

薬物は膜流動性によってトロロックスの膜保護作用を抑制する

(東理大薬¹) ○堀住 祐介¹・高塚 美和¹・後藤 了¹

Membrane fluidity induced by drugs inhibits trolox membrane protective action. (¹Tokyo University of Science,) ○Yusuke Horizumi,¹ Miwa Takatsuka,¹ Satoru Goto¹

General anesthetics cause side effects by increasing the membrane fluidity. Thus, drugs that increase membrane fluidity could have similar side effects. In this study, We used local anesthetics, dibucaine (DBC, $\log P = 4.20$), lidocaine (LDC, $\log P = 2.20$), and antidepressants imipramine (IMP, $\log P = 4.80$) as the model drugs that affect the membrane fluidity. The effect of the drugs on the membrane function was investigated based on the observation of a membrane protection due to an antioxidant trolox (TRO) on the lipid bilayer.

As a result, IMP constantly decreased the TRO membrane protection the strongest. The pI_{50}^{drug} of IMP was hardest to decrease due to the TRO membrane protection. In contrast, LDC and DBC decreased the TRO membrane less than IMP, but dependently on the hydrophobicity of LDC and DBC. The pI_{50}^{drug} of LDC and DBC decreased more than IMP. These results suggested that LDC, DBC, and IMP increased membrane fluidity, and IMP was expected to bind specifically to membrane surfaces.

Keywords : Lipid peroxidation; antidepressants; Anesthetics; Antioxidants; Lipid membrane

全身麻酔薬は、生体膜の流動性を向上することで、副作用が発現することが報告されている。したがって、膜の流動性を向上する薬物には同様の可能性がある。本研究では、脂質二分子膜内の抗酸化物質 trolox (TRO) による膜保護作用を定量し、それに対する薬物の影響を観察することで、薬物が脂質膜の機能に与える作用様式を検討した。脂質膜の流動性を向上するモデル薬物として局所麻酔薬 lidocaine (LDC, $\log P = 2.20$) や dibucaine (DBC, $\log P = 4.20$)、抗うつ薬 imipramine (IMP, $\log P = 4.80$) を使用した。脂質過酸化反応は、リン酸緩衝化塩溶液 (pH 7.5) で懸濁させた脂質二分子膜に各試薬の 10% EtOH 溶液を加えて行った。脂質過酸化の定量には、thiobarbituric acid reactives substances (TBARS) 法を用いた。各薬物の pI_{50} は測定したスペクトルを特異値分解 (SVD) して得た主成分ベクトルを curve fitting して算出した。

LDC, DBC は疎水性濃度依存的に TRO 膜保護作用を減少させた。また TRO 膜保護作用によって、LDC, DBC の pI_{50}^{drug} は同程度減少した。一方で、IMP は LDC, DBC よりも強く TRO 膜保護作用を減少させた。TRO 膜保護作用によって IMP の pI_{50}^{drug} が減少する程度は LDC, DBC よりも弱かった。以上より LDC, DBC, IMP は膜の流動性を向上させ、加えて IMP は膜の表面に特異的に結合する可能性が示唆された。

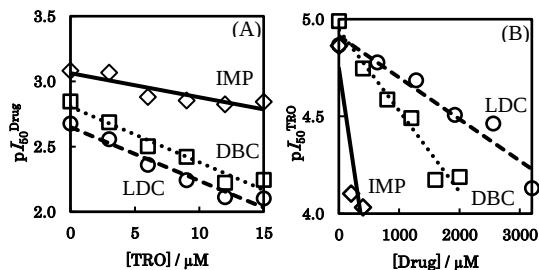


Fig. (A) TRO が各薬物の流動性に与える影響
(B) 各薬物が TRO 膜保護作用に与える影響