

令和 6 年 9 月 14 日現在

機関番号：12301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2023

課題番号：18K08848

研究課題名（和文）麻酔薬・鎮痛薬の神経発達に及ぼす影響の検討

研究課題名（英文）Evaluation of the effects of anesthetics and analgesics on neural development

研究代表者

麻生 知寿（ASO, Chizu）

群馬大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：40436308

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：神経伸長に麻酔薬・鎮静薬など神経系受容体に作用する物質が及ぼす影響について検討した。カンナビノイド受容体については発現が確認され、受容体作動薬（2-アラキドノイルグリセロール：2-AG）を作用させても培養の継続が可能であった。その他の受容体に関しては、受容体作動薬を添加した状態で安定的な培養系の確立が行えなかった。カンナビノイド受容体については、神経突起の伸長長、伸長速度、神経成長円錐先端の崩壊頻度の計測を行った。培養液に2-AGを加えたところ、濃度依存的に神経円錐の崩壊と神経伸長の減少が観察された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、乳幼児・小児においても周術期の適切な鎮静鎮痛が重要視されていて、安静を要する検査・処置における麻酔薬・鎮静薬の使用が増加している。成長・発達期における神経系に作用する薬剤の使用が神経の発達や形態に影響を及ぼすか、を検討することは安全な薬剤使用において重要である。本研究では、成長期の神経発達への薬剤の影響の解析を行った。神経系に作用する物質の神経伸長に対する影響を明らかにすることで成長・発達期における安全な麻酔薬・鎮静薬使用に繋がる。

研究成果の概要（英文）：We investigated the effects of substances that act on nervous system receptors, such as anesthetics and sedatives, on nerve extension. Expression of cannabinoid receptors was confirmed, and culture could be continued even when a receptor agonist (2-Arachidonylglycerol: 2-AG) was applied. Regarding other receptors, a stable culture system has not been established in the presence of receptor agonists. Regarding cannabinoid receptors, we measured the length and speed of neurite elongation, and the frequency of collapse of nerve growth cone tips. When 2-AG was added to the culture medium, collapse of nerve cones and decrease in nerve growth were observed in a concentration-dependent manner.

研究分野：麻酔神経科学

キーワード：全身麻酔 麻酔薬 鎮静薬 神経突起

## 様式 C-19、F-19-1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

全身麻酔において臨床濃度で短時間使用する麻酔薬や鎮痛薬の影響は可逆的で長期間に渡り影響を及ぼすことはないと考えられてきた。近年、繰り返しの全身麻酔下の手術や検査を受けた乳幼児、小児において、認知機能の低下や異常行動の増加がみられるとの報告が散見されるようになってきている。麻酔薬や鎮静薬の成長段階での神経系への影響は、神経細胞のアポトーシスの増加・神経ニューロンの退縮・神経突起の変性などの関与が想定されている。幼若動物を用いた動物実験では吸入麻酔薬や静脈麻酔薬が神経細胞においてアポトーシスを増加させることなどが報告されており、主に大脳機能やニューロンに与える影響についての研究が進みつつある。一方、成長期の神経発達に関与すると考えられる神経突起伸長への影響についてはあまり注目されてこなかった。成長期の神経回路の形成には神経突起の伸長が重要な役割を果たすことが知られている。麻酔薬や鎮痛薬は、今後さらに使用頻度が増加すると考えられる。特に乳幼児・小児では手術だけでなく検査等に伴って必要となる鎮静目的での使用頻度も増加することが想定され、その長期的な影響について検討し、安全な麻酔薬・鎮痛薬の選択や使用濃度を検討することは大変意義深いと考えた。

### 2. 研究の目的

成長期の神経発達への薬剤の影響を解析することで、成長発達に大きな影響を及ぼさない使用濃度、薬剤選択及びその組み合わせなど、臨床で推奨される麻酔薬や鎮痛薬の使用方法をみつけることである。

### 3. 研究の方法

(1)培養細胞の神経突起部における各種受容体の発現状態の確認を行う。

胎生10日目のchick DRGを採取し、BPE添加F12培地で20時間共培養し、以下の麻酔薬・鎮痛薬が結合する受容体の抗体で免疫染色を行い、その分布を確認する。

