



平成24年7月4日

報道機関 各位

熊本大学

硫化水素が心不全を改善する仕組みを解明 ～心不全の治療薬開発に期待～

（概要説明）

活性酸素は、生物が酸素を使って生命活動を営む上で必ずできてくる物質です。活性酸素が過剰に体内で作られると、がんや老化、メタボリックシンドローム、神経変性疾患などの発症に関わることが分かってきましたが、活性酸素がどのような仕組みで病気の進展に関わるのかは不明な点が多く残されていました。熊本大学大学院生命科学研究部微生物学分野の赤池孝章教授らは、心筋梗塞後の心不全の発症において、活性酸素が心筋細胞の老化を引き起こすメカニズムを明らかにしました。また、温泉などのニオイ分子やニンニクなどの食品の活性成分としても知られている硫化水素が、活性酸素による心筋細胞の老化を抑制する治療効果があることを発見しました。この研究成果は、米国科学雑誌「Nature Chemical Biology誌」の電子版（日本時間の7月2日02:00から掲載予定）に掲載されます。

（説明）

心疾患は、がんに次ぐ第2位の死因であり、なかでも心不全は心疾患による死亡の主要な要因です。また、近年、心疾患による死亡率・死亡数ともに上昇傾向にあり、今後、その予防・治療法の確立はますます重要な課題となっています。今回の成果は、心不全発症における活性酸素の働きとその標的を実験的に証明した初めてのものであり、新たな心不全発症の治療法・予防法の開発につながるものと期待されます。本研究は、生命科学研究部微生物学分野の赤池孝章教授、澤 智裕准教授（JST さきがけ研究兼任）、九州大学の西田基宏准教授らの共同研究により行われたものです。

【お問い合わせ先】

熊本大学大学院生命科学研究部（医学系）

担当：赤池孝章（微生物学・教授）

電話：096-373-5320

e-mail: takakaik@gpo.kumamoto-u.ac.jp

(詳細な説明)

活性酸素が細胞内で作られると、その代謝過程で、親電子物質という反応性の高い物質ができ、この親電子物質が蛋白質と反応して、その機能を変化させることが分かってきました。赤池教授らはこのような親電子物質として、ニトロ cGMP という物質を発見し、2007年に報告いたしました (Nature Chemical Biology 誌)。一方、心筋梗塞を起こした心臓では、慢性炎症に伴い活性酸素が過剰に作られますが、この活性酸素が心不全の発症にどのように関わるかは、これまでよく分かっていませんでした。今回赤池教授らは、マウスに心筋梗塞を起こして心不全モデルを作り、その心臓を調べると、ニトロ cGMP が著明に蓄積していることを発見しました。また、ニトロ cGMP の反応の標的となる蛋白質を探索した結果、H-Ras という、細胞老化の制御に密接に関わる蛋白質であることが分かりました。さらにニトロ cGMP が H-Ras 蛋白質と反応すると、H-Ras 蛋白質の機能が活性化され、その結果、細胞老化が引き起こされることを発見しました。

赤池教授らは、ニトロ cGMP のような親電子物質が細胞内でどのように代謝・分解されていくのかを、siRNA スクリーニングという手法で探索していく中で、シスタチオニンβシンターゼ (CBS) とシスタチオニンγリアーゼ (CSE) という酵素が重要な役割を担っていることを発見しました。興味深いことに、これら両酵素は共通する反応産物として、硫化水素を作ります。硫化水素は、温泉のニオイ分子であり、血管拡張作用などの効能があることが知られています。また、ニンニクやネギなどに豊富に含まれる含硫化合物は、体内に摂取された後、硫化水素を発生する有効成分の一種です。近年、CBS や CSE の働きによって生体内でも作られることが明らかとなり、その働きが注目されています。今回私たちは、硫化水素が親電子物質と反応して、それらの親電子性を失わせる作用があることを発見しました。すなわち、活性酸素や親電子物質が生体内で過剰に働かないように、硫化水素がそれらを失活させる役目があるとも考えられます。実際、CBS と CSE が心臓でどの程度働いているかを調べるために、それらの酵素の発現量を調べたところ、これら両酵素は心臓にほとんど発現していないことがわかりました。つまり心筋梗塞を起こした心臓では、このような硫化水素の働きが不十分であるため、ニトロ cGMP のような親電子物質が蓄積していると考えられます。そこで、心筋梗塞を起こしたマウスに、硫化水素ナトリウムの水溶液を投与し、心機能がどのようになるかを調べたところ、硫化水素を与えたマウスでは、著しい心機能の改善が見られました。この時、心臓でのニトロ cGMP の蓄積と H-Ras 蛋白質の活性化も著明に抑制されていました。

硫化水素そのものは、高濃度では毒性があることや、不安定で取り扱いにくいことから、ヒトへの治療へ応用するには、今後、硫化水素と同様の働きがある安全で取り扱いの容易な治療剤の開発が期待されます。一方、私たちの身の回りには硫化水素としては、硫黄泉に含まれる硫化水素や、ニンニクやネギに含まれる含硫化合物の摂取があります。このような硫化水素が活性酸素や親電子物質による心不全発症に対してどのような効果があるのかを含めて、今後のさらなる研究の進展が期待されます。

