

デオキシリボ核酸ナトリウム塩による皮膚保護作用 機序の解明

劉, 佳黛

<https://hdl.handle.net/2324/1931858>

出版情報：九州大学, 2017, 博士（創薬科学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（3）

氏 名	劉 佳黛
論 文 名	デオキシリボ核酸ナトリウム塩による皮膚保護作用機序の解明
論文調査委員	主 査 九州大学 准教授 野田 百美 副 査 九州大学 教授 山田 健一 副 査 九州大学 准教授 石井 祐次 副 査 九州大学医学研究院 准教授 Shamim M. Hossain

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は、ロシア産チョウザメの精巢由来の核酸製剤・Derinatによる皮膚保護作用を、皮膚培養細胞株 (HaCaT 細胞) および褥瘡モデルマウスを用いて検討し、細胞内シグナル系に焦点を当ててメカニズム解明を目指した論文である。近年、オゾン層の破壊に伴い地上に到達する紫外線量が増え、皮膚がんや皮膚炎症の原因となっている。また、高齢化社会において虚血再灌流 (IR) 障害による褥瘡性潰瘍も大きな問題となっている。ロシア産チョウザメの精巢から抽出された核酸製剤であるデオキシリボ核酸ナトリウム塩 (Derinat) は、ロシア及び一部のヨーロッパ諸国の臨床現場において、すでに外傷性ショックや化膿性感染症に対する治療薬として幅広く使われているが、その作用メカニズムについては不明な点が多い。そこで、本研究では、紫外線による皮膚障害は培養ヒト・ケラチノサイト細胞株 (HaCaT 細胞) を用いて、(IR) 障害による皮膚障害は褥瘡性潰瘍モデルマウスを用いて、Derinatによる顕著な保護作用、改善作用を見出し、そのメカニズムの一部を明らかにした。

HaCaT 細胞を用いた紫外線照射による障害については、Derinat は Matrix Metalloproteinase (MMP)-3、MMP-9、interleukin (IL)-8、IL-1 α 、cyclooxygenase (COX)-2、および 8-OHdG の蓄積に伴う TNF- α 、IL-6 の mRNA の顕著な増加を有意に抑制した。褥瘡マウスモデルにおいては、褥瘡 (背部表皮) のダメージや真皮における浮腫、表皮と真皮の肥厚、皮下組織の菲薄化が Derinat によって改善された。また、ROS による褥瘡マウス・背部皮膚の 8-OHdG の蓄積や COX-2 タンパク質の発現量増加も、Derinat によって有意に抑制することができた。その経路として、IR 障害による MAPK ファミリーの p38 MAPK と Erk タンパクのリン酸化、および IL-6 受容体 (IL-6R) 発現の増加を Derinat が有意に抑制することがわかった。

これらの結果は核酸製剤の薬理学、皮膚の生理学、紫外線障害や虚血再灌流障害の新規開発に貢献するものであり、当論文は博士 (創薬科学) 授与に値すると判断した。