

ストレス応答と関連した難治性疾患の克服のための戦略 (New approaches to understand and treat stress-related diseases)

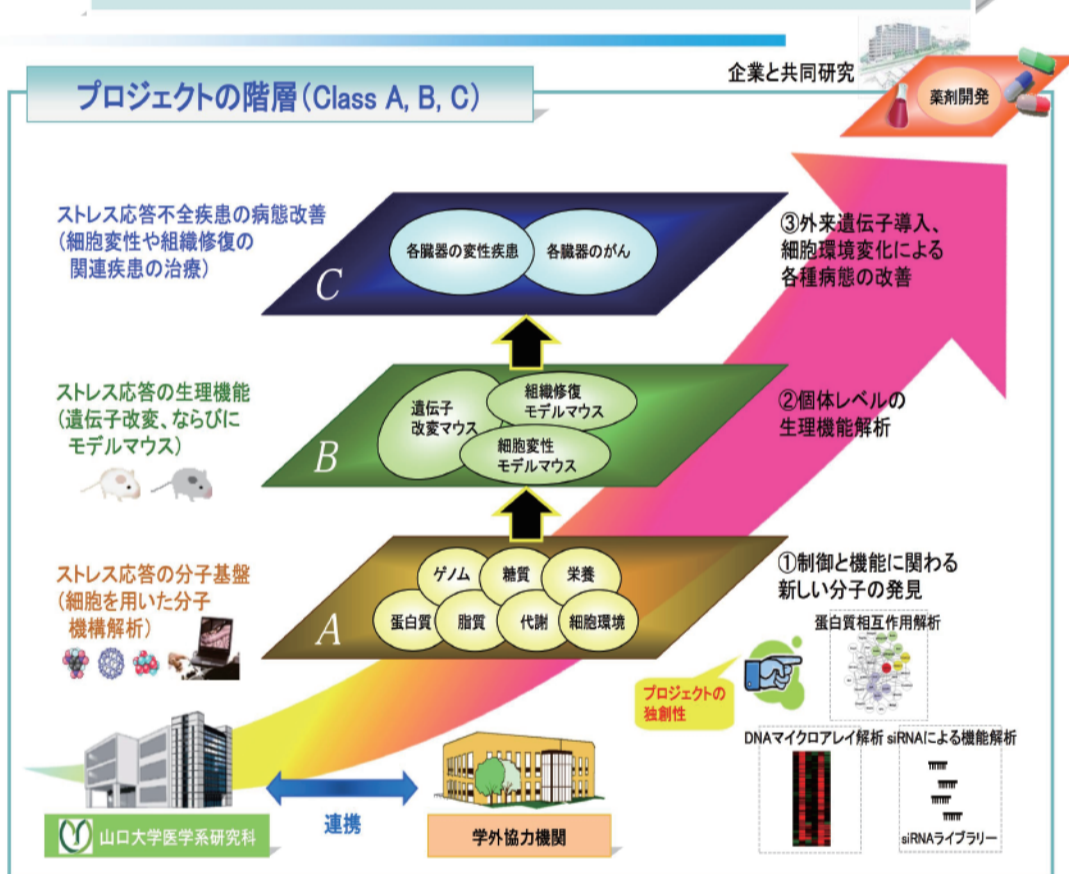
研究テーマ

- 1) ストレス応答の素過程を構成する分子機構の解明
- 2) ストレス応答の素過程が関わる生理機能の解明
- 3) ストレス応答不全疾患の病態改善の試み

研究内容と目標

我々のからだを構成する細胞は、その構成成分の量や質を安定に保つ恒常性維持の機構が存在する。また、細胞、組織、あるいは個体は、細胞内外の環境変化に対応する恒常性維持の機構を備えている。これらの全ての機構をストレス応答ととらえることができる。近年、多くの生活習慣病や老化と関連した疾患群が、これらストレス応答機構と密接な関連があることがわかってきた。従って、ストレス応答に関わる新たな分子を同定し機能解析する基盤的な研究から、動物モデルを用いた生理機能解析、さらには臨床応用の可能性についての解析にいたるまでの一連の過程に対して、基礎研究と臨床研究の協力体制ならびに臓器別領域を超えた研究協力体制を構築することで、新たな治療法の開発を目指している。本研究推進体は、様々な細胞内外の環境ストレスに対する細胞や組織の応答機構を解明することで、それらのストレス応答に関連する疾患の病態を解明し、新たな治療法を開発する組織である。

(別紙1) ストレス応答と関連した難治性疾患の克服のための戦略



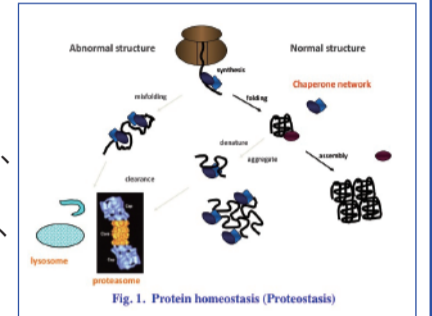
最近の代表的な成果

- 非古典的熱ショック遺伝子を誘導する新規マウス HSF3 を発見 (医化学分野)
- 温熱ストレスによる炎症性遺伝子発現の抑制 (医化学分野)
- 脂肪酸結合タンパク質 FABP3 が、情動に深く関与するドーパミン D 2 受容体の活性を制御する (器官解剖学分野)
- N-アルキル-2-ベンズアゼピン誘導体の効率的合成法と生物活性の解析 (分子薬理学分野)
- 細胞外マトリックスによる角膜上皮の細胞運動に伴う細胞膜形態変化の定量的解析 (眼科学分野)
- 血液脳関門の機能をよく保持した新たなヒト条件的不死化脳微小血管内皮細胞株の樹立 (神経内科学分野)

