

自己評価報告書

平成23年 4月15日現在

機関番号：12501

研究種目：新学術領域研究

研究期間：2008年～2012年

課題番号：20117008

研究課題名（和文）ニトロソ化シグナル伝達制御系の解明

研究課題名（英文）Explication of the regulatory mechanism of S-nitrosylation signaling

研究代表者 松本 明郎 (MATSUMOTO AKIO)

千葉大学・大学院医学研究院・准教授

研究者番号：60437308

研究分野：薬理学・生化学

科研費の分科・細目：基礎医学・病態医科学

キーワード：ニトロソ化 一酸化窒素 翻訳後修飾 細胞間情報伝達 シグナル伝達 細胞膜
活性酸素 神経変性疾患

1. 研究計画の概要

細胞間シグナルの伝達制御分子である NO が、細胞間を伝播する機構を明らかにする。

- (1) NO が細胞膜を越える機構の解明
- (2) 細胞内局所における NO の活性制御機構
- (3) ニトロソ化シグナルの乱れと疾患

2. 研究の進捗状況

NO による細胞間シグナル伝達は、cGMP を介するものとニトロソ化 (SNO 化) によるものの二つに大別される。活性酸素シグナルの代表的なものの一つである SNO 化によるシグナル伝達が、どのような機序で制御されているのかについて明らかではない。本研究課題では、この SNO 化による細胞間（細胞の外から中へ）のシグナル伝達制御系を明らかにすることを目的として研究を実施している。

これまでの研究により、細胞内の SNO 化シグナルは、NO 分子よりも SNO 化された分子により効率的に誘導されることを明らかにした。SNO 化分子は細胞膜表面のトランスポーター（主にアミノ酸トランスポーター：L-AT）を經由して細胞内へ取り込まれること、ニトロソ化システイン (CysNO) が中間体として形成されることが必要であることも明らかにした。細胞内へ取り込まれた CysNO は細胞内で他のタンパク質をニトロソ化するためのドナーとして使われるが、過剰な SNO 化反応を抑制するため細胞内で酵素的に代謝されること、さらにその代謝酵素活性は細胞種により異なることなども明らかにした。この SNO 化制御酵素は新規の発見であり、同定を試みた。現在までに、SNO 消去酵素活性の測定法を樹立し、酵素活性を

生化学的に解析した結果、特異的補酵素の必要性・細胞内局在・遺伝子発現レベルとの相関性の検討などを終了し、そのタンパク質分子をほぼ明らかにすることができた。また、酵素活性を阻害する薬物も見出し、薬物的な SNO 化反応の制御について技術的な可能性を示すことができた。本酵素活性により、細胞内へ導入される SNO 化シグナルが制御されている。SNO 化グルタチオン代謝酵素 (GSNOR) に相当する酵素活性を有すること、さらに GSNOR よりも本酵素が細胞内へ過剰に SNO 化シグナルが導入されることを防ぐために重要であることなども、血管内皮細胞を用いた系で明らかにされている。

3. 現在までの達成度

②：おおむね順調に研究課題は解決されつつあるが、今後の動物モデルを用いた生理・病態との関わりについての検討が、本研究結果の意義を示すためには重要であると考えている。そのため、今後の進展状況が最終的な研究計画の到達度に大きく関わってくると考えている。

4. 今後の研究の推進方策

細胞間の SNO 化シグナルの制御機構として重要な上記酵素を発見したため、その生理的な重要性と、酵素活性の変化に伴う病態形成との関連性について、動物モデルによる検討をおこなっていく。

同時に、酵素学的な生化学的検討も進展させ、遺伝子・タンパク質レベルでの変異と病態との関わり、さらには薬物を用いた SNO 化シグナルの制御などについても検討していくことを予定している。

5. 代表的な研究成果

〔雑誌論文〕 (計 7 件)

[1] Matsumoto A, and Gow AJ, Membrane transfer of S-nitrosothiols. Nitric Oxide, 査読有, In press (2011).

[2] Nishida A, Takizawa T, Matsumoto A, Miki T, Seino S, Nakaya H, Inhibition of ATP-sensitive K⁺ channels and L-type Ca²⁺ channels by amiodarone elicits contradictory effect on insulin secretion in MIN6 cells. J. Pharmacol. Sci. 査読有, In press (2011)

[3] Nishimura N, Reien Y, Matsumoto A, Ogura T, Miyata Y., Suzuki K, Nakazato Y, Daida H, Nakaya H, Effects of nicorandil on the cAMP-dependent Cl⁻ current in guinea-pig ventricular cells. J Pharmacol Sci, 査読有, 112(2010), 415-423.

[4] Nishida H, Matsumoto A, Tomono N, Hanakai T, Harada S, Nakaya H, Biochemistry and physiology of mitochondrial ion channels involved in cardioprotection. FEBS Lett, 査読有, 584(2010), 2161-2166.

[5] Forrester MT, Seth D, Hausladen A, Eylar CE, Foster MW, Matsumoto A, Benhar M, Marshall HE, Stamler JS, Thioredoxin-interacting protein (Txnip) is a feedback regulator of S-nitrosylation. J Biol Chem, 査読有, 284 (2009), 36160-36166.

〔学会発表〕 (計 2 9 件)

[1] Matsumoto A GowAJ, Nakaya H, Membrane Transfer of S-nitrosothiols. Gordon Research Conference on Nitric Oxide, 02/14/2011, Ventura, CA, USA.

[2] 松本明郎, Transmembrane signal transduction by nitrosothiols. 第33回日本分子生物学会年会・第83回日本生化学会大会合同大会 (BMB2010) シンポジウム, 12/09/2010, 神戸

[3] Ozawa K, Identification of S-nitrosylated proteins induced by MPTP. The 6th International Conference on the Biology, Chemistry, and Therapeutic Applications of Nitric Oxide. 6/16/2010, 京都

[4] Matsumoto A, Ozawa K, Okado-Matsumoto A, Nakaya H. Intracellular S-nitrosothiol (SNO) formation by extracellular NO sources. The 6th International Conference on the Biology, Chemistry, and Therapeutic Applications of Nitric Oxide. 6/16/2010, 京都

[5] 松本明郎, NO/活性酸素シグナルの新展開 New perspectives in NO/ROS signaling system, 第83回日本薬理学会年会シンポジウム, 03/16/2010, 大阪

〔図書〕 (計 4 件)

[1] 松本明郎 (分担執筆), 朝倉書店, 臨床薬理学, 2010, 312 頁 (172-176)

[2] 松本明郎 (分担執筆), 羊土社, 実験医学増刊号 活性酸素シグナルと酸化ストレス, 2009, 242 頁 (56-62)

[3] 藤原範子, 松本紋子, 鈴木敬一郎, 谷口直之 (分担執筆), 羊土社, 実験医学増刊号 活性酸素シグナルと酸化ストレス, 2009, 242 頁 (140-144)

[4] 松本明郎 (分担執筆), 丸善, ストレス百科事典「ストレスと糖鎖生物学」, 2009, 3500 頁