



2017年10月30日

東北大学大学院医学系研究科

### 世界初：哺乳類における「硫黄呼吸」を発見 - 酸素に依存しないエネルギー代謝のメカニズムを解明 -

#### 【発表のポイント】

- ヒトを含む哺乳類は酸素呼吸によってエネルギーのほとんどを産生しており、生命活動を維持するためには酸素が必須であると考えられていた。
- このたび、酸素の代わりに硫黄代謝物を利用した「硫黄呼吸」が、哺乳類のエネルギー産生に関与していることを世界で初めて発見した。
- この発見により、老化防止・長寿、呼吸器・心臓疾患やがんの診断・予防・治療についての新薬の開発が期待される。

#### 【概要】

東北大学大学院医学系研究科の赤池孝章（あかいけ たかあき）教授らのグループは、ヒトを含む哺乳類が硫黄代謝物を利用した新規なエネルギー産生系（硫黄呼吸と命名）を持つことを、世界で初めて明らかにしました。本研究は、哺乳類が酸素の代わりに硫黄代謝物を使用してエネルギー産生していることを明らかにした科学史に残る画期的な発見です。今回の新しい「硫黄呼吸」メカニズムの発見は、老化防止・長寿対策、肺気腫や心不全などの慢性難治性呼吸器・心疾患、がんの診断・予防・治療薬の開発に繋がることが期待されます。

本研究成果は、2017年10月27日10時（英国時間、日本時間10月27日18時）に、英国科学誌「Nature Communications」に掲載されました。

本研究は、文部科学省 新学術領域研究「酸素生物学」、科学研究費補助金および、科学技術振興機構（JST）の支援を受けて行われました。

## 【研究内容】

生物は、生命活動を維持するために酸素を利用してエネルギーを産生しています。ヒトを含む哺乳類において、酸素はそのほとんどが細胞内のエネルギー生産工場であるミトコンドリアで消費されますが、筋肉など酸素消費が大きい組織、造血幹細胞、悪性度の高いがんでは低酸素状態になることが多いため、酸素に依存しないエネルギー産生経路が存在する可能性が示唆されてきました。例えば、地球上に酸素が存在していなかった約 40 億年前には、生物は硫黄分子をつかってエネルギーを産生していたと考えられており、現代でも、酸素の代わりに硫黄化合物（硫酸塩）を利用してエネルギーを産生する微生物が存在しています。また、硫黄分子は酸素分子と類似した反応を行うことができ、ニンニク・タマネギなどの食物や、火山・温泉などの自然環境に豊富に存在していることから、硫黄分子は酸素に依存しないエネルギー産生に必要な有力な候補となっていました。

これまでに赤池教授らのグループは、硫黄が含まれているアミノ酸（システイン<sup>注\*</sup>）に、さらに硫黄が付加された物質（システインパースルフィド<sup>注\*</sup>、図 1）が、哺乳類の生体内で多量に存在することを明らかにしてきました。今回、赤池教授は、東北大学加齢医学研究所の本橋ほづみ教授、生理学研究所の西田基宏教授らとの共同研究により、システインパースルフィドのミトコンドリアにおける全く新しい代謝経路を発見し、硫黄代謝物がエネルギー産生の過程で酸素の代わりに利用されていることを明らかにしました。これは従来の定説を覆す画期的な発見であり、この新しいエネルギー産生経路を「硫黄呼吸（図 2）」と名付けました。さらに、「硫黄呼吸」に必要な硫黄代謝物を処理できないマウスを作製したところ、正常のマウスに比べ、成長が著しく悪くなることを見いだしました（図 3）。このことから、「硫黄呼吸」は生命活動に極めて重要な役割を果たしていると考えられます。

今後、「硫黄呼吸」を自在に調節し、生体内のエネルギー産生量を増加させることで、老化防止・長寿や慢性難治性の呼吸器や心疾患の予防・治療法の開発に繋がると期待されます。また、酸素の少ない状況でも増殖できる悪性腫瘍（がん）は、「硫黄呼吸」を積極的に利用していることが予想されるため、硫黄代謝物をがんのバイオマーカーにした診断法や「硫黄呼吸」を制御することによるがん予防や治療法の開発も期待されます。

## 【用語説明】

注\* システインとシステインパースルフィド:システインは側鎖にチオール基（-SH 基）を持った含硫アミノ酸である。システインパースルフィドは、チオール基にさらに過剰な硫黄が結合した構造を持っている。この僅かな違いにより、システインパースルフィドは酸素の代替物として働くことができる。

