

2020年1月8日

東北大学大学院医学系研究科

活性硫黄によるタンパク質劣化防止機構の発見 - タンパク質の劣化を防いで老化防止・健康長寿の可能性 -

【発表のポイント】

- タンパク質に含まれるアミノ酸（システイン）が過剰な酸化によって変性するとタンパク質が劣化し、不可逆的に機能不全となる。
- 今回の研究は、活性硫黄^{注1}が酸化ストレス^{注2}によるタンパク質劣化を防いでいることを初めて明らかにした。
- この発見により、老化防止・長寿戦略の確立、および、呼吸器・心疾患、がんなど、酸化ストレスが関わる様々な疾患の診断・予防治療薬の開発が期待される。

【研究概要】

東北大学大学院医学系研究科環境医学分野の赤池孝章（あかいけ たかあき）教授らのグループは、タンパク質中のシステインの活性硫黄によるパーオキシド化^{注3}が、不可逆的な機能不全からタンパク質を保護していることを明らかにしました。本研究は、活性硫黄がタンパク質の劣化を防止するという全く新しい機構を解明したものであり、生化学や細胞生物学・酸化還元生物学等における画期的な発見です。今回の活性硫黄によるタンパク質劣化防止効果の発見により、ヒトにおける老化防止・健康長寿の確立、および、呼吸器・心疾患、がんなど、酸化ストレスが関わる様々な疾患の診断・予防治療薬の開発が期待されます。

本研究成果は、2020年1月1日午後2時（現地時間、日本時間1月2日午前4時）付で、米国科学誌 *Science Advances* 誌（電子版）に掲載されました。

【研究内容】

生物は、生体内で分子を合成・代謝し生命活動を維持するために、様々な分子の間で電子を受け渡す反応（酸化還元反応）を行っています。この酸化還元反応において、タンパク質中の硫黄を含むアミノ酸であるシステインが重要な役割を担っています。しかし、システインが持つチオール基（CysSH）が、スルフィン酸（CysSO₂H、図1中央上）やスルホン酸（CysSO₃H、図1右上）へと不可逆的に過剰に酸化されると、酸化されたタンパク質の機能が著しく低下します。

これまでに赤池教授らのグループは、アミノ酸のシステインに、さらに硫黄が付加された物質（システインパーサルフィド^{註3}、CysSSH、図1左下）が、生体内に多量に存在することを明らかにしてきました。タンパク質にも含まれているこのシステインパーサルフィドは酸化されやすい一方で、酸化されたパーサルフィド（図1、中央下・右下）はジサルフィド結合を持つため、還元的に解離されることで可逆的に修復されることが想定されます（図2下）。

今回、赤池教授らの研究グループは、ハンガリー国立がん研究所の Nagy 教授らとの共同研究により、タンパク質に含まれるシステインのパーサルフィド化が、不可逆的な機能不全からタンパク質を保護していることを明らかにしました。不可逆的な酸化であるシステインスルフィン酸（CysSO₂H）やスルホン酸（CysSO₃H）に対して、システインパーチオスルフィン酸（CysSSO₂H）やパーチオスルホン酸（CysSSO₃H）は可逆的に修復されることができ、それによって過度な酸化による損傷と劣化から保護されていることを発見しました（図2）。通常、酸化されたシステインは、生体内の主要な還元系システムであるグルタチオン・チオレドキシシン系により還元され、修復を受けます。質量分析^{註4}を用いた解析により、グルタチオン・チオレドキシシン系を破壊したマウスでは、対照の野生型マウスに比べて酸化されていない CysSH が減少し、過剰に酸化された CysSSO₃H が増加していました（図3）。このことは、マウスの生体内に CysSSO₂H や CysSSO₃H が豊富に存在し、タンパク質の酸化を防ぐことで、タンパク質の劣化が制御されていることを示しています。このことから、活性硫黄によるタンパク質のパーサルフィド化は、生命の機能維持・寿命延長に極めて重要な役割を果たしていると言えます。

今後、活性硫黄により生体内のタンパク質の劣化を制御し、タンパク質の品質管理と機能を維持、向上させることで、ヒトの老化防止・健康長寿が可能となり、さらには、慢性難治性の呼吸器疾患や心疾患、がんなど、酸化ストレスが関わる様々な疾患の予防・治療法の開発が期待されます。

