チオールおよびジスルフィド化合物の研究 (第 1 報) ^{35}S -2-メルカプトプロ
ピオニルグリシンの吸収, 分布, 代謝および排泄

千葉剛久, 鬼頭寛和, 利岡誠夫

参天製薬株式会社研究部¹⁾

Studies on Thiol and Disulfide Compounds. I. Absorption Distribution
Metabolism and Excretion of ^{35}S -2-Mercaptopropionylglycine

TAKEHISA CHIBA, HIROKAZU KITOO and NOBUO TOSHIOKA

Research Laboratory, Santen Pharmaceutical Co., Ltd.¹⁾

(Received August 26, 1972)

Absorption, distribution, metabolism, and excretion of 2-mercaptpropionylglycine (MPG) were studied by giving 50 mg/kg of ^{35}S -labeled MPG to rats. The results are summarized as follows:

1) MPG was readily absorbed from the gastrointestinal tract and reached the highest blood level shortly after administration (15—30 min). MPG was rapidly excreted. Four hours after administration, 73% of the dose given intraperitoneally and 48 % of the dose given orally were excreted in the urine.

2) In earlier period after administration (15—30 min), considerable accumulation of MPG was observed in the kidney, pancreas, adrenal, liver, etc. MPG remaining in these organs was less than 1 $\mu\text{g/g}$ 24 hr after administration.

3) Distribution in blood was such that 30 minutes after intraperitoneal injection, about 70% of MPG was found in red cells. On the other hand, more than 60% of radioactivity was observed in the fraction of blood protein. Examination of subcellular distribution of MPG in the liver revealed maximum localization in mitochondria.

4) As for metabolites in urine, 6 spots were detected on thin-layer chromatogram. The main metabolites were 3 including MPG, its disulfide, and thiolactic acid. The other three were unidentified.

生体内には酵素たんぱく質, ホルモンたんぱく質のように SH 基を活性中心または構造構成因子として有しているものが多い。²⁾

また, 生体内 SH 化合物にはシステイン, グルタチオン, エルゴチオニン等が知られ, それらの代謝に関する報告が多くなされている。³⁾

合成 SH 化合物である 2-メルカプトプロピオニルグリシン (MPG) は重金属を始め, 各種薬物の解毒作用,⁴⁾ 肝保護作用,⁵⁾ 抗アレルギー作用⁶⁾ 等を有することが報告されているが, MPG のごとく外因性の SH 化合物の組織内移行, 代謝等を研究することは興味あることと思われる。著者らは MPG をラットおよび家兎に投与し, 血液および組織の酸可溶性 SH, S-S 化合物の変化を調べた。⁷⁾ 本報ではさらに MPG の生体内での動態を検討するため, ^{35}S -MPG をラットに投与し, 吸収, 分布, 代謝および排泄について実験を行なった。

実 験 方 法

1. 実験材料 ^{35}S -MPG は第一化学薬品 (株) 製造品を使用した (Lot. No. SP-2). 純度はシリカゲル TLC

1) Location: Shimoshinjo-cho, Higashiyodogawa-ku, Osaka.

2) C.T.O. Fong, L. Silver, D.R. Christman, I.L. Schwarz, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **46**, 1273, 1288 (1960).

3) S. Colowick (ed), *Glutathione*, Acad. Press, INC., New York, 1954.

4) 藤村 一, 明石多喜子, 平沢登代, 日薬理誌, **60**, 278 (1964); 下村 孝, 三川 清, 菊地弘明, 石渡淳一, 日消化誌, **62**, 717 (1965).

5) 山崎晴一郎, 臨床と研究, **40**, 1658 (1963); 鶴見介登, 林 元英, 市岡 弘, 現代の臨床, **1**, 82 (1966).

6) 小橋艶子, 眼紀, **17**, 1059, 1066 (1966).

7) 三田 周, 中島辰己, 利岡誠夫, 千葉剛久, 薬誌, **88**, 166 (1968).

