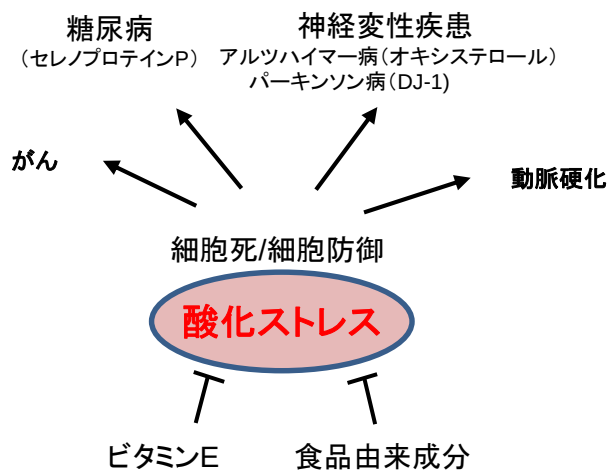


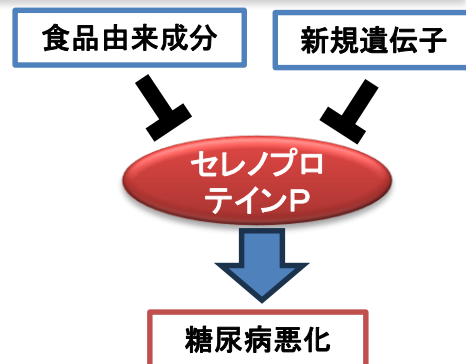
研究の概要

反応性の高い酸素である“活性酸素”は、エネルギーを作る時に同時に作られます。活性酸素は、様々な生体分子を酸化するため、多く存在すると問題が生じます。そこで、私たちの体の中には、活性酸素を除去する“抗酸化システム”が存在し、活性酸素の生成と除去のバランスが取れた状態にあります。しかし、このバランスが崩れ活性酸素が増加し、酸化が亢進した状態が、“酸化ストレス”です。これまでの研究から、酸化ストレスは、がんやパーキンソン病のような様々な病気の原因となったり、老化を促進させたりすることがわかってきました。その一方で、活性酸素は細胞内のシグナル伝達分子として機能したり、体の防御機能を高める良い作用をもつこともわかってきました。私たちの研究室では、“酸化ストレス”をキーワードに、神経変性疾患や糖尿病の発症メカニズムを明らかにする研究を行っています。病気の原因メカニズムを明らかにすることにより、新しい治療法や予防法の開発、病気を診断するバイオマーカーが同定されると期待されます。メカニズムの解明だけでなく、食品由来成分を使った新たな病気の治療法の開発も行っています。



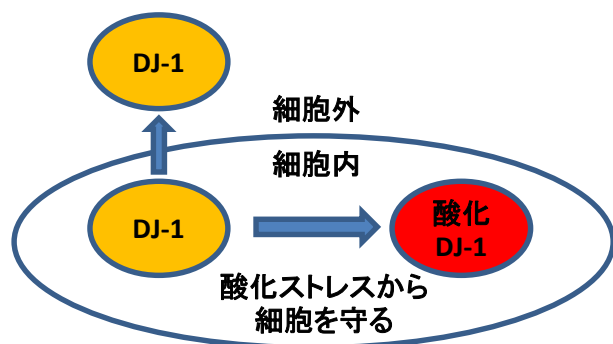
糖尿病を悪化させる“セレノプロテインP”を標的とした新しい糖尿病治療薬を開発する

生体にとって必要不可欠な“セレン”は、酸化ストレスを防ぐための重要な元素です。一方で、糖尿病患者ではセレンを運ぶ“セレノプロテインP”が増加し、症状を悪化させることがわかってきました。私たちはセレノプロテインPが糖尿病を悪化させるメカニズムの解明を行うことで、新しい糖尿病治療の開発に取り組んでいます。また、セレノプロテインPを減少させることで糖尿病を改善させることができると考え、私たちが新たに発見したセレノプロテインPを減少させる遺伝子の解析や、セレノプロテインPを減少させる食品由来成分の探索を行っています。

