

博士論文要旨

論文題名：皮膚科学における新規評価系の構築と素材開発

立命館大学大学院薬学研究科
薬学専攻博士課程
タナカ コウスケ
田中 公輔

ヒトの皮膚は、外的因子である病原体や、各種抗原に対して機械的抵抗性を伴ったバリア機能を有しており、生体防御における内的環境と外的環境の重要な境界として機能している。日光に含まれる紫外線（UV）は、皮膚の損傷を誘発することで、しわ、たるみ、キメの低下、およびシミの発症につながる。一方で、内因性因子である終末糖化産物（AGEs）の皮内蓄積は、皮膚弾性や、毛包形成などの皮膚機能にも影響を及ぼす。しかし、これら現象の正確なメカニズムは明らかにされていない。本研究では、UV照射による皮膚損傷を改善するために、UV感受性遺伝子を検討し、糖化における Sonic hedgehog（Shh）と毛包形成の関係を明らかにするために、新規評価方法を設計した。

第1章では、フコキサンチン（FX）のUV誘発性皮膚炎に対する保護作用と、Filaggrin（Flg）の発現低下の調節機構について報告する。FXは、海藻に濃縮されるカロテノイドの1種であり、抗酸化活性や、プロビタミンA様の生理活性を持つ。皮膚へのUV照射によって誘発された皮膚損傷と、即時的なFlg遺伝子の発現低下は、FXによって回復することを見出した。しかし、強力な抗酸化剤であるN-acetylcysteine、レチノイン酸、およびステロイド性抗炎症剤のクロベタゾールには同様の作用を見出すことは出来なかった。次に、FXの作用機序を検討するために、Flg遺伝子プロモーター解析を行った。その結果、FXは、Caudal-related homeobox 1（Cdx1）転写因子の誘導を介してFlg遺伝子プロモーター活性を高めることで、UV照射によるFlg遺伝子の発現低下を抑制していることを明らかにした。以上から、1) Flgは、UV照射による皮膚損傷の感受性遺伝子であること、2) FXは、Cdx1-Flg経路の活性化を介した皮膚損傷の改善作用を有することを見出した。

第2章では、AGEsの1つであるNε-(carboxymethyl)lysine (CML)が毛包形成に及ぼす影響とその作用機序について報告する。CMLは、加齢とともに皮内に蓄積し、皮膚機能の低下に繋がることが報告されている。今回の研究では、CMLを皮内注射することで、簡便に皮内蓄積モデルを構築し、発毛障害を誘導した。毛球部での細胞凝集性の抑制機構を見出し、その分子機序を解析したところ、CMLは、RAGEを介したNF-κB非依存的なShhの発現抑制を引き起こすことを明らかにした。

今回得られた知見は、薬物開発や皮膚科学における代謝異常研究に有用であると考えられる。

Abstract of Doctoral Dissertation

Title: Development of novel evaluation methods and materials in dermatology

Doctoral Program in Pharmacy
Graduate School of Pharmacy
Ritsumeikan University
タナカ コウスケ
TANAKA Kosuke

Human skin is a protective anatomical barrier and acts as an important defense between internal and external environments. Ultraviolet (UV) irradiation from sunlight induces photodamage of the skin, resulting in wrinkles, laxity, coarseness, and mottled pigmentation. The accumulation of endogenous diabetic advanced glycation endproducts (AGEs) also influences skin functions, such as elasticity and hair follicle formation; however, the precise mechanisms of this influence have not been clarified. To examine UV-sensitive genes that improve skin sunburn and to clarify the relationship between Shh and hair bulb formation in glycation, I designed novel evaluation methods.

In Chapter 1, I show the protective and therapeutic effects of fucoxanthin (FX) on UV-induced skin flare accompanied by downregulation of filaggrin (Flg). FX is one of the carotenoid enriched in marine plants, and possesses bioactive characters such as anti-oxidation and provitamin A. The skin flare and Flg gene downregulation induced by UV were restored by FX, but not by N-acetylcysteine, retinoic acid, or clobetasol. Flg gene promoter analysis revealed that FX induced the Cdx1 transcription factor, and stimulated Flg gene promoter activity, and that Cdx1 positively regulated the Flg gene. Therefore, I hypothesize that 1) Flg is a sensitive molecule for UV damage in skin, and 2) FX would be a beneficial treatment for UV-induced skin flare through activation of the Cdx1–Flg axis.

In the chapter 2, N ϵ -(carboxymethyl)lysine (CML), one of AGEs, is produced by glycation of protein, and accumulated CML in the skin. In the current study, I revealed that CML inhibits Shh expression in a receptor for AGEs-dependent and NF- κ B-independent way.

These findings will be helpful to drug development and dermatology research.