

# グルタチオン

Glutathione

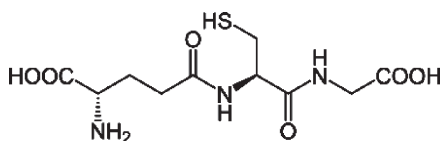
## 1. 概要

化審法：(既)(9)-1571

CAS：70-18-8

別名：GSH,  $\gamma$ -L-グルタミル-L-システニルグリシン

構造式



分子量： $C_{10}H_{17}N_3O_6S = 307.33$

グルタチオンはグルタミン酸、システイン、グリシンからなるトリペプチド ( $\gamma$ -glutamyl-cysteinyl-glycine) である。ただし、通常のペプチド結合とは異なるため、ペプチドでありながらほとんどのプロテアーゼに分解されない特徴がある。広く動植物・微生物に存在しており、細胞内に0.5~10mMという比較的高濃度で存在する(細胞外の濃度はその1/100から1/1,000程度)。グルタチオンには還元型(GSH)と酸化型(GSSG)があり、細胞内のグルタチオンは、通常98%以上が還元型として存在する。

グルタチオンは細胞内チオール環境の維持や細胞の解毒など、その多彩な生理作用を通してフリーラジカルや過酸化物といった活性酸素種から細胞を保護する補助的役割を有し求核性を有するチオール基が有毒な共役受容体にアタックするなど、生体の恒常性維持に必要不可欠であることが解明され注目を浴びている。主な作用は、①SH

基により、諸酵素の活性を維持、あるいは賦活して生化学的作用を表す、②グルクロン酸抱合、グリシン抱合、ロタン化抱合酵素の活性維持・賦活を行い、メルカプトール酸抱合を含む各種抱合解毒作用を示す、などである。また、細胞中の還元型グルタチオンと酸化型グルタチオンの比率は、しばしば細胞毒性の評価指標として用いられている。また、グルタチオンは日本薬局方に記載された医薬品であり、純粋な物質として生成されたグルタチオンは医薬品として認可されている。また健康や美容の維持に有用であるとして、海外ではサプリメントとして広く販売されている。

〈一般物性〉

外観：白色結晶の粉末

融点：175~185℃(分解)

溶解性：水、酸、アルカリに完溶。エタノール、ジエチルエーテル、クロロホルムにはほとんど溶けない。温水に不安定で、62℃で分解を始める。

水溶液のpHは6.0。

保存方法：光によって変質するため容器は遮光し、冷蔵庫(2~10℃)に保管する。吸湿しやすく、空気中で酸化されるためポリエチレンかポリプロピレンの容器に入れ密閉する。

〈毒性〉

急性毒性：マウス、経口・皮下、 $LD_{50} = 10,000$  mg/kg以上；静注、 $LD_{50} = 5,000$ mg/kg以上  
吸入または飲み込んだ場合、有害。眼や皮膚、粘膜に接触すると刺激がある。

## 2. 製法

工業的製造法は以下の方法がある。

### ①合成法

グルタチオンは、L-グルタミン酸、L-システイン、グリシンを原料として、図1のように合成される。

### ②酵素法

グルタチオンは、 $\gamma$ -グルタミルシステイン合成酵素 (GSH-I) と、グルタチオン合成酵素 (GSH-II) を用いて、2段階の酵素反応により生成される。まず、 $\gamma$ -グルタミルシステイン合成酵素がシステインにグルタミン酸を結合し、 $\gamma$ -グルタミルシステインを合成する。 $\gamma$ -グルタミル結合はこの際に形成される。引き続き、グルタチオン合成酵素が $\gamma$ -グルタミルシステインにグリシンを結合し、グルタチオンが合成される。また効率の良い生産法として、固定化酵素、あるいは固定化微生物を利用した連続生産法の開発が進められている。協和発酵バイオはこの方法での製造を行っている。

### ③抽出法

バルブ酵母、パン酵母、ビール酵母などから抽出して得られるが、含有量は低い。興人はこの方法での製造を行っている。

## 3. 生産動向

グルタチオンは1969年に山之内製薬が初めて上市した製品で、医薬品原料として実績を積んできた。現在、商業レベルでグルタチオンを生産している国内メーカーは興人、協和発酵バイオの2社のみで、興人は抽出法、協和発酵バイオは発酵法で製造している。山之内製薬などは新薬が次々に開発されたのに加え薬価基準の引き下げなどがあり、採算が取れなくなったことを理由として生産から撤退している。

