

平成30年2月27日

報道関係者各位

国立大学法人 筑波大学

生活習慣病の原因となる小胞体ストレスを緩和するしくみ
～Nrf2 システムの活性化～

研究成果のポイント

1. 糖尿病や神経変性疾患などの生活習慣病の原因と考えられている小胞体ストレス^{注1)}によって、Nrf2 システム^{注2)}が活性化されることを、ゼブラフィッシュ^{注3)}の変異体を用いて実証しました。
2. Nrf2 活性化剤により、小胞体ストレスが緩和されることを明らかにしました。
3. 小胞体ストレスが関連するヒト生活習慣病の予防に Nrf2 活性化食品成分が有効である可能性が示されました。

国立大学法人筑波大学 医学医療系 小林麻己人講師らの研究グループは、ヒト糖鎖形成異常症の原因遺伝子PMM2の突然変異ゼブラフィッシュを単離解析し、酸化ストレスや発がん物質の消去に機能するNrf2システムが小胞体ストレスで活性化されることを動物レベルで実証しました。

小胞体ストレスは酸化ストレスと並び、糖尿病や神経変性疾患などの生活習慣病の原因と考えられています。PMM2はN型糖鎖付加に必須の酵素で、変異すると正しい糖タンパク質ができにくくなり、小胞体ストレスを発症することがわかりました。さらにこの小胞体ストレスにより、Nrf2経路が活性化する過程も明らかにしました。小胞体ストレスに対するNrf2システムの機能をNrf2活性化剤及びNrf2突然変異ゼブラフィッシュを用いて調べたところ、Nrf2システムの活性化が小胞体ストレスの緩和につながるわかりました。Nrf2を活性化する食品としては、ブロッコリースプラウトなどが知られています。Nrf2システムが酸化ストレスのみならず小胞体ストレスの緩和にも有効であることから、Nrf2活性化食品の摂取が生活習慣病の予防に有用であることが期待されます。

本研究の成果は、2018年2月22日付で「Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America」オンライン速報版で公開されました。

* 本研究は、文部科学省 科学研究費補助金 新学術領域研究「突然変異ゼブラフィッシュを用いたタンパク質社会の秩序維持とその破綻の研究」(平成20年～21年度)、挑戦的萌芽研究「小胞体ストレスによる病態発症とその防御策探究」(平成22-23年度)、基盤研究(C)「小胞体ストレス応答におけるNrf2システムの活性化:役割とメカニズムの解明」、基盤研究(C)「老年学モデルとしてのゼブラフィッシュ活用の試み」(平成26～30年度)、及び、山崎香辛料振興財団 平成28年度研究助成、公益財団法人小柳財団 平成28年度研究助成によって実施されました。

研究の背景

酸化ストレスによるDNAやタンパク質などの生体高分子の傷害は、ガンや糖尿病などの生活習慣病を引き起こす素因になると考えられています。Nrf2システムは、細胞に蓄積した酸化ストレスにより活性化し、これを消去するために種々の生体防御遺伝子群を一斉に発現誘導するストレス応答型転写制御機構です。Nrf2システムに問題が生じると、早老症が発症したり生活習慣病になりやすくなるなどの報告があります。そのため、Nrf2システムは予防医療における鍵機構と見なされるようになりました。

本研究グループは、モデル動物ゼブラフィッシュを用いてNrf2システムの制御機構を調べ、その過程で外来ストレスがない状況でNrf2システムが自発的に活性化する突然変異系統の単離に成功しました(文献1)。これらの系統は、突然変異により何らかの内在性ストレスが生じ、その結果としてNrf2システムが活性化されていると推測されました。今回の研究では、その一つit768系統の責任遺伝子を特定し、どのような内在性ストレスが活性化されているのか、また、なぜNrf2システムが活性化されるのかの解明を試みました。

研究内容と成果

染色体マッピングを駆使した遺伝子クローニングの結果、it768系統の責任遺伝子は、ヒト糖鎖形成不全症PMM2-CDG^{注4)}の原因遺伝子でもあるホスホマンノムターゼ2(PMM2)であることを明らかにしました。さらにit678系統幼魚では、小胞体ストレスが亢進することでNrf2システムが活性化されていることがわかりました。小胞体ストレスは、酸化ストレスと並んで各種生活習慣病の原因と考えられている内在性ストレスです。PMM2はN結合型糖鎖付加に必要な酵素です。it768変異幼魚では糖タンパクの異常が実際に観察されたことから、小胞体ストレスが発症していると予想されました(参考図左)。Nrf2システムは、ブロッコリースプラウトに含まれるファイトケミカル・スルフォラファン^{注5)}の処理により強力に活性化されることが知られています。it768変異幼魚をスルフォラファン処理すると、Nrf2システムがさらに活性化され、小胞体ストレスが緩和されることがわかりました(参考図右)。以上、本研究の成果により、Nrf2システムは小胞体ストレスにより活性化し、ストレスの緩和に貢献することが明らかとなりました。

今後の展開

本研究の成果により、Nrf2システムが小胞体ストレスによって活性化されることはわかりましたが、どのような仕組みで活性化されるかという謎は解けていません。また、Nrf2システムの活性化が小胞体ストレスの緩和につながることは示せましたが、どのような機構により小胞体ストレスを緩和するのも明らかにできていません。今後はこれらの謎を解き明かし、小胞体ストレスが関連する生活習慣病の予防につなげたいと考えています。また本研究では、希少難治疾患であるヒト糖鎖形成不全症PMM2-CDGの疾患モデル動物を開発できました。これがPMM2-CDGの治療法開発に活用できればと期待しています。

