東北大学 TOHOKU UNIVERSITY
秋田大学 Akita University
Institute of SCIENCE TOKYO

Press Release

2026 年 9 月 25 日

国立大学法人東北大学
国立大学法人秋田大学
国立大学法人東京科学大学

哺乳類が体内で「環状八硫黄 S_8」をつくることを発見
がん・老化・炎症・変形性関節症などの予防・治療法開発に期待

【発表のポイント】

- 哺乳類の細胞や組織が、これまで主に微生物や植物・真菌で知られていた元素硫黄の一種である環状八硫黄（*cyclo*-octasulfur, S_8）(注 1)を体内で生成し、貯蔵していることを明らかにしました。
- S_8 は、細胞内のエネルギー工場であるミトコンドリア(注 2)や脂質を蓄える脂肪滴(注 3)に多く存在し、特に脂肪滴に豊富に蓄積していることを発見しました。
- ヒトの乳がん(注 4)組織では、がんではない乳腺組織と比べて S_8 が著しく高く、乳がん患者の呼気中にも超硫黄分子(注 5)の上昇が認められました。
- 変形性膝関節症(注 6)モデルマウスの関節内に可溶化した S_8 を投与すると、関節組織の脂質の酸化が低下し、S_8 が関節の酸化ストレスを抑える新たな治療法につながる可能性が示されました。

【概要】

硫黄は生命に必須の元素であり、微生物では硫黄がエネルギー代謝や自然界の硫黄循環に重要な役割を果たすことが知られています。しかし、哺乳類が元素硫黄を体内で作り、利用しているかどうかは不明でした。今回、東北大学、秋田大学、東京科学大学らの研究グループは、ドイツの Max Planck 研究所、島津製作所と共同で、ナノ分子カプセル(注 7)を用いた質量分析(注 8)とラマン顕微鏡解析(注 9)により、哺乳類の細胞や組織の中に環状八硫黄（S_8）が存在することを明らかにしました。S_8 は、特に脂質を蓄える脂肪滴に多く蓄積していました。さらに、ヒトの乳がん組織では S_8 が高濃度に蓄積していること、乳がん患者の呼気中にも超硫黄分子（HSS_nH）が増えていることを見出しました。また、変形性膝関節症モデルマウスでは、可溶化した S_8 を関節内に投与することで関節組織の脂質の酸化が低下しました。本成果は、哺乳類が S_8 を体内でつくり、脂質に富む細胞内の場所に蓄えることで、細胞や組織を酸化ストレスから守っている可能性を示すものです。今後、S_8 を中心とした超硫黄分子の代謝を制御することで、脂質過酸化やフェロトーシス(注 10)が関与するがん、変形性関節症、炎症性疾患、老化関連疾患などの予防・治療法開発への応用が期待されます。本研究成果は、2026 年 9 月 24 日付けで国際学術誌 *Science* に掲載されました。

【詳細な説明】

研究の背景と経緯

元素硫黄は、自然界の硫黄循環で重要な役割を担う重要な硫黄化合物です。細菌などの微生物では、元素硫黄をつくり、蓄え、エネルギー代謝に利用する仕組みがよく知られています。一方で、哺乳類が元素硫黄を体内でつくり、細胞の中に蓄えて生命機能に利用しているかどうかは長らく分かっていませんでした。

近年、哺乳類の細胞内では、複数の硫黄原子(S)がつながった「超硫黄分子」(RSS_nH/R')がつくられ、エネルギー代謝、酸化ストレスへの防御、感染防御、細胞死の制御などに関わることが分かってきました。研究グループは、この超硫黄代謝の中で、安定な元素硫黄の同素体である S_8 も哺乳類の体内で重要な働きをしているのではないかと考えました。

研究の内容

東北大学大学院医学系研究科レドックス分子医学分野の赤池孝章国際卓越教授、秋田大学大学院医学系研究科の松永哲郎教授、東京科学大学総合研究院化学生命科学研究所の吉沢道人教授らの研究グループは、ドイツの Max Planck 研究所、株式会社島津製作所らと共同して、S_8 を選択的に捕まえて安定化する分子カプセルを用いた質量分析法を開発し、細胞や組織の中にある S_8 を測定しました。さらに、ラマン顕微鏡を用いて、細胞の中で S_8 がどこに存在するかを直接観察しました。

