

正常な呼吸の維持には硫化水素が必須 ～脳内ガスの新たな役割を発見～

体の中には正常なシステムの調節に役立つ生体ガスが存在していることが知られています。例えば、硫化水素は一般的には毒ガスとして有名ですが、体の中でも生体ガスとして作り出され、体内のさまざまなシステムの調節に役立っていることが分かってきました。

本研究では、ニューロン同士の情報のやりとりによって呼吸活動が作り上げられる際に、脳に存在している硫化水素がどのような役割を持っているのかを、ラットによる実験から解析しました。

その結果、脳での硫化水素の合成を抑えると、ラットは正常な呼吸を維持することができなくなり、息切れ時にみられる特徴的な呼吸に変化することが分かりました。その一方で、脳以外の組織での硫化水素の合成を抑えても、ラットは正常な呼吸を維持できることが分かりました。

以上のことは、脳で作られる硫化水素が、ニューロン同士の情報の伝達によって正常な呼吸活動を作り上げるのに不可欠であり、脳内の濃度が減少すると、正常な呼吸活動とは異なる呼吸活動へと変化することを示唆しています。

脳に存在している硫化水素が、脳における呼吸活動の形成にどのような役割を果たしているのかをさらに深く理解することは、脳における一般的な硫化水素の役割を理解することにつながります。また、乳幼児突然死症候群など、呼吸活動の形成異常によるものと考えられる病気の新しい予防法・治療法開発に貢献することが期待されます。

研究代表者

筑波大学医学医療系

小金澤 禎史 助教

研究の背景

硫化水素は、腐った卵や温泉などから発生する特徴的な刺激臭を伴ったガスとして知られています。また、生体にとっては有毒なガスとしても有名です。しかしながら、体内には硫化水素を作り出すシステムが存在し、この生体ガスとしての硫化水素は、体内においてさまざまな役割を持っていることが分かってきました。特に、脳ではニューロン同士の情報のやりとりを調節する機能など、脳内の正常なシステムの維持に役立っているものと考えられます。

ニューロン同士の情報伝達、つまり、ニューラルネットワークにより作り上げられるものの一つとして、呼吸活動があります。通常、呼吸活動は、呼吸中枢^{注1)}におけるニューラルネットワークにより作り出されています。また、脳内で作り出される呼吸活動は、酸素の濃度変化などの生体内外の環境変化に適応するために、その活動パターンを変化させます。しかしながら、呼吸活動は生命を維持するのに極めて重要であるために、その調節システムの異常は、乳幼児突然死症候群などの重篤な病気へとつながることがあります。そのため、脳における呼吸活動の形成メカニズムを理解することは、脳による呼吸の調節異常が引き起こす病気の原因解明にも重要な課題で、世界中で多くの研究者が研究に取り組んでいます。

そこで、本研究チームは、体の中で合成される硫化水素が、脳による呼吸活動の形成に果たす役割を明らかにすることを目的として、本研究に取り組みました。

研究内容と成果

ラットの経血管灌流標本^{注2)}を用い、脳における硫化水素の合成を薬物により抑えたところ、正常な呼吸活動が維持できなくなり、息切れ時にみられるような特徴的な呼吸へと変化することが分かりました。さらに、麻酔をかけたラットを用い、薬物により脳内の硫化水素の合成を抑えた場合でも、同様の呼吸変化が観察されました。一方で、脳以外の組織において硫化水素の合成を抑えても、正常な呼吸活動は維持されました。これらのことにより、脳内で合成される硫化水素は、正常な呼吸の形成に必須であると考えられました。

さらに、脳内の硫化水素の合成を抑えた状態で、呼吸中枢の一部のニューロンにみられる自発活動^{注3)}を抑えた場合には、上記の特徴的な呼吸は見られなくなりました。しかしながら、脳内に硫化水素が存在している状態で、呼吸中枢ニューロンの自発活動を抑えても、正常な呼吸活動には影響しませんでした。このことは、脳内の硫化水素は、ニューロン同士の情報伝達を強くすることにより、ニューラルネットワークによる正常な呼吸の形成を支えており、一方で、脳内の硫化水素の欠乏は、ニューロン同士の情報伝達を弱めることにつながり、結果として、呼吸中枢ニューロンの自発活動に基づく特殊な呼吸活動へと変化するものと考えられます (図1)。

