

人生 100 年時代とミトコンドリアの活性化： ～密度汎関数理論に基づく検証～



随 筆

柳 田 祥 三*

Life Shift 100 and Mitochondria Activation
～On the basis of Density Functional Theory～

Key Words : quantum mechanics, molecular mechanics, Essentials for good health,
iodine, centenarian

はじめに

日本の 65 歳以上の高齢者は、2015 年時点ほぼ 4 人に 1 人であったが、2040 年にはほぼ 3 人に 1 人になるとのこと。また、100 歳以上の人数は調査が始まった 1963 年は 153 人だったが、2016 年 65,692 人となっている。さらに、高齢者の自立度は、2030 年時点では約 8 割は介護不要で自立的に暮らすとの予測データもある。米国でも、100 歳以上の人数は、現在 8 万（人口 10 万人あたり 10-20 人）が、2050 年には 100 万人、人口 10 万人あたり 50 人に倍増すると推定されている。このような先進国における長寿化は、医療技術の進歩もあるだろうが、年を経るにつれて、病気をしない健康志向、すなわち、食習慣（医食同源の信奉）と生活習慣（有酸素運動励行）が周知されてきたことが背景にある。

身体細胞を健康に機能させるには、エネルギー物質 ATP を製造するミトコンドリアの活力が不可欠である。あらゆる細胞が健全に機能すれば、体の細胞寿命の維持と細胞の再生が順調に機能し、寿命 100 年と言われている脳・神経細胞の老化防止にもつながり、生きがいある人生 100 年時代に対処できる。

(1) ミトコンドリアの生産するエネルギーを持ったアデノシントリホスフェート (ATP) とは何か、(2) ミトコンドリアで悪玉活性酸素のヒドロキシルラジ

カル ($\text{HO}\cdot$) がなぜ生成するのか、(3) 悪玉活性酸素のミトコンドリア機能を破壊するメカニズムとは、(4) 大量のビタミン C や他の栄養素を摂取する健康法とは、さらに、(5) 人生 100 年時代に対応できるミトコンドリア健康サプリメント“ヨウ素 (I_2)”との出会い、の 5 項目を随想的に、また、研究ノートの的に述べたい。

なお、各項目は、パーソナルコンピュータに搭載した計算化学ソフト“Spartan”による実験的に行った分子会合系の分子モデリング (density functional theory-based molecular modeling, DFT/MM と略する) に基づく (補助資料注 1)。

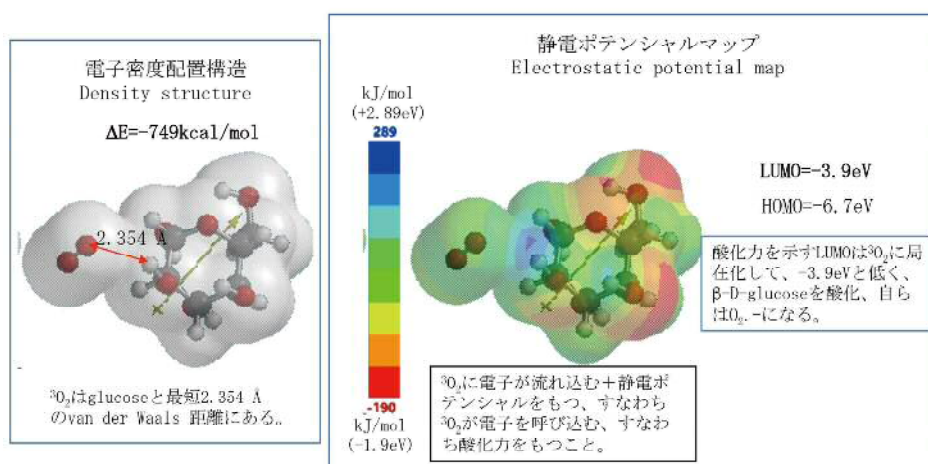
1. ミトコンドリアの生産するエネルギーを持ったアデノシントリホスフェート (ATP) とは何か？

細胞内の「ミトコンドリア」とは、電子機器のキャパシター、もしくは電池に相当する。酸素とグルコースからなる燃料電池に例えたいところであるが、電気エネルギー (電子) とは異なり、エネルギーを蓄えたとする ATP 分子を生産する。酸素 ($^3\text{O}_2$) がグルコースによって還元されて生成する活性酸素、スーパーオキシドアニオンラジカル ($\text{O}_2^{\cdot-}$) が、アデノシンジホスフェート (ADP) をリン酸化することで ATP が生成するとされている。ADP から生成した ATP は末端のリン酸基がリン酸化試薬として機能する。中性状態の ATP の Na^+ イオンとリン酸の Na^+ イオンの反応による ATP の Na^+ イオンの塩は、発熱的に ATP の Na^+ 塩を与えるものの、末端リン酸グループの結合距離が伸びており、細胞内においてよりリン酸化剤として筋肉の収縮等に無酸素での筋力エネルギーに変換されると予見した。なお、ADP への電子が移動して生成する ADP のアニオンラジカル塩において、末端のリン酸基の結合距離が伸びており、普通の細胞機能発現でのミトコ



* Shozo YANAGIDA

1940年9月生
大阪大学 工学研究科 応用化学専攻
修士 (1966年)
現在、大阪大学名誉教授
工学博士 計算化学物理
TEL : 090-1073-9244
FAX : 072-792-1914
E-mail : yanagida@mls.eng.osaka-u.ac.jp



注. LUMOとは最も低い空軌道(The lowest unoccupied molecular orbital)でマイナスの値が大きいほど酸化力が高いということを意味する。単独³O₂のLUMOは-3.1eV、強酸性の水分子、言い換えると、3分子の水で水和されたOH₃⁺のLUMOは-3.26eVである。(B3LYP/6-31G*による分子モデリング)

