

令和元年6月7日現在

機関番号：11301

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2014～2018

課題番号：26111008

研究課題名(和文)ポリサルファ代謝系を介する新しい抗酸化ストレス制御機構の解明

研究課題名(英文)Polysulfur metabolome and regulation of anti-oxidative stress responses

研究代表者

赤池 孝章(Akaike, Takaaki)

東北大学・医学系研究科・教授

研究者番号：20231798

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 85,100,000円

研究成果の概要(和文)：ポリルスフィドはシステインのチオール基に過剰にイオウ原子が付加した活性イオウ分子種であり、タンパク質中にも豊富に含まれている。本研究ではシステイニル-tRNA合成酵素(CARS)による翻訳に共役したタンパク質ポリルスフィド化のメカニズムとその生理機能について解析を行った。大腸菌や哺乳類などの各種生物のCARSはシステインパールスフィド合成活性を有し、翻訳に共役したタンパク質ポリルスフィド化に関わることが示された。また、CARSによるタンパク質ポリルスフィド化は、ミトコンドリア機能などの細胞機能制御に重要な役割を果たしていることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、システインに過剰にイオウ原子が付加したシステインパールスフィドをはじめとする活性イオウ分子種が、生体内で様々なレベルで生成され、タンパク質機能制御やエネルギー産生に関与することが明らかとなった。本研究成果は、タンパク質科学、エネルギー代謝、細胞生物学、老・寿命と各種疾病の分子病態論など基礎生物学から医学・臨床科学に至る多彩な分野へ革新的な波及効果をもたらすことが期待される。

研究成果の概要(英文)：Polysulfides is reactive persulfide species which have extra sulfur atoms in cysteine thiol and cellular proteins contain polysulfides abundantly (protein polysulfuration). In this study, we investigated the translation-coupled mechanism of protein polysulfidation mediated by cysteinyl-tRNA synthetase (CARS) and its biological functions. CARSs from various biological species including bacteria and mammals are found to have cysteine persulfide-producing activity and to be critically involved in protein polysulfuration. Protein polysulfuration is suggested to play important roles in the regulation of cellular function such as mitochondrial morphogenesis.

研究分野：生化学・ケミカルバイオロジー

キーワード：活性酸素 代謝 ケミカルバイオロジー メタボローム 抗酸化

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

生体内で過剰に産生される活性酸素は、酸化ストレスをもたらす感染・炎症をはじめとする様々な疾患病態に関わることが知られている。一方で最近、活性酸素が多彩な細胞機能変化に関わる細胞内シグナルとして機能していることが分かってきた。活性酸素のシグナル伝達と制御にはセンサータンパク質中のシステイン残基や、グルタチオンをはじめとしたシステイン含有低分子抗酸化化合物が主要な役割を担っている。研究代表者らは、活性酸素と一酸化窒素(NO)により生成する 8-ニトロ-cGMP のユニークなシグナル伝達機能を世界に先駆けて報告した(Nature Chem Biol, 2007)。8-ニトロ-cGMP は、細胞内の酸化ストレスセンサータンパク質のシステインチオール基と反応して、cGMP 付加反応(タンパク質 S-グアニル化)することにより、酸化還元(レドックス)シグナル伝達経路の主要な内因性リガンドとして機能している。また、8-ニトロ-cGMP の代謝およびシグナル機能制御にシステイン代謝経路が関わることを見出し(Nature Chem Biol, 2012)、その制御因子の実体として、チオール基に過剰にイオウ原子が付加したシステインポリスルフィド(CysS-(S)n-H)をはじめとする活性イオウ分子種が示唆された。ポリスルフィドはタンパク質中のシステイン残基にも存在しており(ポリサルファ化タンパク質)、過イオウ(ポリサルファ)化は、活性酸素シグナルのユニークなレドックスシグナル記号(コード)として機能していると考えられた。しかしながら、活性イオウ分子は高い求核性と抗酸化活性を有し化学的に不安定なために検出・定量が困難であり、活性イオウ分子(ポリスルフィド)の生体内レベルや動態、生理機能については不明であった。

