

科学研究費助成事業（基盤研究（S））公表用資料  
〔令和2（2020）年度 中間評価用〕

平成30年度採択分  
令和2年3月31日現在

イオウ依存型エネルギー代謝：

イオウ呼吸の発見と生理機能の解明

Sulfur-mediated energy metabolism, sulfur respiration:  
Its discovery and physiological functions

課題番号：18H05277

赤池 孝章（AKAIKE, TAKA AKI）

東北大学・医学（系）研究科（研究院）・教授



研究の概要（4行以内）

本研究では、根本的な生命のしくみでありながら、いまだに未知のエネルギー代謝であるイオウ呼吸の全容を解明することで、人類の健康、疾病および寿命のコントロールを可能にする生命科学のセントラルドグマの創成に挑む。

研究分野：医化学、生化学、微生物学

キーワード：活性イオウ分子、エネルギー代謝、イオウ呼吸

1. 研究開始当初の背景

生物は、生命活動を維持するために酸素を利用してエネルギー産生を行っている。一方、筋肉など酸素消費が大きい組織や造血幹細胞、悪性腫瘍（がん）では低酸素状態になることが多いため、酸素に依存しないエネルギー産生経路の存在も示唆されていた。イオウは酸素と類似した反応を行うことができ、ニンニク・タマネギなどの食物や、火山・温泉などの自然環境に豊富に存在していることから、酸素に依存しないエネルギー産生系に関与する分子として注目されてきた。

これまでに我々は、イオウ含有アミノ酸であるシステイン（CysSH）に、さらにイオウが付加されたシステインパースルフィド（CysSSH）などの活性イオウ分子（パースルフィド）が、生体内で多量に存在することを明らかにしてきた。さらに最近、CysSSHのミトコンドリアにおける新規の生成経路（翻訳関連酵素 cysteinyl-tRNA synthetase: CARS による経路）を発見し、CysSSH とその関連代謝物がエネルギー産生の過程で酸素の代わりに利用されていることを明らかにした。これは従来の定説を覆す画期的な発見であり、この新しいエネルギー産生経路を「イオウ呼吸」と呼んでいる（図1）。

2. 研究の目的

本研究課題では、根本的な生命のしくみでありながら、未知のエネルギー代謝であるイオウ呼吸の全容を解明することで、疾病、寿命のコントロールを可能にする生命科学のセントラルドグマの創成に挑む。

3. 研究の方法

ヒトのイオウ呼吸という新しいエネルギー代謝メカニズムをケミカルバイオロジー、生化学、細胞生物学、分子生物学、さらには、遺伝子編集技術を駆使したイオウ呼吸モデル生物の構築により、個体レベルで解明する。また、これらの成果を基盤にした、ヒトの老化・長寿対策、各種難治性疾患の診断・予防・治療法の開発に応用展開する。

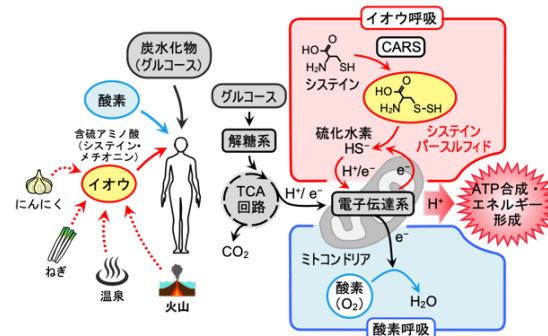


図1 イオウ呼吸の概要

4. これまでの成果

(1) 統合イオウメタボローム確立とイオウ呼吸の機能解明

我々が独自に確立した統合イオウメタボロームを用いて、培養細胞や各種組織・臓器、血液（ヒトおよびマウス）中に CysSSH やグルタチオンパースルフィド（GSSSG）などの活性イオウ代謝物がミリモルオーダーで存在することを見出した（*PNAS*, 2014; *Nat. Comm.*, 2017）。また、その主要な産生系である CARS が新生タンパク質をパースルフィド

化しており、このことで、酸化ストレスによる過度で不可逆的な酸化損傷からタンパク質チオールを保護していることを見出した (*Sci Adv*, 2020)。さらに、CARS 由来のパースルフィドがミトコンドリア電子伝達系の機能を維持していることを明らかにした (図 2)。加えて、低酸素環境におけるイオウ呼吸による組織保護 (脳および肺) と骨成長 (軟骨形成) 促進作用を確認した (*PNAS*, 2019; *Science* 査読中)。

