

令和 2 年 5 月 4 日現在

機関番号：33703

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11924

研究課題名(和文) 麻酔薬の薬理学的多様性はキラルな生体膜との相互作用による：機序的背景と臨床的意義

研究課題名(英文) Pharmacological diversity of anesthetics is produced by their interactions with chiral biomembranes: mechanistic backgrounds and clinical implications

研究代表者

土屋 博紀 (Tsuchiya, Hironori)

朝日大学・その他部局等・名誉教授

研究者番号：30131113

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：全身麻酔薬や局所麻酔薬は、本来の麻酔効果に加えて様々な活性を有し、その強度も薬物構造によって著しく異なる。しかし、立体特異性すら示す薬理学的多様性は、受容体やイオンチャネルに対する作用だけでは説明できない。そこで、生体膜の化学構造識別能に着目し、薬物と疑似生体膜との相互作用を一連の実験で解析し、麻酔薬の膜作用に関する機序的背景と臨床的意義を考察した。

その結果、麻酔薬や麻酔補助薬はコレステロールを含むキラルなリン脂質膜と相互作用し、立体構造に依存して膜流動性を修飾することを見出した。さらに、生体膜との相互作用に基づく機序を鎮痛薬や抗炎症薬などへも適用し、新しい薬理学的理論の構築を試みた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

全身麻酔薬、局所麻酔薬ならびに麻酔補助薬が有する本来の臨床効果に加えて抗酸化、抗菌、抗血小板、抗腫瘍などの様々な活性に関し、新規の薬理学的作用機序を提唱することができた。したがって、本研究成果に基づき、従来とは異なる機序的視点から、麻酔薬だけでなく麻酔関連薬の有用・有害作用を考察・予測できるとともに、多様な薬理活性の有効利用により適した薬物を選択できる可能性もある。さらに、機序的膜相互作用の構想は、麻酔薬以外の薬物にも広く拡張できると期待される。

研究成果の概要(英文)： General and local anesthetics possess various activities other than the intrinsic anesthetic activity and their relative potencies significantly differ by drug structures. However, such stereospecific pharmacological diversity cannot be interpreted by the conventional drug action on receptors and ion channels. Therefore, we focused on the ability of biomembranes to discriminate slightly different chemical structures and investigated the interactions of drugs with model biomembranes by a series of experiments. With respect to the membrane interactivity, we discussed importance as mechanistic background and clinical significance.

Consequently, we found that anesthetics and anesthetic adjuncts interact with chiral cholesterol-containing phospholipid membranes to modify their fluidity depending on drug stereostructures. We also tried to construct the pharmacological theory that the membrane interaction mechanism would be applied to analgesics, anti-inflammatory drugs and others.

研究分野：薬理学・歯科麻酔学

キーワード：麻酔薬 薬理学的多様性 キラル 生体膜 膜脂質二重層 コレステロール 機序的膜相互作用

1. 研究開始当初の背景

全身麻酔薬や局所麻酔薬は、本来の臨床効果に加えて様々な活性を有する。プロポフォール、チオペンタール、フェンタニル、リドカイン、プピバカイン、ロピバカインといった代表的薬物には、抗酸化、抗菌、抗血小板、抗腫瘍などの活性も知られている。また、これら活性の相対的強度は薬物構造に依存し、立体構造の違いによっても著しく異なる。その機序的背景について、これまでは受容体やイオンチャネルとの相互作用に焦点を当ててきた。しかし、従来の作用機序だけでは立体特異性と関連する薬理学的多様性を説明できない。

一方、Meyer-Overton の生体膜流動モザイク理論の再評価・発展的改良とともに、機能性膜タンパクだけでなく生体膜を構成する脂質二重層に対する麻酔薬の作用が改めて重要視されてきた。すなわち、生体膜には以下のような可能性が示唆されている。

(1) 薬物の標的になり得る受容体やイオンチャネルは、特定の脂質が濃縮された生体膜マイクロドメインに局在する。

(2) 麻酔薬ならびに麻酔関連薬は、生体膜マイクロドメインに作用する可能性がある。

(3) 生体膜マイクロドメインの形成に、コレステロールが大きく関与する。

(4) 生体膜脂質には化学構造識別能があり、特に複数の不斉炭素をもつコレステロールは、立体構造の識別を可能にするキラリティーを生体膜に提供し得る。

(5) 薬物と生体膜の相互作用によって惹起する膜流動性の変化は、機能性膜タンパク(受容体、イオンチャネル、酵素)の活性を調節する。

したがって、キララな生体膜との相互作用は、薬物の立体構造によって影響される可能性が想定される。

2. 研究の目的

本研究開始当初における上述した背景から、全身麻酔薬、局所麻酔薬、麻酔補助薬の作用部位としてキララな生体膜脂質二重層を想定し、生体膜との相互作用に関し、薬理学的多様性の機序的背景とともにその臨床的意義を追究することを目的とした。立体特異性すら示す薬理活性は、従来の作用機序では十分に解釈できない。そこで、麻酔に関連する薬物が共有する両親媒性構造と生体膜の化学構造識別能に着目した。そして、代表的薬物とキララな脂質成分を含む生体膜の相互作用について、疑似生体膜リポソームを用いた一連の実験を行い、薬物が起こす膜流動性の変化を解析して本研究目的の達成を目指した。