2. 研究の目的

酸化ストレスが活性酸素(reactive oxygen species, ROS)によるシグナル制御異常として理解されるようになってきた。最近我々は、ROS シグナルのセカンドメッセンジャーである 8-ニトロ-cGMP の代謝制御に、システインポリスルフィドなどの新規イオウ代謝物が関わることを、メタボローム解析手法(ポリサルファメタボローム)を駆使して明らかにした。本研究では、次世代型チオールバイオロジーの新しい原理と方法論を駆使し、ポリサルファ代謝系の生理機能を抗酸化ストレス応答とその制御という視点から解析し、ROS・活性イオウ分子種を基盤とした酸素リモデリングの制御機構の全貌の解明を目指した。

3. 研究の方法

(1) 生体内ポリスルフィドを検出・定量する方法として、液体クロマトグラフィー-質量分析計(LC-MS/MS)を用いた特異的・高感度なポリスルフィド解析系の構築を行った。化学的に不安定な生体内ポリスルフィドを安定化する親電子性アルキル化剤、および、システインポリスルフィドをはじめとした各種ポリスルフィド 30 種類以上の安定同位体標識標準標品を用いて、高感度かつ高精度のポリスルフィド定量法を構築した。この定量系を用いて、各種培養細胞、ヒトおよびマウスの組織・血液などの生体試料中のポリスルフィドレベル測定および活性酸素・酸化ストレスによる生成動態変化の解析を行った。また、ポリスルフィドを特異的に検出する蛍光プローブ(SSP2 および SSP4)を用いた細胞内活性イオウ分子種の蛍光イメージング解析法を開発し、細胞内ポリスルフィド動態解析におけるその有用性の検証を行った。

(2) 細胞内システインポリスルフィドの抗酸化機能を明らかにするために、過酸化水素処理による細胞死についてポリスルフィドレベルの異なる各種細胞で比較解析を行った。また、活性酸素シグナル伝達における二次メッセンジャーである 8-ニトロ-cGMP と活性ポリスルフィドとの反応を詳細に解析し、活性酸素シグナル制御における活性イオウ分子の役割を解析した。

(3) ポリスルフィド化されたタンパク質の特異的検出法として、ポリスルフィドと PEG マレイミド化ビオチンの反応を基にポリスルフィド化タンパク質を検出する PEG-maleimide labeling gel shift assay (PMSA) 法を開発し細胞ライセートをはじめとする生体試料中のポリスルフィド化タンパク質の検出を行った。

(4) 生体内活性イオウ分子種生成機構を明らかにするために、イオウ代謝関連酵素であり 8-ニトロ-cGMP の代謝に関わることが示唆されているシスタチオニン β-シターゼ(CBS)およびシスタチオニン γ-リアーゼ(CSE)について、ノックダウン・過剰発現した細胞における各種ポリスルフィドレベルを上記測定法により解析した。また、各種組換えタンパク質や培養細胞・組織を用いて、CBS や CSE 以外の新規活性イオウ分子種生成系の探索を行った。

4. 研究成果

(1) 高感度 LC-MS/MS と安定同位体標識標準標品を用いたポリスルフィド化合物の検出・定量システムを確立し、生体試料中の各種ポリスルフィド化合物の高感度で精緻な定量解析が可能となった。この解析システムを用いることにより、培養細胞や各種組織、血液(ヒトおよびマウス)中に各種ポリスルフィドが様々なレベルで存在し、中でもグルタチオンポリスルフィドが最も高濃度(100 μM 以上)で存在することが分かった。また、CBS および CSE をノックダウンした培養細胞ライセート等を用いた実験により、生体内ポリスルフィド生成への CBS および CSE の関与が示された(Ida et al, PNAS, 2014)。また、ポリサルファ特異的蛍光プローブ(SSP2 および SSP4)を用いた細胞内活性イオウ分子イメージング解析では、ヒト肺がん A549 細胞をはじめとする各種細胞において、蛍光イメージングの結果と上記 LC-MS/MS 解析で測定された細胞内ポリスルフィドレベルに相関が確認され、本イメージング解析法のポリスルフィド動態解析における有用性が示された(Chen et al, Angew Chem, 2015)。

