

# 皮脂ワックスエステルの詳細な組成と合成酵素を解明

～乾燥肌、ニキビ、脱毛の治療及び診断法の開発に期待～

## ポイント

- ・哺乳類のモデル生物であるマウスの皮脂を構成するワックスエステルの詳細な組成の解明に成功。
- ・ワックスジエステルとしてタイプ2 $\alpha$ とタイプ2 $\omega$ が存在することを解明。
- ・FAR2とAWAT2タンパク質（酵素）がワックスエステルの産生に関与することを解明。

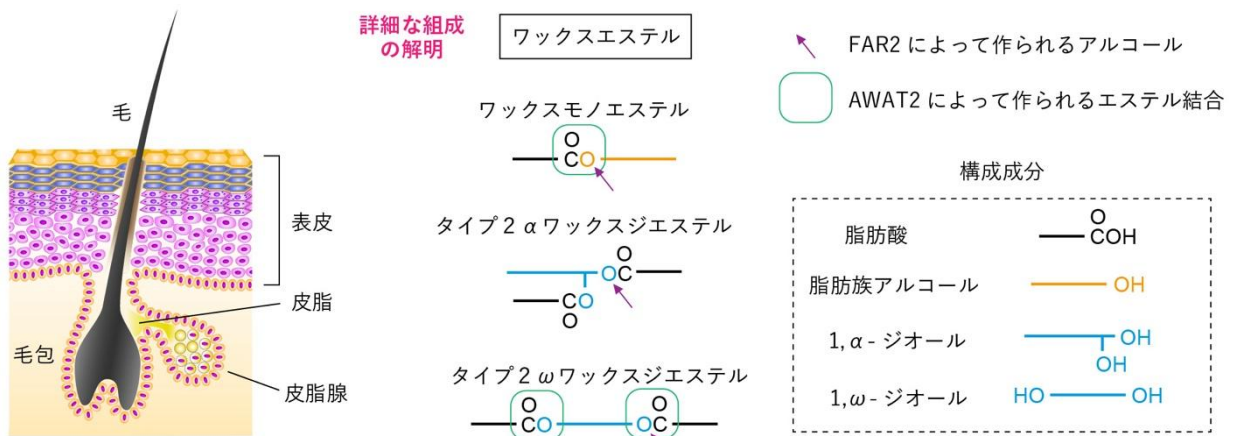
## 概要

北海道大学大学院薬学研究院の木原章雄教授らの研究グループは、皮脂を構成するワックスエステル（ワックス）のタイプ及び分子種の詳細について明らかにしました。

皮脂は保湿、撥水、抗菌、体温維持、毛の保持などの役割を担い、皮脂の分泌量の増減や組成の変化はニキビ（ざ瘡）、乾燥肌、脂漏性皮膚炎、脱毛症などの皮膚疾患を引き起こします。ワックスエステルはワックスモノエステルとワックスジエステルに分類され、ワックスジエステルはさらに異なったタイプに分類されます。これまで皮脂中のワックスエステルのタイプ及び詳細な分子種とその生合成に関わる酵素／遺伝子には不明な点が多く残されていました。研究グループは液体クロマトグラフィー-連結タンデム質量分析<sup>\*1</sup>の多重反応モニタリングモード<sup>\*2</sup>という高選択性、高感度、高定量性の測定法を用いて、哺乳類のモデル生物として汎用されるマウスの皮脂中のワックスエステルの解析を行い、ワックスジエステルタイプ2 $\alpha$ 及び2 $\omega$ の存在と、ワックスエステルの詳細な分子種組成を明らかにしました。また、脱毛を示す *Far2*<sup>\*3</sup>及び *Awat2* 遺伝子ノックアウト（KO）マウスを解析し、ワックスエステルの多くの分子種の産生にこれらがコードするタンパク質（FAR2及びAWAT2）が関与することを明らかにしました。

以上、研究グループは皮脂の詳細なワックスエステル組成とその生合成の分子機構を明らかにしました。この成果と本研究で用いた測定手法は皮脂組成異常の診断法とニキビ、乾燥肌、脱毛などの治療法の開発へとつながることが期待されます。

