

## 日産科学賞業績の概要

研究題目： 生体の環境適応・応答の分子機構の解明  
Molecular Basis of the Environmental Response and Adaptation

山本 雅之（東北大学大学院医学系研究科 教授）

（1954年9月27日生まれ；53才）

### 略歴

1979年3月 東北大学医学部 卒業  
1983年3月 東北大学大学院医学研究科 修了（医学博士）  
1983年10月 アメリカ合衆国 ノースウエスタン大学 博士研究員  
1991年1月 東北大学 医学部 講師（医化学講座）  
1995年4月 筑波大学 先端学際領域研究センター 教授（分子発生生物学）  
1998年4月 未来開拓学術研究推進事業「遺伝性発現制御ネットワーク」プロジェクト  
「環境応答の遺伝子発現制御機構」プロジェクトリーダー  
2002年4月 筑波大学 大学院医学研究科 研究科長  
科学技術振興機構・戦略的創造研究推進事業「環境応答プロジェクト」研究総括  
2004年7月 John's Hopkins University Adjunct Professor  
2007年1月 東北大学 大学院医学系研究科 医化学分野 教授/ 東北大学 総長特任補佐  
2007年4月 東北大学 大学院医学系研究科 副研究科長/ 医学部 副学部長（研究・教育担当）  
大学院教育改革特別プログラム「多層的かつ双方向性の大学院教育実質化」代表  
2008年4月 東北大学 大学院医学系研究科 研究科長/ 医学部 学部長

### 業績の概要

動物は、植物由来の炭水化物と大気中の酸素を体内に取り込んで、エネルギーを得ています。一方、酸素により鉄が錆びていくように、酸素は生体にとっていたみの原因になる重大な環境ストレスです。また、植物は「親電子性物質」と総称される毒物を産生して、動物による捕食から逃げていますが、逆に動物にとっては、これらは効率的に解毒しなければならぬ物質です。動物は酸素の良いところだけを使い、酸素に由来するストレスは抑え込むメカニズムを進化させてきました。また、親電子性物質に対する効率的な解毒機構も獲得してきました。これらの生体防御機構は、近年の産業化社会発展に伴い環境中に排出されるようになった化学物質に対する生体応答にも重要な貢献をしています。生体がどのようなメカニズムで酸素や親電子性物質の毒性に応答しているのかを正確に理解することは、効果的な生体防御の構築のためにも重要ですが、同時に、生体防御機構の破綻に由来する種々の病態解明のためにも必須です。

東北大学医学系研究科の山本雅之教授らの研究チームは、転写因子 Nrf2 とセンサー分子 Keap1 を発見し、これらの因子が、環境ストレスに対する生体防御の分子基盤を形成していることを実証しました。また、Nrf2-Keap1 制御系による遺伝子発現制御の分子機構やその生理的意義を、分子レベルと個体レベルでの包括的な解析を通して解明しました。

山本教授らは、Nrf2 遺伝子欠失マウスでは種々の生体防御遺伝子の発現が著明に減少していること、すなわち、Nrf2 が生体防御遺伝子群の転写活性化に重要な貢献をしていることを実証しました。細胞が親電子性物質や活性酸素などのストレスに曝されると、転写因子 Nrf2 が蓄積し、抗酸化剤応答性配列（ARE）と呼ばれる制御配列に結合して、一群の生体防御酵素群の遺伝子の発現を活性化します。Nrf2 により制御される遺伝子群には、親電子性物質を直接解毒化するグルタチオン S-トランスフェラーゼやキノンオキシドレダクダーゼなどの解毒酵素群、また、酸化ストレス防御に働くチオレドキシシンやチオレドキシシン還元酵素などをコードする遺伝子が含まれます。実際に、Nrf2 遺伝子欠失マウスは、アセトアミノフェンやディーゼル微粒子暴露などに対して高い感受性を示しますので、すなわち、Nrf2 が生体防御機構の制御の中核を担う重要な転写因子であることが理解されます。

山本教授らは、親電子性物質や酸化ストレスが Nrf2 を活性化するメカニズムに関する研究を通して、新規分子 Keap1 を発見しました。Keap1 は Nrf2 を速やかにユビキチン化し、プロテアソームを介して分解しますが、一方、細胞を活性酸素や親電子性物質で処理すると、この Keap1 による Nrf2 分解は抑制されます。すなわち、ストレスによる Nrf2 活性誘導の本質は、Keap1 抑制からの「脱抑制」なのです。この

ように、細胞は恒常的に Nrf2 を合成しては分解するというメカニズムを採用していますが、この不経済なメカニズムの利点は、細胞はストレスに出会うと分解を止めることにより素早く Nrf2 量を増加させ、標的遺伝子を活性化できること、すなわち、極めて迅速な応答機構の獲得にあります。

