

令和 3 年 6 月 2 日現在

機関番号：34104

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K11085

研究課題名(和文)紫外線長期眼照射による皮膚光老化と記憶学習能力低下の脳内遺伝子クロストークの解析

研究課題名(英文) Analysis of the gene cross talk within a brain of photoaging and learning ability depression by long-term UV eye irradiation

研究代表者

平本 恵一 (Hiramoto, Keiichi)

鈴鹿医療科学大学・薬学部・助教

研究者番号：90251793

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：長期UVA眼照射により皮膚と脳の老化が誘導されることを示した。眼より侵入したUVAはCRHR/POMC系を介し老化を誘導していた。またUVA眼照射は脳のmicroglia (M1 macrophage)を活性化し炎症性サイトカインを分泌させ脳を慢性炎症状態にし、 β -amyloidやAGEsの蓄積を増加させ脳の老化を助長した。さらに、UVA眼照射は時計遺伝子を抑えることからNAD経路を抑制しSirt1の合成を減少させ脳の老化を引き起こすことが示された。

以上のことより、UVA眼照射はホルモン系、慢性炎症系及び時計遺伝子系を変動させることにより体全体の老化を導くことが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

UVA長期眼照射による光老化の誘導は申請者が発見した新規領域で極めて独創的であり、現在大きな問題になっている紫外線による病態の予防軽減法開発に有効であり、その意義は極めて大きい。

さらに本研究結果は、UVA長期眼照射による光老化と時計遺伝子の関係に言及した報告であり、現在社会における生活習慣の乱れ(夜更かしや昼夜逆転)による様々な肉体的および精神的疾患と光老化を結びつける重要な研究である。

研究成果の概要(英文)： Long-term eye exposure to UVA can effect memory and learning ability. However, the underlying mechanism behind these effects remain unknown. In this study, we used mice to study effects of long-term UVA eye irradiation. The eyes of the mice were exposed to UVA at the dose of 110kj/m² using an FL20SBLB-A lamp three times a week over 12 months. Our results showed that UVA eye irradiation potentially mediated a decline in memory and learning ability via enhancing levels of urocortin 2, microglia, and β -amyloid in the brain. In addition, we found that the p53 level increased significantly following long-term UVA eye irradiation, whereas the levels of Period2, Bmal1, Clock, NMNAT and NAMPT activities, NAD⁺, and Sirt1 decreased significantly.

These results indicate that it was shown that UVA eye irradiation leads to aging of the whole body by controlling the hormonal system, the inflammatory system and the clock gene system.

研究分野：光生物学

キーワード：UVA 光老化 記憶・学習能力 慢性炎症

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 我々は眼から侵入した紫外線(UV)が生体に種々の反応を起こすことを報告してきた。短期UVB眼照射では、全身の皮膚や消化管粘膜におけるメラニン形成の増加が見られた。またUV眼照射により光免疫抑制が誘導された。これらの作用はUVにより誘起された眼組織のシグナルが三叉神経や眼神経を介して脳へ入り、視床下部下垂体 POMC (プロオピオメラノコルチン)系を活性化し、全身のメラニン細胞刺激ホルモン(α MSH)および副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)を増加させることにより起こることが判明した。また、UVA長期眼照射では表皮の肥厚、炎症性細胞の浸潤コラーゲンの分解、および皮膚の乾燥が見られ、UVA長期皮膚照射と同様に光老化の症状が見られた。さらなる研究の結果、UVA長期眼照射において脳内の副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン(CRH)、副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)、ウロコルチン2、CRH 受容体1および2の発現の増加が見られた。同時に、UVA刺激を受けてから、眼から脳へ経時的(段階的)に活性酸素が変動していることを見出した。ここまでの結果より、眼から侵入したUVA刺激は眼から脳に活性酸素をシグナルとして伝達され、脳内ではUVA刺激に対応して、CRH、ACTH、ウロコルチン2の分泌を増加させるとともに、CRH受容体およびACTHの受容体であるメラノコルチン受容体2の発現を増加させた。このACTHおよびウロコルチン2が肥満細胞からヒスタミンの分泌を増加させ皮膚にダメージを与えることが考えられた(1)。

