

令和 5 年 5 月 30 日現在

機関番号：13501

研究種目：国際共同研究加速基金（国際共同研究強化(A））

研究期間：2020～2022

課題番号：19KK0417

研究課題名（和文）アミオダロンの鎮痛作用および感覚神経選択性の検証

研究課題名（英文）Analgesic effects and sensory neuron selectivity of amiodarone

研究代表者

古藤田 眞和（Kotoda, Masakazu）

山梨大学・大学院総合研究部・講師

研究者番号：30530133

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 11,700,000円

渡航期間： 12ヶ月

研究成果の概要（和文）：各種マウスモデルを用いてアミオダロンの麻酔作用や感覚神経細胞・およびその他の細胞へ作用を検証した。アミオダロンの傍神経投与は既存の局所麻酔薬と比較し長時間の麻酔作用を示した。カプサイシンの共投与は知覚遮断時間を選択的に延長させ、感覚神経細胞に特異的なチャネルを介した薬剤の侵入促進と考えられた。炎症性疼痛モデルではアミオダロンはより低濃度で疼痛を改善した。アミオダロンの類縁化合物においても鎮痛作用・抗不整脈作用の検証を行った。ディデオドアミオダロンは強力で持続する麻酔作用を持つが局所炎症を誘発した。またアミオダロンと同等の抗不整脈作用を示したが、半数致死量はアミオダロンより有意に低かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

麻薬性鎮痛薬を始めとして現在数多くの鎮痛薬が臨床の場で使用されているが、呼吸抑制や依存性など依然として課題が多い。副作用の少ない新規鎮痛薬の発見・開発が切望されている。本研究成果は、アミオダロンおよびその類縁化合物が潜在的に麻酔作用・鎮痛作用を有することを示唆しており、カプサイシンなどのTRPチャネル開口薬との併用や、炎症性疼痛などターゲットとなる病態を絞った使用法により、既存の鎮痛薬や麻酔薬と比較し、強力で長時間の作用が得られる可能性を示している。

研究成果の概要（英文）：Anesthetic profiles and effects on the sensory neurons and other cells were evaluated using various murine models. Peri-neural administration of amiodarone showed longer anesthetic effect, compared with commonly-used local anesthetics. Co-administration with capsaicin selectively prolonged the anesthetic effects on sensory neurons, indicating that capsaicin facilitated TRPV1 channel-mediated entry of amiodarone into the neurons. Amiodarone showed analgesic effects at even lower doses in inflammatory pain models. Amiodarone derivatives were also tested for the analgesic and antiarrhythmic profiles. Among the drugs tested, dideiodoamiodarone showed potent and long-lasting anesthetic effects as well as local toxicity. Dideiodoamiodarone showed amiodarone-like antiarrhythmic profiles. However, the LD50 was significantly lower than that of amiodarone.

研究分野：疼痛

キーワード：アミオダロン

1. 研究開始当初の背景

疼痛は外傷や感染のみならず血管障害や悪性腫瘍など様々な病態に随伴する極めて一般的な症状である。疼痛は生体防御機構としての重要な側面を有す一方で、原疾患の治癒後も長期に残存することも稀ではなく、しばしば精神的苦痛や身体機能制限の原因となる。麻薬系鎮痛薬は現在使用されている鎮痛薬のうち最も強力な鎮痛作用を有す薬剤種であるが、呼吸抑制などの重大な副作用や高い依存性が問題となる。ステロイドや非ステロイド性消炎鎮痛薬、アセトアミノフェンなど麻薬以外の鎮痛薬も数多く存在するが、いずれも十分な効果が得られないか、副作用のために使用は制限される。このような現状を踏まえ、副作用や依存性のない新規の非麻薬性鎮痛薬の開発が望まれている。

アミオダロンは Vaughan-Williams 分類 群に分類される抗不整脈薬であり、様々な難治性不整脈の治療や心肺蘇生において世界的に広く使用されている。その薬理作用は多岐に渡り、K⁺チャンネル阻害、Na⁺チャンネル阻害、Ca²⁺チャンネル阻害、Na⁺-K⁺-ATPase 阻害、Na⁺/Ca²⁺交換系阻害、さらには炎症性サイトカイン産生抑制やアドレナリン受容体阻害なども有す。2013年より日本においても心肺蘇生時の使用が可能となり、アメリカ心臓協会心肺蘇生ガイドラインでも第二選択薬となっていることから、国内外での使用が増加している。

アミオダロンは鎮痛薬として使用できる可能性を有しているが、その機序や有用性・また細胞選択性などはこれまでに十分検証されていない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、アミオダロンおよびその類縁化合物の鎮痛作用や細胞選択性などを検証し、そのメカニズムを明らかにすることで、副作用の少ない新規鎮痛薬や鎮痛法の開発への基盤を構築することである。

