

氏名・本籍	三浦 香織 (広島県)
学位の種類	博士 (生命システム科学)
学位記番号	博甲 第45号
学位授与の日付	平成30年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 (課程博士)
学位論文題目	親油性安定型アスコルビン酸誘導体の抗アレルギー作用および 抗がん作用に関する研究
学位論文審査委員	主査 教授 田井 章博 副査 教授 野下 俊朗 教授 齋藤 靖和 准教授 青柳 充

## 学位論文の要旨

ビタミンCとして知られるアスコルビン酸(AA)は、多様な作用を示す重要な栄養素である。しかし、AAは不安定な物質であり、容易に酸化されて活性を失うため、多くの安定型AA誘導体の開発が行われている。その1つであるアスコルビン酸2-グルコシド(AA-2G)は、AAの2位水酸基に $\alpha$ -グルコースを導入することにより非常に高い安定性を示し、酵素的に加水分解されて生体にAAを供給する。しかし、AA-2Gは水溶性が極めて高く使用用途が限定される欠点を持つ。この問題点を解決するため、当研究室ではAA-2GのAA側6位水酸基に各種アシル基を導入した一連の6-O-acyl-2-O- $\alpha$ -D-glucopyranosyl-L-ascorbic acid (6-Acyl-AA-2G)を合成している。親油性が増すことでAA-2Gよりも高い腸管吸収性や皮膚透過性を示す6-Acyl-AA-2Gは、 $\alpha$ -グルコシダーゼとエステラーゼによりAAに加水分解され、AA作用を効率的に発揮する優れたプロビタミンC剤である。これまで6-Acyl-AA-2GはプロビタミンC剤としての作用に注目され、それ自身が発揮する作用についてはあまり研究されていなかった。6-Acyl-AA-2Gがそれ自身、またはAA以外の代謝物が何らかの薬理作用を発揮すれば、新しい利用が可能になるのではないかと考えた。本論文は、6-Acyl-AA-2Gの新規利用法を追究するため、抗アレルギー作用および抗がん作用を評価し、その研究成果をまとめたものである。

第1章の緒言では6-Acyl-AA-2Gの開発背景と研究の状況、本論文の目的を述べた。第2章では6-Acyl-AA-2Gの抗アレルギー作用を評価した成果を述べた。炎症時に活性化することが知られるヒアルロニダーゼの阻害作用を検討したところ、6-Acyl-AA-2Gは低濃度で強い阻害活性を示した。また、その活性は分子内のアシル基の構造によって影響され、直鎖アシル基を持つ6-sAcyl-AA-2Gにおいてアシル基の炭素数が伸長するほど活性が強くなる傾向が認められた。

6-sAcyl-AA-2Gはさらに、ラット好塩基球性白血病細胞株であるRBL-2H3細胞に対する脱顆粒抑制作用を有意に示し、ヒアルロニダーゼ阻害作用と同様にアシル基の炭素数が伸長するほどより低濃度で活性が強くなる傾向が認められた。代謝物であるAAやAA-2Gには有意な活性が認められないことから、6-sAcyl-AA-2Gのヒアルロニダーゼ阻害作用および脱顆粒抑制作用は誘導体自体による作用であると考えられる。両試験で最も強い作用を發揮した、炭素数16の直鎖アシル基を有する6-sPalm-AA-2Gについて、分子内のどの構造が活性に寄与するのか検討するため2種類の異性体を合成し、活性の比較を行った。その結果、ヒアルロニダーゼ阻害作用においてはAAの5位水酸基の立体の保持が重要であること、またグルコースの結合様式は関与しないことが明らかになった。脱顆粒抑制試験においては、立体や結合様式の違いによる活性の変化は認められず、分子内にアシル基とグルコシル基を持つことで強い脱顆粒抑制作用を發揮することが明らかになった。次に、6-sPalm-AA-2Gのマウス受動皮膚アナフィラキシー(PCA)反応に対する抑制作用を検討した。6-sPalm-AA-2G溶液をIgE抗体で感作させたマウス耳介に塗布し、抗原を静脈投与してPCA反応を誘発したところ、6-sPalm-AA-2G投与群のPCA反応は有意に抑制された。以上より、6-sPalm-AA-2Gは抗アレルギー薬としての開発が期待できる。第3章では6-Acyl-AA-2Gの抗がん作用についての研究成果を述べた。高濃度AA点滴療法は副作用の少ない新しいがん治療法として注目されている。しかし、治療には非常に大量のAAを投与する必要があり腎機能障害を持つ患者は治療を受けられない問題点がある。担がんモデルマウスに隔日で6-Acyl-AA-2Gを静脈投与し、その間の腫瘍体積増殖の推移を計測した結果、炭素数8個の分岐したアシル基を持つ6-bOcta-AA-2GがAAの10分の1用量で強い腫瘍増殖抑制作用を示した。6-bOcta-AA-2Gの抗がん作用本体を同定するため、化合物投与後の組織中化合物含有量を測定した。投与から15分後の時点で6-bOcta-AA-2Gは酵素による加水分解を受けており、血中からは $\alpha$ -グルコシダーゼの作用を受けた代謝物の6-bOcta-AAが検出された。細胞における評価で即時的にがん細胞に傷害を与えるAAに対し、6-bOcta-AAは添加から24時間後において作用は示さないが、長時間培養(~72時間)すると有意に細胞の増殖を抑制することが明らかになり、AAとは異なるメカニズムで抗がん作用を示すことが示唆された。これより、6-bOcta-AA-2Gは作用本体として6-bOcta-AAを供給することでAAよりも強い抗がん作用を發揮したと考えられ、高濃度AA点滴療法における問題点を解決した薬剤としての開発が期待できる。第4章では本研究の総括を行い、今後の展望を述べた。

以上の結果から本研究において親油性安定型AA誘導体である6-Acyl-AA-2Gの新規利用法が示された。6-Acyl-AA-2Gは、プロビタミンC剤としてAAを供給する働きだけでなく、本誘導体自身の構造の特徴を生かした疾患治療や予防などが期待される。