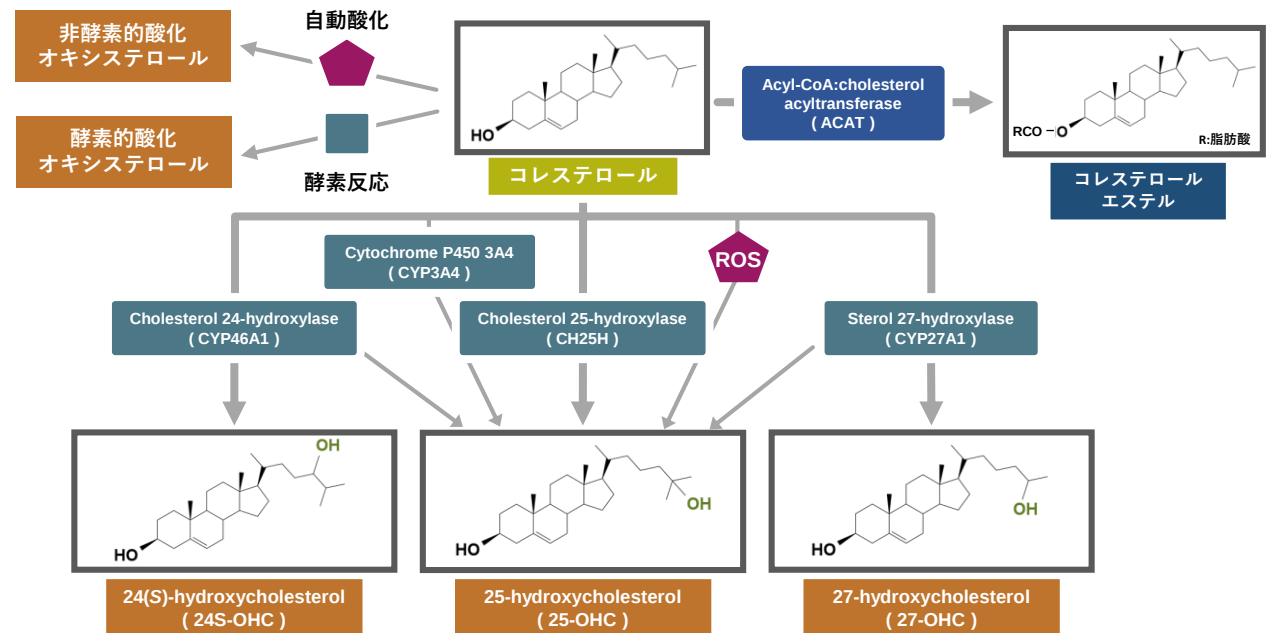


パーキンソン病になぜなるのか？ DJ-1がつなぐ酸化ストレスとパーキンソン病の関係

DJ-1は、酸化ストレスを防ぐための重要な分子です。これまでの研究から、DJ-1に遺伝子変異が生じると神経変性疾患の一つ、パーキンソン病を発症することがわかってきました。私たちの研究室では、酸化ストレスが増えると生じるDJ-1の酸化物(酸化DJ-1)に着目し、酸化DJ-1の検出法を開発しパーキンソン病発症との関係を解析しています。また、DJ-1は細胞の外にも分泌されていることが分かり、細胞の内側の酸化ストレスへの防御だけでなく、細胞の外側からも細胞を守る効果があると考え、分泌機構を含めて研究を進めています。

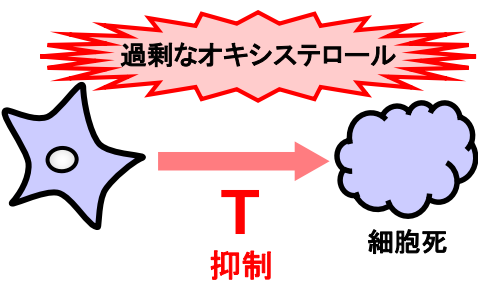


コレステロール代謝の生理的、病理的な役割を明らかにする



コレステロールは身体にとって必須の栄養素ですが、その代謝異常は様々な疾患と関連しています。当研究室では、コレステロールが酵素的または非酵素的に酸化されたオキシステロールや、コレステロールと脂肪酸のエステル結合を触媒するAcyl-CoA:cholesterol acyltransferase (ACAT)の生理的、病理的な機能に注目して研究を進めています。

オキシステロールと細胞死



私たちの研究室は、脳の中だけで生成されるオキシステロールであり、アルツハイマー病の患者で増加することが示された24S-OHCに着目し、神経細胞において高濃度の24S-OHCが、特殊な細胞死を誘導することを明らかにしました。さらにコレステロールをエステル化する酵素として知られるAcyl-CoA:cholesterol acyltransferase 1 (ACAT1) による24S-OHCのエステル化が、その細胞死誘導に重要であることを見出しました。また、ビタミンEは化学構造の違いによって2つのグループに分けられ、その片方のみが24S-OHCによる神経細胞死を抑制することを明らかにしました。本研究室では、24S-OHCをはじめオキシステロールによる細胞死誘導メカニズムの解明や、細胞死抑制剤の開発、有用な食品成分の探索を通して、神経変性疾患やがんの治療法の開発を目指しています。

ACAT阻害薬の治療薬としての応用

ACATはコレステロールエステル合成を触媒する小胞体局在酵素であり、コレステロールの貯蔵や輸送に重要な役割を果たしています。近年いくつかのがん種の新規抗がん剤としてACAT阻害剤の有効性が指摘されています。われわれもACATの阻害ががん細胞の増殖を抑制できることを見出しています。本研究室では、ACAT阻害剤の抗がん剤としての応用やその作用メカニズムの解明を目指しています。