

## 研究課題構想・概要

○研究課題名 「酸素センサーを介した転写制御機構の解析」

○提案者名 「小林 聰」

○所属機関名 「筑波大学」

### 研究の目標・概要

1. 目標 酸化ストレス応答機構として、特に酸素センサーと仮想されている Keap1 因子と転写因子 Nrf2 と Nrf1 の制御機構を明らかにする。  
1年目：いかに酸化ストレスを Keap1 が感知し、Nrf2 に伝えるかを解明する。  
2年目：Nrf1 と Nrf2 の酸化ストレスにおける機能差異を解明する。
2. 内容 上記の目標を、分子生物学ないし生化学的手法と、発生工学を用いた個体レベルでの検証を行う。
3. 新規性・独創性 高等真核生物では、酸素センサーの実体は不明であり、その制御機構の解明は、新規性が高い。さらにマウスやゼブラフィッシュを用いた個体レベルの解析を行う点に、独創性がある。
4. 必要性 酸化ストレスは、様々な疾患に関わることからも、その防御系である Keap1-Nrf2 システムの分子制御機構を解明することは、極めて重要である。また高等真核生物では不明な酸素センサーの一つが、Keap1 であるかを明らかにすることは、生物学における新たな概念を発見する可能性が高いと期待される。
5. 他の競争的資金等には馴染まない理由 申請者の任期が残り 2 年になるが、研究の進展から今後研究費がますます必要となるため、他の資金にはなじまない。

### 諸外国の現状等

1. 現状 申請者らが、酸化ストレス応答に Keap1-Nrf2 システムが関わることを報告して以来、本研究分野には、Johns Hopkins 大学の Talalay 博士や米国の大手薬品会社シェリング・プラウの Pickett 博士など著明な研究者が多く参入しており、厳しい研究競争となっている。
2. 我が国の水準 Keap1 は、申請者らが世界に先駆けて単離し、その機能解析から高等真核生物では初めてとなる酸素センサーであると仮説を立てている。すなわち、我が国つまり申請者らは、世界的にも最先端の研究を展開している。

### 研究の進展及び成果がもたらす利点

1. 世界の水準との関係 上記のように、当研究室の研究が最先端であるため、本申請課題の進展は、さらにフロンティア的な概念を発信できるものと考える。また高等真核生物における酸素センサーを介した制御は、全く不明のため、新たな研究への突破口を開くことが予想される。
2. 波及効果 Keap1-Nrf2 システムは、異物代謝・酸化ストレス応答を制御することから、発ガンないし様々な疾患の発症に強く関連することが明らかにされている。以上の点を鑑みると、環境科学ないし高齢化社会にまつわる疾患病理に対し、基礎医学的知見をもたらすため、社会的還元性も高いと考える。

# 酸素センサーを介した転写制御機構の解析

(研究機関名) 筑波大学  
(研究者氏名) 小林 聰

## 1. 研究の意義、目的、必要性

酸化ストレスは、ガンや生活習慣病を始めとする様々な疾患病理に関わることから、最近非常に注目されている。生体には、それに対する巧みな防御機構が存在しているが、そのメカニズムの包括的理説は予防医学ないし基礎医学的にも重要であると考える。この酸化ストレス応答系における酸素センサーとして機能しているのが、申請者らが発見したNrf2-Keap1システムである。酸素センサーについては、大腸菌や酵母などの下等生物において研究されているが、高等真核生物ではその実体はまだ不明であり、センサーを介した酸化ストレス応答遺伝子の転写制御機構に関する研究は、生物学的にもフロンティア的な概念を提示する可能性が高い。このことは、Johns Hopkins大学のTalalay博士や米国の大手薬品会社シェリング-プラウのPickett博士など著明な研究者が多く参入しており、厳しい研究競争となっているからも裏付けられる。つまり積極的な研究の展開が急務であることは、自明である。

## 2. 研究概要

本研究課題は、高等真核生物では不明な酸素センサーによる酸化ストレス応答メカニズムを、生化学、分子生物学的解析から詳細に検討し、さらには発生工学的手法を用いて、個体レベルでその生理的意義を検証する。

## 3. 研究目標

- 1) Keap1による酸素センサーの感知メカニズムを、分子生物学ないし発生工学的手法で解明する。
- 2) 酸素センサーとしての実体を、Keap1のX線結晶解析による構造から解明する。
- 3) 酸化ストレス応答に関する関連転写因子Nrf1の遺伝子破壊マウスを構築し、その生理機能を明らかにする。
- 4) 3) のマウスとすでに完成しているNrf2遺伝子破壊マウスの肝臓・マクロファージを比較解析することで、酸化ストレス応答におけるNrf1とNrf2の機能的差異を明らかにする。

