

機関番号：14401

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2008 ～ 2010

課題番号：20791071

研究課題名 (和文)

ポリタングステン酸のLGIC受容体に対する相互作用

研究課題名 (英文)

The effect of polytungstate at LGIC receptor.

研究代表者

植田 一吉 (UETA KAZUYOSHI)

大阪大学・医学系研究科・助教

研究者番号：90432533

研究成果の概要 (和文)：

ポリタングステン酸はin vitroにおいてGABA受容体を介してけいれんを誘発する可能性があり、タングステン酸化物も高濃度ではNMDA受容体を介して同様のことが発生する可能性が示唆された。CPAPを用いてヘルメット型NPPVを行う場合、もっとも快適な環境は加温せずに加湿だけ行う方法がよいと考えられた。

研究成果の概要 (英文)：

Convulsion is likely to be associated with antagonism of GABA receptor by polytungstate and with potentiation of NMDA receptor by high concentration of tungsten oxide in vitro. For patient comfort during CPAP using a helmet, the most desirable conditions are likely to be obtained by humidifying without heating, that is by leaving the water in the humidifier chamber at room temperature.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	800,000	240,000	1,040,000
2009年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2010年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	2,600,000	780,000	3,380,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：麻酔・蘇生学

キーワード：MRSA、VRSA、タングステン酸、LGIC受容体、けいれん、NPPV、ヘルメット、加温

1. 研究開始当初の背景

集中治療領域においては循環・呼吸管理のみならず感染対策も長期管理では重要である。世界的にMRSA対策は重要な課題であ

り近年はバンコマイシン耐性黄色ぶどう球菌 (VRSA) が出現し集中治療の易感染性患者の脅威となっており、これらに対する対策を早急に行う必要である。

2. 研究の目的

(1) ポリタングステン酸は抗MRSA・抗VRSA作用を有し非常に有望な化合物であるが、タングステン酸ゲルをラットの脳皮質に適用させるとけいれんを誘発し催けいれん作用を有している。今回ポリタングステン酸のけいれんに関係しているといわれている **ligand-gated ion channel (LGIC)**受容体に対する作用を2電極電位固定法を用いて測定した。

(2)

タングステン酸は抗MRSA、抗VRSAに有効な物質と考えられるがこのような感染を伴う患者は肺炎を併発し人工呼吸管理が必要となることがしばしばある。近年肺炎などにおいては気管挿管を行わず非侵襲的陽圧換気(NPPV)を行うことがある。通常はフェイスマスクで行われるが不快感や皮膚損傷等の原因となるためこれらを回避するためにヘルメット型が商品化された。しかしヘルメット型の長期使用では患者が汗をかき不快となるために加温必要性について検討した。

3. 研究の方法

(1)

LGIC受容体のGABA, NMDA受容体のcDNAプラスミドをE Coli. に組み込みプラスミドcDNAを増殖後、制限酵素で切断しcDNAを作製した。cDNAからT3 RNA message machine kit等を用いmRNAを作製した。作製したmRNAをアフリカツメガエル卵母細胞に打ち込み24-48時間後に卵細胞表面にrecombinant受

容体を発現させた。2電極電位固定法を用いて、アゴニストによって受容体を流れるイオン電流を測定した。

(2)

健常成人(N=10)にBiPAP Vision®を用いてCPAP8cmH2Oとしてヘルメット装着後、室温加湿器なしで20分間人工呼吸を続けた後、温度、相対湿度、絶対湿度、快適度(0:快適10:非常に不快)をVisual Analog Scale(VAS)を用いて測定した。引き続き加湿器を用いて温度設定を室温、31度、34度、37度の順で同様に測定した。

4. 研究成果

(1)

