



ミトコンドリア分裂促進 G タンパク質 Drp1 の 脱イオウ化修飾を介した心筋早期老化誘導の機構解明



九州大学薬学研究院創薬育薬研究施設統括室講師

西村 明幸

(第 10 回 入澤宏・彩記念若手研究奨励賞
(入澤記念若手賞))

この度は栄誉ある入澤宏・彩記念若手研究奨励賞を賜り、誠にありがとうございました。選考委員会の先生方を始め、関係者の皆さま方に心より御礼申し上げます。

私が生物学の研究をスタートしたのは大学院からでして、奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科の伊東広教授の下で三量体 G 蛋白質のシグナル伝達機構について研究を行い、それから現在まで「G 蛋白質を介したシグナル伝達」を 1 つの基軸に研究を展開してきました。アメリカ留学後は、生理学研究所の西田基宏教授の下で、循環機能不全による心臓の形態構造改変（リモデリング）機構をシグナル伝達と留学中に身につけた蛋白質翻訳後修飾の観点から研究しています。

心不全の進行過程で起こる心筋細胞の早期老化は心不全を増悪化させる 1 つの要因と考えられています。マウス心筋梗塞モデルを用いて心筋細胞の早期老化機構について検証を行い、ミトコンドリア分裂 G 蛋白質 Drp1 の活性化に伴うミトコンドリアの過剰な分裂が心筋早期老化を誘導することを明らかにしました。そして、Drp1 の新規活性化因子としてアクチン結合蛋白質 Filamin A を同定し、心疾患時に Drp1-Filamin A 複合体形成が増加することがミトコンドリア品質異常さらには心筋早期老化の引き金となることを見出しました。次に、Drp1 の翻訳後修飾に着目し、ポリイオウ化と呼ばれるシステインチオール基の過イオウ化修飾（-SH → -SSH）が Filamin A との相互作用

を負に制御していることを明らかにしました。また、マウスモデルを用いて、環境化学物質であるメチル水銀曝露は Drp1 の過イオウ化修飾を阻害することで心筋ミトコンドリアの過剰な分裂を誘導し、それが心疾患リスクの増大につながることを明らかにしました。今後もミトコンドリア品質の観点から心循環恒常性の維持・変容機構を明らかにしていきたいと考えております。

最後に本研究を進めるにあたり、心臓研究の経験が無かった私を丁寧に指導くださいました西田基宏教授に、この場をお借りして御礼申し上げます。また、多くの共同研究者、同僚の皆さまにも重ねて感謝いたします。今後も生理学および生理学会の発展に貢献できるよう全力で取り組んでいく所存ですので、ご指導の程よろしくお願い申し上げます。

略歴

- 2007 年 奈良先端大バイオサイエンス研究科
博士課程修了
- 2008 年 奈良先端大バイオサイエンス研究科
博士研究員
- 2010 年 コーネル大学獣医学研究所 博士研究員
- 2014 年 生理学研究所心循環シグナル研究部門
特任助教
- 2018 年 九州大学薬学研究院 講師
(2020 年 8 月より生理学研究所心循環シグナル研究部門 特任准教授)