なお、本研究成果は、2026年1月28日（水）公開の *iScience* 誌にオンライン掲載されました。



## 【背景】

皮脂は毛に付属する皮脂腺から分泌されます。皮脂にはワックスエステルを含むいくつかの脂質が含まれますが、それらの量や組成の変化はニキビ、乾燥肌、脂漏性皮膚炎、脱毛症などの皮膚疾患に繋がります。ワックスエステルはワックスモノエステルとワックスジエステルに分類されます。ワックスモノエステルはエステル結合\*4を一つ（モノ）もつという意味に由来する名前であり、脂肪酸と脂肪族アルコールがエステル結合した構造をもちます。ワックスジエステルはエステル結合を二つ（ジ）もち、構造はワックスモノエステルよりも複雑かつ多様です。ワックスジエステルはタイプ1と2に分けられ、さらにそれらは水酸基（アルコール：-OH）の位置の違い（ $\alpha$ 位あるいは $\omega$ 位）によって $\alpha$ 型（タイプ1 $\alpha$ と2 $\alpha$ ）と $\omega$ 型（タイプ1 $\omega$ と2 $\omega$ ）に分けられます。これら多様なワックスエステルを分離して高感度かつ高定量性で測定するためには液体クロマトグラフィー-連結タンデム質量分析（LC-MS/MS）の多重反応モニタリングモードによる解析が必要でした。しかし、この方法で測定されたワックスエステルはごく一部であり、多くのワックスエステルの詳細な組成は不明なままでした。特にワックスジエステルは類似した構造のタイプを区別した分析が困難であったため、皮脂に存在するタイプすら不明でした。

ワックスエステルの合成には脂肪族アルコールの産生と脂肪酸とのエステル結合形成の二つの反応が必要です。脂肪族アルコールの産生はアシル CoA 還元酵素によって触媒されます。哺乳類には二つのアシル CoA 還元酵素（FAR1 と FAR2）が存在することが知られていますが、皮脂のワックスエステル中に存在する脂肪族アルコールの産生にどちらの FAR が関わるかは不明でした。また、ワックスエステル中のエステル結合形成はアシル CoA ワックスアルコールアシルトランスフェラーゼという酵素が触媒します。哺乳類にはこの酵素として AWAT1 と AWAT2 が存在しますが、皮脂のワックスエステルの産生にどちらの AWAT が関わるかも不明でした。

## 【研究手法】

マウスの毛から脂質を抽出後、多重反応モニタリングモードの LC-MS/MS によってワックスモノエステル、ワックスジエステルを分析しました。

## 【研究成果】

マウスの毛から抽出した皮脂中のワックスモノエステルを分析したところ、脂肪酸部分は炭素数（C）が C15～C18 の飽和（二重結合なし）と C14～C22 の一価不飽和であるものが大部分で、その中でも C16 で飽和（C16:0）のものが最も多いことが明らかになりました（図 1）。一方、脂肪族アルコール部分は主に飽和の C16～C28、一価不飽和の C31～C34 でした。

皮脂中にはワックスジエステルとしてタイプ 2 $\alpha$  とタイプ 2 $\omega$  が存在していました。タイプ 2 $\alpha$  ワックスジエステルは 1,  $\alpha$ -ジオール（水酸基を 1 位と  $\alpha$  位に二つもつ脂肪族アルコール）に脂肪酸が二つ結合した構造をもちます（脂肪酸-ジオール-脂肪酸）。研究グループの分析法ではワックスジエステルを二つのパーツ（脂肪酸とジオール-脂肪酸）に分けて測定しますが、脂肪酸部分は飽和または一価不飽和の C15～C22 のものが多く、ジオール-脂肪酸部分には飽和、一価不飽和、二価不飽和の C38～C44 のものが多く検出されました。脂肪酸部分としては C16 が最も多く、ジオール-脂肪酸部分の炭素鎖長からその値を引くと C22～C28 となり、これはジオール部分の炭素鎖長を表しています。

タイプ 2 $\omega$  ワックスジエステルは 1 位と  $\omega$  位に水酸基をもつ 1,  $\omega$ -ジオールと二つの脂肪酸から構成されています。タイプ 2 $\alpha$  ワックスジエステルと同様にこれらを二つのパーツ（脂肪酸とジオール-脂肪酸）に分けて測定すると、脂肪酸部分には一価不飽和の C16～C22 のもの、特に C20:1 と C22:1

が多く、ジオール-脂肪酸部分には一価不飽和の C52~C56 のものが多く見られました。ジオール-脂肪酸部分の脂肪酸鎖長を C20 または C22 と仮定するとジオール部分は C30~C36 と見積もられました。

FAR はアシル CoA と呼ばれる脂肪酸の活性化体を還元し、脂肪族アルコールを産生します(図 2A)。産生された脂肪族アルコールはワックスモノエステルに変換されるか、1,  $\alpha$ -ジオールまたは 1,  $\omega$ -ジオールを経てそれぞれタイプ 2 $\alpha$  またはタイプ 2 $\omega$  ワックスジエステルへと代謝されます。哺乳類に存在する二つの *Far* 遺伝子のうち、*Far2* は皮脂腺で多く発現しています。*Far2* 遺伝子が人工的に欠損した KO マウスは加齢依存的に脱毛を示すことが報告されていましたが、研究グループが作成した *Far2* KO マウスも脱毛 (19 匹中 19 匹) を示しました (図 2A 上)。また、雄の *Far2* KO マウス 8 匹中 3 匹で毛の白色化が認められました (図 2A 下)。*Far2* KO マウスでは C20 よりも長い極長鎖\*<sup>5</sup> の脂肪族アルコールをもつワックスモノエステル分子種の量が比較対象の野生型マウスよりも顕著に減少していました。ワックスジエステルに関してはタイプ 2 $\alpha$ 、タイプ 2 $\omega$  共に脂肪酸分子種の違いに関わらず、*Far2* KO マウスで全て大きく減少していました。

