生体防御に関わる蛋白質

藤 田 博 美

北海道大学大学院医学研究科環境医学

Proteins in Response to Environmental Stress

Hiroyoshi FUJITA

Laboratory of Environmental Biology, Hokkaido University School of Medicine, Sapporo

Abstract Last decade, remarkable progress was achieved in the field of environmental sciences, especially those related to biological functions against environmental stress. Recent progress has been focused on the transcriptional control of proteins, such as cytochrome P450, UDP-glucuronosyltransferase, and metallothionein. Along with these studies, entirely new functions of some proteins were identified; for example heme oxygenase-1, originally isolated by the catalytic activity of heme, is nowadays recognized as one of the stress proteins. We are, therefore, interested in the relationship among proteins of body defense mechanisms; i.e., co-regulation of two (or more) distinct proteins, and why they should be under the same regulation.

One possible idea is that they are members of the defense system against active oxygen, which will be described by Drs. Sato and Inoue in a future review. Alternatively, they might have evolved from an ancestor of the defense system that originally protected from oxygen toxicity. Findings on AhR/Arnt and HIF1 systems demonstrating that they are members of the same PAS family seem to support this hypothesis. One of the missing links of the hypothesis is the so called oxygen sensor, suggesting (a) hemoprotein in 1988⁴⁾. A review by Dr. Ogawa on Bach1, the first vertebrate transcription factor controlled by heme, will provide on answers to the missing links.

Through this series of reviews, we have a rough map of the biological system against environmental stress to explore the new frontier of environmental science.

衛生学あるいは環境医学—中毒学研究の一つの特徴は、ある事件が起きた後の事象の解明という点にある。水俣病、イタイイタイ病、四日市喘息などのいわゆる公害時代の研究はそうした解析によって行われてきたし、今後も社会医学的な事件の発生のたびにこのような解析が行われることになると考えられる。このような研究が社会に対する直接的な貢献になることは確かであるが、一方では研究を行う上での主体性や一貫性が見失われてしまう可能性も否定できない。後継研究者の養成機関であると云う大学の本質を鑑みれば、研究の流れが将来に

どのような発展性を持つものであるかということも重要なポイントであり、直接的な社会への成果還元を越えた研究の座標軸も必要であろう。

では、どのような座標軸を設定することができるだろうか？「生命は環境なくしては存在しえない（存在しえなかった）」という極めて当り前の事実から一つの可能性を導くことができるのではないだろうか？即ち、我々の体と環境の間で起きること、引き起こされる可能性のあるもろもろの出来事は、全て生命の歴史の中で、我々の祖先と環境の間で引き起こされた応答を祖形としており、恐らくは生物機構の進化によって多くの環境要因に対応できるような多様性が獲得されてきたのであろう。（生物学的多様性を獲得した典型例として、第一相反応を司るシトクロム P450¹⁾、第二相反応を司る UDP-グルクロン酸トランスフェラーゼ²⁾ を上げることができよう）。

ここに上げたような環境応答に関わる遺伝子進化を明

受付 2001 年 11 月 1 日, 受理 2001 年 11 月 20 日

Reprint requests to: Hiroyoshi FUJITA

Laboratory of Environmental Biology, Hokkaido University School of Medicine, North 15, West 7, Kita-ku, Sapporo 060-8638, Japan

Phone: +81(11)706-5066

FAX: +81(11)706-7819

E-mail: alfujita@med.hokudai.ac.jp

細胞内環境応答系の模式図

環境中のダイオキシンや酸素の情報は共通ないし同種類の蛋白質を介して核に伝達される。EPO: エリスロポエチン, CYP: シトクロム P450, $\oplus$: ヘム

らかにし、そのコードする個々の蛋白質の機能としての環境応答反応を記載するという営みが、これまでの環境科学研究の主要テーマの一つであった。では、この次に来るべきものは何であろうか？一つの可能性は、個別の環境応答機構を統合するような視線ではないだろうか。言い換えれば個々の応答の中から共通する要素を抽出することができれば、それは恐らくは環境応答機構の一つの本質と密接に繋がっている可能性が高いのではないかな。

一例として上げるとすれば、我々の直接の祖先である酸素下で生存しう生命の誕生は、一方では酸素を用いた高エネルギー反応を利用した進化へと生命史を導いたが、他方では酸素が本来持っている毒性からどのように生命自身を守るかという、大きな課題を突きつけることになった。このことから、我々が現在目にしている中毒現象、あるいは中毒に対する生体応答そのものの祖形を、生命が酸素に対してどのように対応してきたかという一点から捉えうという仮定も可能である。

