

氏名	藤浪 良仁		
授与した学位	博 士		
専攻分野の名称	薬 学		
学位授与番号	博甲第 2 2 2 6 号		
学位授与の日付	平成 1 3 年 3 月 2 5 日		
学位授与の要件	自然科学研究科生体調節科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)		
学位論文の題目	アシル化アスコルビン酸 2-グルコシドのラジカル捕捉活性及び 紫外線皮膚傷害における保護効果に関する研究		
論文審査委員	教授 山本 格	教授 龜井千晃	教授 原山 尚

学位論文内容の要旨

ビタミンCは壊血病の予防薬及び治療薬として有名であり、極めて多彩な生理作用、ならびに薬理作用を有するが、熱や酸化条件に対して極めて弱く、不活性化、分解を受けやすいことが大きな欠点となっている。そこで、これら問題点を解消するアスコルビン酸誘導体の開発が望まれていた。山本らは、安定型アスコルビン酸誘導体である 2-O- α -D-glucopyranosyl-L-ascorbic acid (AA-2G) を以前に開発している。AA-2G は様々な物理化学的条件に安定であり、生体内で α -グルコシダーゼによりアスコルビン酸を遊離するプロビタミン C である。AA-2G は、このように安定で持続的にビタミン C 作用を発揮することから、既に化粧品成分として繁用されている。また、アスコルビン酸のアシル化体が抗癌作用、生体膜酸化防止作用を発揮するとの報告から、AA-2G のアシル化体は、様々な組織及び細胞におけるプロビタミン C としての更なる効果及び新規生理活性作用が期待できた。最近著者らは、新規脂溶性安定型アスコルビン酸誘導体 (6-Acyl-AA-2G) として、AA-2G のアスコルビン酸側 6 位に、炭素鎖 4 から 18 の各種脂肪酸無水物をピリジン溶媒中で反応させ、8 種類の 6-Acyl-AA-2G を得ることに成功した。その後の研究で、6-Acyl-AA-2G が AA-2G に並ぶ高い安定性、ヒト皮膚再構築モデルにおいて優れた経皮吸収性、コラーゲン合成促進作用及びメラニン合成阻害作用を示すことが明らかになった。そして今回著者は、6-Acyl-AA-2G が、他の 2 位置換型アスコルビン酸誘導体と比較して、酸性域でより優れたラジカル捕捉活性を示し、アスコルビン酸 6 位のアシル基の炭素鎖が長くなるに従って有意に活性が高いことを見出した。また、6-Acyl-AA-2G が pH 及び温度依存性の油水分配試験において、生理的温度で皮膚表面のような酸性域で高い親油性を示すこと、油水両系のラジカルイニシエーターによるリポソーム中の α -tocopherol 消費を抑制することを見出した。更に *in vitro* 及び *in vivo* におけるラット皮膚組織の紫外線誘導性脂質過酸化を著しく抑制することを見出した。著者は本研究により、6-Acyl-AA-2G が、高い皮膚浸透性を有し、紫外線誘導性脂質過酸化抑制作用を効果的に発揮するプロビタミン C と成り得ることを示した。

論文審査結果の要旨

アスコルビン酸（ビタミンC）は抗酸化作用を有するビタミンのひとつであり、コラーゲン合成促進作用をはじめ多彩な生理作用を示す生命維持の一翼を担う重要な物質であることは周知の事実である。しかしながら、ビタミンCは熱、光や種々の酸化的条件下ではきわめて壊れやすく、従ってこれを食品添加物、化粧品、医薬品として、あるいは研究試薬として利用する場合には、その取り扱いに万全の注意払う必要があり、また安定化のための何らかの工夫をこらさなければならない。さらに、ビタミンCは水溶性ビタミンであり、細胞内への取り込みは特殊な輸送チャンネルを介して行われるため、細胞内へ多量のビタミンCを吸収させるには脂溶性の化学基を導入する必要がある。

藤浪君は、以前に我々が開発した安定型ビタミンC（アスコルビン酸2-グルコシド、AA-2G）に直鎖脂肪酸を導入した、いわゆる親油性安定型ビタミンCである一連の6-アシル-AA-2Gの化学合成に成功した。6-アシル-AA-2Gはアシル基炭素数の長短によって脂溶性ならびに細胞膜浸透性に違いがあり、炭素数8~12のものは両親媒性の性質を有し、14~18のものは脂溶性の高い誘導体であること、10~16の炭素数のものは皮膚透過性、消化管吸収性に富むことを明らかにした。また、これら一連のビタミンC誘導体は生体酵素である α -グルコシダーゼとエステラーゼにより活性型のビタミンCとなり作用を発揮することを示した。さらに、6-アシル-AA-2Gは他の2位-置換体と異なり、ビタミンCに変換後は勿論のこと、そのもの自身にもラジカル捕捉作用（1電子還元）を有することを見出し、さらにこれら6-アシル-AA-2Gは紫外線照射により発生したラジカルに基づく脂質過酸化物の生成をビタミンCまたは他の水溶性ビタミンC誘導体よりも極めて強く抑制するとの結果を得た。

以上の知見は、6-アシル-AA-2Gを合成し、これらは安定で吸収性に優れた特徴を有しており、皮膚科領域や移植用臓器の保存剤等に適した有用なプロビタミンCとして化粧品や医薬品あるいは食品添加物として開発できることが示したものである。よって、本論文は博士論文に値するものと認める。