

多細胞間での時空間的相互作用の理解を目指した定量的解析基盤の創出
2020 年度採択研究代表者

2020 年度 年次報告書

西田 基宏

九州大学 大学院薬学研究院
教授

超硫黄フラックス解析基盤の創出による筋頑健性構築

§ 1. 研究成果の概要

電子授受能力の高い普遍的な生命素子として新たに同定された超硫黄分子の動態・代謝を定量的に可視化計測する技術の開発と、その生理的役割の解析を開始した。西田・西村グループは、3種の特徴ある超硫黄分子検出蛍光指示薬を用いて、マウス筋組織(西田)やラット心筋細胞・ヒトiPS細胞由来心筋細胞(西村)の超硫黄分子のイメージング計測を行い、赤池グループの硫黄メタボローム解析データと照らし合わせつつ、蛍光強度変化の信頼性および力価との相関性を検証した。その成果として、想像以上に低濃度(nMオーダー)の超硫黄分子が虚血/低酸素ストレス下の硫化物代謝(硫黄呼吸)を維持することで虚血心筋保護に働く可能性を見出した。赤池グループは、セリンやチロシンなどの水酸基を有する化合物が超硫黄分子の加水分解を抑制することで超硫黄構造を安定化する効果をもつことを見出し、超硫黄分子を安定的に捕捉する新しいプローブ N-iodoacetyl L-tyrosine methyl ester (TME-IAM)を開発した。これにより、今まで以上に高感度な超硫黄メタボローム解析技術が構築された。中林グループは、システインなどからなる超硫黄分子のラマンスペクトルと密度汎関数法による計算結果の比較を行い、固体では直鎖状、溶液中では環状二量体にてラマンスペクトルが再現できることを初めて示した。超硫黄分子は周囲の状態に応じて多様な分子構造を形成することを提案した。

また、本研究課題で活用・開発している計測分析技術をCOVID-19対策研究にも適用し、西田GはSARS-CoV-2の細胞内侵入を阻害する既承認薬クロンプラミン(三環系抗うつ薬)を同定した。赤池Gは、GSSSGがメインプロテアーゼ阻害による抗ウイルス効果のみならず、強力な抗炎症作用やT細胞受容体に依存した免疫制御機能を発揮することを見出した。

§ 2. 研究実施体制

(1) 筋組織内超硫黄分子動態解析(西田)グループ

- ① 研究代表者: 西田 基宏 (九州大学 大学院薬学研究院 教授)
- ② 研究項目
 - ・筋組織を用いた超硫黄フラックス解析とその病態生理学的意義の解明

(2) 多細胞間超硫黄分子動態解析(西村)グループ

- ① 主たる共同研究者: 西村 明幸 (自然科学研究機構 生理学研究所
(生命創成探究センター) 特任准教授)
- ② 研究項目
 - ・多細胞間レドックス伝達の制御機構解析と筋成熟化

(3) 超硫黄分子の定量分析技術開発(赤池)グループ

- ① 主たる共同研究者: 赤池 孝章 (東北大学 大学院医学系研究科 教授)
- ② 研究項目

・超硫黄分子の高感度質量分析技術の開発と定量解析

(4)超硫黄分子の定量イメージング技術開発(中林)グループ

① 主たる共同研究者:中林 孝和 (東北大学 大学院薬学研究科 教授)

② 研究項目

・超硫黄分子ラマンイメージングの基盤技術の開発

【代表的な原著論文情報】

Marutani E, Morita M, Hirai S, Kai S, Grange RMH, Miyazaki Y, Nagashima F, Traeger L, Magliocca A, Ida T, Matsunaga T, Flicker DR, Corman B, Mori N, Yamazaki Y, Batten A, Li R, Tanaka T, Ikeda T, Nakagawa A, Atochin DN, Ihara H, Olenchock BA, Shen X, Nishida M, Hanaoka K, Kevil CG, Xian M, Bloch DB, Akaike T, Hindle AG, Motohashi H, Ichinose F. Sulfide catabolism ameliorates hypoxic brain injury. Nat Commun. 2021;12(1):3108.