

# 新規リパーゼ反応生成物による皮膚バリア機能修復法の基盤確立

プロジェクト  
責任者

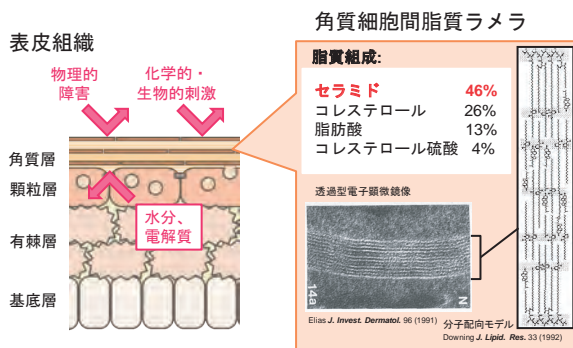
大阪大学大学院医学系研究科 生体システム薬理学

准教授 大垣 隆一

プロジェクト概要

## 皮膚バリア機能とセラミド

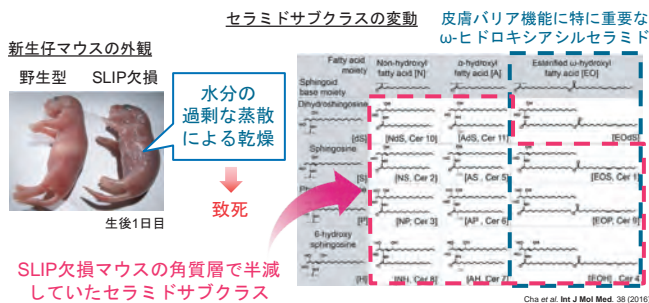
皮膚の表皮組織の最外層に位置する角質細胞間には、**セラミド**を主成分とする脂質がラメラ構造をもって充填しています。この**角質細胞間脂質ラメラ**は、物理的障害、化学的・生物学的刺激、水分や電解質の散逸を防ぐための「**皮膚バリア機能**」に必須の生体構造です。



## 皮膚バリア機能に必須の新規リパーゼ SLIP

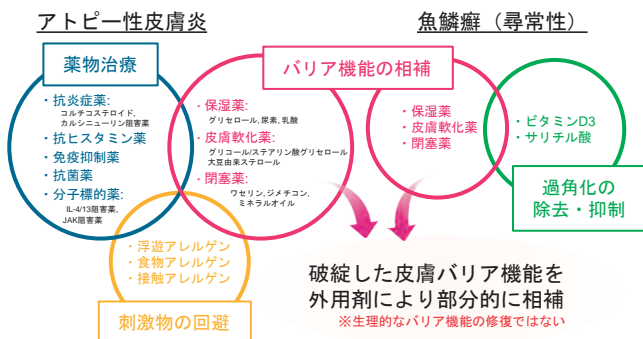
表皮組織に特異的に高発現する**新規リパーゼ様タンパク質SLIP(Skin-specific lipase protein)**の、遺伝子欠損マウスは、皮膚バリア機能の破綻を示し、異常な水分の蒸散により生後すぐに死亡します。同マウスの角質層では、脂質ラメラ構造が異常を示し、水および高分子の透過性も大きく亢進しています。また、**広範なサブクラス**のセラミド量が半減することが明らかになりました。

SLIP欠損による皮膚バリア機能の破綻



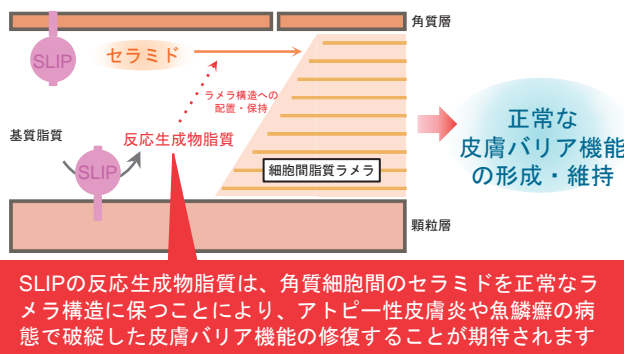
## セラミドの異常が関連する皮膚疾患と既存治療

**アトピー性皮膚炎**や**魚鱗癬**などの皮膚疾患では、セラミドの異常を伴う皮膚バリア機能の破綻が見られます。既存の治療法では、皮膚バリア機能の異常を補うための保湿薬や閉塞薬を含んだ外用剤が広く用いられます。しかし、**セラミドの恒常性を回復して、生理的な皮膚バリア機能を修復するものは存在しません。**



## SLIP の機能と臨床開発の可能性

SLIPは膜貫通型タンパク質であり、角質層を含む有棘層以降の細胞において活性ドメインを細胞外に提示することが示唆されています。本研究は、**角質細胞間のセラミドをラメラ構造に保つ機能が期待できるSLIPの反応生成物脂質分子を同定し、新たな皮膚バリア機能修復法の開発へと繋げることを目指しています。**