図1. 酸素(³O₂)とグルコース(β-D-glucose)の分子間会合体[³O₂&β-D-glucose]の電子密度構造と静電ポテンシャルマップ

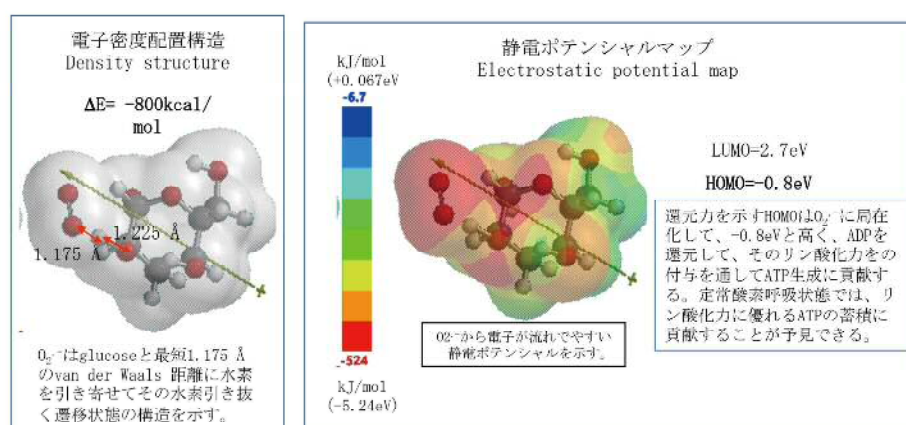
ンドリアのリン酸化のプロセスが検証できたと思われる(補助資料図S1, S2)。ミトコンドリアにおけるADPとATPを介するリン酸化能力は、酸素とグルコースがvan der Waalsと言われる分子間力で強く発熱的に会合(ΔE=749kcal/mol)することから始まる。図1に基底状態の三重項酸素(³O₂)とグルコース(β-D-glucose)の分子間会合体[³O₂&β-D-glucose]の電子密度構造と静電ポテンシャルマップを示した。

電荷の偏りから³O₂上の+2eV程度の静電ポテンシャルが付与され、酸化力の指標である最低空軌道(LUMO)のエネルギー準位は-3.9eVと、マイナスに大きな値であり強い酸化力をもつことが検証され

た。しかもその生成は、発熱的(ΔE=-800kcal/mol)に生成する。スーパーオキシドアニオンラジカル(図2)では、還元力を示すHOMOはO₂⁻に局在化して、-0.8eVと高く、ADPを還元して、そのリン酸化力の付与を通してATP生成に貢献することが確認できる。活性なミトコンドリアにおける酸素消費は、リン酸化力に優れるATP、ADP⁻の生成とその蓄積に貢献する。

2. ミトコンドリアで悪玉活性酸素のヒドロキシルラジカル(HO・)がなぜ生成するのか?

図2に示した分子間会合体[O₂⁻&β-D-glucose]



注. HOMOとは最も高い占有軌道(Highest Occupied Molecular Orbital)でマイナスの値が小さいほど還元力が高いということを意味する。強アルカリ水、言い換えると、3分子の水で水和された水と水酸イオン(OH⁻&(H₂O)₃)のHOMOは-1.37eVである。(B3LYP/6-31G*による分子モデリング)

図2. スーパーオキシドアニオンラジカル(O₂⁻)とグルコース(β-D-glucose)の分子間会合体[O₂⁻&β-D-glucose]の電子密度構造と静電ポテンシャルマップ

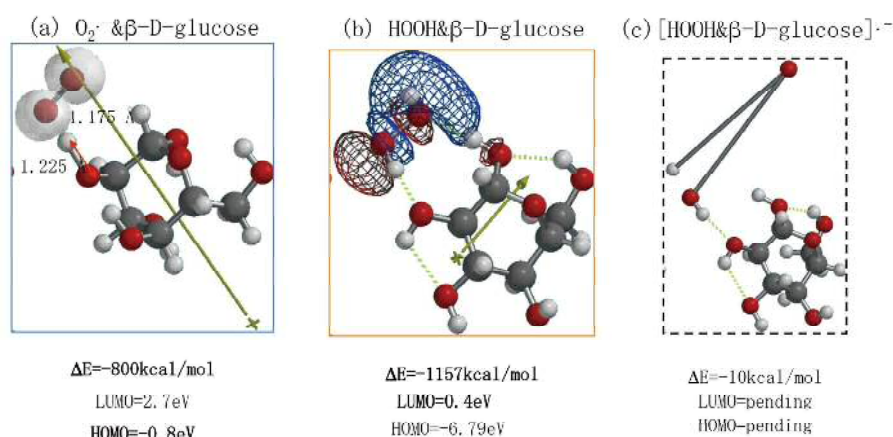


図3. スーパーオキシドアニオン (O_2^-) から過酸化水素生成を経由する悪玉活性酸素 (ヒドロキシルラジカル: $\text{HO}\cdot$) の生成の分子モデリング検証

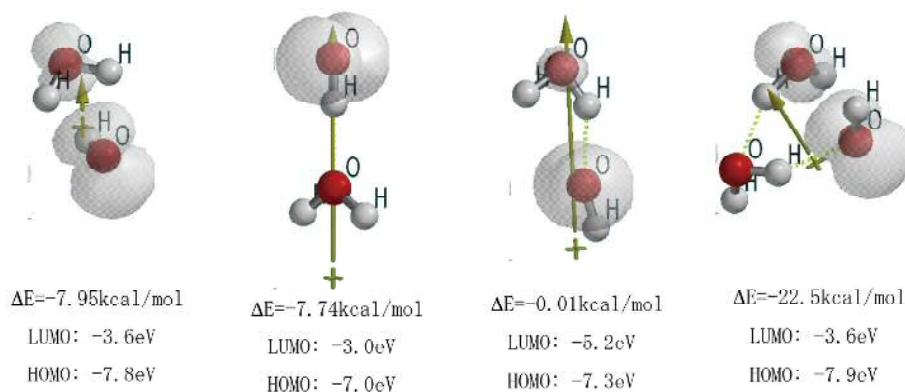
の構造を分析すると、スーパーオキシドアニオンラジカルは、グルコースから水素原子を引き抜き、過酸化水素アニオン (HOO^-) への遷移状態にあることを示した。すなわち、 O_2^- は glucose 上の水素を 1.175 Å の距離に引き寄せ、グルコース上の O-H 結合は 1.225 Å と伸長した構造を与えた。

図3には、 O_2^- & $\beta\text{-D-glucose}$ におけるスピン (ラジカル) 密度 (spin density) 配置を表示した。 O_2^- は、強い還元力 ($\text{HOMO} = -0.8\text{eV}$) を示すと同時に、ラジカル的性質によって過酸化水素を与えることを検証した。さらに、図3に過酸化水素とグルコース会合体 ($\text{HOOH} \& \beta\text{-D-glucose}$) のエネルギー構造を示した。会合体は発熱的 ($\Delta E = -1157\text{kcal/mol}$) であり、その LUMO のエネルギー準位は 0.4 eV と低く、LUMO の立体配置は HOOH 上に広がる。会

合体を還元することによって、悪玉活性酸素のヒドロキシルラジカル ($\text{HO}\cdot$) の生成を予見できる。そこで、電子注入した会合体 $[\text{HOOH} \& \beta\text{-D-glucose}]^{\cdot-}$ の DFT/MM を試みた。その計算途中を止めて得られた構造を図3(c) に示した。ミトコンドリア内で HOOH の生成を経由して、その O-O 結合の開裂の結果、ヒドロキシルラジカル ($\text{HO}\cdot$) の生成が容易に起こることが検証できた。

