

氏名	あ だち くに あき 定 立 邦 明
学位(専攻分野)	博 士 (農 学)
学位記番号	論 農 博 第 2247 号
学位授与の日付	平 成 11 年 5 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学位論文題目	奇数鎖長脂肪酸の代謝とその応用に関する研究

論文調査委員 (主査) 教授 井上國世 教授 佐々木隆造 教授 大東 肇

### 論 文 内 容 の 要 旨

自然界に存在する脂質はその構成する脂肪酸の大部分が偶数鎖長で占められている。一方、合成的手法では、偶数、奇数を問わず任意の炭素数の脂肪酸を得ることができる。このため、合成脂肪酸の総合的な応用を考えた場合、奇数鎖長脂肪酸の偶数鎖長脂肪酸への代替、あるいはその特性を利用した有効活用が考えられる。

本研究では、奇数鎖長脂肪酸の代謝特性に注目し、育毛剤有効成分としての応用について検討した。その主な内容は以下の通りである。

1. ラットを用いた実験の結果、奇数鎖長脂肪酸が偶数鎖長脂肪酸とほぼ同等の栄養的有效性を有することを明らかにした。この際、奇数鎖長脂肪酸投与により肝臓中のグルコース 6 リン酸脱水素酵素 (G 6 PDH) 活性が特異的に上昇することを見出した。

2. 男性型脱毛症は、他の種々の病因による病的脱毛症と区別して分類され、現在、我が国でその症状を有する者の数は数百万人を越えると言われている。しかし、その発症メカニズムは明確にされておらず、十分な育毛効果を有する薬剤は存在しない。そこで、有効薬剤の開発を目的とし、動物モデル (モルモット) を用いた毛髪の生理学的検討を実施した。その結果、毛包の活性化におけるエネルギー代謝の重要性を見出した。

3. 毛包におけるエネルギー代謝主要酵素として G 6 PDH に注目し、男性型脱毛症の毛包中の酵素活性を測定した。その結果、脱毛の進行程度と毛包中 G 6 PDH 活性の低下との間に相関を認め、ヒト男性型脱毛症においても脱毛に際しエネルギー代謝が強く関与することを明らかにした。これらの育毛に関する知見から、育毛の有効薬剤としての奇数鎖長脂肪酸の応用の可能性が考えられた。

4. 男性型脱毛症の育毛評価法として、ウサギの毛周期における発毛・脱毛現象に着目し、代謝活性の低下した毛包の活性化効果を評価し得る方法を確立した。この評価法を用いて、奇数鎖長脂肪酸の誘導体を含む多様な物質について有効性のスクリーニングを行った。その結果、奇数鎖長脂肪酸グリセリドに優れた育毛効果が認められた。中でも、ペンタデカン酸 (炭素鎖長 15) 及びヘプタデカン酸 (炭素鎖長 17) のグリセリドは最も高い有効性を示した。

5. 奇数鎖長脂肪酸誘導体から選定したペンタデカン酸モノグリセリド (PDG) を用い、ウサギ皮膚に塗布した際の毛包中の ATP 量を測定した。その結果、PDG を塗布することにより ATP 量の顕著な増加が認められ、そのエネルギー代謝改善作用を確認した。

ついで、その作用メカニズムについて生化学的に検討を加えた。まず、毛包ミトコンドリア画分との反応により、ペンタデカン酸がより低分子の化合物に代謝分解されることを確認した。また、その代謝生成物として、メチルマロン酸 CoA とコハク酸 CoA の存在を確認した。

さらに、同様の毛包ミトコンドリア画分を用いた検討の結果、コハク酸が顕著な ATP 産生促進作用を有することが示された。

奇数鎖長脂肪酸の代謝特性に由来するこのエネルギー供給作用により、エネルギー産生が抑制された男性型脱毛症の毛包を活性化することが期待された。

6. 男性型脱毛症の客観的臨床評価法として、成長期毛髪数及び毛髪外径変化を測定する方法を開発した。この方法を用いて、男性（20名）及び女性（33名）の被験者による臨床試験を実施し、男性型脱毛症に対するPDGの優れた育毛効果を確認した。

さらに、その有効性及び安全性は徳島大学医学部附属病院等の4施設において皮膚科専門医師により実施された二重盲検群間比較法による臨床試験においても、確認された。一方、PDGの安全性試験は厚生省の医薬品のための毒性試験法ガイドラインを含め、欧米主要国におけるガイドラインに準拠してGLPの適合下で実施された。いずれの試験項目においても安全性に問題がないことが確かめられている。

これらの結果、PDGは薬事法に基づく医薬部外品新規有効成分として認可を受け、育毛剤成分としての応用が可能となった。

### 論文審査の結果の要旨

奇数鎖長脂肪酸の応用は脂質資源全体の有効利用のために重要な課題である。現在、我が国には、男性型脱毛症の症状を有する者が数百万人を超え、その薬剤の開発が待望されている。本論文は、動物における奇数鎖長脂肪酸の代謝特性を生化学的に検討し、これに基づき、奇数鎖長脂肪酸の育毛有効成分としての応用性を実証したものである。

本論文の評価すべき主要な点は以下の通りである。

1. 奇数鎖長脂肪酸の栄養的有効性について、ラットを用いて検討し、その代謝特性として肝臓中のグルコース6リン酸脱水素酵素（G6PDH）活性の特異的な上昇を見出した。

2. 動物モデル（モルモット）を用いた毛髪の生理学的検討により、毛周期の休止期から成長期への毛包の活性化におけるエネルギー代謝の重要性を見出した。

3. 男性型脱毛症の脱毛の進行程度と毛包中のG6PDH活性の低下との間に良好な相関を認め、ヒト脱毛症においても脱毛に際してエネルギー代謝が強く関与することを明らかにした。

4. 男性型脱毛症における育毛の評価法として、ウサギの毛周期に着目した新しい方法を確立し、その方法を用いた有効成分のスクリーニングにより奇数鎖長脂肪酸誘導体であるペンタデカン酸モノグリセリド（PDG）が優れた育毛作用を有することを見出した。

5. PDGを動物（ウサギ）の皮膚に塗布することにより休止期毛包中のATP量が増加することを見出し、毛包中におけるPDGのエネルギー代謝改善作用を確認した。さらに、その作用メカニズムについて生化学的に検討し、毛包ミトコンドリア画分を含むインピトロ反応系においてペンタデカン酸が分解され、その代謝生成物であるコハク酸が顕著なATP産生促進作用を有することを明らかにした。

6. 育毛の客観的臨床評価法として、頭皮の特定された部位の成長期毛髪数を定量的に精度良く測定し得る方法を確立した。この評価法を用いて、男性型脱毛症を対象とした臨床試験を実施し、PDGの優れた育毛効果を明らかにした。

以上のように、本論文は、奇数鎖長脂肪酸の代謝特性を解明し、その育毛有効成分としての応用性と実用化に関する重要な多くの知見を得たものであり、酵素化学、生体情報応答学、生命有機化学並びに皮膚科学の分野に寄与するところが大きい。

よって、本論文は博士（農学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、平成11年4月9日、論文並びにそれに関連した分野にわたり試問した結果、博士（農学）の学位を授与される学力が十分あるものと認めた。