

# 硫化水素によるレドックスシグナル制御

熊本大学大学院生命科学研究部（医学系）微生物学分野

赤池 孝章 先生

日時：2013年2月1日（金）14:00-15:30

会場：健康医科学イノベーション棟 8階講堂

近年、活性酸素が細胞のシグナル伝達に関わることが分かってきた。たとえば、活性酸素とNOによりニトロ化環状ヌクレオチドである8-nitro-cGMPが生成し、ユニークなシグナル伝達機能を発揮する。また8-nitro-cGMPは、細胞内の酸化ストレスセンサータンパク質（Keap1等）のCysチオール基と反応して、cGMP付加反応（タンパク質S-グアニル化）することにより、レドックスシグナル伝達経路の主要な内因性リガンドとして機能している。最近我々は九州大学の西田基宏博士とともに、8-nitro-cGMPがタンパク質S-グアニル化によりRasシグナル経路を強力に活性化し、心筋細胞の老化を促進することで、心不全病態に関わることを報告した。<sup>2)</sup> 一方近年、システイン関連代謝経路において硫化水素（H<sub>2</sub>S）が生成し、神経情報伝達や血管機能制御に関わることが示唆されているが、その本体は不明である。我々は、8-nitro-cGMPの代謝制御に、硫化水素産生経路に関わることを見出した。<sup>2)</sup> さらに研究を進めるなかで、その代謝機構の本体は、ガス状のH<sub>2</sub>Sではなく、ヒドロスルフィド（hydrosulfide or persulfide, 過イオウ化物）に代表される活性イオウ種が、8-nitro-cGMPに対して、求核的脱ニトロ化・ヒドロスルフィド（SH）化反応により、新規環状ヌクレオチドである8-SH-cGMPを生成する代謝経路であることが明らかとなった。興味深いことに、この様な過イオウ（ポリスルフィド）化は、生体内のシステイン含有タンパク質にも認められ、レドックスシグナルのユニークなシグナル記号（コード）として機能していると考えられる。現在我々は、これをシステイン-ポリスルフィド・コードと呼び、その活性酸素シグナル伝達機構について、レドックスシグナルのセンサー、エフェクター、リン酸化シグナル、転写制御システムを過イオウ分子によるケミカルバイオロジーと構造生物学的な視点より解析を進めている。そこで、本講演では、多階層性に構築されている生体内の活性酸素シグナル制御機構を、システイン-ポリスルフィド・コードによるレドックス恒常性制御という新たなコンセプトから議論したい。

## 【参考文献】

- 1) Akaike T et al., Regulation of redox signaling by an electrophilic cyclic nucleotide. **J Biochem**, in press (2013)
- 2) Nishida M et al., Hydrogen sulfide anion regulates redox signaling via electrophile sulfhydration, **Nature Chem Biol**, 8, 714-724 (2012)
- 3) 赤池孝章. 活性酸素によるレドックス恒常性制御の新たなパラダイム転換に迫る. 実験医学「活性酸素・ガス状分子による恒常性制御と疾患」, 30, 2690-2696 (2012)
- 4) Sawa T et al., Protein S-guanylation by the biological signal 8-nitroguanosine 3',5'-cyclic monophosphate. **Nature Chem Biol**, 3, 727-735 (2007)