

SL-4 Keap1-Nrf2 ストレス制御システムと疾患 Keap1-Nrf2 Stress Regulatory System and Diseases

山本 雅之 (Masayuki YAMAMOTO)

東北大院医 / 東北メディカル・メガバンク機構 (Tohoku University Graduate School of Medicine /
Tohoku Medical Megabank Organization)

私たちは先に、赤血球系の分化制御に重要な転写因子 NF-E2 の分子実態が CNC 転写因子群の p45 と小 Maf (sMaf) 因子の形成する 2 量体であることを発見した。この発見は、CNC 因子群と sMaf 因子群のヘテロ 2 量体からなる転写因子ファミリーの存在を明らかにしたパラダイムシフトであった。ところで、先人の創意溢れる研究から、化学物質 (特に、親電子性毒物) による実験的な発がんは抗酸化剤の同時投与により抑制できること (化学発がん予防)、また、本事象は第 2 相解毒酵素群の誘導発現を基盤としていることが知られていた。第 2 相解毒酵素の遺伝子群には、共通して抗酸化剤応答配列 (ARE) と呼ばれる制御配列が存在していることから、ARE にある種の転写因子が結合して遺伝子発現が誘導され、化学発がん予防が惹起されるものと予想されたが、実際にはその実態解明はたいへん難航した。

私たちは、ARE 結合性の転写因子は赤血球系 NF-E2 と同様のメカニズムを採用している可能性に気がつき、この仮説を検証した。この過程で、CNC 群因子の 1 つである Nrf2 を同定した。また、Nrf2 遺伝子欠失マウスを作成・解析して、Nrf2 と sMaf の 2 量体が実際に ARE に結合して第 2 相酵素群遺伝子を活性化する転写因子の本体であることを突き止めた。さらに、長い間謎であった親電子性毒物と酸化ストレスのセンサーである Keap1 を発見し、Keap1-Nrf2 ストレス制御系が生体防御において中心的な役割を果たしていることを明らかにした。また、Keap1-Nrf2 制御系の解析を進め、本系の機能障害がさまざまな疾患の分子基盤を形成していることを見出した。さらに、Nrf2 活性制御が疾患の予防と治療に有効であることを実証した。この成果をうけて、現在、Nrf2 活性化剤が多発性硬化症の治療薬として FDA 承認されており、糖尿病性腎症の治療薬も実用化にも近づきつつある。

Keap1-Nrf2 制御系の分子メカニズム解明は、基礎生命科学において極めて重要な概念の確立をもたらした。平常時には、Nrf2 は Keap1 により迅速に分解されているが、細胞が酸化ストレスや親電子性毒物に曝露されると、Keap1 が失活して Nrf2 分解が停止する。その結果、Nrf2 は細胞内に蓄積し、様々な生体防御遺伝子群の発現を活性化する。これにより細胞はストレスに対する抵抗力を増大させる。すなわち、環境ストレス応答の実態は Keap1 による Nrf2 の恒常的分解による抑制からの「脱抑制」である。そして、Keap1 の反応性システイン残基がこれらの環境ストレスを鋭敏に感知する。ストレスセンサーの分子基盤は「システインコード」(システイン残基修飾による遺伝子発現制御) である。

ところで、ヒトがん細胞においては、KEAP1 と NRF2 の相互作用ドメインに多くの体細胞変異が存在し、それらは Nrf2 の活性化を招来する。すなわち、ヒトがん細胞は Keap1-Nrf2 ストレス制御系の活性化を獲得し、抗がん剤や放射線治療への抵抗性を獲得して悪性化する。このがん細胞悪性化と戦うためには、Nrf2 阻害剤の開発が待ち望まれる。