(2) 活性ポリスルフィドと過酸化水素の反応を解析した結果、活性ポリスルフィドが過酸化水素の強力な消去活性を有することが示された。CSE の過剰発現によりポリスルフィドレベルの増加した A549 細胞では、過酸化水素処理による細胞死が有意に減少し、ポリスルフィドが細胞内抗酸化因子として機能していることが明らかになった。また、活性ポリスルフィドは細胞内において 8-ニトロ-cGMP を 8-SH-cGMP へと代謝・分解することにより、活性酸素シグナルの制御因子としていることが明らかになった(Ida et al, PNAS, 2014)。

(3) ポリサルファ化タンパク質を特異的に検出するシアノ化ビオチンを用いた Tag-Switch-Tag 法を開発し、ポリサルファプロテオミクス解析法を構築した。本解析法による A549 細胞ライセートの解析では、40 種類以上のポリサルファ化タンパク質を同定し、細胞内の様々なタンパク質がポリサルファ化されていることが示された(Ida et al, PNAS, 2014)。さらに、タンパク質のポリサルファ化レベルを詳細かつ簡便に解析できる PMSA 法を開発し各種組換えタンパク質および細胞内タンパク質の解析を行った結果、ポリサルファ化はタンパク質中の特定のシステイン残基に起こり、酵素活性などのタンパク質機能やタンパク質構造の維持に重要な役割を果たしていることが示唆された(Jung et al, Biochem Biophys Res Commun, 2016)。

(4) 新しい生体内活性イオウ分子種産生系として、タンパク質翻訳と共役したシステイン-tRNA 合成酵素(CARS)によるシステインパースルフィド産生(システインパースルフィド合成酵素, CPERS)を明らかにした。CARS/CPERS は、システインを基質としてシステインパースルフィドを生成し、タンパク質翻訳と共役的にタンパク質ポリスルフィド化に主要な役割を果たしていることが分かった。さらに、CARS のノックアウト・ノックダウン細胞の解析から、CARS/CPERS によるシステインポリスルフィド産生がミトコンドリア機能制御に関わることが示唆された(Akaike et al, Nat Commun, 2017)。

(5) CARS/CPERS によるイオウ代謝プロファイルを詳細に解析した結果、CARS/CPERS により生成されるパースルフィドは電子伝達系から電子を授受し、硫化水素(H₂S)へと代謝・還元することが示唆された(Akaike et al, Nat Commun, 2017)。さらに、イオウ代謝産物である H₂S の代謝経路として SQR (sulfide:quinone oxidoreductase)によるプロトン供与を介したミトコンドリア膜電位形成が認められ、ミトコンドリアの電子伝達およびエネルギー産生における活性ポリスルフィドおよびイオウ代謝経路の関与が示唆された(論文投稿中)。

以上より、生体内で産生されるシステインポリスルフィドは、主要な細胞内抗酸化因子として機能するとともに細胞機能変化および機能維持に重要な役割を果たしていることが示された。また、ヒト疾患におけるポリスルフィドレベルの変化も分かってきており(Kyogoku et al, J Allergy Clin Immunol, 2019; Kunikata et al, Sci Rep, 2017; Numakura et al, Thorax, 2017)、本研究の成果は、酸化ストレスに関連した各種疾患の予防・治療法開発の基盤となることが期待される。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 92 件)

