

## GS02-4 メチル水銀毒性発現に関わるヒト遺伝子群のsiRNA ライブラリーを用いた検索およびその機能解析

○呉 成恩<sup>1</sup>, 黄 基旭<sup>1</sup>, 永沼 章<sup>1</sup>

<sup>1</sup>東北大院薬

メチル水銀は水俣病の原因物質であり、近年、妊娠中に魚介類を介して大量に摂取すると胎児の脳の発達に障害が生じることが報告され世界的社会問題となっている。しかし、メチル水銀による毒性発現機構およびそれに対する生体の防御機構はほとんど未解明のままである。そこで我々は、メチル水銀感受性に影響を与える細胞内機構の全容解明を目指し、約 17,000 種のヒト遺伝子転写産物をそれぞれノックダウンするように設計されている合成二本鎖 siRNA ライブラリーを用いて、メチル水銀毒性に影響を与える蛋白質の網羅的な検索を行った。その結果、発現抑制によって細胞にメチル水銀高感受性を与える遺伝子として 113 種、逆にメチル水銀耐性を与える遺伝子として 180 種を同定することに成功した。TEX27 (機能未知) 遺伝子が発現抑制により細胞に特に高いメチル水銀感受性を与えたことから、その産物である TEX27 の機能とメチル水銀毒性発現におけるその役割について検討した。その結果、TEX27 によるメチル水銀毒性軽減作用に linear polyubiquitin および p47 が関与することが示唆された。また、TEX27 は通常はそのほとんどが細胞質に存在するが、細胞をメチル水銀で処理することによって核中の TEX27 の存在量が増加することが判明し、メチル水銀によって核へ移行した TEX27 が何らかの形でメチル水銀毒性軽減に関与している可能性が示唆された。本シンポジウムでは、メチル水銀毒性発現における TEX27 の役割について我々の最近の研究成果を紹介する。