

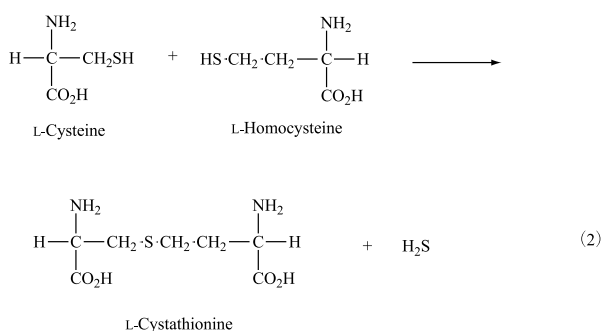
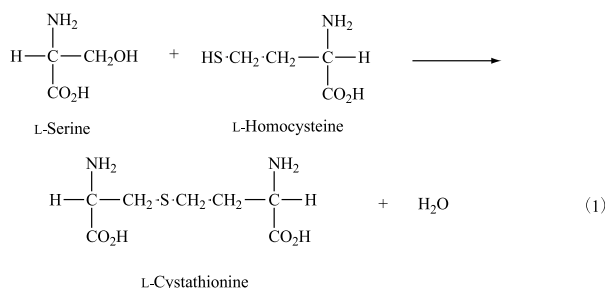
ミニレビュー

バイオフィクターとしての硫化水素

Hydrogen sulfide as a biofactor

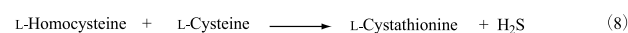
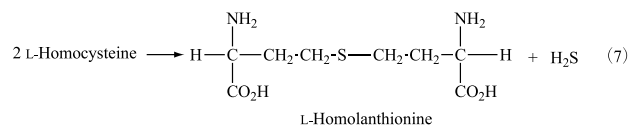
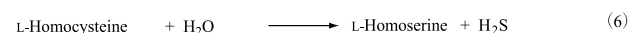
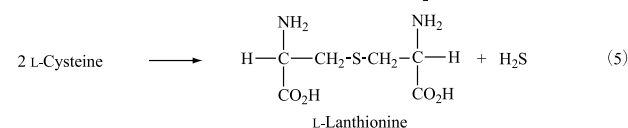
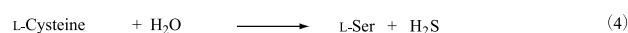
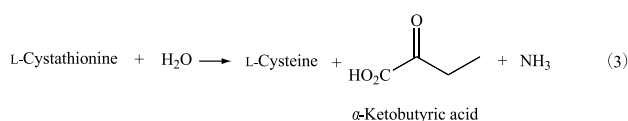
硫化水素 (H₂S) はミトコンドリア呼吸鎖のシトクロム c オキシダーゼを阻害する致死性のガスとして有名であるが、生体内では L-システイン (Cys) や L-ホモシステイン (Hcy) から B₆ 依存性のシスタチオン β-シターゼ (CBS: EC 4.2.1.22) やシスタチオン γ-リアーゼ (CSE: EC 4.4.1.1) によって合成される¹⁾²⁾。真核生物の CBS はヘムも含んでいるがヘムの機能は不明である³⁾。H₂S は内皮由来弛緩因子 (EDRF) として機能すること²⁾⁴⁾、脳で NMDA (N-メチル-D-アスパラギン酸) 受容体を介する応答を選択的に増強すること、海馬の長期増強現象を促進すること⁵⁾などが知られている。このように、H₂S は NO や CO とならんで生理的な情報伝達ガスとして注目されている。

CBS は (1) の反応を本来行い、L-セリン (Ser) と Hcy から L-シスタチオンを生成する。しかし、Ser の代わりに Cys が反応すると (2) の反応によって H₂S が発生する⁶⁾。



CBS の Cys に対する Km は Ser に対するよりも 3.5 倍大きく、またその Cys に対する Kcat は Ser に対するよりも 2.3 倍低いので、これら基質の濃度条件により生成する H₂S の量が増加することになる⁶⁾。これらアミノ酸の

