

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

研究テーマ	赤外線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 XPC の核小体への移行と天然変性領域の役割—				
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
	研究協力者	所属・職名	大阪公立大学大学院 工学研究科・講師	氏名	小牧 裕佳子
		所属・職名	神戸大学バイオシグナル 総合研究センター・教授	氏名	菅澤 薫
		所属・職名	食品栄養科学部・助教	氏名	藤浪 大輔
		所属・職名	食品栄養科学部・学生	氏名	斎藤 奏翔
	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
赤外線ばく露による DNA 修復分子 XPC の核小体への移行と天然変性領域の役割
研究の目的、成果及び今後の展望
WHO によれば、皮膚がんは日本も含め世界的な増加が報告されている。皮膚がんの一要因は紫外線であるが、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。これまでに我々は、紫外線が誘導する DNA 損傷であるピリミジンダイマーの修復速度を、熱ストレスが遅延させることを明らかにした。また、熱による修復遅延の原因を検討したところ、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)に必要な因子の一つである XPC が、核内の相分離器官である核小体へ移行していることを見出した。つまり、XPC は核小体に相分離され、本来集積すべき DNA 損傷部位へ移動できない可能性が考えられた。そこで本研究では、XPC の核小体への移行が熱作用のある赤外線ばく露によっても誘導されるのか、また、熱によりなぜ XPC が核小体へ移行するのかを、XPC の天然変性領域に着目して検討することを目的とした。 ヒト皮膚角化細胞 HaCaT に、赤外線を照射した後、蛍光免疫染色で NER 分子の検出を行った。赤外線 41 J/cm² 以上の照射でほとんどの細胞で XPC は核小体へ移行した。また、氷上で赤外線ばく露を行っても核小体への移行は認められないことから、赤外線による熱が核小体への移行の原因であることが考えられた。次に、この核小体への移行メカニズムについて検討した。これまでの検討により、熱ストレス後の核小体への移行には、XPC の天然変性領域（M 領域）が必要であることが明らかになっている。そこで、GFP タグ付き XPC を保有するヒト骨肉腫細胞(U2OS)（WT）と XPC の中央部の天然変性領域である M 領域を欠損する細胞(ΔM)を用いて細胞分画を行った。WT では熱ばく露後、核小体への移行が多く認められたが、ΔM では認められなかった。また、XPC のシャトルタンパク質である RAD23B も、XPC と同様に WT では熱ばく露後の移行が上昇したが、ΔM では変化がわずかであった。そこで、U2OS 細胞 WT と ΔM でそれぞれ熱をかけた際の細胞において免疫沈降を行い、得られたタンパク質をプロテオミクス解析した。XPC、XPC と複合体を形成する RAD23 が検出され、また、HSP70 が上位のスコアであった。HSP については WT で熱による増加が見られるが、ΔM で増加が見られなかった。一方、熱ばく露を行うと細胞が溶解しにくくなり、免疫沈降後解析できた分子が限定されていたことが懸念され、再検討が必要と考えられた。 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確認することが、温暖化が予測される世界で必要とされている。本研究で、温暖化による赤外線ばく露時の皮膚温度の上昇と皮膚がん増加の原因となる DNA 損傷との関係を示すことができた。さらに研究を進めることにより、皮膚がんの予防において、紫外線と共に熱の同時防御が必要であるかどうかを判断できると考えている。