

4位置換レゾルシノール誘導体のメラニン生成抑制効果

清水 邦 義、安 武 政 司、近 藤 隆 一 郎

九州大学農学研究院 森林資源科学部門

【目的・背景】

紫外線から誘起される色素沈着メカニズムは、多岐に渡っている。少なくとも、紫外線照射における活性酸素種の生成、ケラチノサイトでの各種炎症性シグナル物質の産生、それに引き続くメラノサイトの活性化、メラニン生合成酵素であるチロシナーゼなど一連の酵素活性の亢進、さらには、生成したメラニンのケラチノサイトへの受け渡しなどが、色素沈着メカニズムに関与していると考えられる。したがって、色素沈着を抑える物質（美白剤や色素沈着症治療薬）の開発には、上記メカニズムの数段階を抑制する多機能性美白剤のドラッグデザインが有効であろう。

筆者らは、これまでに未だ不明な点の多く残されている熱帯産樹木心材成分に、美白剤原料を求め、パプアニューギニア産樹木であるクワ科の *Artocarpus incisus* (パンノキ) の心材抽出物が強力なチロシナーゼ阻害活性を有することを見出した。さらに、7種の活性成分を単離、同定した。これらの活性成分の構造的部分共通は、4位置換レゾルシノール構造である。さらに、4位アルキル置換レゾルシノール類が強力なチロシナーゼ阻害効果を有することが知られていることから、*A. incisus* より見出された阻害物質の活性発現には、4位置換レゾルシノール構造が大きく関与していると予想した。そこで、本研究では、チロシナーゼ阻害活性に関する上記知見を基に、チロシナーゼ阻害活性とともに、美白剤として求められている主要な生理活性の一つである抗酸化活性を有する多機能性分子の創出及びその美白効果(茶色モルモット背部皮膚を用いた UVB-誘導色素沈着抑制効果) について検討した。

【結果・考察】

分子内に4位置換レゾルシノール構造を有する一連の化合物に対して、構造活性相関を検討した。これらの知見を基に、4位置換レゾルシノール構造によるチロシナーゼ阻害活性並びに側鎖に疎水性が高く、チロシナーゼ阻害活性発現を阻害しない(立体障害や分子内水素結合の懸念がない)抗酸化活性発現構造として α -トコフェロールのラジカル捕捉活性発現部分構造であるクロマノール環に着目し、

(6''-hydroxy-2'',5'',7'',8''-tetramethylchroman-2''-yl)methyl 3-(2',4'-dihydroxyphenyl)propionate (TM4R) を分子設計・合成した。TM4Rは、上記のチロシナーゼ阻害に関する構造活性相関検討により、コウジ酸以上の阻害活性が期待され、また、その抗酸化効果も α -トコフェロールに匹敵するものと予想された。そこで、TM4Rのチロシナーゼ阻害活性ならびに抗酸化活性を測定した。また、比較のために

2-carboxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-6-ol (Trolox), 2-hydroxymethyl

-2,5,7,8-tetramethylchroman-6-olTM及び 3-(2',4'-dihydroxyphenyl)propionic acid

(DPPacid)を用いた。4位置換レゾルシノール構造を有する TM4R 及び DPPacid には高いチロシナーゼ阻害活性が観察されたが、クロマンノール環を有する Trolox 及び TM には、阻害活性は観察されなかった。さらに、その阻害機構は、競争型であった。4位置換レゾルシノール類によるチロシナーゼの阻害は競争型であることが報告されていることから、TM4R の強力なチロシナーゼ阻害活性には4位レゾルシノール構造が強く関与していることが明らかとなった。また、DPPacid と比較して高い阻害活性が観察されたことから、クロマン環の疎水性が活性増強にも関与していることが示唆された。また、クロマンノール環を有する Trolox、TM 及び TM4R には、強力なチロシナーゼ阻害活性ならびに抗酸化活性を有する多機能性分子であることが確認された。

チロシナーゼはメラニン合成の鍵酵素として知られており、事実、コウジ酸のようなチロシナーゼ阻害剤が、美白剤原料として知られている。一方で、紫外線による皮膚ダメージならびに脂質過酸化により引き起こされる炎症後の色素沈着も知られている。色素沈着の最大の要因として紫外線照射後の酸化ストレスの関与が報告されている。したがって、強力なチロシナーゼ阻害活性ならびに抗酸化活性を有する多機能性分子である TM4R は、紫外線により惹起される色素沈着を効果的に抑制し、かつ皮膚の酸化ストレスダメージを防ぐ機能が期待された。そこで、UV-B により誘導される色素沈着に対する TM4R の効果を検討した。TM4R は、市販の美白剤原料として知られるコウジ酸やアルブチンと比較して、顕著な色素沈着抑制効果を示した。この色素沈着抑制効果メカニズムには、*in vitro* の結果を考慮すると、少なくともチロシナーゼ阻害及び酸化ストレス抑制が関与していると考えられる。