

ファイトケミカル感知と生体防御機構の分子基盤

鈴木 隆 史

東北大学大学院医学系研究科 准教授

緒 言

ブロッコリースプラウトに含まれるスルフォラファンや、わさびに含まれるイソチオシアネートなど植物中に含まれる化学物質ファイトケミカル（phytochemical）は、抗酸化作用や免疫向上などの機能強化作用が見つかり、病気の予防や健康の維持に役立つと注目されている。ファイトケミカルによる抗がん作用や抗炎症作用は古くから知られていたが、その作用メカニズムは長く不明であった¹⁾。一方、これまでに私たちは、酸化ストレスや環境毒物（多くは親電子性物質）に対するストレス応答の中心的役割を担うKeap1-Nrf2系の解析を進めていた²⁾。転写因子Nrf2は酸化ストレスや異物・毒物代謝に関わる酵素群の遺伝子を統一的に制御しており、生体防御の要として働く転写因子である。Nrf2遺伝子破壊マウスを用いた解析により、スルフォラファンなどファイトケミカルによる抗酸化作用はNrf2によるものであることが明らかになった²⁻⁴⁾。Nrf2は、非ストレス刺激下ではKeap1-Cul3を構成因子とするユビキチンE3リガーゼ複合体によりユビキチン化され、プロテアソームにより迅速に分解されている⁵⁾。Keap1は、ユビキチン

リガーゼ複合体の基質認識アダプターとして機能するだけでなく、外来性ストレスのセンサー分子としても機能する。例えば、Keap1が酸化ストレス刺激を感知すると、同複合体はユビキチンリガーゼ活性を失いNrf2のユビキチン化反応は停止する。その結果、分解を免れて安定化したNrf2は核内に蓄積して、抗酸化剤応答配列（ARE）に結合し、種々の標的遺伝子の転写を活性化する（図1）。そこで、私たちは、Keap1がファイトケミカルを感知するセンサー分子であると仮説をたて、その検証に挑んだ。また、ファイトケミカルによるNrf2を介した抗炎症作用など生体防御機構の分子基盤の解明を目指した。

実験方法と結果

1: Keap1による多様なストレス感知機構の発見

私たちは、Nrf2誘導剤と高反応性のKeap1のシステイン残基に対する系統的なシステイン残基置換実験を実施した⁶⁻¹³⁾。それらのKeap1変異体分子やマウスの解析の結果、Keap1は複数のセンサーシステイン残基を使い分け、多様な刺激に対して、精密な応答をしていること

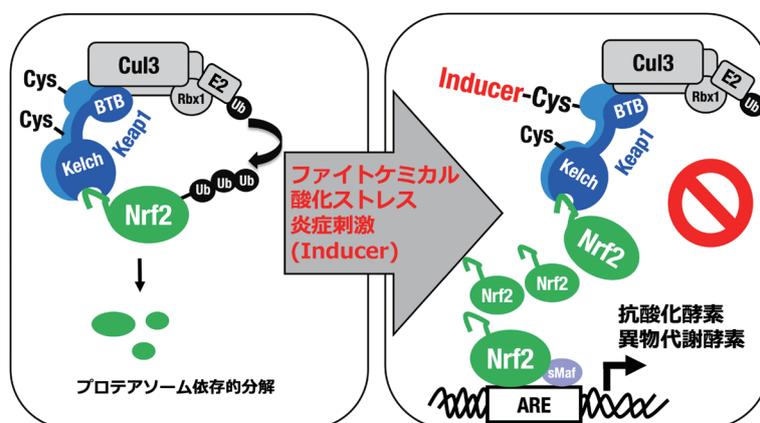


図1 Keap1-Nrf2システム

転写因子Nrf2はKeap1-Cul3複合体を介してユビキチン化を受けプロテアソーム依存的に分解抑制される。Keap1はファイトケミカル、酸化ストレス、炎症刺激などNrf2誘導剤（Inducer）を感知しNrf2分解を止める。安定化したNrf2は核蓄積しsMafとヘテロ二量体を形成し抗酸化応答配列AREを介して抗酸化酵素や異物代謝酵素などの生体防御遺伝子を活性化する。

