

若松 一雅*1／伊藤 祥輔*1

脊椎動物では、黒から暗褐色のユーメラニンと黄色から赤褐色のフェオメラニンからなるメラニン色素が表皮、毛包、脈絡膜、虹彩、内耳などの組織に分布するメラノサイトで生成される。本稿では、この10年間でもっとも重要なトピックスと思われるdark CPDとNNTのメラニン生成に関与する新規な研究成果について詳細に解説する。

1) メラニン誘導体の化学励起はUV曝露長時間後にDNA光生成物を誘導する

1. はじめに

日光誘発性悪性黒色腫（メラノーマ）の変異は、シクロブタンピリミジン二量体（CPD）から生じる。DNA光生成物は通常、紫外線（UV）光子がチミン（T）またはシトシン（C）に吸収された後、ピコ秒後に生成する。驚くべきことに、メラノサイトでは、UVAまたはUVB曝露後UV照射が終わっても、少なくとも数時間CPDが生成し続けることがわかった。このCPDを“暗いCPD（dark CPD）”と呼ぶ。これらのdark CPDは、培養ヒト及びマウスのメラノサイト、並びにマウスの皮膚におけるCPDの大部分を占め、赤色髪の原因となるメラニンであるフェオメラニンを含む皮膚で最も顕著であった。そのメカニズムは、UVによるスーパーオキシド（ $O_2^{\cdot-}$ ）と一酸化窒素（ $NO^{\cdot}$ ）が結合してペルオキシナイトライト（ $ONOO^-$ ）

となり、電子を励起できる数少ない生体分子の1つとなるCPDが生じるというものである。このプロセスは“化学励起”と呼ばれ、下等生物における生物発光の源である。メラニンの断片で励起が起こり、UV光子のエネルギーを持ちながら、DNAへの無輻射エネルギー移動によってCPDを誘導する量子三重項状態が形成する。UVAとペルオキシナイトライトによりメラニンを可溶化後、核膜を透過させメラニンの侵入を可能にした。 $O_2^{\cdot-}$ や $NO^{\cdot}$ がメラニンを含む細胞の近傍で発生する場合、同様な化学反応が起こるはずであり、化学励起は内部組織の病因の引き金となる可能性がある。

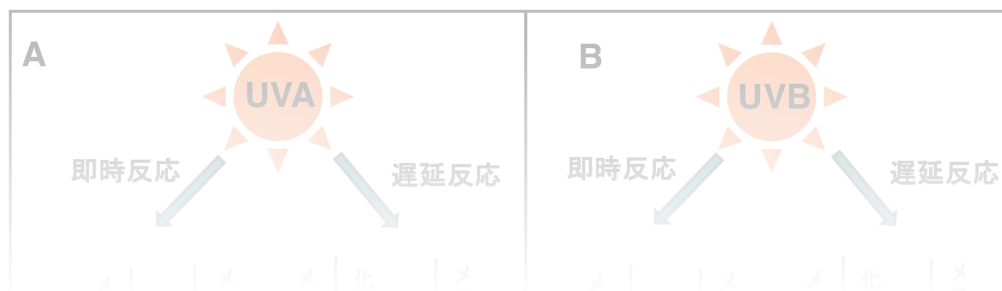
2. 結果と考察

2. 1. dark CPDの発生と光発がん

太陽紫外線（UV）への曝露は、メラノーマを含

むあらゆる形態の皮膚がんの主な原因である。メラノーマの少なくとも60~70%はUV被曝によるものと推定されている¹⁾。太陽から地表に到達する太陽光からのUVは、90-99%のUVA (320-400nm)と1-10%のUVB (280-320nm)で構成されている。そのうち、高エネルギーUVBは表皮ゲノムDNAに強く吸収され、2つの主要な光生成物、シクロブタンピリミジン二量体(CPD)と6-4型光産物(6-4PP)を生成し、直接DNA損傷をもたらす²⁾³⁾(図1)。UVBは二量体DNA光生成物の形成を効果的に誘導し、特にCPDを優先的に誘導する。一方、長波長のUVAはCPDと同様に間接的に酸化損傷を引き起こすことが知られている。DNA光生成物の生成を主に担っているのは、これらの光子である。CPDは主要なDNA光生成物であり、シトシン(C)を含むCPDはp53などの遺伝子にUVシグネチャー変異を引き起こす病変と考えられている。メラノサイトでは、メラニン、特にユーメラニンは、活性酸素種を消去

する能力を持ち、核とその内容物をUVによる障害から保護するシールドとして働くことから光保護作用があると考えられている。一方、フェオメラニンは感光性があり、DNA損傷やメラノーマ形成に寄与する活性酸素種を自発的に発生させることが知られている⁴⁾。したがって、メラニンは両刃の剣であると考えられる。Noonanら⁵⁾は、UVBによるメラノーマの発症はメラニンとは無関係で、直接的な変異原性DNA光産物6-4PPを誘導し、一方、UVAは照射直後にCPDと8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine (8-oxodG)を生成し、間接的な光酸化的DNA損傷を誘導することを報告した(図1)。遅延反応として、UVAはメラニン断片による化学励起によってメラニン色素に依存する大量のdark CPDを誘発し、メラノーマ形成につながる。即時反応としてのUVBは、変異原性CPDと6-4PPを生成し、メラニンとは無関係に直接DNA損傷とメラノーマ形成を引き起こす。照射後数時間で、メラニンはUVBを介した



これ以降の閲覧を希望の場合は、本誌をご購読ください。