

|          |  |
|----------|--|
| 氏名（本籍）   | 高橋 俊江（愛媛県）   |
| 学位の種類    | 博士（工学）   |
| 学位授与番号   | 甲第 28 号  |
| 学位授与日付   | 平成 27 年 3 月 25 日   |
| 専攻       | 創薬科学専攻   |
| 学位論文題目   | 毛髪物の物性解析及び脂質分布、動態に関する研究<br>(Analyses of physical property, lipid-distribution and -dynamics in human hair) |
| 学位論文審査委員 | (主査)教授 森田 洋子<br>(副査)教授 丹羽 雅之<br>(副査)教授 宇野 文二 (副査)教授 吉田 敏   |

### 論文内容の要旨

[はじめに] ヒトにとって毛髪は頭部の保護、体温調節、自己表現などの機能をもつ重要な器官である。角化組織である毛髪において脂質は蛋白質、水に次ぐ主要な成分で、粘弾性、潤滑性や防御機能など種々の特性に関与している。本研究ではまず第一章として毛髪微細構造の物性変化、次いで第二章として毛髪脂質の分布、動態を取り上げた。

#### 1. 毛髪脂質の分布、動態

[背景] 近年EPRを使った研究で、摂取された リン酸が集中的に頭部の皮膚と毛に移行し、速やかに代謝を受ける事が報告された。ヒト毛髪脂質の研究は毛髪特性に関する脂質の働きを明らかにするとともに、これまで未解明であった リン酸のヒト体内動態にも理解をもたらす事が期待できる。

[目的] 毛髪内在脂質やその代謝産物の分布と構造を明らかにし、生理学的役割を考察する。また、 リン酸等の必須脂肪酸の代謝の場として毛髪を捉え、代謝経路や機能を明らかにする。

[方法] 10～30代女性の毛髪と、毛髪から抽出したマリアム（マリン顆粒）とを試料とした。試料及び抽出した脂質をFT-IRやMS分析法によって測定し、構造同定を行った。

#### [結果と考察]

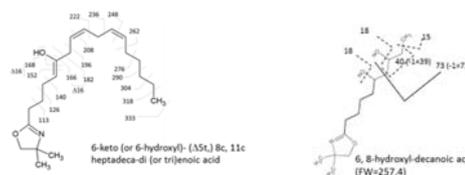
##### (1) 毛幹部

- ・不飽和脂肪酸は毛髪表層（キューティクル）よりも内部（コルテックス、マリアム）の方に相対的に多く分布している。
- ・キューティクル剥離毛において、N-アセチルグルコサミンに特徴的な $1020\text{cm}^{-1}$ のピークが顕著に認められた（剥離処理無しの場合にはほとんど認められなかった）事などより、N-アセチルグルコサミン含有糖脂質がキューティクル・コルテックス界面付近に存在すると考えられる。この界面の結合には水素結合の関与が大きいと推測されている事より、この糖脂質の存在はキューティクルとコルテックス領域の接着性に寄与している可能性がある。

##### (2) マリアム

毛髪内部に多く存在し、脂質膜に覆われた組織としてマリアムに注目した。結合脂質の成分の一つとし

て分子量884の脂質を見出し、その構造の一部として3, 6, 8-トリト`味シテ`加酸、セリト`、スイゴ`イト`が含まれると考えた。MS/MSパ`ターンに基づいて帰属した水酸基の位置より、この水酸化脂肪酸は`リルン酸の代謝産物の可能性があると考えられた。



### (3) 毛球

マノーム生合成の場である毛球にも同様に水酸化脂肪酸が存在すると予想して、毛球部分の脂質を抽出、DMOX誘導体化してMS測定を行った。予想通り水酸化C17、C10脂肪酸が検出され、後者は`リルン酸代謝物と考えられる。ヒト毛根には脂肪酸オキシゲ`ナーゼ`の活性が見出されている事より、`リルン酸の酸化中間体が酵素による代謝反応を受けて生じたと推察される。

毛球とマノームの両者において`リルン酸の代謝産物と推測される水酸化脂肪酸の存在が確認された。この事より、`リルン酸は生合成の場である毛球において`酸化を受けるが、その代謝産物の少なくとも一部はマノームに留まって角化領域へ運ばれ、毛幹部へ到る事が示唆された。

[結論] キュ`ティクル`コルテックス界面には糖脂質の分布が認められ、キュ`ティクルの接着性に寄与していると考えられる。また、必須脂肪酸`リルン酸の酸化代謝物の可能性をもつ中鎖脂肪酸が毛球とマノームに見出されたことより、これらはマノーム生合成~角化領域への運搬過程に関わっているのではないかと考えられる。