(2) さらに我々はUVAの長期眼照射が記憶・学習能力の低下をもたらすことを見出した。UVA長期眼照射マウスでは、海馬におけるアセチルコリンの減少、 β -アミロイドの蓄積および脳へのグルコースの取り込みが減少した。これらの結果より、UVA眼照射において脳中にアルツハイマー様現象が起こっていることが示された(2)。

2. 研究の目的

UVA眼照射における皮膚の光老化誘導と記憶・学習能力の低下における脳内の現象について調べてきた。しかし、その症状に対するメカニズムについて、その一端は解明できてきたがまだ詳細な全体像は解っていない。メカニズムの検討を重ねていく経過で光老化誘導と記憶・学習能力の低下について、脳中の多くの共通の遺伝子が動いていることが解ってきた。このことから皮膚の光老化と記憶・学習能力の低下が同じメカニズムで誘導されていることが考えられた。それ故、本研究を遂行することでUVA長期眼照射によって起こる脳中の遺伝子間のクロストークを解明し、大きな意味での“光老化”という現象を紐解くことができると考えた。また時計遺伝子がこのクロストークに関与していることが考えられ、光環境または人間の生活習慣(不規則な習慣)が光老化に与える影響についても検討し、社会生活に關する研究へと繋げていきたい。

3. 研究の方法

(1) UVA長期眼照射(12ヶ月間照射)したマウスにおいて皮膚の光老化と記憶・学習能力の低下を確認した後、脳を採取する。脳中の皮膚の光老化と記憶・学習能力の低下における共通遺伝子として、細胞周期の制御分子群とNAD合成系に関わる分子群について主に生化学的手法(Western blotting analysisおよびReal time PCR)を用いて解析を行う。これらの解析により光老化における脳内遺伝子のクロストークを構築する。

(2) 時計遺伝子は脳内の炎症に關するとともにNAD合成系に關わっている。本年度は脳中の皮膚の光老化と記憶・学習能力の低下における脳内の時計遺伝子の変化を検討する。また時計遺伝子のinhibitorおよびactivatorの脳内投与により光老化の誘導に及ぼす影響を観察する。以上の研究により、UVA眼照射により誘導される光老化(皮膚の光老化と記憶・学習能力の低下)の脳中でのシグナル伝達の全体像を把握し、時計遺伝子による光老化の調節機構を解明する。

4. 研究成果

(1) 長期UVA眼照射により皮膚と脳の老化が誘導されることを示した。眼より侵入したUVAは視床下部や皮膚より分泌されるCRHR type2, OGR, Urocortin2 及びMethionine enkephalinのレベルを調節し、 β -endorphin, ACTH 及びHistamineの分泌を介し老化を誘導していた。

また、老化には慢性炎症が關係している。UVA眼照射は脳のmicroglia (M1 macrophage)を活性化し炎症性サイトカインを分泌させ脳を慢性炎症状態にする。さらにこの炎症性サイトカインは β -amyloidやAGEsの蓄積を増加させ脳の老化を助長する。UVA眼照射では皮膚においてもM1 macrophageが増加し慢性炎症状態となる。このことより“慢性炎症”がUVA眼照射による老化に対して重要なリスクファクターの1つであると考えられた。(図1)

