

令和 2 年 5 月 14 日現在

機関番号：13501

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11044

研究課題名（和文）アミオダロンの脳保護作用の検証

研究課題名（英文）Neuroprotective effects 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・助教

研究者番号：30530133

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）：遠位局所脳虚血モデルにおいて、アミオダロンの虚血前投与がNaチャンネル阻害を介して脳保護作用を発揮することを示した。一方で広範脳虚血低酸素モデルを用いた実験ではアミオダロンは有意に神経学的予後を悪化させた。アミオダロンの薬理作用は複雑であり、種々のNa輸送系を介して細胞内外のNaイオンバランスに作用する。アミオダロンの脳組織への作用は脳虚血発生機序・障害程度・投与タイミングなどの条件に依存することが示された。また上記研究に、アミオダロン投与マウスにおいて疼痛反応が軽減されることに気づき、疼痛試験を用いて、アミオダロンがNaチャンネル阻害を介する鎮痛作用も有することを検証・確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

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において広く使用されている。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、使用の拡大とともに長期的な神経学的機能への作用に関心が高まっている。アミオダロンが投与される、重症不整脈や心肺停止を来した患者には脳血管障害・虚血性心疾患・外傷などを含む多くの重大疾患の併存が認められ、これらの併存疾患の兆候となる疼痛反応へのアミオダロンの作用およびその機序の解明にも大きな意義がある。

研究成果の概要（英文）：In the experiment using the distal middle cerebral artery occlusion model, amiodarone pre-treatment attenuated brain injury and improved functional outcomes via blocking the sodium channels without affecting hemodynamic parameters. In contrast, amiodarone exacerbated brain injury and neurological outcomes in the experiment using the severe hypoxic–ischemic brain injury model. Severe brain sodium accumulation and brain edema were associated with the detrimental effects of amiodarone. These results suggested that amiodarone at the clinical dose can both attenuate and exacerbate brain injury after ischemic insult by affecting sodium ion transportation depending on the clinical situation. In addition, analgesic effects of amiodarone were tested in a separate experiment. Amiodarone induced analgesic responses in a dose-dependent manner likely by blocking voltage-gated sodium channels. These results indicate that clinical doses of amiodarone can also affect nociception.

研究分野：麻酔科学

キーワード：アミオダロン

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

アミオダロンは心肺蘇生および難治性不整脈の治療において広く使用されている抗不整脈薬であるが、その作用は K チャネル阻害だけではなく Na チャネル阻害、Ca チャネル阻害、Na⁺-K⁺-ATPase 阻害、Na⁺/Ca⁺⁺交換系阻害、さらにはサイトカイン産生調節、アドレナリン受容体阻害など多岐にわたる。これらの個々の薬理学的作用は脳神経保護につながるものが近年相次いで報告されており、これらの作用をすべて持つアミオダロンは、潜在的に直接的な脳保護作用を持つ可能性があるが、これまでに検証されていない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、異なる実験的脳虚血モデルを用いてアミオダロンの脳保護作用を検証し、その機序を解明することである。

3. 研究の方法

異なる実験的脳虚血モデル(遠位局所脳虚血モデル、一過性広範虚血低酸素モデル)を用いて多角的にアミオダロンの脳保護作用を検証する。

組織学的評価(脳梗塞体積・脳浮腫評価)や脳血流測定、神経学的機能欠損スコア、また行動解析(Corner テスト、Body asymmetry テスト)などによる神経学的評価、炎症性サイトカイン発現評価、Na 含有量評価、各種イオンチャネルや受容体刺激薬の使用による経路の評価を行う。

4. 研究成果

マウスの遠位局所脳虚血モデルにおいて、アミオダロンの虚血前投与は脳梗塞巣の減少および神経学的機能の改善を示した。しかし虚血傷害後の投与ではこれらの保護作用は認めなかった。(図1・2)また、アミオダロンの脳保護効果は、電位依存性 Na チャネル開口薬の投与により抑制されたが、アドレナリン 受容体刺激薬の投与では抑制されなかった。このことより、アミオダロンの脳保護作用は少なくとも部分的に電位依存性 Na チャネルの阻害を介していることが考えられた。(図1・2)

