

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

2021 年度
年次報告書

西田 基宏

九州大学 大学院薬学研究院
／自然科学研究機構 生命創成探究センター
教授/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

§ 1. 研究成果の概要

電子授受能力の高い普遍的な生命素子として新たに同定された超硫黄分子の動態・代謝を定量的に可視化計測する技術の開発と、それを用いた超硫黄分子の生理的役割の解析を進めた。西田・西村グループは、FRET ベースの超硫黄分子検出蛍光指示薬を駆使して、マウス筋組織(西田)やラット心筋細胞・ヒト iPS 細胞由来心筋細胞(西村)の超硫黄分子の半定量的イメージング計測に取り組み、赤池グループの硫黄メタボローム解析データと照らし合わせて、蛍光強度変化の信頼性および力価との相関性を検証した。その成果として、 Na_2S_4 100nM と同程度の力価をもち常温で3倍以上の時間安定なプラズマ照射システイン溶液中の超硫黄分子が、虚血/低酸素ストレスによる硫化水素の蓄積を抑制することで、虚血心筋保護に働くことをマウスで示した。また、リン酸化低感受性の G タンパク質共役型受容体の一つであるプリン作動性 P2Y_6 受容体が、細胞内第3ループに超硫黄鎖を形成する Cys をもつこと、この Cys が食品由来のイソチオシアネートにより親電子修飾をうけることで $\text{P2Y}_6\text{R}$ が内在化され、抗炎症作用を示すことを新たに見出した。赤池グループは、単離ミトコンドリアを用いて、低濃度の超硫黄分子がミトコンドリア電子伝達(呼吸)に寄与することを初めて実証した。また、細胞・組織中の超硫黄分子を定量的にイメージング計測することを可能にする固定法を構築した。中林グループは、赤池グループとともに、ナノカプセルを用いて S_8 分子のラマンスペクトルの検出および細胞内 S_8 分子の可視化技術を開発した。

§ 2. 研究実施体制

(1) 筋組織内超硫黄分子動態解析(西田)グループ

① 研究代表者:西田 基宏 (九州大学 大学院薬学研究院 教授/自然科学研究機構 生理学研究所 教授)

② 研究項目

・筋組織を用いた超硫黄フラックス解析とその病態生理学的意義の解明

(2) 多細胞間超硫黄分子動態解析(西村)グループ

① 主たる共同研究者:西村 明幸 (生理学研究所 生命創成探究センター 特任准教授)

② 研究項目

・多細胞間レドックス伝達の制御機構解析と筋成熟化

(3) 超硫黄分子の定量分析技術開発(赤池)グループ

① 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)

② 研究項目

・超硫黄分子の高感度質量分析技術の開発と定量解析

(4) 超硫黄分子の定量イメージング技術開発(中林)グループ

① 主たる共同研究者:中林 孝和 (東北大学 大学院薬学研究科 教授)

② 研究項目

・超硫黄分子ラマンイメージングの基盤技術の開発

【代表的な原著論文情報】

- 1) Marutani E, Morita M, Hirai S, Kai S, Grange RMH, Miyazaki Y, Nagashima F, Traeger L, Magliocca A, Ida T, Matsunaga T, Flicker DR, Corman B, Mori N, Yamazaki Y, Batten A, Li R, Tanaka T, Ikeda T, Nakagawa A, Atochin DN, Ihara H, Olenchock BA, Shen X, Nishida M, Hanaoka K, Kevil CG, Xian M, Bloch DB, Akaike T, Hindle AG, Motohashi H, Ichinose F. “Sulfide catabolism ameliorates hypoxic brain injury.”, Nature communications, vol. 12, No. 1, pp.3108, 2021
- 2) Nishiyama K, Nishimura A, Shimoda K, Tanaka T, Kato Y, Shibata T, Tanaka H, Kurose H, Azuma Y-T, Ihara H, Kumagai K, Akaike T, Eaton P, Uchida K, Nishida M. Redox-dependent internalization of purinergic P2Y6 receptor limits colitis progression. Science signaling 15, 716, 2022.
- 3) Erdélyi K, Ditrói T, Johansson HJ, Czikora Á, Balog N, Silwal-Pandit L, Ida T, Olasz J, Hajdú D, Mátrai Z, Csuka O, Uchida K, Tóvári J, Engebraten O, Akaike T, Børresen Dale AL, Kásler M, Lehtiö J, Nagy P. “Reprogrammed transsulfuration promotes basal-like breast tumor progression via realigning cellular cysteine persulfidation.”, Proc. Natl. Acad. Sci. USA., vol.

118, No. 45, pp.e2100050118, 2021.

- 4) Sawa T, Takata T, Matsunaga T, Ihara H, Motohashi H, Akaike T. “Chemical biology of reactive sulfur species: Hydrolysis-driven equilibrium of polysulfides as a determinant of physiological functions.”, *Antioxid. Redox Signal.*, vol. 36, No. 4-6, pp.327-336, 2022.
- 5) Takata T, Jung M, Matsunaga T, Ida T, Morita M, Motohashi H, Shen X, Kevil CG, Fukuto JM, Akaike T. “Methods in sulfide and persulfide research.”, *Nitric Oxide*, vol. 116, pp.47-64, 2021.