

令和 2 年 6 月 11 日現在

機関番号：13401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K10931

研究課題名(和文) 麻酔薬応答能の個人差に関する新規薬力学的アプローチ：生体膜構成脂質の機能

研究課題名(英文) A novel pharmacodynamic approach to assess individual differences in anesthetic response: The function of lipids in biological membrane

研究代表者

溝上 真樹 (Mizogami, Maki)

福井大学・学術研究院医学系部門・特別研究員

研究者番号：10231614

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：麻酔薬の薬理効果の多様性は、イオンチャネルや受容体に対する作用だけでは説明できない。そこで、新しく薬物と生体膜との機序的膜相互作用の視点に立ち、かつその脂質組成や機能が後天的要因で変化することから発想したエイジング、食生活、糖尿病、癌などの生活習慣病が麻酔薬応答能の個人差に与える影響を検証した。

その結果、種々の麻酔薬が生体膜に作用し、その作用強度は様々な薬理活性と相関した。食生活や生活習慣病による細胞膜脂質組成内のコレステロールの増加は、麻酔薬のキラル活性に強く影響することを実験的に証明した。構造特異的膜相互作用について近年周術期鎮痛薬として注目される解熱鎮痛剤等にも広げて検討した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

薬物の機序的膜相互作用という視点から、後天的な要因によって変化する生体膜脂質組成を同定し、高齢化や生活習慣病が薬物の麻酔作用自体に及ぼす影響について新しい知見を得ることができた。その結果として、従来の患者の体重や年齢だけでなく、生活習慣病合併の有無を加味した麻酔薬の適量を各麻酔患者に設定できれば、まさにテーラーメイド型の麻酔管理という課題に対して基礎研究から応えることになる。

研究成果の概要(英文)：Pharmacological diversity of anesthetics cannot be fully explained by only the direct action on ion channel and receptor. In the light of a novel mechanistic interaction with biomembrane lipid bilayers, we verify the possible relation between individual differences in anesthetic response and lifestyle diseases such as aging, diet, diabetes and cancer, all of which would modify or alter the lipid composition and function of membranes.

Consequently, we found that all the tested anesthetics acted on biomembranes and the relative potencies of membrane action correlated with those of various pharmacological activities. It was experimentally proved that the increase of cholesterol in cell membrane, induced by dietary habits or lifestyle diseases, influenced the chiral activity of anesthetics. We also investigated the structure-specific membrane interactivity of antipyretic analgesics and other drugs which has been the focus of attention in recent years.

研究分野：麻酔学

キーワード：麻酔薬 生体膜相互作用 個人差

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 麻酔薬は鎮静、鎮痛、筋弛緩、健忘、自律神経遮断といった麻酔作用の定義に直接関わるもの以外にも心血管系や呼吸器系への抑制効果など多様な薬理活性を有し、薬理学の中でも特異なものと言える。生物活性・薬理活性物質の作用機序は、特定の機能性タンパク(イオンチャネル、受容体、酵素)との親和性に基づいて解釈されることが多く、全身、ならびに局所麻酔薬もそれぞれ GABA 受容体や Na⁺チャネルとの特異的な相互作用を中心に考えられてきた。しかし一方で、麻酔薬の作用部位は単一ではなく、多くの神経伝達機構が協同的に反応して麻酔という“作用コンプレックス”を作るといふ仮説も存在し、そこには生体膜脂質との相互作用、さらにマイクロドメインの関与も示唆されている。

(2) 生体膜の脂質組成や機能は生命が継続していく上で多くの外的因子に影響を受けながら変化する。後天的な変動要因として、エイジングや食生活によって生体膜脂質二重層を構成するリン脂質の側鎖不飽和脂肪酸/飽和脂肪酸比、あるいはリン脂質に対するコレステロールの相対的組成が変化し、生体膜機能だけでなく膜タンパク活性の決定因子である膜流動性を亢進・低下させる可能性がある。さらに動脈硬化、糖尿病、アルツハイマー病、癌化や癌の悪性化、肥満によるインスリン抵抗性など、生活習慣病によっても細胞膜の様々な脂質組成が正常時とは変化的ことが報告されており、細胞膜を介した細胞内シグナル伝達に影響するとされる。

