

令和7年1月10日

記者クラブ 各位

自然科学研究機構 生理学研究所
自然科学研究機構 生命創成探究センター
九州大学

酸化型グルタチオンが慢性心不全の予後を改善することを発見

お世話になっております。

今回、自然科学研究機構 生理学研究所／生命創成探究センター（ExCELLS）の西田基宏教授（九州大学大学院薬学研究院と兼任）および西村明幸特任准教授は、マウスモデルを用いて慢性心不全の予後改善につながる創薬分子を同定しました。本研究結果は、英国雑誌 **Nature Communications** 誌（2025年1月3日）に掲載されました。

<研究について>

自然科学研究機構 生理学研究所／生命創成探究センター・
九州大学大学院 薬学研究院
教授 西田 基宏 （ニシダ モトヒロ）
TEL: 0564-59-5563 FAX: 0564-59-5560
email: nishida@nips.ac.jp

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 西村 明幸 （ニシムラ アキユキ）
TEL: 0564-59-5563 FAX: 0564-59-5560
email: aki@nips.ac.jp

<広報に関すること>

自然科学研究機構 生理学研究所 研究力強化戦略室
TEL: 0564-55-7722 FAX: 0564-55-7721
email: pub-adm@nips.ac.jp

九州大学 広報課

TEL: 092-802-2130 FAX: 092-802-2139

email: koho@jimu.kyushu-u.ac.jp

自然科学研究機構 生命創成探究センター 研究戦略室

TEL: 0564-59-5203 FAX: 0564-59-5202

email: press@excells.orion.ac.jp

酸化型グルタチオンが慢性心不全の予後を改善

日本の心不全患者数は増加の一途を辿っています。心不全増悪の一因として考えられているのは、過剰な酸化ストレスであるため、生体内で活性酸素などの除去（抗酸化）を担うグルタチオンが注目されています。しかし還元型グルタチオン（GSH）を始めとする様々な抗酸化療法の多くは失敗に終わってきました。今回、自然科学研究機構生理学研究所／生命創成探究センター（ExCELLS）の西村明幸特任准教授と西田基宏教授（九州大学大学院薬学研究院と兼任）らの研究グループは、東北大学や筑波大学などとの共同で、これまで注目されてこなかった酸化型グルタチオン（GSSG）が慢性心不全の予後改善に有効であることを、心不全モデルマウスを用いて明らかにしました。本研究成果は英国雑誌「Nature Communications」に掲載されました。

【背景】

現在の日本では、人口減少が進む一方で、心不全患者数は増加し続けています。2030年には130万人に達するとも予想されており、「心不全パンデミック」の到来が危惧されています。心不全^{*1}の5年生存率はおおよそ50%であり、これは全がんの生存率よりも悪く、新しいコンセプトに基づいた治療薬の開発が求められています。

これまでに、活性酸素（酸化ストレス）と心不全重症度との相関などから、過剰な酸化ストレスが、心不全を増悪する要因の1つと考えられています。そこで慢性心不全患者の予後を改善する試みとして、活性酸素などの除去などを行う抗酸化物質として働くグルタチオン^{*2}を始めとする様々な抗酸化療法が検討されてきました。しかしながらその多くは失敗に終わっており、レドックス（酸化－還元）を標的とした創薬研究には従来の概念からのパラダイムシフトが必要とされています。

グルタチオンは抗酸化能を持つ還元型グルタチオン（GSH）と抗酸化能を持たない酸化型グルタチオン（GSSG）の2つの構造をもっており、通常、生体内では9割以上がGSHとして存在しています。これまでは主に抗酸化能を持つGSHが注目されてきましたが、GSSGは機能面ではあまり注目されていませんでした。

【研究結果】

本研究グループはGSSGに着目し、心不全モデルマウスの心機能にGSSGが及ぼす影響を検討しました。心不全モデルマウスにGSHを投与すると、時間経

過に伴って心機能が下がり続ける一方、GSSG を投与すると、心機能が維持されることが明らかとなりました (図 1)。この結果から、GSSG が心不全の予後改善に重要であることが明らかになりました。

