

最新研究の紹介

吸入麻酔薬の膜電位依存性カリウムチャンネルにおける作用部位の特定

論文タイトル

Open-channel blocking action of volatile anesthetics desflurane and sevoflurane on human voltage-gated Kv1.5 channel

掲載誌

British Journal of Pharmacology, 2020 (in press)

doi: [10.1111/bph.15105](https://doi.org/10.1111/bph.15105)

執筆者

Yutaka Fukushima, Akiko Kojima, Xinya Mi, Wei-Guang Ding, Hirotochi Kitagawa, Hiroshi Matsuura

(太字は本学の関係者)

論文概要

全身麻酔に用いる吸入麻酔薬は様々なイオンチャンネルの機能を修飾し、全身麻酔作用や心臓作用などをもたらします。しかし古来より、吸入麻酔薬の作用部位は細胞膜の脂質二重層であると考えられてきました (Meyer-Overtonの法則)。近年、麻酔薬がGABA_A受容体チャンネルなどのリガンド依存性イオンチャンネルに対して、それを構成するアミノ酸に直接作用してその機能を修飾することが明らかにされてきています。本研究では、吸入麻酔薬であるデスフルランとセボフルランが、膜電位依存性カリウムチャンネルであるヒトKv1.5 (hKv1.5) チャンネルのポア領域に存在する複数のアミノ酸に直接作用して、hKv1.5チャンネルを抑制することを明らかにしました。

培養細胞に発現させたhKv1.5チャンネルに対するデスフルラン、セボフルランの効果をパッチクランプ法により解析したところ、これらの吸入麻酔薬はともにhKv1.5電流を抑制しました (図1)。

次に、hKv1.5チャンネルに部位特異的 point mutation 導入法を用いて変異体を作成し、デスフルラン、セボフルランの抑制効果を調べました。その結果、3種類の変異体ではhKv1.5チャンネルに対する抑制作用が减弱したため、デスフルラン、セボフルランはこれらのアミノ酸 (Thr480, Val505, Ile508) に作用して抑制作用を及ぼすと考えられます (図2)。

最後に、デスフルラン、セボフルランとhKv1.5チャンネルとの結合をコンピューターシミュレーションで検討したところ、これらの吸入麻酔薬は point mutation 導入法で予測されたアミノ酸の近傍で安定して存在すると推定されました (図3)。

イオンチャネル発現細胞および数理モデルを用いて、吸入麻酔薬のイオンチャネルにおける作用部位を特定した本研究は、麻酔薬のイオンチャネル修飾機構の解明につながります。

図1 デスフルランおよびセボフルランによるhKv1.5チャンネル電流の抑制

(A) 膜電位プロトコール(上図)と記録されたhKv1.5電流(下図)。デスフルラン(18%)存在下ではhKv1.5電流は抑制された(青)。(B) 同プロトコールで記録された薬剤非存在下(黒)およびセボフルラン(8%)存在下(黄)のhKv1.5電流。

