

特別講演1

ハイポキシア生物学—酸素代謝からみる生命現象の方程式

広田喜一

京都大学医学部附属病院
手術部・デイサージャーリー診療部・麻酔科

酸素はエネルギー産生における役割が強調されるが、生体内のシグナル伝達に重要な役割を果たしている分子でもある。酸素から生成される活性酸素種は生体への毒性を発揮する場合もあるが細胞内シグナル伝達のセカンドメッセンジャーとして必須の役割を果たしている。このように酸素は生体においては、エネルギー産生、シグナル伝達の両面での役割を担っている酸素の不足が生体へ及ぼす影響を検証する学問をハイポキシア生物学と名付けた。

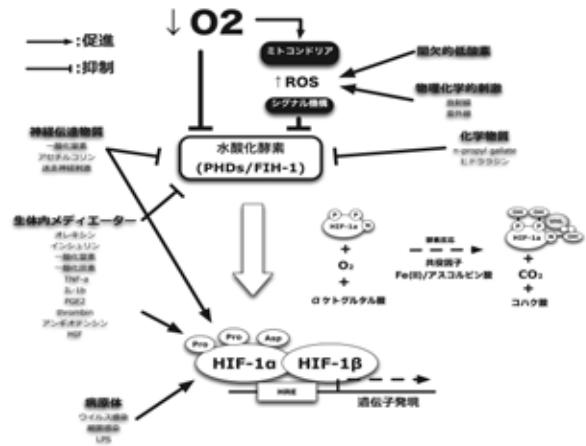
その主役を演じているのは低酸素誘導性因子1 (hypoxia-inducible factor 1, HIF-1) と名付けられた転写因子である。

Johns Hopkins大学のGregg L. Semenza博士らは、1980年代の後半にエリスロポエチンの低酸素誘導性の発現誘導に関わる細胞内の因子の単離を決意し1995年にcDNAの単離に成功した。それがHIF-1である。この転写因子は、helix-loop-helix (HLH) とPer-ARNT-SIM (PAS) ドメインを持つアルファサブユニット (HIF-1 α) とベータサブユニット (HIF-1 β) が疎水結合で結合した二量体蛋白質であり各種解糖系酵素、グルコース輸送蛋白、血管内皮増殖因子、造血因子エリスロポイエチンなど、多くの遺伝子の発現を転写レベルで制御している。或る報告によれば、1%の低酸素に暴露された血管平滑筋細胞において、発現誘導される845個の遺伝子のうち245個がまた発現量が抑制される1072個のうち325個がHIF-1による発現調節を受けているという。このようにHIF-1は低酸素誘導性遺伝子発現のメインストリームに位置する転写因子である。

この制御において二種類の酸素添加酵素 (dioxygenase) が重要な役割を果たす。

プロリン水酸化酵素は三種類のアイソザイムが存在しproly hydroxylase domain (PHD) 1-3, アスパラ

ギン残基水酸化酵素はfactor inhibiting HIF (FIH)-1と命名された。これらの酵素は、基質として分子状の酸素、 α ケトグルタル酸、共役因子として二価の鉄 (Fe²⁺) とアスコルビン酸を要求するプロリン残基またはアスパラギン残基を水酸化する酸素添加酵素 (dioxygenase) であることが示された。



基質である酸素分圧の低下というシグナルは酸素添加反応の低下に変換されその結果、新生されたHIF-1 α のうち水酸化されたものの比率が低下し、ユビキチン-プロテアソーム系の抑制を経て細胞内にHIF-1 α 蛋白質が細胞内に蓄積するというスキームが提出されている。

このスキームではシグナル伝達の修飾状況によっては酸素分圧の低下無しに“低酸素応答”が進む場合も存在する。鉄欠乏によるHIFの活性化などはこの例の一つである。

細胞の低酸素感知機構について概説した。

【参考文献】

1) 広田喜一：ハイポキシア生物学と周術期医学 臨床麻酔 2009； 33： pp.1911-1919