

27T-pm06

ナノ銀粒子曝露による DNA メチル化酵素の mRNA 発現に与える影響

○真木 彩花¹, 東阪 和馬^{1,2}, 吉岡 靖雄^{1,3}, 青山 道彦¹, 西川 雄樹¹, 石坂 拓也¹, 笠原 淳平¹, 堤 康央^{1,2,4} (¹阪大院薬, ²医薬基盤健康栄研, ³阪大微研, ⁴阪大 MEI セ)

【背景・目的】ナノマテリアル(NM)は、粒子の微小化に伴い、化学反応性や組織浸透性などが向上することから、近年多くの分野で普及し、我々の生活において身近なものとなっている。一方で、NMの有用機能が、予期せぬ生体影響をおよぼす可能性が指摘されているものの、そのハザード評価、およびハザード発現機序の解明に向けた検討は殆ど進展していない。本観点から我々は、化学物質による毒性発現において重要な役割を果たすことが示されつつあるエピジェネティック修飾、特に代表的な DNA メチル化に焦点を当て、NMの安全性評価を進めている。その結果、ナノ銀粒子(nAg)の曝露により、ゲノム全体のメチル化率が減少する可能性に加えて、DNA メチル化酵素の一つである Dnmt1 の発現量が減少することを見出し、昨年の本会にて報告してきた。そこで本研究では、nAg 曝露による Dnmt1 発現量減少の誘導機序について検討することで、DNA 低メチル化の機序解明を試みた。

【方法・結果・考察】Dnmt1 発現量の減少において nAg が転写以前に関与しているかを解析する目的で、mRNA レベルへの影響を評価した。粒子径 10 nm の nAg(nAg10)、および銀イオン(Ag⁺)をヒト肺胞上皮腺癌細胞(A549 細胞)に添加した。作用 24 時間後、リアルタイム PCR 法により Dnmt1 の mRNA レベルを評価した。その結果、nAg10、Ag⁺曝露群共に、対照群との有意な差は認められなかった。従って、Dnmt1 の発現減少は、nAg10 曝露による Dnmt1 の翻訳阻害または、たんぱく質の分解に起因する可能性が見出された。一方で、たんぱく質と mRNA では、発現する時間に差が生じている可能性があるため、nAg10の作用 24 時間以前の mRNA レベルの解析も現在進めている。今後は、Dnmt1 の翻訳関連因子への影響など、nAg10 曝露による DNA 低メチル化の誘導機序について解析を進め、NMにおけるエピジェネティクス研究推進への貢献を目指す。