

27D-am08S

有機水銀の親電子性を利用した新規心不全治療薬の同定

○永井直柱¹, 外山喬士², 石川達也^{1,3}, 熊谷嘉人⁴, 西田基宏^{1,2} (¹九大院薬, ²自然科学研究機構 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, ³味の素製薬, ⁴筑波大院医)

心筋梗塞後の左心室リモデリングにおいて、酸素由来の内因性親電子物質の生成に伴う特定のタンパク質システイン残基 (Cys) の機能修飾 (親電子修飾) が心筋早期老化誘導の原因因子となることが明らかにされてきている。水俣病の原因であるメチル水銀 (MeHg) は、心血管リスクを高める外因性親電子物質であることが知られているものの、MeHg が心血管リスクを高める原因についてはよくわかっていない。そこで我々は、MeHg による心毒性のメカニズム解析を起点に、親電子物質を介する慢性心不全の新たな創薬標的分子を同定し、創薬育薬につなげることを試みた。ラット新生児初代心筋細胞に細胞毒性を誘発しない濃度 (< 0.1 μM) の MeHg を曝露したところ、ミトコンドリアの分裂とそれに伴う NADH デヒドロゲナーゼ (MTT) 活性および ATP 産生量の低下が観察された。質量分析の結果、MeHg はミトコンドリア分裂促進 GTP 結合タンパク質であるラット dynamin-related protein 1 (Drp1) の Cys624 残基に直接結合し、Drp1 の活性化を引き起こすことが明らかとなった。MeHg 処置による MTT 活性低下を指標に当研究室保有の既承認薬 / 試薬ライブラリーを用いてスクリーニングを行ったところ、細胞膜イオンチャネルを阻害する化合物が複数ヒットした。実際、ヒット化合物の 1 つがマウス心筋梗塞後の慢性心不全を強く改善させることが確認できた。以上の結果は、親電子シグナル防御を主眼とする本法が慢性心不全治療薬の新たなストラテジーとなることを強く示唆している。