






氏 名	大倉 暖
論文題目 (欧文の場合、和訳を付すこと)	Lidocaine preferentially inhibits the function of purinergic P2X7 receptors expressed in <i>Xenopus</i> oocytes. (リドカインはアフリカツメガエル卵母細胞に発現したプリン作動性 P2X7 受容体機能を特異的に抑制する)
論文要旨	<p>【目的】 リドカインは、急性疼痛や慢性難治性疼痛を効果的に緩和するために、全身投与あるいは局所投与によって広く用いられてきた局所麻酔薬である。電位依存性ナトリウムチャンネルへの作用だけでなく、近年、様々な疼痛情報伝達経路にも影響を及ぼすことが報告されており、リドカインによる疼痛緩和には多様なメカニズムが存在することが示唆されている。一方、近年、アデノシン三リン酸 (ATP) 受容体のいくつかのサブタイプが、慢性疼痛発現機序に重要な役割を持つことが注目されているが、ATP 受容体に対するリドカインの効果についてはほとんど知られていない。そこで今回我々は、未知のリドカインの鎮痛機序を探るため、ATP 受容体サブタイプ、P2X3、P2X4、P2X7 受容体に対するリドカインの影響を調べた。</p> <p>【方法】 P2X3、P2X4、P2X7 受容体の cRNA をアフリカツメガエル卵母細胞に注入し、細胞膜表面に受容体を発現させ、Voltage-Clamp 法を用いて電気生理学的解析を行った。①3つのサブタイプにおける ATP 誘発性電流に対するリドカインの影響を調べた。②強い抑制効果が認められた P2X7 受容体に対するその他の臨床的局所麻酔薬の影響を調べた。③P2X7 受容体における ATP 濃度反応曲線に対するリドカインの影響を調べた。④イオン型局所麻酔薬 QX-314 (細胞外・細胞内投与) と非イオン型局所麻酔薬ベンゾカイン (細胞外投与) の P2X7 受容体に対する影響を調べた。⑤使用依存性の有無を調べるため、持続的リドカイン投与下における P2X7 受容体に対する ATP の繰り返し投与 (5 分間隔) を行った。⑥選択的 P2X7 受容体阻害薬、Brilliant Blue G (BBG)、AZ11645373 存在下におけるリドカインの P2X7 受容体に対する抑制効果を調べた。</p> <p>【結果】 ①リドカインは、P2X7 受容体における ATP 誘発性電流を濃度依存性に抑制し、IC₅₀ 値は 282 ± 45 μmol/L であった。対照的に、P2X3、P2X4 受容体に対する抑制効果は僅かであった。②メピバカイン、ロピバカイン、プピバカインの P2X7 受容体に対する抑制効果は、リドカインと比較して僅かであった。③P2X7 受容体に対するリドカインの抑制形式は、非拮抗阻害であった。④QX-314 およびベンゾカインは、P2X7 受容体における ATP 誘発性電流を濃度依存性に抑制した。⑤P2X7 受容体に対する抑制効果において、リドカインの使用依存性効果を認めた。⑥ BBG と AZ11645373 は、P2X7 受容体に対するリドカインの抑制効果に影響を与えなかった。</p> <p>【考察】 癌性疼痛を初めとした慢性疼痛患者に対してリドカインの全身投与が行われる場合があるが、本研究で P2X7 受容体に対して抑制効果が認められたリドカインの濃度は、全身投与時の血中濃度よりもやや高い濃度であった。従って、この抑制効果が全身投与時の鎮痛効果につながるかどうかは不明であるが、少なくとも硬膜外投与のような局所投与時は、脊髄神経のグリア細胞に分布した P2X7 受容体機能を抑制し、鎮痛効果につながる可能性がある。抑制形式が非拮抗阻害であったことと、使用依存性効果を認めたことから、受容体のイオン透過孔 (ポア) に対する作用が示唆された。QX-314 とベンゾカインの抑制効果から、リドカインが、イオン型・非イオン型ともに細胞内外の双方から P2X7 受容体に作用することが示唆された。さらに、リドカインは、選択的 P2X7 受容体阻害薬、BBG と AZ11645373 とは異なる部位に作用することが示唆された。</p> <p>【結論】 リドカインは、アフリカツメガエル卵母細胞に発現した P2X7 受容体機能を選択的に抑制した。この抑制効果は、少なくとも局所投与された場合のリドカインの鎮痛効果に関与する可能性がある。</p>

