

## 低酸素応答の分子機構から、疾患や病態の 治療へ応用まで

講師： 南嶋 洋司 教授

群馬大学大学院医学系研究科 生化学講座

我々のように個体の生存に酸素が必須な生物の細胞は、どのようにして酸素濃度を『感知』しているのだろうか？また、利用出来る酸素が減少した低酸素環境に対してどのように『適応』しているのだろうか？

長年の疑問への答えは、Gregg Semenza のグループによる①転写因子 HIF (hypoxia-inducible factor) の発見、Peter Ratcliffe や Bill Kaelin のグループによる②癌抑制遺伝子 VHL がコードするユビキチンリガーゼ pVHL によって HIF の  $\alpha$ -サブユニット (HIF $\alpha$ ) がプロテアソームでの分解へと導かれること、さらに、③その HIF $\alpha$  のユビキチン依存的蛋白分解には、プロリン水酸化酵素 PHD による HIF $\alpha$  上のある特定のプロリン残基の水酸化が必要であること、この3つの発見が突破口となって一気に解明され、Gregg, Peter, Bill の3人はその功績を称えられて2019年のノーベル生理学・医学賞を受賞するに至った。

プロリン水酸化酵素 PHD は「酸素濃度センサー」として HIF を介した低酸素応答を制御しており、PHD の酵素活性を阻害すると、十分に酸素が存在している環境においても低酸素応答を人為的に活性化させることが出来る。

今回は、この低酸素応答の分子メカニズムを理解した上で、それを虚血再灌流障害・乳酸アシドーシス・敗血症性心不全・腎性貧血などのヒトの病気の治療へと応用しようという試みについて、ディスカッションさせて戴ければと思う。

日時： 1月10日 (金) 14:00-15:30

場所： 理学部 E 館 131 室

世話人： 嘉村 巧 (内線 5546)