

28KB-pm07

ヒ素暴露に対する生体応答における protein tyrosine phosphatase の関与
○鈴木 紀行¹, 坂本 亮¹, 鈴木 和夫¹ (千葉大院薬)

【目的】ヒ素化合物曝露によって MAP kinase などのリン酸化シグナルが亢進することが報告されているが、その分子メカニズムは明らかにされていない。ヒ素曝露下においては、様々なリン酸化カスケードが一様に亢進されることから、多くのシグナルに非特異的に作用する機構が予想される。本研究では、protein tyrosine phosphatase (PTP) に着目し、各種ヒ素化合物との相互作用を検討した。強い細胞毒性を有する arsenite (iAs^{III}) とその代謝産物である monomethylarsonous acid (MMA^{III})、dimethylarsinous acid (DMA^{III}) 曝露による PTP 活性への影響を検討し、さらにリコンビナント PTP (PTP1B、CD45) を用いてその作用機序についても検討した。

【方法】ラット肝細胞 RLC-16 に各ヒ素化合物を曝露し、cell lysate 中の PTP 活性を測定した。また、ヒ素化合物の作用機序を明らかにするため、リコンビナント PTP についてヒ素化合物による影響を評価した。更に、PTP とヒ素化合物との相互作用を MALDI/TOF-MS を用いて検討した。

【結果および考察】cell lysate 中の PTP 活性を測定したところ、 iAs^{III} 曝露では変化がみられなかったのに対し、毒性濃度の MMA^{III} と DMA^{III} の曝露では活性が顕著に低下した。リコンビナント PTP についても同様に MMA^{III} と DMA^{III} について顕著な阻害効果がみられた。MALDI/TOF-MS による分析の結果、この PTP 活性の阻害は、活性中心のシステイン残基に MMA^{III} 及び DMA^{III} が直接結合することによることが明らかとなった。すなわち、無機ヒ素それ自体は PTP との相互作用はなく、そのメチル化代謝物である MMA^{III} や DMA^{III} が PTP の活性中心に強く結合する事で細胞内リン酸化シグナルを攪乱していることが明らかになった。