

若手が切り開く **Molecular Toxicology**  
—化学物質の毒性と転写制御因子—

中西 剛

**Molecular Toxicology Led by Young Scientists**  
—Chemical Toxicology and Transcriptional Factors—

Tsuyoshi NAKANISHI

*Department of Toxicology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University,  
1-6 Yamadaoka, Suita City 565-0871, Japan*

近年の分子生物学の進歩により、化学物質の毒性発現機構をよりミクロなレベルで捕らえる新たな毒性学の概念が確立されつつある。化学物質の毒性発現には、遺伝子/タンパク発現変動を伴う場合があると考えられるが、その過程にはゲノム DNA から RNA への転写反応が必要不可欠であることから、最近、化学物質の毒性発現における標的分子として転写制御因子が注目されてきている。

転写の過程は、転写開始前→開始→伸長→終結のステップに分けられ、これらのイベントには転写制御因子が重要な役割を果たしている。また転写制御因子自体も、様々な異なるレベルで制御されている。まず第1に挙げられるのが、転写制御因子自体の発現の（転写レベルでの）制御である。多数の転写制御因子は細胞系譜特異的に、又は発生段階特異的にその発現が制御されている。第2に、ユビキチン-プロテアソーム系のタンパク質分解による制御である。いくつかの転写制御因子は、タンパク質分解系により細胞内の存在量が制御されており、細胞外からの刺激に応答してその存在量を変化させる。第3に、細胞内の局在変化である。いくつかの転写制御因子は、通常は細胞質などに存在しているが、細胞外からの刺激により核内に移行する。第4に、転写制御因子自体の翻訳後修飾である。多くの転写制御因子は、細胞外からの刺激に応答してリン酸化やアセチル化を受ける。これにより細胞内局在が変

化したり、DNA 結合活性が変化したり、転写共役因子と呼ばれるクロマチン構造を変化させる酵素を含んだタンパク質複合体との相互作用が変化したりする。第5に、低分子リガンドとの結合による制御である。多くの転写制御因子は、脂肪酸類やホルモンなどの脂溶性低分子リガンドに対する受容体として働く。リガンドの結合によって立体構造が変化し、転写共役因子との相互作用が変化する。

このような研究を専門としていないわれわれ毒性学研究者には、化学物質がどのようにこれらの過程に作用するかはあまりピンとこないかもしれないが、われわれがもっとも理解し易い一例としては、いわゆる「環境ホルモン問題」が挙げられる。化学物質がエストロゲンやアンドロゲンのような性ステロイドホルモンのごとく、リガンド依存性転写制御因子である性ステロイドホルモン（核内）受容体に作用することで、生殖器官などに影響を与えるという内分泌かく乱作用はまさにその典型例であろう。また最近では、性ステロイドホルモン受容体には全く親和性を示さないにも関わらず、雌の貝類を雄性化したりヒト胎盤や卵巣のエストロゲン産生を修飾する有機スズ化合物が、ビタミン A の代謝物をリガンドとする核内受容体である retinoid X receptor や、インスリン抵抗性の糖尿病治療薬であるチアゾリジン誘導体をリガンドとする peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)  $\gamma$  のアゴニストとして作用することで、そのような内分泌かく乱作用を誘導することも報告されており、環境ホルモン問題においても性ステロイドホルモン以外の核内受容体を介した毒性発現にも注目が集まりつつある。ま

大阪大学大学院薬学研究科毒性学分野（〒565-0871 吹田市山田丘 1-6）

e-mail: nakanishi@phs.osaka-u.ac.jp

日本薬学会第 127 年会シンポジウム S17 序文

たこのほかにも、ダイオキシン類などの多環性芳香族炭化水素化合物が、アリルヒドロカーボン受容体 (AhR) のリガンドとして作用することで様々な毒性を発揮したり、また転写制御因子のリン酸化などを阻害し、翻訳後修飾をかく乱することで健康被害を与える可能性も示唆されている。

本誌上シンポジウムでは、このような化学物質の毒性と転写制御因子という観点から、化学物質の毒性機構解明を試みている若手の先生方3名にご執筆をいただいた。本誌上シンポジウムにより、今後益々深化するであろう「Molecular Toxicology」の方向性について議論を深められれば幸いである。