



東北大学



平成 22 年 1 月 19 日
東北大学大学院医学系研究科

生体の酸化ストレスセンサーの形を解明 —生体防御機構の理解から生活習慣病の予防と治療へ—

東北大学大学院医学系研究科の山本雅之教授、黒河博文講師らの研究グループは、独立行政法人産業技術総合研究所脳神経情報研究部門の佐藤主税研究グループ長らと共同で、酸化ストレスを感知するセンサー分子である Keap1 が「2つの房を持つサクランボ」のような形をしていることを解明しました。この成果は、生体防御機構の分子レベルの理解を進め、がんや生活習慣病の予防や新たな治療法の開拓へとつながるものと期待されます。この成果は、米国科学アカデミー紀要「Proceeding of the National Academy of Science of the USA」オンライン版で公開されます。

【研究内容】

私たちの体は、常に酸化ストレス（注1）に曝されています。酸化ストレスはがんや動脈硬化・糖尿病などの発症原因として注目されています。私たちの体が酸化ストレスに暴露された時には、分子センサー Keap1（注2）がそれを感知して転写因子 Nrf2（注3）を活性化します。Nrf2 は抗酸化酵素群や解毒酵素群などの生体防御酵素群の働きを誘導して、私たちの体を守ります。これまでの研究から、ある種の食品には Keap1 に働きかけて Nrf2 を活性化する性質を持った成分が豊富に含まれていることも知られています。Keap1 分子の形を明らかにすること、すなわち、その立体構造解明は、このような生体防御メカニズムの詳細な理解を進め、それを標的とした創薬の基盤を形成する点で重要課題と考えられています。

本研究では、マウス Keap1 タンパク質の形を電子顕微鏡と情報学技術を融合させた電子線単粒子解析（注4）により明らかにしました。その結果、2分子の Keap1 分子が結合して2量体を形成し、2つの房を持つサクランボのような形をしていることが解明されました。酸化ストレスの無い状態では、Keap1 の2つの房が Nrf2 を2か所ずつなぎとめて不安定化し、核内の Nrf2 の存在量を減少させて、Nrf2 による生体防御酵素群の発現を抑制しています。一方、Keap1 が酸化ストレスを感知すると、一方の房の結合が外れてこのアイドリング状態が解除され、Nrf2 の存在量が増加して、Nrf2 による生体防御酵素群の誘導的発現が始まります。これはちょうど門が外れてドアが開くような仕組みなので、「蝶番と門」メカニズムと呼称しています。本研究は、形を明らかにすることを通して、このような制御様式、すなわち、Keap1 が酸化ストレスに応答して Nrf2 を安定化するメカニズムの解明に重要な分子基盤情報を提供するものです。

最近、肺がん症例において、*KEAP1* 遺伝子に変異が起きて Keap1 の2量体の一方が Nrf2 と結合できなくなった例が多数見つかりました。同様に、遺伝子変異が起きて Keap1 と結合できなくなった Nrf2 を大量に含んだ肺がん症例も多数報告されました。いずれの場合にも、がん細胞中に Nrf2 が過剰に蓄積して、がん細胞の「防御能」を強力にし、がん細胞の増殖を助けています。このように、Keap1 機能が肺がんの発症メカニズムと深く関わっていることを示す証拠が蓄積しています。本研究の成果は、Keap1 の形の解明を通して、酸化ストレス感知の分子メカニズム解明を進めるものであり、また、Keap1 機能の破綻と疾患との関連の理解を進めるものです。

本研究は、文部科学省ターゲットタンパク研究プログラム（研究代表者：山本雅之 東北大学大学院医学系研究科教授）、文部科学省科研費学術創成研究（同上）、文部科学省科研費特定領域研究「生体超分子構造」（研究代表者：佐藤主税 産総研脳神経情報研究部門構造生理研究グループ長）、NEDO「創薬加速に向けたタンパク質構造解析基盤技術開発」（同上）、文部科学省科研費 B（研究代表者：小椋俊彦 産総研脳神経情報研究部門構造生理研究グループ主任研究員）による支援を受けています。

