

引用元 URL	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37397014/		
学術雑誌	PeerJ	掲載年	2023
研究施設	天津医科大学総合病院、天津中央産婦人科病院	研究国	中国
題名	Hydrogen-rich water treatment targets RT1-Db1 and RT1-Bb to alleviate premature ovarian failure in rats		

### 1分で読める研究のポイント

## 水素投与によるラット早発卵巣不全モデルの卵巣損傷軽減効果

- ➡ 早発卵巣不全ラットモデルに水素を投与して、ホルモン値や卵巣構造の損傷の有無を測定し、また、水素がどのタンパク質に作用して卵巣保護効果を発揮するののかも明らかにした研究。
- ➡ 水素により血清 AMH（卵胞予備能を示すホルモン）と E2（卵巣機能改善の指標ホルモン）が有意に増加し、FSH（早発卵巣不全で上昇する卵胞成長促進ホルモン）が有意に減少した。
- ➡ 組織学的解析では、水素投与による卵巣損傷の軽減が確認された。
- ➡ 水素による卵巣保護効果の重要な標的として、「RT1-Db1」と「RT1-Bb」が特定された。

### Abstract（原文と翻訳）

**Background:** Premature ovarian failure (POF) is defined as the cessation of ovarian function before the age of 40 years, imposing a significant health burden on patients. However, effective etiological therapy for POF is scarce. Thus, we aimed to explore the protective role and targets of hydrogen-rich water (HRW) in POF.

【背景】早発卵巣不全（POF）は、40歳未満で卵巣機能が停止する状態と定義され、患者に大きな健康負担をもたらす。しかし、POFに対する有効な原因療法はほとんどない。そのため、POFにおける水素豊富水（HRW）の保護効果と標的を調査した。

**Methods:** Based on cyclophosphamide (CTX)-induced POF rat models, the protective role of HRW treatment was mainly determined through serum 17- $\beta$ -estradiol (E2), follicle-stimulating hormone (FSH), anti-mullerian hormone (AMH) levels, ovarian histomorphological analysis, and TUNEL assay. Tandem mass tag (TMT)-based quantitative proteomic analysis was then conducted on ovarian tissues, and the targets of HRW in POF were identified integrating differential expression analysis, functional enrichment analysis, and interaction analysis.

【方法】シクロホスファミド（CTX）で誘発されたPOFラットモデルに対するHRW治療の保護効果を、主に、血清中の17- $\beta$ -エストラジオール（E2）、卵胞刺激ホルモン（FSH）、抗ミュラー管ホルモン（AMH）レベルの測定、卵巣組織形態の解析、TUNELアッセイを通じて評価した。その後、卵巣組織に対してTMT定量的プロテオミクス解析を実施し、差異発現解析、機能的濃縮解析、相互作用解析を統合して、HRWの標的を特定した。

**Results:** In HRW treatment of POF rats, the serum AMH and E2 levels significantly increased, and FSH level significantly reduced, indicating the protective role of HRW. After TMT quantitative proteomic analysis, a total of 16 candidate differentially expressed proteins (DEPs) were identified after the cross analysis of DEPs from POF vs. control and POF+HRW vs. POF groups, which were found to be significantly enriched in 296 GO terms and 36 KEGG pathways. The crucial targets, RT1-Db1 and RT1-Bb, were finally identified based on both protein-protein interaction network and GeneMANIA network.

【結果】HRW治療により、POFラットの血清AMHとE2レベルが有意に増加し、FSHレベルが有意に減少した。TMT定量的プロテオミクス解析の結果、POF群とコントロール群、POF+HRW群とPOF群の差異発現タンパク質（DEPs）を比較することで、16の候補DEPsが特定された。これらは296のGO項目と36のKEGG経路で有意に濃縮されていた。タンパク質間相互作用ネットワークとGeneMANIAネットワークに基づいて、RT1-Db1とRT1-BbがHRW治療の重要な標的として特定された。