(3) 現在のバランス麻酔とは患者の状態に合わせて行うテーラーメイド型の麻酔管理の一つであり、鎮静(催眠)鎮痛、筋弛緩作用および有害反射の抑制を複数の種類の麻酔薬を組み合わせることによってその副作用を軽減し、利点を増強する麻酔方法である。しかしながら患者の年齢や体重以外の後天的要因による薬理学的作用への影響について、麻酔作用機序に基づく研究は未だない。

2. 研究の目的

(1) 想定した膜脂質 - タンパク作用機序に基づき、薬物 - 生体膜間相互作用の影響が大きいと考えられる麻酔薬を選定する。さらにそれらの麻酔効果や有害作用の発現とも関連付けながら機序を検討し、薬理学的背景を解析する。

(2) エイジング、食生活、生活習慣病などによる変化を想定した膜脂質組成に調節した生体モデル膜を用い、流動性変化を測定して膜作用機序に基づく各種局所・全身麻酔薬の薬理活性の変動を検証する。それにより、これまで説明できなかった個人差による麻酔薬の作用変化、新規の潜在的有用作用、麻酔関連薬物の作用機序を考察する。

(3) これまでの研究成果に基づき、膜脂質との相互作用を加味した新しい麻酔作用機序に立脚することで麻酔薬応答能の個人差、特に後天的な要因による影響を解析・予測し、それを臨床効果に挿入することでより安全で経済的な周術期麻酔管理の実現を目指す。

3. 研究の方法

(1) リン脂質やコレステロールの標品を用い、各種臓器の細胞膜に準じた脂質組成で生体モデル膜を調製した。

(2) 全身麻酔薬、局所麻酔薬、ならびに麻酔関連の鎮痛薬を臨床濃度で生体モデル膜に作用させた後、蛍光偏光を分析して膜流動性変化を測定し、各薬物の薬理作用との整合性を定量的に解析した。

(3) コレステロールを中心とした加齢や生活習慣病に伴う細胞膜脂質組成の変化を想定し、機序的膜相互作用の変化に基づいて麻酔作用強度が減弱・増強する可能性を検討した。

(4) (1)~(3)で得られたデータを臨床効果に外挿し、膜脂質 - タンパク作用機序の薬理学背景からみた後天的素因の影響を考察した。

4. 研究成果

(1) 基本となる生体膜の調製、ならびに機序的膜相互作用を有する麻酔薬の選定

様々なリン脂質、ならびにコレステロールを用い(図)、麻酔薬の鎮静・鎮痛効果の対象と考えられる中枢、末梢、交感神経など、また有害作用の対象と考えられる心臓、肝臓、腎臓などの各種細胞膜の脂質組成に準じた生体モデル膜を調製した。被験薬物として、全身麻酔薬(鎮静薬):プロポフォール、デクスメドミジン、局所麻酔薬:リドカイン、ロピバカイン、プピバカイン、鎮痛薬:アセトアミノフェン、アスピリン、プレガバリンをそれぞれ調製した膜試料に作用させた。臨床濃度で作用させた後、蛍光偏光法によって膜流動性変化を測定した。被験薬物は一部アスピリンのような例外もあったが、一様に蛍光偏光を減少させ膜流動性を高

める傾向を見せた。全身麻酔薬は中枢神経細胞膜において非常に強い膜作用を有し、一方で麻酔薬の心臓細胞膜における作用は循環抑制効果との機序的関連を強く示唆した。将来的な麻酔におけるマルチモーダル鎮痛の一役を期待されるプレガバリンに関しても末梢神経細胞膜に対してはリドカインの数倍強の膜作用を有することが初めて証明された。これ以外にも多くの薬物に関して、麻酔活性やその他の薬理活性の相対的強度と一致がみられ、構造特異的薬理活性を補完的に説明するものと考えられた。

