

太陽紫外線からの生体の防御機構

The Mechanism of Biological Protection against Solar UV

代表研究者 大西武雄 奈良県立医科大学・医学部・教授

Takeo Ohnishi; Nara Medical University, Professor

協同研究者 森 俊雄 奈良県立医科大学・医学部・助教授

Toshio Mori; Nara Medical University, Associate Professor

松本英樹 奈良県立医科大学・医学部・講師

Hideki Matsumoto; Nara Medical University, Lecturer

村松 勉 奈良県立医科大学・医学部・講師

Tsutomu Muramatsu; Nara Medical University, Lecturer

高橋昭久 奈良県立医科大学・医学部・助手

Akihisa Takahashi; Nara Medical University, Experiment Assistant

小林信彦 奈良県立医科大学・医学部・大学院生

Nobuhiko Kobayashi; Nara Medical University, Graduate Student

Many kinds of organisms have various protection mechanisms at several stages against solar UV. We found that human and plants possess melanin and flavonoid, respectively, as sunscreen to decrease the formation of DNA lesions induced by solar UV. Even after the formation of DNA lesions, the gene expression of many kinds of protective genes such as photolyase gene (*PR*), a tumor suppressor gene (*p53*) and a stress protein gene (*hsp72*), was induced by UVB irradiation. Then, the cells prepared DNA repair through the depression of cell division at G₁ stage before DNA synthesis at the presence of DNA damage. Otherwise, since the cells dyed with apoptosis induced by accumulated p53, the whole body was protected against cancer incidence. It is also found that (6-4)photoproducts preferentially destroys the chromosomal structure for rapid excision repair as compared with pyrimidine dimers. We discussed that these many kinds of the protection mechanisms against solar UV function important biological significance for continuous of lives.

生命の連続性と遺伝子の変化

- 1 生命の誕生から陸上への進出 地球の誕生は今から約50億年前と言われている。生命は約40億年前に誕生したと考えられている。その当時の地球の大気は嫌気状態で酸素はほとんど含まれていないとされている。生命の誕生の状況を想像するに十分な実験結果がミラーによって報告された。彼は嫌気状態で無機物のみが含まれている気体に放電することによって生命体を構成するタンパク質の成分であるアミノ酸を人工的に合成することに成功した。また同じような方法でやはり生命体に重要な遺伝子DNAの成分である核酸も合成することができる報告がある。現在ではミラーが使った放電は実は太陽紫外線であったのではないかと考えられている。生命誕生当時の大気は現在の地球のオゾン層もなく太陽紫外線が直接地表に降り注いでいて、太陽紫外線が生命の誕生に大きな貢献を果たしてきたとされている。やがて光合成をする植物が誕生し、光合成して酸素を大気中に放出し、その酸素からオゾン層が誕生した。そのオゾン層が太陽紫外線のうち、短波長の太陽紫外線をカットし地表の太陽紫外線量を少なくすることによって、植物が陸上へと進出し、その植物を追っかけるようにして、動物が陸上へと進出したと考えられている。したがって生命体は太陽紫外線から身を守るしくみを生命の誕生まもないころから獲得し、進化を遂げてきたとされている。
- 2 太陽紫外線とオゾン層 太陽の紫外線とは290 nmから400 nmの光のことを指している。太陽はX線やγ線も放出している。しかしオゾン層が290 nmよりも短い波長の光をカットしている。400 nmから320 nmの光をUVAと呼び、320 nmから290 nmの光をUVBと呼んでいる。近年人々が快適な生活をするためにクーラーの冷却剤のフロンがオゾン層を破壊することが明らかになってきた。フロンの使用量の増加によるオゾン層の変動をスペースシャトルなどから測定しており、最近では南半球のみならず北半球でもオゾン層破壊が観察されている。特に昨年では今までに最もオゾン層の破壊が顕著であった。そのようなオゾン層の破壊により我々の生活にもUVBが増加することになり、ひいてはヒトの皮膚癌を増加させる危険性がある。一方、UVが強くなると植物の成長が阻害され、食糧難やCO₂が増加することになり、気温が上昇したり、砂漠化が進むこととなる。

太陽紫外線による遺伝子損傷

- 3 遺伝子損傷 太陽紫外線に我々の皮膚を曝すと、遺伝物質DNAに様々な損傷が誘起される。最も効率的に誘起される損傷は、シクロブタン型ダイマーである。DNA中の隣り合ったピリミジン塩基間の5,6位の共役2重結合の間でシクロブタン環を形成し、ダイマーとなる。チミン(T)とシトシン(C)において4種類の組合せのダイマーが生じ、TT>TC,CT>CCの順に生成量が多い。続いて生成量の多い損傷は、(6-4)型ダイマーである。

