

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 4 月 8 日現在

機関番号：33703

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2014

課題番号：23593005

研究課題名(和文) 生体膜脂質に関する新規薬力学的相互作用による麻酔薬の効果減弱・増強

研究課題名(英文) Anesthetic effects decreased or increased by the novel pharmacodynamic interactions on biomembrane lipids

研究代表者

土屋 博紀 (TSUCHIYA, Hironori)

朝日大学・歯学部・教授

研究者番号：30131113

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：麻酔効果の変化に関し、新規薬力学的相互作用を実験的に検討するとともにその臨床的意義を考察した。受容体やイオンチャンネルという従来とは異なる作用点：生体膜脂質に着目し、局所・全身麻酔薬の脂質二重層に対する作用と、麻酔薬の膜作用が膜活性成分を含む飲食物で影響される可能性を検証した。その結果、両麻酔薬は構造特異的に臨床効果と相関する強度で膜流動性を修飾し、この機序的膜作用は植物性飲食物に含まれるフラボノイドやアルカロイドにより減弱あるいは増強された。以上の結果から、生体膜に関する麻酔機序を提唱し、「ハーブやサプリメントによる周術期の麻酔効果減弱・増強」へと研究を発展させる理論的コンセプトを構築した。

研究成果の概要(英文)：With respect to the changes of anesthetic effects, we experimentally studied novel pharmacodynamic interactions based on the anesthetic mechanism and discussed their clinical implications. Apart from the conventional target receptors and ion channels, we verified the effects of local and general anesthetics on lipid bilayer membranes, which could be affected by foods and drinks containing membrane-acting components. Consequently, both anesthetic agents structure-specifically modified the membrane fluidity with the potencies being consistent with their clinical effects and such membrane actions were decreased or increased by flavonoids and alkaloids contained in plant foods and drinks. From these results, we have proposed the anesthetic mechanism through the action on biomembranes and constructed the theoretical concept for a new study "The novel pharmacodynamic interactions of anesthetics: anesthetic effects influenced by herbs and botanical supplements in the perioperative period".

研究分野：医歯薬学

キーワード：麻酔薬 薬力学的相互作用 生体膜 膜脂質 膜流動性 麻酔機序 飲食物成分

1. 研究開始当初の背景

(1) 併用薬だけでなく飲食物によっても、局所麻酔薬や全身麻酔薬の効果が変化する可能性があるが、その薬理学的背景は、他剤成分あるいは飲食物成分との相互作用が考えられる。薬物動態学的相互作用では、それらが麻酔薬のADMEに及ぼす影響を、薬物代謝に関してこれまで詳細に検討されてきた。

(2) 一方、薬力学的相互作用としては、リドカインやプピバカインと全身麻酔薬の併用、プロポフォールと鎮痛薬の併用によって、心毒性や麻酔効果がそれぞれ変化する可能性が指摘されている。しかし、薬物動態学的相互作用に比べ、その報告は極めて少ない。また、薬力学的相互作用の機序に関して、従来の研究は、作用部位として受容体やイオンチャネルといった機能性タンパクにのみ焦点を当ててきた。

(3) そもそも、局所麻酔薬ならびに全身麻酔薬の詳細な作用機序すら解明されておらず、厳密な作用部位も特定されていない。受容体やイオンチャネルがこれまで強調されてきたが、これら機能性タンパクに対する親和性や結合だけでは麻酔薬の薬理学的特性を説明することができず、多くの矛盾や疑問も残している。従来の機序仮説の再検証だけでなく、最新知見に基づいたMeyer-Overton理論の発展的改良も試みられつつあった。

2. 研究の目的

(1) 局所麻酔薬や全身麻酔薬の新規薬力学的相互作用を解析するため、代表的な麻酔薬の生体膜脂質に対する機序的作用を解析する。麻酔効果や心毒性等の有害作用の発現と関連付けながら機序を検討し、麻酔薬ならびに麻酔補助薬の薬理学的背景を解明する。

(2) 作用部位としての生体膜脂質に関し、麻酔薬と相互作用し得る飲食物を特定する。植物性成分に焦点を当て、その膜活性を解析するとともに、併用によって局所麻酔薬や全身麻酔薬の膜作用が減弱あるいは増強するかどうかを明らかにする。

