

科学研究費助成事業（基盤研究（S））事後評価

課題番号	19H05649	研究期間	令和元(2019)年度～ 令和5(2023)年度
研究課題名	生体の酸化ストレス応答の分子メカニズム解明とその疾患予防・治療への応用	研究代表者 (所属・職) (令和6年3月現在)	山本 雅之 (東北大学・東北メディカル・メガバンク機構・教授)

【令和6(2024)年度 事後評価結果】

評価		評価基準
	A+	期待以上の成果があった
○	A	期待どおりの成果があった
	A-	一部十分ではなかったが、概ね期待どおりの成果があった
	B	十分ではなかったが一応の成果があった
	C	期待された成果が上がらなかった
<p>(研究の概要)</p> <p>酸化ストレスに対する防御機構は生体恒常性の維持において極めて重要な役割を果たしており、その破綻は疾患の発症につながる。本研究は、酸化ストレス応答に深く関わる KEAP1-NRF2 系の制御メカニズムの解明について、複数のシステインを介した酸化ストレス受容の観点から、生化学、細胞生物学、構造生物学を駆使して取り組むものである。また、様々なマウスモデルを用いて、KEAP1-NRF2 系の疾患発症への関与を解明し、疾患予防・治療における標的としての有用性を検証するものである。さらに、国際宇宙ステーションにおける実験を通じて、宇宙環境における NRF2 の役割の解明に挑むものである。</p>		
<p>(意見等)</p> <p>研究代表者は、システイン・コードと名付けた KEAP1 が酸化ストレスを感知する分子機構を見だし、KEAP1-NRF2 系の制御メカニズムを解明した。また、KEAP1-NRF2 系の制御における Hinge-Latch モデルについても検証を行い、当該モデルに依存するケースと依存しないケースがあることを明らかにした。さらに、疾患モデルマウス等を用いた解析から、アルツハイマー型認知症、糖尿病性腎障害などにおいて、NRF2 が保護的な役割を果たすことを示した。がんに関しては、血球系細胞及び食道上皮細胞における NRF2 の役割をそれぞれ明らかにしている。加えて、国際宇宙ステーションにて飼育した後に、地球に帰還した遺伝子改変マウスを用いて、宇宙環境における NRF2 の役割を解析した。NRF2 遺伝子改変マウスにおいては加齢変化が加速していることから、NRF2 は宇宙環境においても生物をストレスから保護する役割を担うことを見いだした。以上のことから、本研究により、酸化ストレス応答機構の制御メカニズムや疾患発症への関与が明らかになり、疾患予防法・治療法の開発に資する基盤的知見が集積された。</p>		