生物影響

4 死 DNA損傷のうちどの損傷が細胞の致死に関わり合っているのであろうか。大腸菌の除去修復能の欠損株はシクロプタン型ダイマーも(6-4)型ダイマーも取り除けないために野生株と比べて、極めてUVに感受性である。ヒトでも正常人の細胞ではシクロプタン型と(6-4)型の両方のダイマーを修復できるが、UV高感受性の色素性乾皮症(XP)患者の細胞は除去修復能が欠損しており、両方のダイマーの修復ができない。このことは、シクロプタン型ダイマーと(6-4)型ダイマーのいずれか、または両者が致死の原因になっていると考えられる。

我々のグループは食中毒の原因菌の一つである腸炎ビブリオ菌が極めて強い光回復酵素活性を持っていることを見出した。このことは細胞に致死をもたらす傷は光回復酵素が治せる傷すなわちシクロプタン型ダイマーであると考えた。一方、XP患者細胞のUV感受性の復帰変異細胞(正常ヒト細胞のUV感受性に近い)は(6-4)型ダイマーは修復できるにもかかわらずシクロプタン型ダイマーはほとんど修復できない。この事実は、(6-4)型ダイマーが致死の原因損傷であることを示していると考えられる。現在のところ、どちらの型のダイマーが致死の主原因であるかの決着はついていない。

UVがDNAに損傷を生じさせるとDNA合成が阻害される。UV照射された大腸菌のDNAを鋳型にすると、ダイマーが生成される塩基配列のところでDNAポリメラーゼによるDNA合成が止まっている。主にシクロプタン型ダイマーはRNA合成も阻害する。RNA合成の阻害は、細胞分裂の阻害をもたらしたり、細胞の機能を阻害することによって細胞に死をもたらすものと考えられる。

UVによる細胞死は、我々の生活のなかでも日光消毒として利用されている。近年、医学医薬品の進歩・生活水準の向上等により細菌性食中毒による死亡率は急激に低下しているが、本年は病原性大腸菌が猛威を發揮した。

保健衛生面からみた日常的な台所における衛生はきわめて重要である。衛生管理上重要な事柄として食品や調理器具の衛生的な取り扱いと共に消毒・殺菌法があげられる。一つには化学的手法としてさまざまな消毒剤が開発されているが、化学物質による消毒は消毒後にその化学物質が残存することが問題視される。今回、日光への曝露では太陽光中のUVBがDNAに損傷をもたらすし、細胞を死に至らしめ、殺菌効果に有効である結果²⁶を得た(図1)。

5 突然変異・染色体異常 元のDNAとは異なったDNAをもった細胞で本来の働きをすることなく無限増殖する細胞が現れることがある(癌細胞)。最近では細胞の癌化は遺伝子の変異(癌遺伝子)で起こることということが明らかにされた。我々は太陽紫外線によって突然変異が起こること、特に富士山上では麓に比べ約7倍もの突然変異誘発率が高いことを見出した(図2B)。当然遺伝子損傷も山上の方が多く(図2CとD)、致死率も高い(図2A)。また太陽紫外線が誘発する突然変異の部位は極めて特徴的な塩基配列の部位であり、ピリミジン塩基が相隣接しており、しかもTCまたはCCのCが変異していた¹³。

DNA損傷生成の防御

6 フラボノイド・メラニン

(1)高等植物におけるUVBによる遺伝子発現の誘導 UVを照射することによって遺伝子発現が誘導される現象が植物で明らかになりつつある。特にフラボノイドは多くの高等植物で生成され、花の色素として植物にとっては重要な化学物質である。フラボノイドの一種であるアントシアニンの吸収極大は290 nm付近に存在する(図3A)。

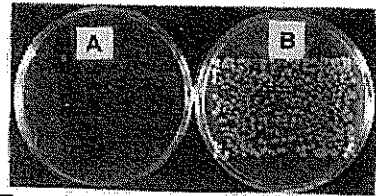


図1 太陽紫外線による殺菌効果 大腸菌をモデルとして用いた。Aは5月の昼の12時より30分間太陽光に曝したもの。Bはそのコントロールとして、太陽光に曝さなかったもの。

