

論 文 要 旨

Propofol inhibits stromatoxin-1-sensitive voltage-dependent K⁺ channels
in pancreatic β -cells and enhances insulin secretion
(プロポフォールは膵 β 細胞におけるストロマトキシン-1 感受性の電位依存性
カリウムチャンネルを阻害し、インスリン分泌を促進する)

関西医科大学 麻酔科学講座
(紹介： 上林 卓彦 教授)
関西医科大学 附属生命医学研究所 侵襲反応制御部門
(指導： 廣田 喜一 学長特命教授)

楠 宗 矩

【はじめに】

血糖値を適切にコントロールすることは、周術期や集中治療における重要な治療目標である。膵 β 細胞からのインスリン分泌は、血中グルコース濃度の上昇に応じて惹起され血糖コントロールにおいて重要な役割を担う。動物やヒトを対象とした、いくつかの研究では揮発性麻酔薬を含む周術期に使用する薬剤がグルコース刺激インスリン分泌 (GSIS) に影響を与えることが報告されている。しかし、麻酔・集中治療領域で広く使用されている静脈麻酔薬プロポフォール (2,6-diisopropylphenol) が、グルコース代謝やインスリン感受性に与える影響の細胞生物学的な知見の詳細は現在のところほとんど知られていない。我々はプロポフォールが膵 β 細胞のインスリン分泌に与える影響を示し、さらにその分子機序を明らかにした。

【研究方法】

まずマウスインスリンノーマ由来 MIN6 細胞にプロポフォールを投与し、低濃度または高濃度グルコース条件下でのインスリン分泌に与える影響を検討した。ラットインスリンノーマ由来 INS1 細胞、マウス膵 β 細胞/膵島でも同様の検討を行った。投与するプロポフォール濃度 (5~100 μ M) や暴露時間 (30分~48時間) は、臨床での使用濃度や投与時間を参考に設定した。続いてプロポフォールが細胞増殖や細胞傷害、細胞内 ATP・ADP 濃度に与える影響を検討した。細胞内酸素消費量やエネルギー代謝への影響は Extracellular Flux Analyzer を用いて測定した。さらに各受容体やイオンチャネルのメッセンジャーRNA 発現を qRT-PCR で評価し、電位依存性カリウム (K_v) チャネルのタンパク質発現はウエスタンブロッティングによって評価した。最終的に電気生理学的手法を用いてプロポフォールが膵 β 細胞の K_v チャネルに与える影響を検討した。

【結果】

プロポフォールは臨床使用濃度において、MIN6 細胞、INS1 細胞、膵 β 細胞/膵島のいずれにおいても、インスリン分泌を可逆的に促進することを示した。プロポフォールの異性体 (2,4-diisopropylphenol) でも同様の効果が観察された。細胞内 ATP・ADP 濃度、細胞内酸素消費量、エネルギー代謝には影響を与えず、メッセンジャーRNA やタンパク質の発現もグルコースやプロポフォールの影響を受けなかった。プロポフォールと ATP 感受性カリウム (K_{ATP}) チャネル作用薬剤 (K_{ATP} チャネル遮断薬: glibenclamide, K_{ATP} チャネル開口薬: diazoxide) を併用すると、glibenclamide 単独によるインスリン分泌促進作用と比較して有意にインスリン分泌を増強し、一方 diazoxide によるインスリン分泌抑制作用を打ち消した。つまりプロポフォールによる K_{ATP} チャネル非依存性のインスリン分泌機序を確認した。膵 β 細胞のイオンチャネルに注目し、パッチクランプ法を使用することでプロポフォールが K_v チャネル電流を特異的に阻害し、グルコースの存在下でインスリン分泌をもたらすことを示した。

【考察】

今回の実験結果より臨床使用濃度のプロポフォールが K_v チャンネルの遮断・脱分極をもたらし、Ca²⁺の細胞内への流入を促進しインスリン分泌を誘導することを明らかにした。プロポフォールが膵 β 細胞の電気的活性を増強し、インスリン分泌を誘導することができる化合物として潜在的な候補である可能性を示した。