

論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨の公表

学位規則第 8 条に基づき、論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨を公表する。

フリガナ 氏名	タナカ コウスケ 田中 公輔		授与番号 甲 第 1357 号
学位の種類	博士(薬学)	授与年月日	2019 年 9 月 25 日
学位授与の要件	本学学位規程第 18 条第 1 項該当者(学位規則第 4 条第 1 項)		
博士論文の題名	皮膚科学における新規評価系の構築と素材開発		
審査委員	(主査) 稲津 哲也 (立命館大学薬学部教授)	藤田 隆司 (立命館大学薬学部准教授)	
	鈴木 健二 (立命館大学薬学部教授)		
論文内容の要旨	<p>皮膚は、外的因子である病原体や、各種抗原に対するバリア機能を有しているばかりでなく、内的環境と外的環境を調節する重要な臓器である。皮膚科学において、最も重要な外的因子は紫外線である。本論文の第 1 章では、まず紫外線に应答し発現減少する遺伝子を網羅的に解析し、皮膚バリアタンパク質:フィラグリン(Filaggrin: Flg)が同定されている。紫外線によって発赤が認められるよりも極めて早い段階で、Flg の発現の低下が生じた。皮膚でのビタミン D<sub>3</sub> の有益な代謝を除いては、社会的にも予防的観点からも、皮膚バリア機能を改善するために、積極的に紫外線対策をとることが推奨されている。紫外線障害を解決する化合物として、キサントフィル類のフコキサンチン(FX)が、紫外線による発赤と Flg の発現を低下させることを明らかとした。これらの作用は、抗酸化物質である N-アセチルシステイン、ビタミン A ないしはステロイド化合物によっては再現されなかった。詳細な作用メカニズム解析の結果、FX は Cdx1 の発現亢進を介して Flg 発現を誘導することがわかった。従って、FX は紫外線による刺激から防御するタンパク質を誘導することによって、皮膚バリアを強化する作用があることが示唆された。</p> <p>一方、体の内側から皮膚に影響する因子(内的因子)として、糖化最終産物があげられる。糖は生体維持に欠かせないが、生活習慣の悪化に伴い、過剰な高血糖がもたらされると、あらゆる組織のタンパク質が糖化され、タンパク質本来の機能に障害を与える。本論文の第 2 章では、糖化最終産物のうち最も豊富に存在するカルボキシメチルリジン: N<math>\epsilon</math>-(carboxymethyl)lysine (CML)の発毛イベントに及ぼす影響を論じている。皮膚障害のモデルは、単純に老化させた実験動物を用いるほかは手段がなかった。糖化最終産物の組織への蓄積は、最終的には骨組織の脆弱化及び骨折をもたらす。腎臓や網膜にも悪影響をもたらす。本論文では、糖化最終産物の蓄積が認められる皮膚において、発毛イベントに焦点をあてており、糖化最終産物の蓄積が認められる初期における皮膚障害をモデル化している。モデルでは、CML を皮膚に投与した結果、発毛障害がもたらされることを示している。</p>		

	<p>発生期における hair placode 形成期には、NF-<math>\kappa</math>B 経路に依存して形態形成因子である Sonic hedgehog (Shh)の発現上昇が起こる。生体モデルでの CML による発毛障害もまた、Shh の発現抑制に起因することが示唆された。培養細胞を用いた解析では、CML は CML の受容体である receptor for advanced glycation endproducts (RAGE)に依存的に Shh の発現を抑制し、一方、NF-<math>\kappa</math>B 経路に非依存的に Shh 発現を調節していた。また、CML によって毛球部の凝集が阻害されることが重要な発毛イベント障害の作用点であることを示した。</p> <p>本研究では、皮膚老化における内的・外的要因に着目して、新規評価系の構築と素材の開発を成し得、新たな発症機序を提案できていた。</p>
<p>論文審査の結果の要旨</p>	<p>本論文は、新規評価系の構築において、薬理的・分子生物学的解析が複合的に応用され、研究展開されている。動物実験から得られた成績をもとに、メカニズムを探求するために培養細胞を用いた評価系も構築され、精緻な研究が進められており、それぞれの評価系は新規性があると考えられる。天然化合物を用いた素材開発の実施例も記され、実用性が見込まれ評価できる。</p> <p>本論文の審査に関して、2019年7月5日(金)17時00分から18時10分まで、サイエンスコア2階 演習室202において公聴会を開催し、学位申請者による論文内容の説明の後、審査委員による発表内容に関する口頭試問、公聴会参加者による研究内容に対する質問を受けた。各審査委員ならびに公聴会参加者からの質問は、新規評価系と素材開発の具体的なものの確認、フコキサンチンとその類似物の作用点や相違点、CML の生体応答の妥当性や免疫惹起性の有無、Cdx1 の発現分布と皮膚での発現の重要性、利益相反の有無等、活発な質疑応答が行われ、いずれの質問に対しても学位申請者の回答は適切であった。</p> <p>以上の結果を踏まえ、審査委員会は、本論文が本研究科の博士学位論文審査基準を満たしており、博士学位を授与するに相応しい水準に達しているという判断で一致した。</p>
<p>試験または学力確認の結果の要旨</p>	<p>本論文の審査に関して、2019年7月5日(金)17時00分から18時10分まで、サイエンスコア2階 演習室202において公聴会が実施された。</p> <p>学位申請者は、本学学位規程第18条第1項該当者であり、主査及び副査は、論文内容及び公聴会での質疑応答を通して、学位申請者が十分な学識と、博士学位に相応しい能力を有していることを確認した。</p> <p>以上の諸点を総合し、学位申請者:田中公輔に対し、本学学位規程第18条第1項に基づいて、「博士(薬学 立命館大学)」の学位を授与することが適当と判断する。</p>