

古武 弥一郎 (Yaichiro KOTAKE)

広島大院医歯薬保 (Institute of Biomedical and Health Sciences, Hiroshima University)

身の回りに存在する環境化学物質は 10 万種類以上ともいわれているが、十分な毒性試験が行われているものはわずかにすぎない。我々は、化学物質の神経毒性メカニズム解明と毒性評価系の開発、疾患との関連について、以下に述べる 2 種類の研究を行ってきたので紹介する。

### 1. 有機スズの神経毒性メカニズム解明、および得られた知見に基づく毒性評価系構築

我々は 500 nM で大脳皮質神経細胞に細胞死を起こすトリブチルスズ (TBT) に着目し、その神経毒性メカニズムを明らかにしてきた。TBT に代表される有機スズはかつて船底塗料等に用いられた環境汚染化学物質である。魚介類を介してヒトに摂取され、生体内で検出される濃度と毒性濃度が近い。我々は、神経細胞死が起こるより低濃度の 20 nM TBT を 9 日間曝露すると、GluR2 (AMPA 型グルタミン酸受容体サブユニットの 1 つ) が特異的かつ持続的に発現減少し、神経細胞を脆弱化させることを見出した。また、他の数種類の環境化学物質によっても GluR2 減少が起きることを明らかにし、このうち TBT およびパーフルオロオクタンスルホン酸 (PFOS) は *in vivo* においても低濃度で GluR2 発現を減少させ、神経細胞を脆弱化することを報告した。このように、GluR2 減少は神経毒性発現の前段階で変化する高感度毒性指標として有用であり、医薬品開発における副作用の早期発見にも応用可能であると考えられる。

### 2. パーキンソン病関連化学物質によるタンパク質分解異常メカニズム解明

我々は、パーキンソン病 (PD) 関連化学物質 MPTP とその活性代謝物 MPP<sup>+</sup>、およびこれらに性質の類似した脳内在性化学物質の神経毒性メカニズムに関する研究も行ってきた。MPTP およびその活性代謝物 MPP<sup>+</sup> は実験動物に投与すると PD に似た症状や変化を示す外因性神経毒である。一方、1-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (1BnTIQ) は、我々が PD 患者の脳脊髄液において濃度上昇が認められることを明らかにした脳内在性物質であり、食品中にも微量に存在する広義の環境化学物質である。我々は、1BnTIQ が  $\beta$ -チューブリンに結合し、低濃度でもそのユビキチン化を阻害すること、また、低濃度 MPP<sup>+</sup> がリソソームタンパク質発現を低下させることによりオートファジーを阻害することを明らかにした。このように我々は、低濃度 PD 関連化学物質によるタンパク質分解異常についても新しい知見を得た。