

氏名	田 中 麻 理		
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 1261 号		
学位授与の日付	平成 6 年 3 月 25 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 (AA-2G) の抗体産生促進作用と そのメカニズムに関する研究		
論文審査委員	教授 山本 格	教授 田坂 賢二	教授 篠田 純男
	教授 中島 利勝	教授 丹羽 皓二	

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

アスコルビン酸 (AsA) は、ヒト、サル、モルモットでは生合成できない必須栄養素であり、多彩な生物活性を有していることが知られている。しかし、その不安定性から水溶液での使用には限界があり、安定型誘導体の合成が試みられてきた。山本らは哺乳動物由来の酵素による糖転移反応により、新規AsA誘導体であるアスコルビン酸 2-グルコシド (AA-2G) が生成することを発見し、また本誘導体は水溶液中で安定で、かつ動物に投与するとビタミンC活性を発揮することを報告した。続いてAA-2G合成にとってさらに有効な酵素が検索され、Bacillus属の細菌由来CGTaseが見いだされた。本研究では、まずAA-2G合成におけるCGTaseの諸性質を明らかにした。AsAは、古くから免疫応答に関与することが示唆されてはいるものの、明確な結論は得られていない。そこで次に大量合成された安定なAA-2Gを用いてin vitro免疫応答に対する作用を調べた。その結果、AA-2Gは抗原特異的抗体産生応答を著しく促進する事を見だし、その作用本体は徐々に遊離するAsAであることを示した。又、培養脾細胞内AsA量は、AA-2G無添加群では消失していくのに対し、添加群では維持されており、AA-2Gが安定なAsA供給源となって持続的に作用することが明らかとなった。AA-2G即ちAsAの抗体産生促進作用は、抗体産生系にとって重要なIL-1、IL-2産生、IL-2受容体発現を促進し、さらには産生されたIL-1とAA-2Gの相乗作用によって発揮されていることが示唆された。

以上のことより、AA-2Gは安定なAsA供給源となって内因性因子と協力して免疫応答

を増強することが明らかとなり、免疫担当細胞における栄養因子としてのAsAの新しい側面を示すことができた。

論文審査の結果の要旨

アスコルビン酸 (AsA, ビタミンC) は多彩な生物活性を有することが知られているが、酸化条件下においては容易にデハイドロアスコルビン酸 (DHA) に変化し、さらに分解を受け生理活性を失うことから、より安定なアスコルビン酸誘導体の合成が試みられてきた。最近、山本らは哺乳動物精製小腸 α -グルコシダーゼなどを用いて、アスコルビン酸の2位がグルコース置換した新規アスコルビン酸 2-グルコシド (AA-2G) の酵素合成に成功した。本物質は酸化的条件下においても、安定でかつ、生体内でビタミンC活性を発揮する有用なAsA誘導体であることが明らかにされている。

申請者は、AA-2G合成活性を有する複数の酵素につき、その性質と特性を明らかにすると共に、培養リンパ球を用いて、AA-2Gが抗体産生を著明に促進することを見出し、また、そのメカニズムを解析した。すなわち、AA-2Gの大量生産には、澱粉などの安価な基質を利用することができ、熱に安定で、AA-2G合成反応を効率良く進めることができるサイクロデキストリン・グルカノトランスフェラーゼ (CGTase) が最適であることを明らかにした。次に、大量生産されたAA-2Gを用いて、このものが抗原特異的抗体応答を顕著に促進することを見出した。AsAにはこのような作用は認められなかった。しかしながら、AsAをリンパ球培養中十回にわたって添加すると、AA-2G一回添加で認められたと同程度の免疫活性があること、また、AA-2Gの作用が α -グルコシダーゼ阻害剤の存在下で発揮されなくなること、さらには、AA-2Gの添加でリンパ球内AsA濃度が培養期間中保たれることなどから、AA-2Gの作用がこのものから遊離して生じたアスコルビン酸によるものであることを証明した。これまで、多くの先人達がAsAの免疫増強効果を *in vitro* で証明できなかったのはAsAの不安定さに起因するものであることを明らかにした。さらに申請者はAA-2Gの抗体産生促進作用は抗体産生機構にとって重要なIL-1, IL-2産生, IL-2受容体発現を促進し、さらには産生されたIL-1とAA-2Gの感受性を高める働きのあることを明らかにした。

このように、申請者はAA-2Gを用いてAsAの重要な生理活性の一つである免疫活性増強作用とそのメカニズムを解明した。そして、これらの知見は関係学会において高く評価されている。よって、本論文は博士学位論文に値するものと認定した。