

J Biol Chem. The Journal of biological chemistry 2011.2 25;286(8):6641-9. Epub2010.11.24.

メチル水銀によるセレン含有抗酸化酵素の転写後障害が酸化ストレスをひきおこす

臼杵扶佐子、山下暁朗、藤村成剛

メチル水銀毒性は、ヒトの健康にとって今なお環境上の問題である。メチル水銀の細胞毒性の病因として酸化ストレスが重要な役割を担っていることが明らかになっているが、メチル水銀を介して酸化ストレスがなぜおこるのか、その分子メカニズムはなお解明されていない。この研究で我々は、メチル水銀のセレン含有抗酸化酵素に対する転写後の影響についてメチル水銀感受性細胞株を用いて明らかにした。すなわち、メチル水銀が誘発するセレン欠乏により、セレノシステインをコードする UGA コドンはセレノシステインとして読まれず遺伝子配列の途中に出現する(PTC) として認知されるため、主要なセレン含有抗酸化酵素であるグルタチオン・ペルオキシダーゼ 1 (GPx1) mRNA が、mRNA 監視機構である nonsense-mediated mRNA decay (NMD) によって分解されるのである。この NMD とは、最終エクソン-エクソン接合部位の 5'上流側に位置する遺伝子配列の途中に出現する PTC を含む mRNAs を分解する監視機構である。GPx1 とは対照的に、チオレドキシンの系のもうひとつのセレン含有抗酸化酵素であるチオレドキシニン・リダクターゼ 1 (TrxR1) は、UGA コドンが最終エクソンにあるため NMD はスキップされると考えられた。しかしながら、その活性は mRNA の発現が増加するにもかかわらず低下した。これは、おそらくセレノシステインのない異常な TrxR1 タンパク質が合成されたことによると思われる。セレン含有酵素の GPx1 と TrxR1 mRNA の変化は、酸化ストレスの発生や他の抗酸化酵素の mRNA の発現増加より早く認められた。この結果は、メチル水銀によって誘発された相対的なセレンの欠乏状態が転写後の影響を介して主要なセレン含有抗酸化酵素である GPx1 や TrxR1 に作用し、その結果、細胞酸化還元系が障害され酸化ストレスが発生することを示している。セレン有機化合物であるエブセレンは、酸化ストレスを抑制し、メチル水銀が誘発する相対的なセレン欠乏と細胞毒性を防御することが明らかになった。