

(続紙 1)

京都大学	博士 (農 学)	氏名	LIU SHUYU
論文題目	Preventive effects of dietary marine organism-derived bioactive compounds against skin aging (海洋生物由来生理活性成分の摂取による皮膚老化の抑制作用)		
(論文内容の要旨)			
Skin aging, which is clinically characterized by wrinkling, roughness, dryness, and loss of luster, is an unavoidable physiological change introduced by both endogenous causes including free radical stress (intrinsic skin aging) and chronic exposure to environmental UV irradiation (photoaging). Due to the unfeasibility to provide immediate pharmacological intervention on aged skin, supplementation with dietary components is a reasonable strategy for preventing skin aging in the long term. In this thesis, several different kinds of marine organism-derived bioactive compounds were focused on and their preventive effects on skin aging in vivo were evaluated. In Chapter 1, the effects of sea cucumber (SC) and its hydrolysate (SCH) on UVA-induced photoaging were evaluated using hairless mice. As a result, oral administration of SC and SCH effectively attenuated UVA-induced pathological changes including the impaired skin barrier function and accelerated wrinkle formation possibly by modulating filaggrin synthesis and desquamation in the epidermis and regulating the NF-κB pathway in the skin. Notably, the hydrolysate of sea cucumber exhibited a higher efficacy than that without hydrolysis. In Chapter 2, in vitro study using normal human dermal fibroblasts (NHDFs) was conducted to elucidate the underlying mechanisms. Glycyl-proline (Gly-Pro), a major exopeptidase-resistant dipeptide derivative of sea cucumber hydrolysate, protected NHDFs from UVA-induced photodamage by inhibiting the generation of cellular reactive oxygen species (ROS) and through the MAPK-NFκB signaling pathway. In Chapter 3, oral administration of fucoxanthin at a concentration of 0.001% was sufficient for its metabolites to enter the circulatory system and accumulate into the skin, hence inhibited UVA-induced pathological changes via modulating synthesis of NMFs and epidermal ceramides, desquamation, degradation of collagen fibers, and inflammation in dermis. In Chapter 4, senolytic capacity of marine organism-derived bioactive compounds to selectively eliminate the senescent cells was investigated by using replicatively developed and doxorubicin-induced senescent dermal fibroblast cell models. Sphingosine and phytosphingosine were identified as two expectable compounds possessing senolytic ability. In Chapter 5, in vivo study using senescence-associated injury mouse model was furtherly conducted to validate the anti-chronological aging capacity of the phytosphingosine. Continuous oral administration of phytosphingosine was able to be absorbed into the circulatory system, modulated the synthesis of epidermal			

phytoceramides, hence mitigated dysfunctional and morphological changes in skin induced by senescence injury. Besides, dietary phytosphingosine also effectively promoted the motor ability of doxorubicin-induced aging mice, partly owing to its capacity to accelerate de novo synthesis of sphingomyelin in the brain tissue.

Taken together, studies in this thesis have determined the anti-skin aging ability of different kinds of marine bioactive compounds and elucidated the possible underlying mechanisms. These findings indicate expectable applications of marine organism-derived bioactive compounds in nutraceuticals for skin care against both intrinsic and photoaging. Meanwhile, further explorations are required to verify the effects of marine organism-derived bioactive compounds on preventing aging in other tissues and organs despite skin. Investigations focusing on the relationship between cellular senescence and individual aging process also deserves consideration in the future study.

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)

皮膚は、体内と外界の環境を隔て人体の恒常性を維持する重要な役割を果たしているが、老化による変化が顕著に認められる組織でもあり、いわゆる見た目の老化に大きく関わる。加齢や紫外線などの環境ストレスに伴う皮膚性状の変化や機能低下を避けることは難しいため、日常生活の中で習慣的に皮膚の老化を予防し、その進行を遅らせることが理想的である。本論文は、海洋生物に特有の生理活性成分に着目して、それらを食品として摂取することによる皮膚老化抑制作用を評価し、作用機構を解明することで、海洋生物資源の有効利用につなげようとするものである。本論文の評価すべき点は以下の通りである。

1. 食品素材として古くから用いられているナマコに着目し、紫外線照射マウスを用いた動物試験によって、ナマコ乾燥粉末またはその酵素分解物の経口摂取による皮膚光老化抑制作用を見出した。

2. コラーゲンの加水分解物に着目し、エクソ型ペプチダーゼ耐性ジペプチドであるグリシルプロリン処理によって、ヒト真皮由来線維芽細胞が紫外線耐性効果を示すことを見出した。その作用機構として、NFκBを介したシグナル伝達に関わることを示した。

3. 褐藻や珪藻に特異的なカロテノイドであるフコキサンチンの経口摂取が皮膚光老化抑制作用を示すことを、紫外線照射マウスを用いた動物実験により見出した。

4. 老化細胞モデルを用いたセノリティック（老化細胞除去）活性をもつ食品成分のスクリーニング法を確立し、有効成分を見出した。さらに薬剤誘発老化モデルマウスを用いて、生体レベルでの効果も明らかにした。

以上のように、本論文は、内因性および外因性の皮膚老化に対して、とくに海洋生物に含まれる生理活性成分による制御の可能性を示したものであり、海洋生物生産利用学、水産栄養学、食品機能学の発展に寄与するところが大い。

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、令和6年7月18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。

また、本論文は、京都大学学位規程第14条第2項に該当するものと判断し、公表に際しては、当該論文の全文に代えてその内容を要約したものとすることを認める。

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）