

【基盤研究 (S)】

超硫黄分子によるエネルギー代謝と酸化ストレスシグナル機能の解明

	研究代表者	東北大学・医学系研究科・教授 赤池 孝章 (あかいけ たかあき)	研究者番号：20231798
	研究課題情報	課題番号：24H00063 キーワード：超硫黄分子、超硫黄イメージング、エネルギー代謝、酸化ストレスシグナル	研究期間：2024年度～2028年度

なぜこの研究を行おうと思ったのか (研究の背景・目的)

●超硫黄分子の生体内大量生成の発見と生理機能の解明

我々は原核細胞からヒトを含めた真核・動物細胞までの種横断的な超硫黄分子 (supersulfide) 生成と新しい代謝経路を発見した。この超硫黄代謝経路が、通常の生体物質の代謝系と異なる点は、硫黄の伸長化、すなわち単一の硫黄元素が連鎖・カテナーション (catenation) してパースルフィドなど多様な構造を有することで、多彩な生理機能を発現することである (図1)。さらに、超硫黄化がタンパク質翻訳と共役していること、また、ミトコンドリアが超硫黄代謝の主要な生合成経路であり、超硫黄分子が生命活動を根本から支えるエネルギー代謝の生命素子であることを明らかにした (図2)。

一方、超硫黄分子の生体内大量生成を介する超硫黄分子によるエネルギー代謝機構、例えば、酸素呼吸との電子伝達連関などは不明な点も残されている。さらに、近年、超硫黄分子による過酸化脂質ラジカルの強力な消去活性 (図3) によるフェロトキシと酸化ストレス・レドックスシグナル制御という新たな展開も明らかになってきた。従って、超硫黄レドックス応答の分子基盤を確立することで、超硫黄分子の奏でる生命現象の全容を解明することが喫緊の課題となってきた。

図1. 生体内の多様な超硫黄分子

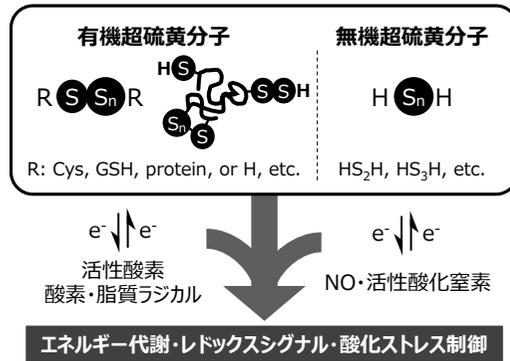
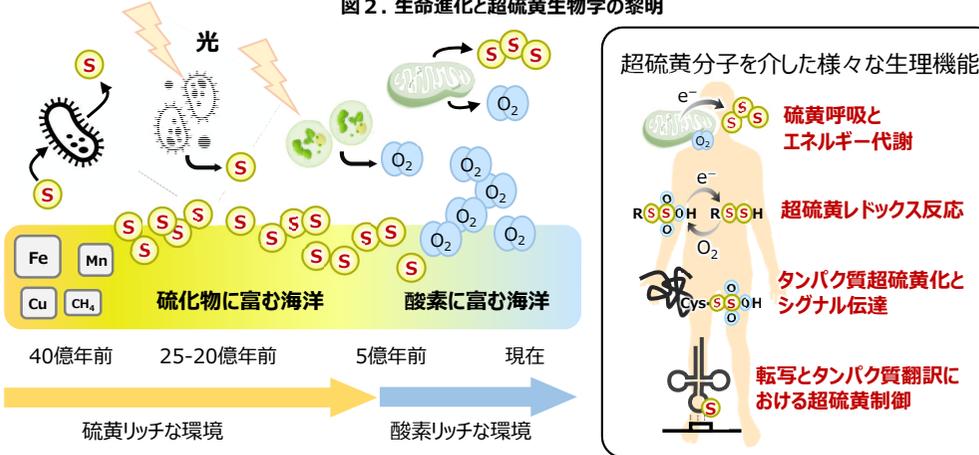


