

学 位 論 文 要 旨

色素沈着症と皮膚内メラニン制御に関する研究

Studies on the melanin metabolism that regulates skin hyperpigmentation

応用生命科学専攻 応用生物化学大講座

本間 俊之

色素沈着症とは一般に皮膚内部でメラニン色素が過剰に蓄積した病態を指し、審美的な観点で多くの人を悩ませる。中でも俗に“シミ”と呼ばれる老人性色素斑は、加齢とともに急速に発生頻度が増加し、40歳代以上で罹患経験のない人は皆無と言っても過言ではない。老人性色素斑は、顔面・手背・前腕など日光に曝露されやすい部位に好発することから、紫外線の長期反復暴露が原因と考えられているが、なぜ色素沈着が消失しないのか詳しいメカニズムはわかっていない。

日本では厚生労働省が承認する“メラニンの生成を抑え、しみ・そばかすを防ぐ”という効能を標榜できる「医薬部外品」制度が存在し、これまでに十数種類の“美白有効成分（主剤）”が開発されてきたが、万人に満足される効果を示しているとは言い難く、更に高い有効性を持つ薬剤の開発が望まれている。こうした背景の下、新たな美白有効成分を探索すべく、本論文においては二つのアプローチを通して皮膚色素沈着の制御機構に関する研究を行った。

一つ目は新たなメラニン産生抑制剤の探索である。既存美白天剤の多くは、メラニン生合成の律速酵素であるチロシナーゼの活性阻害剤である。一方、直接的な酵素阻害とは別に、チロシナーゼタンパク質の翻訳後修飾に着目した研究も報告されている。糖尿病治療薬として知られるデオキシノジリマイシン誘導体は、チロシナーゼの糖鎖プロセッシングを阻害することでメラニン生成を抑制することが知られている。そこで、本研究ではデオキシノジリマイシンと同様に血糖抑制作用が知られているサラシア属植物に着目した。その過程でサラシア属植物が含有する「サラシノール」に顕著なメラニン産生抑制作用を見出

した。また、皮膚浸透を加味した 3 次元皮膚モデルの評価においても、サラシノールは既存主剤アルブチンと比較して強いメラニン産生抑制能を示した。

サラシノールの作用機序解明のため、細胞内チロシナーゼタンパク質の状態を解析した結果、サラシノール処理によってチロシナーゼの糖鎖構造がコンプレックス型から高マンノース型へと変化していた。さらに、サラシノールが N 型糖鎖プロセッシングの初期段階に關与する「プロセッシング α -グルコシダーゼ I/II」を阻害することを明らかにした。以上の結果から、サラシノールの作用機序は「糖鎖プロセッシング阻害によるチロシナーゼタンパク質の未熟化」であることが判明した。また、サラシノール以外のグルコシダーゼ阻害剤に有用な美白剤候補がないかを検証した結果、天然物由来カスチノスペルミンや糖尿病治療薬ボグリボースなどに既存美白主剤と同等以上のメラニン産生抑制作用を確認した。一方で、サラシノールの活性は既存美白主剤と比較しても顕著に強いことも判明した。サラシノールは細胞毒性も低く、親水性という特徴を持つことから、皮膚外用を前提とした美白剤の有力な候補化合物になると考えられる。

二つ目のアプローチとして、老人性色素斑において観察される基底層ケラチノサイトに過剰に蓄積したメラニン色素に着目した。蓄積したメラニン/メラノソームを除去する手段は有効な美白剤となり得るはずだが研究例は少ない。これまでに、ケラチノサイトに取り込まれたメラノソームはライソソームと融合すること、さらにライソソーム由来プロテアーゼである cathepsin V との共局在が報告されている。本研究ではまず、メラノソームを貪食させたケラチノサイトを作製しその挙動を観測した結果、細胞内のメラノソームが経時的に減少することを確認した。次に cathepsin V の発現を抑制させたケラチノサイトを作製し、メラノソームの状態を解析した結果、cathepsin V ノックダウンによってメラノソームが過剰に蓄積し、さらにメラノソームの分解速度も低下することがわかった。また、実際のヒト皮膚、特に色素沈着部位における cathepsin V の発現を免疫染色法によって調べた。正常皮膚において cathepsin V は表皮全層で検出されたのに対し、色素沈着部位ではメラニンが蓄積している基底層で cathepsin V の発現が顕著に低下していた。この結果から cathepsin V の減少によってメラノソーム分解が停滞することが示唆された。

最後に cathepsin V 亢進作用を持つ薬剤を探索し、「 γ -オリザノール」にその活性を見出した。これまでに開発された美白剤はメラノサイトにおけるメラニン産生抑制を作用点とするものが大半であるが、 γ -オリザノールは蓄積したメラニンを除去するアプローチにつながる全く新しい美白有効成分の候補になると考えられる。

本研究における二通りのアプローチは、色素沈着症の中でも老人性色素斑において観察される最も普遍的な現象、すなわちメラノサイトにおける過剰なメラニン産生およびケラチノサイトへの過剰なメラニン蓄積の対処法として発想したものである。この研究成果が、色素沈着に対する理解の一端を担うこと、ならびに有効な対処法の開発に繋がることを期待したい。