

氏名	田中ひとみ
学位の種類	博士(医療科学)
学位記番号	甲第5号
学位授与の日付	2019年3月10日
学位論文題名	The Pro-oxidant Activity of Pheomelanin is Significantly Enhanced by UVA Irradiation: Benzothiazole Moieties are More Reactive than Benzothiazine Moieties 「フェオメラニンの酸化促進作用は UVA照射によって増強される：ベンゾチアゾールとベンゾチアジン構造単位の反応性の違い」
指導教授	若松一雅
論文審査委員	主査 教授 松井太衛 副査 教授 寺西利生 教授 井平勝

論文内容の要旨

メラニン色素は、不溶性で黒～黒褐色を示すユーメラニンと、アルカリ可溶性で赤褐色～黄色を示すフェオメラニンからなる。メラニンは脊椎動物において概ね体表に存在しており、メラノサイトで合成されたのち上皮細胞へと輸送され、毛髪や表皮の色を決定する。メラニンの構造には不明な点が多いが、ユーメラニンは一般的に光防護の機能を持つとされる。対して、フェオメラニンは弱い紫外線遮蔽能力しか持たず、UVAの照射によってDNA損傷および脂質過酸化の原因となる活性酸素種生成を促進することが示されている。マウスモデルを用いた最近の研究では、フェオメラニンがDNA損傷および最終的にメラノーマ形成に至る活性酸素種を産生することが実証され、生化学的研究により、フェオメラニンがプロオキシダント活性(酸化促進作用)を有することが示された。

フェオメラニンは、ベンゾチアジンおよびベンゾチアゾール構成単位からなり、ベンゾチアジン構造からベンゾチアゾール構造へと熱または光によって不可逆的に変換されることが報告されている。これらの過程で活性酸素種を生成するが、マウスモデルにおけるフェオメラニンはベンゾチアジン構造優位であるのに対し、ヒトはベンゾチアゾール構造が優位である。一般的にベンゾチアゾール構造はベンゾチアジン構造とは異なり、酸化還元反応に関与しないと考えられているが詳細な研究結果は得られていない。UVA照射によるフェオメラニンのプロオキシダント活性増強の機序を解明することにより、抗酸化剤の枯渇と活性酸素種生成による酸化的ストレスやDNAの損傷、その結果引き起こされる可能性のある悪性黒色腫との関連をより明確にすることができると考えられる。

そこで我々は、これらの構成単位を異なる比率で有するフェオメラニンを合成し、また、様々な毛色をもつマウス体毛を用いて、UVA照射によるその影響を比較した。結果、ベ

ンゾチアゾール構造優位であるフェオメラニンにUVA照射した時、ベンゾチアジン構造優位のフェオメラニンよりも、還元型グルタチオンをより消費し、過酸化水素生成が増進することを見出した。UVAを照射されていない対照群は強いプロオキシダント活性を示さなかった。また、マウス体毛においてUVA照射を行ったところ、黄色マウス体毛では黒色またはアルビノマウス体毛よりも多くの還元型グルタチオンを酸化し、短時間で過酸化水素を生成した。

次に、ベンゾチアジン構造優位であるフェオメラニンおよびベンゾチアゾール構造優位であるフェオメラニンのプロオキシダント活性との関与をより明確にするため、ベンゾチアジンのモノマーとして7-(2-アミノ-2-カルボキシエチル)-ジヒドロ-1,4-ベンゾチアジン-3-カルボン酸(DHBTCA)と、ベンゾチアゾール構造のモノマーとして6-(2-アミノ-2-カルボキシエチル)-4-ヒドロキシベンゾチアゾール(BZ-AA)を用いてプロオキシダント活性を比較した。これらモノマーはプロオキシダント活性に有意な差は認められなかったが、活性酸素種との関連性を検討するために様々な活性酸素種捕捉剤を用いた実験においては有意な差がみられた。結果として、ベンゾチアジンのモノマーであるDHBTCAはスーパーオキシドアニオン、ベンゾチアゾール構造のモノマーであるBZ-AAは一重項酸素を介して酸化還元反応が進行することが示唆された。これらのモノマーに関する研究報告はなく、本研究により初めて明らかとなった。本研究は、UVAが特に従来関与しないと考えられてきたベンゾチアゾール構造優位であるフェオメラニンのプロオキシダント活性を増強することを示すものである。

今回の研究に用いたマウス体毛は、放射線医学総合研究所による倫理委員会の承認(承認番号11-1011-4)を受けて採取された。

論文審査結果の要旨

レジメとパワーポイント(PP)を用いてのプレゼン(23分)の後、審査委員による質疑応答(約1時間)を行った。審査委員からPP上の表現や発表内容に関して不明な点や改善意見をコメントするとともに、本研究がメラノーマなどの発生メカニズムに関連するかどうかの点も含めて議論した。発表自体はスムーズで終始丁寧に質問に受け答えし、十分に準備されていた。しかし、化学反応経路の複雑さに加えて類似した化合物が多く、フォローしづらい面があるので、よく内容を整理して公開発表会では専門外の人にも、より分かりやすい発表に心がけるようアドバイスした。なお、本研究成果は、国際誌(Int.J.Mol.Sci.19,2889,2018)に発表済みである。