

“日やけメカニズム”解明への糸口となる「UVSSA遺伝子」を発見

遺伝学分野で権威ある学術誌「Nature Genetics」オンライン速報版に掲載

長崎大学
株式会社カネボウ化粧品

長崎大学がん・ゲノム不安定性研究拠点（NRGIC）、長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 附属原爆後障害医療研究施設（中沢 由華助教、佐々木 健作研究員、光武 範吏助教、荻 朋男准教授ら）と、カネボウ化粧品・価値創成研究所による研究グループは、日光を浴びると強い日やけ反応（紅斑）を示す「紫外線高感受性症候群」の原因となる UVSSA 遺伝子を発見し、その分子機能解析を行いました。本疾患は強い日やけ以外の症状はほとんど見られない極めて軽度な遺伝性光線過敏症ですが、報告以来約 30 年もの間、その原因となる遺伝子は不明でした。当研究グループは、個人の全ゲノム DNA 配列を短時間に解析できる最新技術「次世代シーケンス解析法」を活用し、患者間の全遺伝子配列を比較することで原因遺伝子を突き止めることに成功しました。この遺伝子を詳しく解析することで、健康人の日やけのメカニズムの解明や、さらには日やけしにくい肌へと導く技術の確立への可能性が高まります。

なお、この発見を記述した論文が、4月1日付「Nature Genetics」※誌オンライン速報版（電子版）に掲載されました。

※「Nature Genetics」：遺伝学分野では最も質が高いとされる学術誌。ライフサイエンス分野全般においても影響力を表す指標（インパクトファクター）は最高レベルとなっています。

日やけと皮膚老化

紫外線は皮膚にとって最大の環境要因であり、様々なダメージを与えます。顕著なシミ・シワを皮膚症状とする光老化、並びに病的に進行した日光角化症などは、紫外線が皮膚に与える影響の代表例です。これらの症状は、紫外線を浴びた後に皮膚が赤くなるといった急性反応（日やけ）が長い年月の間に繰り返されて、生じることが知られています。一方で、皮膚は紫外線のダメージを受けると、その影響を最小限にとどめるために多様な応答を示します。この過程で多くの遺伝子が関与することが知られていますが、これらの遺伝子がどういったメカニズムにより働くかは十分に解明されておらず、それぞれの遺伝子の役割についても未知な部分が多いのが現状です。高齢化社会を迎え、健康な人にとっての QOL 向上も望まれる中、このメカニズムの解明を行い日々のスキンケアを通じて日やけを予防し、将来の皮膚老化リスクを軽減することは重要なテーマのひとつと言えます。

そこで、長崎大学とカネボウ化粧品の研究グループは、紫外線による日やけ反応の鍵となる遺伝子を明らかにするため、紫外線を浴びた後に強い日やけ症状を示す遺伝性疾患「紫外線高感受性症候群」に着目しました。

紫外線高感受性症候群（UV^sS）とは

紫外線を浴びると多くの生体防御機構が働きますが、中でも傷ついた DNA を修復するヌクレオチド除去修復機構（NER: Nucleotide Excision Repair）は極めて重要です。NERにはゲノム DNA 全体をゆっくりと修復する GGR（Global Genome Repair）と、今まさに遺伝子として発現している、すなわちタンパク質の設計図として働いている活性化した DNA

を局所的に素早く修復する TCR (Transcription Coupled Repair) の二つの経路が存在します。

この TCR がうまく働かない紫外線に関わる疾患のひとつに、遺伝性疾患「コケイン症候群」があります。コケイン症候群は、正常な遺伝子発現が妨げられ、日光を浴びた後に傷ついた DNA を持つ皮膚細胞が修復されず、皮膚炎（紅斑）を発症、さらに早期老化症状が表れる疾患です。同じ遺伝性の光線過敏症「紫外線高感受性症候群(UV-sensitive syndrome: UV^sS)」(右写真)も、TCR が全く働かず皮膚炎（紅斑）を発症します。しかし、コケイン症候群とは異なり早期老化等の重篤な症状は表れず、強い日やけ以外の症状はほとんど見られない、極めて軽度な遺伝性疾患です。そのため、症例報告も数少なく、他の NER 欠損疾患に比べても研究が進んでいません。最初の症例が報告された 1981 年から約 30 年もの間、原因となる遺伝子は不明のままでした。

しかし、UV^sS の発症機構を明らかにすることは、日やけの詳しいメカニズムの解明につながり、さらには、コケイン症候群と比較することで、老化メカニズムの解明にもつながることが期待される極めて重要な研究領域と言えます。



UV^sS患者の臨床写真
5歳女性:XP70TO

次世代シーケンス解析法による原因遺伝子の同定

今回の研究にあたり、研究グループでは、暗号解読技術「次世代シーケンス解析法」を用いました。DNAは4種類の塩基(アデニン、シトシン、グアニン、チミン)からなり、これらの塩基が平均して一万個程度並ぶことで一つの遺伝子を表す暗号となります。シーケンス解析とは、これらの並び方を順に読み取ることでその暗号を解読する作業です。従来は、バラバラにしたDNAを鋳型とし、1塩基ずつ再合成する時の蛍光強度を検出し、配列を解読していました。これに対し、「次世代シーケンス解析法」は、数千万から数億のDNA断片を並列して処理することでシーケンスの解析スピードを飛躍的に向上させたもので、ヒト一人分の全ゲノムDNA配列をわずか一日で読み取ることが可能です(図1)。