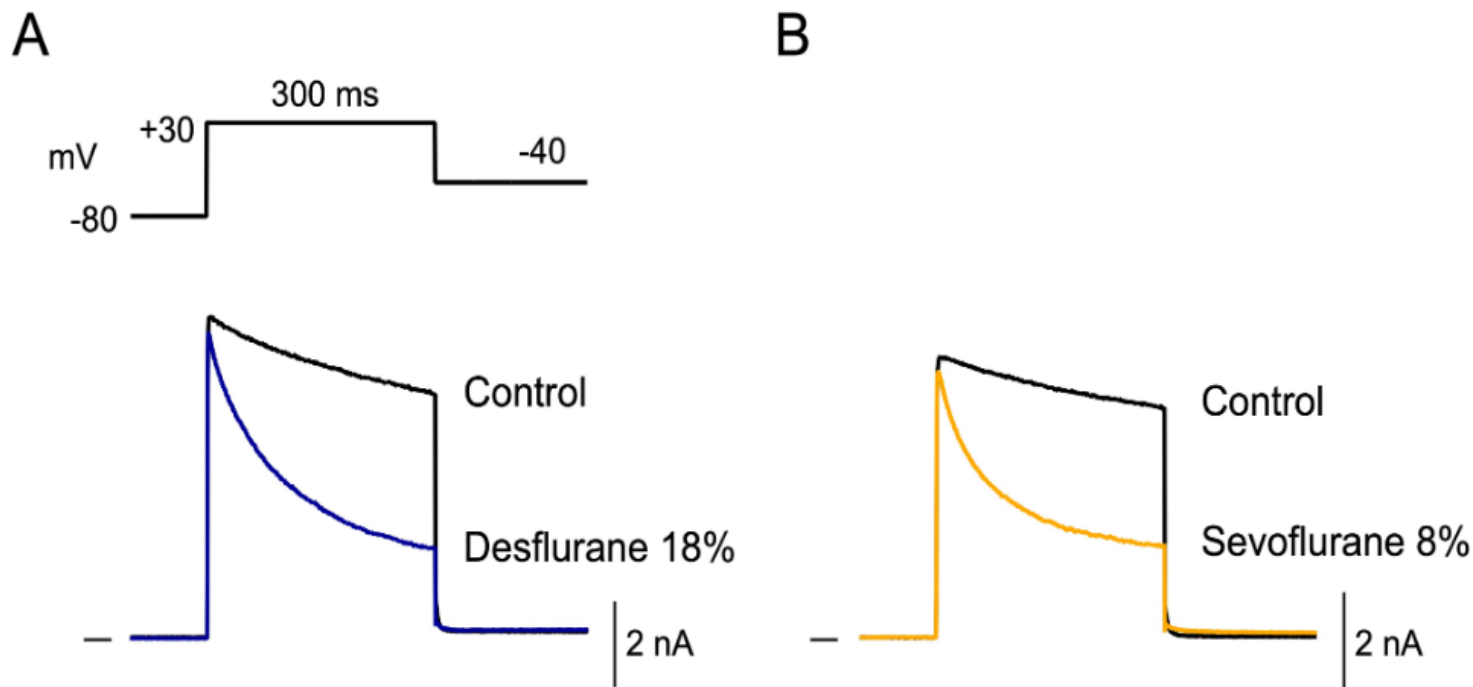


図2 デスフルランおよびセボフルランによる野生型hKv1.5チャンネル電流と変異体チャンネル電流に対する抑制作用の比較

3つの変異体(T480A、V505A、I508A)において、デスフルラン18%(A)、セボフルラン8%(B)による抑制作用の減弱がみとめられた。

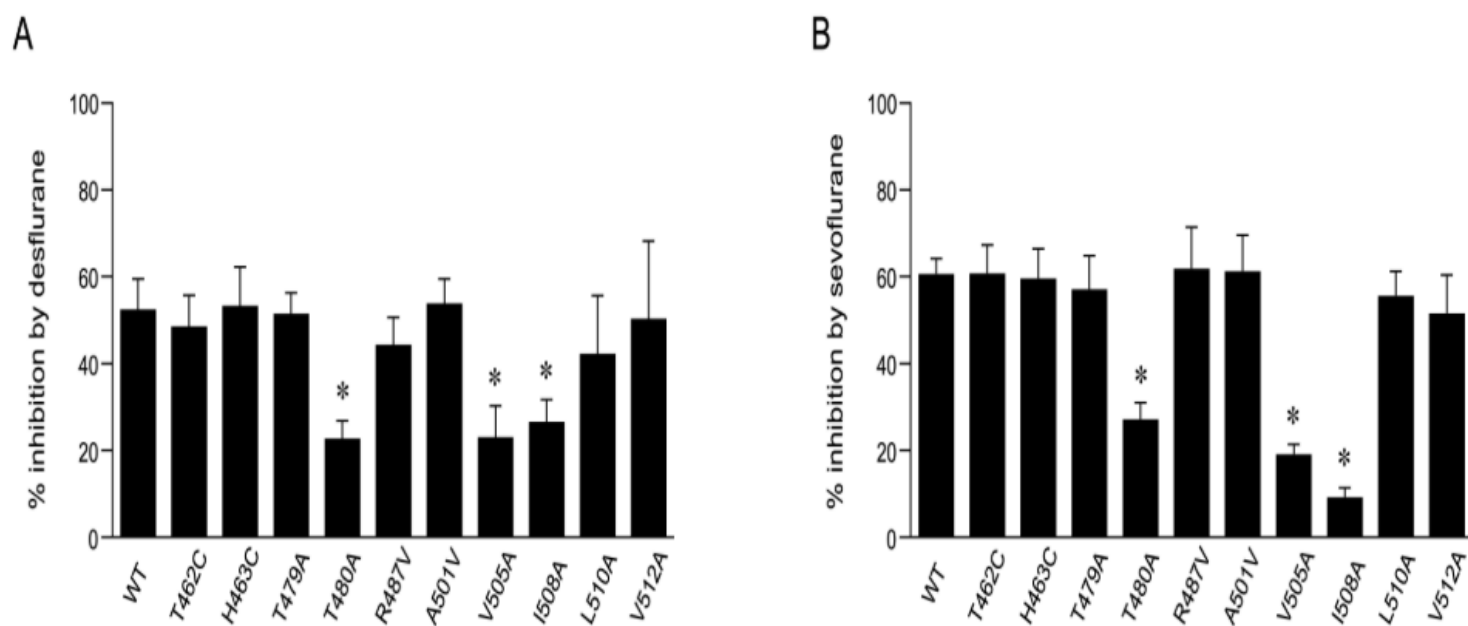
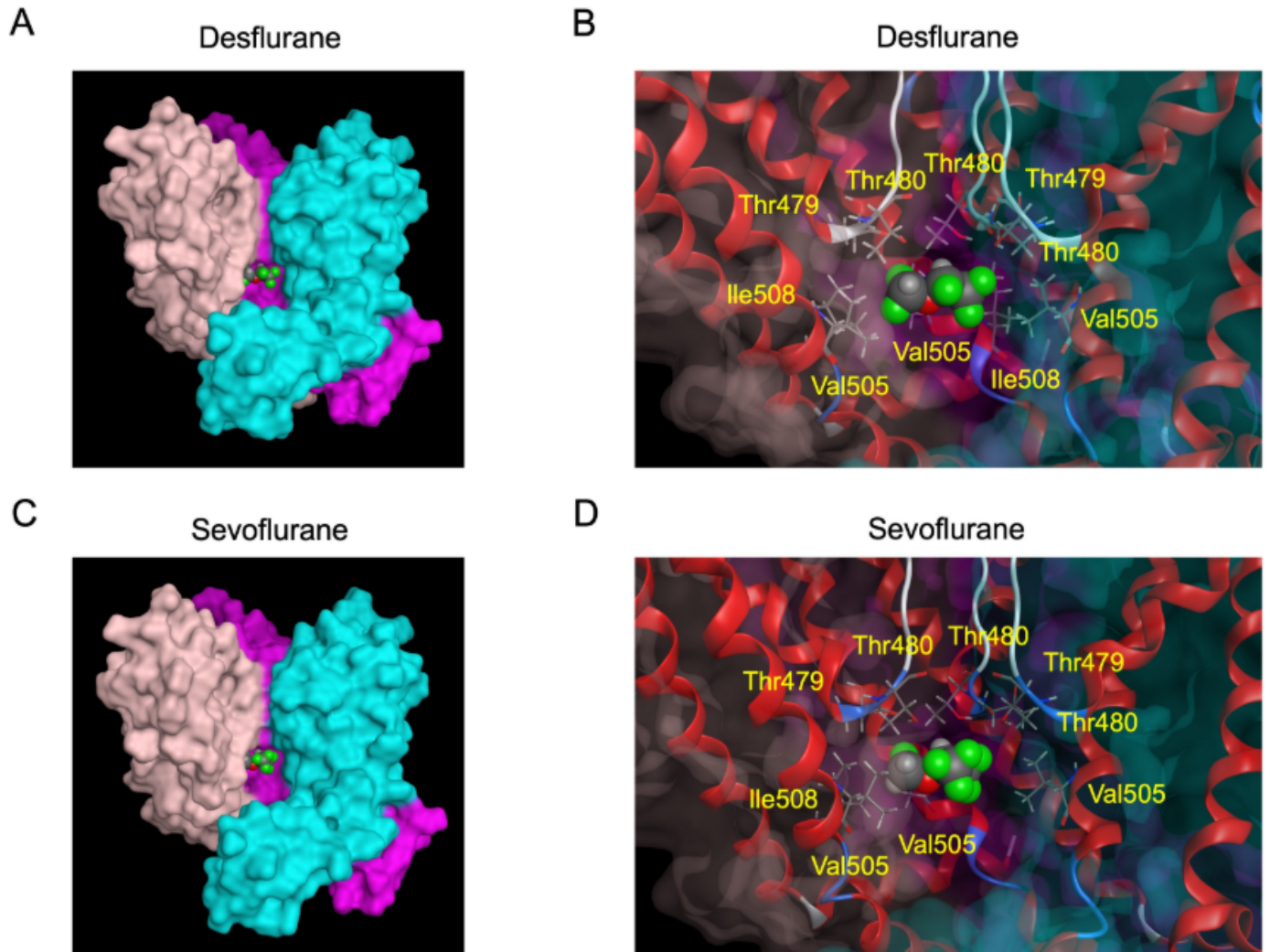


図3 コンピューターシミュレーション法によるhKv1.5チャンネルとデスフルラン、セボフルランとの結合状態の推測

デスフルラン (A) およびセボフルラン (C) は、hKv1.5チャンネルポアのイオン選択性フィルターの基部に位置する。hKv1.5チャンネルと結合したデスフルラン (B)、セボフルラン (D) の拡大図。この位置のデスフルラン、セボフルランはThr479、Thr480、Val505およびIle508と隣接する。



文責

福島 豊 (生理学講座細胞機能生理学部門、麻酔学講座)、小嶋 亜希子 (麻酔学講座)、松浦 博 (生理学講座細胞機能生理学部門)