を用い、Radio chromatogram より求めた。

n -BuOH:EtOH:H₂O (10:3:7) で 93%, EtOAc:ギ酸:H₂O (12:1:7) で 93%, 比活性は 3.07 μ Ci/mg であった。また、希釈に用いた MPG は参天製薬 (株) 製品 (純度 99.0%) を用いた。

実験動物は体重 150—200 g の雄性 Donryu ラット (日本ラット生産) を使用した。

2. 投与方法 腹腔内投与実験では投与 15 分, 30 分, 1,2,4,8 および 24 時間後の血液および組織の放射活性を、経口投与実験では 30 分, 1,2,4,8 および 24 時間後の血液と 2 時間後の組織の放射活性を測定した。また、排泄は腹腔内、経口投与とも 4, 8, 24, 48 および 72 時間尿と 24, 48 および 72 時間の糞中排泄を調べた。

投与量は 50 mg/kg とし、15 分から 4 時間までの血液および組織への移行量測定ならびに排泄実験には ³⁵S-MPG の比活性は 0.61 μ Ci/mg のものを使用し、腹腔内または経口投与した。8, 24 時間後の血液、組織分布実験には ³⁵S-MPG の比活性は 3,30 μ Ci/mg のものを用いた。MPG 溶液の液性は NaHCO₃ で pH 7.0 に調整した。

3. 血液中放射活性分布 ³⁵S-MPG 50 mg/kg を腹腔投与し、30 分および 2 時間後の血液を採取し、全血液および血清の放射活性を測定し、ヘマトクリット値より血球と血清の比率を求め、血球、血清への分布を計算した。

4. 肝細胞分画の放射活性分布 ³⁵S-MPG 50 mg/kg を経口投与してから 1 時間後、冷所 (0—4°) で瀉血して殺したのち、0.25M ショ糖液で肝環流を行なった。さらに、0.25M ショ糖液で 1.0% 肝ホモジネートを作り Hogeboom, Schneider 法⁸⁾ にしたがって各細胞分画を得、それぞれの放射活性を測定した。各細胞分画は凍結乾燥後、乾燥重量を求め、乾燥重量当りの放射活性を算出した。

5. 薄層クロマトグラフ (TLC) TLC は Eastman Kodac 社のアルミナシート (No. 6062), シリカゲルシートを用い、展開溶媒は 40% および 70% の EtOH, n -BuOH:EtOH:H₂O=5:4:1 を使い、10 cm 展開後 20 等分し、それぞれの切片の放射活性を測定した。代謝物の同定には Authentic の酸化型チオラ、チオ乳酸を使用し、SH の発色にはヨード蒸気、3% ニトロプルシッド溶液、S-S の発色には 3% ニトロプルシッド + 5% KCN 溶液を使用した。

6. 酸化還元酵素と Thiola-Disulfide 交換反応 ³⁵S-MPG と他の SH, S-S 化合物との間の交換反応を調べる目的で次の実験を行なった。⁹⁾

a) ³⁵S-MPG 水溶液 (5 mg/ml, 15.1 Ci/ml) 0.10 ml, SH または S-S 化合物水溶液 (10 mg/ml) 0.10 ml, Krebs-Ringer Bicarbonate Buffer (KRB) pH 7.4 にて全量 1.50 ml とする。

b) ³⁵S-MPG 0.10 ml, SH または S-S 化合物 0.10 ml 肝臓酵素液 0.30 ml, KRB にて全量 1.50 ml とする。

a), b) ともに 37° で 30 分インキュベートし反応終了後 b) は沸騰浴で加温し除たんぱくする。上澄を TLC にスポットして検出した。なお、肝臓酵素液は 0.25M ショ糖で 10% ホモジナイズしたのち 13000×g, 20 分間冷凍遠心しその上澄を使用した。

7. 放射活性の測定 血液、尿または一定倍数とした糞の液 100 μ l, あるいは各組織約 100 mg を正確に量り、ソルエン 1.0 ml に溶かし、トルエン系シンチレーター (トルエン 1l 中に dimethyl POPO 0.25 g, PPO 4.0 g を溶解させたもの) 10 ml を加えた。TLC の場合はシンチレーターのみを用いた。

