

A Fusion of Field and Laboratory Studies in the Investigation of Environmental Chemicals Causing Oxidative Stress and Covalent Modification

熊谷 嘉人 (Yoshito KUMAGAI)

筑波大学大学院人間総合科学研究科医学系専攻 (Doctoral Programs in Medical Sciences, Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba)

私たちが生活している環境中には種々の化学物質が遍在し、生体は常にストレスに曝されている。一方、生体はこれらを感知・応答し、適応する優れたシステムを有する。我々は環境中にユビキタスに存在し、地球規模で健康影響が懸念されている化学物質に着目し、フィールドサイエンスと実験科学の融合に立脚した研究を進めてきた。これまで得られた知見を述べる。

ヒ素：中国、バングラデシュ、タイをはじめとする東アジア地域において、地下水を介した慢性ヒ素汚染が深刻である。内モンゴル自治区の慢性ヒ素汚染地域において断面調査を行ない、ヒ素の慢性曝露が、ヒトに対してNO（血管圧調節に働くガス状分子）産生低下および酸化ストレスを引き起こすことを見出した。つぎに実験動物を用いて、慢性ヒ素曝露によるNO産生低下メカニズムを示唆した。さらに、同地域において介入研究（慢性ヒ素中毒患者に1年間、環境基準値以下のヒ素を含んだ井戸水を代替供給）を実施し、生体内NO産生低下および末梢血管障害が生体内ヒ素濃度減少に伴い改善されることを世界に先駆けて証明した。しかし、水源や費用等の諸問題を考慮すると、ヒ素汚染が多発している東アジア全地域において井戸水改水を網羅的に実施することは不可能であることから、日々摂取しているヒ素を効率よく体外に排泄するシステムを見出すことが重要であると考えた。我々はヒ素が細胞内に侵入すると、転写因子Nrf2が活性化されることを見出した。興味深いことに、細胞に低毒性のNrf2活性化剤スルフォラファン（ブロッコリースプラウト成分）を前処置して、ヒ素の解毒排泄に関与する第2相異物代謝酵素群および第3相トランスポーターを発現誘導すると、ヒ素単独曝露群と比較して細胞内ヒ素濃度は低下し細胞毒性は軽減された。

多環芳香族炭化水素キノン体 (PAHQs)：ディーゼル排出微粒子 (DEP) 中には発ガンに係るベンゾピレンが含まれていることが知られていたが、酸化ストレス、循環器疾患および喘息様疾患等に関与する化学物質の同定はされていなかった。我々は1997年にDEP中のPAHQsが酸化ストレスの主因であることを報告して以来、当該化学物質の生体影響および分子標的について研究を行ってきた。大気汚染の深刻なロサンゼルス近郊で採取した大気中揮発性成分中から、PAHQの定量法およびレドックス能を測定するアッセイを確立した。DEP中の主要PAHQである9,10-フェナントラキノン (PQ) のNO合成酵素の阻害メカニズムならびにNO依存性血管圧調節の攪乱作用を分子、臓器および個体レベルで明らかにした。従来までPAHQsの2電子還元反応は解毒反応として捉えられていたが、PQの場合は活性酸素種の産生に関係すること、さらに、その還元生成物はグルクロン酸抱合されることで、レドックス能を消失して細胞外に排泄されることを示した。一方、南カリフォルニア・リバーサイドの大気中微小粒子中から新規PAHQとして同定した1,2-ナフトキノン (NQ) が、EGFRのリン酸化亢進を介してモルモット気管を収縮することを示した。さらに、その原因がNQのPTP1B (EGFRの自己リン酸化を負に制御している分子) のCys121への共有結合によることも証明した。

謝辞：本研究に協力していただいた国内外の先生方ならびに大学院生諸氏に深く感謝申し上げます。