

脳内で硫化水素が呼吸を調節する仕組みを発見

腐卵臭を伴う有毒ガスとしてよく知られる硫化水素は、呼吸を制御する脳領域（呼吸中枢）においても産生されています。この脳内の硫化水素が、呼吸に関与する神経伝達を調節し、呼吸のリズムや深さを安定化していることを見いだしました。

私たちの体内では、温泉などから発生する臭いガスとして知られる硫化水素が産生されています。硫化水素は高濃度だと毒ですが、生体内で産生されている程度の低濃度だと、むしろ生命維持に欠かせないものです。本研究グループはこれまでに、正常な呼吸のためには脳内の硫化水素が必須であることを明らかにしています。しかし、その具体的な仕組みは解明されていませんでした。

呼吸のリズムや深さを決める呼吸中枢にはさまざまな役割を持つ神経細胞が集まっており、それぞれに、吸う動きや吐く動きなどの制御を担っています。本研究では、呼吸中枢で産生される硫化水素に着目し、この硫化水素の産生を抑えると、神経細胞同士のつながりに変化が生じ、呼吸のリズムや深さが乱れることを見いだしました。さらに、このような仕組みは、呼吸中枢の中でも領域ごとに違いがあることが分かりました。これらのことは、呼吸中枢で産生されている硫化水素が、呼吸のリズムや深さを決める神経回路を調節して、呼吸を安定化していることを示唆しています。

硫化水素がどのように呼吸を支えているかを理解することは、呼吸異常を伴う疾患の理解や治療への応用にも貢献すると期待されます。また本研究結果は、脳内で広く産生されている硫化水素によって、どのように生命が維持されているのかを理解することにもつながると考えられます。

研究代表者

筑波大学医学医療系

小金澤 禎史 准教授

岡崎 実那子（人間総合科学学術院 博士後期課程）

研究の背景

私たちの体内では、温泉などから発生する腐卵臭を伴うガスとして知られる、硫化水素が産生されています。硫化水素は高濃度だと人体にとって毒ですが、体内で産生される程度の低濃度だと、むしろ生命維持に欠かせないものです。本研究グループはこれまでに、脳内で産生された硫化水素は正常な呼吸の維持に必須であることを明らかにしています。しかし、脳内のどこで産生された硫化水素が、どのようなメカニズムで機能しているかは解明されていませんでした。そこで本研究では、呼吸のリズムや深さを決める呼吸中枢^{注1)}に着目しました。そこでは、吸う運動や吐く運動などのさまざまな動きをそれぞれに制御する神経細胞が、互いに連携して活動しています。この呼吸中枢を機能が異なるサブ領域に分け、それぞれの領域で産生された硫化水素が呼吸を調節する仕組みを明らかにすることを目指しました。

研究内容と成果

ラットの経血管灌流標本^{注2)}を用い、呼吸中枢における硫化水素の合成を抑えたところ、呼吸が浅くなりました。このことは、呼吸中枢で産生されている硫化水素には、深く息を吸えるようにする役割があることを示しています。また、サブ領域ごとに硫化水素の合成を抑えたところ、呼吸リズムの変化に違いがあることが分かりました。すなわち、ある領域では十分な時間しっかり吸って、しっかり吐けるようにする役割があり、別の領域では適切なタイミングで吸い始めるようにする役割があることを発見しました(図)。

さらに、硫化水素には、別の神経を興奮させたり抑制する神経細胞同士のつながりを調節する役割があることが知られていることから、神経細胞のつながりの変化との関連を調べました。その結果、硫化水素は、興奮性のつながりを強くしたり、抑制性のつながりを弱くしたりすることによって、呼吸のリズムや深さを決める神経回路を調節していることが分かりました。

今後の展開

本研究により、呼吸中枢で産生された硫化水素が、神経細胞同士のつながりを調節し、呼吸のリズムや深さを安定させていることが明らかになったことから、今後さらに、呼吸中枢の多様な神経細胞の個々の活動とそれらの関係性に、硫化水素がどのように寄与しているかを捉えることで、硫化水素が呼吸を支えるメカニズムの理解を深めていきます。これは、硫化水素を利用した治療法の開発や硫化水素と呼吸異常との関連を明らかにすることにつながると考えられます。

