

日本毒性学会 第9回 LRI 賞受賞講演

# 環境化学物質による心臓の頑健性低下の分子機構解明 と心不全重症化の予防・治療戦略の構築

西田 基宏

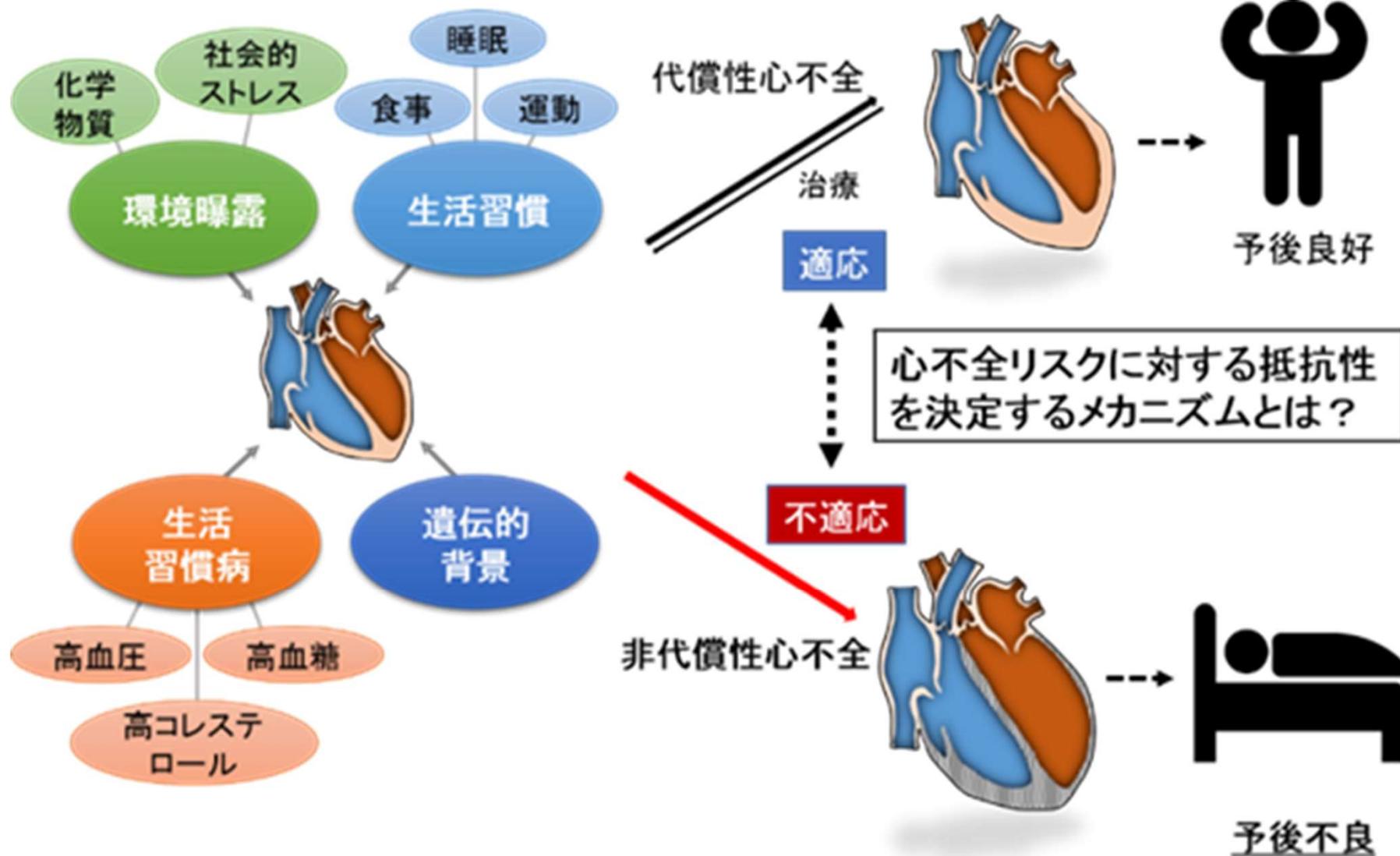
<sup>1</sup>九州大学 大学院薬学研究院 生理学分野

<sup>2</sup>自然科学研究機構 生理学研究所（生命創成探究センター）心循環シグナル研究部門



2023年8月25日@東京

同じ重症度の心不全と診断されていても患者の背景によって予後が異なる  
～その多くは**環境因子の複合曝露(エクスポソーム)**が関与～

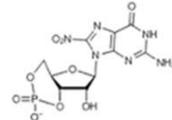
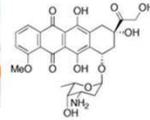


