

皮膚の機能とスキンケア

－メラニン生成の分子メカニズム－

管理栄養学科 大 口 健 司

1. はじめに

日本には古くから「色の白いは七難隠す」という諺がある。“肌の色が白ければ、多少の欠点があっても、美しく見える”という意味であり、昔から日本人の女性が理想的な肌として色白への強い願望をもっていたことがわかる。現代においても日本人女性の肌に対する悩みとして、“シミ”が常に上位を占めており、いつの時代でも美白は女性達の強い関心事になっている。

シミの原因となるのは、皮膚がつくりだすメラニンとよばれる色素である。メラニンは美白という観点からみればシミの原因となる悪玉であるが、本来は紫外線などの有害光線を吸収する自己防衛物質として、我々の体にとって必要不可欠な役割をもつ。

本稿では、皮膚がもつ重要機能のひとつであるメラニンの生成機構について、その分子メカニズムを概説する。

2. メラノサイト

皮膚は人体で最大の面積、そして重量を有する臓器であり、体内と外界の環境を隔て人体の恒常性を維持する重要な役割を果たしている。そして、その役目を果たすために様々な機能を備えている。

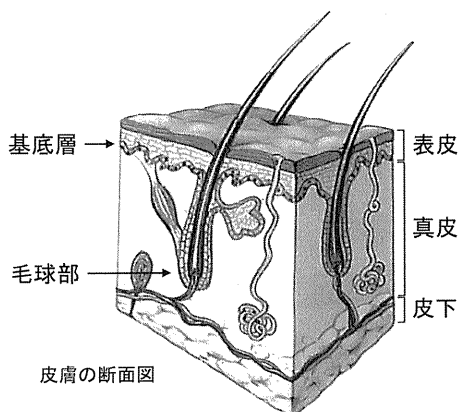


図1 皮膚の構造とメラノサイトの局在

皮膚は表皮・真皮・皮下組織の3層構造をとっている(図1)。メラニンは、表皮最下層の基底層や毛球部に局在するメラノサイト(メラニン生成細胞)によってつくられる色素である(図1)。特に基底層のメラノサイトによって生成されるメラニンは、紫外線防御と

いう重要な役割を担っており、紫外線による日光障害や悪性腫瘍の発生を防ぐために寄与している。よって、肌の黒い人種であるほど、紫外線による皮膚ガンの発生は少ない。黄色人種の場合、皮膚 1mm² あたり約 1,000 ～ 1,500 個のメラノサイトが存在し、特に顔面などの日光露光部に高密度で存在する。

3. 皮膚の黒化と色素沈着

メラノサイトは太陽光（紫外線）の暴露などの外部刺激にて活性化される。その結果、メラニンによる皮膚色の黒化が起こる（図2）。黒化した皮膚色は時間の経過と共に元の色調に戻るが、なんらかの要因で局所的にメラニン産生の活性化が維持され周囲との色調が異なる部位が生じる場合がある。これがいわゆる“シミ”とよばれる皮膚の色素沈着である。シミは、日光性色素斑（老人性色素斑）や肝斑など、皮膚において局所的に認められる後発性の色素沈着の総称で、局所的にメラニンが蓄積した状態にある。

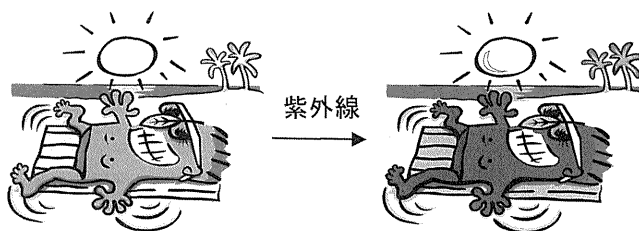


図2 メラニンは皮膚がつくりだすサンスクリーン物質

4. メラノサイトを活性化する因子

メラニンをつくりだす細胞はメラノサイトであるが、紫外線によるメラニン生成はメラノサイトとそれらを取り巻く表皮細胞（ケラチノサイト）との連携プレーによって行われる。メラノサイトは、周辺の表皮細胞と密接な細胞間シグナルネットワークを構成しており、皮膚に紫外線や炎症などのストレス刺激が加わると、 α MSH (melanocyte-stimulating hormone)、ET-1 (endothelin-1)、SCF (stem cell factor) など、メラノサイトを活性化する種々のホルモンやサイトカインが表皮細胞から放出される。これらの活性化因子を受容

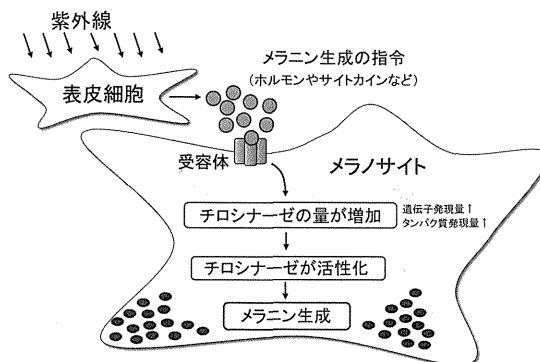


図3 皮膚でメラニンがつくられる仕組み

したメラノサイトは、種々のシグナル伝達系を介して細胞内へとシグナルを伝搬することにより活性化する。すなわち、紫外線を受けた皮膚上層部の表皮細胞がメラノサイトに指令を出してメラニンを合成させている（図3）。