医薬品向けグルタチオンの2009年の世界市場は100トン程度とされており、その中で興人、協和発酵バイオの生産量はそれぞれ40トン程度とみられる(表1)。

表1 国内メーカーと生産量 (2010年)  
(単位: トン)

| メーカー       | 生産量 | 製造法 |
|------------|-----|-----|
| 興人         | 40  | 抽出法 |
| 協和発酵バイオ    | 40  | 発酵法 |
| 欧州, 中国 その他 | 20  |     |
| 合計         | 100 |     |

(シーエムシー出版推定)

## 4. 需要動向

グルタチオンの世界需要は年間約100トンと推定される(表2)。用途の半分は医薬品用で、特に肝機能改善薬原料として国内および欧米の製薬会社に供給されているが、抗がん剤の新薬開発といった用途でも用いられているようである。残りの半分は食品用、サプリメント用として各国に出

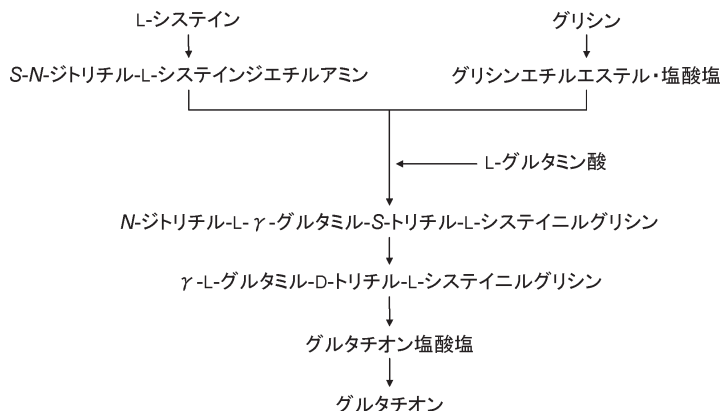


図1 グルタチオンの合成法

表2 グルタチオンの用途と需要 (2010年)  
(単位:トン)

| 地域                        | 需要量 | 主な用途            |
|---------------------------|-----|-----------------|
| アメリカ                      | 20  | 食品, サプリメント      |
| 欧州                        | 20  | 医薬品, 食品, サプリメント |
| 日本                        | 5   | 医薬品             |
| アジア (中国, 韓国, タイ, フィリピンなど) | 15  | 医薬品, 食品, サプリメント |
| 合計                        | 100 |                 |

(シーエムシー出版推定)

荷され、若干量が研究用（可塑剤など）に利用されている。需要量は医薬品用、食品用が半々と見られているものの、各国に出荷されたグルタチオンが、実際にどのように加工されたルートで販売されているかについては不明な点が多い。また、グルタチオンには生理的な効果以外に呈味改善作用、香気改良作用、変色防止作用なども認められており、飲料水への応用、健康食品への利用など食品用としての利用が期待される。

国内、中国、韓国においては医薬品として扱われ、利用されている。また、アジアや中東、アフ

リカの新興国では飲料水の環境が悪いため、肝機能強化をねらい解毒作用のあるグルタチオンの需要が伸びている。

一方、アメリカやヨーロッパなどではサプリメントを中心として利用されている。タイ、フィリピンでは、美容クリニックで美白効果をねらいグルタチオンを経口で摂取したり、注射する治療があるが、医学的に証明されているわけではない。2010年2月3日には、タイの保健省食品・医薬品委員会（FDA）が美白目的でのグルタチオン注射を禁止する通告を出した。

今後の展開として国内のメーカーは、新興国の市場開拓を進めると共に美容サプリなどへの利用増加に大きな期待を寄せている。なお、興人は2007年に米国でSelf-Affirmed GRASを取得し、サプリメント向けに販売を行ってきたが、2010年、米国FDAより正式にGRASを取得したことで一般食品市場への販売が可能となった（GRAS Notice No.GRN000293）。

## 5. 価格

5~8万円/kg

医薬品用は、もう少し高値の模様。

