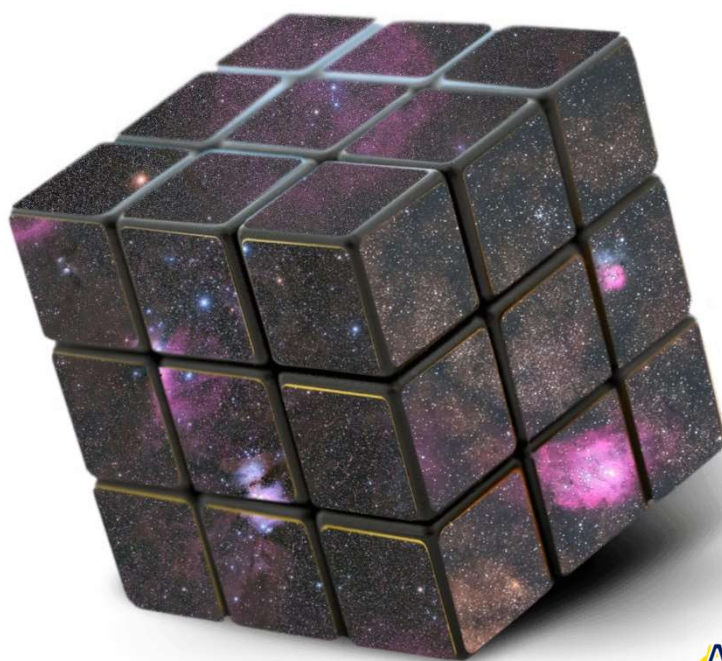


# 第1回 レドックス R&D 戦略委員会 シンポジウム

レドックスホメオスタシスと認知症・生活習慣病



## 講演要旨集

会期 : 2021年3月4日(木)・5日(金)

会場 : オンライン

世話人: 伊東 健 (弘前大学大学院医学研究科)

第1回 レドックス R&D 戦略委員会シンポジウム  
レドックスホメオスタシスと認知症・生活習慣病  
会期 : 2021年3月4日(木)・5日(金)  
会場 : オンライン  
世話人: 伊東 健 (弘前大学大学院医学研究科)

## 目次

### 3月4日(木)

#### 基調講演 13:00~14:00

アルツハイマー病とその危険因子: 糖尿病、酸化ストレス、性差  
中別府 雄作  
九州大学生体防御医学研究所脳機能制御学分野

#### セッション1 14:10~16:10

タンパク質カルボニルは酸化ストレスマーカーか?  
内田 浩二  
東京大学大学院農学生命科学研究科

ヒストン修飾因子 UTX は老化関連遺伝子を制御することにより造血系維持に関与する  
世良 康如, 本田 浩章  
東京女子医科大学 先端生命医学専攻・疾患モデル研究分野

テロメア長と生活習慣病に対する疾患予防の取り組みについて  
田原 栄治  
株式会社ミルテル

超硫黄による呼吸とレドックスシグナル  
赤池 孝章  
東北大学大学院医学系研究科環境医学分野

## セッション2 16:30~18:30

心臓の長期機能維持を目指すミトコンドリアのエネルギー代謝とクオリティーコントロール  
的場 聖明

京都府立医科大学大学院医学研究科 循環器内科学

超硫黄分子による心筋の頑健性制御

西田 基宏<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>九州大学大学院薬学研究院生理学分野

<sup>2</sup>自然科学研究機構生理学研究所（生命創成探究センター）心循環シグナル研究部門

ミトコンドリア膜上のユビキチン化を介する調節機構

柳 茂

学習院大学理学部生命科学科

タンパク質栄養が脳機能へ及ぼす影響とアミノ酸組成物摂取による効果

北村 明彦

味の素株式会社 バイオ・ファイン研究所

## 3月5日（金）

### セッション3 8:30~10:00

老化促進分子を標的とした次世代の加齢性疾患治療法開発に向けた歩み

清水 逸平

新潟大学大学院医歯学総合研究科 循環器内科学 先進老化制御学講座

Keap1-Nrf2 経路をターゲットした腎疾患治療戦略

長洲 一， 柏原直樹

川崎医科大学 腎臓・高血圧内科学

レドックス制御因子セレノプロテインPの発現制御と疾患

斎藤 芳郎

東北大学・院・薬学

#### セッション 4 10:20~11:50

抗酸化酵素 GPx4 が制御するフェロトーシスとリポキシトーシス関連疾患

今井 浩孝<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>北里大学薬学部衛生化学

<sup>2</sup>AMED-CREST

親電子ストレスとそれに対する生体応答・防御システム

熊谷 嘉人

筑波大学医学医療系

たばこ製品と生物評価方法

大原 海

日本たばこ産業株式会社

## サテライトシンポジウム

超硫黄分子が加速するレドックスバイオロジーのパラダイムシフト

Supersulfide-driven Paradigm Shift in Redox Biology

会期 : 2021年3月5日(金) 13:30~15:30

会場 : オンライン

世話人: 澤 智裕 (熊本大学), 居原 秀 (大阪府立大学)

## 目次

### ミトコンドリア機能と共役する超硫黄代謝

岸野明洋<sup>1</sup>, 村上昌平<sup>1</sup>, 関根弘樹<sup>1</sup>, 赤池孝章<sup>2</sup>, 本橋ほづみ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 東北大学加齢医学研究所遺伝子発現制御分野