5. メラニンの合成過程

メラニンとは、メラノサイト内にあるメラノソームとよばれる細胞内小器官の中で、アミノ酸の一つである L-チロシンを出発物質として幾つかの酸化および重合化の過程を経て生合成される。メラニンの原料となる L-チロシンの供給には、必須アミノ酸である L-フェニルアラニンを水酸化して L-チロシンをつくる酵素 PAH (phenylalanine hydroxylase) が関与し、細胞内のチロシンレベルを調節している。

ヒトの皮膚に存在するメラニンとは、L-チロシンから酸化反応によって生じた化合物が重合した高分子ポリマーであり、黒色のユーメラニンおよび黄色もしくは赤色のフェオメラニンがある。一連の合成過程の中で、最初の反応となるチロシンからドーパキノンへの変換が律速反応となっている。この反応は、膜結合型の糖タンパク質であるチロシナーゼ酵素が触媒する。メラノソームには、チロシナーゼの他にチロシナーゼのアミノ酸配列と40%の相同性をもつ Tyrp1 (tyrosinase-related protein 1/DHICA oxidase) や Dct (tyrosinase-related protein 2/DOPAchrome tautomerase) などチロシナーゼ関連タンパク質とよばれる酵素も存在しメラニン合成に関与する（図4）。

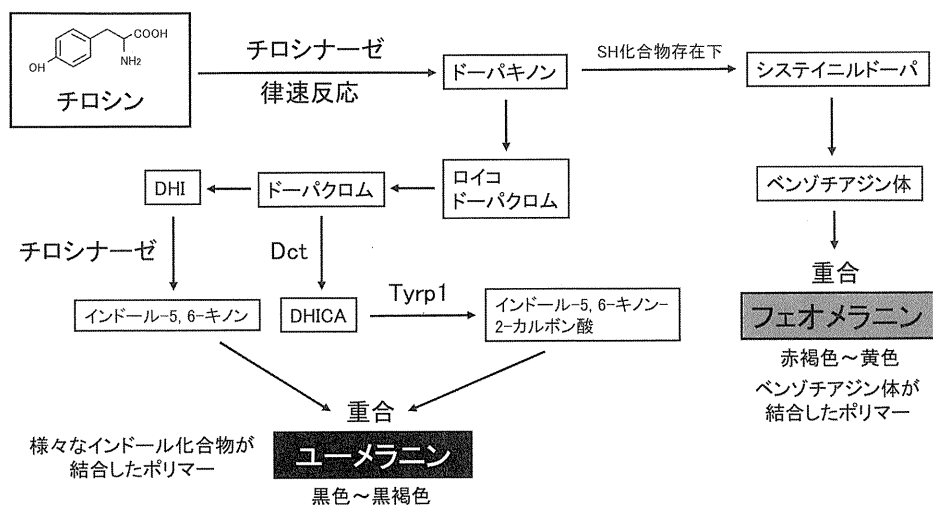


図4 メラニンの合成過程

6. チロシナーゼ遺伝子の発現制御

メラニン生成の調節においてキーとなるのは、律速酵素であるチロシナーゼの発現制御である。チロシナーゼ遺伝子のプロモーターには、小眼球症関連転写因子 (microphthalmia-associated transcription factor, MITF) とよばれる転写因子が結合する配列 (M box) がある。MITF は、塩基性領域-ヘリックス・ループ・ヘリックス・ロイシ

ンジッパー（bHLH-LZ）構造を持つ転写因子であり、チロシナーゼを中心としてメラノサイトの生存や機能に欠かせない種々の因子の発現調節に関わっている。

7. チロシナーゼ発現を制御する細胞内シグナル伝達系

メラノサイト活性化因子の受容から、MITF を介したチロシナーゼ遺伝子の発現誘導に至るプロセスには、種々の細胞内シグナル伝達経路が関与する（図5）。代表的なメラノサイト活性化因子の一つである α MSH の場合、細胞膜に存在する受容体（MC1R）を介して細胞内にシグナルが伝達され、チロシナーゼの発現量（遺伝子、タンパク質）ならびに酵素活性が上昇し、メラニン生成が誘導される。 α MSH で細胞を刺激すると、MC1R の直下に存在するアデニル酸シクラーゼが活性化する。その結果、細胞内のサイクリック AMP 濃度が上昇し、PKA（protein kinase A）が活性化される。MITF 遺伝子の転写調節を担う CREB は、PKA の基質であり、PKA によるリン酸化を受けると活性化し、MITF の遺伝子発現が誘導される。

