

令和 4 年 6 月 21 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03383

研究課題名(和文) 不全心におけるミトコンドリア品質管理異常の機構解析と心筋修復戦略の構築

研究課題名(英文) Elucidation of mechanism underlying dysregulation of mitochondrial quality control in the failing heart and its therapeutic strategy

研究代表者

西田 基宏 (Nishida, Motohiro)

九州大学・薬学研究院・教授

研究者番号：90342641

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：心臓のポンプ機能低下の原因となる組織の形態構造変化(リモデリング)が誘導される機構を解析し、正常の心筋細胞では環境ストレス適応に働くタンパク質同士が、異常な複合体を形成することで、環境変化に過敏に反応するようになり、心筋細胞の萎縮・硬化や、ミトコンドリアの過剰分裂による細胞老化が誘導されることを明らかにした。また、病態特異的なタンパク質間相互作用を抑える薬の探索を行い、降圧薬や抗喘息薬に心不全治療効果があることを新たに見出した。この機構が、COVID-19による心筋重症化にも関連することを見出し、新たな治療候補薬の特定にも貢献した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心不全の原因となるタンパク質複合体形成に着目し、その形成機構の解析を行いつつ、複合体形成を阻害する薬を、国が有効性・安全性を保證する既承認薬の中から見出すという取り組み(エコファーマ)は医療応用を指向した画期的な創薬研究である。特に研究者が目にしたミトコンドリア品質管理は、心臓だけでなく、ALSなど様々な難治性疾患の原因にも関連するメカニズムであり、臨床研究者がいち早くこの知見をキャッチアップして医療応用につなげてくれることを期待したい。

研究成果の概要(英文)：We investigated the molecular mechanisms of morphological and structural changes (remodeling) of mouse hearts, a cause of heart failure, and newly found that proteins that work for environmental stress adaptation in normal cardiomyocytes form an abnormal protein complex. The formation of abnormal protein complexes in the heart became hypersensitive to environmental changes and induced atrophy and stiffness of myocardium and cell senescence due to excessive division of mitochondria. In addition, we performed drug screening for suppressing these pathology-specific protein-protein interactions, and found that cilnidipine, an antihypertensive drug, and ibudilast, anti-asthma drug, have a therapeutic effect on heart failure. We also found that this mechanism was also associated with cardiac aggravation after COVID-19, and contributed to the identification of new therapeutic candidate drugs.

研究分野：薬理学、生理学

キーワード：心不全 ミトコンドリア タンパク質間相互作用 創薬

1. 研究開始当初の背景

心臓は、生まれてから死ぬまで拍動し続ける頑健な臓器であり、その機能低下は死に直結する。心肺機能維持は全身の運動能力を保持するために必要不可欠であり、ひいては健康長寿社会の実現にもつながる重要課題である。我々はこれまで、高血圧や虚血(低酸素)などの負荷により誘発される心臓の形態構造改変(リモデリング)の機構を研究し、創薬標的となりうる心臓リモデリングの仲介分子を同定し、これを負に制御する戦略から慢性心不全の修復を目指してきた。具体的には、細胞膜上に存在する transient receptor potential canonical (TRPC) 3 チャンネルやプリン作動性の G タンパク質共役受容体 P2Y6R が心臓の線維化(硬化)を制御する分子となること、薬理的にこれら標的分子を阻害することで心不全を予防・治療できることを見出してきた(EMBO J, 2006; JBC 2007, 2010; EMBO J, 2008; PNAS 2009, 2011; Science Signal, 2016; Sci. Rep., 2016a, 2016b, 2017; JCI insight 2017)。しかし、実際に臨床応用を意識し、心拍出能が半分以上($EF < 40$)低下した慢性心不全マウスに持続投与を行った結果、TRPC3 や P2Y6R 阻害により心臓リモデリングは部分的に修復されるものの、心機能はなかなか改善しないことがわかってきた。すなわち、心臓の形態構造的な修復だけでは慢性心不全の心機能を十分に修復することができない。言い換えると、修復の「プロモーター」的役割を担うことを示唆している。

