



東北大学



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



2016年 5月 23日

東北大学大学院医学系研究科
東北大学加齢医学研究所
東北大学東北メディカル・メガバンク機構
日本医療研究開発機構

Nrf2 転写因子による炎症抑制メカニズムを解明

- 細胞保護効果のある物質を用いた新たな抗炎症薬開発の可能性 -

【研究概要】

東北大学大学院医学系研究科の小林枝里助教（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転写因子^{*2}Nrf2 が、炎症を抑制する仕組みを解明しました。これまでは、Nrf2 は主として活性酸素種を減らすことにより炎症を軽減しているものと考えられていましたが、今回の成果により、Nrf2 は主に炎症を増悪させるサイトカイン^{*3}であるインターロイキン 6 (IL-6) やインターロイキン 1 β (IL-1 β) の遺伝子の発現を阻害することで、炎症を抑えていることがわかりました (図 1)。この結果は、Nrf2 を活性化する化合物が抗炎症薬としても利用可能であることを示しています。また、Nrf2 を活性化させる細胞を保護する効果も期待できます。今回の成果によって、Nrf2 による炎症制御機構の理解が進み、Nrf2 の活性化剤を用いた安全で副作用の少ない抗炎症薬の開発が発展することが期待されます。Nrf2 を活性化する化合物 (例：スルフォラファン等) は食品やサプリメントにも含まれていることから、比較的安全性が高い物質と考えられます。この成果は 2016 年 5 月 23 日 (日本時間 23 日 18 時) 以降に英国科学雑誌「Nature Communications」のオンライン版で公開されます。

【本研究の背景】

Nrf2 は活性酸素種などの酸化ストレスや、親電子性物質^{*4}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保護することが知られています。Nrf2 を活性化する物質は、自然界にも数多く見出されており、それらの Nrf2 活性化物質の経口投与によって Nrf2 を活性化させることが可能なこともわかっています。そのため、Nrf2 が体の中で生体防御に働く仕組みがわかれば、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。実際に、Nrf2 活性化剤の創薬・開発が進んでいます。

ところで、Nrf2 活性化の効果として、細胞保護効果に加えて、炎症抑制が知られています。実験動物において、Nrf2 をノックアウトすると炎症性疾患が増悪し、逆に Nrf2 を活性化すると炎症が軽くなることが報告されています。しかし、Nrf2 による炎症抑制の詳しい仕組みはわかっていませんでした。これまでの仮説は、Nrf2 を活性化すると多くの抗酸化遺伝子が発現することから、Nrf2 の活性化によって活性酸素種が除去され、その結果、間接的に炎症が

抑えられるものと考えていました。しかし、そのことを詳しく検証された研究はなく、また、炎症細胞で Nrf2 がどのような遺伝子の発現制御をしているか調べた報告もありませんでした。

【本研究の成果】

炎症制御における Nrf2 の機能を知るためには、炎症をおこしている細胞で Nrf2 の標的遺伝子を調べる必要があります。そこで、生体で炎症の制御に重要な細胞であるマクロファージに、菌体成分であるリポポリサッカライド (LPS) を投与し、細胞を炎症状態にしたうえで、Nrf2 がゲノム DNA 上のどのような遺伝子周辺に結合しているかを調べました。その結果、IL-6 や IL-1 β といった炎症性サイトカインの遺伝子上流に Nrf2 が結合していることがわかりました (図 1)。また、マイクロアレイ法^{*5}による遺伝子発現解析により、これらの炎症性サイトカイン遺伝子の発現が LPS 投与によって実際に誘導されること、この誘導は Nrf2 の活性化によって阻害されることを見出しました。一方、Nrf2 ノックアウトマウスでは Nrf2 活性化剤の効果が見られませんでした。このことから、炎症性サイトカイン遺伝子の発現阻害は Nrf2 に依存した反応であることも明らかになりました。また、活性酸素種を除去する薬剤では遺伝子発現阻害効果が見られなかったことから、活性酸素種の消去とは異なる経路で炎症性サイトカイン遺伝子の抑制が行われていることもわかりました。こうした Nrf2 による炎症性サイトカイン遺伝子の転写阻害が動物個体内で実際に炎症を抑えるか否かを調べるために、Nrf2 が活性化したマウスで実験的脳脊髄炎^{*6}をおこしたところ、Nrf2 活性化によって脳脊髄炎症状が抑えられるとともに、IL-6 発現も抑制されていました。これらの結果から、Nrf2 がマクロファージにおける炎症性サイトカイン遺伝子の発現を阻害することで、炎症の抑制に貢献していることが明らかになりました。

