

天然保湿因子（NMF）産生のプロテアーゼ・カスケード

(株)資生堂リサーチセンター新成長領域研究開発センター
皮膚科学研究 G 参与 日比野 利彦

フィラグリンについては、最近の研究結果から、一部のアトピーの原因遺伝子であるということが明らかになっている¹⁾。我々は、フィラグリンのみならず NMF 産生につながるフィラグリンの分解系の異常も、バリアー傷害、NMF の低下に関係しているものと考え、フィラグリン-NMF 産生に関わる酵素系について検討してきた。その結果、フィラグリンの最終段に働き NMF を産生する、ブレオマイシン水解酵素 (BH) を同定することができた²⁾。また、フィラグリン・モノマーから、BH の作用により NMF が産生されるまでの分解経路についても明らかにすることができた。フィラグリン・モノマーは、まずカスパーゼ-14 の作用を受けていくつかのペプチドに分解され、その後さらに、カルパインにより、より小さなペプチドまで処理された後、BH によりアミノ酸レベルまで分解される事が示された。

ヒト皮膚における BH と NMF との関係を検証するとともに、年齢変化についても検討を加えた。ヒト試験による検証の結果、BH 活性は 60 代で有意に低下すること、NMF (シトルリン、遊離アミノ酸) も有意に低下することが解った。BH のプロモーター領域をクローニングすることにより、分子レベルで発現制御機構を明らかにし、発現調節に関わる 4 つの転写因子を特定できた。発現亢進には、ケラチノサイトの分化に関与する 2 つの転写因子が重要である事、アトピーの炎症に関わるサイトカイン群が、直接および間接的に BH の発現を抑えることを明らかにした。また、バリアー病とも言われ、フィラグリン-NMF 系に密接な関係のある疾患、アトピーにおける BH の動態についても検討した。アトピー患者皮膚では、皮疹部のみならず、無疹部でも BH の活性が顕著に低下していることを初めて明らかにした。

これらの結果は、フィラグリンが分解されて NMF が産生される過程が正常に行われることが、保湿ばかりではなくバリアー機能の維持にも極めて重要であることを示唆していると考えられる。

参考文献

1. Palmer, C.N., et al. *Nat. Genet.* 38 (2006) 441-446.
2. Kamata, Y., et al. *J Biol Chem.* 284 (2009) 12829-36.
3. Kamata, Y., et al. *J Biol Chem.* In press.

夢の繊維「クモ糸」の人工合成

スパイバー(株) 代表取締役社長 関山和秀

地球上に生息しているクモは確認されているだけで約4万種、実際は20万種以上いるともいわれており、その全てが糸をだします。そして、その1匹のクモが紡ぐ糸は1種類ではなく、特性の異なる糸を用途に応じて7種類ほど使い分けます。従って、単純に計算すると地球上には140万種類ほどのクモの糸が存在することになります。これだけのバリエーションを生み出せる理由は、クモの糸がタンパク質でできていることに他なりません。タンパク質は20種類のアミノ酸が繋がった高分子であり、そのアミノ酸の並びを変えることにより生物は無数の分子をつくりだしています。クモ糸もフィブロインと呼ばれるタンパク質を主成分としています。従って、このフィブロインタンパク質のアミノ酸配列を変化させることで、様々な特性や機能を持った人工のクモ糸を創出することが可能です。

クモは用途によって様々な種類の糸を使い分けていますが、中でも最も強いとされているのが牽引糸と呼ばれる糸であり、クモがぶら下がる時に使う“命綱”のような糸です。「スーパー繊維」と呼ばれる炭素繊維やアラミド繊維等の先端材料に匹敵する強度と、ナイロンなどを上回る伸縮性を併せ持ち、既存の化学繊維ではなし得ない「タフネス（高エネルギー吸収性）」を有しています。しかしながら、多数の技術的課題があり、未だ実用化されていません。

当社では、夢の繊維と言われるクモ糸の実用化を目指し、分子レベルでの新素材デザインから、微生物を用いた原料の量産技術の開発、紡糸・加工技術まで、分野横断的な研究体制を整備して研究開発を進めています。本講演では、当社のこれまで取り組み、今後の展望について概説いたします。