



東北大学



東北メディカル・メガバンク機構
TOHOKU MEDICAL MEGABANK ORGANIZATION



2016年 10月 7日

東北大学大学院医学系研究科
東北大学東北メディカル・メガバンク機構

酸化ストレス防御にはたらく転写因子 Nrf2 の 量的調節機構の解明

<成果のポイント>

- ・酸化ストレス防御遺伝子を制御する転写因子 Nrf2、およびその制御因子 Keap1 と Cul3 の細胞内の量を明らかにしました。
- ・ストレス応答の鍵因子 Nrf2-Keap1-Cul3 複合体の組成を明らかにしました。
- ・ストレス応答における Keap1-Cul3 複合体の質的変化が Nrf2 量を調節することを明らかにしました。

【研究概要】

東北大学大学院医学系研究科の鈴木隆史講師（医化学分野）、山本雅之教授（医化学分野・東北メディカル・メガバンク機構 機構長）らは、酸化ストレス^{*1}などから細胞を保護する機能を制御する転写因子^{*2}である Nrf2 が量的調節機構によりストレスに応答して活性化する仕組みを解明しました。

Nrf2 は酸化ストレスや環境中の毒物（親電子性物質^{*3}のことが多い）によって活性化する転写因子であり、様々な局面で細胞を環境由来のストレスから保護する機能を制御しています。Nrf2 活性化物質は、自然界にも数多く見出されており、それらの物質の経口投与によって Nrf2 を活性化することが可能です。そのため、Nrf2 が体内で生体防御に働く仕組みが詳細にわかれば、Nrf2 活性化剤を薬として利用できるものと期待されています。しかし、細胞内に Nrf2 分子がいくつ存在し、ストレスに応答してその数がどのように変化するのか、詳しい仕組みはこれまでわかっていませんでした。

今回の成果により、ストレスに応答して細胞の中で Nrf2 数が急激に増えることがわかりました。一方、ストレスを感知して Nrf2 量をコントロールする Keap1-Cul3 分子は、その細胞内の数や局在は変化していませんでした。即ち、ストレス刺激に応答して Nrf2 の数がコントロールされることが明らかになりました。本研究成果により、Nrf2 を制御する分子機構の理解が進み、今後、Nrf2 活性化剤の開発が発展することが期待されます。

この成果は 2016 年 10 月 3 日に米国科学雑誌「Molecular and Cellular Biology」のオンライン版で公開されました。

【本研究の背景】

Nrf2 の活性化は活性酸素種などの酸化ストレスの除去に働くため、Nrf2 誘導剤は酸化ストレスを原因とする様々な疾患の予防や治療に有効です。非ストレス状態では、Nrf2 は Keap1-Cul3 複合体によって迅速に分解され、その活性発現は抑制されていますが、一方、ストレス状態になると、Nrf2 は安定化し、活性化して生体防御に働きます。しかし、Keap1-Cul3

複合体の細胞内量や組成、またストレス応答のメカニズムの詳しい仕組みはこれまでわかっていませんでした。

【本研究の成果】

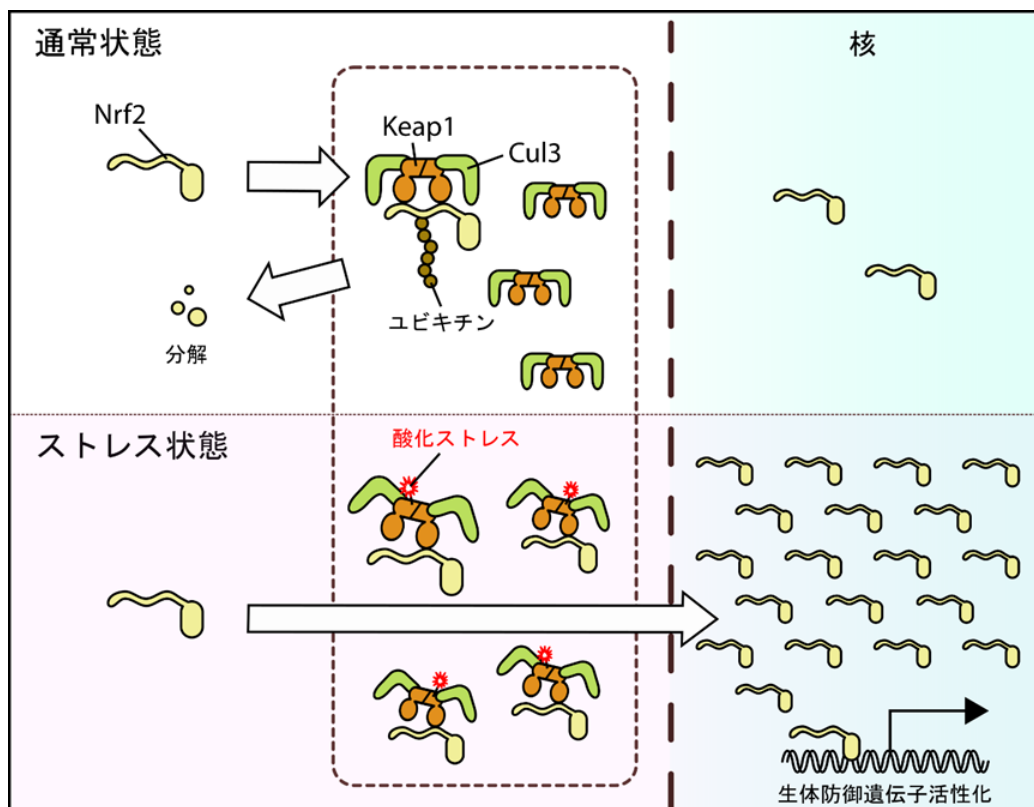
生体防御遺伝子を活性化する転写因子 Nrf2、および Nrf2 を調節する Keap1 と Cul3 それぞれの細胞内の存在量を世界で初めて明らかにしました。その結果、ストレスに応答しての細胞内の Nrf2 量は急激に増えますが、Keap1 と Cul3 の量はほとんど変化しないことがわかりました。また、本研究では種々の条件下での Keap1-Cul3 複合体の組成を明らかにすることに成功しましたが、その結果は同時に、本複合体の量と組成はストレス刺激によって実質的に変化しないことを見出しました。この成果より、ストレスに応答して Keap1-Cul3 複合体の活性が低下し、その結果 Nrf2 量が増えることで、生体防御にはたらく酵素群をコードする遺伝子が活性化することがわかりました (図)。

