

OS-15. 分子状水素は mitochondrial unfolded protein response (mtUPR)を引き起こす

Molecular hydrogen induces mitochondrial unfolded protein response (mtUPR)

○ 根岸 修人、伊藤 美佳子、大野 欽司
Shuto Negishi, Mikako Ito, Kinji Ohno

名古屋大学大学院医学系研究科 神経遺伝情報学
Neurogenetics, Nagoya Univ. Grad. Sch. Med.

【目的】

現在まで疾患モデル動物に対する分子状水素の治療効果が多数報告されてきたが、その分子メカニズムは十分に解明されていない。分子状水素によるミトコンドリア電子伝達系の活性化が報告され、我々の網羅的遺伝子発現解析・網羅的代謝解析でもミトコンドリアを介して分子状水素が効果を発揮する可能性が示唆されている(未発表)。ミトコンドリア内でのストレス応答反応として mitochondrial unfolded protein response (mtUPR)があり、ミトコンドリアの品質管理を担っている。本研究ではマウス個体およびマウス正常肝細胞株 AML12 を用いて、分子状水素による mtUPR の活性化を検証した。

【方法】

マウス(C57/BL6N)に「水素水 7.0」(Miz 社)、もしくは、コントロール水を自由飲水により 4 週間経口投与し、肝臓を採取した。肝臓からタンパク質を抽出し、mtUPR 関連タンパク質の発現量をコントロール群と比較した。AML12 培養細胞を 10%水素ガス、もしくは、10%窒素ガス環境下において培養した。3、6 時間培養後、核 DNA (nDNA) とミトコンドリア DNA (mtDNA)によってコードされる電子伝達系タンパク質を定量した。また、12、24 時間培養後、mtUPR 関連タンパク質を定量した。さらに、AML12 培養細胞を用いて Hsp60 (Hspd1)プロモーター活性を luciferase reporter assay により測定した。

【結果】

水素水飲水マウスの肝臓では mtUPR 関連タンパク質である PKR、p-eIF2 α 、CHOP、HSP60 の増加が見られた。mtUPR を誘発する要因の 1 つとしてミトコンドリア内における nDNA および mtDNA コードのタンパク質の不均衡が知られている (mitonuclear protein imbalance)。3、6 時間水素培養後の AML12 細胞において nDNA コードタンパク(UQCRC2)および mtDNA コードタンパク(MTCO1)の不均衡が見られ

た。また 12、24 時間水素培養群では PKR、p-eIF2 α 、CHOP、ATF5、HSP60 が増加した。さらに Hsp60 (Hspd1)プロモーターの活性化が水素によって誘導された。

【考察】

分子状水素が mitonuclear protein imbalance を引き起こし、mtUPR を誘発することを示した。mtUPR の誘導によるミトコンドリアの品質保持が分子状水素の作用機構であることが示唆される。

[MEMO]

