HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	ω水酸化脂質による体表面透過性バリア形成機構の解明［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	宮本, 政宗
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(臨床薬学)
Dissertation Number	甲第13971号
Issue Date	2020-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/77840
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Masatoshi_MIYAMOTO_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学 位 論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称　博士（臨床薬学）氏　名　　宮　本　政　宗

審査担当者	主　査	教　授	木　原　　章　雄
	副　査	教　授	前　仲　　勝　実
	副　査	准教授	佐　々　　貴　之
	副　査	准教授	黒　木　　喜　美　子

学 位 論 文 題 名

ω 水酸化脂質による体表面透過性バリア形成機構の解明

博士学位論文審査等の結果について（報告）

体表面（皮膚と涙液）には透過性のバリアが存在し，病原体やアレルゲンの侵入を阻止すると共に，体内からの水分の損失を防ぐ役割を持つ。これらのバリアの異常は皮膚においては魚鱗癬，アトピー性皮膚炎，感染症，眼においてはドライアイを引き起こす。脂質は透過性バリア形成において中心的な役割を果たす。透過性バリアに特化した脂質として皮膚ではアシルセラミド，涙液には(*O*-アシル)-ω-水酸化脂肪酸（OAHFA）およびその代謝物が存在する。これらの脂質は共通して ω 水酸化超長鎖脂肪酸（ω 末端に水酸基を持つ炭素鎖長が 30–36 という長い脂肪酸）を構成成分として持つ。

著者の所属研究室ではこれまでにシトクローム P450 ファミリーの 1 つである CYP4F22（マウスのオルソログは Cyp4f39）が，超長鎖脂肪酸の ω 位に水酸基を導入する活性があることを明らかにしてきた。*CYP4F22* 変異は常染色体潜性先天性魚鱗癬を引き起こすが，その症状は変異ごとに異なる。本学位論文では，アシルセラミド産生に働く脂肪酸 ω 水酸化酵素の完全欠失が引き起こす皮膚バリア障害の影響を調べるために，マウス *Cyp4f39* の遺伝子ノックアウト（KO）マウスを作製した。*Cyp4f39* KO マウスは出生後 8 時間以内に死亡した。*Cyp4f39* KO マウスでは皮膚透過性バリアが破綻しており，顕著な皮膚からの水分蒸散の増加と体外からの色素の浸透の亢進が観察された。*Cyp4f39* KO マウスの表皮の形態解析の結果，脂質ラメラの消失，角質細胞の肥厚化，層板顆粒の形成不全，コレネオデスモソームの蓄積，ペリダームの残存がみられた。また，脂質分析の結果，表皮アシルセラミドおよびその代謝物である結合型セラミドの消失が明らかとなった。本研究の知見は *Cyp4f39*/*CYP4F22* 遺伝子変異が引き起こす皮膚バリア形成異常と魚鱗癬病態の分子機構の解明に手がかりを与えた。

OAHFA は涙液中で油層を水層上に安定化させる役割があると推測されていたが，涙液における実際の機能や生合成過程は不明であった。本学位論文では，Cyp4f39／CYP4F22 が OAHFA 産生に関わることを明らかにした。皮膚での新生致死性を回避した *Cyp4f39* 欠損マウスは，角膜上皮の障害，涙液の不安定性を示し，ドライアイを示していることが明らかとなった。また，この *Cyp4f39* 欠損マウスでは涙が目の下部にたまっており，涙液の表面張力が増加していることが示唆された。*Cyp4f39* 欠損マウスでは OAHFA だけでなく，OAHFA を含んだワックスジエステルタイプ Iω，タイプ IIω，コレステロールエステルの産生も減少していた。これらの OAHFA および OAHFA 代謝物はマイバム脂質の中では中間的な極性をもち，涙液油層中に脂質の極性勾配を作り出すことによって，涙液層を安定化させ

ることが示唆された。

以上のように，本学位論文ではω水酸化脂質が体表面バリア形成において重要な役割を果たすことを明らかにしただけでなく，それらの生合成経路についても知見を得ることに成功した。これらの知見は，将来における体表面バリア疾患（魚鱗癬，アトピー性皮膚炎，ドライアイなど）の治療薬開発の手がかりとなる。以上のことから，著者が北海道大学博士（臨床薬学）の学位を授与される資格あるものと認める。