

## OS04-3 Gタンパク質のレドックス制御とその病態生理的意義

○西田 基宏<sup>1</sup>, 北島 直幸<sup>1</sup>, 黒瀬 等<sup>1</sup>, 澤 智裕<sup>2</sup>, 赤池 孝章<sup>2</sup>

<sup>1</sup>九大院薬, <sup>2</sup>熊本大院医

GTP 結合タンパク質 (Gタンパク質) は, 細胞内の様々なシグナル伝達経路において, GTP と GDP の交換反応を介してシグナルの ON/OFF を司る “分子スイッチ” としての役割を果たしている. Gタンパク質が活性酸素種 (reactive oxygen species: ROS) や一酸化窒素 (NO) により機能修飾を受けることは古くから知られていたが, その病態生理学的意義については未だによくわかっていなかった. 我々は, NO と細胞内に豊富に存在する GTP との反応により 2 次的に生成される親電子物質 (8-nitro-cGMP) が H-Ras の Cys184 残基を特異的に修飾することを見出した. ラットの初代培養心筋細胞において, H-Ras の親電子修飾は extracellular signal-regulated kinase (ERK) や p38MAPK 活性化依存的に心筋老化を誘導した. 心筋梗塞 4 週間後の非梗塞領域の心臓において, 8-nitro-cGMP の発現が顕著に増加しており, この増加は誘導型 NO 合成酵素を欠損させることで完全に抑制された. 興味深いことに, 8-nitro-cGMP や他の親電子物質によって誘発される心筋老化誘導は, 硫化水素 (H<sub>2</sub>S) を前処置することで有意に抑制された. さらに, 心筋梗塞で誘発される心機能障害および心臓の形態構造改変 (リモデリング) もまた, 低用量の NaHS (50 μmol/kg/day) を 4 週間持続投与することにより有意に抑制された. 以上の結果は, H<sub>2</sub>S が内因性ガス分子としてではなく, 求核性の高い HS<sup>-</sup>イオンとして親電子シグナリングを抑制することで心筋保護作用を発揮する可能性を示している.