3. 研究の方法

種々の疼痛モデル・麻酔モデル・不整脈モデルなどを用いて、アミオダロンおよびその類縁化合物の鎮痛作用・麻酔作用・細胞選択性を検証する。疼痛モデルには皮膚切開モデル・紫外線照射モデル・炎症誘発物質起因性疼痛モデル・坐骨神経結紮モデルなどを使用し、麻酔モデルには局所投与・傍神経投与・脊髄くも膜下投与・全身投与・点眼・塗布などのモデルを使用して網羅的に薬理作用を検証する。皮膚切開モデルでは、全身麻酔下にマウスの足底に5-6mmの皮膚切開を行い、7日後まで行動観察や神経学的評価、および組織学的評価・分子細胞学的評価を行う。紫外線照射モデルでは全身麻酔下にマウスの足底に紫外線照射機を用いて500mJ/cm² (20mW/cm²) の照射を行う。炎症誘発物質起因性疼痛モデルでは完全フロイントアジュバンド、ガイモサンなどを投与して組織炎症と炎症性疼痛を誘発する。坐骨神経結紮モデルでは片側の坐骨神経を結紮して神経障害性疼痛を誘発する。麻酔モデルにおいて、傍神経投与は全身麻酔下に大腿背側に小切開を行い、坐骨神経を同定して神経鞘周囲に薬液を注入する。感覚機能・運動機能を Pinprick テストや von Frey テスト、Tow spread テストなどでそれぞれ評価し、経時的な薬理作用を検証する。脊髄くも膜下投与はマウス・ラットでは単回投与、ウサギでは脊髄くも膜下腔にカテーテルを留置して薬剤を投与する。各種行動観察法（上記 von Frey 法などの古典的な脊髄反射の誘発による評価法に加えて、下肢荷重バランス評価、自発運動量評価なども施行する）により知覚神経遮断作用・運動神経遮断作用およびその選択性を検証する。また組織学的手法（HE 染色や蛍光免疫染色など）や分子細胞学的評価（炎症性メディエータ発現・産生評価）により組織炎症の有無や程度を評価する。酸解離定数の高いアミオダロンおよびその類縁化合物は生体内で主に荷電状態で存在すると考えられる。大口径チャンネルの開口を介しての細胞内侵入、およびナトリウムチャンネルの細胞内結合部への結合促進の有効性を検証するため、TRP チャンネル開口薬を使用する。さらに、神経細胞以外の興奮性細胞として、心筋細胞への作用も検証する。動物モデルでは、全身麻酔下にマウスに経食道パーストペーシングを行い心房細動を誘発し、薬剤の抗不整脈作用を検証する。脊髄後根神経節細胞・脳神経細胞・心筋細胞を用いて、アミオダロンおよびその類縁化合物の細胞内外投与によるナトリウムチャンネル阻害作用を検証する。

4. 研究成果

各種麻酔モデル・疼痛モデルを用いてアミオダロンの麻酔作用・鎮痛作用の検証を行った。坐骨神経ブロックモデルにおいてアミオダロンの単剤投与は、既存の局所麻酔薬であるブピバカインと比較し長時間の感覚・運動遮断作用を示した。さらに、TRPV1 チャンネルの開口薬である Capsaicin の共投与はアミオダロンの知覚遮断時間を選択的に延長させ、運動遮断時間には有意な影響はなかった。酸解離定数の高いアミオダロンは生体内で正に荷電した状態で存在すると考えられ、この荷電は細胞膜を通過する際の障壁となるが、Capsaicin による感覚神経細胞に特異的な大口径チャンネルの開口により感覚神経細胞への選択的な侵入促進・遮断作用が生じ

たとえられた。ザイモサンの足底投与による炎症性疼痛モデルを用いた検証では、アミオダロンはより低濃度で圧刺激・熱刺激に対する反応閾値の低下を改善した。また、本実験で使用した低濃度でのアミオダロンは組織炎症・浮腫を悪化させなかった。アミオダロンの類縁化合物においても疼痛作用・抗不整脈作用の検証を行った。探索した化合物のうち、ディデオドアミオダロンは各種麻酔モデル・疼痛モデルにおいて強力な麻酔作用・鎮痛作用を示したが、組織炎症を惹起しやすいことが判明した。また、ディデオドアミオダロンはアミオダロンと同等の心房細動抑制作用を有することが確認された。本化合物はヨードを含まないためヨードに起因する副作用の懸念がないが、半数致死量がアミオダロンより有意に少なく、臨床上のトレードオフとなると考えられた。

5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 Kotoda M, Matsuoka T, Wada K, Jayakar S, Ino H, Kawago K, Kumakura Y	4. 巻 13
2. 論文標題 Amiodarone Provides Long-Lasting Local Anesthesia and Analgesia in Open-State Mouse Nociceptors	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Pharmacology	6. 最初と最後の頁 872477
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fphar.2022.872477. eCollection 2022	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 該当する

〔学会発表〕 計0件

〔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
主たる渡航先の主たる海外共同研究者	ウールフ クリフォード (Woolf Clifford)	ボストン小児病院・ハーバード医学大学院・Neurology and Neurobiology・Professor	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------