

ミトコンドリアダイナミクスのレドックス制御

西田 基宏^{1,2}

¹自然科学研究機構・生理学研究所(岡崎統合バイオサイエンスセンター)

心循環シグナル研究部門

²九州大学大学院薬学研究院創薬育薬研究施設統括室

ミトコンドリアは自身の品質を維持するために、常に分裂と融合を繰り返している。心筋細胞では、高いエネルギー産生能を維持するため、ミトコンドリアの多くは長い管状の構造をとる。低酸素や高血糖など様々な環境ストレスにより心筋ミトコンドリアが断片化することは知られているものの、その分子機構については不明な点が多い。我々は、ミトコンドリア分裂を促進するGTP結合タンパク質 **dynamamin-related protein 1 (Drp1)** がレドックスセンサータンパク質であることを見出した。低酸素刺激や高血糖刺激、さらに環境化学物質メチル水銀の曝露によって **Drp1** は C 末端の **Cys-624** 残基の翻訳後修飾を介して慢性的に活性化状態に維持されることがわかった。**Drp1** の活性化機構を詳細に解析したところ、**Cys-624** は高度にポリ硫黄化されており、環境親電子物質による **Drp1** ポリ硫黄鎖の枯渇が **Drp1** の活性化に寄与する可能性を見出した。一方、心筋梗塞後の慢性期(4週間後)において、マウス心筋 **Drp1** タンパク質は非還元剤条件下で顕著に重合化されていた。低酸素誘発性のミトコンドリア分裂を心不全リスクの指標と捉え、これを抑制する既承認薬のスクリーニングを行ったところ、電位依存性 L/N 型 Ca^{2+} チャンネル拮抗薬シルニジピンが **Drp1** 依存的なミトコンドリア過分裂を特異的に抑制することを新たに見出した。シルニジピンは市販の **Drp1** 阻害薬 **Mdivi-1** と異なり、**Drp1** の GTPase 活性を抑制することなく、低酸素誘発性の **Drp1** 活性化を特異的に抑制することがわかった。以上の結果は、**Drp1** のポリ硫黄鎖がミトコンドリア品質異常を伴う心疾患リスクを規定する重要な役割を担うことを強く示唆している。

参考文献

1. Nishida M et al. Redox regulation of electrophilic signaling by reactive persulfides in cardiac cells. (review) *Free Radic Biol Med.* pii: S0891-5849(17)30033-3, (2017).
2. Nishida M et al. Hydrogen sulfide anion regulates redox signaling via electrophile sulfhydration. *Nature Chem. Biol.* 8: 714-724 (2012).
3. Cho DH et al. S-nitrosylation of Drp1 mediates beta-amyloid-related mitochondrial fission and neuronal injury. *Science.* 2009 Apr 3;324(5923):102-5.
4. Akaike T et al. Cysteinyl-tRNA synthetase governs cysteine polysulfidation and mitochondrial bioenergetics. *Nature Commun.* (in press).