3. 研究の方法

実験的研究を実施するため、以下の方法を活用した。

(1) コレステロールやリン脂質を用いたキララな疑似生体膜リポソームの調製方法と、薬物との相互作用を定量的に解析できる蛍光偏光法に基づく実験方法を開発。

(2) 確立した実験系を用いて全身麻酔薬、局所麻酔薬、麻酔補助薬、鎮痛薬、抗炎症薬とリポソーム膜の相互作用を測定し、種々の薬理活性との相関性を解析して薬理学的多様性の機序的背景を解明。

(3) 全研究年度にわたって蓄積した実験データに基づき、機序的膜相互作用の臨床的意義を考察。

(4) (1)~(3)の方法によって得られる結果を総括した研究成果を国際誌、国際会議、国内外の学会で公表するとともに、機序的膜相互作用の構想を他の薬物にも応用。

すなわち、神経細胞、心筋細胞、腫瘍細胞、血小板等の膜脂質組成に基づき、種々のリン脂質ならびにコレステロールの標品を用いたインジェクション法でリポソームを調製する。蛍光プローブで標識した疑似生体膜に全身麻酔薬、局所麻酔薬、麻酔補助薬、麻酔関連薬を臨床濃度で作用させた後、化学構造さらに立体構造の違いに依存した相互作用に関し、蛍光偏光法で測定した膜流動性の変化を指標にして解析する。そして、麻酔効果に加えてその他の様々な薬理活性(鎮静、鎮痛、抗炎症、抗酸化、抗菌、抗血小板、抗腫瘍)と膜活性(膜流動性亢進・低下の作用強度)の相関を検証する。得られた相関性を潜在的薬理効果に外挿し、その臨床的意義を考察

する。

4. 研究成果

(1) 麻酔薬や麻酔補助薬の立体特異的膜相互作用

1) 対象細胞の膜脂質組成に準じて、リン脂質：1-palmitoyl-2-oleoyl-*sn*-glycero-3-phosphocholine (POPC)、1-palmitoyl-2-oleoyl-*sn*-glycero-3-phosphoethanolamine (POPE)、1-palmitoyl-2-oleoyl-*sn*-glycero-3-[phospho-L-serine]choline (POPS)、1-palmitoyl-2-oleoyl-*sn*-glycero-3-phospho-(1'-myo-inositol) (POPI)、Sphingomyelin ((2S,3R,4E)-2-acylamino-octadec-4-ene-3-hydroxy-1-phosphocholine: SM)、Cardiolipin (1,3-*bis*(*sn*-3'-phosphatidyl)-*sn*-glycerol: CL)ならびに0~40 mol%のコレステロールから成るリポソームを調製した。この疑似生体膜に、 μ M濃度のブピバカイン、ロピバカイン、メドミジン、プロプラノロール、ケタミン、メンソール、イブプロフェン、カテキンならびに各薬物の立体異性体を作用させた。蛍光偏光を測定して薬物が惹起する膜流動性の変化を測定した結果、これら麻酔薬、麻酔補助薬、鎮痛薬、フィトケミカルは、種々の薬理活性や有用・有害効果の相対的強度に準じて膜流動性を変化(膜流動性亢進あるいは低下)させた。コレステロールの膜組成を高めるとともに、疑似生体膜は膜相互作用を立体異性体間で識別できるようになった。そして、40 mol%のコレステロールを含むリン脂質二重層膜に対する膜活性の相対的強度は、麻酔効果だけでなくその他の薬理活性の相対的強度と一致し、全被験薬物の立体異性体に特異的な膜活性も薬理活性と相関した。したがって、生体膜相互作用が、麻酔薬ならびに麻酔関連薬の薬理学的多様性の背景として、機序的に関与すると考えられた。

2) 研究成果の公表

研究論文

- *Journal of Advances in Medicine and Medical Research*, 29: 1-15, 2019.
- *Molecules*, 23: 49, 2017.

会議・学会発表

- *International Symposium on Engineering and Applied Sciences*, 2018, Guam.
- *19th International Conference on Pharmacology, Medicinal and Pharmaceutical Sciences*, 2017, Rome.
- *International Biotechnology, Chemical Engineering and Life Science Conference*, 2017, Naha.
- *16th World Congress on Nutrition and Food Chemistry*, 2017, Zurich.
- 日本麻酔科学会第64回学術集会, 2017, 神戸.

