

解説動画 11 AA-2G 発明物語

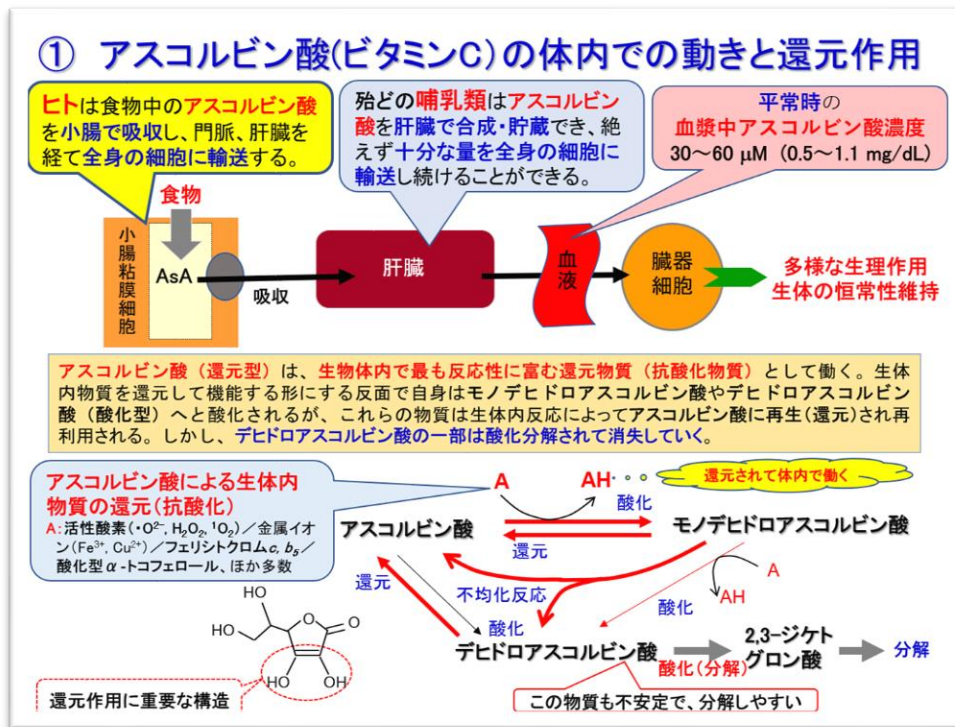
～ AA-2G はどのようにして発明されたのか パート1 ～

●アスコルビン酸（ビタミンC）の安定化とはどういうことなのか？

アスコルビン酸（栄養学的にはヒトにとってのビタミンの一種でありビタミンCと呼ばれるため、ここでは“ビタミンC”と“アスコルビン酸”を同義で使用する）は、動物にとって最も重要な抗酸化物質であり、生体内においては他の多くの抗酸化物質では代替できないという必須の働きを有しています。しかし、殆どの動物は体内においてグルコースからふだんに生合成できる内在性物質でありながら、ヒトは生合成できないため食事等から摂取し続けなければ生命さえも維持できないという物質です。

アスコルビン酸は強力な還元活性をもち、同時に抗酸化活性も発揮します。その活性は、生体内に存在する物質を還元して生体維持に機能する形に変えたり、細胞を障害しないようにする働きのことです。この反面でアスコルビン酸は酸化され、一部は分解代謝を受けるので、この物質は反応性に富む不安定な物質でもあるのです。この化学的特性が、多くの生理作用の解明に当たって科学的なアプローチを困難にしており、これを解決するために安定なアスコルビン酸が求められてきたのです。ここでは、安定なアスコルビン酸誘導体の発明への流れを解説し、創出された新たな物質を用いることでアスコルビン酸の働きの解明や新たな利用法の開発につながるという展望をまとめます。

Q:アスコルビン酸（ビタミンC）が不安定であるとよく聞くのですが、それはどういうことですか。その不安定さは体の中の働きにどう関係するのですか。



(図①参照)

アスコルビン酸（これはヒトではビタミンCとも呼ばれます）はほとんどの動物の体内で作られる生体内物質であり、特に哺乳類では肝臓で作られて全身の細胞や臓器に送られて働いています。その構造は体のエネルギー源になるグルコース（ブドウ糖）に似ているように、実際にグルコースから作られています。しかし、人間はアスコルビン酸を体内で作ることができないので、食物から取り入れなければなりません。そのアスコルビン酸の働きですが、皆さんは抗酸化作用という言葉をよく知っていると思います。