一方で、ストレスに対して心臓が適応から不適応へと情報を変換する機構をレッドクスシグナルの視点から明らかにしてきた。具体的には、心臓が代償性の心肥大から非代償性の心拡張に形態構造を変化させる過程において内因性の活性酸素や親電子物質が過剰に生成され、活性酸素が癌遺伝子産物である低分子量 G タンパク質 H-Ras を酸化修飾依存的に活性化することで心筋細胞の早期老化を誘導すること、求核性の高い活性イオウ種を低用量投与し続けることで慢性心不全の進行が軽減されることを報告した(Nature Chem. Biol, 2012)。より詳細な解剖学的解析を行ったところ、心筋梗塞マウス心臓の中でも特に梗塞周辺領域において強く心筋早期老化が誘導されていること、心筋早期老化が起こる前段階でミトコンドリアが有意に分裂していることを見出した。この知見を基に、低酸素ストレス誘発性の心筋ミトコンドリア過剰分裂と早期老化を抑制する既承認薬のスクリーニングを行い、降圧薬シルニジピン(ジヒドロピリジン系 L/N 型 Ca^{2+} チャンネル阻害薬)がミトコンドリア過剰分裂とそれに続く代謝障害(乳酸蓄積)や心機能障害を強く抑制する作用をもつことを見出した。 Ca^{2+} 拮抗薬は心機能低下作用があるため心不全には禁忌と考えられていたが、心筋梗塞 1 週間後の安定期から臨床適用量のシルニジピンを投与したマウスにおいて、心機能の部分的な回復が確認された(Science Signal, 2018)。以上の結果は、ミトコンドリア品質管理異常を正常化することが不全心筋の自己修復能を高める鍵となる(言い換えると、修復の「イニシエーター」的役割を担う)ことを示唆している。申請者は、心筋早期老化の前段階で起こるミトコンドリア過剰分裂が、ミトコンドリア分裂促進 GTP 結合タンパク質 dynamin-related protein 1 (Drp1) とアクチン結合タンパク質 filamin との相互作用によって誘発され、シルニジピンが Drp1-filamin タンパク質間相互作用を抑制することでミトコンドリア機能を保持することも最近明らかにしている。しかし、心臓リモデリング時にアクチン再構築が起こるものの、Drp1-filamin 相互作用とアクチン再構築との直接的な因果関係はなく、Drp1-filamin 相互作用が病態時に誘導される機構や意義については未だ不明である。また、filamin には Drp1 のグアニンヌクレオチド交換因子(GEF)活性があることは薬理的に証明できたものの、filamin には GEF ドメイン配列が存在しないため、filamin が Drp1 の GTP 結合活性を高める機構についても明らかでない。さらに、心臓リモデリングとミトコンドリア過剰分裂に伴う代謝障害の進行を同時に抑制することで、慢性心不全の心臓が十分に機能修復するかについても定かでない。

2. 研究の目的

本研究では、申請者の学術的問いを探究する切り口としてミトコンドリア(Drp1) - 細胞骨格(filamin) 間相互作用を介して惹起されるミトコンドリアの『代謝様式変換(代謝リプログラミング)』に着目し、Drp1-filamin 相互作用の形成と Drp1 活性化の分子制御機構解析を起点に代謝リプログラミングとの因果関係を示すことで、その病態生理学的意義を読み解くことを目的とした。さらに、心臓リモデリング(主に線維化)と代謝リプログラミングを同時に抑制することで慢性心不全の心筋が修復されるかどうか検証した。これにより、心筋の自己修復能改善を主眼とする新たな創薬戦略の構築を目指した。

ミトコンドリアの品質管理の研究は近年目覚ましく進んでおり、新たな創薬標的としての期待も高まっている。しかし、呼吸代謝の中核であるミトコンドリアに直接作用する薬は細胞への影響があまりにも強く、これまでも成功例がない。申請者はミトコンドリア品質管理を制御する周囲環境に着目し、生理的に重要とされているアクチン細胞骨格との相互作用が病態時の心筋組織で増強していることに注目した。アクチンに Drp1 の GTPase 活性促進作用があることは報告されているものの、アクチンを過剰発現させても Drp1 活性化やミトコンドリアの分裂促進効果は観察されない。一方、申請者は filamin を過剰発現させるだけで Drp1 活性化を伴うミトコンドリア過剰分裂が誘発されることを見出している。これらの知見は、Drp1 とアクチンと

の緩い相互作用が生理的条件下における適切なミトコンドリア分裂（品質管理）に重要であり、filamin 発現増加によるアクチン再構築（リモデリング）が Drp1 活性を必要以上に増加させることで病的なミトコンドリア過分裂を起こしている可能性が考えられる。本研究では、心臓リモデリング時の filamin 依存的なアクチン再構築がミトコンドリアの代謝リプログラミングを起こす引き金になるという独自の仮説をたて、慢性期の心不全病態の本態解明と新たな治療（機能修復）戦略の構築を目指した。

3. 研究の方法

本研究では以下の3つについて検討を行った。

Drp1-filamin 複合体形成の分子機構の解析

Filamin は Drp1 の GEF として機能するものの、共通の GEF ドメインは一次配列中に保存されていない。そこで、遺伝子導入が簡便でミトコンドリア動態解析のしやすい HeLa 細胞株を用いて、Drp1-filamin の結合親和性増大と Drp1 活性化の分子機構解析を行う。Drp1-filamin 複合体は低酸素ストレス刺激によって誘導されるが、ヒト filamin 心筋症の原因遺伝子変異である filamin-C (p.A1539T) 変異体を Drp1 と共発現させると無刺激時においてもミトコンドリア分裂が誘導され、これがシルニジピン処置によって抑制されることを見出している（図 3）。Filamin-C の Ala1539 は配列中央部の Ig 様 Rod ドメインに位置しており、アクチン結合部位とは離れている。そこで、このドメイン断片のみを Drp1 と共発現させ、Drp1 の GEF 活性をもつかどうかを検討する。GEF 活性が観察された場合、さらに Ala1539 周辺のアミノ酸変異体を用いて Drp1 との親和性を検討し、Drp1 の GTPase ドメインと filamin の Rod ドメインの相互作用様式を計算科学的に導き出す（分子科学研究所・奥村久士准教授と連携）。この結果を基に、低酸素ストレスなどの負荷により Drp1-filamin 相互作用が増強する機序についても明らかにする（* システイン SH 基の酸化修飾が関わりと予想し、CS 変異体の作成を進めている）。GEF 活性がなかった場合には、アクチンとの3者複合体の足場という視点から Drp1 活性化の機序を示す。

