

メタロチオネインを介したストレス応答—生体防御システムの中での役割—

小泉 信 滋

Stress Responses via Metallothioneins: Roles in the Biological Defense Mechanism

Shinji KOIZUMI

National Institute of Occupational Safety and Health, 6-21-1 Nagao, Tama-ku, Kawasaki 214-8585, Japan

メタロチオネイン (MT) は 1957 年に Margoshes と Vallee によりウマの腎臓中に見出された低分子量の重金属結合タンパク質であり、その構成アミノ酸の約 1/3 がシステインであるという独特な一次構造を有する。MT に関する研究は、その際だった構造的特徴に触発されたタンパク質化学的研究、重金属曝露による健康障害への抵抗性や必須金属のホメオスタシスに関連した生物学的意義の研究、ストレス応答のモデルとしての転写誘導メカニズムの研究など、多彩な視点から進められてきた。哺乳類 MT の構造と金属の結合に関する研究からは、1 分子当たり 7 個の金属イオンにシステインの SH 基が配位して独自の金属—システインクラスターを形成することが明らかにされ、これが MT の生物学的機能を実現するための構造的基盤であることが示された。MT が細胞の存続にとって重要な生物学的役割を担うものであろうことは、各臓器において普遍的な発現が認められることから想像されたが、MT が亜鉛や銅のような必須金属を結合すること、またそれらの金属により発現が誘導されることから、細胞内の必須重金属のホメオスタシスがその主たる機能であろうと考察された。しかし一方で、カドミウムや水銀などの生体にとって有害な非必須重金属の結合とそれらによる誘導も明かなことから、重金属毒性の抑制が MT のもう 1 つの重要な機能と考えられた。この仮説は、近年 MT のノックアウトマウスを用いた実験により証明されている。哺乳類 MT 分子には多型性が認められ、荷電で分離

可能な MT-1・MT-2 の 2 つのアイソフォームの存在が古くから知られていたが、その後霊長類における MT-1 アイソフォームの多様化が示され、また 1990 年代には新たなアイソフォームである MT-3 と MT-4 が発見された。現在これらのアイソフォーム分子の機能的な特異性が追究されつつある。一方 1980 年に Palmiter のグループにより MT をコードする遺伝子が初めて単離されたが、ついで重金属による MT 遺伝子の転写活性化が実証され、以後外来ストレスに対する遺伝子発現応答のモデルとして分子生物学研究の好材料となった。この領域の研究から、MTF-1 という転写因子が重金属シグナルを受けて MT 遺伝子を始めとする重金属応答性遺伝子の制御に係わることが明かにされている。重金属シグナル伝達の分子機構について、さらに研究が進められつつある。

今年で MT の発見から 50 年目となるが、その間に「ストレス応答」という視点から臨んだだけでも、MT の生物学的役割が旧来の予想に比べより複雑らしいことが示されてきた。これを代表するトピックとして、MT の活性酸素ストレスに対する防御機能の発見が挙げられる。加えて今日では、バイオテクノロジーの進歩を背景に、生体防御の中での MT の新たな役割がさらに解明されつつある。このような展開は、薬学研究者にとって改めて興味を惹かれるものといえよう。日本薬学会第 126 年会では、様々なストレス応答への MT の関与について最新知見を集約し、MT が生体防御にどのように貢献しているのかを総括することを趣旨としたシンポジウム、「メタロチオネインを介したストレス応答—生体防御システムの中での役割—」を開催した。本特集は、このシンポジウムの講演内容を文字として残

（〒214-8585 川崎市多摩区長尾 6-21-1）

e-mail: koizumi@h.jniosh.go.jp

日本薬学会第 126 年会シンポジウム S40 序文

し、今後の研究に資することを目的に企画したものである。導入部分には古典的誘導剤である重金属への応答に関する最新知見の紹介として MT アイソフォームの重金属応答、MT 遺伝子の重金属による発現調節についての解説、続いてより新たな MT の機能考察に関する話題としてサイトカインによる MT 誘導及び MT のサイトカイン発現への効果、酸

化ストレス防御における MT の役割、小胞体ストレスと MT の関連についての解説、そして最後に新たな研究ツールの象徴ともいえるノックアウトマウスを活用した MT の機能解析についての解説、という順序で構成されている。本特集が生体防御メカニズムの解明を目指した研究発展の一助となれば幸甚である。