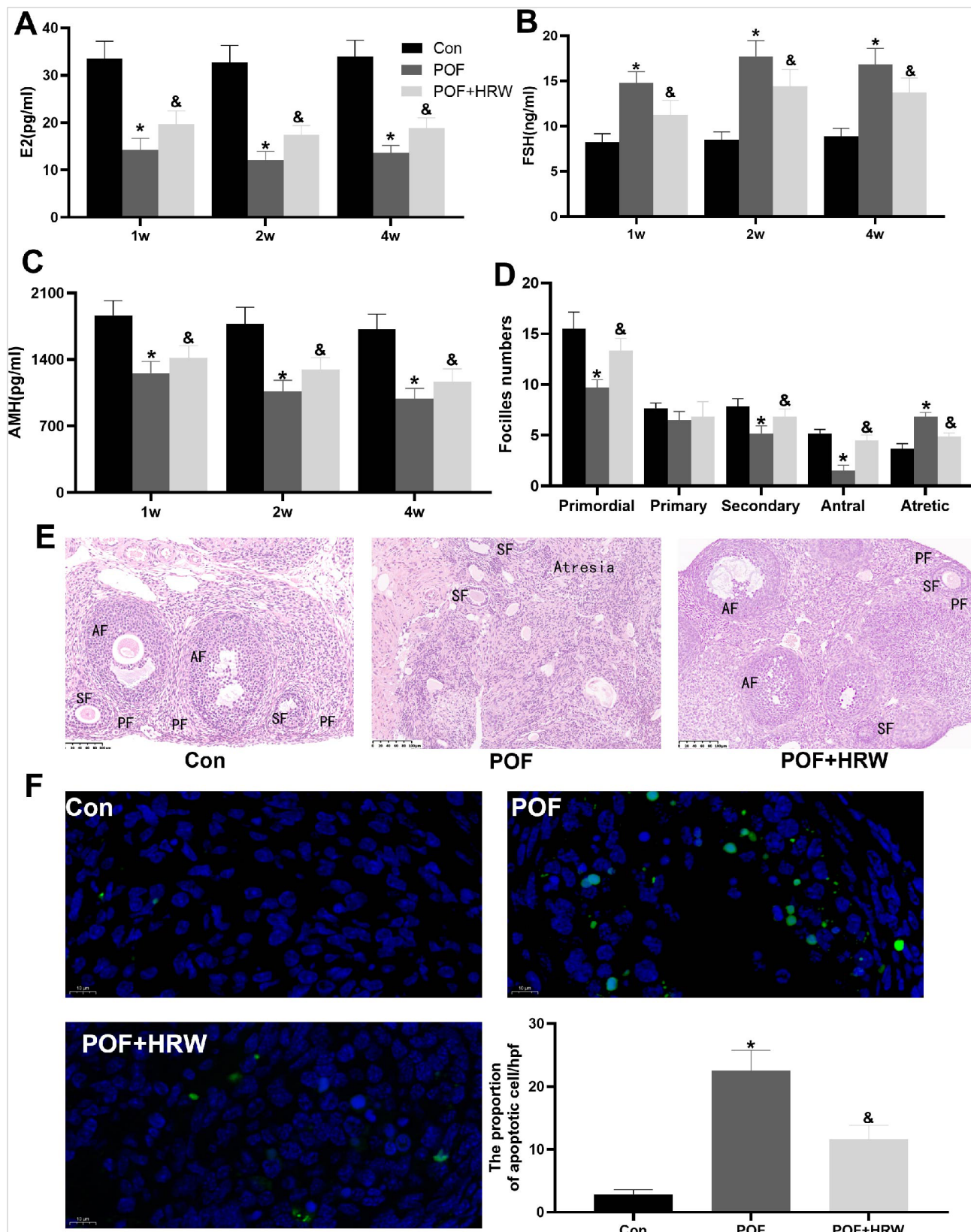
**Conclusion:** The HRW treatment could significantly alleviate the ovarian injury of POF rats; RT1-Db1 and RT1-Bb are identified as two crucial targets of HRW treatment in POF rats.