(2) 麻酔関連薬：鎮痛薬、抗炎症薬などの機序的膜相互作用

1) 研究成果(1)で特定した40 mol%コレステロールを含むリン脂質(POPC、POPE、POPS、POPI、SM、CLから成る)二重層リポソーム膜に対し、鎮痛薬ならびに非ステロイド系抗炎症薬を臨床濃度で作用させた後、膜流動性変化を蛍光偏光法で測定し、膜活性と薬理活性を薬物間で比較した。その結果、D-体のデクスメドミジンやS(+)-体のイブプロフェンは、薬理活性の相対的強度に相関して膜流動性を修飾することが明らかとなった。生体膜相互作用は、麻酔薬だけでなく鎮痛薬や抗炎症薬の作用機序としても適用でき、受容体作用や酵素阻害に加えて、構造特異的な薬理活性に付加的な役割を果たしていると考えられた。

2) 研究成果の公表

研究論文

- *Journal of Advances in Medicine and Medical Research*, 31: 1-30, 2019.
- *Journal of Advances in Medical and Pharmaceutical Sciences*, 20: 1-19, 2019.
- *Molecules*, 23: 49, 2017.

会議・学会発表

- *International Congress on Natural Sciences and Engineering 2020*, 2020, Nagoya.
- *18th Edition of International Conference and Exhibition on Pharmaceuticals and Novel Drug Delivery Systems*, 2019, Warsaw.
- *19th International Conference on Pharmacology, Medicinal and Pharmaceutical Sciences*, 2017, Rome.
- *16th World Congress on Nutrition and Food Chemistry*, 2017, Zurich.
- 日本麻酔科学会第66回学術集会, 2019, 神戸.
- 日本麻酔科学会65回学術集会, 2018, 横浜.

(3) 多様な薬物の薬理作用にも関与する膜活性と創薬的戦略への利用

1) 薬物と生体膜の相互作用を、受容体作用薬、イオンチャネル遮断薬、酵素阻害薬にも応用し、機序的膜相互作用の理論的構築を試みた。さらに、膜作用機序が、リード物質の発見や新規薬物の開発につながる可能性についても考察した。

2) 研究成果の公表

研究論文

- *Journal of Advances in Medicine and Medical Research*, 31: 1-30, 2019.
- *Journal of Advances in Medical and Pharmaceutical Sciences*, 20: 1-19, 2019.
- *Reviews and Reports Press*, 2: 44-54, 2018.
- *Molecules*, 22: 1369, 2017.

会議・学会発表

- *International Congress on Natural Sciences and Engineering 2020*, 2020, Nagoya.
- *International Congress on Natural Sciences and Engineering 2019*, 2019, Fukuoka.
- *International Symposium on Engineering and Applied Science*, 2018, Guam.

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 0件/うちオープンアクセス 6件）

| | |
|---|---------------------|
| 1. 著者名 Hironori Tsuchiya and Maki Mizogami | 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 - |
| 1. 著者名 Maki Mizogami and Hironori Tsuchiya | 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 Hironori Tsuchiya | 4. 巻 20 |
| 2. 論文標題 Membrane Interactivity Shared by Receptor-Acting Drugs | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Advances in Medical and Pharmaceutical Sciences | 6. 最初と最後の頁 1-19 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.9734/JAMPS/2019/v20i130103 | 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 Hironori Tsuchiya and Maki Mizogami | 4. 巻 2 |
| 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 Hironori Tsuchiya and Maki Mizogami | 4. 巻 23 |
| 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 49 (14 pages) |
| 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 Hironori Tsuchiya | 4. 巻 22 |
| 2. 論文標題 Anesthetic Agents of Plant Origin: A Review of Phytochemicals with Anesthetic Activity | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 Molecules | 6. 最初と最後の頁 1369 (34 pages) |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules22081369 | 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10件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 7件)

| |
|---|
| 1. 発表者名 Maki Mizogami, Hironori Tsuchiya and Kenji Shigemi |
| 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 (Nagoya) (国際学会) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Hironori Tsuchiya and Maki Mizogami |
| 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 (Warsaw, Poland) (国際学会) |
| 4. 発表年 2019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作用 |
| 3. 学会等名 日本麻酔科学会第66回学術集会 (神戸) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Hironori Tsuchiya and Maki Mizogami |
| 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 (Fukuoka) (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 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 (横浜) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Hironori Tsuchiya, Maki Mizogami and Kenji Shigemi |
| 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 (Guam, USA) (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Hironori Tsuchiya |
| 2. 発表標題 Membrane interactivity shared by functional food components: One of mechanisms for diverse effects of flavonoids, terpenoids and alkaloids |
| 3. 学会等名 16th World Congress on Nutrition and Food Chemistry (Zurich, Switzerland) (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Hironori Tsuchiya, Maki Mizogami and Kenji Shigemi |
| 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 (Naha, Okinawa) (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 溝上真樹, 早淵光代, 早淵吉朗, 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(神戸) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Maki Mizogami, Hironori Tsuchiya, Yoshiroh Hayabuchi and Kenji Shigemi |
| 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 (Rome, Italy) (国際学会) |
| 4. 発表年 2017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 | 溝上 真樹 (Mizogami Maki) (10231614) | 福井大学・学術研究院医学系部門・特別研究員 (13401) | |