

令和 2 年 5 月 31 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K10964

研究課題名(和文)術後痛に対する全身麻酔薬およびTRPチャネルの関与の検討

研究課題名(英文)The effect of general anesthetics and TRP channels on postoperative pain

研究代表者

辛島 裕士(Karashima, Yuji)

九州大学・医学研究院・准教授

研究者番号：80380434

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)：本研究は、全身麻酔薬の術後痛への影響およびTRPチャネル、特に炎症性疼痛への影響が示唆されているTRPA1の関与を、主に電気生理学的手法および行動薬理学的手法を用いて調べることを目的とした。しかし、静脈麻酔薬プロポフォルと吸入麻酔薬イソフルランがTRPA1を活性化することは明らかになったが、研究計画・手法の問題により術後痛との関連を解明することはできなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

術後痛、特に術後遷延性疼痛は患者のQOLを損ねる大きな問題であり、その治療法への方策は重要な課題の一つであると考えられる。TRPA1をターゲットにした本研究では齧歯類とヒトでは反応に差があることが明らかになった。そのため、TRPA1をターゲットとする研究においては齧歯類を用いた研究がヒトの治療に繋がるものになるのかが不明であり、今後は研究手法を抜本的に変更し、齧歯類を用いないプロトコルを立案する必要がある。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to investigate the effect of general anesthetics and TRP channels, especially TRPA1 which has been shown to be involved in the inflammatory pain, on postoperative pain by using the electrophysiological and the ethopharmacological methods. Although, the effects of an intravenous anesthetic propofol and an inhaled anesthetic isoflurane on TRPA1 were apparent in the rat dorsal horn of the spinal slice preparations by using the patch clamp recordings, the relationship between TRPA1 activity and postoperative pain could not be revealed due to technical and protocol problems.

研究分野：麻酔

キーワード：TRPA1 麻酔薬

## 1. 研究開始当初の背景

術後痛、特に術後慢性痛は患者の QOL を損ねる大きな問題であるが、麻酔薬と術後痛の関連はほとんど検討されていない。近年、術中の全身麻酔において用いられる吸入麻酔薬のデスフルランとイソフルランおよび静脈麻酔薬のプロポフォールが侵害受容チャンネルである TRPA1 および TRPV1 に作用することが報告された。これらチャンネル、特に TRPA1 は炎症の増悪にも関与するとされる。炎症は、侵害受容性疼痛を主体とする術後急性痛および神経傷害性疼痛を主体とする慢性痛のいずれにも関与する。従って、麻酔薬の選択により炎症の程度、ひいては術後痛の程度が変わる可能性がある。

## 2. 研究の目的

吸入麻酔薬であるイソフルレン、セボフルレンおよび静脈麻酔薬であるプロポフォールの術後痛、特に術後慢性痛への影響を検討することを目的とし、その中で TRP チャンネル、特に炎症に関係すると報告されている TRPA1 の術後痛への関与の有無を、慢性痛モデルで検討し明らかにすることを目的とした。

## 3. 研究の方法

- (1) TRPA1 を一過性に発現させた HEK 細胞、もしくは CHO 細胞を用いて、吸入麻酔薬（イソフルレン、セボフルレン）と静脈麻酔薬プロポフォールの TRPA1 に対する反応を、パッチクランプ記録法を用いて解析。
- (2) ラット脊髄スライス標本を用いて、脊髄後角膠様質細胞からパッチクランプ記録法を用いて解析。
- (3) イソフルランによる全身麻酔下で、炎症を惹起する物質である Complete Freund's adjuvant、TRPA1 アゴニストである AITC、もしくはコントロールの vehicle を片側の hind paw に注入した群、さらにもう一群は、脊髄くも膜下腔に TRPA1 のアンタゴニストである HC-030031 を麻酔中のみに投与しながら同様の処置を施したモデルラットを作成し、3 日後に von Frey テストで機械刺激を加え、痛みを評価。

## 4. 研究成果

- (1) マウス TRPA1 (mTRPA1) では低濃度でチャンネル活性、高濃度ではチャンネル抑制という特徴的な反応がみられたが、ヒト TRPA1 (hTRPA1) では高濃度でのチャンネル抑制が観察されなかった。またチャンネル特性の解析により、mTRPA1 での高濃度プロポフォールによるチャンネル抑制は、チャンネルコンダクタンスが低下することと、チャンネルの開閉が高頻度で繰り返されることによる開口時間の短縮の 2 つの特性によりおこることが分かった。そしてこの特性は hTRPA1 では観察されないことが明らかになった。また、イソフルランでも同様に mTRPA1 と hTRPA1 では反応性に違いがあることが明らかになった。なお、セボフルランは TRPA1 活性化を引き起こさないことも明らかになった。
- (2) ラット脊髄スライス標本を用いて、脊髄後角膠様質細胞からパッチクランプ記録法を用い

て解析すると、吸入麻酔薬であるイソフルラン投与により興奮性シナプス後電位（EPSC）の増大がみられたものでは、TRPA1 のアゴニストである AITC でも同様に EPSC の増大がみられ、イソフルランが TRPA1 を活性化することが示唆された。

- (3) 上記、研究方法（3）に示したプロトコールでは、HC-030031 投与量の設定が予定外に定まらず、最終的に設定した濃度を用いての検討では目標とする結果を得ることはできなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 辛島 裕士	4. 巻 24(4)
2. 論文標題 炎症性疼痛とTRPA1	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 日本ペインクリニック学会誌	6. 最初と最後の頁 308-317
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） <a href="https://doi.org/10.11321/jjssp.17-0008">https://doi.org/10.11321/jjssp.17-0008</a>	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 辛島 裕士	4. 巻 第65巻増刊
2. 論文標題 TRPチャンネルと痛み	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 麻酔	6. 最初と最後の頁 S85-S95
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 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 1件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 辛島 裕士
2. 発表標題 TRPチャンネルと痛み
3. 学会等名 日本麻酔科学会第63回学術集会（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 辛島 裕士
2. 発表標題 炎症性疼痛とTRPチャンネル
3. 学会等名 日本ペインクリニック学会第50回大会
4. 発表年 2016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	塩川 浩輝  (Shiokawa Hiroaki)  (30572490)	九州大学・大学病院・助教    (17102)	