

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

2022年度
年次報告書

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、超硫黄分子の定量的計測および動態・代謝を可視化する技術の開発と、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ている。

赤池 G は、ナノ分子カプセルを用いて、環化八硫黄 (S_8) が哺乳類・ヒトの生体内に存在することを初めて実証した。 S_8 はミトコンドリア sulfide:quinone oxidoreductase によって生成され、マウス・ヒトの脂肪組織や細胞内脂肪滴に高濃度で蓄積していた。超硫黄分子は cysteinyl-tRNA synthetase によって主に生成され(1)、Nrf2 による硫黄代謝制御を介して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(2)。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 S_8 イメージングに成功した。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、低濃度タンパク質水溶液の高感度ラマン測定技術を開発した。0.02 mM の希薄タンパク質水溶液でも信号雑音比の高いラマンスペクトルを得ることができ、タンパク質超硫黄構造の検出が可能となった。西田・西村 G は、超硫黄選択的蛍光指示薬と H_2S/HS^- 選択的蛍光指示薬とを組み合わせたイメージング法を用いて、虚血後の心筋組織中の超硫黄分子が減少し、逆に H_2S/HS^- 量が増加することを見出し、還元ストレスの可能性を示した。また、ウニ由来の親電子物質が超硫黄分解を抑制し、心不全を改善することをマウスで実証した(3)。タンパク質超硫黄鎖の網羅的検出法を確立し、硫黄ストレスに曝された臓器や細胞がストレス回避に用いる輸送体を同定した(4)。さらに、細胞内の超硫黄分子形成に Zn^{2+} が重要な役割を担うこと、心筋で主要な Zn^{2+} 流入を担う TRPC6 チャネルの活性化が心不全治療に資することも見出した(5)。

【代表的な原著論文情報】

- 1) Zainol Abidin QH, Ida T, Morita M, Matsunaga T, Nishimura A, Jung M, Hassan N, Takata T, Ishii I, Kruger W, Wang R, Motohashi H, Tsutsui M, **Akaike T**. Synthesis of sulfides and persulfides is not impeded by disruption of three canonical enzymes in sulfur metabolism. *Antioxidants* 12, 868 (2023). Doi: 10.3390/antiox12040868.
- 2) Alam MM, Kishino A, Sung E, Sekine H, Abe T, Murakami S, **Akaike T**, Motohashi H. Contribution of NRF2 to sulfur metabolism and mitochondrial activity. *Redox Biol* 60, 102624 (2023). Doi: 10.1016/j.redox.2023.102624.
- 3) Tang X, **Nishimura A**, Ariyoshi K, Nishiyama K, Kato Y, Vasileva EA, Mishchenko NP, Fedoreyev SA, Stonik VA, Kim HK Han J, Kanda Y, Umezawa K, Urano Y, **Akaike T**, **Nishida M***. Echinochrome prevents sulfide catabolism-associated chronic heart failure after myocardial infarction in mice. *Mar. Drugs* 2023, 21, 52. <https://doi.org/10.3390/md21010052>.
- 4) Akiyama M, Unoki T, Aoki H, **Nishimura A**, Shinkai Y, Warabi E, Nishiyama K, Furumoto Y, Anzai N, **Akaike T**, **Nishida M**, Kumagai Y. Cystine-dependent antiporters buffer against excess

intracellular reactive sulfur species induced stress. **Redox Biology** 2022 Nov, 57, 102514. Doi: 10.1016/j.redox.2022.102514.

- 5) Oda S, Nishiyama K, Furumoto Y, Yamaguchi Y, **Nishimura A**, Tang XK, Kato Y, Numaga-Tomita T, Kaneko T, Mangmool S, Kuroda T, Okubo R, Sanbo M, Hirabayashi M, Sato Y, Nakagawa Y, Kuwahara K, Nagata R, Iribe G, Mori Y, **Nishida M***. Myocardial TRPC6-mediated Zn²⁺ influx induces beneficial positive inotropy through β -adrenoceptors. *Nature Commun.* 2022 Oct 26;13(1):6374. doi: 10.1038/s41467-022-34194-9.