その結果、S_8 は細菌や酵母だけでなく、マウスおよびヒト由来の哺乳類細胞・組織にも存在することが分かりました。特に、S_8 はミトコンドリアや脂肪滴に多く、脂肪滴では高濃度に蓄積していました。脂肪滴は、これまでに主に脂質を蓄える場所として考えられてきましたが、本研究により、S_8 を蓄える場所としても働くことが示されました(図 1 左上)。

さらに、S_8 の産生には、血管の働きに関わる酵素として知られる血管内皮型一酸化窒素合成酵素(eNOS)が関与することも分かりました。eNOS は従来、一酸化窒素(NO)をつくる酵素として知られていましたが、本研究により、S_8 の産生にも関わる新しい働きが示されました(図 1 右上)。

本研究では、ヒト乳腺組織と乳がん組織を解析し、乳がん組織の脂肪滴に S_8 が著しく蓄積していることを見出しました。特に、同じ患者のがんではない乳腺組織と比べて、乳がん組織では S_8 濃度が高く、100 mM(ミリモル)を超える非常に高濃度に蓄積する例も確認されました。また、乳がん患者の呼気を冷やして集めた呼気凝縮液を解析したところ、健常者と比べて超硫黄分子が増えていました(図 2)。これらの結果は、乳がん組織の周りの脂質に富む環境で、S_8 や超硫黄分子の代謝が変化している可能性を示しています。将来的には、がんの周囲環境の理解や、呼気を使った体への負担が少ない検査法の開発が期待されます。

S_8の働きを調べるため、研究グループは細胞内のS_8を減らす実験と、反対にS_8を補う実験を行いました。その結果、細胞内のS_8が減ると、脂質の酸化が増え、フェロトーシスと呼ばれる鉄依存性の細胞死が起こりやすくなりました。一方、S_8 を細胞内に補うと、脂肪細胞や血管内皮細胞でフェロトーシスが抑えられました。さらに、S_8 は細胞内に多く存在するグルタチオンと反応し、抗酸化活性を持つ超硫黄分子をつくることが分かりました。これによりS_8は、脂質の酸化の連鎖反応を抑え、細胞を酸化ストレスから守る働きがあると考えられます（図 1 左下）。

脂質の酸化やフェロトーシスは、変形性関節症の進行にも関わることが報告されています。本研究では、変形性膝関節症モデルマウスを用いて、S_8 が関節組織を守るかどうかを調べました。その結果、可溶化したS_8を関節内に投与すると、関節組織における脂質過酸化マーカーである4-ヒドロキシノネナール（4-HNE）が低下しました（図3）。これは、S_8が変形性関節症に伴う関節組織の酸化ストレスや軟骨変性を抑える可能性を示しています。今後、S_8やS_8から生じる超硫黄分子を利用した新しい関節疾患治療法の開発が期待されます（図 1 右下）。

<u>今後の展開</u>

本研究により、哺乳類が体内でS_8をつくり、ミトコンドリアや脂肪滴などの脂質が多い場所に蓄えることで、細胞や組織を酸化ストレスから守っている可能性が明らかになりました。今後、S_8 が体内でどのようにつくられ、どこに蓄えられ、必要な時にどのように働くのかをさらに詳しく調べることで、これらの病気の診断・予防・治療法の開発につながることが期待されます。特に、乳がん組織でのS_8が多く蓄積していたことや、乳がん患者の呼気中で超硫黄分子が増えていたことは、がん細胞の周りで起こる代謝変化の理解や、呼気を使った体への負担が少ない検査法の開発につながる可能性があります。また、変形性膝関節症モデルでS_8の投与により関節組織の脂質の過酸化を抑えられたことから、S_8を利用した新しい関節疾患の治療法への応用も期待されます。

