

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 18 日現在

機関番号：33703

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26463078

研究課題名(和文) 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

研究課題名(英文) Novel pharmacodynamic interactions of anesthetics: Anesthetic effects decreased or increased by herbs and supplements in the perioperative period

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) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：麻酔薬とメディカルハーブや植物性サプリメントの新規薬力学的相互作用に関し、両者に共通する作用部位である生体膜に着目して、周術期に麻酔薬の有用・有害作用が変化する可能性を実験的に検証した。その結果、局所麻酔薬と全身麻酔薬は生体モデル膜に作用して膜流動性を高めるのに対し、ハーブやサプリメントに含まれる特定のアルカロイド、フラボノイド、テルペノイドは膜流動性を低下あるいは上昇させた。両者を併用した時、麻酔薬の機序的膜作用が抑制あるいは亢進したことから、ハーブやサプリメントとの薬力学的相互作用による麻酔効果や心毒性の減弱あるいは増強が想定された。

研究成果の概要(英文)：Concerning the novel pharmacodynamic interactions of anesthetics with medical herbs and botanical supplements, whether their concomitant use perioperatively affects the beneficial and adverse effects of anesthetics is experimentally addressed by focusing on biomembranes as a common site of action. Consequently, local anesthetics and general anesthetics act on biomimetic membranes to increase the membrane fluidity, whereas specific alkaloids, flavonoids and terpenoids contained in herbs and supplements decreased or increased the membrane fluidity. When used in combination, the mechanistic membrane action of anesthetics was either inhibited or enhanced, suggesting the possibility that anesthetic and cardiotoxic effects may be decreasingly or increasingly influenced through the presumable pharmacodynamic interaction.

研究分野：応用薬理学

キーワード：麻酔薬 ハーブ サプリメント 薬力学的相互作用 膜作用機序 膜流動性 生体膜脂質

1. 研究開始当初の背景

(1) 薬物間の相互作用によって治療効果や臨床効果が減弱あるいは増強する現象はよく知られ、その予測、有害作用の予防、薬効変化の回避に多大な注意が払われている。このような薬物相互作用に関しては、相互作用を惹起し得る併用薬の種類や組合せ、その作用機序が詳細に検討されてきた。さらに、併用する異種薬物や摂取する飲食物に加え、健康の維持・増進あるいは治療補助の目的で摂取する医療用ハーブや植物性サプリメントにも、薬物と相互作用する可能性が指摘されるようになった。

(2) 健康意識の高まりや代替医療の促進により、世界各国と同様、我が国においてもハーブやサプリメントの使用が年々増加している。また、メディカルサプリメントが普及している米国からの外圧もあり、我が国のサプリメント販売規制が緩和されてきた。それに伴い、治療薬・処方薬・市販薬とハーブやサプリメントが相互作用を起こす危険性が益々高まっている。麻酔薬や麻酔補助薬についても、ハーブやサプリメントと周術期に相互作用する可能性があるにも拘らず、医薬品同士の薬物相互作用に比べ、実験的・検証的データは極めて少ない。

(3) 研究開始当初、ハーブやサプリメントの成分と麻酔関連薬との薬物動態学的相互作用に関しては、症例報告や実験的検討が知られていた。すなわち、ハーブを投与したラットでは酵素誘導によってリドカインの生物学的半減期が短縮するために局所麻酔効果が、ハーブ療法中の患者では薬物代謝酵素活性が変化するために吸入麻酔薬や鎮静薬の効果が、著しく影響されると報告されている。しかし、薬力学的相互作用に関しては、特に歯科麻酔薬とハーブやサプリメントの麻酔作用機序に基づく研究は未だない。

