

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

研究テーマ	食・住環境におけるアルデヒド類の曝露と老化に伴う炎症性蛋白質 SASP 分泌との関係				
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	アルデヒド類の曝露と老化に伴う炎症性蛋白質 SASP 分泌との関係
------	-----------------------------------

研究の目的、成果及び今後の展望	<p>ヒトは、食環境や住環境の違いにより、様々な種類、濃度のアルデヒド類に曝露されている。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、たばこ煙に含まれる各種アルデヒド類等がその代表例である。本研究では、アルデヒド類の曝露による皮膚の老化誘導について検討するとともに、炎症性蛋白質などの放出 SASP (Senescence-Associated Secretory Phenotype) が誘導されるのかどうかについても明らかにすることを目的とした。SASP は周囲の組織に炎症を引き起こし、老化を促進する一方で、発がんも促すことが近年報告されている。</p> <p>日本人男性より採取したヒト皮膚正常二倍体線維芽細胞 ASF-4-1 にホルムアルデヒドを連続曝露し、その後一定時間培養した。ASF-4-1 細胞は、一般的な培養細胞のように無制限に増えることはなく、一定回数の継代を繰り返すと老化状態になることが既に示されている。ホルムアルデヒドを連続曝露した細胞では、α-galactosidase 活性の上昇、細胞内活性酸素量の増加、ヒストン H2AX のリン酸化、p16 (CDK 阻害タンパク質) 発現量の増加、ヒストン H3S10 のリン酸化 (有糸分裂マーカー) の低下など、複数の老化マーカーが確認された。次に、SASP の発現を RT-qPCR にて測定した。IL-1, IL-6, MMP-1、いずれもホルムアルデヒドの濃度依存的に発現の上昇がみられ、炎症性サイトカイン等が放出されていることが予想された。IL-1, IL-6 などの発現の上流には、cGAS-STING 経路の存在が報告されている。特に、細胞質 DNA が存在すると、DNA と結合することでセカンドメッセンジャーである cGAMP を産生し下流の STING シグナルを伝えることが報告されている。そこで、STING のリン酸化についてもウェスタンブロット法で確認したところ、ホルムアルデヒドを連続曝露した細胞では、STING がリン酸化していることが示された。</p> <p>以上の結果より、ホルムアルデヒドの連続曝露は細胞を老化状態に誘導することが示された。また、ホルムアルデヒド曝露による SASP の分泌が、老化の促進や発がんに関与する可能性が示唆された。cGAS-STING 経路の活性化には細胞質の DNA の存在が示唆されているので、現在、ホルムアルデヒド曝露による細胞質 DNA の有無について検討中である。また、今回の検討ではホルムアルデヒドを使用した。今後、飲酒由来の内因性のアセトアルデヒド、脂質の酸化により生成されるヒドロキシノネナールなどについても、同様の老化現象が認められるのかどうかを検討していく予定である。これらの知見の蓄積や老化誘導機構の解析は、老化の制御やヒトに好ましい食、住環境の提案に繋がると考えられる。</p>
-----------------	---