



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Chondrotoxicity of local anesthetics : in vitro effects of local anesthetics on cell viability and apoptosis in cultured canine articular chondrocytes [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	Mwale, Carol
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(獣医学)
Dissertation Number	甲第15578号
Issue Date	2023-06-30
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/90367
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Carol_Mwale_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称：博士（獣医学）

氏名：Carol Mwale

審査委員	主査 教授	木 村 享 史
	副査 准教授	田 村 純
	副査 助教	須 永 隆 文
	副査 教授	奥 村 正 裕

学位論文題名

Chondrotoxicity of local anesthetics: *In vitro* effects of local anesthetics on cell viability and apoptosis in cultured canine articular chondrocytes

(局所麻酔薬の軟骨毒性に関する研究：培養軟骨細胞における局所麻酔薬の細胞障害性とアポトーシスについて)

局所麻酔薬は、興奮性組織の電位依存性ナトリウムチャネルを可逆的に遮断する薬物群であり、細胞へのナトリウムイオンの流入を阻害し、神経インパルスの伝導を遮断する。その結果、局所麻酔薬は痛みの刺激の伝播を防ぎ、標的および/または制限された領域内の侵害受容インパルスを完全にブロックできる唯一の薬剤である。ブピバカイン、レボブピバカインおよびロピバカインは強力で長時間作用型のアミド型局所麻酔薬であり、関節内投与を含む多くの臨床用途がある。獣医学領域では、関節鏡視下手術中の疼痛管理、跛行の診断および変形性関節症など関節疾患に関連した疼痛の制御のため、局所麻酔薬の関節内投与が、特に犬や馬で使用されている。一方、ブピバカイン、レボブピバカインおよびロピバカインには軟骨毒性作用があることが実証されており、それらが関節内に投与された場合の安全性に疑問が生じている。そこで、ブピバカイン、レボブピバカインおよびロピバカインの *in vitro* 培養犬軟骨細胞における毒性を評価し、それらに関与する因子の分析を実施した。本研究の目的は、関節軟骨細胞の生存率に対するそれら局所麻酔薬の影響を評価し、軟骨毒性に関与する作用機構を解明することである。

本論文は、2章により構成されている。第1章では、培養犬関節軟骨細胞における低濃度のブピバカインの *in vitro* 軟骨毒性を評価した。本章では、3つの異なる時間軸において、生体においてこれら局所麻酔薬が適用された場合の滑液中濃度と同様の濃度で培養軟骨細胞の生存率に対するブピバカインの効果を評価した。その結果、臨床的に適用される局所麻酔の滑液中濃度に類似した低濃度であ

ってもブピバカインが、特に長時間の暴露で軟骨細胞の生存率に悪影響を与える可能性があることが示された。

第2章では、ブピバカイン、レボブピバカインおよびロピバカインが細胞のアポトーシスを誘導する際、外因性または内因性経路のどちらの経路を活性化させるかを解明するために、培養犬関節軟骨細胞の細胞生存率およびカスパーゼ活性に対する効果を比較した。その結果、使用する局所麻酔薬の種類によって、局所麻酔薬が外因性経路と内因性経路の両方を介してアポトーシスを誘導していることが示された。軟骨毒性のレベル、活性化されるカスパーゼの種類、およびカスパーゼ活性化のレベルは、局所麻酔薬の種類に依存していた。ブピバカインは軟骨毒性が最も高く、次にレボブピバカインが続き、ロピバカインは軟骨毒性が最も低かった。

以上の結果から、培養犬関節軟骨細胞における局所麻酔薬の *in vitro* 軟骨毒性は臨床的な濃度であっても存在し、それは曝露時間、薬剤の濃度および軟骨細胞が曝露される局所麻酔薬の種類により異なることが示された。局所麻酔薬によって誘導される細胞死経路は、薬物の種類によってそれぞれ特異的である可能性があった。ロピバカインは、ブピバカインおよびレボブピバカインと比較して臨床的な毒性が低い可能性があり、関節内局所麻酔のより安全な選択肢である可能性がある。関節内局所麻酔薬の安全なプロトコールと投薬量の決定および局所麻酔薬による軟骨毒性に対する対処法についてはさらなる研究が必要である。このように、本論文において、これまで重要視されてこなかった局所麻酔薬の組織毒性発現が臨床的な濃度でも発現する可能性が示された。よって、審査委員一同は、上記学位論文提出者 Carol Mwale 氏の学位論文は、北海道大学大学院獣医学院規程第10条の規定による本学院の行う学位論文の審査等に合格と認めた。