

# 28P-am06S

Fenretinide 誘導体のメラニン合成阻害作用

○小森 悠<sup>1</sup>, 佐々木 裕一<sup>1</sup>, 高橋 典子<sup>1</sup>(<sup>1</sup>星薬大)

【目的】メラニンは紫外線から皮膚を保護する役割を担っているが、過度の紫外線にさらされると過剰に産生し、シミ・そばかすや様々な皮膚疾患を引き起こす。チロシナーゼはチロシンからドーパに、さらにドーパキノンへと代謝する二つの反応を触媒する酵素で、メラニン生成の律速酵素として働く。レチノイン酸 (RA) は本酵素の発現を抑制し、表皮メラニン排出作用を持つことから、シミに対して治療効果を有している。RA 由来 fenretinide の誘導体である *p*-dodecylaminophenol (*p*-DDAP) は、皮膚に対して炎症を惹起することなく RA と同様の作用を示すことが分かっているが、*p*-DDAP のメラニン生成抑制効果については不明である。今回、*p*-DDAP によるチロシナーゼの活性・発現に及ぼす影響を RA と比べて検討した。

【方法】マッシュルームチロシナーゼを用いて分光光度計でチロシナーゼ活性を測定した。また *p*-DDAP 及び RA を処理した HaCaT 細胞を用いて Western blotting, RT-PCR によりチロシナーゼのタンパク質と mRNA 発現量の変化を検討した。

【結果・考察】*p*-DDAP (1  $\mu$ M~50  $\mu$ M) 処理により、チロシンを基質としたチロシナーゼの活性は濃度依存的に低下したが、L-ドーパを基質とした場合、活性はほとんど変わらなかった。この *p*-DDAP の作用は RA よりも強かった。また、HaCaT 細胞において、1  $\mu$ M RA と 4  $\mu$ M *p*-DDAP 処理により、チロシナーゼのタンパク質及び遺伝子の発現量は減少した。以上のことから、*p*-DDAP はチロシンからドーパへの反応を触媒するチロシナーゼの活性を直接阻害すること、また、細胞内のチロシナーゼの発現を抑制することで、メラニンの生成を抑制することが明らかとなった。また、これらの作用は RA にも見られたが、*p*-DDAP のほうが顕著であった。*p*-DDAP は RA より優れた抗シミ、そばかす剤となりうる可能性が示唆された。