東北大学
TOHOKU UNIVERSITY

Press Release

2026 年 11 月 2 日

報道機関　各位

国立大学法人東北大学

酸化ストレス応答を調節する分子の構造変化を捉える
―クライオ電子顕微鏡で Keap1 の柔軟性に迫る―

【発表のポイント】

- クライオ電子顕微鏡（注 1）を用いて、酸化ストレスから体を守る働きを担う Nrf2（注 2）と、その働きを調節する Keap1（注 3）という 2 つのタンパク質の関係に着目し、Keap1 タンパク質の多彩な構造変化を定量的に評価しました。
- その結果、Nrf2 が Keap1 に結合すると、Keap1 の 2 つの結合部位が近づき、両者の結合を妨げる化合物を加えると、その距離が再び広がることを発見しました。
- 本成果は、酸化ストレス応答を制御する仕組みの理解を深めました。本成果は、副作用低減が期待される新たな Nrf2 活性化薬の開発につながる可能性があります。

【概要】

私たちの体には、酸化ストレスから身を守る仕組みが備わっています。その中心的な役割を担うのが Keap1-Nrf2 系です。Keap1 タンパク質は柔軟に形を変えることができるため、Nrf2 結合に伴う構造変化を捉えることは困難でした。東北大学東北メディカル・メガバンク機構の齋藤律水学術研究員、山本雅之特別栄誉教授、東北大学未来型医療創成センターの小柴生造教授らの研究グループは、中外製薬株式会社との共同研究により、クライオ電子顕微鏡で Keap1 タンパク質二量体（注 4）を観察し、同二量体中の 2 つの Nrf2 結合部位の距離を測定しました。その結果、Nrf2 が結合すると Keap1 の 2 つの結合部位の距離が近づきますが、一方、両者の結合を妨げる化合物を加えるとその距離が再び広がることを発見しました。本成果は、酸化ストレス応答の理解を深めるとともに、副作用の低減を目指した新たな Nrf2 活性化薬開発につながるものです。

本研究成果は、国際学術誌 Redox Biology の 2026 年 11 月号にオンライン掲載されました。

【詳細な説明】

研究の背景

私たちの体は、酸化ストレスにさらされています。Keap1-Nrf2 系は、酸化ストレスから体を守るうえで中心的な役割を担っています。Nrf2 は、酸化ストレスから細胞を守るために、一群の遺伝子を活性化する転写因子（注 5）です。Keap1 は Nrf2 を分解へ導くことで、Nrf2 活性を抑える機能を発揮するタンパク質です。この機能は、ストレスに曝露されると消失します。Keap1 タンパク質は二量体を形成し、2 つの DC ドメイン（注 6）と呼ばれる領域を介して Nrf2 と結合します。

Keap1 タンパク質は柔軟に形を変えることができるため、従来、その全体像や Nrf2 結合に伴う構造変化を捉えることは困難でした。そこで本研究では、全長 Keap1 タンパク質をクライオ電子顕微鏡で観察し、2 つの Keap1 分子の Nrf2 結合部位の距離を指標として Keap1-Nrf2 複合体の構造変化を解析しました。

今回の取り組み

研究グループが、全長 Keap1 タンパク質をクライオ電子顕微鏡で観察したところ、Keap1 は 1 つの決まった形をとるのではなく、2 つの Nrf2 結合部位の間隔が異なる多彩な構造を示しました。そこで、2 つの結合部位の距離を測定することで、Keap1 の構造を定量的に比較する新しい解析法を開発しました。

Keap1 単独と Nrf2 結合時の Keap1 の構造を比較したところ、Nrf2 が結合すると、Keap1 の 2 つの結合部位の距離が短くなることがわかりました。さらに、Keap1 と Nrf2 の結合を阻害する化合物を加えると、Nrf2 結合によって短くなった距離分布が再び広がりました。このことから、Keap1 は Nrf2 との結合やその阻害に応じて構造を変化させることが示されました。

また、Keap1 の一部を欠失させたタンパク質を解析した結果、分子の両端と、分子内のドメイン同士をつなぐループ領域の 3 か所が、この Keap1 タンパク質の構造的な柔軟性に大きく関わることが明らかになりました。

今後の展開

本研究により、Keap1 タンパク質の構造変化を 2 つの Nrf2 結合部位の距離として定量的に評価できるようになりました。今後、この解析法をさまざまな化合物の評価や、より高分解能な構造解析と組み合わせることで、Keap1-Nrf2 系の制御機構をさらに詳しく明らかにできると期待されます。

また、従来広く用いられてきた Nrf2 活性化薬には、Keap1 を化学的に修飾して作用するものがあります。一方、本研究で用いた化合物は、Keap1 と Nrf2 の結合そのものを妨げることで Nrf2 を活性化します。このような作用の違いにより、Keap1-Nrf2 系以外への影響を抑えることが可能になります。その結果、副作用の低減を目指した新たな治療薬の開発につながることが期待されます。

