

平成 22 年 4 月 10 日現在

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2007～2010

課題番号：19592093

研究課題名（和文）有機リン剤（農薬・神経剤）中毒に対する治療薬・予防薬の神経学的作用機序の解明.

研究課題名（英文）Effects of atropine and pralidoxime on neuronal actions of paraoxon in rat brain.

研究代表者

成松 英智 (NARIMATSU EICHI)

札幌医科大学・医学部・准教授

研究者番号：70295343

研究代表者の専門分野：救急医学，集中治療学，麻酔科学，神経生理学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・救急医学

キーワード：パラオキソン，アトロピン，プラリドキシム，海馬スライス，シナプス伝達

1. 研究計画の概要

本研究の目的は、有機リン剤による ChE 阻害で生じた中枢神経系機能失調に対する各種中毒治療薬の失調回復作用の機序解析と有効性評価である。

海馬スライス標本の CA1 ニューロンおよび延髄スライス標本の呼吸ニューロンの機能に対する paraoxon (有機リン系 ChE 阻害薬) の影響を電気生理学的に明らかにし、これを ChE 阻害薬中毒の神経学的モデルとする。次にその影響に対する各種治療・予防薬 (atropine: ムスカリン型 ACh 受容体遮断薬, pralidoxime: オキシム剤) の中毒作用抑制効果を検証し、治療作用機序の詳細を明らかにする。特に有機リン系 ChE 阻害薬投与と治療薬投与の時間的關係と治療薬の中毒作用抑制効果の關係を明らかにし、それぞれの治療薬あるいは予防薬としての効果および効果に及ぼす時間的要因を評価する。

2. 研究の進捗状況

目的：グルタミン酸興奮性シナプス伝達および神経細胞興奮性に対する paraoxon の作用、およびこれらに対する atropine と pralidoxime の治療的影響を明らかにする。

方法：ラット海馬スライスを用いた電気生理学的実験を行った。細胞外微小電極法 (MEA system) を用い、Scheffer collateral を電気刺激 (0.1 Hz) して CA1 領域に発生させた field

EPSP (fEPSP; 錐体細胞樹状突起上の EPSP を反映) および population spike (PS; 錐体細胞体上の活動電位を反映) を同時記録した。薬物は、灌流人工髄液に溶解し細胞外から投与した。

結果：Paraoxon は fEPSP を抑制した。また paraoxon は PS を変動 (抑制あるいは増強) させたが、その変化は有意ではなかった。これらは wash out では回復せず不可逆的であった。PS および fEPSP に対する paraoxon の作用は、atropine 前投与および同時投与により抑制された。Atropine 後投与は、fEPSP に対する paraoxon の作用を抑制したが、PS に対するそれには影響しなかった。Pralidoxime 前投与は、PS および fEPSP に対する paraoxon の作用を抑制した。しかし pralidoxime 同時投与および後投与は、PS および fEPSP に対する paraoxon の作用に影響しなかった。

考察：これらの実験結果は、1) paraoxon が mACh 受容体を介して神経細胞機能に影響していること、2) atropine および pralidoxime は早期に作用させた方がより強く paraoxon の作用を抑制できること、を示している。これらは有機リン中毒に対する atropine および pralidoxime の治療的投与は早期の方がより有効という臨床的事実と矛盾しない。

3. 現在までの達成度

海馬スライス実験については、②おおむね順調に進展している。論文掲載に必要なデータの90%は得られている。

延髄スライス実験については、③やや遅れている。その理由は、延髄スライス pre-Botzinger complex からの自発発火記録の安定化に時間を要しているためである。

4. 今後の研究の推進方策

(1) 海馬スライス実験については、論文掲載に必要な補足データを得て、研究を完成させる。

(2) 延髄スライス実験については、自発発火の記録安定化を早急に完成させ、その後、それに対する paraoxon, atropine, pralidoxime 等の作用の検証を海馬スライス実験同様のプロトコールで施行する。

5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計2件)

1) Nishikawa K, Narimatsu E, Igarashi M, Namiki A. Effects of sepsis on the neuromuscular blocking actions of d-tubocurarine on rat adductor and abductor laryngeal muscles. J Anesth 2009; 23: 520-525. (査読あり)

2) Narimatsu E, Niiya T, Kawamata M, Namiki A. Adenosine and adenosine uptake inhibitors potentiate the neuromuscular blocking action of rocuronium mediated by adenosine A₁ receptors in isolated rat diaphragms. Acta Anesth Scand 2008; 52: 1415-22. (査読あり)

[学会発表] (計4件)

1) 成松英智. -筋弛緩拮抗はどのようにすればいいの-筋弛緩拮抗時の神経筋伝達 (シンポジウム). 第56回日本麻酔科学会学術集会: 2009. 8. 16-18: 神戸.

2) Narimatsu E, Niiya T, Kawamata T, Namiki A, Asai Y. Effects of an organophosphate and an oxime on the neuromuscular blocking action of rocuronium. In: 2008 Annual Meeting, American Society of Anesthesiologists: 2008 Oct. 18-22: Orlando, USA.

3) 成松英智, 新谷知久, 並木昭義, 浅井康文. 海馬興奮性シナプス伝達に対する有機リン系コリンエステラーゼ阻害薬の影響. 第36回日

本救急医学会総会. 2008. 10. 13-15: 札幌

4) 成松英智. 筋弛緩薬を正しく理解しようーロクロニウムの臨床的有用性ー筋弛緩薬の基礎 (シンポジウム). 第30回日本麻酔・薬理学会: 2008. 6. 21: 京都

[図書] (計2件)

1) 新谷知久, 成松英智. 第6章-特殊な状態・病態におけるロクロニウムの使い方と留意点, (1) 肝臓・腎臓障害および移植術. 大下修造, 他編, すぐに役立つロクロニウムの上手な使い方. 日本臨床麻酔学会誌編集室, 2008, 101-109.

2) 成松英智, 新谷知久. 第6章-特殊な状態・病態におけるロクロニウムの使い方と留意点, (2) 重症筋無力症・筋疾患などの神経筋疾患. 大下修造, 他編, すぐに役立つロクロニウムの上手な使い方. 日本臨床麻酔学会誌編集室, 2008, 110-119.

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

○取得状況 (計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

[その他]