

【基盤研究(S)】  
大区分H



研究課題名 **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**

東北大学・医学系研究科・教授 **あかいけ たかあき**  
**赤池 孝章**

研究課題番号：18H05277 研究者番号：20231798

キーワード：活性イオウ分子種、エネルギー代謝、イオウ呼吸

【研究の背景・目的】

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ルスフィド（CysSSH）などのイオウ代謝物（活性イオウ分子種）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」（図1）と呼んでいる。

本研究課題では、根本的な生命のしくみでありながら、いまだに知られていない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、人類の健康および、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。

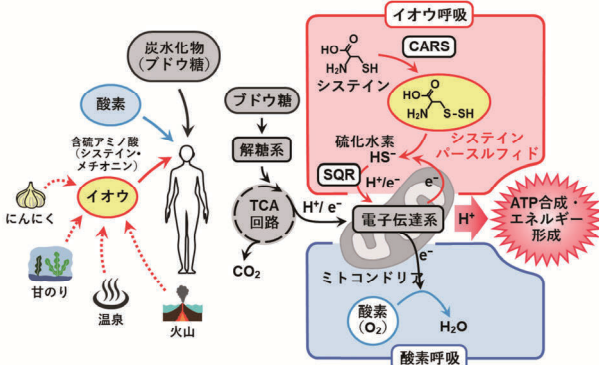


図1. イオウ呼吸の概要

【研究の方法】

ヒトのイオウ呼吸という科学史に残る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、in vivo、個体レベルで解明する（図2）。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・治療への応用に向けたトランスレーショナルな展開に取り組む。

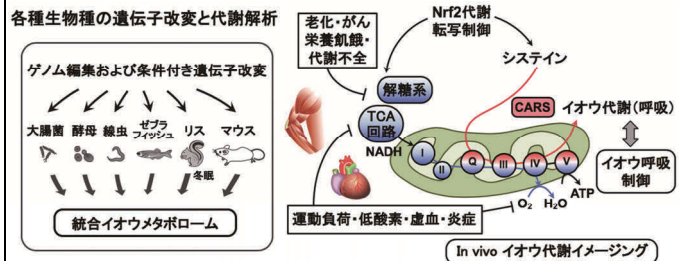


図2. 研究計画および研究体制の概要

【期待される成果と意義】

本研究で確立したイオウ呼吸とエネルギー代謝理論を基盤に、生体内のエネルギー産生量を増加させることで、老化防止・長寿や慢性難治性呼吸器や心疾患の予防・治療法の開発に繋がることが期待される。また、酸素の少ない嫌気的な組織で生存しているがんや幹細胞などは、イオウ呼吸を巧みに利用していることが予想されるので、イオウ代謝物をバイオマーカーにした診断法の確立やイオウ呼吸を制御することによるがん予防や治療戦略の構築を目指す。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Ida T et al. Reactive cysteine persulfides and S-polythiolation regulate oxidative stress and redox signaling. *Proc Natl Acad Sci USA* 111: 7606-7611 (2014).
- Akaike T et al. Cysteinyl-tRNA synthetase governs cysteine polysulfidation and mitochondrial bioenergetics. *Nat Commun* 8: 1177 (2017).

【研究期間と研究経費】

平成30年度～34年度  
148,700千円

【ホームページ等】

<http://www.toxicosci.med.tohoku.ac.jp/index.html>