



第44回NM-GCOEセミナー

Thomas W. Kensler 博士

(University of Pittsburgh, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health・教授)

2010.
12.12
医学部1号館
第1講義室

~Keap1-Nrf2 Signaling:

Targets for Disease Prevention~



Thomas W. Kensler博士

大学院生の感想

Nrf2 という一つの分子が、ストレス応答、DNA修復、細胞増殖といった生命現象を幅広く制御している様子をわかりやすくお話いただき、さらにMn2+誘導剤を含む食品を用いた臨床応用への取り組みに関してもお聞きすることができて、とても興味深く盛り沢山な内容のセミナーでした。

●和やかな雰囲気、活発にディスカッションが行われていました。

● 私たちの体は、発ガン物質や毒物、酸化ストレスといった有害物質に曝されると、センサーがこれを感じ、最終的に転写因子を活性化することで、生体防御遺伝子を発現させ恒常性を維持しています。近年の研究から、実際に、こうした生体防御遺伝子の発現制御機構の破綻が、易発癌性、外来異物/酸化ストレスに対する感受性の亢進をもたらすことも証明されています。

今回のセミナーでは、Pittsburgh大学のThomas W. Kensler先生に、この生体防御遺伝子の発現制御機構において中心的役割を担っている、Keap1-Nrf2システムについてご講演頂きました。



体内に新電子性物質や酸化ストレスが取り込まれると、これをセンサーとしてKeap1タンパク質が感知することが知られています。このタンパク質は、通常は細胞質において転写因子Nrf2を抑制していますが、ストレスをひとたび感知すると、Nrf2の抑制機構を解除します。Nrf2はこれによって活性化し、核内へ移行して生体防御遺伝子の発現を誘導できるようになる、このストレスへの応答機構がKeap1-Nrf2システムです。Kensler先生らのグループは、Keap1あるいはNrf2欠損マウスの解析から、Keap1-Nrf2システムがNotch1シグナル伝達経路に作用すること、さらにそのメカニズムとして、Nrf2がNotch1のプロモーターに存在する抗酸化応答配列(ARE)を認識していることを見いだされました。Notch1は、増殖や細胞運命決定、アポトーシスなどの過程を調節する因子であり、これらの二経路



間にクロストークがあることだけでも非常に興味深い結果であると思います。しかし、Kensler先生らは、さらにその機能的役割について報告するとともに、Nrf2の破壊が部分肝切除後の肝再生を妨げること、そしてその異常がNotch1シグナル伝達の再構築によって回復したことも示されていました。また、CDDO-Imと呼ばれる抗腫瘍化合物が

Nrf2経路を活性化させることで肝臓癌の発症を防いでいる可能性があることについてもお話頂きました。このCDDO-Imは、驚くほど低投与量で生体防御遺伝子を促進させることができるため、ヒトの癌予防に優れた候補物質になるとこと予想されると同時に、実際の癌の発生にも劇的な影響を及ぼすに違いないと考えられます。

発癌を予防するための経口内服薬は、効果が不十分であることや副作用があるという観点から臨床応用できないものが少なくありません。今後、CDDO-ImなどのKeap1-Nrf2システムを標的とした予防薬が臨床で応用されることを期待するとともに、自分自身もこうした社会に貢献できるような新しい発見をしていきたいと改めて感じました。自分自身の転写制御の研究を進めるうえでも、とてもよい刺激となる大変有意義な講義でした。

藤田 理恵 (医化学分野・大学院生)

● It's a wonderful talk for me. And I have got a wide acknowledge of Nrf2 signaling which plays a important prevention in disease. Also the mood of issue centers around academic struck deep into the minds of me.



講義室をほぼ埋め尽くす盛況ぶり。気さくなお人柄で、討議の間も終始笑いが沸き起こる和やかなセミナーでした。(支援室)

