

THE COMMENTARY

硫黄呼吸は幹細胞のエネルギー代謝を担っているか？

高田 剛 松永 哲郎 赤池 孝章

東北大学大学院医学系研究科 環境医学分野

はじめに

幹細胞が自己複製能と多分化能を維持するためには、周囲の細胞、タンパク質、代謝物、イオンなどにより形成される特異な微小環境(ニッチ)が必要であり、そこから様々な情報を得て未分化状態を維持している。骨髄に存在する造血幹細胞や間葉系幹細胞の機能の維持には、カドヘリンなどの接着分子、骨芽細胞、サイトカインなどが複合的にかかわっているが、このような生物学的な要素に加えて、骨幹端の高度の酸素レベルの低下という物理的な環境も幹細胞の機能維持に重要である¹⁾。低酸素環境に存在する幹細胞は、酸素を使った好氣的エネルギー産生系(酸素呼吸)によりATPを産生することが難しく、むしろ、過剰な活性酸素により幹細胞としての機能が失われることが知られている²⁾。酸素呼吸では活性酸素の産生と酸化ストレスの発生は避けることができないため、活性酸素産生の少ない解糖系に依存したエネルギー産生を行うものと考えられている。一方で、ミトコンドリアにおけるエネルギー代謝が障害されている変異マウスもまた造血幹細胞の代謝特性と幹細胞機能が障害されることから、ミトコンドリアにおけるエネルギー代謝が適切に維持されることは解糖系と同様に重要であることが示唆されている³⁾⁻⁶⁾。このような状況において、最近我々は、ミトコンドリアにおいて酸素の代わりに硫黄を使ってエネルギーを産生する「硫黄呼吸」の存在を明らかにした⁷⁾。

新規硫黄代謝経路の同定

生命の起源である原始細胞が誕生した約40億年前の地球は無酸素で嫌氣的な環境であったため、通常の好気性生物が使う酸素分子の代わりに自然界に存在した硫黄分子が電子受容体としてエネルギー産生に用いられたと推定されている。すなわち、酸素を使ったエネルギー代謝である酸素呼吸が生物界に出現する以前の生命進化の起源において、この硫黄を使った硫黄呼吸が営まれていたものと推察されている。我々は、ネギやにんにくなど硫黄が多く含まれている食品や生活環境を介して多様な硫黄分子を摂取している(図1)。これまでの硫黄代謝研究は、含硫アミノ酸や含硫タンパク質の生合成と代謝、チオール化合物(R-SH)のジスルフィドやサルフェン酸・サルフィン酸・サルフォン酸形成などの酸化反応、あるいは各種親電子物質によるマイケル付加やアルキル化修飾などに焦点が当てられてきた。また近年、硫化水素の生体内生成が議論されているものの、その生合成と代謝経路の実体は不明であった。そこでまず我々は、これまで未知の硫黄代謝経路の解明を目指して硫黄代謝物の統合硫黄メタボロームを確立し、新規硫黄化合物であるシステインパーサルフィド(cysteine persulfide, CysSSH)や、さらに硫黄原子が複数付加したポリスルフィド(polysulfide, -Sn-SH)の生体内生成を証明した(図2)⁷⁾⁻¹¹⁾。このような硫黄化合物は、通常のチオール化合物に比べて高い求核