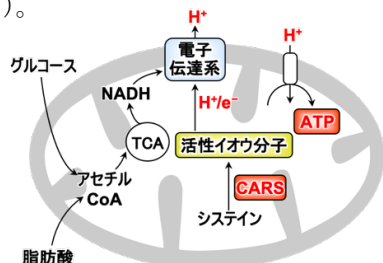


図 2 活性イオウによるミトコンドリアエネルギー代謝機構

## (2) イオウ代謝イメージング法の開発

パースルフィドと一酸化窒素 (NO) の反応中間体であるニトロソスルフィド (HSNO) の選択的検出法として、世界で初めて特異的蛍光プローブ TAP-1 を開発し、HSNO の蛍光イメージング法の開発に成功した (*Angew. Chem.*, 2020)。この研究を端緒に、NO による血管弛緩作用 (1998 年ノーベル医学生理学賞) が、実は、HSNO やニトロソパースルフィド (HSSNO) である可能性が指摘されはじめた。また、特異的蛍光プローブ (SSP2, SSP4, PSP-3 等) を用いた細胞内イオウ分子イメージングのみならず (*Angew. Chem.*, 2019)、ラマン分光イメージングの先端技術も開発しつつあり、今後、検出感度を改良したラマン分光法をイオウイメージングに展開する。

## (3) 新規活性イオウドナーの開発と抗炎症・免疫制御作用の解明

新規なパースルフィドドナーとして、N-アセチルシステイン (NAC) パースルフィドや GSSSG などの大量合成法を確立した。その薬理活性については、オートファジー制御、Toll 様受容体を介する炎症応答誘導と NF- $\kappa$ B 経路などの抑制による抗炎症効果を見出した (*Cell Chem. Biol.*, 2018, 2019)。また、最近、パースルフィドによる T 細胞シグナル制御作用を見出した。

## 5. 今後の計画

イオウ呼吸エネルギー代謝理論を基に、疾病、加齢制御の基盤研究を展開する。具体的には、イオウ呼吸とイオウ依存型エネルギー代謝の機能制御メカニズムを解明することで、COPD や肺線維症などの慢性肺疾患、心不全などの難治性心疾患やがんなどにおけるイオウ呼吸・代謝異常の病態解明や、そのバイオマーカー、未病、予防、治療の新規アプローチの基盤を構築する。

6. これまでの発表論文等 (受賞等も含む)
- 1) Dóka E, Akaike T, et al. Control of protein function through oxidation and reduction of persulfidated states. *Sci Adv* 6: eaax8358 (2020).
- 2) Feelisch M, Akaike T, et al. Long-lasting blood pressure lowering effects of nitrite are NO-independent and mediated by hydrogen peroxide, persulfides, and oxidation of protein kinase G1 $\alpha$  redox signaling. *Cardiovasc Res* 116: 51-62 (2020).
- 3) Chen W, Akaike T, et al. Rational design of a dual-reactivity-based fluorescent probe for visualizing intracellular HSNO. *Angew Chem* 58:16067-16070 (2019).
- 4) Nishimura A, Motohashi H, Akaike T, et al. Mitochondrial cysteinyl-tRNA synthetase is expressed via alternative transcriptional initiation regulated by energy metabolism in yeast cells. *J Biol Chem* 294:13781-13788 (2019).
- 5) Kyogoku Y, Akaike T, et al. Nitrosative stress in patients with asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap. *J Allergy Clin Immunol* 144:972-983.e14 (2019).
- 6) Yang CT, Akaike T, et al. Data-driven identification of hydrogen sulfide scavengers. *Angew Chem* 58:10898-10902 (2019).
- 7) Motohashi H, Akaike T. Sulfur-utilizing cytoprotection and energy metabolism. *Curr Opin Physiol* 9:1-8 (2019).
- 8) Zhang T, Akaike T, et al. Enhanced cellular polysulfides negatively regulate TLR4 signaling and mitigate lethal endotoxin shock. *Cell Chem Biol* 26:686-698.e4 (2019).
- 9) Nishimura A, Akaike T, Nishida M, et al. Depolysulfidation of Drp1 induced by low-dose methylmercury exposure increases cardiac vulnerability to hemodynamic overload. *Sci Signal* 12:eaaw1920 (2019).
- 10) Rudyk O, Akaike T, et al. Oxidation of PKGI $\alpha$  mediates an endogenous adaptation to pulmonary hypertension. *Proc Natl Acad Sci USA* 116:13016-13025 (2019).
- 11) Hamid HA, Akaike T, et al. Polysulfide stabilization by tyrosine and hydroxyphenyl-containing derivatives that is important for a reactive sulfur metabolomics analysis. *Redox Biol* 21:101096 (2019).
- 12) Nishimura A, Akaike T, Nishida M, et al. Hypoxia-induced interaction of filamin with Drp1 causes mitochondrial hyperfission-associated myocardial senescence. *Sci Signal* 11:eaat5185 (2018).
- 13) Khan S, Akaike T, et al. Reactive persulfides from *Salmonella* Typhimurium downregulate autophagy-mediated innate immunity in macrophages by inhibiting electrophilic signaling. *Cell Chem Biol* 25:1403-1413.e4 (2018).
7. ホームページ等
- 研究室 HP : <http://www.toxicosci.med.tohoku.ac.jp/index.html>
- researchmap マイポータルページ : <https://researchmap.jp/AkaikeT>