心臓における Drp1-filamin 複合体形成の生理的意義の解析

低酸素や虚血ストレス刺激により心筋細胞で filamin タンパク質の発現量が増加することから、病態特異的な相互作用と考えているが、正常の心線維芽細胞には filamin-A が多く（心筋細胞の 100 倍程度）発現している。しかし、心線維芽細胞のミトコンドリア形態は極めて普通であり、発現増加だけが Drp1 との相互作用を増強させる機序になるとは考えにくい。そこで、正常時の心線維芽細胞と低酸素ストレス刺激下の心線維芽細胞を用いて、内因性 Drp1 と filamin-A の細胞内共局在の差異を、免疫電顕法を用いて比較検討する（生理研保有の透過型電子顕微鏡（TEM）を使用）。ミトコンドリア代謝機能については、基生研保有の代謝フラックス解析装置を用いて比較検討を行う。特に野生型 filamin-C 発現細胞の呼吸能と filamin-C (A1539T) 変異体発現細胞のそれを比較することで、Drp1-filamin 複合体形成と代謝リプログラミングとの関連を明らかにする。

細胞レベルでの解析と並行して、filamin 心筋症モデルマウスを用いた解析も行う（ヒト filamin-C 変異ノックインマウスはドイツの研究グループから入手済み）。まず、本マウスが肥大型心筋症を発症する週令における心筋ミトコンドリア形態観察と Drp1・filamin・アクチン再構築の免疫電顕観察を行い、その相関関係を明らかにする。これと並行して、申請者がすでに保有する拡張型心筋症モデル（MLP 欠損）マウスや薬剤誘発性心筋症マウスの心臓におけるオルガネラ形態や代謝機能を調べることで、Drp1-filamin 複合体形成と最も関連する心筋可塑性（肥大・拡張・萎縮）とその誘導機構を明らかにする。

Drp1-filamin 複合体と心臓の自己修復能との関連解析

すでに九大薬・王子田彰夫教授と共同研究を開始し、Ca²⁺チャネル阻害作用を持たず、Drp1-filamin 複合体阻害作用だけ保持するシルニジピン誘導体（CIL-X）の合成に成功している。心筋梗塞 1 週間後のマウスに CIL-X を投与した結果、投与 4 週間後に心機能が 20% 回復することも確認できている。そこで、心不全発症後 5 週間以上経過した各種心不全モデルマウスに CIL-X 投与を開始し、その後の心機能回復率を経過観察する。CIL-X 投与 4 週間後の心臓組織を採取し、代謝フラックス解析を行い、心機能回復率と代謝機能変化との関連を明らかにする。十分な心機能回復が得られなかった場合、CIL-X と同時に TRPC3 チャネル阻害薬を併用し、心臓リモデリング進行を同時に抑制することで心機能修復効果が得られるかどうかを検討する。

4. 研究成果

食事や大気中には微量の環境親電子物質が含まれており、その累積によって疾患発症リスクが増加する可能性が指摘されている。有機水銀は水俣病の原因としてよく知られている環境親電子物質の一つであり、普段我々が摂取するマグロや鯨にも微量の有機水銀が含まれている。神経障害を発症しない微量のメチル水銀を飲水させたマウスに大動脈狭窄を行ったところ、マウスの生存率が劇的に低下した。メチル水銀曝露マウス心臓では、ミトコンドリアが著しく分裂し

ており、これは Drp1-filamin 相互作用阻害剤(シルニジピン)を投与することで抑制された。メチル水銀は Drp1 の Cys624 のポリイオウ鎖からイオウを奪い取ることで Drp1 の GTP/GDP 交換因子である filamin との相互作用を増強させた。以上より、環境親電子センサーとしてのタンパク質ポリイオウ鎖の新たな役割が示された(図1)。

心筋萎縮の治療に関する研究も行った。ドキシソルピシン(DOX)は様々な悪性腫瘍に有効な抗腫瘍作用を示す一方で、食欲不振や吐き気、運動不足によって廃用性筋萎縮様症状も起こしうる。TRPC3 と Nox2 がマクロファージに多く発現していることに着目し、Raw264.7 細胞株のドキシソルピシン誘発性細胞死を指標に、1280 種類の既承認薬の中から TRPC3-Nox2 機能共役を抑制する化合物の探索を行った。その結果、ヒットした 8 化合物のうち、イブジラスト(気管支拡張薬)が最も強く抑制することを見出した。

イブジラストはドキシソルピシン投与による TRPC3-Nox2 複合体形成とそれに伴う Nox2 タンパク質発現増加、酸化ストレス障害、マウス体重・組織重量の低下を顕著に抑制した(図2)。以上の結果は、TRPC3-Nox2 複合体が抗がん剤投与による筋組織萎縮の原因となり、薬理的にこれを抑制することが個体機能低下を軽減する新たな治療戦略となることを示唆している。

ミトコンドリアの異常分裂をもたらす病態特異的タンパク質間相互作用(Drp1-filamin 複合体)の結合部位およびシルニジピンの作用部位の探索を行った。シルニジピンは、Drp1 の GTPase ドメインと結合し、filamin の Rod2 ドメインとの結合を阻害しうることを見出した。さらに、Drp1-filamin 複合体形成は、糖尿病モデルマウスの骨格筋や肝臓ミトコンドリアでも誘導され、ミトコンドリア形態異常に伴って全身の糖代謝異常が起こることを見出した。

