

論文内容要旨

| | | | |
|--|-----------------------------------|-----|------------|
| 報告 番号 | 甲 創 第 41 号 | 氏 名 | 今福(池田) 真由美 |
| 学位論文題目 | 活性イオウ分子種のレドックス制御機構の解明と抗酸化剤の開発への応用 | | |
| <p>【研究目的】</p> <p>活性イオウ分子種とは、チオールに硫黄原子が過剰に付加したポリスルフィドを持つ化合物の総称である。活性イオウ分子種は、細胞内では主に還元型ポリスルフィド(R-SS_nH)として存在し、高い抗酸化活性を有することが報告されているが、細胞外である血清や精液などの生体液中においては、その存在や形態、役割は殆ど分かっていない。これらが明らかになれば、細胞内だけでなく細胞外を含めた生体内活性イオウ分子種の包括的な理解とその機能解明に繋がり、酸化ストレス疾患のバイオマーカーや治療薬の開発も期待できる。本研究では、世界に先駆けて、酸化型ポリスルフィド(R-SS_nS-R')を定量する方法を開発し、生体液中における活性イオウ分子種の検出を試みた。また、その病態変化や酸化ストレス応答について解析し、生体適合性の高い抗酸化剤の開発を試みた。</p> <p>【方法】</p> <p>ポリスルフィドの定量法として、還元剤によりポリスルフィドをスルフィドに還元し、定量する手法を確立した。還元剤の種類や条件の違いにより、還元型と酸化型のポリスルフィドを区別した。ヒト生体液を用いた評価は、徳島大学および熊本大学の倫理委員会の承認を得た上で行った。</p> <p>【結果】</p> <p>還元剤ジチオトレイトールを低濃度で短時間反応させると還元型ポリスルフィドがスルフィドに、高濃度で高温、長時間反応させるとさらに酸化型ポリスルフィドもスルフィドに還元された。アスコルビン酸をアルカリ環境下で反応させると、酸化型ポリスルフィドのみがスルフィドに還元された。生じたスルフィドをメチレンブルー法で定量することで、各ポリスルフィドを定量することに成功した。本手法により、血清や精液、唾液などの生体液中にポリスルフィドが存在すること、ならびにその存在形態が明らかになった。精液中ポリスルフィドは精子の運動活性に、唾液ポリスルフィドはアミラーゼ活性にそれぞれ高い正の相関を示した。血清ポリスルフィドは酸化ストレス疾患患者や加齢マウスで減少していた。血清のポリスルフィドは主に酸化型ポリスルフィドとして血清アルブミンに存在した。血清アルブミンは酸化されると、酸化型ポリスルフィドを開裂し、還元型ポリスルフィドとなることで、抗酸化力を増強させた。酸化が過剰になると、還元型ポリスルフィドも減少し、抗酸化力を失った。また、外因的に還元型ポリスルフィドを付加させた血清アルブミンは、通常の血清アルブミンよりも高い抗酸化作用を示した。</p> <p>【考察】</p> <p>酸化型ポリスルフィドが酸化ストレスにより開裂して還元型ポリスルフィドとなり抗酸化力を発揮することは、酸化ストレスに対抗するための非常に巧みな生体防御機構であると言える。病態時などの過剰な酸化ストレス条件下では、還元型ポリスルフィドが失われ、本機構が破綻してしまうため、このような状態ではポリスルフィドの補充療法が有用であると考えられる。</p> <p>【結論】</p> <p>生体液中の活性イオウ分子種は、ポリスルフィドの形態を変化させることで、生体液のレドックスバランスを制御することが明らかとなった。抗酸化力の高い状態を模倣し、還元型ポリスルフィドを付加した血清アルブミンは、生体適合性の高い酸化ストレス関連疾患の新規治療薬となり得る。</p> | | | |