学位論文審査結果要旨

氏 名	大倉 暖					
論文審査委員	主査 所属	生体情報 系	生理情報 部門	尾辻 豊		
	副査 所属	生体適応 系	機能調節 部門	上田 陽一		
	副査 所属	生体適応 系	機能調節 部門	井上 真澄		
		系	部門			
		系	部門			

論文題目

Lidocaine preferentially inhibits the function of purinergic P2X7 receptors expressed in *Xenopus* oocytes.

(リドカインはアフリカツメガエル卵母細胞に発現したプリン作動性 P2X7 受容体機能を特異的に抑制する)

学位論文審査結果要旨

【背景】アミド型局所麻酔薬としてよく知られているリドカインは、疼痛を緩和する代表的な薬剤であり、電位依存性ナトリウムチャネルへの作用が主な疼痛緩和機序とされる。しかしながら、その他にも多様なメカニズムが示唆されている。一方、アデノシン三リン酸 (ATP) 受容体 (特に P2X3、P2X4、P2X7 受容体) が疼痛発現機序に重要な役割を持つことが注目されているが、ATP 受容体に対するリドカインの効果についてはほとんど知られていない。著者らは、ATP 受容体サブタイプのうち P2X3、P2X4 および P2X7 受容体に対するリドカインの影響をアフリカツメガエル卵母細胞発現系において調べた。

【方法】アフリカツメガエル卵母細胞に P2X3、P2X4、P2X7 受容体の cRNA を個別に注入し、細胞膜表面に受容体を発現させた。①ATP 誘発性電流に対するリドカインの影響を Voltage-Clamp 法を用いて調べた。②強い抑制効果が認められた P2X7 受容体発現細胞において、1) その他の臨床的局所麻酔薬の影響を調べ、2) ATP 濃度反応曲線に対するリドカインの影響を調べ、3) イオン型局所麻酔薬 QX-314 (細胞外・細胞内投与) と非イオン型局所麻酔薬ベンゾカイン (細胞外投与) の影響を調べ、4) 持続的リドカイン投与下において ATP を繰り返し投与 (5 分間隔) してその使用依存性を評価し、5) 選択的 P2X7 受容体阻害薬である Brilliant Blue G (BBG)、AZ11645373 存在下におけるリドカインの抑制効果を調べた。

【結果】

①リドカインは、P2X7 受容体における ATP 誘発性電流を濃度依存性に抑制し、IC₅₀ 値は 282 ± 45 μmol/L であった。しかしながら P2X3、P2X4 受容体に対する抑制効果は僅かであった。②P2X7 受容体発現細胞において 1) メピバカイン、ロピバカイン、ブピバカインの P2X7 受容体に対する抑制効果は、リドカインと比較して僅かであった。2) リドカインの抑制形式は、非拮抗阻害であった。3) QX-314 およびベンゾカインは ATP 誘発性電流を濃度依存性に抑制した。4) リドカインの抑制効果は使用依存性効果を認めた。5) BBG と AZ11645373 はリドカインの抑制効果に影響を与えなかった。

【考察】本研究はリドカインの P2X7 受容体への抑制効果をイオンチャネルレベルで初めて示したものである。この抑制は、非拮抗阻害であり、使用依存性効果もあり、細胞外からも細胞内からも効果があり、選択的 P2X7 受容体阻害薬 (BBG と AZ11645373) とは異なる部位への作用を認めた。これらの結果はリドカインの P2X7 受容体への抑制効果の部位が受容体のイオン透過孔 (ポア) であることを示唆する。アフリカツメガエル卵母細胞を用いた P2X7 受容体発現系においてこの抑制効果が認められたが、実際の臨床例でもリドカインの鎮痛効果がこの機序を介しているかどうかは今後さらに研究する必要がある。

【結論】著者らは、リドカインがアフリカツメガエル卵母細胞に発現した P2X7 受容体機能を選択的に抑制することを初めて報告した。臨床的意義も大きく、本学の学位論文として適格であると判断した。

平成 27 年 3 月 5 日