対象疾患： 皮膚バリア機能障害（アトピー性皮膚炎、尋常性魚鱗癬など）

特許情報： 未出願

技術の特徴： 生理的な皮膚バリア機能を修復させるユニークな治療法

市場性： アトピー性皮膚炎の患者は人口の数%、尋常性魚鱗癬の患者は250~300人に1人とされており、市場性は極めて広い

開発における課題： 反応生成物脂質分子種の同定の高コスト・疾患モデルでの非臨床POCの取得

希望する企業連携の内容： 共同研究-リポドミクス解析・疾患モデル

## Development of repair therapy for skin barrier function by product lipids of novel lipase

Principal Investigator

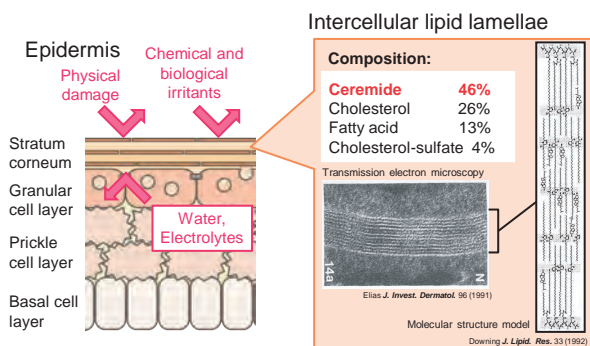
Department of Bio-system Pharmacology,  
Graduate School of medicine, The University of Osaka

Associate Professor Ryuichi OHGAKI

Project Outline

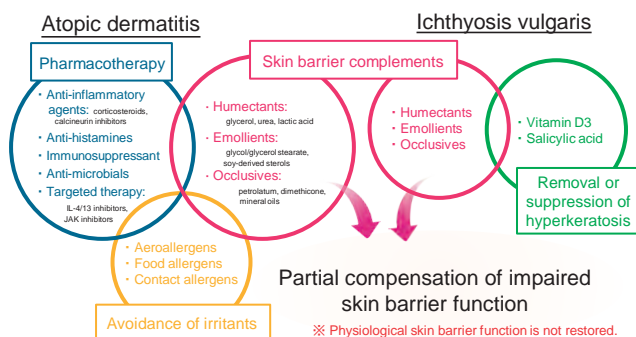
### Skin barrier function and ceramides

Intercellular space of stratum corneum, which locates at the outermost layer of the epidermis in skin, is filled with lamellar structures of lipids mainly composed of **ceramides**. This **intercellular lipid lamellae** is essential for the "Skin barrier function" to protect our body from physical damage, chemical and biological irritation, and dissipation of water and electrolytes.



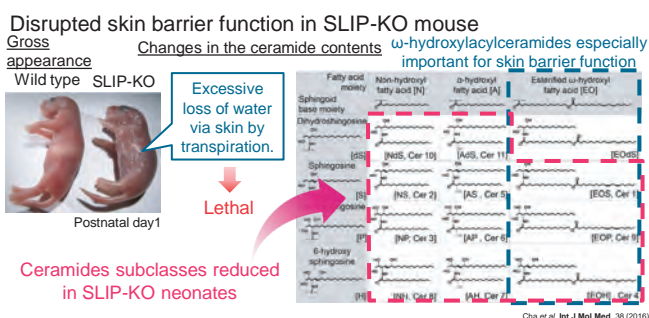
### Current therapeutic approaches to pathologically impaired skin barrier function

In diseases such as **atopic dermatitis** and **ichthyosis**, the skin barrier function is disrupted due to abnormalities in the homeostasis of ceramides in epidermis. Topical agents containing humectants, emollients, and occlusives are widely used to compensate for the impaired skin barrier function. However, these treatments do not restore the physiological skin barrier function.



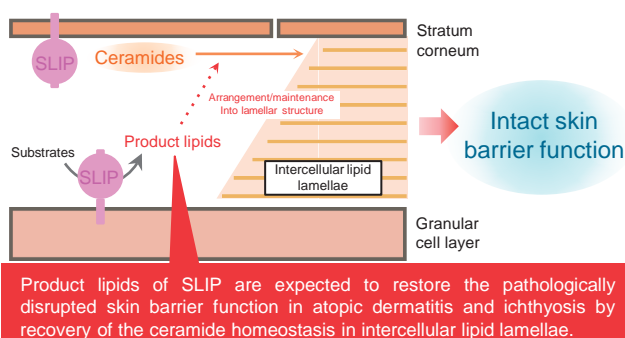
### Novel lipase-like protein SLIP, an essential factor for skin barrier function

Gene knockout of **SLIP** (Skin-specific lipase-like protein), a novel lipase specifically expressed in epidermis, causes disruption of the skin barrier function and death shortly after birth due to excessive water evaporation in mouse. In the stratum corneum of SLIP-KO mice, the lipid lamellar structure becomes unclear, and the permeability of water and macromolecules is enhanced. **Ceramides in a wide range of subclasses are reduced considerably.**



### Drug discovery for novel skin barrier repair therapy

SLIP is a putative transmembrane protein presenting its lipase domain extracellularly in cell layers including stratum corneum. We are aiming to identify product lipid molecules of **SLIP**, which are expected to have a function of arranging or maintaining ceramides in the lamellar structure, and to **develop a novel repair therapy for skin barrier function.**



Target diseases: Impaired skin barrier function (Atopic dermatitis, ichthyosis vulgaris, etc.)

Patent information: Not applied

Technical features: Unique treatment that restores the physiological skin barrier function

Marketability: Atopic dermatitis – prevalence rate is up to a few percent of the population in worldwide  
 Ichthyosis vulgaris – prevalence rate is 1 patient in 250 to 300 person.

Challenges in development: Cost for identification of product lipids, Acquisition of non-clinical POC in disease models

Proposal for collaboration: Joint research and development-lipidomics analysis, disease models