図 1

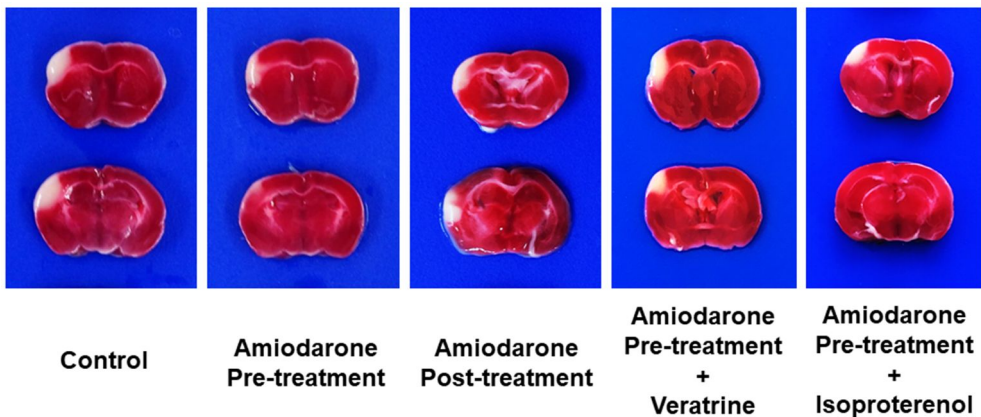
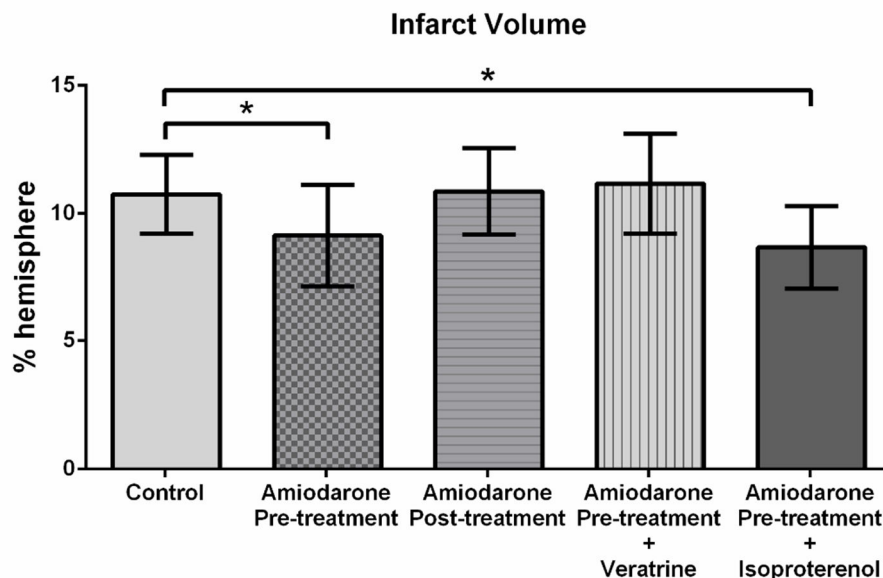


図 2



上記研究成果は論文化して報告した。(Kotoda M, Ishiyama T, Mitsui K, Hishiyama S, Matsukawa T. Neuroprotective effects of amiodarone in a mouse model of ischemic stroke.

次に、広範脳虚血モデルである虚血低酸素脳症モデルを用いてアミオダロンの脳障害への作用を検証した。虚血低酸素脳症は、一過性総頸動脈結紮および低酸素濃度環境への暴露にて作製した。虚血低酸素暴露直後にアミオダロンを投与した群では、コントロール群と比較し有意に神経学的機能が悪く、7日間死亡率が高かった。(図3・4)