<sup>2</sup> 東北大学大学院医学系研究科環境医学分野

### 超硫黄分子メタボロミクス

居原 秀

大阪府立大学理学

### 還元反応の場としての小胞体

潮田 亮<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> 京都産業大学生命科学部

<sup>2</sup> 京都産業大学タンパク質動態研究所

### 光合成電子伝達系を調節するイオン輸送体と硫黄分子の解析

辻井 雅、石丸 泰寛、魚住 信之

東北大学大学院 工学研究科

### 活性イオウによる自然炎症の制御機構

澤 智裕

熊本大学大学院生命科学研究部微生物学講座

# 基調講演

## アルツハイマー病とその危険因子：糖尿病、酸化ストレス、性差

中別府雄作

(九州大学生体防御医学研究所脳機能制御学分野)

脳・神経組織は、その機能の維持に膨大なエネルギーを必要とする。成人の脳の重さは体重の約2%であるが、脳機能を維持するには、安静時に全身で消費するエネルギーの20%程度が必要とされることから、脳機能を維持する上でエネルギー供給、すなわち糖代謝がいかに重要かは一目瞭然である。最近の研究から、糖代謝の異常を特徴とする糖尿病が、アルツハイマー病 (AD) を含む認知症の危険因子となることが指摘されているが、そのメカニズムは明らかになっていない。我々は、1961年から50年以上にわたって継続されている九州大学の久山町研究に献体された方の死後脳とADモデルマウス脳を用いた遺伝子発現プロファイリングと病理解析から、AD脳ではインスリン産生とインスリンシグナル伝達が著しく損なわれていることを明らかにし、AD脳が糖尿病状態を示すことを報告した。脳内のインスリンレベルが下がると、神経細胞とグリア細胞で糖の取り込みが低下し、神経細胞ではミトコンドリアからのエネルギーの供給が減るために、神経機能を維持できなくなり認知機能が低下しはじめると考えられる。脳内のインスリンレベルやインスリン応答性が低下したAD患者の脳は、代謝障害や炎症反応などによる様々なストレスに対して著しく脆弱になっていると思われる。実際に、軽症型のADモデルマウスに長期間高脂肪食を投与して二型糖尿病を発症させると、通常食を投与したマウスに比べて認知機能の著しい低下を認めた。さらに、脳内ではアミロイドβと酸化塩基 (8-oxoguanine) の蓄積、そしてミクログリオシスの顕著な亢進を認めた。すなわち、認知機能障害に至らないレベルのアミロイドβが沈着した状態で糖尿病を発症すると、糖代謝障害や炎症反応により酸化ストレスが亢進するとともにADの病態が増悪されることが明らかになった。このような負の連鎖が、インスリン抵抗性や糖尿病が、ADの危険因子として作用する分子基盤と考えられる。次に我々は、8-oxoguanineの修復系の欠損を導入したADモデルマウスの解析から、8-oxoguanineの脳ゲノムへの蓄積がAD病態を著しく増悪することを明らかにした。さらに、その過程で、8-oxoguanineの蓄積しやすさと脳機能障害の起こりやすさに顕著な性差が存在することを発見した。

本講演では、認知症の6～7割を占めるADの発症に生活習慣病がどのように関与するのか、糖尿病と核酸の酸化損傷、さらに性差に注目して我々の最近の研究を紹介する。

### 参考文献

Nakabeppu Y: Molecular Pathophysiology of Insulin Depletion, Mitochondrial Dysfunction, and Oxidative Stress in Alzheimer's Disease Brain. *Adv Exp Med Biol* 1128: 27-44, 2019.

# セッション1



タンパク質カルボニルは酸化ストレスマーカーか？

内田浩二

東京大学大学院農学生命科学研究科

1980年代、米国国立衛生研究所（N.I.H.）のDr. Stadtmanのグループではmetal-catalyzed oxidationによるタンパク質の酸化修飾に関する研究を盛んに進めていた。タンパク質酸化修飾の検出手段に古典的なジニトロフェニルヒドラジンや水素化ホウ素ナトリウムなどのカルボニル試薬を用いて行っており、それが後年になり酸化ストレスマーカー「タンパク質カルボニル」として定着した。今ではELISA法や質量分析向けのプローブも開発され広く利用されている。開発当初から、N.I.H.のグループはタンパク質カルボニルが老化や疾病と相関するバイオマーカーであるという論文を数多く報告してきたが、私がN.I.H.に在籍していた90年代前半には、老化との関連性に関する論文データの再現性が取れずに四苦八苦していたのをよく覚えている。タンパク質分子上にカルボニル基がそんなにたくさんできるとは思えないし、たとえできたとしても修飾タンパク質として速やかに分解されるであろう。また、当時は分光学的定量法やHPLC（LC/MS/MSではない！）で行なっていたため無理もなかったのかもしれない。一方、タンパク質カルボニルの生成源は当初から活性酸素によるアミノ酸残基の酸化修飾と考えられていた。その後、N.I.H.における私自身のテーマでもあるが、脂質過酸化反応（特にアルデヒド類）が優れたタンパク質カルボニル源になることが判明するなど、現在では多岐にわたる生成源の存在が判明している。このためタンパク質カルボニルを酸化ストレスマーカーとみなしていいのかどうかは微妙である。しかし、どの生成機構においても分子状酸素が共通して関与するため、広義の酸化ストレスマーカーとみなすことはできるかもしれない。本シンポジウムでは、Dr. Stadtmanが晩年に最も熱中したタンパク質カルボニルについて、最近わかってきた新たな知見を含めてその足跡をたどりたい。

