

＜教育講演 (2)－2＞

Keap1-Nrf2 ストレス応答系による病態制御

山本 雅之

(臨床神経 2012;52:861)

Key words : Keap1, Nrf2, 酸化ストレス

生体は、様々な環境の変化に対応して必要な酵素群を適切なタイミングで発現させる仕組みを持っている。なかでも、中枢神経系のような、酸素消費率が高く活性酸素を産生しやすい細胞群からなり、しかもストレスを受けた際にそれらを分裂させて障害を取り除く機構を持たない臓器では、酸化ストレスに対抗するために生体防御系の遺伝子発現が巧みに制御されていることが容易に推測できる。私たちは先に、生体が毒物や活性酸素に暴露された際には、様々な解毒酵素・抗酸化酵素の遺伝子発現が転写因子 Nrf2 により誘導されること、一方、ストレスのない環境では、Nrf2 活性は Keap1 により恒常的に抑制されていることを発見した。Nrf2 は、非常に代謝回転の速い蛋白質であり、非ストレス時には Keap1 分子により捕獲され、Keap1 とユビキチン結合 (E3) 酵素 Cul3 との複合体によるユビキチン化を経て、プロテアソーム経路により分解される。しかし、親電子性物質や活性酸素の刺激を感知すると、Nrf2 は Keap1 による抑制から逃れて核移行し、抗酸化剤応答配列を介して解毒酵素や抗酸化酵素群の遺伝子発現を活

性化する。最近、Nrf2 および Keap1 遺伝子欠失変異マウスの解析から、Keap1-Nrf2 制御系が種々の疾患の病因に深く関与することが明らかとなった。神経系においては、現在までに、脳虚血・再還流障害や神経毒などに対する神経保護に Nrf2 の活性化が関与していることがみだされておき、その他の神経疾患などへの関与の証拠も蓄積し始めている。多発性硬化症の治療に向けて Nrf2 誘導剤が試されている。興味深いことに、Nrf2 と Keap1 の点変異・機能障害は、全身のがん細胞で高率に発見される。がん細胞は Nrf2 系をハイジャックすることにより、自らの防御機構の強化に活用していることが伺える。今後、活性酸素種に対する生体防御機構の基本原則の一端が解明され、それが個体の恒常性維持において、また、疾患発症において、いかなる貢献を果たしているのかが明らかになるものと期待される。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

Abstract

Pathophysiological regulation of cellular stress response by Keap1-Nrf2 system

Masayuki Yamamoto, M.D., Ph.D.

Tohoku University Graduate School of Medicine and School of Medicine

(Clin Neurol 2012;52:861)

Key words: Keap1, Nrf2, Oxidative stress