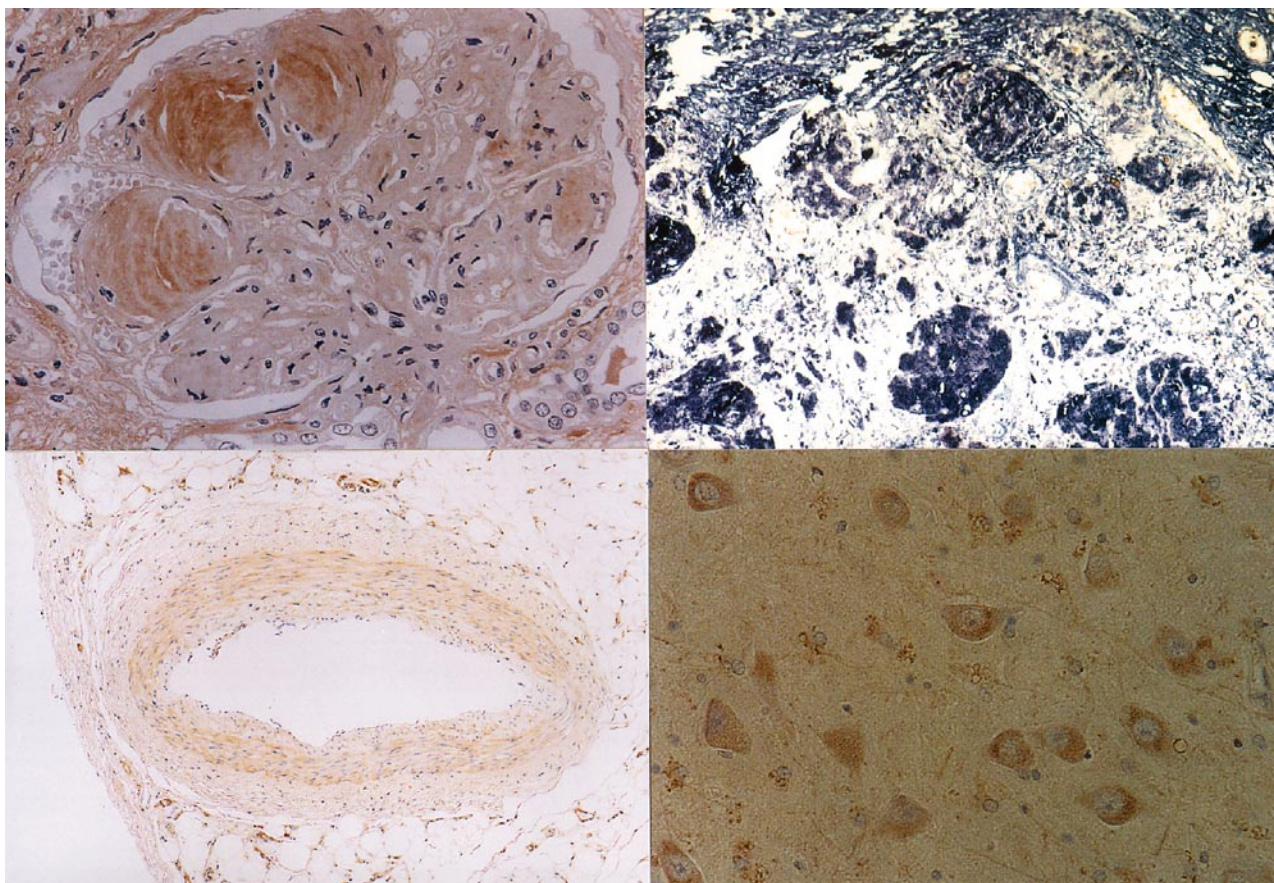


Elucidation of carbonyl stress pathway and
the mechanism of redox regulation
to carbonyl stress.

糖・脂質カルボニルストレスのシグナリングと
レドックス制御機構の解明

プロジェクトリーダー 宮 田 敏 男

東海大学 医学部 助教授



糖尿病性腎症（左上） 透析アミロイドーシス（右上）
動脈硬化症（左下） アルツハイマー病（右下）におけるカルボニルストレス

1. 研究の目的

私たちが生命活動を営むためには、栄養を摂取し、呼吸により酸素を採り入れて、栄養をエネルギーに変えなくてはなりません。酸素を利用してエネルギーを作り出す過程では複雑な化学反応が起きますが、その過程で活性酸素などの有害な物質が産生され生体に悪影響を及ぼすと考えられています。これを酸化ストレスと呼びますが、現在、酸化ストレスは糖尿病や虚血性心疾患等の生活習慣病、腎不全、痴呆や老化現象等に広く関わっていると推測されています。しかし、これまでは酸化ストレスを概念的に捉えてしまい、なぜ酸化ストレスが悪影響を及ぼすのか、生体内での物質個々に注目するような詳細な研究は十分には行われていませんでした。

そこで、私たちは豊富な研究成果を基に、酸化ストレスによって産生されるカルボニルという物質に注目して研究を進めています。カルボニルは体内の栄養や構成成分である糖、脂質、アミノ酸が酸化ストレス等の影響により変化したもので、非常に不安定で、蛋白と反応してしまいます。その結果蛋白の正常な機能が失われて障害を引き起こすと考えられます。現在までの研究でカルボニルは糖尿病、動脈硬化、腎不全、アルツハイマー病といった多くの疾患に関与することが示唆されています。