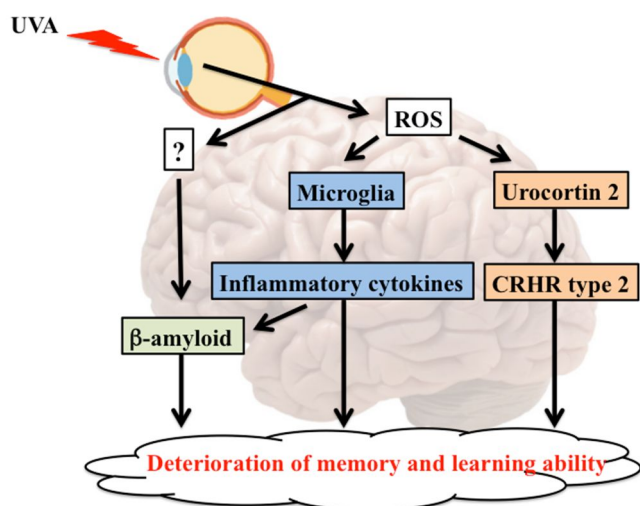


図 1. 脳の慢性炎症による記憶・学習能力の低下の概略図

(2) 光刺激は時計遺伝子と密接に関係している。時計遺伝子はアレルギー、炎症、代謝疾患及びストレスに関与している。UV照射により抗がん作用を持つp53の発現の増加が起こることが知られている。我々の試験においてUVA眼照射によってもp53の発現の増加が起こることが示された。p53は時計遺伝子のPER2及びBMAL1/CLOCKを抑制する。時計遺伝子はNAMPTを活性化させNAD経路より長寿遺伝子であるSirt1の合成を誘導する。UVA眼照射は時計遺伝子を抑えることからNAD経路を抑制しSirt1の合成を減少させ脳の老化を引き起こすと考えられた。またSirt1は皮膚を含めた体全体の老化を導くことも示されており、UVA照射は体全体に影響をされると考えられた。(図2)

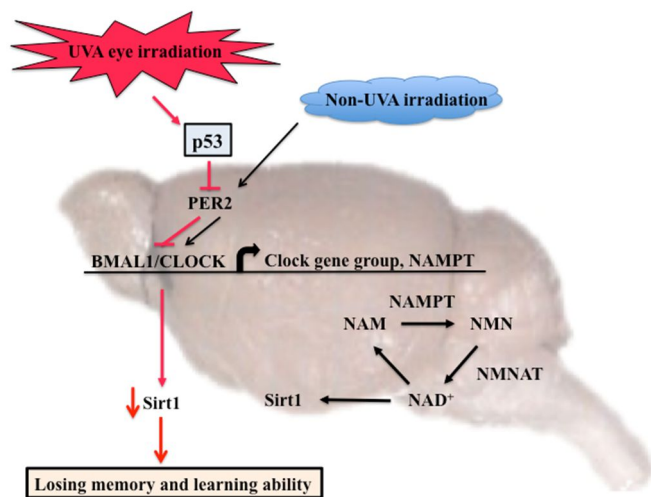


図 2. 脳の NAD 経路と時計遺伝子による記憶・学習能力の低下の概略図

以上のことより、UVA眼照射はホルモン系、炎症系及び時計遺伝子系を変動させることにより体全体の老化を導くことが示された。本研究によりUVA眼照射による生体への影響について脳-皮膚の遺伝子クロストークが解明され、光老化という現象の一端を解明したと考えられた。さらに時計遺伝子の解析より、光環境及び人の生活習慣などが老化や疾患に多大な影響を与えたと考えられ、社会生活と光についてさらなる研究を行う必要性を感じた。

