

(続紙 1)

京都大学	博士 (農 学)	氏名	大庭 知慧
論文題目	Studies on the effects and mechanisms of dietary collagen hydrolysate and sphingomyelin on skin aging (皮膚老化に対するコラーゲンペプチドおよびスフィンゴミエリン摂取の効果とメカニズムに関する研究)		
(論文内容の要旨)			
<p>皮膚老化は、紫外線などの外的要因による光老化と加齢などの内的要因による自然老化に大別され、皮膚の構造変化や機能低下をもたらす、生活の質 (QOL) を著しく低下させる。紫外線は、皮膚の構造や機能に影響を与える主たる環境要因である。長期の紫外線暴露によって生じる光老化は、表皮や真皮に損傷を与え、乾燥、肥厚、しみ、しわ、たるみが生じる。さらに強い紫外線照射は、表皮の炎症反応、肌荒れやバリア機能不全をもたらす。また真皮に到達した刺激によって生じるコラーゲン線維や弾性線維の断裂は、皮膚の弾性を低下させ、しわやたるみとなる。一方、自然老化は生理的老化ともいわれ、年齢依存的な固有の変化であり、乾燥、委縮、しわ、たるみの特徴とする。自然老化に伴った表皮ケラチノサイトの分裂速度低下や細胞数の減少は、表皮非薄化や表皮真皮境界域の扁平化を誘導する。また、セラミドを主成分とする細胞間脂質の減少が皮膚乾燥の原因となり、表皮バリア機能を低下させる。真皮では線維芽細胞の機能低下、細胞外マトリクス分解酵素の活性化も認められる。グリコサミノグリカンやプロテオグリカンの減少、コラーゲン線維や弾性線維の変性は、皮膚弾性の低下をもたらす。コラーゲンペプチドおよびスフィンゴミエリンは様々な生理活性を有し、美容食品素材としての有用性も認められているものの、その作用機序については未だ明らかとなっていない。本論文は、これらの食品素材の経口摂取が皮膚に与える影響とその作用メカニズムを科学的に分子レベルで解明し、食品素材による皮膚老化の予防と改善につなげることを目的としたものである。本論文の内容は以下のように要約される。</p>			
<p>1. 紫外線 (UVB) 単回照射試験によって、光老化に対するコラーゲンペプチド摂取の効果調べた。ヘアレスマウスにUVB 20 mJ/cm²を単回照射し、被験物質として一日当たり2 g/kg体重の魚鱗由来コラーゲンペプチドあるいはカゼインペプチドを照射7日前から照射3日後までの計14日間経口投与した。UVB照射による経皮水分蒸散量 (TEWL) の上昇と角層水分量の低下は、コラーゲンペプチド投与により有意に抑制された。一方、カゼインペプチド投与による効果は認められなかった。UVB照射4日後の表皮肥厚化は、コラーゲンペプチド投与により有意に抑制された。さらに連続照射試験によって、強い紫外線ダメージによる真皮への影響を調べた。ヘアレスマウスに対して、2%コラーゲンペプチド添加飼料を摂取させ、摂取開始1週間後より段階的に照射量を引き上げるUVB連続照射 (10~30 mJ/cm²、週3回、6週間) を行った。コラーゲンペプチド摂取によって、経時的なTEWLの上昇および角層水分量と皮膚弾性の低下は有意に抑制された。真皮中ヒアルロン酸量もコラーゲンペプチド摂取で有意に高い値を示した。したがって、摂取されたコラーゲンペプチドは、皮膚中の水分保持や弾性線維を支えるヒアルロン酸の維持に寄与することが示された。</p>			
<p>2. 加齢に伴う皮膚の変化に対し、コラーゲンペプチドの長期摂取が与える影響を調べた。ヘアレスマウスに2%魚鱗由来コラーゲンペプチド添加飼料を12週間摂取させたところ、経時的に認められた角層水分量と皮膚弾性の低下は、コラーゲンペプチドの摂取により有意に抑制された。皮膚遺伝子の発現変化に着目し、DNAマイクロアレイを用いた網羅的解析を行ったところ、コラーゲンペプチド摂取12週間後の皮膚では、遺伝子プロファイルの違いは認められなかったが、摂取1週間後では、有意な発現上昇</p>			

を示した遺伝子が135個、有意な発現低下を示した遺伝子が448個、それぞれ見出された。コラーゲンペプチド摂取によって有意に発現上昇した遺伝子は、皮膚の形成や代謝調節関連のものであり、発現低下した遺伝子は、炎症反応や細胞外マトリクス関連のものであった。したがって、コラーゲンペプチド摂取によって、機能変化に先行して早期段階で皮膚の遺伝子変化が生じ、表皮ケラチノサイト、角層構造、真皮細胞外マトリクスなど皮膚組織の形成や維持に関与する遺伝子群の調節を通じて、皮膚のバリア機能や構造に影響を与えることが見出された。