(3) 膜作用の変化に基づき、麻酔薬と飲食物の相互作用に関する仮説の理論的構築とともに、その臨床的意義を追究する。さらに、本研究を発展的により進める道を探る。

3. 研究の方法

(1) 種々の飽和・不飽和脂肪酸側鎖をもつリン脂質や不斉中心をもつキラルなステロイドを用い、脂質二重層構造のリポソーム試

料を調製した。神経細胞膜、心筋細胞膜、ミトコンドリア膜の脂質組成に準じ、各膜脂質のモル比を調節した。

(2) 特異的脂質組成のリポソームモデル膜に、臨床濃度に相当する局所麻酔薬(リドカイン、プピバカイン、他)と全身麻酔薬(プロポフォール、他)を37℃で一定時間処理した。反応後に蛍光偏光(プローブ:DPH、PNA)を測定し、膜流動性変化を指標にして麻酔薬の膜作用を定量的に解析した。

(3) 反応pH、反応時間、反応温度等、種々の分析条件を最適化し、膜作用解析法を確立した。麻酔薬ならびに麻酔補助薬や麻酔関連薬の膜作用機序を検討した。

(4) 確立した解析法を用い、飲食物成分、特に植物性活性物質(Phytochemicals)に焦点を当ててその膜活性を定量した。その結果に基づき、作用部位として共通する生体膜脂質において、麻酔薬と薬力学的相互作用を起こし得る物質を特定した。

(5) 膜活性飲食物成分と麻酔薬を併用し、局所麻酔薬(リドカイン)や全身麻酔薬(プロポフォール)の膜作用強度が変化する可能性を追究した。

(6) (1)~(5)で得られたデータを解析・集積し、麻酔薬ならびに麻酔補助薬の膜作用に基づく薬理学的機序を考察した。そして、その機序に基づく薬力学的相互作用の理論的構築を試みた。

4. 研究成果

(1) 機序的膜作用

リン脂質とコレステロールを組成とする数種のモデル膜を調製し、種々の膜活性分析条件を検討した。その結果、研究目的を達成するのに適した、薬物ならびに飲食物成分の膜作用解析法を確立できた。

本法を用い、麻酔薬ならびに麻酔補助薬の構造特異的膜作用(立体異性体間や構造類似薬物間で異なる)を明らかにした。また、病態生理学的条件(心虚血による酸性化やperoxynitrite生成)下で、薬物の有用・有害効果が変化する背景とも関連付けた。これらの成果は、麻酔薬に関する薬理学的作用機序に新知見を加えるものである。

研究成果の公表

- *Frontiers in Pharmacology*, Vol. 4, pp. 1-4, 2013.
- *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*, Vol. 111, pp. 303-308, 2012.
- *Biological and Pharmaceutical Bulletin*,

Vol. 35, pp. 988–992, 2012.

- *Anesthesia and Analgesia*, Vol. 114, pp. 310–312, 2012.
- *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, Vol. 19, pp. 3410–3415, 2011.

- *The 6th International Conference on Drug Discovery and Therapy*, 2014年2月12日, Dubai (UAE).
- *The 49th Congress of the European Societies of Toxicology (EUROTOX 2013)*, 2013年9月2日, Interlaken (Switzerland).
- *日本麻酔科学会第60回学術集会*, 2013年5月24日, 札幌.
- *The 5th International Conference on Drug Discovery and Therapy*, 2013年2月20日, Dubai (UAE).
- *Euroanaesthesia 2012, The European Anaesthesiology Congress*, 2012年6月10日, Paris (France).
- *日本麻酔科学会第59回学術集会*, 2012年6月8日, 神戸.
- *International Anesthesia Research Society (IARS) 2011 Annual Meeting*, 2011年5月22日, Vancouver (Canada).
- *日本麻酔科学会第58回学術集会*, 2011年5月19日, 神戸.

