

研究課題別事後評価結果

1. 研究課題名「活性酸素による脳・神経細胞の障害とその防御機構」

2. 研究代表者名及び主たる研究参加者名（研究機関名・職名は研究参加期間終了時点）

研究代表者 中別府雄作（九州大学生体防御医学研究所教授）

主たる研究参加者

岩城 徹（九州大学大学院医学研究院教授）

高島 明彦（理化学研究所脳科学総合研究センターチームリーダー）

光本 泰秀（大塚製薬医薬第二研究所チームリーダー）

3. 研究内容及び成果：

神経細胞の機能を保持するために必要なエネルギーのほとんどは、ミトコンドリアでの酸素呼吸により供給されているが、活性酸素が常時発生するため、神経細胞はその活動を維持する上で活性酸素による酸化障害の危機に常に曝されている。このチームでは「DNAの酸化障害とその防御機構」について研究を進め、大腸菌から哺乳動物まで生物は酸化されたDNAを修復する機構とその前駆体ヌクレオチドの酸化体を分解、排除する機構を備え、活性酸素による酸化障害の危機に対抗していることを明らかにしてきた。核およびミトコンドリアゲノムDNA中の酸化損傷の修復機構として、グアニンの酸化体（[8-oxoG]）とアデニンの酸化体（[2-OH-A]）、異常ヌクレオチドの浄化機構としてプリンヌクレオシド三リン酸の酸化体と脱アミノ化体を同定した。これら防御機構の破綻と疾患との関係を解析するため修復機構を持つ因子のノックアウトマウスを作成解析した。その結果例えば、アルツハイマー病やパーキンソン病の病態と「8-オキシグアニン」の異常との関連が示唆された。

一方、活性酸素による遺伝子発現制御に関わるシグナル伝達系と転写因子に関する研究ではMAPキナーゼカスケードを空間的に制御する新規タンパク質JSAP1を発見し、JSAP1がJNK経路を介して個体の初期発生、特に脳の初期発生に必須である事を明らかにした。また、*in vitro* 実験で Δ FosB タンパク質が細胞増殖・細胞分化・細胞死を制御する機能を持つことを明らかにした。さらに、この Δ FosB の下流で発現が誘導されるタンパク質として、神経軸索伸長（再生）因子として機能する Galectin-1 α と Galectin-1 β を同定した。これらは脊髄後根神経節の切断端からの軸索再生を促進するので、神経再生を促進する治療薬として有望である。

4. 事後評価結果

4-1. 外部発表（論文、口頭発表等）、特許、研究を通じての新たな知見の取得等の研究成果の状況

論文発表は海外で63件掲載された。地味な成果の積み重ねであり、インパクトのある雑誌掲載は少なかったようである。しかし、殆どの論文に研究代表者が名を連ねており、統制のとれた論文発表になったようである。活性酸素防御機構と疾患の関係を解析するため、このチームはマウスのバックグラウンドを揃えることから始めたため、実験動物の作成が

遅れ詳細な解析までは出来なかったのが惜しまれる。活性酸素障害は誰もが徐々に侵襲を受けるものであり、際だった疾患特異性が見られないため、ともすれば地味な研究と見なされがちであるが、人間の寿命を左右するものであるから、是非必要な基礎研究であると考えられる。その意味でこのチームが地道に成果を積み上げたことはこの分野に光をあてたものとして評価される。さらに、神経軸索伸長（再生）因子として Galectin-1 ファミリーを同定した。神経再生につながることを期待される。

4－2．成果の戦略目標・科学技術への貢献

本研究では新たな視点から、活性酸素による障害から「脳を守る」方法の基礎理論を構築し、遺伝子改変マウスやその脳・神経細胞を用いてその実効性を検証することを目指した。当初酸化障害に対する防御遺伝子（MTH1、OGG1、MUTYH）欠損マウスを用い、病態との関係を解析する計画であったが、マウスの2年程度の寿命では、脳における有意な病態は観察されなかった。そこで、遺伝子欠損マウスから細胞株を樹立し、ヒト防御遺伝子を導入する等で機能解析を進めた。その過程で新たな防御遺伝子として、APEX2、NEIL3、ITPA を同定した。また、発現制御に関わる分子として JSAP1 を同定し、軸索再生に関わる因子として Galectin-1 ファミリーを同定した。神経再生への応用が期待される。

4－3．その他の特記事項（受賞歴など）

特になし。