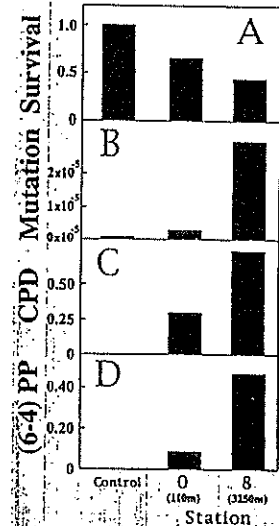


図2 富士山での太陽紫外線の影響

8月末に昼1時より30分間、富士山8合目と0合目でプラスミドDNAを太陽光に曝した。フリーザーにしまっておいたものをコントロールとした。A、大腸菌への形質転換率を生存率とした。B、突然変異率、C、シクロプタン型ダイマー生成率、D、(6-4)型ダイマー生成率。

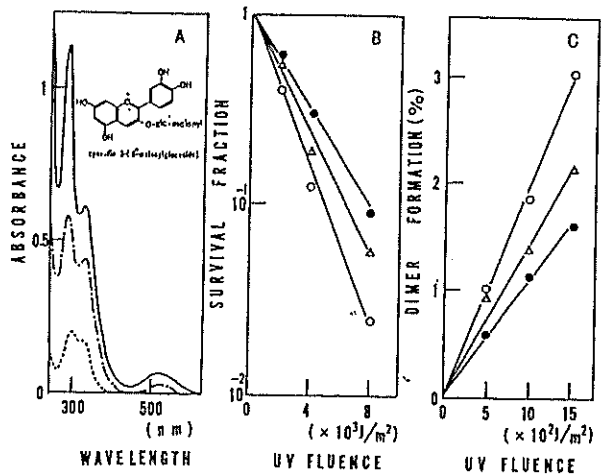


図3 ヤグルマギクのカルス細胞でのフラボノイド生成とUVからの防御 培養細胞にUVBを2日間(破線、○)、4日間(実線、△)照射した。コントロール(点線、●)は照射しなかった。A、フラボノイドの1種であるアントシアニンの構造と生成量; B、生存率; C、シクロプタン型ダイマー生成率。

我々はヤグルマギクの茎の細胞をカルス細胞にし、アントシアニンを合成することのできない株を単離し、野生株と比較した。するとこのアントシアニンを合成できる野生株にのみアントシアニン量がUVBで誘導された(図3A)。また培養中の細胞に予め少量のUVBを照射しておく、後のUVC照射によるシクロプタン型ダイマー形成能が低くなった(図3C)。しかもUVBに対して抵抗性になった(図3B)。このように植物にはDNA損傷をもたらすUVBを予め少しずつあてていると、次にくるUVによる損傷量を少なくする能力を持ち備えている。さらに損傷生成量の抑制は細胞がUVによって殺されるのを抑えることとなる。すなわち植物はフラボノイドが日傘のようにサンスクリーンとして働き太陽紫外線から身を守ることとなる^{18,36}。

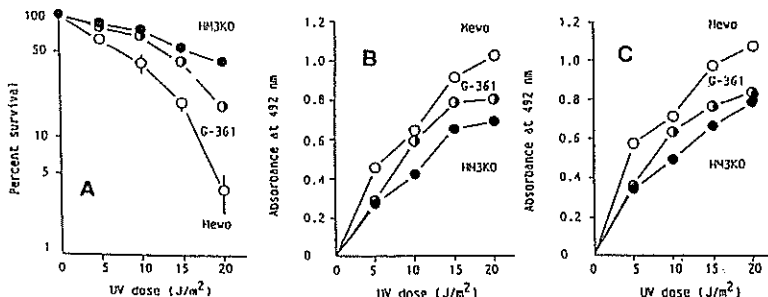


図4 ヒトメラノーマ細胞でのメラニン量とUVからの防御 3種のメラノーマ(メラニン量の多い順 HM3KO>G-361>MeWo)を培養した。A,コロニー形成率を生存率とした; B,シクロプタン型ダイマー生成率; C,(6-4)型ダイマー生成率。

(2)メラニンによるDNA損傷の軽減 メラニン色素は太陽光中のUVを遮蔽し、皮膚の良性・悪性腫瘍をはじめ紅斑反応などの様々なUV障害の発生を妨げていると考えられている。有色人種の皮膚癌発生率が白人よりも圧倒的に少ないという疫学的報告からも、メラニン色素のUV防御効果は疑う余地が無い。しかし、現在までにメラニン色素のUV防御能について証明した研究はなく、逆にphoto-sensitizerとして働くという報告があるほど混沌とした状況であった。本研究では、メラニン色素のUV防御能を証明するためにメラニン色素量の異なった3種類のヒト培養メラノーマ細胞を用いたモデル実験を行った(図4)。UV照射によるシクロプタン型ダイマー及び(6-4)型ダイマーの生成量を、それらに特異的なモノクローナル抗体を用いたELISA法で定量した。コロニー形成法によりUV感受性を測定した結果、メラニン色素量の多い細胞ほどUVに対して抵抗性であった(図4A)。また細胞内のメラニン色素量の多い細胞株ほどシクロプタン型ダイマー(図4B)および(6-4)型ダイマー(図4C)の生成量が少なかった。また、3種のメラノーマ細胞株間ではDNA損傷の修復能に差がなかった。したがってメラニン色素はUVを遮蔽し、損傷の生成ひいては細胞死を妨げるにより、太陽紫外線の影響を抑制すると考えた^{1,17,37}。