山本教授は、Keap1-Nrf2 制御系が親電子性物質や酸化ストレスを感知するメカニズムとして、システイン (Cys) 残基修飾を介した Keap1 の立体構造変換モデルが有力であると考えています。Nrf2 は2つの結合モチーフ (DLG と ETGE) を介して Keap1 と結合しますが、その2つの結合モチーフ間にはユビキチン化されるリジン残基が存在しています。Nrf2 が、両方の結合モチーフを用いて Keap1 に結合すると、両端が固定されるので、中央にあるリジン残基が効率よくユビキチン化されます。一方、Cys 残基が修飾されると、Nrf2-Keap1 複合体全体の立体構造変換が起こり、結合親和性が弱い DLG モチーフが Keap1 から離れ、その結果、Nrf2-Keap1 複合体はユビキチン化反応に十分な距離や位置関係を維持できなくなり、Nrf2 分解が止まるものと考えられます。最近、この「蝶番と門」モデルを支持する証拠が数多く蓄積しはじめています。

ところで、Nrf2 の強力な誘導剤は、ブロッコリー新芽やローズマリーなどに多く含まれ、昨今の健康食品ブームに影響されて注目を集めています。また、創薬の観点から見ると、Keap1 を標的とする薬剤は、Nrf2 を活性化させることにより発癌予防や抗炎症作用などの効果を発揮することが期待されます。実際に、肝細胞特異的な Keap1 欠損マウスでは、Nrf2 の恒常的活性化が観察され、同マウスはアセトアミノフェンに対して高度に耐性です。したがって、今後、Keap1-Nrf2 システムを標的にした創薬の可能性があるものと思います。一方、最近、ヒト肺癌細胞における Keap1 の体細胞変異が同定されました。Keap1 分子に変異を獲得し、Nrf2 を恒常的に活性化することが、癌細胞の発展に有利に働くことが示唆されます。すなわち、癌細胞は Nrf2 経路をハイジャックして、抗癌剤への耐性獲得など悪性度を増している様子です。

山本教授の研究プロジェクトは、解毒酵素やその遺伝子自体の解析ではなく、それらの発現誘導機構の一般を制御する転写因子の活性化機構の解明に焦点を絞り、実際に外来異物を感知するセンサー分子の同定した点、また、動物個体を用いた実験系で捉えた生物現象を出発点にして、その制御機構を分子レベルに掘り下げて解析し、さらに、そこで明らかになった素反応を再び個体レベルに戻して検証するというアプローチを活用している点で、現代分子生物学のフロンティアを形成しています。本研究により、外来異物あるいは内在性活性酸素種に対する応答の基本原理の一端が解明され、それが個体の適応・応答機構全体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ます。

## 参考論文

### 総説論文

1. Nrf2-Keap1 defines a physiologically important stress response mechanism. Motohashi H and Yamamoto M. *Trends Mol Med* 10, 549-557 (2004)
2. 「親電子性物質応答の分子機構」伊東 健, 山本雅之 *生化学* 76, 339-348 (2004)
3. Nrf2-Keap1 regulation of cellular defense mechanisms against electrophiles and reactive oxygen species. Kobayashi M and Yamamoto M. *Adv Enz Regl* Elsevier Science BV, New York, vol 46, pp 113-140 (2006)

### 原著論文

1. Keap1 represses nuclear activation of antioxidant responsive elements by Nrf2 through binding to the N-terminal Neh2 domain. Itoh K, Wakabayashi N, Katoh Y, Ishii T, Igarashi K, Engel JD and Yamamoto M. *Genes Dev.* 13, 76-86 (1999)
2. Positive or negative MARE-dependent transcriptional regulation is determined by the abundance of small Maf proteins. Motohashi H, Katsuoka F, Shavit J, Engel JD and Yamamoto M. *Cell* 103, 865-875 (2000)
3. Keap1-null mutation leads to postnatal lethality due to constitutive Nrf2 activation. Wakabayashi N, Itoh K, Wakabayashi J, Motohashi H, Noda S, Takahashi S, Imakado S, Kotsuji T, Ohtsuka F, Roop DR, Harada T, Engel JD and Yamamoto M. *Nature Genetics* 35, 238-245 (2003)
4. Structural basis for defects of Keap1 activity provoked by its point mutations in lung cancer. Padmanabhan B, Tong KI, Ohta T, Nakamura Y, Scharlock M, Ohtsuji M, Kang M-I, Kobayashi A, Yokoyama S, and Yamamoto M. *Mol. Cell* 21, 689-700 (2006)
5. Different Electrostatic potentials define ETGE and DLG motifs as hinge and latch in oxidative stress response. Tong KI, Padmanabhan B, Kobayashi A, Shang C, Hirotsu Y, Yokoyama S, and Yamamoto M. *Mol Cell Biol* 27, 7511-7521 (2007)