

腐った卵のにおいのガスで血流を制御

'Bad egg' gas controls blood flow

筋肉を弛緩させる硫化水素がないと、血圧が上昇する。

doi:10.1038/news.2008.1187 / 23 October 2008

Katharine Sanderson

ISTOCKPHOTO

腐った卵のにおいが鼻の辺りに漂ってきたとき、不快な気分にはなっても、リラックスすることはまずないだろう。しかし新たな研究によって、動物の特定の細胞では、「腐った卵」のにおいのもとである硫化水素ガスが産生されて、血圧を制御する筋弛緩物質として働くことが明らかになった。

硫化水素は悪臭がするだけでなく、非常に有毒なガスでもある。ヒトは、このガスを高濃度（およそ 500ppm）で含む空気を 2、3 度吸い込んだだけで、死に至る。しかしこの 20 年間で、いくつかの研究から、硫化水素によってマウスを人工冬眠状態にさせることができ、心臓発作で起こる損傷を小さく抑えるのに役立つことが明らかになっている。

今回、ジョンスホプキンス大学医学系大学院（米国メリーランド州）の Sol Snyder たちは、マウスにおいて、組織中で硫化水素を産生して血流の制御を助ける酵素を見つけた。

この酵素はシスタチオン γ - リアーゼ（CSE）とよばれるもので、Snyder の研究チームはその働きを調べるために、遺伝子操作によって CSE の遺伝子が欠損したマウスを作り出した。その結果は決定的なものだった。「CSE をノックアウトして、脳を除く全身で硫化水素が産生されないようにしたわけです」と Snyder はいう。では、硫化水素が産生されないこれらのマウスでは、まず何がみられたのだろうか。それは高血圧だった。

「これはとても大きい意味をもちそうです」と話すのは、英国エクセター大学ペニンシュラ医学校の Matt Whiteman だ。彼は、糖尿病性高血圧の患者で硫化水素の血中濃度を調べる研究をしている。Whiteman によれば、Snyder たちの今回の研

究は、CSE の除去が血圧上昇を招くことを初めて示したものだという。「これは、私のように高血圧の研究に取り組んでいる者にとっては、すばらしいニュースです」。この成果は *Science* に掲載された¹。

役に立つガス

硫化水素は、一酸化窒素をはじめとする数少ないガス状シグナル伝達分子の仲間に加わったことになる。「これで、生理作用をもつガスがもう 1 つ増えました」と Whiteman はいう。

血管の内壁は内皮とよばれる単層の細胞層で裏打ちされており、一酸化窒素はこの内皮で産生されて、内皮由来弛緩因子（EDRF）として作用する。Snyder たちの研究は硫化水素がもう 1 つの EDRF であることを示すものだ、と彼は話す。例えば CSE は、カルシウムと、カルシウム結合タンパク質であるカルモジュリンとを組み合わせることで制御された。この制御法は、一酸化窒素を産生する酵素が制御される仕組みに似通っている。

Snyder の研究チームは、腎臓障害や、血圧を制御するほかの化学物質を産生する酵素の欠損といった、マウスの高血圧を招きそうなほかの原因の可能性を排除した。また、CSE の遺伝子が欠損したマウスの血管の平滑筋組織も調べ、これらのマウスでは正常なマウスのものと比較して筋肉弛緩が「著しく弱い」ことを見つけた。

Snyder たちは現在、硫化水素と一酸化窒素が相対的にどのくらい重要かを定量化しようと、比較解析を行っているところである。しかし、マウスでの硫化水素の作用の程度からみて、このガスは一酸化窒素と同じくらい重要な内皮由来弛緩因子ではないか、と Snyder は考えている。



硫化水素を利用した治療法は、高血圧との闘いに役立つだろう。

もしそうだとすれば、硫化水素の働きを利用することで、狭心症などの疾患に対する代替治療法の開発が期待できるかもしれない。狭心症の場合には、血管を拡張して血流をよくするために、一酸化窒素をベースとした薬剤が用いられている。なかにはこの種の薬剤に耐えられない患者もおり、今回の成果が代替薬の登場につながるかもしれない、と Whiteman は話す。

Snyder の研究チームの一員であるレイクヘッド大学（カナダ）の Rui Wang は、治療への応用にも期待をかけている。高血圧の遺伝的素因の発見に関心を寄せる研究者が、「高血圧症患者で CSE 酵素の異常があるかどうかをスクリーニングするのは、いいアイデアかもしれない」と Snyder も賛同している。

「しかも、高血圧は手始めにすぎません」と Wang は述べ、アテローム動脈硬化症や心不全、糖尿病性心疾患といったほかの疾患も、こうした体内の水素-硫化合物系を標的とすることで治療できるかもしれない、と付け加えた。 ■

1. Yang, G. et al., *Science* **322**, 587-590 (2008).