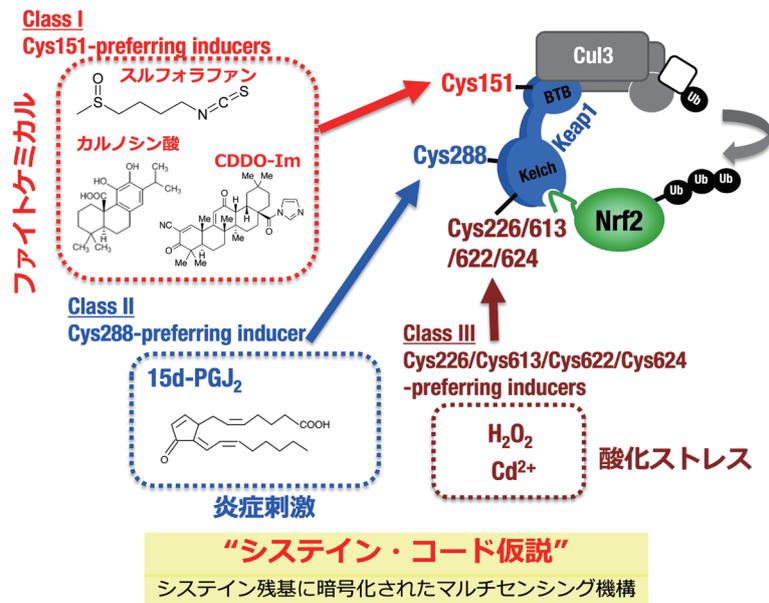


図2 Keap1による多様なファイトケミカル・ストレス感知機構“システインコード仮説”

ファイトケミカル、炎症刺激、酸化ストレスは異なるセンサーシステイン残基によって感知される。

を見出した (図2)。すなわち、スルフォラファンなどファイトケミカルはKeap1のCys151を介して感知されることを明らかにした^{7,8,11)}。一方、炎症において産生されるプロスタグランジン 15d-PGJ₂はKeap1-Cys288を介して、過酸化水素はKeap1-Cys226/613/622/624を介して感知されることを明らかにした^{8,13)}。このマルチセンシング機構はKeap1分子中のシステイン残基に暗号化されたメカニズムであることから、このメカニズムを「システイン・コード」と命名した⁹⁾。

2: Keap1-Nrf2系による生体防御機能の実証

Keap1-Nrf2系は、酸化ストレス、発がん剤、異物、炎症など様々なストレスに対して生体防御に働く¹⁴⁻²²⁾。Nrf2活性化による強力な生体防御機能の増強作用は近年大きな注目を浴びており、様々な疾患の予防・治療への応用を目指して多くのNrf2誘導剤の開発が進んでいる。私たちは、骨髄由来マクロファージを用いた解析から、Nrf2がIL-6やIL-1 β などの炎症性サイトカインを直接抑制して抗炎症に働くことを明らかにした¹⁵⁾。この成果は、広く基礎・臨床医学分野に対しても大きな影響を与えている。また、私たちは最近、現代の環境汚染が生体の免疫系を障害するメカニズムに関する考察を進め、Nrf2が環境汚染物質から広く免疫系を保護していること、一方、ダイオキシン受容体AhRが汚染物質による免疫系傷害を促進していることに気がつき、いくつかの

証拠を示しながらこの仮説を提案した^{23,24)}。さらに、JAXAと協力して、世界に先駆けてNrf2欠失マウスの宇宙旅行を実現させ、Keap1-Nrf2制御系が生体の宇宙ストレス応答に重要であること、また、宇宙マウスの解析が地上における健康長寿実現に貢献することを実証した²⁵⁻²⁹⁾。

考 察

私たちが発見したKeap1のマルチセンシングメカニズムは、複数センサー残基を使い分けるモデルメカニズムとしてセンサー研究およびバイオロジー一般に大きなインパクトを与えている。これらの研究成果は、世界中で大きく展開中のNrf2を標的としたファイトケミカル由来サプリメント・創薬開発に有益な情報を提供するものである。また、Nrf2誘導剤は糖尿病性腎症や多発性硬化症などに有効であることが多数報告されており、私たちがこれまで明らかにしてきた作用メカニズム研究は、そのさらなる開発に極めて有益な情報を提供する。Keap1-Nrf2系の分子基盤の理解を進めることは、食事から病気を予防・治療することを目指す「食医同源」の推進に寄与できるものと期待される。

要 約

ブロッコリースプラウトに含まれるスルフォラファンなど植物中に含まれる化学物質ファイトケミカルは、抗

酸化作用や免疫向上などの機能強化作用が見つかり、病気の予防や健康の維持に役立つと注目されている。ファイトケミカルによる抗がん作用や抗炎症作用は古くから知られていたが、その作用メカニズムは長く不明であった。私たちは、一連の研究成果によって、Keap1というタンパク質がこのファイトケミカルを感知することによって、転写因子Nrf2を活性化し、一群の生体防御遺伝子群を誘導する分子機構を明らかにした。この研究成果は、ファイトケミカルによる疾患予防効果の作用機序の理解を進め、サプリメント・創薬開発に有益な情報を提供するものである。

