

# Inhaled Hydrogen Sulfide Prevents Endotoxin-Induced Systemic Inflammation and Improves Survival by Altering Sulfide Metabolism in Mice

徳田, 賢太郎

<https://doi.org/10.15017/1456014>

---

出版情報：九州大学, 2014, 博士（医学）, 論文博士  
バージョン：  
権利関係：全文ファイル公表済

氏 名：徳田 賢太郎

論文題名：Inhaled Hydrogen Sulfide Prevents Endotoxin-Induced Systemic Inflammation and Improves Survival by Altering Sulfide Metabolism in Mice

(硫化水素吸入は、マウスにおいてサルファイド代謝を変化させることによって、エンドトキシン誘導性全身性炎症を防ぎ、生存率を改善する)

区 分：乙

### 論 文 内 容 の 要 旨

エンドトキシン (LPS) 誘導性全身性炎症における硫化水素 (H<sub>2</sub>S) の役割は、完全には理解されていない。H<sub>2</sub>S は、炎症促進性に作用する、あるいは抗炎症性に作用するという相反する報告がみられる。我々は、マウスにおいて LPS によって誘導される致命的な全身性炎症反応に対して、H<sub>2</sub>S 吸入がどのような効果をもたらすのかを調べた。

LPS 負荷によって致命的な全身性の炎症反応および肝臓や肺の臓器障害がみられた。それに対して、LPS 負荷後に 80ppm の H<sub>2</sub>S を添加した空気を 6 時間吸入させると、肝障害・肺障害や全身性炎症は減弱し、生存率の著明な改善がみられた (図 1、2)。

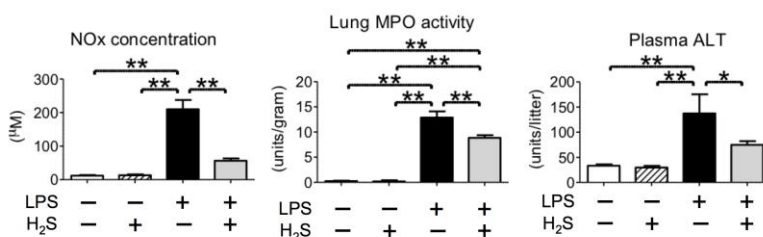


図 1：血漿NOx濃度、肺MPO活性、血漿ALT活性

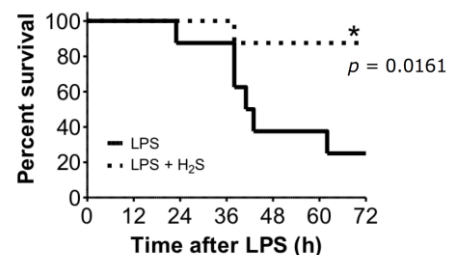


図 2：H<sub>2</sub>S吸入による、LPS負荷マウスの生存率改善効果

H<sub>2</sub>S 吸入によって、LPS 誘導性炎症性サイトカインの上昇が抑制された (図 3) が、これは転写因子 NF- $\kappa$ B 経路を抑制するためであることが示唆された (図 4)。また H<sub>2</sub>S 吸入によって、抗炎症性サイトカイン IL-10 の誘導が増強されたが、これは転写因子 STAT3 の活性化増強と関係していることが示唆された (図 5)。

