

氏 名	わた なべ こう じ 渡 邊 興 次
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	論 医 博 第 1717 号
学位授与の日付	平 成 12 年 5 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学 位 論 文 題 目	Pterin-6-aldehyde, an Inhibitor of Xanthine Oxidase, Has Superoxide Anion Radical Scavenging Activity (キサンチンオキシダーゼ阻害薬であるプテリン-6-アルデヒドが有する活性酸素消去能)
論文調査委員	(主 査) 教 授 淀 井 淳 司 教 授 北 徹 教 授 福 田 和 彦

論 文 内 容 の 要 旨

ネオプテリン (NP) はビオプテリンの前駆体で、インターフェロン- γ の刺激によりマクロファージから分泌されるが、その生理的役割は不明である。近年この NP の抗酸化作用について研究が進み、NP はマクロファージ NADPH オキシダーゼを抑制することによりマクロファージからの活性酸素遊離を抑制するが、キサンチン / キサンチンオキシダーゼ反応における活性酸素遊離を抑制する作用は弱いと報告された。しかし明室保存した NP 溶液は時にヒポキサンチン / キサンチンオキシダーゼ (HPX / XOD) 反応における活性酸素遊離を強力に抑制することがあり、NP の光分解産物の中に XOD を阻害する物質または活性酸素を直接的に消去する物質が存在する可能性が示唆された。そこで今回の研究では、その物質の検出ならびに同定を行い、あわせてその抗酸化作用について検討した。

NP 溶液は、溶解直後のもの、明室内保存 3 週間のもの、同じく 5 週間のものと 3 種類を用意した。逆相液体クロマトグラフィーによりそれぞれの溶液の成分分析を行うと、溶解直後の溶液には NP のピークのみが存在し、明室内保存 3 週間の溶液には NP のピークの他に 2 個のピーク X, Y が存在し、5 週間保存した溶液には NP のピークとピーク X が存在した。NP のピークは時間経過とともに減少した。

これら 3 種の溶液が HPX / XOD 反応における活性酸素遊離に及ぼす影響を化学発光法にて検討した結果、3 週間明室保存した NP 溶液が最も強力な活性酸素遊離抑制作用を示した。この結果から明室内に 3 週間保存した溶液に含まれるピーク Y の物質が活性酸素遊離抑制作用を有する物質であると推定された。それぞれのピークに対応する物質を分離抽出して NMR とマススペクトロスコピーを用いて解析した結果、ピーク X, ピーク Y の物質はそれぞれプテリン-6-カルボン酸、プテリン-6-アルデヒド (P6A) であることが明らかになった。

P6A が強力な XOD 阻害剤であることは既に報告されていたが、P6A が NADPH オキシダーゼ抑制作用あるいは直接的な活性酸素消去能を有するが否かは不明であった。そこで P6A が好中球をホルボールミリステートアセテート (PMA) で刺激した際の活性酸素遊離に及ぼす影響を化学発光法にて検討した結果、100-500 μ M の P6A は濃度依存性に活性酸素遊離を抑制したが、NP は 500 μ M の濃度でも活性酸素遊離を抑制しなかった。

P6A による活性酸素遊離抑制が NADPH オキシダーゼ抑制によるものか直接的な活性酸素消去によるものかを判別するため、好中球を PMA で刺激した際の反応液中の酸素分圧の変化を測定したところ、P6A は 500 μ M の濃度でも反応液中の酸素消費を抑制しなかった。一方、HPX / XOD 反応では 50 μ M の P6A が反応液中の酸素消費を完全に抑制した。この結果から P6A は NADPH オキシダーゼを抑制しないことが明らかになった。さらに、活性酸素の持つ電子スピンを直接検出することのできる低温 (77K) 電子スピン共鳴法を用いて、超酸化カリウムから発生する活性酸素の信号に及ぼす P6A の影響を検討したところ、P6A は濃度依存性にその信号強度を低下させた。この結果は P6A が直接的に活性酸素を消去することを示している。

以上の結果は、XOD 阻害剤である P6A は活性酸素消去能を有することを示すものである。P6A の持つこの性質は、活性酸素の関与が示されている病態、例えば虚血再灌流傷害において、P6A が治療薬として役立つ可能性を示唆するもので

ある。

論文審査の結果の要旨

インターフェロン- γ の刺激によりマクロファージから分泌されるネオプテリン(NP)は、NADPHオキシダーゼを抑制することによりマクロファージからの活性酸素遊離を強力に抑制するが、キサンチンオキシダーゼ(XOD)による活性酸素遊離を抑制する作用は弱いと報告されてきた。

申請者らは、NPの光分解産物中にXODによる活性酸素遊離を強力に抑制する物質が存在することを見出し、その物質を同定するとともにその生理活性について検討した。NPの光分解産物を逆相液体クロマトグラフィーにより分離同定した結果、XODによる活性酸素遊離を抑制する物質は、すでにXOD阻害作用が報告されているプテリン-6-アルデヒド(P6A)であることが示唆された。P6Aは活性化した好中球からの活性酸素遊離抑制作用を示したが、酸素消費は抑制しなかったため、この作用はNADPHオキシダーゼ抑制ではなく直接的な活性酸素消去によると推定された。さらに、低温電子スピン共鳴法によりP6Aは超酸化カリウムから発生する活性酸素を消去し、直接的な活性酸素消去能を有することが明らかになった。

以上の研究は、活性酸素の関与する種々の病態の治療におけるP6Aの有用性を示唆するものであり、麻酔学の研究の発展に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士(医学)の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成12年4月24日実施の論文内容とそれに関連した研究分野ならびに学識確認のための試問を受け、合格と認められたものである。