TRPC3-Nox2 タンパク質間相互作用と筋疾患リスクとの関連についても研究を行った。Covid-19 重症化・後遺症

のリスク因子として、抗がん剤やタバコ、高血糖、心血管病などが疫学的に報告されている。これらリスク因子を心筋細胞に曝露させたところ、共通して angiotensin converting enzyme (ACE2) 受容体の発現増加が起こること、その機序として TRPC3-Nox2 複合体形成が関与することを新たに見出した。さらに、昨年スクリ

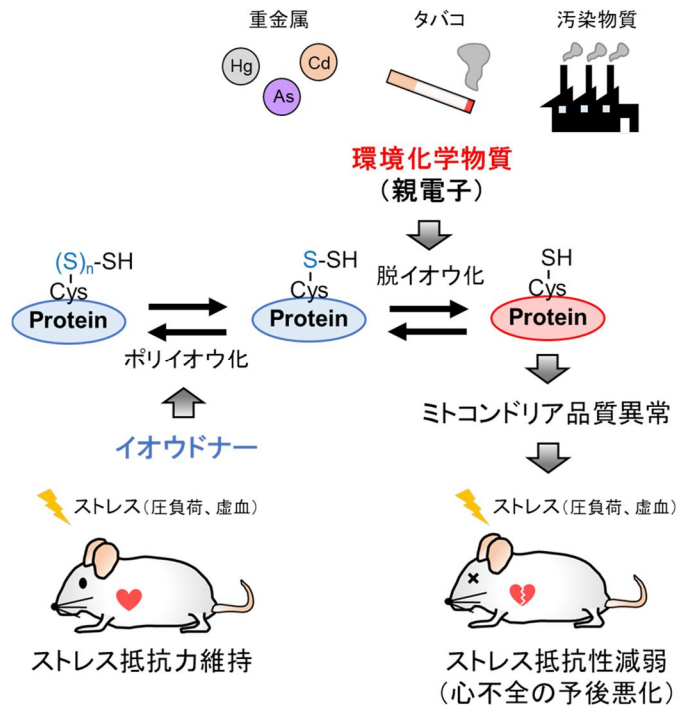


図1 環境親電子物質曝露による Drp1 タンパク質脱硫黄化を介したミトコンドリア過剰分裂と心筋のストレス抵抗性の減弱

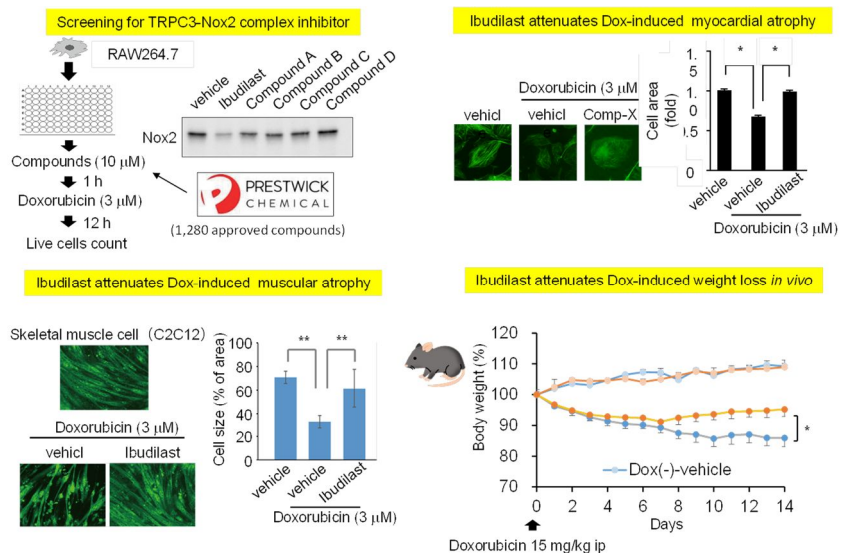


図2 マクロファージ細胞株 Raw264.7 を用いた TRPC3-Nox2 複合体形成阻害薬イブジラストの同定とその抗がん剤誘発性筋萎縮の抑制効果。

ーニングで同定した TRPC3-Nox2 複合体形成阻害活性をもつ既承認薬の中から SARS-CoV-2 ウイルス感染に伴う ACE2 内在化も抑制できる既承認薬を特定することに成功した (図3)。

一方、心臓の線維化を仲介する TRPC3/6 チャンネルが他の組織でも線維化誘導を仲介するか明らかにするため、非アルコール性肝炎(NASH)モデルを TRPC 欠損マウスと掛け合わせて肝形態機能評価を行った。その結果、TRPC3, TRPC6 それぞれを欠損させたマウスでは、野生型と同様に NASH 症状が観察され、有意な抑制効果は認められなかった(図4)。この結果から、肝臓の線維化において、TRPC3/6 チャンネルの関与は小さいことが示唆された。

