

[ 研究区分 : 学際的・先端的研究 (S) ]

研究テーマ : アスコルビン酸誘導体及びアスコルビン酸類似体の創製と応用に関する研究	
研究代表者 : 生命環境学部 生命科学科 教授・田井章博	連絡先 : atai@pu-hiroshima.ac.jp
共同研究者 : 生命環境学部 生命科学科 教授・達家雅明	
<b>【研究概要】</b> アスコルビン酸 (AA) は、健康食品や医薬品成分として、また化粧品成分として幅広く利用されている。平成 27～28 年度において、既知 AA 誘導体並びに新規 AA 誘導体及び AA 類似体を創製し、それらの生理・薬理作用を多角的に評価することにより、食品、化粧品、医薬品成分としての応用開発が可能かを明らかにすることを目的としている。合成した AA 誘導体 (24 種類)、安定型 AA 誘導体 (AA-2G) 及び AA の立体異性体 (エリソルビン酸) の生理・薬理作用を評価したところ、一部のものに抗アレルギー作用と抗腫瘍作用を見出した。	

### 【研究内容・成果】

#### ① アスコルビン酸誘導体及びアスコルビン酸類似体の合成

アスコルビン酸 (AA) 誘導体を用いて商品化を指向した少ない研究開発例としてアスコルビン酸 2-グルコシド (AA-2G) や 3-O-エチルアスコルビン酸がある。これらは、美白を示す医薬部外品として利用されている。そこで、AA や AA 類似体の 2 位または 3 位の水酸基の置換体に焦点を絞って誘導体化を展開している (図 1)。AA を原料として 2-O-アルキル AA と 3-O-アルキル AA をそれぞれ 3 種類ずつ合成した (図 1①②)。また、AA 類似体であるスコルバミン酸 (SA) を合成した (図 1③)。医薬部外品として利用されている AA-2G を原料に AA-2G の AA 側 6 位の水酸基に各種アシル基を導入した 6-Acyl-AA-2G を 14 種類合成した (図 1④)。AA-2G の構造異性体であるアスコルビン酸 2-β グルコシド (AA-2βG) をクコの実より単離・精製し、さらに AA-2βG の AA 側 6 位の水酸基に 1 種類のあるアシル基を導入した 6-Acyl-AA-2βG を合成した (図 1⑤)。また、AA の立体異性体であるエリソルビン酸 (EA) の 2 位水酸基にグルコースを導入してエリソルビン酸 2-グルコシド (EA-2G) を得て (図 1⑥)、さらに EA-2G の EA 側 6 位の水酸基に 1 種類のあるアシル基を導入した 6-Acyl-EA-2G を合成した (図 1⑦)。

図 1. アスコルビン酸誘導体及びアスコルビン酸類似体の合成

## ② アスコルビン酸誘導体及びアスコルビン酸類似体の生理・薬理活性評価

### 《抗アレルギー作用》

合成した誘導体の中で比較的レパートリーに富んだ 6-Acyl-AA-2G を用いて脱顆粒応答に関連するヒアルロニダーゼの阻害活性と、ラット好塩基球性白血病細胞 RBL-2H3 を用いた脱顆粒抑制活性の評価を行った。ヒアルロニダーゼ阻害試験において、直鎖アシル基を持つ 6-Acyl-AA-2G の IC<sub>50</sub> は、陽性対照のクロモグリク酸ナトリウムよりもはるかに低濃度だった。また、アシル基の炭素鎖が伸長するほど低濃度で発揮した。6-Acyl-AA-2G の代謝物である AA、AA-2G や 6-Acyl-AA の活性が 6-Acyl-AA-2G よりも弱かったことから、6-Acyl-AA-2G のヒアルロニダーゼ阻害活性は 6-Acyl-AA-2G そのものの活性であると考えられる。脱顆粒抑制活性においても、アシル基の炭素鎖が伸長するほど低濃度で活性を発揮した (図 2)。

