HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	19F-NMR 測定によるリポソームを生体膜モデルとした吸入麻酔薬の作用部位の研究［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	本間, 将一
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(歯学)
Dissertation Number	甲第12170号
Issue Date	2016-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/62243
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Shoichi_Honma_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称　　博士（歯学）　　氏　名　本間　将一

審査担当者　　主査　　教授　　藤澤　俊明
副査　　教授　　鈴木　邦明
副査　　教授　　田村　正人

学 位 論 文 題 名
^{19}F-NMR 測定によるリポソームを生体膜モデルとした
吸入麻酔薬の作用部位の研究

審査は，主査および副査が一堂に会し，論文提出者が論文内容の要旨を説明しながら，その内容について審査担当者が口頭試問を行った．学位申請者からは以下の内容の論述がなされた．

吸入麻酔薬の作用点は生体膜の脂質二重層膜ではないかと推測し，リポソームを生体膜のモデルとして，フッ素原子を含む吸入麻酔薬の ^{19}F-NMR の測定によって吸入麻酔薬の作用部位を検討した．また，^{19}F-NMR の測定による吸入麻酔薬水溶液の濃度決定を試みた．方法は卵黄由来ホスファチジルコリンの多重層リポソーム（MLV）及び大きな一枚膜リポソーム（LUV）を作成し，MLV 及び LUV に対するイソフルラン，また，MLV に対するセボフルラン，デスフルランの影響を検討するため，^{19}F-NMR スペクトルを測定し，リポソームの有無での線形，化学シフト，縦緩和時間（T_1），横緩和時間（T_2）を比較した．また，リポソームにスピンラベル剤 5-doxyl stearic acid（5-DSA）あるいは 16-doxyl stearic acid（16-DSA）を混入して ^{19}F-NMR スペクトルに対するスピンラベル剤の影響を調べることにより，リポソームにおける吸入麻酔薬分子とスピンラベル剤の位置を検討した．^{19}F-NMR スペクトルの測定により，イソフルラン，セボフルラン，デスフルランの飽和水溶液の濃度は，それぞれ 42.8, 15.4 及び 66.3 mM であった．MLV 及び LUV 溶液にイソフルラン，MLV 溶液にセボフルランあるいはデスフルランを加えても，^{19}F-NMR スペクトルの線形と化学シフトには変化は認められなかったが，$1/T_2$ 値は $1/T_1$ 値に比べ著しく増加した．これらの結果は，リポソーム膜上に結合している吸入麻酔薬分子と結合していない分子が結合と解離を繰り返す化学交換をしていることを示唆する．吸入麻酔薬に対するリポソーム中の 5-DSA および 16-DSA のスピンラベル剤の影響を

調べると，^{19}F-NMR スペクトルの $1/T_1$ 及び $1/T_2$ 値はスピンラベル剤との相互作用によって著しく大きくなり，その程度は 5-DSA 系のほうが大きかった．これらの結果は，5-DSA 及び 16-DSA 電子と ^{19}F 核との間に磁気的双極子－双極子相互作用が生じた結果と考えられ，影響の大きい 5-DSA のほうが 16-DSA より吸入麻酔薬分子との距離は近いことを示す．すなわち吸入麻酔薬分子はリポソーム膜の表層側に存在し，膜の内部に入らないことが示唆された．また，イソフルランの分子構造中の CF_3 基と CF_2 基のうち，CF_2 基がリポソームから大きな影響を受けることから，CF_2 基がリポソームに向いて結合すると示唆された．よって，吸入麻酔薬分子はリポソーム表面と結合と解離を繰り返す状態で存在し，内部には入らないと結論づけた．

各審査委員からの主な質疑項目は，以下である．

1. 全身麻酔薬（特に吸入麻酔薬）の作用機序に関する最近の知見について
2. イソフルラン実験では二種のリポソームを使用し，セボフルラン・デスフルラン実験では多重層リポソーム（MLV）のみを使用した理由について
3. 化学シフト，スペクトルの線形，縦緩和時間（T_1），横緩和時間（T_2）の詳細な測定方法，測定時間について
4. 基準物質にトリフルオロ酢酸（TFA）を使用した理由について
5. 吸入麻酔薬分子のリン脂質二重膜における予想される作用部位について
6. 本研究における吸入麻酔薬濃度の測定方法について
7. イソフルラン，セボフルラン，デスフルランの臨床的な使い分け方について

申請者からはいずれの質問に対しても適切かつ明快な回答が得られ，研究の立案と進行，結果の解析について十分な能力を有していると考えられた．

本論文は，吸入麻酔薬の麻酔作用に関し，その作用部位が生体膜の脂質二重層膜であるという仮説の真偽について核磁気共鳴を用いた研究手法により検討し，結論として吸入麻酔薬分子が脂溶性分子であるにもかかわらずリポソーム膜の表層で化学交換し，内部に入り込まないと主張したものであり，大変に意義深い論文と考えられた．以上より、審査担当者全員が，学位申請者を，学位を授与されるにふさわしい学識を有しているものと認めた．