# 食事による健康リスクをレドックス研究の視点から読み解く

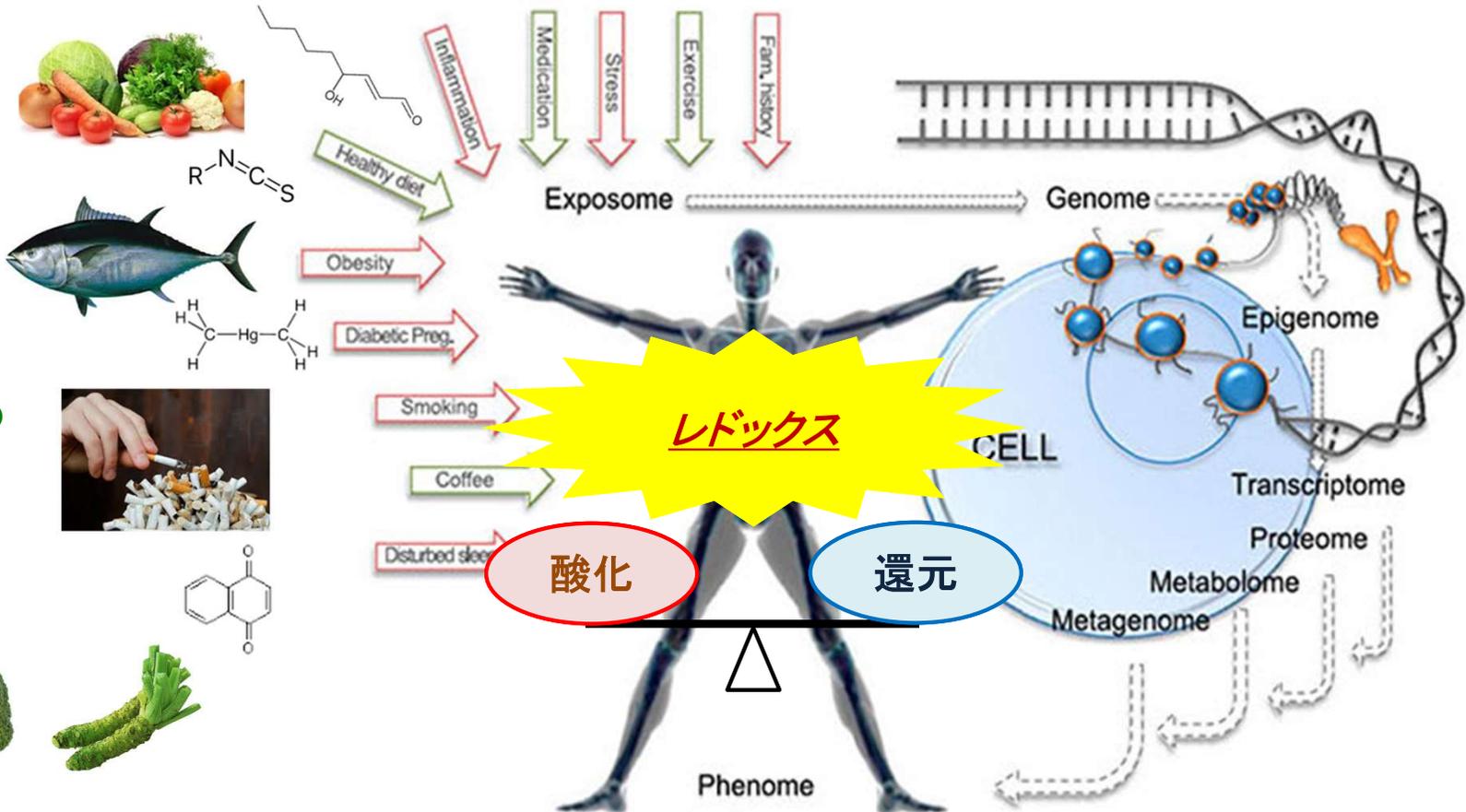


環境省  
エコチル調査

エクスポソーム: ヒトが生涯において曝露される環境化学物質の総量。健康被害・疾患リスクを予測する重要因子となることは間違いないが、その研究戦略が問題視されている



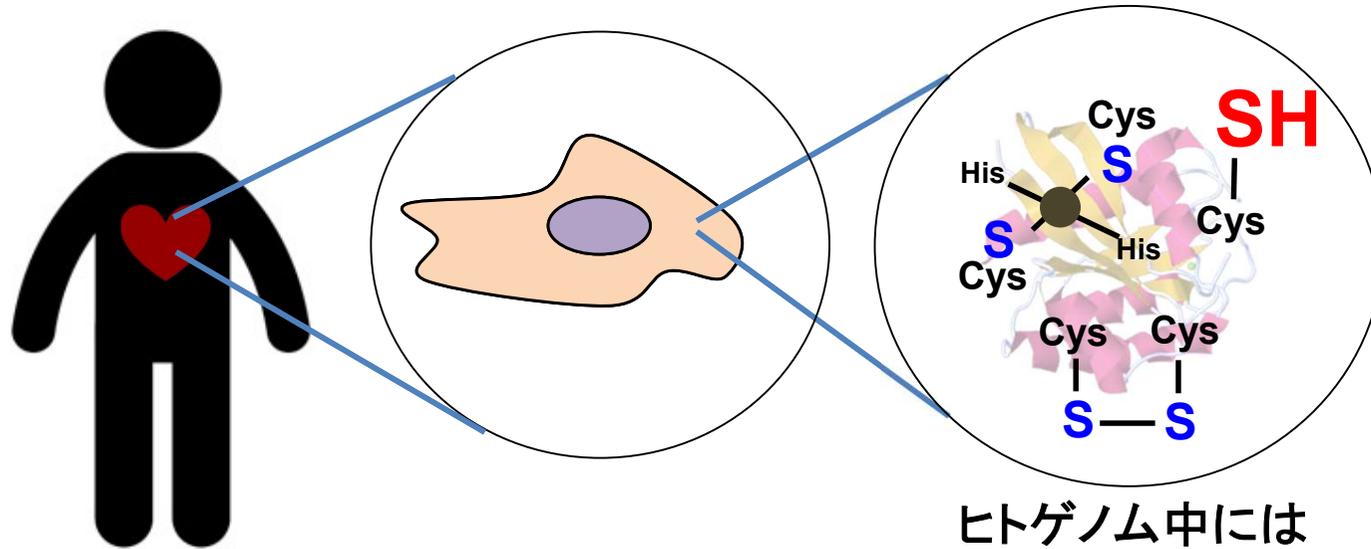
遺伝要因  
(全疾患リスクの10%)



環境要因  
(全疾患リスクの90%)



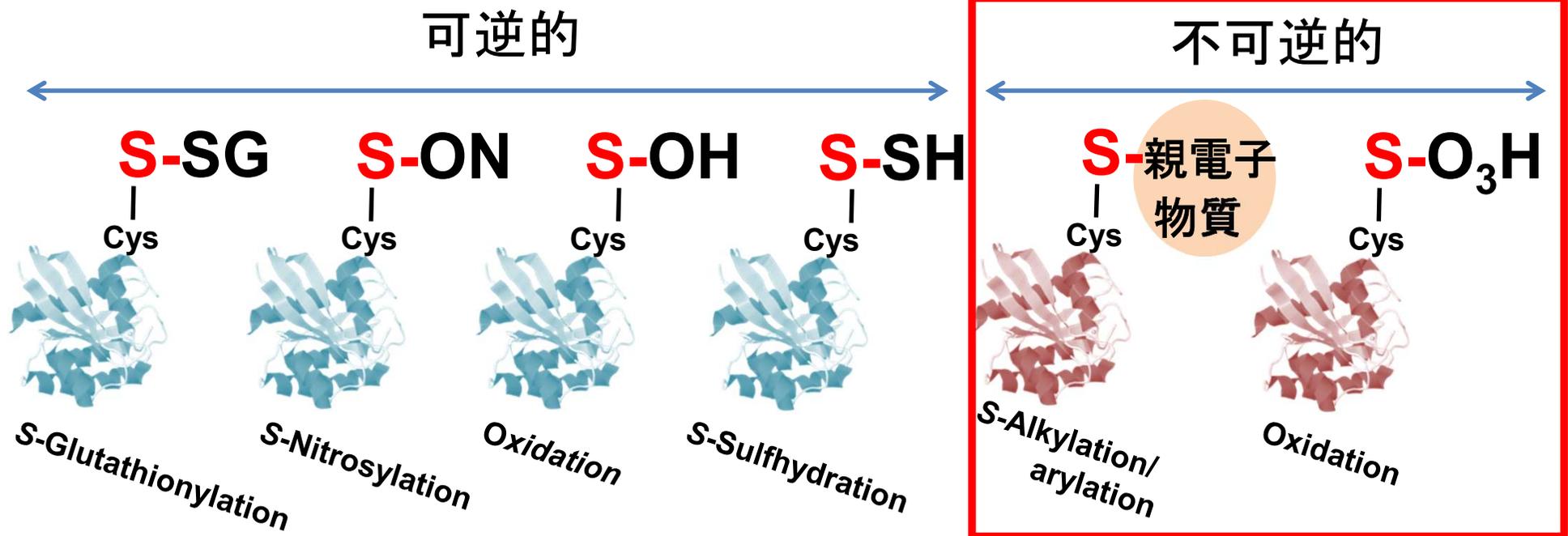
# タンパク質中チオール基の翻訳後修飾



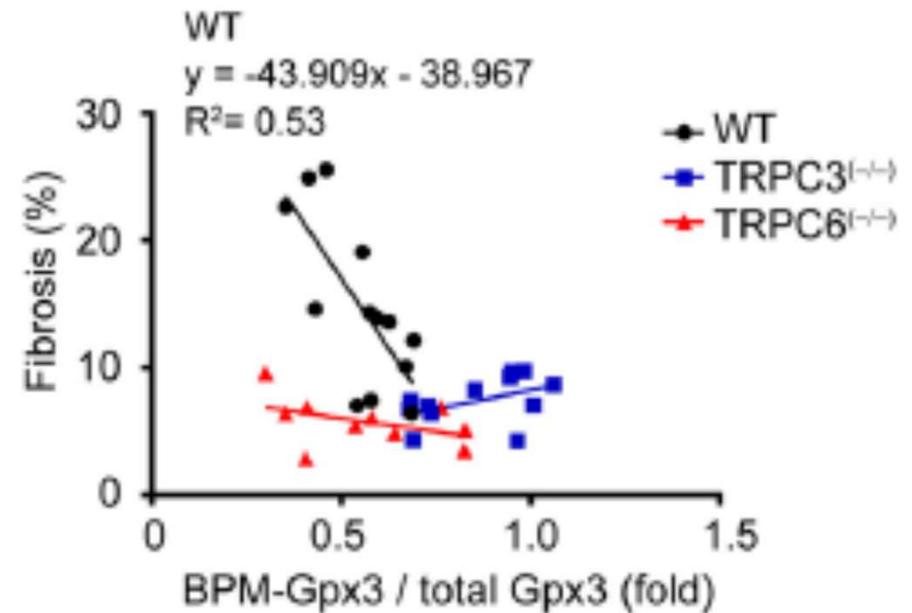
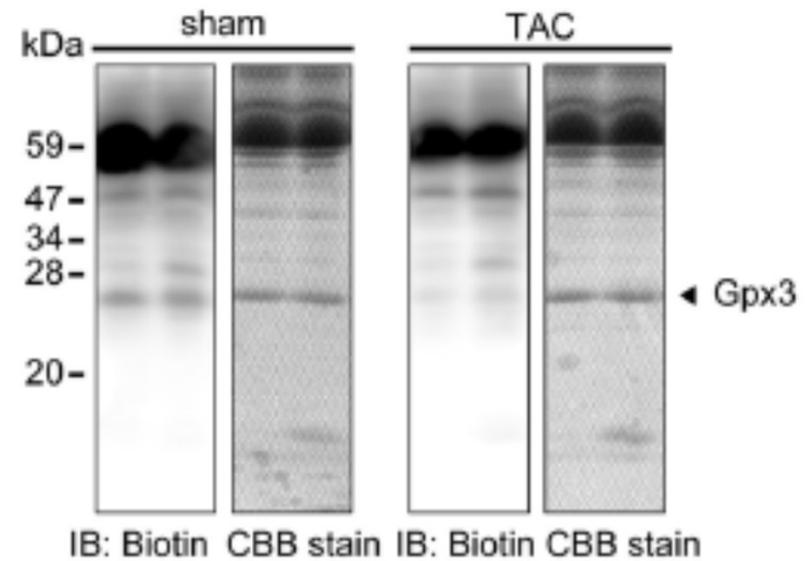
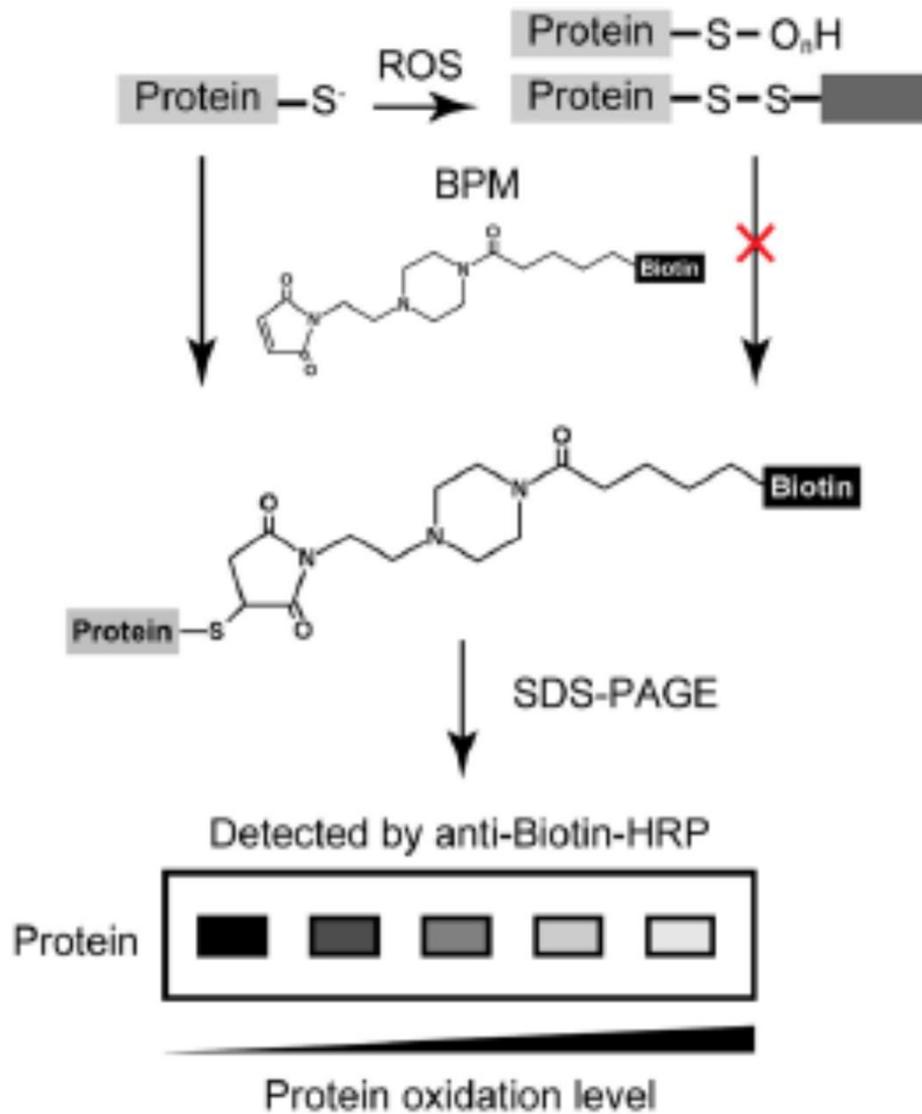
10-20%のシステインが  
“レドックスアクティブ”  
(生理的pHでHが解離する)