1. Akiyama M, Unoki T, Shinkai Y, Ishii I, Ida T, Akaike T, Yamamoto M, Kumagai Y. Environmental Electrophile-mediated Toxicity in mice lacking Nrf2, CSE, or both. **Environmental Health Perspectives**, 2019, in press . 査読有 .
2. Rudyk O, Rowan A, Pryszyzhna O, Krasemann S, Hartmann K, Zhang M, Shah MA, Ruppert C, Weiss A, Schermuly RT, Ida T, Akaike T, Zhao L, Eaton P. Oxidation of PKGI mediates an endogenous adaptation to pulmonary hypertension. **Proc Natl Acad Sci USA**, 2019, in press . 査読有 .
3. Zhang T, Ono K, Tsutsuki H, Ihara H, Islam W, Akaike T, Sawa T. Enhanced cellular polysulfides negatively regulate TLR4 signaling and mitigate lethal endotoxin shock. **Cell Chem Biol**, 2019, in press . 査読有 . DOI: 10.1016/j.chembiol.2019.02.003.
4. Kyogoku Y, Sugiura H, Ichikawa T, Numakura T, Koarai A, Yamada M, Fujino N, Tojo Y, Onodera K, Tanaka R, Sato K, Sano H, Yamanaka S, Itakura K, Mitsune A, Tamada T, Akaike T, Ichinose M. Nitrosative stress in asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap. **J Allergy Clin Immunol**, pii: S0091-6749(19)30609-8 (2019) . 査読有 . DOI: 10.1016/j.jaci.2019.04.023.
5. Hamid HA, Tanaka A, Ida T, Nishimura A, Matsunaga T, Fujii S, Morita M, Sawa T, Fukuto JM, Nagy P, Tsutsumi R, Motohashi H, Ihara H, Akaike T. Polysulfide stabilization by tyrosine and hydroxyphenyl-containing derivatives that is important for a reactive sulfur metabolomics analysis. **Redox Biol** 21:101096 (2019) . 査読有 . DOI: 10.1016/j.redox.2019.101096.
6. Fujii S, Sawa T, Motohashi H, Akaike T. Persulfide synthases that are functionally coupled with translation mediate sulfur respiration in mammalian cells. **Br J Pharmacol** 176:607-615 (2019) . 査読有 . DOI: 10.1111/bph.14356.
7. Bogdándi V, Ida T, Sutton TR, Bianco C, Ditrói T, Koster G, Henthorn HA, Minnion M, Toscano JP, van der Vliet A, Pluth MD, Feelisch M, Fukuto JM, Akaike T, Nagy P. Speciation of reactive