放射活性の測定は Packard 社製 Liquid Scintillation Spectrometer, Tri-Carb Scintillation Spectrometer Model 3320 で統計誤差が 1% 以下になるように測定した。なお、計数効率率は外部標準法にしたがって補正し、実験中における ³⁵S の減衰は考慮しなかった。

実験結果

1. ³⁵S-MPG の血液移行

腹腔内および経口投与した ³⁵S-MPG の血液移行を Fig. 1 に示した。腹腔内投与では 15—30 分後に最大値 (14.2 μ g/ml) を示した。この時の全血液中の MPG は体重の 5% を全血量として換算すると投与量の 7% に相当する。投与 1 時間後で放射活性は約 1/2 に急減し、以後徐々に

Fig. 1. Level of Radioactivity (expressed as μ g MPG equivalent/ml) in Blood of Rats after Administration of 50 mg/kg of ³⁵S-MPG

○—○: i.p. ●—●: p.o.

8) G.H. Hogeboom, W.C. Schneider, "The Nucleic Acid," vol. 2, E. Chargaff, J.N. Davidson. ed, Acad. Press, INC., New York, 1955 p. 105

9) R. var. Heyningen, A. Pirie., *Biochem. J.*, **53**, 436 (1953).

減少した。経口投与の場合の最大値も腹腔内投与と同じ値を示したが、それは1時間目に出現し、腹腔内投与に比べて放射活性の減少はゆるやかであった。以上の結果の示すごとく、MPGは消化器から極めて吸収されやすいものと考えられる。

2. ^{35}S -MPG の臓器分布

Table I および 2 に ^{35}S -MPG の臓器分布を示した。経口投与は2時間値のみ測定した。血液の場合と同様、臓器においても ^{35}S -MPG を腹腔内投与してから15—30分後に放射活性は最高値を示し、1時間後では急激に減少した。経口および腹腔内投与の2時間値を比較すると、経口投与群が高値を示し、組織のとり込み量の変化は血中放射活性の変化に類似している。経口投与では MPG はやや遅れて吸収され、代謝、排泄するものと考えられる。

各臓器のうち腎臓、横隔膜、脾臓、副腎、副睪丸脂肪組織、肝臓、脾臓では移行率が高く、小腸、肺臓、骨格筋、心臓は中程度であり、また、眼球、脳への移行は少なかった。2時間後は腎臓と肝臓の放射活性が他の臓器より高い値を示した。投与24時間後では腎臓、小腸を除いて ^{35}S の濃度は MPG に換算していずれも $1\mu\text{g/g}$ 以下であった。

3. ^{35}S の血液内分布

^{35}S -MPG を投与 (*i.p.*) し、30分および2時間後の血液内放射活性の分布を調べた。 ^{35}S は血球内に多く、投与後、30分および2時間目でそれぞれ70.5% および64.7% が血球分画に認められた。

同時に除たんばく剤としてスルホサリチル酸 (SSA)、トリクロール酢酸 (TCA) を用い、放射活性の上清への回収率を求めた。除たんばく剤による回収率の差は認められず、いずれも37%前後であった (Table III)。

TABLE I. Distribution of Radioactivity (expressed as μg MPG equivalent/g mean $\pm$ S.E.) in Tissues of Rats after Administration of 50 mg/kg of ^{35}S -MPG