ヒトゲノム中には  
214,000のCysがコードされている

*Pathological*



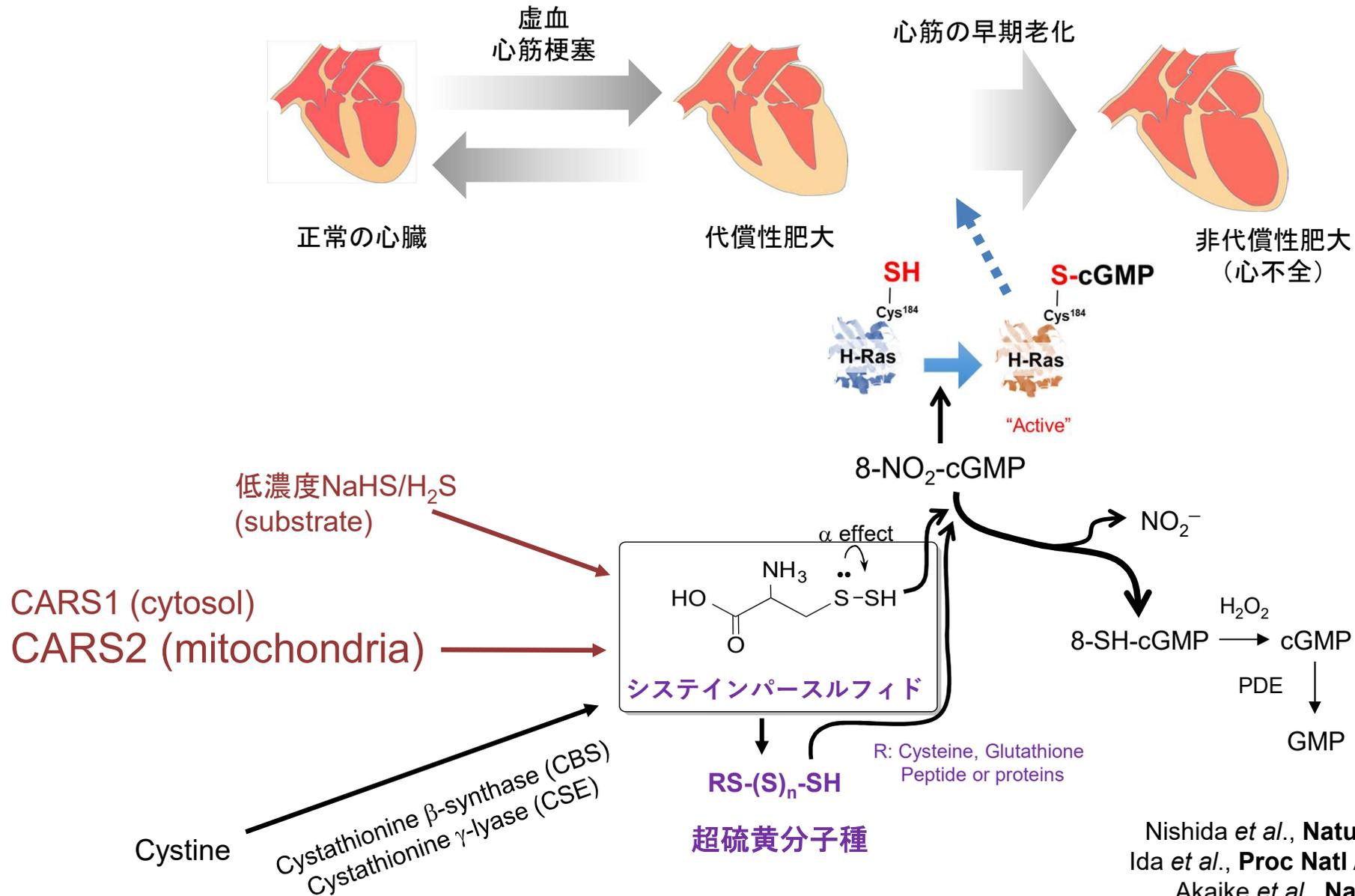
# Biotin-PEG-Maleimide (BPM)試薬を利用した心不全（線維化）の重症度と血漿Glutathione Peroxidase (GPx) 3の酸化修飾との弱い正の相関



線維化 ↑

酸化 ←

# システインパースルフィド (Cys-SSH) が活性酸素や親電子物質を代謝・消去する心筋保護因子であることを発見

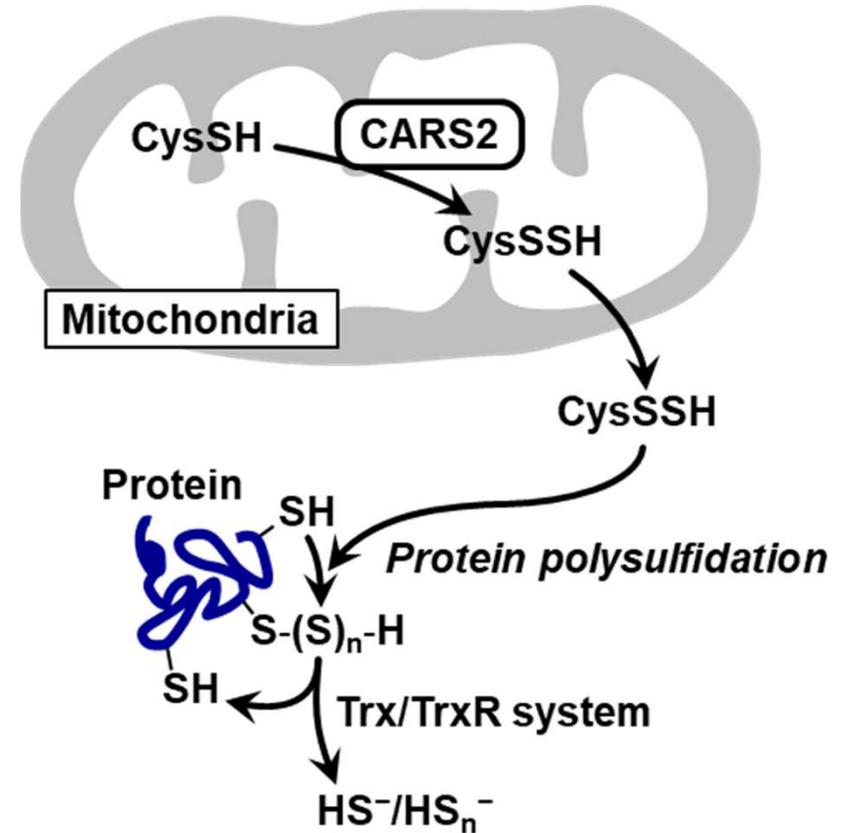
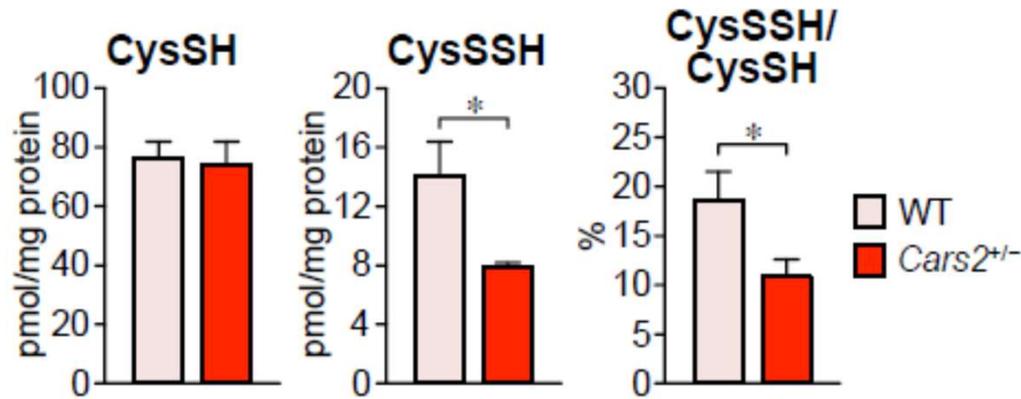


Nishida *et al.*, *Nature Chem Biol.*, 2012  
 Ida *et al.*, *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014  
 Akaike *et al.*, *Nature Commun*, 2017  
 Nishimura *et al.*, *Science Signal*, 2019