参考図

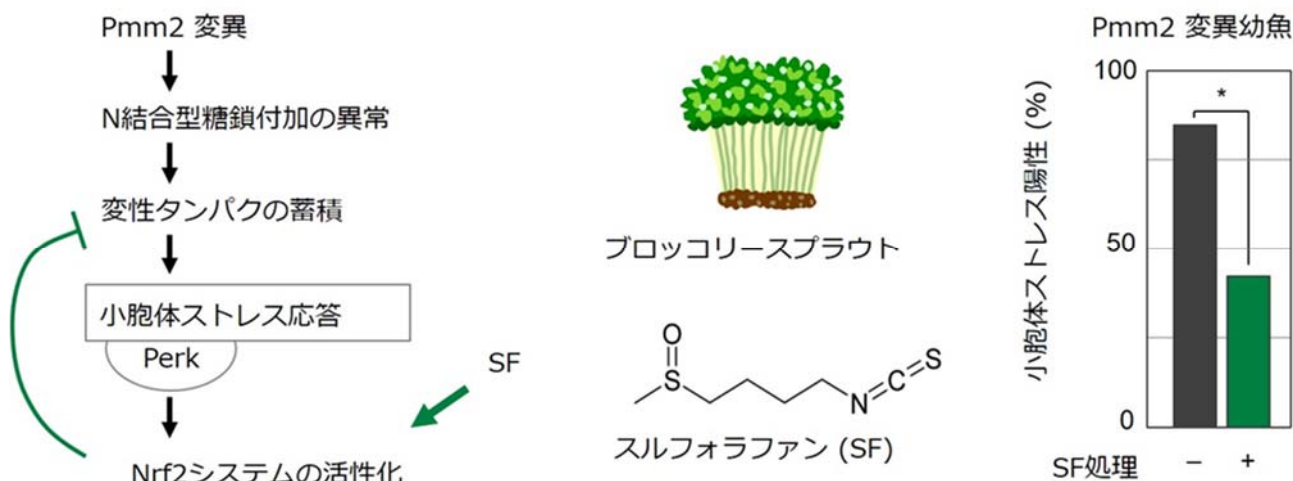


図 Pmm2 変異幼魚では N 結合型糖鎖付加の異常が起こることで、変性タンパクが蓄積して小胞体ストレスを発症していました。この時、細胞は小胞体ストレスに応答し、Perk 経路を介して Nrf2 システムを活性化していました。ブロッコリースプラウトに含まれる Nrf2 活性化剤スルフォラファンを処理して Nrf2 システムをさらに活性化させると、小胞体ストレスを発症する Pmm2 変異幼魚の割合が有意に減少しました。以上の結果から、小胞体ストレスの緩和に Nrf2 活性化が有効であることが示唆されました。

用語解説

注1) 小胞体ストレス

正常な糖鎖修飾を受けられずに変性したタンパク質などが小胞体に蓄積し、その結果、細胞にストレスが生じる状態。細胞はこの小胞体ストレスに対し正常な生理機能を維持しようと応答制御機構をいくつか作動させます。これが小胞体ストレス応答と呼ばれるもので、PERK 経路はそのうちの一つです。

注2) Nrf2 システム

転写因子 Nrf2 を中心とする生体防御機構。細胞に酸化ストレスや親電子性物質が蓄積すると活性化し、その消去を行うために一連の抗酸化ストレスタンパク質や毒物代謝酵素群の遺伝子発現を誘導します。Nrf2 がなくても生存や生殖に問題はありますが、ストレスに弱い個体になることがマウスやゼブラフィッシュの研究から明らかとなっています。

注3) ゼブラフィッシュ

インド原産の小型熱帯魚。個体発生が早く胚や幼魚が透明なことから、発生学のモデル動物として実績があります。最近では創薬における毒性試験や薬効試験に活用されるようになり、ヒト疾患モデルとしても注目されています。

注4) ヒト糖鎖形成不全症 PMM2-CDG

糖鎖合成経路に関わる酵素の欠損を原因する先天性の疾患群で、PMM2-CDG はそのうち最も患者数が多い疾患。原因遺伝子はホスホマンノムターゼ 2。ほとんどの患者は乳児であり、他臓器形成不全等を起こして致死となる症例の他、精神運動発達遅滞を示し例も多い。治療法がない希少難病です。

注5) スルフォラファン

ブロッコリースプラウト(新芽)に含まれるファイトケミカル的一种。ブロッコリースプラウトは、がん予防効果がある野菜として米国ではブームにもなりました。Nrf2 システムの強力な活性化剤であることが明らかにされ、現在では国内外の企業からサプリメントとしても販売されています。

参考文献

1. Kobayashi M, et al. Mol Cell Biol.29(2):493-502、 2009.

掲載論文

【題名】 Nrf2 activation attenuates genetic endoplasmic reticulum stress induced by a mutation in the phosphomannomutase 2 gene in zebrafish
(Nrf2 の活性化はゼブラフィッシュにおいてホスホマンノムターゼ 2 遺伝子変異で自然発症した小胞体ストレスを緩和する)

【著者名】 向笠勝貴、辻田忠志、Nguyen Vu Thanh、李麗、矢木宏和、布施雄士、中島-高木やえ子、加藤晃一、山本雅之、小林麻己人

【掲載誌】 Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America
doi/10.1073/pnas.1714056115

問合わせ先

小林 麻己人(こばやし まこと)

筑波大学 医学医療系 (講師)

〒305-8575 茨城県つくば市天王台 1-1-1