哺乳類には 2 種類の AWAT (AWAT1 及び AWAT2) が存在します。このうち、AWAT2 は皮脂腺の一種であるマイボーム腺でのワックスモノエステルとタイプ 2 $\omega$  ワックスジエステルの産生 (エステル結合の形成反応を触媒) に関与することを以前に研究グループは明らかにしています。*Awat2* KO マウスでは頸部背側における部分的な脱毛が報告されていましたが、研究グループが作成した *Awat2* KO マウスでは脱毛が認められたのはごく一部のみ (生後 3 ヶ月以上の雄マウス 6 匹中 1 匹) でした (図 2B)。*Awat2* KO マウスの皮脂では、長鎖\*<sup>6</sup> の脂肪酸を含むワックスモノエステルの量が野生型マウスと比較して減少していました。タイプ 2 $\omega$  ワックスジエステルに関しても、長鎖脂肪酸を含むものの量が減少していました。このことは、AWAT2 が長鎖脂肪酸を含むワックスモノエステルとタイプ 2 $\omega$  ワックスジエステルの産生に関与していることを示しています。

### 【今後への期待】

本研究では皮脂中に含まれるワックスエステルの詳細な脂質組成を明らかにしました。今後、この測定法をニキビ、乾燥肌、脂漏性皮膚炎、脱毛症などの皮膚疾患の患者に適応してワックスエステル組成変化を明らかにすることで、診断や治療薬の開発につながると期待されます。

### 【謝辞】

本研究は JSPS 科研費 JP25K22534 と JP22H04986 の助成を受けたものです。

## 論文情報

論文名 Detailed composition of wax esters in mouse sebum and the involvement of FAR2 and AWAT2 (マウス皮脂中のワックスエステルの詳細な組成と FAR2 及び AWAT2 の関与)  
 著者名 栗林夏鈴<sup>1</sup>、城島啓佑<sup>1</sup>、山本萌恵<sup>1</sup>、武田美礼<sup>1</sup>、木原章雄<sup>1</sup> (<sup>1</sup>北海道大学大学院薬学研究院)  
 雑誌名 *iScience* (ライフサイエンス領域の専門誌)  
 DOI 10.1016/j.isci.2026.114836  
 公表日 2026年1月28日(水)(オンライン公開)

## お問い合わせ先

北海道大学大学院薬学研究院 教授 木原章雄 (きはらあきお)  
 TEL 011-706-3754 FAX 011-706-4900 メール kihara@pharm.hokudai.ac.jp  
 URL <https://www.pharm.hokudai.ac.jp/seika/index.php>

## 配信元

北海道大学社会共創部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目)  
 TEL 011-706-2610 FAX 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

