

主 論 文 要 旨

報告番号	(甲) 乙 第 号	氏 名	加 藤 純 悟
主 論 文 題 名			
<p>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)</p>			
(内容の要旨)			
<p>アクアポリン4 (aquaporin-4: AQP4) は中枢神経系においてアストロサイトの足突起に主に発現している水チャネルであり、様々な病態で予後を大きく左右する脳浮腫の形成において重要な役割を果たすと考えられており、新たな治療対象として注目を集めている。しかしながら、臨床応用可能なAQP4阻害薬は今のところ存在していないのが現状である。今回私達はプロテオリポソームを用いたストップトフロー装置による解析法により、全身麻酔薬プロポフォールが亜鉛イオン存在下のもと、AQP4を組み込んだプロテオリポソームの水透過性を著しく阻害することを見出した。このプロポフォールによる阻害効果はAQP1では顕著ではなかったことから、この効果はAQP4に特異的な阻害作用であると考えられる。さらに、プロポフォールによる阻害効果は亜鉛イオンを除去することにより可逆的に拮抗することができた。他の脂質膜流動化作用を有する化合物でも、同様の阻害効果が認められたことから、脂質膜と膜タンパク間の相互作用がプロポフォールによるAQP4阻害効果において重要な役割を果たすことが示唆される。</p>			
<p>そこで、脂質膜上でAQP4に何が起こっているかを調べるために、Blue Native PAGEを行ったところ、プロポフォールによる阻害作用は、AQP4四量体間の可逆的なクラスター形成と関連していることが判明した。さらに、Site-directed mutagenesisにより、システイン253が、この亜鉛イオン存在下でのプロポフォールによる阻害効果の鍵を握る残基であることがわかった。</p>			
<p>まとめると、今回私達はプロポフォールが亜鉛イオンとシステイン残基253間の相互作用を介して可逆的かつ特異的にAQP4を阻害することを見出した。この発見は未だ未知の点が多いAQP4の機能調節に関し、新たな知見を与えるとともに、AQP4に特異的な新規の阻害薬の開発を促進するものと考えられる。</p>			