病態特異的なミトコンドリア分裂の引き金となる dynamin-related protein (Drp) 1 とアクチン結合タンパク質 filamin が結合する領域情報を基に、医薬基盤研・水口賢司グループに in silico 解析を依頼して、シルニジピンが結合しうる Drp1 タンパク質部位を予測していただいた。予測データを基に Drp1 の 1 アミノ酸変異 (mutagenesis) 変異体を用いた評価を行った結果、GTPase ドメインに含まれる特定のアミノ酸 1 残基がシルニジピンとの結合に重要であることを見出した。シルニジピン非感受性 Drp1 発現細胞では、低酸素ストレス曝露によるミトコンドリア過剰分裂および細胞障害がシルニジピン処置で抑制されなくなることも確認された。Drp1-filamin 複合体形成は心不全のみならず、重度の高血糖を伴う糖尿病での臓器障害や、デュシェンヌ型筋ジストロフィーにおける骨格筋萎縮、骨髄由来マクロファージの M1 分化に伴う炎症応答や炎症性腸疾患の進行に関わることもマウスで明らかにした。

さらに、心不全の重症化リスクと Drp1 活性との関係についても検討した。心不全と最も関連あるリスク因子である喫煙に着目し、ラット新生児心筋細胞にタバコ副流煙を曝露させたところ、著しいミトコンドリア分裂を伴う細胞老化が誘導されることを見出した。これらの心筋ストレス応答は、シルニジピン処置および Drp1 または filamin のノックダウンによって有意に抑制された。興味深いことに、タバコ副流煙曝露は Drp1 の C 端に存在す Cys624 のポリ硫黄鎖を脱硫黄化 (= かさ減り) させることで Drp1 活性を増大することが明らかとなり、ここに親電子性をもつ酸化型グルタチオン (GSSG) を投与し、Cys624 をグルタチオン化 (= かさ増し) することで心筋老化が抑制されることを明らかにした。

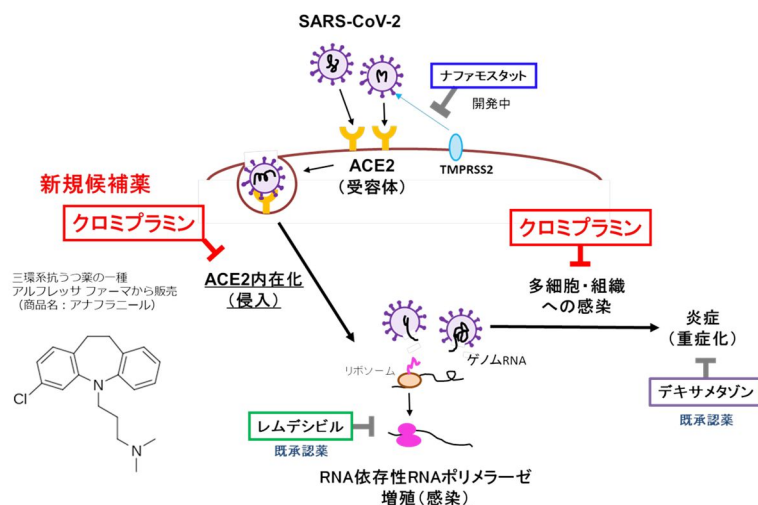


図3 TRPC3-Nox2 複合体形成を阻害し、かつ SARS-CoV-2 の ACE2 受容体依存的細胞内侵入を阻害する既承認薬クロミプラミンの同定。

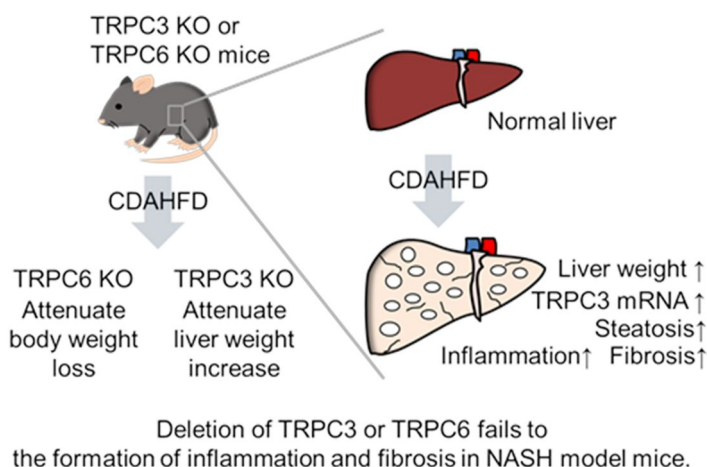


図4 肝臓の炎症と線維化に TRPC3/6 チャンネルは関与しない？ TRPC3 欠損または TRPC6 欠損マウスにコリン欠乏 + 高脂肪食を与え、NASH モデルを誘発させたところ、肝臓における脂肪蓄積、線維化、炎症マーカーの発現増加は抑制されなかった。

Deletion of TRPC3 or TRPC6 fails to the formation of inflammation and fibrosis in NASH model mice.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計27件（うち査読付論文 19件 / うち国際共著 5件 / うちオープンアクセス 19件）

