

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	メチル水銀に対する生体防御における転写因子 Nrf2 の役割及び Nrf2 活性化食品成分によるメチル水銀の毒性軽減				
研究テーマ (欧文) AZ	Role of Nrf2 in methylmercury intoxication and suppression of its toxicity by Nrf2 activating food components.				
研究氏代表名者	カカナ CC	姓) スミ	名) ダイゴ	研究期間 B	2007 ~ 2008 年
	漢字 CB	角	大悟	報告年度 YR	2009 年
	ローマ字 CZ	Sumi	Daigo	研究機関名	筑波大学
研究代表者 CD 所属機関・職名	筑波大学大学院人間総合科学研究科 講師				

概要 EA (600 字~800 字程度にまとめてください。)

メチル水銀(MeHg)は魚介類中に多く含まれ、世界中でそのヒトへの神経毒性が懸念されている環境化学物質である。本研究では、抗酸化酵素群や第二相代謝酵素群 (GCL、GST)、第三相排泄トランスポーター群 (MRP) の発現を司る転写因子、Nrf2 が MeHg の毒性軽減に関与するか明らかにするとともに、Nrf2 活性化食品成分(ワサビ成分: 6-HITC、ブロッコリースプラウト成分: スルフォラファン)による MeHg の毒性軽減を細胞から個体レベルで試みた。

1. 転写因子 Nrf2 の MeHg 毒性軽減に対する役割

ヒト神経芽細胞腫である SH-SY5Y 細胞に対し、Nrf2 の発現を siRNA により抑制し、MeHg 毒性を MTT 法により検討した。その結果、MeHg の毒性は顕著に増加した。また、Nrf2 の高発現により MeHg 毒性は抑制された。これらの検討をふまえ、Nrf2 ノックアウトマウスに MeHg を投与したところ、Wild タイプのマウスと比較し、臓器へ MeHg が蓄積しやすく、中毒症状である後肢交叉 (Hind limb crossing) が早期に観察された。このことから、Nrf2 は個体においても MeHg の毒性軽減において重要であると考えられる (図1)。

2. Nrf2 活性化食品成分による MeHg の毒性軽減

6-HITC 及びスルフォラファンにより、細胞の Nrf2 を予め活性化させたところ、MeHg の蓄積、及び毒性は顕著に軽減された。また、マウスにスルフォラファンを事前投与することで、MeHg の脳への蓄積は有意に減少された(図2)。

これらの結果は、魚介類の栄養学的なメリットを活かしつつ、食べ合わせにより、有害金属の排泄を効率的に行う全く新しい案を提示しており、予防医学的に重要な意義を持つ。これらの結果をまとめ、当該関係国際雑誌への投稿予定である。

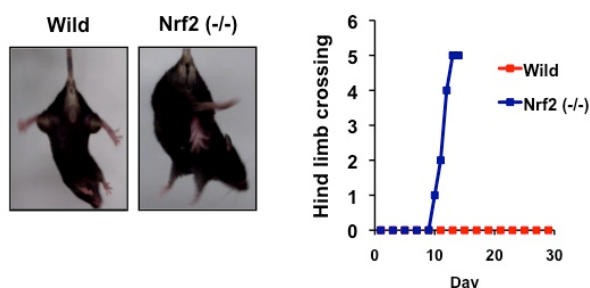


図1: Nrf2 ノックアウトマウスにおける後肢交叉

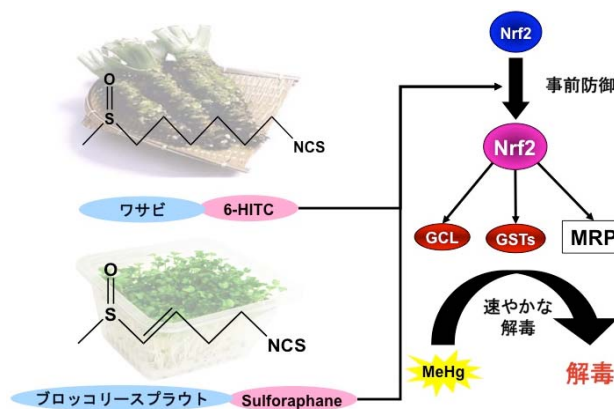


図2: 6-HITC 及びスルフォラファンによる MeHg 解毒

キーワード FA	Nrf2	メチル水銀	6-HITC	スルフォラファン
----------	------	-------	--------	----------

(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 (MeHg) is a powerful neuro-toxicant that ubiquitously distributed in environment because of the methylation of inorganic mercury by aquatic organisms, and bio-accumulated in large predatory fish like tuna and swordfish. Many populations are exposed to potentially dangerous levels of MeHg in their diet. However, molecular mechanism of MeHg neurotoxicity and neuro-protective factor against MeHg has not been fully elucidated. In this study, we examined role of Nrf2 in intoxication of MeHg and suppression of its toxicity by Nrf2 activating food component (Horseradish: 6-HITC, Broccoli sprout: Sulforafane).

1. Protective role of Nrf2 in MeHg toxicity

Nrf2 over-expression to human neuroblastoma (SH-SY5Y) cells attenuated MeHg-induced cytotoxicity. On the other hand, suppression of Nrf2 by siRNA resulted in increasing of MeHg toxicity. Hind-limb crossing experiment showed that Nrf2 knockout mice were more susceptible to MeHg than wild type mouse. These results suggest that Nrf2 is a key molecule involved in decreasing cellular MeHg toxicity.

2. Nrf2 activator suppresses accumulation of MeHg and its toxicity.

Pre-activation of Nrf2 by 6-HITC and sulforafane suppressed accumulation and cytotoxicity of MeHg in mouse primary hepatocytes. Administration of sulforafane to mice resulted in decreasing MeHg accumulation in brain.

These results suggest that 6-HITC and sulforafane is a naturally occurring chemical that is able to diminish cellular MeHg levels and thus reduce its cytotoxicity. This study provides new information to preventive medicine.