

研究成果報告書の概要

| | | | |
|--|-------------------------------|--------|-------|
| 講座等名 | 侵襲反応制御部門 | 事業推進者名 | 広田 喜一 |
| 所属部門 | 代謝部門 | | |
| 分担研究課題 | 酸化ストレスがミトコンドリアの機能・動態に及ぼす影響の探求 | | |
| キーワード | 酸化ストレス、酸素代謝、ミトコンドリア、炎症 | | |
| 講座内の本プロジェクト参加研究者数 | | | 5名 |
| <p>研究組織（本プロジェクトに参加する研究者、大学院生等のリストおよびそれぞれの役割）</p> <p>教員</p> <p>広田 喜一（学長特命教授，研究統括）</p> <p>松尾 禎之（講師，分子・細胞生物学的解析）</p> <p>大学院生</p> <p>楠 宗矩（分子・細胞生物学的解析）</p> <p>正司 智洋（分子・細胞生物学的解析）</p> <p>右馬 猛生（分子・細胞生物学的解析）</p> | | | |
| <p>研究成果の概要（平成 29・30 年度の研究成果について）</p> <p>本部門では、酸素代謝が生体の機能維持にいかなる役割を果たしているかを疾患の病態生理学との関連で追及することを研究目標として掲げている。</p> <p>酸素はヒトの生存に必須の分子である。酸素はエネルギー産生における役割が強調されるが、生体内のシグナル伝達に重要な役割を果たしている分子でもある。酸素から生成される活性酸素種 (reactive oxygen species, ROS) は生体への毒性を発揮する場合もあるが細胞内シグナル伝達のセカンドメッセンジャーとして必須の役割を果たしている。このような酸素の生体における多様な役割の解明に取り組んでいる。</p> <p>1. 麻酔薬 propofol 毒性と細胞内酸素代謝のクロストーク</p> <p>プロポフォールは細胞毒性をもち細胞死を誘導することが知られているがその分子機序には不明な点が多く詳細な機序についての知見も乏しい。細胞生物学実験によりプロポフォールによる細胞死におけるミトコンドリア電子伝達抑制の役割と転写因子 HIF-1 活性化による細胞死の抑制の知見を得た。すなわちプロポフォールは臨床使用濃度の範囲内で、濃度・時間依存的にかつミトコンドリア依存的に細胞障害をもたらす細胞外環境をアシドーシスに導く。この現象はプロポフォール注入症候群の細胞生物学的な基盤を形成している可能性がある。またこの細胞障害は HIF-1 の人為的な活性化でレスキューできる可能性がある事が示された。</p> <p>2. 炎症が惹起する代謝リプログラミングの分子機序の探求</p> <p>炎症応答において免疫細胞のエネルギー代謝様式の転換 (リプログラミング) が起こることが報告され、炎症の制御メカニズムとして細胞内代謝調節の重要性に注目が集まっている。自然免疫細胞の活性化に伴う代謝変容について、細胞外フラックス解析の手法を用いて検証を行った。マウスマクロファージ様細胞株 RAW264.7 を LPS/IFN-γ の投与により活性化したところ、解糖活性の速やかな上昇が認められた。一方 LPS/IFN-γ 投与後数時間以内に酸素消費量の劇的な低下が誘導され、マクロファージの活性化に伴う代謝リプログラミング現象が観察された。LPS/IFN-γ 刺激による酸化的リン酸化の抑制は新規タンパク質の合成を介した応答であり、HIF-1 の活性化を伴うことも明らかとなった。代謝転換の誘導には短時間 (30 分) の LPS/IFN-γ 処理で十分であり、LPS/IFN-γ 除去後も 24 時間に渡って代謝リプログラミング状態が維持された。</p> | | | |