

OS-5. 分子状水素はエピジェネティックに遺伝子発現を修飾するとともに mtUPR を誘導し生体を保護する

Molecular hydrogen alters gene expression via epigenetic mechanism and activates mitochondrial unfolded protein response for the protection against stress-induced damage

○祖父江 沙矢加、井上 千聖、堀 文子、西沢 祐治、村手 隆、市原 正智

○Sayaka Sobue, Chisato Inoue, Fumiko Hori, Yuji Nishizawa, Takashi Murate, Masatoshi Ichihara

中部大学生命健康科学部

Chubu Univ. Coll. of Life Health Sci.

【背景および目的】

水素は複雑な生体作用を有する医療ガスとして、多岐にわたる全身の病態を改善することがこれまでに報告されている。その際水素は、細胞内シグナル関連分子及び特定の代謝関連分子の遺伝子発現を修飾し、生体内活性を示す事が示されている。これまでに水素が遺伝子発現に影響するメカニズムがいくつか示されたが、水素の多岐にわたる作用を十分に説明するに至っていない。そこで本研究では、水素投与の有無に伴う遺伝子発現の変化を、Gene set enrichment analysis (GSEA)で解析して共通に変動する遺伝子群の同定を試みた。

【方法】

Balb/c マウスを 2%水素ガスまたは通常空気下で 3 週間飼育したのち肺を切除した。また F344 ラットに通常飼料または CDAA 食を投与し、それぞれ水素水と 2%水素ガス投与または非水素投与環境で 3 週間飼育したのち肝臓を切除した。切除した肺または肝臓から RNA を抽出し DNA マイクロアレイで遺伝子発現を比較した。さらに Nakai et al. らが、ラットに水素水を投与して遺伝子発現を比較した結果(GSE26363)を GEO database よりダウンロードして同時に検討した。これらの DNA マイクロアレイの結果から、GSEA (BroadInstitute)を用いて、Molecular Signatures Database にある H: hallmark gene sets (50 gene sets)と H3K27 および H3K4 関連(39 gene sets)で、遺伝子発現への水素の影響を検討した。

【結果】

水素は多岐にわたるシグナル関連遺伝子群の発現を修飾すると共に、ヒストン H3K27 下流で制御される遺伝子群の発現を亢進させることが明らかになった。さらに水素を投与されたラットまたはマウスの肝臓を用いた組織染色およびウエスタンブロット法により、実際に H3K27 のメチル化状態が水素投与により変化することを観察した。また我々は水素がヒストン H3K27 の脱メチル化酵素を誘導し、同時に mitochondrial unfolded protein response (mtUPR)関連分子を誘導することも確認した。最後に線虫を用いて検討