生理的な濃度条件でのマウス肝臓 (Ser: 0.72 mM, Cys: 0.47 mM, Hcy: 0.58 mM) において、約 5% の L-シスタチオンが Cys 由来である⁶⁾。また、CBS の反応として知られる Cys から H₂S と Ser を生成する反応はほとんど起こらず、H₂S のほとんどが (2) の反応により生成することが明らかにされている⁶⁾。



H₂S を発生するもう一方の CSE は、(3) の反応を本来行うが、(4) ~ (8) の反応も行い、H₂S の生成は CBS の場合と同様に基質の濃度に依存する⁷⁾。生理的条件下、即ち、Hcy (10 μM)、Cys (100 μM)、L-シスタチオン (5 μM) の濃度条件では H₂S の 70% は (4) の反応で生成するが、Hcy 濃度の上昇とともに (6) と (7) の反応の寄与が増加し、高 Hcy 血症時にみられる Hcy 濃度 (200 μM) では、H₂S 生成における (6) と (7) の反応の寄与はそれぞれ 78% と 13% になると試算されている⁷⁾。即ち、生成する H₂S の 90% 以上が Hcy 由来ということになる⁷⁾。特に 2 分子の Hcy が関与する (7) の反応による H₂S 生成の増加率が大きいので、L-ホモランチオンは H₂S 発生の良い指標になる可能性がある⁷⁾。Hcy は動脈硬化の危険因子であり動脈硬化との関連で興味深い。

H₂S を発生する CBS と CES の生体内の分布について、当初 CBS は中枢神経系に、CSE は心臓血管系に存在すると思われたが、最近では多くの組織に両酵素が存在す

ることが明らかにされている。H₂S 発生における両酵素の寄与は、酵素量の比率、基質の濃度、CBS のアロステリック活性化剤である S-アデノシルメチオニンの濃度などで変化する⁸⁾。CBS と異なり CSE は Hcy の濃度の影響を大きく受けるため、Hcy 濃度が上昇すると CSE の寄与が当然増大することになる⁸⁾。

血漿中の H₂S 濃度は 10 ~ 300 μM とされてきたが、ポーラログラフを用いて測定すると 100 nM 以下であり、しかも Na₂S を血液、血漿、5% 牛血清アルブミン溶液などに添加するとすぐに消失するので、従来の報告値は高すぎるといふ指摘がある⁹⁾。ガスクロマトグラフによる測定でも脳や肝臓の H₂S 濃度は約 15 nM と報告されている¹⁰⁾。H₂S は peroxynitrite¹¹⁾、次亜塩素酸 (HOCl)¹²⁾ を消去する。これらに対する H₂S の消去活性は還元型グルタチオン (GSH) と同程度である¹¹⁾¹²⁾。LDL (低密度リポタンパク質) 中の脂質ヒドロペルオキシドも還元するという報告もある¹³⁾が、生体内の H₂S 濃度が 1 μM 以下ならばこのような抗酸化作用はあまり意味がないので、正確な測定法の出現が待たれる。

生体内の H₂S の状態については、(9) の反応での H₂S の最初の解離の pKa が 37°C で 6.76 であるので、pH7.40 の細胞内では約 20% が H₂S であり、残り 80% は HS⁻ である¹⁴⁾。(10) の反応での 2 番目の解離の pKa は 11.96 であるので、S²⁻ は生体内には事実上存在しないと考えられる¹⁴⁾。



H₂S の全身的作用に関しては、マウスを 80 ppm の H₂S に暴露すると、最初の 5 分間で酸素消費量が約 50%、炭酸ガス排出量が約 60% 低下し、また 6 時間の暴露で酸素消費量と炭酸ガス排出量の両方が約 90% も低下し、深部体温 (CBT) は室温 13°C の時に 15°C にまで低下することが報告されている¹⁵⁾。これらの変化は H₂S を除くと可逆的に回復し、後遺症は認められなかったことから、冬眠状態のように代謝回転を低下させる上での H₂S の有用性が提案されている¹⁵⁾。

