



硫化水素が心臓の老化を防ぐ機構を解明 ～心不全の治療薬開発に期待～

概要

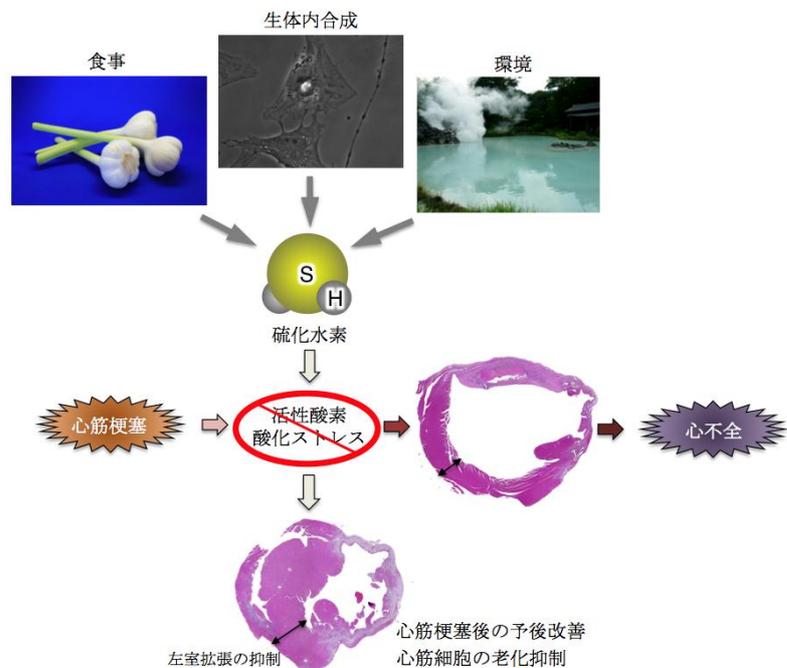
九州大学大学院薬学研究院創薬育薬産学官連携分野の西田基宏准教授は、心筋梗塞後の心不全の発症において、活性酸素が心筋細胞の老化を引き起こす仕組みを明らかにしました。また、温泉などのニオイ分子やニンニクなどの食品の活性成分としても知られている硫化水素が、活性酸素による心筋細胞の老化を抑制する治療効果があることを発見しました。本研究成果は、熊本大学生命科学研究部・赤池孝章教授らとの共同研究による成果であり、米国科学雑誌「Nature Chemical Biology 誌」の電子版（日本時間の7月2日付）に掲載されました。また、8月1日（日本時間8月2日）付発行の印刷版にも掲載されます。

背景

心疾患は、がんに次ぐ第2位の死因であり、中でも心不全は心疾患による死亡の主要な要因です。また、近年、心疾患による死亡率・死亡数ともに上昇傾向にあり、今後、その予防・治療法の確立はますます重要な課題となっています。活性酸素は、生物が酸素を使って生命活動を営む上で必ずできてくる物質です。活性酸素が過剰に体内で作られると、がんや老化、メタボリックシンドローム、神経変性疾患などの発症に関わることが分かってきましたが、活性酸素がどのような仕組みで病気の進展に関わるのかは不明な点が多く残されていました。今回の成果は、心不全発症における活性酸素の働きとその標的を実験的に証明した初めてのものであり、硫化水素による心筋老化の抑制効果の発見は、新しい慢性心不全治療薬の開発に直接結びつくものと期待されます。

内容

心筋梗塞を起こした心臓では、慢性炎症に伴い活性酸素が過剰に作られますが、この活性酸素が心不全の発症にどのように関わるかはよく分かっていませんでした。西田准教授らは、マウスに心筋梗塞を起こして心不全モデルを作り、その心臓を調べると、活性酸素と生体分子との反応により生じる2次活性物質（親電子物質）が著明に蓄積していることを発見しました。また、親電子物質の反応の標的となる蛋白質を探索した結果、H-Ras という、細胞老化の制御に密接に関わる癌遺伝子産物であることが分かりました。さらに親電子物質が H-Ras 蛋白質に含まれるシステイン残基と化学反応することで H-Ras 蛋白質の機能が修飾（活性化）され、その結果、細胞老化が引き起こされることを発見しました。



