

生活習慣病の予防と検査

10 イオウで防ぐ生活習慣病

前回は従来分解されずに消化管の環境を整えることで健康効果を示すと考えられてきた食物繊維が、消化管の中で分解されて健康効果を示すことを、海藻などの海産物由来の食物繊維を例に説明しました。食物繊維による健康への効果のメカニズムとしては、1) 腸内細菌叢による分解産物（短鎖脂肪酸など）による効果、2) 食物繊維のプロバイオティクス効果（腸内細菌叢の変化）が知られていることを説明しました（図1）。

1)のメカニズムに関与する代表的な物質として短鎖脂肪酸が挙げられますが、現在では短鎖脂肪酸以外の物質が関与している可能性もあります。図1を見ると、食物繊維の分解によって生成する物質には硫化水素（ H_2S ）が挙げられていますが、この硫化水素は短鎖脂肪酸のような生理活性に影響を与える例になると考えられています。

今回は腸内での腸内細菌による食物繊維の代謝産物として挙げられている硫化水素が生活習慣病などの予防効果があるかもしれないとする最近の知見を紹介したいと思います。

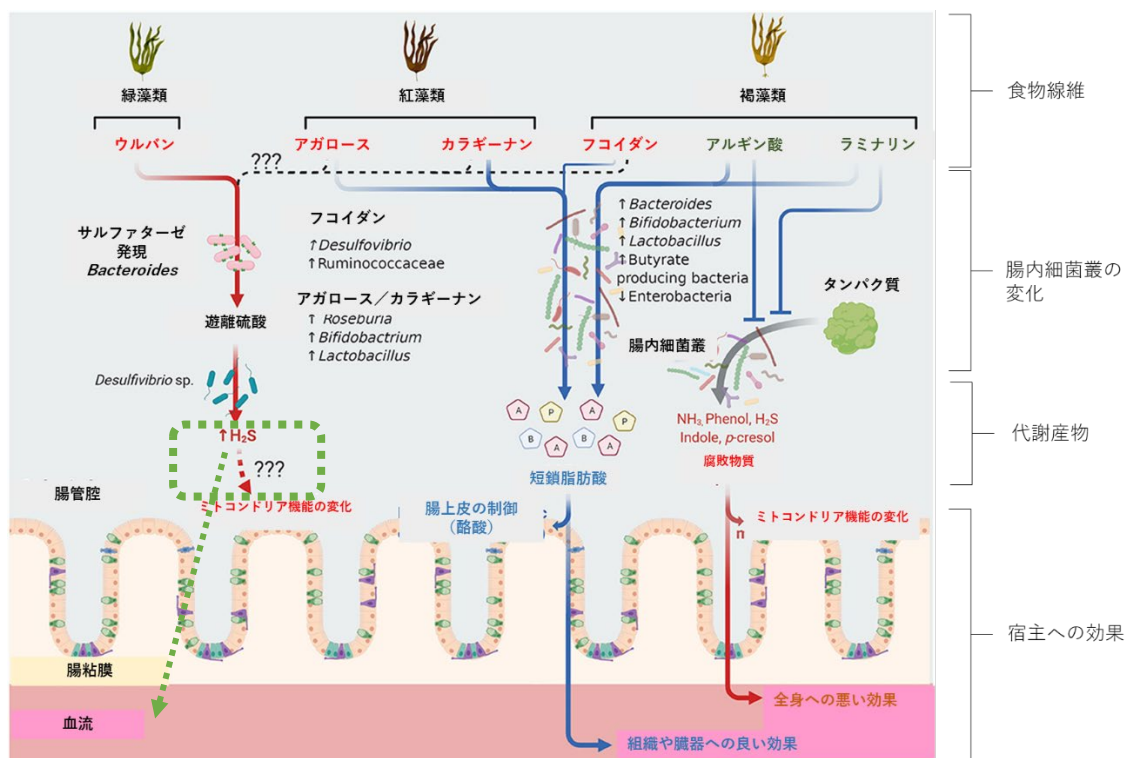


図1 海産物由来食物繊維による腸内細菌叢の変化と代謝産物及び生体への影響

今回の主題となる部分を緑の点線で囲ったり緑の矢印で示した。(引用文献1を改変)。

硫化水素って何？

硫化水素というと、火山近辺の窪地や污水タンクなどでの中毒の事故の報道を見ること

があると思います。草津温泉のような硫黄泉の温泉に行くと、よく「卵の腐った臭い」がするといわれますが、これが硫化水素の臭いです(この臭いを「硫黄臭」と呼ぶ人もいますが、硫黄は無臭なので化学的には「硫化水素臭」と表現するのが正しいでしょう)。

