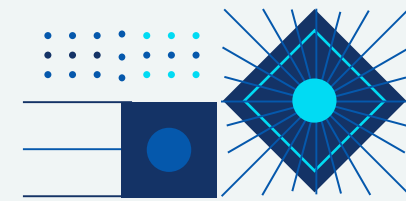


酸化ストレス応答の分子基盤：マウス、ヒトから宇宙の生物学へ

Molecular Basis of Oxidative Stress Sensing; Mouse, Human and Space Biology



東北大学 東北メディカル・メガバンク機構 機構長 山本 雅之 (YAMAMOTO Masayuki)

KEAP1-NRF2ストレス応答系

私たちは日常的に環境から様々なストレスを受けているが、一方、そのようなストレスに応答し、適応する能力も備えている。このような環境ストレスに対する応答システムのひとつに、環境毒性物質や酸化ストレスへの応答を制御しているKEAP1-NRF2系がある¹⁾。NRF2は生体防御遺伝子群の発現を制御する転写因子である。一方、KEAP1は酸化ストレスを感知するセンサーであり、また、NRF2の分解にも関与するユビキチンE3リガーゼの基質認識サブユニットでもある²⁾。通常、NRF2はKEAP1に捕捉され、ユビキチン化されて、プロテアソームによる速やかなタンパク質分解を受ける。そのため、非ストレス状態での細胞内のNRF2発現レベルは非常に低い。一方、細胞が環境毒性物質や酸化ストレスに曝されると、KEAP1の機能が障害されるため、NRF2はタンパク質分解を免れて安定化・活性化する。NRF2が活性化すると、ストレス防御に働く一群の遺伝子が発現誘導される。このようにNRF2は活性酸素種などにより、脱抑制機構を通して活性化される。このメカニズムは、システインコードと呼ばれるKEAP1のシステイン残基の修飾を基盤としている。

マウスバイオロジーを活用したKEAP1-NRF2系の機能解析と創薬

生体においてNRF2の果たす役割やその制御メカニズムは、NRF2やKEAP1の機能を種々に改変したモデルマウス系統を利用して実証されてきた³⁾。実際に、KEAP1-NRF2制御系の失調は多くの病態の発症や重篤化に関連する⁴⁾。NRF2の活性化は虚血再灌流時の酸化ストレス障害の軽減、肺胞上皮細胞の保護、化学発がんの予防に効果を示す⁵⁾。

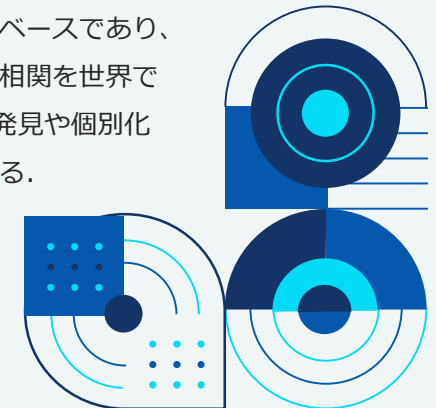
そのため、NRF2誘導剤はこれら疾患に対する予防薬や治療薬として有望である。NRF2誘導剤の薬効は、抗酸化作用だけでなく、抗炎症作用や糖代謝の改善が期待されるため、より広範な疾患への適用が期待される⁶⁾。

ヒューマンバイオロジーへの研究展開

2011年3月11日に東北地方の太平洋沿岸は未曾有の大震災と津波に見舞われた。この東日本大震災からの創造的復興に向けて、東北大学は岩手医科大学と協力して、新たに東北メディカル・メガバンク機構を設立した⁷⁾。同機構では、被災地域の住民を対象としたコホート事業・健康調査を実施するとともに、参加者の生体試料、健康情報、医療情報等を収集して15万人規模のバイオバンクを構築している。さらに、ゲノム情報等と併せて解析することにより、ゲノム医療・個別化ヘルスケアの基盤を形成し、創薬等の新たな産業の支援を目指している。同機構では日本人多層オミックス参照パネル (jMorp) を公開している⁸⁾。jMorpは、参加者の検体から得られたゲノムやメタボロームのデータを統合的に解析した結果を提供するデータベースであり、一般住民集団での年齢別基準値および血漿中の化合物濃度の相関を世界で初めて提供する参照パネルである⁹⁾。疾患バイオマーカーの発見や個別化予防早期診断に役立つデータリソースとなるものと期待される。

宇宙マウスの時代

ところで、宇宙環境には、地上とは異なる2つの大きなストレス、即ち、微小重力と宇宙放射線が存在する。微小重力環境では、使われない骨や筋肉が急速に退化・



減少する。また、宇宙放射線は酸化ストレスやDNA傷害を惹起する。私たちは、このような宇宙ストレスに対して、NRF2が防御に働くのではないかと考えて、NRF2欠失マウスと野生型マウスを6匹ずつ国際宇宙ステーション（ISS）日本実験棟「きぼう」に送り、31日間の飼育実験を行なった。この宇宙滞在によって、多くの全身臓器でNRF2標的遺伝子の発現が上昇した¹⁰⁾。即ち、NRF2は地上における環境ストレスだけでなく、宇宙ストレスにも応答する転写因子であることが示された。

