

「プロポフォール」の副作用低減に成功

本学 ^{すみ}角大学院生、廣田学長特命教授らの研究チーム

【本件のポイント】

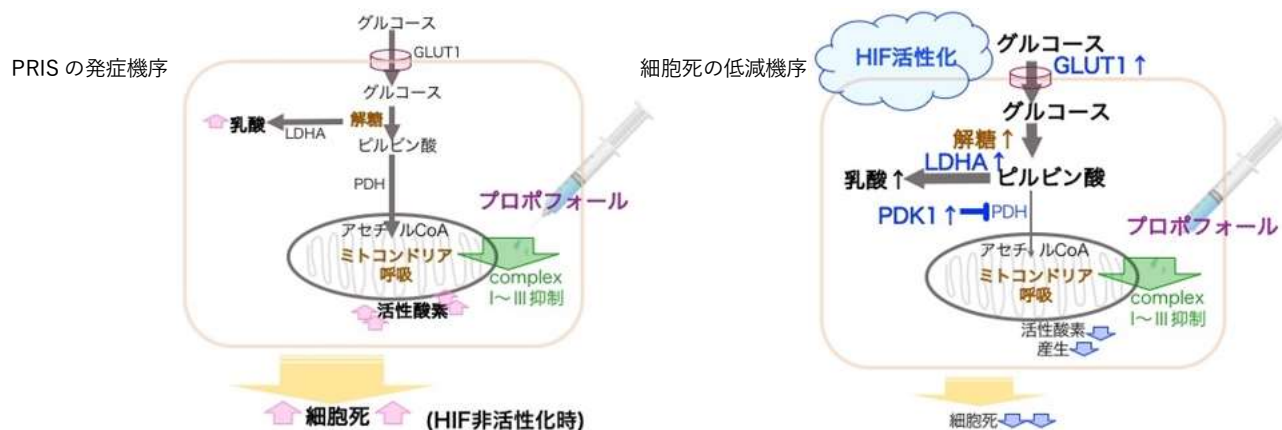
- 細胞の酸素代謝を人為的に操作する方法を発見
- 低酸素誘導性因子 1(HIF-1)の活性化がカギ
- 研究成果の論文が英科学誌「Scientific Reports」に掲載※

※...2018 年 6 月 12 日（火）午前 10 時（グリニッジ標準時）付

学校法人関西医科大学（大阪府枚方市 理事長・山下敏夫、学長・友田幸一）附属生命医学研究所（所長・木梨達雄）侵襲反応制御部門の大学院生 ^{すみ}角千里、廣田喜一学長特命教授らの研究チームは今年 2 月、麻酔および集中治療領域で広く用いられている全身麻酔・鎮静剤 プロポフォール（「ディプリバン®」「プロポフォール®」など）を投与した際稀に生じる副作用、プロポフォール注入症候群・Propofol Infusion Syndrome（以下「PRIS」）の発症メカニズムを解明しました。それはプロポフォールがミトコンドリア機能に障害をもたらし、その結果発生する活性酸素種(ROS)が細胞死を生じさせるというものでした。そして今回、低酸素誘導性因子 1 (hypoxia-inducible factor 1、以下「HIF-1」)を遺伝子操作や薬剤投与により活性化させると、プロポフォールによる細胞死を低減できることを発見しました。

これは廣田学長特命教授が研究代表者を務め、京都大学放射線生物研究センターゲノム動態研究部門がん細胞生物学 原田浩教授、大学共同利用機関法人情報・システム研究機構ライフサイエンス統合データベースセンター 坊農秀雅特任准教授らが共同で行ったもの。また、本研究は日本学術振興会(JSPS)科研費、日本麻酔科学会ピッチコンテスト 2017、関西医科大学 KMU コンソーシアム・学内助成、加多乃会（本学関係者による組織）の支援を受けています。

なお、研究結果をまとめた論文が英科学誌「Scientific Reports」に、6 月 12 日（火）午前 10 時（※日本時間同日午後 7 時）付で掲載されました。 ※...各専門用語の詳細は、文末「用語解説」をご参照ください



【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（岡田）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2344 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