効果

西田准教授らは、親電子物質が細胞内でどのように代謝・分解されていくのかを siRNA スクリーニングという手法で探索していく中で、シスタチオニンβシターゼ (CBS) とシスタチオニンγリアーゼ (CSE) という酵素が重要な役割を担っていることを発見しました。興味深いことに、これら両酵素は共通する反応産物として、硫化水素を作ります。硫化水素は、温泉のニオイ分子であり、血管拡張作用などの効能があることが知られています。また、ニンニクやネギなどに豊富に含まれる含硫化合物は、体内に摂取された後、硫化水素を発生する有効成分の一種です。生体内でも CBS や CSE の働きにより硫化水素が作られることが近年明らかにされ、その働きが注目されています。私たちは、硫化水素が親電子物質と直接反応して、それらの親電子性を失わせる作用があることを発見しました。すなわち、活性酸素や親電子物質が生体内で過剰に働かないように、硫化水素がそれらを失活させる役目があるとも考えられます。実際、CBS と CSE が心臓でどの程度働いているかを調べるために、それらの酵素の発現量を調べたところ、これら両酵素は心臓にほとんど発現していないことがわかりました。つまり心筋梗塞を起こした心臓では、このような硫化水素の働きが不十分であるため、親電子物質が蓄積していると考えられます。そこで、心筋梗塞を起こしたマウスに硫化水素ナトリウムの水溶液を投与したところ、硫化水素を与えたマウスでは、著しい心機能の改善が見られました。この時、心臓での親電子物質の蓄積と H-Ras 蛋白質の活性化も著明に抑制されていました。

■今後の展開

硫化水素そのものは、高濃度では毒性があることや、不安定で取り扱いにくいことから、ヒトへの治療へ応用するには、今後、硫化水素と同様の働きがある安全で取り扱いの容易な治療剤の開発が期待されます。一方、私たちの身の回りには硫化水素としては、硫黄泉に含まれる硫化水素や、ニンニクやネギに含まれる含硫化合物の摂取があります。このような硫化水素が活性酸素や親電子物質による心不全発症に対してどのような効果があるのかを含めて、今後のさらなる研究の進展が期待されます。

【用語解説】

1. 親電子物質

活性酸素と生体分子(核酸・タンパク質・脂質など)との反応により生成される酸素由来の活性物質。

2. 共同研究グループ

九州大学: 西田基宏准教授、北島直幸氏、黒瀬等教授

熊本大学: 赤池孝章教授、澤智裕准教授、小野勝彦博士、井上博文博士

東北大学: 山本雅之教授、本橋ほづみ准教授

筑波大学: 熊谷嘉人教授

大阪府立大学: 居原秀准教授

名古屋大学: 内田浩二教授、柴田貴広助教

慶応大学: 末松誠教授

Vermont 大学: Albert van der Vliet 教授

Pittsburgh 大学医学校: Bruce A Freeman 教授

らとの共同研究による。

3. H-Ras

Harvey 系肉腫ウィルスから同定された癌遺伝子 Ras ファミリーの一つ。分子量 21kDa の低分子量グアニンヌクレオチド結合蛋白質 (Gタンパク質) であり、GDP と GTP との交換反応により活性が調節される。活性酸素や親電子物質を感知するシステイン残基を C 端に持ち、このシステインが修飾を受けることで H-Ras と脂質との相互作用が減弱し、細胞内局在の変化を伴った持続的な活性化が引き起こされる。

【お問い合わせ】

大学院薬学研究院准教授 西田基宏

電話 : 092-642-6557

FAX : 092-642-6557

Mail : nishida@phar.kyushu-u.ac.jp