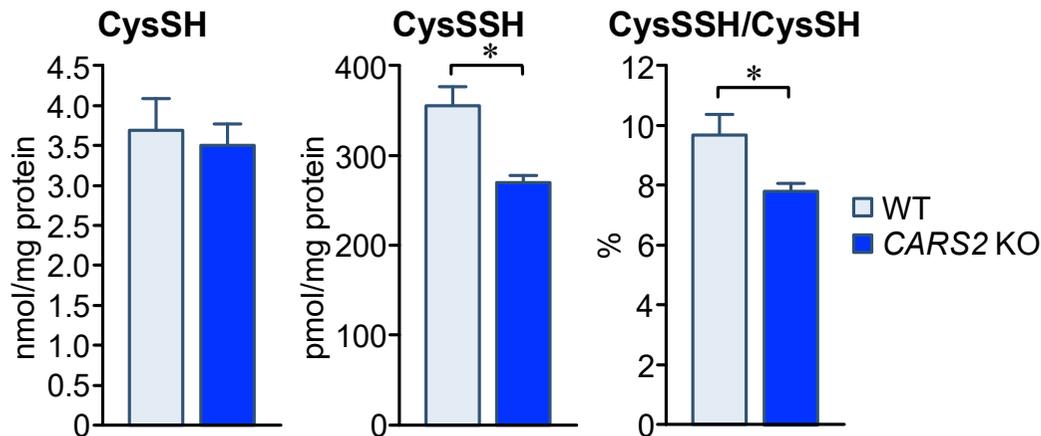
# ミトコンドリア局在型CysteinyI tRNA合成酵素 (CARS2); CysSSH生成酵素の実体

## Quantitation of protein Cys persulfide

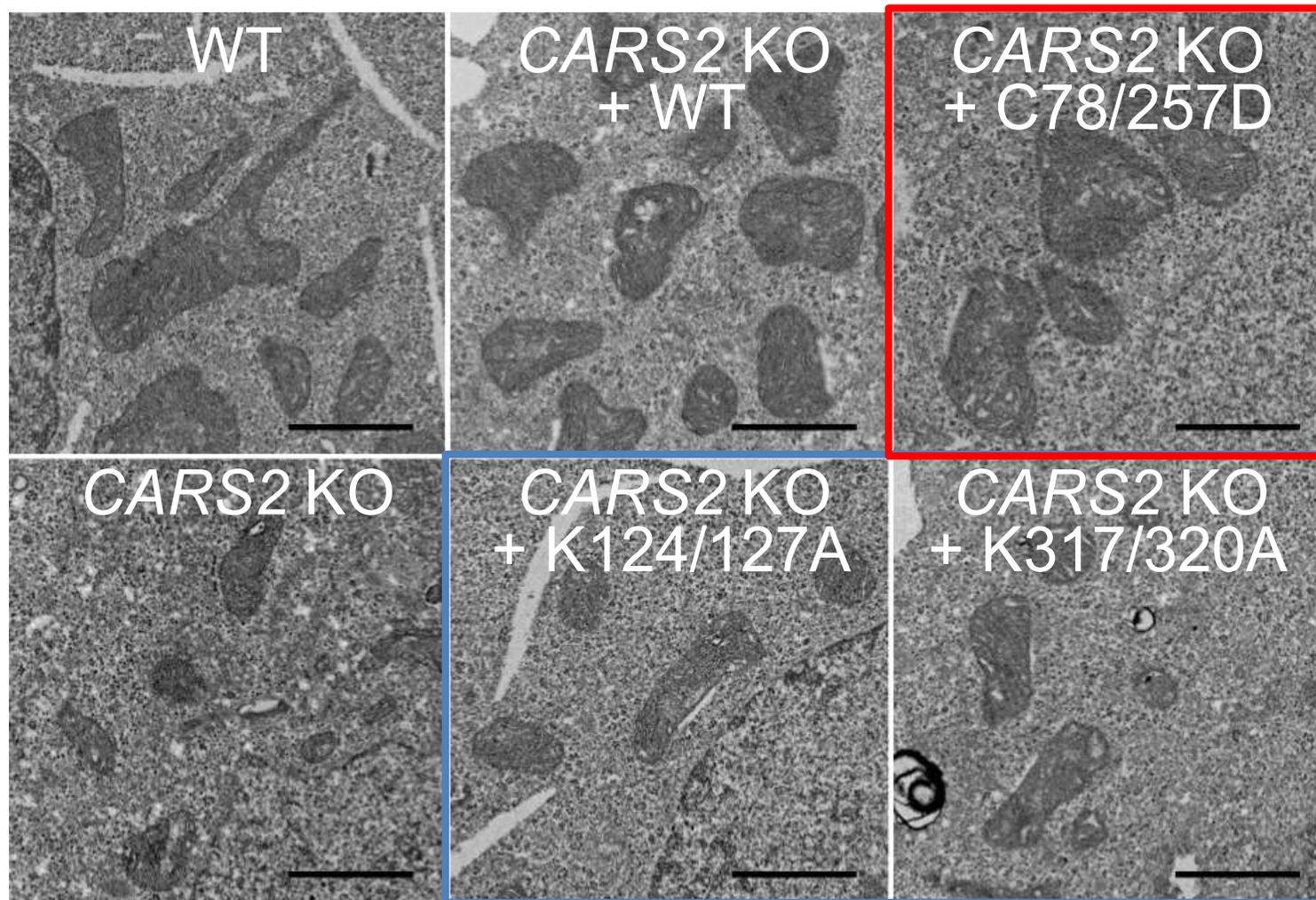
### *Liver from WT and CARS2<sup>+/-</sup> mice*



