



硫化水素を利用した生物の情報伝達の理解に大きな一歩 ～硫化水素センサータンパク質とヘムの関係性を示す世界初の成果～

1. 発表者：

清水 隆之（東京大学大学院総合文化研究科広域科学専攻 助教）

林 勇樹（東京大学大学院総合文化研究科広域科学専攻 助教）

新井 宗仁（東京大学大学院総合文化研究科広域科学専攻 教授）

増田 建（東京大学大学院総合文化研究科広域科学専攻 教授）

Shawn E McGlynn（東京工業大学地球生命研究所 准教授）

増田 真二（東京工業大学大学院生命理工学院 准教授）

2. 発表のポイント：

◆光合成細菌（注1）を用いて、硫化水素センサータンパク質 SqrR（注2）にヘム（注3）が結合し、SqrR の機能が制御されることを明らかにしました。

◆硫化水素による情報伝達には過イオウ化分子（注4）が重要だと考えられていましたが、それに加えてヘムも関与することを明らかにしました。

◆硫化水素が関与する生理機能の疾患に対して、従来にないユニークな治療法の開発へとつながることが期待されます。

3. 発表概要：

毒物として有名な硫化水素が、ほぼ全ての生物で様々な生理活性の調節に関わることがわかってきました。硫化水素による情報伝達では、過イオウ化分子を介したタンパク質の過イオウ化修飾が重要です。一方で、これに関わる硫化水素センサータンパク質のいくつかは、金属・非金属センサータンパク質の仲間であることがわかっていましたが、その意味はわかっていませんでした。

東京大学大学院総合文化研究科の清水隆之助教、増田建教授、新井宗仁教授、林勇樹助教、東京工業大学地球生命研究所の Shawn E McGlynn 准教授、東京工業大学大学院生命理工学院の増田真二准教授らの研究グループは、硫化水素による情報伝達に関わるタンパク質「SqrR」がヘムによる制御を受けることを明らかにしました。

清水助教らは、精製した SqrR の解析から、SqrR にはヘムが特異的に結合することを突き止めました。さらに、SqrR はヘムが結合することで立体構造が変化し、その機能が変化することがわかりました。この成果は、硫化水素を利用した情報伝達に金属・非金属センサータンパク質の仲間が関与することに意味を見出す重要な発見です。研究が進めば、硫化水素が関与する生理機能の疾患に対する新たな治療法の開発へとつながることも期待されます。

4. 発表内容：

近年、硫化水素が生体内で合成され、様々な生理機能の調節に関わることがわかってきました。動物では神経伝達の調節や細胞保護、植物では気孔開閉や老化制御、細菌では抗生物質抵抗性の調節などに硫化水素に関わり、原核生物から真核生物に至るすべての生物にとって重要な生理活性調節機構だと考えられます。硫化水素による生理機能調節では、硫化水素自身ではなく、過イオウ化分子というユニークな分子が情報伝達を担っていることもわかってきました。

しかし、硫化水素由来の過イオウ化分子が、どのように情報伝達に関わるのか、よくわかっていませんでした。

これまで、この情報伝達系に関わるタンパク質として、細菌から硫化水素センサータンパク質がいくつか同定されました。これらのセンサータンパク質は、過イオウ化分子による過イオウ化修飾によって、その活性が制御されることで硫化水素による情報伝達を達成していることがわかりました。一方で、最初に黄色ブドウ球菌から同定された硫化水素センサータンパク質は、金属・非金属を結合することがわかっていたのですが、その生理学的意義は不明でした。黄色ブドウ球菌に続いて光合成細菌から **SqrR** が、清水助教と東京工業大学大学院生命理工学院の増田真二准教授らの研究グループによって同定されましたが、**SqrR** は金属・非金属センサータンパク質の仲間でした。したがって、硫化水素センサータンパク質と金属・非金属には何らかの関係性があることが予想されていましたが、詳しい意義は不明のままです。

東京大学大学院総合文化研究科の清水隆之助教らの研究グループは、光合成細菌から精製した **SqrR** の吸収スペクトルを測定したところ、ヘムが結合している可能性を見出しました。大腸菌を用いて大量精製した **SqrR** を用いて、ヘムとの相互作用を詳細に解析したところ、**SqrR** にはヘムが特異的に結合することが明らかになりました。**SqrR** は転写因子であるため、DNA 結合能を調べたところ、ヘムの結合によって **SqrR** の立体構造が変化することで、DNA 結合能が変化することがわかりました。さらに、細胞内のヘム濃度の変化に応じて、**SqrR** による転写活性も変化したことから、**SqrR** は過イオウ化分子だけでなく、ヘムにも応答して遺伝子の転写制御をおこなうことが明らかになりました (図 1)。

本研究の成果は、硫化水素を利用した情報伝達にヘムが関与することを示した世界で初めての発見になります。これは、金属・非金属センサータンパク質の仲間が硫化水素を利用した情報伝達を担うことの生理学的意義を理解するうえで重要だと言えます。硫化水素からの過イオウ化分子生成経路はいくつか知られていますが、ヘムに含まれる鉄は硫化水素からの過イオウ化分子の生成を手助けする可能性があります。したがって、硫化水素による情報伝達では、過イオウ化分子の増加だけでなく、ヘムの増加も重要であることが考えられます。**SqrR** が過イオウ化分子に加えてヘムを検知できることは、硫化水素による情報伝達に速やかに応答することを可能にしていると考えられます。

硫化水素はヒトでも様々な生理機能の調節に関与しているため、今後さらに研究が進めば、硫化水素が関与する疾患に対して、従来にない新しい治療法の開発へとつながることも期待されます。

5. 発表雑誌：

雑誌名：*Plant and Cell Physiology* (2020年11月10日オンライン版掲載)