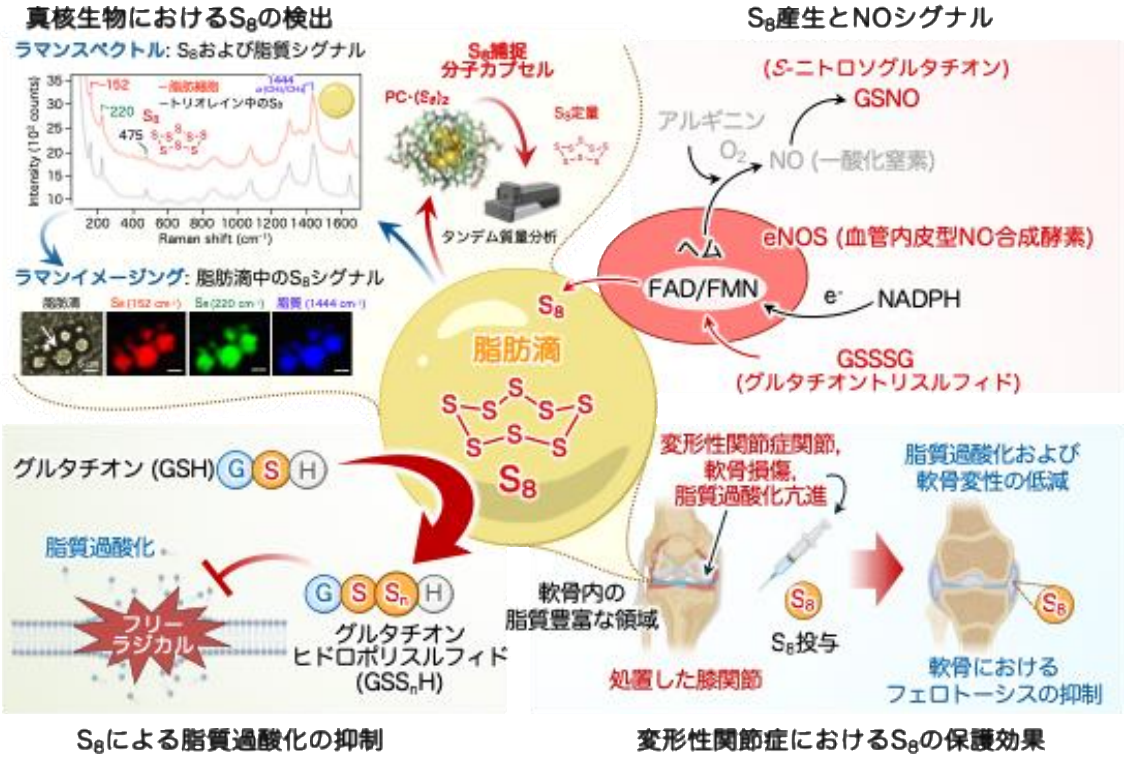

図 1. 哺乳類における元素硫黄 S_8 の蓄積と細胞を守る働き

S_8 を捕まえる分子カプセルを用いた質量分析法とラマン顕微鏡解析により、哺乳類の組織や脂肪滴に S_8 が存在することが分かった。脂肪滴に蓄積した S_8 は、グルタチオン(GSH)などと反応して抗酸化作用を持つ超硫黄分子をつくり、脂質の酸化とフェロトーシスを抑えると考えられる。また、S_8 を関節内に投与すると、変形性関節症に伴う関節組織の脂質過酸化が低下した。

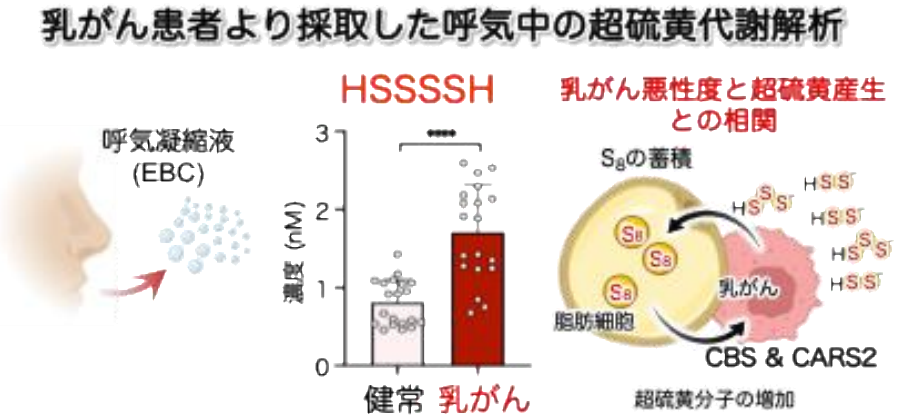

図 2. 乳がん組織での S_8 蓄積と呼気中超硫黄分子の上昇

乳がん組織の周囲では、脂肪細胞ががん関連脂肪細胞(CAAs)へと変化し、がん進行に関わることが知られている。本研究では、乳がん組織の脂肪滴に S_8 が高濃度に蓄積することを見出した。また、乳がん患者の呼気凝縮液(EBC)では、

