食道癌, 肺癌患者の周術期血中エンドカンナビノイドの変動について

桜井 淑男^{*1} 小幡 徹^{*2} 堀口 徹^{*3}
鳥海 和弘^{*1} 鹿瀬 陽一^{*1} 谷藤 泰正^{*1}

はじめに

エンドカンナビノイドは多彩な生理活性を示す内因性物質であり, アナンドマイド (anandamide, AEA) と2-アラキドノイルグリセロール (2-arachidonyl-glycerol, 2-AG) の2種類が体内で見付かっている。今までの研究ではその多くが動物または *in vitro* の研究である。また既存の研究の多くは測定法に高速液体クロマトグラフィー (high performance liquid chromatography, HPLC) を用いており, その感度はガスクロマトグラフィーに比較すると低い。すでに我々はAEAと2-AGを gas chromatography and mass spectrometry (GC/MS) で測定する方法を確立した¹⁾。今回は, エンドトキシシンショックの早期メディエーター²⁾とも考えられているエンドカンナビノイドが周術期にどのような変動を起こすかを GC/MS を用いて明らかにすることが目的である。

対象と方法

コントロール値を設定するために, 24 人の健康成人 (女 15 人, 男 9 人) から採血し, すぐに 3,000 回転・min⁻¹, 15 分で遠心, その血漿を -80℃ にて保存し, 1 カ月以内に AEA と 2-AG を GC/MS にて測定した。

次に肺癌患者 5 名, 食道癌患者 5 名の術前と術後 24 時間以内に採血を行い, コントロールと同様の処置を行い, AEA と 2-AG を GC/MS にて測定した。統計学的解析は U-test を用いて行った。

この論文は今号のハイライトで取り上げています。
丸山 征郎. エンドカンナビノイド (endocannabinoids) による生体防御とその破綻. 日集中医誌 2004; 11: 83-5.

結 果

コントロール値はAEAが $195 \pm 174 \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, 2-AGが $1,872 \pm 853 \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ であった。また肺癌患者, 食道癌患者の術前, 術後のAEA値 ($561 \pm 1,167$, $377 \pm 401 \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$) はコントロール値と有意な差は認められなかった ($P > 0.05$)。これに対して肺癌患者, 食道癌患者の術前, 術後の2-AG値 ($12,336 \pm 10,502 \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$) はコントロール値と有意な差は認められなかった ($P > 0.05$)。

Fig. 1 Perioperative change of the serum 2-arachidonyl-glycerol (2-AG) concentrations in the lung and the esophageal cancer patients. Y axis shows the serum concentrations of 2-AG ($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$) in logarithmic scale.

^{*1} 東京慈恵会医科大学麻酔部 (〒 105-8461 東京都港区西新橋 3-25-8)

^{*2} 同 分子細胞生物学部門

^{*3} 静岡県富士市立中央病院麻酔部 (〒 417-8567 静岡県富士市高島町 50)

受付日 2003 年 6 月 26 日

採択日 2004 年 1 月 26 日

mL^{-1} , $39,024 \pm 50,589 \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$) はコントロール値と比較して有意に高値であった ($P < 0.05$)。さらに2-AGは術前に比べ術後に上昇する傾向が認められた (Fig. 1)。

考 察

今回の研究目的は以下の3点に絞られる。第一にヒト血中エンドカンナビノイドのGC/MSによる基準値を推測する。第二にエンドカンナビノイドの上昇が周術期侵襲という炎症により惹起されるものか。第三に周術期侵襲においてAEAと2-AGとで動態に違いがあるか。第一の問題は高精度のGC/MSを用いることにより明確にできたと思われる。また統計学的に男女差は有意には認められなかった ($P > 0.05$)。さらに健康成人では2-AGはAEAの十倍近く血中に存在していることが明らかとなり、このことは今までの動物実験の結果で、脳の組織中の2-AGがAEAの数十倍存在する事実とよく相関する³⁾。今までの敗血症の動物実験ではAEAと2-AGが敗血症の早期メディエーターと推測されていた²⁾。しかし今回のヒト周術期侵襲ではAEAはほとんど反応していない。これに反して2-AGはコントロール値と比較して明らかに術前、術後に高値を示し、さらに術前に比べ術後に上昇する傾向が認められた。これはエンドカンナビノイドの受容体CB1, CB2の本来の生理的リガンドが2-AGであると推測されていることと矛盾しない^{4)~6)}。またそればかりでなく今回の