2. 研究の目的

(1) このような背景から、麻酔薬の生体膜作用機序に着目し、ハーブや植物性サプリメントとの薬力学的相互作用を実験的に検討し、周術期に麻酔薬や麻酔関連薬の有用・有害作用が変化する可能性を追究することを目的とする。すなわち、従来の麻酔機序(イオンチャネルや受容体を介した作用機序)とは異なる視点に立てば新しい知見が得られると考え、麻酔薬ならびにハーブやサプリメントに含まれる植物成分の作用部位としての生体膜脂質に着目した薬力学的相互作用を発想した。そこで、併用時に起り得る局所麻酔薬や全身麻酔薬の効果減弱・増強を、生体モデル膜を用いた実験系で検証する。得られた結果に基づき、ハーブ療法中やサプリメント常用者で予想される麻酔薬との相互作用の臨床的意義を考察する。

(2) 平成 25 年度まで継続実施した基盤研究「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」の研究成果の一つ(Hironori Tsuchiya, *International Journal of Pharmacology*, Vol. 8, pp. 542-548, 2012)から、麻酔薬が膜作用性物質と相互作用する可能性を得た。この研究経験と蓄積したデータを活用して、作用部位としての生体膜に関する局所麻酔薬ならびに全身麻酔薬の作用をより詳細に解析し、機序的膜作用に焦点を当てた本研究の妥当性と採用する実験系の正当性を確かめる。

(3) それらの確証を得た上で、各種の麻酔薬ならびに植物成分の膜活性を検討する。その後、ハーブやサプリメントに含まれる特定の植物成分が局所麻酔薬や全身麻酔薬の機序的膜作用に及ぼす影響について、両者の併用実験を行って検証する。

3. 研究の方法

(1) 脂質標品(リン脂質とコレステロール)を用い、injection 法で脂質二重層構造をもつリポソームを調製した。神経細胞膜や心筋細胞膜の脂質組成に準じて各脂質のモル比を調整し、それらのモデル膜を作成した。

(2) 臨床濃度に相当する局所麻酔薬(リドカイン、他)と全身麻酔薬(プロポフォール、他)ならびに植物成分(アルカロイド、テルペノイド、フラボノイド)を、生体モデル膜に 37 で一定時間作用させた。その後、膜脂質二重層の特定部位の流動性を示すプローブ(DPH, *n*-AS, 16-AP)を用い、蛍光偏光を測定した。蛍光偏光法で求めた膜流動性変化を標識にして、麻酔薬ならびに植物成分それぞれの膜作用を定量的に解析した。

(3) 種々の実験条件下で膜実験を行い、上記実験系の本研究における方法論的正当性と適用性を確かめた。

(4) (2)と(3)の結果に基づき、併用実験を実施した。すなわち、局所麻酔薬や全身麻酔薬と特定した植物成分と一緒に生体モデル膜に作用させ、解析目的に適したプローブを選択して蛍光偏光を測定した。併用による麻酔薬の機序的膜流動化作用の変化を定量的に解析し、その数値を外挿して麻酔効果の減弱・増強を考察した。

(5) (1)~(4)の結果と集積した実験データを総合的に検討し、薬理学的作用部位としての生体膜を相互作用の場とする、ハーブやサプリメントと麻酔薬の薬力学的相互作用の理論的構築を試みた。

4. 研究成果

(1) 麻酔薬の機序的膜作用
局所麻酔薬、全身麻酔薬、ならびにそ

これらの構造関連物質を、種々の条件下で生体モデル膜に作用させた後、膜流動性変化を測定した。その結果、リドカインやプロポフォルをはじめとする被験薬物は全て、構造特異的に膜流動性を高めた。得られた膜作用強度は、各薬物の麻酔効果や有害効果の相対的強度と一致した。また、プロポフォルと構造類似アルキルフェノールの構造 - 膜活性相関は、構造 - 麻酔活性相関ともよく重なった。それに加え、キラルなコレステロールの膜組成を高めると、プピバカインやロピバカインの立体異性体すら識別できる、麻酔活性 / 心毒性と相関した立体特異的膜作用も測定できた。さらに、生体膜に対する作用は、抗酸化・抗菌等の薬理学的多様性にも機序的に関与することが示された。薬力学的相互作用を検討する上で、機序的膜作用に焦点を当てた解析が方法論的にも妥当であるとの確証を得たため、研究を次の段階へと進めることが可能となった。