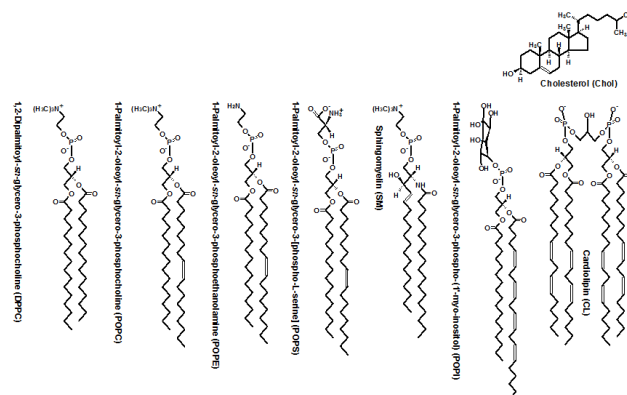


図 生体モデル膜として調製された主な脂質

研究成果の公表

【研究論文】

- *Molecules*, 23: 49, 2018.
- *Hypertension Research*, 40: 811-818, 2017.
- *JA Clinical Reports*, 5: 13, 2019

【会議・学会発表】

- 日本麻酔科学会第 63 回学術集会, 2016, 福岡.
- 日本麻酔科学会第 65 回学術集会, 2018, 横浜.
- 10th Drug Design & Medicinal Chemistry Conference, 2016, Berlin.
- 3rd International Biotechnology, Chemical Engineering and Life Science Conference, 2016, Naha.
- 16th World Congress of Anaesthesiologists, 2016, Hong Kong.
- 2018 International Symposium on Engineering and Applied Science, 2018, Guam.

(2) 細胞膜コレステロールの増加と立体特異的薬理活性

エイジング、食生活、生活習慣病など後天的素因により影響を受ける膜脂質として、不飽和脂肪酸やコレステロールに着目した。特に後者の神経細胞膜脂質組成比を増加させると、プロポフォル、デクスメトミジン、ロピバカイン、アセトアミノフェンの膜流動化作用強度は濃度依存的に増加を認めた。それ以外にも、コレステロールの増加により生体モデル膜はロピバカインやデクスメトミジンの立体異性体を識別できるようになり、この立体異性体に特異的な膜活性もそれぞれの薬理活性と相関した。以上より、細胞膜脂質組成におけるコレステロールの増減は構造特異的ばかりでなく、立体特異的薬理作用にも関与することが示唆された。コレステロールは多くが食事により摂取され、その増減は心血管系疾患や糖尿病の病態ばかりでなく、癌細胞の誕生や死についても影響する。後天的素因によるコレステロール組成の変化に基づく膜活性が麻酔作用強度を減弱・増強する可能性がある。

研究成果の公表

【研究論文】

- *Reviews and Reports Press*, 2: 44-54, 2018.
- *Journal of Advances in Medicine and Medical Research*, 29: 1-15, 2019.

【会議・学会発表】

- 日本麻酔科学会第 64 回学術集会, 2017, 神戸.
- 19th International Conference on Pharmacology, Medicinal and Pharmaceutical Sciences, 2017, Rome.
- 2017 International Biotechnology, Chemical Engineering and Life Science Conference, 2017, Naha.
- EuroSciCon Conference on Chemistry 2018, 2018, Paris.