H₂S の EDRF としての作用について、Yang ら⁴⁾は CSE 欠損マウス (CSE^{-/-}) と血管内皮細胞を用いて検討し、以下に述べることを報告している。CSE^{-/-} では大動脈や心臓における H₂S 産生は野生型マウス (CSE^{+/+}) より 80% も低下し、血清 H₂S 濃度は CSE^{+/+} のその濃度 (4 μM) の半分まで減少した。12 週齢で CSE^{-/-} の血圧は 135 mmHg を超え、CSE^{+/+} より 18 mmHg も高く、この変化は内皮型 NO 合成酵素 (eNOS) 欠損の場合¹⁶⁾と同程度であった。H₂S は血管平滑筋の ATP 感受性 K⁺ チャンネルを開くことで血管を弛緩させ、血圧を下げるということが知られている¹⁷⁾。そこで、CSE^{-/-} に NaHS (動物に投与する場合 H₂S ガスは不便なので水酸化ナトリウムを用いる) を静脈投与すると、収縮期

血圧が用量依存的に低下し、さらに腸間膜動脈が弛緩した。腸間膜動脈の弛緩に対する H₂S の IC₅₀ は CSE^{-/-} では 75 μM であるのに対し、CSE^{+/+} では 120 μM であり、H₂S に対する感受性が CSE^{-/-} の方が野生型よりも高かった。また、CSE の組織免疫染色により、その酵素が血管内皮細胞に局在しており、平滑筋にも微量存在していることが示された。内皮細胞を A23187 (カルシウムイオノフォア) で処理すると H₂S 濃度が増加し、その増加はカルシウムキレート剤 (BAPTA) や W7 (カルモジュリン阻害剤) で減少した。これらの結果と CSE がカルモジュリンと結合する事実から、CSE はカルモジュリンで活性調節されていることが明らかになった。内皮細胞をメタコリン (ムスカリン受容体作動薬) で処理すると H₂S レベルは 3 倍に増加するが、その増加はアトロピンや CSE の siRNA 処理によって有意に阻害された。以上のことから、Yang ら⁴⁾は、H₂S が NO と同様に EDRF の性質を示すと結論している。

病態における H₂S の役割については、マウス心臓の虚血-再灌流 (I/R) 障害において再灌流時に H₂S (50 μg/kg) が与えられると、心臓への好中球の浸潤、IL-1β 生成等による炎症反応などは減弱するとともに、ミトコンドリアの機能と構造は維持され、さらにアポトーシスは減少することが報告されている¹⁸⁾。心臓にだけ CSE を過剰発現させたトランスジェニックマウスでは心臓の H₂S 生成が倍になり、I/R 後の梗塞サイズが有意に減少したことから、H₂S は心臓の I/R 障害に対して保護的作用を有することが判明している¹⁸⁾。

ラット心臓に NaHS によるプレコンディショニング (SP) を行うと、I/R 後の梗塞サイズが小さくなることが報告されている¹⁹⁾。その機構として SP による ERK1/2 (extracellular signal regulated kinase 1/2) のリン酸化が考えられている¹⁹⁾。CSE 阻害剤が虚血プレコンディショニング (IP) による ERK1/2 の活性化を阻害したことから、H₂S が IP による ERK1/2 活性化にも寄与していることが考えられている¹⁹⁾。SP では Akt の Ser-473 のリン酸化が起き、PI3K (phosphatidylinositol 3-kinase) /Akt の阻害剤により SP の効果が抑制されたので、SP による心筋保護には PI3K/Akt 経路も関与していることが示唆されている¹⁹⁾。

その他、心臓については移植用心臓の保存に 1 μM の NaHS が有効であるという報告がある²⁰⁾。イソプロテレノール大量投与による心筋梗塞モデルでは、心臓と血漿の H₂S 濃度は対照群の 2/3 にまで低下し、また心臓の CSE 活性は対照群の 22% に低下するが、NaHS 投与により死亡率は低下したことが報告されている²¹⁾。さらに、NaHS の投与により心機能低下の防止、血漿 CPK や LDH 活性の上昇 (心筋の壊死) の低下、血漿や心臓でマロンジアルデヒド濃度の低下 (脂質過酸化の阻害) などがみられることから、H₂S の心筋保護作用が提唱されている²¹⁾。