### *WT and CARS2 knockout (KO) HEK293T cells*



# CARS2のCysSSH産生活性がミトコンドリアの品質維持に必要不可欠



CysSSH産生活性のみを回復

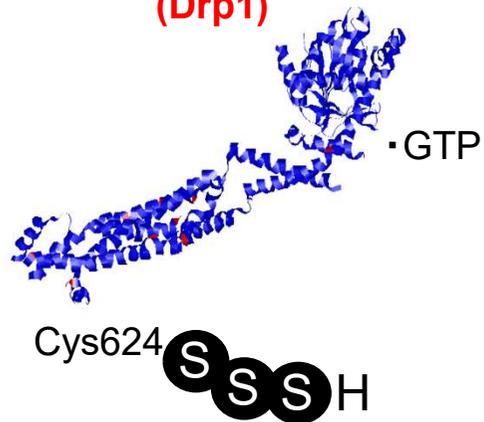
Cys tRNA合成活性のみを回復

# レドックス感受性GTP結合タンパク質によるミトコンドリア品質管理制御

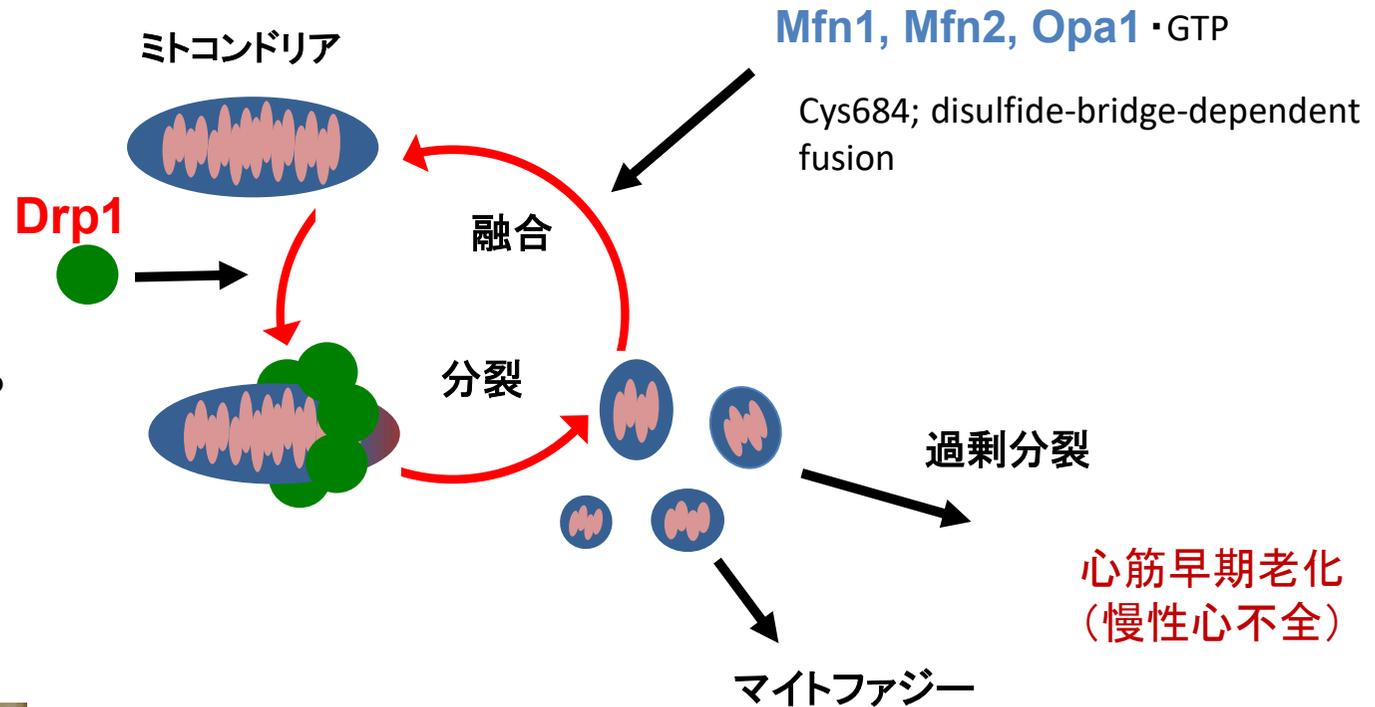
虚血(低酸素)  
高血糖  
酸化ストレス



**Dynamin-related protein1 (Drp1)**

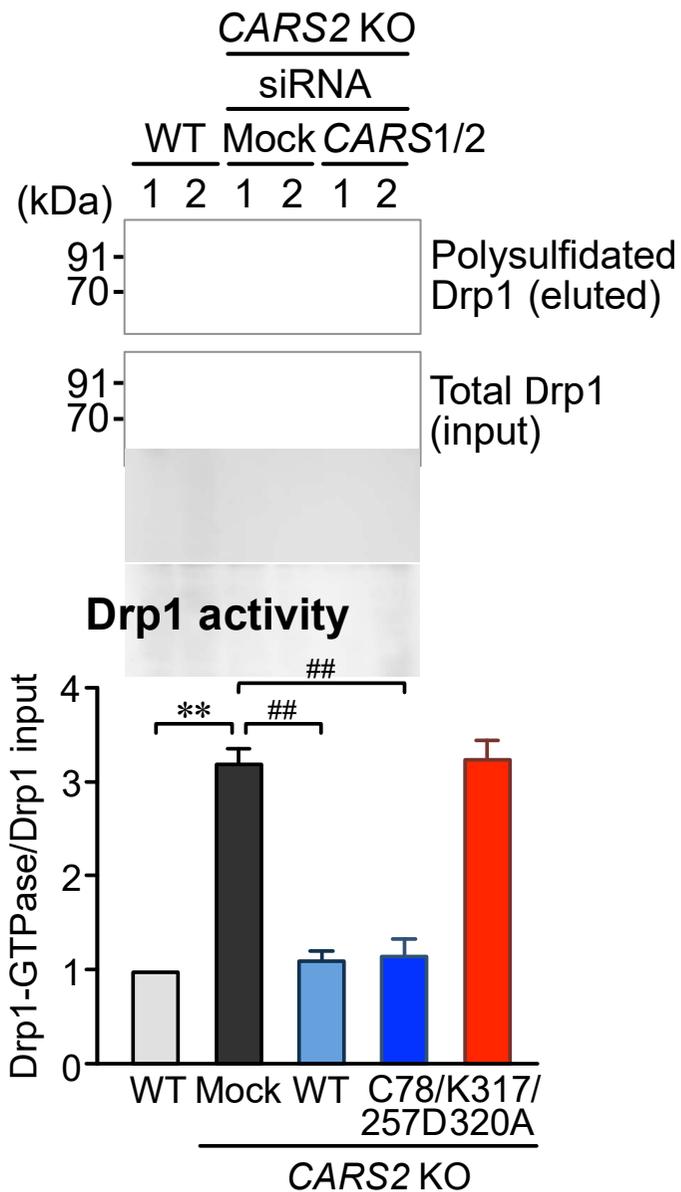


*Like a telomere!*

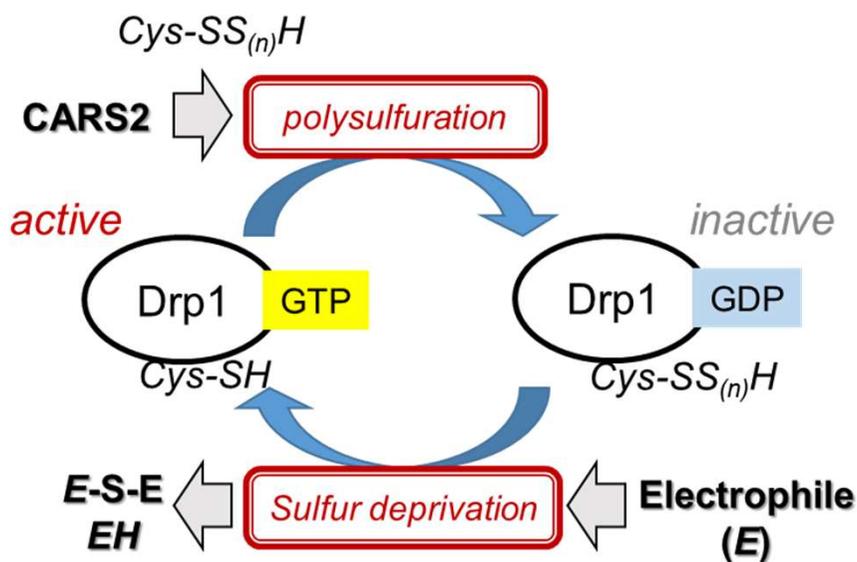
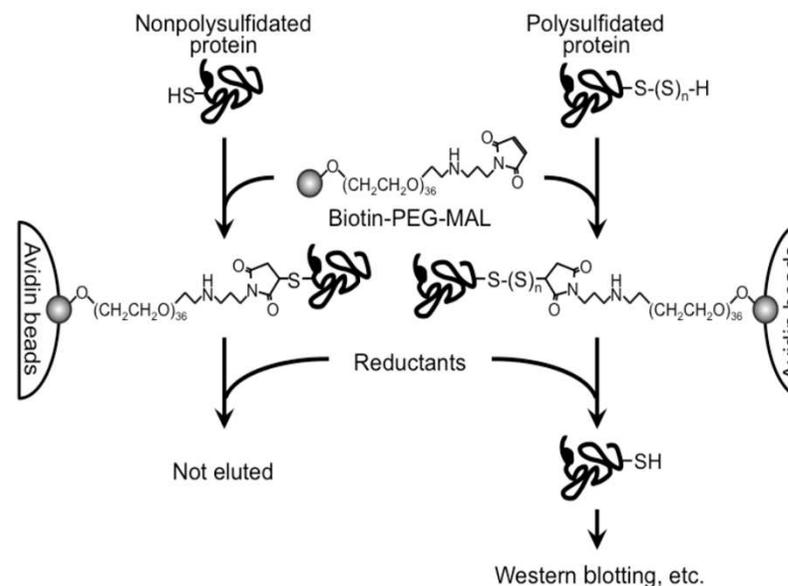


# CARS2によるDrp1のポリオウ化がDrp1のGTPase活性を負に制御する

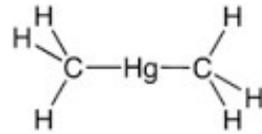
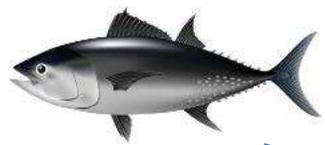
## Drp1 polysulfidation



## Biotin-PEG-MALを用いたタンパク質ポリ硫黄化の検出



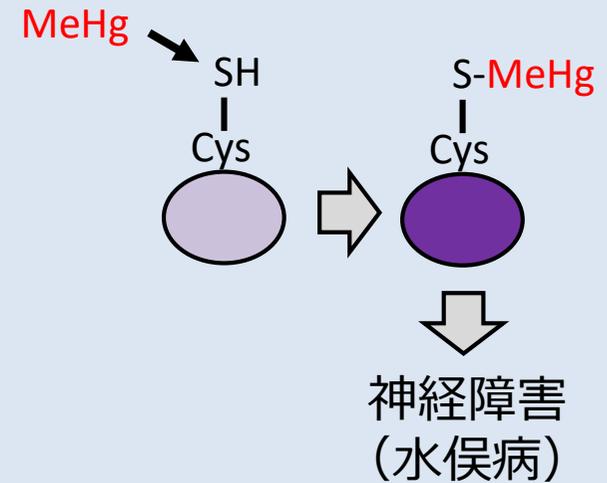
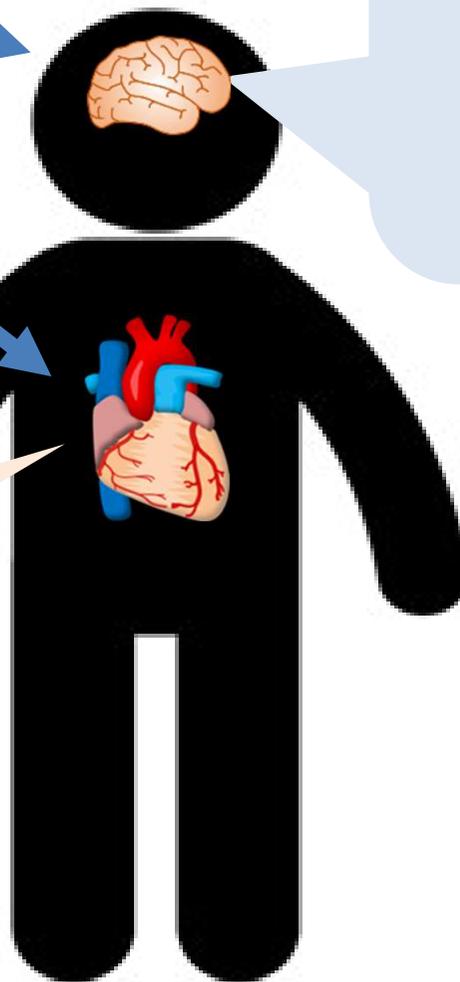
# メチル水銀（環境親電子物質）と心疾患リスク



メチル水銀  
(MeHg)

