

氏名・本籍	敵 向紅（兵庫県）
学位の種類	博士（理工学）
報告番号	乙第43号
学位授与の日付	平成28年3月31日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当者
論文題目	The studies of skin aging and anti-aging —New mechanism and efficacious biofunctional ingredients—
審査委員	(主査) 教授 西方 敬人 (副査) 教授 川上 純司 (副査) 准教授 長濱 宏治

論文内容の要旨

皮膚は人体最大の臓器であり、外部刺激や環境因子から生体内部を防御する上で重要な役割を担う。その皮膚老化は、外見に影響を与えるだけでなく、生体防御機構の乱れとして一連の疾患を引き起こし、個人の生活の質（QOL; Quality of Life）の低下をもたらすことから、皮膚老化の進行を制御することがますます重要となっている。そこで、皮膚老化に大きく影響する要素を解明し、それぞれの要素の皮膚老化メカニズムを分子生物学的に解析することで、皮膚に対するアンチエイジング効果を持つ生体機能性成分の作用機序について理解することを目的として研究を行った。

はじめに、皮膚老化過程を経年的に調査することが被験者の個人差などを排除できる有効な調査方法であることを示し、その経年的な疫学調査から、肌理、シワ、シミの三点が皮膚の見た目の老化にとって最も重要な要素だと認めるとともに、皮膚老化の有効な指標となることを示した。

そこでまず、肌理に関わる角化細胞に対してバリア機能を高める効果があるとして知られる *Opuntia ficus-indica* 抽出物 (OFIE) の作用について検討を行った。その結果、OFIE は AhR-Nrf2-NQO1 (アリール炭化水素受容体-NF-E2 関連因子-NAD(P)H 酸化還元酵素、キノン 1) 経路を活性化することで抗酸化作用を持つことが示された。さらに、OFIE がフィラグリンやロリクリンの発現を AhR 依存的に増強することで皮膚バリアを保護することを示した。

さらに、ヒトの老化した真皮および若い真皮におけるマイクロ RNA の発現を網羅的に比較するとともに、生体機能性成分によるマイクロ RNA 発現様式への影響を調べた。その結果、miRNA 34 および 29 が、線維芽細胞の老化および細胞外マトリックスの再構築を制御する上で中心的な役割を果たし、シワの形成に関与することが明らかとなった。

最後に、角化細胞におけるメラニンの生物学的作用を明らかにするため、単純化細胞モデルを構築し、生体機能性成分を評価したところ、ナイアシンアミドおよびトリプシン阻害剤が角化細胞におけるメラニン取り込みを抑制することが示された。さらに、取り込まれたメラニンは角化細胞の細胞周期を停止させ、色素細胞の機能を抑制することが知られる Dickkopf 1 遺伝子の発現低下を引き起こすことが明らかとなった。

これらの結果は、皮膚老化要素に影響を与える角化細胞および線維芽細胞の働きについて新たな知見を提供するものであり、ヒトにおける皮膚老化の抑制に向けた新たな戦略を立てるうえで大きな示唆を与えている。さらに、生体機能性成分が持つ皮膚老化要素に対する有効性をより強固にサポートしている。これらの成果は、今後の新たな皮膚アンチエイジング技術の開発を通して、肌理の乱れ、シワやシミといった多くの人の皮膚老化への懸念を解消し、高齢化社会における人々のQOLの向上に資するものと期待される。

審査結果の要旨

申請者は、皮膚のアンチエイジングを美肌という意味合いからではなく、生体防御機構の維持として高齢化社会におけるQOLの向上に資するものとして位置づけ、研究を行っている。まず個人差の影響を排除できる経年的な皮膚老化過程の疫学的調査から、皮膚老化の指標として重要となる3要素を確定し、それぞれを研究対象として、現状で最も有効と思われる視点から解析を行うとともに、ヒトモニターテスト等により有効性が示されている生体機能性成分の検証を行っている。肌理には表皮角化細胞が、シワには真皮線維芽細胞が、色素沈着は表皮における角化細胞と色素細胞との相互作用が重要であるが、それらをすべて対象とした本研究は、皮膚全体を総合的に解析することになり、皮膚老化という複雑な事象を解析的かつ包括的に取り扱った研究となっている。また、マイクロRNAチップなど新しい解析手法も取り入れたバイオインフォマティクスによる網羅的な解析、ヒト皮膚サンプルやヒト培養細胞を有効に用いた細胞生物学的、分子生物学的解析により、複雑な混合物である生体機能性成分の有効性を合理的に示すことに成功している。本研究で得られた皮膚老化に関わる分子メカニズムはどれも新しいものであるが、特に角化細胞に取り込まれたメラニンが角化細胞の増殖を抑制し、色素細胞への抑制作用を阻害するという知見は、今後の色素沈着予防に対して角化細胞と色素細胞との相互作用を絶つという新たな戦略を提示している。

これらの成果は、国際的専門誌である *Journal of Dermatological Science* (2016)、*Journal of Medicinal Food* (2015) 等計6報の論文として公表され、また Society of Cosmetics Chemists; Cosmetics Innovation Summit (2014年11月、香港) 等の学会において14件(うち招待講演8件、国際学会12件)の演題として発表されており、高い評価を受けている。

平成28年1月29日、本学の学位規程に従い公開講演会を行い、本論文に関する説明と質疑応答を行った。申請者の説明はきわめて明快であり、応答内容も十分満足できるものであった。

以上により審査委員は本論文提出者(巖向紅)の博士論文の審査、試験及び学力の認定を行った結果、本論文提出者が博士(理工学)の学位を授与せられるに充分なる資格をもつものであると認める。