

NEWS RELEASE

深紫外線(UVC)で受けたダメージを修復する メカニズムをゼブラフィッシュを用いて解明

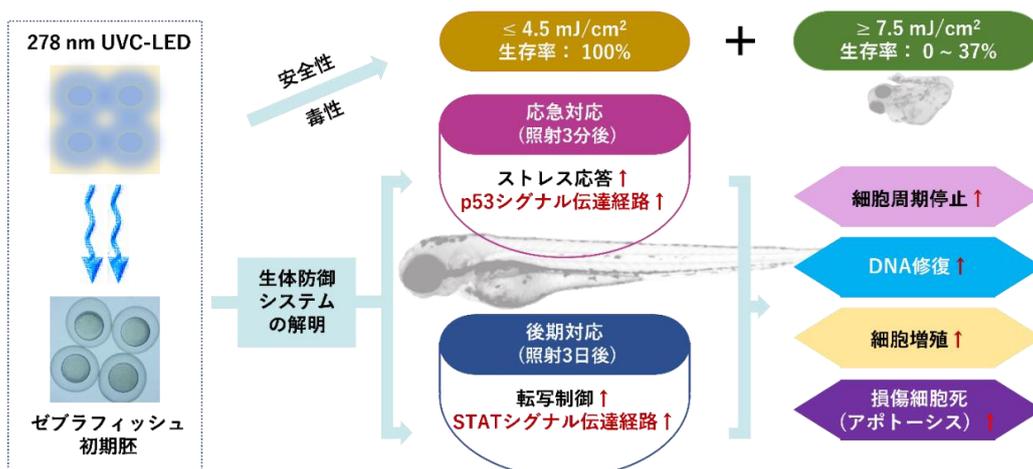
ゼブラフィッシュ胚における安全な照射量を科学的に調査することで、
コロナウイルス不活化への応用に向けた安全性評価に貢献

- 波長域250～280nm(ナノメートル)の深紫外線(UVC)は、ウイルスや菌の細胞のDNAを破壊し、不活化する特性があり、コロナ禍で改めて注目されている。
- UVC-LED*1をゼブラフィッシュ*2初期胚に直接照射したところ、4.5mJ/cm² の量までは、個体発生に影響がなく、安全であることを確認した。
- ゼブラフィッシュ胚に安全量のUVCを照射した直後は、DNAの損傷修復に重要な役割を持つp53シグナル伝達経路*3の活性化が見られ、3日後には、免疫に関わるSTATシグナル伝達経路*4が活性化し、紫外線による損傷を修復した。
- コロナウイルスの不活化を目的として、UVCをヒトに利用する場合の安全性評価について、科学的根拠を提供した。

【概要】

三重大学大学院地域イノベーション学研究科の臧黎清特任講師(兼 地域創生戦略企画室特任講師)、三宅秀人教授(兼 工学部教授)、西村訓弘教授、および同医学系研究科の島田康人講師(兼 次世代創薬ゼブラフィッシュスクリーニングセンター代表)らは、ゼブラフィッシュの初期胚(受精から数時間後の胚)において、深紫外線LED(UVC-LED;278nm)を直接照射した場合の安全な照射量と、紫外線によるDNA損傷を修復する分子メカニズムを解明しました。

本研究では、UVC照射量を徐々に増やしながらゼブラフィッシュ初期胚の形態変化を評価したところ、1cm²あたりの積算光量が4.5mJ/cm² 以下の場合にすべての胚が生存しました。また、7.5mJ/cm² 以上の照度量では、奇形率が著しく増加し、生存率も0～37%まで低下しました。



さらに、ゼブラフィッシュ胚の生体防御システムを解明するため、次世代シーケンサーによるトランスクリプトーム解析(RNA-seq)*⁵を行いました。それにより、UVC照射で生じるDNA損傷に対して、ゼブラフィッシュ胚は、まずDNAの損傷修復に重要な役割を持つp53シグナルの伝達経路を速やかに活性化させ、3日後に免疫応答のプロセスに関わるSTATシグナル伝達経路の活性化に切り替えて、DNA修復や細胞増殖などに応答するという分子メカニズムを明らかにしました。

本研究成果は2022年1月18日、環境毒物や環境安全に関する学術誌『Ecotoxicology and Environmental Safety』(Elsevier社、インパクトファクター6.291)にオンライン掲載されました。

【背景】

紫外線は、波長10~400nmの目に見えない光で、波長領域により、UVA(315~400nm)、UVB(280~315nm)とUVC(100~280nm)に分けられます。太陽光に含まれる深紫外線と呼ばれるUVCは、通常大気中のオゾン層に遮られ地表には届きません。UVCのエネルギーはとて強く、皮膚がんや眼疾患を引き起こす要因となるため、生体への直接的かつ多量な照射は危険とされ、人体にも有害です。

一方で、260nm前後のUVCは、細菌やウイルスのDNA損傷を誘発し、不活化させるため、殺菌を目的として人工的に発光させたUVCが広く一般的に利用されています。特に、240nm以下の波長(207nm、222nm、233nm)のUVCが、現在人類が直面している新型コロナウイルスを死滅させ、なおかつ皮膚を透過しないため長期照射しても病変を引き起こさないという研究が公表され注目が集まっています。しかし、280nm波長のUVCの毒性、安全性、および照射に対する生体の反応に関する評価報告はほとんどありませんでした。

【研究内容】

三宅教授らは、文部科学省地域イノベーション・エコシステム形成プログラムで、LEDを活用したUVC照射装置の開発と応用の研究を行っています。今回の研究では、三宅教授らが開発した278nm波長のUVCを照射するLED装置(UVC-LED)を用いて、照射量を0.5~60mJ/cm²の範囲で計16種類設定し、受精後5-6時間のゼブラフィッシュ胚に直接照射しました。