論文タイトル: Repressor activity of SqrR, a master regulator of persulfide-responsive genes, is regulated by heme coordination

著者：Takayuki Shimizu, Yuuki Hayashi, Munehito Arai, Shawn E McGlynn, Tatsuru Masuda, Shinji Masuda

DOI 番号：<https://doi.org/10.1093/pcp/pcaa144>

アブストラクト URL：

<https://academic.oup.com/pcp/advance-article/doi/10.1093/pcp/pcaa144/5969065>

6. 問い合わせ先：

東京大学大学院総合文化研究科広域科学専攻
助教 清水 隆之（しみず たかゆき）

7. 用語解説：

注1 光合成細菌

光合成をおこなう細菌。シアノバクテリア以外の光合成細菌は、植物のような水を用いた光合成はおこなえない。水の代わりに、硫化水素などのイオウ化合物を用いて光合成をおこなう。

注2 硫化水素センサータンパク質 SqrR

2017年に清水助教らの研究グループによって同定された、硫化水素による情報伝達に関わる転写因子。過イオウ化分子によって、2つのシステイン残基の間に4つのイオウ原子が架橋したテトラスルフィド結合が形成されることで、DNAへの結合能が変化する。これによって、硫化水素依存的な遺伝子発現の制御をおこなっている。

注3 ヘム

ポルフィリンに鉄が配位した錯体。動物では血色素とよばれ、ヘモグロビンの補酵素として酸素運搬に関わる。細菌でも合成され、酸化還元反応や電子伝達など多様な役割を有している。

注4 過イオウ化分子

システインやグルタチオンなどの低分子にイオウ原子が過剰に付加した分子。硫化水素とチオール基を持つ低分子との化学反応で生成されるほか、生体内では酵素反応的にも生成される。硫化水素による生理機能調節のための情報伝達を担うシグナル分子として機能する。

8. 添付資料：

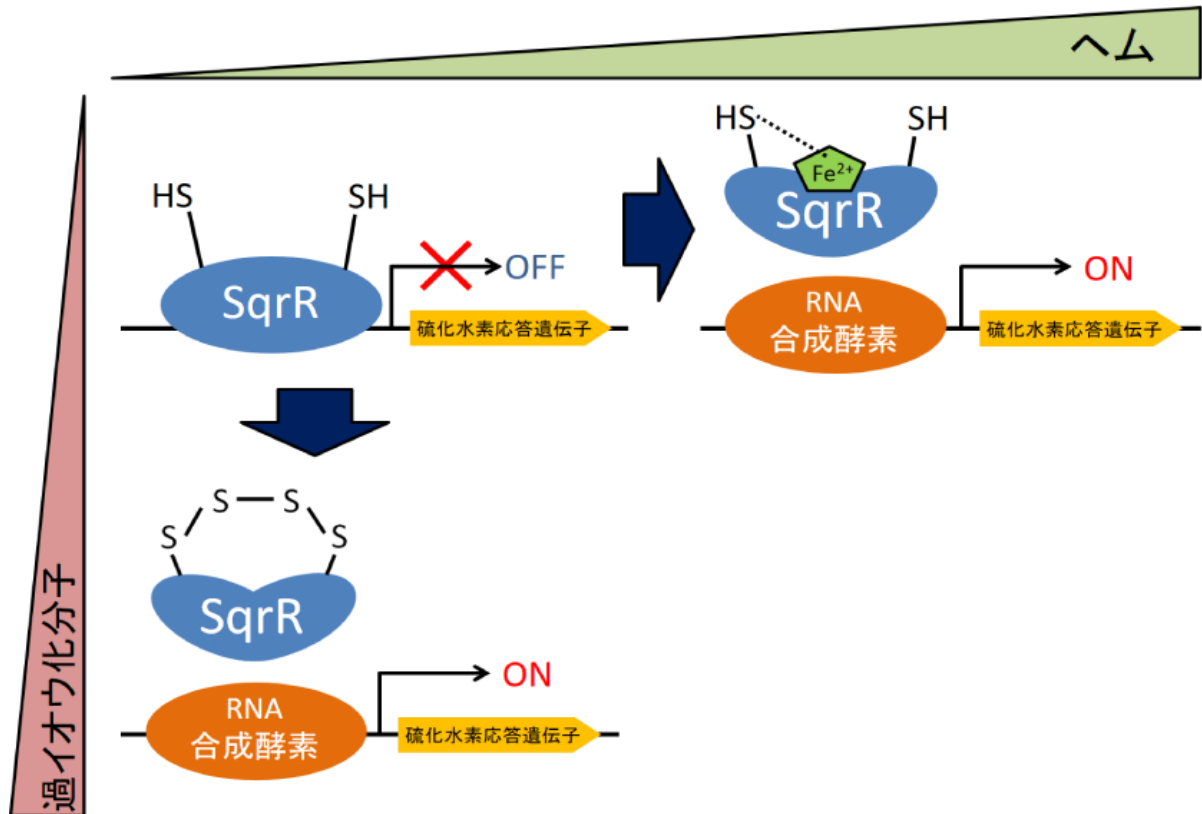


図1 SqrRにおける過イオウ化分子およびへム応答機構のモデル図

硫化水素のない条件において SqrR は DNA に結合し、転写を抑制している。硫化水素がある条件では、硫化水素により過イオウ化分子が生成され、それにより 4 つのイオウを介した架橋が SqrR の分子内にできる。これによって構造が変化し、DNA への結合能を失う。その結果、RNA 合成酵素が DNA に結合して遺伝子の転写が起こる。一方、へムがある条件では、へムが結合することで SqrR の構造が変化し、DNA への結合能を失うことで、遺伝子の転写が起こる。