

27C-am05

メチル水銀毒性発現における細胞内ポリアミン代謝系の関与

○佐藤 昌幸¹, 永沼 章¹, 黄 基旭¹ (¹東北大院薬)

【目的】メチル水銀による毒性発現機構およびそれに対する防御機構はほとんど解明されていない。我々はメチル水銀を投与したマウスの脳中で存在量が変動する低分子代謝物質をメタボローム解析によって解析し、プトレシン（ポリアミンの一種）のレベルが有意に上昇することを見出している。メチル水銀によるプトレシン濃度の上昇はマウス神経幹細胞でも認められ、プトレシンの培地への添加がメチル水銀毒性を顕著に軽減することも明らかになっている。そこで、メチル水銀毒性とポリアミン代謝との関わりについて検討した。

【結果・考察】生体内ポリアミンの大半を占めるスペルミジンおよびスペルミンはプトレシンから合成されるが、マウス神経幹細胞のスペルミジンおよびスペルミンレベルは、メチル水銀処理による影響をほとんど受けなかった。また、無毒性濃度の両ポリアミンをそれぞれ培地に添加したところ、プトレシンとは逆に、メチル水銀毒性の増強が認められた。このことは、プトレシンが他のポリアミンと異なる機構でメチル水銀毒性の軽減に関与している可能性を示唆している。メチル水銀は細胞内のプトレシン合成に関わる ornithine decarboxylase (ODC) の活性を上昇させるが、ODC を高発現させた場合にもプトレシンレベルのみがメチル水銀によって上昇した。この ODC 高発現細胞においては、メチル水銀が引き起こすカスパーゼ-3 の活性化およびミトコンドリア外シトクロム c レベルの上昇が共に対照細胞に比べて著しく抑制されていた。以上のことから、メチル水銀に曝された細胞は ODC の活性上昇を介してプトレシンレベルを増加させ、それによってメチル水銀によるアポトーシスを抑制している可能性が考えられる。