

概日時計蛋白質 BMAL1 は UVB 損傷を 防御する

2021年8月5日



皮膚は、表皮(上層または外層)と真皮(下層または内層)からなる人体の最大の器官である。表皮はケラチノサイト、基底細胞、メラノサイトの3種類の細胞で構成されており、有害な太陽紫外線(UVR)にさらされることによって生じるDNA損傷を受けやすい。実際、太陽紫外線B放射(UVB)は、光老化、日焼け紅斑、黒色腫のような皮膚癌を含む様々な皮膚状態の主要原因の1つである。防御反応として、皮膚にはDNA修復やメラニン合成などの防御機構がある。

メラニンは、皮膚の色の原因となるメラニン形成と呼ばれる過程を経て、メラノサイトによって産生される暗色の色素である。強力なUVB吸収剤であることが知られており、UVBによる損傷から表皮のケラチノサイトを保護する。さらに、生理的リズムおよび行動リズムの維持を担う身体の概日時計は、皮膚細胞ホメオスタシスおよびUVRを含む環境ストレスから保護するための開始機構において役割を果たす。交代勤務による時計の崩壊、および異常な摂食によるこれらの細胞過程の調節不全は、黒色腫のような様々な皮膚病理の有病率の増加と関連している。

ライフライン製品を用いた新研究

概日時計とメラニン合成は、それぞれ太陽UVB誘発DNA損傷に対する保護において重要な役割を果たす。哺乳類の概日時計は、転写活性化因子CLOCK(概日運動出力サイクルkaput)とBMAL1(脳と筋肉Arnt様蛋白質-1)、および抑制因子CRY1/CRY2とPER1/PER2からなる転写-翻訳フィードバックループによって制御されている。これまでの研究から、メラニン合成の律速蛋白質である小眼球関連転写因子(MITF)に作用を発揮することで、概日時計遺伝子BMAL1とPER1がメラニン形成に影響することが示されたが、その機構的な関連はまだ確立されていない。

[Sarkarら](#)は*in vitro*でマウスとヒトの両方の系で正常細胞とメラノーマ細胞の両方を用いた研究を行い、RT-PCRを用いてBMAL1、MITF、PER2の遺伝子発現レベルを調べた。これらの実験のために、同調したヒトメラニン細胞およびメラノーマ細胞をライフラインのDermaLife Ma培地で培養した。どの時計遺伝子がメラニン形成に関連しているかを明らかにするための最初の実験では、BMAL1の負の調節因子であるPER2(PER2 KO)の非存在下でのメラニンレベルが野生型細胞と比較して上昇していることが示され、著者らはBMAL1がMITFレベルの上昇の原因であると仮定した。

マウスにおけるBMAL1標的クロマチン免疫沈降(ChIP)アッセイは、BMAL1がMITFプロモーター領域に結合し、その発現を転写的に調節し、これがメラニン合成に正に影響することを実証した。これは、ヒトメラノーマ細胞におけるBMAL1過剰発現がMITFのmRNAおよびタンパク質レベルの増加をもたらした場合に確認された。MITF発現は、概日周期を介した経時的遺伝子発現解析により、BMAL1により

直接的かつリズムミカルに制御されることが分かった。BMAL1 が siRNA によってノックダウンされた細胞では、MITF 発現の概日リズム性が、野生型細胞と比較して失われた。

UVB 曝露細胞における BMAL1 調節メラニン合成の生理学的効果を明らかにするために、研究者らは非 UVB 処理条件に標準化した UVB 曝露後の細胞の生存率を測定した。生存データは、BMAL1 を過剰発現する細胞におけるメラニン形成の増加が UVB 照射に対する防御を増強することを示唆する。

まとめると、この研究は、コア時計タンパク質 BMAL1 が概日リズムに基づいて MITF 発現を転写的に調節する、皮膚における概日時計とメラニン合成の間の新たな機構的関連を同定する。メラニン形成に対する BMAL1-MITF 軸の正の効果は、将来の日焼け止め剤開発戦略において、メラニン合成を増強し、UVB 誘導ゲノム不安定性に対する保護を増加させる潜在的な治療標的として役立つ可能性がある。

関連製品：正常ヒト表皮メラニン細胞

<https://www.kurabo.co.jp/bio/celltissue/skin/02/>

本記事の内容は Lifeline Cell Technology 社の website 内容を日本訳したものとなり、その内容・翻訳の精度について弊社では責を負いかねます。

原文・詳細は下記を参照ください。

<https://www.lifelinecelltech.com/blog/>