さらに、マウス心臓組織を詳しく解析したところ、ミトコンドリアの機能に変化が見られることがわかりました。通常、慢性心不全モデルマウスの心臓では、エネルギー産生器官であるミトコンドリアが小さく断片化しており、エネルギー産生能が低下しています。一方で、GSSG を投与した心不全モデルマウスの心臓では、ミトコンドリアの形およびエネルギー産生能が回復していることが明らかとなりました (図 2)。そこでミトコンドリアの断片化に関わる Drp1 と呼ばれるたんぱく質の活性を調べたところ、GSSG 投与によって Drp1 の異常活性化が抑制されていることを見出しました。

さらに詳細に GSSG が Drp1 の活性化を抑えるメカニズムについて検討を行ったところ、GSSG は Drp1 の活性化に重要なシステイン残基に結合するグルタチオン化*3 という反応によって Drp1 の活性化を抑えていることがわかりました。一方、GSH は Drp1 のグルタチオン化を引き起こすことができないことや (図 3)、グルタチオン化が阻害された遺伝子改変マウスでは GSSG による心保護効果が見られなかったことを見出しました (図 4)。

本研究により、Drp1 のグルタチオン化が心保護効果に重要であることが明らかになりました。本研究は超硫黄分子*4 の代謝に着目したレドックス創薬の新概念を提唱するもので (図 5)、今後、心不全やミトコンドリア関連疾患に対する治療薬開発へつながることが期待されます。

今回の発見

1. 抗酸化能を持たない酸化型グルタチオンをマウスに投与することで心筋梗塞の予後が改善されることを見出しました。
2. 酸化型グルタチオンはミトコンドリア分裂を制御する Drp1 タンパク質のシステイン超硫黄鎖と直接結合し、グルタチオン化修飾を引き起こすことがわかりました。
3. 心筋梗塞時に起こる Drp1 の異常活性化はグルタチオン化によって抑制されることがわかりました。

この研究の社会的意義

今回、抗酸化能を持たない GSSG が心臓のミトコンドリア機能を改善することで慢性心不全の予後を改善することを明らかにしました。ミトコンドリアは様々な疾患で機能低下が報告されています。今後、GSSG によるミトコンドリア保護効果についてより詳細な研究を進めていくことで、心不全やミトコンドリア関連疾患に対する治療薬開発への貢献が期待されます。

<用語解説>

- *1 心不全：心臓のポンプ機能が低下し全身に十分量の血液を送り出すことができない状態。超高齢化社会の到来に伴って日本の心不全患者も増加の一途を辿っている。
- *2 グルタチオン：生体内に豊富に存在する抗酸化能を持った物質で、3 つのアミノ酸（グルタミン酸、システイン、グリシン）から成るトリペプチド。SH 基をもつ還元型グルタチオン（GSH）は活性酸素と反応・除去（抗酸化）する過程で、ジスルフィド結合（S-S）でつながった酸化型グルタチオン（GSSG）に変換される。
- *3 グルタチオン化：システイン SH 基にグルタチオンが結合した状態。今回の解析から通常のシステインチオール基よりも超硫黄鎖の方がグルタチオン化されやすいことが明らかとなった。
- *4 超硫黄分子：硫黄原子が複数個連続で連なった構造を有する硫黄代謝物の総称。分析技術の発達により、生体内に豊富に存在すること、またエネルギー産生や免疫応答など様々な生命現象に関与していることが明らかになりつつある。今回、Drp1 のシステイン SH 基が超硫黄化されていることで、GSSG によりグルタチオン化されやすいことが明らかとなった。