(3) 薬物の鎮痛・解熱作用への膜相互作用の関与、ならびに発展的臨床研究への糸口

薬理活性と膜相互作用の相関に関しては、機序不明とされるアセトアミノフェンやこれまで cyclooxygenase 阻害を中心に機序論が展開されてきた non-steroidal anti-inflammatory drugs 等においても一部認められた。今後、それらの膜作用が鎮痛効果に影響するのか、それとも他の有害作用（肝障害、腎障害）に反映されるのかを検討する道筋をつけた。それに加えて、臨床的鎮痛効果との相関を見るべく、評価法についても検討した。

研究成果の公表

【研究論文】

- *Journal of Advances in Medicine and Medical Research*, 31: 1-30, 2019.
- *Anaesthesia, Pain and Intensive Care*, 21: 301-305, 2017.
- *Journal of Anesthesia*, 32: 403-408, 2018.

【会議・学会発表】

- 日本麻酔科学会第66回学術集会, 2019, 神戸.
- 2019 International Congress on Natural Sciences and Engineering, 2019, Fukuoka.
- 18th Edition of International Conference and Exhibition on Pharmaceuticals and Novel Drug Delivery Systems, 2019, Warsaw.
- 2020 International Congress on Natural Sciences and Engineering, 2020, Nagoya.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Tsuchiya H, Mizogami M	4. 巻 2(1)
2. 論文標題 Hypothetical Review: Herbs Affect Anesthesia by the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Interactions of Herbal Phytochemical Components with Anesthetic Agents	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Reviews and Reports Press	6. 最初と最後の頁 44-54
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.28964/RevRepPress-2-105	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Matsuki Y, Sukenaga N, Miyagi K, Tsunetoh T, Mizogami M, Shigemi K, Maeda L, Hirose M	4. 巻 32(3)
2. 論文標題 Reliability and Validity of the Japanese Translation of the DN4 Diagnostic Questionnaire in Patients with Neuropathic Pain	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Anesthesia	6. 最初と最後の頁 403-408
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00540-018-2495-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Matsuki Y, Mizogami M and Shigemi K	4. 巻 5
2. 論文標題 Sudden Cardiac Arrest Due to Coronary Vasospasm in a Patient with Wolff-Parkinson-White Syndrome During Brain Surgery: A Case Report	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 JA Clinical Reports	6. 最初と最後の頁 13
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s40981-019-0233-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Tsuchiya H, Mizogami M	4. 巻 23(1)
2. 論文標題 Discrimination of Stereoisomers by Their Enantioselective Interactions with Chiral Cholesterol-Containing Membranes	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 pii: E49
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/molecules23010049	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Tsugita K, Matsuki Y, Murakami T, Mizogami M, Shigemi K	4. 巻 21 (3)
2. 論文標題 A Randomized Controlled Trial to Verify the Efficacy of Alkalinized Local Anesthetics in Ultrasound-Guided Supraclavicular Brachial Plexus Block	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Anaesthesia, Pain & Intensive Care	6. 最初と最後の頁 301-305
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Obata Y, Mizogami M, Singh S, Nyhan D, Berkowitz DE, Steppan J, Barodka V	4. 巻 40
2. 論文標題 Ejection Time: Influence of Hemodynamics and Site of Measurement in the Arterial Tree	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Hypertension Research	6. 最初と最後の頁 811-818
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/hr.2017.43	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Mizogami M, Tsuchiya H	4. 巻 29
2. 論文標題 Membrane Interactivity of Anesthetic Adjuvant Dexmedetomidine Discriminable from Clonidine and Enantiomeric Levomedetomidine	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Advances in Medicine and Medical Research	6. 最初と最後の頁 1-15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.9734/JAMMR/2019/v29i1130142	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tsuchiya H, Mizogami M	4. 巻 31
2. 論文標題 Membrane Interactivity of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Literature Review	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Advances in Medicine and Medical Research	6. 最初と最後の頁 1-30
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.9734/jammr/2019/v31i930320	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計14件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 10件）

