

研究テーマ ●メタボリック症候群に対する抗酸化酵素PRDX4の予防メカニズム

医歯学総合研究科・腫瘍学講座 病理学分野

講師 山田 壮亮

www2.kufm.kagoshima-u.ac.jp/field/advanced-therapeutics/f107/01.

研究の背景および目的

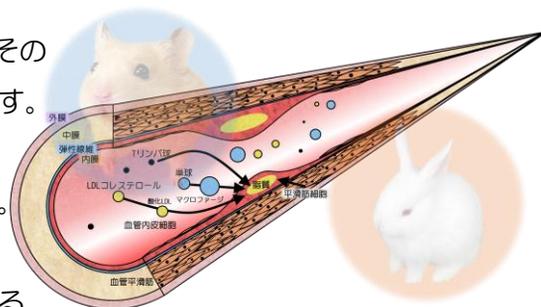
抗酸化作用を有する新しい蛋白群として、ペルオキシレドキシン (PRDX) familyが注目されています。我々はその一つ、ヒトPRDX4に注目し、動脈硬化だけでなく、2型糖尿病や非アルコール性脂肪性肝炎にも、PRDX4が生体における保護・防御的機構および抑制効果を有していることを明らかにしてきました。ヒトにおけるメタボリックシンドロームに対して、PRDX4が抑制的・予防的に働いているとの仮説を立て、PRDX4を含む抗酸化酵素の治療への応用方法を模索したいと考えています。

おもな研究内容

動脈硬化とその合併症は世界中で総死因の約3割を占めており、その克服は医学だけでなく社会経済的にも特に重要な課題となっています。我々は動脈硬化、ひいてはメタボリックシンドロームが病理組織学的に慢性炎症を基盤として発生・進展していることに着目しました。

そのメカニズム解明のため、マウス・ウサギ等の遺伝子改変モデル動物や培養細胞を用いて、形態学・生化学・分子生物学の手法による

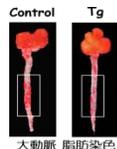
解析とを統合した「形態から分子」に至る、幅広い視野での研究を行ってきました。



解析とを統合した「形態から分子」に至る、幅広い視野での研究を行ってきました。

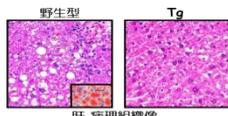
メタボリックシンドロームと酸化ストレス・アポトーシス
分泌型の抗酸化ストレス因子 PRDX4 は
細胞内外での独特な保護機能を有する

マウス 粥状硬化 モデル



大動脈 脂肪染色

マウス 代謝異常 モデル



肝 病理組織像

～ PRDX4トランスジェニックマウス (Tg) を用いて ～

Ding Y, Yamada S. Antioxid Redox Signal 2010
Guo X, Yamada S*. Antioxid Redox Signal 2012
Nabeshima A, Yamada S*. Antioxid Redox Signal 2013
Nawata A, Yamada S*. PLoS ONE 2016

特に酸化ストレスが重要な抗炎症因子であるだけでなく、アポトーシス誘発因子であることにも着目。抗酸化ストレス酵素 PRDX4が、動脈硬化・メタボリックシンドロームを抑制する作用について独自に開発したマウスモデルでの解析を行いました。

PRDX4はPRDX family中、唯一の分泌型です。抗アポトーシス作用を有することなど、注目されていなかったPRDX4の非常にユニークな生体防御機構を、世界で初めて見出しました。

期待される効果・応用分野

PRDX4は分泌型であるため体内に広く存在し、他のPRDX群より有効に作用し得ると我々は考えました。本研究のために、世界で唯一のヒトPRDX4トランスジェニック(Tg)マウスを開発。このモデルを用いて、PRDX4特有の機能を検証しています。メタボリックシンドロームの予防に寄与するメカニズムを解明出来れば、PRDX4の特異性、特異性が際立ちます。我々の包括的な基礎研究が将来的に臨床応用にまで結びつけば、非常に有意な独創性を持つと確信し研究を進めています。

共同研究・特許などアピールポイント

●腸内フローラ(細菌叢)に焦点を当てた共同研究を産業医科大学・細菌学教室と実施中。PRDX4発現との関連性、ひいてはプロバイオティクスの予防的効果とPRDX4間の相関機序にも視野を広げることで、独創的な研究を進めています。

コーディネーターから一言

抗酸化作用を有するPRDX群のPRDX4に着目。独自開発した遺伝子改変マウスを用いて、メタボ症候群への抑制効果を検証中。臨床に向けての研究に協力いただける企業や機関を求めています。モデル動物の提供も可能です。

研究分野 炎症病理、血管細胞生物学、動脈硬化、メタボリックシンドローム

キーワード 抗酸化ストレス、炎症性サイトカイン、アポトーシス