症例では各症例とも2-AGは術前から高値を示し、これは2-AGが癌の炎症機転と関係がある⁴⁾ことを推測させる。今回の研究は2-AGが肺癌、食道癌の周術期に高値であることを示した。今後はその臨床的意義を明らかにする必要があると考える。

文 献

- 1) Obata T, Sakurai Y, Kase Y, et al. Simultaneous determination of endocannabinoids (arachidonyl-ethanolamide and 2-arachidonylglycerol) and isoprostane (8-epi prostaglandin F_{2α}) by gas chromatography-mass spectrometry-selected ion monitoring for medical samples. J Chromatogr B (Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences) 2003; 792: 131-40.
- 2) Varga K, Wagner JA, Bridgen T, et al. Platelet- and macrophage-derived endogenous cannabinoids are involved in endotoxin-induced hypotension. FASEB J 1998; 12: 1035-44.
- 3) Sugiura T, Waku K. 2-Arachidonylglycerol and the cannabinoid receptors. Chem Phys Lipids 2000; 108: 89-106.
- 4) Parolaro D, Massi P, Rubino T, et al. Endocannabinoids in the immune system and cancer. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2002; 66: 319-32.
- 5) Sugiura T, Kodaka T, Nakane S, et al. Evidence that the cannabinoid CB1 receptor is a 2-arachidonoylglycerol receptor. Structure-activity relationship of 2-arachidonoylglycerol, ether-linked analogues, and related compounds. J Biochem 1999; 274: 2794-801.
- 6) Sugiura T, Kondo S, Kishimoto S, et al. Evidence that 2-arachidonoylglycerol but not N-palmitoylethanolamine or anandamide is the physiological ligand for the cannabinoid CB2 receptor. Comparison of the agonistic activities of various cannabinoid receptor ligands in HL-60 cells. J Biochem 2000; 275: 605-12.

Abstract

Perioperative changes of the serum endocannabinoids (anandamide and 2-arachidonylglycerol) in the esophageal and the lung cancer patients

Yoshio Sakurai^{*1}, Toru Obata^{*2}, Toru Horiguchi^{*3}, Kazuhiro Toriumi^{*1}, Youichi Kase^{*1}, Yasumasa Tanifuji^{*1}

^{*1} Department of Anesthesiology, ^{*2} Department of Molecular Cell Biology, Jikei University School of Medicine

^{*3} Department of Anesthesiology, Fuji Central Hospital

^{*1,2} 3-25-8 Nishishinbashi, Minato-ku, Tokyo 105-8461, Japan

^{*3} 50 Takashimacho, Fuji-shi, Shizuoka 417-8567, Japan

We have developed a high sensitive method of measuring the serum endocannabinoids (anandamide, AEA and 2-arachidonyl-glycerol, 2-AG) by gas chromatography and mass spectrometry (GC/MS) with isotope dilution. We measured the serum endocannabinoids in 5 esophageal and 5 lung cancer patients perioperatively with GC/MS to clarify the relationship between perioperative inflammation and endocannabinoids. It was demonstrated that AEA didn't significantly change perioperatively, although the pre and postoperative 2-AG concentrations in the cancer patients were significantly higher than the control value ($P < 0.05$) and that AEA did not change perioperatively in significant manner. Therefore, 2-AG may play a pivotal role in perioperative inflammation.

Key words: ① anandamide, ② 2-arachidonyl-glycerol, ③ GC/MS

J Jpn Soc Intensive Care Med 2004; 11: 143 ~ 144