3. 悪玉活性酸素のヒドロキシルラジカル ($\text{HO}\cdot$) のミトコンドリア機能破壊のメカニズム

ミトコンドリア内で発生した $\text{HO}\cdot$ は、水和していると判断して、様々の水和ヒドロキシルラジカルのエネルギー構造とそれらのラジカル密度配置を求めた (図4)。LUMO エネルギー準位が -5.2eV から



注: LUMO (lowest unoccupied molecular orbital) とは最も低い空軌道でマイナスの値が大きいほど酸化力が大きいということを意味する。

図4. 悪玉活性酸素 (ヒドロキシルラジカル: $\text{HO}\cdot$) の水和物のラジカル密度配置 (spin density) 表示と生成エネルギー (ΔE) および酸化力 (LUMO potential) の検証と予見

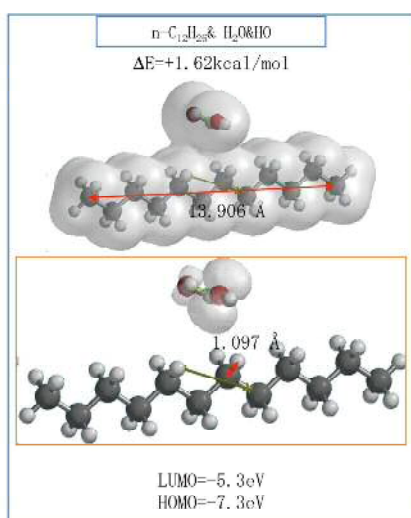
-3.0eVの範囲にあることは、LUMO 値が-3.1eVの酸素 ($^3\text{O}_2$)、3分子の水で水和されたヒドロニウムイオン [$\text{OH}_3^+ \& (\text{H}_2\text{O})_3$] のLUMO 値-3.26eV と同等の酸化力を有することを意味する。また、ミトコンドリアの細胞表面は長鎖の脂肪酸で構成された2分子層膜で覆われている。そこで脂肪族のアルカン部分のモデルとしてn-ドデカン ($\text{n-C}_{12}\text{H}_{26}$) と水和ヒドロキシルラジカル ($\text{H}_2\text{O} \& \text{HO}\cdot$) との van der Waals 会合体のDFT/MMを行った。

分子力場に基づく構造最適化した構造は吸熱的 ($\Delta E = +1.62 \text{ kcal/mol}$) に生成する会合体として求められた (single point energy calculation)。その電子密度構造とラジカル配置を示した図5の a) に示した。そのラジカル配置は水和ヒドロキシルラジカル上に局在化し、遷移状態を示していると推断した。その構造のさらなるDFT/MMによって安定構造を求め、図5の b) に示した。興味深いことに、 $\text{HO}\cdot$ は $\text{n-C}_{12}\text{H}_{26}$ 鎖の水素をラジカル的に引き抜くことで、ラジカル密度配置が $\text{n-C}_{12}\text{H}_{26}$ 鎖に移動し、アルキル鎖は $0.125 \text{ \AA}$ 伸長すると共に電子密度も広がることが示された。このようなアルキル鎖の構造変化は膜構造の配列構造を損なうことの発見である。言い換えると、ミトコンドリアの活性化とは、細胞膜周辺のヒドロキシルラジカルの除去に基づく細胞膜機能の保持になる。

4. 大量のビタミンCや他の栄養素を摂取する健康法とは？

この健康法は、化学結合の本性を記述した業績により1954年にノーベル化学賞を受賞した Linus Carl Pauling (93歳没) によって提唱された。健康寿命は、「身体を構成する40～60兆個の各細胞内に全てに存在する小器官ミトコンドリアの細胞膜におけるエネルギー変換過程で必ず発生するヒドロキシルラジカル ($\text{HO}\cdot$) を栄養素の摂取で除去する健康法」であると言い換えることができる。その健康法の趣旨を継承したと思われる米国の健康食品会社 NUSKIN の研究者グループは、世界で健康寿命の長い地域の食べ物の栄養成分を研究し、それらがヒドロキシルラジカル ($\text{HO}\cdot$) に対する抗酸化物質であり、遺伝子解析を駆使し、老化を遅らせる要因であると結論している。その研究チームでは、内分泌される抗酸化物質として、SOD (Superoxide dismutase) (加齢と共に減じる酵素)、カタラーゼ、グルタチオンペルオキシダーゼ、コエンザイム Q10 (CoQ10)、 α -リポ酸、食事からしか摂取できない抗酸化栄養素として、ビタミン類 ビタミンC、E、B、葉酸、カロテノイド α 、 β 、 γ カロチン、リコピン、アスタキサンチン、ルテイン、ゼアキサンチン、フラボノイド カテキン、フラボノール、フラバン、アントシアニンイソフラボン、亜鉛、銅、

a) $\text{n-C}_{12}\text{H}_{26}$ と $\text{H}_2\text{O} \& \text{HO}\cdot$ の会合時の会合体の電子密度構造 (single point calculation)



b) $\text{H}_2\text{O} \& \text{HO}\cdot$ と $\text{n-C}_{12}\text{H}_{26}$ の安定中間体構造

$\text{n-C}_{12}\text{H}_{26}$ 鎖の水素をラジカル的に引き抜くことで、 $\text{n-C}_{12}\text{H}_{26}$ 鎖は伸長させて、膜構造の配列が損なうことが示された。

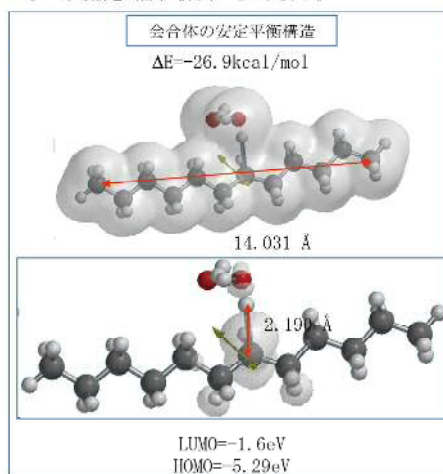


図5. 水和ヒドロキシルラジカル ($\text{H}_2\text{O} \& \text{HO}\cdot$) と炭化水素鎖との反応：酸化力よりもラジカルとしての水素引き抜き反応が優先する

マンガン、セレン、鉄、ヨウ素 (100mg/day) を例示している。最近、マリアアザミ成分の **Silibinin**、冬虫夏草成分の **D-Mannitol** と **Cordycepin** を加えた加齢制御の健康サプリメントを新しく開発・販売している。

