



## PRESS RELEASE

岡山大学記者クラブ加盟各社  
文部科学記者会  
科学記者会

御中

平成27年10月6日  
岡山大学

### 一酸化窒素による神経細胞死の機構を解明

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科（薬）の上原孝教授らの研究グループは、一酸化窒素が小胞体ストレス応答における核へのシグナル伝達を抑制することを突き止め、神経細胞死が誘導される仕組みを明らかにしました。本研究成果は10月8日（英国時間午前10時）、英国科学誌 *Nature* の姉妹誌「*Scientific Reports*」に掲載されます。

一酸化窒素が脳内の局所で多量あるいは持続的に産生すると、変性タンパク質が蓄積し、神経細胞死が引き起こされます。通常、ヒトの細胞内では、小胞体を起源とする小胞体ストレス応答が活性化することで、有害な変性タンパク質の蓄積を防いでいます。

変性タンパク質の蓄積は、パーキンソン病などの神経変性疾患や脳梗塞などでも観察され、病態発症との関わりが指摘されています。本研究成果は、パーキンソン病などの神経変性疾患や脳梗塞の新たな診断法や治療薬開発に繋がると期待されます。

#### <業績>

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科（薬）の上原教授らのグループは、一酸化窒素が小胞体を起源とする小胞体ストレス応答（unfolded protein response, UPR）の IRE1 $\alpha$ -XBP1 経路を抑制することで、ストレス抵抗性に関わるシグナル伝達を阻害していることを発見。神経細胞で、アポトーシス（細胞死）を引き起こす仕組みを解明しました。

小胞体ストレス応答に関わるセンサー分子（IRE1 $\alpha$ ）は、変性タンパク質蓄積を関知するセンサー機能とこの情報を核へ伝える2つの役割を担っています。本研究では、一酸化窒素がセンサー機能には影響せず、核へのシグナル伝達（ヌクレアーゼ活性）を抑制することがわかりました（図1参照）。

また、細胞死抵抗因子の遺伝子発現が抑制される同様の現象がパーキンソン病モデルにおいても観察されることを証明しました。

#### <背景>

一酸化窒素（NO）や硫化水素（H<sub>2</sub>S）のような気体分子は毒物として広く認識されていますが、ヒトの生体内でも常に酵素から適量産生されています。これらは生理条件下では血圧調節や記憶形成に関わることが明らかになっており、重要な情報物質として働いています。しかしながら、さまざまなストレスが負荷された際には、多量で持続的な産生が起こり、特に神経細胞ではアポトーシス（細胞死）を引き起こします。

一酸化窒素は、タンパク質成熟に必須な酵素であるジスルフィド異性化酵素を酸化（ニトロシル化）して、酵素活性を阻害することで未成熟な変性タンパク質を蓄積させます。本タンパク質酸化体はパーキンソン病やアルツハイマー病のヒト死後脳でも検出され、こ



## PRESS RELEASE

れまでに病態発症との因果関係が指摘されてきました（上原ら Nature 2006）。

上原教授らの研究グループは、一酸化窒素の作用メカニズム解明を目指し、一酸化窒素の標的タンパク質を同定してその機能変化を解析。分子レベルでの病態発症機構の証明に取り組んできました。今回、タンパク質合成・成熟に重要な細胞内小器官である小胞体への影響について研究しました。

### <見込まれる成果>

一酸化窒素が小胞体ストレス応答を特異的に抑制することがわかったことから、他の酸化ストレスも同様のメカニズムで神経細胞死を誘導することが強く推定されました。

本作用を抑制する薬物は神経細胞保護効果を発揮する可能性があり、今後、パーキンソン病やアルツハイマー病などの神経変性疾患治療への新たな戦略の一つとなると期待されます。

### <論文情報等>

論文名： Regulation of the unfolded protein response via S-nitrosylation of sensors of endoplasmic reticulum stress.

掲載誌： *Scientific Reports* 5: 14812 DOI: 10.1038/srep14812

著者： Nakato R, Ohkubo Y, Konishi A, Shibata M, Kaneko Y, Iwawaki T, Nakamura T, Lipton SA, Uehara T.

本研究は、独立行政法人日本学術振興会(JSPS)科研費基盤研究(B)(課題番号 15H04649)および挑戦的萌芽研究(課題番号 15K14952)、武田科学振興財団、上原記念生命科学財団、喫煙科学研究財団の助成を受け実施しました。

図1: 本研究のまとめ 一酸化窒素は小胞体ストレス応答に関わるセンサー分子(IRE1 $\alpha$ )を酸化することで酵素活性を阻害する。その結果、ストレス抵抗性因子の発現が抑制されることで、細胞死が起こることがわかった。神経変性疾患の治療薬開発に繋がることを期待される。

### <お問い合わせ>

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科(薬)

教授 上原 孝

(電話・FAX番号) 086-251-7939