸静脈へのカニューレションを施行し、引き続きベンチレーター装着する。静脈より全身麻酔薬プロポフォール 10mg/kg/h を持続投与し、カルニチン群は L-カルニチン 100mg/kg/h を持続投与、対照群は同量の生食を持続投与する。動脈圧を持続モニタリングし、ヒーターで体温を維持することでラットの全身状態を管理する。グルコース 1g/kg を静脈内投与し、2時間後に 2 - デオキシ - D グルコース(2DG)を 100  $\mu$ mol 静脈内投与する。グルコース投与 1, 2, 3 時間後に血中グルコース、インスリン、

遊離脂肪酸、コルチコステロン及びアミノ酸を測定するために動脈より血液 1 ml 採取する。また尿中物質の測定を施行するために膀胱より尿 1 ml を採取する。グルコース投与 3 時間後に 2DG の組織内取り込みを測定し糖取り込み部位を同定するために、ヒラメ筋と褐色及び白色脂肪組織、その他心臓、肝臓、腎臓を採取する。正常モデルと脂肪酸代謝負荷モデルの 2 グループにおいて、それぞれカルニチン投与群と対照群に 4 群分類する。モデル作成から実験までの間はラットの状態を定期的に観察し、急激な低体温や低血圧、無動化等の死に瀕するような兆候が見られたら安楽死させるよう検討する。具体的な安楽死させる方法として、吸入麻酔薬イソフルランによる深麻酔を施行する。実験方法及び薬剤に対する反応性等を考慮すると各群で 8 匹(予備 2 匹含む)は必要と考えられ、計 32 匹を本実験では使用予定である。深麻酔下において最終採血は心臓穿刺により施行し、その後過剰吸入麻酔薬を投与することでラットに苦痛を与えることなく死亡させ、その後で組織を採取する。

#### 4 . 研究成果

プロポフォールは絶食下ラットにおいて、血中遊離脂肪酸濃度を抑制した。一方で、血糖値やアミノ酸濃度の低下は見られず、エネルギー基質の低下が生じていると考えられた。これはプロポフォール注入症候群の発症機序解明に繋がる可能性がある。またカルニチンはこのプロポフォールの作用を抑制したことから、予防及び治療薬として期待できると考えた。

#### 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 )

Takahiro Moriyama, Natuse Kiyonaga, Yuichi Kanmura. Effects of L-carnitine on propofol-induced inhibition of free fatty acid metabolism in fasted rats and in vitro

Open J of anesthesiology

査読有り、85016. 2018、  
DOI: 10.4236  
〔学会発表〕(計 1 件)  
萩原信太郎 絶食下ラットにおける  
プロポフォルの脂肪酸代謝抑制作  
用に対するカルニチンの効果 日本  
麻酔学会 2017年

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

森山孝宏  
(MORIYAMA TAKAHIRO )  
鹿児島大学・医歯学域附属病院・講師  
研究者番号: 20593651

(2) 研究分担者

堀内正久  
(HORIUCHI MASAHISA )  
鹿児島大学・医歯学域附属病院・講師  
研究者番号: 50264403

(3) 連携研究者

( )

研究者番号:

(4) 研究協力者

( )