硫化水素は図 1 にも生体に悪影響を与える物質として記載されていますが、高濃度の硫化水素(ガス)は毒性が強く、400 ppm*を超えると生命に危険が生じ、700 ppm を超えると即死すると言われていています(ヒトは 0.0005 ppm から硫化水素臭を感じることができますが、100 ppm を超えると嗅覚が麻痺して臭いを感じられなくなるそうです)。石油ストーブの不完全燃焼や雪で車が立ち往生したときに排気口が詰まることで中毒を起こすことが知られている一酸化炭素は 12800 ppm で 1~3 分で死亡するとされ、猛毒で有名なシアン化水素ガス(青酸ガス)でも即死する濃度は 270 ppm といわれています。このことからガスとしての硫化水素の毒性の高さがおわかりいただけるでしょうか。

そんな毒性の強いとされる硫化水素ですが、低濃度ながらもヒトの体内で作られていることが知られています²。近年では、この微量に存在する硫化水素は、体の機能を維持するために行われる様々な反応の副産物(ごみ)として仕方がなく存在しているのではなく、硫化水素自体が生理活性を持つため積極的に産生されていると考えられています。生理活性の具体的な例としては血管平滑筋の弛緩や炎症の抑制といった体の機能を調節したり細胞の老化に関連する疾患(心肥大や心不全や粥状動脈硬化や心筋梗塞や脳梗塞といった虚血・再灌流障害)の保護作用がわかっています³。このように、生体内で生理的な作用を持つ気体(ガス)をガス状メディエーターといいます。このガス状メディエーターには一酸化炭素(CO)や一酸化窒素(NO)が知られていましたが、硫化水素も第三のガス状メディエーターとされています。

従来、硫化水素(H_2S または HS^-) はそれ自身が高い反応性(化学的な表現でいうと求核性や還元性)を持ち、それが先に述べた生理活性を生体に及ぼす原因であると考えられてきました。しかし、近年では硫化水素自体は直接生体内の反応物への反応性を示さない(化学的な表現でいうと、硫化水素は求核性を持つものの直接求電子性物質とは反応しない)ため、硫化水素の生理活性はより反応性の高い何らかの中間体を形成することで発揮されると考えられるようになりました。近年では硫化水素から産生される硫黄を含む反応性の高い分子(例えば、システインに硫黄原子が一つ多くくっついたシステインパースルフィド Cys-SSH といった分子)がその本体であるとされています。このような硫化水素から産生される硫黄を含んだ反応性の高い分子を活性硫黄分子種(Reactive Sulfur Species: RSS)と呼びます。皆さんは「活性酸素」(または活性酸素種 Reactive Oxygen Species: ROS)という言葉聞いたことがあると思います。酸素と硫黄は周期表を見ると同族元素にあたることから、RSS も ROS と同じく高い反応性を持ちそうだとすることは感覚的にイメージしていただけるかもしれません。

