

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に関する研究 —健康長寿を維持する食・住環境の重要性				
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		氏名	
		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	外因性アルデヒド類による皮膚細胞の老化とヒストン量の変化
研究の目的、成果及び今後の展望	<p>皮膚老化の最大要因は皮膚の酸化である。コラーゲン、エラスチンなどの細胞外マトリックスの変性、分解が繰り返される原因となるとともに、DNA を損傷し皮膚がんを増加させる。皮膚内では紫外線などの暴露により活性酸素種が生成し、脂質を酸化、内因性のアルデヒドが生成する。一方、近代社会では外因性アルデヒドに暴露される機会も多い。気密性の高い住宅における人工建材から揮発する化学物質にはアルデヒド類が数多く含まれる。また、たばこ副流煙の中にも多種類のアルデヒド類が含まれ、皮膚はそれらに常時暴露される。アルデヒド類はヒストンとの反応性が高く、内因性アルデヒドによる老化促進には、ヒストンの量的変化が関わっていることが最近報告されている。そこで、本研究ではたばこ副流煙抽出物ならびにホルムアルデヒドによる皮膚の老化とその際に引き起こされるヒストン量の変化について検討を行った。</p> <p>始めに、ヒト皮膚正常二倍体線維芽細胞 ASF-4-1 に、たばこ副流煙またはホルムアルデヒドを連続暴露した。たばこ副流煙は、たばこ 5 本分の燃焼煙を 100 mL の E-MEM にバブリングにてトラップし、それを 100% とし、4% を最大濃度として使用した。24 時間ごとに 5~7 日間連続作用後、各種老化指標を用いて老化度を測定した。副流煙、ホルムアルデヒドどちらにおいても、β ガラクトシダーゼ活性の上昇、p16 量の増加やヒストン H3S10 リン酸化の減少が認められ、老化が誘導されていることが示された。たばこ煙、特に副流煙中には、主流煙に比べ約 10~20 倍量のカルボニル類（ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、アクロレインなど）が含まれることが知られている。ホルムアルデヒド作用を行うと、たばこ煙と同様の老化の誘導が示されたことから、たばこ煙による老化は、たばこ煙に含まれるカルボニル類が寄与していると考えられた。次に、たばこ副流煙またはホルムアルデヒドを連続暴露後のヒストン H2AX 量をウエスタンブロット法で検討した。H2AX は H2A のバリエーションであり、DNA 損傷応答において重要な分子とされている。副流煙とホルムアルデヒド、どちらの場合も H2AX は低濃度暴露でわずかに増加し、高濃度暴露で減少した。また、H2AX mRNA 発現量を RT-qPCR により検討すると、同様に 2% 副流煙で発現が上昇し、それ以上の濃度では有意に低下した。ヒストン量の低下は、アルデヒドの結合による分解が一因と考えられるが、mRNA 発現量の低下も原因の一つだと思われる。これまでの研究において、たばこ煙暴露による H2AX のリン酸化が観察されていることから、H2AX の量的変化は、DNA 損傷応答に影響することが予想される。</p> <p>以上、本研究により、外因性アルデヒドが老化を促進すること、ヒストン H2AX 量を変化させることが示された。今後、ヒストン H2AX をノックダウンし、その量の違いが老化や DNA 損傷修復応答に及ぼす影響について検討を行う予定である。</p>