研究概要

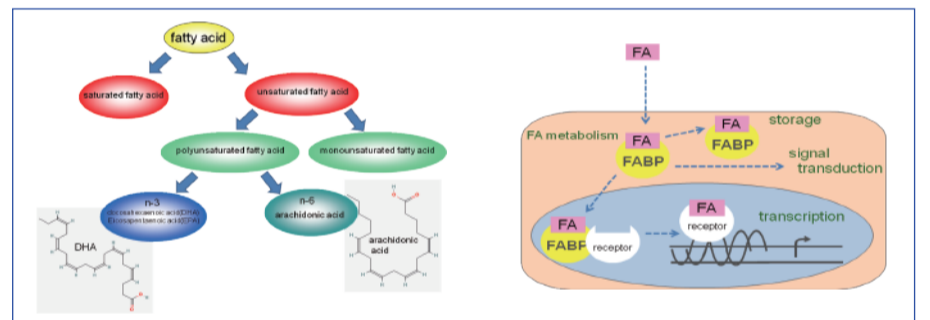
蛋白質恒常性とストレス応答

細胞は、蛋白質ホメオスタシスの維持機構、つまり細胞内に存在する蛋白質の質と量を一定に保つ仕組みを備えている。それらは、主に、蛋白質が正しくフォールディングするのを助する過程と、まちがったフォールディングを行った蛋白質を分解する過程からなる (Fig. 1)。前者の過程は、熱ショック蛋白質群を中心とするシャペロンネットワークによって制御されている。細胞内のフォールディングの容量を超える変性蛋白質の増加は、蛋白質ホメオスタシスの破綻を招き、その結果、細胞機能異常および神経変性疾患をはじめとする多くの疾患を引き起こす。近年、熱ショック応答を薬剤等で制御することで、神経変性疾患やその他の老化に伴う疾患群の治療に向けた応用の期待が高まっている。



脂質恒常性の制御機構

脂質は生体に不可欠な栄養素であり、細胞を構成する膜の基本骨格である。一方で脂質の過剰摂取は、癌、糖尿病、動脈硬化、炎症、精神疾患などの発症・増悪に関与していることも事実である。脂質の主要構成要素である脂肪酸は、二重結合を持たない飽和脂肪酸と、二重結合を持つ不飽和脂肪酸とに大きく分けられる。二重結合が複数存在する多価不飽和脂肪酸はさらに、二重結合の位置によって n-3 系、n-6 系、n-9 系といった脂肪酸に分類される (Fig. 1)。こうした脂肪酸摂取比のかたよりが細胞内外の脂質恒常性に变化を及ぼして、記憶学習や免疫担当細胞のサイトカイン産生に影響を与えるということが栄養学的に知られている。細胞の脂肪酸恒常性維持機構の解明は、代謝疾患のみならず、免疫異常や精神疾患の病態を理解し治療を行う上でも重要である。



カルシウム恒常性と制御機構

細胞内のカルシウム・イオン (Ca^{2+}) は、 10^{-6} M 以下の低濃度に保たれている。この低濃度 Ca^{2+} 環境下を利用して、細胞は Ca^{2+} をシグナルとして使い様々な機能を発揮或いは調節している。心臓では、細胞内 Ca^{2+} が心筋細胞の収縮、弛緩のスイッチとなっている。この細胞内 Ca^{2+} は、主として細胞内 Ca^{2+} 貯蔵部位である心筋小胞体 (SR) への Ca^{2+} の出入りで決まる。心臓が全身に十分に血液を拍出することが出来ない病的状態を心不全という。心不全状態の心筋では、心筋小胞体を介する Ca^{2+} の動きが極めて悪くなっており、十分な収縮・弛緩が出来ない。さらに、この Ca^{2+} は、心筋細胞に様々な変化をもたらす細胞の性質を変えてしまう。この Ca^{2+} 制御の分子機構機構の解明は、新たな心不全治療のターゲットとして期待が高まっている。

低酸素濃度環境下における生体の恒常性維持機構

生物は進化の過程において、酸素をエネルギー源として利用する代謝系を獲得し、我々ヒトはエネルギー源としての酸素に依存した生命活動を営んでいる。そして、生体を取り巻く環境の酸素濃度変化が変化した際には、その変化を感知し反応する機構を有している。それらの反応は酸素が不足した低酸素環境においても生体の恒常性を維持し生存するための代償性反応機構ととらえることができるが、一方では、種々のヒト疾患において病態を悪化させる要因として働いていることも知られている。

特に、酸素の運搬路である血管系は酸素濃度変化に鋭敏に反応し、血管新生などの改築を通じ、多くの疾患の病態に関与している。

本研究計画では、低酸素刺激に対する成熟脳血管系の反応機構について詳細な解析を行い、種々の難治性疾患の病態解明、さらには新たな治療法開発を目指す。