(2) 飲食物成分の膜活性

研究成果(1)の で確立した膜作用解析法を様々な飲食物成分に応用し、局所麻酔薬や全身麻酔薬と潜在的に薬力学的相互作用を起こし得る Phytochemicals の特定を試みた。また、膜活性物質について、膜作用強度を比較するとともに構造 - 膜活性相関を解析した。その結果、 μM 濃度範囲でフラボノイドは膜流動性を低下し、 α -カルボリンアルカロイドとカプサイシノイドは濃度依存的に二相性作用(膜流動性を亢進あるいは低下)を示した。

局所麻酔薬と全身麻酔薬が膜脂質に作用して生体膜を流動化するのに対し、ある種の Phytochemicals を含む飲食物は、膜作用機序に関して麻酔薬と相互作用する可能性を示すものである。

研究成果の公表

- *Pharmacognosy Communications*, Vol. 2, pp. 58–71, 2012.
- *Journal of Toxicology*, Vol. 2011, pp. 1–9, 2011.
- *International Journal of Wine Research*, Vol. 3, pp. 9–17, 2011.
- *The 3rd International Symposium on Medicinal Plants, Their Cultivation and Aspects of Uses*, 2012年11月22日, Petra

(Jordan).

- *The 4th EuCheMS Congress*, 2012年8月28日, Prague (Czech Republic).

(3) 飲食物成分との膜相互作用

局所麻酔薬や全身麻酔薬と膜活性 Phytochemicals を併用し、生体膜モデル試料に作用させた。反応後に蛍光偏光を測定し、麻酔薬の膜作用強度が変化するかどうかを定量的に解析した。その結果、リドカインとブピバカインが惹起する膜流動化を、生体内濃度の Phloretin が強め、低 μM 濃度の Capsaicin は減弱したが高 μM 濃度の Capsaicin は増強した。また、プロポフォルによる膜流動化は、 $n\text{M}$ ~ 低 μM 濃度の 1,2,3,4-tetrahydro- β -carboline によって抑制された。

神経細胞膜に関する作用機序において、局所麻酔薬の効果はフラボノイドにより増強され、カプサイシノイドにより濃度依存的に減弱あるいは増強する可能性がある。また、膜作用性全身麻酔薬の効果は、フラボノイドにより減弱される可能性も示唆される。

研究成果の公表

- *Pharmacognosy Communications*, Vol. 2, pp. 58–71, 2012.
- *International Journal of Pharmacology*, Vol. 8, pp. 542–548, 2012.
- *The 3rd International Symposium on Medicinal Plants, Their Cultivation and Aspects of Uses*, 2012年11月22日, Petra (Jordan).

(4) 麻酔機序と新規薬力学的相互作用の理論的構築

研究成果(1) ~ (3)を考察するとともに、麻酔機序ならびに薬物相互作用に関する重要・最新論文 1000 報以上を検索した。そして、生体膜作用に基づく理論を構築し、総説としてまとめた。

理論的支持・補強ができた新規薬力学的相互作用に基づき、麻酔薬 - 飲食物間の相互作用仮説(麻酔効果の減弱あるいは増強)を提唱するものである。

研究成果の公表

- *Anesthesiology Research and Practice*, Vol. 2013, pp. 1–18, 2013.
- *Medical Hypotheses*, Vol. 79, pp. 65–67, 2012.
- *The 3rd International Symposium on Medicinal Plants, Their Cultivation and Aspects of Uses*, 2012年11月22日, Petra (Jordan).

(5) 発展的研究への糸口

研究成果(1)~(4)から、生体膜脂質を作用部位とした薬力学的相互作用により、局所麻酔薬や全身麻酔薬の膜作用・麻酔効果に変化する可能性が得られた。特に、植物起源の飲食物と麻酔薬の併用で、潜在的な相互作用が想定された。

麻酔薬と相互作用し得る飲食物成分として、植物に由来する Phytochemicals が特定された。健康意識の高まり、代替医療の促進、高齢者の増加等により、ハーブやメディカルサプリメントの使用が我が国では著しく増大している。したがって、ハーブ療法中や植物性サプリメント常用者では、周術期において局所麻酔薬や全身麻酔薬あるいは麻酔補助薬との薬力学的相互作用が起こる可能性も考えられる。そこで、研究計画最終年度前年度に、本研究の発展的継続研究として応募した。

研究成果の公表と研究計画の申請

・ *Anesthesiology Research and Practice*, Vol. 2013, pp. 1-18, 2013.