ヒストン修飾因子 UTX は老化関連遺伝子を制御することにより造血系維持に関与する

世良康如<sup>1</sup>, 本田浩章<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>東京女子医科大学 先端生命医学専攻・疾患モデル研究分野)

UTX (ubiquitously transcribed tetratricopeptide repeat, X chromosome) は、ヒストン H3 の 27 番目のリジン残基 (ヒストン H3K27) を脱メチル化する酵素として同定され、様々な悪性腫瘍で機能欠失型変異が報告されている。我々は、造血系における UTX の機能を明らかにする目的で、後天性に UTX を欠失するマウスを作製し、解析を行った。

UTX 欠失マウスは骨髄球系細胞の増加と造血 3 系統 (赤血球系、白血球系、血小板系) の異形成を認め、脾臓の腫大と脾臓での造血幹前駆細胞の増加を認めた。また、UTX 欠失マウスはコントロールマウスに比較して白血病感受性の亢進を呈し、UTX 欠失造血幹前駆細胞は競合的骨髄移植で骨髄再構築能が低下していることが示された。

UTX 欠失マウスの表現型である「異形成を含む骨髄球系細胞の増加、髄外造血、白血病感受性の亢進、骨髄再構築能低下」は、老化した造血系に特徴的な所見である。そこで、我々は UTX 欠失マウスを造血細胞老化の観点から解析した。UTX 欠失造血幹前駆細胞の遺伝子発現プロファイルは老化した造血幹前駆細胞の遺伝子発現プロファイルと強い相関を認め、UTX 欠失は造血系において表現型のみならず遺伝子型も老化に誘導することが明らかとなった。また、UTX 欠失造血幹前駆細胞は、老化で認められる DNA 損傷応答の遅延や細胞表面マーカー CD41 の増加を呈した。さらに、老化に伴い造血幹前駆細胞で UTX の発現が減少することも明らかとなった。これらの結果は、UTX は老化関連遺伝子群の発現を制御することで造血系を維持していることを示している。

上記の分子機構を解明する目的で、UTX 欠失造血幹前駆細胞のヒストンメチル化状態を網羅的に解析し、その結果と遺伝子発現パターンの相互解析を行った。その結果、UTX によるヒストン H3K27 脱メチル化により TGF- $\beta$  シグナリングに関連する遺伝子の発現が制御されていることが明らかとなったが、その他の老化関連遺伝子は UTX のヒストン脱メチル化との相関は認めなかった。近年、UTX はヒストン脱メチル化以外に、ヒストンメチル化を司る COMPASS-like 複合体やヒストンの開閉状態を制御する SWI/SNF 複合体の構成因子として遺伝子発現制御に関わることが明らかとなっている。そこで、既存の NGS データを利用して解析を行った結果、UTX 欠失で発現が変化する老化関連遺伝子群の多くは、COMPASS-like 複合体や SWI-SNF 複合体の制御下にある可能性が示された。以上の結果から、UTX は脱メチル化活性依存的、非依存的の両方の機構を介して老化関連遺伝子群の発現を制御し、造血系の機能維持に関与していると考えられた。

## テロメア長と生活習慣病に対する疾患予防の取り組みについて

田原 栄治

(株式会社ミルテル 代表取締役社長)

高齢化社会や生活習慣の多様化などから疾患予防への関心が広がっている中、多くの生活習慣が、様々な疾患の発症にも関係していることがわかってきた。そのような中、老化に限らず生活習慣病に関しても染色体末端に存在する「テロメア長」が注目されている。

哺乳類のテロメアは、「TTAGGG」の塩基配列の繰り返しで、ヒトでは10～15kb存在し、最末端部分には、約200～500bpの1本鎖（Gテール）が突出している。実際の染色体では、Gテール部分は、二本鎖部分に入り込みDループと呼ばれる三重鎖構造により大きな環構造（Tループ）を形成している。最近の研究からこれら構造には、様々な結合タンパク質が関与し、テロメア構造の維持が染色体安定性に寄与し、老化・疾患との因果関係が明らかになりつつある。

このテロメアは、酸化ストレスが原因で短縮することが知られており、エネルギー産生に関与しているミトコンドリアから産生される活性酸素もその一因と考えられている。ミトコンドリア機能とテロメア長との関係も明らかにされつつあり、ミトコンドリアをターゲットした疾患予防が注目されている。

本講演では、これまで報告されているテロメア研究の中から、特に老化、疾患、生活習慣などとの因果関係や実際に我々が行っているテロメアと未病に関する取り組みについて紹介する。

超硫黄による呼吸とレドックスシグナル

赤池孝章

(東北大学大学院医学系研究科 環境医学分野)

## セッション2

## 心臓の長期機能維持を目指す

### ミトコンドリアのエネルギー代謝とクオリティーコントロール

京都府立医科大学大学院医学研究科 循環器内科学

的場聖明

生活習慣病の増加や高齢化社会の到来で、心不全患者の数は、増加の一途である。心臓に必要なエネルギーは、主に脂肪酸と糖の分解と酸化によりミトコンドリアにより産生されている。しかし心不全状態では、ミトコンドリア障害のため正常時に比べ糖代謝により依存している上に、産生エネルギーの全体量が低下している。そのため、心不全の進展を阻止するには、ミトコンドリア障害や細胞死に対する予防や治療が望まれている。

