

氏名(本籍地)	富田 英美 (静岡県)
学位の種類	博士 (学術)
学位記番号	博乙第 70 号
学位授与年月日	平成 23 年 3 月 16 日
学位授与の要件	昭和女子大学学位規則第 5 条第 2 項該当
論文題目	シベリアカラマツ抽出物の光線過敏症防御効果に関する研究

論文審査委員	(主査)	昭和女子大学特任教授	木村 修一
	(副査)	昭和女子大学教授	松本 孝
		昭和女子大学教授	大森 和子
		国立成育医療センター研究所移植免疫研究室室長	李 小康

論 文 要 旨

光線過敏症とは、普通量の太陽光線の照射により、異常な皮膚反応を生じる疾患の総称である。ポルフィリン症は、代謝異常により、内因性光増感物質のポルフィリンが体内に蓄積することによって発症する難治性の疾患である。皮膚に蓄積したポルフィリンに、日光曝露が加わると皮膚病変が発現する。物理的な遮光がポルフィリン症の進行を遅らせる最も有効な手段とされるなか、患者のQOLを向上させるための、対症療法薬や治療薬の開発が望まれている。

一方、私達の生活に身近な光線過敏症は、外因性光増感物質によって誘発される皮膚炎である。食物、医薬品、化粧品、大気汚染物質の中には、光線過敏症を起こす光増感物質が含まれていることがあり、これらを摂取し、日光に当たるとひどい日焼け様の皮膚炎を発症することがある。食品中に含まれることのあるフェオフォルバイドは、クロロフィルの分解産物で、ポルフィリンと類似構造をもつ光増感物質である。フェオフォルバイドは、ポルフィリンと同様に、可視光線を吸収して、活性酸素の一種である一重項酸素を生成し、細胞に傷害をもたらすことにより、光線過敏症を引き起こすことが明らかとなっている。

本研究は、フェオフォルバイドによる光線過敏症の防御物質を探索し、その作用機序を解明することで、外因性及び内因性光増感物質による光線過敏症の防御に役立てることを目的に行った。

研究は 3 章から構成されている。第 1 章では、光線過敏症の *in vitro* モデルと

して光溶血反応を用い、インドや中国などで民間療法に用いられている植物抽出物 11 種類について、光溶血防御効果の検討を行った。その結果、シベリアカラマツ抽出物 (SK) に最も強い光溶血防御活性が認められ、IC50 は、1.0 であった。SK における強い光溶血防御効果は、この抽出物の一重項酸素消去活性によるものであると考えられた。

第 2 章では、SK の光線過敏症効果を、モデル動物を用いて検討した。試験期間中、SK を 150 mg/kg/day 経口投与した Pheo+SK で群は、蒸留水のみを投与した Pheo (+) 対照群に比べ、フェオフォルバイドによって誘発される皮膚深部での炎症が軽減されることが判明した。また、病理組織からも、Pheo+SK 群の炎症は、皮膚の浅部に見られることが確認された。さらに、照射後 72 時間目に行った解剖から、Pheo (+) 対照群では、炎症が背筋にまで及んでいるラットが 6 割を占めたのに対し、Pheo+SK 群では全く認められないことが判明した。すなわち、SK の全身投与は、皮膚のみならず可視光線の到達する可能性がある筋肉などの組織でも、フェオフォルバイドの光毒性によってもたらされる炎症反応を抑制するのに有効であることが示唆された。

さらに、Pheo (+) 対照群の病理組織を詳しく観察したところ、皮下組織周辺に、広範囲にわたる出血がみられ、また真皮層の血管中には、変形した数々の赤血球が認められた。このことから、フェオフォルバイドによる皮膚炎は、血管の破壊と血栓の形成によってもたらされる皮膚組織の壊死が原因で発症するという、新たな発症メカニズムが示唆された。

第 3 章では、SK による光線過敏症防御機序の解明を RT-PCR を用いて行った。Pheo+SK 群の脾臓では、Pheo (+) 対照群に比べ、炎症性サイトカイン (TNF- α 、IFN- γ) および誘導型一酸化窒素合成酵素 (iNOS) の発現が抑制される傾向にあった。SK は、TNF- α および iNOS によって誘導されるプロスタグランジン E2 および一酸化窒素の産生を抑制することで、血管の拡張を防ぎ、光増感物質や免疫系細胞の血管外流出を妨げて、皮膚組織の炎症を軽減しているのではないかと考えられた。

本研究では、モデル動物において、SK の経口摂取がフェオフォルバイドによって誘発される光線過敏症の防御に有効であることが示された。SK は、食品や光線力学療法の副作用によって引き起こされる光線過敏症のみでなく、フェオフォルバイド様光増感物質の蓄積によっておこる、ポルフィリン症の症状の改善にも役立つものと考えられる。また、光増感剤は、がんや加齢黄斑変性などの治療にも積極的に用いられるようになってきているが、治療後体内に残存する光増感剤が、光線過敏症を引き起こすことがあり、問題となっている。これらの副作用に対しても、SK の抑制作用が期待される。