

## 【基盤研究(S)】

総合系(環境学)



### 研究課題名 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

筑波大学・医学医療系・教授

くまがい よしと  
熊谷 嘉人

研究分野：環境・衛生系薬学

キーワード：環境応答、親電子物質、化学修飾、シグナル伝達、活性イオウ分子

#### 【研究の背景・目的】

環境中親電子物質は、生体内タンパク質のチオール基と共有結合し、発がん性や組織傷害等に関与することが知られているが、その分子メカニズムの詳細は分かっていない。一方、生体には環境の変化に的確に応答し、恒常性を維持する様々なシグナル伝達経路が存在する。これに対して、このような細胞内シグナル伝達の変動が、がん、生活習慣病、自己免疫疾患の発症要因になることが理解されている。

本研究では、環境中親電子物質によるセンサータンパク質の化学修飾を起点とした、細胞生存、細胞増殖、毒性防御に係る各種シグナル伝達の活性化と曝露量増加に起因する当該シグナル系の破綻に由来する2面性を明らかにする。さらに、生体内で産生される硫化水素、パースルフィド/ポリスルフィドのような活性イオウ分子が、環境中親電子物質の不活性化とそれに伴う当該シグナル伝達および有害性の制御分子であることを立証する。

#### 【研究の方法】

環境中親電子物質のモデルとして、大気中に存在するベンゼンおよび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1,4-ベンゾキノンおよび1,4-ナフトキノン、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、水道管等に含まれる鉛、建材等に含まれるアセ

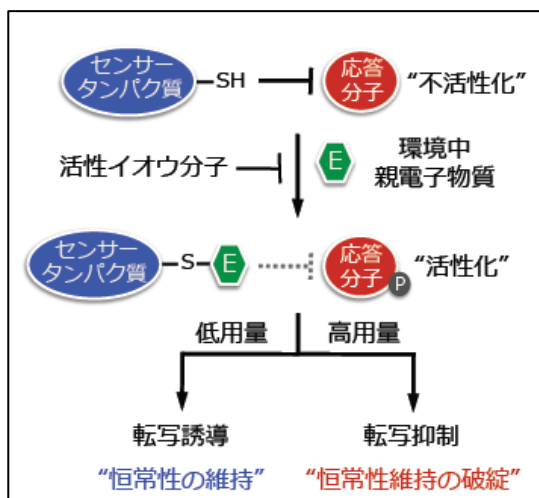


図1 環境中親電子物質によるシグナル伝達変動とそれを制御する活性イオウ分子

トアルデヒドおよびホルムアルデヒドを使用する。まず、7種類の環境中親電子物質によるタンパク質の化学修飾を検出するアッセイを確立する。つぎに、環境中親電子物質による異なる4つの細胞内シグナル伝達経路変動の曝露量の特異性を調べる。さらに、培養細胞および野生型と活性イオウ分子の産生に関与するcystathionine  $\gamma$ -lyase (CSE) 欠損マウスを用いて、環境中親電子物質による各種シグナル伝達変動および毒性発現における活性イオウ分子の制御を明らかにする。併せて、CSE欠損マウスを用いて、当該有害性に対する活性イオウ分子を含有する植物成分の有効性を個体レベルで検討する。

#### 【期待される成果と意義】

環境中親電子物質の化学的特性に着目し、当該物質によるセンサータンパク質のチオール基の化学修飾で生じる細胞内シグナル伝達系の変動を明らかにすることが本研究の特徴である。興味ある点は、生体内での意義が不明であった活性イオウ分子の実態のひとつが、親電子物質の不活性化に起因するシグナル伝達の制御であることを明らかにすることにある。本研究を実施することは、環境中親電子物質の毒性メカニズム解明と健康リスク軽減に繋がる。

#### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

1. Kumagai Y, Shinkai Y, Miura T, Cho AK. The chemical biology of naphthoquinones and its environmental implications. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 52: 221-247, 2012.
2. Nishida M, Sawa T, Kitajima N, Ono K, Inoue H, Ihara H, Motohashi H, Yamamoto M, Suematsu M, Kurose H, Van der Vliet A, Freeman BA, Shibata T, Uchida K, Kumagai Y, Akaike T. Hydrogen sulfide anion regulates redox signaling via electrophile sulphydration. *Nature Chem Biol* 8: 714-724, 2012.

#### 【研究期間と研究経費】

平成25年度-29年度  
165,900千円

#### 【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