

時空間設計研究領域

(心循環シグナル)

西田基宏 (教授)

1) 専門領域：心臓生理学、循環薬理学

2) 研究課題：

- a) TRPC3/6 複合体チャネル形成・解離の分子機構とその生理的意義の解明
- b) 硫黄代謝・循環を基軸とした生体レドックス恒常性制御基盤の構築
- c) 心血管系のストレス適応におけるプリン作動性受容体の役割解析

3) 研究活動の概略と主な成果：

- a) 初代培養心筋細胞・平滑筋細胞を用いた解析から、transient receptor potential canonical (TRPC)チャネル (TRPC3 と TRPC6 のヘテロ 4 量体チャネル) が機械伸展刺激やずり応力により誘発される持続的な Ca^{2+} 応答を制御する仲介分子であることを見出した。そこで、TRPC3 欠損および TRPC6 欠損マウスに大動脈狭窄による圧負荷を施したところ、メカニカルストレスによる代償性の心肥大は全く抑制されないものの、リモデリング (線維化と心機能障害) が TRPC3 または TRPC6 の欠損により強く抑制されることを見出した。また、下肢虚血後の末梢循環に対する TRPC3/6 チャネルの効果を調べるところ、TRPC6 欠損マウスにおいて末梢血流が有意に回復することを見出した。この機序として、TRPC6 が血管成熟を負に制御していること、内皮依存的弛緩因子による TRPC6 のリン酸化が血管平滑筋細胞の筋分化を促進させる (負の制御を解除させる) ことを明らかにした。
- b) 活性酸素によるタンパク質の酸化的翻訳後修飾は、秩序だった細胞内のシグナル伝達に揺らぎをもたらす要因となる。我々は、硫化水素 (H_2S) がガスではなく、求核性の高いイオン (HS^-) として内因性および外因性の親電子物質の消去に働く可能性を報告した。しかし実際には、 HS^- はタンパク質のシステインチオール基と反応し、ポリ硫黄鎖 ($-\text{S}_n\text{H}$) を形成することで求核性の高い活性硫黄となることがわかり、心臓でのポリ硫黄蓄積が心筋保護につながる可能性が示されてきた。さらにビオチンラベル化 SH 修飾試薬の特性を利用して、心臓の病態時において特異的にポリ硫黄が枯渇し、不可逆的な親電子修飾がおこるタンパク質の同定に成功した。
- c) P2Y₆ 欠損マウスに圧負荷を施したところ、野生型マウスと比べて顕著に突然死の割合が増加した。生き残った P2Y₆ 欠損マウスも圧負荷 6 週間後の時点で著しい心機能低下 (心不全) を起こしていた。ラット心筋由来 H9c2 細胞株に P2Y₆ 受容体を発現させ、機械的伸展刺激を行ったところ、強い Ca^{2+} 応答が観察された。この Ca^{2+} 応答は、P2Y₆ 受容体の細胞外基質タンパク結合 (RGD) ドメインに変異を与えることで有意に減弱した。

以上の結果から、P2Y₆受容体と細胞外基質タンパク質との相互作用がメカニカルストレスに対する心筋保護（適応）に必要となる可能性が示された。

4) 学術論文

K. Watari, M. Nakaya, M. Nishida, K.M. Kim and H. Kurose, "β-arrestin2 in infiltrated macrophages inhibits excessive inflammation after myocardial infarction" *PLoS One.*, **8(7)**:e68351 (2013).

M. Nakaya, M. Tajima, H. Kosako, T. Nakaya, A. Hashimoto, K. Watari, H. Nishihara, M. Ohba, S. Komiya, N. Tani, M. Nishida, H. Taniguchi, Y. Sato, M. Matsumoto, M. Tsuda, M. Kuroda, K. Inoue and H. Kurose, "GRK6 deficiency in mice causes autoimmune disease due to impaired apoptotic cell clearance" *Nature Commun.*, **4**, 1532 (2013).