また、硫化水素は、呼吸中枢以外の脳領域でも産生されているため、呼吸以外の生命維持に必要なシステムにも関与している可能性があります。本研究結果は、脳で産生されている硫化水素によって、生命がどのように維持されているのかの解明にもつながると期待されます。

参考図

呼吸中枢の硫化水素が呼吸を安定させる

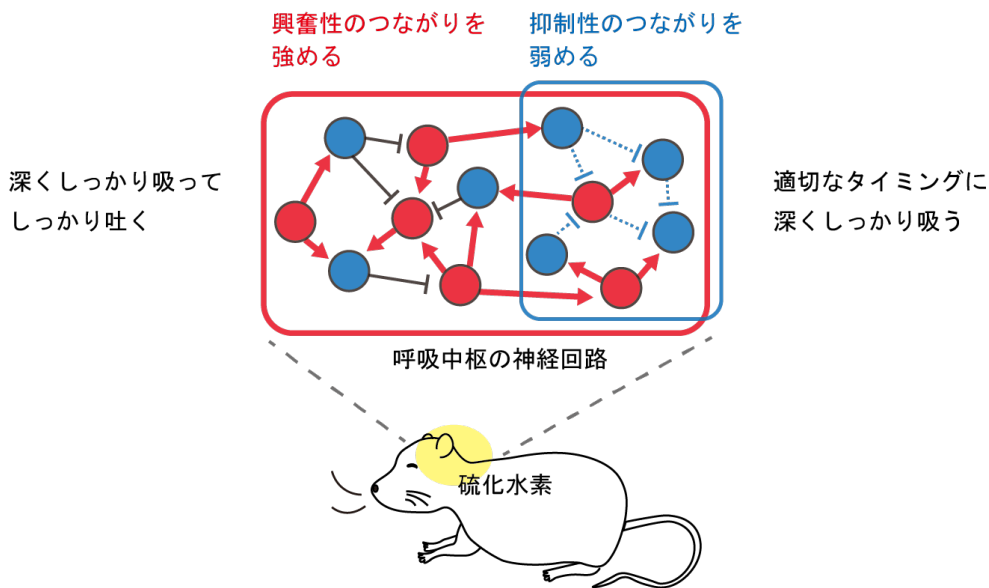


図 本研究の概要

呼吸中枢では、他の神経細胞を興奮させたり（赤丸）、抑制したり（青丸）して、呼吸のリズムや深さを決めている。ここで産生されている硫化水素は、深くしっかり吸って吐くこと、また、適切なタイミングに吸うことができるようにする役割があることが分かった。これは、呼吸中枢の神経回路のうち、興奮性のつながりを強くしたり、一部では抑制性のつながりを弱めたりすることによる。

用語解説

注1) 呼吸中枢

脳幹に存在する、息を吸ったり吐いたりするタイミングや呼吸の深さを決める領域。多様な神経細胞が集まっており、これらが協調して活動して横隔膜や気道などを制御し、呼吸している。存在する神経細胞の種類や機能の違いから、いくつかのサブ領域に分けられる。

注2) 経血管灌流標本

血管内へ挿入したカテーテルから酸素を十分含んだ液をポンプで送り込むことにより、動物の血液循環を維持した標本。脳の神経回路は生体とほぼ同じ状態に保たれ、生きているときに近い呼吸を観察・記録することができる。

研究資金

本研究は、科研費（学術変革領域研究（A）公募研究（22H05557）、特別研究員奨励費（23KJ0245））、次世代研究者挑戦的研究プログラム（JPMJSP2124）および日本応用酵素協会研究助成による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】 Hydrogen sulfide production in the medullary respiratory center modulates the neural circuit for respiratory pattern and rhythm generations
(延髄呼吸中枢における硫化水素の産生は呼吸パターン及びリズム形成の神経回路を調節する)

【著者名】 M. Okazaki, M. Matsumoto, and T. Koganezawa

【掲載誌】 *Scientific Reports*

【掲載日】 2023年12月4日

【DOI】 10.1038/s41598-023-47280-9

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 准教授

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

【取材・報道に関すること】

筑波大学広報局

TEL: 029-853-2040

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