さらに、左冠状動脈の左前下行枝を結紮する心筋梗塞モデルラットにおいて、ニンニクの主成分の S-アリルシ

ステイン (SAC) 投与により対照群に比べ死亡率と梗塞サイズが低下し、左心室で CSE の活性とタンパク量および血漿 H₂S 濃度が有意に増加したことから、SAC は H₂S を発生することにより心筋梗塞時の心臓を保護するという報告がある²²⁾。ヒト赤血球にグルコース存在下にニンニクの絞り汁を加えると GSH 依存的に H₂S が発生し、フェニルエフリンで収縮させた大動脈リングに GSH 存在下でニンニクの絞り汁を加えると弛緩すると同時に H₂S が発生し、またニンニクの成分であるジアリルトリスルフィドやジアリルジスルフィドによっても H₂S が発生するとともに弛緩が起こることから、ニンニクの心臓血管病予防効果は H₂S によるという仮説が提起されている²³⁾。

腎臓に関しては、マウス腎臓の I/R により CSE タンパク質量が 31% 増加し、同時に腎臓ホモジネートでの H₂S 生成量が増加し、血漿 H₂S 濃度も約 12 μ M から 22 μ M に有意に増加し、また血清クレアチニンと尿素濃度が著増するが、これらの変動は NaHS の投与により有意に減少することが報告されている²⁴⁾。また、ラット腎臓の I/R においてカスパーゼ-3、MAPK (mitogen activated protein kinase) の p38, ERK1/2, JNK1/2 (c-Jun NH₂-terminal kinase 1/2) などの活性化や NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) の活性化は NaHS により阻害されることが示されている²⁵⁾。以上のことより、H₂S は腎臓の I/R 障害も軽減することが提唱されている。

変わった例として、性転換手術で切除したヒト陰茎には CBS と CSE の両方が発現しており、そのホモジネートで H₂S が生成すること、NaHS や Cys はラット陰茎を勃起させ、また Cys によるラット陰茎の勃起は CSE 阻害剤で阻害されることから、H₂S にはヒトでもラットと同様の勃起効果があるという報告がある²⁶⁾。この H₂S の勃起作用は、それが当初から NO の作用を増強すると報告されている²⁾ので、この点も含めて新たな機能として注目される。

マウス睪島で CBS はわずかに発現しているが、その睪島を分離して 10 ~ 20mM のグルコースを添加すると CSE の mRNA とタンパク質の発現がともに増加することが報告されている²⁷⁾。また、高濃度のグルコースで睪島細胞はアポトーシスを起こすが、このアポトーシスは 3mM Cys や 100 μ M H₂S で阻害され、Cys によるアポトーシス阻害効果は CSE の阻害剤により減弱したことから、H₂S はグルコースの毒性から睪島を守ることが示唆されている²⁷⁾。

非肥満糖尿病マウス (NOD) では、糖尿病の発症と進展の両時点において血漿 H₂S 濃度が減少し、大動脈における Cys からの H₂S 生成が減少することが報告されている²⁸⁾。また、グアニル酸シクラーゼ阻害剤、L-NAME (NO シンターゼ阻害剤)、CSE 阻害剤はいずれも大動脈における Cys からの H₂S 生成を阻害するとともに大動脈の Cys による弛緩を阻害したことから、Cys からの H₂S 産生に NO

が関与する可能性が示唆されている²⁸⁾。

以上のような H₂S の有用性ばかりではなく、有害性の報告もある。例えば、ラット左中大脳動脈を閉塞させて 24 時間虚血状態にすると、大脳皮質に梗塞による障害が生ずるが、梗塞前に 0.18mmol/kg の NaHS を腹腔内投与すると梗塞の面積が 1.5 倍に増加するのに対し、梗塞の前に CBS 阻害剤や CSE 阻害剤を与えたりすると梗塞の面積が減少することから、H₂S は脳梗塞による障害のメディエーターであると報告されている²⁹⁾。