健常者と比べて HSSH、HSSSH、HSSSSH などの超硫黄分子が増えていた。呼気中超硫黄分子が乳がんに伴う代謝変化を反映する可能性が示された。

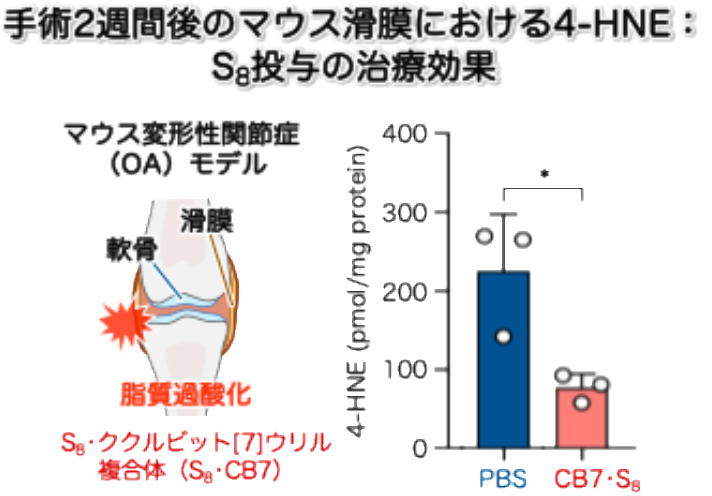

図 3.　変形性膝関節症モデルにおける S_8 の保護効果

マウス変形性膝関節症モデルでは、手術後に滑膜や軟骨を含む関節組織で脂質の酸化が進む。本研究では、S_8 を水に溶けやすくした S_8•ククルビット 7 複合体（CB7•S_8）を関節内に投与し、手術 2 週間後の滑膜を調べた。その結果、CB7•S_8 投与群では滑膜中の S_8 量が増加し、脂質過酸化マーカーである 4-HNE 量が低下した。S_8 投与が関節組織の酸化ストレスを軽減する可能性が示された。

【謝辞】

本研究は、科学研究費助成事業 学術変革領域（A）「新興硫黄生物学が拓く生命原理変革」（硫黄生物学） および国際先導研究・基盤研究（S）（A）（B）（C）・挑戦的萌芽研究（JP21H05263, JP21H05264, JP22K06893, JP22K19397, JP23K06094, JP23K20040, JP24H00063, JP24H00605 他）、AMED ムーンショット事業「ミトコンドリア先制医療」（JP21zf0127001）、JST-CREST 事業「多細胞間での時空間的な相互作用の理解を目指した技術・解析基盤の創出」（多細胞）（JPMJCR2024）等の支援を受けて実施されました。

【用語説明】

注1.　環状八硫黄（*cyclo*-octasulfur, S_8）：8 個の硫黄原子が環状につながった物質。自然界で安定に存在する代表的な硫黄の一種で、これまでは主に微生物や環境中の硫黄循環との関係で研究されてきた。本研究では、S_8 が哺乳類の体内にも存在し、細胞や組織を守る働きに関わる可能性が示された。

注2.　ミトコンドリア：細胞の中でエネルギーを作る小さな構造体で、細胞の発電所とも呼ばれる。生命活動に必要な ATP をつくる一方で、酸化ストレ

スや細胞死の調節にも深く関わっている。

注3.　脂肪滴：細胞の中で脂質を蓄える小さな構造体。単なる脂質の貯蔵場所だけでなく、脂質代謝、炎症応答、酸化ストレスへの応答などにも関わることがわかってきている。本研究では、この脂肪滴に S_8 が多く蓄積していることが明らかになった。