図3

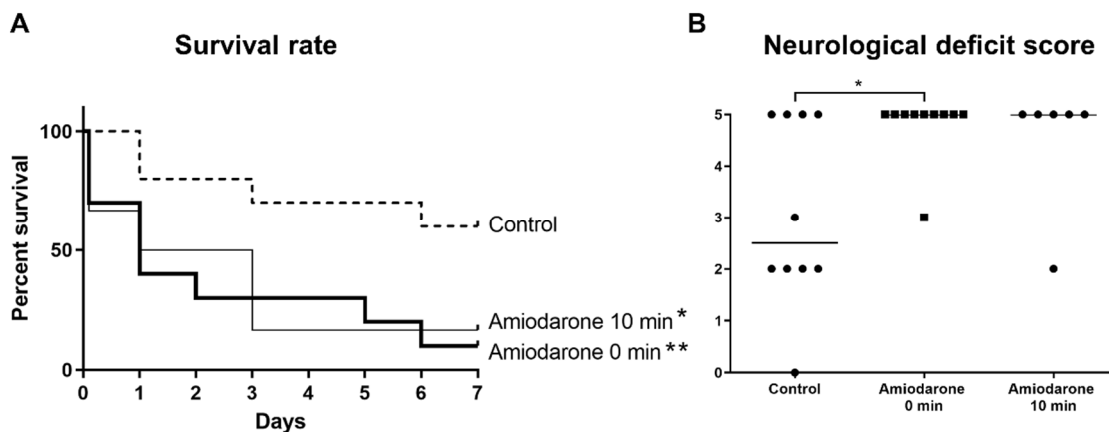
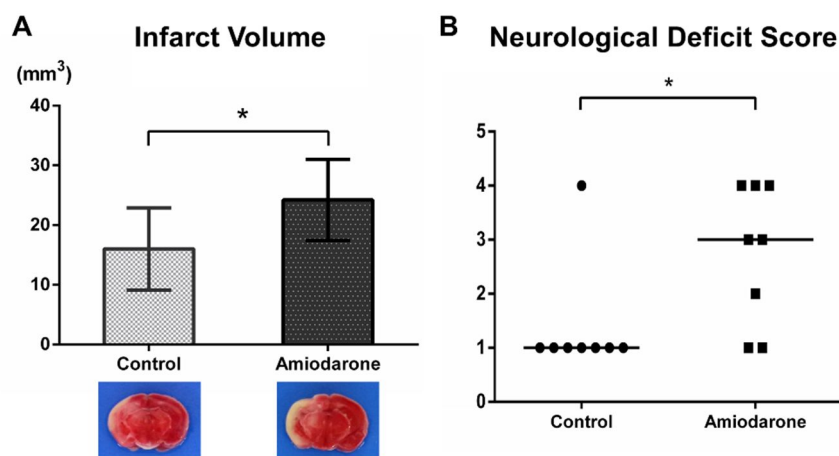
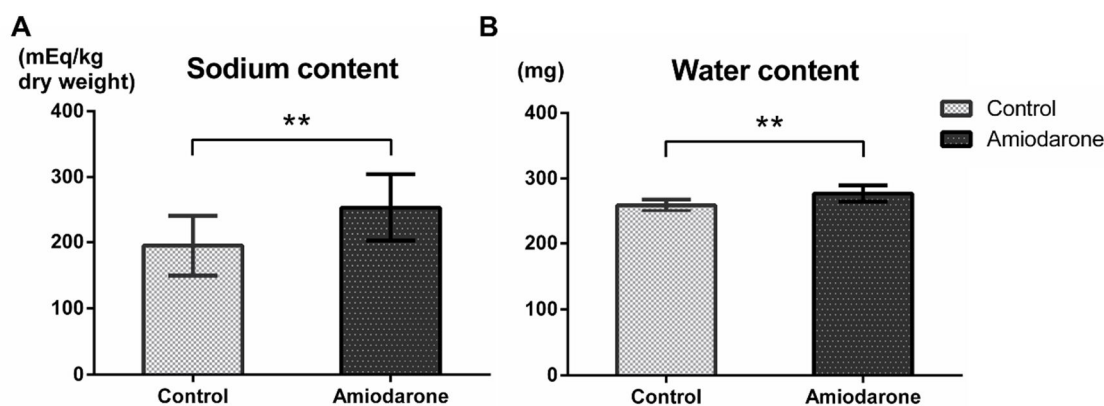


図4



心拍数や血圧などの循環動態には両群で有意差はなかった。組織学的評価および誘導プラズマ発光分析により、アミオダロン投与群でナトリウムおよび水分の組織中の含有量が有意に大きくなること示された。(図5)

図5



アミオダロンの薬理作用は複雑であり、Naチャンネル・Na/Ca交換系・Na⁺-K⁺-ATPaseを介して細胞内外のNaイオンバランスに作用する。今回の研究により、脳虚血発生機序・障害の程度・投与タイミングなど様々な条件により、アミオダロン投与が脳保護的のみならず障害的にも働く可能性があることを示された。

上記研究成果は2018年アメリカ麻酔学会年次学術集会(American Society of Anesthesiologists Annual Meeting 2018)にて発表し、論文として報告した。(Kotoda M,

Hishiyama S, Ishiyama T, Mitsui K, Matsukawa T. Amiodarone exacerbates brain injuries after hypoxic-ischemic insult in mice. BMC Neuroscience. 2019 Dec 21;20(1):62. doi: 10.1186/s12868-019-0544-2.)