今後の展開

本研究チームは、硫化水素が、脳における呼吸活動の形成と調節に果たす役割をさらに明らかにするべく研究を進めています。今後は、呼吸中枢の個々のニューロンの役割の違いに着目し、硫化水素がそれぞれのニューロンにどのような役割を持っているのかを詳細に解析し、呼吸中枢における硫化水素の機能を明らかにしていきます。これらの研究を通し、硫化水素の呼吸活動形成における役割を明らかにすることは、脳における硫化水素の一般的な機能を理解するとともに、乳幼児突然死症候群のような脳における呼吸形成異常によると考えられる疾患の新たな予防法や治療法の開発につながると考えています。

正常な呼吸の維持には硫化水素が必須

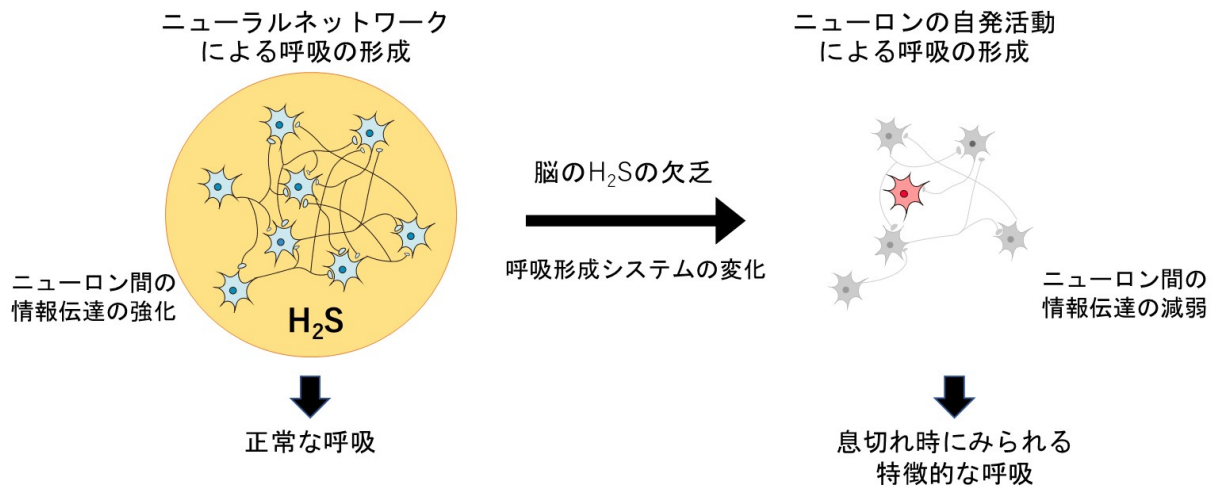


図1 本研究の概略図

脳の硫化水素の合成を抑えたところ、正常な呼吸活動が、息切れ時にみられる特徴的な呼吸活動へと変化した。また、この硫化水素の合成を抑えた場合にみられる特徴的な呼吸活動は、ニューロンの自発活動を抑えることによりみられなくなった。

用語解説

注1) 呼吸中枢

脳幹に存在し、呼吸の形成と調節を行う中枢。呼吸相に依存的な活動を示す複数の機能を持ったニューロン集団より成る。

注2) 経血管灌流標本

血管内へ挿入した管より酸素化された液をポンプで送り込むことにより、全身の血液循環を人工的に維持した標本。ニューラルネットワークを生体とほぼ同じ状態に保つことができ、呼吸に関する筋肉の運動を調節する神経の活動を記録することで、呼吸の変化を確認できる。

注3) 自発活動

他のニューロンからの情報伝達がなくても、ニューロンの自発的な興奮により作り出される活動。呼吸中枢の一部のニューロンが自発活動を発生させる能力もつと考えられている。

研究資金

本研究は、科研費の研究プロジェクトの一環として実施されました。

掲載論文

【題 名】 Endogenous hydrogen sulfide maintains eupnea in an *in situ* arterially perfused preparation of rats

(ラットの経血管灌流標本において、内因性の硫化水素は正常呼吸を保つ役割がある)

【著者名】 Okazaki M, Uozu S, Sato Y, Matsumoto M and Koganezawa T

【掲載誌】 Communications Biology

【掲載日】 2020年10月16日

【DOI】 10.1038/s42003-020-01312-6

問合わせ先

【研究に関すること】

小金澤 禎史 (こがねざわ ただちか)

筑波大学医学医療系 助教

URL: <http://www.md.tsukuba.ac.jp/basic-med/physiology/t-kogane/index.html>

【取材・報道に関すること】

筑波大学広報室

TEL: 029-853-2040

E-mail: kohositu@un.tsukuba.ac.jp