注4.　乳がん：乳腺にできる悪性腫瘍。乳管や小葉など、乳腺を作る細胞が異常に増えることで発生する。乳がんの進行には、がん細胞だけでなく、その周囲にある脂肪細胞、免疫細胞、血管なども関わることが知られている。

注5.　超硫黄分子（supersulfides）：硫黄原子が複数つながった構造を持つ硫黄分子の総称。反応性が高く、体内で酸化ストレスを抑え、エネルギー代謝、細胞死の調節など、さまざまな生命現象に関わることがわかってきている。

注6.　変形性膝関節症：膝関節の軟骨が、加齢、体重負荷、炎症などによってすり減ったり変性したりする病気。痛みや腫れ、膝の動かしにくさを引き起こし、高齢者に多い代表的な運動器疾患である。関節の中では、炎症や酸化ストレス、脂質の酸化、細胞死などが病気の進行に関わると考えられている。

注7.　分子カプセル：複数の芳香族骨格で囲まれた約１ナノサイズの空間を持つ水溶性のカプセル状化合物を使用。さまざまな生体分子が共存する細胞内でも S_8 のみを選択的に捕捉できる。

注8.　質量分析：標的の物質をイオンという電気を帯びた状態にし、その重さを精密に測定することで、どのような分子がどれくらい含まれているかを調べる方法。非常に少ない量の分子でも検出できるため、細胞や組織、血液、呼気などに含まれる代謝物の解析に広く用いられている。本研究では、S_8 を捕まえる分子カプセルを用いることで、細胞や組織の中にある S_8 を高感度に測定した。

注9.　ラマン顕微鏡解析：物質に光を当てたときに出る特殊な散乱光を調べることで、どのような分子が、どこにあるのかを調べる方法。分子ごとに異なる特徴的な信号（ラマンシグナル）を示すため、細胞や組織を大きく壊すことなく、特定の分子の場所を可視化できる。本研究では、S_8 に特徴的なラマンシグナルを利用して、脂肪滴や乳がん組織中の S_8 を直接検出した。

注10. フェロトーシス：脂質の酸化が過剰に進むことで起こる細胞死の一種。鉄が関わることが特徴で、従来知られていた細胞死とは異なる仕組みで起こる。がん、神経変性疾患、血流が途絶えた後に起こる組織障害、変形性関節症、炎症性疾患など、多くの病気との関連が注目されている。

【論文情報】

タイトル：Mammals produce *cyclo*-octasulfur to suppress lipid peroxidation and ferroptosis

著者：U. Barayeu*, S. Ogata, T. Takata, M. Jung, T. Matsunaga, M. Morita, T. Ida,

M. Lange, Y. Unno, S. Boushehri, P. Greicius, A. Nishimura, L. Catti, Y. Pan, T. Zhang, T. Shimizu, R. Ushioda, T. Nakabayashi, S. Asamitsu, K. Fusegawa, T. Suzuki, T. Ishida, N. Tanda, Y. Watanabe, Y. Tsuchiya, R. Yamaguchi, S. Noguchi, E. Mishima, F. Yano, M. Arisawa, D. J. Stuehr, N. Xia, H. Li, B. Moosmann, F. Gräter, C. Aponte-Santamaría, J. A. Olzmann, M. Conrad, A. van der Vliet, T. P. Dick, H. Motohashi, M. Yoshizawa & T. Akaike*
*責任著者：東北大学大学院医学系研究科　レドックス分子医学分野
国際卓越教授　赤池 孝章、国際卓越教授　Uladzimir Barayeu
掲載誌：*Science* (2026)
DOI：10.1126/science.aec5473
URL：https://doi.org/10.1126/science.aec5473

【問い合わせ先】

（研究に関すること）
東北大学大学院医学系研究科
レドックス分子医学分野
教授　赤池 孝章（あかいけ たかあき）
TEL: 022-717-8164
Email: takaaki.akaike.b4@tohoku.ac.jp

（報道に関すること）
東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室
TEL: 022-717-7891
Email: press.med@grp.tohoku.ac.jp

秋田大学広報課
TEL: 018-889-3019
Email: kouhou@jimu.akita-u.ac.jp

東京科学大学
総務企画部広報課
TEL: 03-5734-2975
Email: media@adm.isct.ac.jp