

侵害性受容疼痛に関する“ミリセチン”による静脈内麻酔効果の検討



出る杭研究

山口 紗奈 (食品生命科学科)、武田 守 (食品生理学研究室)

研究の背景と目的

●ミリセチン(Myricetin)は果物、野菜に含まれるフラボノイドに属するポリフェノールであり、抗酸化作用、抗炎症作用や抗がん作用などの様々な生物学的に有用作用が知られている(Hakkinen et al.,1999;Mien et al.,2001;Valdez et al.,2004)

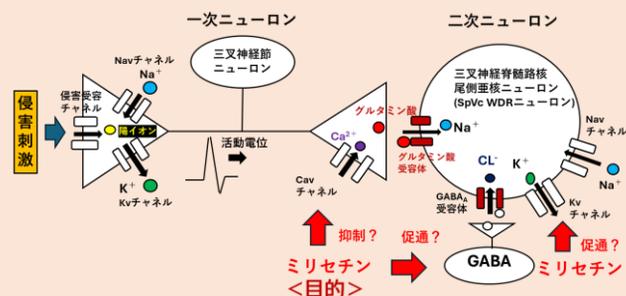
●現在までにミリセチンは in vitro で大脳皮質ニューロンの神経終末に発現する電位依存性Ca(CaV)の抑制によりは濃度依存的に興奮性伝達物質であるグルタミン酸の分泌阻害効果が証明されている(Chang et al.,2010)

●さらに、ミリセチンは中枢神経のニューロンの抑制性シナプス伝達物質 GABAの活性を増強することも in vitro の標本でシナプス前およびシナプス後膜両方の機序で判明している(Zhang et al.,2012)

●一方、ミリセチンは、中枢神経のニューロンの活動電位の発生に関わる電位依存性K(K_v)チャネルを活性化し、放電頻度を減少させる機能が判明している(Ma et al.,2012)

●また、Takehana et al.(2017)は口腔顔面領域の侵害刺激にตอบสนองする三叉神経脊髄核尾側亜核(SpVc)の広作動域(WDR)ニューロン活動が、緑茶に含まれるテアニンの静脈内投与により可逆的・濃度依存的に抑制し疼痛緩和の可能性を示した。

★ミリセチン静脈内投与がSpVc領域の興奮伝達において、シナプス前抑制機序の増強により興奮伝達を抑制する可能性およびGABA作動性抑制性シナプス伝達を増強することで、疼痛伝達抑制する可能性を示唆している。



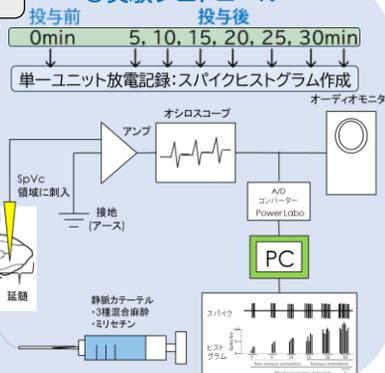
●顔面皮膚への侵害性機械刺激に応じるSpVcWDRニューロンの興奮性に対するミリセチンの急性静脈内投与の効果を単一ニューロンの活動を細胞外記録することで電気生理学的に解析を行った。

研究・調査方法

○単一ニューロンの活動を記録

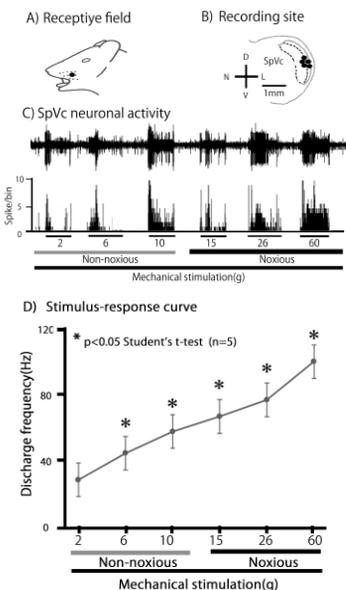
- ▶Wistar♂ラット 8-9週齢
- ▶全身麻酔
 - ・3%イソフルラン吸入(導入)
 - ・3種混合麻酔(i.p.維持)
 - ・メトミジン:0.15mg/kg
 - ・ミダゾラム:2mg/kg
 - ・フルンファルム:5mg/kg
- ▶ミリセチン (5mM, i.v.)
- ▶溶媒(DMSO)

○実験プロトコール

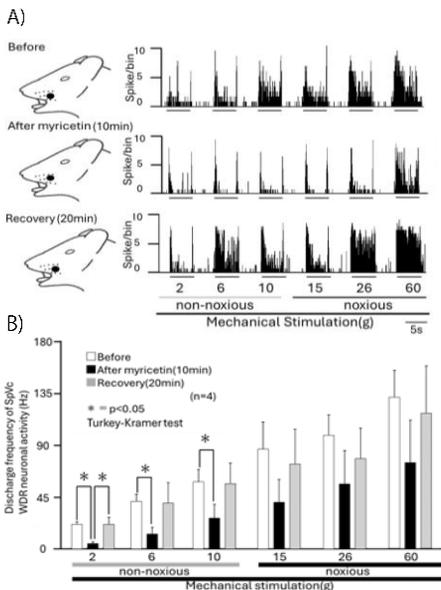


結果と考察

顔面皮膚の機械刺激にตอบสนองする“疼痛刺激強度を符号化”するSpVc WDRニューロン典型例



顔面皮膚機械刺激に応じるSpVcWDRニューロンの放電頻度に対するミリセチン静脈内投与による抑制効果



現在までのまとめ

<考察>

- ・ミリセチンの静脈内投与が侵害機械刺激に応じるSpVcWDRニューロンの興奮を可逆的に抑制することが観察された。
- ・この抑制効果は、SpVc領域におけるシナプス前膜のCavの阻害及び後膜のKvを促進することで、SpVc侵害受容伝達を抑制することが推察された。
- ・今後この可能性を明らかとするためにはさらなる実験を積み重ね、統計有意的な効果か否か及びミリセチン濃度依存的な抑制か否かの検証が必要と思われる。

これから

1. 今後、国際誌に論文投稿/公表するためのデータ取得・解析を進める
→論文公表により動物実験の成果の社会への還元を目指す。
2. ミリセチンの炎症性疼痛緩和効果を既存の抗炎症薬との比較で検討
→人や動物の医療への臨床応用の可能性に貢献したい。

Reference

- Hakkinen et al., J Agric Food Chem 1999;47:2274-2279
- Miean et al., J Agric Food Chem 2001;49:3106-3112.
- Valdez et al., Biol Res 2004;37:279-286.
- Chang et al., J Med Food 2015, 18: 516-523
- Ma et al., 2012. Neurochem Res 2012;37:1450-1456.
- Takehana et al., 2017, Brain Res Bull 131:70-77