W. Chen, H. Oberwinkler, F. Werner, B. Gaßner, H. Nakagawa, R. Feil, F. Hofmann, J. Schlossmann, A. Dietrich, T. Gudermann, M. Nishida, S. Del Galdo, T. Wieland and M. Kuhn, "Atrial natriuretic peptide-mediated inhibition of microcirculatory endothelial Ca²⁺ and permeability response to histamine involves cGMP-dependent protein kinase I and TRPC6 channels" *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **33**, 2121-2129 (2013).

5) 著書、総説

M. Nishida, T. Toyama and T. Akaike, "Role of 8-nitro-cGMP and its redox regulation in cardiovascular electrophilic signaling" *J. Mol. Cell. Cardiol.*, (in press).

T. Sawa, H. Ihara, T. Ida, S. Fujii, M. Nishida and T. Akaike, "Formation, signaling functions, and metabolisms of nitrated cyclic nucleotide" *Nitric Oxide* **34**, 10-18 (2013).

T. Akaike, M. Nishida, S. Fujii, "Regulation of redox signalling by an electrophilic cyclic nucleotide" *J. Biochem.*, **153**, 131-138 (2013).

西田基宏, 角田将明, 北島直幸, TRP チャネルの生理機能と病態生理 *Clinical Calcium* **23(4)**, 561-568 (2013).

北島直幸, 西田基宏, 硫化水素のケミカルバイオロジー *日薬理誌* **141**, 350-351 (2013).

西田基宏, 澤智裕, 硫化水素アニオンによるレドックス恒常性制御とその臨床応用 *生化学* **85**, No.11, 996-999 (2013).

西田基宏 酸化ストレスによるレドックス恒常性異常と心筋リモデリング *医学のあゆみ* **247**, No.9, 875-878 (2013).

西田基宏, 硫化水素のケミカルバイオロジー ～心不全保護効果の新たなメカニズム～ *日本 Shock 学会誌* (in press).

6) 国際会議発表リスト

N. Kitajima, T. Tomita-Numaga and M. Nishida "Role of TRPC3 channels in mechanical

stress-induced cardiac fibrosis" The 6th International Workshop on Cardiac Mechano-Electric Coupling and Arrhythmias (MEC2013), Oxford (UK), September 2013.

7) 招待講演

M. Nishida, "Role of TRPC channels in mechano-chemo transduction in the heart" The 6th International Workshop on Cardiac Mechano-Electric Coupling and Arrhythmias (MEC2013), Oxford (UK), September 2013.

西田基宏「創薬研究から見えてきた TRPC チャネルの新たな生理機能」、次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2013「創薬から学問へ」、熊本、2013年8月。

8) 学会および社会的活動

日本薬学会誌ファルマシア編集委員、日本薬理学会評議委員、日本NO学会評議委員、国際心臓研究学会 (ISHR) 日本部会評議委員、日本薬理学会次世代の会副代表、日本薬学会薬理系若手の会支部代表

9) 他大学での非常勤講師、客員教授

九州大学大学院薬学研究院創薬産学官連携講座・客員教授

10) 受賞、表彰

該当なし

11) 外部獲得資金

JST さきがけ「疾患代謝」、「硫黄循環・代謝を基軸とした生体レドックス恒常性制御基盤の構築」、西田基宏 (代表) (2013年-2016年)

科研費基盤研究(B)、「TRPC3/6 複合体チャネル形成による心筋ホメオスタシス制御機構の解析」、西田基宏 (代表) (2013年-2015年).

科研費挑戦的萌芽研究、「親電子シグナルを機軸とした心筋レドックス恒常性制御基盤の構築と心不全治療への応用」、西田基宏 (代表) (2013年-2014年)

科研費基盤研究(S)、「環境中親電子物質によるシグナル伝達変動とその制御に関する包括的研究 (代表 熊谷嘉人)」、西田基宏 (分担) (2013年-2017年)

内藤記念財団若手スタートアップ支援助成金、「脂質活性型 TRPC チャネルによる心循環ホメオスタシス制御機構の解明」、西田基宏 (代表) (2012年-2014年)

12) 特許

該当なし