マウス睪島や β 細胞の細胞ラインである MIN6 細胞では CBS と CSE がともに発現しており、それらに Cys や NaHS を添加するとグルコースによるインスリンの放出は阻害され、また Cys 添加により MIN6 細胞の H₂S 濃度は増加することが報告されている³⁰⁾。また、ストレプトゾトシン糖尿病ラットにおいて、肝臓での CBS と CSE の mRNA 発現、睪島での CBS mRNA 発現、肝臓と睪島における Cys からの H₂S 生成などが増加したことより、H₂S が糖尿病時のインスリン放出を阻害する要因であると結論している報告がある³¹⁾。さらに、H₂S は脂肪細胞においてインスリンによるグルコース取り込みを阻害し、インスリン抵抗性と関係しているという報告もある³²⁾。

ラットインスリノーマ由来の INS-1E 細胞に CSE 遺伝子を導入して過剰発現させると p38 MAPK の活性化と小胞体ストレスが亢進し、それらの亢進によりアポトーシスを起こすことから、過剰の H₂S はインスリン分泌細胞に対して有毒であることも示されている³³⁾。その他、H₂S は抗炎症性物質であると同時に炎症のメディエーターにもなり、炎症性物質であると報告されている³⁴⁾。

以上のように、H₂S が生理的なシグナル伝達ガスであることはほぼ確立したと言える。今後、詳細な H₂S の発生機構、臓器特異性を含む作用機構、各組織での正確な濃度とその代謝物などが解明されることが期待される。それと同時に H₂S 発生剤と阻害剤の臨床応用³⁵⁾、シクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) 阻害剤に H₂S を放出する置換基を導入した新規抗炎症薬の臨床応用³⁶⁾などへの期待が広がっている。

Key words : EDRF, hydrogen sulfide, homocysteine, cystathionine β -synthase, cystathionine γ -lyase

