

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 —熱による液-液相分離は DNA 損傷修復を阻害するのか?—				
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	熱ストレスによる XPC の核小体への移行と紫外線 DNA 損傷修復阻害
------	--------------------------------------

**研究の目的、成果及び今後の展望**

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。

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たが、顕微鏡での観察時、それらの分子が核内で損傷部位以外の別の場所に相分離しているという興味深い事象を見出した。そこで 30 種ほどある NER 関連分子の中でどの分子が熱により核内で相分離するのか、それらの NER 関連分子がどこに集積しているのかについて検討を行った。

ヒト表皮角化細胞 HaCaT に熱 (42~45℃) を曝露後、NER 関連分子である XPC, RPA などを含め約 10 種類ほどの分子の核内挙動について蛍光免疫染色法を用いて解析したところ、XPC, XPA, TFIIH, PCNA など複数の分子が相分離し核内の一部に集積することが認められた。中でも XPC の分離が最も顕著であった。さらに、核小体染色色素と共染色するとそれらの位置が完全に一致したことから、XPC をはじめとしたいくつかの NER 分子が核小体へ移動していることが示された。この核小体への集積は熱曝露後の時間経過とともに解消され、それとともにピリミジンダイマーの修復や NER 分子の DNA 損傷部位への集積も正常に行われるようになったことから、熱曝露後のピリミジンダイマーの修復阻害が核小体への分子の移動による可能性が示された。

XPC をはじめとする NER 分子の熱による核小体への移行は、新しく見出された現象であり、これをさらに明確にし、その機構や意義を含め検討していく予定である。本研究は地球温暖化の弊害の新たな面を示すだけでなく、紫外線防御や皮膚がんの予防に熱の同時防御が必要であるという公衆衛生上考慮すべき一石を投ずることになると考えている。