

2023 年度年次報告書

多細胞間での時空間的相互作用の理解を目指した定量的解析基盤の創出

2020 年度採択研究代表者

西田 基宏

九州大学 大学院薬学研究院
教授

超硫黄フラックス解析基盤の創出による筋頑健性構築

主たる共同研究者:

赤池 孝章 (東北大学 大学院医学系研究科 教授)

中林 孝和 (東北大学 大学院薬学研究科 教授)

西村 明幸 (自然科学研究機構 生理学研究所(生命創成探究センター) 特任准教授)

研究成果の概要

本チームは、生体内に豊富に存在する超硫黄分子の定量的かつ統合的オミックス解析技術と生細胞での可視化計測技術を開発し(赤池 G・中林 G)、超硫黄分子特有の機能に着目した画期的な医療基盤技術の開発を目指した研究を進めてきた(西田 G・西村 G)。

世界最高峰の統合硫黄メタボローム解析技術をもつ赤池 G は、超硫黄分子を安定に捕捉するアルキル化剤を開発し、島津製作所との連携により、定量性に富んだ質量分析法を確立した。また、ナノ分子カプセルを用いて、環化八硫黄(S₈)が哺乳類・ヒトの脂肪組織や細胞内脂肪滴に mM オーダーで存在することを初めて示した。超硫黄分子は cysteinyl-tRNA synthetase によって主に生成されミトコンドリアのエネルギー代謝を調節していることも明らかにした。また、超硫黄ラマン分光プロファイルをもとに、堀場製作所と共同開発しているラマン顕微鏡を用いて、脂肪細胞の S₈ イメージングに成功した。さらに、超硫黄分子を介した新たな炎症応答制御機構や、新規の超硫黄セレン代謝制御機構に加えて、ミトコンドリア病患者における超硫黄代謝異常を明らかにした。中林 G は溶液中でタンパク質を液滴内に高濃度に濃縮する手法を開発し、タンパク質超硫黄構造の検出を可能にした。西田・西村 G は、超硫黄選択的蛍光指示薬と H₂S/HS 選択的蛍光指示薬とを組み合わせた簡便なイメージング法や、タンパク質超硫黄化の網羅的検出法を構築し、それらを駆使して、虚血心筋組織での硫黄異化が心不全の進行と関連すること、心筋細胞内の硫黄同化(超硫黄分子の形成)が心臓の頑健性維持に働く可能性を示した。

【代表的な原著論文情報】

- 1) Kasamatsu S, Nishimura A, Alam MM, Morita M, Shimoda K, Matsunaga T, Jung M, Ogata S, Barayeu U, Ida T, Nishida M, Nishimura A, Motohashi H*, Akaike T*. Supersulfide catalysis for nitric oxide and aldehyde metabolism. **Sci Adv.**, 9, eadg8631, 2023. doi: 10.1126/sciadv.adg8631.
- 2) Cui Q, Shieh M, Pan TW, Nishimura A, Matsunaga T, Kelly SS, Xu S, Jung M, Ogata S, Morita M, Yoshitake J, Chen X, Robinson JR, Qian WJ, Nishida M, Akaike T*, Xian M*. 2H-Thiopyran-2-thione sulfone, a compound for converting H₂S to HSOH/H₂S₂ and increasing intracellular sulfane sulfur levels. **Nat. Commun.**, 15, 2453, 2024. doi.org/10.1038/s41467-024-46652-7.
- 3) Matsunaga T, Sano H, Takita K, Morita M, Yamanaka S, Ichikawa T, Numakura T, Ida T, Jung M, Ogata S, Yoon S, Fujino N, Kyogoku Y, Sasaki Y, Koarai A, Tamada T, Toyama A, Nakabayashi T, Kageyama L, Kyuwa S, Inaba K, Watanabe S, Nagy P, Sawa T, Oshiumi H, Ichinose M, Yamada M, Sugiura H*, Wei FY, Motohashi H*, Akaike T*. Supersulphides provide airway protection in viral and chronic lung diseases. **Nat. Commun.**, 14, 4476, 2023. doi: 10.1038/s41467-023-40182-4.
- 4) Nishimura A*, Zhou L, Kato Y, Mi X, Ito T, Ibuki Y, Kanda Y, Nishida M*. Supersulfide prevents cigarette smoke extract-induced mitochondria hyperfission and cardiomyocyte early senescence by inhibiting Drp1-filamin complex formation. **J. Pharmacol. Sci.**, 154, 127-135, 2024. doi:10.1016/j.jphs.2023.12.008
- 5) Kanemaru E, Marutani E, Morita M, Miranda M, Miyazaki Y, Bloch DB, Akaike T, Ichinose F. Exclusion of sulfide:quinone oxidoreductase from mitochondria causes Leigh-like disease in mice by impairing sulfide metabolism. **J. Clin. Invest.** (2024). Provisionally accepted.
- 6) Fujita H, Tanaka Y, Ogata S, Suzuki N, Kuno S, Barayeu U, Akaike T, Ogra Y, Iwai K. PRDX6 augments selenium utilization to limit iron toxicity and ferroptosis. **Nat. Struct. Mol. Biol.** (2024) in press.
- 7) Sekine H, Takeda H, Takeda N, Kishino A, Anzawa H, Isagawa T, Ohta N, Murakami S, Iwaki H, Kato N, Kimura S, Liu Z, Kato K, Katsuoka F, Yamamoto M, Miura F, Ito T, Takahashi M, Izumi Y, Fujita H, Yamagata H, Bamba T, Akaike T, Suzuki N, Kinoshita K, Motohashi H*. PNPO-PLP axis senses prolonged hypoxia in macrophages by regulating lysosomal activity. **Nat. Metab.** (2024) in press.