



親電子ストレスに対する生体応答とそれを制御する求核低分子

研究者所属・職名：医学医療系・教授

ふりがな くまがい よしと

氏名：熊谷 嘉人

主な採択課題：

- [基盤研究\(A\)「親電子性環境物質の感知・応答センサーとリスク軽減因子」\(2008-2011\)](#)
- [基盤研究\(S\)「環境中親電子物質によるシグナル伝達変動とその制御に関する包括的研究」\(2013-2017\)](#)
- [基盤研究\(S\)「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」\(2018-2022\)](#)

分野：環境薬学、毒性学

キーワード：親電子物質、タンパク質の修飾、レドックスシグナル、活性イオウ分子、エクスポソーム

課題

研究の背景・目的

生活環境、ライフスタイルや食生活を介して、我々は様々な親電子物質に日常的に晒されている。当該化学物質は、生体高分子の求核置換基に共有結合することから、発ガンや組織傷害を生じることが知られていた。しかし、生体側の親電子ストレスに対する応答機序、親電子物質を捕獲・不活性化してその反応性を制御する新たな求核低分子については良く理解されていなかった。

研究の手法

図1に示す被検物質を用いた。当該物質によるシステイン残基を介したタンパク質の化学修飾を査定するアッセイを確立した。生体応答の指標として、4種類のレドックスシグナル系（PTP1B/EGFRシグナル、HSP90/HSF1シグナル、PTEN/Aktシグナル、Keap1/Nrf2経路）の曝露用量特異的な変動を観察した。親電子物質を効率よく捕獲する活性イオウ分子の実態を調べた。種々の機器を用いて、活性イオウ分子と複数の環境中親電子物質との反応で生成するイオウ付加体を同定し、それらの合成標品によるレドックスシグナル変動能および毒性発現能を検討した。

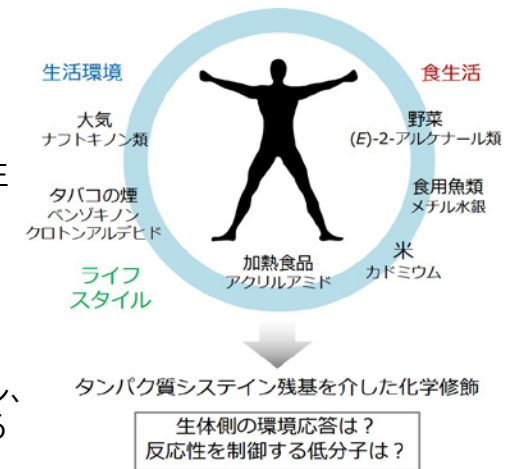


図1 環境中親電子物質とその化学的特性



親電子ストレスに対する生体応答とそれを制御する求核低分子

研究成果

環境中親電子物質の個別曝露を行い、低用量時ではセンサータンパク質（PTP1B、Keap1、HSP90、PTEN）の反応性システイン残基を特異的に共有結合して本活性が阻害され、結果的に応答分子（EGFR、Nrf2、HSF1、Akt）が活性化して細胞増殖、親電子物質の解毒・排泄、細胞内タンパク質の品質管理および細胞生存に関わる下流遺伝子群の転写誘導（親電子ストレス応答）が亢進することを明らかにした。また、当該物質の高用量曝露では、環境中親電子物質によって細胞内タンパク質は非特異的に化学修飾され、細胞毒性が生じた（図2）。

CSEやCARS2等から産生されるシステインパースルフィド、その分子内サルフェン硫黄の転移で生じるグルタチオンパースルフィドおよびそれらのポリスルフィドのような活性イオウ分子は、環境中親電子物質と容易に反応してそれぞれのイオウ付加体を生成することを見出した（図2）。同様の現象は外因性ポリスルフィドでも認められた。メチル水銀、1,4-ナフトキノンおよびカドミウムのイオウ付加体は、上述したレドックスシグナル変動能および毒性発現能に対して弱い効果しか示さないことから、活性イオウ分子は環境中親電子物質を捕獲・不活性化する求核低分子であることが示唆された。その考えに一致して、環境中親電子物質と活性イオウ分子を共存させると、レドックスシグナル変動および毒性の閾値は高くなることが示された。

これまで転写因子Nrf2が、グルタチオン付加体生成に起因して親電子物質の解毒・排泄を担うことが知られていた。しかし、CSEおよびNrf2の単独・二重欠損マウスの実験より、Nrf2のみならずイオウ付加体生成に関わるCSEも、親電子物質の捕獲・不活性化を介して当該物質のリスク軽減に重要な役割を演じていることが示唆された。

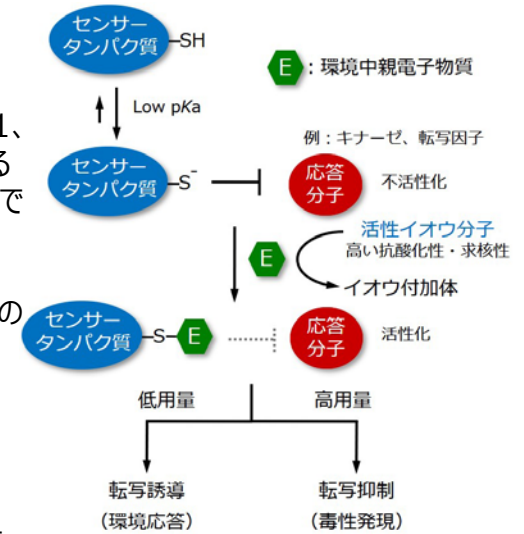


図2. 親電子物質に対する環境応答と制御分子

今後の展望

一卵性双生児の研究から、各種疾患の発症に対して宿主因子より環境因子の寄与率が高いことが明らかにされ、ヒトの生涯曝露の総体である「エクスポソーム」という概念が注目されている。重要なことは、エクスポソーム研究において親電子物質が最優先被検物質とされていることである。我々の最近の検討より、環境中親電子物質の複合曝露は、その個別曝露に比べてセンサータンパク質と細胞内タンパク質の化学修飾や細胞毒性が亢進する（閾値の低下）ことが示唆されている。今後、用量的要因だけでなく、時間的要因も考慮して、環境中親電子物質エクスポソームのモデル化を構築したい。

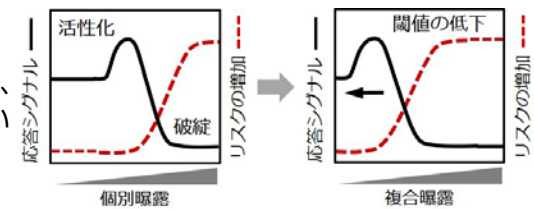


図3. 環境中親電子物質エクスポソームのモデル化