また上記研究に、アミオダロン投与群のマウスにおいて全身麻酔の必要量が軽減されることに気づき、ホルマリン試験・酢酸試験・熱刺激試験を用いてアミオダロンの鎮痛作用を検証・確認した。鎮痛作用は電位依存性 Na チャネル開口薬の投与で抑制され、その他のチャネル開口薬およびアドレナリン 受容体刺激薬の投与では抑制されなかった。(図 6・7)

図 6

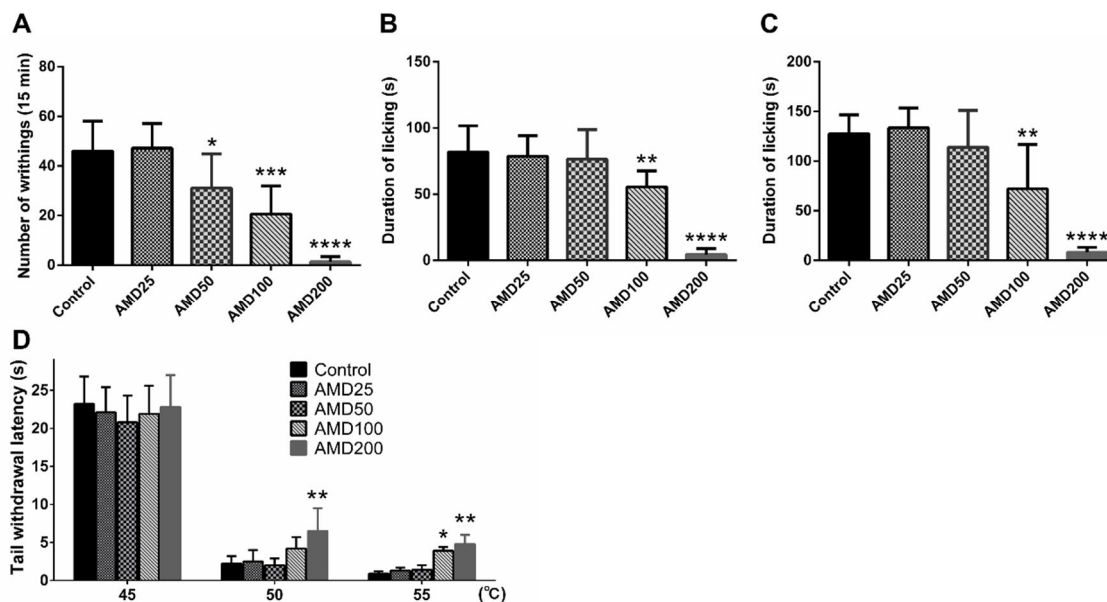
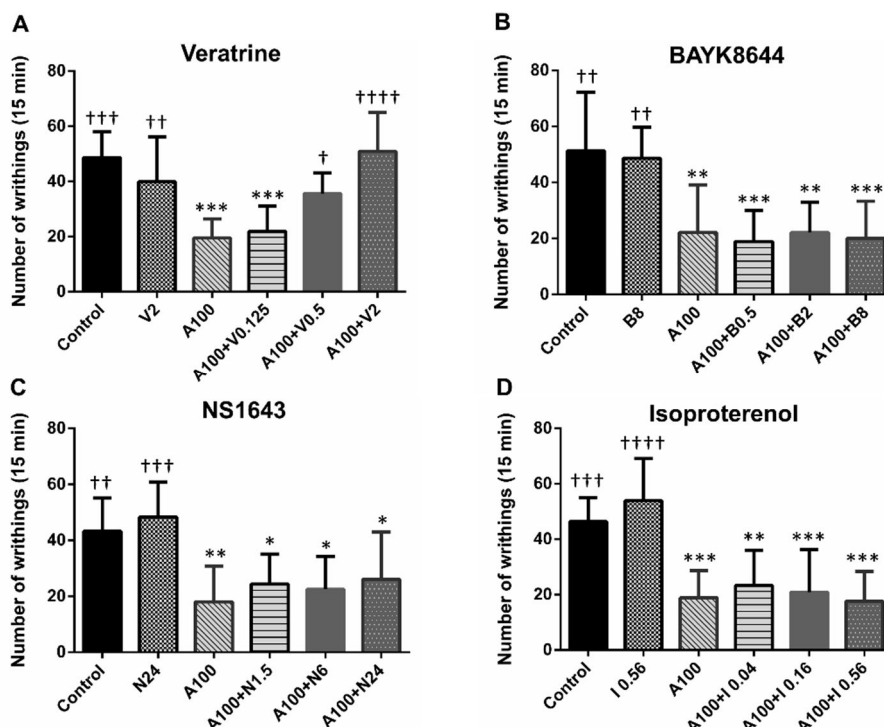