高濃度メチル水銀  
曝露

低濃度メチル水銀  
曝露

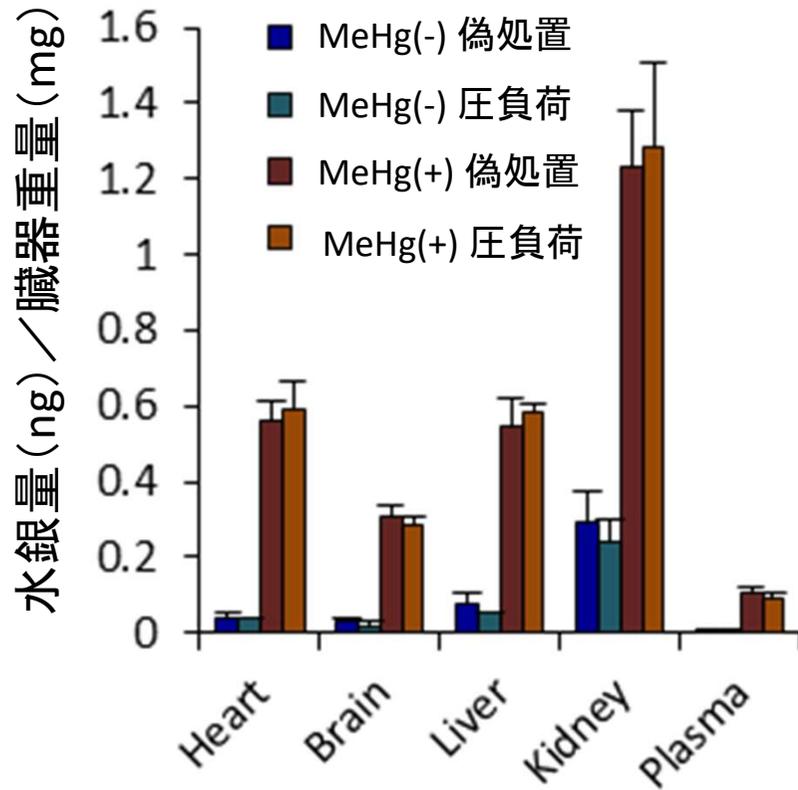


## 心疾患リスクの上昇?

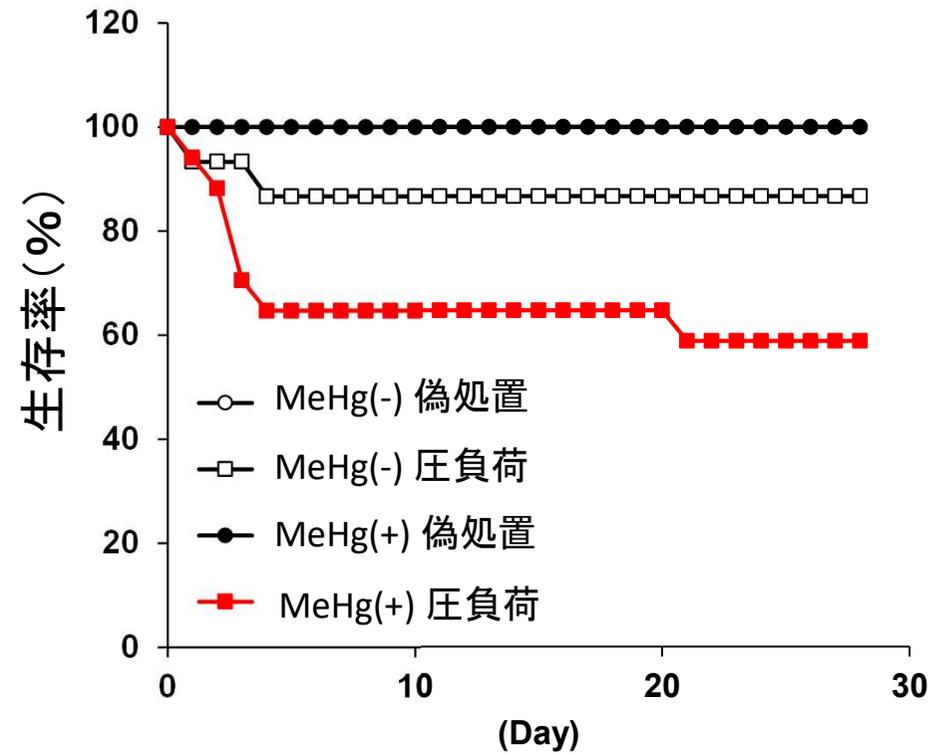
- Hair Hg conc. > 2 ppm → MI risk 2-fold  
(Salonen et al., Circulation. 1995)
- Nail Hg conc. > 0.66 ppm  
→ MI risk > 2.16-fold  
(Guallar et al., N Engl J Med. 2005)

# 低用量MeHg曝露は圧負荷誘発性の心不全を顕著に悪化させる

## 組織中の水銀濃度の増加 (普段の食事で十分に増加しうる量)

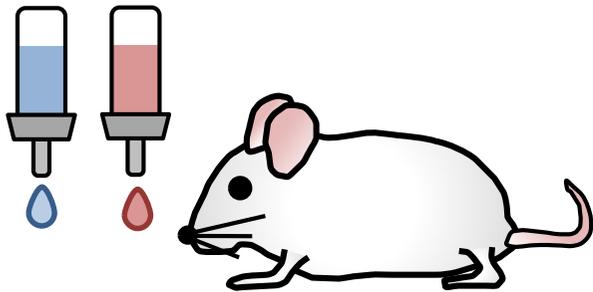


## 圧負荷後のマウス突然死率は 微量のMeHg曝露により増大!



# メチル水銀飲水投与による心筋ミトコンドリアの異常分裂

水    メチル水銀

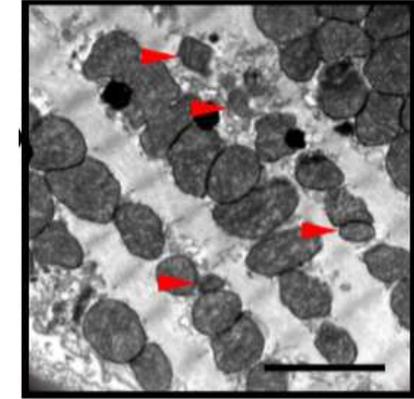
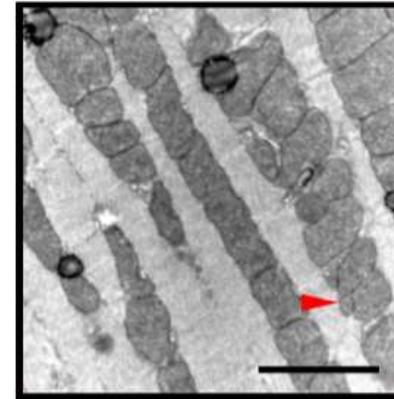


