

論文審査の結果の要旨

亀井飛鳥

申請者氏名

身体の表面を覆っている皮膚は、体内からの水分蒸発や外部からの異物の侵入を防ぐバリア（表皮層）としての機能、クッション（真皮層）としての機能を持つ重要な器官である。皮膚の機能を維持する上で、食事からの適切な栄養素の供給が不可欠であり、とりわけ代謝回転を維持するためのタンパク質摂取の役割は大きいと考えられる。これは、タンパク質栄養失調症である Kwashiorkor に見られる皮膚の鱗状の剥離や萎縮、潰瘍化などからも明らかである。一方、近年生体の材料としての役割以外のアミノ酸の機能も注目され、個々のアミノ酸を摂取することの効果の研究報告も相次いでいる。本研究は、DNA マイクロアレイを用いたトランスクリプトーム解析を中心に行うことで、未知の点が多いタンパク質栄養と皮膚機能の関係について体系的な情報を得ること、アミノ酸添加食摂取と皮膚機能の関係の解明、さらに肝臓、筋肉、脂肪組織を対象としたアミノ酸の新機能解明を目指したものである。

タンパク質栄養が皮膚の機能に及ぼす影響をより広範に明らかにする目的で、6週齢の Wistar 系雄ラットに以下の食餌を一週間摂取させ、各群4個体の皮膚に対して DNA マイクロアレイ解析を行い、得られた結果について統計的な解析を行った。食餌はアミノ酸バランスが良好とされるカゼインを用いた 12%カゼイン食 (12C)、無タンパク質食 (PF)、Lys、Thr を制限アミノ酸とするタンパク質であるグルテンを用いた 12%グルテン食 (12G)、12G に Lys と Thr を添加した 12%GLT 食 (12GLT) とした。初めに 12C と PF を比較し、PF においてアクチン脱重合、脂質合成抑制、分解促進、プロスタグランジン合成促進、解糖促進、グルタチオン合成抑制、翻訳の抑制、アポトーシス誘導の可能性を示す変動が顕著であることを明らかにした。また、皮膚中グルタチオン量を測定し、総グルタチオン量、還元型グルタチオン量がいずれも PF で有意に減少し、皮膚における抗酸化能が低下していることを見出した。続いて、12C、12G、PF を比較し、12G では PF と類似した変化がみられること、12C、12G、12GLT を比較し、12G の変化の多くは 12GLT では解消されていることを明らかにした。これらの解析結果より、防御機能を中心とする皮膚の代謝変動は、食餌タンパク質のアミノ酸バランスという「質」に対する感受性が高いことが示された。

一方、アミノ酸の新機能解明を目的として、経口摂取による皮膚への影響が大きいと考えられるアミノ酸を中心とし、ヒドロキシプロリン (HyP)、ヒスチジン (His)、セリン (Ser)、アルギニン (Arg)、シトルリン (Cit)、オルニチン (Orn) について、さらに経口摂取することで肌質の改善作用があると巷間注目されているながらその科学的根拠が立証されていないコラーゲン部分分解ペプチド (CP) について経口摂取による影響の解析を行った。12%カゼインをタンパク質源とし、各アミノ酸またはペプチドを 1% 添加した食餌を調

製し、対照群として 13 %カゼイン群を設定した。これらの餌で一週間飼育した 6 週齢の Wistar 系雄ラットより、血漿、背面皮膚、肝臓、後脚腓腹筋、精巣周囲脂肪組織を得た。

アミノ酸添加食摂取と皮膚機能の関係を解明するため、皮膚に対して DNA マイクロアレイ解析を行った。その結果、皮膚乾燥重量の 75%を占めるコラーゲンの代謝関連遺伝子の発現変動が HyP 群、His 群、Ser 群、Orn 群で、糖代謝関連遺伝子の発現低下がすべての添加食群で、脂肪酸合成関連遺伝子の発現増加が HyP 群、Ser 群で見出された。脂肪酸合成促進は皮膚のバリア機能向上を示唆するものと考えられた。コラーゲン代謝関連遺伝子の発現変動はコラーゲタンパク質の蓄積を示唆するものであったが、Western Blotting 法にて定量した結果、コラーゲタンパク質量は群間で差がなかった。また、上記の発現変動は、食餌摂取期間を 30 日間にした場合には解消することを見出し、アミノ酸摂取が皮膚に及ぼす効果は、摂取期間により異なることを明らかにした。

一方、肝臓、脂肪組織、筋肉でも同様にトランスクリプトーム解析を行い、脂質代謝の変動を見出した。しかし、動物飼育を繰り返したところ、再現性は低く、アミノ酸摂取の脂質代謝に対する効果について動物レベルで一貫した結果を得ることは困難であることがわかった。

また、皮膚、肝臓、筋肉、脂肪組織のアレイデータを用いて組織間比較を行い、本実験の条件下では皮膚と筋肉の発現パターンが最も近く、次いで脂肪組織、肝臓の順に類似していることを明らかにした。また、アミノ酸添加食により群間の発現パターンが最も異なって現れる臓器が皮膚であることも明らかにした。

以上、本論文はタンパク質栄養が皮膚に及ぼす影響について、またアミノ酸の機能についての新しい知見を DNA マイクロアレイを用いたトランスクリプトーム解析により見出したものであり、学術上応用上寄与するところが少なくない。よって、審査委員一同は、本論文が博士（農学）の学位論文として価値あるものと認めた。