図 7



このことより、アミオダロンは Na チャネル阻害を通じて鎮痛作用を有することが示された。上記研究成果は 2018 年国際疼痛学会年次学術集会 (International Association for the Study of Pain 2018 World Congress on Pain) にて報告し、論文化して報告した。(Kotoda M, Ino H, Kumakura Y, Iijima T, Ishiyama T, Matsukawa T. Analgesic effects of amiodarone in mouse models of pain. Journal of Pain Research. 2019;12:1825-1832. doi: 10.2147/JPR.S196480)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 6件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Kotoda Masakazu, Ishiyama Tadahiko, Mitsui Kazuha, Hishiyama Sohei, Matsukawa Takashi	4. 巻 17
2. 論文標題 Neuroprotective effects of amiodarone in a mouse model of ischemic stroke	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 BMC Anesthesiology	6. 最初と最後の頁 168 ~ 174
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12871-017-0459-3	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
1. 著者名 Hishiyama S, Kotoda M, Ishiyama T, Mitsui K, Matsukawa T.	4. 巻 33
2. 論文標題 Neuroprotective effects of neurotrophin in a mouse model of hypoxic-ischemic brain injury	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Anesthesia	6. 最初と最後の頁 495 ~ 500
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00540-019-02655-z	査読の有無 有
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 該当する
1. 著者名 Kotoda Masakazu, Ino Hirofumi, Kumakura Yasutomo, Iijima Tetsuya, Ishiyama Tadahiko, Matsukawa Takashi	4. 巻 12
2. 論文標題 Analgesic effects of amiodarone in mouse models of pain	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Pain Research	6. 最初と最後の頁 1825 ~ 1832
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/JPR.S196480	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
1. 著者名 Kotoda Masakazu, Hishiyama Sohei, Ishiyama Tadahiko, Mitsui Kazuha, Matsukawa Takashi	4. 巻 20
2. 論文標題 Amiodarone exacerbates brain injuries after hypoxic?ischemic insult in mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Neuroscience	6. 最初と最後の頁 62
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12868-019-0544-2	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 該当する

1. 著者名 Asano Nobumasa, Hishiyama Sohei, Ishiyama Tadahiko, Kotoda Masakazu, Matsukawa Takashi	4. 巻 21
2. 論文標題 Effects of 1-adrenergic receptor blockade on the cerebral microcirculation in the normal state and during global brain ischemia/reperfusion injury in rabbits	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Pharmacology and Toxicology	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/s40360-020-0394-7	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 該当する

1. 著者名 Kotoda M, Ishiyama T, Mitsui K, Hishiyama S, Matsukawa T	4. 巻 32
2. 論文標題 Nicorandil increased the cerebral blood flow via nitric oxide pathway and ATP-sensitive potassium channel opening in mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Anesthesia	6. 最初と最後の頁 244 ~ 249
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00540-018-2471-2	査読の有無 有
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 該当する

[学会発表] 計2件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 古藤田 真和
2. 発表標題 Amiodarone Exacerbates Brain Injuries after Hypoxic-ischemic Insult in Mice
3. 学会等名 American Society of Anesthesiologists Annual Meeting 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 古藤田 真和
2. 発表標題 Antinociceptive effect of amiodarone in mouse models of pain
3. 学会等名 2018 World Congress on Pain (国際学会)
4. 発表年 2018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	石山 忠彦 (Ishiyama Tadahiko) (90293448)	山梨大学・大学院総合研究部・准教授 (13501)	