1. 発表者名 溝上真樹、土屋博紀、竹内健二、神澤聖一、佐上祐介、重見研司
2. 発表標題 マルチモーダル鎮痛に用いられる種々の薬物に関する機序的膜作用の特徴
3. 学会等名 日本麻酔科学会第65回学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tsuchiya H, Mizogami M, Shigemi K
2. 発表標題 Structure-Specific Membrane Action of Phytochemicals Responsible for Their Bioactivities
3. 学会等名 International Symposium on Engineering and Applied Science (2018 ISEAS) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tsuchiya H, Mizogami M
2. 発表標題 Study in Medicinal Chemistry of Receptor-Acting Drugs: Their Membrane Interactivity Specific to Chemical Structures
3. 学会等名 International Congress on Natural Sciences and Engineering (2019 ICNSE) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 溝上真樹、早淵光代、早淵由朗、重見研司、土屋博紀
2. 発表標題 デクスメドミジンの機序的膜作用 () : 立体異性体の識別に関与する特異的膜部位と膜ステロール構造
3. 学会等名 日本麻酔科学会第64回学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Mizogami M, Tsuchiya H, Hayabuchi Y, Shigem K.
2. 発表標題 Differentiation of Drug Stereoisomers by Their Stereostructure-Selective Membrane Interactions as One of Pharmacological Mechanisms
3. 学会等名 19th International Conference on Pharmacology, Medicinal and Pharmaceutical Sciences (ICPMS 2017) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Tsuchiya H, Mizogami M, Shigem K.
2. 発表標題 Stereospecific Effects of Cholesterol on Membrane Property and Drug Action
3. 学会等名 International Biotechnology, Chemical Engineering and Life Science Conference (2017 IBCELC) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 溝上真樹、松木悠佳、重見研司、土屋博紀
2. 発表標題 テクスメドミジンの機序的膜作用() : 脂質組成に依存して立体異性体間で識別できる膜相互作用
3. 学会等名 日本麻酔科学会第63回学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Tsuchiya H, Mizogami M
2. 発表標題 Differentiation of Enantiomers for Drug Design: Enantioselective Interactions of Drugs with Chiral Membranes as Their Pharmacological Target
3. 学会等名 10th Drug Design and Medicinal Chemistry Conference (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Tsuchiya H, Mizogami M
2. 発表標題 Interaction of Anesthetic Agents with Neuro-Active Indoleamine-Aldehyde Condensation Products
3. 学会等名 3rd International Biotechnology, Chemical Engineering and Life Science Conference (IBCELC) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Mizogami M, Tsuchiya H, Shigemi K
2. 発表標題 Enantiomers of Anesthetic Agent Are Discriminated by Their Interactivity with Chiral Lipid
3. 学会等名 16th World Congress of Anaesthesiologists (WCA) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 溝上真樹、土屋博紀、畑中奈津実、越川 桂、山田宏和
2. 発表標題 マルチモーダル鎮痛に用いられる薬物の膜相互作用(): 多様な適応薬が共有する膜流動性修飾用
3. 学会等名 日本麻酔科学会第66回学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tsuchiya H, Mizogami M
2. 発表標題 Stereospecific Membrane Interactions of Drug Stereoisomers at Clinically Relevant Concentrations
3. 学会等名 EuroSciCon Conference on Chemistry 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tsuchiya H, Mizogami M
2. 発表標題 Membrane Interactivity Shared by Different Drugs That Act on Membrane-Associated Receptor, Ion Channel and Enzyme: A Tool for Screening Lead Compounds
3. 学会等名 18th Edition of International Conference and Exhibition on Pharmaceutics and Novel Drug Delivery Systems (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mizogami M, Tsuchiya H
2. 発表標題 Medicinal Chemistry of Non-Steroidal Anti-Inflammatory and Antipyretic Drugs: Characterization of Their Interactivity with Lipid Bilayer Membranes
3. 学会等名 International Congress on Natural Sciences and Engineering (2020 ICNSE) (国際学会)
4. 発表年 2020年

〔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	土屋 博紀 (Tsuchiya Hironori) (30131113)	朝日大学・その他部局等・名誉教授 (33703)	