

機関番号：13101

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2009年度～2010年度

課題番号：21791440

研究課題名 (和文) 局所麻酔薬の脊髄における興奮性伝達に対する作用

研究課題名 (英文) Local anesthetics inhibit glutamatergic transmission in spinal dorsal horn neurons

研究代表者

古谷 健太 (FURUTANI KENTA)

新潟大学医歯学総合病院・医員

研究者番号：40535176

研究成果の概要 (和文)：

局所麻酔薬は電位依存性ナトリウムチャンネルをブロックすることで主な作用を発揮する。グルタミン酸受容体は脊髄での興奮性伝達を担っている。今回の研究において、局所麻酔薬がグルタミン酸受容体を抑制することが電気生理学的に示された。これらの知見より、局所麻酔薬の抗侵害作用がグルタミン酸受容体の修飾によって生じている可能性が示唆され、局所麻酔薬が麻酔・鎮痛効果を発揮する上で重要であると考えられた。

研究成果の概要 (英文)：

It is well established that local anesthetics block impulses in peripheral nerves through the inhibition of voltage-gated sodium channels. The glutamate receptors play an important role in the central nervous system, mediating rapid excitatory neurotransmission. In this study, we showed that local anesthetics inhibited the NMDA-type glutamate receptors in spinal dorsal horn neurons. These findings raise the possibility that the antinociceptive effect of bupivacaine may be due to direct modulation of NMDA receptors in superficial dorsal horn. In addition to voltage-gated sodium channels, the NMDA-type glutamate receptors are also important for anesthesia and analgesia induced by local anesthetics.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2010年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
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：外科系臨床医学 麻酔・蘇生学

キーワード：局所麻酔薬、グルタミン酸受容体、パッチクランプ、痛み

1. 研究開始当初の背景

局所麻酔薬が電位依存性ナトリウムチャンネルを阻害し、神経伝達を遮断することによって、その麻酔効果を発揮することは確立された事実だが、その一つの側面のみからはすべての臨床効果を説明することはできない。近年の研究において、局所麻酔薬が様々なイ

オンチャンネルや蛋白質とも相互作用があることが報告され、ナトリウムチャンネル以外の作用部位が存在しうることが分かった。しかし脊髄神経細胞における電気生理学的な研究はなされていなかった。

そこで脊髄におけるグルタミン酸受容体に対する局所麻酔薬の作用を、電気生理学的

に検討することとした。

2. 研究の目的

NMDA 起因性電流に対する局所麻酔薬の抑制作用を電気生理学的に明らかにすることと、その作用機序を各種阻害薬を用いて明らかにすることを目的とした。

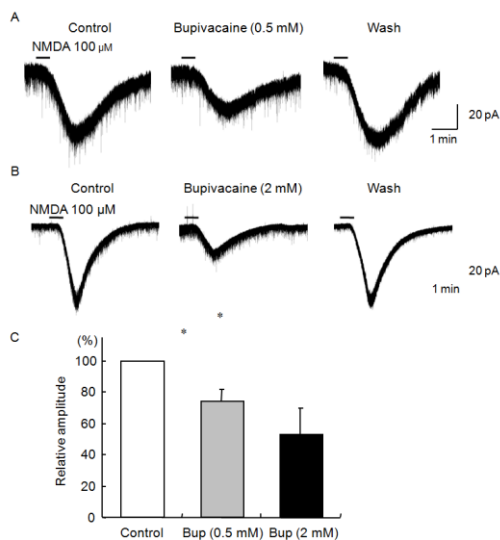
3. 研究の方法

Wistar 系雄性ラットから厚さ約 500 μm の脊髄横断スライスを作成した。記録用チャンバーに移し、ガラス微小電極を用いて脊髄後角細胞よりブラインドホールセル・パッチクランプによって電気生理学的に記録を行った。

4. 研究成果

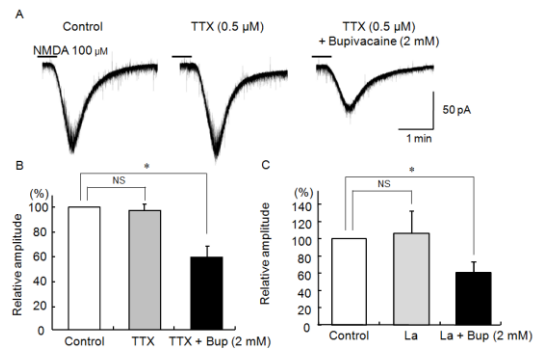
(1) NMDA 起因性電流に対するブピバカインの作用

ブピバカイン (0.5 mM, 2 mM) は可逆的に NMDA 起因性電流の振幅を抑制した。ブピバカイン 0.5 mM 存在下でコントロール比 75 \pm 8%、ブピバカイン 2 mM 存在下でコントロール比 53 \pm 18% に抑制された。



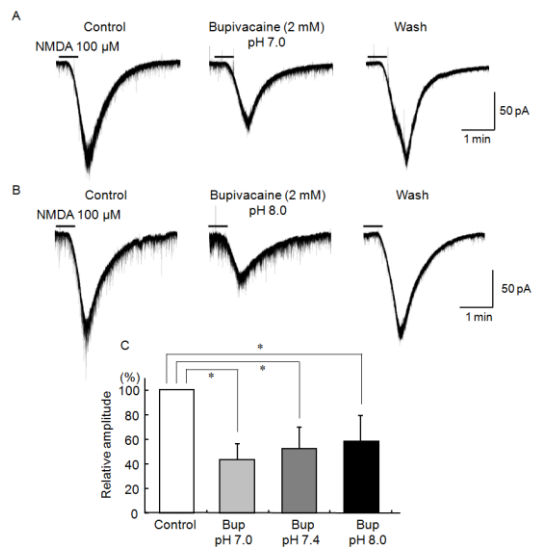
(2) NMDA 起因性電流に対するテトロドトキシン (TTX) の影響

TTX (0.5 μM) は NMDA 電流を抑制しなかったが、ブピバカインは TTX 存在下でも NMDA 起因性電流を抑制した。NMDA 起因性電流の振幅は TTX 存在下でコントロール比 101 \pm 18%、TTX+ブピバカイン存在下で 59 \pm 10% であった。また、カルシウムチャネルブロッカーであるランタン存在下でも、ブピバカインは NMDA 起因性電流の振幅を抑制した。



