

作成日 2012 年1月11日

氏名	木田康太郎
研修先機関名	Department of Anesthesia, Critical Care and Pain Medicine Massachusetts General Hospital
研修期間	2009 年 7 月 1 日～

はじめに

硫化水素 (H_2S) は独特の腐卵臭をもつ無色の可燃性かつ水溶性の気体で、猛毒のガスとして古くから研究されてきた。しかし、硫化水素が多種多様な哺乳類の細胞内で産生されていることが明らかとなった現在、一酸化窒素 (NO) と一酸化炭素 (CO) に続く第三のガス状のシグナル伝達物質 (gasotransmitter) として広く認識され、その生理活性と医学応用の可能性に関心が高まっている。近年、 H_2S が細胞や肺・肝臓・腎臓・心臓などの虚血再灌流障害 (ischemia reperfusion injury : IR injury) に対して保護的に働くことが明らかにされた。2006 年、ラットの心筋虚血再灌流障害モデルで H_2S ドナーが梗塞領域を縮小することが初めて報告され、その有効性はすでにマウスやブタの心筋IRモデルでも確認されている。しかし、神経系に対する保護作用など、その他の領域での生理活性については未だ解明されていない。今回、私は日米医学医療交流財団の助成を受け、硫化水素や一酸化窒素の世界的な研究機関である米国BostonにあるMassachusetts General Hospital (指導 : Fumito Ichinose 教授) にて、主に硫化水素の生理活性と医学応用に関する研究の他、様々な研究を行うことができた。その研究内容を報告させて頂く。

硫化水素の吸入はパーキンソン病のモデルマウスで神経変性と運動障害を阻止する

Inhaled hydrogen sulfide prevents neurodegeneration and movement disorder in a mouse model of Parkinson's disease. *Antioxid Redox Signal*. 15(2): 343-52, 2011

Kida K, Yamada M, Tokuda K, Marutani E, Kakinohana M, Kaneki M, Ichinose F.

先に述べたように、硫化水素 (H_2S) の虚血再灌流障害に対する保護作用に関しては多数の報告がある。しかし、神経変性疾患に対しどのような作用を示すかについての報告はない。そこで我々は、ドーパミン系神経毒によるパーキンソン病のモデルマウスを用いて H_2S の効果を検討した。

パーキンソン病 (PD) は最も一般的な神経変性疾患の一つである。その特徴は黒質でのドーパミン作動性ニューロンの緩慢な進行性の変性である。PDの病因は完全に解明されていないが、PDでの神経変性をもたらすいくつかのメカニズムとして、異常タンパク質の形成、酸化ストレス、ミトコンドリア機能異常、興奮毒性、神経炎症、アポトーシスなどが示唆されている。現在までに神経毒による誘導と、遺伝子工学の両面で幾つかのPD動物モデルが考案されてきた。動物モデルではPDの病態生理学的特徴を正確に再現することが難しいが、1-メチル-4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン (MPTP) は、現在動物モデルで最もよく利用され、特発性PDとよく似た臨床像をヒトで引き起こすことが知られている唯一のドーパミン系神経毒である。H₂Sは抗酸化および抗アポトーシス作用を含むいくつかのメカニズムにより細胞保護作用を示すとの報告がある。Kimuraらは、グルタミン酸誘発性酸化ストレス・モデルを用い、H₂Sが抗酸化物質であるグルタチオンのレベルを高めることにより神経細胞を保護していると報告している。最近の研究では、H₂S供与体のNaHSが、MPTPの活性代謝物である1-メチル-4-フェニルピリジニウムイオンにより誘導される細胞毒性とアポトーシスからPC12細胞を保護するとの報告もある。H₂Sの細胞保護効果の分子メカニズムは完全に明確になっていないが、Calvertらは、H₂Sにより核内因子E2 関連因子 (Nrf2) 依存シグナル経路を通じて内因性の抗酸化物質が上方制御されると報告している。Nrf2 は種々の抗酸化タンパク質 (ヘムオキシゲナーゼ 1 など) とフェーズII解毒酵素 (グルタチオンS転移酵素など) の遺伝子発現を制御すると報告されている。H₂SがNrf2 依存性の抗酸化メカニズムの上方制御により神経細胞を保護するかどうかについてはまだ明らかになっていない。我々はMPTP誘発PDマウスモデルを用いH₂S吸入の効果調べた。野生型マウスに計 80mg/kgのMPTPを投与し、40ppmのH₂Sを含む空気またはH₂Sを含まない空気を7日間 (1日8時間) 吸入させた。空気吸入マウスでは、MPTP投与により運動障害が誘導され、黒質と線条体でチロシン水酸化酵素 (TH) 含有神経細胞が減少した。H₂Sの吸入により、MPTP誘導性運動障害とTH含有神経細胞の減少が阻止された。さらに吸入H₂Sは、MPTP投与後の黒質線条体領域でのTH含有神経細胞のアポトーシスとグリオーシスも阻止した。MPTP投与後の吸入H₂Sの神経保護効果は、ヘムオキシゲナーゼ 1 とグルタチオンS転移酵素を含む抗酸化タンパク質とフェーズII解毒酵素の遺伝子の上方制御を伴っていた。これらの結果から、MPTP誘発パーキンソン病マウスモデルでは、H₂Sの吸入が、抗酸化防御メカニズムの上方制御を介してMPTPによって誘導される神経変性と運動障害を阻止していると考えられた。