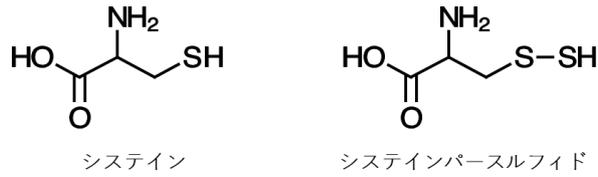


図1 システインとシステインパーサルフィドの構造

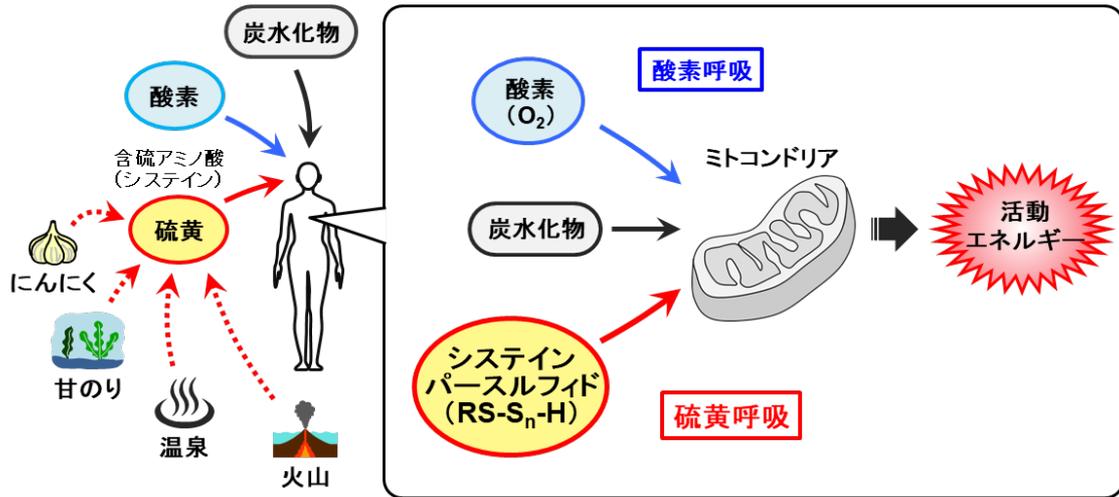


図2 酸素呼吸と硫黄呼吸

正常マウス    硫黄代謝不全マウス

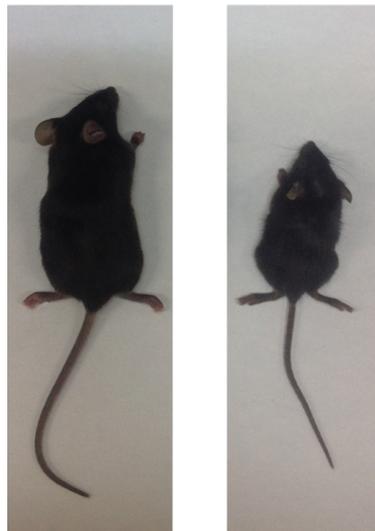


図3 硫黄代謝不全マウスの生育

**【論文題目】**

(英語)

Title: CysteinyI-tRNA synthetase governs cysteine polysulfidation and mitochondrial bioenergetics

Authors: Takaaki Akaike, Tomoaki Ida, Fan-Yan Wei, Motohiro Nishida, Yoshito Kumagai, Md. Morshedul Alam, Hideshi Ihara, Tomohiro Sawa, Tetsuro Matsunaga, Shingo Kasamatsu, Akiyuki Nishimura, Masanobu Morita, Kazuhito Tomizawa, Akira Nishimura, Satoshi Watanabe, Kenji Inaba, Hiroshi Shima, Nobuhiro Tanuma, Minkyung Jung, Shigemoto Fujii, Yasuo Watanabe, Masaki Ohmuraya, Péter Nagy, Martin Feelisch, Jon M. Fukuto, Hozumi Motohashi

(日本語)

タイトル: システイン tRNA 合成酵素はシステインのポリスルフィド化とミトコンドリアにおけるエネルギー産生を支配している

著者名: 赤池孝章、井田智章、魏 范研、西田基宏、熊谷嘉人、Md. Morshedul Alam、居原 秀、澤 智裕、松永哲郎、笠松真吾、西村明幸、守田匡伸、富澤一仁、西村 明、渡部 聡、稲葉謙次、島 礼、田沼延公、Minkyung Jung、藤井重元、渡邊泰男、大村谷 昌樹、Péter Nagy、Martin Feelisch、Jon M. Fukuto、本橋 ほづみ

掲載誌名: Nature Communications. 2017 (in press)

**【お問い合わせ先】**

(研究に関すること)

東北大学大学院医学系研究科環境保健医学分野  
教授 赤池 孝章(あかいけ たかあき)

電話番号: 022-717-8164

Eメール: takaike@med.tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室  
講師 稲田 仁(いなだ ひとし)

電話番号: 022-717-7891

FAX 番号: 022-717-8187

Eメール: pr-office@med.tohoku.ac.jp