我々は、これまでに癌抑制因子p53がミトコンドリアの呼吸代謝調整を行うこと、p53の下流にあるTIGAR (TP53 Induced Glycolysis and Apoptosis Regulator) が心筋における糖代謝を制御することや、障害を受けたミトコンドリアは、膜電位低下時にParkin がミトコンドリアに局在できず、細胞の機能不全に至ることを、心筋細胞や膵臓のβ細胞で証明し、細胞の機能の維持が、心不全や糖尿病発症という生活習慣や寿命に関わる疾病の予防や悪化に役立つことを示してきた。また、心不全の機序と新規治療法を探索する目的でミトコンドリアの機能に着目し網羅的解析を行ったところ、これまで哺乳類には存在しないと考えられていたD-グルタミン酸を代謝する酵素、D-グルタミン酸サイクラーゼが減少していることを見いだした。この酵素の遺伝子を除去したマウスでは、心臓にD-グルタミン酸が蓄積していた。D-グルタミン酸の代謝制御の更なる研究によって、心不全患者への早期介入や新たな治療法の開発に繋がることが期待される。本シンポジウムでは、ミトコンドリア恒常性維持による心不全治療についてこれまでの研究成果と今後の展望について議論したい。

## 超硫黄分子による心筋の頑健性制御

西田基宏<sup>1,2</sup>

(<sup>1</sup>九州大学大学院薬学研究院生理学分野, <sup>2</sup>自然科学研究機構生理学研究所 (生命創成探究センター) 心循環シグナル研究部門)

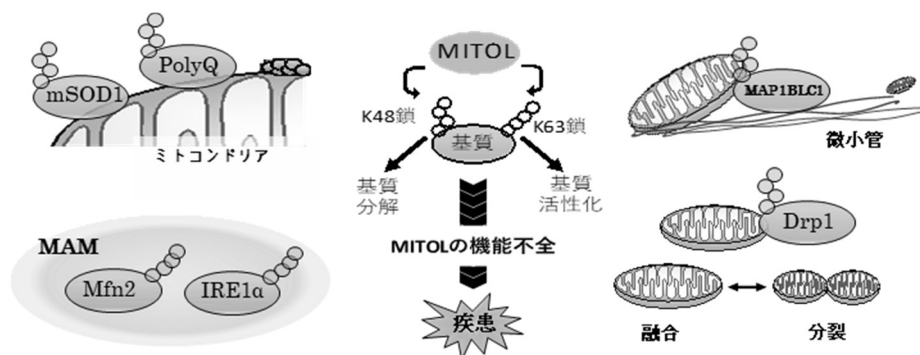
細胞内の電子駆動力は、エネルギー代謝や膜電位形成、品質管理など、恒常性維持において極めて重要な役割を果たしている。細胞内に多く存在する硫黄原子は電子供与性に富み、硫黄原子が複数連なった分子群（超硫黄分子）が親電子物質の代謝・消去（ストレス適応）やエネルギー代謝、膜電位形成を担う電子駆動力の分子実体となる可能性が明らかにされつつある。我々はこれまで、タンパク質中に存在する活性イオウ種（システインパースルフィド (Cys-SSH) やシステインポリスルフィド (Cys-SSnH)）が心筋のストレス抵抗性維持に関わること、特にミトコンドリア分裂促進 GTP 結合タンパク質 dynamin-related protein (Drp) 1 のシステイン脱イオウ化がミトコンドリアの過剰分裂を誘発し、結果的に心筋のストレス抵抗性減弱の原因となる心筋早期老化を引き起こすことを明らかにしてきた。しかし、小分子の超硫黄分子が心筋のストレス抵抗力維持に働くか否かについては未だよくわかっていない。我々は、低温プラズマ照射した培養液の心筋保護効果に着目した。加湿したヘリウムガスを用いた低温大気圧プラズマを細胞培養液に照射すると、CysSSH をはじめとする還元型スーパーサルフィドが生成された。ラットの新生児から単離した初代培養心筋細胞にプラズマ照射したシステイン溶液を処置し、低酸素下でのミトコンドリア機能を評価したところ、低酸素/再酸素化ストレスによるミトコンドリア機能低下が有意に抑制されることを見出した。以上の結果は、プラズマ由来の低分子量超硫黄分子が、タンパク質 Cys-SSnH と同様に、心筋の頑健性維持に働くことを強く示唆している。

## ミトコンドリア膜上のユビキチン化を介する調節機構

柳 茂

(学習院大学理学部生命科学科)

近年のミトコンドリア研究のめざましい進展により、ミトコンドリアは「エネルギー産生を担う均質な豆状オルガネラ」という古典的概念から、「シグナルを検知・処理し、発信する高次機能を制御するオルガネラ」という新たな姿に変貌しました。このような多彩な機能を持つミトコンドリアの機能異常が、ミトコンドリア病のみならず老化や代謝異常を基盤とするさまざまな疾患に関連することは必然とも言えます。私たちは以前ミトコンドリア外膜を4回貫通するユニークな膜型 E3 ユビキチンリガーゼ MITOL を同定いたしました。これまでに MITOL がミトコンドリアの形態制御や品質管理を担っていること、ミトコンドリアと小胞体との接着構造 (MAM) の形成を制御していること、さらに MAM において小胞体ストレス応答を制御していることなどを明らかにしてきました。本シンポジウムでは、MITOL によるミトコンドリア外膜上のユビキチン化を介したシグナル伝達応答の解析を通して、ミトコンドリア動態の制御機構、オルガネラコンタクト (細胞小器官の相互作用) 形成の分子機構、新たなシグナル伝達制御機構の同定と生理意義について紹介いたします。また、病態との関連および MITOL を標的にした創薬開発の可能性について、最新の研究成果を紹介いたします。



