教育講演 (1)

酸化ストレスとアポトーシス

東京医科歯科大学大学院分子情報伝達学 一條秀憲

多細胞生物個体は常に外界の様々な刺激もしくはストレスに曝されている。個体は細胞間の緊密なコミュニケーションを介して、刺激の種類や強さを認識・解読し、それらの変化にいかに対応するかを考え、もしくは反射的に行動対処している。同様に多細胞生物体を構成する個々の細胞も様々な細胞環境の変化に常時曝されるとともに、それらに正確かつ迅速に反応することを要求されている。細胞は様々な刺激を細胞内外のセンサーもしくはレセプターを介して認識し、瞬時にしてそれらの変化に対する対処方法(例えば増殖, 分化, 死など)を決定する必要がある。そのために細胞の中には分子間相互作用を介した高度な細胞内情報処理システムを発達させていると考えられる。近年の分子生物学的技術の発展により、質(例えばリガンドの種類)の違いが産み出す生理活性(例えば増殖や死)の違いについては多くの知見が得られ、それらを仲介するシグナル伝達機構についてもかなりの理解が得られつつある。しかしながら、質的に同じリガンド(もしくはストレス)の量的差異が、全く異なる生理活性を発揮する分子メカニズムについてはほとんど明らかにされていない。換言すれば、細胞が刺激の量を認識するメカニズムならびに量の違いを質の違いへと変換するメカニズムについてはほとんど研究がなされていないといえる。我々は、(1) ストレス応答の分子機構解明を軸として「量の差を質の違いへ」という細胞内情報処理システムの作動機序を明らかにすること、(2) 炎症に伴う組織変性疾患治療法ならびに予防法を開発するために細胞死のシグナル伝達に広く共通する分子メカニズムを明らかにすることの2点を大きな目標として、多種多様ストレスならびにアポトーシスのシグナル伝達機構として働くことが明らかになりつつあるASK1-MAPキナーゼ系(Ichijo, Science, 1997)の分子制御機構について研究を行っている。

これまでに、以下に挙げるようなASK1活性制御分子機構がアポトーシスの刺激特異的に機能していることを明らかにしてきた。

1) 活性酸素に代表される酸化ストレスは、ASK1のN末端領域に結合しASK1活性を負に制御しているチオレドキシンを酸化し、不活性化することによってASK1-MAPキナーゼ系を活性化する(Saitoh, EMBO J., 1998)。

2) TNFからのシグナルでは、TNFレセプターのアダプター分子TRAF2がチオ

レドキシンを酸化ストレス依存性に不活化するとともに, さらに ASK1 の C 末端領域ならびに N 末端領域に結合し, ASK1-MAP キナーゼ系を活性化する (Nishitoh, Mol. Cell, 1998 ; Liu, Mol. Cell Biol., 2000).

3) 構成的活性化型 ASK1 を用いた実験により, 細胞内での ASK1 の活性化はアポトーシスのみならず, ASK1 の活性化の程度に応じて細胞の分化や生存を誘導する (Takeda, J. Biol. Chem., 2000).

4) ASK1 ノックアウトマウス由来の細胞は, 酸化ストレスによる JNK/p38 マップキナーゼの持続的活性化を特異的に欠失するとともにアポトーシス抵抗性となる (Tobiume, EMBO-R., 2001).

本講演では, 酸化ストレスと ASK1 依存性アポトーシスの関係を中心に, ASK1-MAP キナーゼ系の活性化程度(量の差)が, 酸化ストレスや小胞体ストレスによる細胞の運命(質の違い)の決定に極めて重要な働きをすることを紹介したい.