一方、 α MSH の刺激によって、逆に不活化されるシグナル経路がある。PI3K（phosphatidylinositol 3-kinase）を中心に、その下流で働く分子である p70S6K（p70 S6 kinase）、Akt、Rho へとシグナルを伝達する経路は、メラニン生成の誘導に伴い不活性化される。これらのシグナリングはチロシナーゼ発現をネガティブに制御することが示され、細胞がメラニン生成の誘導シグナルを受けるとキャンセルされる仕組みになっていると考えられる。このように、ひとつのメラノサイト活性化因子を例にとってみても、チロシナーゼ発現に関わる細胞内シグナル伝達系は複数存在し、それぞれの経路による複雑な制御機構が存在する。

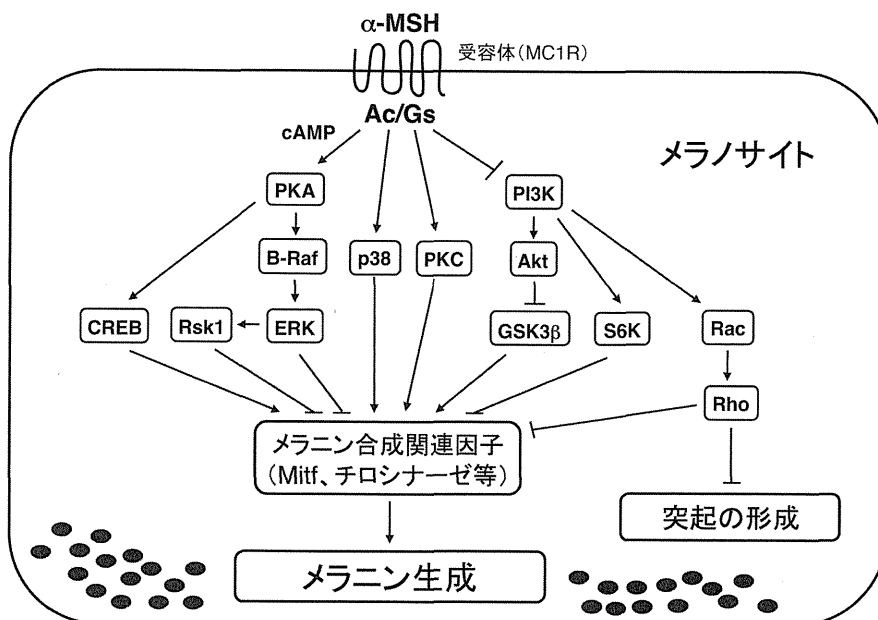


図5 メラニン生成を制御する細胞内シグナル伝達系

8. メラノソームの成熟と移送

リボゾームで合成されたチロシナーゼタンパク質は、小胞体にて糖鎖が付加された後、トランスゴルジネットワーク (TGN) から細胞内小胞輸送を経てメラノソームへと運ばれ、メラニンの合成を開始する。

最終段階として、メラニン生合成酵素やメラノソーム構造タンパク質が送り込まれ成熟化したメラノソームは、微小管に沿って細胞膜近傍まで移送され、隣接する表皮細胞へ供与される。メラノソームの供与を受けた表皮細胞はメラノソームを核の上方に集合させ、核帽 (メラニンキャップ) を形成して紫外線から自身の DNA を守る。

9. おわりに

日本では、1990年頃に美白ブームに火がついた。それから20年ほどの歳月が経ち、現在ではシミに対応した機能性化粧品や美容食品は、非常に重要な美容アイテムとして市場で大きな地位を占めている。メラニンがもつ生体防御反応としての役割は、美白とは基本的に二律背反の関係にあるが、上市されている製品には、過剰なメラニン産生を抑制することを目的として、様々な美白素材が配合されている。

十年ほど前までは美白の作用メカニズムといえば、そのほとんどがチロシナーゼの酵素活性を阻害するものであったが、上述したとおり詳細なメラニン生成メカニズムが明らかになるにつれ、多種多様な美白素材が開発されている。しかしながら、シミの本質については未だ不明な点が多いのが現状である。また、メラニンは多過ぎると美白の敵となるが、生体にとってなくてはならない重要な役割をしていることを軽視してはならない。今後、シミの分子生物学的解析が進み、シミ改善に特化した有効な技術が見出されることに期待したい。

参考資料

1. 正木仁編, 機能性化粧品 IV, シーエムシー出版 (2006)
2. 猪居武編, 美容食品の開発と展望, シーエムシー出版 (2004)
3. 鈴木正人編, 老化防止・美白・保湿化粧品の開発, シーエムシー出版 (2001)
4. 松本二郎、溝口昌子編著, 色素細胞, 慶応大学出版会 (2001)
5. 神保孝一, フレグランスジャーナル, 9, 17-25 (2008)
6. 大口健司, フレグランスジャーナル, 9, 25-32 (2008)
7. 武田和久, 生化学, 75, 1444-1448 (2003)