



令和6年3月8日

報道機関各位

新たな C-スルホン化反応とプロスタサイクリン拮抗分子の発見

～免疫と酸化ストレス制御に関わる新たな代謝機構発見と新たな医薬品開発に期待～

宮崎大学農学部応用生物科学科 黒木勝久准教授、榊原陽一教授、九州大学大学院農学研究院 寺本岳大助教、角田佳充教授らは、炭素原子にスルホン基を修飾する酵素反応 (C-スルホン化) を世界で初めて発見し、その酵素反応メカニズムを解明しました。さらに、その標的基質の一つとして、プロスタグランジンを同定し、代謝産物がプロスタサイクリン受容体に対する拮抗作用を示すことを明らかにしました。本研究結果は2024年3月4日に「PNAS Nexus」に掲載されました。

【発表のポイント】

- 特定の官能基を有する炭素原子にスルホン基を修飾する酵素反応を世界初で発見した (C-スルホン化反応)
- 免疫応答などの様々な生理作用をもつ生理活性脂質プロスタグランジンが C-スルホン化を受けることを証明した
- スルホン化プロスタグランジンが痛みや炎症、浮腫を誘発するプロスタサイクリン受容体の拮抗分子として機能することを発見した

【概要】

本研究では、 α,β -不飽和カルボニル基の炭素原子にスルホン基(-SO₃H)を修飾する C-スルホン化反応を発見し、その標的基質としてシクロペンテン型プロスタグランジンを同定しました。酵素反応物の構造や酵素の立体構造を解析し、 α,β -不飽和カルボニル基の C-スルホン化反応機構を解明しました。プロスタグランジンのスルホン化反応物はプロスタグランジン受容体 EP2 およびプロスタサイクリン受容体 IP に対して拮抗作用をもつことが明らかになりました。本酵素は腸管特異的に機能することから、腸内細菌と腸管との間で制御される腸管免疫を制御し、腸の機能維持に関与していることが想定されました。さらに、プロスタサイクリン受容体 IP に対し、強い拮抗作用をもつことから、新たな医薬品開発に繋がることが期待されました。C-スルホン化反応は、いくつかの硫酸転移酵素により触媒され、酵素によって標的基質が異なることが想定されるため、これまでに明らかにされていないスルホン化反応(硫酸化反応)が、生体内には多く起きていることが想定されました。

【背景】

スルホン化は、ホルモンやタンパク質、糖、薬など様々な分子にスルホン基(-SO₃H)を修飾する酵素反応であり、生体機能調節の役割を担っています。これまでに、スルホン化は標的となる基質分子の酸素原子にスルホン基を修飾する *O*-スルホン化反応（広く硫酸化反応として知られてきた反応）と窒素原子にスルホン基を修飾する *N*-スルホン化反応の2種類の反応が知られています。

低分子化合物を標的としたスルホン化反応は、細胞質硫酸転移酵素（SULT）によって触媒される代謝反応であり、ホルモンや神経伝達物質、薬、食品成分などの標的基質分子の生理機能を無効化し、体外へ排泄させる役割をもつと考えられています。しかし、スルホン基が修飾されることで、その生理機能が変化する事例が、近年報告されており、スルホン化は単なる排泄機構だけではなく、新たな生理機能分子を生み出す代謝反応としても期待されています。しかし、硫酸化によって変化する生理機能はあまり詳しく研究されていません。

本研究では、酸素原子を標的とする *O*-スルホン化でも、窒素原子を標的とする *N*-スルホン化でもない、第3のスルホン化反応 (*C*-スルホン化)を発見し、その生理機能解明の一環として、プロスタグランジンの *C*-スルホン化に関する研究を行いました。

