

近藤 悠希 論文審査の要旨

論文題目 抗酸化能を有する解糖系中間体ホスホエノールピルビン酸の細胞・臓器保護剤としての可能性評価

審査内容

解糖系中間代謝物である phosphoenolpyruvate (PEP) は、生体内の高エネルギーリン酸化合物の中で唯一 anion exchanger を介して細胞膜を通過し、細胞や臓器へ ATP を効率良く供給できる物質として注目されてきた。これまでに、種々の臓器・細胞傷害に対し PEP が保護的に作用することが報告されている。PEP がエネルギー代謝以外の作用を有する可能性も考えられていたが、その詳細は不明であった。

近藤悠希君は、種々の疾患や細胞・臓器傷害に重要な役割を果たすことが知られている酸化ストレスに着目し、PEP の細胞保護効果および抗酸化能について検討を行った。種々の細胞を用いて、過酸化水素により誘発される細胞傷害に対し PEP が保護効果を有すると共に、細胞内の活性酸素種の産生を軽減することを証明した。さらに、活性酸素種・ラジカル消去能のプロファイリングを行い、PEP は特に過酸化水素およびヒドロキシラジカル消去活性を有しており、その作用は還元糖である glucose や sucrose よりも強力であることを示し、解糖系中間代謝物 PEP の生理作用として細胞保護・抗酸化作用を有することを明らかにした。

さらに、これらの知見に基づき PEP の医薬への応用を企図し、臓器移植に用いられる臓器保存液成分としての PEP の可能性を検討した。その結果、マウス冷阻血肝臓保存モデルにおいて、PEP-リン酸緩衝液混合液が、複雑な組成の既存保存液に遜色ない卓越した臓器保護・抗酸化効果を発揮することを見出した。本研究で得られた知見は、今後ますます重要度が増すと思われる移植医療の発展に寄与するものと考えられる。

以上の研究成果をもとに作成された学位申請論文は博士論文に値するものであると評価できる。

審査委員 薬剤情報分析学 教授 入江 徹美



審査委員 薬物活性学 教授 香月 博志



審査委員 製剤設計学 教授 有馬 英俊