GABA受容体、グリシン受容体、グルタミン酸受容体、NMDA受容体、オピオイド受容体、カンナビノイド受容体、アセチルコリン受容体

(2)神経細胞突起の挙動における麻酔薬・鎮痛薬の影響の解析を行う。

胎生10日目のchick DRGを採取し、BPE添加F12培地で20時間共培養の後、薬剤を加えて培養し、2、6、12、24、48時間後の細胞突起長と成長円錐崩壊頻度を計測する。

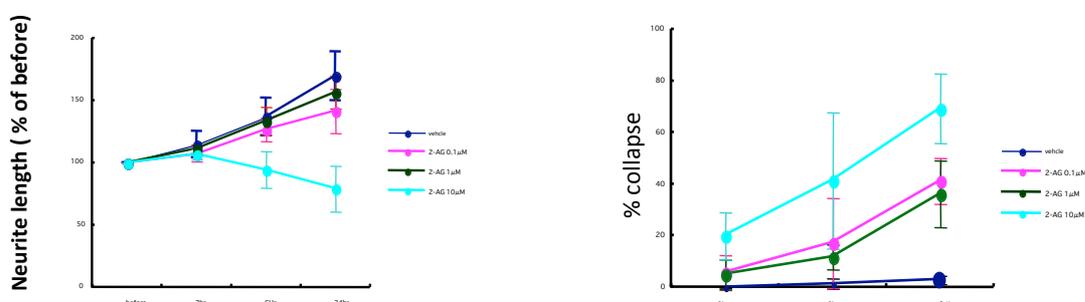
(3)各種受容体および薬剤の拮抗薬の突起長と成長円錐崩壊への影響の検討する

細胞培養時に受容体および薬剤の拮抗薬を加えて培養し、2、6、12、24、48時間後の細胞突起長と成長円錐崩壊頻度を計測する。

### 4. 研究成果

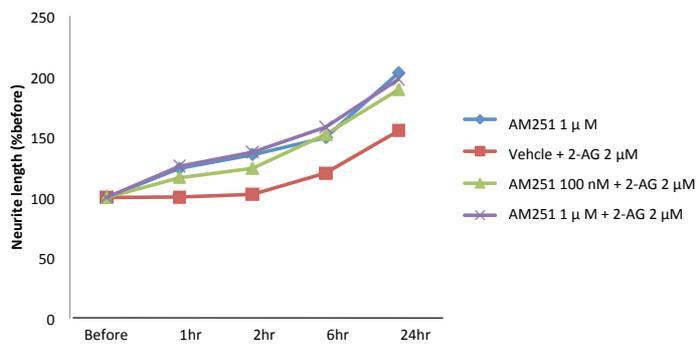
カンナビノイド受容体については培養細胞の神経突起部での受容体の発現が確認された。培養液に2-アラキドノイルグリセロール(2-AG)を加えて培養し、細胞突起長と成長円錐崩壊頻度を計測した。培養液中の2-AG濃度が0.1-10 $\mu$ Mとなるように添加した場合、神経円錐の崩壊と神経伸長の減少が観察された。神経円錐の崩壊は低濃度から観察されたが、神経伸長の減衰は高濃度で添加した群でのみ観察された。(Fig.1)

Fig.1



培養液にあらかじめカンナビノイド受容体の遮断薬であるAM251を100nM-1 $\mu$ M加えて培養したのちに2-AGを2-24時間培養し、細胞突起長と成長円錐崩壊頻度を計測したところ、神経伸長の減少はみられなくなった。2-AGはカンナビノイド受容体を介して、神経発達の影響を与える可能性が示唆された。(Fig.2)

Fig.2



その他の受容体に関しては受容体に作用する薬剤を加えて培養したところ、培養が継続できず、細胞突起長と成長円錐崩壊頻度の計測は行えなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	須藤 貴史  (Suto Takashi)  (60739621)	群馬大学・医学部附属病院・講師    (12301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関