<研究プロジェクトについて>

本研究は、以下の助成を受けて実施されました。

科学研究費補助金（24K02869, 22H02772, 22K19395, 23K28237, 18H05277, 22K19397, 24H00063）

学術変革領域 A「硫黄生物学」（21H05269, 21H05263, 21H05259, 21H05258）

国際先導研究（23K20040）

CREST「多細胞」（JPMJCR2024）

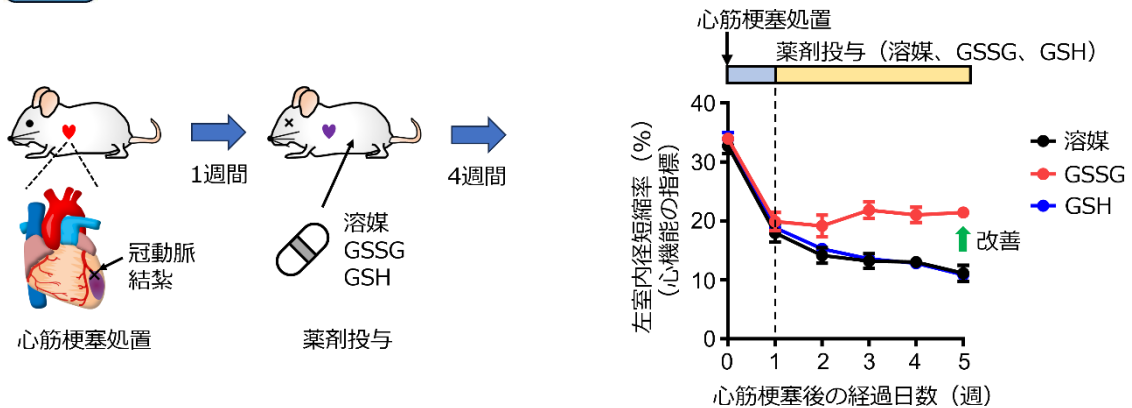
AMED

ExCELLS プロジェクト研究「オルガネラの時空間アトラス編纂」

住友財団、内藤記念科学振興財団、喫煙財団

図 1

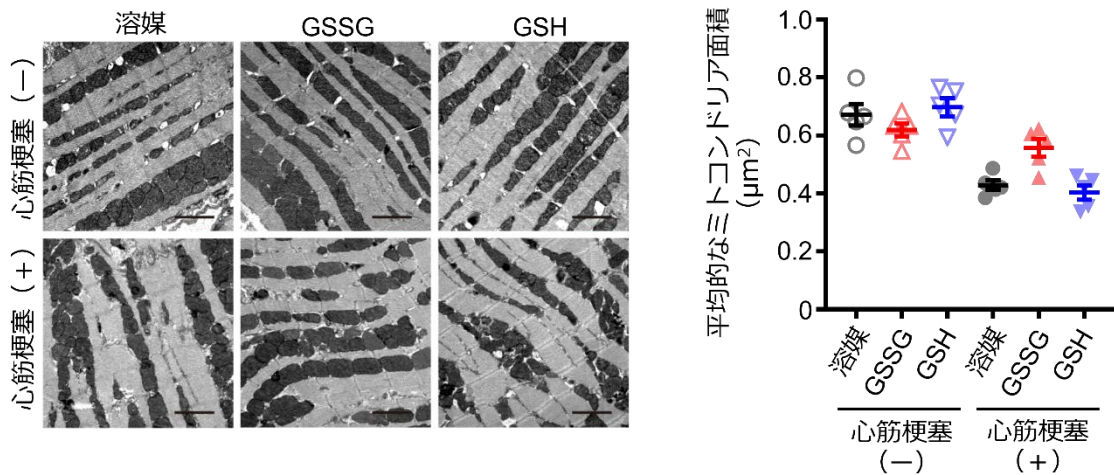
GSSG による心機能改善効果



マウス心臓の冠動脈を結紮する心筋梗塞処置を行うことで、心機能は大きく低下します。心筋梗塞処置 1 週間後から GSSG、GSH もしくは溶媒をマウスに投与し、その後 4 週間にわたって心機能の変化を心エコー装置により観察しました。その結果、GSSG 処置により心機能が改善することがわかりました。

