

氏名	阪上 享 宏
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	薬 学
学位授与番号	博乙第3061号
学位授与の日付	平成8年9月30日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)
学位論文題目	S-(1,2-dicarboxyethyl)glutathione およびその誘導体の 生物活性と医薬品としての応用に関する研究
論文審査委員	教授 大森 晋爾 教授 山本 格 教授 亀井 千晃 教授 金澤 浩 教授 山本 啓司

### 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

グルタチオン関連ペプチドであるS-(1,2-dicarboxyethyl)glutathione(DCE-GS)は1963年 Calam等により牛水晶体に存在することが報告された。このペプチドはその生理活性に注目されることなく放置されていた。著者等のグループはこの点に興味を持ち生物活性と医薬品としての応用について検討を行った。

その結果、DCE-GSに抗炎症作用が認められた。その効果はDCE-GS誘導体と比較して最も強いものであった。GSH には抗炎症作用は認められなかった。

また抗アレルギー作用についてもDCE-GS、数種のDCE-GS誘導体に認められた。その作用は肥満細胞からのヒスタミン遊離を抑制したことから細胞膜の安定化に関与していることがわかった。

DCE-GS、数種のDCE-GS誘導体のアセトアミノフェン肝障害抑制作用を検討したところDCE-GSのトリエステル誘導体のDCE-Et-GS iPr に最も強い効果が認められた。

DCE-Et-GSiPrはDCE-GSの細胞内への移行性を高めることより $\gamma$ -Glutamylcysteine synthetaseを活性化し細胞内GSH を高めることより肝保護作用を示すと考えられた。

以上よりDCE-GS、DCE-GS誘導体が医薬品としての開発を進めていく上で有益なものになると思われた。

## 論文審査結果の要旨

グルタチオン関連ペプチドである S-(1,2-Dicarboxyethyl)glutathione (DCE-GS) は、1963 年 Calam 等により牛水晶体中に存在することが報告された。このペプチドは、その生物活性に注目されることなく放置されていた。著者等のグループはこの点に興味を持ち、このペプチドの生物活性と医薬品としての応用について検討を行った。その結果、DCE-GS に抗炎症作用が認められた。その効果は DCE-GS 誘導体と比較して最も強いものであった。また、抗アレルギー作用についても DCE-GS 及び数種の DCE-GS 誘導体に認められた。その作用は肥満細胞からヒスタミン遊離を抑制したことから、細胞膜の安定化に関与していることが明らかとなった。

次に、DCE-GS 及び数種の DCE-GS 誘導体のアセトアミノフェン急性肝障害抑制作用を検討した結果、DCE-GS のトリエステル誘導体である DCE-Et-GS iPr (Et: エチルエステル, iPr: イソプロピルエステル) に最も強い抑制効果が認められた。DCE-Et-GS iPr は DCE-GS の細胞内への移行性を高め、グルタチオン生合成の律速酵素である  $\gamma$ -Glutamylcysteine synthetase を活性化し細胞内グルタチオン濃度を高めることにより肝保護作用を示すことが明らかとなった。これらの結果が DCE-GS 及びその誘導体の医薬品として開発研究を進めていく上で有益なものになると考えられる。

したがって、以上の研究内容および成果は、博士(薬学)の学位に値するものと認める。