上記のアンダーラインの物質がヒドロキシルラジカル ($\text{HO}\cdot$) と相互作用して、そのラジカル密度配置を分散させるかどうかによって、それらの酸化防止効果を判断する試みを DFT/MM によって行った。最初、ビタミン C (Ascorbic acid) の水和ヒドロキシルラジカル ($\text{HO}\cdot\&\text{H}_2\text{O}$) の水素結合による会合体 2 種の DFT/MM 結果を図 6 に示した。

酸化力の高い水和ヒドロキシルラジカルは Ascorbic acid 分子と水素結合で会合する。最初の会合構造 (後述 SPE 計算) では、LUMO の値は -6.0eV と高いが、スピンが Ascorbic acid 分子内に非局在化してその酸化力を低下する。さらに反応が進行して生じたラジカル配置 (後述 EQG 計算) は Ascorbic acid 内部に非局在化が進行し、O-H 結合の分裂が示された。

ミトコンドリア細胞膜と相互作用するビタミン E や β -カロチンも $\text{HO}\cdot\&\text{H}_2\text{O}$ と相互作用してその酸化力を低下させる (補助資料図 S3)。また、ドイツの肝臓治療薬で医療用に用いられてきたマリアアザミ成分 **Silibinin**、加えて緑茶の成分 **Catechin** は、 $\text{HO}\cdot\&\text{H}_2\text{O}$ とブリッジ構造を形成してラジカル密度配置を分散させ、その酸化力を低減する (補助資料図 S4)。さらに、含イオウのビタミン B_1 、 α -リボ酸、ビオチンは酸素-水素結合の分裂を起こすほどに酸

化防止機能を発現する (補助資料図 S5)。さらに長寿の漢方薬の冬虫夏草の成分の D-マンニトールと Cordycepin に注目して、それらと $\text{HO}\cdot\&\text{H}_2\text{O}$ との会合構造に対して DFT/MM を行った。いずれも発熱的に会合体が安定化し、ラジカル密度配置を分散させることが検証できた (補助資料図 S6)。

L-アルギニンは免疫力促進、精力増強剤の成分として古くから知られている。最近、種々の動物の骨格筋に広く分布し、特に鳥類の胸肉、マグロやカツオの尾ヒレ部分に多量に含まれるイミダゾールジペプチドに抗疲労効果があることが注目されている。その機能も、やはり、細胞のミトコンドリアの活性に寄与する結果と推断、L-アルギニンと共にイミダゾールジペプチドの成分のカルノシンの酸化防止機能を調べた。その結果、特に、カルノシンは $\text{HO}\cdot\&\text{H}_2\text{O}$ と様々な位置で会合してヒドロキシルラジカルの酸化力を低下させることが検証できた (補助資料図 S7)。

最近、がん免疫薬オプジーボと細胞内のミトコンドリアを活性化する薬と併用すると、がんを攻撃する力が強まる可能性のあることがテレビ報道された。ミトコンドリアを活性化させる高脂血症治療薬「ベザフィブラート」を併用しても効果があったと報じられた。一方、UNSKIN では高脂血症治療薬として DHA, EPA を推奨している。そこで DFT/MM による抗酸化機能の検証を、ベザフィブラートと DHA 両者に適用し、両者も抗酸化力を備えていることが検証された (補助資料図 S8)。

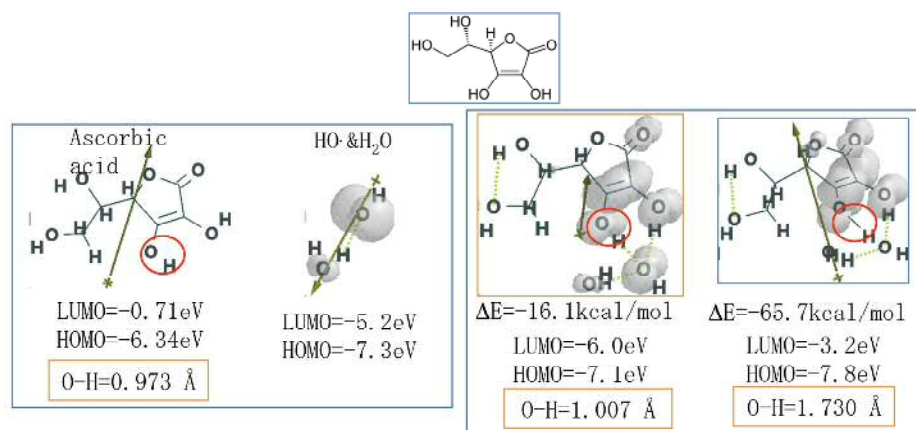


図 6. ビタミン C (Ascorbic acid) と水和ヒドロキシルラジカル ($\text{HO}\cdot\&\text{H}_2\text{O}$) の水素結合による会合体 2 種の分子モデリングで求めた会合体エネルギー構造

5. 人生100年時代に対応できるミトコンドリア健康サプリメント“ヨウ素 (I_2)”との出会い

小生は、ヨウ素 (I_2) とヨウ化物イオン (I^- , I_3^-) からなる電解質を用いる色素増感太陽電池の研究を長らく行ってきた。ヨウ素原子の電子殻電子は同じハロゲン原子のフッ素の電子殻電子総数9個に比べ6倍近い総数53個もあり、van der Waals & Coulomb 相互作用 (vdW&Clb) による会合特性が顕著となる。したがって、電解質中のヨウ化物イオン I^- は I_2 と会合して I_3^- になる。また、 I_3^- は I_2 と会合して I_5^- となる。色素増感太陽電池において、ポリヨウ化物イオン種 I_3^- と I_5^- は vdW&Clb によって相互に会合する。その結果、会合ポリヨウ化物イオン種 (I_3^- , I_5^-) 間において電子がよく拡散する。特に I_3^- に関して電子を受け取りやすく、還元されやすいことを意味する。このようなヨウ化物イオン I_3^- の電子エネルギー特性を知ると同時に、ヨウ素とタラ肝油で調合された有機性ヨウ素剤 (別名正沃丹, 小生命名“ヨード肝油”, 以後この呼称を用いる) の存在を知った。

今から約100年前、薬学の大家の牧野民蔵・千代蔵両氏は、ヨウ素が人体構成上の発達・成長を促す甲状腺ホルモンを構成する絶対必要な元素であることに着眼し、ヨード肝油の開発に成功された。その結果、戦後間もない頃まで、東洋の医薬として高い評判を受けることになった。1950年にはある篤志家の好意により広島原爆症患者にも服用されることになり、その放射線被曝への服用効果が大いに喜ばれたとの事。その服用効果は、高血圧症・血管硬化症に始まる結核・梅毒・喘息・白血病・放射線障害・潰瘍 (胃・十二指腸), その後、薬効種目は、胃腸病、心臓病、腎臓病、腹膜、神経痛、脳溢血、子宮内膜炎、結核性疾患が許可されるに至った。しかし、1962年薬事法の改正があり、ヨード肝油の薬効許可範囲を高血圧・動脈硬化・強壯の三種に変更させられ、1978年再び薬事法の改正があり、一般薬の製造工場の企画・規模が一段と強化されたため、一般薬としての販売を休止、愛好者への配布のみになり、現在はインターネット販売になっている。