図 2

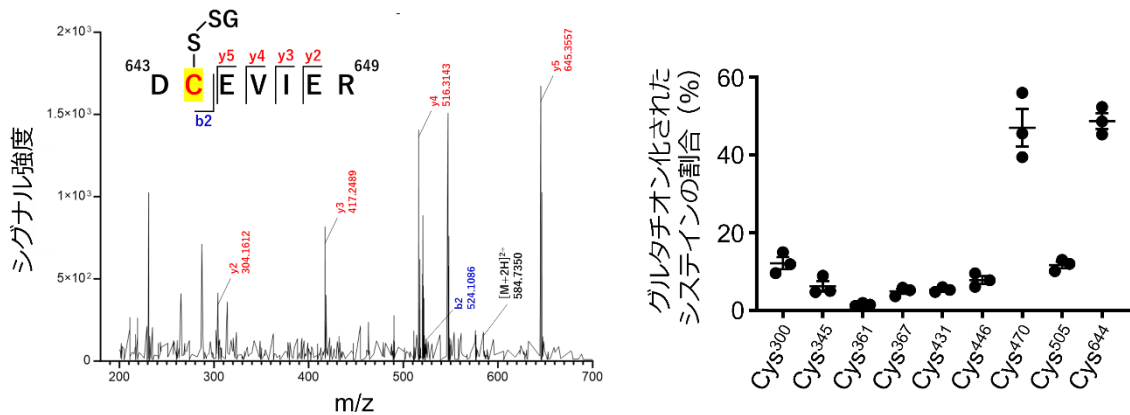
GSSG による心筋ミトコンドリア形態の改善効果



マウス心臓のミトコンドリア形態を電子顕微鏡により観察したところ、心筋梗塞処置を行ったマウスの心臓では小さく断片化したミトコンドリアが多く見られました。GSSG を投与したマウスの心臓ではミトコンドリアの断片化が減少していました。一方、GSH を投与したマウスの心臓ではミトコンドリア断片化の減少は見られませんでした。

図 3

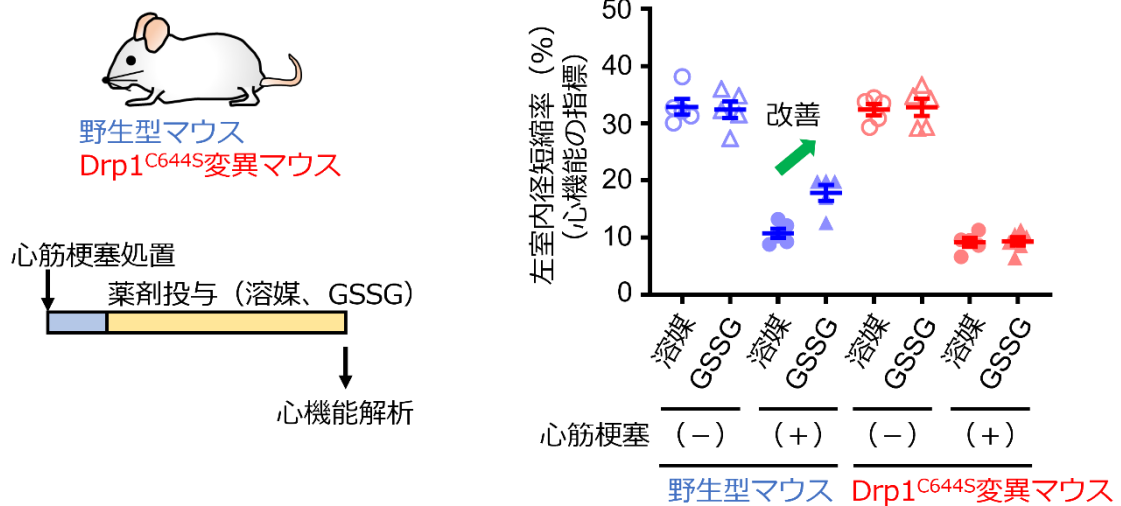
Drp1 シス테인 644 番 (Cys644) のグルタチオン化修飾



GSSG によって Drp1 がグルタチオン化修飾されることを質量分析装置を用いて明らかにしました。Drp1 には9つのシス테인がありますが、この内シス테인 644 番が最もグルタチオン化修飾されやすいことがわかりました。

