



低濃度有機スズの神経毒性メカニズムを手がかりにした化学物質毒性評価指標の開発



研究者所属・職名 : 大学院医系科学研究科・教授

ふりがな こたけ やいちろう

氏名 : 古武 弥一郎

主な採択課題 :

- [基盤研究\(B\) 「神経細胞死の前段階で変化する毒性マーカーを指標にした高感度神経毒性評価系の構築」\(2020-2023\)](#)
- [基盤研究\(B\) 「有機スズによる核呼吸因子-1低下を介した神経毒性解明」\(2015-2018\)](#)

分野 : 環境・衛生系薬学、化学物質影響

キーワード : 有機スズ、神経毒性、GluA2、核呼吸因子-1、環境化学物質、毒性評価指標

課題

- なぜこの研究をおこなったのか？ (研究の背景・目的)

この世の中には1億数千万種類の化学物質が存在し、われわれの身の回りにある物質だけでも数十万種類といわれている。しかしながら、これら化学物質のヒトに対する影響はほとんど明らかになっておらず、簡便な毒性評価指標の発見が望まれている。かつて船底塗料として用いられていた有機スズの低濃度影響を調べることにより、神経細胞脆弱化（神経細胞を「弱った状態」にする）メカニズムを明らかにしようと考えた。

- 研究するにあたっての苦労や工夫 (研究の手法)

ラット大脳皮質初代培養神経細胞を用いて、代表的な有機スズであるトリブチルスズ (TBT) の低濃度領域 (20 nM、ヒト血中から検出される濃度の数倍) において、AMPA型グルタミン酸受容体サブユニットGluA2の発現レベルの変動を調査した。また、その原因を転写制御の観点から調べることによりメカニズムを明らかにした。一方、これらの現象が他の化学物質によっても起こるかを調べた。

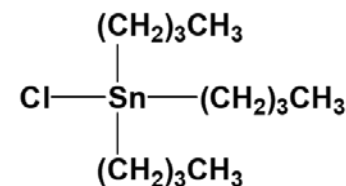


図1 塩化トリブチルスズの化学構造式

低濃度有機スズの神経毒性メカニズムを手がかりにした化学物質毒性評価指標の開発

研究成果

●どんな成果がでたか？どんな発見があったか？

ラット大脳皮質初代培養神経細胞を用いて、代表的な有機スズであるトリブチルスズ (TBT) の低濃度影響を調べたところ、20 nM TBTがAMPA型グルタミン酸受容体サブユニットGluA2の発現を特徴的に減少させることにより、神経細胞を「弱った状態」にすることが明らかとなった。

そこで、TBTによるGluA2減少の原因を調べたところ、GluA2遺伝子発現を調節する転写因子の1つである核呼吸因子-1 (NRF-1、ストレス応答転写因子Nrf2とは無関係) の結合活性がTBTにより低下した。また、NRF-1活性低下にともなってNRF-1遺伝子発現も低下した。NRF-1はもともと、シトクロムcオキシダーゼなどミトコンドリア呼吸鎖複合体構成タンパク質をコードする遺伝子の発現に関与する転写因子として見出されたタンパク質である。

さらにNRF-1遺伝子発現低下の原因を調べたところ、NRF-1遺伝子の転写調節領域はTBTにより高メチル化されていた。このとき、メチル化シトシン結合タンパク質の1つであるmethyl-CpG-binding protein 2 (MeCP2) 結合量が増加していた。このようにTBT毒性にはエピジェネティックなメカニズムも関与することが明らかとなった。

NRF-1-GluA2を低下させることにより神経細胞を弱った状態にする現象は、環境中に存在する一部の低濃度化学物質によっても起こることが明らかとなった。したがって、NRF-1-GluA2の低下は神経細胞を弱った状態にする一般的なメカニズムである可能性が考えられると同時に、化学物質の神経毒性評価指標や、医薬品候補物質の副作用予測指標としてNRF-1-GluA2低下が利用できる可能性が期待される。

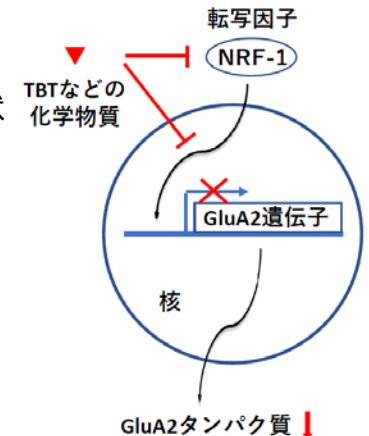


図2 TBTなどの化学物質によるNRF-1-GluA2低下

今後の展望

●今後の展望・期待される効果

NRF-1を低下させる化学物質を探索する評価系を構築することにより、神経に悪影響を与える可能性のある物質を絞り込むことが可能となる。NRF-1は一部の疾患などでも低下することが認められていることから、疾患環境因子の同定（絞り込み）につながる可能性も期待される。一方、NRF-1はGluA2遺伝子発現を調節する以外にも、さまざまな遺伝子発現の調節に関与する可能性が考えられているため、NRF-1低下を介した細胞ダメージの全貌を明らかにしていきたいと考えている。