

引用元 URL	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38849977/ https://www.tmg Hig.jp/research/release/2024/0619.html		
学術雑誌	Journal of Neurochemistry	掲載年	2024
研究施設	東京都健康長寿医療センター研究所	研究国	日本
題名	<b>Inhalation of hydrogen gas mitigates sevoflurane-induced neuronal apoptosis in the neonatal cortex and is associated with changes in protein phosphorylation</b>		

## 1分で読める研究のポイント

**水素吸入が麻酔による神経細胞死を防ぐメカニズムを解明**

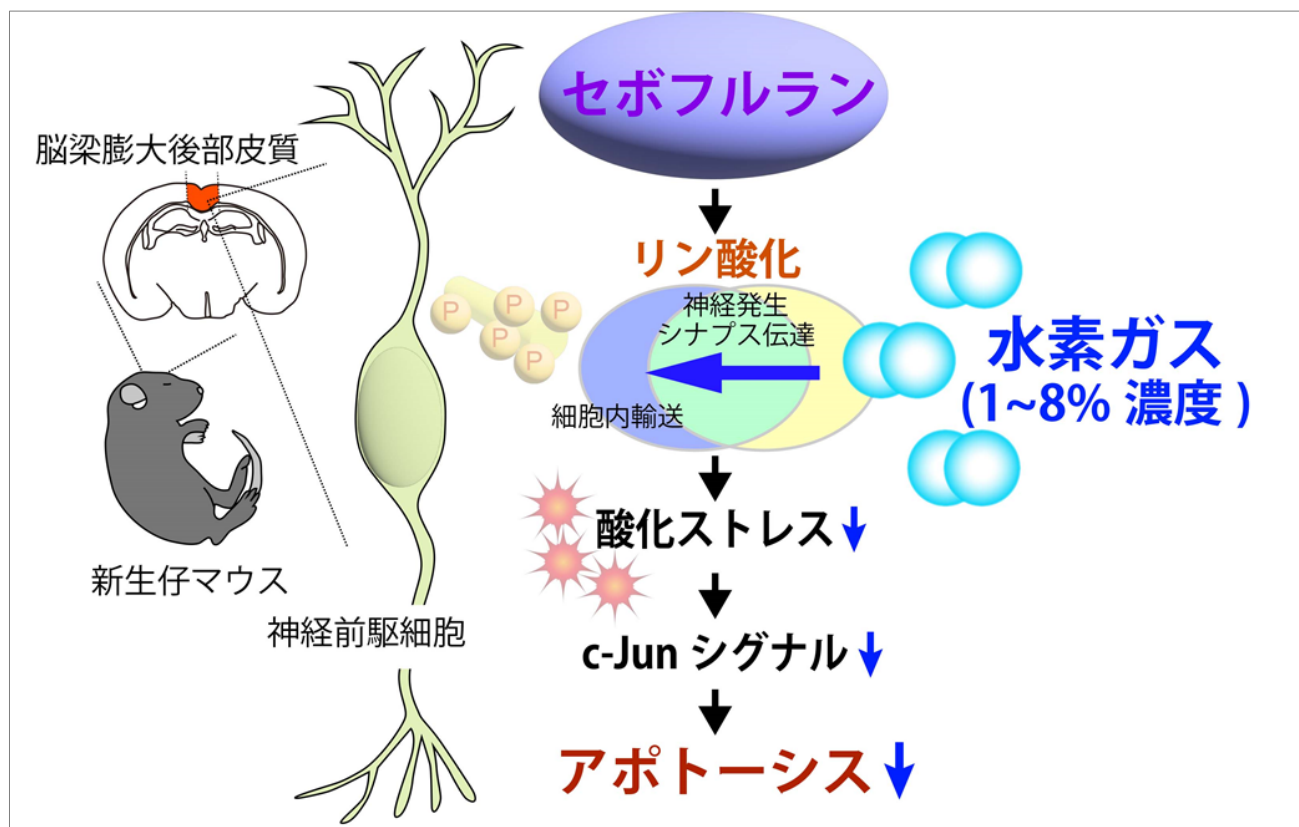
- 👉 麻酔薬が引き起こす神経毒性に対する、水素ガスの神経保護作用メカニズムを調べた。
- 👉 新生仔マウスに、全身麻酔薬「セボフルラン」を3時間投与すると同時に水素ガスを吸入させた結果、麻酔による脳内の酸化ストレスと神経細胞死が著しく抑制された。
- 👉 水素ガスの抗酸化・抗炎症作用のメカニズムとして、「タンパク質リン酸化の制御」が示された。
- 👉 水素ガス吸入は、手術中の新生児の脳を保護するための新たな治療戦略として期待できる。