研究成果の公表

- *International Journal of Clinical Anesthesiology*, Vol. 4, 1059 (16 pages), 2016.
- *British Journal of Pharmaceutical Research*, Vol. 7, pp. 110-121, 2015.
- *Open Journal of Anesthesiology*, Vol. 4, pp. 308-317, 2014.
- *Oxidants and Antioxidants in Medical Science*, Vol. 3, pp. 91-98, 2014.
- *The 5th International Conference on Biotechnology and Bioengineering*, 2016 年, Bangkok (Thailand).
- *The 16th World Congress of Anaesthesiologists*, 2016 年, Hong Kong.
- *日本麻酔科学会第 63 回学術集会*, 2016 年, 福岡.
- *The 3rd Singapore-Duke Conference 2015*, 2015 年, Singapore.
- *日本麻酔科学会第 62 回学術集会*, 2015 年, 神戸.
- *IARS 2015 Annual Meeting and International Science Symposium*, 2015 年, Honolulu (Hawaii).
- *The 13th Asian and Oceanic Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Congress*, 2015 年, Bangkok (Thailand).
- *The 23rd International Symposium on Medicinal Chemistry*, 2014 年, Lisbon (Portugal).
- *日本麻酔科学会第 61 回学術集会*, 2014 年, 横浜.

(2) 植物成分の膜活性

麻酔薬、鎮静薬、鎮痛薬に関する(1)の研究成果を踏まえ、対象をハーブやサプリメントに含まれる種々の植物成分に広げ

て一連の膜実験を行った。その結果、特定のアルカロイド、テルペノイド、フラボノイドに膜活性が認められた。膜流動性を低下させるアルカロイドやフラボノイドに、麻酔薬の機序的膜作用に対して阻害・拮抗する可能性が示唆された。一方、膜流動性を亢進するテルペノイドには、麻酔薬の機序的膜作用を亢進・増強する可能性が得られた。

研究成果の公表

- *Molecules*, Vol. 20, pp. 18923-18966, 2015.
- *The 5th International Conference on Biotechnology and Bioengineering*, 2016 年, Bangkok (Thailand).
- *The 63rd International Congress and Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant and Natural Product Research*, 2015 年, Budapest (Hungary).
- *The 3rd International Scientific Conference on Engineering and Applied Sciences*, 2015 年, Naha (Okinawa).

(3) 相互作用による機序的膜作用の変化

(1)と(2)の研究成果に基づき、膜活性な植物成分と局所麻酔薬や全身麻酔薬を併用して膜実験を行い、作用部位としての膜脂質をめぐって相互作用することを実験的に検証した。その結果、ハーブやサプリメントに加えて植物性飲食物にも含まれる特定のアルカロイド(- カルボリン類)とフラボノイド(フラボノール類、カルコン類)が、麻酔薬の機序的膜作用を抑制した。一方、ハーブに含まれるテルペノイド(モノテルペン類)は、麻酔薬の機序的膜作用を協力的に強めた。生体膜を相互作用の場とする薬力学的相互作用によって、ハーブやサプリメントがリドカイン、プロポフォルをはじめ種々の膜活性麻酔薬の効果を減弱あるいは増強する可能性が明らかとなった。麻酔効果の変化や有害効果の発現を抑えるためには、周術期にこれらの摂取を控える必要性が強調される。

研究成果の公表

- *Medical Hypotheses*, Vol. 92, pp. 62-66, 2016.
- *International Journal of Clinical Anesthesiology*, Vol. 4, 1059 (16 pages), 2016.
- *Journal of Drug and Alcohol Research*, Vol. 3, pp. 1-6, 2014.
- *The 5th International Conference on Biotechnology and Bioengineering*, 2016 年, Bangkok (Thailand).
- *2016 IBCELC International Biotechnology, Chemical Engineering and Life Science Conference*, 2016 年, Naha (Okinawa).