¹Division of Medical Biochemistry, Faculty of Medicine, Tottori University

²Department of Food Science & Nutrition, Nara Women's University

Ikuyo Ichi¹, Tatsuya Matsura¹, Shosuke Kojo²

¹鳥取大学医学部

²奈良女子大学食物栄養学科

市 育代¹, 松浦 達也¹, 小城 勝相²

文 献

- 1) Stipanuk MH, Beck PW (1982) Characterization of the enzymic capacity for cysteine desulphhydration in liver and kidney of the rat. *Biochem J* **206**, 267-277
- 2) Hosoki R, Matsuki N, Kimura H (1997) The possible role of hydrogen sulfide as an endogenous smooth muscle relaxant in synergy with nitric oxide. *Biochem Biophys Res Comm* **237**, 527-531
- 3) Kery V, Bukovska G, Kraus JP (1994) Transsulfuration depends on heme in addition to pyridoxal 5'-phosphate. Cystathionine β -synthase is a heme protein. *J Biol Chem* **269**, 25283-25288
- 4) Yang G, Wu L, Jiang B, Yang W, Qi J, Cao K, Meng Q, Mustafa AK, Mu W, Zhang S, Snyder SH, Wang R (2008) H₂S as a physiologic vasorelaxant: Hypertension in mice with deletion of cystathionine γ -lyase. *Science* **322**, 587-590
- 5) Abe K, Kimura H (1996) The possible role of hydrogen sulfide as an endogenous neuromodulator. *J Neurosci* **16**, 1066-1071
- 6) Chen X, Jhee K-H, Kruger WD (2004) Production of the neuromodulator H₂S by cystathionine β -synthase via the condensation of cysteine and homocysteine. *J Biol Chem* **279**, 52082-52086
- 7) Chiku T, Padovani D, Zhu W, Singh S, Vitvitsky V, Banerjee R (2009) H₂S biogenesis by human cystathionine γ -lyase leads to the novel sulfur metabolites lantionine and homolantionine and is responsive to the grade of hyperhomocysteinemia. *J Biol Chem* **284**, 11601-11612
- 8) Singh S, Padovani D, Leslie RA, Chiku T, Banerjee R (2009) The relative contribution of cystathionine β -synthase and γ -cystathionase to H₂S biogenesis via alternative transsulfuration reactions. *J Biol Chem* **284**, in press (DOI: 10.1074/jbc.M109.010868).
- 9) Whitfield NL, Kreimier EL, Verdial FC, Skovgaard N, Olson KR (2008) Reappraisal of H₂S/sulfide concentration in vertebrate blood and its potential significance in ischemic preconditioning and vascular signaling. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* **294**, R1930-R1937
- 10) Furne J, Saeed A, Levitt MD (2008) Whole tissue hydrogen sulfide concentrations are orders of magnitude lower than presently accepted values. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* **295**, R1479-R1485
- 11) Whiteman M, Armstrong JS, Chu SH, Jia-Ling S, Wong B-S, Cheung NS, Halliwell B, Moore PK (2004) The novel neuromodulator hydrogen sulfide: an endogenous peroxynitrite 'scavenger'? *J Neurochem* **90**, 765-768
- 12) Whiteman M, Cheung NS, Zhu Y-Z, Chu SH, Siau JL, Wong BS, Armstrong JS, Moore PK (2005) Hydrogen sulfide: a novel inhibitor of hypochlorous acid-mediated oxidative damage in the brain? *Biochem Biophys Res Comm* **326**, 794-798
- 13) Muellner MK, Schreier SM, Laggner H, Hermann M, Esterbauer H, Exner M, Gmeiner BMK, Kapioyis S (2009) Hydrogen sulfide destroys lipid hydroperoxides in oxidized LDL. *Biochem J* **420**, 277-281
- 14) Dombkowski RA, Russell MJ, Olson KR (2004) Hydrogen sulfide as an endogenous regulator of vascular smooth muscle tone in trout. *Am J Physiol* **286**, R678-R685
- 15) Blackstone E, Morrison M, Roth MB (2005) H₂S induces a suspended animation-like state in mice. *Science* **308**, 518
- 16) Shesely EG, Maeda N, Kim H-S, Desai KM, Krege JH, Laubach VE, Sherman PA, Sessa WC, Smithies O (1996) Elevated blood pressure in mice lacking endothelial nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci USA* **93**, 13176-13181
- 17) Zhao W, Zhang J, Lu Y, Wang R (2001) The vasorelaxant effect of H₂S as a novel endogenous K_{ATP} channel opener. *EMBO J* **20**, 6008-6016
- 18) Elrod JW, Calvert JW, Morrison J, Doeller JE, Kraus DW, Tao L, Jiao X, Scalia R, Kiss L, Szabo C, Kimura H, Chow C-W, Lefer DJ (2007) Hydrogen sulfide attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury by preservation of mitochondrial function. *Proc Natl Acad Sci USA* **104**, 15560-15565
- 19) Hu Y, Chen X, Pan T-T, Neo KL, Lee SW, Khin ESW, Moore PK, Bian J-S (2008) Cardioprotection induced by hydrogen sulfide preconditioning involves activation of ERK and PI3K/Akt pathways. *Pflugers Arch* **455**, 607-616
- 20) Hu X, Li T, Bi S, Jin Z, Zhou G, Bai C, Li L, Cui Q, Liu W (2007) Possible role of hydrogen sulfide on the preservation of donor rat hearts. *Transplant Proc* **39**, 3024-3029
- 21) Geng B, Chang L, Pan C, Qi Y, Zhao J, Pang Y, Du J, Tang C (2004) Endogenous hydrogen sulfide regulation of myocardial injury induced by isoproterenol. *Biochem Biophys Res Comm* **318**, 756-763
- 22) Chuah SC, Moore PK, Zhu YZ (2007) S-allylcysteine mediates cardioprotection in an acute myocardial infarction rat model via a hydrogen sulfide-mediated pathway. *Am J Physiol* **293**, H2693-2701
- 23) Benavides GA, Squadrito GL, Mills RW, Patel HD, Isbell TS, Patel RP, Darley-Usmar VM, Doeller JE, Kraus DW (2007) Hydrogen sulfide mediates the vasoactivity of garlic. *Proc Natl Acad Sci USA* **104**, 17977-17982
- 24) Tripatara P, Patel NSA, Brancaleone V, Renshaw D, Rocha J, Sepodes B, Mota-Filipe H, M. Perretti, C. Thiemeermann (2009) Characterization of cystathionine gamma-lyase/hydrogen sulphide pathway in ischaemia/reperfusion injury of the mouse kidney: An *in vivo* study. *Eur J Pharmacol* **606**, 205-209
- 25) Tripatara P, Patel NSA, Collino M, Gallicchio M, Kieswich J, Castiglia S, Benetti E, Stewart KN, Brown PAJ, Yaqoob MM, Fantozzi R, Thiemeermann C (2008) Generation of endogenous hydrogen sulfide by cystathionine γ -lyase limits renal ischemia/reperfusion injury and dysfunction. *Lab Invest* **88**, 1038-1048
- 26) Bianca R d d V, Sorrentino R, Maffia P, Mirone V, Imbimbo C, Fusco F, Palma RD, Ignarro LJ, Cirino G (2009) Hydrogen sulfide as a mediator of human corpus cavernosum smooth-muscle relaxation. *Proc Natl Acad Sci USA* **106**, 4513-4518
- 27) Kaneko Y, Kimura T, Taniguchi S, Souma M, Kojima Y, Kimura Y, Kimura H, Niki I, (2009) Glucose-induced production of hydrogen sulfide may protect the pancreatic beta-cells from apoptotic cell death by high glucose. *FEBS Lett* **583**, 377-382
- 28) Brancaleone V, Roviezzo F, Vellecco V, De Gruttola L, Bucci M, Cirino G (2008) Biosynthesis of H₂S is impaired in non-obese diabetic (NOD) mice. *Br J Pharmacol* **155**, 673-680
- 29) Qu K, Chen CPLH, Halliwell B, Moore PK, Wong P T-H (2006) Hydrogen sulfide is a mediator of cerebral ischemic damage. *Stroke* **37**, 889-893
- 30) Kaneko Y, Kimura Y, Kimura H, Niki I (2006) L-Cysteine inhibits in-