マウスを利用することによって、環境や遺伝的背景など、宇宙飛行士（ヒト）では不可能な実験条件の統一が可能となる。また、精鋭の宇宙飛行士だけではなく、一般人が宇宙旅行する時代に備えて、身体変化を詳細に調べることを可能となる。さらに、宇宙では高齢者と類似した身体変化が短期間で起こる。実際に、地上での加齢関連代謝物は、宇宙での短い時間に同様の変化を再現していた。宇宙マウス研究でのトランスクリプトームやメタボロームのデータは、JAXAと東北メディカル・メガバンク機構が協力して構築・公開している宇宙生命科学統合バイオバンク（ibSLS）に公開されている¹¹⁾。

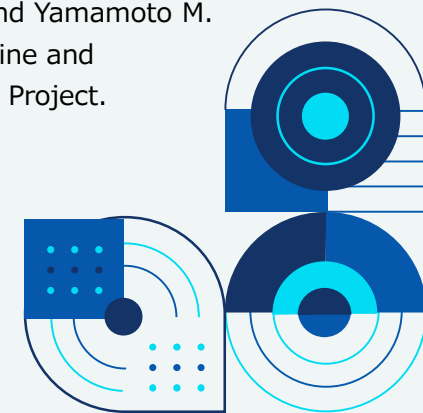
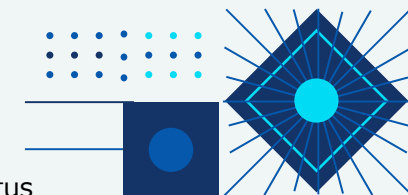
おわりに

様々な環境変化に由来するストレスの感知とそれへの応答メカニズムの研究は、大きく展開しつつある。分子レベルでのセンサーの機能研究から、モデル生物を用いた病態解析、そして、コホート・バイオバンクを用いた個別化ヘルスケア研究まで、幅広い取り組みが行われつつあり、これらの研究は次世代の医療と切り開く鍵になるものと期待される。

参考文献

1) Itoh K, Wakabayashi N, Katoh Y, Ishii T, Igarashi K, Engel JD, and Yamamoto M. Keap1 represses nuclear activation of antioxidant responsive elements by Nrf2 through binding to the N-terminal Neh2 domain. *Genes Dev* 13, 76-86 (1999)

- 2) 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*, 1169-1203 (2018)
- 3) Wakabayashi N, Itoh K, Wakabayashi J, Motohashi H, Noda S, Takahashi S, Imakado S, Kotsuji T, Ohtsuka F, Roop DR, Harada T, Engel JD, and Yamamoto M. Keap1-null mutation leads to postnatal lethality due to constitutive Nrf2 activation. *Nature Genet* 35, 238-245 (2003)
- 4) Suzuki T, Kelly VP, Motohashi H, Nakajima O, Takahashi S, Nishimura S, and Yamamoto M. Deletion of the selenocysteine tRNA gene in macrophage and liver results in compensatory gene induction of cytoprotective enzymes by Nrf2. *J Biol Chem* 283, 2021-2030 (2008; Paper of the week)
- 5) Keleku-Lukwete N, Suzuki M, Otsuki A, Tsuchida K, Katayama S, Hayashi M, Naganuma E, Moriguchi T, Tanabe O, Engel JD, Imaizumi M, and Yamamoto M. Amelioration of inflammation and tissue damage in sickle cell model mice by Nrf2 activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 112, 12169-12174 (2015)
- 6) Kobayashi EH, Suzuki T, Funayama R, Nagashima T, Hayashi M, Sekine H, Tanaka N, Moriguchi T, Motohashi H, Nakayama K, and Yamamoto M. Nrf2 suppresses macrophage inflammatory response by blocking proinflammatory cytokine transcription. *Nature Commun* 7, e11624 (2016)
- 7) Fuse N, Sakurai-Yageta M, Katsuoka F, Danjoh I, Shimizu R, Tamiya G, Nagami F, Kawame H, Higuchi S, Kinoshita K, Kure S, and Yamamoto M. Establishment of integrated biobank for precision medicine and personalized healthcare: The Tohoku Medical Megabank Project. *JMA J* 2, 113-122 (2019)
- 8) Japanese Multi-omics reference panel (<https://jmorp.megabank.tohoku.ac.jp>)
- 9) Tadaka S, Hishinuma E, Komaki S, Motoike IN, Kawashima J, Saigusa D, Inoue J, Takayama J, Okamura Y, Aoki Y, Shirota M, Otsuki A, Katsuoka F,