大型哺乳類（羊）での硫化水素の代謝率抑制作用に関する研究

Administration of hydrogen sulfide via extracorporeal membrane lung ventilation in sheep with partial cardiopulmonary bypass perfusion: a proof of concept study on metabolic and vasomotor effects. *Crit Care.* 15(1):R51, 2011

Derwall M, Francis RC, Kida K, Bougaki M, Crimi E, Adrie C, Zapol WM, Ichinose F.

2005年、BlackstoneらはH₂S吸入は可逆的に代謝率（酸素消費量と二酸化炭素産生量）を抑制し、「仮死状態（suspended animation）」を誘導できると発表した。さらにVolpatoらは、H₂S吸入は体温を維持したマウスでも代謝率を可逆的に抑制し、その間、心拍数のみを減少させ、血圧や心臓収縮能には影響を及ぼさないことを明らかにした。

マウスでは80ppmのH₂Sの吸入で代謝率を減らすことができるが、ラットでは代謝率を減少させるためには200ppm以上のH₂Sが必要になる。そこで我々はより高い濃度のH₂S吸入は大型哺乳類やヒトの代謝率を減少させることができるとの仮説を立てた。高濃度のH₂S吸入による肺障害を避けるために体外膜型肺を麻酔したマウスに設置し、100、200、300ppmの硫化水素を含む空気で換気した。代謝率を二酸化炭素産生量と酸素消費量から算出した。大腿動脈と肺動脈にカテーテルを挿入し、血行動態のモニタリングを行った。300ppmのH₂Sの投与によっても羊の二酸化炭素産生量と酸素消費量は減少しなかったが、用量依存性の肺血管収縮と体血管拡張を起こした。これらの結果から、体外膜型肺を用いた高濃度H₂Sの投与は、麻酔下の羊の代謝率を変えないが、体・肺の血管運動を変化させることが示された。

硫化水素の吸入はエンドトキシンによる炎症を防ぎ生存率を改善する

Inhaled hydrogen sulfide prevents endotoxin-induced systemic inflammation and mortality in mice. *2010 ASA Annual Meeting in San Diego, California*

Kida K, Tokuda K, Crimi E, Bougaki M, Ichinose F

野生型マウスに10mg/kgのリポ多糖（lipopolysaccharide, LPS）を投与後、80ppmのH₂Sを含む空気またはH₂Sを含まない空気を6時間吸入させた。H₂Sの吸入は敗血症マウスの全身性の炎症を防ぎ、生存率を改善した。論文投稿中。

謝辞

今回留学の助成をして下さいました日米医学医療交流財団、ならびに留学を支援して下さいました全ての方々にこの場をお借りしてお礼申し上げます。