

## 第7回リーディングセミナー

**講師** 木村英雄 先生  
(国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 神経薬理研究部 部長)

**開催日時** 2013年12月17日(火)  
15:30-17:00 セミナー  
17:00-18:00 懇親会

**開催場所** 講堂(セミナー)、会議室(懇親会)

**参加人数** 52名

**学生オーガナイザー** 氏家絢子 (薬理学教室、博士課程1年)

[セミナー (講堂、15:30-17:00 \*講演 約1時間、質疑応答 約30分)]

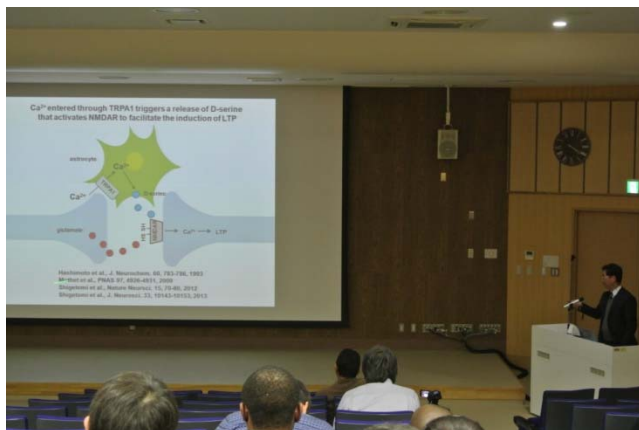
### ●演題

“Physiological Function of Hydrogen Sulfide and its product polysulfide”

### ●講演要旨

The relatively high concentrations of endogenous sulfide in the mammalian brain were measured in 1989, suggesting that hydrogen sulfide ( $\text{H}_2\text{S}$ ) might have a physiological function. In 1996, we demonstrated that cystathionine  $\beta$ -synthase (CBS) is a  $\text{H}_2\text{S}$  producing enzyme in the brain and that  $\text{H}_2\text{S}$  facilitates the induction of hippocampal long-term potentiation (LTP), a synaptic model of memory, by enhancing the activity of N-methyl D-aspartate (NMDA) receptors. The following year we demonstrated that another  $\text{H}_2\text{S}$  producing enzyme, cystathionine  $\gamma$ -lyase (CSE) is found in tissues including vasculature and that  $\text{H}_2\text{S}$  relaxes them. Based on these observations, we proposed that  $\text{H}_2\text{S}$  is a neuromodulator and a smooth muscle relaxant. In addition to the function as a signaling molecule, we and others found a cytoprotective effect of this molecule;  $\text{H}_2\text{S}$  protects neurons from oxidative stress. This finding led to the identification of the protection of various organs including the heart, pancreas, retina, and the kidney against ischemia-reperfusion injury. We recently found a novel pathway to produce  $\text{H}_2\text{S}$  from D-cysteine, a negative control. D-Amino acid oxidase (DAO) metabolizes D-cysteine to an achiral  $\alpha$ -keto acid, 3-mercaptopyruvate (3MP), which is further metabolized to  $\text{H}_2\text{S}$  by 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase (3MST). This pathway is mainly localized in the cerebellum and the kidney. The production of  $\text{H}_2\text{S}$  from D-cysteine is 80 times more efficient than that from L-cysteine in the kidney, and the administration of D-cysteine to mice ameliorates renal ischemia-reperfusion injury more effectively than L-cysteine. These results show a therapeutic potential of D-cysteine to the renal diseases and even to the kidney

transplantation. Our recent contribution is the discovery of H<sub>2</sub>S-derived polysulfides, which exist in the brain and activate transient receptor potential ankyrin-1 (TRPA1) channels 300 times more potently than H<sub>2</sub>S. TRPA1 channels mediate the sensory transduction and respond to a variety of stimuli, including cold temperature, pungent compounds and environmental irritants, but its endogenous ligand has not been identified. The production of H<sub>2</sub>S and the physiological function of H<sub>2</sub>S and polysulfides will be discussed.



講演の様子

●質疑応答(抜粋)

Q. The question is about the distribution of substrate, D-cysteine. Is there endogenous D-cysteine?

A. So far we can't find endogenous D-cysteine. We are now looking for some enzymes to change L-cysteine to D-cysteine. One of them, there is serine racemase. Serine is just different from cysteine in -OH or -SH. So, we expected there was chiral change by this enzyme. But, there was no such reaction. Now, we are trying to purify other enzymes.

Q. I want to ask about the difference between hydrogen sulfide and polysulfide. You said that polysulfide can act TRPA1 more potently than hydrogen sulfide. About other targets, such as NMDA receptor, polysulfide also has potent effect on these channels? And if so, we have to think mechanism of LTP by H<sub>2</sub>S may be due to polysulfide?

A. It is possible. I think that mechanism of TRPA1 activation is related to cysteine residue. Polysulfide easily makes S-S bond with cysteine residue. So, it may cause conformational change of these channels.



質疑応答の様子

### 〔懇親会 (会議室、17:00-18:00)〕

軽食と飲み物を用意して懇親会を行った。和やかな雰囲気の中、セミナーの時間内に聞けなかった質問や研究所の話などを木村先生に伺ったり、セミナー参加者間で今回のセミナーを振り返る機会となった。



懇親会の様子

### 〔学生オーガナイザーより〕

今回のリーディングセミナーでは、一般には有毒ガスとして知られている硫化水素( $\text{H}_2\text{S}$ )の生体内における産生や生理的役割について木村英雄先生にご講演いただきました。 $\text{H}_2\text{S}$ はシグナル分子・細胞保護因子の一つとして様々な生体機能の基盤に関わり、また近年疾患治療への応用も注目されている存在であり、本セミナーは多くの学生の視野を広げる機会になったかと思います。

セミナーの企画・運営に関しては、これまでのリーディングセミナーの記録を参考にし、また第6回セミナーに打ち合わせから参加させてもらったことで一連の流れが把握できたため、もちろん先生方・事務の方々のご協力もあって、円滑に進めることができました。自分が主導して1つの講演会を組み立てていくこと、外部の方とやり取りすることなどを

## 第7回 リーディングセミナー（2013年12月17日開催） 報告書

このセミナーの開催を通して経験でき、とても良い勉強になりました。

最後になりますが、ご多忙中本学までお越しいただき貴重なご講演を行なって下さった木村先生、企画運営をサポートしていただいた皆様、またセミナーにご参加下さった皆様に、この場をお借りして心より感謝申し上げます。

氏家絢子（薬理学教室、博士課程1年）



集合写真