



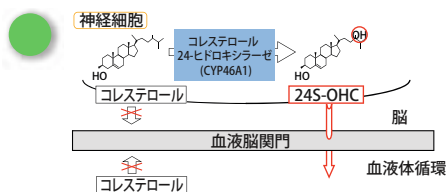
酸化ストレス研究で 脳疾患の克服の道を拓く

野口 範子 医生命システム学科 教授

コレステロールに注目し 脳神経の変性のメカニズムに迫る

生体に様々な影響を及ぼすと言われる酸化ストレス。動脈硬化や糖尿病の原因となるだけでなく、神経細胞の脱落や変性、つまり神経細胞死を引き起こすと考えられています。アルツハイマー病の重症化には脳の神経細胞死が深く関わっていることが明らかになっています。

そのメカニズムは、どうなっているのでしょうか。「脳の中のコレステロールに注目しています」と話すのは、酸化ストレス研究の第一人者として知られる野口範子教授。人間の脳は臓器全体でわずか2%の重さしかありませんが、体内に存在するコレステロールの約25%が脳に存在しているのだと言います。脳には血液脳関門という特別な膜構造が備わっていて、体循環から脳への物質の出入りを制御しています。コレステロールも食物由来のものではなく脳自身が合成しています。代謝するときにはコレステロール24ヒドロキシラーゼ(CYP46A1)という酸化酵素がコレステロールを24Sヒドロキシコレステロール(24S-OHC)という化合物に変えて脳の外へ排出しています(図1)。



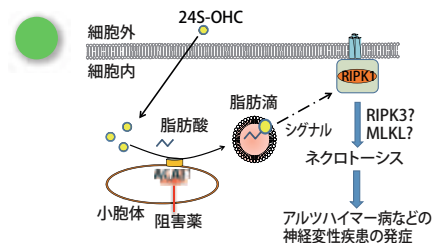
「実は、この24S-OHCが神経細胞死を起こすのです」。しかも、野口教授らが研究を進めていくと、従来の細胞死のパターンとは異なる特殊なプロセスをたどっていることが分かってきました。

新タイプの細胞死!? ネクローシスの抑制が病気予防に

では、その特別な細胞死とは?一般に細胞死には、シグナルの伝達に従ってきちんとプログラムされた細胞死(アポトーシス)と、例えば劇物などが流入して突発的に細胞が破壊される細胞死(ネクローシス)が知られています。しかし、24S-OHCが誘導する

細胞死は、一見すると細胞に穴が開いて破裂するネクローシスのようですが、その実きちんとプログラムされています。「ネクローシスという新しい細胞死の形であることを突き止めました」と野口教授は説明します。ネクローシスはアポトーシスが抑制された細胞に炎症刺激などが入るとおこる細胞死として発見されました。最初に細胞内のRIPK1という化合物が、次にRIPK3が、最後にMLKLが次々とリン酸化され、その集合体が細胞膜に付着して穴を開け、外側からカルシウムが流入して細胞が死んでしまう…というわけです。

培養した神経細胞に24S-OHCを添加すると、小胞体に存在するACAT1という酵素の働きによって24S-OHCと脂肪酸が結合し、細胞の中に脂質の塊(脂肪滴)が産生されます。これが一つのシグナルとなり、RIPK1が活性化されます(図2)。



最初のトリガーとなる脂肪滴の産生を抑制すれば、もしかするとネクローシスを抑制できるかもしれません。フリーラジカルの抗酸化物質として知られるビタミンEなどの効果は認められませんが、製薬会社などとの共同研究の結果、いくつか有力な候補化合物も見つかっているそうです。脳の細胞には、神経細胞のほかにもグリア細胞や免疫細胞など様々な細胞があります。「今後は、24S-OHCがそれら細胞にどのような影響を及ぼすのか、混合培養した細胞を使って、より生体に近い反応を調べていきたいですね」。アルツハイマー病やパーキンソン病など、まだ根本治療が確立されていない病気の克服を目指して…。野口教授が取り組む先進研究がライフサイエンスの未来を拓きます。

教員の横顔 — Noriko Noguchi

研究テーマは、酸化ストレスによる障害と適応反応。酸化ストレスをキーワードに、生体が環境への適応を成功させるために必要なシグナル分子を明らかにして、神経変性疾患や心血管疾患の予防・治療に貢献しようと考えている。現在の最大の楽しみは、愛犬の黒豆柴/ハナちゃん遊ぶこと。「賢くてかわいい!」と表情を緩める。実は、フラメンコ歴は5年以上。東京に在住していたときは、発表会などで華麗なステップを披露していたとか。