九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

An endogenous tryptophan photo-product, FICZ, is potentially involved in photo-aging by reducing TGF-β-regulated collagen homeostasis

村井, 美華

https://hdl.handle.net/2324/2236066

出版情報：Kyushu University, 2018, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：

（別紙様式２）

氏　　名	村井　美華
論　文　名	An endogenous tryptophan photo-product, FICZ, is potentially involved in photo-aging by reducing TGF-β-regulated collagen homeostasis
論文調査委員	主　査　　九州大学　　教授　　中島　康晴 副　査　　九州大学　　教授　　中島　欽一 副　査　　九州大学　　教授　　新井　文用

論　文　審　査　の　結　果　の　要　旨

紫外線は、真皮の細胞外マトリックスの主成分であるＩ型コラーゲンの産生を減少させることにより、皮膚の光老化を引き起こす。TGF-β は真皮線維芽細胞を ACTA2 発現筋線維芽細胞に変換し、その筋線維芽細胞が COL1A1 遺伝子によって産生される pro-alpha1 鎖および COL1A2 遺伝子によって産生される pro-alpha2 鎖からなるＩ型プロコラーゲン（Ｉ型コラーゲンの前駆体）を産生する。その過程は Smad2/3 をはじめとする TGF-β シグナル伝達に関わるさまざまな分子で制御されている。現在、紫外線がＩ型コラーゲン合成を阻害するメカニズムは解明されておらず、申請者らは紫外線照射によって生成される内因性トリプトファン光代謝産物である FICZ に注目して、その機序を検討した。まずヒト真皮線維芽細胞を用いて、TGF-β 誘導性の ACTA2、Ｉ型コラーゲン発現に対する FICZ の効果を検証したところ、筋線維芽細胞における TGF-β 誘導性 mRNA および蛋白レベルの ACTA2、Ｉ型コラーゲンの発現を有意に阻害することを見出した。FICZ は TGF-β によって誘導される Smad2/3 のリン酸化は変動させず、リン酸化 Smad2/3 の核内移行を阻害した。これらの作用は、FICZ 自身が高親和性リガンドである AHR（芳香族炭化水素化合物受容体）のシグナル伝達とは無関係であった。以上の結果から、FICZ は光老化に関与する重要な内因性光代謝産物であることが示された。したがって、FICZ シグナル伝達の阻害は、光老化の治療となり得る可能性があることが明らかになった。

以上の結果は、この方面の研究に治験を加えた意義あるものと考えられる。本論文の内容について、各調査委員より専門的な観点から論文内容および関連した事項について種々の質問を行ったが、いずれについても適切な回答を得た。よって調査委員会合議の結果、試験は合格と決定した。