

研究成果報告書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		ユビキチン・プロテアソームシステムによるメチル水銀毒性発現調節機構			
研究テーマ (欧文) AZ		Role for ubiquitin-proteasome system as a modulation factor involved in methylmercury toxicity			
研究氏 代表 者	カナガ CC	姓) ファン	名) ギウク	研究期間 B	2007 ~ 2008 年
	漢字 CB	黄	基旭	報告年度 YR	2009 年
	ローマ字 CZ	HWANG	Gi-Wook	研究機関名	東北大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		東北大学 大学院薬学研究科・助教			
概要 EA (600 字~800 字程度にまとめてください。)					
<p>メチル水銀は重篤な中枢神経障害を引き起こす環境汚染物質の 1 種であるが、その毒性発現機構およびそれに対する防御機構は未だほとんど不明である。本申請者は、メチル水銀毒性に対する防御機構として、細胞内の蛋白質分解システムの 1 つであるユビキチン・プロテアソームシステム (UP システム) が重要な役割を担っていることを見出し、さらに、本システムによって分解される蛋白質の中にメチル水銀毒性を増強させる蛋白質が存在し、その蛋白質の細胞内レベルがメチル水銀毒性の発現程度を規定している可能性を示唆してきた。</p> <p>そこで本研究では、上記のメチル水銀毒性増強蛋白質を同定するために、欠損することにより酵母にメチル水銀耐性を与える遺伝子を酵母遺伝子欠損株ライブラリーを用いて検索した。酵母は約 6000 種の遺伝子を有するが、そのうち欠損可能な約 5000 種の遺伝子について検索したところ、約 60 種の遺伝子をそれぞれ欠損した酵母がメチル水銀に対して耐性を示した。これらの遺伝子がコードする蛋白質の中でユビキチンと結合することが報告されているのは Hom2、Hom3、Whi2、および Vid28 の 4 種であった。そこで、これらの蛋白質をそれぞれ高発現する酵母を作製してメチル水銀に対する感受性を検討したところ、Hom3 または Whi2 を高発現させた酵母が対照酵母に比べて高感受性を示した。また、両蛋白質が酵母内でユビキチン化されることも確認された。</p> <p>以上の結果から、Hom3 および Whi2 共にメチル水銀毒性増強蛋白質であり、両蛋白質の細胞内レベルは UP システムによって調節されていることが示された。すなわち、UP システムは両蛋白質の細胞内濃度を調節することによってメチル水銀毒性の発現程度を規定していると考えられる。</p>					
キーワード FA	メチル水銀	毒性	蛋白質分解		

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	

欧文概要 EZ

Methylmercury is one of the important environmental pollutants that cause severe disorders of the central nervous system, but its mechanism of toxicity and corresponding biological defense mechanisms remain largely unknown. We demonstrated previously that ubiquitin-proteasome system is involved in protection of yeast against toxicity of methylmercury. It is possible to conclude that yeast cells have some protein(s) that enhances methylmercury toxicity and this toxicity might be reduced by degradation of such proteins mediated by ubiquitin-proteasome system.

Therefore, we screened yeast deletion library to search proteins that enhance methylmercury toxicity. Yeast genome is composed of approx 6000 genes, and the yeast deletion library consists of approx 5000 strains with disruption of each non-essential gene. We found 60 genes whose disruption conferred resistance to methylmercury. Among these 60 genes, 4 genes (Hom2, Hom3, Vid28 and Whi2) have been reported to interact with ubiquitin. Therefore, we examined involvement of these proteins in methylmercury toxicity, and found that yeast cells overexpressing Hom3 or Whi2 exhibit hypersensitivity to methylmercury. By contrast, the level of sensitivity to methylmercury of yeast cells overexpressing Hom2 or VID28 was not changed. We also found that Hom3 and Whi2 were ubiquitinated in yeast cells.

These results suggest that Hom3 and Whi2 might enhance methylmercury toxicity, and levels of both proteins are regulated by ubiquitin-proteasome system.