

氏名	清水 裕 雄
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博乙第3280号
学位授与の日付	平成10年12月31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	Inhibitory effects in vitro of <i>S</i> -[2-carboxy-1-(1 <i>H</i> -imidazol-4-yl)ethyl]glutathione, a proposed metabolite of L-histidine, on $\gamma$ -glutamyltransferase activity (L-ヒスチジンの代謝産物とされる <i>S</i> -[2-カルボキシ-1-(1 <i>H</i> -イミダゾール-4-イル)エチル]グルタチオンの $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ活性に対するin vitroでの阻害効果)
論文審査委員	教授 二宮 善文 教授 関 周司 教授 荒田 次郎

### 学位論文内容の要旨

グルタチオンとウロカニン酸(L-ヒスチジン代謝産物)との付加化合物である*S*-[2-カルボキシ-1-(1*H*-イミダゾール-4-イル)エチル]グルタチオン(I)の $\gamma$ -グルタミル基転移反応を、酵素源として牛腎臓 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ( $\gamma$ -GT)を用いて調べた。化合物Iの二つのジアステレオマーの等モル混合物とグリシルグリシンとを、 $\gamma$ -GT存在下で反応させた結果、*N*-[*S*-[2-カルボキシ-1-(1*H*-イミダゾール-4-イル)エチル]-L-システニル]グリシンの二つのジアステレオマーが各々同収率で生成すると共に、 $\gamma$ -グルタミルグリシルグリシンも生成した。その反応速度論から、化合物Iと $\gamma$ -GTとの親和性は高いにもかかわらず、 $\gamma$ -グルタミル基転移の最大反応速度は低いことが示された。また、 $\gamma$ -GT活性に対する化合物Iの影響を、 $\gamma$ -グルタミル-p-ニトロアニリドのグリシルグリシンへの $\gamma$ -グルタミル基転移を指標としてin vitroで調べた結果、この転移反応は、化合物I添加によって拮抗・非拮抗混合型の阻害をうけた。

これらの結果から、化合物Iの二つのジアステレオマーの $\gamma$ -GTに対する酵素基質としての反応性は、その不斉炭素原子上の立体異性にかかわらず、ほとんど違いがないことが示唆された。また、 $\gamma$ -GTの触媒作用に対する化合物Iの阻害効果は生理学的に重要なものであり、グルタチオンなどの生体内 $\gamma$ -グルタミル化合物の分解を抑制している可能性が示唆された。

### 論文審査結果の要旨

本研究は、ヒスチジン、ウロカニン酸の代謝を明らかにする目的で、グルタチオンとウロカニン酸との付加化合物である*s*-[カルボキシ-(1*H*-イミダゾール-4-イル)エチル]グルタチオンの $\gamma$ -グルタミル基転移反応を、酵素源として牛腎臓 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼを用いて検索したものである。その結果、反応速度の解析から*s*-[カルボキシ-(1*H*-イミダゾール-4-イル)エチル]グルタチオンと $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼの親和性は高いにもかかわらず、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼの最大反応速度は低いことを明らかにした。また、この $\gamma$ -グルタミル基転移反応は、*s*-[カルボキシ-(1*H*-イミダゾール-4-イル)エチル]グルタチオン添加によって拮抗・非拮抗混合型の阻害を受けることもわかった。

これらの結果は、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼの触媒作用に対する*s*-[カルボキシ-(1*H*-イミダゾール-4-イル)エチル]グルタチオンの阻害効果は生理学的に重要であり、グルタチオンなどの生体内 $\gamma$ -グルタミル化合物の分解抑制の可能性を示唆したという重要な知見を得たものであり、価値ある業績と認める。

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。