ヨウ素の優れた薬効に注目されて研究された聖マリアンナ医科大学名誉教授飯島登博士は、ヨウ素肝油を十数年研究され、難治患者に投与、顕著な効果を発揮した事例を数多く経験された。加えられた薬

効で注目されるのは、脳疾患 (中風) の回復、癌手術後の転移予防、痴呆症 (アルツハイマー) 等々とのこと。現在、飯島博士の意志をついで、(株)グッドフォーカスの鈴木忠明社長がヨード肝油を製造され、販売会社に正沃丹、または、有機性ヨウ素として供給されている。鈴木社長からは、様々なヨード肝油使用の事例を拝聴したが、実母のアルツハイマー症状をヨード肝油のメガ投与で、実母が元の厳しい母に回復された経験談には驚愕した。

さらに、Web site を key word, “Essentials for good health”, “Iodine” で検索すると、Jaan Suurkula 博士の解説文を見つけることができる。ヨウ素の摂取を怠ると、ヨード肝油の摂取で治癒される病気になるとの記述にも驚かされた。特に、ヨウ素の欠乏で脳機能の不全が起こることが明記されている。なおまた、手の震えの治癒 (improved tremor) は、パーキンソンの治癒であろうか?

ヨウ素がどうして、細胞の小器官ミトコンドリアの活性化に貢献するかを、ヨウ素と水の反応で生成する分子会合体を文献調査し、DFT/MM によるそれらの酸化防止効果の確証を試みた。

ヨウ素 (I_2) は水を酸化して、水和した次亜ヨウ素酸 ($HIO\&H_2O$) と、水和したヨウ化水素 ($I^-H_3O^+$) となる。 $I^-H_3O^+$ は I_2 と反応して水和トリヨウ化水素 ($I_3^-H_3O^+$) となる。そこで、 HIO と $HO\cdot\&H_2O$ との会合体 ($HIO\&H_2O\&HO\cdot\&H_2O$) (図7)、並びに $I_3^-H_3O^+$ と $HO\cdot\&H_2O$ の会合体 (図8) のDFT/MMを行った。

$HIO\&H_2O$ は水和したヒドロキシルラジカル ($HO\cdot\&H_2O$) と水素結合で会合させて、分子力場計算で最適構造を決定し、その構造を固定して最初の会合構造として計算する。これを single point calculation (SPE) と表現する。SPE 計算で求められたエネルギー構造は、LUMO の値は -6.0eV と高いが、ラジカル密度配置が HIO 上にも分布して $HO\cdot$ の酸化力の低下を判断した。さらに、よりエネルギー的に安定な平衡状態 (equilibrium geometry calculation (EQG) で求めることができる) でのエネルギー構造解析で、ラジカル密度配置が HIO 全体にまで広がり、 $HO\cdot$ 自身のラジカル性と酸化力 (LUMO $= -4.4\text{eV}$) を失う。会合体形成において構造自体に大きな変化がなく、次亜ヨウ素酸は優れた細胞内で抗酸化剤として機能することが理解できた (図8)。

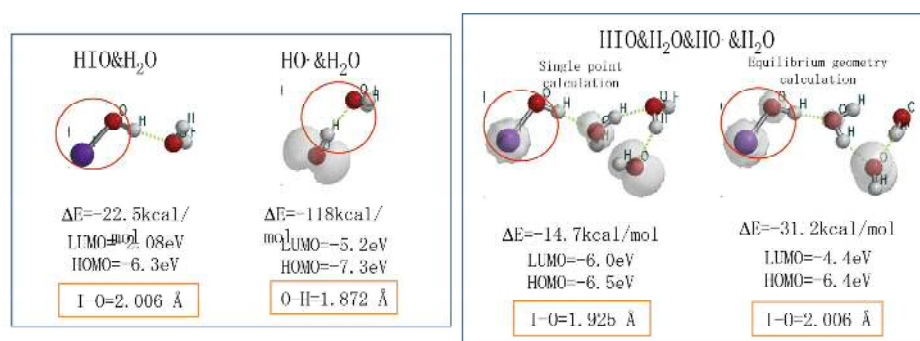


図7. 水和次亜ヨウ素酸 (HIO·H₂O) と水和ヒドロキシルラジカル (HO·H₂O) の水素結合による会合体2種の分子モデリングで求めた分子構造とエネルギー構造

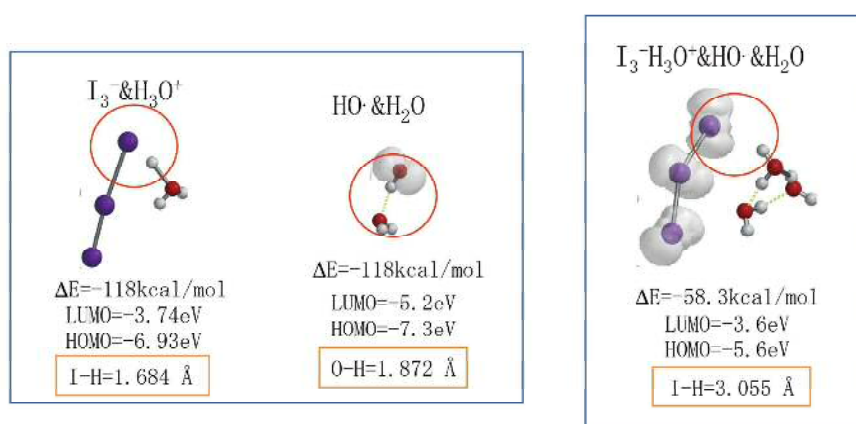


図8. トリヨウ化水素 (I₃⁻·H₃O⁺) と水和ヒドロキシルラジカル (HO·H₂O) の会合体の分子モデリング

一方、水和したトリヨウ化水素 (I₃⁻·H₃O⁺) は水和したヒドロキシルラジカル (HO·H₂O) と会合する。最も安定な EQG で求めた平衡構造では、LUMO の値は -3.6eV と高くなり (酸化力の低下を意味する)、ラジカル密度分布は I₃⁻ のみに局在化する。しかも HOMO は -5.6eV と高くなり、還元力増加、すなわち、さらなるそれ自体が抗酸化性を持つことになる。水和トリヨウ化イオン (I₃⁻) は細胞内でもっとも優れた抗酸化剤として働くのではないかと推断した。