Yonashiro et al. EMBO J 2006 (Drp1 を介したミトコンドリア動態調節)

Yonashiro et al. Mol Biol Cell 2009 (ALS 原因蛋白質 mSOD1 に対する品質管理)

Sugiura et al. Mitochondrion 2011 (ポリグルタミン変性蛋白質に対する品質管理)

Yonashiro et al. PNAS 2012 (ミトコンドリアの移動調節と微小管の品質管理)

Sugiura et al. Mol Cell 2013 (Mfn2 を介した MAM 形成機構)

Nagashima et al. Life Sci Alliance 2019 (生体内の MAM 構造の 3 次元解析)

Takeda et al. EMBO J 2019 (Ire1 を介した小胞体ストレス応答の調節)

Matsuno et al. J. Biochem 2020 (下垂体前葉障害による成長ホルモン低下と小人症)

Takeda et al. Commun Biol 2021 (アルツハイマー病の分子病態への関連)

Siiba et al. EMBO R 2021 (パーキンソン病の分子病態への関連)



## タンパク質栄養が脳機能へ及ぼす影響とアミノ酸組成物摂取による効果

北村明彦<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>味の素株式会社 バイオ・ファイン研究所)

タンパク質摂取が高齢者の脳機能維持に重要であることが報告されているが詳細な関係は分かっていない。我々は、高齢者におけるタンパク質摂取と脳機能や認知症病理との関係を明らかにすべく、老齢マウスや認知症モデルマウス (rTg4510) を用い、低タンパク質飼料 (LPD) が及ぼす影響を検討し、それに対するアミノ酸組成物の有効性を評価した。60 週齢の C57BL/6J マウスに LPD を最大 2 カ月間供与すると、学習記憶指標の低下や焦燥・多動指標の増加といった神経行動学的な異常を呈し、血漿および脳内アミノ酸、脳内神経伝達物質の濃度低下を認めた<sup>1)</sup>。また、3 カ月齢の rTg4510 に LPD を 3.5 か月間供与すると大脳皮質萎縮が有意に悪化した。これらの結果からタンパク質構成成分であるアミノ酸に注目し、脳移行性の高いアミノ酸を中心とした組成物「Amino LP7」を構築した。LPD 供与老齢マウスに「Amino LP7」を反復経口投与すると、神経行動学的な異常や脳内神経伝達物質の低下の抑制がみられた<sup>1)</sup>。また、rTg4510 に反復経口投与すると、通常飼料および LPD 供与の両方において、大脳皮質萎縮を有意に抑制した。本研究によりタンパク質欠乏が脳機能や認知症病態を悪化させる可能性が考えられた。そして、特定の必須アミノ酸組成物「Amino LP7」の摂取が、脳機能維持や認知症病態に伴う神経変性の抑制に有効である可能性が示唆された。今回、これらの結果を受けて実施した、中年および高齢者の「Amino LP7」摂取による認知機能と社会交流に及ぼす影響の人試験結果<sup>2)</sup>についても、併せて紹介したい。

### 参考文献

1. Sato H, et al., (2020) Protein Deficiency-Induced Behavioral Abnormalities and Neurotransmitter Loss in Aged Mice Are Ameliorated by Essential Amino Acids. *Front. Nutr.* 7:23. doi: 10.3389/fnut.2020.00023
2. Suzuki H, et al., (2020) Intake of Seven Essential Amino Acids Improves Cognitive Function and Psychological and Social Function in Middle-Aged and Older Adults: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Front. Nutr.* 7:586166. doi: 10.3389/fnut.2020.586166

## セッション 3

老化促進分子を標的とした次世代の加齢性疾患治療法開発に向けた歩み

清水逸平

新潟大学大学院医歯学総合研究科 循環器内科学 先進老化制御学講座

老化のプロセスで最も謎である点は、様々な特性を有した臓器が、ほぼ同じ時相で加齢に伴い機能低下をきたす点にある。血管は酸素及び代謝物質を送達し、臓器の恒常性維持に不可欠な要素である。そのため、血液中に存在する何らかの分子や代謝物質が加齢同期の中心的役割を担い、かつ、老化に伴う病的側面を促進している可能性、が想定される。そこで私は、**老化および加齢性疾患に伴い上昇し、老化形質を促進する「老化促進代謝物質(Senometabolite)」**を同定し、その病的意義を明らかにしたいと考えた。また、加齢が臓器横断的に同期する現象を「**加齢同期 (Sync-aging)**」という概念で捉え、老化促進代謝物質が加齢同期の中心的役割を担うメカニズムを解明したいと考えるにいたった。老化個体及び心不全症例の血漿を用いてメタボローム解析を行ったところ**トリメチルアミン-N-オキシド(TMAO)**という代謝物質が増加することが明らかになった。TMAO は心筋細胞のミトコンドリア機能不全を惹起することで心不全やサルコペニアの病態が増悪することもわかった。様々な検討の結果 TMAO は老化促進代謝物質としての役割を担う可能性が強く示唆されている。さらに検討を行ったところ、老化に伴い全身臓器の線維化を促進するたんぱくが血液中で増加することもわかり、「**老化促進タンパク(Senoprotein)**」と定義した。拡張不全型心不全、心房細動、慢性腎障害は加齢と共に罹患率が上昇する疾患であり、これらの病態で我々が注目する **Senoprotein** が上昇し病態を負に制御することが明らかになりつつある。そこで、これらの疾患を加齢関連線維性疾患と包括的に定義し疾患横断的治療法の開発に向けたプロセスを展開している。本発表の機会を通して、加齢同期及び老化促進分子 (**Senocules**)、これらを標的とした治療法開発の可能性について考えてみたいと思う。

