

発表論文:

Usuki F, Fujimura M, Yamashita A:

Endoplasmic reticulum stress preconditioning modifies intracellular mercury content by upregulating membrane transporters.

Scientific Reports 7:12390:doi:10.1038/s41598-017-09435-3.

生体は、小さいストレスを前もって与えられるとその次に来る大きいストレスに耐性になることが知られています。この現象をプレコンディショニングといいます。これまで、カルシウムの蓄積や蛋白質の修飾がおこる細胞内の重要な小器官である小胞体に弱い小胞体ストレスを前もって与える（小胞体ストレスプレコンディショニング）と、細胞はメチル水銀に耐性になることを明らかにしてきました。

今回、この小胞体ストレスプレコンディショニングは膜輸送体の発現を高め(図1)、細胞内水銀濃度を低下させる(図2)ことが明らかになりました。メチル水銀の細胞内流入は、必須アミノ酸であるメチオニンの輸送体によっておこり、細胞外排出は ABCC4 輸送体でおこることが知られています。下図のように、小胞体ストレスプレコンディショニングはメチオニン輸送体である LAT1、LAT3、SNAT2 の発現と ABCC4 輸送体の発現をいずれも高め(グレー棒)、その中でも細胞外排出に関与する ABCC4 輸送体の発現が非常に高く(図1 赤枠)、そのため図2の白丸のように細胞内水銀濃度が低下すると考えられました。

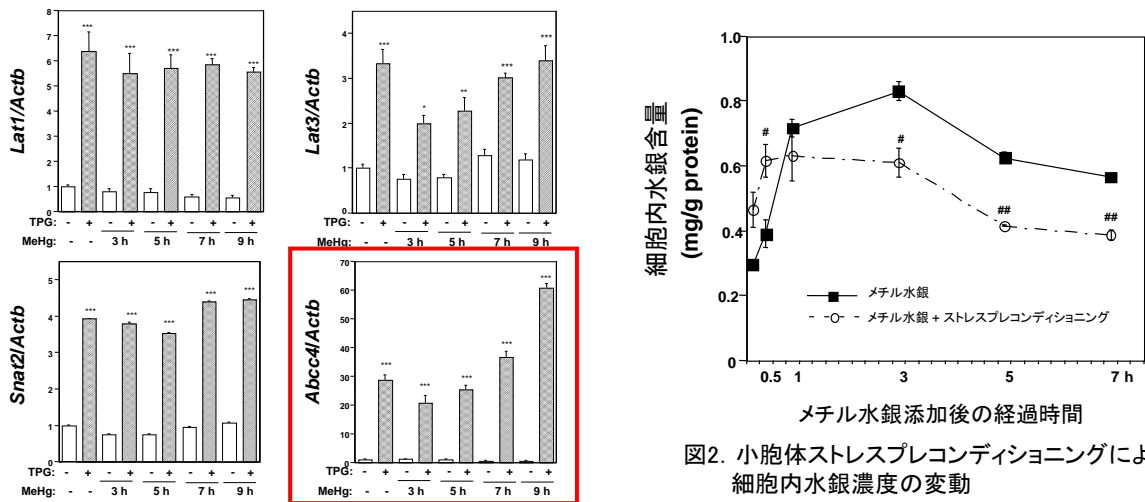


図1. 小胞体ストレスプレコンディショニングによる膜トランスポーターメッセンジャーRNAの発現変動

図2. 小胞体ストレスプレコンディショニングによる細胞内水銀濃度の変動

今回の研究では、小胞体ストレスプレコンディショニングによって誘導されるストレス防御系の解析から、小胞体ストレスプレコンディショニングによる膜輸送体発現増加のメカニズムとして、ストレスによって誘導されるシグナル伝達系の活性化、メッセンジャーRNA 監視機構の抑制が役割を担っていることが明らかになりました。ストレス防御系を誘導するこれらの因子は、輸送体の発現を増加させて水銀排出をも高めることでメチル水銀毒性を軽減させており、治療標的となりうる可能性が示唆されました。