

29amD-131

抗不整脈薬/局所麻酔薬リドカインの電位依存性 Na チャネル抑制作用—アイソフォーム選択性と結合部位に関する研究—

嶋口 博充¹, 小室 聖治¹, 石井 英之¹, 石川 雅人¹, ○角南 明彦¹(¹国際医福大薬)

【目的】抗不整脈薬/局所麻酔薬リドカインの種々組織に存在する電位依存性 Na チャネル抑制作用のアイソフォーム選択性と抑制機構を明らかにする目的で、脳 ($\text{Na}_v1.2$)、骨格筋 ($\text{Na}_v1.4$)、心筋の Na チャネル ($\text{Na}_v1.5$) に対する作用を検討するとともに、局所麻酔薬の作用に影響を及ぼすことが知られているアミノ酸 (N406、F1760) に着目し、変異型のリドカインの作用に及ぼす影響を検討した。

【方法】電位依存性 Na チャネル α サブユニットの野生型 ($\text{Na}_v1.2$ 、 $\text{Na}_v1.4$ 、 $\text{Na}_v1.5$) および $\text{Na}_v1.5$ から作成した変異型 (N406A、F1760A) を HEK293 細胞に発現させた。Na 電流の記録は全細胞パッチクランプ法により行い、チャネルの開閉ならびにリドカインの作用を検討した。

【結果】リドカインによる Na チャネルブロックは 3 つのアイソフォームの中で $\text{Na}_v1.5$ で最も強かった。これと一致してリドカインの静止状態、活性化状態、不活性化状態に対する親和性は $\text{Na}_v1.5$ で最も強かった。一方、アイソフォームの種類に関係なくリドカインは不活性化状態に高親和性を示した。 $\text{Na}_v1.5$ の変異型 N406A、F1760A はリドカインのチャネルブロックを減少し、F1760A はリドカインの静止状態、活性化状態、不活性化状態に対する親和性を 8~28 倍減少した。

【考察】心筋 Na チャネルは脳や骨格筋の Na チャネルよりもリドカインに高親和性を有することが判明した。この心筋 Na チャネルのリドカイン高親和性結合部位には、N406 と F1760 が含まれることが示唆された。リドカインの心筋 Na チャネル不活性化状態に対する高親和性と心筋 Na チャネルのより多い不活性化状態、あるいは頻脈性の心臓電気活動は、リドカインの抗不整脈薬としての有用性、選択性を裏付けた。