

環境中親電子物質による DNA メチル化調節を介した遺伝子発現変化

SATテクノロジー・ショーケース2023

■ はじめに

私たちの身の回りには様々な環境因子が存在し、私たちは日常的にそれらに曝されている。特に、食品や大気中に含まれる化学物質の多くは分子内に電子密度の低い構造を有し親電子物質と呼ばれる。これらの物質のヒトへの曝露はがんや糖尿病など慢性疾患の発症に深く関連することが近年指摘されている¹。一方で、その作用メカニズムはほとんど明らかになっていない。親電子物質は生体内において電子に富むタンパク質や DNA などの生体高分子に直接結合し、その機能を変化させることが知られている。当研究室ではこれまでに、親電子性を有する一酸化窒素が DNA メチル基転移酵素 (DNMT3B) に結合し、その活性を低下させることを明らかにしている。一方で、環境中親電子物質による DNMT3B への影響は明らかではなかった。そこで、本研究では分子メカニズムの観点からその影響を明らかにすることを目指した。

■ 活動内容

1. 親電子物質は DNMT3B に直接結合し、その酵素活性を阻害する (Fig. 1)。

食品や大気中に含まれる親電子物質を約 50 種入手し、酵素活性への影響を測定した。その結果、DNMT3B 酵素活性を低下させる 4 種の親電子物質を同定した。さらに、4 種の親電子物質の一つであり、タバコ煙に含まれる 1,2-ナフトキノン (1,2-NQ) について、DNMT3B との結合を解析したところ、特定のリジンおよびヒスチジン残基への修飾を確認した。以上より、親電子物質は DNMT3B に直接結合することでその酵素活性を減弱する可能性が示された。

2. 1,2-NQ はケモカイン類の発現を誘導する (Fig. 2)。

1,2-NQ は遺伝子発現を制御する DNA メチル化を変化させる可能性が示されたことから、続いて、1,2-NQ による遺伝子発現への影響を網羅的に解析した。その結果、自然免疫や炎症応答に関連する遺伝子群の優位な発現増加を確認した。さらに、RT-qPCR による解析を行ったところ、DNMT 阻害薬である 5-アザデオキシシチジン (5-Aza) と同様に 1,2-NQ は処理時間依存的にケモカイン類の発現を誘導することが明らかとなった。以上より 1,2-NQ は DNA メチル化調節を介してケモカイン類の発現を誘導する可能性が示された。

3. 1,2-NQ 誘導性ケモカインは細胞増殖を促進する (Fig. 3)。

続いて、ケモカインはがん細胞の増殖や転移に深く関与する²ことから、1,2-NQ 誘導性ケモカインが細胞増殖に与える影響を WST-8 法により検討した。その結果、肺腺がん由来 A549 細胞において 1,2-NQ 濃度依存的に細胞増殖が誘導された。さらにケモカイン受容体 CXCR1 および CXCR2 アンタゴニスト SCH-527123 を前処理したところ、1,2-NQ による細胞増殖が抑制された。以上より、1,2-NQ 誘導性ケモカインは細胞増殖を促進する可能性が示された。

■ 参考文献

1. Peto, J. Cancer epidemiology in the last century and the next decade. *Nature* **411**, 390-395, doi:10.1038/35077256 (2001).
2. Gerard, C. & Rollins, B. J. Chemokines and disease. *Nature Immunology* **2**, 108-115, doi:10.1038/84209 (2001).

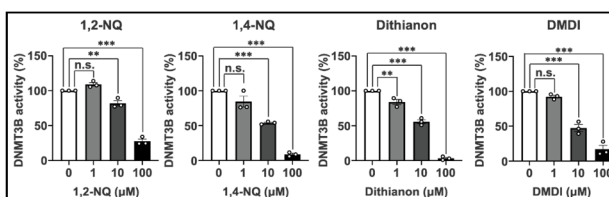


Fig. 1 DNMT3B 酵素活性を阻害する 4 種の親電子物質

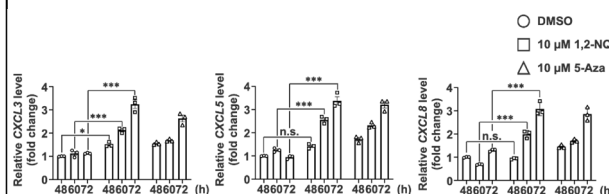


Fig. 2 1,2-NQ および 5-Aza はケモカイン類の発現を誘導する。

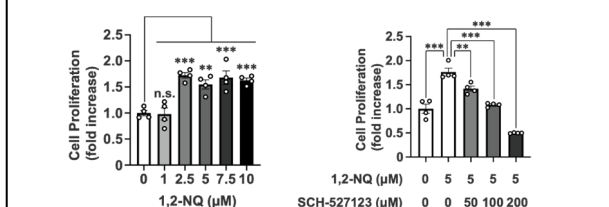


Fig. 3 1,2-NQ 誘導性ケモカインは細胞増殖を促進する。

代表発表者 土田 知貴 (つちだ ともし)
所 属 岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科
薬科学専攻 薬効解析学教室
問合せ先 〒700-8530
岡山県岡山市北区津島中一丁目 1 番 1 号
TEL: 086-252-7939
E-mail: p77b19n9@s.okayama-u.ac.jp

■キーワード: (1) 環境中親電子物質
(2) DNA メチル化
(3) 遺伝子発現