

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2132 号

Catalytic activities of mammalian epoxide hydrolases with cis and trans fatty acid epoxides relevant to skin barrier function

(皮膚バリア機能に関連するシス及びトランス脂肪酸に対する哺乳類エポキシドヒドラーゼの触媒作用)

山梨 治斗 (やまなし はると)

博士 (医学)

論文内容の要旨

われわれ哺乳類にとって、皮膚バリアは生存のために必須である。皮膚の最外層に位置する角層は、細胞間脂質によってバリアを形成し、有害物質、アレルゲン、病原体の侵入、体内からの水分の漏出などを防いでいる。

皮膚バリア機能を維持するためには、12R-リポキシゲナーゼ経路において、2種のリポキシゲナーゼによるアシルセラミドのリノール酸部分の触媒酸化反応が不可欠である。また、エポキシド加水分解酵素が12R-リポキシゲナーゼ経路において同様に重要な役割を担い、皮膚バリアの形成に関与している可能性が指摘されている。本研究では、皮膚バリア機能における種々のエポキシド加水分解酵素の働きを解明するため、皮膚関連エポキシアルコール脂肪酸を用いて、その代謝産物を評価した。

酵素が存在しない環境下で、アリルエポキシアルコール脂肪酸を37°C、pH5 または pH6 に30分間曝露すると、4つのトリヒドロキシ化合物(トリオール)に加水分解された。対照的に、可溶性エポキシド加水分解酵素(EPHX2)、エポキシド加水分解酵素EH3(EPHX3)は、シスまたはトランスエポキシアルコール脂肪酸を、表皮で検出された主要異性体と同一のトリオールに加水分解した。一方、マイクロゾームエポキシド加水分解酵素(EPHX1)は、これらの基質に対して活性を示さなかった。

以上の結果より、EPHX2ならびにEPHX3が、表皮における12R-リポキシゲナーゼ経路の最終生成物であるリノール酸エステルトリオールの生成に関与し、哺乳類の皮膚バリア形成を担っている可能性が示された。