・ 2014~2016年度学術研究助成基金助成金(基盤研究(C))研究課題名「麻酔薬の新規薬力学的相互作用:ハーブやサプリメントによる周術期の効果減弱・増強」.

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11件)

Hironori Tsuchiya and Maki Mizogami

“Interactions of Local Anesthetics with Biomembranes Consisting of Phospholipids and Cholesterol: Mechanistic and Clinical Implications for Anesthetic and Cardiotoxic Effects”, *Anesthesiology Research and Practice*, 査読有, Vol. 2013, pp. 1-18, 2013.
[doi: 10.1155/2013/297141](https://doi.org/10.1155/2013/297141)

Hironori Tsuchiya and Maki Mizogami

“Characteristic interactivity of landiolol, an ultra-short-acting highly selective β_1 -blocker, with biomimetic membranes: comparisons with β_1 -selective esmolol and non-selective propranolol and alprenolol”, *Frontiers in Pharmacology*, 査読有, Vol. 4, pp. 1-4, 2013.
[doi: 10.3389/fphar.2013.00150](https://doi.org/10.3389/fphar.2013.00150)

Hironori Tsuchiya, Maki Mizogami

“Plant Components Exhibit Pharmacological Activities and Drug Interactions by Acting on Lipid Membranes”, *Pharmacognosy Communications*, 査読有, Vol. 2, pp. 58-71, 2012.
[doi: 10.5530/pc.2012.4.9](https://doi.org/10.5530/pc.2012.4.9)

Hironori Tsuchiya

“Inhibition of Membrane Effects of General Anesthetic Propofol by Benzodiazepine Inverse Agonist Tetrahydro- β -carboline”, *International Journal of Pharmacology*, 査読有, Vol. 8, pp. 542-548, 2012.
[doi: 10.3923/ijp.2012.542.548](https://doi.org/10.3923/ijp.2012.542.548)

Hironori Tsuchiya, Maki Mizogami and Kenji Shigemi

“Increasing Membrane Interactions of Local Anesthetics as Hypothetic Mechanism for Their Cardiotoxicity Enhanced by Myocardial Ischaemia”, *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*, 査読有, Vol. 111, pp. 303-308, 2012.
[doi: 10.1111/j.1742-7843.2012.00909.x](https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2012.00909.x)

Hironori Tsuchiya, Maki Mizogami,

Takahiro Ueno, and Kenji Shigemi
“Cardiotoxic Local Anesthetics Increasingly Interact with Biomimetic Membranes under Ischemia-Like Acidic Conditions”, *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 査読有, Vol. 35, pp. 988-992, 2012.
[doi: 10.1248/bpb.35.988](https://doi.org/10.1248/bpb.35.988)

Hironori Tsuchiya and Maki Mizogami

“R(+)-, Rac-, and S(-)-Bupivacaine Stereostructure-Specifically Interact with Membrane Lipids at Cardiotoxicity Relevant Concentrations”, *Anesthesia and Analgesia*, 査読有, Vol. 114, pp. 310-312, 2012.
[doi: 10.1213/ANE.0b013e31823ed410](https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e31823ed410)

Hironori Tsuchiya, Maki Mizogami

“The membrane interaction of drugs as one of mechanisms for their enantioselective effects”, *Medical Hypotheses*, 査読有, Vol. 79, pp. 65-67, 2012.
[doi: 10.1016/j.mehy.2012.04.001](https://doi.org/10.1016/j.mehy.2012.04.001)

Hironori Tsuchiya

“Comparative Effects of α -, β -, and γ -Carbolines on Platelet Aggregation and Lipid Membranes”, *Journal of Toxicology*, 査読有, Vol. 2011, pp. 1-9, 2011.
[doi: 10.1155/2011/151596](https://doi.org/10.1155/2011/151596)

Hironori Tsuchiya

“Effects of red wine flavonoid components on biomembranes and cell proliferation”, *International Journal of Wine Research*, 査読有, Vol. 3, pp. 9-17, 2011.
[doi: 10.2147/IJWR.S19033](https://doi.org/10.2147/IJWR.S19033)