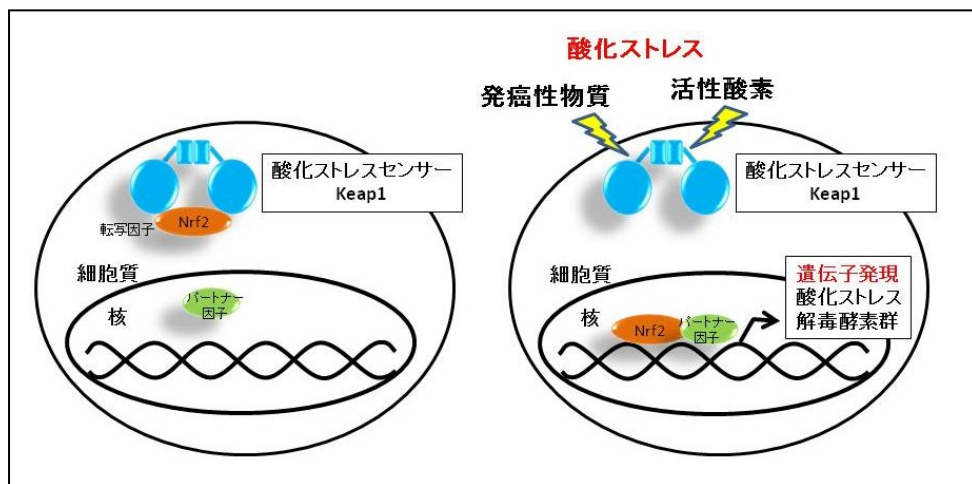


図1. 生体内酸化ストレスセンサーによる生体防御システム

ストレスの無い状態（左図）で Keap1 は Nrf2 と結合しユビキチン化することで、最終的にプロテアソームによる分解を促します。一方、細胞が酸化ストレスに暴露されると（右図）、Keap1 がそのシグナルを感知して Nrf2 の分解が抑制され、結果的に安定化した Nrf2 が核へ移行し、パートナー分子とともに DNA に結合し、酸化ストレス解毒酵素群の遺伝子発現をオンにします。

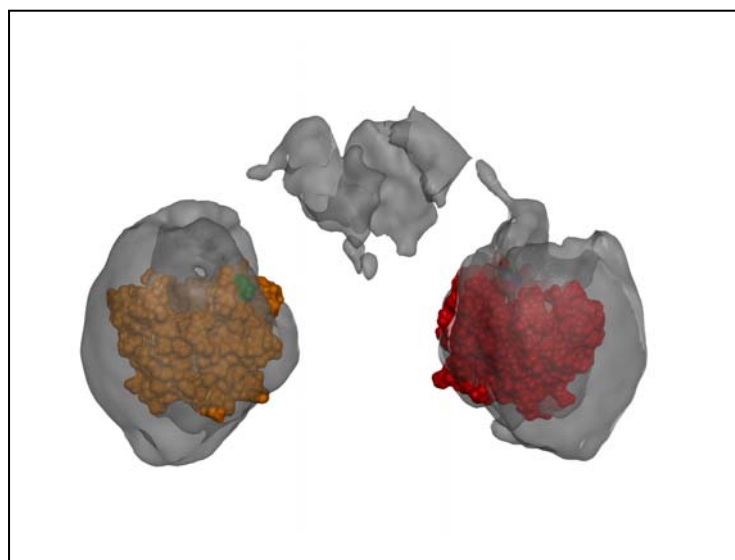


図2. Keap1 の構造

電子線単粒子解析によって Keap1 は2つの房を持つサクランボの様な構造であることがわかった。房には穴があり、その底部に解毒酵素群遺伝子発現を活性化する転写因子 Nrf2 が結合する。以前に決定された X 線原子モデルもこの穴を中心としてぴったりと当てはまる。

【用語説明】

(注1) 酸化ストレス：酸素や電子を好む性質のある物質（親電子性物質）は、DNA、タンパク質、脂質などの生体物質に傷害を与える有害性を持ち、最終的にはがん・動脈硬化・糖尿病などの発症要因となると考えられています。これら物質による有害性を総称して、酸化ストレスと呼びます。

(注2) Keap1（キープワン）：酸化ストレスを感知する生体内センサーであり、また、転写因子 Nrf2 の安定性を制御する因子としても機能します。

(注3) Nrf2（エヌアールエフツー）：酸化ストレス応答系酵素群の遺伝子発現を活性化する転写因子。Nrf2 はパートナー因子（小 Maf 群因子）と 2 量体を形成して、その標的遺伝子が持っている特定の DNA 配列に結合します。

(注4) 電子線単粒子解析：蛋白質を電子顕微鏡で撮影して、そのかすかな像に最先端の情報学技術を用いて 3次元構造を解明する手法です。本研究では人間の脳での情報処理を模した、柔軟な情報処理等も駆使しております。

【論文題目】

Keap1 is a forked-stem dimer structure with two large spheres enclosing the intervening, double glycine repeat, and C-terminal domains (Proceedings of the National Academy of Sciences)

「Keap1 はインタービーニング、ダブルグリシン、C 末端ドメインを内包する 2つの大きな球体を有する枝分かれした幹様の二量体構造をとる」

米国科学アカデミー紀要オンライン版に掲載予定

(お問い合わせ先)

東北大学大学院医学系研究科医化学分野
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@m.tains.tohoku.ac.jp

(報道担当)

東北大学大学院医学系研究科広報室

長神 風二 (ながみ ふうじ)

電話番号：022-717-7908

ファックス：022-717-7923

Eメール：f-nagami@mail.tains.tohoku.ac.jp