



令和3年5月25日

報道機関 各位

東北大学大学院医学系研究科  
東北大学加齢医学研究所

### 低酸素によって脳障害が起こる新たなメカニズムの解明 脳卒中や心停止に対する治療法開発に期待

#### 【発表のポイント】

- ・低酸素になると脳では硫化水素や過硫黄化物が蓄積しやすいことがわかりました。
- ・繰り返して硫化水素に曝露すると、硫化水素や過硫黄化物への抵抗性が生まれ、それにより低酸素に対しても強くなることがわかりました。
- ・脳虚血や心停止などによる脳の低酸素障害の新たな治療法開発が期待されます。

#### 【概要】

哺乳類の脳は低酸素になると障害を受けやすいことがわかっていますが、その分子メカニズムは不明でした。東北大学加齢医学研究所遺伝子発現制御分野の本橋ほづみ教授と同大学院医学系研究科環境医学分野の赤池孝章教授の研究グループは、ハーバード大学医学部・マサチューセッツ総合病院麻酔科の市瀬史教授らの研究グループとの共同研究により、脳において硫化水素・過硫黄化物の代謝を促進すると、低酸素における脳の障害が緩和されることを発見しました。低酸素になると細胞内のミトコンドリアの硫黄呼吸が亢進しますが、それに伴って硫化水素・過硫黄化物のレベルが増加します。しかし、脳ではそれらの代謝酵素である SQOR<sup>\*1</sup> が少ないため、SQOR が担う硫黄を利用したエネルギー産生がうまく進まず、硫化水素・過硫黄化物の毒性が出やすいことがわかりました。本研究成果は、脳虚血や心停止などの際、脳を低酸素による障害から守る新たな治療法開発につながるものと期待されます。

本研究成果は、5月25日に英国の学術誌 Nature Communications 誌に掲載されます。

#### 【問い合わせ先】

東北大学加齢医学研究所

担当 教授 本橋ほづみ

電話 022-717-8550

E-mail hozumim@med.tohoku.ac.jp

## 【詳細な説明】

### 背景

哺乳類の脳は、低酸素状態に対して特に脆弱であることが知られています。脳は特に酸素消費が活発な臓器であり、ミトコンドリア<sup>\*2</sup>の酸素呼吸や硫黄呼吸によるエネルギー生産に大きく依存しています。そのため、脳卒中や心停止などによる脳の血流障害をもたらす低酸素状態は、脳組織に深刻な影響をもたらします。これまで、なぜ脳が低酸素に対して特に脆弱であるのか、その理由は不明でした。

### 今回の発見

細胞のエネルギー生産工場とされるミトコンドリアでは、硫黄の活発な代謝が営まれており、エネルギー生産に重要な役割を果たしています。硫黄を含むアミノ酸であるシステインはミトコンドリアの中で超硫黄分子<sup>\*3</sup>と呼ばれる過硫黄化物に変換され、ミトコンドリアのエネルギー生産を支えています。ミトコンドリアにおける硫黄代謝の中間産物として還元型の硫黄代謝物を生成しますが、それは SQOR という酵素により代謝されます(図1)。しかし、硫黄代謝物の過剰な蓄積は、硫化水素などの還元硫黄代謝物の過剰生成を介してはミトコンドリアの呼吸を抑制し、細胞を死に至らしめることが示唆されています。

今回研究グループでは、マウスを用いて実験を行い、脳の SQOR が少ないことを見出しました。そして、低濃度の硫化水素に曝露を繰り返すことで、脳の SQOR が増えて、低酸素に対して抵抗性を示すようになることを見出しました。特に、雌の脳では雄の脳と比較して SQOR が多く、低酸素に対しても強いことがわかりました。また、SQOR 変異マウス<sup>\*4</sup>は、低酸素にするとほとんど生存できないこともわかりました。さらに、冬眠することが知られているリスの脳には、ラットの脳の100倍も多い SQOR があることがわかり、冬眠の際の低酸素状態に適応しているものと考えられました。以上の結果から、低酸素がもたらす損傷から脳を保護するためには、ミトコンドリアの硫化水素などを効率的に代謝することが重要であるといえます(図2)。

### 意義

マウスを用いた本研究では、脳の SQOR を増やす処置をしたり、硫化水素・過硫化水素を代謝促進する薬剤を投与したりすることで、低酸素による脳の障害を緩和することができました。これは、脳卒中や心停止の際に生じる脳の低酸素状態において、SQOR が脳組織の損傷を最小限に抑えるための治療標的として有効であることを示すものです。今後、低酸素での脳保護作用をもたらす治療法として、SQOR の誘導剤や硫化水素・過硫化水素の代謝促進剤などの開発が期待されます。

### 【用語説明】

\*1 SQOR: Sulfide (硫化水素)-Quinone (キノン) oxidoreductase (オキシドレダクターゼ) の略。硫化水素や過硫化水素を酸化して、ミトコンドリアの電子伝達系に存在するユビキノン還元する酵素。生理的な機能としては、ミトコンドリアにおける硫黄代謝を担う酵素の一つで、ミトコンドリアのエネルギー産生を支える役割がある。高濃度の硫化水素に対しては解毒酵素として働く。

\*2 ミトコンドリア: 細胞内の小器官で、エネルギー産生を行う。酸素が十分に利用できる環境では、酸素を消費してエネルギー通貨として機能する代謝物 ATP を産生する。最近では、重要な硫黄代謝の場であることも明らかになっている。