## Keap1-Nrf2 経路をターゲットした腎疾患治療戦略

長洲 一<sup>1</sup>, 柏原直樹<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>川崎医科大学 腎臓・高血圧内科学)

Nrf2 (NF-E2-related factor 2) は生体恒常性維持に働く重要な転写因子として知られている。通常状態では Keap1 (Kelch-like ECH-associated protein 1) と結合しており、ユビキチン化および分解制御されている。Keap1 は、細胞が内外から毒物 (親電子性分子のことが多い) や活性酸素種に曝露されると、Keap1 分子内のシステイン残基のチオール基を酸化修飾され Nrf2 との結合が減弱する。遊離・蓄積した Nrf2 は核内移行し抗酸化遺伝子群の発現へ関与する。

これらの作用を期待し Nrf2 活性化薬の開発が行われた。Bardoxolone methyl(RTA402)はその1つである。腎疾患への応用が期待され行われた糖尿病性腎臓病患者を対象にした BEAM 試験では、eGFR の増加効果が示された。しかしながら 2 型糖尿病を合併する CKD を対象とした第Ⅲ相試験は、心不全の増加のため、中断となっている。一方で post-hoc 解析でやはり GFR の増加作用が確認されている。

このように Nrf2 活性化による腎保護作用に期待が集まるが、その機序は不明であり、基礎的知見の集積が待たれる。本日は、①ミトコンドリア保護効果、②抗炎症採用について解説する。

我々はネフローゼモデル (ICGN マウス) を用いた基礎的検討を行い報告している。RTA402 はげっ歯類には毒性が強く使用が困難なため RTA402 のアナログ製剤である dh404(以下、Nrf2 活性化薬とする)を用いて検討を行った。

高度蛋白尿と腎間質の炎症・線維化をきたす腎不全モデルである ICGN マウスでは、その障害機序として高度な蛋白尿の漏出により、近位尿細管では free fatty acid の過剰負荷が加わる。その結果、近位尿細管のアポトーシスにより尿細管間質病変の形成と腎機能障害が進行する。この過程でミトコンドリア障害が重要な役割を担う。実際、尿細管上皮細胞のミトコンドリア呼吸鎖機能の低下を示すのみならず、尿細管ミトコンドリア構造的障害、特にクリステ破壊や小型ミトコンドリアなどが増加を認める。Nrf2 活性化薬はこれらのミトコンドリアの構造的破壊と共に機能改善をきたすことが示された。実際、in vitro では、ヒト近位尿細管細胞に対してアルブミン負荷によりミトコンドリア由来活性酸素種の産生が起こるが、Nrf2 活性化薬により抑制された。以上のことから、Nrf2 活性化薬は、ミトコンドリア活性酸素種の制御により尿細管細胞の保護効果を発揮した可能性が示唆された。

今後、本薬剤のみならず Nrf2 活性化による腎保護効果は未だ不明な点が多い。基礎と臨床の両輪が揃った時、真に有用な薬剤として使用が可能ではないかと考えている。

## レドックス制御因子セレノプロテインPの発現制御と疾患

齋藤芳郎<sup>1</sup>

(<sup>1</sup> 東北大学・院・薬学)

必須微量元素である“セレン”は反応性が高く、強い毒性も知られる元素だが、生体はその特性をレドックス制御に活用している。セレンは主にセレノシステイン (Sec : システインの硫黄がセレンに置き換わったアミノ酸) の形でタンパク質中に含まれる。Sec は終止コドンの一つ UGA でコードされており、翻訳されうる 21 番目のアミノ酸と呼ばれる。Sec を含むタンパク質は“セレノプロテイン”と総称され、グルタチオンペルオキシダーゼやチオレドキシシン還元酵素など、抗酸化システムやレドックス制御において要となるタンパク質に含まれる。セレン欠乏に伴うセレノプロテインの減少は、酸化ストレスが関与する様々な障害を誘導することが知られる。一方で、近年過剰なセレノプロテインと疾患との関わりも複数報告されるようになった。

血漿中に存在する主要な Sec 含有タンパク質セレノプロテインP (SeP) は主に肝臓で合成され、血漿中に分泌される。SeP は各組織にセレンを運ぶ機能を有し、ApoER2 や LRP1 などのリポタンパク質受容体を介して細胞に取り込まれる。肝臓はセレン代謝における中心的な役割を担っており、肝臓の SeP 発現異常は全身の抗酸化システム・レドックス制御に大きな影響を及ぼす。近年、高血糖・高脂肪に伴う SeP の発現増加がインスリン抵抗性やインスリン分泌を悪化することが明らかとなり、過剰 SeP は 2 型糖尿病における“悪玉”であることが分かってきた。SeP の細胞内取り込みおよびセレン運搬作用を抑制する中和抗体は、糖尿病モデルマウスにおいて糖代謝改善効果を示している (Nature Commun 2017)。本発表では、肝臓におけるセレン代謝機構について解説し、高血糖に伴う SeP 増加機構について述べる。さらに、現在我々が進めている東北メディカルメガバンク機構と連携した地域住民・三世代コホート研究について、“SeP を基軸とした疾患予測システムの確立”に向けた取り組みを紹介する。以上、SeP の発現上昇と代謝異常・疾患について、レドックスバランスとの関連性から議論する。

