

令和7年度 共同研究報告書

研究区分		一般共同研究		
研究課題名		抗酸化ストレス応答と炎症増幅機構の相互作用解析		
新規・継続の別		新規・継続		
研究代表者	所属	東北大学・東北メディカルメガバンク機構	35歳 以下○	40歳 以下○
	職名・氏名	特別荣誉教授・山本 雅之		
研究分担者 (適宜行を追加し て下さい)	所属		/	/
	職名・氏名			
	所属		/	/
	職名・氏名			
受け入れ教員	職名・氏名	教授・村上 正晃		
概要 (100～150 字程度)		NRF2 活性化が IL-6 アンブ依存性炎症をどのように制御するかを、細胞・動物実験で解析し、慢性炎症疾患の新規治療戦略の基盤構築を目指す。		
研究目的 (300 字程度)		本共同研究は、酸化ストレス応答を制御する転写因子 NRF2 が、炎症誘導・増幅機構である IL-6 アンブをどのように制御し、慢性炎症性疾患の発症・増悪抑制に寄与するかを明らかにすることを目的とした。NRF2 は細胞ストレスや炎症を抑制する生体防御因子であり、一方、IL-6 アンブは非免疫細胞における NF-κB および STAT3 の同時活性化を介して炎症性サイトカイン・ケモカイン産生を増幅する病態形成機構である。本研究では、申請者が進めてきた NRF2 を中心とする抗酸化応答・宇宙環境ストレス応答研究に、村上研が蓄積してきた IL-6 アンブおよび炎症性疾患モデルの知見を融合し、NRF2 を介した慢性炎症制御機構の理解と新たな治療戦略の基盤形成を目指した。		
研究内容・成果 (1000 字程度・Web 会議の回数も記載)		本共同研究では、NRF2 による炎症制御機構と IL-6 アンブとの相互作用を中心課題として、酸化ストレス応答と慢性炎症増幅機構を統合的に理解するための研究交流を行った。申請時の研究計画では、スルフォラファンなどの NRF2 活性化剤を用いて細胞を処理し、IL-6、IL-17、TNF-α などによる共刺激下で IL-6 アンブの活性化状態を解析すること、さらに ELISA や RT-qPCR により IL-6 産生および関連遺伝子発現を評価することを想定した。また、多発性硬化症モデルである EAE マウスや、関節リウマチモデルであるコラーゲン誘導性関節炎モデルを用い、NRF2 活性化または NRF2 欠損が炎症細胞浸潤、IL-6・IL-17 発現、抗酸化応答因子 HO-1 や NQO1 の局在に与える影響を解析することを計画した。		

	<p>当該年度においては、上記の研究構想と密接に関連する成果として、申請者が村上正晃先生が大会長として主催する第44回国際重力生理学会において講演を行い、NRF2が宇宙環境ストレスに対する生体防御因子として機能することに関する最新の研究成果を発表した。講演では、微小重力や宇宙放射線が骨格筋、骨、腎臓、免疫系など多臓器に及ぼす影響に着目し、野生型マウスおよびNrf2欠損マウスを国際宇宙ステーションに31日間滞在させた宇宙実験の成果を紹介した。その結果、宇宙滞在マウスではNRF2標的遺伝子の発現上昇が認められ、宇宙ストレス下でNRF2経路が活性化することが示された。さらに、腎臓の萎縮、ビタミンD合成酵素の低下、ビタミンD代謝酵素の上昇、Ugt1aファミリー遺伝子のNRF2依存的誘導など、宇宙環境に特徴的な臓器応答について報告した。一方、Nrf2欠損マウスでは免疫抑制、炎症増悪、血栓性微小血管障害の増加が認められ、NRF2が酸化ストレスのみならず、炎症・免疫・血管障害に対しても保護的に作用することを示した。</p> <p>これらの成果は、NRF2がストレス応答性転写因子として、炎症性疾患や組織障害の制御に関与する可能性を支持するものであり、村上研が研究を進めるIL-6アンプを介した慢性炎症制御機構を考察する上でも重要な示唆を与えるものであった。特に、宇宙環境が短期間で老化様変化や炎症性変化を誘導する点は、地上における加齢関連疾患、自己免疫疾患、慢性炎症疾患の病態理解にも応用可能である。本共同研究を通じて、申請者が専門とするNRF2を軸とした抗酸化応答・宇宙環境ストレス応答研究と、村上研が蓄積してきたIL-6アンプおよび炎症性疾患研究を結びつける新たな研究展開の可能性が明確となった。今後は、NRF2活性化がIL-6アンプ依存性炎症を抑制する分子機構を検証し、慢性炎症疾患に対する新規治療標的探索へと発展させることが期待される。</p>
成果	<p>【学会報告】 Masayuki Yamamoto, <i>Decade of Space Mouse: Toward the Utilization of Space Environment for Medical Research</i>, The 44<sup>th</sup> Annual ISGP Meeting, Graduate School of Medicine, Hokkaido University, May 20 (Tue), 2025, 9:20-9:45</p> <p>【論文発表】</p> <p>【新聞報道】</p> <p>【学位取得者】</p>