Route of administration	<i>i.p.</i>							<i>p.o.</i>
	15 min	30 min	1 hr	2 hr	4 hr	8 hr	24 hr	2 hr
Blood	14.3 ± 0.92	14.0 ± 1.78	5.8 ± 0.58	4.5 ± 0.78	2.2 ± 0.62	1.4 ± 0.55	0.7 ± 0.25	8.4 ± 0.33
Liver	39.5 ± 8.33	35.0 ± 3.22	15.2 ± 1.52	8.3 ± 1.75	2.3 ± 0.20	1.3 ± 0.33	0.8 ± 0.18	13.6 ± 2.53
Kidneys	276.8 ± 20.99	201.5 ± 15.99	51.1 ± 10.75	19.7 ± 3.07	4.7 ± 0.50	2.9 ± 0.57	1.8 ± 0.27	4.6 ± 0.25
Heart	10.5 ± 1.71	9.0 ± 0.46	3.4 ± 0.53	2.3 ± 0.15	1.1 ± 0.10	0.7 ± 0.20	0.3 ± 0.11	4.7 ± 0.26
Lungs	14.0 ± 0.33	14.6 ± 1.74	6.7 ± 1.27	4.9 ± 0.43	2.4 ± 0.28	1.8 ± 0.44	0.9 ± 0.32	8.5 ± 1.18
Spleen	25.6 ± 8.54	14.0 ± 3.21	4.7 ± 0.89	2.7 ± 0.44	1.3 ± 0.11	1.0 ± 0.25	0.7 ± 0.14	4.6 ± 0.25
Small intestine	15.6 ± 3.44	12.9 ± 2.20	7.2 ± 1.49	4.4 ± 0.66	2.4 ± 1.01	1.8 ± 1.00	1.5 ± 0.44	19.7 ± 7.17
Skeletal muscle	11.9 ± 3.78	9.3 ± 4.2	1.8 ± 0.25	1.1 ± 0.04	0.8 ± 0.35	0.3 ± 0.14	0.2 ± 0.04	2.4 ± 0.39
Diaphragm	78.2 ± 12.66	36.7 ± 6.15	9.7 ± 0.74	2.3 ± 0.68	0.8 ± 0.10	0.6 ± 0.18	0.2 ± 0.06	3.6 ± 0.21
Epididymal adipose tissue	41.0 ± 6.72	47.1 ± 19.58	9.5 ± 4.56	1.8 ± 0.45	0.9 ± 0.22	0.6 ± 0.28	0.2 ± 0.09	2.8 ± 1.49
Pancreas	57.1 ± 14.66	39.9 ± 5.71	9.9 ± 0.88	2.1 ± 0.34	1.0 ± 0.11	0.7 ± 0.16	0.5 ± 0.13	3.4 ± 0.14
Adrenal	44.2 ± 5.25	46.2 ± 14.65	9.9 ± 2.53	4.8 ± 2.66	1.2 ± 0.26	1.2 ± 0.37	0.4 ± 0.12	4.3 ± 0.63
Eyeballs	3.1 ± 1.03	4.5 ± 0.34	1.7 ± 0.45	1.5 ± 0.22	1.0 ± 0.20	0.6 ± 0.27	0.4 ± 0.08	2.9 ± 0.22
Brain	1.1 ± 0.25	1.4 ± 0.19	0.5 ± 0.01	0.4 ± 0.10	0.4 ± 0.18	0.2 ± 0.09	0.2 ± 0.03	0.8 ± 0.16

TABLE II. Distribution of Radioactivity (expressed as % of dose/organs) in Tissues of Rats after Administration of 50 mg/kg of ^{35}S -MPG

Route of administration	<i>i.p.</i>							<i>p.o.</i>
	15 min	30 min	1 hr	2 hr	4 hr	8 hr	24 hr	2 hr
Blood ^{a)}	7.15	7.00	2.90	2.25	1.10	0.70	0.35	4.20
Liver	3.23	2.15	1.07	0.74	0.17	0.07	0.05	1.03
Kidneys	4.03	2.78	0.78	0.32	0.07	0.04	0.03	0.59
Heart	0.07	0.05	0.02	0.02	0.008	0.004	0.002	0.03
Lungs	0.14	0.14	0.05	0.05	0.03	0.02	0.01	0.09
Adrenal	0.01	0.01	0.004	0.002	0.0004	0.0003	0.0002	0.01
Eyeballs	0.006	0.008	0.003	0.003	0.002	0.001	0.001	0.006
Brain	0.01	0.02	0.008	0.007	0.006	0.003	0.002	0.01

a) On the assumption that total blood volume equals 5% of the body weight.