<引用文献>

Hiramoto K., Yanagihara N. Gp91 phox-derived reactive oxygen species/urocortin 2/corticotropin-releasing hormone receptor type 2 play an important role in long-term ultraviolet A eye irradiation-induced photoaging. *Photochem. Photobiol.* 2016; 92: 180-186.
 Hiramoto K., Kasahara E. long-term UVA eye irradiation causes decreased learning ability in mice. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 2016; 32: 129-135.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 16件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Hiramoto Keiichi, Yamate Y., Sato E. F.	4. 巻 20
2. 論文標題 p53 and clock genes play an important role in memory and learning ability depression due to long-term ultraviolet A eye irradiation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Photochemical & Photobiological Sciences	6. 最初と最後の頁 677 ~ 685
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s43630-021-00055-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hiramoto Keiichi, Yamate Yurika, Matsuda Kazunari, Sugiyama Daijiro, Iizuka Yasutaka	4. 巻 Volume 12
2. 論文標題 <p>Tranexamic Acid Improves Memory and Learning Abilities in Aging Mice</p>	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Experimental Pharmacology	6. 最初と最後の頁 653 ~ 663
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2147/JEP.S284532	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Horikawa Tsuneki, Hiramoto Keiichi, Goto Kenji, Sekijima Hidehisa, Ooi Kazuya	4. 巻 18
2. 論文標題 Differences in the mechanism of type 1 and type 2 diabetes-induced skin dryness by using model mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Medical Sciences	6. 最初と最後の頁 474 ~ 481
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7150/ijms.50764	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Orita Kumi, Yamate Yurika, Kobayashi Hiromi, Hiramoto Keiichi	4. 巻 8
2. 論文標題 Regulation of <i></i> </i>-Melanocyte-Stimulating Hormone by Testosterone Is Associated with the Onset of Atopic Dermatitis Symptoms during Exercise	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Biosciences and Medicines	6. 最初と最後の頁 58 ~ 68
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4236/jbm.2020.84005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hiramoto Keiichi, Yamate Yurika	4. 巻 16
2. 論文標題 Long-term UVA exposure to the eye compromises memory and learning ability in mice via corticotropin-releasing hormone type 2 receptor	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Biological Sciences	6. 最初と最後の頁 2170~2179
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7150/ijbs.45967	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamate Yurika, Orita Kumi, Kobayashi Hiromi, Hiramoto Keiichi	4. 巻 33
2. 論文標題 Ameliorative effect of green odor against UVB induced immunosuppression of contact hypersensitivity	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Dermatologic Therapy	6. 最初と最後の頁 1~7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/dth.13848	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hiramoto Keiichi, Yamate Yurika, Sugiyama Daijiro, Matsuda Kazunari, Iizuka Yasutaka, Yamaguchi Tomohiko	4. 巻 311
2. 論文標題 Ameliorative effect of tranexamic acid on physiological skin aging and its sex difference in mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Archives of Dermatological Research	6. 最初と最後の頁 545-553
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00403-019-01938-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hiramoto Keiichi, Yamate Yurika, Takishita Yutaka, Sato Eisuke F	4. 巻 20
2. 論文標題 The role of gp91phox and the effect of tranexamic acid administration on hair color in mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20112665	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hiramoto Keiichi, Yamate Yurika, Sugiyama Daijiro, Matsuda Kazunari, Iizuka Yasutaka, Yamaguchi Tomohiko	4. 巻 27
2. 論文標題 Effect of tranexamic acid in improving the lifespan of naturally aging mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Inflammopharmacology	6. 最初と最後の頁 1319-1323
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10787-019-00616-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hiramoto Keiichi, Yamate Yurika, Sugiyama Daijiro, Matsuda Kazunari, Iizuka Yasutaka, Yamaguchi Tomohiko	4. 巻 95
