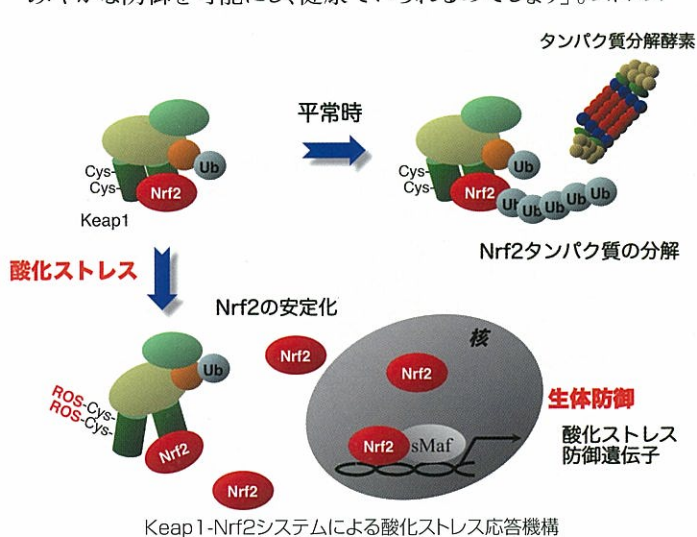


## 未来の創薬、臨床医療のシーズを生み出す

### 酸化ストレスに対する生体防御メカニズムを解明

私たちの身体はさまざまなストレス、薬剤などの影響にさらされています。例えば、酸化ストレスを受けると、DNAやタンパク質、脂肪が傷ついて正常に働かなくなり、ガンや糖尿病、動脈硬化など重大な病気を引き起こすと考えられています。「鉄と同じように、身体も錆びていくのです」と話すのは、医生命システム学科の小林聡准教授。昨年4月、生命医科学研究科に「遺伝情報研究室」を立ち上げ、酸化ストレスをはじめとするストレス防御メカニズムの研究を行っています。

生体内に酸化ストレスが入ってくると、「Keap1」というタンパク質（ストレスセンサー）が感知し、「ストレスを排除しなさい!」という指令を「Nrf2」（NF-E2-related factor 2）と呼ばれる転写因子に伝えることで、酸化ストレスを除去する酵素の合成を盛んにします。「実は、普段、このNrf2は細胞内で合成されては、Keap1によってすぐに分解されるという無意味なことを繰り返しています」と小林准教授。しかし、Keap1が酸化ストレスを感知すると、Nrf2の分解がストップ。その結果、安定したNrf2が酸化ストレスを除去する酵素の遺伝子発現を活性化するという仕組みです。小林准教授は、Keap1の「システイン」というアミノ酸が酸化ストレスを感知し、Nrf2の安定性を調節することで生体防御しているということを世界で初めて明らかにしました。「生物は、一見無駄なメカニズムを採用することで、ストレスへのすみやかな防御を可能にし、健康でいられるのでしょう」。ストレス



社会に生きる私たちに曙光を照らす研究として、内外から高い評価を得ています。

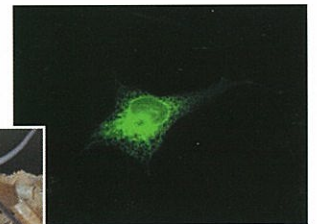
### マウスを試験管として使った遺伝子研究

「遺伝情報研究室」の大きな特長は、ノックアウトマウス（一部の遺伝子を破壊したマウス）など、生物そのものを使ったDNA研究ができるということでしょう。「生物内で起こっている現象を直接解析・検証できるのが魅力です」。現在、小林准教授は、Nrf2と同じように、タンパク質として発現しながら、合成されては分解される不思議なサイクルを繰り返す転写因子「Nrf1」に注目。おそらく、Nrf1もある種のストレス防御にかかわる転写因子であると考えて、マウスと細胞レベルの両視点から解明しようとしています。例えば、神経細胞や肝臓内でNrf1の働きをなくしたマウスを作ると、ヒトの病気に似た神経変性や脂肪肝など重篤な症状を引き起こすそうです。「Nrf1が存在しなくなることで、遺伝子の発現が乱れ、さまざまな病気の原因になるのではないのでしょうか」と推測します。

今後、小林准教授の研究が分子レベルに進めば、創薬や難病治療法の開発などにつながる事が期待されます。「生命医科学部では、基礎から応用まで幅広い研究が行われています。学際的な視野で、ライフサイエンス領域の研究拠点となるような成果を発信していきたいですね」。小林准教授の夢はますます大きく広がっているようです。

転写因子Nrf1の細胞染色（緑部分）

小胞体（編目状に見えるところ）に存在して、タンパク質分解されている。中心にある円状のものは、DNAが存在する核。



遺伝子を破壊したノックアウトマウス

#### 教員の横顔

Akira Kobayashi

専門分野は、生体防御の遺伝子発現機構とタンパク質分解機構の分子生物学、生化学、発牛工学。酸化ストレスに対する生体防御システムを解明するなど、ストレス社会の期待に応える研究を行っている。趣味は、息子・ネコと遊ぶこと、読書。「子どもと会話できるのが土日だけ」というのが、目下の悩み。