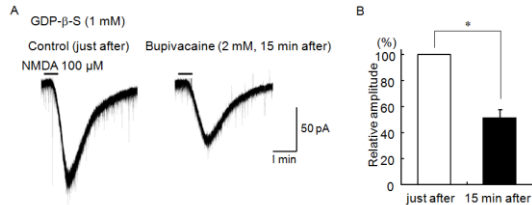
(3) NMDA 起因性電流に対する pH の影響

pH 7.0 及び pH 8.0 の条件下でも、ブピバカイン (2 mM) は可逆的に NMDA 電流を抑制した。振幅はコントロール比 43 \pm 13% (pH 7.0) および 58 \pm 21% (pH 8.0) であった。ブピバカインの抑制作用は 3 群間 (pH 7.0, 7.4, 8.0) で差がなかった。



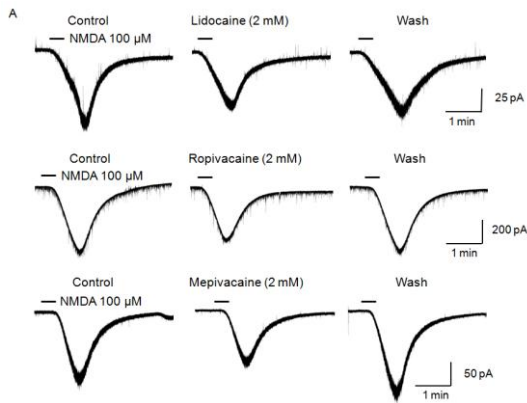
(4) NMDA 起因性電流のブピバカインによる抑制作用に対する G 蛋白阻害薬の影響

ブピバカイン (2 mM) は、電極内液に添加した G タンパク質阻害薬 GDP-β-S (1 mM) 存在下でも NMDA 電流を抑制した。NMDA 電流の振幅は、コントロール比 50 ± 7 % まで抑制された。



(5) NMDA 起因性電流に対する他の局所麻酔薬の作用

NMDA 電流はリドカイン (2 mM), ロピバカイン (2 mM), メピバカイン (2 mM) でも抑制された。振幅はコントロール比 72 ± 19% (リドカイン), 61 ± 19% (ロピバカイン), 74 ± 15% (メピバカイン) に抑制された。



以上の結果から、局所麻酔薬ブピバカインは NMDA 起因性電流の振幅を可逆的に抑制した。またロピバカイン、メピバカイン、リドカインも同様に NMDA 起因性電流を抑制した。ブピバカインによる抑制反応は、ナトリウムチャンネル、カルシウムチャンネル、G 蛋白質阻害薬では抑制されなかった。以上からナトリウムチャンネル、カルシウムチャンネル、G 蛋白質はブピバカインが NMDA 起因性電流を抑制する機序に関与していないと考えられる。

これまで局所麻酔薬と NMDA 受容体との関係を調べた報告は、アフリカツメガエル卵母細胞やマウス海馬 CA1 ニューロンなど単純な実験系のものや、脊髄スライスでは免疫組織化学的手法のものしかなかった。局所麻酔薬と NMDA 受容体への抑制作用を電気生理学的に示した報告はなく、今回の研究が初めてである。

今回使用した濃度は他の報告で使用された濃度と同等であり、結果も矛盾しない。また脊髄くも膜下麻酔で用いられるブピバカインの濃度は約 15 mM であり、このくも膜下への投与で脳脊髄液中の濃度は mM 単位まで上昇するとヒト及び動物を用いた研究で報告されている。よって今回用いた局所麻酔薬の濃度は臨床使用濃度の範囲内と考えられる。

NMDA 受容体は、慢性痛における中枢性感作の成立に重要な役割を果たしているとされる。慢性痛の患者に対しては、局所麻酔薬を用いた神経ブロックやリドカインの静脈内投与などが行われ、鎮痛効果を得ることができる。これらの作用はこれまでナトリウムチャンネルに対する作用からのみ考えられてきた。今回の研究から、NMDA 受容体の抑制作用も慢性痛への移行を妨げることで効果を発揮している可能性を示すことができた。

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2件)

① Kenta Furutani, Miho Ikoma, Hideaki Ishii, Hiroshi Baba, Tatsuro Kohno: Bupivacaine inhibits glutamatergic transmission in spinal dorsal horn neurons. Anesthesiology 2010; 112: 138-43
査読あり

② 古谷健太、生駒美穂、馬場洋、河野達郎: 脊髄での興奮性伝達に対するブピバカインの作用
脊髄機能診断学 2009; 31: 5-11
査読あり

[学会発表] (計1件)

古谷健太、石井秀明、生駒美穂、馬場洋、河野達郎
脊髄後角での NMDA 型グルタミン酸受容体に対する局所麻酔薬の抑制作用
日本麻酔科学会第 57 回学術集会
2010 年 6 月 4 日、福岡国際会議場

6. 研究組織

(1) 研究代表者

古谷 健太 (FURUTANI KENTA)
新潟大学医歯学総合病院・医員
研究者番号: 40535176