

論文題目 光老化に対する HSP70 の保護効果

審査内容

本研究は皮膚の光老化に対する分子シャペロン HSP70 の保護効果を検討したものである。UV が皮膚に繰り返し暴露されると傷害が蓄積し、光老化と呼ばれる皮膚の老化をひき起こす。HSP70 は種々のストレスにより誘導され、細胞保護効果や抗炎症効果を示すことが知られているが、皮膚における HSP70 の役割は明らかにされていない。

野生型マウスに UVB を照射してひき起こされる皮膚傷害や細胞死が HSP70 過剰発現マウスでは顕著に抑制された。野生型マウスでは UVB 照射依存に I κ B- α 量の低下や炎症性サイトカインの上昇などが見られたが、HSP70 過剰発現マウスではこれらが顕著に抑制された。また、野生型マウスに比べ、HSP70 過剰発現マウスでは UVB による直接的 DNA 傷害である cyclobutane pyrimidine dimer の産生量は変化しないが、その修復機構が促進されること、および活性酸素を介した DNA 傷害である 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine の産生とその修復機構が促進されることを見出した。

次に、ヘアレスマウスに heat shock (HS) を与えると HSP70 が誘導されることを明らかにした。HS を与えていないマウスでは UVB 反復照射依存的に顕著なシワ形成、皮膚弾性の低下、表皮の肥厚、さらに collagen や elastin fiber の減少、および基底膜の分解が見られたが、HS を与えたマウスではこれらが顕著に抑制された。さらに HSP 過剰発現マウスで同様の実験を行い、UVB 反復照射依存の皮膚弾性の低下、表皮の肥厚、collagen や elastin fiber の減少が顕著に抑えられることを見出した。また HSP70 を高発現しても collagen や tropoelastin の mRNA 量に変化はないが、matrix metalloprotease(MMP)-2、MMP-9、elastase の活性上昇が顕著に抑制された。さらに UVB 単回照射依存の細胞死や UVB 反復照射依存の炎症性細胞の浸潤も HSP70 過剰発現マウスでは抑制された。

本研究の結果、HSP70 が UVB 依存の皮膚傷害を抑制するメカニズムとして、細胞保護作用、炎症抑制作用、DNA 傷害抑制作用を介していること、さらに HSP70 は細胞保護や炎症反応抑制を介し、extracellular matrix の分解を抑制することで UVB 依存のシワ形成を抑制したことが示された。

本研究論文につき、生体機能分子合成学、先端DDS学、薬物活性学の立場から審査を行った結果、論文提出者は博士（薬学）を授与するに相応しいと判定された。

審査委員 生体機能分子合成学 教授 大塚 雅巳



審査委員 先端DDS学 教授 水島 徹



審査委員 薬物活性学 准教授 磯濱 洋一郎