DNA修復の場

7 染色体構造 UVによる主な損傷はシクロプタン型ダイマーと(6-4)型ダイマーであり、それらの修復は(6-4)型ダイマーの方がシクロプタン型ダイマーより速いことが知られている。それは(6-4)型ダイマーがヌクレオソームのリンカーの部分にできやすいので修復されやすいとされてきた。しかし損傷を生成するのはUVであるので、そのような特異的なことは起こらずにDNA全体に均等に損傷が起こるものと考えた。そこで我々はヌクレオソーム再構成系を用いて実験したところ、(6-4)型ダイマーが選択的にヌクレオソーム構造を破壊することによって、コアでなくリンカーの部分に(6-4)型ダイマーができたように見えるということを発見した²⁹。すなわち、ヒストン蛋白質のないリンカー部分は裸の状態であるので修復されやすいと考えることができる。生物にとって染色体の立体構造を破壊しやすい(6-4)型ダイマー³³の方がシクロプタン型ダイマーより修復されやすい^{19,30}ということは合目的な防御の一つであるといえる(図5)。

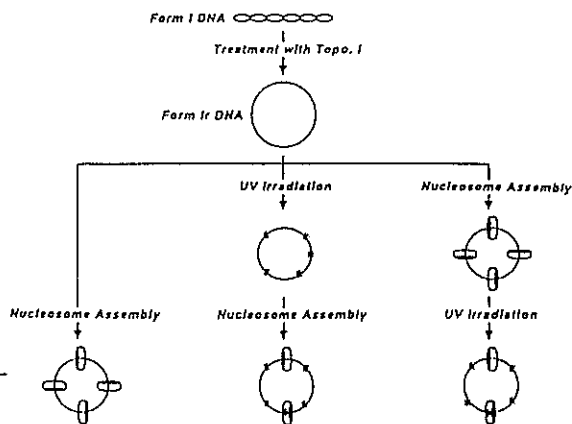


図5 ヌクレオソームへのUVC影響 プラスミドDNAとヒストンを用いてin vitroでヌクレオソーム再構成を行った(左)、×印はUV損傷。コントロールとして非照射では再構成に阻害がかかる(中央)。ヌクレオソーム構造をとっている時にUVC照射するとその構造がくずれる(右)。

8 p53を中心としたUVによるシグナルトランスダクション誘導 ここ数年来の癌抑制遺伝子p53に関する研究にはめざましいものがある。一つは癌細胞のp53の変異に関する研究であり、もう一つはp53の機能に関する研究である。放射線生物学の立場からも興味のある研究となってきた。それはUV照射された細胞がアポトーシスを起こしたり^{2,14}、細胞周期を一時的に停止したりすることである。特に細胞停止が起こるまでの一連の化学反応はDNA損傷からの一種の情報伝達経路と呼ばれている。そのキータンパク質がp53である。p53は多くの機能を持ち備えており、多くのタンパク質と結合するし、DNAとも結合することが明らかとなってき

た。我々はUVや放射線照射あるいは温熱処理を細胞にほどこすと、ヒートショックタンパク質72 (HSP72)^{20, 25, 35}もp53も細胞内含有量が増加し(図6)^{9, 11, 22, 24}, それらはお互いに結合していることを明らかにしてきた^{12, 27, 28, 31}。正常型p53(wtp53)は誘導型HSP72にも定常型HSC73とも結合する。突然変異を持ったp53(mtp53)もHSP72ともHSC73とも結合することがわかった。UV照射された細胞ではp53がTATA box binding タンパク質と結合して一般的に形質発現が抑えられるが、一方そのp53はPuPuPuC(A/T)(T/A)GPyPyPyという遺伝子上流の特異的な塩基配列部位と結合をすることによって、特定の遺伝子の形質発現が誘導されることを見出した^{8, 23}。p53によって形質発現が誘導される遺伝子は*gadd45*, *waf1*, *thyl*, *mdm-2*とp53そのものの遺伝子などである。特にp53を阻害するタンパク質として注目されている*waf1*遺伝子上流にp53が結合することにより、*waf1*産物を増加させることがわかってきた。そのWaf1は細胞中のcdk2と結合する。freeのcdk2はもう1つの癌抑制遺伝子産物Rbを不活性型にするので、Waf1が増加すると結果的に細胞周期をG1で停止することとなるので、p53が損傷生成後に起こる一連の情報伝達経路のキータンパク質と呼ばれる由縁である。p53の細胞内蓄積は、p53の合成後p53の分解の速度が遅れること、p53自身がp53遺伝子上流にある特異的結合部位に結合して形質発現を促進するためとされている。このp53の蓄積はアタキシア遺伝子産物の働きやプロテインキナーゼCによるタンパク質の磷酸化によって導かれるとされている。様々な環境要因でp53の細胞内含有量が増加すること^{5, 6, 7, 16, 21}は、どのような生物学的意義へと結びつくのであろうか。

