



Effects of Propofol on the mRNA Transcript and Protein Expression Levels of CB1 Receptor

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2019-06-27 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 細野, 敦之 メールアドレス: 所属:
URL	https://fmu.repo.nii.ac.jp/records/2000257

論 文 内 容 要 旨

しめい 氏名	ほその あつゆき 細 野 敦 之
学位論文題名	Effects of Propofol on the mRNA Transcript and Protein Expression Levels of CB1 Receptor プロポフォールの CB1 受容体 mRNA 転写物量とタンパク質発現量に及ぼす影響
現在静脈麻酔薬として最も多く使用されているプロポフォールは、代謝が速やかで蓄積作用がないため、麻酔の導入だけでなく麻酔維持や鎮静に長時間持続投与で使用される。プロポフォールは長期間の反復投与の結果、薬剤の用量増加または他の薬剤の追加が必要となりうる。すなわち、プロポフォールの鎮静作用に対して耐性が形成されるが、その発生機序は明らかではない。プロポフォールは主として GABAA 受容体を介在して麻酔作用を発揮する。一方、脂肪酸アミド加水分解酵素を阻害することで内因性カンナビノイドであるアナンダミド濃度を上昇させ、カンナビノイド CB1 受容体のアンタゴニストであるリモナバンはプロポフォールによる鎮静効果を減弱することが示されている。したがって、プロポフォールの麻酔・鎮静作用には内因性カンナビノイド系が関連していることが示唆される。CB1 受容体は、リガンドへの長期曝露により脱感作、発現量の低下を生じることが知られており、プロポフォールの作用に対する耐性形成にカンナビノイド受容体が関与している可能性があると推測し、プロポフォールを投与したラットにおける CB1 受容体の mRNA 転写物量及び発現量を評価した。 雄性 Wistar ラットにプロポフォールを 30-40 mg/kg/hr で 1, 2, 4 時間持続投与した後、断頭し、大脳皮質、海馬、線条体、脳幹、及び小脳に分けて組織片を得た。得られた組織片より、全 RNA 抽出及び全タンパク質抽出を行い、半定量 PCR 法で CB1 受容体 mRNA 転写物量を、ウェスタンブロッティング法で CB1 受容体タンパク質量の変化を検討した。また、リモナバン前投与を行ったラットで同様にプロポフォールを投与し、半定量 PCR 法で CB1 受容体 mRNA 転写物量の変化を検討した。 ラット脳内の CB1 受容体転写物量は脳幹と比して大脳皮質、海馬、線条体、及び小脳で 3.8-8.7 倍多かった。プロポフォール投与を行うと、1-4 時間後には CB1 受容体転写物量は大脳皮質、海馬、線条体、脳幹、及び小脳で 48.8-65.4% 有意に減少していた。一方、タンパク質発現量には有意な変化は見られなかった。また、リモナバン前投与後にプロポフォール投与を行うと、プロポフォール単独と同様に大脳皮質、海馬、線条体、脳幹、及び小脳で CB1 受容体転写物量は有意に減少した。プロポフォールは、アナンダミドを分解する脂肪酸アミド加水分解酵素を競合的に阻害し、脳内アナンダミド濃度を増加させるため、内在性リガンドの上昇が CB1 受容体 mRNA 転写物量の減少に関連している可能性が考えられた。しかし、プロポフォール投与前に CB1 受容体の拮抗薬を投与しても mRNA 転写物量が減少したことから、それ以外の機構が関与している可能性がある。一方、CB1 受容体タンパク質量は変化が見られなかったが、受容体タンパク質の発現量変化を検討するには、より長期のプロポフォール投与が必要と考えられ、今後さらなる検討の余地があると考ええる。	

※日本語で記載すること。1200字以内にまとめること。

学位審査結果報告書

平成30年12月28日

大学院医学研究科長様

下記のとおり学位論文の審査を終了したので報告いたします。

氏名 細野敦之

学位論文題名

Effects of propofol on the mRNA transcript and protein expression levels of CB1 receptor.

(プロポフォールの CB1 受容体 mRNA 転写物量とタンパク質発言に及ぼす影響)

本研究は麻酔薬プロポフォールの従来の作用機序として知られる GABAA 受容体を介した作用に加えてカンナビノイド受容体を介した作用があることを検討したものである。本研究ではラットに対してプロポフォールの投与を行い、一定時間の持続投与の後、大脳皮質、海馬、線条体、脳幹、小脳のカンナビノイド受容体 (CB1 受容体) の発現量を半定量 PCR 法とウェスタンブロット法を用いて検討を行っている。その結果、本実験において観察を行った期間 (最大 4 時間) においては CB1 タンパク質発現量に変化は認めないものの mRNA 量において有意に減少していることが確認され、さらに長期の投与では蛋白量も減少する可能性が示唆された。

研究内容のデータは適正に解析されており、また考察もデータに基づき適切に行われている。審査において主査ならびに副査の質問点に関しても明確な回答が得られており、さらには学外評価者の見解も含め今後の研究の発展も期待できることから本研究成果は学位の授与に相当するものを判断した。

論文審査委員	主査	下村健寿
	副査	二階堂琢也
	副査	高橋和巳