- *The 63rd International Congress and Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant and Natural Product Research*, 2015 年, Budapest (Hungary).

(4) 発展的研究への糸口

(1)~(3)の研究を展開する中で、麻酔薬、麻酔関連薬、植物成分が分子構造に極めて特異的に生体膜と相互作用することを見出した。特に、プピバカインやカテキンの立体異性体は、コレステロール膜に対する作用強度が識別できる可能性も得られた。本研究成果は、麻酔薬の薬理学的多様性をキラルな生体膜との立体選択的相互作用に基づいて説明し、その臨床的意義を追究する研究へと発展させる糸口となった。

研究成果の公表と研究計画の申請

- *British Journal of Pharmaceutical Research*, Vol. 7, pp. 110-121, 2015.
- *The 5th International Conference on Biotechnology and Bioengineering*, 2016 年, Bangkok (Thailand).
- *The 16th World Congress of Anaesthesiologists*, 2016 年, Hong Kong.
- *The 23rd International Symposium on Medicinal Chemistry*, 2014 年, Lisbon (Portugal).
- 平成 29 ~ 31 年度学術研究助成金基金助成金 (基盤研究 (C))(一般) 研究計画書「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」

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 7 件)

Hironori Tsuchiya

“Anesthetic effects changeable in habitual drinkers: Mechanistic drug interactions with neuro-active indoleamine-aldehyde condensation products associated with alcoholic beverage consumption”, *Medical Hypotheses*, 査読有, Vol. 92, pp. 62-66, 2016.

doi: 10.1016/j.mehy.2016.04.038

Hironori Tsuchiya

“Dental Anesthesia in the Presence of Inflammation: Pharmacological Mechanisms for the Reduced Efficacy of Local Anesthetics”, *International Journal of Clinical Anesthesiology*, 査読有, Vol. 4, 1059 (16 pages), 2016.

Hironori Tsuchiya and Maki Mizogami

“Analgesic Agents Share the Membrane

Interactivity Possibly Associated with the Diversity of Their Pharmacological Properties”, *British Journal of Pharmaceutical Research*, 査読有, Vol. 7, pp. 110-121, 2015.

doi: 10.9734/bjpr/2015/18269

Hironori Tsuchiya

“Membrane Interactions of Phytochemicals as Their Molecular Mechanism Applicable to the Discovery of Drug Leads from Plants”, *Molecules*, 査読有, Vol. 20, pp. 18923-18966, 2015.

doi: 10.9734/2015/18269

Hironori Tsuchiya and Maki Mizogami

“Drinking-Related Tetrahydroarman Counteract the Membrane Effects of Local Anesthetic Lidocaine”, *Journal of Drug and Alcohol Research*, 査読有, Vol. 3, pp. 1-6, 2014.

doi: 10.4303/jdar/235887

Hironori Tsuchiya, Maki Mizogami

“Comparative Interactions of Anesthetic Alkylphenols with Lipid Membranes”, *Open Journal of Anesthesiology*, 査読有, Vol. 4, pp. 308-317, 2014.

doi: 10.4236/ojanes.2014.412044

Hironori Tsuchiya

“Lipid peroxidation-inhibitory effects of perioperatively used drugs associated with their membrane interactions”, *Oxidants and Antioxidants in Medical Science*, 査読有, Vol. 3, pp. 91-98, 2014.

doi: 10.5455/oams.020414.or.061

[学会発表] (計 12 件)

Hironori Tsuchiya

“Enantioselective Membrane Interactivity: Mechanistic Index That Differentially Characterizes the Activity and Toxicity of Pain-Relieving Drug Stereoisomers”, *The 5th International Conference on Biotechnology and Bioengineering* (国際会議), 2016 年 12 月 8 ~ 10 日, Bangkok (Thailand).