PRESS RELEASE



< 本研究の概要 >

RCC4 細胞は腎臓癌由来の細胞株です。癌細胞の性質として VHL (Von Hippel-Lindau; フォンヒッペル・リンドウ) 遺伝子が欠損していて、転写因子 hypoxia-inducible factor が通常状態でも活性化しているという性質をもっています。この RCC4 細胞に、遺伝子工学的に VHL を導入した細胞(RCC4-VHL 細胞)と元の RCC4-EV 細胞のプロポフォル毒性に対する感受性を比較したところ、RCC4 細胞ではプロポフォルによる細胞死が起こりにくいことが明らかになりました。

この現象がどのように起こっているかを調べた所、RCC4 細胞では転写因子 HIF-1 が持続的に活性化していることで GLUT1・LDHA が働き、グルコースがピルビン酸から乳酸へ代謝される解糖系優位な状態に変換されていること、さらに PDK1 の働きを受け、ピルビン酸がミトコンドリアに運ばれてアセチル CoA に変換される経路が抑制されるため、ミトコンドリア呼吸鎖への電子供給が抑制されていることを発見しました。これは、RCC4 細胞で起こっている HIF-1 活性化により、細胞はミトコンドリア呼吸に頼らない代謝状態へとリプログラミングされていることを意味しています。

このことから、プロポフォルのミトコンドリア機能障害で引き起こされる呼吸鎖からの電子の漏れ出しが低減され、活性酸素種 (ROS) 産生が抑制されることが、PRIS=細胞障害を軽減させる機序であると考えられます。

この HIF-1 活性化によるプロポフォルの細胞障害の軽減作用は、RCC4 細胞の PDK-1 をノックダウン (RNA 干渉法によって発現を抑制) したり HIF 活性阻害薬 YC-1 を使用することで消失しました。一方通常状態で HIF-1 の活性化が観察できない RCC4-VHL 細胞や、SH-SY-5Y 細胞に HIF 水酸化酵素阻害薬である n-PG、または DMOG を加えると、VHL 遺伝子の欠損による HIF-1 活性化と同様プロポフォル による細胞障害に対する軽減作用が見られました。

以上の結果から、人為的な HIF-1 活性の制御によって ROS 産生を抑えることで、プロポフォル による細胞障害を抑止することができると結論付けました。

< 本研究の背景・意義 >

これまで、世界的に著名な歌手・マイケル・ジャクソン氏が常用した結果死亡したり、2 歳男児に術後管理目的で大量に投与された結果死亡したりと、度々プロポフォルの危険性が注目を浴びました。その一方で、プロポフォルは手術麻酔や集中治療の現場で幅広く使用され、現代医療に不可欠の薬剤でもあります。研究チームは、これまでも培養細胞を用いて PRIS の発症機序解明に取り組んできましたが、プロポフォルによる細胞死のプロセスに ROS の産生増加が大きく関与していることを明らかにし、その制御を遺伝子工学的または薬理的に行うことが PRIS の発症・進展を防ぐための一つのアプローチとなりうることを示した点に、本研究の意義があると考えています。

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室 (岡田)

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2344 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

