

氏名	宮 井 恵里子		
授与した学位	博	士	
専攻分野の名称	薬	学	
学位授与番号	博甲第1504号		
学位授与の日付	平成8年3月25日		
学位授与の要件	自然科学研究科生体調節科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)		
学位論文題目	Reduction of ultraviolet light-induced skin damage by redox regulation: photoprotective effect of ascorbic acid 2-O- $\alpha$ -glucoside on the acute inflammation and melanogenesis (レドックス制御による紫外線皮膚障害の防衛に関する研究：アスコルビン酸2-O- $\alpha$ -グルコシドの紫外線皮膚炎症及び色素沈着予防)		
論文審査委員	教授 山本 格	教授 亀井 千晃	教授 土屋 友房
	教授 中島 利勝	教授 丹羽 皓二	

### 学位論文内容の要旨

紫外線暴露による急性皮膚炎症や光老化・紫外線発癌などの慢性皮膚疾患の発生過程に活性酸素の関与が示唆されている。本研究では、酸化還元（レドックス）調節により紫外線皮膚障害を抑制する可能性を調べた。抗酸化剤の中でも強力な還元活性を有するアスコルビン酸に着目し、その供給源として山本らが開発した新規安定型誘導体、アスコルビン酸 2-O- $\alpha$ -グルコシド（AA-2G）を用い紫外線炎症及び炎症性色素沈着への効果を検討した。AA-2G配合クリームの外用塗布によりヒト皮膚紫外線紅斑と色素沈着は有意に抑制された。AA-2Gの紫外線炎症抑制効果はモルモット皮膚の紅斑・血管透過性・組織像を観察することでも確認された。次に培養細胞を用いてAA-2Gの作用機序解明を試みた。AA-2Gは紫外線照射後のヒトケラチノサイト細胞株SCCの生存率低下を有意に抑制した。紫外線障害を受けたSCC細胞はアポトシスとは異なる核DNA破壊を伴う壊死を呈し、フローサイトメトリー解析の結果、AA-2Gはネクローシス細胞の出現を抑制した。AA-2Gの作用本体はアスコルビン酸であり、過酸化水素やスーパーオキシドによる細胞障害に対しても有効性が認められたこと、更にAA-2Gは細胞内カタラーゼ活性を高め、紫外線照射後の活性低下を軽減する事実は、アスコルビン酸による細胞内酸化ストレス防衛能の増強を示唆するものである。実際、紫外線照射による過酸化脂質の増加とその蛋白質縮合物であるリポフスチンの生成はAA-2G添加で顕著に抑制された。以上の結果はアスコルビン酸の皮膚炎症軽減効果を示すものであり、この作用が紫外線色素沈着予防に関与することが強く示唆された。一方、AA-2Gはテオフィリン誘導性マウスメラノーマ培養細胞B16F10のメラニン合成を抑制し、同時に細胞のドーバ反応を顕著に低下させた。これはチロシナーゼ酵素の誘導制御ではなく、水解により生じたアスコルビン酸によるチロシナーゼ活性の直接阻害であった。本研究にて、皮膚あるいは表皮細胞のレドックス調節による紫外線障害の軽減化が持続性アスコルビン酸供給体であるAA-2Gを用いて示されたことより、今後紫外線皮膚障害防衛の研究においてAA-2Gが有用手段として重要視されるものと考えられる。

## 論文審査結果の要旨

紫外線暴露による急性皮膚炎症や、光老化や発ガンなどの慢性皮膚疾患の発症過程に活性酸素の関与が示唆されている。申請者は、山本らが開発した新規安定型アスコルビン酸AA-2Gをアスコルビン酸供給源として用い、紫外線炎症ならびに炎症性色素沈着への効果とそのメカニズムを検討した。

その結果、AA-2G配合クリームの外用塗布により、ヒト皮膚紫外線紅斑と色素沈着が有意に抑制されることを認め、この効果をモルモット皮膚の紅斑や血管透過性亢進の抑制実験とその組織像からも確認した。また、このいずれの作用もアスコルビン酸に比べAA-2Gの方が強力であることを示した。次に、過酸化水素やスーパーオキシドによる細胞障害に対する作用を検討し、AA-2Gはアスコルビン酸を遊離し、活性酸素のスキャベンジャーとして働いていることを示した。最後に、メラノーマ細胞株を用い、AA-2Gがそのメラニン合成をチロシナーゼ活性の阻害により抑制することを示した。

本研究により、AA-2Gが安定なアスコルビン酸供給源として紫外線皮膚障害防御の研究において、有用な手段として用いられることが示されたわけで、その意義は大きい。よって、本研究は学位論文に値するものであることを認める。