XX枠 演題**XX**

**セレノプロテインPのSe-水銀化を介したセレン代謝とレドックス調節の破綻**

○レドックス 太郎 1 ( takashi.toyama.c6@tohoku.ac.jp)、レドックス 二郎2

1東北大院・薬・レドックス研究室、2東北大院・薬・活性酸素分野

【目的】環境汚染物質であるメチル水銀は、生体内で求核性アミノ酸であるシステイン (Cys) や、セレノシステイン (Sec) と容易に共有結合し、その毒性発現に関与する。最近我々は、独自に開発したSec選択的な親電子物質修飾の解析法であるaBPMLを用いることで、低濃度のメチル水銀は血漿中のセレノプロテインP (SeP) のSecに共有結合 (Se-水銀化) することをはじめて明らかにした。しかし、SePのSe-水銀化がどのようにメチル水銀の毒性に関与するかは不明である。SePはSecを1分子内に10残基持つ血漿中タンパク質であり、脳を含む全身の組織へ、受容体を介したエンドサイトーシスで取り込まれ、リソソームで分解されてセレンを供給するセレン輸送体である。SePから供給されたセレンは、グルタチオンペルオキシダーゼ (GPx) 等の抗酸化作用を示す他のセレン含有タンパク質の合成に利用される。すなわち、SePがSe-水銀化されてそのセレン供給能力が阻害された場合、細胞内のレドックス調節機構が破綻する、と予想される。そこで本研究では、SePのSe-水銀化に起因する生体影響について解明を試みた。

【方法】SePのセレン供給能力は、セレン欠乏細胞の培養培地にSePを添加することで増加するGPx1及びGPx4の発現で確認した。

【結果と考察】セレン欠乏状態のヒト神経芽細胞SH-SY5Yに精製SePを添加すると、GPx1およびGPx4の発現がセレン供給に応じて増加したが、これは、Se-水銀化をしたSePの添加で顕著に抑制された。SePはエンドサイトーシスで細胞内に取り込まれリソソームで分解されるが、これらの過程にはSe-水銀化による影響は認められなかった。すなわち、SePのSe-水銀化はSePの取り込みと分解には影響しないものの、分解産物であるMeHg-Secからのセレン利用 (セレノシステインリアーゼの基質認識) を阻害することが示唆された。続いて、SePによるGPxの発現増加を介して、過酸化水素やtert-butyl hydroperoxideの毒性が抑制されたが、本防御作用はSe-水銀化によって有意に阻害された。これは、低濃度のメチル水銀は細胞内のレドックス調節機構を撹乱し、健康リスクに関与する可能性を示唆している。