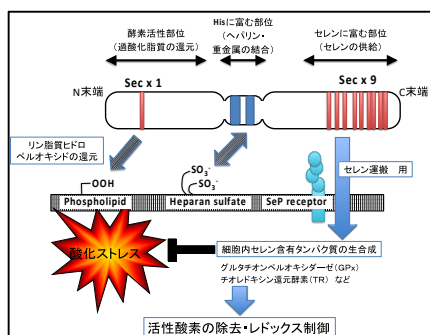


図 セレノプロテインPの構造と機能

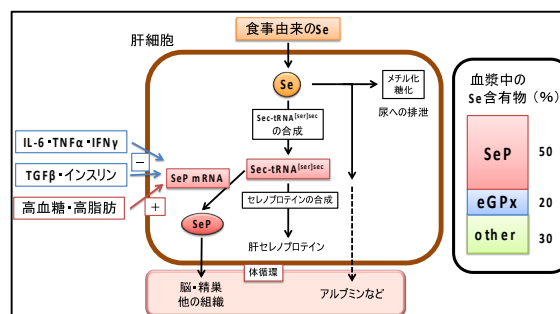


図 肝臓における SeP 発現制御機構

## セッション4

抗酸化酵素 GPx 4 が制御するフェロトーシスとリポキシトーシス関連疾患

今井 浩孝<sup>1,2</sup>

(<sup>1</sup>北里大学薬学部衛生化学, <sup>2</sup>AMED-CREST)

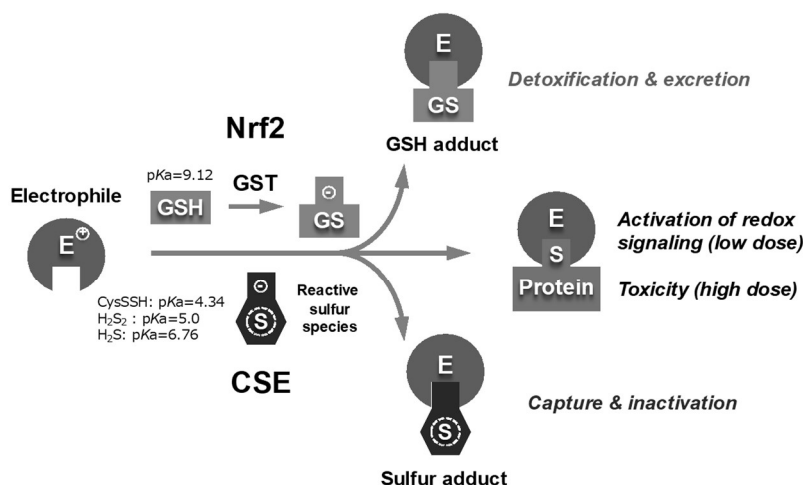
## 親電子ストレスとそれに対する生体応答・防御システム

熊谷嘉人

(筑波大学医学医療系)

ヒトは生活環境、ライフスタイルおよび食生活を介して、様々な親電子物質に日常的に曝露されている。親電子物質は分子内に電子密度の低い部位を有し、タンパク質の求核置換基と共有結合して付加体を形成する。細胞内には解離性チオール基を有するセンサータンパク質、およびそれが負に制御する応答分子(キナーゼや転写因子)からなる、レドックスシグナル伝達経路が複数報告されている。我々は種々の環境中親電子物質がセンサータンパク質 (PTP1B、Keap1、HSP90 および PTEN) の解離性チオール基に共有結合することで本活性を阻害し、その結果、応答分子 (EGFR、Nrf2、HSF1 および Akt) を活性化させることを明らかにした。また、曝露量の増加に伴い、当該物質の非特異的な細胞内タンパク質の化学修飾により毒性を生じることも示した。

これまで親電子物質の解毒・排泄にはグルタチオン付加体生成が重要であることが知られているが、我々はメチル水銀、ナフトキノン類およびカドミウムのような環境中親電子物質が活性イオウ分子 (RSS) で捕獲・不活性化され、イオウ付加体に変換されることを見出した。さらに、転写因子 Nrf2 および RSS 産生酵素 cystathionine  $\gamma$ -lyase (CSE) の遺伝子欠損マウスを用いて検討した結果、Nrf2 および CSE は親電子ストレスを並列的に制御していることを示した。



Role of Nrf2 and CSE in protection against electrophilic stress



## たばこ製品と生物評価方法

大原 海<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>日本たばこ産業株式会社)

昨今、「電子たばこ」や「加熱式たばこ」については、使用時にたばこ葉の燃焼を伴わないことから、成人のお客様にとって喫煙に伴う疾病のリスクを低減させる選択肢になる可能性がある、という科学的認識が広まりつつあります。そのため、JT グループでは喫煙に伴う健康リスクを低減させる可能性のある製品を「リスク低減製品」と呼んでいます。

本報告では、JT グループ内での従来のたばこ製品とリスク低減製品に関する生物評価方法の概要（臨床研究）、および近年報告された研究内容についてご紹介します。加えて、新たなアプローチとして AI 手法を活用した報告についてもご紹介します。

サテライトシンポジウム

**超硫黄分子が加速するレドックスバイオロジーの  
パラダイムシフト**

Supersulfide-driven Paradigm Shift in Redox Biology

## ミトコンドリア機能と共役する超硫黄代謝

岸野明洋<sup>1</sup>, 村上昌平<sup>1</sup>, 関根弘樹<sup>1</sup>, 赤池孝章<sup>2</sup>, 本橋ほづみ<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>東北大学加齢医学研究所遺伝子発現制御分野,

<sup>2</sup>東北大学大学院医学系研究科環境医学分野)

