

## 正司 智洋 氏の学位審査結果の要旨

主査：小林 拓也

副査：中邨 智之、塩島 一朗

硫化水素 ( $\text{H}_2\text{S}$ ) は、細胞内で合成される内因性気体伝達物質であり、血管平滑筋の弛緩、神経伝達作用、インスリンシグナル伝達の制御など、多彩な生理的プロセスで機能している。近年、硫黄原子同士が共有結合して構成されるポリスルフィド ( $\text{H}_2\text{S}_n$ ) が、内因性に生成されることが確認されている。これまで、 $\text{H}_2\text{S}$  が血糖コントロールの調節因子として、血中グルコース濃度の恒常性に寄与していることは報告されてきたが、ポリスルフィドがグルコース刺激インスリン分泌 (GSIS) へ与える影響に関する報告はなかった。本研究では、ポリスルフィドが GSIS へ及ぼす効果を検討し、濃度依存性かつ可逆的に GSIS を抑制することを明らかにした。さらに、ポリスルフィドが  $\text{K}_{\text{ATP}}$  チャンネルのシステイン残基を還元することで、可逆的に活性化させて開口率が上昇することで、細胞膜電位の過分極を引き起こし、 $\text{Ca}^{2+}$  の細胞内への流入を阻害し、インスリン分泌が抑制されることが明らかとなった。本研究は、近年注目されているポリスルフィドの生理活性の作用機序を解明し、臨床研究のみならず、基礎研究としても意義は大きいことから、学位授与に値すると判断する。