

【目的】 *ras* と協調的に細胞癌化を促進する DJ-1 は、内分泌かく乱物質(ED)投与により精子・精巣で減少する転写因子であるほか、家族性若年型パーキンソン病(PD)の原因遺伝子である。ED 投与、PD 発症には活性酸素(ROS)による酸化ストレスが関与する。そこで、ED による、生体での ROS の生成と、ROS によって損傷を受けるミトコンドリア機能障害を検討した。また、ミトコンドリア機能障害は、PD など神経変性疾患と強く連関する。そこで、PD 患者より見いだされた各種の変異体 DJ-1 の ROS への作用を検討した。

【方法・結果】 6 週齢マウス (BL/6) に ED としてビスフェノール A(BPA)を、用量、期間を変え経口投与した。その結果、精子、精巣、脳において DJ-1 の発現が上昇した。また、各種培養細胞 (GC-1, Neuro2a など) の培地に BPA を添加し、DCFH-DA, FACS により、細胞内の ROS の生成が認められ、同時に DJ-1 が誘導されていることが明らかとなった。また、等電点電気泳動法により、BPA 添加時の細胞内 DJ-1 は酸性側にシフトしていた。過酸化水素処理した DJ-1 は 106 番目のシステインが自己酸化することにより、活性酸素を消去し生体を防御している。同様に、BPA のような ED 曝露時においても抗酸化防御因子として機能していることが明らかとなった。一方、PD 患者で見いだされた L166P, M26I 変異体、酸化消去能を欠失した C106S 変異体は野生型 DJ-1 と比較して顕著に抗酸化防御能が低下していた。さらに、酸化ストレス、ミトコンドリア障害が PD を誘発すること、DJ-1 結合タンパク質として多くのミトコンドリアタンパク質が得られたことから、DJ-1 のミトコンドリア(特に電子伝達系を構成する Complex I)の制御因子としての可能性を現在解析している。