



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病予防・治療への応用

東北大学・大学院医学系研究科・教授

やまもと まさゆき
山本 雅之

研究課題番号：19H05649 研究者番号：50166823

キーワード：ストレス応答、Keap1-Nrf2系

【研究の背景・目的】

私たちは常に外界からのストレスに曝されており、それに対する応答は生体の恒常性維持に必須である。酸素、紫外線、大気や食物中の化学物質などが重要な環境由来ストレスとなっているが、これらのストレス因子の増加は生体内レドックスバランスの攪乱を招来し、多くの疾患の共通基盤を形成している。超高齢化社会での健康長寿を実現するためには、生体の酸化ストレス応答機構全容の理解とその制御メカニズムの詳細な解明が極めて重要である。本申請研究では、生体の酸化ストレス応答機構において中心的な役割を果たしている KEAP1-NRF2 制御系の機能メカニズムの解明に挑むとともに、ストレス関連疾患の予防・治療に対する同制御系の貢献を明らかにする。特に、生体が KEAP1 を利用して過剰な酸素によるストレスを感知するメカニズムとそのストレス感知が生体防御遺伝子群の発現の変化を惹起するメカニズムの解明に挑戦する。

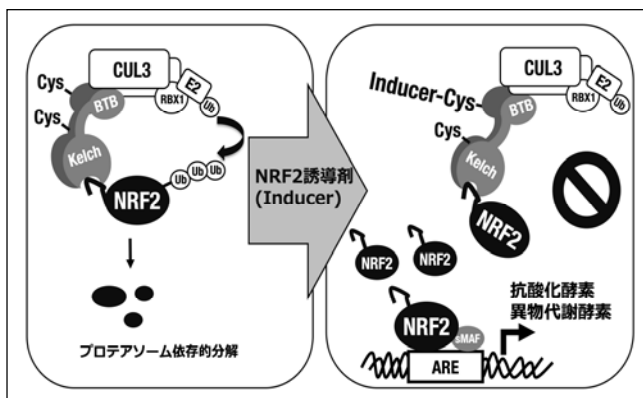


図1 KEAP1-NRF2

【研究の方法】

本研究では、KEAP1-NRF2 系の機能と制御の分子メカニズムの解明、さらに、加齢関連疾患の予防・治療における NRF2 の貢献を明らかにすることを目的に、以下の3点に取り組む。

1. KEAP1-NRF2 制御系による酸化ストレス感知メカニズムの解明

KEAP1 が酸化ストレスを感知する際のセンサー機能の分子メカニズム解明に挑む。KEAP1-NRF2 系は、酸化ストレスや毒性化学物質ストレスなどに応答して生体を防御しているが、これらのストレス応答は生体の恒常性維持において中心的な貢献をしている。KEAP1 による酸化ストレスの感知、また、それを介した NRF2 活性化メカニズムの解析は、いくつかの

環境ストレス応答型制御因子の中で最も先進的であるが、しかし、その詳細なメカニズムに目を向けると、未だに尽きない謎が数多く存在する。そこで、酸化ストレスへ応答における KEAP1 分子のセンサー機能の詳細な解明を目指す。

2. KEAP1-NRF2 系の動的な構造・機能連関の解明

システイン残基修飾により KEAP1-CUL3 複合体にどのような構造変化が起こり、それによって複合体のユビキチンリガーゼ活性がいかにか減弱するのか、その詳細な分子メカニズムの解明には至っていない。X線構造解析、クライオ電子顕微鏡法、NMR 構造解析により構造解析を実施する。

3. NRF2 活性に対する介入に基づく健康長寿戦略の確立と有効性検証

多くの加齢関連疾患の発症基盤に酸化ストレスの増悪と非感染性微小炎症の惹起・持続が存在するものと予測される。NRF2 の抗酸化・抗炎症作用を活用することで、多くの加齢関連疾患の予防・発症遅延・治療を実現して、健康寿命の延伸に資することができると考えている。いくつかの病態モデル系を活用して、それらのモデル動物の NRF2 活性を増大させたり、減少させたりして、この仮説を検証する。

【期待される成果と意義】

NRF2 活性化による疾病予防・治療の有効性やその健康長寿実現への貢献を実証するものと期待される。また、多機能な制御因子である KEAP1 分子の性状解析にタンパク質構造解析の視点から挑むことにより、動的なユビキチンリガーゼ活性制御の先駆モデルが明らかになるものと期待される。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- [Yamamoto M](#), Kensler TW, and Motohashi H. The Keap1-Nrf2 System: a thiol-based sensor-effector apparatus for the maintenance of redox homeostasis. *Physiol Rev* 98, 1169-1203. (2018)
- Suzuki T, [Yamamoto M](#), et al, Molecular mechanism of cellular oxidative stress sensing by Keap1. *Cell reports in press* (2019)

【研究期間と研究経費】

令和元年度—令和5年度
153,000千円

【ホームページ等】

<http://www.dmbc.med.tohoku.ac.jp/official/index.html>
masiyamamoto@med.tohoku.jp