このような話をすると、硫黄を含む分子が健康にいいのなら硫化水素や硫黄をたくさん摂取すればよいと考えるかもしれません。しかし、硫化水素は前述の通り生体に対して高い

毒性を持っているので直接吸入して摂取することは大変危険です。そのため、もし硫黄を接種しようとしたら安定な硫黄を含む物質として取り込むことになるでしょう。自然界に存在する硫黄は硫黄元素が一本の鎖のようにまっすぐにつながっていく性質を持ち（カテナーションといいます）、例えば天然でみられる硫黄は硫黄原子が8分子連なって環状構造をとっている S₈ 硫黄や、温泉では硫黄華や湯ノ花といった形で存在しています。しかし、これらは残念ながら口から摂取しても安定すぎて吸収されて体内に取り込むことはできません。そこで、植物が生成したり他の生物の持つ硫黄含有物質を接種しなければなりません。植物は硫黄を硫酸イオンの形で取り込み、硫黄を含むアミノ酸であるシステインやメチオニンやこれらのアミノ酸を含むタンパク質や植物によっては特有の硫黄化合物（含硫フィトケミカルとも言います）を合成しています。後者の例としては、ニンニクのアリイン（アリナーゼを触媒としてニンニクの臭いの原因であるアリシンになります）やキャベツや大根のイソチオシアネートやブロッコリーのスルホラファン（イソチオシアネートの一種）などが該当します。ヒトを含む動物は硫黄としてではなく、これらの硫黄を含む物質を取り込むことで硫黄を体内に取り込むことになるのです（またはそれを取り込んだ動物を接種することで取り込みます）。

なお、システインやメチオニンといったアミノ酸は体内に吸収されたのちに、酵素反応で硫化水素を生成することになります（この反応に関わる酵素としてはシスタチオニンβシントラーゼやシスタチオニンγリアーゼといった酵素が関わります。図2参照）。また、アリインは加熱などの調理によってジアリルジスルフィドやジアリルトリスルフィドといったRSSを生じることが知られています。

ちなみに硫黄はここで述べた活性硫黄分子種としての作用のほかにも、例えばミトコンドリアには鉄と硫黄とでクラスター（鉄硫黄クラスター）を形成していて、これは周囲の環境によって電子供与体としても電子受容体としても働けることから、ミトコンドリアでのエネルギー産生にも関与していることが知られています。

消化管で硫化水素は吸収されるの？

簡単ではありますが、硫黄を含む分子が人体の生理機能の制御や細胞老化予防によって種々の疾患を予防する効果があり、心筋梗塞などの冠動脈疾患といった生活習慣病予防にも寄与することがお分かりいただけたと思います。ここで、硫黄を含む分子の一つとして前回取り上げた食物繊維（多糖類）に注目してお話していきたいと思います。

図1には、硫化水素はウルバンと呼ばれる海藻由来の硫酸化多糖から腸内の Bacteroides 種や Desulfovibrio 種のサルファターゼによって硫酸基を遊離させて硫化水素を産生することで消化管の細胞のミトコンドリア活性が阻害されるとしています（この部分は「硫化水素は毒」とされる理由になります。詳細は後述）。しかし、前にも述べた通り、硫化水素は生体内で血管平滑筋や心筋といった様々な組織や細胞に対して生理活性（生理機能の調節や老化防止による細胞保護作用など）を示すことがわかっていることから、この硫化水素が生

体内に吸収されて全身を循環するとしたらウルバンによって産生される硫化水素は悪い効果だけではなく体全体の機能に良い影響を与える可能性もあるのでしょうか？

この仮説を検証するうえで真っ先に気になるのは、「腸内細菌によって産生された硫化水素は消化管で吸収されて体内に入るか？」ということです。実は、これに関しては永らく『吸収されない』と考えられてきましたが、この定説に反して消化管内で腸内細菌によって産生された硫化水素が吸収されることを示唆する報告を紹介したいと思います。

常染色体劣性遺伝性疾患の一つでエチルマロン酸脳症 (Ethylmalonic encephalopathy: EE) という中枢神経症状や血管障害や慢性下痢を主な症状とする疾患があります⁴。この疾患は *ETHE1* という遺伝子の変異による機能異常が原因であるとされます。この遺伝子から発現される *ETHE1* タンパク質は図 2 に示した経路で過剰に蓄積した硫化水素を亜硫酸塩に変換することで無毒化する酵素ですが、この酵素による硫化水素の亜硫酸化が阻害されると、硫化水素が細胞内に蓄積します。硫化水素は低濃度では生理活性の調節に有用ですが、濃度が高くなるとシトクローム c オキシダーゼ (ミトコンドリアでの電子伝達系の酵素でエネルギー産生に関与) や炭酸脱水酵素 (ミトコンドリアでは尿素回路や糖新生のための重炭酸イオンの供給に関与) や短鎖アシル CoA 脱水素酵素 (脂肪酸からエネルギーを産生する β 酸化の酵素) が阻害されます (ちなみに脂肪酸の先天性代謝異常症の一つとして短鎖脂肪酸アシル CoA 脱水素酵素欠損症という疾患では前述の短鎖アシル CoA 脱水素酵素の活性が低下していますが、この場合も尿中のエチルマロン酸が増加します)。これらの酵素が阻害されることでミトコンドリア機能低下が起こり、神経細胞などの機能低下をきたします。

