

氏名(本籍)	矢作彰一(埼玉県)			
学位の種類	博士(生物工学)			
学位記番号	博甲第5757号			
学位授与年月日	平成23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	皮膚および毛髪上皮組織の分化制御におけるリゾリン脂質の役割と香粧品への応用			
主査	筑波大学教授	理学博士	繁森英幸	
副査	筑波大学教授	農学博士	杉浦則夫	
副査	筑波大学教授	工学博士	王碧昭	
副査	筑波大学准教授	博士(学術)	中島敏明	

論文の内容の要旨

皮膚および毛髪トラブルの多くは、これら器官を構成する表皮系細胞の機能不全が原因である。表皮系細胞は、分化・成熟を経て、最終的に体の最外層に存在する毛髪や角層を形成する。そのため、表皮系細胞の機能不全には、分化・成熟プロセスの制御不全が深く関与する可能性が示唆される。そこで本研究では、1) 表皮系細胞の分化・成熟過程を制御する生理活性物質の同定とそのメカニズム解析、ならびに2) 同定した生理活性物質あるいはその作用による皮膚および毛髪トラブルの改善効果の評価、を目的とした。

近年、リゾホスファチジン酸(LPA)が表皮細胞の分化機構に対して何らかの作用を示すことが示唆されている。しかしながら、細胞分化制御におけるLPAの詳細な役割について解析された報告はない。そこで、候補物質としてLPAに着目し、分化制御における作用機序の解明を行った。その結果、LPAが細胞内カルシウム濃度の増加やカルシウム依存性の各種細胞内情報伝達系を駆動し、最終的に表皮細胞の分化・成熟に関わる遺伝子群の発現を制御していることを見出した。また、細胞分化に伴って発現が進化する因子群のうち、皮膚の保湿機能に関与するfilaggrinタンパク質および皮膚のバリア機能に関与するセラミド合成酵素、ならびにタイトジャンクション構成タンパク質群も、LPAによって発現誘導されることを確認した。すなわち、LPAを外用剤として用いることにより、肌の保湿作用あるいは荒れ肌改善作用を示すことが期待され、香粧品用途としての新規薬効成分として有用であると考えられた。しかしながら、高純度のLPAの工業的な生産には非常にコストがかかり、また香粧品製剤中での安定性に懸念があった。そこで、大豆由来レシチンを出発原料として、高濃度のLPAを含有するリゾリン脂質(LPL)を工業的に合成した。工業生産したLPLを用いた臨床試験においては、0.2% LPLを配合した製剤を6週間連用することにより、皮膚表面水分量は有意に増加し、経皮水分蒸散量(TEWL)は有意に抑制され、肌状態が改善された。

一方、LPAは毛髪の表皮系細胞である毛母細胞においても、その分化・成熟過程に関わる重要な因子であることが示唆されている。また、LPAはケラチン付随タンパク質(KAP)からなる構造タンパク質の発現制御にも関与することが示唆されるが、構造タンパク質の発現順序がどのように調節されているかは明らかではない。そこで、構造タンパク質自身が生理活性を有し、毛髪分化に直接的に関与している可能性を予想し

た。特に遺伝子数の多いKAPに注目し、アミノ酸多重アライメントによる解析を行った結果、各KAPグループにおいて特徴的な保存領域の存在が複数認められた。そこで、特に高頻度で出現する保存された繰り返し配列を複数抽出してペプチドを合成し、マウスの体毛形成に対する作用を評価した。その結果、high sulfur型およびhigh glycine/tyrosine型のKAP由来ペプチドに、高い体毛形成促進作用を認めた。しかしながら、最終的に化粧品に応用することを目的とした場合、ペプチドを薬剤として用いることはコストおよび安全性の面で懸念される。本研究において、我々はKAP遺伝子のプロモーター領域の同定にも至ったが、いくつかのアミノ酸がそれらの転写活性が増大することが報告されている。そこで、保存領域を構成するアミノ酸を含有するローションを調製し、ヒト毛髪成長に対する作用を評価した。その結果high glycine/tyrosine型KAP由来アミノ酸混合物の連用により、毛髪直径が有意に増大した。

本研究を通じて、皮膚および毛髪を構成する表皮系細胞には、共にLPAに介在される分化・成熟メカニズムが存在することが見出され、またLPAにより発現調節される因子群は皮膚および毛髪の状態改善に対して有益に作用することが示された。

審査の結果の要旨

本研究は、リゾファチジン酸（LPA）等のリゾリン脂質が皮膚および毛髪上皮組織の分化制御に果たす役割とそれらの物質の化粧品への応用について調べた報告である。

まず、LPAが表皮細胞の分化・成熟に関わる遺伝子群の発現を制御していることを見出し、皮膚の保湿機能に関与するタンパク質および皮膚のバリア機能に関与するセラミド合成酵素類も発現誘導されることを示した。しかしながら、高純度のLPAの工業的な生産には非常にコストがかかることから、大豆由来レシチンを出発原料として、高濃度のLPAを含有するリゾリン脂質（LPL）を工業的に合成する手法を開発したことは評価に値する。

次に、LPAはケラチン付随タンパク質（KAP）からなる構造タンパク質の発現制御にも関与することから、KAPに注目し、アミノ酸多重アライメントによる解析の結果から、high sulfur型およびhigh glycine/tyrosine型のKAP由来ペプチドに、高い体毛形成促進作用を見出した。しかしながら、最終的に化粧品に応用することを目的とした場合、ペプチドを薬剤として用いることはコストおよび安全性の面で懸念される。そこで、保存領域を構成するアミノ酸を含有するローションを調製し、ヒト毛髪成長に対する作用を評価した結果、high glycine/tyrosine型KAP由来アミノ酸混合物の連用により、毛髪直径が有意に増大することを見出した。

以上の結果から、皮膚および毛髪を構成する表皮系細胞には、共にLPAに介在される分化・成熟メカニズムが存在することを見出し、またLPAにより発現調節される因子群は皮膚および毛髪の状態改善に対して有益に作用することを示した。したがって、本研究成果は生命産業の発展に大いに寄与するものと考えられる。

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