ヨード肝油の薬理効果を、一昨年のヨウ素学会シンポジウムで発表したところ、日本統合医療製薬株式会社の薄井貢博士と東邦大学の犬野章博士とお会いして、ヨウ素の薬理効果に関して意見交換できた。薄井博士からは、アルツハイマーを患った方の脳内のヨウ素量を調べたところ、健常者に比べて少ないという報告のあることを拝聴した。また、犬野博士からは、1日5mgの分子状ヨウ素 (I₂) の投与を長期間 (3-8ヶ月) 行った結果、細胞内のヨウ素化ラ

クトンの細胞内生成とその優れた抗腫瘍作用メカニズムの研究を拝聴した。その後、大野研究室を訪問し、ヨウ素の抗腫瘍作用が正常細胞に有害性を全く及ぼさないことから、「分子状ヨウ素は“魔法の特効薬”の概念の良い例として認める」とした文面をいただいた。一方、筆者のヨウ素から誘導される分子・物質によるミトコンドリアの活性化説にも興味を引いていただいた。

ヨウ素による細胞内ミトコンドリアの活性化が、死滅した細胞を蘇らせることを彷彿とされる研究例を昨年のヨウ素学会シンポジウムで拝聴した。NPO 法人床ずれ研究会理事長薬剤師久保忠一氏は、ポビドンヨード (別名「イソジン」): 1-ビニル-2-ピロリドンの重合体 (ポリビニルピロリドン) のヨウ素溶液) と白糖を混合した軟膏が、床ずれや糖尿病性壊疽の治癒に極めて有効であると発表された。患者体内でヨウ素によって多能性細胞 (万能細胞) によって死滅した細胞が再生したと言えるのではないかと。また、ノーベル生理・医学賞を受賞された山

中伸弥博士のiPS細胞医術を使うことなく、患者体内で死滅した皮膚細胞を自発的に新たに作り出すことができたのではないかな？

なおまた、Web siteで“床ずれ”，“ヨウ素剤”で検索すると金城学院大学の野田康弘氏も同じ治療効果を報告されていることを知ることができた。ヨウ素のミトコンドリアの活性化は軟膏レベルでも複数観察されていたことになる。I₂から生じたトリヨウ化物イオンI₃⁻が酸素(³O₂)，並びに，白糖からのグルコースの三者が会合して万能細胞内に取り込まれた結果，細胞内ミトコンドリアがATPを効果的に作り出して万能細胞がスイッチオンされることで，死滅した皮膚細胞が再生されたと思う次第である。

結び

神経細胞機能とミトコンドリアが生産する分子に関する研究でノーベル生理学・医学賞を受賞された現在92歳の神経科学者Paul Greengardの“No artist stop working, and I think really, dedicated scien-

tist — unless their health doesn't allow it — are the same way”（注 dedicated：理想・目的のために一身をささげた，打ち込んだ，献身的）の言葉である。その言葉には，人生を絶えず前向きに捉える spiritualな健康の大切さが秘められている。寿命100年と言われる脳神経細胞は，「病は気から」の言葉が表すように生涯の健康の司令塔である。脳神経細胞のミトコンドリアの活性維持は，正しい物事判断「感の良さ」を保証するものでもある。

なおまた，ミトコンドリアの有酸素反応を分子モデリングソフト“Spartan”で検証できたのは，ここ数年，著しく進化を遂げた分子会合系の電子密度エネルギー構造解析が，迅速かつ実験者の手で行えるようになったからである。ミトコンドリア内の分子化学のDFT/MMによる検証・予想が，人生100年時代に向かう老若の方々の，身体（physical），精神・心（mental），そして，生きがいのある人生100年間の健康に役立たせていただければ幸いである。

補助資料

注1

ここ数年小生は，最新のパーソナルコンピュータにインストールした“Spartan”による分子モデリング計算（density-functional-theory-based molecular modeling (DFT/MM,) (3BLYP/6-31-G*)）を様々な分子化学現象の検証しつつ，意外なことがらを明らかにできた。計算化学の専門家の間であまり認識されていないことであるが，全て分子は単独で存在するよりは，分子間力（水素結合や van der Waals & Coulomb interaction (vdW&Clb)）によって会合して存在することである。例えば，計算で求めた同種分子会合構造が，X線結晶構造解析で求められる会合構造とほぼ一致する。また，会合した分子に対して求めた紫外・可視（DFT-UV/Vis），赤外・遠赤外（DFT-IR），核磁気共鳴（DFT-NMR）スペクトルが，実測スペクトルとほぼ一致することが会合構造の存在を確認したことになる。したがって，化学反応における会合分子の構築する遷移状態の構造解析によって，反応のメカニズムが予見できる。

なお，小生のDFT/MMに関する研究内容は，

web siteでkey words, Shozo Yanagida, DFT, Spartanで検索いただければ幸いである。

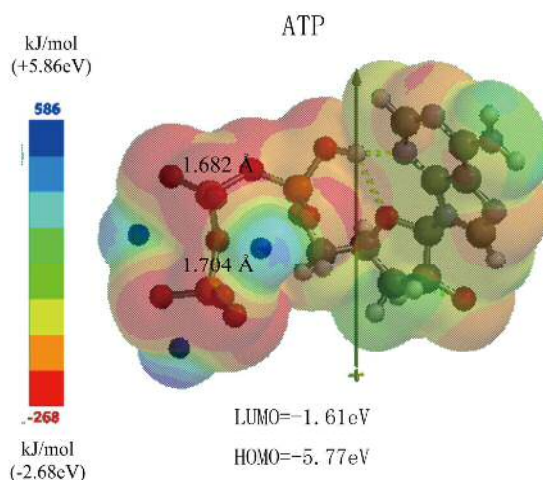


図 S1. 中性状態の ATP (Na⁺)₃ の分子モデリング

ADP のリン酸化による ATP 生成反応の ΔE は -19.7 kcal/mol と発熱的である。HOMO は -5.77 eV と極めて低く、還元力を示さない。注目すべきは，末端リン酸基の結合が 1.704 Å と伸びていてリン酸化力を示す。