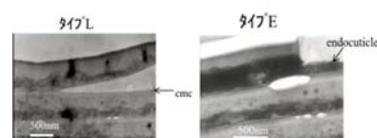
## 2. 毛髪物性 - 毛皮質 (キュ`ティクル) 損傷パ`ターン -

[背景] 毛髪の最表層を成すキュ`ティクルは外的刺激に晒されて傷み、剥落する。ダメージには2つのパ`ターンがあり、一つはキュ`ティクル間cmc (細胞膜複合体) が裂けてキュ`ティクルがlift-upするタイプ (タイプL)、もう一つはキュ`ティクル細胞ガ`構造の中で最も脆いイント`キュ`ティクルが壊れるタイプ (タイプE) である。どちらが優先的に起こるかはcmcとイント`キュ`ティクルの相対的な強度によって決まると考えられる。

[目的] キュ`ティクルのダメージタイプと剥落パ`ターンの年代変化に注目し、剥落の促進要因を明らかにする。

[方法] 10~70歳の女性の毛髪を用いて、モデル刺激によって生じた2種類のダメージタイプとキュ`ティクル剥落率の定量を行った。また、実生活におけるウヱ`ザ`リング`前後の表面脂質の定量も行った。

[結果と考察] 40歳以下ではタイプLが優先的に起こるが、その後タイプEが漸増し、60歳以降ではタイプLを凌駕した。キュ`ティクルの剥落は加齢とともに加速し、かつ剥落率とタイプEダメージのパ`ターンには相関が見られたが、タイプLには全く見られなかった。キュ`ティクルの剥落はcmcよりもイント`キュ`ティクルの脆化により大きく起因すると考えられる。ウヱ`ザ`リング`による表面脂質の減少も40歳を転機として加齢に伴って加速された。



[結論] 直径や弾性など多くの毛髪特性が40~50代で変化する事がこれまでに報告されてきた。キュ`ティクルのダメージパ`ターンにもその年代で明らかな年齢依存性が認められ、キュ`ティクル微細構造が脆くなって剥落や表面特性の悪化を招く事を見出した。

### [今後の展望]

本研究で得た知見を基に、キュ`ティクル`コルテックス界面の結合を強化して加齢に伴うキュ`ティクル剥落の進行に対抗する技術研究に繋がたいと考える。また、必須脂肪酸の代謝は乳児と成人で大きく異なるので、今後は乳児も含め年齢の幅を拡げて研究を進める事でより一層、脂質代謝過程を明らかにできるものと期待す

る。

#### 論文審査結果の要旨

本論文は、ヒトの毛髪の中で粘弾性や潤滑性、防御機能など種々の毛髪特性に關与している脂質について、毛髪微細構造の物性変化との關係や、その毛髪内での分布および動態について研究した成果をまとめたものである。

本研究では、まず日本人女性の毛髪を対象にその物性変化を研究した結果、キューティクル（CTC）の変化には明らかな年齢依存性があり、毛髪表面にある分岐鎖脂肪酸18-MEAが40代以降で年齢とともに減少することが明らかになった。また日常的なウェザリングによるCTCの壊れやすさにも年齢依存性があり、40代以降ではCTC層間にあるエンドキューティクル部分が壊れやすくなり、CTCが剥がれ落ちやすくなって毛髪の感觸や見た目が損なわれやすくなることがわかった。

次に主論文の内容として、毛髪における特徴的な脂質の解析と分布を検討したところ、CTCとコルテックス界面にはグルコサミン含有糖脂質の分布が認められCTC接着性に關与することが示唆された。またメラノソームや毛球部分にはリノレン酸の酸化代謝物の可能性を持つ中鎖脂肪酸の水酸化物の存在が示され、これはメラノソーム生合成～角化領域への運搬にも中鎖脂肪酸を含む脂質が関わっているのではないかと考えられた。

これらの知見は、皮膚・毛髪健康維持と毛髪CTC剥落等のダメージから保護するための技術開発に有用な示唆を与えるものであり、博士論文として価値のあるものと判断した。

#### 最終試験結果の要旨

高橋俊江氏の学位論文の主要部分は、審査付き学術誌に公表済みの2編の論文に基づくものであり、本論文が学位論文として完成された内容を有することを確認した。

また、公聴会において学位論文に関する事項、すなわち、毛髪の年齢依存的な物性変化と脂質、毛髪のキューティクルとコルテックスの界面にある糖脂質の構造と機能、メラノソームなどから見いだされた中鎖脂肪酸の水酸化物の構造と代謝、中鎖脂肪酸の酸化物生成の機序、等に関して試問をおこなった。

その結果、申請者から適切な内容の回答が得られ、最終試験に合格したと判定した。

#### 論文リスト

- 1 . Takahashi, T. and Yoshida, S. Distribution of Glycolipid and unsaturated Fatty Acids in Human Hair. *Lipids* (2014) **49** (9), 905-917. (IF=2.353)
- 2 . Takahashi, T., Mamada, A. et al. Age-dependent changes in damage processes of hair cuticle. *Journal of Cosmetic Dermatology* (in press) (IF=1.0)