【成果】

本研究では、マウスから新規に発見された細胞質硫酸転移酵素 7A1 (SULT7A1)が、 α,β -不飽和カルボニル基を有する化合物特異的に活性を示すことを見出し、さらに、 α,β -不飽和カルボニル基の炭素原子にスルホン基(-SO₃H)を修飾する酵素であることを明らかにしました (図1)。さらに、その標的基質としてシクロペンテン型プロスタグランジンを同定しました。反応代謝物の構造や酵素の立体構造を解析し、 α,β -不飽和カルボニル基の *C*-スルホン化反応機構を解明しました。

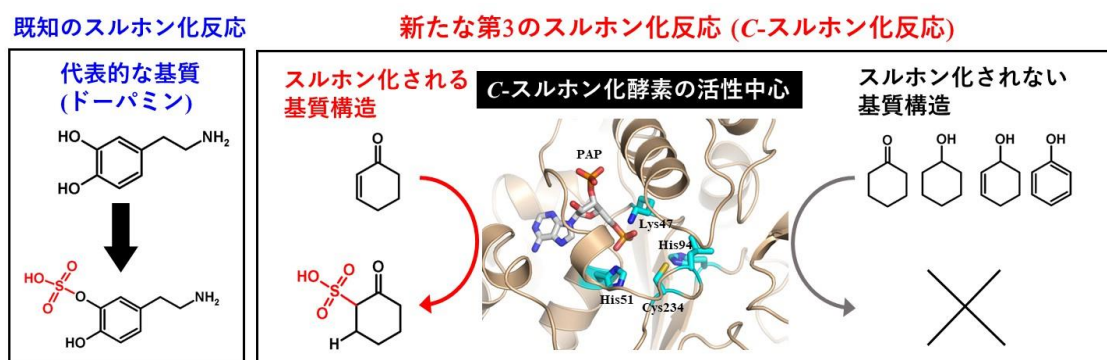


図1. α,β -不飽和カルボニル基特異的な *C*-スルホン化反応

基質分子の一つである 15-デオキシプロスタグランジン J2 (15d-PGJ2)のスルホン化反応物を用いた解析により、スルホン体がプロスタグランジン受容体 EP2 およびプロスタサイ

クリン受容体 IP に対して拮抗作用をもつことが明らかになりました (図 2)。本酵素は腸管上皮細胞に特異的に発現することも明らかにし、腸内細菌と腸管との間で制御される腸管免疫を制御し、腸の機能維持に関与していることが想定されました。さらに、プロスタサイクリン受容体 IP に対し、強い拮抗作用をもつことから、新たな医薬品開発に繋がることが期待されました。

