

研究区分	教員特別研究推進 独創・先進的研究
------	-------------------

研究テーマ	地球温暖化による皮膚温度の上昇と皮膚がん増加の関係 —熱による DNA 修復分子の液-液相分離とシャペロンの役割—				
研究組織	代表者	所属・職名	食品栄養科学部・教授	氏名	伊吹 裕子
	研究分担者	所属・職名	食品栄養科学部・助教	氏名	小牧 裕佳子
		所属・職名	(独)労働者健康安全機構 労働安全衛生総合研究所	氏名	豊岡 達士
		所属・職名		氏名	
	発表者	所属・職名	食品栄養科学部・教授	氏名	伊吹 裕子

講演題目	熱による DNA 修復分子の核小体への移行とシャペロンの役割
研究の目的、成果及び今後の展望	<p>WHO によれば、最も危険な皮膚がんのメラノーマは日本も含め世界的に 30 年で 2~3 倍の上昇が報告されている。皮膚がんの急増の原因は不明であるが、最近になり皮膚がんへの影響はオゾン層破壊よりも地球温暖化の方が大きいという報告がなされ、温暖化と皮膚がんの関連は重要な研究課題となっている。地球温暖化が進み、我々が 40℃を超える気温を経験するようになると、近赤外線を含む直射日光を浴びた皮膚表面では急激な温度上昇が認められる。通常、直射日光を 5 分間浴びた皮膚表面では、5℃以上の温度上昇が引き起こされることが報告されているが、高気温下ではそれはさらに上昇すると考えられる。一方、これまでの太陽光の皮膚への影響に関する研究は、紫外線の影響が中心であり温度変化は考慮されていない。</p> <p>我々はこれまでに、紫外線誘導 DNA 損傷であるピリミジンダイマーの修復速度に対する熱の影響を検討し、熱はピリミジンダイマーの修復機構であるヌクレオチド除去修復 (NER) を阻害することを明らかにした。その機構として、NER 関連分子の損傷部位への集積抑制が示され、さらに、それらの分子が核内で核小体へ移動しているという興味深い事象を見出した。そこで本研究では、NER 関連分子の一つである XPC に焦点をあて、熱により誘導され、蛋白質の正常な折りたたみに必要なシャペロンである heat shock protein (HSP) が XPC の核小体への移行や戻りに関与しているのかどうかについて検討を行った。</p> <p>始めに熱ストレス曝露後の XPC 分子挙動の時間依存性を確認した。45℃熱ストレスを 1 時間曝露した細胞では、XPC の核小体への蓄積が 4~8 時間まで確認され、それ以降は次第に元に戻ることが判明した。また、その戻りに合わせて NER が正常に機能するようになった。そこで Hsp70 ファミリーの活性阻害剤 VER-155008 を作用させ、熱曝露後の核小体への移行、核小体からの戻りを検討した。その結果、完全ではないが VER-155008 は XPC の核小体からの戻りを遅延させた。さらに、siRNA を使用して Hsp70 ファミリーをノックダウンさせ同様の検討を行った。ノックダウンさせた細胞では、核小体への XPC の集積が遅れるとともに、核小体からの戻りも遅延する傾向が認められた。</p> <p>以上の結果より、XPC の核小体への移行には、熱により誘導される分子シャペロンが関係することが明らかとなった。2050 年までの 2℃の気温上昇により 11%の皮膚がん増加が見込まれており、紫外線だけでなく熱の皮膚がん増加への寄与を学術的に証明することが、温暖化が予測される世界で必要とされている。本研究で核小体移行について検討することは、新しい知見を見出す学術的な意義と共に、紫外線防御において熱の影響を考慮する重要性を提唱するもう一つの意義があると考えられる。</p>