



岡山大学記者クラブ

文部科学記者会

科学記者会

御中

令和 6 年 3 月 6 日

岡 山 大 学

タバコ煙や排気ガスに含まれる化学物質「メチルビニルケトン」が
生理機能に悪影響を与える機構を解明！
～糖尿病などの疾患発症メカニズムの解明へ光～

◆発表のポイント

- ・タバコ煙や排気ガスに含まれる環境化学物質のメチルビニルケトン（MVK）は、高濃度曝露では毒性を発揮することが知られていましたが、低濃度慢性曝露による生理機能への影響はほとんど解析されていませんでした。
- ・今回、MVK は細胞内の恒常性維持に重要なタンパク質であるホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ（PI3K）に結合し、インスリンや上皮成長因子（EGF）の作用を抑制することを明らかにしました。
- ・慢性曝露による糖尿病などの疾患発症メカニズムの解明や、その予防法や治療法の開発に繋がることが期待されます。

岡山大学学術研究院医歯薬学域の上原孝教授と岡山大学大学院医歯薬学総合研究科博士後期課程の森本睦大学院生は、理化学研究所環境資源科学研究センター生命分子解析ユニットの堂前直ユニットリーダー、長崎大学大学院医歯薬学総合研究科の安孫子ユミ准教授、九州大学大学院薬学研究院の熊谷嘉人教授、東京大学大学院農学生命科学研究科の内田浩二教授らと共同で、環境化学物質の一つであり、タバコ煙や排気ガスに多く含まれるメチルビニルケトン（MVK）が、インスリンや上皮成長因子（EGF）のシグナル伝達⁽¹⁾に重要なタンパク質であるホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ（PI3K）の制御サブユニットのシステイン残基に共有結合することで、受容体との結合を阻害することを明らかにしました。この作用により、糖取り込み作用などが著しく阻害されることを示しました。さらに、MVK と高い構造類似性を示すエチルビニルケトン（食品添加物）やアクロレイン（ポテトチップスなどに含まれる）なども同じような作用を有することを見出しました。

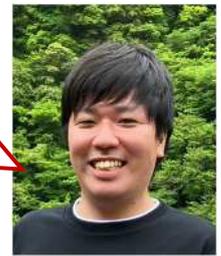
本研究成果は、2024 年 1 月 24 日に米国生化学・分子生物学会の学術誌「*Journal of Biological Chemistry*」に掲載されました。本研究は、環境化学物質による糖尿病などの疾患発症機構解明に向けたものであり、その予防法や治療法の開発に貢献することが期待されます。



PRESS RELEASE

◆研究者からのひとこと

本研究により、タバコ煙や食品添加物、加工食品、農薬などの私たちが日常的に曝される環境因子の中にも、生理応答を変化させる化学物質が含まれていることが明らかになりました。これらの化学物質は生活環境や食生活を介して複合的に生体内に取り込まれることから、私たちが思っている以上にその危険性は高いのかもしれませんが。本成果が環境因子による疾患発症機構の全容解明に少しでも繋がればと思います。



森本大学院生

■発表内容

<現状>

ヒトが生活する環境中には様々な環境因子が存在し、日常的にそれらに曝露されています。これらの環境因子が及ぼす生体への影響について深く理解するためには、その生理応答メカニズムの解明が必要不可欠であるにも関わらず、あまりにも膨大な数の環境因子が存在し、かつ、それらが複合的に影響し合っているため、その解析が大きく遅れていました。

私たちは親電子物質⁽²⁾と呼ばれる化学物質に着目し、その影響を解析してきました。メチルビニルケトン (MVK) は、タバコ煙や排気ガスに多く含まれている親電子物質です。MVK は親電子性の高い α 、 β -不飽和カルボニル基を有していることから、タンパク質中のシステイン (Cys) 残基やリジン残基などの求核性を有するアミノ酸と共有結合し、タンパク質付加体を形成することが知られています。しかしながら、これまで高濃度 MVK 曝露による細胞毒性評価などの成果しか発表されておらず、その標的タンパク質や付加体⁽³⁾ 形成による生理機能への影響はほとんど解析されていませんでした。

<研究成果の内容>

細胞増殖やオートファジー、糖代謝などの制御を担い、細胞内の恒常性維持に重要なホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ (PI3K) –Akt シグナリングに着目し、親電子物質曝露による影響を解析しました。本研究において、MVK はこのシグナリングを負に制御し、オートファジーや糖取り込みなどの重要な生理機能を破綻させることを示しました。また、そのメカニズムとして、PI3K 制御サブユニット (p85) の Cys 残基に特異的に共有結合することで、受容体との結合を阻害することを明らかにしました。

興味深いことに、MVK は PI3K 酵素活性には影響せず、PI3K p85 への付加体形成が、シグナリングの抑制に大きな役割を担うことが示されました。また、MVK と構造が類似している環境化学物質を選定し、同様に評価したところ、タバコ煙や排気ガスに含まれるクロトンアルデヒド、食品添加物として用いられるエチルビニルケトン、加工食品などに含まれるアクロレインなどが、MVK と同等の効果を示すことがわかりました。

