

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	(甲) 乙 第 号	氏名	加藤 純悟
論文審査担当者	主査 麻酔学 武田 純三		
生理学 柚崎 通介		外科学 吉田 一成	
精神神経科学 三村 將			
学力確認担当者 :		審査委員長 : 柚崎 通介	
		試問日 : 平成 25 年 10 月 9 日	

(論文審査の要旨)

論文題名 : A general anaesthetic propofol inhibits aquaporin-4 in the presence of Zn²⁺
(全身麻酔薬プロポフォールによる亜鉛イオン存在下でのアクアポリン4阻害効果)

水チャネル・アクアポリン4 (AQP4) は、脳浮腫治療の標的分子として考えられている。本研究では、プロテオリポソームによる *in vitro* 機能解決法を用いて、さまざまな薬物のAQP4阻害効果を検討した。その結果、全身麻酔薬プロポフォールがAQP4を亜鉛イオン存在下で選択的かつ可逆的に強力に阻害することを見出した。この阻害機序として、プロポフォールによる脂質二重膜流動化作用が関与していることが示された。脂質膜流動化によりAQP4の脂質膜上での側方拡散が活発になった状況で、亜鉛イオンの存在によりAQP4四量体が可逆的なクラスターを形成し、これがAQP4水透過性抑制に寄与する可能性が示された。さらにシスティン253がこのプロポフォールによる阻害作用およびクラスター形成の際の鍵となるアミノ酸残基であることが示された。

審査ではまず、脳浮腫発症におけるAQP4の寄与に関する質問がなされた。脳浮腫は脳血管閥門の破綻の有無により、細胞障害性浮腫と血管原性浮腫に分類され、細胞障害性浮腫においてはAQP4が脳実質内への水の流入口となるが、血管原性浮腫ではむしろ間質の余剰な水分除去にAQP4が貢献すると考えられていることが説明された。さらに、脳虚血などの病態ではまず、細胞障害性浮腫が起こり、これが細胞内カルシウム濃度上昇や興奮性アミノ酸放出を惹起し、脳障害の悪循環の契機になり得ることから、細胞障害性浮腫の原因となるAQP4の機能を阻害する利益について回答がなされた。次に、本研究で得られた知見の臨床への応用について質問がなされた。これに対し、他の *in vivo* の研究でのプロポフォールの脳保護作用に関する報告などと合わせて考えると、脳神経外科手術など脳浮腫が起こりうるハイリスク症例で、プロポフォールを全身麻酔薬として用いることの妥当性を支持する知見になることが回答された。しかしながら、脳浮腫に対する予防効果という観点から、MRI等を用いた画像評価による臨床研究など、さらに検討する必要性があると説明された。最後にプロポフォールと亜鉛によるAQP4クラスタリングと水透過性低下の関連性について質問がなされた。AQP4クラスタリングとAQP4水透過性低下の分子機序については、本研究の中では明確に示すことはできず、今後一分子レベルでのイメージングなどでの解析が必要であると回答された。抗体を用いるなど別の機序でAQP4のクラスタリングを起こした場合で同様の阻害作用が認められるか、といった確認実験の必要性について助言があった。

以上、本研究は今後さらに検討する点を残しているが、全身麻酔薬プロポフォールによるAQP4阻害機構を明らかにし、脳浮腫治療への可能性と新たなAQP4阻害薬開発につながる知見を示すことができた点で有意義な研究であると評価された。