

【187】

氏 名（本籍）	つる 鶴	だ 田	あき 明	のり 稚	（鹿児島県）
学 位 の 種 類	博 士（生物資源工学）				
学 位 記 番 号	博 甲 第 3734 号				
学位授与年月日	平成 17 年 3 月 25 日				
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当				
審 査 研 究 科	生命環境科学研究科				
学 位 論 文 題 目	天然物由来の毛周期制御物質に関する研究				
主 査	筑波大学教授		農学博士		前 川 孝 昭
副 査	筑波大学教授		農学博士		佐 竹 隆 顕
副 査	筑波大学教授		農学博士		富 田 文一郎
副 査	筑波大学教授		博士（理学）		田 中 俊 之
副 査	筑波大学助教授		農学博士		杉 浦 則 夫
副 査	（独）産業技術総合研究所総括研究員		薬学博士		岡 修 一

論 文 の 内 容 の 要 旨

本論文は、循環型社会の形成を目指した技術開発の一環として、生物資源由来の物質を育毛剤として有効利用するための基礎研究である。脱毛症の約 95%を占める男性型脱毛症では、毛周期が休止期から成長期へ移行しない「毛周期－休止期の長期化」や、成長期から退縮期へ早期に移行する「毛周期－成長期の短縮」といった、毛周期の異常がみられる。これらの毛周期異常を改善することが可能な物質を生物資源から見出すことを目的とし、2通りの戦略で研究を進めた。

その第 1 は、「毛周期－休止期の長期化」の改善を目指し、独自に採取した生物資源から新規育毛剤の候補物質を見出すための探索研究である。毛包上皮細胞の増殖活性を指標に、食品、食品工場廃液、植物および微生物等の生物資源について隈なくスクリーニングした結果、検体 M18, M177 および M289 の 3 検体（いずれも微生物の培養上清）が選定された。それぞれの検体について、活性本体（毛包上皮細胞増殖促進物質）の精製を行った。検体 M177 および M289 中の毛包上皮細胞増殖促進物質を単離することは困難であった。一方、検体 M18（*Bacillus* sp. M18 の培養上清）中の毛包上皮細胞増殖促進物質の単離に成功し、N 末端からグリシン（G）、プロリン（P）、イソロイシン（I）、グリシン（G）、セリン（S）の 5 つのアミノ酸残基で構成されるペンタペプチドであることを明らかにした。これらペンタペプチド（GPIGS）は、毛周期が休止期のマウスにおいて発毛促進作用を示した GPIGS は毛包上皮細胞と同様、表皮細胞に対しても増殖促進作用を示した。一方、真皮繊維芽細胞および毛乳頭細胞の増殖に対しては何ら影響を及ぼさなかった。毛包上皮細胞と表皮細胞は共に上皮系細胞に分類されることから、GPIGS は上皮系細胞に対して選択的に増殖促進作用を示す可能性が示唆された。従って、GPIGS は無差別な細胞増殖促進作用を示す可能性が低いと考えられ、副作用の少ない塗布剤として開発可能であると推察された。GPIGS で処理した毛包上皮細胞では、用量依存的な Akt のリン酸化が認められた。また、GPIGS の細胞増殖促進作用は、PI-3K の阻害剤である LY294002 により抑制された。これらのことから、GPIGS の刺激による細胞増殖促進作用には、PI-3K/Akt 経路の活性化が必要であることが明らかとなった。以上の結果から、*Bacillus* sp. M18 由来のペンタペプチ

ド (GPIGS) は、育毛剤として有用である可能性が高いと考えられた。

第2の戦略は、生物資源由来の物質を「毛周期－成長期の短縮」の改善に有効利用することを目指し、「毛周期－成長期の短縮」に対する薬効発現の作用点を見出すための基礎研究である。男性型脱毛症における「毛周期－成長期の短縮」は、男性ホルモンの作用により誘発されることが報告されているが、男性ホルモンがどのようなメカニズムで「毛周期－成長期の短縮」を誘発しているかはほとんど解明されていない。そこで本研究では、男性ホルモンが「毛周期－成長期の短縮」を引き起こすメカニズムに関して、「男性ホルモンは、肥満細胞においてTNF- α などのアポトーシス誘発因子の放出を促進させることによって毛周期－成長期を短縮させる」という仮説を立て、この仮説を証明するための一端として、Src-TrkA間の相互作用（下線部）を検討した。その結果、活性型SrcはNGF刺激によりGrb2を介してTrkAに接近し、TrkAのリン酸化を増強することが明らかとなった。このことから、前述の仮説においてこれまで不明であった「Srcの活性化を介してTrkAを刺激」を実証することができ、SrcやTrkAが薬効発現の新たなターゲット分子となる可能性が示唆された。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は男性型脱毛症の約95%を占める毛周期異常を改善することが可能な物質を生物資源から見出すことを目的としたものである。毛周期には「毛周期－休止期」及び「毛周期－成長期」がありそのうち前者の長期化を改善するための新規育毛剤の候補物質の探索である。後者の短縮の改善では、男性ホルモンの作用メカニズムを明らかにすることを試みている。

「毛周期－休止期の長期化」の改善を目指し、毛包上皮細胞の増殖活性を指標に、食品、食品工場廃液、植物および微生物等の生物資源について隈なくスクリーニングした結果、検体M18、M177およびM289の3検体（いずれも微生物の培養上清）を選定し、活性本体（毛包上皮細胞増殖促進物質）の精製を行った結果検体M18（*Bacillus* sp. M18の培養上清）中の毛包上皮細胞増殖促進物質の単離に成功した。これはN末端からグリシン（G）、プロリン（P）、イソロイシン（I）、グリシン（G）、セリン（S）の5つのアミノ酸残基で構成されるペンタペプチドであることを明らかにした。これらペンタペプチド（GPIGS）は、毛周期が休止期のマウスにおいて発毛促進作用を示した。GPIGSは毛包上皮細胞と同様、表皮細胞に対しても増殖促進作用を示した。GPIGS刺激による細胞増殖促進作用は、PI-3K/Akt経路の活性化が必要であることを明らかにした。この結果から、*Bacillus* sp. M18由来のペンタペプチド（GPIGS）は、育毛剤として有用であるとしている。

「毛周期－成長期の短縮」に対する薬効発現の作用点を見出すために「男性ホルモンは、肥満細胞においてSrcの活性化を介してTrkAを刺激し、TNF- α などのアポトーシス誘発因子の放出を促進させることによって毛周期－成長期を短縮させる」という仮説を立て、この仮説を証明するために、Src-TrkA間の相互作用を検討した結果、活性型SrcはNGF刺激によりGrb2を介してTrkAに接近し、TrkAのリン酸化を増強することを明らかにした。このことは、これまで不明であったSrc-TrkA間の相互作用を実証し、SrcやTrkAが薬効発現の新たなターゲット分子となることを明らかにした。

以上のように毛周期異常を改善する物質の探索およびこの異常に関係する男性ホルモンの肥満細胞内における作用機序の一部を解明し、薬効発現のターゲット分子を推定したことは生物資源科学や生物資源工学の分野に貢献すると評価できる。

よって、著者は博士（生物資源工学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。