

本研究より、植物界に広く分布するクマリン類の中から強いチロシナーゼ活性阻害を示すエスクレチンを見出し、本物質が細胞内のメラニン生成を効果的に抑制していることが示された。エスクレチンは抗酸化作用や抗炎症作用を併せ持つ興味ある物質である。更なる研究により、有用なメラニン生成抑制剤として認知されることが期待された。

論文審査結果の要旨

シミやソバカスの原因になるメラニン色素は、色素細胞においてチロシンを出発物質として、律速酵素であるチロシナーゼの作用により生成される。本酵素は細菌、植物、昆虫、魚類、爬虫類、哺乳類に至るほぼ全生物に存在し、動物の皮膚の色や毛色の発現の他、果実の褐変反応や昆虫の脱皮過程に関与する重要な酵素の一つである。従って、チロシナーゼ活性を調節する物質は食品、化粧品や医薬品など幅広い分野への応用展開が考えられてきている。

本審査請求者は日本女性の最大の関心事の一つであるシミ、ソバカス等の色素沈着症の予防、治療剤の開発を主目的として、生薬に存在するチロシナーゼ活性阻害物質の探索と作用機序に関する基礎的な研究を行った。

まず、中国の医方書に記載されている面薬処方に注目し、そこに汎用されている生薬のチロシナーゼに対する阻害活性を測定した。セリ科生薬の当帰、浜防風、独活やトウダイグサ科生薬の千金子に強い阻害活性の存在が確認され、これらの生薬がシミ、ソバカス用面薬処方に汎用されている理由の一つであることを示唆する知見を得た。さらに、千金子よりチロシナーゼ活性阻害物質が単離、精製され、6,7-Dihydroxycoumarin (エスクレチン) と同定した。エスクレチンはチロシナーゼ活性を拮抗的に阻害し、その 50% 阻害濃度は $43\ \mu\text{M}$ であった。

続いて、この結果を踏まえ、クマリン類の構造とチロシナーゼ活性阻害の関係について比較研究した。クマリン類の阻害活性の発現にはクマリン骨格の C7 に導入された水酸基が重要な役割を果し、強い阻害活性の発現には C6 と C7 に 2 個の水酸基が配位し、且つラクトン環に何ら置換基を持たないクマリン構造が必要であることを明らかにした。この構造を有するエスクレチンは培養 B16 メラノーマ細胞のメラニン生成を $5\ \mu\text{M}$ で、黒色モルモット剥離皮膚片の色素細胞による DOPA 反応を 0.05% で有意に抑制した。

本研究では、植物界に広く分布するクマリン類の中から強いチロシナーゼ活性阻害を示すエスクレチンを発見し、本物質が細胞内のメラニン生成を効果的に抑制していることを見出した。これらの結果より、エスクレチンが有用なシミやソバカスの予防剤として開発され得る可能性を示唆し、学術的のみならず実用面においても重要な知見が得られた。よって本審査委員会は、本論文が博士（農学）の学位に値するものと判定した。