結局細胞をG1で停止させ¹⁵, DNA修復の完了後にDNA複製させる、すなわち癌遺伝子や癌抑制遺伝子に突然変異を起こさせないようにする、または染色体の安定性をもたらすので、癌抑制としての機能を発揮するのであろうか。実際wtp53遺伝子欠損細胞にタイプの異なるp53遺伝子を入れてみると、確かにwtp53はUV誘発染色体異常の出現頻度を抑えるが、mtp53の場合は誘発突然変異率は高かった。またp53はまったく別のしくみでUV誘発癌を抑えるのであろうか。たとえばUVにあたった細胞にのみ特異的にアポトーシスという細胞死をもたらすことにより、DNA損傷を持った細胞を殺すから、結果的に細胞にUVがあたらなかった状態にするので、癌抑制として働くのであろうか。それとも当初p53の発見のいきさつ通り、*ras*等の活性型の癌遺伝子の機能を抑制することが本来の機能なのか³, 興味は尽きない。

DNA修復

9 光回復

(1)大腸菌における光回復遺伝子発現の誘導 大腸菌はDNA損傷のうちシクロブタン型ダイマーを選択的に修復するしくみを備えている。光回復酵素というフラビンをクロモフォーアとしてもタンパク質が320nmより長波長光を吸収しシクロブタン型ダイマーを元のピリミジン塩基2個にもどす修復をいう。したがって他の除去修復のようなくつもの酵素による修復機構に比べ、光回復は極めて簡単な修復といえる。このしくみは細菌・高等植物・両生類・魚類などの動物まで広く生物界に存在している。我々は、大腸菌の光回復遺伝子の発現がUV

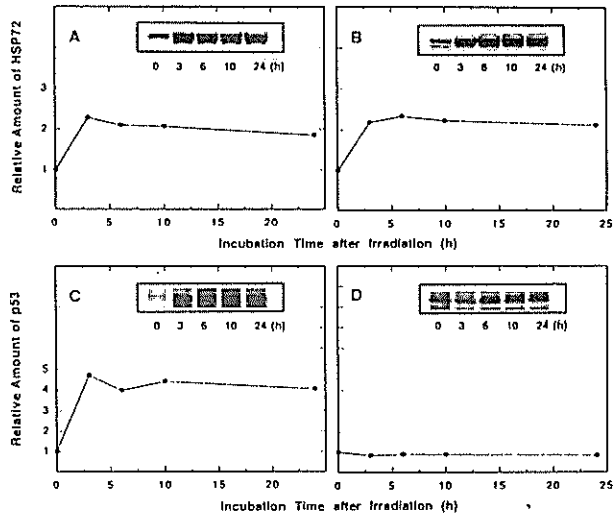


図6 UVによるHSP72およびp53の誘導蓄積 ヒトグリオブラストーマ培養細胞にUVCを照射した後、各時間培養した。タンパク質抽出後電気泳動を行い、それぞれのモノクローナル抗体で定量化した(ウエスタンブロット)。wtp53細胞ではHSP72(A)およびp53(B)とも誘導される。mtp53細胞ではHSP72(C)が誘導されるが、p53量は非照射でも多く、照射してもp53量の増加は認められない(D)。

