

メラニンの合成代謝系の生体防御機構での重要な役割と、創薬リード化合物 FTNonapeptide と同等の生物活性を持つ物質の機能性表示食品としての開発

The important role of melanin synthesis and metabolism systems in biodefense mechanisms, and development as foods with function claims of substances having equal bioactivities to a lead compound FTNonapeptide in drug innovation

栗屋 昭

Akira Awaya

Key words

nevus, pollen-induced diseases(PID), Kawasaki disease, B16 melanoma cells, Min6 cells.

1. 生体防御機構の要であるメラニンの合成代謝系

健康食品、機能性表示食品、トクホとして、茶葉エキスやヨーグルトや納豆や海藻成分等々が日常生活でお馴染みである。スギ等花粉症の有病率の高い日本においては、喘息、アトピー性皮膚炎、食物アレルギー等アレルギー疾患の予防、治療への関心も高く、2002年に著者は「花粉症抵抗性・花粉症感受性とほくろの多・無とのlink」¹⁾、翌2003年には「乳幼児の川崎病のtriggerは、花粉であろう」なる疫学的知見の学会・論文報告²⁾を始めた。そして、「アレルギー疾患患者やパーキンソン病患者や中途失聴・難聴者の顔・首の皮膚状態はおとなしく、ほくろの殆どない人・ほくろ生成系の弱い人が大多数である」という知見も続けて報告してきた³⁾。

イカ墨等のメラニン色素を練りこんだサングラス用レンズにまつわって、「メラニンの合成代謝系が、生体に備わった極めて重要な生体防御機構である」ことを、著者は6月、「メラニン色素の化学と花粉症・川崎病等アレルギー疾患」なる一文の中で指摘した⁴⁾。メラニン生成の代謝プロセスは、紫外線、赤外線等光や音等電磁波エネルギーや活性酸素等活性酸素種(ROS)による傷害のscavenger機能も果たしているのである。また、イカやタコのような皮膚状態を持つ海中動物がどうして墨を大量に合成・蓄積するのか、示唆に富む究明すべき課題である。

美容は古代から永年のヒトの営みであり、現代にお

いても紫外線防護や美白は世をあげて喧伝されている感がある。しかるに2002年の「後天性色素細胞母斑で良性腫瘍であるほくろ(形成能)は、花粉症等アレルギー疾患抵抗性の表現形質(素因)である」という著者の疫学的知見¹⁾をもとに、メラニン合成細胞である色素細胞(pigment cell, メラノサイト melanocytes)と、アレルギー現象・症状に関わるマスト細胞(mast cells)等との拮抗関係にフォーカスした melanocytes immunology の研究パラダイムの開拓・勃興を著者は願う学会で提唱した。が著者は、「花粉惹起(誘導)の遅延型過敏反応疾患と考えられる川崎病」^{5,7)}はじめ手足口病、無菌性髄膜炎や薬剤性皮膚病変等、花粉惹起(誘導)疾患(PID)と考える疾患群の疫学研究を優先してきたため、美白とは逆志向の、「メラニン合成代謝系を活性化する健康法の重要性」を実験医学的に解明してゆく研究活動はそう進んでいない。シミそばかすの表出、薬物による薬疹と色素沈着の程度の違い、これらを総合的に解析する皮膚病理学研究者の研究の深化を期待したい。

2. 創薬リード化合物の FTNonapeptide と 健食・サプリへの方向性

ここから本題に至る著者の研究経緯を概略する。著者が生体防御学研究から当初は創薬を目指し、後年は健食・サプリ開発も視野に入れて展開を図ってきた、元来血清由来の pGluAlaLysSerGlnGlyGlySerAsn なるア

皮膚科学疫学研究所

Dermatology & Epidemiology Research Institute(DERI)

〒244-0003 神奈川県横浜市戸塚区戸塚町4978 E-mail: awaya@home.email.ne.jp

ミノ酸配列の FTS nonapeptide (serum thymic factor・血清胸腺因子, Zn 結合体が thymulin) の様々な, 生体防御効果, 薬理効果を紹介し, 02 年に得た疫学知見から著者がお勧めしている「花粉症はじめアレルギー疾患予防・アレルギー抵抗性獲得や, 更にパーキンソン病や難聴の進展抑制のための『メラニン合成代謝系を活性化する』, 『日光を浴びる, 皮膚をこする, 水泳・砂浴をする』などの, 日常的な健康法」の実践の提唱と両輪で進めてきている『メラニン合成代謝系を活性化する』薬物や, 生薬等天然物由来成分の探索, そして医薬, 健食類の開発, 実用化のための platform となる 2 つの assay 系について以下記述する。1 つは, 『メラニン合成代謝系』に関わる薬物をスクリーニングする, 下方記述の前半の B16 melanoma 細胞を用いる実験系であり, 2 つ目は後半記述の, 『生体内レドックス制御系蛋白質の発現誘導』を見る Min6 細胞を用いる実験系である。