TABLE III. Distribution of Radioactivity in Blood 30 min and 2 hr after Intraperitoneal Administration of ^{35}S -MPG

Time after administration	30 min	2 hr
Serum (%)	29.5	35.3
Red cell (%)	70.5	64.7
Acid soluble fraction (%)	SAA-treated	37.3
	TCA-treated	35.8

Fig. 2. Subcellular Distribution of Activity in Liver (1 hr after Administration (*i.p.*) of 50 mg/kg of MPG)

4. 肝細胞分画への放射活性分布

Hogeboom, Schneider 法により肝ホモジネートを各分画にわけ、乾燥重量当りの放射活性分布を Fig. 2 に示した。放射活性はミトコンドリアに最も多く、肝細胞の平均濃度の 1.5 倍を示した。

5. ^{35}S -MPG の排泄

Fig. 3 に MPG の尿および糞中の排泄を示した。投与後 4 時間までに腹腔内投与では 73%，経口投与では 48% が尿中に排泄された。72 時間後、腹腔内投与では尿中に 93%，糞中に 6% が排泄される。経口投与では尿中に 78%，糞中に 13% が排泄された。

6. 尿中排泄物の検索

各時間尿の約 10 μl をアルミナ TLC シートに塗布し、40% エタノールおよび 70% エタノールで展開した。

Fig. 3. Excretion of Radioactivity (% of dose) by Rats after Administration of 50 mg of ^{35}S -MPG

urinary excretion: ○—○ *i.p.*, ●—● *p.o.*
fecal excretion: ○---○ *i.p.*, ●---● *p.o.*

40% エタノールでは R_f 0.10, 0.48 および 0.68 の 3 個のスポットが検出された。 R_f 0.10 (I) および 0.68 (III) のスポットはそれぞれ酸化型 MPG および還元型 MPG チオ乳酸を主とする分画である (Table IV)。

70% エタノールでは R_f 0.05, 0.18, 0.33, 0.60, 0.80, 0.90 の 6 ケのスポットが検出された。 R_f 0.05 (I) および 0.18 (II) のスポットはそれぞれ酸化型 MPG および還元型 MPG を主とする分画である (Table V)。

各スポットの放射活性の比率より、それぞれの時間尿の各代謝物の量を投与量に対する百分率に換算して表に示した。

40% エタノールで展開すると経口投与の場合 4 時間尿では I と III はほぼ同じ割合で排泄されるが、以後、徐々に I の比率が高くなった。腹腔内投与では III の比率が高く、MPG はかなりの部分が代謝されずに排泄されることが考えられる。腹腔内投与では未知の代謝物 (II) が多く排泄されることが特徴的である。

70% エタノールで展開すると、4 時間尿ではスポットは 3 個であったが、8 時間尿では腹腔内、経口投与ともに 6 ケのスポットが検出された。経口投与の場合 4 時間尿では II と IV が多く排泄される。8 時間尿でも IV の排泄は多く、II が減少し I の比率が高くなる。一方、腹腔投与でも経口投与の場合と同様な傾向がみられた。

なお、投与後 30 分の血液をとり除いた後 TLC を行なったが、70% EtPOH でも I, II, IV の 3 個のスポットのみが検出された。2—4 時間後では血液は放射活性が低く確認できなかった。

TABLE IV. TLC of Metabolite of ^{35}S -MPG in Urine (Alumina TLC sheet, 40% EtOH)

Routs	Time-intervals (hr)	Fraction			Total
		I R_f 0.10	II 0.45	III 0.68	
Oral administration	0—4	23.70	2.82	21.98	48.00
	4—8	7.30	3.02	3.69	14.01
	8—24	5.96	2.70	2.34	11.00
	24—48	1.49	0.98	0.54	3.01
<i>i.p.</i> administration	0—4	6.11	28.71	38.17	72.99
	4—8	2.36	2.62	5.02	10.00

Values are in percent of dose.

