

4-メルカプト-1-ブタノールの毒性機構の解析

Analysis of the toxicity mechanism of 4-Mercaptobutan-1-ol

牧田 裕佑

指導教員 佐藤 拓己

東京工科大学大学院 バイオ情報メディア研究科 バイオニクス専攻 アンチエイジングフード研究室

キーワード：システイン, 硫化水素, 活性酸素, 細胞死

1. 緒言

硫化水素は含硫アミノ酸の一種であるシステインから産生され、神経伝達調節をはじめとして平滑筋弛緩や細胞保護など多彩な作用を示す。硫化水素の産生経路としては、これまでL-システインから産生されるものが知られていたが、新たにD-システインから産生される経路が明らかとなった。D-システイン経路は、L-システイン経路よりも硫化水素の産生能が高い。そしてD-システインを用いれば、酸化ストレス障害や虚血再灌流障害から効果的に細胞を保護できる¹⁾。

システインはアミノ酸の一種で、生体内でタンパク質合成や酵素活性に必要である。硫化水素はシステインの硫黄基を含むペプチド結合の形成に関与し、タンパク質構造の安定性に影響を与えることが知られている。さらに、硫化水素はシステインの硫黄基の酸化を防ぐ役割を果たし、細胞内の酸化ストレスを軽減する。

このように、硫化水素とシステインの相互作用は細胞内の酸化還元平衡の維持に不可欠であり、生体内の多くの生化学的プロセスに影響を与えている。そのため、硫化水素とシステインの関係性の理解は生物学や医学の分野で重要な研究テーマとなっている。

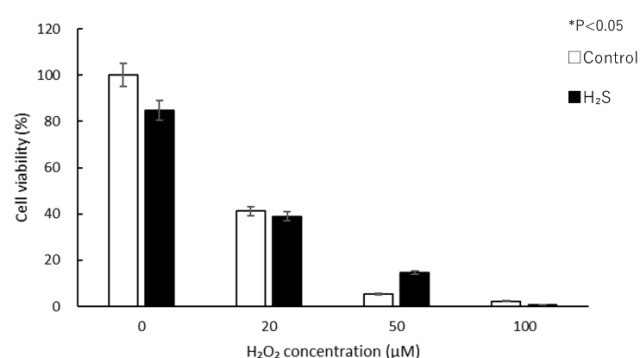


図1. 硫化水素存在下での細胞死抑制作用の結果

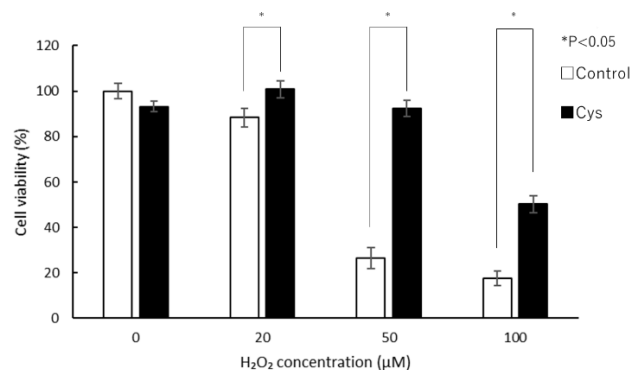


図2. システイン存在下での細胞死抑制作用の結果

上記の実験結果から、硫化水素は細胞死を抑制しないことが示され、システインは細胞死を抑制する効果が確認された。しかしながら、これらの結果の背後にある具体的な原因はまだ解明されていない。

2. 本研究の背景・目的

近年、一酸化窒素(NO)と一酸化炭素(CO)に次ぐ三番目の生理活性物質として硫化水素(H₂S)が注目されている。H₂Sは、受容体・イオンチャネル・酵素・転写因子などを標的とし、神経伝達調製・平滑筋弛緩・細胞保護・インスリン分泌調節などの多様な生理機能を示す²⁾。活性酸素の発生量を消去させることは確実であるが、細胞生存率維持への寄与は無いとされている。

一方で、システインはタンパク質の構成成分として立体構造を維持するとともに、酸化還元反応による生体成分の代謝を進めるなど生理的に重要なアミノ酸である。また、抗酸化能があることから、食品、化粧品、医薬品などの工業原料としても広く用いられている。システインが細胞内で発生する活性酸素の発生量を消去し、細胞を酸化ストレスから防御していることを明らかにした³⁾。本研究は、ヒト子宮頸がん細胞を用いて、硫化水素とシステインの細胞生存率維持への寄与の違いを検証した。

3. 研究内容

3.1. 試料

研究室にある以下の市販薬を選んだ。

DCF(2',4'-ジクロロ-7'-ヒドロキシフルオレセイン)

MTT(3-[4,5-Dimethylthiazol-2-yl]-2,5-Diphenyltetrazolium Bromide) Assay

活性酸素 H₂O₂

4-Mercaptobutan-1-ol C₄H₁₀OS

3.2. 研究方法

活性酸素抑制作用の検証では、活性酸素種に特異的に反応する蛍光色素(以下 DCF)を用いた。DCFを用いて 4-Mercaptobutan-1-ol (10、30、100μM)について活性酸素抑制作用を検証した。細胞生存率の検証では、MTT アッセイを用いて定量した。

4. 現在の研究の進捗状況

4-Mercaptobutan-1-ol は濃度依存的に活性酸素を抑制した。また、4-Mercaptobutan-1-ol は細胞死も抑制することが確認できた。現在は他の異なる炭素数の硫黄化合物の細胞毒性を確認するため、実験を行っている。

5. 今後の研究計画

今後は4-Mercaptobutan-1-ol が活性酸素と細胞死をなぜ顕著に抑制したのか、その詳細を検討する。また、炭素数が4つの4-Mercaptobutan-1-ol に対して、炭素数が3つの3-Mercapto-1-propanol、炭素数が2つの2-Mercaptoethanol ではどのような生理作用があるのか明らかにする。

6. 参考文献

1) <https://seikagaku.jbsoc.or.jp/10.14952/SEIKAGAKU.2015.870218/data/index.html>

2) <https://kaken.nii.ac.jp/ja/file/KAKENHI-PROJECT-23790316/23790316seika.pdf>.

3) <https://www.naist.jp/pressrelease/2010/05/002311.html>