超硫黄分子メタボロミクス

居原 秀

(大阪府立大学理学)

# 還元反応の場としての小胞体

潮田 亮<sup>1,2</sup>

(<sup>1</sup>京都産業大学生命科学部, <sup>2</sup>京都産業大学タンパク質動態研究所)

細胞内小器官の一つである小胞体は、リボソームから合成された分泌・膜タンパク質のフォールディングの場とされ、様々な分子シャペロンおよび酸化異性化酵素によって、そのフォールディングを介助している。タンパク質成熟のためのジスルフィド結合形成は、小胞体内腔の酸化的環境と酸化酵素 ERO1-PDI 複合体をハブとした酸化ネットワークによって有利に進み、その酸化的環境がいかに形成されるかが小胞体レドックス研究の焦点となっていた。一方、小胞体における還元反応の生物学的意義は長年不明とされてきた。我々は小胞体でジスルフィド還元酵素として働く ERdj5 を世界で初めて同定し、その還元活性がタンパク質品質管理・カルシウムイオン制御に寄与し、小胞体恒常性維持に重要であることを次々と明らかにした。今回、小胞体内腔のジスルフィド還元反応の意義を解説し、酸化的環境とされてきた小胞体で還元環境が構築されるメカニズムに迫る。

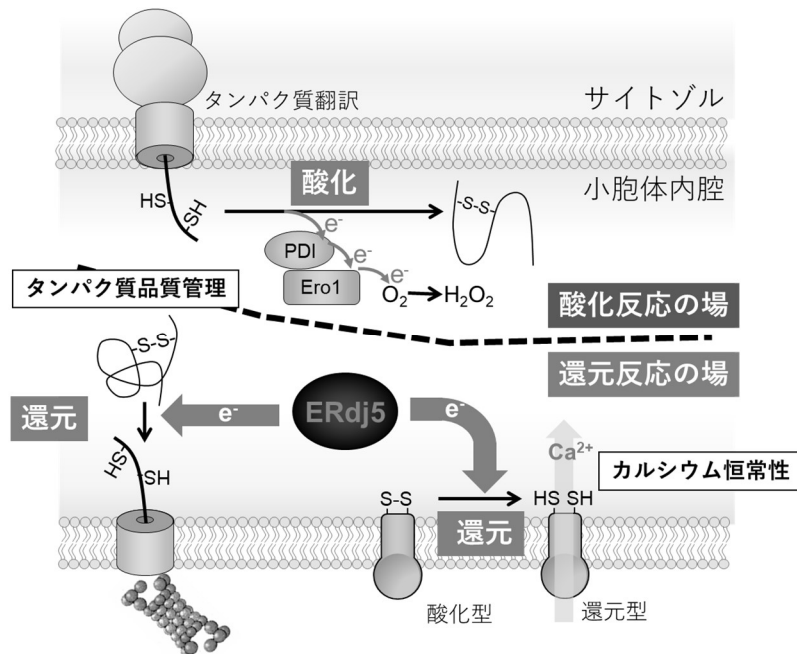


図. ERdj5 を中心とした還元反応の場を介しての小胞体

光合成電子伝達系を調節するイオン輸送体と硫黄分子の解析

辻井 雅、石丸 泰寛、魚住 信之  
(東北大学大学院 工学研究科)

## 活性イオウによる自然炎症の制御機構

澤 智裕

(熊本大学大学院生命科学研究部微生物学講座)

パターン認識受容体 (Pattern recognition receptors; PRRs) は体内に侵入した異物を分子パターンとして認識し、炎症・免疫応答の活性化を介して異物の排除に関わる重要な役割を担っている。膜結合型の PRRs である Toll 様受容体 (TLRs) は主に NF- $\kappa$ B 経路および IRF-1 経路の活性化を通じて炎症性サイトカインや I 型インターフェロンを産生する。システインパーサルフィド (Cys-SSH) は、システインのチオール側鎖 (Cys-SH) に、さらに過剰なイオウ原子 (S) が付加したアミノ酸誘導体である。システインパーサルフィドは、グルタチオンパーサルフィド (GSSH) やタンパク質パーサルフィド (Prot-SSH) など多彩な分子形態で細胞内に存在する。パーサルフィドは元のチオールにわずかに 1 つのイオウ原子が付加しただけにも関わらず、その還元力や求核性が著しく高まっており、活性酸素を強力に分解する「活性イオウ」として重要な役割を担っている。我々は活性イオウが PRR シグナルを制御し、炎症応答の調節に関わることを見出した (Cell Chem Biol., 2019)。さらにごく最近、PRR シグナルとカップルしたインフラマソームの活性化制御に活性イオウが関わる可能性がわかってきた (未発表データ)。本講演では、活性イオウによる PRR シグナルおよびインフラマソーム制御とストレス応答の関わりについて、我々の成果を報告する。

Cover Photos  
The Milky Way around Sagittarius and Orion constellation  
By H. Suganuma (KAGOME)

Cover Design  
FOTOJET

## 第1回 レドックス R&D 戦略委員会シンポジウム 要旨集

---

令和3年2月18日 発行

編集・発行人 一般社団法人レドックス R&D 戦略委員会  
弘前大学大学院医学研究科分子生体防御学講座内  
〒036-8562 青森県弘前市在府町5  
TEL 0172-39-5512 / FAX 0172-39-5157  
redox@hirosaki-u.ac.jp



印刷所 やまと印刷株式会社

〒036-8061 青森県弘前市大字神田4丁目4-5

---