

手を繋ぎたい！！「硫黄」の気持ち

河野 祐介

「硫黄」と言うとなんを思い浮かべるだろうか？おならや温泉やニンニクなどの硫黄化合物が放つ強烈な「臭い」のイメージであろうか。システインやメチオニン、ビタミンB₁やB₇などの含硫化合物は重要な生体機能を担い、生命活動に必須の元素として知られているところである。硫黄（元素記号：S）は、生体含量こそ少ないものの、-2から+6までの酸化状態をとるため、幅広い酸化還元反応を担い、よってさまざまな分子形態をもつ特徴がある。ゆえに、分子レベルの解析も困難であり、その生理的意義などは比較的未知の部分が多い。そこで、ここに最新の研究成果を皆様を紹介・議論し、到来しつつある「サルファーワールド」をともに想像（創造）していただければと願う。

近年、生体中にはSが連なった「多硫化物」が、実はかなり普遍的に存在することが明らかにされつつある。これは、チオール基（-SH）にSが重合した化合物で、システイン（Cys-SH）を例にとると、Cys-SSHやCys-S(S)_nHなどを指す。これには、遊離化合物のものもタンパク質中のCys側鎖のチオール基に重合したものも存在する。その詳細な生成過程はここでは述べないが、ほ乳類ではシスタチオニン-β-シターゼやシスタチオニン-γ-リアーゼにより生合成され、さまざまなチオール分子の間で交換されている（ほ乳類の細胞などでグルタチオン過硫化物は>100 μM¹⁾）。このような「多硫化チオール基」は、チオール基より親電子性であり還元性が高い。よって、酵素の活性制御の様式として「チオールの多硫化」が広く存在している可能性も考えられ、酵素を扱う多くの研究者に概念化されるべき重要な知見ではなかろうか。このように比較的容易にポリマー化や切断が可能な特性は、硫黄ならではの特徴と言えるだろう。

逆に近年、「単体アミノ酸」としてのシステインによる新しい抗酸化システムとしてペリプラズムにおける過酸化水素消去系が大腸菌で発見された（システイン/シスチンシャトルシステム^{2,3)}）。その仕組みは、細胞内で生合成されたシステインを内膜輸送体YdeDがペリプラズムへと輸送し、このシステインが過酸化水素を還元して水へと変換して無毒化し、自らは酸化型の二量体であるシスチンとなる。このシスチンは、内膜輸送体FlhY-YecSCにより再び細胞内に取り込まれ、再還元されシステインへとリサイクルされる。つまり、システインという単体アミノ酸を媒体にした細胞内還元力のペリプラズムへの出力装置と言い換えられ、他の生理機能を秘め

る可能性もある。

たとえば、大腸菌のペリプラズムには、チオ硫酸硫黄転移酵素PspEが存在する。この酵素は、ロダネーゼと呼ばれるファミリーに属し、チオ硫酸イオン（S₂O₃²⁻）から亜硫酸イオン（SO₃²⁻）を生じ、同時に活性システイン残基のチオール基（-SH）が過酸化（-SSH）され、このSは他の化合物に転移されうる。しかし、転移されずに反応が反復すると、多硫化（-S(S)_nH）が生じる⁴⁾。このようなSが連なった分子種には、まだあまり概念化されていない「硫黄源の貯蔵分子」の可能性があるのではなかろうか。ペリプラズムは、細胞質と異なり、比較的酸化的な環境であるので、多硫化物が分解されにくく安定的に存在でき、貯蔵の目的で合理的である。ここで、論理をやや飛躍的に展開していくと、伸張した多硫化物鎖は、自己分子内でジスルフィド結合が組み換わり、PspEからはずれて環状のS₈硫黄（天然に見られる同素体）となり、ペリプラズムに貯蔵されるかもしれない。この貯蔵分子の利用には、逆に、ポリマー状の-S-S-結合を切断もしくは組み換え、細胞質に取り込む必要がある。このとき、上記の「システイン/シスチンシャトルシステム」によりペリプラズムへ供給されたシステインとの反応により、シスチン過硫化物などとして、取り込まれることが想像される。つい最近報告された「多硫化物」を特異的に検出する蛍光プローブ⁵⁾やMS解析などで、今後、生体中の硫黄の実体が明らかにされていくだろう。

このように、「手を繋ぎたい硫黄」の気持ちをもっと理解していくことで、未知のシグナル様式や代謝酵素の活性制御といった細胞活動の真の姿の理解に近づけると期待している。硫黄に関する興味深い現象としては、他にも、ガス分子H₂Sのシグナル機能や、各種酵素の硫黄化合物による翻訳後修飾（例：グルタチオン化など）を介した触媒活性や複合体形成の制御などが報告されつつあり、生物工学的な改変標的としても新しい世界を切り拓いていくであろう。

- 1) Ida, T. *et al.*: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **111**, 7606 (2014).
- 2) Ohtsu, I. *et al.*: *PLoS ONE*, **10**, e0120619 (2015).
- 3) Ohtsu, I. *et al.*: *J. Biol. Chem.*, **285**, 17479 (2010).
- 4) Cheng, H. *et al.*: *Open Microbiol. J.*, **2**, 18 (2008).
- 5) Zeng, L. *et al.*: *Anal. Chem.*, **87**, 3004 (2015).