

氏名	安 田 誠
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	薬 学
学位授与番号	博甲第2525号
学位授与の日付	平成15年 3月25日
学位授与の要件	自然科学研究科生体調節科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文の題目	S-(1,2-dicarboxyethyl)glutathione 及びその誘導体による グルタチオン合成促進機構の解明と医薬品への応用
論文審査委員	教授 森山 芳則 教授 篠田 純男 教授 土屋 友房

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

本研究において、グルタチオン (GSH) 関連ペプチドの一つである S-(1,2-dicarboxyethyl)-glutathione (DCE-GS) の生理作用を調べ、以下のことを明らかにした。

[1] DCE-GS を細胞内へ取り込ませることを目的として、DCE-GS のモノエステル体、ジエステル体、トリエステル体を合成した。DCE-GS トリエステル体が最も効果的にラット初代培養肝細胞内 GSH 量を上昇させることを明らかにした。DCE-GS トリエステル体は細胞膜を透過すると、細胞内でエステラーゼによりジエステル体を経て、モノエステル体、DCE-GS へと加水分解される。DCE-GS 及びモノエステル体は、 γ -グルタミルシステイン合成酵素の GSH によるフィードバック阻害を解除することで活性を上昇させ、GSH 量を増加させることを見いだした。

[2] アセトアミノフェン (APAP) によって引き起こされる肝障害における DCE-GS トリエステル体の有効性を検討した。*in vitro*, *in vivo* 実験系において DCE-GS トリエステル体の前処理により GSH 量が維持され、APAP 急性肝障害が抑制されることを見いだした。

[3] 当研究室では、セロトニン N-アセチル基転移酵素 (NAT) のシステイン残基が、ジスルフィド結合の形成と開裂を通して活性調節を行っていることを報告している。NAT 定常的発現系において、NAT が酸化ストレスによって可逆的に阻害されること及び、DCE-GS トリエステル体前処理により、一過性の酸化ストレスによって減少した GSH 量が増加することで NAT 活性が速やかに回復することを見いだした。

以上の結果から、細胞膜透過性を高めた DCE-GS トリエステル体は生体の持つ GSH 合成能を高める点が特に優れており、肝障害や睡眠障害を予防する医薬品への応用が期待される。

論文審査結果の要旨

S-(1,2-dicarboxyethyl)glutathione (DCE-GS) は生体に常在するグルタチオン関連ペプチドであり、論文提出者（以下提出者とする）等のグループにより種々の生理活性を有することが明らかにされている。提出者は DCE-GS にさらなる生理活性があるのではないかと考え、細胞内の還元性の維持に重要であるグルタチオン量への影響について検討した。まず細胞内に取り込ませる目的で DCE-GS トリエステル体を合成し、ラット初代培養肝細胞を用いて検討した。その結果、細胞内グルタチオン量は DCE-GS トリエステル体の添加により有意に上昇し、その機構は細胞内に取り込まれた DCE-GS トリエステル体が DCE-GS へと加水分解され、グルタチオン生合成の律速酵素である γ -Glutamylcysteine synthetase を活性化するという全く新しい作用機序によるものであることを明らかにした。さらに、DCE-GS トリエステル体によるグルタチオン上昇作用を応用して、アセトアミノフェンによって引き起こされる急性肝障害を予防すること、並びに、概日リズムの形成に深く関与する、セロトニン N-アセチル基転移酵素を活性化することを可能にした。

以上本論文は、DCE-GS によるグルタチオン生合成促進機構を解明し、DCE-GS が細胞内の還元性の維持に重要であるグルタチオン生合成を調節する内因物質であることを明らかにし、さらに医薬品への応用が可能であることを明らかにした。

従って、本論文は、博士（薬学）学位論文として充分価値あるものと認められるものである。