OUKA
Osaka University Knowledge Archive

Title	生体膜の脂質過酸化の反応機構に関する研究
Author(s)	島田, 修史
Citation	大阪大学, 1986, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/35087
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

Osaka University

【29】

氏名・（本籍）	島田修史（しまだおさふみ）
学位の種類	理学博士
学位記番号	第7154号
学位授与の日付	昭和61年3月18日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	**生体膜の脂質過酸化の反応機構に関する研究**
論文審査委員	（主査）教授 佐藤 了 （副査）教授 堀尾 武一　教授 中村 隆雄

論文内容の要旨

脂質過酸化防止作用を有する薬物チノリジンを用い，生体膜の脂質過酸化反応が連鎖反応としての特徴を有することを確認し，連鎖反応のlimitの存在を提示した。さらに，脂質過酸化を惹起する主な活性酸素種はヒドロキシルラジカル（・OH）であると考えた。

アスコルビン酸とFe^{2+}，あるいはNADPHによって惹起されるラット肝ミクロソームの脂質過酸化はチノリジンの添加によって抑制され，脂質過酸化に伴うシトクロムP－450や膜構造の破壊も防止された。チノリジンによる脂質過酸化の抑制の化学量論から，チノリジン1モルにつき約10モルのマロンジアルデヒド（MDA）の生成が防止されることが示唆され，脂質過酸化反応が連鎖反応としての特徴を有し，チノリジンはその初期段階に作用して脂質過酸化を防止すると考えられた。

アスコルビン酸とFe^{2+}とで惹起されるラット肝ミトコンドリアの脂質過酸化も同様にチノリジンによって抑制され，チノリジン1モルにつき約6モルのMDAの生成が防止されると考えられた。ミクロソームとミトコンドリアの脂質過酸化におけるMDAの最大生成量とそれぞれの膜のリン脂質含量との関係から，リン脂質5～6モルあたりMDA 1モルが生成されると示唆され，この値と上述のMDAとチノリジンのモル比から，チノリジン1分子あたり，リン脂質約50分子（ミクロソーム）あるいは36分子（ミトコンドリア）に相当する膜sphereが脂質過酸化から防御され得ると考えられた。この結果から脂質過酸化の連鎖反応にはlimitが存在し，チノリジン1分子によって防御され得る膜sphereの大きさがこのlimitの大きさに相当すると考えられた。

ミクロソームの脂質過酸化はADPとFe^{2+}の存在下，スーパーオキサイドラジカル（$O_2^{\cdot-}$）生成系であるキサンチンオキシダーゼ（XOD）系によっても惹起された。この反応はスーパーオキサイドジスムタ

ーゼとカタラーゼによって抑制されたことから，ADP–Fe^{2+} complex存在下に$O_2^{\cdot-}$とH_2O_2とから生成される活性酸素種が重要な役割を有すると考えられた。また，この過酸化はチノリジンによって抑制された。一方，チノリジンはFe^{2+}存在下にXOD系によって酸化されこの反応はカタラーゼによって抑制された。また，チノリジンは・OHの生成系であるH_2O_2–Fe^{2+} 系（Fenton反応）によっても酸化されたが，$O_2^{\cdot-}$によるシトクロムcの還元に対しては影響を与えなかった。さらにチノリジンは安定なフリーラジカルであるdiphenyl–p–picrylhydrazylを還元する作用を示した。以上の結果から，チノリジンは選択的な・OH捕捉作用を有し，脂質過酸化を惹起する主な活性酸素種は・OHであることが示唆された。

論文の審査結果の要旨

肝細胞のミクロソームやミトコンドリアに好気的にアスコルビン酸とFe^{2+}を加えると膜脂質の過酸化が起こる。ミクロソームの場合にはNADPHの添加によっても過酸化が惹起される。島田君はチノリジンという強力な脂質過酸化防止剤を巧みに使うことによって過酸化の反応機構について研究し，次の成果を挙げた。

1. 膜脂質の過酸化によってマロンジアルデヒド（MDA）が生成するが，チノリジンによるその防止の化学量論的研究から，チノリジン1分子によってミクロソームでは約10分子の，またミトコンドリアでは約6分子のMDAの生成が防止されることがわかった。このことは脂質過酸化が連鎖反応的に進行し，チノリジンはその初期段階を阻害することによって脂質過酸化を防止することを示す。

2. 脂質過酸化によるMDAの最大生成量とミクロソームおよびミトコンドリア膜のリン脂質含量との関係から，これらの膜のリン脂質約5分子から1分子のMDAがつくられるものと考えられる。この値と上記のチノリジン1分子が何分子のMDAの生成を阻止するかという値とから，チノリジン1分子はミクロソームにおいては約50分子，またミトコンドリアにおいては約36分子のリン脂質から成る領域を脂質過酸化から防止することを示唆する。このことから脂質過酸化の連鎖反応には限界があり，チノリジン1分子で過酸化から防御されうる膜領域はこの限界にあたると結論される。

3. ミクロソームにおける脂質過酸化はADPとFe^{2+}の存在下でスーパーオキシドラジカル（$O_2^{\cdot-}$）生成系によっても起こる。この反応の解析およびチノリジンがヒドロキシルラジカル（・OH）生成系であるH_2O_2–Fe^{2+}系（フェントン系）によって酸化される等の事実から，脂質過酸化に関与する活性酸素種は・OHであり，チノリジンは・OHを選択的に捕捉することによって脂質過酸化を防止すると結論される。

これらの結果は生体膜の劣化に重要な役割を果たしている脂質過酸化の反応機構に新知見をもたらしたものとして，理学博士の学位論文として十分な価値をもつものと認められる。