PRESS RELEASE

＜社会的な意義＞

現在 PI3K 阻害薬は、がんに対する有用な治療薬として開発が進められていますが、既存阻害薬は PI3K の酵素活性部位に作用し効果を得ることから、その強い副作用が懸念されています。一方で、MVK は PI3K の酵素活性には影響せず、付加体形成により受容体との結合を阻害することで下流シグナリングを減弱します。MVK に類似した阻害様式を持ち、受容体とのカップリングを阻害する創薬が可能であれば、新たな阻害様式を有する PI3K 阻害薬の開発に貢献できます。

また、本研究により、MVK と高い類似性を有するアクロレインやクロトンアルデヒド、エチルビニルケトンなどの環境化学物質も MVK と同様の機能を有する可能性が高いことが分かりました。つまり、タバコ煙の曝露だけでなく、食品添加物や加工食品の摂取、農薬成分の曝露など、様々な環境因子からの複合的かつ累積的な曝露が糖尿病や成長障害などの疾患発症に寄与する可能性が示されました。

本研究は、環境要因による疾患発症機構の解明に向けた第一歩として期待でき、その予防法や治療法の開発に貢献できると考えられます。

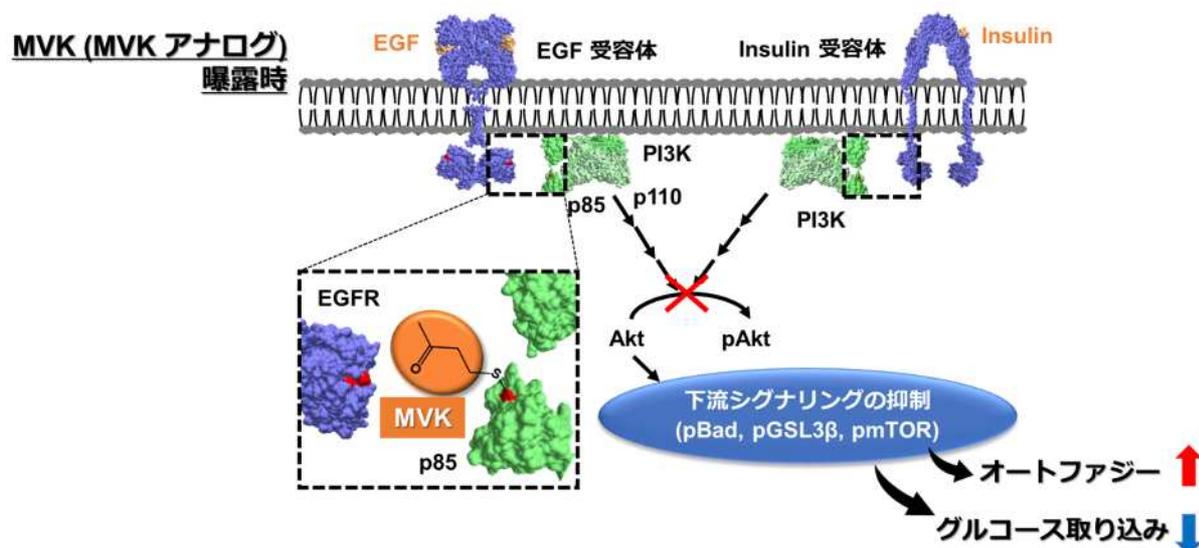


図 MVK もしくは MVK アナログによる成長因子シグナリングの減弱

■論文情報等

論文名: Methyl vinyl ketone and its analogs covalently modify PI3K and alter physiological functions by inhibiting PI3K signaling

掲載誌: *Journal of Biological Chemistry*

著者: Atsushi Morimoto, Nobumasa Takasugi, Yuexuan Pan, Sho Kubota, Naoshi Dohmae, Yumi Abiko, Koji Uchida, Yoshito Kumagai, Takashi Uehara

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2024.105679>.

URL: [https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(24\)00055-3/fulltext](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(24)00055-3/fulltext)



PRESS RELEASE

■研究資金

本研究は、独立行政法人日本学術振興会（JSPS）「科学研究費助成事業」（挑戦的萌芽・22K19380、研究代表：上原 孝）及び喫煙科学研究財団の支援を受けて実施しました。

■補足・用語説明

（1）インスリン・上皮成長因子（EGF）シグナル伝達

インスリンやEGFの刺激に応答し、細胞膜上に存在するインスリン受容体やEGF受容体が活性化することで駆動する。受容体の活性化に応じて、下流に位置するPI3KやAktなどのタンパク質がリン酸化されることで、細胞増殖やオートファジー、グルコース取り込みなどの生理機能を制御する。

（2）親電子物質

α 、 β -不飽和カルボニル構造などの電子密度の低い（親電子性の高い）構造を有することで、タンパク質のシステイン、リジン、ヒスチジンと共有結合し、付加体を形成する化学物質のこと。

（3）付加体

化学物質などがタンパク質やDNAなどの生体分子に対して付加反応を起こすことにより生じた化学物質と生体分子との結合体のこと。

<お問い合わせ>

岡山大学学術研究院医歯薬学域（薬）

教授 上原 孝

（電話番号）086-251-7939 （FAX番号）086-251-7939



岡山大学は持続可能な開発目標（SDGs）を支援しています。