1週間

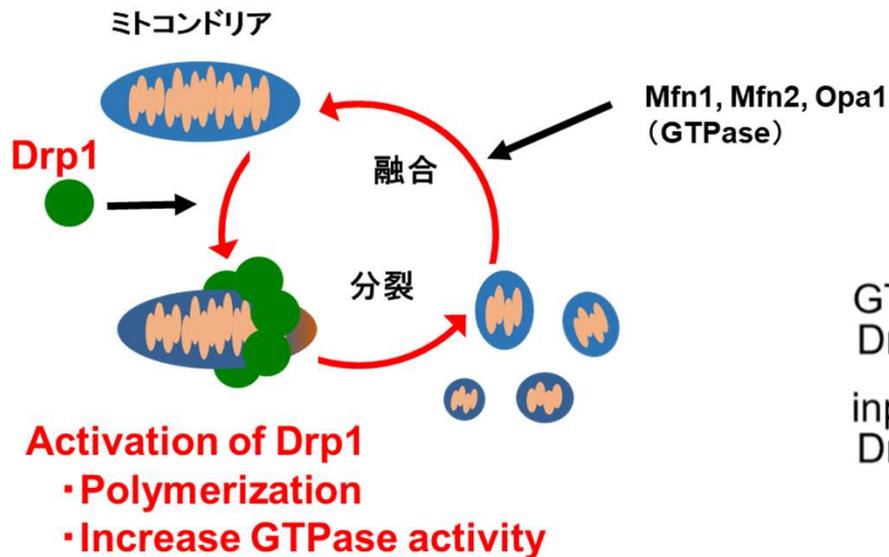
## 心臓ミトコンドリア形態

Vehicle

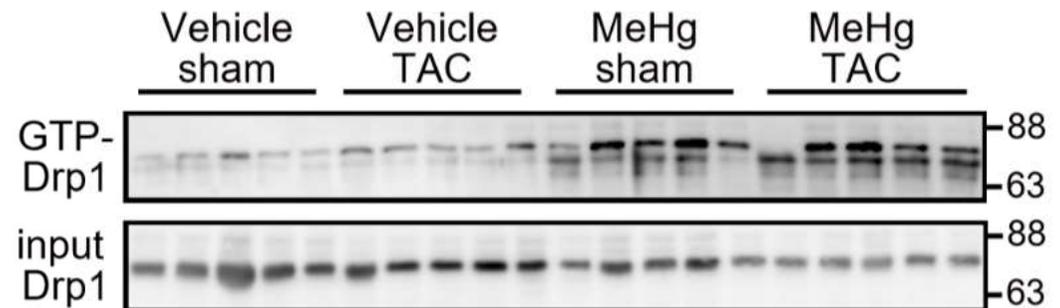
MeHg



## ミトコンドリア分裂・融合サイクル

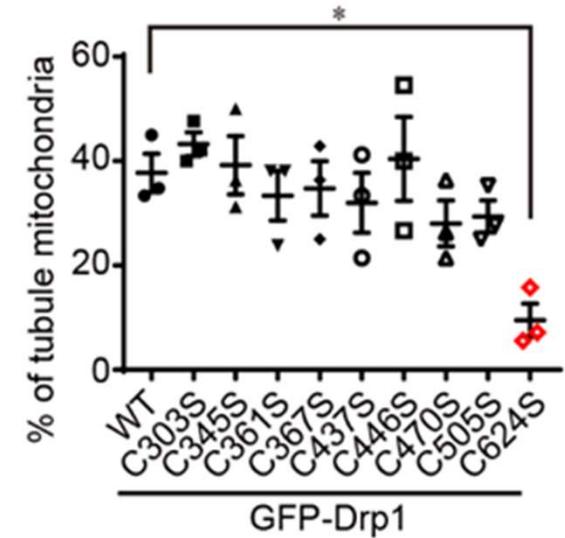
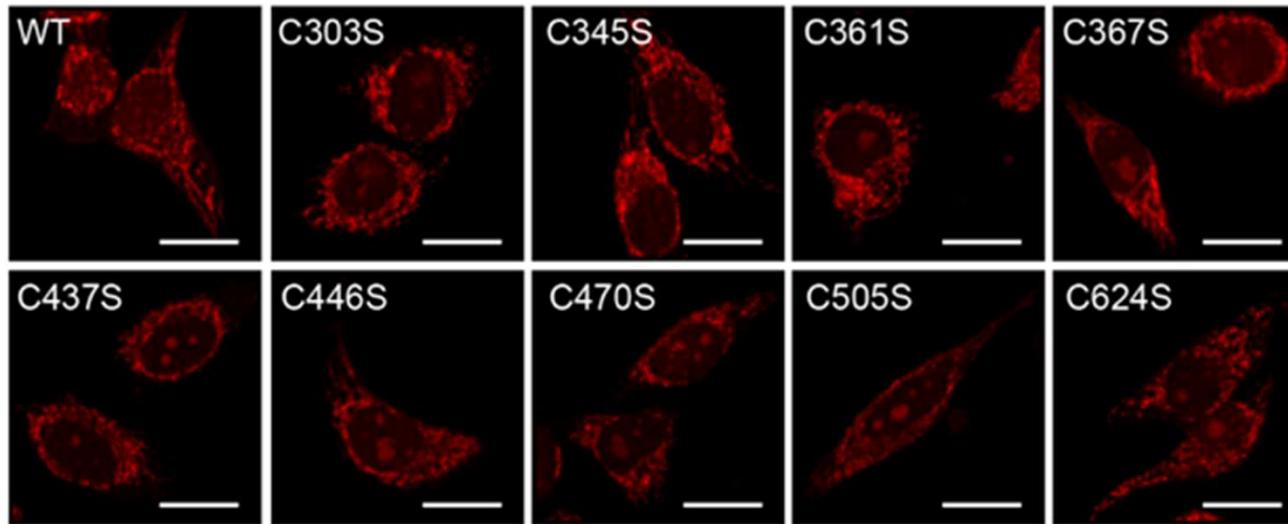


## Drp1活性化

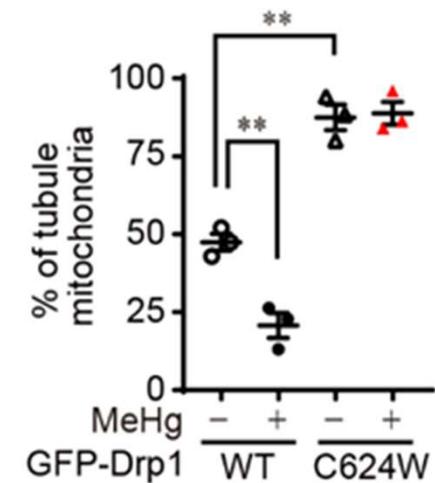
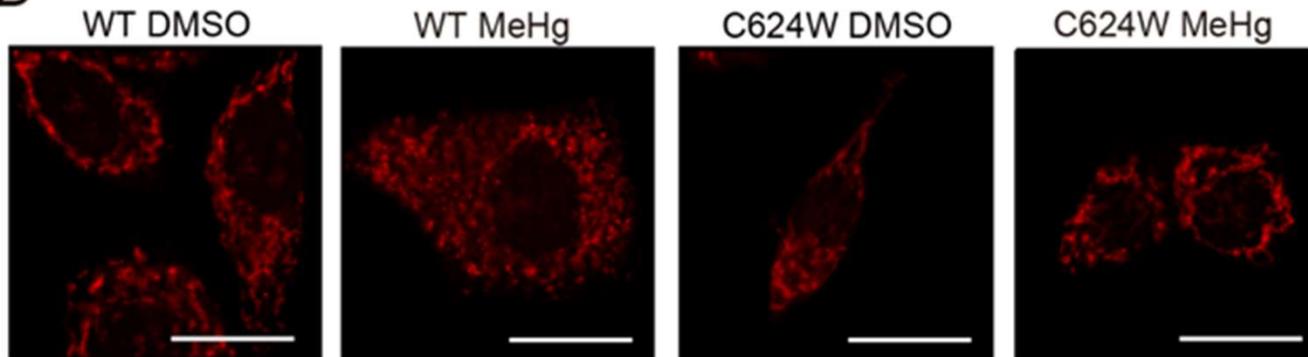


