

2023年1月27日

報道機関 各位

東北大学大学院薬学研究科
同志社大学大学院生命医科学研究科

超硫黄分子種による抗酸化作用を発見 —フリーラジカルを消去して脂質酸化を抑制—

【発表のポイント】

- 超硫黄分子種^{注1}によるフリーラジカル^{注2}消去作用を発見し、脂質酸化^{注3}を抑制することを明らかにしました。
- 超硫黄分子種によるフリーラジカル消去作用は、代表的な抗酸化物質であるビタミン E 誘導体 Trolox^{注4}よりも強力であることを明らかにしました。
- 超硫黄分子種は、動脈硬化との関連性が知られている血中の脂質酸化を効果的に抑制することを明らかにしました。

【概要】

生物の体内に取り込まれた酸素の一部は、反応性の高い酸素である“活性酸素種”となることが知られています。活性酸素種の中でも非常に反応性が高いフリーラジカルは、脂質など様々な生体成分を酸化します。脂質の酸化は、動脈硬化や神経変性疾患など多様な疾患の原因となるため、適切に抑制する必要があります。

超硫黄分子種は、硫黄が連なった構造を持つ化合物の総称で、生体内に豊富に存在し、多様な生理機能を持つことが明らかとなってきました。超硫黄分子種は、過剰な活性酸素種によって誘導される酸化ストレス^{注5}に対して防御的に働くことが知られていますが、フリーラジカルや脂質酸化との関係は不明でした。

東北大学大学院薬学研究科の金子尚志助手と斎藤芳郎教授、および同志社大学の共同研究グループは、超硫黄分子種がフリーラジカルを消去し、脂質の酸化を抑制できることを見出しました。またこの作用は、連結する硫黄数の増加に伴って増強されることを発見しました。これらのことから、超硫黄分子種は生体内でフリーラジカルを消去し、脂質酸化による酸化ストレスを抑制すると考えられます。本研究から得られた結果は、これまで不明瞭だった超硫黄分子種によるフリーラジカル消去作用および脂質酸化抑制効果を定量的に解明したものであり、超硫黄分子種による抗酸化作用を考える上で基盤となる知見です。今後、超硫黄分子種を増加させることで酸化ストレスに起因する疾患の予防へとつながることが期待されます。

本研究成果は、2023年1月11日(水曜日)に英国科学誌『Free Radical

Research』にオンライン掲載されました。

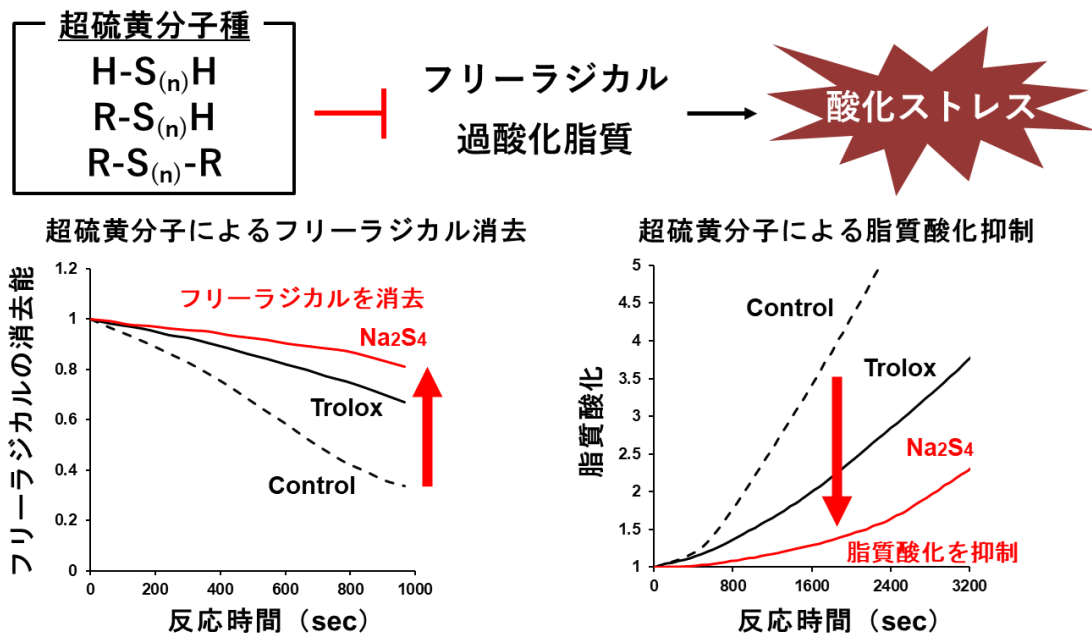


図1 本研究の概要

我々の研究から、超硫黄分子種はフリーラジカル消去活性および脂質酸化抑制活性をもつことがわかった。フリーラジカルおよび酸化脂質は反応性に富んでおり酸化ストレスを誘導することから、超硫黄分子種は酸化ストレスに対して防御的に作用することが明らかとなった。

【詳細な説明】

研究の背景

酸素は生き物にとって必須の元素であり、その反応性を利用して呼吸によるエネルギー産生を行っています。しかし、呼吸の過程で反応性の高い酸素である活性酸素種が生じることが知られています。一方、生体には、活性酸素種を除去する抗酸化システムが備わっており、私たちの体を活性酸素種による酸化から防御しています。しかし、酸化/抗酸化のバランスが破綻すると、体内の酸化反応が亢進した“酸化ストレス”が誘導され、動脈硬化や神経変性疾患などの様々な疾患の原因となることが知られています。近年、生体内で発生したフリーラジカルは、連鎖的な脂質酸化を引き起こし、“フェロトーシス”と呼ばれるプログラム細胞死を誘導することが見いだされています。フリーラジカルが様々な疾患に関与することが明らかになり、フリーラジカルや脂質酸化を標的とした制御方法の開発が望まれています。