実際に 1980 年代から研究が進んだ環境因子ダイオキシンに対する生体防御系を構成する転写因子 AhR/Arnt ヘテロダイマーと 90 年代から急速に解析が進んだ酸素応答に関与する転写因子 HIF α /HIF β ヘテロダイマーについて、極めて興味深いことが広く知られている (図)。すなわちこれらは全て PAS 蛋白質と呼ばれるグループに属する同種の蛋白質であること、さらには HIF β は Arnt そのものであることが明らかになった。言い換えれば同種のダイオキシンに関する情報を受け取る AhR と酸素に関する情報を受け取る HIF α は同種類の蛋白質であり、

かつ Arnt 即ち HIF β とヘテロダイマーを形成する時点において競合する³⁾。しかも、酸素センサーであるヘム⁴⁾に関しては、ダイオキシンはヘム合成を阻害し⁵⁾ 代表的なシトクロム P450 の合成を誘導することによって³⁾、調節性ヘム (ないしは遊離ヘム) の濃度を低下させるように作用することにより、やはり両者の情報は競合している。

このような競合が起きた原因として、我々は酸素とダイオキシンはともに本来は生体毒であり、生命史上同時期に誕生したということに行き当たらざるを得ない。考えてみれば、地球上に自然に存在するものは塩素を含んでいる。ということは、それらが燃える条件を地球が満たすことは、ダイオキシンが地球上に発生することとほぼ同義である。燃烧のための条件は、誰でも知っているように酸素が存在することである。植物の祖先によってこの地球上に酸素が産まれたということは、ダイオキシンの発生が間近であるあることを意味している。猛毒の酸素とダイオキシン、この二つの物質から身を守るための防御系を生命が工夫し始めたことが、両者に対する生体防御系が近縁のものや共通のもので構成されていることによって示されているのではないかな。

とするならば、このような防御系の本質を担うものは何であろうか？酸素の存在以前から生命体に利用されてきたヘムが、酸素の検知機構としての機能をも持ち始めたことが本質の一つであろうと考えて、我々は環境の条件を生命に伝えるためのヘムを利用する装置、即ち転写系について研究を行ってきた。もちろん酵母においてはヘムが調節因子となっている転写因子 Hap1 の存在が古

くから知られてきたが、高等動物においては全く不明であり、また Hap1 類似の蛋白質の検索も全て成功していなかった。今回、ようやく哺乳類においてヘムによる調節を受ける転写因子 Bach1 を同定することが出来た⁶⁾。詳細は、解析を担当した小川の総説に譲るが、この発見により我々がかねてから提案してきた環境応答機構の本格的な解析が進むことになると考えている。

さて、本特集と同じ「生体防御に関わる蛋白質」というタイトルのチャプターをもつ「Toxicology Today: 中毒学から生体防御の科学へ」という教科書を世に送ったのは 1994 年の春のことである⁷⁾。幸いにも時を経ずに完売となった同書の改訂版の話は何度か出ながら、お互いの日常の余りの多忙さを理由に先送りになっている。しかしながら、環境医学、特に環境応答機構の解明は近年極めて急速に進歩しており、少なくとも「生体防御に関わる蛋白質」については内容を新たにしておきたいと念願していた。幸い、衛生学雑誌編集部において、このような領域に関する総説を纏めることについての賛同が得られたこともあり、今回の特集号を刊行する運びとなった。扱う項目はほぼ前著に準じたが、グルタチオン S 転スフェラーゼについては編者の手違いで入稿が遅れたので、なるべく近い衛生学雑誌に掲載することとしたい。

参考文献

- 1) Yoshida Y, Aoyama Y. The P450 superfamily: A group of versatile hemoproteins contributing to the oxidation of various small molecules. In: Fujita H, editor. Regulation of Hemoprotein synthesis. Ohio: AlphaMed, 1994: 75-88.
- 2) Sato H, Aono S, Danos O, Heard JM, Koiwai O. Bilirubin-UDP-glucuronosyltransferase: Genetic defect of the hyperbilirubinemic Gunn rat, a model of Crigler-Najjar syndrome type I. In: Fujita H, editor. Regulation of Hemoprotein synthesis. Ohio: AlphaMed, 1994: 117-123.
- 3) 十川和博. PAS 蛋白質の構造と機能. 生化学 1995; 67: 1283-1287.
- 4) Goldberg MA, Dunning SP, Bunn HF. Regulation of erythropoietin gene: Evidence that the oxygen sensor is a heme protein. Science 1988; 242: 1412-1415.
- 5) Sassa S, Fujita H, Sugita O. Genetic regulation of the heme pathway. Ann New York Acad Sci 1988; 514: 15-22.
- 6) Ogawa K, Sun J, Taketani S, Nakajima O, Nishitani C, Sassa S, Hayashi N, Yamamoto M, Shibahara S, Fujita H, Igarashi K. Heme mediate derepression of Maf recognition element through direct binding to transcription repressor Bach1. ENBO J 2001; 20: 2835-2843.
- 7) 佐藤 洋編, Toxicology Today —中毒学から生体防御の科学へ—, 京都: 金芳堂, 1994; 259-349.