謝 辞

大変栄誉ある三島海雲学術賞を賜り、選考委員の先生方および同財団の関係者の皆さまに御礼申し上げます。また、本賞にご推薦くださいました日本生化学会前会長菊池章先生に感謝申し上げます。本研究は東北大学大学院医学系研究科医化学分野において実施されたものであり、厳しくも温かいご指導賜りました山本雅之教授をはじめとする共同研究者の皆様に深く感謝致します。

文 献

- 1) Y. Zhang, et al.: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **89**, 2399–2403, 1992.
- 2) T. Suzuki, et al.: *Trends. Pharmacol. Sci.*, **34**, 340–346, 2013.
- 3) Itoh, et al.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **236**, 313–322, 1997.
- 4) Thimmulappa, et al. *Cancer Res.*, **62**, 5196–5203, 2002.
- 5) T. Suzuki, and Yamamoto M.: *Free. Radical. Biol. Med.*, **88**, 93–100, 2015.
- 6) T. Yamamoto, et al.: *Mol. Cell Biol.*, **28**, 2758–2770, 2008.
- 7) K. Takaya, et al.: *Free Rad. Biol. Med.*, **53**, 817–827, 2012.
- 8) R. Saito, et al.: *Mol. Cell Biol.*, **36**, 271–284, 2016.
- 9) T. Suzuki and Yamamoto M.: *J. Biol. Chem.*, **292**, 16817–16824, 2017.
- 10) C. Higashi, et al.: *Eur. J. Pharmacol.*, **802**, 76–84, 2017.
- 11) S. Dayalan Naidu, et al.: *Mol. Nutr. Food Res.*, **62**, e1700908, 2018.
- 12) S. Dayalan Naidu, et al.: *Sci. Rep.*, **8**, 8037, 2018.
- 13) T. Suzuki, et al. *Cell Rep.*, **28**, 746–758, 2019.
- 14) M. Nezu, et al. *Kidney Int.*, **91**, 387–401, 2016.
- 15) HE. Kobayashi, et al. *Nature Commun.*, **7**, 11624, 2016.
- 16) K. Hiramoto, et al.: *Cancer Prev. Res.*, **7**, 835–844, 2014.
- 17) A. Ohkoshi, et al.: *Cancer Prev. Res.*, **6**, 149–159, 2013.
- 18) Y. Kawatani, et al.: *Blood*, **117**, 986–996, 2011.
- 19) H. Satoh, et al.: *Carcinogenesis*, **31**, 1833–1843, 2010.
- 20) K. Taguchi, et al.: *Mol. Cell Biol.*, **30**, 3016–3026, 2010.
- 21) T. Suzuki, et al.: *J. Biol. Chem.*, **283**, 2021–2030, 2008.
- 22) T. Suzuki, et al.: *Mol. Cell Biol.*, **33**, 2402–2412, 2013.
- 23) T. Hidaka, et al.: *Nature Immunol.*, **18**, 64–73, 2017.
- 24) T. Suzuki, et al.: *Nature Immunol.*, **21**, 1486–1495, 2020.
- 25) T. Suzuki, et al.: *Commun. Biol.*, **3**, 496, 2020.
- 26) A. Yumoto, et al.: *Exp. Anim.*, **70**, 236–244, 2021.
- 27) T. Hayashi, et al.: *Commun. Biol.*, **4**, 787, 2021.
- 28) N. Suzuki, et al.: *Kidney Int.*, **101**, 92–105, 2021.
- 29) A. Uruno, et al.: *Commun. Biol.*, **9**, 1381, 2021.

著者紹介



鈴木 隆史 (スズキ タカフミ)

愛知県生まれ
 2001年3月 筑波大学 第二学群生物学類卒
 2007年3月 筑波大学大学院 人間総合科学研究科 博士課程修了
 2007年3月 博士(医学)の学位取得(筑波大学)
 2007年4月 JST-ERATO山本環境応答プロジェクト技術参事兼研究員
 2008年4月 東北大学大学院医学系研究科、助教
 2010年9月 Trinity College Dublin, Visiting Researcher
 2016年4月 東北大学大学院 医学系研究科、講師
 2022年4月 東北大学大学院 医学系研究科、准教授