

タンパク質分解装置の活性低下が細胞死を引き起こす初期経路の同定と

食品成分による回復

Scientific Reports 7月31日(2014)発表予定

(Nature Publishing Company 2012 IF 2.972)

農学研究科 応用生命科学専攻 阪井 康能 教授

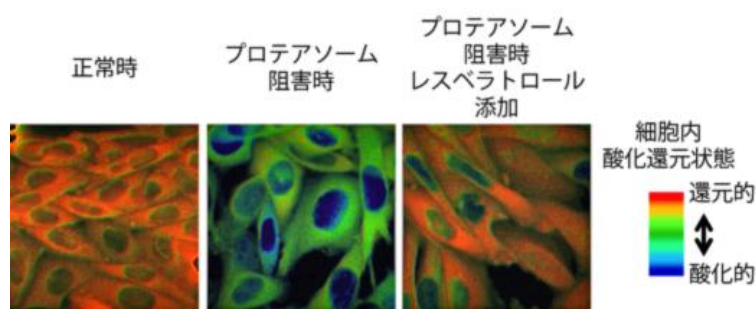
学際融合教育研究推進センター 生理化学研究ユニット 寶関 淳 特定准教授

【背景】

細胞内のタンパク質は、正しく折りたたまれてはじめて機能を発揮します。一方で誤った折りたたみをしたものや古くなったりすることで異常な構造をとるものは、速やかに分解される必要があります。このような構造異常タンパク質は、細胞内のタンパク質分解装置であるプロテアソームで分解されますが、老化に伴いプロテアソームの活性が低下することが知られており、そのために異常な構造を持ったタンパク質が蓄積することで細胞死を引き起こし、アルツハイマー病をはじめとする神経変性疾患の原因となることが知られています。しかしながら、プロテアソームの活性低下が細胞死を引き起こすメカニズムは明らかになっていませんでした。

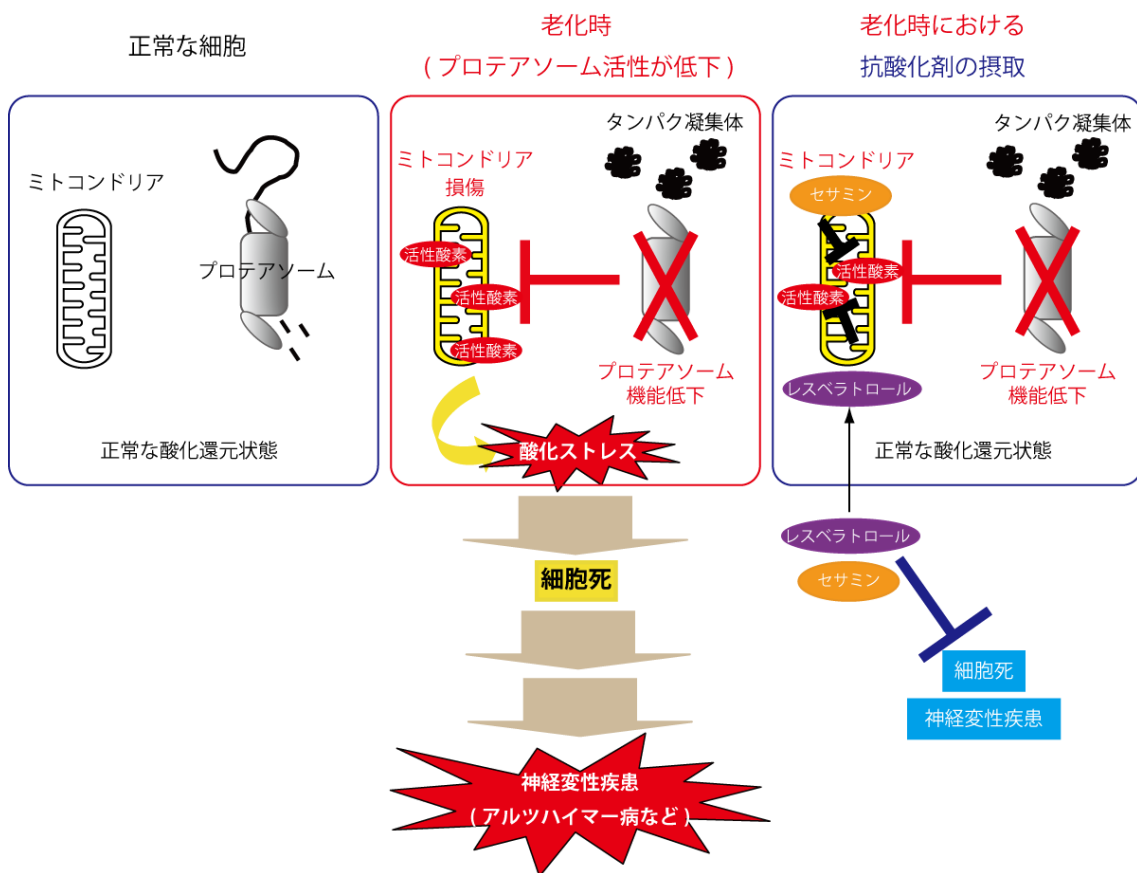
【内容】

以前、私達は細胞内の酸化還元状態を可視化できる蛍光プローブ Redoxfluor を開発しました。今回、この蛍光プローブを用い、老化のモデルとしてのプロテアソーム活性を阻害した条件で細胞内の酸化還元状態¹⁾を計測したところ、細胞内に酸化ストレスが生じ、やがて細胞死に至ることがわかりました。プロテアソーム阻害条件下で食品由来の抗酸化剤でポリフェノールの一種であるレスベラトロールを細胞に添加したところ、細胞内の酸化ストレスを抑制したうえで、細胞生存率を回復させました。



