

No.	25-1156	
Project Title	酸化ストレスが制御する自然神経再生メカニズムの解明	
Principal Investigator	Iori Ohmori (Okayama University・Professor)	
Project Member(s)	IMSUT Host Researcher	Tomoji Mashimo (The Institute of Medical Science, The University of Tokyo・Professor)
	Project Member (s)	石田紗恵子 (附属実験動物研究施設 先進動物ゲノム研究分野・助教)
	Project Member (s)	大内田守 (岡山大学医歯薬学総合研究科・病態生理・創薬学分野・准教授)

東京大学医科学研究所国際共同利用・共同研究拠点事業
共同研究報告書(年次終了・研究完了)【国内】

共同研究報告 (年次終了)

共同研究の成果について、以下の発表を行った。

1. 「チオレドキシンの持続的機能低下は、ミトコンドリア機能障害および炎症を介して慢性腎臓病を発症し、短命になる」大守伊織, 大内田守, 竹下浩平, 内田治仁, 豊國伸哉, 真下知士. 第77回日本生理学会中国四国地方会 2025年11月15日 口頭発表
2. The F54L mutation of Thioredoxin shows instability and increased fluctuations of the catalytic center. Baba T, Ueno G, Ohe C, Saji S, Yamamoto S, Yamamoto M, Nakagawa H, Okazaki N, Ouchida M, Ohmori IK, Takeshita K. BBA-General Subjects. 2025 Dec;1869(12):130860.

本研究は、細胞内の酸化還元制御に重要な役割を担うチオレドキシンにおけるF54L変異が、神経変性および慢性腎疾患を引き起こす分子機構の解明を目的とし、①構造安定性評価、②X線構造解析、③分子動力学シミュレーションを実施した。

解析の結果、①構造安定性評価では、F54L変異体はタンパク質の立体構造安定性が低下し、体温付近でも変性しやすいことが示された。②X線構造解析では、変異部位周辺の疎水性コア領域において、疎水性アミノ酸間の炭素原子同士の接触距離が拡大していることが明らかとなり、これが構造不安定化の一因であると考えられた。③分子動力学シミュレーションでは、変異部位周辺の構造揺らぎの増大に加え、触媒に重要な残基であるCys32とCys35の距離が広がる傾向が認められ、電子伝達効率の低下が示唆された。

以上より、F54L変異はチオレドキシンの構造的安定性および触媒機能の双方を損ない、その結果として細胞内の酸化ストレス制御を破綻させ、神経および腎機能障害の発症に寄与する可能性が示唆された。