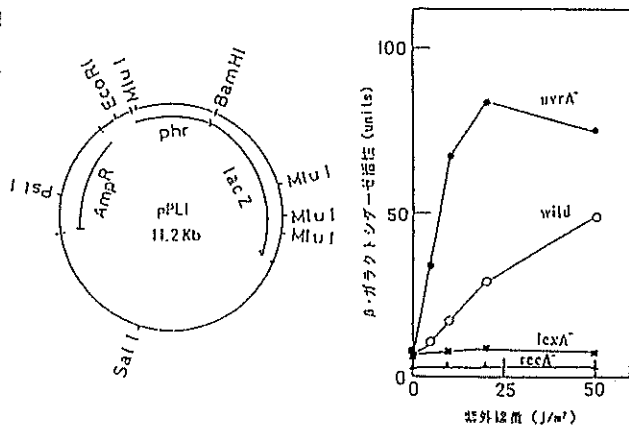


図7 大腸菌における光回復遺伝子発現の誘導 大腸菌からクローニングした光回復遺伝子のプロモーター部分をのこして、その後*lacZ*遺伝子を接合せ(左),光回復遺伝子の発現の度合いを*lacZ*遺伝子の産物であるβガラクトシダーゼの活性で求めた。このプラスミドをDNA修復能の異なる大腸菌の変異株に導入して、その菌体内での光回復遺伝子のUVによる形質発現誘導の度合いを調べた。除去修復の欠損株(*uvrA⁺*, ●)にUVを照射すれば、野生株(○)よりも光回復遺伝子の発現が誘導された。組み換え修復の欠損株(*recA⁺*, □)ではUVを照射しても光回復遺伝子の誘導がなかった。*lexA⁺*株(△)でも同じであった。

によって誘導されることを見出した(図7)。このことは自然界の太陽光によって生成された損傷シクロプタン型ダイマーは、それを修復できる光回復遺伝子発現を誘発することによって、光回復酵素を細胞内に多量に生産し、損傷を修復する。かくて生物は太陽からの脅威を自らの遺伝子のもっている能力を発揮して生き残ってきたのであろう。実際我々は、光回復遺伝子の5'上流の塩基配列にSOSレギュロンが持つ塩基配列によく似た塩基配列が存在すること、そこにLexAタンパク質が結合することを確認した。太陽紫外線が照射されるとシクロプタン型ダイマーができ、RecAタンパク質が活性化され、LexAタンパク質が分解されることによって、光回復遺伝子の発現が誘導されると考えている^{18,36}。

(2)バナナの光回復 少ない量のUVBでもバナナに照射すると約5日後にはバナナの皮は黒くなって細胞が死んでいく。蛍光灯のみの照射や全くどの光も照射しない時では、何の変化も起こらない。UVBを照射してから、すぐに蛍光灯を照射しておく、バナナは元の色のままでUVBが照射しなかったように見える。このことはバナナにはUVBが起こした損傷を蛍光灯の白色光で修復する能力(光回復能)を持っていることがわかる。自然界ではバナナがUVBにあたる状態では蛍光灯と同じ光を含む太陽光にも曝されている時であるので、バナナの皮の細胞は死ぬことはない。UVBランプの光を強くして、同じ実験を行うと、バナナの色は黒いままで白色光を照射しなかった部分とほとんど差が見られない。UVBによりもたらされる損傷が多すぎるのである。すなわち、バナナはUVBによる障害をのりきる能力を持つこと、しかしその能力にも限界があることがわかる¹⁸。

10 除去修復

UVで生成されたDNA上のダイマーはその近傍にUV specific endonucleaseによりDNA鎖にカットが入り、DNAから切り出される。その切り出されたすき間をDNAポリメラーゼで、合成することによってうめられ、リガゼによってDNA鎖が再結合される。この反応に働く酵素は生物種によって異なるが、いくつもの酵素が必要である。当然これらの酵素に不適合がある突然変異体は除去修復が完了せず、UV感受性となる¹⁹。また、シクロプタン型ダイマーと(6-4)型ダイマーは異なった酵素が認識する可能性があることを見出した³⁰。

まとめ

太陽紫外線に対して生物はいくつもの段階で身を守るしくみを持ち備えていることがわかった。それは太陽紫外線からまず遺伝子DNAに損傷をもたらすのを軽減するために、サンスクリーンとして動物はメラニン、植物はフラボノイドを生成する(図8A)。しかもそれらの生体内合成に太陽紫外線自身が遺伝子の形質発現レベルで誘導することがわかった。また生物はDNA損傷が出来てしまってもDNA修復する機能を持ち備えてきた(図8B)。その中でも光回復酵素は太陽紫外線のうち長波長の光や可視光線を利用して遺伝子の修復を行っている。実に巧みなしくみと言える。さらにその修復酵素すらも太陽紫外線によって遺伝子の形質発現レベルで誘導される。また除去修復においても遺伝子損傷のうちシクロプタン型ダイマーや(6-4)型ダイマーは染色体構造を破壊することによって、修復酵素が遺伝子損傷へアタックしやすくなるしくみすら持つ。そのうちでも(6-4)型ダイマーの方がより染色体構造を破壊するので修復されやすい。さらに細胞には癌抑制遺伝子p53を持ち、UVがあたってから細胞内蓄積を行い、細胞の分裂周期を一時的に止め、DNA修復の時間を稼ごうとする。そのことは遺伝子損傷のない状態でDNA合成を行い、細胞にとって突然変異誘発を押さえ、細胞の癌化を抑制することにつながる。もし、細胞がDNA修復を十分に果たせないときは細胞をアポトーシスに導き太陽紫外線があたった細胞を選択的に死に追いやる(図8C)ことで、個体にとって、あたかも太陽紫外線にあたっていなかった状態を作り出す。実に巧みなしたたかな能力を生命体は獲得してきたようである。しかしそのような能力にも限度が存在しており、生命にとって恐い太陽紫外線をオゾン層がカットしてから生物は陸上へと進出してきた。近年我々の快適な生活のために使ってきたフロンが再び恐い太陽紫外線の地表の量を増加させる危機がおとずれようとしている。本当に我々地球上の生命の存続には、どの程度の太陽紫外線の増加までが許されるのかをさらに科学的に実証すべきであろう。

