

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

研究テーマ	熱ストレスによる細胞質への DNA 遊離—太陽光曝露による皮膚老化と発がんへの関与				
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	薬食生命科学総合学府・環境科学専攻	氏名	成道 舞
		所属・職名	薬食生命科学総合学府・環境科学専攻	氏名	菖蒲 幸佑
	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
熱ストレスによる細胞老化と細胞質への DNA 遊離
研究の目的、成果及び今後の展望 熱はヒトにとって身近なストレスである。太陽光を 5 分間曝露した皮膚表面では温度が 5℃上昇することが示されている。また、近年の地球温暖化によってヒトが曝露される熱ストレスは増加している。これまでに我々は熱ストレスの曝露によって DNA 損傷が誘導されることを示してきた。一方、DNA 損傷は細胞の早期老化を誘導する一因であることが知られている。本研究では熱ストレスによる DNA 損傷と細胞の早期老化関係について検討を行った。 ヒト皮膚由来正常二倍体細胞 ASF-4-1 に 42～45 ℃の熱を 1 日 1 回曝露すると、DNA 損傷のマーカーとして知られるヒストン H2AX リン酸化 (γ-H2AX) の誘導が見られた。次に細胞老化について検討を行うため、ASF-4-1 細胞に同様の条件で熱ストレスを 5 日間連続曝露し、その後 3 日間培養した。熱ストレスを曝露した細胞では老化マーカーである β-galactosidase (β-gal) の活性上昇が見られ、老化関連分泌表現型 (Senescence-Associated Secretory Phenotype: SASP) である IL-1 や IL-6、MMP-1 mRNA 発現誘導なども確認された。また、恒常的な γ-H2AX 誘導や細胞内活性酸素種量の増加が起こっており、熱ストレスによって老化が誘導されることが示された。 SASP の発生には細胞質 DNA のセンサーである cGAS とその関連経路である cGAS/STING 経路が関与しているとされている。通常は外部ウイルス由来の DNA を認識して炎症性サイトカインなどを分泌、免疫機能の一つとして働いているが、老化細胞においては細胞質 DNA が SASP を発生させ、周辺細胞の老化促進や自らの老化の維持に働き、さらに細胞のがん化を促進することが知られている。熱ストレス曝露による cGAS/STING 経路の活性化について検討すると、STING のリン酸化やその下流に当たる TBK1 のリン酸化が確認された。このことから DNA が熱ストレス曝露によって細胞質に漏出していることが考えられた。そこで細胞質 DNA の存在を確認するため、免疫染色法により検討を行った。細胞質 DNA を染色することはできなかったが、熱曝露後、γ-H2AX が細胞内だけでなく細胞質においても確認された。細胞の分画においても熱曝露により細胞質画分に γ-H2AX が検出された。また、細胞質 DNA の分解酵素である TREX1、DNase2 を siRNA にてノックダウンし熱ストレスを曝露したところ、ノックダウンした細胞では、γ-H2AX や SASP 関連因子の mRNA 発現量が増強される傾向があった。 以上の結果より、熱ストレス曝露により細胞が老化すること、細胞老化には DNA の細胞質への漏出が関与していることが示唆された。我々は、太陽光からの赤外線が原因となる熱ストレスに常に曝露されている。熱により老化状態となれば、同時に曝露される紫外線などによる DNA 損傷が起因となる発がんを助長する。これまで皮膚発がんや老化の最大要因は太陽光中の紫外線と考えられてきたが、紫外線と並んで赤外線による熱曝露の寄与も検討する必要がある。