1. 著者名 Shimoda K, Nishimura A, Sunggip C, Ito T, Nishiyama K, Kato Y, Tanaka T, Tozaki-Saitoh H, Tsuda M, Nishida M.	4. 巻 10(1)
2. 論文標題 Modulation of P2Y6R expression exacerbates pressure overload-induced cardiac remodeling in mice.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 13926
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-70956-5.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Shiratori-Hayashi M, Yamaguchi C, Eguchi K, Shiraishi Y, Kohno K, Mikoshiba K, Inoue K, Nishida M, Tsuda M	4. 巻 S0091-6749(20)
2. 論文標題 Astrocytic STAT3 activation and chronic itch require IP3R1/TRPC-dependent Ca ²⁺ signals in mice.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Allergy Clin Immunol.	6. 最初と最後の頁 31105-2.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jaci.2020.06.039.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Nishiyama K, Toyama C, Kato Y, Tanaka T, Nishimura A, Nagata R, Mori Y, Nishida M.	4. 巻 44(3)
2. 論文標題 Deletion of TRPC3 or TRPC6 fails to attenuate the formation of inflammation and fibrosis in non-alcoholic steatohepatitis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biol. Pharm. Bull.	6. 最初と最後の頁 431-436
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b20-00903.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Yuri Kato, Shigeru Yamada, Kazuhiro Nishiyama, Ayano Satuka, Suyong Re, Daiki Tomokiyo, Jae Man Lee, Tomohiro Tanaka, Akiyuki Nishimura, Kenzo Yonemitsu, Hiroshi Asakura, Yuko Ibuki, Yumiko Imai, Noriho Kamiya, Kenji Mizuguchi, Takahiro Kusakabe, Yasunari Kanda, and Motohiro Nishida.	4. 巻 preprint
2. 論文標題 Clomipramine suppresses ACE2-mediated SARS-CoV-2 entry.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 bioRxiv	6. 最初と最後の頁 preprint
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/2021.03.13.435221.	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nishiyama K, Tanaka T, Nishimura A, Nishida M.	4. 巻 14(2)
2. 論文標題 TRPC3-based protein signaling complex as a therapeutic target of myocardial atrophy.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Curr Mol Pharmacol.	6. 最初と最後の頁 123-131
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2174/1874467213666200407090121.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nishida M, Tanaka T, Mangmool S, Nishiyama K, Nishimura A.	4. 巻 9(1)
2. 論文標題 Canonical Transient Receptor Potential Channels and Vascular Smooth Muscle Cell Plasticity.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Lipid Atheroscler.	6. 最初と最後の頁 124-139.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.12997/jla.2020.9.1.124.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 西田 基宏、西山 和宏、加藤 百合、田中 智弘、西村 明幸	4. 巻 38, No. 10
2. 論文標題 Gタンパク質共役型受容体	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 実験医学	6. 最初と最後の頁 144-148
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 西田 基宏、加藤 百合、田中 智弘、西山 和宏、西村 明幸	4. 巻 87(5)
2. 論文標題 ミトコンドリア異常は心不全の原因か	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 循環器内科	6. 最初と最後の頁 579-584
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 西田基宏、加藤百合、田中智弘、西山和宏、西村明幸	4. 巻 78 (6)
2. 論文標題 RAA系と細胞老化	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本臨床 (増刊) 高血圧学 (上)	6. 最初と最後の頁 308-314
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Numaga-Tomita T, Shimauchi T, Oda S, Tanaka T, Nishiyama K, Nishimura A, Birnbaumer L, Mori Y, Nishida M.	4. 巻 33(9)
2. 論文標題 TRPC6 regulates phenotypic switching of vascular smooth muscle cells through plasma membrane potential-dependent coupling with PTEN.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 9785-9796
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.201802811R.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Nishimura A, Shimoda K, Tanaka T, Toyama T, Nishiyama K, Shinkai Y, Numaga-Tomita T, Yamazaki D, Kanda Y, Akaike T, Kumagai Y, Nishida M.	4. 巻 12(587)
2. 論文標題 Depolysulfidation of Drp1 induced by low-dose methylmercury exposure increases cardiac vulnerability to hemodynamic overload.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Science Signaling	6. 最初と最後の頁 eaaw1920.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/scisignal.aaw1920.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nishiyama K, Numaga-Tomita T, Fujimoto Y, Tanaka T, Toyama C, Nishimura A, Yamashita T, Matsunaga N, Koyanagi S, Azuma YT, Ibuki Y, Uchida K, Ohdo S, Nishida M	4. 巻 176(18)
2. 論文標題 Ibutilast attenuates doxorubicin-induced cytotoxicity by suppressing formation of TRPC3-Nox2 protein complex.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 British Journal of Pharmacology	6. 最初と最後の頁 3723-3738
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bph.14777.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sudi SB, Tanaka T, Oda S, Nishiyama K, Nishimura A, Sunggip C, Mangmool S, Numaga-Tomita T, Nishida M.	4. 巻 9(1)
2. 論文標題 TRPC3-Nox2 axis mediates nutritional deficiency-induced cardiomyocyte atrophy.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 9785
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-46252-2.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Tanaka T, Nishimura A, Nishiyama K, Goto T, Numaga-Tomita T, Nishida M	4. 巻 472(2)
2. 論文標題 Mitochondrial dynamics in exercise physiology.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pflugers Archiv.	6. 最初と最後の頁 137-153
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00424-019-02258-3.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Numaga-Tomita T, Oda S, Nishiyama K, Tanaka T, Nishimura A, Nishida M	4. 巻 471(3)
2. 論文標題 TRPC channels in exercise-mimetic therapy.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pflugers Archiv.	6. 最初と最後の頁 507-517
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00424-018-2211-3.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 西田基宏、田中智弘、西村明幸	4. 巻 37(12)
2. 論文標題 ミトコンドリア品質管理と心筋老化制御	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 実験医学	6. 最初と最後の頁 1959-1965.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 西田基宏、西山和宏、田中智弘、西村明幸	4. 巻 72(1)
2. 論文標題 酸化/還元ストレスと心臓	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 臨床免疫・アレルギー科	6. 最初と最後の頁 29-35.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 西田基宏、小田紗矢香	4. 巻 270(10)
2. 論文標題 TRPC3/C6蛋白質シグナル複合体形成の病態生理的意義	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 897-902
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 西田基宏	4. 巻 51(8)
2. 論文標題 エレクトロンバイオダイナミクスが支える生命の生存戦略	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 月刊 細胞 特集号前書き	6. 最初と最後の頁 378-379
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yagi-Utsumi Maho, Tanaka Tomohiro, Otsubo Yoko, Yamashita Akira, Yoshimura Shinji, Nishida Motohiro, Kato Koichi	4. 巻 22
2. 論文標題 Cold Atmospheric Plasma Modification of Amyloid	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 3116 ~ 3116
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22063116	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Marutani Eizo, Morita Masanobu, Nishida Motohiro, Akaike Takaaki, Hindle Allyson G., Motohashi Hozumi, Ichinose Fumito et al.	4. 巻 12
2. 論文標題 Sulfide catabolism ameliorates hypoxic brain injury	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-23363-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Matsuoka Yuta, Takahashi Masatomo, Sugiura Yuki, Izumi Yoshihiro, Nishiyama Kazuhiro, Nishida Motohiro, Suematsu Makoto, Bamba Takeshi, Yamada Ken-ichi	4. 巻 12
2. 論文標題 Structural library and visualization of endogenously oxidized phosphatidylcholines using mass spectrometry-based techniques	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-26633-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nishiyama Kazuhiro, Nishimura Akiyuki, Shimoda Kakeru, Tanaka Tomohiro, Kato Yuri, Shibata Takahiro, Tanaka Hiroshi, Kurose Hitoshi, Azuma Yasu-Taka, Ihara Hideshi, Kumagai Yoshito, Akaike Takaaki, Eaton Philip, Uchida Koji, Nishida Motohiro	4. 巻 15
2. 論文標題 Redox-dependent internalization of the purinergic P2Y6 receptor limits colitis progression	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Science Signaling	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/scisignal.abj0644	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Masuda Akitsu, Lee Jae Man, Miyata Takeshi, Kato Yuri, Nishida Motohiro, Karasaki Noriko, Nakatake Hirokazu, Fujita Ryosuke, Kusakabe Takahiro et al.	4. 巻 12
2. 論文標題 Optimization of SARS-CoV-2 Spike Protein Expression in the Silkworm and Induction of Efficient Protective Immunity by Inoculation With Alum Adjuvants	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2021.803647	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hirata Naoya, Yamada Shigeru, Yanagida Shota, Ono Atsushi, Yasuhiko Yukuto, Nishida Motohiro, Kanda Yasunari	4. 巻 23
2. 論文標題 Lysophosphatidic Acid Promotes the Expansion of Cancer Stem Cells via TRPC3 Channels in Triple-Negative Breast Cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 1967 ~ 1967
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23041967	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Murata Ryota, Watanabe Hiroshi, Nosaki Hiroto, Nishida Kento, Maeda Hitoshi, Nishida Motohiro, Maruyama Toru	4. 巻 14
2. 論文標題 Long-Acting Thioredoxin Ameliorates Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy via Its Anti-Oxidative and Anti-Inflammatory Action	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 562 ~ 562
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/pharmaceutics14030562	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nishimura Akiyuki, Tanaka Tomohiro, Kato Yuri, Nishiyama Kazuhiro, Nishida Motohiro	4. 巻 70
2. 論文標題 Cardiac robustness regulated by reactive sulfur species	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition	6. 最初と最後の頁 1 ~ 6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3164/jcbrn.21-84	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計27件 (うち招待講演 22件 / うち国際学会 11件)