PRESS RELEASE



< 研究チーム >

関西医科大学 麻酔科学講座・附属生命医学研究所 侵襲反応制御部門

大学院生：角 千里

大学院生：楠 宗矩

大学院生：正司 智洋

大学院生：右馬 猛生

関西医科大学 附属生命医学研究所 侵襲反応制御部門

医学部学生：田中 宏昌

講 師：松尾 禎之

研究員：岡本 明久

研究員：西 憲一郎

研究員：岩井 鉄平

学長特命教授：廣田 喜一

田附興風会医学研究所北野病院

副院長：足立 健彦

京都大学放射線生物研究センターゲノム動態研究部門がん細胞生物学

教授：原田 浩

大学共同利用機関法人情報・システム研究機構ライフサイエンス統合データベースセンター

特任准教授：坊農 秀雅

■「Scientific Reports」掲載概要

掲 載 誌	Scientific Reports DOI:10.1038/s41598-018-27220-8
論文タイトル	Suppression of mitochondrial oxygen metabolism mediated by the transcription factor HIF-1 alleviates propofol-induced cell toxicity
筆 者	Chisato Sumi1, 2, Akihisa Okamoto2, Hiromasa Tanaka2, Munenori Kusunoki1, 2, Tomohiro Shoji1, 2, Takeo Uba1, 2, Takehiko Adachi3, Teppei Iwai2, Kenichiro Nishi2, Hiroshi Harada4, 5, Hidemasa Bono6, Yoshiyuki Matsuo2, and Kiichi Hirota2 1Department of Anesthesiology, Kansai Medical University, Hirakata, Japan 2Department of Human Stress Response Science, Institute of Biomedical Science, Kansai Medical University, Hirakata, Japan 3Department of Anesthesiology, Tazuke Kofukai Medical Research Institute, Osaka, Japan 4Laboratory of Cancer Cell Biology, Radiation Biology Center, Kyoto University, Kyoto, Japan 5Precursory Research for Embryonic Science and Technology (PRESTO), Japan Science and Technology Agency (JST), Saitama, Japan 6Database Center for Life Science (DBCLS), Research Organization of Information and Systems (ROIS), Mishima, Japan

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（岡田）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2344 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

用語解説

「HIF-1（転写因子・低酸素誘導性因子）」

体内の酸素が少ない状態で発現・活性化（低酸素誘導性）し、それに対して様々な体の反応を引き起こす遺伝子の発現を誘導（転写因子）する蛋白質のひとつです。本来は酸素不足がきっかけとなって発現しますが、薬剤によっても誘導が可能で、腎不全患者に対する腎性貧血治療薬としての HIF 活性化薬が現在国内でも開発中です。

RCC4 細胞

ヒト腎癌由来細胞であり、von Hippel Lindau (VHL) 遺伝子が不活性化しています。この遺伝子の不活性化により、HIF-1 α 蛋白質の分解が起こらなくなり、HIF-1 α 蛋白質が恒常的に発現していることが特徴です。本研究では VHL 遺伝子が不活性化している RCC4 細胞に empty vector (VHL 遺伝子を含まない空のプラスミド) を導入した RCC4-EV 細胞と、VHL 遺伝子を再導入した RCC4-VHL 細胞を使用しました。

神経芽細胞腫由来 SH-SY5Y 細胞

神経芽細胞腫とは通常、腹根神経節や神経系の神経節、副腎の組織に由来する神経系のがんです。胸、あるいは脊髄の周辺に固形腫瘍として現れることもあります。そうした神経芽細胞腫から樹立した細胞株の一つが、SH-SY5Y 細胞です。

4

ミトコンドリア呼吸鎖複合体 (complex) I・II・III

Complex I (NADH オキシダーゼ/Co-enzyme Q レダクターゼ) は、NADH^{*}の酸化を通してユビキノ^{*}を還元し、ユビキノール（酸素からエネルギーを産生するためのカギとなる電子伝達体）を産生させ、酸素の還元を触媒する現象（※…生体内で電子伝達反応を担う化合物）。Complex I の働きはパーキンソン病やダウン症候群、リー症候群に関与しているため、ミトコンドリアの毒性評価は神経学的異常の指標として有用と考えられています。

Complex II (コハク酸/Co-enzyme Q レダクターゼ) は、コハク酸からフマル酸への酸化と同時に、ユビキノ^{*}の還元によるユビキノールを産生し、酸素の還元を触媒する現象です。Complex II が働かないと、腫瘍形成にも関与すると言われています。

Complex III (CoQ シトクロム c オキシレダクターゼ) は、ミトコンドリアの酸化的リン酸化に関わる主要タンパク質です。ミトコンドリアの呼吸を調節する活性酸素の供給源として働きます。

我々は以前の研究で、プロポフォールがミトコンドリア呼吸鎖複合体(complex I・II・III)を起点とするミトコンドリア呼吸のプロセスを抑制していることを明らかにしました。

(PLOS ONE. 10.1371/journal.pone.0192796. Propofol induces a metabolic switch to glycolysis and cell death in a mitochondrial electron transport chain-dependent manner)

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（岡田）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2344 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

リリース先：大阪科学・大学記者クラブ、文部科学記者会、
科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ

平成 30 年 6 月 26 日

N o . 0 0 0 9 3

PRESS RELEASE



YC-1・DMOG・nPG

YC-1 は HIF 阻害剤です。n-PG (n-propyl gallate)は、バターなどの油脂類の酸化防止剤として用いられる添加物で、DMOG (N-(2-Methoxy-2-oxoacetyl)glycine methyl ester)と n-PG はどちらも HIF-1 活性化剤として用いられています。

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（岡田）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2344 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp