

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

研究テーマ	食・住環境と光老化との関係－MMP-1 発現とヒストン変化がもたらす老化とその予防				
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			
		所属・職名			
	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	たばこ煙と長波長紫外線による MMP-1 上昇とヒストンアセチル化との関係
研究の目的、成果及び今後の展望	<p>皮膚の老化は、加齢とともに顕著になるしわに代表される。紫外線を受けた部位に出現する場合、これを光老化という。皮膚に生ずるしわは、主に真皮に生ずる構造的・質的な変化に起因している。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、分解はその主原因であり、皮膚に紫外線を照射すると、コラーゲンの分解酵素であるマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) が増加することが知られている。これまでに我々は、アルデヒドを多く含むたばこ煙抽出物等が皮膚老化を促進すること、MMP-1 の発現を誘導することを明らかにしてきた。同時に、アルデヒド作用により、核内主要タンパク質ヒストンの一つ H2A のバリエーションである H2AX のタンパク質量、mRNA 量の変動を認めた。ヒストンは DNA が巻き付く核内主要タンパク質であり、その量的変化や修飾変化はクロマチン構造を変え、遺伝子制御に関わることが知られている。しかしながら、ヒストンの修飾変化や量的変化と MMP-1 をはじめとするコラーゲンの分解酵素発現との関係については明らかになっていない。</p> <p>ヒトは、たばこ煙以外にも、人工建材や日用品から揮発するホルムアルデヒド、飲酒由来の内因性のアセトアルデヒド等、日常的に曝露されている。さらに、皮膚への紫外線照射は脂質を酸化し、アルデヒドを生成することが知られる。よってこれらの複合曝露が老化を促進している可能性がある。そこで、本研究では、たばこ煙に加え、住環境により曝露量が変動する因子である紫外線を選択し、それらを複合曝露させ、MMP-1 の発現とヒストンの変化との関係について検討を行った。</p> <p>たばこ煙、紫外線 (UVA) はそれぞれ MMP-1 の発現を有意に上昇させた。また、UVA 照射後たばこ煙を作用すると劇的な MMP-1 の誘導が確認された。一方、UVA 照射後のヒストンの修飾変化を検討すると、UVA 線量依存的にヒストンがアセチル化することが示された。上述のようにヒストンのアセチル化はクロマチン構造を緩め遺伝子発現を変化させる。よって、UVA によるヒストンアセチル化がたばこ煙により誘導される MMP-1 を亢進したのではないかと考え、次にヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害剤を使用してヒストンを高アセチル化し、その後たばこ煙を作用させた。HDAC 阻害剤は Sodium butyrate (SB) を用いた。SB 作用により MMP-1 は上昇し、そこにたばこ煙を作用するとさらに MMP-1 は上昇した。よって、UVA によるヒストンのアセチル化は、たばこ煙との複合曝露による MMP-1 上昇に関与していることが示唆された。</p> <p>本研究によりヒストンの修飾変化を誘導する環境要因が、別の要因と複合的に皮膚老化を誘導するリスクを高めていることが明らかになった。現在、ヒストンの量的変化がどのように MMP-1 の発現や皮膚老化の誘導に影響するのかをヒストンのノックダウンを行い検討中である。</p>