- sulfur species and their reactions with alkylating agents: do we have any clue about what is present inside the cell? **Br J Pharmacol** 176:646-670 (2019) . 査読有 . DOI: 10.1111/bph.14394.
8. Bianco CL, Akaike T, Ida T, Nagy P, Bogdándi V, Toscano JP, Kumagai Y, Henderson CF, Goddu RN, Lin J, Fukuto JM. The reaction of hydrogen sulfide with disulfides: formation of a stable trisulfide and implications for biological systems. **Br J Pharmacol** 176:671-683 (2019) . 査読有 . DOI: 10.1111/bph.14372.
 9. Khan S, Fujii S, Matsunaga T, Nishimura A, Ono K, Ida T, Ahmed KA, Okamoto T, Tsutsuki H, Sawa T, Akaike T. Reactive Persulfides from Salmonella Typhimurium Downregulate Autophagy-Mediated Innate Immunity in Macrophages by Inhibiting Electrophilic Signaling. **Cell Chem Biol** 25:1403-1413.e4 (2018) . 査読有 . DOI: 10.1016/j.chembiol.2018.08.007.
 10. Nishimura A, Shimauchi T, Tanaka T, Shimoda K, Toyama T, Kitajima N, Ishikawa T, Shindo N, Numaga-Tomita T, Yasuda S, Sato Y, Kuwahara K, Kumagai Y, Akaike T, Ide T, Ojida A, Mori Y, Nishida M. Hypoxia-induced interaction of filamin with Drp1 causes mitochondrial hyperfission-associated myocardial senescence. **Sci Signal** 11(556):pii:eaat5185 (2018) . 査読有 . DOI: 10.1126/scisignal.aat5185.
 11. Heppner DE, Hristova M, Ida T, Mijuskovic A, Dustin CM, Bogdándi V, Fukuto JM, Dick TP, Nagy P, Li J, Akaike T, van der Vliet A. Cysteine perthiosulfenic acid (Cys-SSOH): A novel intermediate in thiol-based redox signaling? **Redox Biol** 14:379-385 (2018) . 査読有 . DOI: 10.1016/j.redox.2017.10.006.
 12. Numakura T, Sugiura H, Akaike T, Ida T, Fujii S, Koarai A, Yamada M, Onodera K, Hashimoto Y, Tanaka R, Sato K, Shishikura Y, Hirano T, Yanagisawa S, Fujino N, Okazaki T, Tamada T, Hoshikawa Y, Okada Y, Ichinose M. Production of reactive persulfide species in chronic obstructive pulmonary disease. **Thorax** 72:1074-1083 (2017) . 査読有 . DOI: 10.1136/thoraxjnl-2016-209359.
 13. Akaike T, Ida T, Wei FY, Nishida M, Kumagai Y, Alam MM, Ihara H, Sawa T, Matsunaga T, Kasamatsu S, Nishimura A, Morita M, Tomizawa K, Nishimura A, Watanabe S, Inaba K, Shima H, Tanuma N, Jung M, Fujii S, Watanabe Y, Ohmuraya M, Nagy P, Feelisch M, Fukuto J, Motohashi H. CysteinyI-tRNA synthetase governs cysteine polysulfidation and mitochondrial bioenergetics. **Nat Commun** 8:1177 (2017) . 査読有 . DOI: 10.1038/s41467-017-01311-y.
 14. Alvarez L, Bianco CL, Toscano JP, Lin J, Akaike T, Fukuto J. Chemical Biology of Hydropersulfides and Related Species: Possible Roles in Cellular Protection and Redox Signaling. **Antioxid Redox Signal** 27:622-633 (2017) . 査読有 . DOI: 10.1089/ars.2017.7081.
 15. Ono K, Jung M, Zhang T, Tsutsuki H, Sezaki H, Ihara H, Wei FY, Tomizawa K, Akaike T, Sawa T. Synthesis of L-cysteine derivatives containing stable sulfur isotopes and application of this synthesis to reactive sulfur metabolome. **Free Radic Biol Med** 106:69-79 (2017) . 査読有 . DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.02.023.
 16. Takahashi N, Wei FY, Watanabe S, Hirayama M, Ohuchi Y, Fujimura A, Kaitsuka T, Ishii I, Sawa T, Nakayama H, Akaike T, Tomizawa K. Reactive sulfur species regulate tRNA methylthiolation and contribute to insulin secretion. **Nucleic Acids Res** 45:435-445 (2017) . 査読有 . DOI: 10.1093/nar/gkw745.
 17. Jung M, Kasamatsu S, Matsunaga T, Akashi S, Ono K, Nishimura A, Morita M, Abdul Hamid H, Fujii S, Kitamura H, Sawa T, Ida T, Motohashi H, Akaike T. Protein polysulfidation-dependent persulfide dioxygenase activity of ethylmalonic encephalopathy protein 1. **Biochem Biophys Res Commun** 480:180-186 (2016) . 査読有 . DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.10.022.
 18. Millikin R, Bianco CL, White C, Saund SS, Henriquez S, Sosa V, Akaike T, Kumagai Y, Soeda S, Toscano, Lin J, Fukuto JM. The chemical biology of protein hydropersulfides: Studies of a possible protective function of biological hydropersulfide generation. **Free Radic Biol Med** 97:136-147 (2016) . 査読有 . DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.05.013.
 19. Akashi S, Ahmed KA, Sawa T, Ono K, Tsutsuki H, Burgoyne JR, Ida T, Horio E, Prysyzhna O, Oike Y, Rahaman MM, Eaton P, Fujii S, Akaike T. Persistent Activation of cGMP-Dependent Protein Kinase by a Nitrated Cyclic Nucleotide via Site Specific Protein S-Guanylation. **Biochemistry** 55:751-761 (2016) . 査読有 . DOI: 10.1021/acs.biochem.5b00774.
 20. Chen W, Rosser EW, Matsunaga T, Pacheco A, Akaike T, Xian M. The development of fluorescent probes for visualizing intracellular hydrogen polysulfides. **Angew Chem Int Ed Engl** 54:13961-13965 (2015) . 査読有 . DOI: 10.1002/anie.201506887.
 21. Honda K, Yamada N, Yoshida R, Ihara H, Sawa T, Akaike T, Iwai S. 8-Mercapto-Cyclic GMP Mediates Hydrogen Sulfide-Induced Stomatal Closure in Arabidopsis. **Plant Cell Physiol** 56(8):1481-9 (2015) . 査読有 . DOI: 10.1093/pcp/pcv069.
 22. Ono K, Akaike T, Sawa T, Kumagai Y, Wink DA, Tantillo DJ, Hobbs AJ, Nagy P, Xian M, Lin J, Fukuto JM. Redox chemistry and chemical biology of H₂S, hydropersulfides, and derived species: implications of their possible biological activity and utility. **Free Radic Biol Med** 77:82-94 (2014) . 査読有 . DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2014.09.007.