私たちは、カルボニルが老化現象や生活習慣病などの慢性疾患の原因の一つであると考えており、有害なカルボニルを減少させることで、老化や糖尿病等の疾患を予防・治療する研究も進めています。21世紀に向けて老化現象や生活習慣病等の疾患予防の必要性が指摘されていますが、カルボニルという観点から全く新しいredox therapyが可能になると期待されます。

2. 研究の内容

糖や脂質から酸化ストレスの存在下に生成が亢進するカルボニル化合物およびその蛋白修飾物（カルボニルストレス）は透析アミロイドーシス、動脈硬化症、糖尿病合併症、アルツハイマー病をはじめとする様々な疾患の病変部に証明され、今なお治療の難しいこれらの疾患の発症進展において重要な役割を演じていることが示唆され注目されています。カルボニルストレスの各種病態における意義を解明し治療における新たな戦略を開発することが目標です。

1) 病変部での反応性カルボニルとその蛋白修飾物の同定・定量およびその形成・反応経路の解明

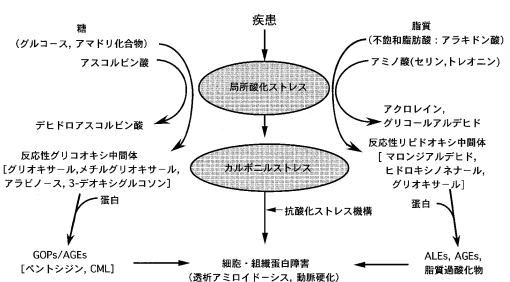
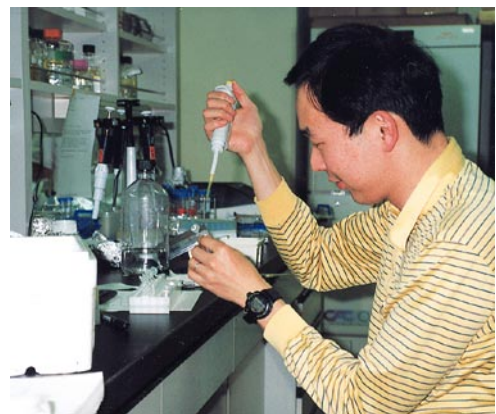
生体にとって有害なカルボニル化合物やそれらの化合物と生体の蛋白質が反応してできた最終産物を試験管内で合成し、その構造を解析しています。このうちペントシジン、カルボキシメチルリジン、マロンジアルデヒドおよびヒドロキシノネナールなどの抗体がすでに作製され、これらの化合物の病変部での局在を免疫組織化学的に染色し解析しています。またペントシジンについては高速液体クロマトグラフィー（HPLC）や酵素免疫測定法（ELISA）による測定法を確立し、様々な疾患の病態や臨床データとの関連についての検討が進みました。現在HPLCおよびガスクロマトグラフィ/マススペクトリー（GC/MS）を駆使して生体に存在するカルボニル化合物の様々な中間反応体や未知のカルボニル化合物の構造の解析が進行中です。

2) カルボニル化合物 およびその蛋白修飾物の病態生理学的意義の解明

病変部に存在するカルボニル化合物やその蛋白修飾物が各種病態で実際にどのような役割を演じているかを知ることが疾患を理解し的確な治療戦略を開発する上で非常に重要です。私たちは各種細胞（単球/マクロファージ、血管内皮、骨芽/破骨細胞、メサングウム細胞）をカルボニル化合物およびその蛋白修飾物の存在下に培養し、細胞の増殖や分化、サイトカイン産生などの生理活性について解析するとともに、細胞内シグナリング経路についてもレセプターとの結合、リン酸化の有無、核内転写因子等につき検討を進めてゆきます。

3) カルボニルストレスに対するレドックス制御機構の解明とカルボニルストレス除去に対する治療法の開発

私たちは腎不全などの酸化ストレスが亢進している病態においてカルボニル化合物やその蛋白修飾物の生成がとくに亢進または蓄積していることを明らかにしました。酸化ストレス亢進の機序の解明し、レドックス状態を制御することによるカルボニル生成の抑制の可能性を探っています。また私たちはカルボニル化合物を消去すると考えられる薬剤を見出し実際に試験管内でカルボニル化合物やその蛋白修飾物の生成を効率良く抑制することを確認しました。現時点でこの薬剤が動脈硬化初期病変の動物モデルにおいて病変の進展を抑制することを示すデータが得られており、薬物によるカルボニルストレス除去の有用性に期待がもたれています。今後、人体に応用可能な類縁化合物の開発を進めてゆきます。



3. 研究の体制

期 間：1996年10月～2001年3月

構 成：プロジェクトリーダー1名、コアメンバー3名を中心に東海大学医学部・総合医学研究所を中心に、東京大学医学部、名古屋大学医学部・同農学部、アメリカ サウスカロライナ大学生化学、ベルギー ルバイン大学医学部とも協力して研究を進めます。