

1. マグネシウムは“小胞体ストレス応答に関与する海洋深層水中の重要な物質”と思われる

○山田勝久・柴田雄次
(株ディーエイチシー)

【目的】

真核生物が環境からストレスを受けると、生体を構成する細胞内で小胞体（ER）ストレスが惹起し、ER機能が低下する。この時ERストレス応答が誘導されて機能改善が図られる。これまでの研究で、海洋深層水（DOW）がERストレス応答を介してER機能の改善を促進することを示したが、DOW中のERストレス応答に関与する物質については不明であった。本研究は、その成分を解明することを目的とした。なお、本研究における利益相反はない。

【材料および方法】

ERストレスの惹起と応答の誘導には、真核生物のモデル細胞である出芽酵母（*Saccharomyces cerevisiae* NBRC104081^T、独立行政法人製品評価技術基盤機構）を用いた。温度ストレス（40℃、一晚）を負荷してERストレスを惹起させた出芽酵母を10-30%（v/v）DOWおよび10%（v/v）DOW中の含有量に相当する主要ミネラル（Na, K, Ca, Mg）を添加したYPD20（酵母エキス：1%、ペプトン：1%、グルコース：20%）培地に接種し、培養期間に伴う培養液重量の低下を求めて代謝能の変動とした。比較対照には表面海水（SSW）を供した。

上述の検討でERストレス応答に関与する可能性が示されたミネラルについて、酸化ストレス（1.6 mM 過酸化水素水含 PBS(-), 1 時間, 5%CO₂, 37℃）を負荷してERストレスを惹起させた正常ヒト由来線維芽細胞（NB1RGB, 理化学研究所バイオリソース研究センター）を用いて、形態、カルボニル化タンパク質、アポトーシス進行およびコラーゲンの存在様態等の変化に及ぼす影響を検討した。

【結果および考察】

本研究の方法でERストレスを惹起させた出芽

酵母は、培養4日目に顕著な代謝能低下（ $p < 0.01$ ）を示したが、その後の培養に伴い回復した。これはERストレス応答によりER機能の改善を図ったことによる（山田ら, 2024）。上述の顕著な低下を示した培養4日目の代謝能の比較では、SSW添加は無添加と差異がなかったが、DOW添加は有意な高値を示したことから、ERストレス応答の活性化作用は、DOW特異的なものである可能性を示唆した。次にDOW中の主要ミネラルを添加した検討では、2.5 mM Mg以上の添加でその作用が認められ、10 mM Mgでは、ストレス未負荷に比肩するまでに代謝能は回復した。

次に本研究の方法でERストレスを惹起させたNB1RGBを通常培地（5% FBS 含 Eagle's MEM）で一晩培養した結果、細胞の委縮および細胞内カルボニル化タンパク質の形成など酸化ストレス負荷によるダメージとアポトーシスの進行およびコラーゲンの消失が確認された。一方、このNB1RGBを5 mM Mgを添加した通常培地で同様に培養すると、細胞の委縮やカルボニル化タンパク質の形成は抑制されなかったが、アポトーシスの進行およびコラーゲンの消失は抑制された。これはケミカルシャペロンの4-フェニル酪酸（4-PBA）を添加した培養と同様の結果であったことから、Mgが示した作用は、抗酸化ではなく、ERストレス応答への関与の可能性を示唆するものと考えている。

Mgは、生体内で300種以上の酵素活性に関与していることが知られているが、ERストレス応答においてもDOW中の重要な物質として関与している可能性が示唆された。

【参考文献】

山田ら（2024）マグネシウム, 42, 39-45.