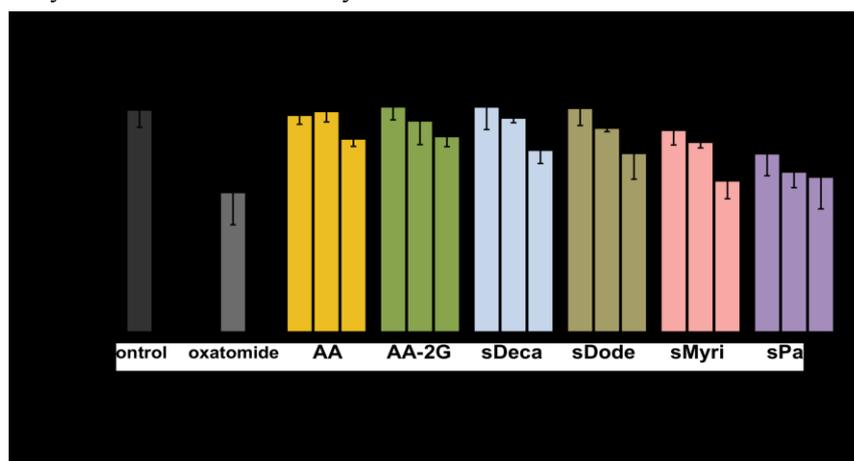


図 2. 6-Acyl-AA-2G の脱顆粒抑制作用

### 《抗腫瘍作用》

高濃度 AA 点滴療法はがんの治療法のひとつとして注目されて鉄などの遷移金属の還元を通し、間接的に過酸化水素などの活性酸素種(ROS)を発生させる。腫瘍は一般的に正常細胞と比較して ROS に対する抵抗性が弱い。すなわち腫瘍組織へ選択的に傷害を与えることができる。既存の治療法と比べ、副作用が少ないというメリットがある。そこで、AA の立体異性体である EA を用いて抗腫瘍作用を検討した。マウス結腸がん由来 colon-26 細胞を背部皮下に担がんした CDF1 マウスに対し、AA 及び EA のナトリウム塩を AA 300 mg/kg 相当モル量で隔日、計 4 回尾静脈投与した。その間の腫瘍体積の推移を測定したところ、EA は AA と同等の活性を示し、コントロール群と比較して有意に腫瘍の生育を抑制した (図 3)。また、EA は AA と同様に過酸化水素による酸化ストレスによって抗腫瘍作用を示すことが明らかとなった。

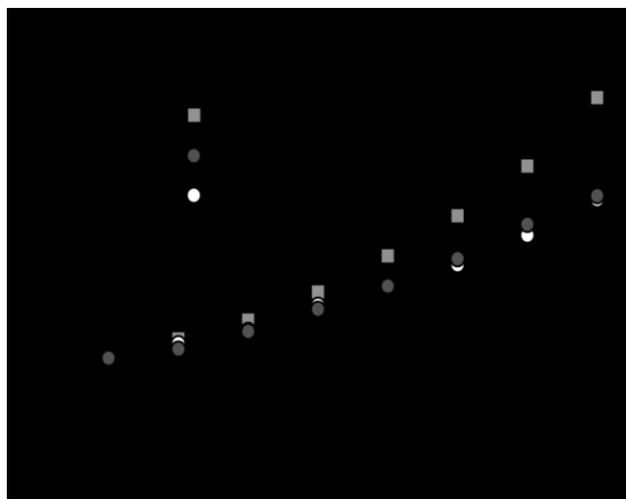


図 3. EA の抗腫瘍作用

\*\* $P < 0.01$ , \* $P < 0.05$  vs PBS (Bonferroni test,

有意に腫瘍の生育を抑制した (図 3)。また、EA は AA と同様に過酸化水素による酸化ストレスによって抗腫瘍作用を示すことが明らかとなった。

今後、2-O-アルキル AA と 3-O-アルキル AA 及び 2-O-アルキル EA と 3-O-アルキル EA のパラエティーをさらに増やし、様々な生理・薬理作用評価を行う予定である。