

第367回 難研セミナー

【演者】 足立 健 博士（慶應義塾大学医学部講師）

【演題】 シグナル伝達機構としての S-glutathiolation

【日時】 平成18年5月11日（木） 17:00 ~ 18:30

【場所】 難治疾患研究所 駿河台地区 2階 2ゼミ

【要旨】

一酸化窒素(NO)より生成される活性窒素種は、筋小胞体カルシウムATPase(SERCA)をcGMP非依存性に刺激して細胞内カルシウム濃度を低下させ、血管の平滑筋を弛緩させる。また、動脈硬化では活性窒素種が過剰に生成され、この機序が選択的に傷害される。しかし、活性窒素種がどのようにしてSERCA及び血管トーンスを調節するかの分子機序は不明であった。我々は、NOに由来する生理的過酸化硝酸塩陰イオン(ONOO⁻)生成が、Cys674のS-グルタチオン化を介してSERCA活性を直接高めること、またこのシグナル機構が、動脈硬化時のCys674の不可逆的酸化(亜硫酸化)により障害されることを見出した。本研究により、今まで細胞障害物質であるとされていたONOO⁻がNOシグナルとして働く事、また、S-glutathiolationがNOシグナルとして重要な役割を果たしている事を示された。

【略歴と業績】

慶應義塾大学循環器内科より1997年ボストン大学Vascular Biology Unitに留学し、動脈硬化、高血圧の血管障害について研究を行う。2000年より同 Research Assistant Professorとして、NOシグナルにおけるS-glutathiolationについて質量分析器を用いて検討し、2004年慶應義塾大学医化学教室講師、2005年慶應義塾大学リサーチパークJクラス4N8の室長として、ガス分子と蛋白質翻訳後修飾、インスリン抵抗性の分子機序をテーマに現在研究中である。

【代表論文】

- 1) S-Glutathiolation by peroxynitrite activates SERCA during arterial relaxation by nitric oxide. *Nat Med*, 2004
- 2) S-glutathiolation of Ras mediates redox-sensitive signaling by angiotensin II in vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem*, 2004

連絡先：難治疾患研究所 生体情報薬理学分野 古川 哲史（内線 8070）
難治疾患研究所 分子疫学分野 村松 正明（内線 6320）（共催）