

熊谷 嘉人 (Yoshito KUMAGAI)

筑波大学医学医療系 (Faculty of Medicine, University of Tsukuba)

酸化ストレスや炎症時に生体内で活性酸素種 (ROS) や一酸化窒素 (NO) が産生され、これらによるタンパク質システイン残基の化学修飾 (S-酸化、S-ニトロシル化) が細胞内レドックス制御に関与することが数多く報告されてきたが、東北大学・赤池やピッツバーグ大学・Freemanにより新たな概念が提唱された。すなわち、ROS および NO は生体内低分子と反応して内因性親電子物質に変換され、これらがタンパク質のシステイン残基を親電子修飾し、結果的に抗酸化および抗炎症に係る下流遺伝子群の転写誘導に起因する適応応答システムである。彼らの考えで興味深い点は、1) 酸化ストレスおよび親電子ストレス共にシステイン残基の酸化修飾であること、2) 酸化ストレスの下流に親電子ストレスが存在することである。ところで、我々は生活環境、食生活およびライフスタイルを介して、日常的に様々な親電子物質に曝露されている。たとえば、化石燃料の燃焼で生じるナフトキノロン類、タバコの煙に含まれているクロトンアルデヒド、生物濃縮を介してマグロ等の食用魚類に蓄積するメチル水銀 (MeHg)、米に混入するカドミウム、ポテトチップを始めとする加熱食品に含有されるアクリルアミド、野菜類に含まれる 2-(E)-アルケナール類は典型的な環境中親電子物質である。これらの生体内標的は上記したシステイン残基を有するタンパク質のような高分子である。ヒトのゲノム中には 214,000 個のシステイン残基が存在し、その 10 ~ 20% が脱プロトン化したチオレートイオン (センサータンパク質) として存在するが、定常レベルではセンサータンパク質とそれにより負に制御されている応答分子 (キナーゼや転写因子など) からなるレドックスシグナル伝達経路が知られている。我々は非細胞系、培養細胞およびマウスを用いた種々の検討を行い、以下に示す結論に至った。環境中親電子物質は低用量時において、特異的にセンサータンパク質 (PTP1B、Keap1、HSP90 および PTEN) を親電子修飾して本活性を低下させ、結果的に応答分子 (EGFR、Nrf2、HSF1 および Akt) をそれぞれ活性化する。その結果、細胞増殖、親電子物質の解毒・排泄、細胞のタンパク質の品質管理や細胞生存に関わる下流遺伝子の転写誘導を亢進する。一方、当該物質の曝露量の増加に伴い、細胞内タンパク質を非特異的に化学修飾することでレドックスシグナル伝達は破綻して、毒性を生じる。東北大学・赤池らとの共同研究により、cystathionine  $\gamma$ -lyase (CSE) およびミトコンドリア特異的 cysteinyl-tRNA synthetase 2 (CARS2) はシスチンおよびシステインを基質として、それぞれシステインパースルフィド (CysSSH) を生成することを見出した。特筆すべき発見は、CARS2 は自らが産生した CysSSH をシステインに対応する tRNA にエステル結合して、CysSSH tRNA を合成することである。また、CysSSH は分子内のサルフェン硫黄が GSH やタンパク質に転移し、GSSH、そのポリスルフィドやパースルフィド結合タンパク質 (PerSulfide-Binding Protein, PSBP) の生成に関与する。我々は 2011 年に、MeHg に曝露した細胞およびラット臓器からサルフェン硫黄が結合した (MeHg)<sub>2</sub>S を代謝物として同定したが、このイオウ付加体は MeHg と比較して低い毒性しか示さない。その後の検討により、MeHg は H<sub>2</sub>S や GSSH のような活性イオウ分子だけでなく、GSTP1 のような PSBP と反応して (MeHg)<sub>2</sub>S に変換されることが示唆された。CSE をノックダウンすると、親電子ストレスによるレドックスシグナル活性化および毒性は増強し、逆に活性イオウ分子の供与体を細胞に与えると、レドックスシグナル活性および毒性は減弱した。

本講演ではこれまで得た知見を概説し、最新の知見を交えながら、活性イオウ分子が如何にして酸化・親電子ストレスの制御を担っているかを紹介する。