

## 活性酸素産生酵素 NOX1 と敗血症

京都府立医科大学大学院医学研究科 病態分子薬理学

教授 矢部 千尋

生体内において活性酸素種 (Reactive Oxygen Species: ROS) は単なる好氣的代謝の副産物ではなく、種々の産生源から生成され様々な機能を有している。NADPH オキシダーゼは ROS の代表的な産生酵素であり、NADPH を補酵素として酸素分子 ( $O_2$ ) よりスーパーオキシドアニオン ( $O_2^-$ ) を産生する。本酵素は食細胞の貪食作用に関わる因子として発見され、当初感染防御に重要な役割を担っていると考えられていた。ところが近年本酵素の新規ホモログが次々と同定され、非食細胞における ROS 産生への関与が明らかとなり、その役割が注目されている。

古くから知られていた食細胞型 NADPH オキシダーゼ は細胞膜上に存在する p22 phox と触媒サブユニット gp91 phox、細胞質に存在する調節サブユニット p47 phox、 p67 phox、 p40 phox および低分子量 GTP 結合タンパク質 Rac により構成されている。一方、非食細胞においてはこれまでに gp91 phox (NOX2) のホモログとして NOX1、3、4、5 および DUOX1、2 が同定され、p47 phox のホモログとして NOX organizer1 (NOXO1)、また p67 phox のホモログとして NOX activator1 (NOXA1) が同定された。今まさにそれぞれの機能が明らかになりつつある黎明期にある。

NOX1 は gp91 phox の新規ホモログとして最初に同定された触媒サブユニットであり、Angiotensin (Ang) II、PDGF、Prostaglandin  $F_{2\alpha}$ 、TNF- $\alpha$  などの刺激により強く誘導される。恒常的には大腸上皮に高発現しているが、血管 (平滑筋細胞)、肺 (血管および上皮細胞)、肝臓 (肝細胞および星細胞)、神経組織 (主にニューロン)、マクロファージなどの血球系でも少ないながら発現が認められる。活性は調節サブユニットにより制御されているが、p47 phox、p67 phox に加え NOXA1・NOXO1 とも結合能を有し、細胞系譜により異なった組み合わせの複合体を形成している。我々は NOX1 のノックアウトマウス (Nox1KO) を作製し、これまで本分子種の関わる諸種の病態生理とその分子機構を追究してきた。

NOX1 由来の ROS は大腸では Wnt- $\beta$ -catenin シグナリングを介して上皮細胞の増殖や癌化に関与していることが示された。Wnt シグナルは生命の発生、分化に重要な役割を果たしている経路であり、その異常な活性化は種々のがんを引き起こすことが知られる。NOX1 由来の ROS

はまた肝臓の線維化の主役である星細胞においては Akt/FOXO4/p27kip1 経路を介して細胞増殖を促進していることが示された。これら所見の機序として大腸上皮細胞では Wnt シグナルを負に制御している nucleoredoxin、肝星細胞では PI3K/Akt 経路の負の制御因子である phosphatase and tensin homolog (PTEN) がそれぞれ NOX1 由来の ROS により酸化修飾され不活化されることが明らかとなった。一方、神経系においては NOX1 が神経細胞の突起進展をはじめ、炎症性疼痛（痛覚過敏）やモルヒネの鎮痛耐性発現に寄与していることがわかっている。特に痛覚過敏とモルヒネの鎮痛耐性発現については NOX1 由来の ROS が蛋白キナーゼ C (PKC) のシステイン残基のジスルフィド結合形成を介しその膜移行を促進するという共通の機構を見出した。

他方、循環器系において NOX1 は主に血管平滑筋細胞に局在することが知られていた。Nox1KO の表現型解析において我々は Ang II 注入による昇圧反応の検討を行ったところ、Ang II 注入開始 5 日目以降の血圧上昇は Nox1KO で有意に抑制されることがわかった。摘出血管標本にて血管弛緩反応を評価したところ、NOX1 由来の ROS が内皮由来血管弛緩因子である NO を不活化することで血圧上昇に関わっていることが示された。血管系での局在とは対照的に心臓における NOX1 の発現は極めて低く、通常ほとんど検出されないためその生理機能はこれまで注目されていなかった。我々はエンドトキシン (LPS) などの toll-like receptor 4 (TLR4) リガンドによる NOX1 の発現誘導が報じられたことから、マウスに LPS を投与して各臓器の NOX1 発現を検討した。複数の臓器で NOX1 の発現上昇を認めたが、特に心臓において平常レベルの 100 倍以上に mRNA が上昇することがわかった。この強い発現誘導は心筋細胞において認められ、LPS 投与に伴う心機能と生存率低下に寄与することが明らかとなった。LPS 投与に伴う諸種のサイトカイン発現については Nox1KO と対照の同腹野生型マウスとの間に差は認められなかったものの、心筋細胞のアポトーシスおよびリン酸化 Akt の減少は Nox1KO で有意に抑制されていた。LPS 投与モデルのみならず cecal ligation and puncture (CLP) モデルにおいても同様に NOX1 の発現上昇とリン酸化 Akt の減少を認めた。本フォーラムでは敗血症の病態に関わる NOX1 の役割とその分子機構の詳細を紹介し、NOX1 を標的とする薬物開発についても言及したい。

## 略歴

- 1980年3月 京都府立医科大学医学部医学科卒業
- 1980年4月 京都府立医科大学大学院医学研究科入学
- 1981年5月 京都府立医科大学薬理学教室助手
- 1984年9月 米国国立衛生研究所 (NIH/NEI) Visiting Associate
- 1988年8月 帰国  
国立小児病院小児医療研究センター小児薬理研究部研究員
- 1991年12月 同中毒副作用研究室室長
- 1996年9月 京都府立医科大学薬理学教室教授
- 2003年4月 京都府立医科大学大学院医学研究科病態分子薬理学教授
- 2007年4月 京都府立医科大学国際学術交流センター センター長
- 2010年7月 同・男女共同参画推進センター センター長
- 2012年7月 同・学長補佐  
現在に至る

## 所属学会

- 日本薬理学会評議員
- 日本臨床薬理学会評議員
- 日本糖尿病学会学術評議員
- 日本糖尿病合併症学会評議員
- 日本神経化学会評議員
- 日本生化学会会員
- 日本分子生物学会会員