この疾患の治療に関して、2010 年にメトロニダゾール (腸内に住む嫌気性菌と呼ばれるグループに対する抗生物質) と N-アセチルシステイン (細胞内で硫化水素を無毒化するグルタチオンの前駆体) を同時に経口投与することがエチルマロン酸脳症の治療に有効であることが報告されました⁵。この報告のほかにもプロバイオティック効果を示す薬 (*Saccharomyces boulardii* CNCM I-745[®]) を投与したり、 H_2S による酸化傷害を抑制するために CoQ_{10} やリボフラビンを投与することで症状が抑えられることも報告されています⁶。

エチルマロン酸脳症が細胞内の硫化水素の蓄積によって引き起こされることから考えると、メトロニダゾールやプロバイオティクスによってエチルマロン酸脳症の症状が抑えられるという事実から、**腸内細菌によって産生された硫化水素は消化管から吸収されて体内を循環していることがわかります。**

近年では、腸内細菌によって産生される硫化水素は体内に吸収され、むしろ生体内では過剰状態にあり無毒化の対象となると考えられています。

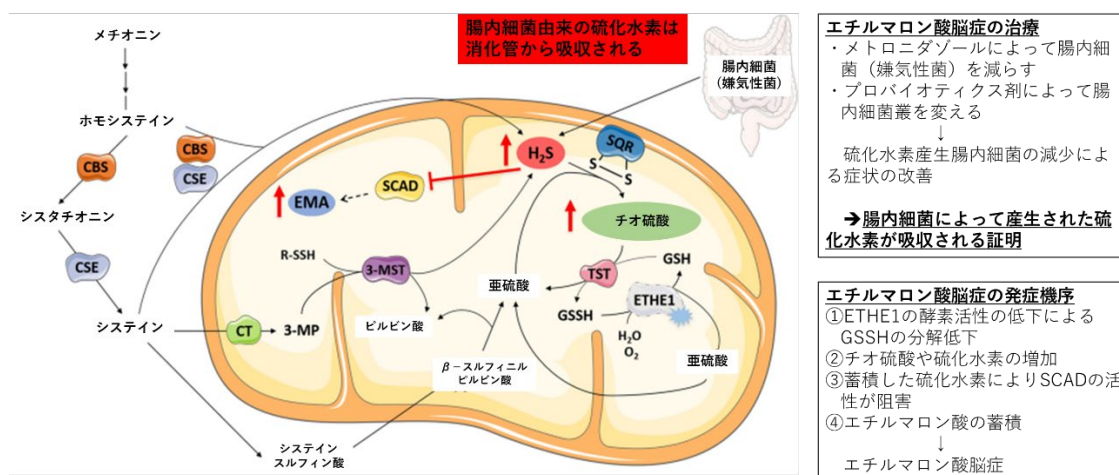


図 2 細胞への硫化水素の供給経路とミトコンドリアでの分解経路から見るエチルマロン酸脳症 (ETHE1 欠損症) での変化

CBS: シスタチオニン β 合成酵素; CSE: γ -シスタチオナーゼ; CT: システインアミノトランスフェラーゼ; GSH: 還元型グルタチオン; GSSH: グルタチオンパースルフィド; 3-MP: 3-メルカプトピルビン酸; 3-MST: 3-メルカプトピルビン酸硫黄転移酵素; SCAD: 短鎖脂肪酸アシル CoA 脱水素酵素; SQR: 硫化物キノンレダクターゼ; TST: チオ硫酸硫黄転移酵素。