【今後の展望】

炎症性サイトカインが過剰に産生されると、自己免疫性疾患や糖尿病、がんなど幅広い疾患が増悪することが知られています。炎症性サイトカインの働きを阻害する抗体療法なども開発されていますが、値段が高く、注射や点滴でしか投与できないなどの問題もあります。一方で、既存の抗炎症剤であるステロイドや NSAIDs にも副作用があることが知られており、新しい炎症抑制療法の開発は重要な課題です。そんな中で、Nrf2 活性化剤は経口投与が可能で、抗酸化遺伝子の発現による細胞保護効果も同時に期待できます。本研究を進めて行くことで、Nrf2 活性化剤の抗炎症薬としての開発が進み、患者さんの負担を大きく軽減することに繋がることが期待されます。

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、公益財団法人三菱財団、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。なお、AMED-CREST 研究開発領域は、平成 27 年 4 月の日本医療研究開発機構の発足に伴い、国立研究開発法人科学技術振興機構 (JST) より移管されたものです。

【用語解説】

※1 酸化ストレス

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分子（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。

※3 サイトカイン

マクロファージやリンパ球などの細胞から分泌され、細胞間相互作用に関与するタンパク質の総称。

※4 親電子性物質

内部に電子が少ない部分を持った分子。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。

※5 マイクロアレイ法

多数の遺伝子の発現を網羅的に解析するために用いられる実験手法。

※6 実験的脳脊髄炎

ヒトの多発性硬化症に類似した、中枢神経系の脱髄を特徴とした中枢神経症状を疾患モデルマウスにおいて再現したもの。

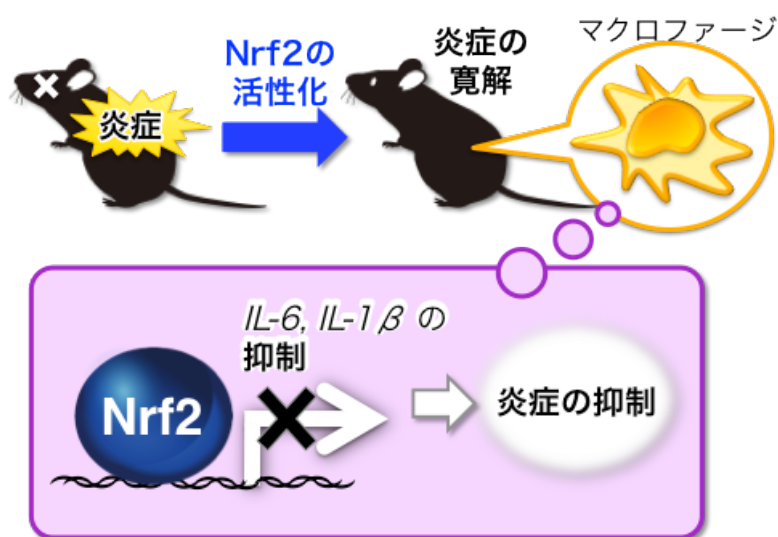


図1 Nrf2による炎症性サイトカイン遺伝子の抑制

本研究では、Nrf2による炎症抑制のメカニズムを明らかにするため、マクロファージでのNrf2標的遺伝子を解析し、Nrf2がIL-6やIL-1β遺伝子の発現を阻害することで炎症を抑制することを明らかにしました。

【論文名】

Nrf2 suppresses macrophage inflammatory response by blocking proinflammatory cytokine transcription

「Nrf2 は炎症性サイトカイン遺伝子の発現を阻害することで炎症を抑制する」
掲載予定誌: *Nature Communications*

■研究施設と研究者■

本研究は、日本国内 5 箇所の研究施設に所属する 11 名の研究者による、共同研究として実施されました。

○東北大学大学院医学系研究科 医化学分野

小林枝里（助教）、鈴木隆史（講師）、森口尚（講師）、林真貴子（大学院博士課程 1 年）、
山本雅之（教授）

○東北大学大学院医学系研究科 細胞増殖制御分野

舟山亮（助教）、長島剛史（助教）、中山啓子（教授）

○東北大学加齢医学研究所 遺伝子発現制御分野

関根弘樹（助教）、本橋ほづみ（教授）

○宮城県立がんセンター がん先進治療開発研究部

田中伸幸（部長）

○東北大学 東北メディカル・メガバンク機構

山本雅之（機構長）

【お問い合わせ先】

（研究に関すること）

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 メール：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

広報戦略室

大学院医学系研究科 医学部広報室

長神 風二（ながみ ふうじ）

電話番号：022-717-7908

FAX 番号：022-717-7923

E メール：f-nagami@med.tohoku.ac.jp

（AMED に関すること）

国立研究開発法人日本医療研究開発機構

（AMED）

戦略推進部 研究企画課

電話番号：03-6870-2224

FAX 番号：03-6870-2243

E メール：kenkyuk-ask@amed.go.jp