

(様式 1 1)

博士学位論文審査結果要旨

西暦 2021 年 1 月 25 日

研究科、専攻名 バイオメディア情報研究科 バイオニクス専攻

学位申請者氏名 遠藤 香凜

論文題目 表皮細胞、色素細胞、真皮線維芽細胞の相互作用に着目した光老化皮膚形成に関する基礎的研究とその解決策の提案

審査結果の要旨

令和2年1月14日に東京工科大学において学位申請者 遠藤香凜さんの学位審査公開発表会が開催され、以下の要旨に示す博士論文に関する発表と関連する質疑応答が行われた。

本研究では、皮膚の光老化の外観的特徴であるシワ、タルミおよび色素斑の発生における皮膚構成細胞間の相互作用の存在を明らかにし、新たな進行機序の存在を見出した。さらにその進行機序に対するトラネキサム酸の改善効果を明らかにし、トラネキサム酸の新規の効能効果を見出した。また、色素斑の発生における色素細胞と表皮細胞の相互作用に注目して赤カボチャ種子より得られたエキス、さらには α -トコフェロール脂肪酸エステルの色素斑発生抑制作用を明らかにした。

第1章では、UVA を連続照射した線維芽細胞の形質変化を明らかにし光老化モデル線維芽細胞として以後の研究に使用可能であるかについての検証を行った。UVA を 3 J/cm^2 の照射強度にて1日1回、4日間連続照射した線維芽細胞は SA- β -ガラクトシターゼの陽性細胞の増加、細胞内レドックスを制御する Nrf2 と抗酸化関連遺伝子である γ GCS、CAT、HOMX1 も有意な発現低下に由来すると考えられる細胞内 ROS レベル、カルボニルタンパクレベルの増加を示した。さらに、複数回 UVA 照射した線維芽細胞では、オートファジー能の低下、コラーゲン、および弾性線維形成低下が確認され、これらの線維芽細胞の形質は、すでに報告されている光皮膚老化より単離した線維芽細胞の形質と一致を示し、光皮膚老化の組織学的変化の誘導を示唆したことから、この細胞を光老化モデル線維芽細胞として以下の研究に用いている。

第2章では、光老化モデル線維芽細胞の線維形成能の低下に恒常的かつ過剰に分泌される PGE₂ が関与していることを明らかにし、PGE₂ の合成阻害作用が報告されているトラネキサム酸 (TA) が PGE₂ の合成、分泌抑制作用を介した新たなアンチエイジング効果を持つことを示した。

第3章では、光老化モデル線維芽細胞の恒常的かつ過剰に分泌される PGE₂ が、色素細胞の色素産生亢進を誘導したことから、これまであまり議論されてこなかった色素斑形成における線維芽細胞の関与を明らかにした。さらに TA は、光老化モデル線維芽細胞の PGE₂ の合成、分泌抑制作用を介した色素斑形成に対する新たな色素産生抑制作用を示すことを明らかにした。

第4章では UVB 照射によるメラノソーム (MS) の表皮細胞への移送には ROS が関与していることを見出した。ROS は α -MSH の合成、分泌を亢進することから α -MSH 前駆タンパクである POMC が MS の表皮細胞への移送亢進することを明らかにし、その移送を西洋カボチャ (*Cucurbita maxima*) 種子エキス (RPS) が抑制することを見出した。さらに、その作用機序として、RPS が細胞内酸化システムである Nrf2 シグナルを活性化し、細胞内抗酸化機能を強化していることを明らかにした。

第5章では、抗酸化作用を有する脂溶性ビタミンEの誘導体であるVE-FAがUVB曝露による表皮細胞への蛍光ビーズの取り込み抑制と、色素細胞の活性化を阻害する結を見出している。

本学位論文研究では、光により加速される皮膚老化の皮膚に存在する細胞間の相互作用の存在、これまで見出されていなかった真皮線維芽細胞を中心とした相互作用の存在を明らかにし、さらに、その相互作用を妨げることにより皮膚老化を予防、改善する素材の提案が行われた。本研究の成果は、高齢化社会に向かう我が国の高齢者に若々しく健やかな皮膚の維持を提供し、高齢者へ高いADLやQOLを提供することにつながることを期待される。

本研究は先行研究にはないオリジナリティーの高い研究であり、この内容は関連学会において英文論文掲載4件、査読付き国際会議発表2件を行い当該分野において学術的価値が認められている。本論文の公開発表会における審査及び口頭試問の結果、学位審査の結果、論文タイトルの修正を含めた若干の修正はあるが博士（工学）の学位に値するものであり、申請者の論文審査および最終試験を合格と認める。

審査委員 主査

東京工科大学 教授 正木 仁