1. 発表者名 M. Nishida
2. 発表標題 Pathology-dependent protein-protein interactions as new therapeutic Targets of Heart Failure.
3. 学会等名 Basic Cardio-Vascular Sciences (BCVS) Online meeting (USA) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 M. Nishida
2. 発表標題 Regulation of Cardiac Robustness by Reactive Sulfide Species.
3. 学会等名 The 21st International Vascular Biology Meeting (IVBM2020) Online meeting (Seoul, Korea). (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 M. Nishida
2. 発表標題 Mitochondrial quality control in systemic glucose metabolism.
3. 学会等名 2020 IRIDD Online Symposium (Seoul, Korea). (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西田基宏、田中智弘、小田紗矢香、西村明幸、西山和宏
2. 発表標題 抗がん剤投与による心筋萎縮におけるTRPC3-Nox2複合体形成の役割
3. 学会等名 第49回日本心脈管作動物質学会(久留米)シンポジウム講演
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西田基宏、田中智弘、西山和宏、西村明幸
2. 発表標題 Myocardial atrophy regulated by the formation of TRPC3 protein complex
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会(誌上開催)シンポジウム講演
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西田基宏
2. 発表標題 病態特異的タンパク質間相互作用を標的にしたドラッグ・リポジショニング
3. 学会等名 第2回心筋代謝研究会（オンライン開催） 特別講演（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西田基宏
2. 発表標題 筋萎縮性疾患治療薬を指向したエコファーマ研究
3. 学会等名 第41回日本臨床薬理学会学術総会（福岡）シンポジウム講演
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西田基宏
2. 発表標題 ミトコンドリア品質維持による心筋修復
3. 学会等名 DSANJ講演会（AMED BINDS事業拠点シンポジウム）（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西田基宏
2. 発表標題 GPCRのアティピカルな機能とその医療応用
3. 学会等名 心脈管作動物質学会（富山）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Motohiro Nishida
2. 発表標題 A novel strategy of drug repositioning for the maintenance of mitochondrial quality.
3. 学会等名 Korea-Yonsei-NIPS International Joint Symposium (Seoul, Korea) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Motohiro Nishida
2. 発表標題 Protein-protein interaction (PPI) in cardiac tissue remodeling and metabolism.
3. 学会等名 Special seminar in Seoul National University, Graduate School of Pharmaceutical Sciences (Seoul, Korea). (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Motohiro Nishida
2. 発表標題 Cardiac plasticity regulated by protein-protein interactions (PPIs).
3. 学会等名 Frontier Bioorganization Forum 2019 in KIAS (Seoul, Korea) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Motohiro Nishida
2. 発表標題 Targeting protein-protein interaction (PPI) as a new strategy for drug repositioning (Eco-Pharma).
3. 学会等名 The 5th Japan-Taiwan Joint Symposium for Pharmaceutical Sciences (Taipei, China) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Motohiro Nishida
2. 発表標題 Protein cysteine persulfide regulates mitochondrial quality and stress resistance of the heart against environmental stress.
3. 学会等名 The 1st International Conference on Persulfide and Sulfur Metabolism in Biology and Medicine (Sendai, Japan). (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Motohiro Nishida
2. 発表標題 Targeting protein-protein interaction (PPI) as a new strategy for drug repositioning.
3. 学会等名 Mini-Symposium: Current Topic in Pharmacology: Focusing on Receptor Signal Transduction (Mahidol, Thailand) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Motohiro Nishida
2. 発表標題 Redox regulation of mitochondrial quality control as a therapeutic target of cardiac senescence
3. 学会等名 The 8th Japan-China Joint Meeting of Basic and Clinical Pharmacology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Motohiro Nishida
2. 発表標題 Role of reactive sulfur species in mitochondrial quality control.
3. 学会等名 2021 International Conference of the Korean Society for Molecular and Cellular Biology (KSMCB2021) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Motohiro Nishida
2. 発表標題 Redox regulation of cardiac robustness and its translational research.
3. 学会等名 Joint Innovative Knowledge Symposium between Japan and Korea. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西田基宏、小田紗矢香、加藤百合、西村明幸、西山和宏
2. 発表標題 脂質作動性TRPCチャネルタンパク質の機能多様性に着目した創薬
3. 学会等名 第145回日本薬理学会関東部会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西田基宏
2. 発表標題 活性イオンによる心筋ミトコンドリアの頑健性制御
3. 学会等名 第15回日本ケミカルバイオロジー学会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西田基宏
2. 発表標題 ミトコンドリア硫黄呼吸・代謝を標的とする創薬戦略
3. 学会等名 Diabetes Web Seminar (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西田基宏
2. 発表標題 病態特異的タンパク質間相互作用に着目したエコファーマ創薬
3. 学会等名 第53回日本動脈硬化学会総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西田基宏
2. 発表標題 TRPCタンパク質のアイソフォーム特異的機能に着目した心臓リモデリング制御
3. 学会等名 CVMW2021 心血管代謝週間（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西田基宏
2. 発表標題 病態特異的タンパク質間相互作用に着目したエコファーマ創薬
3. 学会等名 CVMW2021 心血管代謝週間（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西田基宏
2. 発表標題 心不全パンデミックを見据えたミトコンドリア創薬研究
3. 学会等名 第30回日本病態生理学会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 西田基宏
2. 発表標題 心不全パンデミックを見据えた エコファーマ創薬研究
3. 学会等名 Cardiovascular Translational Research Conference 第18回学術集会(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 西田基宏
2. 発表標題 心不全時のタンパク質間相互作用に着目したドラッグ・リポジショニング
3. 学会等名 第14回 Leading Edge Anti-Diabetes Forum(招待講演)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計5件