(文献 8 を一部改変)

腸内細菌が作る硫化水素は毒？食物繊維由来硫化水素は糖尿病の予防になる

以上のことから、腸内細菌が産生する硫化水素は生体内では図 1 に示されるような消化管上皮でのミトコンドリア機能異常やエチルマロン酸脳症でみられるような負の影響しか及ぼさないのでしょうか。

腸内細菌によって産生された硫化水素が生活習慣病 (糖尿病) 予防に寄与しうる可能性を示唆する報告が 2017 年になされました⁸。

この報告によれば動物由来硫酸化多糖であるコンドロイチン硫酸を 4 週間経口摂取したマウスで、腸内の硫酸還元菌の増加とそれに伴う腸管内硫化水素の増加が確認されたこと、そしてその消化管内の硫化水素によって GLP-1*2 (食事をすることでインスリン分泌を促す内分泌物質) の分泌が促進されることを報告しました。このことは、硫酸基を持つ食物繊維である硫酸化多糖の継続した摂取によって、糖尿病予防につながる可能性を示したものです。この論文では動物由来のコンドロイチン硫酸を対象としていますが、図 1 のウルバンも消化管内の硫化水素濃度を増やす効果があることから、糖尿病予防の効果が見られるかもしれません。

糖尿病の治療薬として現在は様々な薬剤が開発されていますが、中にはインスリンの分泌促進や脂質を蓄積する作用をもつため (例えばスルホニル尿素薬、ピオグリタゾン、グリニド製剤)、副作用として体重増加が生じることが知られています。これまで肥満は生活習慣病の原因となることをお話してきましたが、血糖値のコントロールがうまくいっても肥

満が誘発されるようでは生活習慣病予防に対して好ましくありません。なお、硫化水素によって分泌が促進される GLP-1 も上記の薬剤と同様にインスリン分泌を亢進しますが、GLP-1 は食欲制御にも関与しており、体重増加を伴わない（むしろ摂食量の減少から体重は減少する）ことが知られています。このことから GLP-1 への硫化水素の効果は生活習慣病予防の観点からも適しているといえるでしょう。

繰り返しになりますが、過剰な硫化水素は消化管上皮に有害な作用を引き起こします。例えば、デキストラン硫酸とよばれる硫酸化多糖を飲料水に混ぜてマウスに飲ませて飼育すると腸管上皮細胞で炎症を起こし大腸炎を起こすため、潰瘍性大腸炎モデルとして用いられます。この時、デキストラン硫酸から硫酸基が遊離し大量の硫化水素が産生されます。同じ硫酸化多糖でもコンドロイチン硫酸は先ほど示した通り糖尿病に対する効果を示すのに対してデキストラン硫酸が炎症反応を起こすのはどれだけの量が産生されたかに依存するのでしょうか（硫化水素の産生量は分解酵素の有無やその酵素を持つ菌の量によるかもしれません）。

以前、コンブやモズクといった褐藻類の粘り成分であるフコイダンについてお話ししました。フコイダンもフコースに対して硫酸基が結合した硫酸化フコースから構成される多糖類であるため硫酸化多糖に分類されます。筆者はフコイダンの示す健康効果に硫化水素や種々の活性硫黄分子種の産生が関係するのかを調べました。図 1 のフコイダンからの硫化水素産生経路が図中で「??」になっているように、フコイダンから硫化水素ができるかはわかっていないためまずはそこから調べてみました。結果的にははっきりした結果が得られなかったためこちらでは詳細は割愛します。コンドロイチン硫酸は比較的濃度変化が大きかったのですが、フコイダンの場合は硫化水素の濃度変化はわずかであったため、その変化量を検出するような実験はなかなか難しかったです。このことがこの分野の研究が遅れている一因なのかもしれません。