【今後の展望】

多くの基礎・臨床研究の成果から、Nrf2 活性化は様々な疾患の予防や治療に有効であることが明らかになっており、Nrf2 活性化剤の開発と臨床応用が望まれています。本研究を進めていくことで、Nrf2 活性化メカニズムの分子基盤の理解が進み、Nrf2 活性化剤の開発が加速することが期待されます。

【図】 ストレス応答における Nrf2-Keap1-Cul3 複合体の制御機構

通常状態では、転写因子 Nrf2 は Keap1-Cul3 複合体によってユビキチン化修飾を受けて分解され、低いレベルに保たれています。しかし、細胞が酸化ストレスにさらされると Keap1-Cul3 複合体は Nrf2 の分解を停止し、その結果、Keap1-Cul3 複合による分解を逃れた Nrf2 が核に蓄積し、生体防御遺伝子群の発現を活性化します。



【用語解説】

※1 酸化ストレス：

外来ストレスやミトコンドリアでの酸化的リン酸化などによって細胞内で発生する反応性の高い活性酸素種によって、DNA やタンパク質が傷害されること。

※2 転写因子：

DNA に結合して遺伝子の発現を制御するタンパク質の総称。

※3 親電子性物質：

内部に電子が少ない部分を持った分子のこと。環境中の毒物の代謝（解毒）過程で生成することが多い。DNA やタンパク質などの生体高分子と結合することで、細胞の機能を阻害することがある。

【論文題目】

Absolute Amounts and Status of Nrf2-Keap1-Cul3 Complex within Cells

「Nrf2-Keap1-Cul3 複合体の細胞内量と性状」

掲載誌: *Molecular and Cellular Biology*

■ 著者 ■

○東北大学大学院医学系研究科 医化学分野

磯達朗、鈴木隆史、Liam Baird、山本雅之*

*東北大学 東北メディカル・メガバンク機構を兼任

【研究支援先】

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の革新的先端研究開発支援事業（AMED-CREST）「炎症の慢性化機構の解明と制御に向けた基盤技術の創出」研究開発領域（研究開発総括：宮坂昌之）における研究開発課題「環境応答破綻がもたらす炎症の慢性化機構と治療戦略」（研究開発代表者：山本雅之）、文部科学省 科学研究費補助金、公益財団法人内藤記念科学振興財団、公益財団法人武田科学振興財団の支援を受けて行われました。

【お問い合わせ先】

<研究内容に関すること>

東北大学大学院医学系研究科 医化学分野

東北メディカル・メガバンク機構長

教授 山本 雅之（やまもと まさゆき）

電話番号:022-717-8084

E-mail:masiyamamoto@med.tohoku.ac.jp

<報道担当>

東北大学 東北メディカル・メガバンク機構 広報・企画部門

長神 風二（ながみ ふうじ）

Tel:022-717-7902 Fax:022-717-7903

E-mail:f-nagami@med.tohoku.ac.jp

東北大学 大学院医学系研究科・医学部 広報室

稲田 仁（いなだ ひとし）

Tel:022-717-7891 Fax:022-717-8187

E-mail:pr-office@med.tohoku.ac.jp