

## メチル水銀毒性の発現とその調節に関わる細胞内機構の解明

永沼 章

(東北大学・大学院薬学研究科・教授)

### 【研究の概要等】

メチル水銀は水俣病の原因物質として知られ、重篤な中枢神経障害を引き起こす。しかし、その毒性発現機構は水俣病が確認されてから50年が経過した現在も未解明のままであり、解明の糸口さえ得られていない。我々は、ユビキチン転移酵素ファミリーの一つであるCdc34がメチル水銀毒性に対する防御因子として機能することを見出した。Cdc34は細胞内での蛋白質分解に関わるユビキチン・プロテアソームシステム（UPシステム）の一員である。我々は分子レベルでの詳細な検討により、細胞内にメチル水銀毒性を増強させる蛋白質（未同定）が存在し、Cdc34が関与するユビキチン化システムはこの蛋白質のユビキチン化を促進することによってプロテアソームでの分解を促し、その結果としてメチル水銀毒性が軽減されることも明らかにしている。そこで本研究では、UPシステムによって分解が促進されるメチル水銀毒性増強蛋白質およびメチル水銀毒性軽減蛋白質を同定し、それら蛋白質のメチル水銀毒性に対する作用機構を解明すると共に、UPシステムによるそれら蛋白質の分解調節機構を明らかにすることを目的とする。

### 【当該研究から期待される成果】

本研究によって、これまで未解明であったメチル水銀による毒性発現機構のみならず、その調節機構も明らかになると期待される。これによって、メチル水銀中毒の予防・治療薬の開発や、遺伝的にメチル水銀に対して高感受性を示す人々の同定、さらにそれらを考慮したメチル水銀毒性の正確な摂取基準の制定など、これまで不可能とされてきた多くの課題を解決するための道が開ける。また、UPシステムの毒性的意義が解明され、メチル水銀以外の薬毒物による毒性発現調節機構の解明にも重要な知見を提供することになる。

### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Hwang G. W., Ishida Y. and Naganuma A., Identification of F-box proteins that are involved in resistance to methylmercury in *Saccharomyces cerevisiae*, FEBS Lett., 580: 6813-6818 (2006).
- Hwang, G. W., Furuchi, T. and Naganuma, A., A ubiquitin-proteasome system is responsible for the protection of yeast and human cells against methylmercury. FASEB J., 16: 709-711 (2002).

【研究期間】 平成19年度－23年度

【研究経費】 18,000,000 円  
(19年度直接経費)

【ホームページアドレス】 <http://www.pharm.tohoku.ac.jp/~seitai/seitai-index.html>