- sulin release from the pancreatic β -cell. Possible involvement of metabolic production of hydrogen sulfide, a novel gasotransmitter. *Diabetes* **55**, 1391-1397
- 31) Yusuf M, Huat BTK, Hsu A, Whiteman M, Bhatia M, Moore PK (2005) Streptozotocin-induced diabetes in the rat is associated with enhanced tissue hydrogen sulfide biosynthesis. *Biochem Biophys Res Comm* **333**, 1146-1152
- 32) Feng X, Chen Y, Zhao J, Tang C, Jiang Z, Geng B (2009) Hydrogen sulfide from adipose tissue is a novel insulin resistance regulator. *Biochem Biophys Res Comm* **380**, 153-159
- 33) Yang G, Yang W, Wu L, Wang R (2007) H₂S, endoplasmic reticulum stress, and apoptosis of insulin-secreting beta cells. *J Biol Chem* **281**, 16567-16576
- 34) 総説として, Li L, Hsu A, Moore PK (2009) Actions and interactions of nitric oxide, carbon monoxide and hydrogen sulfide in the cardiovascular system and in inflammation- a tale of three gases! *Pharmacol Ther* in press (DOI:10.1016/j.pharmthera.2009.05.005)
- 35) Szabo C (2007) Hydrogen sulphide and its therapeutic potential. *Nat Rev Drug Discov* **6**, 917-935
- 36) Wallace JL (2007) Hydrogen sulfide-releasing anti-inflammatory drugs. *Trends Pharmacol Sci* **28**, 501-505