

氏名	村 上 公 基		
学位(専攻分野)	博 士(薬 学)		
学位授与番号	博 甲 第 1042 号		
学位授与の日付	平成 4 年 3 月 28 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)		
学位論文題目	アスコルビン酸2-グルコシドの培養線維芽細胞における生物活性 と有用性に関する研究		
論文審査委員	教授 山本 格	教授 土屋 友房	教授 蒔田 政見
	教授 三浦 嘉也	教授 丹羽 皓二	

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

アスコルビン酸2-グルコシド (AA-2G) は酵素による糖転移反応によって合成された化合物で、物理化学的に安定であり、動物において有効にビタミンC活性を発揮することが報告されている。本研究では培養線維芽細胞におけるAA-2Gの有用性に関して調べた。AA-2Gは培養系において非常に安定であり、コラーゲン合成及び増殖を顕著に且つ持続的に促進した。この促進作用は α -グルコシダーゼ阻害剤の同時添加によってみられなくなる事、更に、細胞内のアスコルビン酸量を測定した結果から、AA-2Gは細胞の α -グルコシダーゼによって水解され遊離したアスコルビン酸が作用を発揮することを明らかにした。また、安定型アスコルビン酸誘導体の生物活性は線維芽細胞に存在する水解酵素に依存することを見いだした。次に、アスコルビン酸の細胞傷害性について調べ、AA-2Gがアスコルビン酸とは異なり、培養細胞に対し、全く傷害性を示さないことを見いだした。アスコルビン酸による傷害は高濃度のアスコルビン酸が取り込まれたことによる活性酸素の生成に基づくものであり、AA-2Gはこの点でもアスコルビン酸よりも優れていた。

AA-2Gはその安定性、生物活性、細胞傷害性の面で非常に有用なアスコルビン酸プロビタミンであり、アスコルビン酸の使用が制約を受ける酸化的条件下はもとより、広くアスコルビン酸として利用できるため、医薬品、化粧品などへの幅広い応用が可能である。

論文審査の結果の要旨

アスコルビン酸2-グルコシド (AA-2G) は酵素の糖転移反応を利用して、山本らにより合成された化合物で、このものは従来のアスコルビン酸 (AsA) とは異なり、酸化的条件下においても極めて安定であり、かつ動物に投与すると抗壊血病作用などのビタミンC活性を発揮することが明らかにされている。

本研究ではAA-2Gの有用性を明らかにするため、ヒト線維芽細胞を用い、AA-2Gによるコラーゲン合成の促進作用、細胞増殖に対する作用、さらには細胞傷害性の有無につき検討し、AsA及び既知安定型アスコルビン酸のそれと比較したものである。その結果、AA-2Gは培地中において極めて安定に存在し、コラーゲン合成及び細胞増殖を顕著に、かつ持続的に促進すること、この生物活性発現が α -グルコシダーゼ阻害剤の添加で消失すること、またAA-2GはAsAの高濃度添加時に認められるような細胞障害作用を示さないことなどを明らかにした。

さらに、AA-2Gの作用メカニズムを追求するため、各種アスコルビン酸誘導の水解活性の測定、培養細胞へ添加時の細胞内AsAを定量を行った結果、高濃度のAsAは細胞内に過剰量取り込まれることにより、細胞傷害性を示すこと、アスコルビン酸-2-リン酸、アスコルビン酸-2-硫酸やAA-2Gなどのアスコルビン酸誘導体では、そのコラーゲン合成促進作用と細胞AsA取り込み量は線維芽細胞の水解活性 (AsA遊離活性) と相関することを明らかにした。これらの研究は、AA-2Gが既知のアスコルビン酸誘導体に比べ、安定性、生体内投与時の安全性、細胞傷害性、生物活性、生産コストの点でも優れていることを示したものであり、AA-2Gが医薬品、化粧品、食品添加物として幅広く応用できる可能性を示唆した意義は大きい。

従って、本論文は博士 (薬学) の学位論文として価値あるものと認める。