

環境汚染物質による体内時計の破壊： ヘム - NO - 蛋白合成 - 時計遺伝子のクロストーク

清水 透 (東北大学 多元物質科学研究所 教授)

【概 要】

多くの環境汚染物質はヘム合成を阻害し、森永ヒ素中毒、カネミ PCB 中毒、ベトナム戦争の枯れ葉剤中毒などでは、ヘム合成中間体が蓄積してウロポルフィリン症を引き起こし、尿が赤くなり、歯、皮膚に赤い色素が沈着する。又、これらの中毒患者には重いうつ症状を伴うと報告されている。一方、時計遺伝子の機能不全は、睡眠障害のみならず、アルコール中毒、うつ病、摂食障害、行動異常など、いくつかの精神的な障害を引き起こすと言われている。いくつかの時計遺伝子転写制御因子はヘム結合蛋白質であると示唆されている。又、NO ガスはヘムに結合するなど、生体にとって重要な制御分子であり、これはヘム酵素により合成される。ヘムの濃度をセンスして蛋白合成を制御する酵素も知られている。本研究の目的は、PCB やハロエタンなどの環境汚染物質によるヘム合成阻害、蛋白翻訳(合成)阻害、及び時計遺伝子を調節するヘム結合転写制御因子の機能不全における時間的、及び空間的な相互作用を明らかにし、「睡眠障害」などの精神的な疾病の分子論的解明と治療への応用の可能性を探るのが目的である。

【期待される成果】

「睡眠障害」、「昼夜逆転による引きこもり」などの体内時計の障害の原因が、実は環境汚染物質にあると示唆した研究報告はほとんどない。又、ヘム合成系、蛋白合成系、及び脳内のヘム結合時計遺伝子転写制御因子の 3 次元的・4 次元的相互作用を分子論的に調べた報告は世界的に全くない。時間的・空間的に協奏的に進行するべきこれらの相互作用が断絶する機構を詳細に検討すれば、精神的な病の基礎的な解明と治療への可能性がある。これらに関わる酵素・蛋白質はヘムセンサー、ガスセンサーであり、バイオセンサーでもある。このセンサーの機能の解明は世界に先駆けた日本独自の独創的な研究成果になる可能性がある。

【関連の深い論文・著書】

Y. Sato, I. Sagami, and T. Shimizu, " Identification of Caveolin-1-interacting Sites in Neuronal Nitric-oxide Synthase: Molecular Mechanism for Inhibition of NO Formation " (2004) *J. Biol. Chem.* **279**, 8827-8836.

J. Igarashi, A. Sato, T. Kitagawa, T. Yoshimura, S. Yamauchi, I. Sagami, and T. Shimizu, " Activation of Heme-regulated Eukaryotic Initiation Factor 2a Kinase by Nitric Oxide Is Induced by the Formation of a Five-coordinated NO-Heme Complex: Optical Absorption, Electron Spin Resonance, and Resonance Raman Spectral Studies " (2004) *J. Biol. Chem.* **279**, 15752-15762

【研究期間】 平成 17 ~ 21 年度

【研究経費】 85,500,000 円

【ホームページ】 <http://www.tagen.tohoku.ac.jp/labo/shimizu/>