硫化水素による糖尿病予防のほかに、硫黄関連の物質としてニンニクに含まれるジアリルトリスルフィド（活性硫黄分子種のひとつ）は大腸がんの予防効果が報告されています⁹。このように、現在では硫化水素やジアリルトリスルフィドをはじめとした活性硫黄分子種は冒頭に説明したような様々な生理活性（健康効果）が報告され始めていて、硫黄含有物質の生理的な役割や効果が注目を集めています。生命活動を支える様々な化学反応の溶媒として必要不可欠な水も、大量に摂取しすぎると中毒を起こして死に至るように、薬も指定された用法用量を守らなければ毒になります。硫化水素やそこから生じる活性硫黄分子種もその有効濃度が他の物質よりも微量であるだけで体の調子を整えるためには重要な物質なのかもしれません。

繰り返しになりますが、くれぐれも硫化水素を吸入するようなことは危険ですのでなさらないでください。あまり栄養素として日の目を見ることのない硫黄ですが、生活習慣病予防に寄与する可能性があることを知っていただけたらと思います。今回もご覧いただきありがとうございます。

- *1 ppm: parts per million (100 万分の 1)を表す単位。パーセント (百分率) で表すと、1 ppm は 0.0001 パーセントに相当します。
- *2 GLP-1: グルカゴン様ペプチド (GLP1; Glucagon-Like Peptide 1) の略。インクレチン (膵臓のランゲルハンス島 β 細胞を刺激して血糖値依存的にインスリン分泌を促進する消化管由来内分泌物質) の一種で、小腸下部, 大腸や直腸に主に散在する腸管内分泌細胞の 1 つである L 細胞から分泌されます。血糖値の恒常性の維持や食欲調節に関与します。GLP-1 は DPP-4 と呼ばれる酵素によって数分で分解されて活性を失うため、GLP-1 によるインスリン分泌促進作用は数分で消失します。

引用文献

1. Gotteland M, Riveros K, Gasaly N, Carcamo C, Magne F, Liabeuf G, Beattie A, Rosenfeld S. The Pros and Cons of Using Algal Polysaccharides as Prebiotics. *Front Nutr.* 2020 Sep 22;7:163.
2. Paul BD, Snyder SH. H₂S signalling through protein sulfhydration and beyond. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2012 Jul 11;13(8):499-507..
3. Paul BD, Snyder SH. H₂S: A Novel Gasotransmitter that Signals by Sulfhydration. *Trends Biochem Sci.* 2015 Nov;40(11):687-700.
4. Chen X., Han L., Yao H. Novel compound heterozygous variants of ETHE1 causing ethylmalonic encephalopathy in a Chinese patient: A case report. *Front. Genet.* 2020;11:341.
5. Viscomi C, Burlina AB, Dweikat I, Savoiaro M, Lamperti C, Hildebrandt T, Tiranti V, Zeviani M. Combined treatment with oral metronidazole and N-acetylcysteine is effective in ethylmalonic encephalopathy. *Nat Med.* 2010 Aug;16(8):869-71.
6. Ersoy M, Tiranti V, Zeviani M. Ethylmalonic encephalopathy: Clinical course and therapy response in an uncommon mild case with a severe ETHE1 mutation. *Mol Genet Metab Rep.* 2020 Aug 28;25:100641.
7. Grings, M., Wajner, M. & Leipnitz, G. Mitochondrial Dysfunction and Redox Homeostasis Impairment as Pathomechanisms of Brain Damage in Ethylmalonic Encephalopathy: Insights from Animal and Human Studies. *Cell Mol Neurobiol* 42, 565–575 (2022).
8. Pichette J, Fynn-Sackey N, Gagnon J. Hydrogen Sulfide and Sulfate Prebiotic Stimulates the Secretion of GLP-1 and Improves Glycemia in Male Mice. *Endocrinology.* 2017 Oct 1;158(10):3416-3425.. Holmes, D. Gas-induced GLP1 release. *Nat Rev Endocrinol* 13, 563 (2017)
9. Hosono T, Fukao T, Ogihara J, Ito Y, Shiba H, Seki T, Ariga T (2005) Diallyl trisulfide

suppresses the proliferation and induces apoptosis of human colon cancer cells through oxidative modification of β -tubulin. J Biol Chem 280: 41487-93.