図 4

Drp1 Cys644 は GSSG による心機能改善効果に重要である

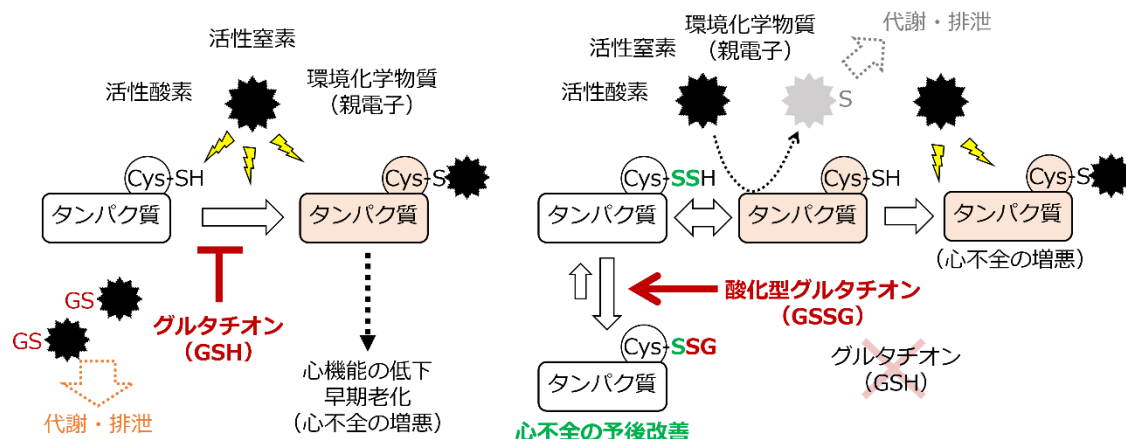


Drp1 Cys644 をセリン残基に置換した遺伝子改変マウス (Drp1^{C644S}) を用いて、GSSG による心機能改善効果に Drp1 Cys644 が重要であるかを評価しました。野生型マウス (青) では心筋梗塞処置による心機能の低下は GSSG 投与によって改善しているのに対して、Drp1^{C644S} 変異マウス (赤) では GSSG 投与による心機能の改善効果が見えないことがわかりました。

既存のレドックス創薬
(抗酸化剤) の概念



新たなレドックス創薬
(超硫黄分子を標的)



既存のレドックス創薬の概念では活性酸素や環境化学物質などの活性種によるタンパク質の機能異常を防ぐために還元型グルタチオン (GSH) による活性種の代謝・排泄に焦点が当てられていました。今回、タンパク質システイン超硫黄鎖 (Cys_nSSH; n ≥ 1) に着目することで、GSH ではなく酸化型グルタチオンによるタンパク質の機能保護という新しいレドックス創薬の概念を見出しました。

論文情報

Polysulfur-based bulking of dynamin-related protein 1 prevents ischemic sulfide catabolism and heart failure in mice

Akiyuki Nishimura, Seiryō Ogata, Xiaokang Tang, Kowit Hengphasatporn, Keitaro Umezawa, Makoto Sanbo, Masumi Hirabayashi, Yuri Kato, Yuko Ibuki, Yoshito Kumagai, Kenta Kobayashi, Yasunari Kanda, Yasuteru Urano, Yasuteru Shigeta, Takaaki Akaike, Motohiro Nishida

Nature Communications.

DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-024-55661-5>

お問い合わせ先

<研究について>

自然科学研究機構 生理学研究所／生命創成探究センター・

九州大学大学院 薬学研究院

教授 西田 基宏 (ニシダ モトヒロ)

TEL: 0564-59-5563 FAX: 0564-59-5560

email: nishida@nips.ac.jp

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 西村 明幸 (ニシムラ アキユキ)

TEL: 0564-59-5563 FAX: 0564-59-5560

email: aki@nips.ac.jp

<広報に関すること>

自然科学研究機構 生理学研究所 研究力強化戦略室

TEL: 0564-55-7722 FAX: 0564-55-7721

email: pub-adm@nips.ac.jp

九州大学 広報課

TEL: 092-802-2130 FAX: 092-802-2139

email: koho@jimu.kyushu-u.ac.jp

自然科学研究機構 生命創成探究センター 研究戦略室

TEL: 0564-59-5203 FAX: 0564-59-5202

email: press@excells.orion.ac.jp