



東北大学



2012年8月3日
東北大学大学院医学系研究科
東北大学医学系グローバルCOE
東京都福祉保健局
公益財団法人東京都医学総合研究所

酸化ストレス・センサータンパク質の分解機構を解明

(タンパク質分解による恒常性の維持)

東北大学大学院医学系研究科医化学分野の山本雅之教授らは、公益財団法人東京都医学総合研究所の小松雅明副参事研究員の研究グループとともに、活性酸素種や毒物などのセンサーである Keap1 がオートファジー*1機構により分解されていることを発見しました。今回の研究成果は、生体のストレス応答を担う Keap1-Nrf2 制御システム*2の主要因子である Keap1 と Nrf2 が、それぞれプロテアソーム系*3とオートファジー系という異なるメカニズムによる分解を受けていることを示すものであり、ストレス応答系の分子メカニズムを理解する上で重要な発見です。本研究成果は、米国の学術誌 *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)* に掲載されます。

【研究内容】

オートファジーは、細胞が飢餓状態に陥ったときに自分で自分の一部を食べてしまう現象として、1960年代に肝細胞の観察から発見されました。しかし、関連する機能因子が不明であったため、その詳細は長い間不明でした。その後、出芽酵母の解析からオートファジー関連遺伝子群が次々に発見され、最近ではプロテアソーム系と並ぶ重要なタンパク質分解機構であると認識され、メカニズムの解析が急速に進んでいます。従来、オートファジーは飢餓状態に陥った細胞が細胞内小器官やタンパク質を無差別に飲み込んで分解するものと理解されてきました。しかし最近では、選ばれたタンパク質や細胞小器官だけが分解されるという選択的オートファジーの存在が明らかになってきました。

Keap1-Nrf2 制御システムは、生体のストレス応答機構の中心的役割を果たしています。転写因子 Nrf2 は様々な生体防御系遺伝子群の発現を活性化して、細胞のストレス応答能を増強します。一方、Keap1 はプロテアソーム系による Nrf2 分解を促進し、Nrf2 の機能を抑制しています。細胞に活性酸素種や毒物などのストレスが加わると、Nrf2 の分解が停止します。これにより Nrf2 が機能できるようになり、細胞のストレスに対する抵抗性が高まります。このように、Nrf2 の機能がタンパク質分解機構と連関して制御されていることが知られていました。それに対して、Keap1 機能の制御に何らかのタンパク質分解メカニズムが関与しているのかどうかは不明でした。

本研究グループは、オートファジー全体が障害されている *Atg7* 遺伝子の欠失マウスや選択的オートファジーに必要な p62 タンパク質*4を欠失したマウスを解析することにより、Keap1 がオートファジーにより選択的に分解されることを明らかにしました。この成果は、ストレス応答を担うセンサー分子 Keap1 と転写因子 Nrf2 が、それぞれ異なる経路により分解されていることを示すものであり、多様なタンパク質分解経路により生体のストレス応答が精巧に制御されていることを実証する重要な発見です。

なお、本研究は、日本学術振興会 科学研究費補助金 若手研究 (B) 「生体防御システムの破綻と病態」 (研究代表者: 田口恵子、研究期間: 2010~2011 年度)、文部科学省 科学研究費補助金 新学術領域研究 公

募研究「Keap1-Nrf2 システムと Akt シグナルの相互作用と肝疾患」（研究代表者：田口恵子、研究期間：2011 年度～2012 年度）、独立行政法人科学技術振興機構（JST）戦略的創造研究推進事業チーム型研究（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」研究領域における研究課題「環境応答破綻がもたらす炎症の慢性化機構と治療戦略」（研究代表者：山本雅之、研究期間：2011 年度～2016 年度）、日本学術振興会 科学研究費補助金 基盤研究（A）（研究代表者：山本雅之、研究期間：2012～2014 年度）「ストレス応答性転写因子による代謝・病態制御」の支援を受けて行われたものです。