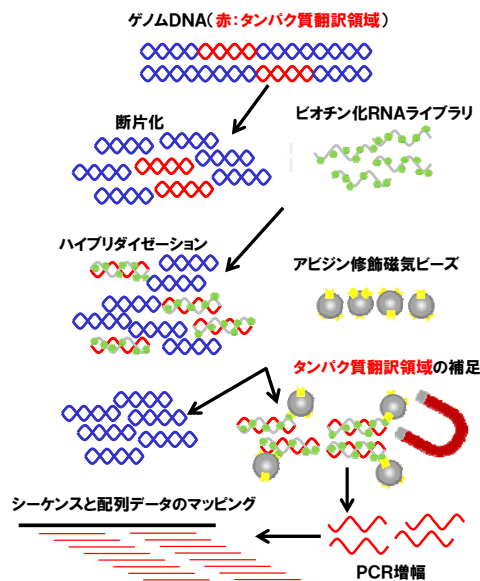


図1 次世代シーケンスの流れ

長崎大学とカネボウ化粧品の研究グループは、2名のUV^sS患者の細胞からDNAを抽出し、「次世代シーケンス解析」を用いてUV^sSの原因遺伝子の同定にチャレンジしました。ヒトの全ゲノムDNAは30億の塩基の並びでできており、このうち数千万の塩基が遺伝子にあたります。さらに、この遺伝子配列の約0.1%が個人毎に異なっており、この違いにより個人差が生み出されていることが知られています。そこで、まず、解読した2名のUV^sS患者の全遺伝子配列のうち、暗号に特徴的な変化が見られる箇所をコンピュータにより抽出しました。次に、抽出した遺伝子配列を2名の患者間で詳細に比較し、約10万箇所にも及ぶ遺伝子の暗号の特徴的な変化のうち、個人差と考えられる箇所をすべて除外し、最終的に疾患の原因と考えられる一つの遺伝子変異を突き止めました(図2)。この変異を持つ遺伝子こそが、UV^sSの原因遺伝子(UVSSA)候補であると考えました。

UVSSA 遺伝子の機能検証

続いて、発見した遺伝子の妥当性を検証するため、他の UV^sS 患者の細胞に対して今度は UVSSA 遺伝子だけの配列を全て調べ、変異があるかどうかを調べました。その結果、他の 3 つの症例にもやはり UVSSA 遺伝子に変異があることが確認できました。これらの患者の細胞では UVSSA 遺伝子によって作られる UVSSA タンパク質が存

在しないか、あるいはわずかにしか存在しないため、TCR がうまく働かないことも明らかとなりました。そこで、それぞれの UV^sS 患者の細胞に正常な UVSSA 遺伝子を導入し、欠損した TCR の機能が回復するかを調べたところ、予想通り健常人と同程度まで TCR の機能が戻りました。さらに、UVSSA タンパク質は、紫外線を浴びて DNA が損傷することで活動を停止した RNA 合成酵素に作用し、RNA 合成を再開させる作用を持つこともわかりました。

以上のように、長崎大学とカネボウ化粧品の研究グループは、長い間謎であった UV^sS の原因遺伝子が UVSSA 遺伝子であることを明らかにしました。なお、本遺伝子は、当研究グループの他に、大阪大学とエラスムス医学センター(オランダ)の 2 つのグループも相次いで発見しており、今回、同時に「Nature Genetics」誌に論文掲載されます。このことから世界的な注目度の高さがわかります。

今後の展望

今回の発見は、長崎大学とカネボウ化粧品が、これまで継続的に培ってきた光 DNA 修復研究により得られたものです。現在、健常人の DNA 修復機構において UVSSA 遺伝子がどのように働いているのか、さらに詳しい解析を進めています。また、UVSSA 遺伝子の働きの強さの違いによって、人それぞれの日やけのしやすさが異なる可能性についても調べています。このような研究から、今後は健常人における一般的な日やけのメカニズムを明らかにし、日やけしにくい肌へと導く技術の開発を進めていきます。さらにはコケイン症候群と比較することで老化のメカニズム解明を目指していきます。

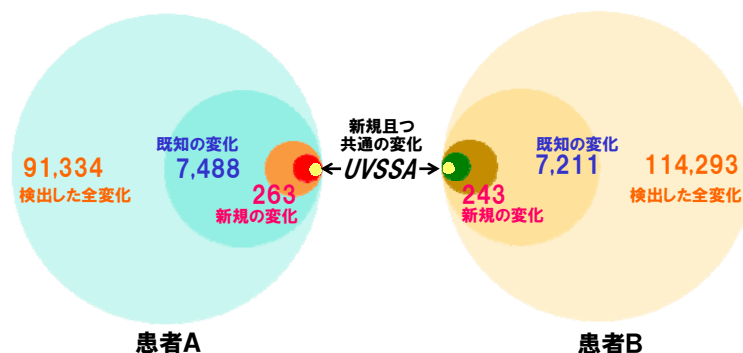


図2 疾患の原因となる遺伝子変異の絞り込み作業のイメージ

それぞれの患者で検出した全配列変化の内、これまでに知られている変化を除外し、新規の変化を絞り込んだところ、疾患の原因と考えられる変化で共通するのは一箇所だけであった。

この資料に関するお問い合わせは下記までお願いします

長崎大学 広報戦略本部 深尾

〒852-8521 長崎市文教町 1-14 TEL095-819-2007 (直通)

※※※※※

株式会社カネボウ化粧品 広報 山田、長谷川、後藤

〒103-8210 東京都中央区日本橋茅場町 1-14-10 TEL03-6745-3150 (直通)