9. Tadaka S, Hishinuma E, Komaki S, Motoike IN, Kawashima J, Saigusa D, Inoue J, Takayama J, Okamura Y, Aoki Y, Shiota M, Otsuki A, Katsuoka F, Shimizu A, Tamiya G, Koshiha S, Sasaki M, Yamamoto M, and Kinoshita K. jMorp updates in 2020: large enhancement of multi-omics data resources on the general Japanese population. Nucleic Acids Res (D1), D536-D544 (2021). (2020)

10. Suzuki T, Uruno A, Yumoto A, Taguchi K, Suzuki M, Harada N, Ryoike R, Naganuma E, Osanai N, Goto A, Suda H, Browne R, Otsuki A, Katsuoka F, Zorzi M, Yamazaki T, Saigusa D, Koshiha S, Nakamura T, Fukumoto S, Ikehata H, Nishikawa K, Suzuki N, Hirano I, Shimizu R, Oishi T, Motohashi H, Tsubouchi H, Okada R, Kudo T, Shimomura M, Kensler TW, Mizuno H, Shirakawa M, Takahashi S, Shiba D, and Yamamoto M. Nrf2 contributes to the weight gain of mice during space travel. Commun Biol 3, 496 (2020)

11. Integrated Biobank for Space Life Science
(<https://ibsls.megabank.tohoku.ac.jp>)

Profile

学歴と職歴



昭和54年 東北大学医学部 卒業 / 医籍登録
昭和58年 東北大学医学研究科 (医化学専攻) 修了 / 医学博士
昭和58年 アメリカ合衆国 ノースウエスタン大学 博士研究員
平成7年 筑波大学 先端学際領域研究センター 教授 (分子発生生物学)
平成16年 John's Hopkins University, Adjunct Professor
平成19年 東北大学 大学院医学系研究科 医化学分野 教授
平成20年 東北大学 副学長 / 大学院医学系研究科 研究科長 / 医学部長
平成22年 東北大学 ディスティングイッシュトプロフェッサー
平成24年 東北大学 メディカル・メガバンク機構 機構長
平成24年 日本学術会議 会員
平成27年 University of Michigan, Adjunct Professor
平成31年 東北大学 未来型医療創成センター センター長
令和5年 東北メディカル・メガバンク機構 分子医化学分野 教授

学術貢献

平成14年 JST・戦略的創造研究推進事業 (ERATO) 「環境応答プロジェクト」研究総括
平成23年 CREST「エピゲノム研究に基づく診断・治療に向けた新技術の創出」研究総括
平成23年 CREST慢性炎症「環境応答破綻がもたらす炎症の慢性化機構と治療戦略」代表
平成27年 JAXA「宇宙ストレスにおける環境応答型転写因子Nrf2の役割」代表
平成28年 第89回 日本生化学会大会 会頭 (平成28年9月25-27日)
平成29年 BINDS「オープンイノベーションを基軸としたアカデミア創薬の推進」代表
平成29年 日本生化学会 会長
令和4年 BINDS「ゲノム・オミックス・タンパク質構造情報を活用したアカデミア発の創薬支援」代表

表彰

平成8年 井上学術賞 (井上科学振興財団)
平成16年 Thomson Scientific Research Front Award 2004 (Thomson Scientific Co.)
平成19年 つくば賞 (茨城県科学技術振興財団)
平成20年 日産科学賞 (日産科学振興財団)
平成23年 Leading Edge in Basic Science Award (Society of Toxicology (北米毒性学会))
平成23年 東レ科学技術賞 (東レ科学振興会)
平成24年 上原賞 (上原記念生命科学財団)
平成24年 紫綬褒章 (6月6日)
平成24年 Oxygen Club of California Health Sciences Prize (The Oxygen Club of California)
平成25年 日本腎臓財団 学術賞 (日本腎臓財団)
平成26年 高峰記念第一三共賞 (第一三共生命科学研究振興財団)
平成26年 日本学士院賞 (日本学士院)
平成28年 日本毒性学会 特別賞 (日本毒性学会)
平成29年 日本生化学会 柿内三郎賞 (日本生化学会)
平成29年 (以降毎年) Highly Cited Researcher 2018 - 2022 (Clarivate Analytics)
令和2年 Award for Research Excellence; Federation of Asia and Oceania Biochemistry and Molecular Biology (FAOBMB;)
令和3年 河北文化賞「生体の酸化ストレス応答機構の解明」 (第60回; 河北文化事業団)
令和3年 Lester Packer Award; Society for Free Radical Research International (SFRRI)
令和4年 ISS Research Award (ISS Research Conference, August 3, 2021)
令和4年 Honorary Doctorate; University of Eastern Finland
令和5年 安藤百福賞 優秀賞「植物栄養素ファイトケミカルによる抗酸化生体防御作用の分子メカニズム解明」 (安藤スポーツ・食文化振興財団)

