

グルタチオン： 古いレドックス分子の新たな役割

Glutathione: novel roles of the old redox molecule

山形大学大学院医学系研究科生化学・分子生物学教授 藤井 順逸 Junichi Fujii

山形大学大学院医学系研究科生化学・分子生物学助教 本間拓二郎 Takujiro Homma

山形大学大学院医学系研究科生化学・分子生物学助教 小林 翔 Sho Kobayashi

Key words : レドックスバランス, システイン, シスチン, N-アセチルシステイン

▶ はじめに ◀

グルタチオンは細胞内に豊富に存在(~10mM)し、抗酸化をはじめとするレドックス反応や、有害物質をグルタチオン抱合し細胞外に汲み出す解毒反応に関わる¹⁾。さらに、ロイコトリエン4の合成材料となる、ニトロソグルタチオン(GSNO)として一酸化窒素(NO)の運搬体としての役割を果たすなどの機能が知られるようになり、今後新たな生理作用が明らかにされる可能性もある。

システインや還元型グルタチオン(GSH)は酸化を受けると、その-SH基がジスルフィド結合を形成し、それぞれ酸化型システイン(シスチン)と酸化型グルタチオン(GSSG)になるほかに、タンパク質などの-SH基とも結合しシステイン化やグルタチオン化を起こす²⁾。グルタチオン化タンパクにはグルタレドキシンが作用してタンパク質の-SH基の再生に働く³⁾。GSSGは、グルタチオン還元酵素によってNADPH依存的にGSHに還元され再利用されるか、ABCトランスポーターによって細胞外に排出される。-SH基はジスルフィド結合の他に、スルフェン酸(-SOH)・スルフィン酸

(-SO₂H)・スルホン酸(-SO₃H)の3つの酸化型をとる。スルフェン酸は直接もしくはジスルフィド結合を形成した後に還元再利用されるが、スルフィン酸やスルホン酸まで酸化されると通常は還元されない⁴⁾。

▶ グルタチオンバランスは システイン代謝に依存する ◀ 度合いが高い

酸化ストレスやグルタチオン抱合反応が亢進してグルタチオンが枯渇すると合成経路が活性化される。グルタチオン合成反応は、 γ グルタミルシステイン合成酵素(γ -glutamylcysteine synthetase ; γ GCS)とグルタチオン合成酵素(glutathione synthetase ; GSS)の触媒する2段階の反応からなる(図1)が、前半の反応の方が遅いことから一般に律速段階とされている⁵⁾。しかしグルタチオンを構成するグルタミン酸・システイン・グリシンの3つのアミノ酸の中で、システインの細胞内濃度は低く保たれているため、生成量の制限要因となる。たとえばアセトアミノフェンを過剰に摂取すると、その一部が肝臓で代謝されてグルタチオン