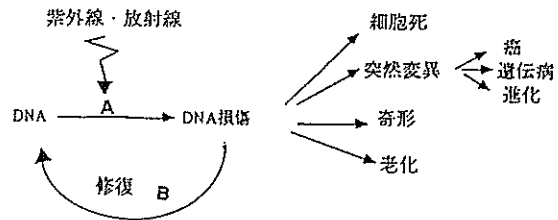


図8 生体におよぼす太陽紫外線による影響とそれに対する防御機構

謝辞—本研究は日産学術研究助成によってなされた。日産科学振興財団に深く感謝する。

研究成果(本奨励金で一部支援された研究成果)

A) 著書

- (1) Kobayashi, N. et al (1995) Photoprotection; Photoprotection by melanin against photoproduct type DNA damage formation and cell killing; *In Melanin; its role in human*. Valdenmar Pub. Overland Park, KS, 141-150.
- (2) 高橋昭久・大西武雄(1995)アポトーシス実験法(辻本・刀祿・山田 編) 関連蛋白の探索法—p53を測定するためのウエスタンプロテイング解析法を中心に。羊土社194-204.

B) 総説その他

- (3) 高橋・大西(1996)放射線と癌関連遺伝子。放射線腫瘍学。印刷中。

- (4)高橋・大西(1996)p53によるDNA損傷の認識とその役割. *放射線生物研究*. 印刷中.
- (5)奥田隆仁・他4名(1996)p53と細胞周期停止,アポトーシス-最近の知見より. *放射線生物研究*. 印刷中.
- (6)大西健・大西(1996)温熱によるp53を中心としたシグナルトランスダクションの誘導. *医学のあゆみ*. 印刷中.
- (7)大西・大西健(1996)宇宙空間における癌抑制遺伝子p53の発現誘導. *医学のあゆみ*. 印刷中
- (8)大西健・他3名(1996)ゲル移動度シフト法によるHSFおよびp53のDNA結合活性の測定. *放射線生物研究*. 31, 52-61.
- (9)松本・他4名(1995)ノーザン・RT-PCR法による形質発現の定量. *放射線生物研究*. 30, 286-298.
- (10)森・他3名(1995)スポーツ・年齢別の太陽紫外線の被曝量の相違. *放射線生物研究*. 30, 176-182.
- (11)高橋・松本・大西(1995)p53のウエスタンブローディング. *放射線生物研究*. 30, 105-117.
- (12)松本・大西(1995)p53とHSP72/HSP73との結合. *ハイパーサーミア学会誌*. 11, 49-56.
- (13)岡市・大西・奥村(1995)太陽紫外線による細胞死と突然変異. *防菌防黴誌*. 23, 227-231.
- (14)大西(1995)低線量放射線による癌抑制遺伝子産物p53の誘導. *医学のあゆみ*. 172, 752-753.
- (15)岡市・松本・大西(1994)放射線による細胞周期停止. *放射線生物研究*. 29, 110-120.
- (16)松本・大西(1994)環境要因による癌関連遺伝子の発現誘導. *宇宙生物科学*. 8, 94-102.
- (17)小林・他5名(1993)メラニン色素のサンスクリーン効果. *放射線生物研究*. 28, 20-37.
- (18)大西武雄(1993)環境ストレスによる遺伝子発現誘導-紫外線による誘導を中心として-. *皮膚*. 35, 451-460.
- (19)岡市・森・大西(1993)紫外線による細胞死. *フリーラジカル*. 4, 13-19.

