

## 博士学位論文審査結果要旨

西暦 2021年 1月 25日

研究科、専攻名 バイオメディア情報研究科 バイオニクス専攻

学位申請者氏名 吉川 まどか

論文題目 内的因子と外環境因子により生成される細胞内活性酸素種 (ROS) の消去に基づく植物エキスに関する研究-オリーブ果実圧搾残渣より抽出したエキスと、*Ocimum basilicum* エキスによる細胞内 ROS 消去作用-

### 審査結果の要旨

令和2年1月12日に東京工科大学において学位申請者 吉川まどかさんの学位審査公開発表会が開催され、以下の要旨に示す博士論文に関する発表と関連する質疑応答が行われた。

本研究では、産業廃棄物であるオリーブ果実圧搾残渣に着目し、未成熟果実圧搾残渣エキスと成熟果実圧搾残渣エキスの2種類の抗酸化作用をヒト皮膚不死化細胞株 (HaCaT 細胞) において評価した。その結果、未成熟果実圧搾残渣エキス (YE) は細胞内の ROS 消去能を示したが、化学的な ROS 消去能は陽性試料と比較し同等あるいは低いことが確認された。そこで、YE において細胞内抗酸化防御システムである Nrf2 シグナルに着目し検討した結果、YE は Nrf2 の核内移行を促進し、 $\gamma$ -GCS mRNA 発現、細胞内グルタチオン量を増加させた。以上のことから、YE は細胞内で抗酸化物質として作用したことに加え細胞内の抗酸化防御システムである Nrf2 シグナルを介し、細胞内の ROS を消去した可能性が示唆された。また、YE は精神的なストレスにより増加するコルチゾールによる HaCaT 細胞内の ROS とカルボニル化タンパク質 (CP) の増加を抑制したことから、精神的ストレスによる ROS に対する効果が期待できる。

さらに細胞内の ROS を増加させる刺激として、慢性的な太陽光線の曝露があり、その太陽光線曝露により進行する皮膚老化は生理的老化と区別して光老化と呼ばれている。光老化皮膚は真皮乳頭層のコラーゲン線維の低下を特徴としている。そこで、コラーゲン線維量の減少に対する素材の効果を確認するために、光老化進行状況を再現した UVA 複数回照射真皮線維芽細胞のコラーゲン関連タンパク質の発現とコラーゲン線維量を確認した。その結果、UVA 複数回照射は、線維芽細胞のコラーゲン分解酵素 matrix metalloproteinase-1 (MMP-1) の mRNA 発現増加と、type I collagen の mRNA 発現低下、さらに、コラーゲン線維形成量の減少を誘導することが確認された。また、UVA の単回照射が細胞内 ROS の増加を引き起こし、ROS の最終生成物である CP の細胞内蓄積を示したことから、UVA 照射による細胞内の ROS の増加がコラーゲン線維量の減少を引き起こしたことが考えられた。以上のことから、真皮線維芽細胞において、抗酸化物質が複数回の UVA 照射によるコラーゲン線維量の減少を緩和する可能性が考えられる。そこで、抗酸化物質であるロズマリン酸を含有する *Ocimum basilicum* エキス (OC) が真皮線維芽細胞においてコラーゲン線維量の減少に与える影響を検証した。その結果、OC とロズマリン酸はコラーゲン線維量の減少を抑制することが明らかとなった。OCとロズマリン酸は単回 UVA 照射による ROS、CP、複数回の UVA 照射による CP の生成の増加を抑制したことから細胞内において ROS 消去を行っていることが確認された。さらに、OC、ロズマリン酸は複数回 UVA 照射により生じる type I collagen タンパク質の低下、MMP-1 タンパク質発現の増加を抑制した。以上のことから、OC およびロズマリン酸は複数回の UVA 照射を実施

した線維芽細胞のコラーゲン代謝バランスの崩れの回復に寄与しコラーゲン線維形成量の減少を改善したことが考えられる。その作用は OC およびロズマリン酸の ROS 除去に基づいている可能性が示唆された。OC は、皮膚の光老化の進行の予防・改善効果を有する可能性が明らかとなった。

本研究の結果は、これらエキスが発揮する高い抗酸化機能により多くの皮膚障害の改善および皮膚の光老化を改善する作用を有することを明らかにし、人類の QOL を高めるためのスキンケアの方向性を示唆した内容である。先行研究にはないオリジナリティーの高い研究成果であり、この内容は関連学会において英文論文掲載 2 件を行い当該分野において学術的価値が認められている。本論文の公開発表会における審査及び口頭試問の結果、博士（工学）の学位に値するものであり、申請者の論文審査および最終試験を合格と認める。

審査委員 主査

東京工科大学 教授 正木 仁