

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	内外因性アルデヒド類による皮膚老化とヒストン H2AX の役割に関する研究				
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	食品栄養科学部・環境生命科学科	氏名	安藤 智子
		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
ホルムアルデヒドによる皮膚老化とヒストン H2AX の役割
研究の目的、成果及び今後の展望
我々は、日常的に多種のアルデヒド類に曝露されている。脂質酸化により生成する内因性のアルデヒドである 4-hydroxy-2-nonenal、シックハウス症候群の原因物質の一つであるホルムアルデヒド (FA)、たばこ煙中に含まれるアセトアルデヒド、アクロレインなど、多種類のアルデヒド類が存在する。また、アルコールの代謝によりアセトアルデヒドが生成することはよく知られている。アルデヒド類は、塩基性アミノ酸を多く含む核内主要タンパク質ヒストンと結合しやすい。近年、細胞の老化に伴うヒストン量の減少や DNA 損傷修復との関係が報告されており、アルデヒド類のヒストンとの結合は老化や発がんを助長する可能性がある。本研究では、アルデヒド類曝露後のヒストンの変化と老化、DNA 損傷修復との関係を明らかにすることを目的とした。 ヒト皮膚正常線維芽細胞 ASF-4-1 に、FA を、5 日間連続曝露後、2 日間通常培地で培養し、細胞老化を誘導した。増殖率の低下、β-ガラクトシダーゼ活性の上昇、細胞周期調節因子である p16 の発現量の低下などから、FA により細胞老化が誘導されることが示された。また、老化関連分泌表現型 (Senescence-Associated Secretory Phenotype: SASP) である MMP-1, IL-1, IL-6 mRNA 量や細胞内活性酸素量 (ROS) も増加した。さらに、老化した細胞ではヒストン H2AX の増加ならびにそのリン酸化が認められた。そこで、ヒストン H2AX を siRNA にてノックダウン (KD) した細胞に FA を作用し、同様の複数の老化指標を測定した。H2AX KD は、FA により誘導される老化を顕著に亢進させた。また、H2AX リン酸化の上流とされる ATM や ATR のリン酸化が H2AX KD により増加した。アルデヒド類は DNA 付加体などの DNA 損傷を誘導することが知られている。DNA 損傷は細胞の早期老化を誘導する。今回、H2AX KD により、FA 作用後の ATM、ATR のリン酸化が亢進したことから、KD を行うと細胞内の DNA 損傷量が増加することが示された。この増加は、FA による DNA 損傷が、H2AX が機能しないことにより修復できないために増加したのか、早期老化の結果、細胞内 ROS が上昇し DNA 損傷が誘導され ATM、ATR がリン酸化したのかは不明である。一方、老化細胞では、紫外線照射により生成する DNA 損傷の修復が阻害され、H2AX KD はさらにそれを亢進した。老化細胞では紫外線による DNA 損傷修復に関わるヌクレオチド除去修復機構の一部が抑制され、DNA 損傷が修復されにくいため、変異リスクが上昇することが示された。 以上の結果より、老化は細胞の DNA 損傷修復能を低下させ、そこで生成する DNA 損傷がさらなる老化状態を誘導すること、また、H2AX はそれら DNA 損傷に応答して効果的に修復を行うことにより、老化を抑制していることが明らかになった。