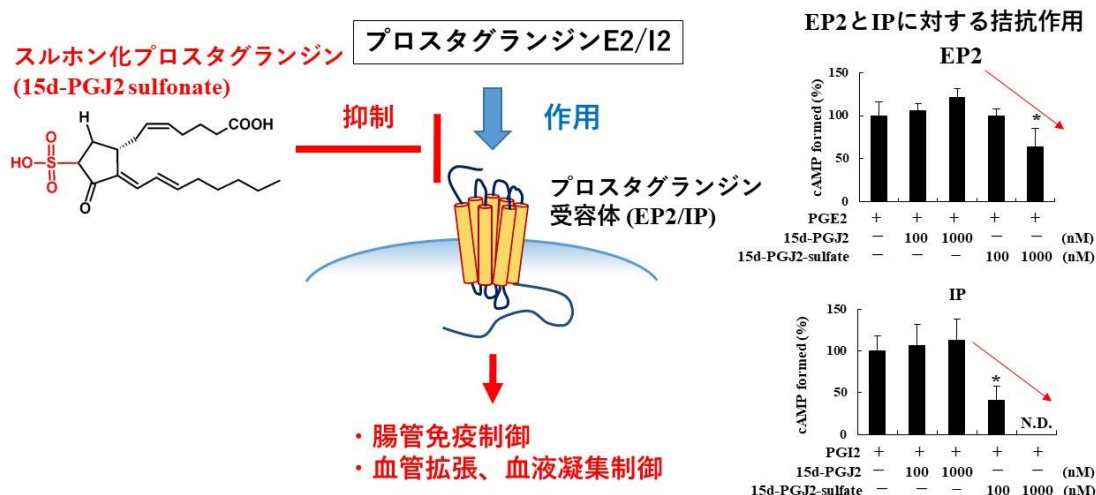


図 2. スルホン化プロスタグランジンによるプロスタグランジン拮抗作用

α,β -不飽和カルボニル基の硫酸化は、SULT7A1 以外にも SULT1C4 を始め、SULT1A3, SULT1B1, SULT1C2 の合計 5 つの硫酸転移酵素が触媒活性をもつことも明らかになりました。このことから、これまでに明らかにされていない α,β -不飽和カルボニル基を有する化合物のスルホン化反応が、生体内には起きていることが想定されました。

【展望】

α,β -不飽和カルボニル基は、生体が酸化ストレスを受けた際に、脂質や神経伝達分子、ホルモン、食品成分、医薬品など様々な分子から生じ、多くの場合、細胞毒性を示します。そのため、現在は、酸化ストレス防御機構としての C-スルホン化の機能解明を進めています。また、プロスタサイクリンは炎症と循環系を制御する重要な分子である他、痛みや浮腫の主な原因でもあることから、新たな鎮痛薬や浮腫抑制剤として期待されます。さらに、それ以外のプロスタグランジンスルホン化反応物の生理機能解析も進めており、C-スルホン化による新たな医薬品開発を進めていきたいと考えています。

【発表者】

宮崎大学 農学部：黒木勝久 准教授、榊原陽一 教授、水光正仁 名誉教授
 医学部：福島剛 准教授、片岡寛章 副学長・理事 (研究当時：教授)
 工学部：松本仁 准教授

地域資源創成学部：橋口拓勇 特別助教
九州大学 大学院農学研究院：寺本岳大 助教、角田佳充 教授、
兼清美帆 氏 (研究当時：学生)
生体防御医学研究所：馬場健史 教授
大阪大学 工学研究科：福崎英一郎 教授

【論文情報】

論文タイトル：A new type of sulfation reaction: C-sulfonation for α,β -unsaturated carbonyl groups by a novel sulfotransferase

著者名：Katsuhisa Kurogi*, Yoichi Sakakibara, Takuyu Hashiguchi, Yoshimitsu Kakuta, Miho Kanekiyo, Takamasa Teramoto, Tsuyoshi Fukushima, Takeshi Bamba, Jin Matsumoto, Eiichiro Fukusaki, Hiroaki Kataoka, and Masahito Suiko

雑誌名：PNAS Nexus

DOI: 10.1093/pnasnexus/pgae097

公開日：2024年3月4日

【研究資金】

本研究は、黒木勝久准教授、榊原陽一教授らに対する科学研究費助成事業（25850074 (K.K.), 17H05028 (K.K.), 21H02119 (K.K.), 21580114 (Y.S.), 15H04502 (Y.S.)）および角田佳充教授らに対する科学研究費助成事業（21K05384 (Y.K.), 16K07273 (Y.K.)）と九州大学 大学活性化制度の支援の研究プロジェクトの一環として実施されました。

【取材に関する問合せ先】

宮崎大学 企画総務部総務広報課

TEL：0985-58-7114 e-mail：kouhou@of.miyazaki-u.ac.jp

九州大学 広報課

TEL：092-802-2130 e-mail: koho@jimu.kyushu-u.ac.jp

【研究に関する問合せ先】

宮崎大学 農学部応用生物科学科

准教授 黒木 勝久

TEL：0985-58-7207 e-mail：katsu1982@cc.miyazaki-u.ac.jp

九州大学 大学院農学研究院

教授 角田 佳充

TEL：092-642-2854 e-mail：kakuta@agr.kyushu-u.ac.jp