Hironori Tsuchiya, Takahiro Ueno, Maki Mizogami

“Stereostructure-based differences in the interactions of cardiotoxic local anesthetics with cholesterol-containing biomimetic membranes”, *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 査読有, Vol. 19, pp. 3410-3415, 2011.
[doi: 10.1016/j.bmc.2011.04.030](https://doi.org/10.1016/j.bmc.2011.04.030)

[学会発表](計10件)

Hironori Tsuchiya

“Lipid Peroxidation Inhibition by Perioperatively Used Drugs and Membrane Interaction as One of Their Possible Mechanisms”, *The 6th International Conference on Drug Discovery and Therapy*, 2014年2月12日, Dubai (UAE).

Hironori Tsuchiya, Maki Mizogami

“Stereospecific cardiotoxicity evaluation of local anesthetics using their discriminable interactions with biomimetic chiral membranes”, *The 49th Congress of the European Societies of Toxicology (EUROTOX 2013)*, 2013年9月2日, Interlaken (Switzerland).

松本悠佳, 溝上真樹, 重見研司, 土屋博紀

“心毒性をもつ局所麻酔薬の機序的膜相互作用は心筋虚血様酸性条件で増強される”, *日本麻酔科学会第60回学術集会*, 2013年5月24日, 札幌.

Hironori Tsuchiya

“DISCRIMINATION OF LOCAL ANESTHETIC STEREOISOMERS BY THEIR ENANTIOSPECIFIC INTERACTIONS WITH CHIRAL MEMBRANE LIPIDS”, *The 5th International Conference on Drug Discovery and Therapy*, 2013年2月20日, Dubai (UAE).

Hironori Tsuchiya and Maki Mizogami

“Plant Components Exhibit Pharmacological Activities and Drug Interactions by Acting on Lipid Membranes”, *The 3rd International Symposium on Medicinal Plants, Their Cultivation and Aspects of Uses*, 2012年11月22日, Petra (Jordan).

H. TSUCHIYA

“CHEMICAL STRUCTURE AND MEMBRANE INTERACTIVITY RELATIONSHIP OF NUTRACEUTICAL FLAVONOIDS IN FOOD AND BEVERAGES: THEIR ANTIPROLIFERATIVE EFFECTS ASSOCIATED WITH THE CHARACTERIZED RELATIONSHIP”, *The 4th EuCheMS Congress*, 2012年8月28日, Prague (Czech Republic).

Mizogami M., Tsuchiya H., Shigemi K.

“Membrane interactivities are discriminated between selective and nonselective β_1 -blockers: characterization of ultra-short-acting highly selective landiolol”, *Euroanaesthesia 2012, The European Anaesthesiology Congress*, 2012年6月10日, Paris (France).

溝上真樹, 土屋博紀, 上野高広, 高倉康, 重見研司

“選択的 / 非選択的 β_1 遮断薬の相対的膜相互作用に関する超短時間作用性 β_1 選択的ランジオロールの特性”, *日本麻酔*

科学会第59回学術集会, 2012年6月8日, 神戸.

M. Mizogami, H. Tsuchiya, T. Ueno, K. Takakura

“STEREOSELECTIVE MEMBRANE INTERACTION OF LOCAL ANESTHETICS AT CARDIOTOXICALLY RELEVANT CONCENTRATIONS: MEMBRANE CHOLESTEROL DETERMINES THE STEREOSELECTIVITY”, *International Anesthesia Research Society (IARS) 2011 Annual Meeting*, 2011年5月22日, Vancouver (Canada).

溝上真樹, 土屋博紀, 上野高広, 高倉康
“心毒性発現濃度におけるプロピバカイン R (+) ラセミ、S (-) 体の立体選択的な脂質膜相互作用”, *日本麻酔科学会第58回学術集会*, 2011年5月19日, 神戸.

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕
出願状況 (計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況 (計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

土屋 博紀 (TSUCHIYA, Hironori)
朝日大学・歯学部・教授
研究者番号：30131113

(2) 研究分担者

溝上 真樹 (MIZOGAMI, Maki)
福井大学・医学部附属病院・講師
研究者番号：10231614