

アスコルビン酸膜透過促進キャリアーの開発と機構探求

鈴木 巖

東北大学大学院薬学研究科

アスコルビン酸(AsA)はその標準酸化電位 E° が $0.127\text{V}(\text{vs. NHE}, \text{pH}5.0)$ であり、容易に酸化される物質、すなわち還元剤であり、生体に対する著しい低毒性とあわせ、生体内で発生する酸化作用を有するラジカル種を還元することで抗酸化作用の主要な部分をになっている物質である。一般に AsA のような高い親水性を有する化合物の場合、生体はそれらの物質が必要とされる標的細胞に、それらに対する輸送タンパクを生体膜上に具備し、その膜輸送を行なっている。しかしながら、輸送タンパクがない細胞や、AsA を積極的に外部から投与し、その優れた抗酸化作用を発揮させる場合には、細胞表面にて親水性物質を本質的には透過させない生体膜の存在は大きな障害となる。AsA の経皮投与などを考慮する場合、疎水性の細胞膜や細胞間脂質を透過させる必要があり、この観点から AsA に脂溶性側鎖を導入する試みがなされている。しかしながら、脂溶化 AsA 誘導体は脂質膜中に滞留する傾向が高く、細胞内への AsA の導入には AsA を直接吸収させる方が効率が良いといえる。本研究では AsA 同様、生体に対する毒性が著しく低いシクロデキストリン(CD)に正電荷を持たせ、且つ脂溶化することで、AsA と脂溶性のイオン対を形成させ、AsA の膜透過を実現可能か否かについての検討を行なう。

【結果および考察】

-CDにわずか1つのアミノ基を導入することで、水溶液中での AsA の安定性を向上させることが可能であった。これはこれらのCDを基盤とする分子がホスト分子として AsA を包接し、溶存酸素による酸化を抑制する機能を有していることを示すものである。さらに、これらの水溶性 -CDを過アセチル化により脂溶化することで、少なくとも酢酸エチル相への AsA の移行を促進することが可能であった。予備的に行なった2つのアミノ基を有する脂溶性 -CD誘導体は1つのアミノ基のみを有する -CD誘導体よりも効率的に AsA の有機相への移行を促進する結果が得られており、今後、2つのアミノ基を有する -CD誘導体の効率的合成法および精製法を確立することで、あるいはより効果的なキャリアー分子を開発できる可能性がある。本研究では、AsA の脂質膜透過を促進するキャリアー分子を、生体に対する毒性の低いCD誘導体にて実現させる系についての検討を行なう予定であったが、肝心の脂質膜透過性を検証するには至らなかった。