硫黄は、周期表において酸素と同族の第 16 族に属する元素であり、生体内ではアミノ酸のシステインや抗酸化物質グルタチオンの素材として利用されるなど、生命にとって必要不可欠です。超硫黄分子種は、硫黄が連なった構造を持つ化合物の総称で、

ニンニクやタマネギの香味成分としても知られています。最近、超硫黄分子種は生体内に豊富に存在することが発見され、様々な生理作用を担うことが次々と明らかにされています。上述の酸化ストレスに対して防衛的に働くことが知られていますが、フリーラジカルや脂質酸化に対する反応性は不明でした。

研究の概要

東北大学大学院薬学研究科 金子尚志助手と斎藤芳郎教授、および同志社大学の共同研究グループは、様々な超硫黄分子種によるフリーラジカル消去活性を評価しました。リン酸緩衝生理食塩水中で、様々な抗酸化物質および超硫黄分子種の存在下でフリーラジカルを発生させ、フリーラジカルと反応するプローブであるピロガロールレッド、またはフルオレセインと反応させました。その結果、 Na_2S はフリーラジカル消去作用を示しませんでした。しかし、 Na_2S_2 、 Na_2S_3 、 Na_2S_4 はフリーラジカル消去活性を持ち、連結する硫黄数が増加することによってフリーラジカルとの反応速度および反応数(量論数)が上昇しました。また、ヒト血漿中でフリーラジカルを発生させ、脂質酸化反応を進行させた場合における超硫黄分子種の影響を調べたところ、超硫黄分子種は非常に強力な脂質酸化抑制作用を示しました。さらに、この抑制作用は、フリーラジカルの発生場所が水層中または脂質層中のいずれでも発揮されることがわかりました。また、ニンニクなどに含まれる有機超硫黄分子種でも同様に検討した結果、これら化合物はフリーラジカル消去作用を持たないものの、脂質酸化抑制作用を持つことがわかりました。以上、超硫黄分子種は強力なフリーラジカル消去作用および脂質酸化抑制作用を持つことが明らかとなりました。

社会的意義と今後の展望

老化とともに増加する酸化ストレスは、様々な疾患を引き起こすことから、過剰な酸化ストレスを防ぐことが望まれています。本研究から、超硫黄分子種が直接的にフリーラジカルを消去できること、および脂質酸化を抑制できることがわかりました。超硫黄分子種は反応性が高く、これまで測定が十分にされてこなかったためにその重要性が気づかれなかった可能性があります。

今後は、本研究で得られた知見をもとに、培養細胞や動物レベルで超硫黄分子種がどのようにフリーラジカルや脂質酸化を抑制するかを分子レベルで理解することで、酸化ストレスによって誘導される種々の疾患に対する予防や治療戦略の確立が期待されます。

本研究は、文部科学省科学研究費補助金 基盤研究(A; JP20H00488)、学術変革領域(硫黄生物学; JP21H05270, JP22H05579)、研究スタート支援(JP21K20707)、AMED 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業(20ek0210144h0001) および創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム(BINDS)により実施しました。

【論文題目】

Title: Antioxidant action of persulfides and polysulfides against free radical-mediated lipid peroxidation

Authors: Takayuki Kaneko, Yuichiro Mita, Kanako Nozawa-Kumada, Masana Yazaki, Mieko Arisawa, Etsuo Niki, Noriko Noguchi, and Yoshiro Saito*

*責任著者

Journal: Free Radical Research

DOI: 10.1080/10715762.2023.2165918

用語の説明

- 注1 超硫黄分子種: 硫黄原子が 2 個以上連なった構造をもつ化合物の総称。近年生体内での検出方法が確立され、タンパク質のシステインや抗酸化物質グルタチオンの超硫黄化を介して、酸化ストレス防御に重要な役割を担っていると考えられている。
- 注2 フリーラジカル: 不対電子を持つ分子種で、特に酸素由来のフリーラジカルとしてスーパーオキシド、ヒドロキシラジカルによる酸化ストレスが研究されてきた。生体内において、上述のラジカル種の他に脂溶性の高い脂質ラジカルや脂質ペルオキシラジカルが存在しており、これらによる連鎖的な脂質酸化反応によって惹起される細胞死“フェロトーシス”が注目を集めている。
- 注3 脂質酸化: 脂肪酸が活性酸素種やフリーラジカルによって酸化されると、過酸化脂質が生じる。特に、酸素原子が 2 個連なった過酸化脂質は非常に反応性が高く容易に DNA やタンパク質を修飾し、本来の機能を阻害することが知られている。
- 注4 Trolox: 脂溶性ビタミンであり抗酸化物質として知られるビタミン E の水溶性類縁体。抗酸化能を比較する種々の試験で、Trolox の抗酸化能を基準として評価することが多い。
- 注5 酸化ストレス: 反応性の高い酸素由来の分子群“活性酸素種”により、生体分子の酸化反応が亢進した状態を表す。低レベルの活性酸素種は生理的なシグナル伝達において重要な役割を果たしているが、過剰な活性酸素種による酸化ストレスは組織や細胞を傷害することで種々の疾患の原因となる。

【問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院薬学研究科

教授 斎藤芳郎

電話 022-795-6870

E-mail yoshiro.saito.a8@tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学大学院薬学研究科・薬学部 総務係

電話 022-795-6801

E-mail ph-som@grp.tohoku.ac.jp