【結論】HRW治療は、POFラットの卵巣損傷を有意に軽減する可能性があり、RT1-Db1とRT1-Bbがその重要な標的として特定された。

**Keywords:** Hydrogen-rich water 水素豊富水; Premature ovarian failure 早発卵巣不全; RT1-Bb; RT1-Db1; Tandem mass tag (TMT)-based quantitative proteomic analysis TMT定量的プロテオミクス解析.

©2023 Meng et al.

**Conflict of interest statement:** The authors declare there are no competing interests. 【利益相反】なし



(A-C) 3グループで測定した血清 E2 (A)値、FSH (B)値、AMH (C)値

(D) 対照群、POF 群、POF+HRW 群における異なる発達段階の卵胞数のカウント

(E) 対照群、POF 群、POF+HRW 群の H&E 染色後の代表的な卵胞 (スケールバー: 40×、PF: 原始卵胞、SF: 二次卵胞、AF: 胞状卵胞)

(F) in situ TUNEL 蛍光染色でのアポトーシス解析、アポトーシス細胞数のカウントと 3 グループ間での比較 (n=3) すべてのデータは平均値±標準偏差 (s.d.) で示した。

統計的有意性: \* P < 0.05 (対照群 vs. POF 群)、& P < 0.05 (POF 群 vs. POF+HRW 群)

英語	日本名	説明
Premature ovarian failure (POF)	早発卵巣不全	40歳未満で卵巣機能が停止する疾患。研究では、シクロホスファミド (CTX) によって誘発された POF ラットモデルを使用。
17- $\beta$ -estradiol (E2)	17- $\beta$ -エストラジオール	卵巣で生成されるエストロゲンホルモン。卵巣機能改善の指標となる。HRW 治療により血中レベルが上昇した。
follicle-stimulating hormone (FSH)	卵胞刺激ホルモン	卵胞の成長を促進するホルモン。POF では上昇するが、HRW 治療で減少が確認された。
anti-mullerian hormone (AMH)	抗ミュラー管ホルモン	卵巣内の卵胞予備能を示すホルモン。HRW 治療によりレベルが上昇し、卵巣保護効果を示した。
RT1-Bb	RT1-Bb	ラットの MHC クラス II 分子の一つで、免疫応答に関与。HRW 治療の重要な標的として特定された。
RT1-Db1	RT1-Db1	もう一つの MHC クラス II 分子で、免疫や細胞間情報伝達に関与。HRW の標的として重要視された。
	MHC クラス II 分子	免疫系の一部。主に抗原提示細胞（樹状細胞など）に存在する分子で、外部から取り込んだ異物（抗原）の断片を細胞表面に提示し、免疫系が感染や病気に対応するために重要な役割を果たす。
TUNEL assay	TUNEL アッセイ	細胞のアポトーシス（プログラムされた細胞死）を検出する手法。HRW 治療で卵巣細胞死の減少が確認された。
Tandem mass tag (TMT)-based quantitative proteomic analysis	TMT 定量的プロテオミクス解析	タンパク質をラベル付けして定量化する高度な手法で、差異発現タンパク質を特定するために使用される。
differential expression analysis	差異発現解析	タンパク質の発現量の違いを比較する解析。POF モデルと HRW 治療群で比較し、16 の差異発現タンパク質を特定した。
functional enrichment analysis	機能的濃縮解析	特定の遺伝子やタンパク質が関与する生物学的プロセスや経路を解析。296 の GO 項目と 36 の KEGG 経路が特定された。
interaction analysis	相互作用解析	タンパク質や遺伝子間の相互作用を解析。HRW 治療の作用メカニズムを明らかにするために実施。
296 GO terms and 36 KEGG pathways	296 の GO 項目と 36 の KEGG 経路	GO は遺伝子機能の分類、KEGG は代謝経路のデータベース。HRW の影響でこれらの生物学的プロセスや経路が有意に変化した。
protein-protein interaction network	タンパク質間相互作用ネットワーク	タンパク質同士の相互作用を可視化したネットワーク。RT1-Bb と RT1-Db1 が中心的役割を果たすことを示した。
GeneMANIA network	GeneMANIA ネットワーク	遺伝子やタンパク質間の機能的つながりを解析するツール。HRW の標的タンパク質の機能や関連をさらに詳細に評価。