

## 第 1 の話題：線虫を用いたフェノタイプスクリーニングとその応用

この話題の最初の演者（三輪講師）の話は、線虫を用いたスクリーニングによって、ポテトチップなどに含まれるアクリルアミドの有害性が 2 相性を示すこと、ブロッコリーやわさびのような健康によいと考えられる成分を含む食の素材を簡便に検出できることができる、という発見である（文末の参考資料、三輪 11）。そこで発見された分子経路は、線虫では（スキン）SKN-1 に関わっている。この回路は、ヒトやマウスでは（現在、東北メディカルメガバンクの責任者である山本雅之教授らによって発見された）Nrf2 に対応する。そこで現在では SKN-1/Nrf2 と表記されるようになっている。

この経路は、活性酸素種に対処する抗酸化応答（Anti-Oxidant Response）経路であることがわかってきたことで、健康食品の開発や健康長寿の研究でも注目されているが、第 2 相の薬物代謝酵素群を誘導する。つまり、PCB の応答処理に関わるアリルヒドロカーボン受容体（AhR）やメタボリック症候群に関わる核内受容体（NR）と共に、外来物を感知して処理する薬物代謝酵素群を誘導する生体の基本応答回路の一つである。Nrf2 は、細胞内（細胞質）では Keap1 という分子と結合して存在しているが、この結合には他の因子 p62 も関与している。また外来因子が Keap1/Nrf2 に結合すると、この結合が外れて、Nrf2 は核に移行して DNA の特定の配列 ARE（Anti-Oxidant Response Element）に結合し、抗酸化作用を示す酵素を含む、一連の薬物代謝酵素群が産生されるので、この分子経路は、Keap1/Nrf2/ARE 経路として知られている。

三輪らの仕事の意義は、マウスやヒトの研究とは独立に、類似の外来応答の分子回路を発見したことと、このスクリーニング系が食品成分の有害な応答に関し、2 相性（この場合は、逆 U 字曲線）を示すことを明らかにしたことである。植物性の食品には、微量なら効果があり、用量が大きくなると有害な作用を示す成分があることが知られている。こうした現象は一般にホルミシス Hormesis と呼ばれている（これについては最近の日経サイエンスにも総説がある、マトソン 16）。Hormesis に関しては、M.P. Mattson や E.J. Calabrese らが精力的に紹介論文を発表しているが、今ひとつ実際のデータが明示されていないような印象がある。この点、三輪らの研究は、個体数の多い実験が可能な線虫の強みを生かした詳細な実験データの裏づけがあるところが特徴になっている。

SKN-1/Nrf2 に関わる仕事は、2008 年に CBI 学会の第 282 回の研究講演会で紹介したが、あまり関心をもっていただけなかったようである。しかしその後、線虫をもちいた仕事は、ハーバード大の M.J. Blackwell らによって、健康や老化、がん研究などへと発展されている。また、他のモデル生物であるゼブラフィッシュやショウジョウバエも使った研究も報告されている。

一方我が国では Keap1 と Nrf2 の結合構造に関する詳しい解析が進み、そうしたデータに基づいて、抗がん剤の開発が進められている。これについては第2の演者である、多田講師によって現状を解説していただく（黒河 13、本橋 14）。ここでは、タンパク質-タンパク質の結合を低分子で制御することの難しさがクローズアップされているように見える。

現在、SKN-1/Nrf2 に関わる研究は、抗がん剤の開発から抗酸化作用をもつ健康長寿食の開発 (Gao14, Epel14)、化学物質の安全性の評価、熱ショックとの関連、タンパク質のバランス機構などへと、さらなる広がりを見せている。実際、最近の **Free Radical Biology and Medicine** 誌は、Nrf2 の特集号 (Vol.88) を出している。この領域には、モデル生物によるフェノタイプスクリーニング、構造活性相関 (Dinkova-Kostova12)、薬物の標的となる経路網の探索、標的タンパク質の構造に基づく薬のデザイン、健康食材の簡便なスクリーニング、薬効と毒性の用量依存的な関係など、薬づくりと健康食材開発、環境化学物質の安全性などに関わる課題が存在している。この意味では、まさに医(薬)食同源、毒と薬の用量依存的な関係など、食と薬と毒の研究が三位一体的に展開される健康科学に発展することが予想される。そこでは、分子生物学者、メディシナルケミスト、データサイエンティストなど、専門を異にする研究者が協力しあうことが求められる。我が国でも、アカデミア、製薬企業、健康食品企業、参加型ヘルスケアに関心をもっている、幅広い研究者がこの課題に関心を持ってくださることを期待している。

#### 参考資料

- ・ 第 282 回 CBI 学会研究講演会 2008.2.4  
「酸化ストレス応答転写因子 Nrf2 と Phase II 薬物代謝酵素」
- ・ 三輪錠司、長谷川浩一、毒即薬 薬即毒、遺伝、65 (1) : 98-104, 2011.
- ・ M.P. マトソン、野菜が体によい本当の理由 微量毒素の効用、日経サイエンス 2016 年 1月号、67-73.
- ・ T.K.Blackwell et al. SKN-1/Nrf, stress responses, and aging in *Caenorhabditis elegans*, *Free Radical Biology and Medicine* 88:290–301, 2015.  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0891584915002762>
- ・ 黒河博文、ケミカルセンサーとしての Keap 1 の立体構造と機能、生化学、85(8):663-670, 2013. <http://www.jbsoc.or.jp/seika/wp-content/uploads/2014/06/85-08-06.pdf>
- ・ 本橋ほづみ、酸化ストレス応答転写因子 Nrf 2 による代謝制御と細胞増殖、生化学、86(2):269-273, 2014. <http://www.jbsoc.or.jp/seika/wp-content/uploads/2014/11/86-02-20.pdf>
- ・ B. Gao, A. Doan, and B. M. Hybertson, The clinical potential of influencing Nrf2 signaling in degenerative and immunological disorders, *Clinical Pharmacology: Advances and Applications* 2014:6 19-34.

- E.S. Epel and G. J. Lithgow, Stress Biology and Aging Mechanisms: Toward Understanding the Deep Connection Between Adaptation to Stress and Longevity, *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* , 2014 June; 69(S1):S10-S16.
- *Free Radical Biology and Medicine*, 88, 2015.
- A. T. Dinkova-Kostova, The Role of Sulfhydryl Reactivity of Small Molecules for the Activation of the KEAP1/NRF2 Pathway and the Heat Shock Response, *Scientifica* Volume 2012, Article ID 606104, 19 pages, <http://dx.doi.org/10.6064/2012/606104>