ポリタングステン酸(SiW₁₁【ポリタングステン酸化物】PW₁₁【ポリタングステンリン酸化物】)の作用を測定した。GABA_A($\alpha 1 \beta 2 \gamma 2$)受容体は高濃度agonist GABA 20 μ M(EC₅₀)にたいして、SiW₁₁,PW₁₁とも10 μ Mぐらいから抑制を開始し最大200 μ Mでコントロールを約30%抑制した。低濃度GABA 5 μ M(EC₂₀)に対してはSiW₁₁,PW₁₁とも200 μ Mにおいてコントロールを約30%抑制した。SiW₁₁ 1000 μ Mにおいては軽度増強した。このことからGABA_A受容体に関してタングステン化合物は高濃度で軽度抑制しけいれんに関与している事が示唆された。NMDA(E1/Z1)受容体に対してはagonist NMDA 20 μ M(EC₅₀)とGlycine 1 μ Mに対して、SiW₁₁では低濃度(20 μ M)で抑制し高濃度(50 μ M以上)で約50%増強した。SiW₁₁ 200 μ Mではやや混濁した。PW₁₁ 20 μ Mでは抑制した。200 μ Mでは沈殿がおきて測定はできなかった。NMDA受容体に関しては、タングステンリン酸化物は高濃度で軽度抑制するが、タングステン酸化物は増強するという興味ある結果となった。

これらの研究の結果、ポリタングステン酸はGABA受容体を介してけいれんを誘発する可能性があり、タングステン酸化物も高濃度ではNMDA受容体を介して同様のことが発生する可能性が示唆された。

さらに悪性症候群の発症が報告されているプラバスタチンとアモキサピンの作用を測定した。プラバスタチンはGABA5 μM (EC20) に対して濃度依存性に抑制しIC50は200 μM であった。NMDA受容体に対しては効果がなかった。アモキサピンはGABA受容体に対して高濃度では20%の抑制となった。さらに集中治療部在籍中に本邦初の心肺移植を経験しその周術期管理を経験したので報告した。

(2)

CPAP 中平均一回換気量と呼吸数はそれぞれ $497.3 \pm 247.3\text{ml}$, 14.8 ± 5.5 回/min であった。長時間使用したが CO₂ の上昇は無かった。CPAP 中ヘルメット内の相対湿度、絶対湿度、温度については全体として有意に上昇した。室温、加湿器の有無によって相対湿度、絶対湿度、温度に有意差はなかった。VAS は全体としては有意に上昇した。加湿器なしの室温と比べて有意差は無いものの室温加湿器ありの群がもっとも VAS が低かった(図 1)。コントロール群においては長時間の使用において有意な VAS、湿度の上昇はみられなかった。

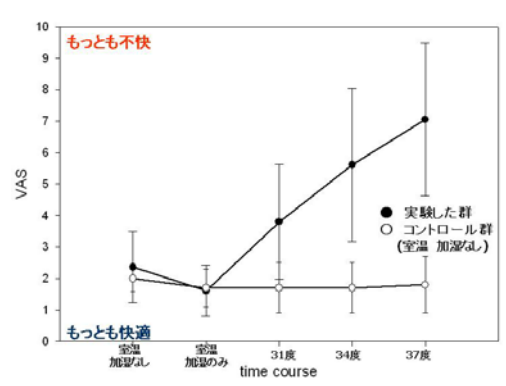


図 1 VAS の変化

5. 主な発表論文等

(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 1 件)

①植田 一吉・高山 千尋・後藤 幸子・平尾 収・大田 典之・内山 昭則・眞下 節・藤野 裕士

Eisenmenger 症候群を合併した心室中隔欠損症に対する心肺同時移植術後集中治療管理の経験。日本集中治療医学会雑誌、17(4)、539-540、2010、査読有

[学会発表] (計 3 件)

①Kazuyoshi Ueta, Toshiji Tomita, Akinori Uchiyama, Noriyuki Ohta, Naoya Iguchi, Yukiko Goto, Takashi Mashimo, Yuji Fujino

Humidification and temperature when a using helmet for noninvasive positive pressure ventilation ESICM Oct 19, 2010 Barcelona

②植田 一吉 井口 直也 小山 有紀子 富田 敏司 後藤 幸子 高山 千尋 平尾 収 大田 典之 内山 昭則 眞下 節 藤野 裕士

ヘルメットを用いた非侵襲陽圧換気 (NPPV) において加温必要性の検討

第 37 回日本集中治療医学会 2010 年 3 月 4 日 広島

③植田 一吉

Eisenmenger 症候群を合併した心室中隔欠損症
に対し心肺同時移植を行った一例

第 54 回日本集中治療医学会近畿地方会

2009 年 6 月 27 日 和歌山

6. 研究組織

(1) 研究代表者

植田 一吉 (UETA KAZUYOSHI)
大阪大学・医学系研究科・助教
研究者番号：90432533

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：