3. アトピー性皮膚炎様のドライスキンを引き起こすモデルマウスを用い、スフィンゴミエリンを高濃度に含有する乳由来リン脂質(MPL)の摂取試験を行った。ヘアレスマウスをコントロール群(通常飼料)、HR-AD群(ドライスキン誘発特殊飼料HR-AD)、MPL低用量群(0.7%MPL配合HR-AD)およびMPL高用量群(4.1%MPL配合HR-AD)の4群で8週間飼育した。ドライスキンを発症したHR-AD群では、経時的なTEWL上昇と角層水分量低下が認められたが、MPL摂取群では用量に依存して皮膚状態の悪化が有意に抑制された。さらに表皮角層ラメラ構造を維持するために必要である角層細胞共有結合セラミドがHR-AD摂取群で減少したが、MPL摂取群では用量に依存して高い値を維持したことから、角層細胞共有結合セラミドが皮膚バリア機能に重要な物質であることを見出した。一方、血中の急性炎症マーカーはHR-AD群で著しく上昇したが、MPL摂取により有意に抑制された。したがって、MPLの摂取はドライスキンに伴う炎症反応を抑制し、皮膚バリア機能を保持することが示された。

4. UVB単回照射試験によって、光老化に対するスフィンゴミエリン摂取の効果を調べた。ヘアレスマウスに、UVB 20 mJ/cm²を単回照射し、照射4日後までのTEWLと角層水分量を経時的に測定した。一日当たり146 mg/kg体重のスフィンゴミエリンをUVB照射7日前から照射2日後までの計13日間経口投与したところ、UVB照射によるTEWL上昇および角層水分量低下は有意に抑制された。さらに照射3日後の角層細胞共有結合セラミド量もスフィンゴミエリン摂取によって有意に高い値を示した。また、炎症マーカー遺伝子は照射翌日をピークとした著しい発現上昇を示したが、スフィンゴミエリン摂取によって有意に抑制された。したがって、スフィンゴミエリンの摂取は、UVBによる炎症反応の抑制と角層細胞共有結合セラミドの産生促進に寄与することが見出された。

以上のように、コラーゲンペプチドやスフィンゴミエリンは、皮膚老化に伴う表皮および真皮の機能低下や構造変化、炎症反応などのダメージに対する抑制と改善に有効であり、食品として内側から皮膚のホメオスタシス調節に寄与する成分であることを明らかにした。

注) 論文内容の要旨と論文審査の結果の要旨は1頁を38字×36行で作成し、合わせて、3,000字を標準とすること。

論文内容の要旨を英語で記入する場合は、400～1,100 wordsで作成し
審査結果の要旨は日本語500～2,000字程度で作成すること。

(続紙 2)

(論文審査の結果の要旨)

皮膚の老化症状として、紫外線による光老化や加齢による自然老化は、乾燥、しわ、たるみなどの皮膚の構造変化や機能低下をもたらし、生活の質(QOL)を著しく低下させる。コラーゲンペプチドおよびスフィンゴリエリンは様々な生理活性を有し、美容食品素材としての有用性も認められているものの、その作用機序については明らかとなっていなかった。本論文は、これら食品素材の経口摂取が皮膚に与える影響を調べ、その作用メカニズムを分子レベルで解明することで、皮膚老化の予防や改善への活用につなげることを目的としたものである。特に評価される点は以下のとおりである。

1. 魚鱗由来コラーゲンペプチドの経口摂取が皮膚の光老化を抑制することを動物実験で初めて明らかにした。このとき、紫外線による表皮ヒアルロン酸量の減少が抑制されることを見出した。
2. 魚鱗由来コラーゲンペプチドの継続的な摂取が、自然老化による皮膚の老化を抑制することを動物実験で初めて明らかにした。このとき、皮膚の機能変化に先行して遺伝子発現変化が早期段階に生じ、表皮ケラチノサイト、角層構造、真皮細胞外マトリクスなど皮膚組織の形成や維持に関与する遺伝子群の調節を介して、皮膚のバリア機能や構造に影響を与えることを見出した。
3. スフィンゴリエリンを高濃度に含有する乳由来リン脂質(MPL)の経口摂取が、アトピー性皮膚炎様ドライスキンモデルマウスの皮膚の状態を改善することを見出した。さらに角層細胞共有結合セラミドが皮膚バリア機能に重要な物質であることを見出し、MPLはドライスキンに伴う炎症反応を抑制し、皮膚バリア機能を保持することを示した。
4. スフィンゴリエリンの経口摂取が紫外線照射による表皮バリア機能低下の抑制に効果的であることを動物実験で初めて明らかにした。スフィンゴリエリンの摂取は、炎症反応の抑制と角層細胞共有結合セラミドの産生促進に寄与することを見出した。

以上のように、本論文は魚鱗由来コラーゲンペプチドやスフィンゴリエリンが皮膚老化に伴う機能低下や構造変化、炎症反応に作用し、皮膚のホメオスタシス調節に寄与する食品成分であることを明らかにした。これらの知見は、内外美容を目的とした食品の創出やQOL向上に貢献するものであり、海洋生物生産利用学、食品機能学、皮膚科学の発展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29年11月15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。

注) 論文内容の要旨、審査の結果の要旨及び学位論文は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。

ただし、特許申請、雑誌掲載等の関係により、要旨を学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。

要旨公開可能日： 年 月 日以降 (学位授与日から3ヶ月以内)