

## 【基盤研究(S)】

### 大区分K



## 研究課題名 環境中親電子物質エクスポソームとそれを制御する 活性イオウ分子

筑波大学・医学医療系・教授

くまがい よしと  
熊谷 嘉人

研究課題番号：18H05293 研究者番号：00250100

キーワード：親電子物質、エクスポソーム、レドックスシグナル、活性イオウ分子、イオウ付加体

#### 【研究の背景・目的】

生活環境、ライフスタイル、食生活を通じて様々な環境中親電子物質が存在し、我々は日常的に親電子ストレスに晒されている。それぞれの当該物質に曝露されると、低用量ではレドックスシグナル伝達は活性化し、高用量では逆に破綻して細胞毒性が生じる。また、活性イオウ分子は環境中親電子物質を捕獲してイオウ付加体を生成し、レドックスシグナル変動および毒性を制御する。

ところで、ヒトの生涯における環境曝露の総体としてエクスポソームが注目されている一方で、その研究戦略が問われてきた。本研究では、①環境中親電子物質に特化したエクスポソーム研究を、当該物質の低用量・複合曝露実験により細胞および個体レベルで展開し、それらの影響が活性イオウ分子で制御できることを明らかにする。②メチル水銀を環境中親電子物質のモデルとして、活性イオウ分子による環境中親電子物質の捕獲で生じたイオウ付加体の生体内運命と環境中への排泄の実態を立証する。

#### 【研究の方法】

ヒトの代替として培養細胞およびマウスを用いる。被曝の代替として培養細胞およびマウスを用いる。被曝物質として、大気中に存在するナフタレンの光分解あるいは生体内での代謝活性化で生成されるナフトキノロン類、マグロ等の食用魚類および米にそれぞれ蓄積するメチル水銀およびカドミウム、タバコの煙に含まれるクロトンアルデヒドおよび1,4-ベン

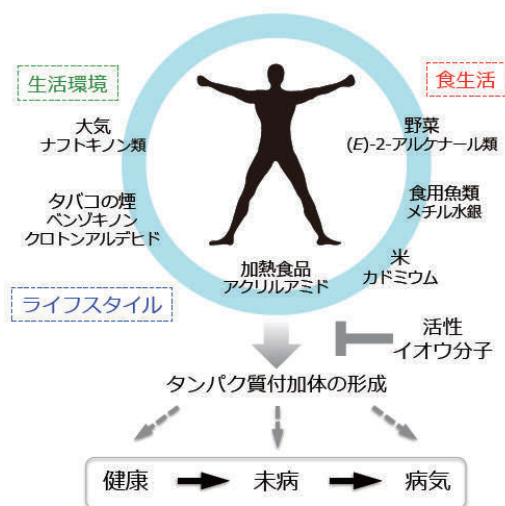


図1 日常生活での環境中親電子物質の複合曝露

ゾキノロン、加熱食品に含有されるアクリルアミドおよび野菜中の(E)-2-アルケナール類を使用する。活性イオウ分子の(非)存在下での環境中親電子物質の複合曝露を行い、細胞内タンパク質の化学修飾量を査定し、4種類の細胞内シグナル伝達の変動を調べる。メチル水銀のイオウ付加体の生体内変換を化学系、細胞系および個体レベルで検討する。

#### 【期待される成果と意義】

同じ化学的性質(親電子性)を有する環境中親電子物質の低用量・複合曝露により、相加的(あるいは相乗的)なタンパク質の化学修飾が予想される。その結果生じるレドックスシグナル変動および毒性発現を、活性イオウ分子が制御可能である事実を示し、エクスポソーム研究のモデル化を試みる。また、活性イオウ分子によるメチル水銀の捕獲で生じるイオウ付加体が如何なるプロセスを経て体外に排泄するかを明らかにする。本研究を実施することは、環境中親電子物質エクスポソーム研究の進展だけでなく、健康リスクの軽減に繋がる。

#### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

1. Kumagai Y, Abiko Y. Environmental electrophiles: protein adducts, modulation of redox signaling and interaction with persulfides/polysulfides. *Chem Res Toxicol* 30: 203-219, 2017.
2. Akaike T, Ida T, Fan-Yan Wei FY, Nishida M, Kumagai Y *et al.* Cysteinyl-tRNA synthetase governs cysteine polysulfidation and mitochondrial bioenergetics. *Nature Commun* 8: 1177, 2017.

#### 【研究期間と研究経費】

平成30年度-34年度  
150,200千円

#### 【ホームページ等】

[http://www.md.tsukuba.ac.jp/environmental\\_medicine/index.html](http://www.md.tsukuba.ac.jp/environmental_medicine/index.html)  
yk-em-tu@md.tsukuba.ac.jp