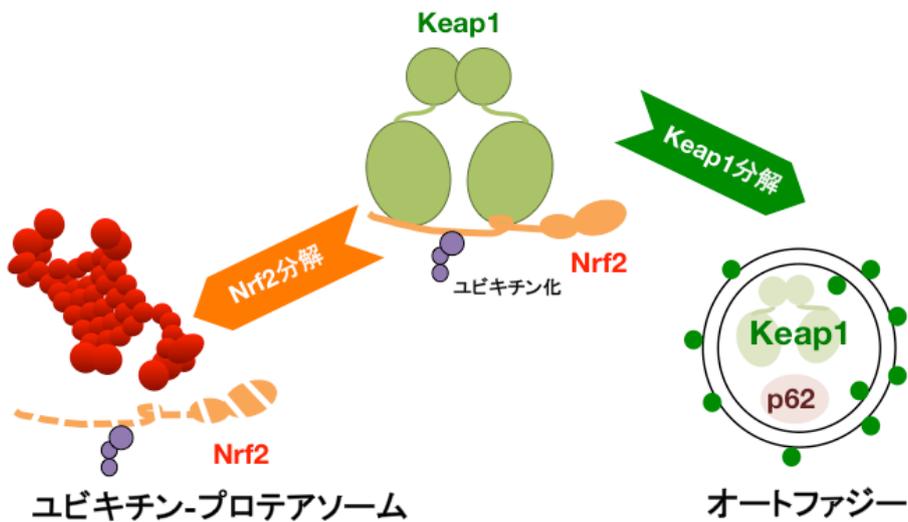


図. Keap1-Nrf2 システム
 Keap1 は転写因子 Nrf2 をプロテアソーム系による分解に導く。Keap1 自身は、オートファジー系により分解される。

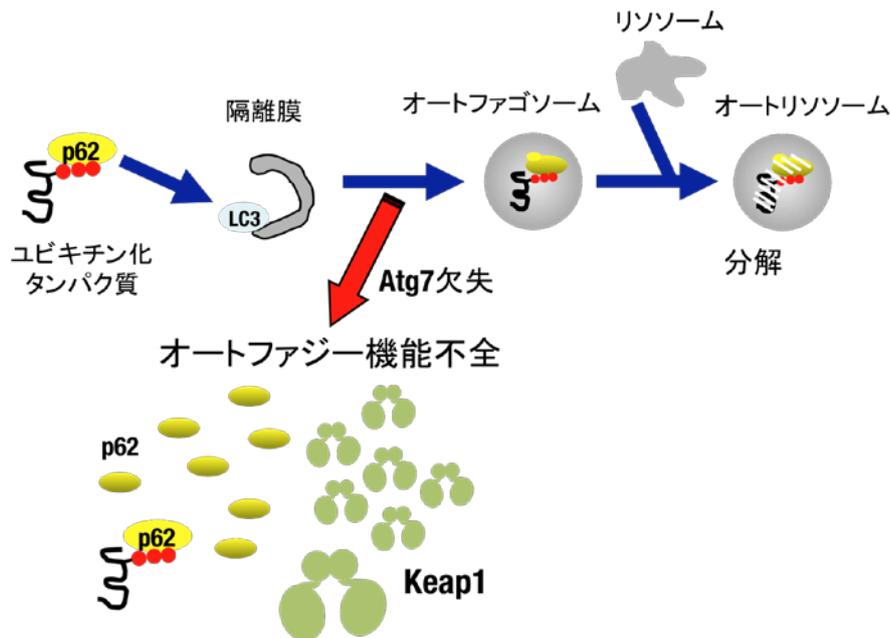


図. オートファジー機能不全による Keap1 および p62 の蓄積
 オートファゴソーム形成に必須の *Atg7* 遺伝子の欠失によりオートファジーの機能を破綻させたマウスにおいては、p62 と同様に Keap1 がタンパク質レベルで蓄積した。

【用語説明】

* 1 オートファジー (Autophagy) :

飢餓などに際して細胞内タンパク質を分解することによって、細胞へ栄養素を供給するメカニズム。細胞が飢餓条件になると作動するとされていたが、恒常的に機能していることが明らかとなってきた。オートファジーの機能障害により、肝がんや神経変性疾患が発症することが報告されている。

* 2 Keap1-Nrf2 制御システム :

環境ストレスに応答して、生体防御システムを活性化する制御系。Keap1 は環境ストレスに対するセンサーとして働き、Nrf2 は転写因子として生体防御酵素群の遺伝子発現を活性化する。通常的环境においては、Keap1 は Nrf2 をユビキチン化して、プロテアソーム系での分解に導く。一方、細胞が活性酸素や親電子性物質などのストレスに曝されると、Keap1 がセンサーとして働き、Nrf2 の分解を停止するため、Nrf2 が活性化。Nrf2 は核内へ移行して、生体防御遺伝子群の遺伝子発現を活性化する。

* 3 プロテアソーム系 :

細胞内タンパク質分解機構の一つ。ATP のエネルギーを利用して、特定のタンパク質をユビキチン化して、積極的に分解する。

* 4 p62:

選択的オートファジーにより分解されることが知られているタンパク質。

【論文題目】

Keap1 degradation by autophagy for the maintenance of redox homeostasis
(レドックス恒常性の維持に重要なオートファジーによる Keap1 分解)

米国の学術誌 Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America に掲載。

(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

助教 田口 恵子

電話番号 : 022-717-8085

Eメール : keiko@med.tohoku.ac.jp

(報道担当)

東北大学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

ファックス : 022-717-8187

Eメール : f-nagami@med.tohoku.ac.jp