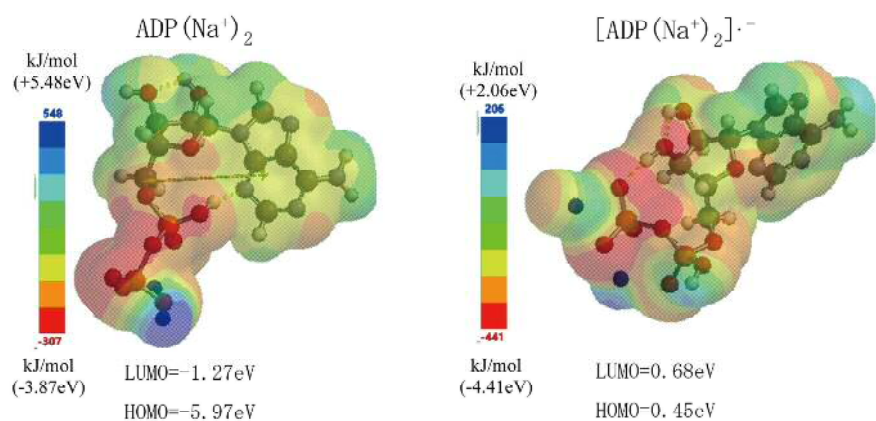
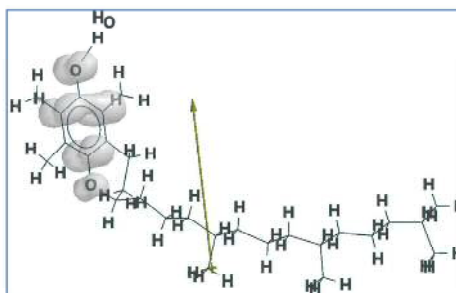


図 S2. 中性状態の ADP (Na⁺)₂ の分子モデリング

AMP のリン酸化で ADP 生成反応の ΔE は -85.11 kcal/mol と発熱的である。HOMO は -5.97 eV と極めて低く、還元力を示さない。注目すべきは末端リン酸基の結合が $1.763 \text{ \AA}$ 大きくなっている。さらに ADP へ電子注入で生成する $[\text{ADP}]^{\bullet-}$ の ΔE は -14.19 kcal/mol と発熱的である。リン酸化力を示す末端リン酸エステル結合は $1.726 \text{ \AA}$ と大きくなっている。ミトコンドリアの活性化とは、ADP と ATP 関与するリン酸化反応による細胞内化学反応の促進といえる。

ビタミンE
Vitamin E
 $\Delta E = -51.5 \text{ kcal/mol}$
LUMO = -3.0 eV
HOMO = -5.2 eV



β -カロチン
 β -Carotin
 $\Delta E = -7.69 \text{ kcal/mol}$
LUMO = -4.2 eV
HOMO = -4.7 eV

