

環境リスクから身を守る生体防御系には2つの経路が存在する  
～親電子物質の毒性を抑制する鍵分子を特定～

研究成果のポイント

1. 環境中の化学物質に対する生体防御の新たな仕組みとして、従来の転写因子 Nrf2 制御による解毒・排出機構に加え、CSE（活性イオウ分子産生酵素）より産生された活性イオウ分子による捕獲・不活性化が、環境中親電子物質<sup>※1</sup>の毒性軽減に重要である事がわかりました。
2. 胎児が環境中親電子物質に対して脆弱性を示す要因に、CSE とその代謝産物である活性イオウ分子が関与している可能性が示唆されました。
3. 本研究成果は、環境リスクに対する生体防御の仕組みに新しい知見を提供し、日常的な環境中親電子の曝露による健康リスクの軽減に大きく寄与できるものと期待されます。

国立大学法人筑波大学 医学医療系 熊谷嘉人教授、秋山雅博助教らの研究グループは、健康への影響が懸念される環境中親電子物質に対する、生体防御の仕組みを新たに解明しました。

私たちは日々の生活の中で、反応性の高い様々な化学物質（環境中親電子物質）に曝露されており、その健康影響が懸念されています。従来から、親電子物質に対する生体防御機構として、グルタチオン（GSH）-抱合を介した解毒・排出機構と、その主要制御因子である転写因子Nrf2が重要な役割を担っていることが知られていますが、近年、本研究グループは、親電子物質が活性イオウ分子<sup>※2</sup>と反応し、イオウ付加体形成を介して捕獲・不活性化される、新たな仕組みを発見しました<sup>文献1</sup>。

本研究では、Nrf2と活性イオウ分子産生酵素CSEが、異なる経路を介して環境中親電子物質の毒性を抑制する鍵分子である事を、遺伝子改変マウスを用いて明らかにしました。このことは、従来のGSH-抱合反応を介した解毒・排出機構に加え、活性イオウ分子による、イオウ付加体形成を介した捕獲・不活性化機構が環境中親電子物質の抑制に重要であることを意味しています。さらに胎児性水俣病などに代表される、胎児期における環境中親電子物質に対する脆弱性の要因に、CSEと活性イオウ分子が関与している可能性も示唆されました。

近年、環境中化学物質の生涯曝露量と疾病リスクの関係が注目されています。本成果はその様な日常的に曝露される環境中化学物質を介した健康被害の軽減に寄与できると期待されます。

本研究の成果は、毒性学分野におけるトップジャーナル「Environmental Health Perspectives」に2019年6月5日付で公開されました。

\* 本研究は科学研究費助成事業・基盤研究S（熊谷嘉人代表、JP18H05293）、若手研究（秋山雅博代表、JP18K14895）によって実施されました。

## 研究の背景

生活環境中には多種多様な反応性の高い化学物質（環境中親電子物質）が存在します。化石燃料の燃焼で産生され大気中に存在するナフトキノロン類、マグロ等の大型食用魚類中に蓄積するメチル水銀、米に含まれるカドミウム、タバコの煙に存在するクロトンアルデヒドや加熱加工食品に含まれるアクリルアミドなどがその例です。これらが生体内に取り込まれると、DNAのグアニン残基やタンパク質のシステイン残基のような求核置換基と共有結合して付加体を形成し、健康に影響を及ぼすことが危惧されています。すなわち、生命活動には環境リスクに係るトレードオフが付きまといまいます。自動車の利用や魚を食べることを優先する生活様式においては、同時に、環境中親電子物質に対する生体防御機構を理解することも重要です。

環境中親電子物質に対する生体防御としては、求核低分子であるグルタチオン（GSH）による抱合反応を介した解毒・排出機構と、その主要制御因子である転写因子NF-E2-related factor 2 (Nrf2)の働きが重要であることが、従来から知られています。一方近年、本研究グループは、GSHやシステイン (CysSH) などの求核低分子にイオウ原子が付加した活性イオウ分子が、環境中親電子物質と反応し、イオウ付加体形成を介して、それらを捕獲・不活性化する新たな仕組みを発見しました。さらに、活性イオウ分子の産生酵素でもあるcystathionine gamma-lyase (CSE)が、このイオウ付加体形成において重要な役割を担っていることも報告しています。しかし、環境中親電子物質に対する生体防御にはNrf2のみならず、CSEが鍵分子である可能性は示唆されたものの、これまでその実態は不明なままでした。