本研究は、文部科学省科学研究費補助金の支援を受けて行われました。

【用語説明】

- 注1. 活性硫黄：システインパーサルフィド（注3参照）に代表される反応性の高い化合物の総称であり、生体内で強力な活性酸素の消去能力を発揮して主要な抗酸化物質として機能している。
- 注2. 酸化ストレス：活性酸素による生体分子の酸化的な損傷反応により引き起こされる病態である。活性酸素と抗酸化物質・抗酸化システムのバランスが崩れ発生することが多い。
- 注3. システインパーサルフィド：アミノ酸の一種「システイン」のチオール側鎖（SH基）に過剰に（2コ以上の）硫黄が結合したシステインである。この僅かな違いにより、システインを、そのチオール側鎖の不可逆的な酸化修飾から保護することができる。
- 注4. 質量分析：分子をイオン化し質量に応じて特異的に分離・検出する分析法。

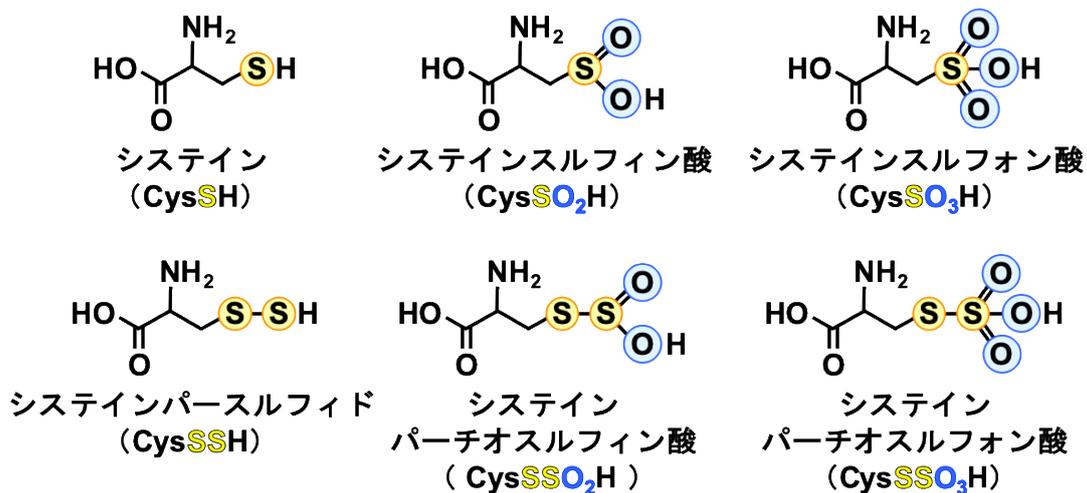


図1. システインとシステインパーサルフィド・酸化体の化学構造

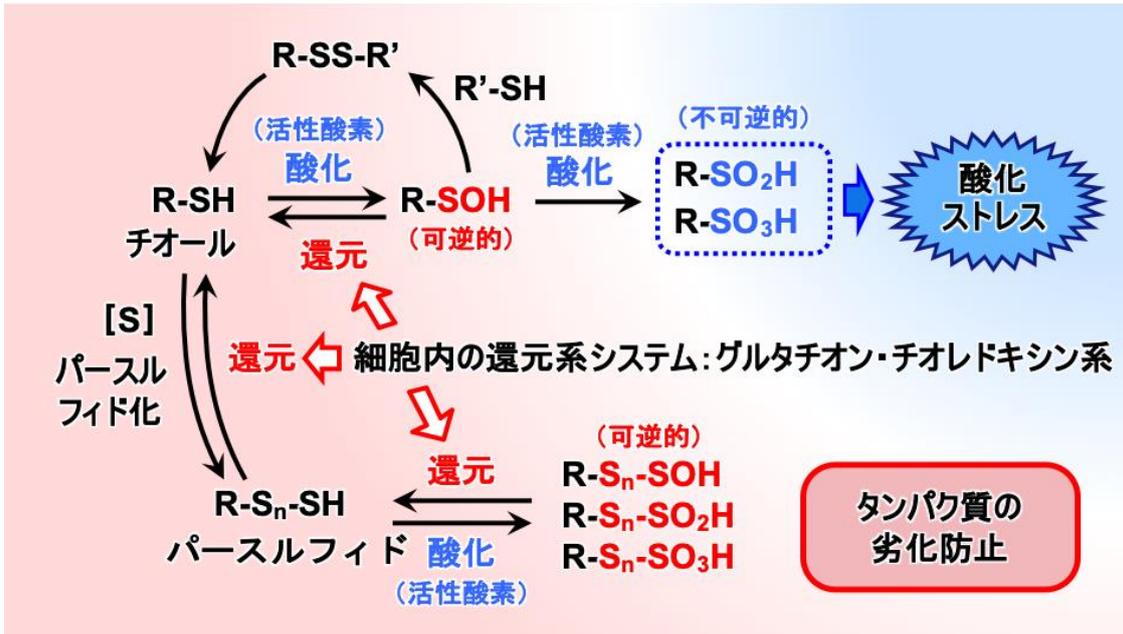


図 2. 不可逆的酸化修飾に対するパースルフィド化を介したチオール基の保護

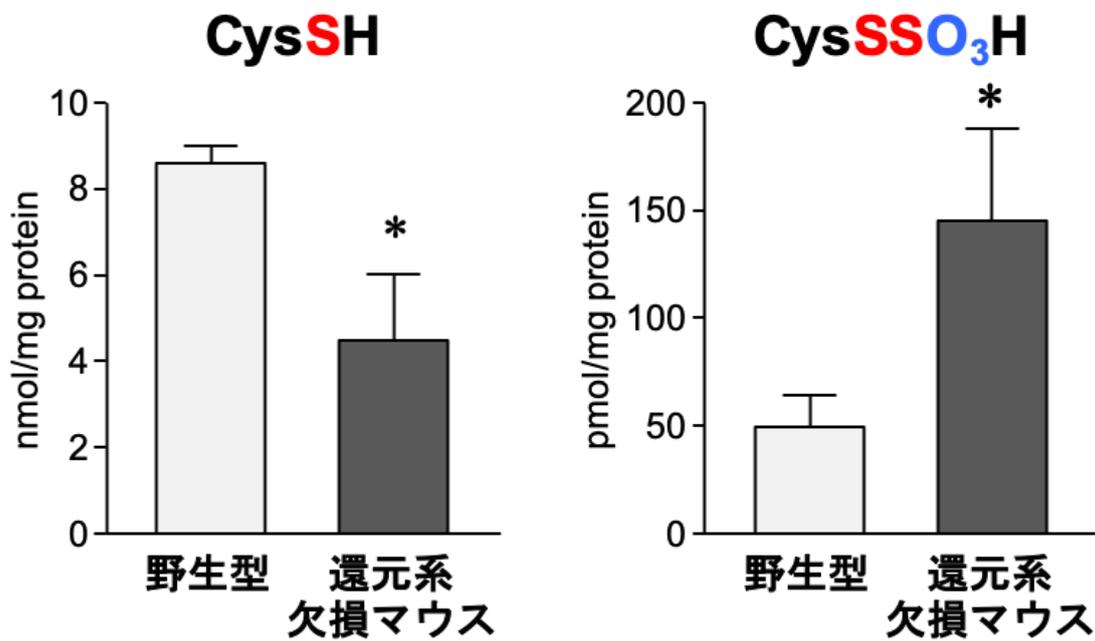


図 3. グルタチオン・チオレドキシン系関連遺伝子欠損マウスにおけるタンパク質システインの酸化亢進：還元型の CysSH が減少し酸化型の CysSSO₃H が増加している。*野生型と比べて差あり。

【論文題目】

English Title: Control of protein function through oxidation and reduction of persulfidated states

