

【ハーバード大学医学部マサチューセッツ総合病院・市瀬 史 先生のセミナーのご案内】

硫化水素(H₂S: hydrogen sulfide)や一酸化窒素(NO: nitric oxide)は、毒性を持ったガス状分子でありながらも我々の身体の細胞で産生され、しかも様々な生理活性を持っています。演者の市瀬先生は硫化水素や一酸化窒素の生理活性の研究で世界的に recognized された physician scientist (MGH の現役心臓麻酔科医) で、低酸素、硫化水素、一酸化窒素、心肺蘇生、冬眠など、大変面白い研究を展開されております。

今回は日本語でご講演いただけることになりましたので、院生・研究者・臨床の先生だけでなく、学部生さん、技師さんなどなど、広く皆様のご来聴を心よりお待ちしております。

演者： 市瀬 史先生

Dr. Fumito Ichinose

所属： ハーバード大学医学部 マサチューセッツ総合病院麻酔科・集中治療科 教授
William Thomas Green Morton Professor of Anaesthesia,
Department of Anesthesia, Critical Care and Pain Medicine,
Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA

タイトル： Pivotal role of sulfide catabolism in hypoxia tolerance

日時： 2018年3月9日(金) **15:30~16:30 まで (時間が変更となっております)**

場所： 病院地区 総合研究棟 1階 105 セミナー室
以下の地図の1番の建物です。

https://www.kyushu-u.ac.jp/f/30078/Hospital_jp-2017.pdf

講演の要旨：

Hydrogen sulfide is an endogenous gas that inhibits mitochondrial electron transfer and energy production at low micromolar concentrations. Although hypoxia triggers sulfide production, role of sulfide in hypoxic response remains unknown. Here, we examined the impact of sulfide metabolism in the response to oxygen deprivation in the brain, the most sensitive organ to hypoxia. We observed that the brains of hypoxia-tolerant ground squirrels have a 10-fold greater capacity to oxidize sulfide than the brains of hypoxia-sensitive mice. Neuron-specific overexpression of sulfide:quinone oxidoreductase (SQR), the rate-limiting sulfide oxidation enzyme, prevented hypoxia-induced sulfide accumulation and depletion of adenosine triphosphate in brain and made mice resistant to hypoxia and cerebral ischemia. Similarly, administration of pharmacological sulfide scavengers maintained mitochondrial electron transfer in hypoxic neurons and prevented ischemic brain injury in mice. These results illuminate the pivotal role of sulfide catabolism in hypoxic energy failure of the mammalian brain. Sulfide catabolism may be harnessed to minimize hypoxic brain damage.

硫化水素は、低濃度でミトコンドリア電子伝達およびエネルギー産生を阻害する内因性ガスである。低酸素によって sulfide (硫化物) の産生が亢進するが、低酸素応答における sulfide の役割は未だよく解っていない。ここでは、低酸素に最も感受性の高い臓器である脳における低酸素応答に対する sulfide 代謝の影響を調べた。低酸素に耐性であるジリス (地栗鼠) の脳は、低酸素感受性のマウスの脳より sulfide を酸化する能力が 10 倍高く、マウスにおいてニューロン特異的に硫化物酸化反応の律速酵素 (SQR; sulfide:quinone oxidoreductase) を過剰発現させると、低酸素による硫化物の蓄積および脳における ATP 枯渇を防ぎ、マウスを低酸素および脳虚血に対して抵抗性にした。同様に、薬理的硫化物スカベンジャーの投与は、低酸素ニューロンにおけるミトコンドリア電子伝達を維持し、マウスにおける虚血性脳損傷を予防した。これらの結果から、低酸素環境下でエネルギー産生が出来なくなった哺乳動物の脳における sulfide 異化の中心的な役割が明らかになった。Sulfide の異化は低酸素脳損傷を最小限に抑えるために応用出来ると考えられる。

世話人：

生医研・分子医科学 南嶋 洋司 (内線 6795)

参考論文：

1. Ichinose and Zapol, Inhaled Pulmonary Vasodilators in Cardiac Surgery Patients: Correct Answer Is "NO". *Anesthesia and analgesia* 125, 375-377 (2017).
2. Marutani *et al.*, Thiosulfate Mediates Cytoprotective Effects of Hydrogen Sulfide Against Neuronal Ischemia. *Journal of the American Heart Association* 4, pii: e002125 (2015).
3. Kida *et al.*, Inhaled hydrogen sulfide prevents neuropathic pain after peripheral nerve injury in mice. *Nitric oxide : biology and chemistry* 46, 87-92 (2015).
4. Shirozu *et al.*, Cystathionine gamma-lyase deficiency protects mice from galactosamine/lipopolysaccharide-induced acute liver failure. *Antioxidants & redox signaling* 20, 204-216 (2014).
5. Shirozu *et al.*, Farnesyltransferase inhibitor, tipifarnib, prevents galactosamine/lipopolysaccharide-induced acute liver failure. *Shock (Augusta, Ga.)* 42, 570-577 (2014).
6. Kida *et al.*, Beneficial effects of nitric oxide on outcomes after cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation in hypothermia-treated mice. *Anesthesiology* 120, 880-889 (2014).
7. Tokuda *et al.*, Inhaled hydrogen sulfide prevents endotoxin-induced systemic inflammation and improves survival by altering sulfide metabolism in mice. *Antioxidants & redox signaling* 17, 11-21 (2012).
8. Marutani *et al.*, A novel hydrogen sulfide-releasing N-methyl-D-aspartate receptor antagonist prevents ischemic neuronal death. *The Journal of biological chemistry* 287, 32124-32135 (2012).
9. Kida *et al.*, Sodium sulfide prevents water diffusion abnormality in the brain and improves long term outcome after cardiac arrest in mice. *Resuscitation* 83, 1292-1297 (2012).
10. Minamishima *et al.*, Inhaled nitric oxide improves outcomes after successful cardiopulmonary resuscitation in mice. *Circulation* 124, 1645-1653 (2011).
11. Kida *et al.*, Inhaled hydrogen sulfide prevents neurodegeneration and movement disorder in a mouse model of Parkinson's disease. *Antioxidants & redox signaling* 15, 343-352 (2011).
12. Kakinohana *et al.*, Delayed paraplegia after spinal cord ischemic injury requires caspase-3 activation in mice. *Stroke* 42, 2302-2307 (2011).
13. Nishida *et al.*, Protective effects of nitric oxide synthase 3 and soluble guanylate cyclase on the outcome of cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation in mice. *Critical care medicine* 37, 256-262 (2009).
14. Minamishima *et al.*, Hydrogen sulfide improves survival after cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation via a nitric oxide synthase 3-dependent mechanism in mice. *Circulation* 120, 888-896 (2009).

南嶋洋司

--

Yoji Andrew Minamishima, M.D., Ph.D.
Division of Cell Biology, Department of Molecular and Cellular Biology,
Medical Institute of Bioregulation, Kyushu University
3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka, Fukuoka 812-8582, Japan
TEL: +81-92-642-6795, -6797, -6818
FAX: +81-92-642-6819
minamish@med.kyushu-u.ac.jp
<http://orcid.org/0000-0001-7995-9318>