TABLE V. TLC of Metabolite of ^{35}S -MPG in Urine (Alumina TLC sheet, 70% EtOH)

Routs	Time-intervals (hr)	Fraction						Total
		I R_f 0.05	II 0.18	III 0.33	IV 0.60	V 0.80	VI 0.90	
Oral administration	0—4	10.76	18.08	—	19.16	—	—	48.00
	4—8	4.69	2.36	1.34	5.18	0.19	0.25	14.01
	8—24	6.08	1.08	0.83	2.23	0.44	0.34	11.00
	24—48	2.10	0.27	0.64	—	—	—	3.01
<i>i.p.</i> administration	0—4	14.97	28.67	—	29.35	—	—	72.99
	4—8	3.40	1.52	0.39	3.90	0.61	0.17	10.00

Values are in percent of dose.

7. Thiol-disulfide 交換反応

^{35}S -MPG と非酵素的、酵素的に反応させたグルタチオン、システインおよびこれらの酸化型化合物を 40% エタノールの TLC 展開を行なった (Table VI)。非酵素反応、酵素反応のいずれもスポットは同じ位置に検出された。還元型化合物と ^{35}S -MPG の反応で非酵素、酵素反応は同じ傾向がみられた。しかし、酸化型化合物との反応は酵素の存在下で反応が促進し ^{35}S -MPG は酸化型が増加することが知られる。なおシスチンとの反応では新たにシステイン-MPG の mixed disulfide が形成される、

TABLE VI. Thiol-Disulfide Exchange Reaction (Alumina TLC sheet, 40% EtOH)

Reaction	<i>R_f</i>	Materials					
		³⁵ S-MPG	³⁵ S-MPG + GSH	³⁵ S-MPG + CySH	³⁵ S-MPG + GS-SCG	³⁵ S-MPG + CyS-SCy	
Non enzymatic	I	0.10	1.7	6.2	57.0	11.9	5.2
	II'	0.40	—	—	—	—	16.6
	III	0.68	100.0	83.4	38.3	71.2	80.1
Enzymatic	I	0.10	16.1	5.5	56.6	58.3	46.3
	II'	0.40	—	—	—	—	37.9
	III	0.68	100.0	68.1	39.6	34.5	8.7

non enzymatic reaction: ^{35}S -MPG solution (5 mg/ml, 15.1 Ci/ml) 0.10 ml, SH or S-S compound solution (10 mg/ml) 0.10 ml, Krebs Ringer Bicarbonate buffer (KRB) pH 7.4, 1.3 ml

enzymatic reaction: ^{35}S -MPG solution 0.10 ml, SH or S-S compound solution 0.10 ml, rat liver crude enzyme 0.3 ml, KRB 1.0 ml

After the incubation at 37° for 30 min, Enzyme reaction stopped to boiling for 5 min, and centrifuged. The Supernatant were spotted on thin layer chromatography.

考 察

2-メルカプトプロピオニルグリシン (MPG) の吸収, 分布, 代謝および排泄について調べた. 血中移行は経口, 腹腔投与のいずれも 15—30 分に最大値がみられ, 1 時間後には急激に減少している. この結果から, MPG は血中に速かに吸収され代謝されると考えられる. 血液内放射活性は血球中に 60—70% 認められた. TCA で除たんぱくした上清の放射活性は 37% 前後である.

Libenson ら¹⁰⁾ は GSH が S-S 結合で血清アルブミンと結合することを報告しているが, 血液に移行した MPG もその約 60% は速かに血液中のたんぱくと結合することが知られる.

組織分布は 13 種の臓器について調べた. 血液の場合と同様 15—30 分に最高値を示し 1 時間後には急激に減少した. 投与 24 時間後は各臓器の放射活性は MPG に換算して 1 $\mu\text{g/g}$ 以下である. 著者¹¹⁾ は MPG が膵臓からのインスリン分泌を促し, 横隔膜, 脂肪組織の糖の利用を高めることを報告したが, これらの臓器に MPG が多くとり込まれることは興味深い.

