

【基盤研究(S)】

総合系 (環境学)



研究課題名 メチル水銀毒性発現の分子機構

東北大学・大学院薬学研究科・教授 ながぬま あきら  
永沼 章

研究課題番号: 15H05714 研究者番号: 80155952

研究分野: 環境学、環境・衛生系薬学

キーワード: メチル水銀、トキシコロジー、転写調節、シグナル伝達、オートクライン

【研究の背景・目的】

水俣病の原因物質として知られるメチル水銀は重篤な中枢神経障害を引き起こす。近年、このメチル水銀の妊娠中における魚介類を介した過剰摂取が胎児の脳の発達に障害を与えるとの疫学研究結果が公表され世界的な社会問題となっている。そのため2013年10月に国連環境計画会議において「水銀に関する水俣条約」が採択され、年間2,000トンにもものぼる水銀の環境中排出を抑制するための世界的な取り組みが開始されている。

しかし、水俣病の発症から半世紀以上が経過した現在もメチル水銀が引き起こす中枢神経選択的な障害の発症機構はほとんど解明されていない。このメチル水銀毒性発現機構の解明は、水俣病を経験した国である日本の義務とも言える最重要課題である。

我々はメチル水銀毒性発現機構の解明を目指し、独自に開発した網羅的遺伝子スクリーニング法を駆使してメチル水銀毒性の発現に影響を与える蛋白質を同定してきた。そしてごく最近、メチル水銀毒性増強作用を有する細胞内因子として転写因子様蛋白質 HOXB13 (機能未知) を同定し、メチル水銀によって HOXB13 を介して合成誘導され細胞外に放出される TNF $\alpha$  などの細胞障害性因子が細胞死を引き起こしていることを見出した。マウスへのメチル水銀投与が脳組織特異的に TNF $\alpha$  の発現を誘導することも確認されていることから、本知見はメチル水銀毒性の発現機構解明のための突破口ともなり得ると考えられる。そこで本研究では、この現象の総体的

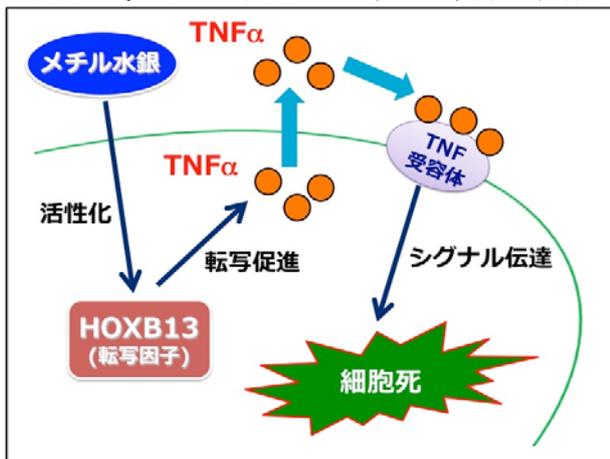


図1 メチル水銀による HOXB13 を介した TNF $\alpha$  の発現誘導と TNF $\alpha$  による細胞死

な分子機構解明を目指す。

【研究の方法】

本研究では、ヒトまたはマウスの脳由来培養細胞を用いて、メチル水銀による HOXB13 の活性化、および、TNF $\alpha$  など分泌性細胞障害性因子の HOXB13 を介した合成誘導の機構を解析し、さらに、分泌性細胞障害性因子による細胞死誘導機構またはメチル水銀毒性増強機構についても詳細に検討する。また、TNF $\alpha$  欠損マウスおよび HOXB13 欠損マウスを用いて、メチル水銀の中枢神経毒性に対する TNF $\alpha$  および HOXB13 の役割を個体レベルで検討すると共に、メチル水銀による脳中での TNF $\alpha$  誘導における HOXB13 の重要性を明らかにする。

【期待される成果と意義】

本研究によって半世紀以上も不明のままであったメチル水銀の脳選択的な毒性の発現機構が明確かつ論理的に説明される可能性があり、これによってメチル水銀中毒予防法の開発や遺伝的メチル水銀高感受性グループの特定が可能となる。また、これまで知られていなかった HOXB13 による TNF $\alpha$  の発現誘導機構が明らかになることから、新しい学問分野の開拓に繋がる。さらに、HOXB13 を標的とした抗炎症薬や中枢神経系保護薬の開発も可能になるものと期待される。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Hwang, G. W., Ryoke, K., Takahashi, T. and Naganuma, A.: Silencing of the gene for homeobox protein HOXB13 by siRNA confers resistance to methylmercury on HEK293 cells. *J. Toxicol. Sci.*, 35, 941-944 (2010).
- Hwang, G. W., Murai, Y., Takahashi, T. and Naganuma, A.: The protein transportation pathway from Golgi to vacuoles via endosomes plays a role in enhancement of methylmercury toxicity. *Sci. Rep.*, 4, 5888 (2014).

【研究期間と研究経費】

平成27年度-31年度 151,400千円

【ホームページ等】

<http://www.pharm.tohoku.ac.jp/~seitai/seitai-index.html>