

角 千里 氏の学位審査結果の要旨

主査：中邨 智之

副査：上野 博夫、塩島 一朗

鎮静剤プロポフォールは広く用いられているが、高用量で長期間用いると稀に代謝性アシドーシス、横紋筋融解、腎不全等から致命的となる propofol infusion syndrome (PRIS)を合併する。本研究では、神経芽細胞腫由来 SH-SY5Y 細胞、筋原細胞 C2C12 細胞、子宮頸癌由来 HeLa 細胞、肺癌由来 P29 細胞を用いて、プロポフォールによる細胞死誘導を観察し、その機序を検討した。プロポフォールは比較的低濃度でこれらの細胞のミトコンドリアの電子伝達系 complex I, II, III を抑制し、ROS の増加を招いて細胞死を起こしていた。好気性代謝から解糖系へのシフトも起こっていた。N-アセチルシステインにより ROS を除去すると細胞死は抑制された。電子伝達系を阻害する薬物存在下、または電子伝達系に変異の入った細胞においてはプロポフォールに対する感受性が上昇した。逆にミトコンドリアの DNA を欠失する細胞ではプロポフォールの細胞障害はおこらなかった。本研究は、PRIS の原因を究明しその予防・治療法を開発するための基礎となるものであり、学位に値する。