肝細胞分画へのとり込みはミトコンドリアに最も多く, 酸化的リン酸化に共役した ATP 生合成に関与しているものと思われる.¹²⁾

MPG の排泄は投与 4 時間までに腹腔内投与では 73%, 経口投与では 48% が尿中に排泄され 72 時間後は尿中, 糞中に投与量の 90% 以上が排泄された.

尿を TLC に塗布し 40%, 70% エタノールで展開すると 40% では 3 ケ, 70% では 6 ケのスポットが検出

Chart 1. The Oxidation of Mercaptans Proceeds

10) L. Libenson, M. Jena., *Cancer Res.*, **27**, 1196 (1967).

11) 千葉剛久, 薬誌, **89**, 248, 572 (1969).

12) N.S. Pialoux, D. Gautheron., *Biochem. Biophys. Acta*, **234**, 9 (1971).

13) P. Massini, M. Calvia., *Experimentia*, **8**, 445 (1952); I.C. Gunsalus, "The Mechanism of Enzyme Action," ed by W.D. Mc Elory, B. Glass John Hopkins Press, Baltimore 1954; A.B. Roy, P.A. Trudinger, "The Biochemistry of Inorganic Compounds of Sulphur," Cambridge at the Univ. Press. 1970.

Fig. 4. The Oxidation of ^{35}S -MPG (Alumina TLC sheet, $\text{BuOH}:\text{EtOH}:\text{H}_2\text{O}=5:4:1$)

Under the several conditions, MPG were oxidized and counted radio active chromatogram.

- : air oxidation (24 hr bubbling)
 - - -: iodine oxidation (5% I_2 , 24 hr)
 -: H_2O_2 oxidation (3% H_2O_2 , 24 hr)
 - · - ·: NEM protection
 - - - - -: 24 hr urine (^{35}S -MPG p.o. administration)
- MPG: 2-mercaptopropionylglycine
 oxd MPG: oxidized MPG

され MPG には酸化型 MPG を含めて少なくとも 5 ケの代謝物が存在すると考えられる. 70% エタノール展開での R_f 0.05 (I) は酸化型 MPG である. しかし, メルカプタン酸化には種々のスルホン酸が生成するが,¹³⁾ (I) のスポットはこれらの混合したものと考えられる (Chart 1).

なお, MPG は酸化条件によって *in vivo*, *in vitro* いずれもジスルフィドからさらにスルホン酸を形成する (Fig. 4).

R_f 0.18 (II) は MPG である. R_f 0.33 (III) は MPG が加水分解されて生成したチオ乳酸であることが TLC の結果から同定した.

R_f 0.60 (IV), R_f 0.80 (V), R_f 0.90 (VI) については未確認である. MPG の代謝経路としては上記のように SH 基の酸化, アミド結合の加水分解の他に S-メチル化, 加水分解後の脱炭酸反応, 脱硫反応等が考えられ未確認物質の同定については今後さらに検討したい.

チオールジスルフィド反応では *in vivo*, *in vitro* ともに同じような傾向を示した. 酸化還元電位は $\text{MPG} < \text{GSH} < \text{システイン}$ の順に低電位であり,¹⁴⁾

GSH, システインの酸化を防ぐため MPG は酸化型 MPG になることが知られる.

GS-SG は MPG で還元され, MPG の酸化型が生成するが混合ジスルフィドの生成は見られない. 一方, シスチンと MPG では酸化型 MPG の他に混合ジスルフィドの形成が見られ, GS-SG とシスチンに対する MPG の反応態度が相異なることがわかる.

謝辞 本研究に当り, 終始御指導を頂いた癌研究所化学療法部 桜井欽夫博士に深く謝意を表します. また本研究発表の機会を与えられた三田彰久社長, 三田充康副社長に深謝します.

14) 大矢正雪, 朝倉重夫, 永森慎一, 薬誌投稿予定.