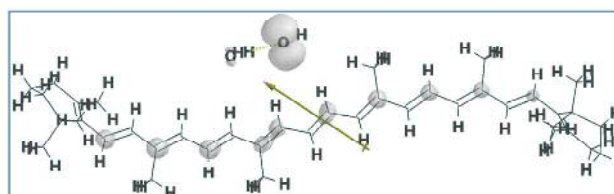


図 S3. 細胞膜において水和ヒドロキシルラジカルに対して抗酸化機能の発現の例証

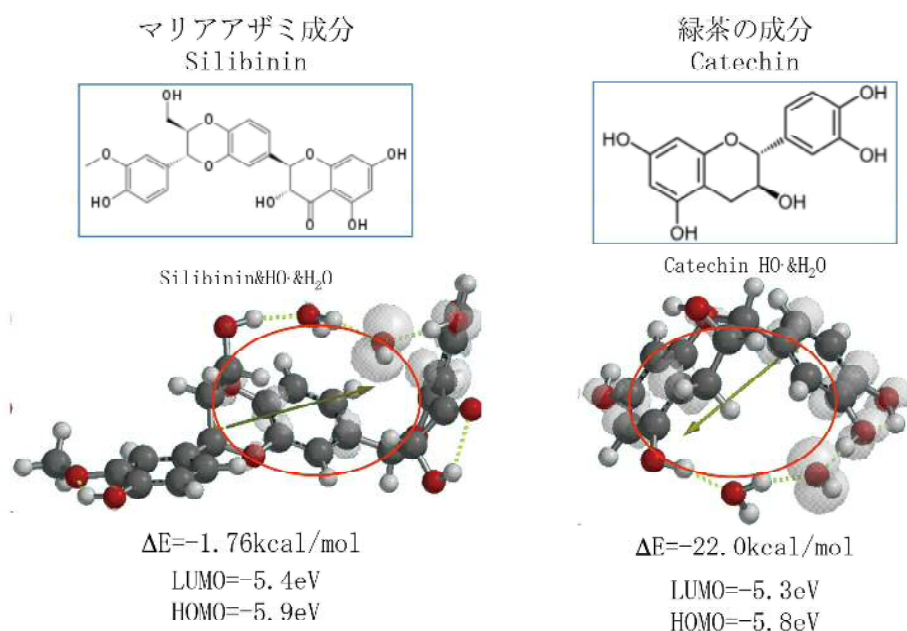


図 S4. 水和ヒドロキシルラジカルの会合によって環状構造をとり効果的な抗酸化機能の発現の例証

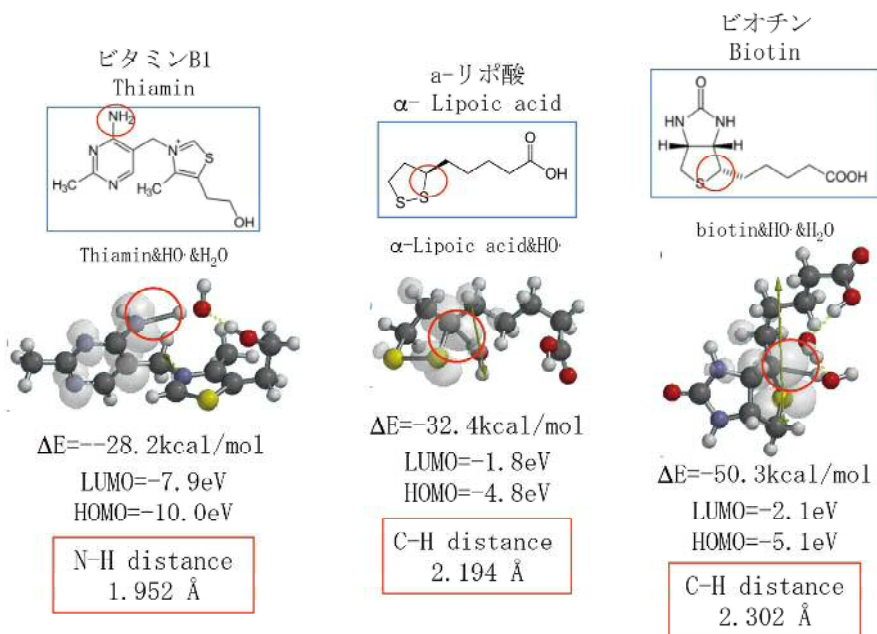


図 S5. ヒドロキシルラジカルによって脱水素されやすい含硫黄抗酸化機能の例証

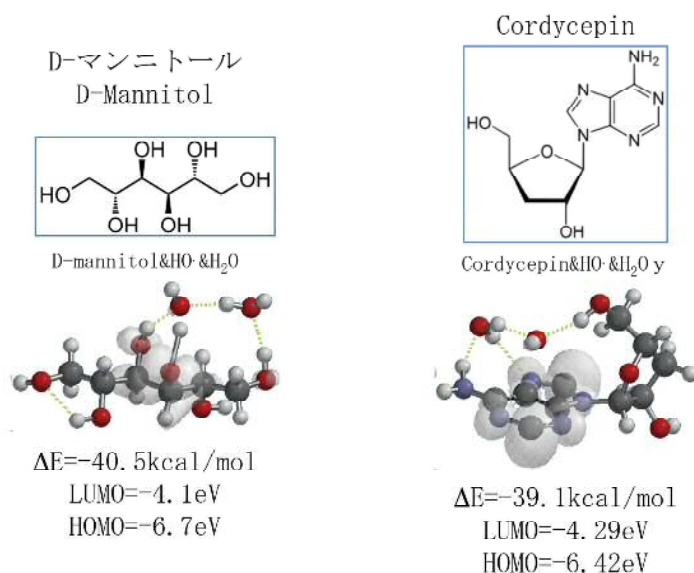


図 S6. 冬虫夏草に含まれる成分の抗酸化機能の検証

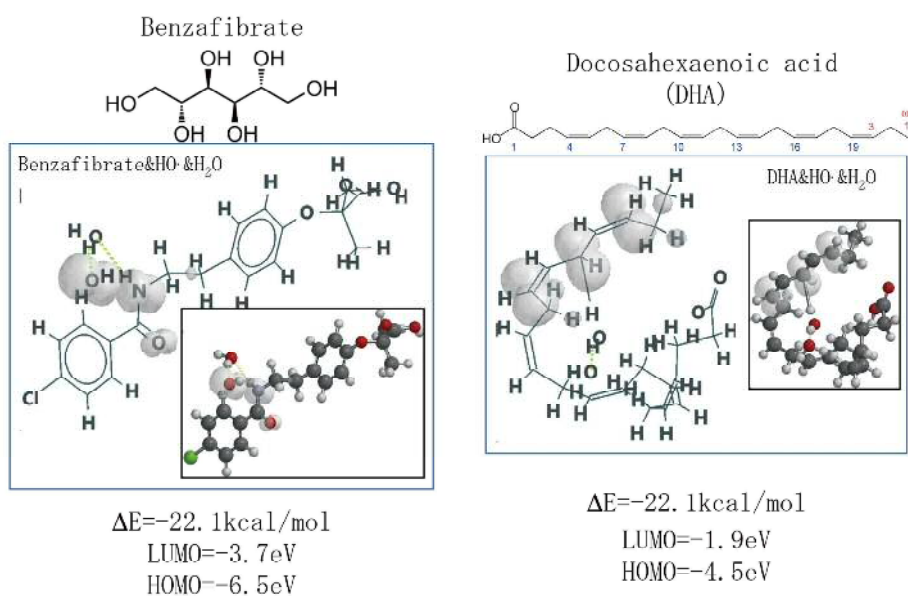


図 S7. ミトコンドリアの働きを活性化させる働きもある高脂血症治療薬 Benzafibrate と DHA の抗酸化力の検証

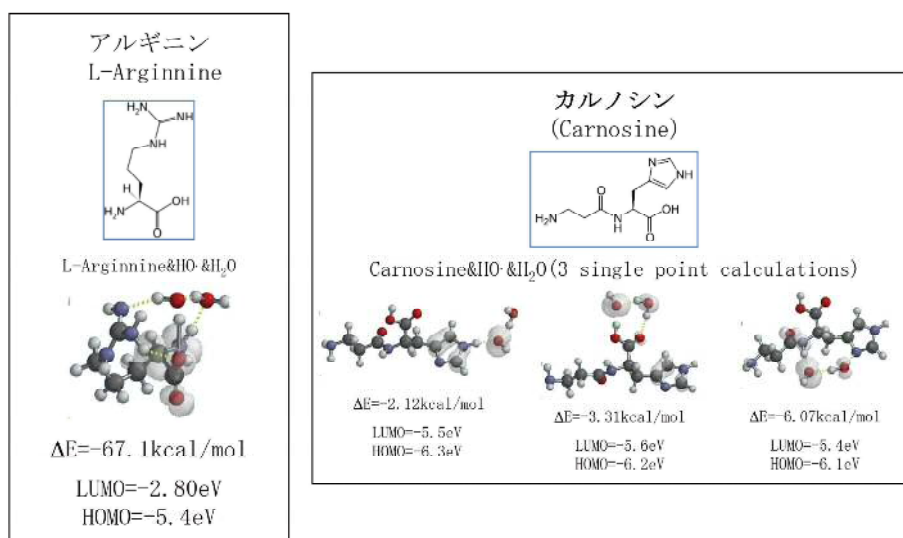


図 S8. 細胞に活力を与える成分の抗酸化機能の検証

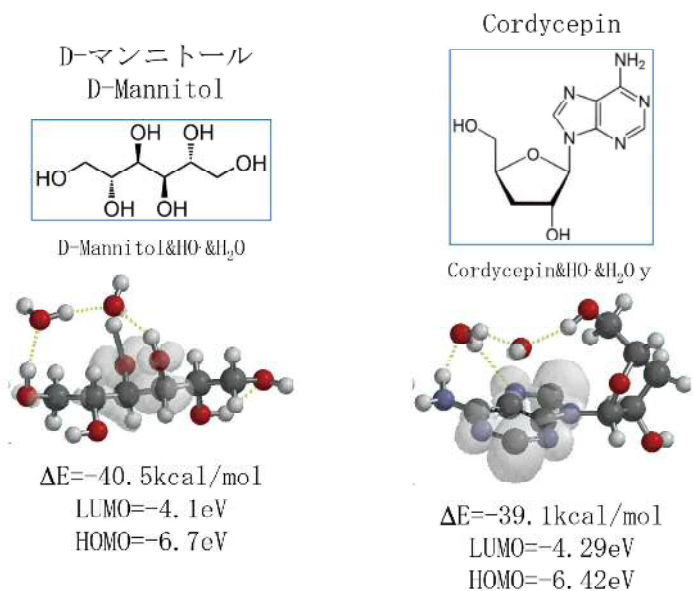


図 S9. 冬虫夏草に含まれる成分の抗酸化機能の検証