

大学の研究室紹介

『東北大学大学院 薬学研究科 生体防御薬学分野』

Member

教授	永沼	章
准教授	久下	周佐
助教	黄	基旭
助教	高橋	勉

連絡先

T E L : 022-795-6870

F A X : 022-795-6869

H P : <http://www.pharm.tohoku.ac.jp/>

seitai/seitai-index.html

研究テーマ

薬毒物の毒性に対する感受性決定機構の解明

研究の概要

我々人間は、環境汚染物質など健康に好ましくない影響を与える様々な物質に常に曝されながら生活をしている。これらの物質に対する人間の感受性は一人一人異なると考えられ、感受性の高い人は環境汚染物質などを少量摂取しただけで健康に障害が生じる可能性がある。しかし、その感受性がどの様に決められているのかはほとんど分かっていない。感受性の個体差を決めるのは遺伝子であることから、当研究室では、重金属化合物や制がん剤に対する感受性の決定に関わる遺伝子の検索とその作用機構解析を行っている。

研究内容

我々が考案し、既にその有用性が実証されている独創的な遺伝子スクリーニング法を用いて、環境汚染物質や医薬品に対する感受性の種差や個体差の原因となる遺伝的要因の解明を行っている。これまでも化学物質に対する感受性の種差や個体差の原因となる因子に関する研究は盛んに行われてきたが、それらの多くが既知の生体内因子を検討対象としていたため、未知の因子を見出すことは困難であった。しかし、実際には既知の生体内因子よりも、未知の因子またはその化学物質の毒性や代謝との関連を予想できないような思いも寄らない因子が感受性の決定に関与している可能性の方が高い。当研究室で用いている方法は、各遺伝子を細胞内に高発現させるか逆に発現を抑制（または遺伝子欠損）させて、高発現や発現抑制が感受性に影響を与える遺伝子を無作為にスクリーニングするものであり、未知の因子の同定が可能である。これらの方法によって、環境汚染物質であるメチル水銀、カドミウム、ヒ素や制がん剤であるアドリアマイシンに対する細胞の感受性に影響を与える遺伝子をそれぞれ数種ずつ同定することに成功している。これら遺伝子の殆どは、これまでにこれら化学物質の毒性との関連性が指摘さ

れたことのないものであり、それらの作用機構を解析することによって、感受性決定機構も解明されるものと期待される。一例として、我々が明らかにした細胞のメチル水銀感受性決定機構の概略を図に示す。

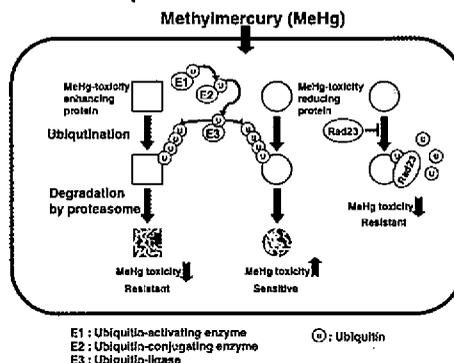


図 メチル水銀の毒性発現におけるユビキチン・プロテアソームシステムの役割（細胞内にはメチル水銀の毒性を軽減する蛋白質と増強させる蛋白質が存在し、それらの細胞内での分解をユビキチン・プロテアソームシステムが調節することによってメチル水銀毒性の発現程度が決定されている。したがって、本システムに関連する遺伝子に変異のある人は、メチル水銀に対する感受性が正常な人と比べて大きく異なる可能性がある。）

研究室からのメッセージ

(研究で分かったこと)

当研究室の研究によって、これまで予想もされなかったような細胞内機構がメチル水銀など化学物質の毒性発現に関与していることが分かってきた。上述したユビキチン・プロテアソームシステムの他にもエンドソームを介した蛋白質のリソソームへの輸送機構やエンドサイトーシスなど多くの機構が化学物質の毒性発現に関与することから、細胞内では非常に複雑な機構が総合的に作用して各化学物質の毒性の発現程度を決定されていると考えられる。今後の更なる詳細な検討によって、メチル水銀などに対する細胞の感受性決定機構の全容が明らかにしていきたい。

(薬剤師に伝えたいこと)

ある種の化学物質に対して遺伝的に感受性の高い人が存在すると予想される。我々は多くの化学物質に曝されながら生活をしているので、原因不明の疾病の中に、化学物質が引き起こしているものが含まれている可能性のあることを覚えておいて欲しい。(薬剤師教育に関して思うこと)

国内では毎年数例の化学物質中毒（主に急性中毒）の例が報告されている。サリン事件のような集団的学物質中毒も発生しているので、化学物質中毒に関してもこれまで以上に力を入れて教育していきたい。