2. 論文標題 Tranexamic acid ameliorates nonmelanoma skin cancer induced by long-term ultraviolet A irradiation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Photochemistry and Photobiology	6. 最初と最後の頁 612-617
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/php.13025	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hiramoto Keiichi, Yamate Yurika, Kasahara Emiko, Sato Eisuke F	4. 巻 14
2. 論文標題 An Inhibitor of Casein Kinase 1 / (PF670462) Prevents the Deterioration of Dextran Sodium Sulfate-induced Ulcerative Colitis Caused by UVB Eye Irradiation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Biological Sciences	6. 最初と最後の頁 992 ~ 999
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7150/ijbs.24558	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hiramoto Keiichi, Yamate Yurika, Yokoyama Satoshi	4. 巻 94
2. 論文標題 Ultraviolet A Eye Irradiation Ameliorates Atopic Dermatitis via p53 and Clock Gene Proteins in NC/Nga Mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Photochemistry and Photobiology	6. 最初と最後の頁 378 ~ 383
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/php.12853	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hiramoto Keiichi, Yamate Yurika, Yokoyama Satoshi	4. 巻 34
2. 論文標題 Ultraviolet B eye irradiation aggravates atopic dermatitis via adrenocorticotrophic hormone and NLRP3 inflammasome in NC/Nga mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine	6. 最初と最後の頁 200 ~ 210
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/phpp.12372	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hiramoto Keiichi, Yamate Yurika, Sugiyama Daijiro, Matsuda Kazunari, Iizuka Yasutaka, Yamaguchi Tomohiko	4. 巻 107
2. 論文標題 Tranexamic acid inhibits the plasma and non-irradiated skin markers of photoaging induced by long-term UVA eye irradiation in female mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biomedicine & Pharmacotherapy	6. 最初と最後の頁 54 ~ 58
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.biopha.2018.07.146	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hiramoto Keiichi, Yamate Yurika, Sato Eisuke F	4. 巻 9
2. 論文標題 Ultraviolet A Irradiation on the Eye Induces Non-Melanoma Skin Cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Clinical & Experimental Dermatology Research	6. 最初と最後の頁 1 ~ 3
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4172/2155-9554.1000461	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hiramoto Keiichi, Yamate Yurika, Sugiyama Daijiro, Matsuda Kazunari, Iizuka Yasutaka, Yamaguchi Tomohiko	4. 巻 95
2. 論文標題 Tranexamic Acid Ameliorates Nonmelanoma Skin Cancer Induced by Long term Ultraviolet A Irradiation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Photochemistry and Photobiology	6. 最初と最後の頁 612 ~ 617
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/php.13025	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 山手百合香、平本恵一、佐藤英介
2. 発表標題 長期UVA眼照射によるマウスの網膜変性の誘導
3. 学会等名 第42回日本光医学・光生物学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山手百合香、平本恵一、杉山大二郎、松田一成、飯塚泰貴、山口智彦
2. 発表標題 トラネキサム酸は眼からの長期UVA照射による光老化を抑制する
3. 学会等名 第41回日本光医学・光生物学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 平本恵一、山手百合香、杉山大二郎、松田一成、飯塚泰貴、山口智彦
2. 発表標題 トラネキサム酸はUVA長期眼照射による非メラノーマ皮膚がんを抑制する
3. 学会等名 第41回日本光医学・光生物学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiramoto Keiichi, Yamate Yurika, Sugiyama Daijiro, Matsuda Kazunari, Iizuka Yasutaka, Yamaguchi Tomohiko
2. 発表標題 Tranexamic acid ameliorates non-melanoma skin cancer induced by long term ultraviolet A irradiation in mice
3. 学会等名 2019 ESP-IUPB World Congress, Barcelona (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山手百合香、平本恵一、佐藤英介
2. 発表標題 眼からのUVAはアトピー性皮膚炎モデルマウス (NC/Nga mice) においてp53、時計遺伝子群を介し症状を抑制させる
3. 学会等名 第40回日本光医学・光生物学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 平本恵一、山手百合香、佐藤英介
2. 発表標題 UVBの眼照射はアトピー性皮膚炎モデルマウス (NC/Nga mice) においてACTHとNLRP3を介し症状を悪化させる
3. 学会等名 第40回日本光医学・光生物学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiramoto Keiichi、Yamate Yurika、Sato Eisuke
2. 発表標題 Ultraviolet B eye irradiation deteriorated atopic dermatitis via NLRP3 inflammasome in NC/Nga mice
3. 学会等名 27th EADV Congress, Paris (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------