Authors: Éva Dóka, Tomoaki Ida, Markus Dagnell, Yumi Abiko, Nho Cong Luong, Noémi Balog, Tsuyoshi Takata, Belen Espinosa, Akira Nishimura, Qing Cheng, Yosuke Funato, Hiroaki Miki, Jon M. Fukuto, Justin R. Prigge, Edward E. Schmidt, Elias S. J. Arnér, Yoshito Kumagai, Takaaki Akaike, Péter Nagy

日本語タイトル「パースルフィド状態の酸化還元反応を介したタンパク質機能の制御」

著者名 : Éva Dóka、井田智章、Markus Dagnell、安孫子ユミ、Nho Cong Luong、Noémi Balog、高田 剛、Belen Espinosa、西村 明、Qing Cheng、船戸 洋佑、三木 裕明、Jon M. Fukuto、Justin R. Prigge、Edward E. Schmidt、Elias S. J. Arnér、熊谷 嘉人、赤池孝章、Péter Nagy

掲載誌名 : *Science Advances*, 2020 (Vol. 6, no. 1, eaax8358)

DOI: 10.1126/sciadv.aax8358

【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

(取材に関すること)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

電話番号: 022-717-7891

FAX 番号: 022-717-8187

Eメール: pr-office@med.tohoku.ac.jp