ヒトの体は 37 兆個の細胞できており、その細胞一つ一つが専門の働きをするためには細胞の酸化還元状態、これをレドックスともいいますがこれを維持することが重要です。その中でアスコルビン酸は多くの物質を還元してそれらが機能する形にするという役目を担っています。さらに、細胞は酸素を使って代謝をしていますので、その代謝活動中に産生する活性酸素やラジカルと素早く反応して細胞障害を防ぐという抗酸化の働きもします。つまり、還元と抗酸化は同じ働きであり、アスコルビン酸の生体内での働きは、自然界に存在するほかの抗酸化物質では代替できないという唯一無二の働きをします。

これを言い換えると、アスコルビン酸は反応性が高い還元性物質であり、特に水溶液（中性）中では共存する物質を容易に還元して自らは酸化され、分解していくという不安定な物質でもあるのです。生体内にあるアスコルビン酸は、最強の還元物質や抗酸化物質として働き、いくらかは代謝系で再生され再利用もされますが、必ず一部は代謝分解もされて減っていくので常に補給が必要になるのです。

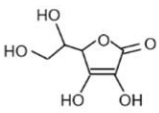
Q:そこで、安定なアスコルビン酸を作るという新たな研究を始めたのですね。その研究のきっかけとかヒントみたいなものは何か教えてください。

② 安定なアスコルビン酸を作れないか？

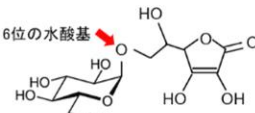
きっかけは、**インターフェロン**という免疫賦活タンパクを世界で初めて発見された**長野先生**からアスコルビン酸配糖体の話を伺ったこと。これは、黒カビ由来 α -グルコシダーゼを使って作った物質であるが、ビタミンCと同様に溶液中では**不安定性**であった(後に、この物質はアスコルビン酸 6-グルコシド(AA-6G)という配糖体と判明)。

そこで、多種類の糖質関連酵素と様々な糖質を組み合わせ反応条件も変えて**新たな誘導体探し**を行った。その中で酵素にラット小腸粘膜ホジネート、糖質にマルトースを用いた時にHPLC分析でビタミンCや前述の配糖体とは異なる**新たな成分**を発見した。この物質は、AA-6GとはHPLCの溶出時間でわずか6~10秒の差しかなかったが、**分子自体に直接の還元活性がない**という化学的特徴を見出した。

インターフェロンは、ウイルスなどの核酸(遺伝子など)が侵入した細胞で産生される免疫タンパク質で、他の細胞に**抗ウイルス活性**を付与する。ただし、ヒトの細胞が産生する**インターフェロン**しかヒトの細胞には効かない。



アスコルビン酸
(直接の還元性あり、不安定)



アスコルビン酸6-グルコシド(AA-6G)
(直接の還元性あり、不安定)

**直接の還元性がない
アスコルビン酸誘導体の
新発見から新發明へ**

新たなアスコルビン酸誘導体を使ったインターフェロン科学の進歩

- ・培養ヒト胎児肺線維芽細胞に添加すると**ウイルス誘導性インターフェロン**産生を促進し、**抗ウイルス活性**を亢進して、アスコルビン酸の抗ウイルス活性を実証した。
- ・マウスに投与すると、**等モルのアスコルビン酸**を投与したときより**細菌・ウイルス感染**をより強く抑制し、感染したマウスの生存率を向上した。

(図②参照)

研究開始のきっかけは、私が岡山大学薬学部の山本格研究室に在職していた頃、インターフェロンの発見者で、ウイルス学の世界的権威であった長野泰一先生が岡山市内のバイオ関連会社におられて、お会いした時のことです。先生は、インターフェロン(ウイルス干渉因子と命名したウイルス感染を防ぐ働きをする免疫タンパク質のことで、最近では新型コロナウイルス感染防御の面で注目されています)を世界に初めて発見され、この会社でインターフェロンの研究をしておられました。この時、「インターフェロン研究にアスコルビン酸が有効なはずだが不安定なので結果が出せない」と困っておられました。

当時、会社にはアスコルビン酸配糖体(後に、アスコルビン酸の6位水酸基にグルコースが結合した物質とわかり、以下、AA-6Gと呼びます)があり、黒カビ由来 α -グルコシダーゼを使って作った配糖体でした。しかし、その化学的性質はアスコルビン酸と全く同じで、溶液中では不安定だったのです。私は、アスコルビン酸と糖を酵素の力で結合させるという方法に興味を持ち、まだ世界に存在しなかった安定なアスコルビン酸誘導体の創出に夢を描いたのです。実験を始めてからは苦労の連続であり、試行錯誤の毎日でしたが、とうとう安定な新物質を見出すことができました。