\*3 超硫黄分子: 硫黄原子が複数直鎖状に連結した部分を有する代謝物やタンパク質の過硫黄化物のこと。ここでは、主として、硫黄を有するアミノ酸であるシステインのチオール基 (-SH) に過剰な硫黄原子が挿入されたパースルフィド基 (-SSH) を有するシステインパースルフィドである。

\*4 SQOR 変異マウス: *Sqor* 遺伝子の変異により、本来ミトコンドリアに存在するべき SQOR が細胞質に移行してしまっているマウス。これにより、ミトコンドリアにおける SQOR の機能が欠落している。

### 【論文題目】

Sulfide catabolism ameliorates hypoxic brain injury

「硫化水素の代謝促進は低酸素による脳損傷を緩和する」

掲載誌: Nature Communications

DOI: 10.1038/s41467-021-23363-x.

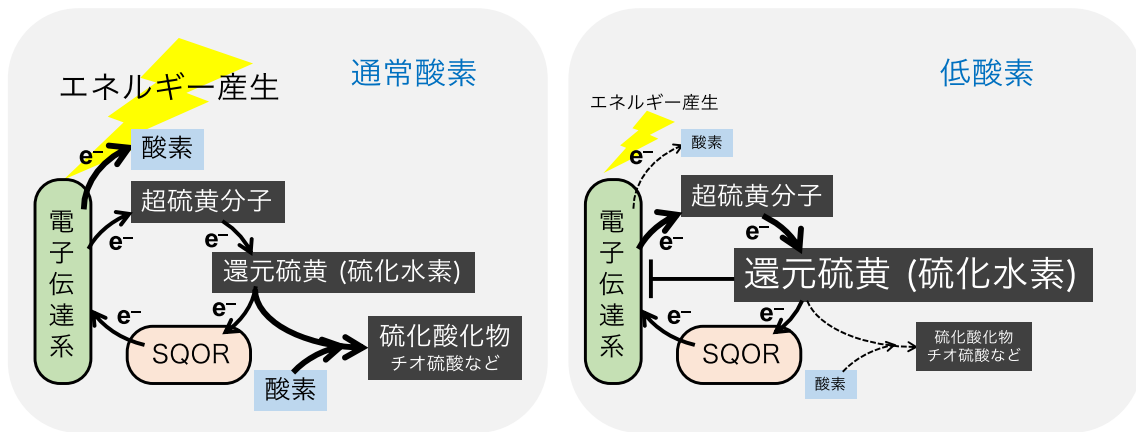


図1 SQORによる硫化水素の代謝と低酸素状態における硫化水素の増加

細胞のエネルギー産生工場であるミトコンドリアには、電子伝達系が存在しており、エネルギー産生を行っている。酸素が十分に利用できる環境（左）では、電子伝達系から酸素に電子が渡されて、酸素は水になり、それに伴いエネルギーが産生される。この過程には硫黄代謝が共役しており、発生する硫化水素などの還元硫黄は SQOR により代謝され、さらに、硫黄酸化物として排出される。一方、低酸素状態（右）では、酸素が十分に電子を受け取ることができず、超硫黄分子からの還元硫黄産生が増加する。SQOR の機能が不十分であると、還元硫黄が増加して電子伝達系を抑制してしまうことになる。

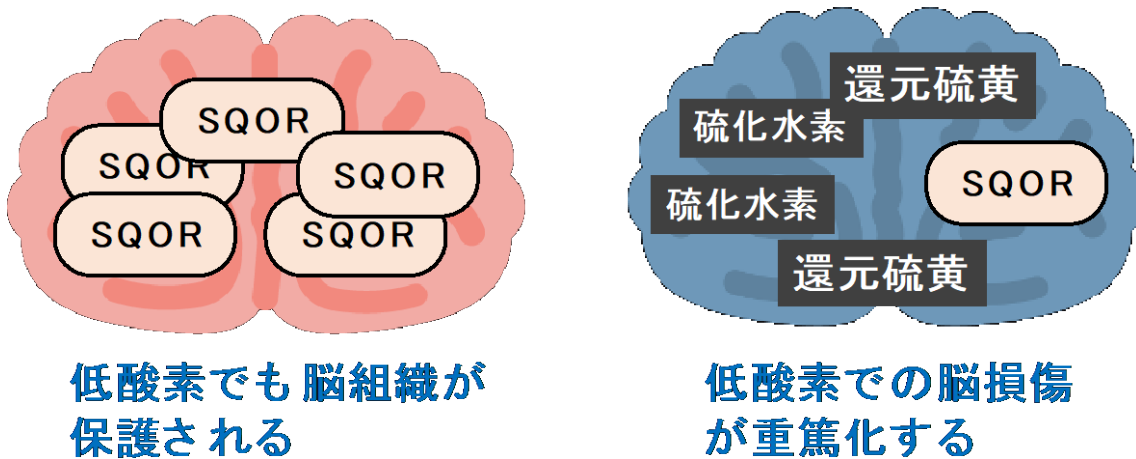


図2 SQORによる低酸素に対する脳保護作用

SQOR の増加により、低酸素で増加する還元硫黄（硫化水素・過硫化水素）の代謝が促進され、脳組織は保護される。