産業財産権の名称 Drp1-Filamin complex formation inhibitors	発明者 西田基宏、西村明幸、王子田彰夫、進藤直哉	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PC-30056	出願年 2020年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 ミトコンドリア過剰分裂阻害作用を有する化合物	発明者 川西英治、王子田彰夫、西田基宏、加藤百合	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、P271294(特願2020-198084)	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 新興ウイルス感染症治療薬	発明者 西田基宏、加藤百合、西山和宏、朝倉宏、諫田泰成	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2021-027483	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 Drp1-Filamin複合体形成阻害剤及び新規化合物	発明者 西田基宏、西村明幸、王子田彰夫、進藤直哉	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-103034	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 ベンゾイソキサゾール化合物	発明者 永田龍、森泰生、森誠之、西田基宏、富田拓郎	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2019/018082	出願年 2019年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計0件

〔その他〕

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
<http://www.nips.ac.jp/circulation/>
九州大学大学院薬学研究院生理学分野
<https://physiology.phar.kyushu-u.ac.jp/index.html>
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
<http://www.nips.ac.jp/circulation/>
九州大学大学院薬学研究院生理学分野
<https://physiology.phar.kyushu-u.ac.jp/index.html>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	西村 明幸 (Nishimura Akiyuki) (00457152)	九州大学・薬学研究院・講師 (17102)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------