## 【参考図】

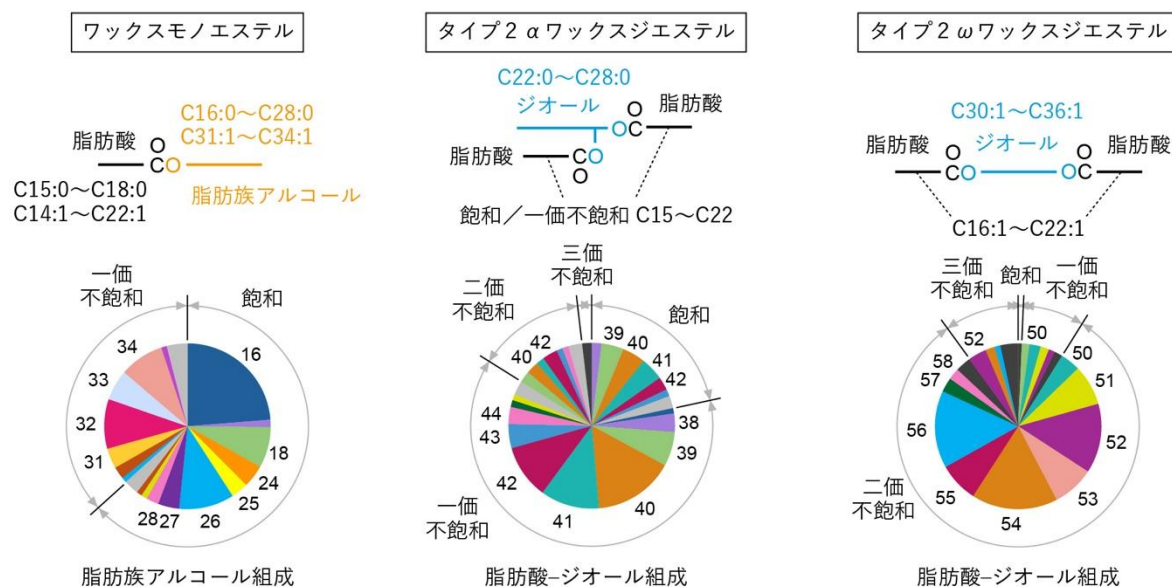


図 1. マウス皮脂中のワックスエステル組成。各ワックスエステルの構成要素ごとの炭素鎖長と不飽和度を示す(上)。脂肪酸アルコールあるいは脂肪酸-ジオールの組成を円グラフで示す(下)。数字は炭素鎖長を表す。

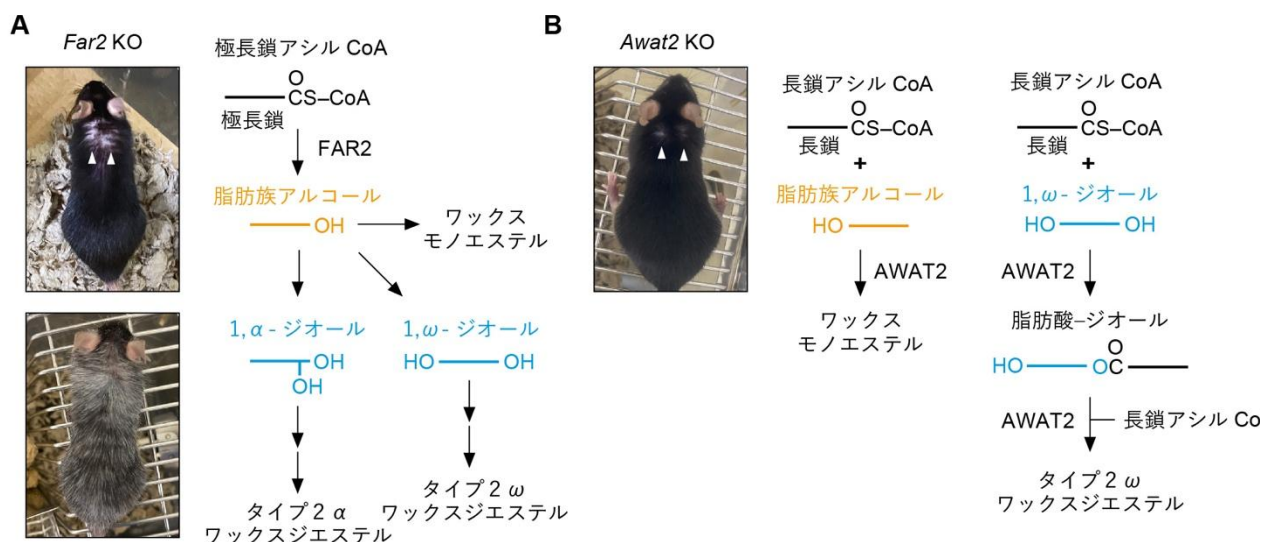


図 2. *Far2* KO (A) と *Awat2* KO (B) マウスの外観と FAR2 と AWAT2 が関与する反応。矢頭：脱毛。

### 【用語解説】

- \*1 質量分析 … 質量（正確には質量電荷比；イオンの質量と電荷の比）の違いに基づいて分子を分離・定量する方法。タンデム質量分析（MS/MS）とは、質量分析を連続して2回行うこと。
- \*2 多重反応モニタリングモード … 特定の質量電荷比をもつイオンを選択後、不活性ガスの衝突によって断片化し、生じたイオンのうち特定の質量電荷比をもつものを選択する方法。
- \*3 *Far2* … イタリア表記は遺伝子名、ローマン表記（FAR2 など）はタンパク質名を表す。アシル CoA 還元酵素（酵素名（総称））の遺伝子名とタンパク質名の固有名詞が *Far2* と FAR2。
- \*4 エステル結合 … (-CO-O-) 結合のこと。脂肪酸と脂肪族アルコール、すなわち炭化水素鎖にカルボキシ基 (-COOH) をもつものと水酸基 (-OH) をもつものから作られる。
- \*5 極長鎖 … 炭素鎖長が C21 以上の炭化水素鎖。
- \*6 長鎖 … 炭素鎖長が C11～C20 の炭化水素鎖。