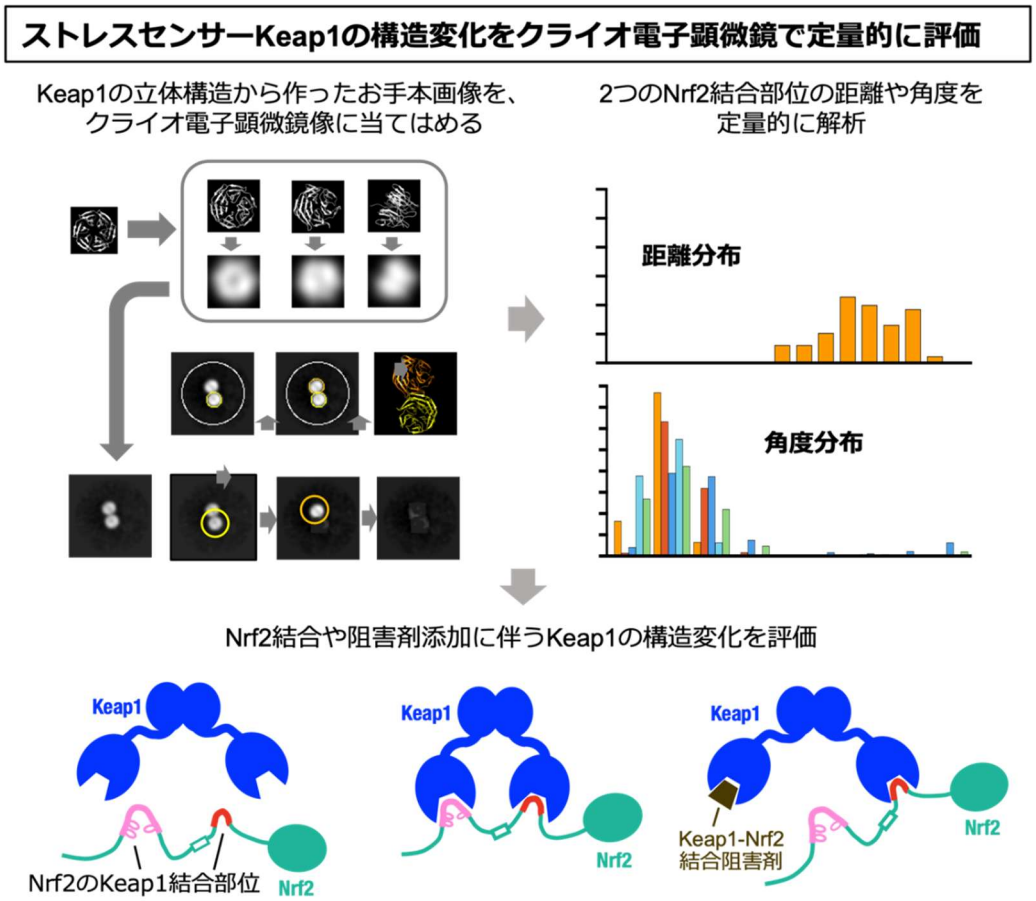


図 1. 研究概要

【謝辞】
本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の生命科学・創薬研究支援基盤事業「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」（課題代表者　山本雅之）および中外製薬株式会社の支援を受けて実施されました。また、本論文は『東北大学 2026 年度オープンアクセス推進のための APC 支援事業』の支援を受け、Open Access となっています。

【用語説明】

注1.　クライオ電子顕微鏡：タンパク質などの試料を急速に凍結し、水分を含んだ状態に近いまま電子顕微鏡で観察する方法。生体分子の形や構造を解析するために用いられる。

注2.　Nrf2：細胞を酸化ストレスなどから守るための遺伝子群を活性化するタンパク質のこと。

注3.　Keap1：Nrf2 の働きを調節するタンパク質のこと。通常の状態では Nrf2 を分解へ導き、その働きを抑える性質をもつ。

注4.　タンパク質二量体：2 つのタンパク質分子が結合してできた構造のこと。Keap1 は 2 つの Keap1 分子が組になって働く。

注5.　転写因子：遺伝子の働きを調節するタンパク質のこと。

注6.　DC ドメイン：Keap1 の Nrf2 結合部位を含む領域。Keap1 は二量体を形成するため、1 つの Keap1 二量体には 2 つの DC ドメインがある。

【論文情報】

タイトル：Inter-domain distance analysis reveals conformational changes in the Keap1-Nrf2 stress sensor system

著者：Ritsumi Saito, Takeshi Kawabata, Seisuke Yamashita, Keisuke Oki, Takashi Fujii, Hiroki Kawauchi, Yoshiaki Doi, Machiko Irie, Takuya Torizawa, Kengo Kinoshita, Masayuki Yamamoto*, Seizo Koshiba*

*責任著者：

東北大学東北メディカル・メガバンク機構 ゲノム解析部門

特別栄誉教授　山本 雅之

東北大学未来型医療創成センター（INGEM）生体高分子構造解析グループ

教授　小柴 生造

掲載誌：Redox Biology

DOI：10.1016/j.redox.2026.104379

URL：https://doi.org/10.1016/j.redox.2026.104379

【問い合わせ先】

（研究に関すること）

東北大学未来型医療創成センター（INGEM）

生体高分子構造解析グループ

教授　小柴 生造（こしば せいぞう）

TEL: 022-274-6016

Email: seizo.koshiba.b3@tohoku.ac.jp

（報道に関すること）

東北大学東北メディカル・メガバンク機構

広報戦略室

室長　長神 風二（ながみ ふうじ）

TEL: 022-717-7908

Email: tommo-pr@grp.tohoku.ac.jp