

# 序

空気中に蝋燭の火を灯すのと動物の命を維持することの両方に働く「もの」があることに人類が気付いたのは18世紀のことである。この様子はロンドンのナショナルギャラリーにある絵画「空気ポンプの実験」(ジョセフ・ライト/画)に象徴的に示されている。その後、多くの泰斗によりこの物質は酸素であることが明らかにされ、近代科学の重要な研究テーマとして取り組まれてきた。

酸素は生体のエネルギー代謝にとって必須な分子であるが、一方、酸素利用に起因する活性酸素の発生は、生体成分の酸化による傷害を惹起する。生物は環境中の酸素濃度の変化を巧妙に感知し、それに応答して自らの遺伝子発現を変化させることにより生体を防御し、地球環境の変化を生き延びてきた。最近の本分野における重要な進歩の1つに、活性酸素に応答して生体防御酵素群の発現誘導に働くNrf2転写因子、また、低酸素環境に応答して機能するHIF転写因子群の発見がある。これらの転写因子群は「環境応答転写因子」と総称されるが、特徴的なことは、ストレスに応答してそのタンパク質レベルでの安定性を増すことである。最近、精緻なタンパク質分解制御メカニズムの様子が次々と明らかになってきているが、特に、ストレスを感知するセンサー分子が環境応答転写因子分解の重要な制御因子であることは注目される。すなわち、これらの転写因子は、分解抑制制御機構を活用して、酸化・低酸素ストレスに即応して標的遺伝子の発現を活性化する。

ところで、ストレスを感知し、その応答を引き起こすメカニズムに、システィン残基の修飾を介して遺伝子発現を制御する「システィンコード」が存在することが注目されている。一酸化窒素(NO)や硫化水素(H<sub>2</sub>S)などのガス状分子は、システィンコードを介して、あるいは攪乱して、環境応答転写因子に働きかける新しい制御様式をつくりあげている。環境応答転写因子が関与する制御系は多岐に渡り、これらの転写因子群の失調は多くの病態を惹起する。例えば、がんの発生や転移、炎症の遷延化、血管梗塞や血管新生などにおいて、主要な制御系として働く。その機能異常が病態と密接に関係していることも解き明かされつつある。本号では、活性酸素や低酸素に対する応答の制御メカニズムに迫る研究、また、ガス状分子による生体機能の制御に関する研究が紹介されているが、生体の酸素応答の恒常性維持にかかわる研究は、今後の重要な研究領域であり、その研究を通して、未知の生命現象の発見や解明、また、疾患の新たな予防・治療法の開発や創薬への展望が拓かれるものと期待される。

2012年10月

山本雅之