照射3日後のゼブラフィッシュ胚の生存率、孵化率、心拍数、奇形率など評価した結果、4.5mJ/cm²以下の照射量ではすべての胚が生存していました。しかしながら、7.5mJ/cm²では、奇形率が82%まで著しく増加するとともに、生存率も37%まで低下し、さらに10mJ/cm²以上では、胚が全滅することが判明しました。これらの結果により、UVC照射によるダメージに対し、ゼブラフィッシュ胚の内部生体防御システムが最大限に稼働できる限界線量は、4.5mJ/cm²であると判断しました。

更に、UVCで生じるDNA損傷に対し、ゼブラフィッシュの生体防御メカニズムを解明するため、4.5mJ/cm²の照射量で処理したゼブラフィッシュ胚を対象に、次世代シーケンサーを用いたトランスクリプトーム解析を行いました。UVC照射の「直後(3分後)」、「3日後」、「照射なし」の3グループの比較において発現レベルが変動した遺伝子群を抽出し、パスウェイネットワーク解析により、最も活性化されていたシグナル伝達経路を同定しました。それによれば、UVC照射直後には、p53シグナル伝達経路が緊急に活性化され、細胞周期の停止、DNA修復、細胞分裂・増殖、損傷した細胞の死を促進するなど速やかにストレスに応答することが確認できました。また、3日間の回復後には、p53の変動が弱まり、代わってSTATシグナル伝達経路が活性化し、引き続きDNA損傷を修復するメカニズムを明らかにすることができました。

【今後の展望】

本研究では、ゼブラフィッシュ胚におけるUVC-LED(波長278nm)の安全な照射量を見極めるに至りました。さらに、生体がUVCによって誘発されるDNA損傷から自分自身を保護および修復するための分子メカニズムも解明することができました。この研究成果は、ヒトに対するUVCの応用における安全性について科学的な根拠を提供すると同時に、コロナウイルスを含むウイルスや細菌の殺菌、水産物養殖時の消毒など、幅広い領域でのUVCの活用に役立つ可能性があります。また、異なるUVC波長は異なる機能を持つ可能性が考えられます。

今後も人々の健康や産業の発展に貢献できるUVCの活用を目指し、さらなる研究を進めていきたいと

考えています。

【用語解説】

*1 深紫外線LED(UVC-LED):

深紫外線LEDは、2020年以降輸出入が制限される「水銀ランプ」に替わる次世代の光源として、ウイルスや細菌を不活化することで知られ、コロナ禍をきっかけに注目されている。三重大学大学院地域イノベーション学研究所の三宅秀人教授が開発した低コスト基板を使った深紫外LED(発光ダイオード)で、世界最高レベルの高出力・発光効率を実現した。

*2 ゼブラフィッシュ:

医学・生物学では脊椎動物のモデル動物としてよく用いられており、様々なヒト疾患モデルが開発されている。ゲノム構造と各臓器のミクロ構造がヒトと高度に一致、遺伝子組換えが容易、多産、生命倫理等の点から、世界中の数多くの研究者・研究機関が活用している。三重大学では卓越型リサーチセンター事業の対象となっており、安全性試験・機能性食品・医薬品開発・環境問題など幅広い分野で研究が進んでいる。

*3 p53シグナル伝達経路:

シグナル伝達経路とは、細胞外のシグナル分子(ホルモン、神経伝達物質、細胞増殖因子、サイトカイン等)を細胞内に正確に伝達するを目的とし、その過程での細胞内における蛋白間相互作用の連続反応を細胞内シグナル伝達経路という。p53は、細胞ストレス応答によるアポトーシス、成長抑制などに関与する様々な遺伝子発現を調節する核転写因子である。p53経路は、DNA損傷などのストレスに対する細胞応答調整において機能する。特に紫外線によって誘発されるDNA損傷の際に、p53は修復のための細胞周期停止やアポトーシスに重要である。

*4 STATシグナル伝達経路:

STATタンパク質は、細胞内転写因子であり、細胞免疫、増殖、分化、アポトーシスなどの細胞内プロセスに重要な役割を担っている。哺乳類では、STAT経路は様々なサイトカインや成長因子の主要なシグナル伝達機構であり、免疫発生や造血などのプロセスにおいて重要である。

*5 トランスクリプトーム解析:

シーケンズ解析等で得られる大量の遺伝子情報を統計学的手法等により解析し、遺伝子の機能解析や遺伝子ネットワークの解析を行い、生体細胞内における遺伝子の発現状況を網羅的に把握するための情報処理技術。

【論文情報】(論文発表の場合)

掲載誌: Ecotoxicology and Environmental Safety

掲載日: 2022年1月18日

(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0147651322000513?via%3Dihub>)

論文タイトル: Transcriptome analysis of molecular response to UVC irradiation in zebrafish embryos

著者: Liqing Zang, Yasuhito Shimada, Hideto Miyake, Norihiro Nishimura

【謝辞】

本研究は、文部科学省「地域イノベーション・エコシステム形成プログラム」、「地域創生を本気で具現化するための応用展開『深紫外LEDで創生される産業連鎖プロジェクト』」事業の支援を受けて実施されました。

<本件に関するお問合せ>

三重大学大学院地域イノベーション学研究所・地域創生戦略企画室 特任講師

臧黎清 (Liqing Zang)(ぞうれいしん)

電話番号:059-231-5572 E-mail: liqing@med.mie-u.ac.jp