

右馬 猛生 氏の学位審査結果の要旨

主査：中邨 智之

副査：木梨 達雄、鋤方 安行

一酸化窒素 NO と同様に生体において重要なはたらきをしているガス状分子として硫化水素 H₂S がある。H₂S の機能の多くはその代謝物であるポリスルフィド H₂S_n に担われているとされる。本研究では、ポリスルフィドが低酸素条件における HIF-1 のはたらきにどのような影響があるかを培養細胞を用いて検討した。HIF-1 α は通常の酸素濃度では PHD による水酸化とそれに引き続くユビキチンリガーゼ VHL によるユビキチン化を経て分解を受けるが、低酸素条件では PHD による水酸化がおこらないため分解を受けない。しかし 50 μ M のポリスルフィドドナー Na₂S₄ は HeLa 細胞において低酸素条件での HIF-1 α タンパク質蓄積と HIF-1 下流遺伝子の発現誘導を阻害した。また VHL 欠損細胞とミトコンドリア DNA 欠損細胞では Na₂S₄ の効果はみられなかった。このことは、Na₂S₄ 存在下では低酸素条件でも HIF-1 α が VHL によるユビキチン化をうけること、そしてそのはたらきにはミトコンドリアが関係していることを示している。Na₂S₄ 存在下ではミトコンドリアの酸素消費量の著しい減少が観察されたため、Na₂S₄ はミトコンドリアを阻害して酸素消費を低下させることにより細胞質内酸素濃度を上昇させ、HIF-1 α 分解を促進しているというメカニズムが推定された。本研究は、硫化水素が細胞の酸素感受性を変化させる機構を明らかにしたものであり、学位に値する。