これら assay 系でリード化合物として FTS を用いたのは勿論であり, 研究結果は 2 件特許出願し審査後, 日欧で特許登録した^{8,9)}。これら assay 系を用いて FTS 同等の FTS 様活性を持つ, 新たな低分子ペプチド等天然物成分が発見され, 抗アレルギー効果等々が動物でも確認されて, 新たな医薬品や健食が誕生することを期待したい。

FTS は, 1977 年に Paris の Prof.J.-F. Bach らにより, リンパ球の分化誘導物質として発見されたペプチドである。著者は東京大学医科学研究所の永井克孝教授らと, 多発性硬化症モデルの実験的アレルギー性脳炎 (EAE) モルモットで, FTS が微量で, 顕著な死亡阻止効果を有することを見出したことを端緒に, 80 年代後半から 90 年代に, 大量の FTS 原末を委託合成し次々と生体防御効果を明らかにしてきた。そして FTS が, 感染症防御効果, 放射線障害防護効果, 抗老化作用, 糖尿病発症抑制作用をはじめとして, 心臓, 肺臓, 肝臓, 胆管, 膵臓, 腎臓, 腸等様々な臓器傷害, 炎症性疾患の防護効果や, レドックス制御作用, ステロイドとは異なる抗炎症作用等を有する, 生体防御物質であることが各大学・研究所の研究で実証された。

3. FTS 様活性物質の機能性表示食品開発と assay 系

遅れて 2005 年に, 2 つの花粉尘モデルで Prednisolone の 1,000 分の 1 量の FTS 10 μg /頭の皮下投与や点鼻投与でモルモット鼻詰まり抑制効果等が見出されたので,

東京理科大学薬学部・放射線生命科学の小島周二教授, 月光俊講師らが, B16 melanoma 細胞でまず, 色素沈着を起こす Minocycline の 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ でのメラニン生成増強作用のメカニズムを調べた¹⁰⁾。ついで同じ実験系で ng/ml order の FTS 添加によりメラニン産生量は濃度依存的に増加し, また Western blot 法により ERK の一過性の活性化が見られた。

この実験結果は, FTS がメラノサイトを活性化して, その作用波及過程がマスト細胞の活動を抑制する可能性を探るものであり, その蓋然性を実証する, 有効な先陣を切る他の化合物の検討が待たれる。

FTS の生体防御効果を *in vitro* で示し, 薬物探索に応用が可能な簡便な別の実験系がある。東京大学農学部応用免疫学教室の小野寺節教授は, FTS のウイルス感染症の治療効果を報告してきたが, 90 年代末に, マウスインスリノーマ由来 β 細胞株 Min6 細胞の培養液に, 50ng/ml の TNF- α を加えて細胞傷害を起こし¹¹⁾, FTS による修復効果を検討した。すると, レドックス制御に関わる thioredoxin 系や glutathione 系の酵素やチトクローム系他様々な抗酸化酵素類等々蛋白質類が, 軒並み FTS により誘導されることが確認された。これらの知見は, 炎症機転の惹起と同時に起動する抗炎症過程に FTS が大きく関与して, ステロイド剤とは異なる作用メカニズムで炎症の伝播を抑える効果を持つことを示していると考えられる。先人が勧めたびわ葉の炎症抑制効果を著者は実感しており, ベランダに植えたびわ木の葉っぱを時に皮膚に貼っている。

文 献

- 1) Awaya, A. *et al.*, Microbiol. Immunol. 2003, 47, 101-103.
- 2) Awaya, A. *et al.*, Biomed. Pharmacotherapy 2004, 58, 136-140.
- 3) Awaya Akira, Allergology&Immunology Vol.12, No.8, 1214-1217 (2005) .
- 4) 栗屋昭 科学新聞 2017 年 6 月 9 日号 (5) 面 (第 3633 号). メラニン色素の化学と花粉症・川崎病等アレルギー疾患
- 5) Akira Awaya, Jpn. J. Clin. Immunol., 39 (6) 535 ~ 544 (2016) .
- 6) 栗屋昭 薬事日報 2016 年 12 月 7 日号 花粉惹起 (誘導) 疾患 PID ⑧ .
- 7) 栗屋昭 薬事日報 2017 年 9 月 20 日号 花粉惹起 (誘導) 疾患 PID ⑨ .
- 8) 栗屋昭 小野寺節 懸川友人 特許第 5035582 号 2000.8.28 出願 2012.7.13 登録 .
- 9) 栗屋昭 特許第 4721626 号 2002.6.24 出願 2011.4.15 登録 .
- 10) Sato E. *et al.*, YAKUGAKU ZASSHI. 2011;131(5):731-8.
- 11) Yasuda J. *et al.*, Biochem Biophys Res Commun. 2003 Nov 14; 311(2): 501-5.