

calpain 活性化を介した低濃度メチル水銀誘導性神経細胞死
Methylmercury induced neuronal cell death at low concentration via calpain activation

坂上 元栄¹ (¹北里大学薬学部公衆衛生学教室)

メチル水銀は、低用量ではあるが現在においても魚介類を介してヒトに摂取され続けており、ヒトへの影響が懸念されている。メチル水銀は神経毒性を有し、特に神経細胞はメチル水銀高感受性を示し細胞死へと誘導される。その細胞死の作用機序解明を目的とした *in vitro* における研究が多くなされているが、いずれも高濃度曝露による影響であり、低濃度曝露によるメチル水銀の影響に関する研究は少なく、作用機序に関しても不明な点が多い。我々は、ラット小脳初代培養系を用いて、低濃度メチル水銀による神経細胞死が誘導されることを明らかにし¹⁾、その神経細胞死誘導機構および神経細胞高感受性の解明について研究を行っている。

神経細胞死が誘導される際に関与するカスケードや因子は数多くある。その一つとして calpain/cdk5/p35 カスケードがあり、p35 が神経細胞特異的に発現していることから、このカスケードは神経細胞特異的な細胞死カスケードであるとされている²⁾。我々はメチル水銀に対する神経細胞の高感受性とこのカスケードとの関連に着目して検討する中で、メチル水銀誘導性神経細胞死においては、calpain/cdk5/p35 カスケードよりも、むしろ calpain の活性化自体が細胞死に関与するという結果を得た³⁾。本講演では、メチル水銀誘導性神経細胞死におけるカルパインの関与と神経細胞の高感受性との関係について考察するとともに、さらには最近我々の見いだした「メチル水銀誘導性神経細胞死を促進する因子」との関連についても論議したい。

1) Sakaue *et al.*, *J. Neurosci. Res.*, 73, 831-839 (2003), 2) Lee *et al.*, *Nature*, 405, 360-364 (2000), 3) Sakaue *et al.*, *Toxicol.*, 213, 97-106 (2005)