## 研究内容と成果

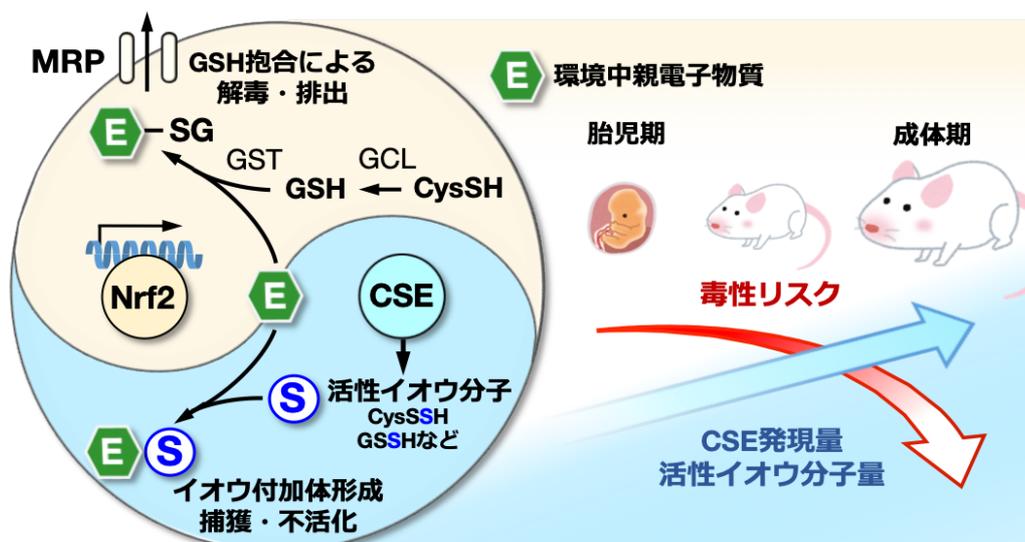
本研究では、環境中親電子物質に対するNrf2とCSEの役割を個体レベルで評価するために、Nrf2欠損マウスとCSE欠損マウス、および両マウスを掛け合わせたCSE/Nrf2両欠損マウスを用いました。これらの欠損マウスおよびコントロール（野生型）マウスに対し、様々な環境中親電子物質を曝露した結果、Nrf2またはCSEの欠損により環境中親電子物質に対する抵抗性が、コントロールと比べて低下することがわかりました。そして、この抵抗性の低下はCSE/Nrf2両欠損の場合に、より増悪化することが示されました。このことは、従来のNrf2制御によるGSH-抱合反応を介した解毒・排出機構とは別に、CSEによって産生された活性イオウ分子による、イオウ付加体形成を介した捕獲・不活性化機構が、環境中親電子物質の抑制に重要であることを示しており、Nrf2とCSEが異なる経路を介して環境中親電子物質の毒性の抑制に寄与していることを意味しています（図左）。つまり、Nrf2とCSEは生体防御においてコインの表裏の様な関係にあると言えます。

また興味深いことに、Nrf2の発現量およびGSH量は胎児期から成体期にかけて有意な変化は認められなかったのに対し、CSEの発現量および活性イオウ分子の生体内量は成体期と比べ胎児期で有意に低いことも明らかになりました。このことは、胎児期でのCSEの低発現とそれに付随する活性イオウ分子の産生量の低下が、胎児がメチル水銀などの親電子性重金属に対して高感受性を示す一因である可能性を示唆しています（図右）。

## 今後の展開

生活環境を介した環境中親電子物質への曝露において、高感受性群である胎児への健康影響が特に危惧されています。本研究は、胎児が高感受性を示す要因として、CSE とその代謝産物である活性イオウ分子が関与している可能性を示しており、今後、胎児期における CSE と活性イオウ分子の役割をより詳細に解析することで、環境リスクによる胎児への悪影響の軽減につながると期待されます。

## 参考図



図左: 転写因子 Nrf2 は GCL (GSH 合成酵素), GST (GSH 転移酵素), MRP (多剤排出トランスポーター) など、GSH-抱合反応を介した解毒・排出機構に関わる遺伝子群の発現を一括制御することで、環境中親電子物質に対する生体防御に寄与しています。加えて、新たな生体防御の仕組みとして、CSE によって産生された活性イオウ分子による、イオウ付加体形成を介した捕獲・不活性化機構が環境中親電子物質の抑制に重要であることがわかりました。図右: 胎児期には低く抑えられていた CSE および活性イオウ分子の生体内量は、出生後、成長に伴い急激に増加していくことも明らかになりました。このことは、母体により外界から隔離されている胎児期から、出生後は様々な環境リスクにさらされるため、環境応答の一環として生体防御系の強化が必要であるためと考えられます。一方で、このような胎児期での CSE の低発現とそれに付随する活性イオウ分子の産生量の低下が、母体を介した環境中親電子曝露に対し、胎児が高感受性を示す要因となっている可能性もあります。

## 用語解説

### 注1) 環境中親電子物質

分子中に電子密度の低い(親電子性)部位を持つため、電子密度の高い(求核性)タンパク質のチオール基(-SH)に容易に共有結合し、付加体を形成する(親電子修飾)。環境中親電子物質の曝露量の増加によりタンパク質の親電子修飾が過剰に行われると、被修飾タンパク質の担う細胞機能が破綻し、これが健康リスクにつながると考えられています。

### 注2) 活性イオウ分子

システイン(CysSH)やグルタチオン(GSH)のチオール(-SH)基にイオウ原子が付加したCysSSHやGSSHのようなポリスルフィド構造を持つ化合物であり、通常のチオール化合物に比べ、高い求核性と抗酸化能を示します。また、分子内に含まれるイオウ原子は可動性であるため、転移反応を介して親電子物質とイオウ付加体を形成します。イオウ付加体を形成した親電子物質の多くは反応性(親電子性)を失うため、親電子物質のイオウ付加体は新たな解毒代謝物と考えられています。

#### 参考文献

- 1) Shinkai Y, Kumagai Y. Sulfane sulfur in toxicology: A novel defense system against electrophilic stress. *Toxicological Science* 2019; kfz091
- 2) Abiko Y, Yoshida E, Ishii I, Fukuto JM, Akaike T, Kumagai Y. Involvement of reactive persulfides in biological dimethylmercury sulfide formation. *Chemical Research in Toxicology*. 2015; 28: 1301-1306.

#### 掲載論文

- 【題名】 Environmental Electrophile-mediated Toxicity in mice lacking Nrf2, CSE, or both (Nrf2, CSE, またはその両方を欠くマウスにおける環境親電子物質を介した毒性)
- 【著者名】 Masahiro Akiyama, Takamitsu Unoki, Yasuhiro Shinkai, Isao Ishii, Tomoaki Ida, Takaaki Akaike, Masayuki Yamamoto and Yoshito Kumagai
- 【掲載誌】 *Environmental Health Perspectives* (DOI: 10.1289/EHP4949)

#### 問い合わせ先

熊谷嘉人 (くまがい よしと)

筑波大学 医学医療系 環境生物学研究室 教授