



東北大学



報道機関各位

2014年4月14日
東北大学大学院医学系研究科

活性酸素の強力な消去物質を発見 ～酸化ストレス関連疾患の予防・診断・治療に期待～

【研究概要】

東北大学大学院医学系研究科環境保健医学分野の赤池孝章教授らは、アミノ酸の一種であるシステインに過剰にイオウが結合した活性イオウ物質が体内で生成され、さらにその物質が極めて強力な活性酸素の消去能力を発揮することで、生体内で主要な抗酸化物質として機能していることを発見しました。活性酸素が体内で過剰に働くと、酸化ストレス状態を引き起こして様々な病気が発症することが知られています。今回の成果は、生体内の活性イオウ物質が体内で活性酸素の働きをコントロールする重要な因子であることを解明した画期的な発見であり、今後、酸化ストレスに関連する疾病である、感染・炎症、癌、国民病である動脈硬化症・メタボリックシンドロームなどの生活習慣病のみならず、アルツハイマー病など神経難病の新しい診断法、予防・治療法の確立に大きく貢献するものと期待されます。本研究成果は、2014年4月14日（日本時間4月15日）に、米国学術誌 *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)* の電子版に掲載されます。

【研究内容】

活性酸素は、ヒトを含めた好気性生物が酸素を使って生命活動を営む上で必ず発生する毒性物質です。活性酸素が過剰に作られたり、活性酸素を取り除くための抗酸化システムがうまく働かなくなると、体内で活性酸素が過剰に蓄積し、酸化ストレス状態をもたらします。酸化ストレスが長く続き、慢性化すると、癌、動脈硬化症・メタボリックシンドロームや神経変性疾患などの様々な国民病や難病の高いリスク因子になることが明らかになっています。

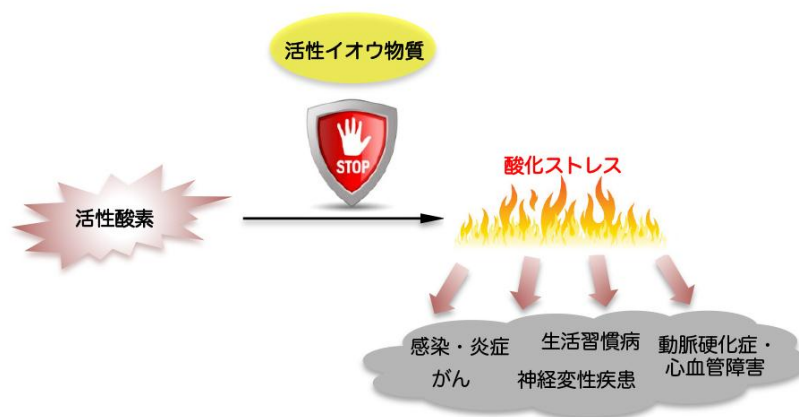
これまでに赤池教授らの研究グループは、ヒトの細胞や動物実験などから、含硫アミノ酸であるシステイン^{注1}の代謝に関わる酵素シスタチオニン ベータ

シンターゼ(cystathionine β -synthase : CBS)とシスタチオンin ガンマ リアーゼ(cystathionine γ -lyase:CSE)が酸化ストレスを低減する作用があることを報告してきました。しかしながら、この様な酵素がどのような仕組みによって酸化ストレスを軽減し改善するかについては不明でした。今回の研究で、CBS や CSE が、システインにイオウが過剰に結合したシステイン・パースルフィド^{注1}と呼ばれる活性イオウ物質を作り出すことを明らかにしました。マウスを使った解析から、活性イオウ物質が、脳、心臓、肝臓などあらゆる臓器に存在し、また正常のヒト血液中にも豊富に存在することが分かりました。

そこで研究グループは、これら活性イオウ物質が活性酸素に対してどの様に作用をするのか解析し、活性酸素を消去することで、生体内で極めて高い抗酸化活性を発揮することを発見しました。さらに、細胞に CBS や CSE の遺伝子を導入して活性イオウ物質をたくさん作らせると、細胞が活性酸素の毒性によって障害を受けず強い酸化ストレス抵抗性を獲得することが確認されました。今回の研究結果は、活性イオウ物質が体内で活性酸素の働きをコントロールする極めて重要な役割を担っていることを明らかにした画期的な成果であると言えます。今後、われわれの体内で活性イオウ物質がどのように代謝・維持されているのか、またそれが病気の進展をどのように制御するのかを解明することで、酸化ストレスに関連する多くの病気の新しい予防法・診断法・治療法の確立へ大きく貢献するものと期待されます。

本研究は、医学系研究科の赤池孝章教授、澤 智裕准教授 (JST さきがけ研究者兼任)、山本雅之教授、加齢医学研究所 本橋ほづみ教授、米国ソノマ州立大学の Fukuto 教授らとの共同研究により行われました。

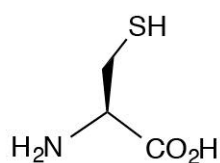
また本研究の一部は、JST 戦略的創造研究推進事業さきがけ「炎症の慢性化機構の解明と制御」研究領域 (研究総括：高津 聖志) における研究課題「慢性炎症における活性酸素シグナル伝達制御の分子基盤」(研究者：澤 智裕) の一環として行われたものです。



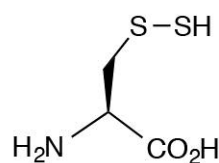
活性イオウ物質による酸化ストレス病態制御

【用語説明】

注1. システインとシステイン・パーサルフィド：システインは側鎖にチオール基 (-SH 基) を持つアミノ酸である (下図. 左)。システイン・パーサルフィドは、チオール基にさらに過剰なイオウが結合した構造を持っている (下図. 右)。今回の研究により、システイン・パーサルフィドはシステインと比べて、その構造に僅かな違いしかないにも関わらず、劇的に抗酸化活性が高まっていることが明らかとなった。



システイン



システイン・パーサルフィド

システインとシステイン・パーサルフィドの構造 (L型の構造)

【論文題目】

Reactive cysteine persulfides and S-polythiolation regulate oxidative stress and redox signaling

(活性システインパーサルフィドと S-ポリチオール化が酸化ストレスとレドックスシグナル伝達を制御する)

掲載誌：Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America

【お問い合わせ先】

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

ファックス：022-717-8219

E-メール：takaike@med.tohoku.ac.jp

【報道担当】

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室
稲田 仁 (いなだ ひとし)

電話番号：022-717-7891

ファックス：022-717-8171

Eメール：hinada@m.tohoku.ac.jp