Maki Mizogami, Hironori Tsuchiya and Kenji Shigemi

“Enantiomers of Anesthetic Agents Are Discriminated by Their Interactivity with Chiral Lipid Membranes”, *The 16th World Congress of Anaesthesiologists* (国際会議), 2016 年 8 月 28 日 ~ 9 月 2 日, Hong Kong.

Hironori Tsuchiya and Maki Mizogami

“Interaction of Anesthetic Agents with Neuro-Active Indoleamine-Aldehyde Condensation Products”, *2016 IBCELC International Biotechnology, Chemical Engineering and Life Science Conference* (国際会議), 2016 年 8 月 2 ~ 4 日, Naha (Okinawa).

溝上真樹, 松木悠佳, 重見研司, 土屋博紀

“デクスメトミジンの機序的膜作用 () : 脂質組成に依存して立体異性体間で識別できる膜相互作用”, *日本麻酔科学会第63回学術集会*, 2016年5月27日, 福岡.

Maki Mizogami, Hironori Tsuchiya and Kenji Shigemi

“ADDITIONAL VALUE OF ANESTHETIC AGENTS IN THE PERIOPERATIVE PERIOD: IN VITRO STUDY OF THEIR COMMON MEMBRANE

INTERACTIVITY ASSOCIATED WITH ANTI-OXIDATIVE EFFECTS”, *The 3rd Singapore-Duke Conference 2015* (国際会議), 2015年11月13~15日, Singapore.

Hironori Tsuchiya

“Medicinal Plant Constituents Interact with Membrane-Acting Local Anesthetics”, *The 63rd International Congress and Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant and Natural Product Research* (国際会議), 2015年8月23~27日, Budapest (Hungary).

Hironori Tsuchiya and Maki Mizogami

“Membrane Interaction of Analgesic Agents as Their Mode of Action: A Possible Clue to Discover Drug Leads”, *The 3rd International Scientific Conference on Engineering and Applied Sciences* (国際会議), 2015年7月29~31日, Naha (Okinawa).

松木悠佳, 溝上真樹, 村上剛, 重見研司, 土屋博紀

“デクスメトミジンの機序的膜作用: 膜脂質二重層との相互作用機序”, *日本麻酔科学会第62回学術集会*, 2015年5月29日, 神戸.

M. Mizogami, Y. Matsuki, K. Shigemi, H. Tsuchiya

“DEXMEDETOMIDINE, A SEDATIVE-ANALGESIC ADJUNCT IN ANESTHESIA, ACTS ON LIPID

MEMBRANES: ONE OF POSSIBLE MECHANISMS”, *IARS 2015 Annual Meeting and International Science*

Symposium (国際会議), 2015年3月22日, Honolulu (Hawaii).

Hironori Tsuchiya and Maki Mizogami

“ACTIVITY AND TOXICITY OF ANESTHETIC-ANALGESIC AGENTS IN TERMS OF MEMBRANE INTERACTION AS ONE OF PHARMACOLOGICAL MECHANISMS”, *The 13th Asian and Oceanic Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Congress* (国際会議), 2015年1月22~23日, Bangkok (Thailand).

Hironori Tsuchiya, Maki Mizogami

“Relation between Stereostructure and Chiral Lipid Membrane Interactivity of Local Anesthetics”, *The 23rd International Symposium on Medicinal Chemistry* (国際会議), 2014年9月9日, Lisbon (Portugal).

松木悠佳, 溝上真樹, 重見研司, 土屋博紀

“虚血再灌流による局所麻酔薬の心毒性増強: Peroxynitrite と Cardiolipin の仮説的関与”, *日本麻酔科学会第61回学術集会*, 2014年5月17日, 横浜.

〔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:
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

(3) 連携研究者

()

研究者番号: