

## 論文審査の結果の要旨

グリセリン製剤中で生成するメチルグリオキサールの解析と、  
メチルグリオキサールによる皮膚コラーゲンの糖化に関する研究  
Analysis of Methylglyoxal in Glycerol Preparations and the  
Carbonylation of Skin Collagen Induced by Methylglyoxal

論文提出者 杉浦 江 (Sugiura, Ko)

メチルグリオキサール(MGO)は、糖代謝の副産物として知られている一方で、糖尿病合併症、神経変性疾患や統合失調症などの様々な疾患に関与することが指摘されている $\alpha$ -ジカルボニル化合物である。生体内で、MGOはメイラード反応によりタンパク質と反応して終末糖化産物(AGEs)を生じ、その蓄積が腎不全や動脈硬化等のカルボニルストレス性疾患を引き起こす原因物質の1つであると考えられている。

申請者は、グリセリンを保湿剤として用いる限外濾過膜等のフィルター製品から、MGOが溶出することに注目し、グリセリンに由来するMGOの生成を予想して、グリセリン製剤あるいは製品中における微量なMGOの測定を試みた。グリセリン製剤は、通常室温で保管され、使用期限も長いことから、開封後、その成分変化の可能性が推定されるが、これまでにグリセリン製剤中のMGOを調べた報告はなく、その生体影響は知られていない。

本研究で、申請者は、85%グリセリン(日本薬局方収載品 第2類医薬品)

と、頭蓋内浸透圧調節剤である 10%グリセリン含有点滴静注薬(グリセオール)中における、MGO の検出を試みた。さらに、その保管状態による経時的変化や生成機序について検討した。次いで、多くの保湿剤や化粧水に含まれるグリセリンの酸化により MGO が生じることが明らかになったことから、申請者は、グリセリン含有の化粧水や保湿剤中の MGO が日常的且つ非意図的に皮膚に塗布、浸漬される際に起こり得る生体影響として、MGO による皮膚タンパク質の糖化反応に着目した。本研究では、MGO をブタ皮膚由来 I 型コラーゲン及びブタ皮膚切片に処理することで、コラーゲンがカルボニル化されることを予想し、MGO との反応で生じるタンパク質に結合した状態における終末糖化産物(AGEs)の構造について解析し、真皮で生じやすい糖化タンパク質の構造を、初めて明らかにした。

本研究の成果は下記 3 項目に要約される。

1. 製剤及び化粧品原料として用いられる 85%グリセリンには微量の MGO が混入していると共に、常温における保管でもグリセリンから MGO が自動酸化によって生成し、その濃度は 100 $\mu$ M 以上にまで達することを明らかにした。
2. MGO はブタ皮膚との反応において真皮の I 型コラーゲンと直接反応し、結句型 AGEs の 1 つであるメチルグリオキサールヒドロイミダゾロン(MG-H1)化コラーゲンが、最も生成され易いことを示した。
3. グリセリン由来の MGO を含む製品を、顔や手の皮膚に一定期間連続的に塗布するとき、皮膚真皮のカルボニル化コラーゲンが蓄積することで、繊維芽細胞がアポトーシスを起こし、皮膚弾力性の低下や老化の促進が懸念されることから、今後、グリセリン製剤や市販の化粧水に対し、保管条件の見直しや使用期限の規制が必要であることを示唆した。

以上の研究成果は、グリセリン含有製剤及び製品の安全な使用法と、微量の MGO がもたらす生体影響を解明する上で、重要な知見を提供するものである。従って、本論文は博士(薬学)の学位の授与に十分値するものと認める。

令和3年8月25日

主査	明治薬科大学	教授
	兔川 忠靖	印
副査	明治薬科大学	教授
	高取 薫	印
副査	明治薬科大学	教授
	服部 研之	印