23. Ida T, Sawa T, Ihara H, Tsuchiya Y, Watanabe Y, Kumagai Y, Suematsu M, Motohashi H, Fujii S, Matsunaga T, Yamamoto M, Ono K, Devarie-Baez NO, Xian M, Fukuto JM, Akaike T. Reactive cysteine persulfides and S-polythiolation regulate oxidative stress and redox signaling. **Proc Natl Acad Sci USA** 111:7606-7611 (2014). 査読有. DOI: 10.1073/pnas.1321232111.
24. Khan S, Rahman HN, Okamoto T, Matsunaga T, Fujiwara Y, Sawa T, Yoshitake J, Ono K, Ahmed KA, Rahaman MM, Oyama K, Takeya M, Ida T, Kawamura Y, Fujii S, Akaike T. Promotion of atherosclerosis by *Helicobacter cinaedi* infection that involves macrophage-driven proinflammatory responses. **Sci Rep** 4:4680 (2014). 査読有. DOI: 10.1038/srep04680.

(学会発表) (計 69 件)

1. Akaike T. Cysteine persulfide synthases mediate sulfur respiration and energy metabolism (招待講演). **The Kick-off Symposium of Advanced Graduate Program for Future Medicine and Health Care**. 2019 年
2. Akaike T. Translation-coupled persulfide synthases (PERSs) involved critically in sulfur respiration and energy metabolism(招待講演). **10th International Conference on the Biology, Chemistry and Therapeutic Applications of Nitric Oxide**. 2018 年
3. Akaike T. Persulfide synthase coupled with translation mediates sulfur respiration in mammals (招待講演). **KCL Redox Biology & Medicine Symposium**. 2018 年
4. Akaike T. Cysteine persulfide synthases coupled with translation mediate sulfur respiration and redox signaling (招待講演). **The 43rd FEBS Congress**. 2018 年
5. Akaike T. CysteinyI-tRNA synthetase (CARS) controls endogenous hydropersulfide production and mitochondrial respiration (招待講演). **The 19th biennial meeting for the Society for Free Radical Research International (SFRI)**. 2018 年
6. Akaike T, 他. Sulfur respiration in mammals and its implication for tumor biology (招待講演). **The Cold Spring Harbor Asia Conference on Cancer & Metabolism**. 2018 年
7. Akaike T, 他. Moonlighting functions of cysteinyI-tRNA synthetase: Cysteine hydropersulfide production and regulation of mitochondrial biogenesis and bioenergetics. **SfRBM 2017 - 24th Annual Meeting of the Society for Redox Biology and Medicine**. 2017 年
8. Akaike T. CysteinyI-tRNA synthetase governs endogenous hydropersulfide production and mediates mitochondrial functions and bioenergetics. **AARS2017: IUBMB Focused Meeting on Aminoacyl-tRNA Synthetase**. 2017 年
9. Akaike T. Discovery of a novel persulfide synthase that mediates mitochondrial sulfur respiration (招待講演). **2nd Karolinska-Tohoku Joint Symposium on Medical Sciences**. 2017 年