可視化した細胞内酸化還元状態

さらにレスベラトロールは、細胞内において活性酸素²⁾を発生する主要な細胞内小器官であるミトコンドリア³⁾の障害を防ぎ、その活性酸素産生を抑制していました。レスベラトロールで見られた細胞保護効果は、ゴマ由来の抗酸化剤であるセサミンでも細胞に対する同様な保護効果が見られました。また、プロテアソーム阻害条件下でミトコンドリアの酸化還元状態を計時的に調べたところ、細胞全体よりも先に酸化されることがわかりました。確かに、ミトコンドリアに特異的な抗酸化剤などを用い、ミトコンドリアの酸化を抑制してやると細胞内の酸化ストレス、そして細胞死が押さえられました。従って、プロテアソーム阻害条件下では、まずミトコンドリアの機能障害が生じ、それに伴い生じる活性酸素が細胞に酸化ストレスが引き起こし、細胞死に至ることがわかりました。また、レスベラトロールやセサミンのような抗酸化剤の添加は、ミトコンドリアの機能障害を抑制することでプロテアソーム阻害に伴う細胞死を抑制できることがわかりました。このような抗酸化剤の作用と細胞死の関係とそのメカニズムについて、細胞レベル、しかも微細な細胞内小器官レベルで可視化することにより解明することができたこととなります。

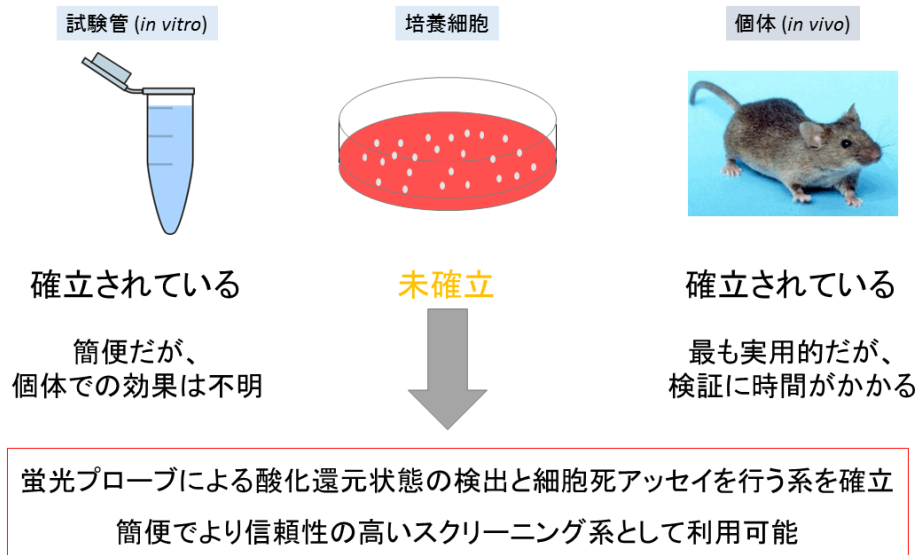


【今後の展望】

老化に伴うプロテアソーム活性の低下は、細胞死を引き起こし、神経変成疾患の原因となると考えられています。今回、プロテアソーム活性阻害の初期にミトコンドリアの機能障害がおこること、食品由来の抗酸化剤であるレスベラトロール、セサミンがこのミトコンドリアの機能障害を防ぐことで、細胞死を抑制することを明らかにしました。従って、老化に伴う神経変成疾患の予防という観点から、ミトコンドリアの機能障害を抑制するあるいは予め予防する食品成分や医薬品の摂取が効果的なのではないかと考えられます。

また、セサミンやレスベラトロールはこれまで試験管レベルでの抗酸化活性が報告されていましたが、個体レベルでの効果も多数報告されていました。しかし、試験管レベルで抗酸化機能を持つものが、必ずしも個体レベルで効果があるわけではありません。また、個体レベルでの検証には時間とコストがかかります。今回、私達が用いた培養細胞の実験系を用いることで簡便でより信頼性の高い、食品成分や医薬品のスクリーニングを行うことが可能となりました。

細胞死を抑制する抗酸化化合物の簡便な探索が可能になった



今回有効性が示されたプロテアソーム阻害による細胞毒性を解消するミトコンドリア保護効果を持つ化合物のスクリーニングに私達が構築した培養細胞の実験系が活用できると考えられます。今後、プロテアソームの阻害に伴うミトコンドリアの機能障害が生じるメカニズムを明らかにすることで、よりの確な神経変成疾患の予防方法

の開発につながるものと考えられます。

【用語解説】

- 1) 酸化還元状態：細胞内における酸化反応と還元（抗酸化）反応のバランスがとられた状態。細胞内では還元的に保たれており、そのバランスが崩れると細胞機能に様々な異常を引き起こす。
- 2) 活性酸素：酸素が活性化され反応性が高くなった分子種の総称で、生体 DNA やタンパク質に酸化的損傷を与える。
- 3) ミトコンドリア：真核細胞の小器官の一つで、酸素呼吸により生体活動に必要なエネルギーである ATP (アデノシン三リン酸)の大部分を産生する。このエネルギー産生反応の過程で活性酸素が発生されるが、ミトコンドリアの機能障害が生じるとより多くの活性酸素が発生される。