# Drp1タンパク質のCys624側鎖のかさ高さがミトコンドリア分裂を負に制御する

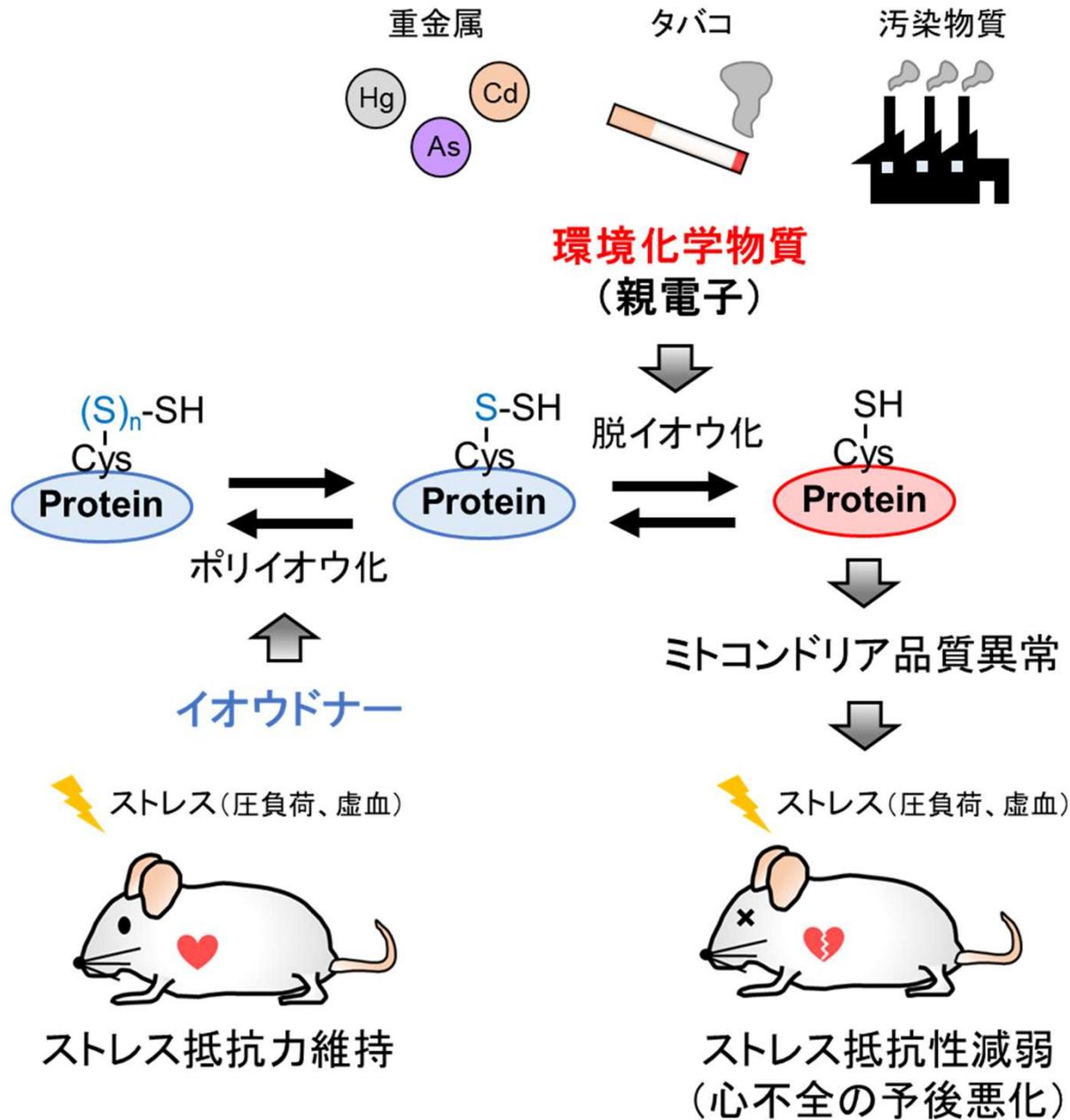
A



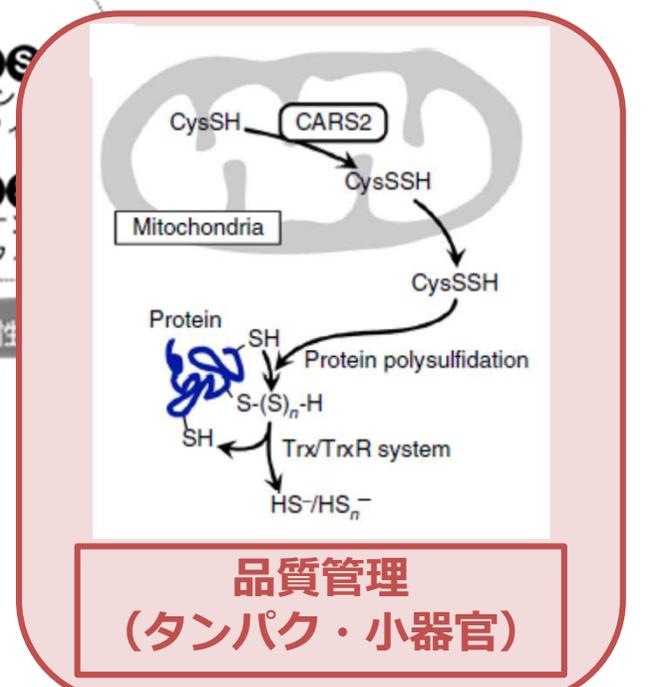
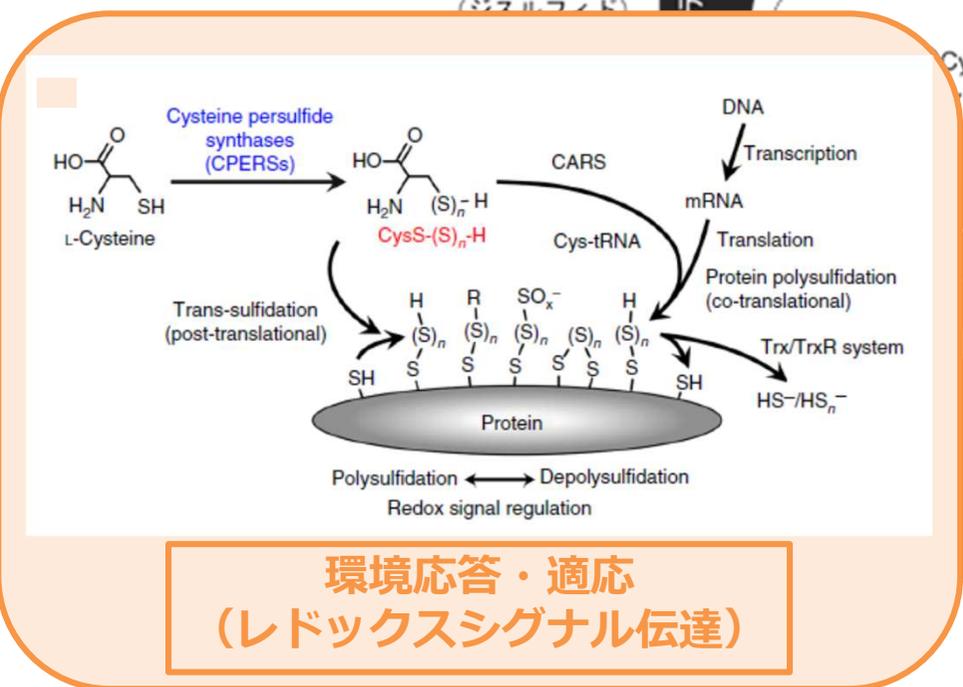
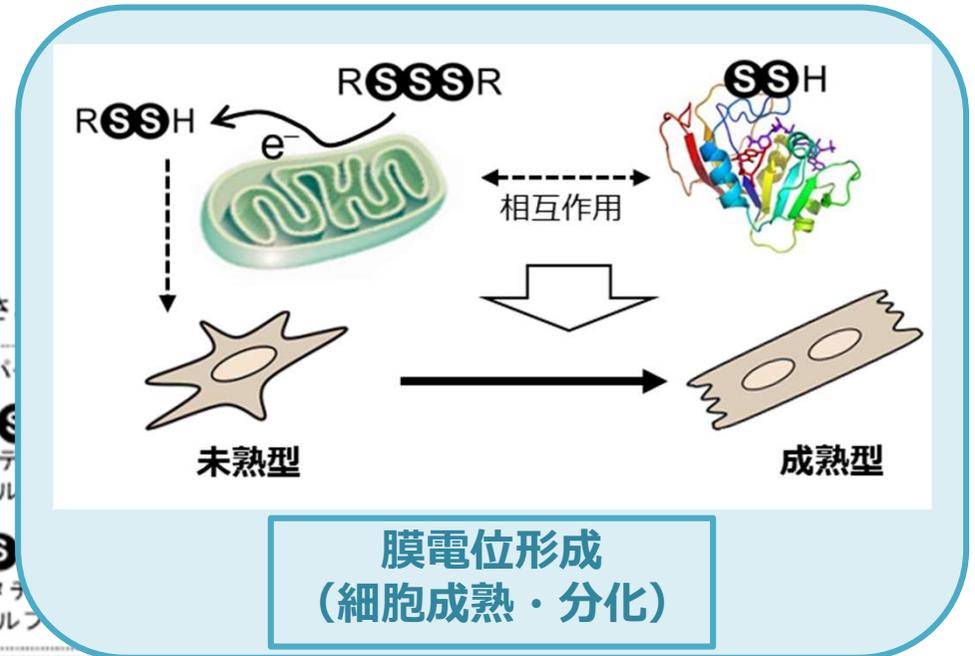
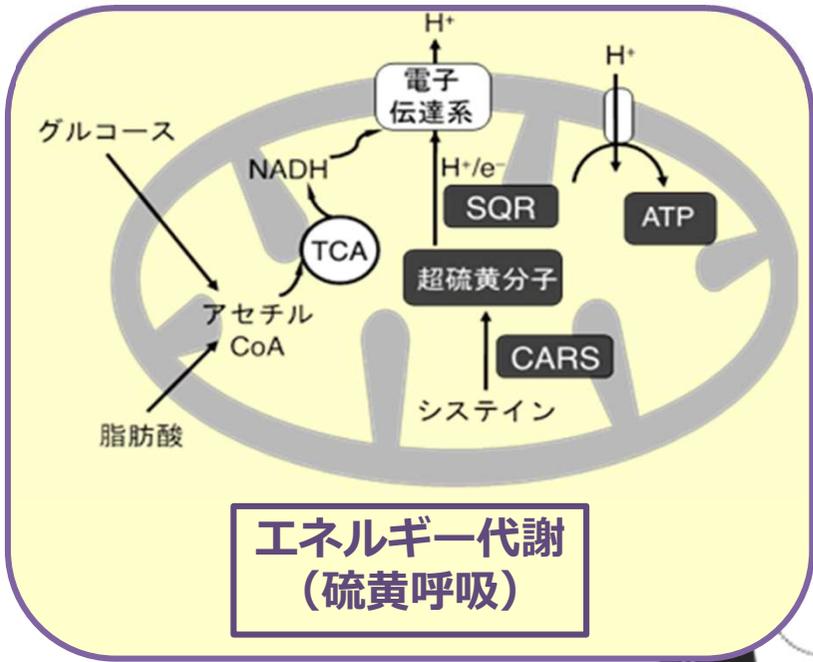
D



# タンパク質中のポリオウ鎖の長さが環境ストレスに対する抵抗力の強さ (疾患発症リスクの低さ)を規定する



# 超硫黄分子こそが生命機能を支える分子実体である！



- 生体内に発見さ
- (還元型スーパー)
- Cys **SSH** システイン パースルフィド
  - Cys **SSS** システイン トリスルフィド
  - G **SSH** グルタチオン パースルフィド
  - G **SSS** グルタチオン トリスルフィド
- (酸化型スーパー)
- Cys **SSSSS** システイン テトラスルフィド
  - Cys **SSSSSS** システイン ペンタスルフィド
  - G **SSSSS** グルタチオン テトラスルフィド
  - G **SSSSSS** グルタチオン ペンタスルフィド
- 化学反応性

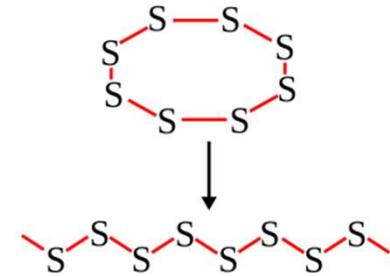
# 超硫黄分子の形成が心臓のストレス抵抗性(頑健性)の維持に寄与する



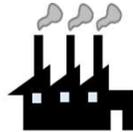
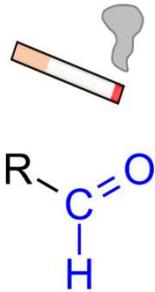
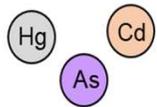
S<sub>8</sub> (Octasulfur)



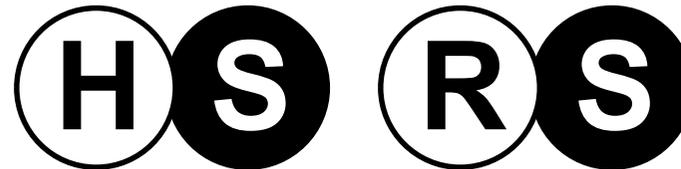
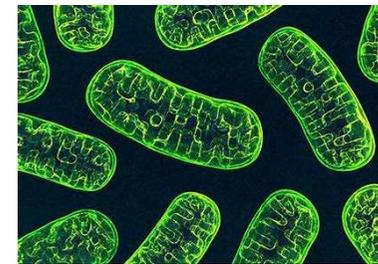
Normal (Healthy) Heart



Ischemia/hypoxia  
Electrophiles



Mitochondria  
(e<sup>-</sup>)



CARS2  
(Mit Cysteinyl-tRNA synthetase)  
SQOR  
(sulfide:quinone oxidoreductase)

Vulnerable (Pathological) Heart