

GS02-5 ユビキチンシステムの攪乱によるカドミウムの腎毒性発現

○徳本 真紀^{1,2}, 藤原 泰之², 島田 章則³, 長谷川 達也⁴, 瀬子 義幸⁴, 永瀬 久光¹,
佐藤 雅彦²

¹岐阜薬大, ²愛知学院大薬, ³鳥取大農, ⁴山梨環境研

カドミウム (Cd) は環境中に広く存在する有害重金属であり、慢性腎毒性を引き起こすことが知られているが、その毒性発現機構はほとんど解明されていない。近年、Cd 毒性に対してユビキチン (Ub) 転移酵素 UBC4 の欠損酵母では感受性を、過剰発現酵母では抵抗性を示すことが報告されている。我々は、ラット腎近位尿細管細胞 (NRK-52E 細胞) およびマウスを用いて Cd の腎毒性発現と Ube2d ファミリー (UBC4 のホモログ) の関係について研究を進めており、本シンポジウムではこれまでの研究成果を報告する。まず、NRK-52E 細胞を用いて Cd 処理による細胞毒性と Ube2d ファミリーおよび Ub リガーゼ Mdm2 の遺伝子発現との関係を調べた。その結果、細胞毒性が引き起こされるより早い段階で Ube2d ファミリーおよび Mdm2 の mRNA レベルが Cd によって有意に減少することが明らかとなった。さらに、Ube2d ファミリーと Mdm2 によって Ub 化されることが知られている p53 タンパク質量を測定したところ、p53 の細胞内濃度が Cd によって顕著に、しかも毒性発現よりも早い時期に増加することが認められた。このとき p53 mRNA レベルは変化せず、プロテアソームは正常に機能していたことから、Cd による p53 の過剰蓄積は Ub 化の阻害による分解抑制が原因であると考えられた。また、Cd 長期投与マウスの腎臓においても同様の結果が観察されたことから、Ube2d ファミリーの発現抑制と p53 の過剰発現が Cd 腎毒性発現に深く関与することが見いだされた。