

氏 名 (本籍)	岩 井 一 郎 (東 京 都)
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	博 乙 第 2551 号
学位授与年月日	平成 23 年 6 月 30 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
審 査 研 究 科	人間総合科学研究科
学 位 論 文 題 目	タンパク質のカルボニル化が角層性状に及ぼす影響

主	査	筑波大学教授	博士 (医学)	関 堂 充
副	査	筑波大学教授	理学博士	石 井 哲 郎
副	査	筑波大学教授	理学博士	岡 村 直 道
副	査	筑波大学准教授	博士 (医学)	川 内 康 弘

論 文 の 内 容 の 要 旨

(目的)

皮膚角層にて代表的な酸化タンパク質であるカルボニル化タンパク質レベルを検討し、乾燥との関連について検討する。さらに角層タンパク質のカルボニル化が角層機能に与える影響について検討する。

(対象と方法)

乾燥を特徴とする皮膚疾患であるアトピー患者および乾癬患者皮疹部より角層最外層を粘着テープにより採取し、カルボニル蛋白を蛍光ヒドラジドでラベルした。蛍光顕微鏡画像の蛍光輝度よりカルボニル蛋白レベルを算出し、無疹部角層より採取したものと比較した。in vivo にてヒト前腕内側部を次亜塩素酸処理し一日後の角層水分量を電氣的に評価し、また粘着テープによる角層の採取およびタンパク質カルボニル化レベルを同様に算出した。次に粘着テープで採取したヒト角層を次亜塩素酸あるいは過酸化脂質に由来するアルデヒドであるアクロレイン処理し、角層カルボニル化タンパク質レベルの変化を検討した。更に、角層タンパク質がカルボニル化するメカニズムを検討するため、酸化処理時に様々なアミノ酸を共存させその影響を検討した。水分保持力への影響を検討するため、皮膚全層あるいはケラチンゲルをアクロレイン処理し、乾燥過程における角層及びゲル表面部の経時水分量変化を電氣的に評価した。更に角層シートをアクロレイン処理し、角層の可視光全透過率、赤外分光スペクトルおよび透過型電子顕微鏡像の変化を観察し角質構造への影響を検討した。また角層と強く相互作用している結合水量を示差走査熱量計にて測定し、アクロレイン処理が角層と水との相互作用性に及ぼす影響について検討した。

(結果)

アトピー患者と乾癬患者の皮疹部から採取した角層では、無疹部角層よりカルボニル化蛋白レベルが高かった。ヒト皮膚を次亜塩素酸により in vivo で酸化処理すると、角層のカルボニル化レベルが増加すると共に角層水分量が低下した。in vitro でのアクロレイン処理により角層カルボニル化蛋白が増加し、一部はリジンやヒスチジンなどの塩基性アミノ酸により防御された。アクロレイン処理により角層およびケラチンゲル表面の水分保持力低下、角層全透過率低下、全反射赤外分光スペクトルのアミド I 領域の変化が観察され、透過型電子顕微鏡観察においてケラチン線維画像の観察が困難になった。またアクロレイン処理により、

角層に含まれる結合水量が低下した。

(考察)

アトピー性皮膚炎や乾癬皮疹部では炎症や抗酸化物質の減少などによる酸化ストレスの増加により、角層カルボニル化タンパク質レベルが増加し、これが原因となって角層水分保持力が低下し、角層水分量が低下している可能性が推測された。アクロレインによる角層水分保持力の低下と同様の現象がケラチンゲルでも観察されることから、角層内のケラチン線維のカルボニル化がアクロレインによる角層水分保持力低下の一因と考えられた。皮疹部角層における白く不透明な外観の一因として、水分量の低下に加えて角層タンパク質のカルボニル化によるケラチン繊維構造の変化が考えられた。ケラチン繊維構造の変化およびケラチン線維と水が引きつけあう力の現象がアクロレイン処理によって角層水分保持力が低下する一因として考えられた。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文では皮膚の老化、劣化というメカニズムを調べるため、角層に存在するタンパク質のカルボニル化に着目した実験を行っている。皮膚乾燥疾患を有する患者より非侵襲的に採取した検体におけるカルボニル化タンパクの増加、実験的に酸化ストレスを与えることによる角層カルボニル化タンパクの増加および角質水分量の低下、構造の変化を示している。酸化ストレスにより角層タンパク質がカルボニル化すると、ケラチン線維の構造が変化し、水とケラチンとの相互作用性が低下して角層水分量が低下する可能性を示唆している。今後、皮膚の老化や損傷に関する治療につながる可能性がある価値ある研究と考えられる。

平成 23 年 4 月 18 日、博士（医学）学位論文審査専門委員会において審査委員全員出席のもとに学力の確認を行い、論文について説明をもとめ、関連事項について質疑応答を行った結果、審査委員全員によって合格と判定された。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。