

特別講演

主催 ゲノム医学研究センター

後援 医学教育センター 卒後教育委員会

平成22年6月22日 於 ゲノム医学研究センター 6階会議室

Glutathione-linked cellular detoxification mechanisms

Yogesh C. Awasthi

(Department of Molecular Biology & Immunology

University of North Texas Health Science Center)

グルタチオン (Glutathione, GSH) は3つのアミノ酸から成るトリペプチド (-L-グルタミル-L-システイニルグリシン) である。通常はあまり見られないシステインのアミノ基とグルタミン酸のカルボキシル基間のペプチド結合を有する。グルタチオンは、抗酸化物質の一つであるが、フリーラジカルや過酸化物質といった活性酸素種から細胞を保護する補助的役割を有することはあまりにも有名である。また、グルタチオンは硫黄部位が求核性を有し、有毒な共役受容体にアタックする。Awasthi先生の研究人生は、この分子との出会いとともに始まっており、その経緯に関する説明があった。

メルカプツール酸 (Mercapturic acid) は、このグルタチオンのシステインとがん化作用を持つ様々な芳香族との化合物である。通常、生体がこれらの物質に暴露された際は、生体の防御機構として、尿中に排泄可能なレベルまでそれら物質の水溶性を高めることが必要になるが、肝臓におけるグルタチオン抱合は、まさにその目的の為の化学反応である。Awasthi博士の現在の研究テーマは、この物質の細胞外輸送に関わるトランスポーターであるRLIP76分子に関するものである。ここでのグルタチオンの役割は、上記のような一般に認識されている抗酸化作用とは別で、抗がん作用を呈するもので、Awasthi博士により開拓された研究分野で行っても過言ではない。この芳香族化合物の例としては、PAHと略される多環芳香族炭化水素 (polycyclic aromatic hydrocarbons), 特にAflatoxinB1代謝物に関して説明された。

次に、ストレス応答とシグナル伝達と言うサブタイトルで、lipid peroxidationに関する知見が紹介された。過酸化脂質はコレステロールや中性脂肪といった脂質

が、活性酸素によって酸化されたものの総称である。過酸化脂質は主に脂質の不飽和結合に対して一重項酸素やヒドロペルオキシラジカル等が反応して生成すると考えられる。中性脂肪由来の過酸化脂質は細胞内でスーパーオキシドアニオンを発生させる。それが核内のDNAを損傷させる作用を持つため、数あるがん発生原因のひとつであると考えられている。

特に、細胞における酸化ストレスの指標にもなるlipid peroxidationによる産物4-HNE (4-hydroxynonenal) とグルタチオン化合物とアポトーシスなどの現象との関わりについて、特にRLIP76や特定のGST (glutathione S-transferase) との関連について説明があった。細胞内に豊富に存在するGSTの内、特にGSTA1-1やGSTA4-4などは、それぞれ過酸化脂質や4-HNEに対応して、その解毒を行っている。また、これらの細胞内での発現は、細胞の増殖やアポトーシスなどの現象とも密接に関連している様子が、Awasthi先生の結果を中心に紹介された。

このように、RLIP76やGSTシステムは、細胞の生存維持に極めて重要な役割を發揮している。しかし、幾分残念なことに、これらのシステムは、がん細胞において特に発達しているようである。従って、がん細胞もまた、これら細胞毒性を示す様々な物質に対して耐性を示すようである。たとえば、ヒト型GSTA4-4を細胞に強制発現したところ、細胞死や増殖停止を指令するような分子 (Fasやp53) の発現が軒並み減少することが紹介された。これは、がん化そのものとは関わりがなく、あくまでも細胞が「本来」もっている機能であり、但し、この防御機構が、皮肉なことに、がん治療に対してマイナスに働いていることをわかりやすく説明していただいた。

現在の博士の最新研究は、ご子息で同大学の教授であられる Awasthi S. 先生と共同で行われているものが多く、その故、ご自身の長年積み上げてこられた研究スタイルに、ノックアウトマウス解析といったような新しい技法をうまく取り入れることができおり、そ

のことで Awasthi 先生は、グルタチオンの分野において更なる進化を遂げつつあるといった印象を持った。

(文責 ゲノム医学研究センター 発生・分化・再生部門
奥田晶彦)