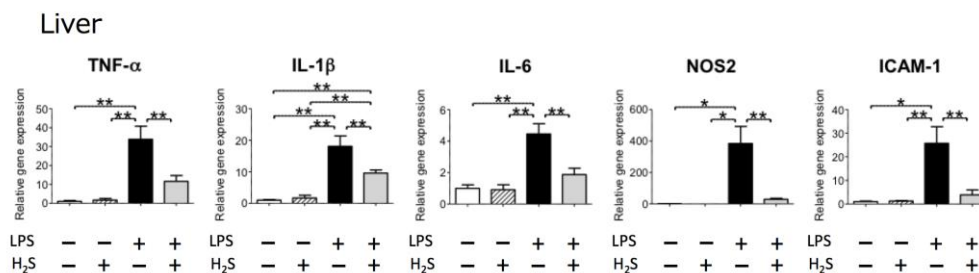


図 3：肝臓での炎症性メディエーター遺伝子発現

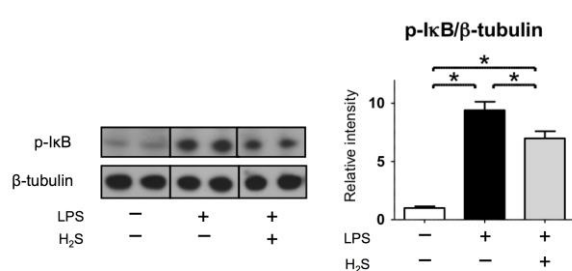


図4：H<sub>2</sub>S吸入による、IκBリン酸化の抑制

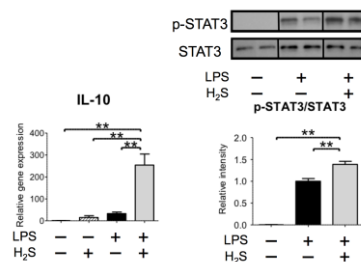


図5：H<sub>2</sub>S吸入による、IL-10遺伝子発現抑制およびSTAT3活性化増強

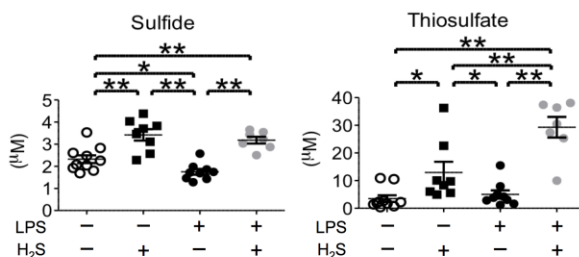


図6：H<sub>2</sub>S吸入による、血漿サルファイドおよびチオ硫酸濃度の変化

LPS 誘導性全身性炎症あるいは H<sub>2</sub>S 吸入によって、血漿サルファイドおよびサルファイド代謝物濃度がどのように変化するかを、チオール特異的蛍光ラベル化剤モノプロモビマンを用いて定量した。LPS 負荷によって血漿サルファイド濃度は低下したが、LPS 負荷後の H<sub>2</sub>S 吸入によって血漿サルファイド濃度は回復しチオ硫酸濃度は著明に上昇した (図 6)。LPS 負荷後にチオ硫酸濃度が上昇することは、H<sub>2</sub>S 代謝に関与する硫黄転移酵素ロダネーゼのタンパク発現および酵素活性が、LPS 負荷によって亢進する為であることが示唆された (図 7)。LPS 負荷後に H<sub>2</sub>S 吸入を行うことでマウスの生存率が改善する原因が、このチオ硫酸濃度の上昇によるのではないかという仮説を立てた。そこで LPS 負荷後にマウスにチオ硫酸ナトリウムを投与したところ、チオ硫酸ナトリウムは LPS 負荷後のマウスの生存率を、用量依存性に改善した (図 8)。

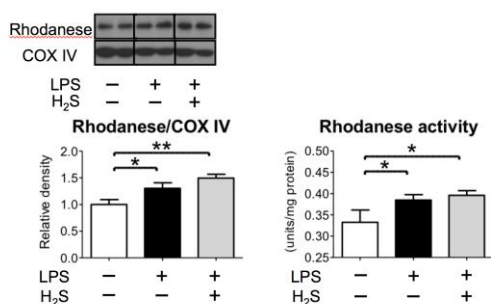


図7：LPS負荷およびH<sub>2</sub>S吸入による、ロダネーゼタンパク発現・酵素活性の変化

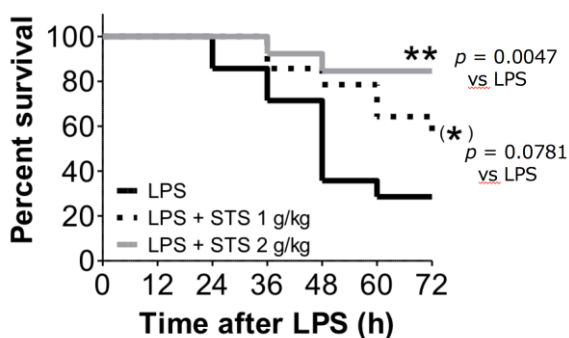


図8：チオ硫酸ナトリウム投与による、LPS負荷マウスの生存率改善効果

今回の研究では、エンドトキシン血症における H<sub>2</sub>S 吸入の保護効果に関して、チオ硫酸が重要な役割を果たしていることが明らかになった。これらの観察結果は、H<sub>2</sub>S 吸入がマウスにおいてサルファイド代謝を変化させることによって、LPS 誘導性全身性炎症を抑え、生存率を改善することを示唆している。