

(第5号様式)

学位論文審査の結果の要旨

| | |
|------|---|
| 氏名 | 上梶 友記子 |
| 審査委員 | 主査 吉井 英文 副査 合谷 祥一 副査 田村 啓敏 副査 森岡 克司 副査 橋 燦郎 |

論文名

シクロデキストリンを用いたコエンザイム Q₁₀ のミセルに関する研究

審査結果の要旨

本研究論文では、CoQ₁₀のミセルを γ -シクロデキストリン (γ -CD) 包接複合体を中間原料として、グリチルリチン酸ジカリウム (GZK₂) とCoQ₁₀とのミセルを作製する手法を提案し、サプリメント、化粧品の商品化を進めてきた過程で生じた課題に取り組んだものである。GZK₂の界面活性剤とCoQ₁₀/ γ -CD包接複合体の併用によるCoQ₁₀の水への溶解性改善は、 γ -CD空洞内のCoQ₁₀とGZK₂の置換反応が起き、 γ -CDから解離したCoQ₁₀が溶液中に存在するGZK₂のミセルに取り込まれて溶解した可能性が示唆されていたが、詳細は明らかではなかった。そこで、CoQ₁₀/ γ -CD包接複合体を経由したGZK₂によるCoQ₁₀のミセル形成機構を明らかとすること (第2章)、この作製ミセルによるCoQ₁₀の皮膚吸収性が著しく高いことを証明すること (第3章)、作製したミセルの酸化型CoQ₁₀がアスコルビン酸 (ビタミンC; VC) と一緒に添加することで容易に還元型CoQ₁₀が得られること、その還元機構を明らかとすること (第4章) を目的として検討を行った。

CoQ₁₀/ γ -CD包接複合体に、GZK₂を添加した際のCoQ₁₀/ γ -CD包接複合体からのCoQ₁₀および γ -CDの溶解挙動や作製水溶液中のCoQ₁₀ミセルの形成機構について検討し、CoQ₁₀/ γ -CD包接複合体へのGZK₂添加量に依存して、CoQ₁₀がGZK₂とミセルを形成し、CoQ₁₀の水への溶解性が大きく上昇した。この溶解度促進効果の機構として、 γ -CD空洞中のCoQ₁₀が結合定数の高いGZK₂と置換し、次いで解離CoQ₁₀とGZK₂がミセルを形成し、GZK₂のミセルにCoQ₁₀が包括されるとしたモデル式を提案した。提案モデルの反応機構より、CoQ₁₀とGZK₂とのミセル形成における総括反応式の平衡定数は $K = 0.68 (-)$ となり、CoQ₁₀とGZK₂のミセル形成反応のGZK₂の反応量論係数 n は1と推定した。CoQ₁₀ミセルの平均径はAFM観察、動的光散乱法により、おおよそ30~60 nmの値であると推定した。

作製されたCoQ₁₀ミセルの機能性評価として、*in vitro* による皮膚吸収性試験をヒト3次元培養表皮モデルを用い、表皮組織に取り込まれたCoQ₁₀量を評価した。CoQ₁₀/ γ -CD包接複合体とGZK₂の組み合わせによって得られたCoQ₁₀ミセル (CoQ₁₀濃度: 0.1 w/v%) において、CoQ₁₀の皮膚吸収性を評価したところ、1ウェルあたり約17 μ gのCoQ₁₀の皮膚組織への取り込みを確認した。内因性のCoQ₁₀量は僅か0.2 μ g/ウェルであり、他のCoQ₁₀製剤に比べても非常に高い値であった。本実験により、CoQ₁₀/ γ -CD包接複合体を経由したGZK₂によるCoQ₁₀のミセル形成が、化粧品素材としてCoQ₁₀の皮膚吸収性の改善を示唆する*in vitro*

での結果が得られた。

GZK₂と同様に胆汁酸の一種であるタウロコール酸ナトリウムも γ -CDとの相互作用が強く、界面活性能を有する化合物である。そこで、タウロコール酸ナトリウムを含有する模擬人工腸液を用いて、CoQ₁₀/ γ -CD包接複合体からのCoQ₁₀の溶出挙動を評価した。また、CoQ₁₀/ γ -CD包接複合体と還元剤としてVCを同時に経口摂取した場合を想定し、人工腸液中におけるVCによる酸化型CoQ₁₀から還元型CoQ₁₀への変換速度を検討した。人工腸液へのCoQ₁₀の溶解性はCoQ₁₀/ γ -CD包接複合体で経時的に上昇し、食後人工腸液 (FeSSIF) の方が食前人工腸液 (FaSSIF) よりも顕著であった。GZK₂の場合と同様のメカニズムで、 γ -CDにおける結合定数の高いタウロコール酸ナトリウムが酸化型CoQ₁₀/ γ -CD包接複合体に加わることによって、 γ -CD空洞内において酸化型CoQ₁₀とタウロコール酸ナトリウムの置換反応が生じ、解離した酸化型CoQ₁₀はタウロコール酸ナトリウムのミセルに包括され、溶解性が向上したと推察した。更に、水溶性の還元剤であるVCを添加することによって、ミセルとして溶解している酸化型CoQ₁₀が還元型CoQ₁₀に変換されることが確認された。したがって、CoQ₁₀をサプリメント等の健康食品として摂取する際には、酸化型CoQ₁₀/ γ -CD包接複合体とVCを併用することによって、腸管内の吸収過程において還元型CoQ₁₀へ変換が促進され、吸収効率も高まる可能性が示唆された。

本研究により、CoQ₁₀/ γ -CD包接複合体を経由したGZK₂によるCoQ₁₀ミセル形成反応機構を提案した。また、3次元培養表皮モデルを用いてCoQ₁₀ミセルの皮膚吸収性が非常に高いことを推察できた。ミセル形成をGZK₂ではなく、タウロコール酸ナトリウムを含む人工腸液系での還元型CoQ₁₀生成反応速度モデルを提案した。

本論文は、CDを用いたCoQ₁₀ミセルを作製する上での物理化学的基盤知識を確立し、化粧品や機能性食品としてのCoQ₁₀ミセルの有用性を確認した論文であり、CoQ₁₀ミセルを製造する際の指針を与えるための有用な論文である。

本学位論文の公開審査会は、2015年2月7日に愛媛大学農学部で開催され、口頭発表およびこれに関する質疑応答が行われた。引き続き開催された学位論文審査会において論文内容について審査し、審議の結果、全員一致して、本論文が博士（農学）の学位授与するに値するものと判断した。