10. Akaike T. CysteinyI-tRNA synthetase (CARS) controls endogenous hydropersulfide production and mediates mitochondrial functions and bioenergetics (招待講演). **S-Bio 2017: Plant and Human Sulfur Biology Conference 2017**. 2017 年
11. Akaike T. Cysteine polysulfidation governed by cysteinyI-tRNA synthetase (CARSs) (招待講演). **Se2017 - 200 Years of Selenium Research (The 11th International Symposium on Selenium in Biology and Medicine and The 5th International Conference on Selenium in the Environment and Human Health)**. 2017 年
12. Akaike T. Persulfide regulation of mitochondrial number and function (招待講演). **The 2017 NO Gordon Research Conference**. 2017 年
13. Akaike T. CysteinyI-tRNA synthetase controls protein polysulfidation and mitochondrial functions (招待講演). **The 2016 Thiol-Based Redox Regulation & Signaling Gordon Research Conference**. 2016 年
14. Akaike T. Cysteine transfer RNA synthetases moonlighting as novel cysteine persulfide synthases (CPERSs) (招待講演). **The 9th International Conference on the Biology, Chemistry, and Therapeutic Applications of Nitric Oxide**. 2016 年
15. Akaike T. Polysulfides and redox signaling (招待講演). **The 2016 Oxygen Radicals Gordon Research Conference**. 2016 年
16. 赤池孝章. 細菌感染における酸化ストレスシグナル制御と感染防御論 (招待講演). **平成 27 年度 学校法人北里研究所 第 25 回学会受賞者特別講演会**. 2015 年
17. Akaike T. Protein-bound reactive sulfur species and its translational biosynthesis: potential implication for oxidative stress and tumor biology (招待講演). **The 46th International Symposium of The Princess Takamatsu Cancer Research Fund**. 2015 年
18. 赤池孝章. 活性酸素のシグナル伝達機構の解明 (学会受賞講演). **第 68 回日本酸化ストレス学会学術集会**. 2015 年
19. 赤池孝章. 細菌感染における酸化ストレスシグナル制御と感染防御論 (浅川賞受賞講演). **第 88 回日本細菌学会総会**. 2015 年
20. Akaike T. Redox-active cysteine polysulfide modulates NO and electrophilic protein modification (招待講演). **The 2015 Nitric Oxide Gordon Research Conference**. 2015 年

(図書) (計 36 件)

1. 澤 智裕、赤池孝章. 羊土社. 実験医学増刊「レドックス疾患学」. 活性イオウによる生体防御応答、エネルギー代謝と寿命制御. 2018、Vol.36, pp.649-655
2. 本橋ほづみ、赤池孝章、内田浩二、末松 誠. 羊土社. 実験医学増刊「レドックス疾患学」. 概論レドックス疾患学:レドックス制御の破綻による病態と新たな疾患概念. 2018、Vol.36, pp.642-648
3. 赤池孝章、藤井重元. 医歯薬出版社(東京都). 別冊・医学のあゆみ「レドックス UPDATE ストレス制御の臨床医学・健康科学」. 2015, Vol.360, pp.41-44.

〔その他〕

ホームページ等

東北大学大学院医学系研究科環境医学分野ホームページ

<http://www.toxicosci.med.tohoku.ac.jp/>

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名: 渡辺 泰男

ローマ字氏名: WATANABE yasuo

所属研究機関名: 昭和薬科大学

部局名: 薬学部

職名: 教授

研究者番号(8桁): 10273228

研究分担者氏名: 澤 智裕

ローマ字氏名: SAWA tomohiro

所属研究機関名: 熊本大学

部局名: 大学院生命科学研究部(医)

職名: 教授

研究者番号(8桁): 30284756

研究分担者氏名: 朽津 和幸

ローマ字氏名: KUCHITSU kazuyuki

所属研究機関名: 東京理科大学

部局名: 理工学部応用生物科学科

職名: 教授

研究者番号(8桁): 50211884