C)原著論文

- (20)Muramatsu, T., H. Ohno, T. Shirai, A. Takahashi and T. Ohnishi (1996) DNA-damaging agents induce the 72-kD heat shock protein in SV40-transformed normal human fibroblasts. *J. Dermatol.* 23, in press.
- (21)Ohnishi, T., N. Inoue, H. Matsumoto, T. Omatsu, Y. Ohira and S. Nagaoka (1996) Cellular content of p53 protein in rat skin after exposure to a space environment. *J. Appl. Physiol.* 81, 163-185.
- (22)Wang, X., Matsumoto, H., K. Okaichi and T. Ohnishi (1996) p53 accumulation in various organs of rats after whole-body exposure to low dose X-ray irradiation. *Anti-Cancer Res.* 16, 1671-1674.
- (23)Ohnishi, T., X. Wang, K. Ohnishi, H. Matsumoto and A. Takahashi (1996) p53-dependent induction of *WAF1* by heat treatment in human glioblastoma cells. *J. Biol. Chem.* 271, 14510-14513.
- (24)Wang, X., H. Matsumoto, A. Takahashi, T. Nakano, K. Okaichi, M. Ihara and T. Ohnishi (1996) p53 accumulation in the organs of low-dose X-ray-irradiated mice. *Cancer Lett.* 104, 79-84.
- (25)Muramatsu, T., M. Hatoko, H. Tada, T. Shirai and T. Ohnishi (1996) Age-related decrease in the inducibility of heat shock protein in normal human skin. *Brit. J. Dermatol.* 134, 1035-1038.
- (26)Mori, U., T. Nakano, K. Harada and T. Ohnishi (1996) Various antiseptic techniques in the kitchen against *Escherichia coli* and *Vibrio parahaemolyticus*. *J. Antibact. Antifung. Agents* 24, 115-118.
- (27)Matsumoto, H., X. Wang and T. Ohnishi (1995) Binding between wild-type p53 and hsp72 accumulated after UV and γ -ray irradiation. *Cancer Lett.* 92, 127-133.
- (28)Ohnishi, T., H. Matsumoto, A. Takahashi, M. Shimura and H. Majima (1995) Accumulation of mutant p53 and HSP72 by heat treatment, and their association in a human glioblastoma cell line. *Int. J. Hyperthermia* 11, 663-671.
- (29)Matsumoto, H., A. Takakusu, T. Mori, M. Ihara, T. Todo and T. Ohnishi (1995) Preferential inhibition of nucleosome assembly by ultraviolet-induced (6-4) photoproducts. *Photochem. Photobiol.* 61, 459-462.
- (30)Okaichi, K. T. Mori, M. Ihara and T. Ohnishi (1995) Unique DNA repair property of an UV-sensitive (*radC*) mutant of *Dictyostellium discoideum*. *Photochem. Photobiol.* 61, 281-284.
- (31)Matsumoto, H., M. Shimura, T. Omatsu, K. Okaichi, H. Majima and T. Ohnishi (1994) p53 proteins accumulated by heat stress associate with heat shock proteins HSP72/HSC73 in human glioblastoma cell lines. *Cancer Lett.* 87, 39-46.
- (32)Gunge, N., S. Takahashi, K. Fukuda, T. Ohnishi and F. Meinhardt (1994) UV hypersensitivity of yeast linear plasmids. *Current Genetics* 26, 369-373.
- (33)Matsumoto, H., A. Takakusu and T. Ohnishi (1994) The effects of ultraviolet light C (UVC) on *in vitro* nucleosome assembly and stability. *Photochem. Photobiol.* 60, 134-138.
- (34)Muramatsu, T., Y. Yamashina, T. Shirai and T. Ohnishi (1994) UVB irradiation reduces the expression of pemphigoid antigens in organ-cultured normal human skin. *Arch. Dermatol. Res.* 286, 142-144.
- (35)Muramatsu, T., N. Kobayashi, M. Yamaji, Y. Yamashina, H. Tada, H. Ohno, T. Shirai, A. Takahashi and T. Ohnishi (1993) 8-Methoxypsoralen UVA induces the 72kD heat shock protein in organ-cultured normal human skin. *Photochem. Photobiol.* 58, 809-812.
- (36)Ohnishi, T. (1993) Protective systems of organisms against solar ultraviolet light from an aspect of inducible genes by light. *Photomed. Photobiol.* 15, 27-28.
- (37)Kobayashi, N. T. Muramatsu, Y. Yamashina, T. Shirai, T. Ohnishi and T. Mori (1993) Melanin reduces ultraviolet-induced DNA damage formation and cell killing rate in cultured human melanoma cells. *J. Invest. Dermatol.* 101, 685-689.