図2. 生命進化と超硫黄生物学の黎明

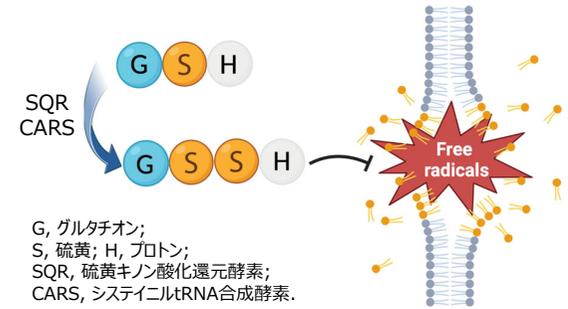


●研究の目的

本研究課題では、超硫黄分子のレドックス代謝系と生命機能制御メカニズムを解き明かすことで、超硫黄生命科学の学術基盤を確立する。このことにより、我々が世界に先駆けて口火を切り大きな潮流となりつつある『超硫黄分子の生命科学研究』を展開する。生物は好気的環境で進化しながら嫌気的エネルギー代謝経路を温存してきた。例えば、高等生物の幹細胞やがん幹細胞などでも、このような嫌気的エネルギー代謝が活発に営まれている。

すなわち、生物の嫌気的な成育条件や低酸素・無酸素環境での代謝メカニズムの解明が、生命の多様性を支配する生命現象の仕組みの理解に必須である。実際我々は、生物種普遍的に、生命進化を支えてきた超硫黄代謝システムとその多彩な生理機能を明らかにしてきた (図1-3)。そこで本研究課題では、超硫黄分子研究の先導的な立場から、我々が着目する生体内超硫黄分子によるエネルギー代謝と酸化ストレス制御機能の解明に向けた研究を鋭意推進する。

図3. 超硫黄分子による過酸化脂質ラジカル制御

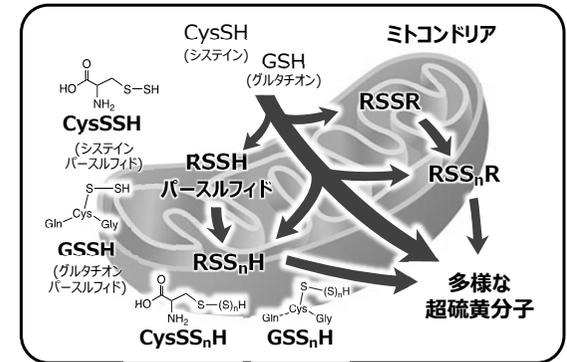


この研究によって何をどこまで明らかにしようとしているのか

●ミトコンドリアの超硫黄代謝解析

我々が既に確立しているミトコンドリア超硫黄代謝モデルを用いて、様々な超硫黄分子の産生・代謝動態を解析する。この系では、ミトコンドリア型超硫黄生成系CARS (CARS2) や硫黄代謝酵素SQRを中心にしたミトコンドリアのレドックス運動性コラテラル電子伝達系が構築されており、この活性を増減させることでミトコンドリアのなかで超硫黄カテナーションを自在に制御し、超硫黄分子の生成動態を調整することが可能である (図1, 2, 4)。

図4. ミトコンドリアにおける硫黄カテナーションと超硫黄分子の生成



●超硫黄分子のイメージング解析

最近の研究で、超硫黄捕捉アルキル化剤を用いて、広く自然界に存在する超硫黄分子が、脂肪細胞内の脂肪滴、および、マウス・ヒトの脂肪組織中において、当初の想定を超える高濃度で蓄積している事実を突き止めた。そこで本研究項目では、顕微質量イメージング (MSイメージング) やラマンイメージングなどの最先端技法を駆使して、超硫黄分子の細胞内の時空間生成動態を詳細に解析する。

●超硫黄分子によるエネルギー代謝と酸化ストレス制御機構の解析

最近、活性酸素産生に関与する酵素が、実際は、超硫黄カテナーション反応を触媒する機能を有することを見出した。そこで、この超硫黄カテナーションの発見を契機に、独自に確立した 超硫黄オミックスにより、これまで明らかにした硫黄呼吸によるエネルギー代謝や酸化ストレス制御機構の視点から解析する。

ホームページ等

- Researchmap : <https://researchmap.jp/AkaikeT>
- 研究室HP : <http://www.toxicosci.med.tohoku.ac.jp/index.html>
- 国際先導研究 第1回国際会議 : <https://sites.google.com/view/g-rexs2024>