## Abstract (原文と翻訳)

Inhalation of hydrogen (H<sub>2</sub>) gas is therapeutically effective for cerebrovascular diseases, neurodegenerative disorders, and neonatal brain disorders including pathologies induced by anesthetic gases. To understand the mechanisms underlying the protective effects of H<sub>2</sub> on the brain, we investigated the molecular signals affected by H<sub>2</sub> in sevoflurane-induced neuronal cell death. We confirmed that neural progenitor cells are susceptible to sevoflurane and undergo apoptosis in the retrosplenial cortex of neonatal mice. Co-administration of 1-8% H<sub>2</sub> gas for 3 h to sevoflurane-exposed pups suppressed elevated caspase-3-mediated apoptotic cell death and concomitantly decreased c-Jun phosphorylation and activation of the c-Jun pathway, all of which are induced by oxidative stress. Anesthesia-induced increases in lipid peroxidation and oxidative DNA damage were alleviated by H<sub>2</sub> inhalation. Phosphoproteome analysis revealed enriched clusters of differentially phosphorylated proteins in the sevoflurane-exposed neonatal brain that included proteins involved in neuronal development and synaptic signaling. H<sub>2</sub> inhalation modified cellular transport pathways that depend on hyperphosphorylated proteins including microtubule-associated protein family. These modifications may be involved in the protective mechanisms of H<sub>2</sub> against sevoflurane-induced neuronal cell death.

水素ガス吸入は、脳血管疾患、神経変性疾患、麻酔ガスによって誘発される病態を含む新生児脳障害に対して治療効果がある。H<sub>2</sub> が脳に与える保護効果のメカニズムを理解するために、セボフルランが誘発する神経細胞死において水素の影響を受ける分子シグナルを調査した。神経前駆細胞がセボフルランに対し感受性があり、新生仔マウスの脳梁後部皮質でアポトーシスを起こすことを確認した。セボフルランに曝露された幼若マウスに対して1-8%の水素ガスを3時間共投与することで、カスパーゼ3を介したアポトーシス細胞死が抑制され、同時にc-Junのリン酸化とc-Jun経路活性化が減少した。これらはすべて酸化ストレスによって誘発される。麻酔が誘発する脂質過酸化と酸化的DNA損傷は、水素吸入によって緩和された。リン酸化プロテオーム解析により、セボフルランに曝露された新生児の脳において神経発達とシナプスシグナル伝達に関与するタンパク質を含む、差次的にリン酸化されたタンパク質のクラスターが豊富であることが明らかになった。水素吸入は微小管関連タンパク質ファミリーを含む過剰リン酸化タンパク質に依存する細胞輸送経路を修正した。この修正は、セボフルラン誘発性神経細胞死に対する水素の保護メカニズムに関与している可能性がある。

**Keywords:** apoptosis アポトーシス; general anesthetics 全身麻酔薬; molecular hydrogen 分子水素; oxidative stress 酸化ストレス; phosphorylation リン酸化; retrosplenial cortex 後膝体皮質.



英語	日本名	説明
anesthetic gases	麻酔ガス	手術や診療の際に用いられ、患者の意識を失わせたり、痛みを感じなくさせるための気体麻酔薬。例として、セボフルランや亜酸化窒素がある。
sevoflurane	セボフルラン	一般的に使用される揮発性麻酔薬。迅速な作用発現と覚醒が特徴であり、特に小児麻酔で広く用いられる。
neonatal brain disorders	新生児脳障害	出生前後の期間に発生する脳の発達や機能に関連する障害。低酸素症、出血、感染症などが原因となる。
neurodegenerative diseases	神経変性疾患	脳や脊髄にある神経細胞のなかで、ある特定の神経細胞群（例えば認知機能に関係する神経細胞や運動機能に関係する細胞）が徐々に障害を受け脱落する病気。
retrosplenial cortex	脳梁後部皮質	大脳皮質の一部であり、空間認識や記憶の形成に関与する領域。
neural progenitor cells	神経前駆細胞	神経系の発達において分化の過程にある細胞で、最終的にニューロンやグリア細胞に成長する。
caspase-3	カスパーゼ3	アポトーシス（プログラムされた細胞死）において中心的な役割を果たすプロテアーゼ。細胞内のタンパク質を切断し、アポトーシスの進行を促進する。
apoptosis	アポトーシス	細胞が計画的に死ぬプロセス。体の正常な発達や損傷した細胞の除去に重要な役割を果たす。
Reactive oxygen species (ROS)	活性酸素種	細胞内で生成される酸素由来分子。ヒドロキシラジカルなどが含まれる。高濃度では細胞損傷や死を引き起こすが、低濃度ではシグナル伝達に関与する。
lipid peroxidation	脂質過酸化	細胞膜の脂質が酸化されるプロセス。これにより細胞膜が損傷し、細胞死が引き起こされる。
oxidative DNA damage	酸化的 DNA 損傷	活性酸素種（ROS）によって引き起こされる DNA の損傷。遺伝情報の破壊や突然変異を引き起こし、がんや神経変性疾患の原因となる。
phosphorylation	リン酸化	酵素によってタンパク質にリン酸基が付加される化学反応。この反応は、細胞内シグナル伝達や酵素活性の調節、タンパク質の機能変化に重要な役割を果たす。
Phosphoproteome analysis	リン酸化プロテオーム解析	タンパク質のリン酸化状態を包括的に解析する手法。細胞内のシグナル伝達経路や機能の変化を調べるために用いられる。
microtubule-associated protein family	微小管関連タンパク質ファミリー	微小管と結合してその安定性や機能を調整するタンパク質群。細胞の形態保持や分裂、輸送に関与する。
hyperphosphorylated proteins	過剰リン酸化タンパク質	通常の生理的リン酸化状態を超えて過剰にリン酸化されたタンパク質。異常なシグナル伝達や疾患の原因となることがある。