

令和 2 年 6 月 3 日現在

機関番号：32624

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08287

研究課題名(和文) H₂S/活性イオウ分子と同産生酵素CBS/CTHの適応免疫と経口寛容における役割研究課題名(英文) Role of H₂S / reactive sulfur species and its producing enzyme CBS / CTH in adaptive immunity and oral tolerance

研究代表者

赤星 軌征 (AKAHOSHI, Noriyuki)

昭和薬科大学・薬学部・講師

研究者番号：70534551

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：生体で産生される活性硫黄分子種(RSS)は細胞保護作用をはじめとする多彩な生理作用を持つ。RSSを産生する酵素はシステインの生合成や代謝酵素であるCBS、CTH、MPSTなどが知られているが、遺伝子欠損マウスを用いた研究から、これらの酵素は免疫疾患において増悪・軽減両面に作用することが明らかになっている。本件ではCthとMpstの遺伝子欠損マウスに対し各種の免疫疾患モデルを試験し、適応免疫応答におけるRSS産生酵素の役割を探った。その結果、Mpst欠損マウスにおいて受動的全身性アナフィラキシーにおいて体温低下の増悪化が認められ、Mpstが体温に関連する調整機能に関与することが判明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本件で注目した活性硫黄分子種の産生酵素であるCTHとMPSTの遺伝子欠損者は先天的な代謝異常を持つが、平常時は特に症状は見られないため、発見自体が稀である。しかし遺伝子欠損マウスを用いた研究から、栄養補給の不全やある種の薬剤の使用により肝不全などの生命に関わる急激な病変リスクがある。本研究では、緊急を要するアナフィラキシーショック時において、システイン代謝あるいは活性硫黄分子種の産生経路の破綻した場合のリスクをはじめて示唆した。

研究成果の概要(英文)：The reactive sulfur species (RSS) produced in the living body has various physiological functions such as cytoprotective effect. The enzymes that produce RSS are known to be cysteine biosynthesis and metabolizing enzymes such as CBS, CTH, and MPST. Studies using gene-deficient mice have revealed that these enzymes act on both exacerbation and alleviation in immune disorders. In this study, various immune disease animal models were tested on Cth and Mpst-deficient mice, and the role of RSS-producing enzymes in the adaptive immune response was investigated. As a result, It was found that hypothermia was exacerbated during passive systemic anaphylaxis in Mpst-deficient mice, suggesting that Mpst may be involved in temperature-related regulatory functions.

研究分野：衛生薬学 生化学

キーワード：活性硫黄分子種 硫化水素 含硫アミノ酸 システイン MPST CTH

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

古来から毒ガスとして知られてきた硫化水素(H₂S)は、一酸化窒素(NO: Nitric oxide)と一酸化炭素(CO: Carbon monoxide)に続く第3の生理活性ガスとして注目され、また近年、生体で産生される H₂S は Cys-SH に代表される活性硫黄分子種(Reactive sulfur species: RSS)として存在し、また R-(S)_nH といったポリスルフィド化により生体内のチオール基を修飾することで、多彩かつ強力なその生理作用(神経調節・血管平滑筋弛緩・細胞保護など)を持つことが明らかになり、RSS ドナーの臨床応用の期待が高まっている。生体内で H₂S および RSS を産生する酵素は Cystathionine β-synthase (CBS)、Cystathionine γ-lyase (CTH)、3-mercaptopyruvate sulfurtransferase (MPST)、cysteinyl-tRNA synthetase (CARS)が知られている。このうち CBS/CTH は共に Methionine から Cysteine の生合成に必須の Transsulfuration 経路の必須酵素であり(図1)、CBS あるいは CTH の遺伝的欠損は H₂S と Cysteine の産生不全に繋がるだけでなく、その血中濃度上昇が心血管病発症の危険因子と認識される Homocysteine の血中蓄積に繋がりうる。実際 CBS 先天欠損によるホモシスチン尿症患者は精神遅滞や骨格異常を示すと共に、未治療の場合 30 歳代で心筋梗塞や脳卒中により亡くなる。一方、CTH の先天欠損では血中・尿中にシスタチオンが蓄積するシスタチオン尿症を発症するが、臨床症状がないため発見自体が稀である。我々は CBS と CTH、そしてそれらによる H₂S 産生の役割を調べるため、それぞれの遺伝子欠損マウスを作成した。1995 年に米国グループにより作成された *Cbs* 欠損マウスは若齢期にほとんどが死亡するため成体解析が困難であったが、我々は遺伝背景を他の近交系へ変換することで生存率の大幅な改善に成功し、記憶障害などの中枢神経症状を明らかにした[1]。また *Cth* 欠損マウスを新規に作成し、本マウスは見かけ上は正常だが、*Cbs* 欠損マウス同様の高 Homocysteine 血症を示し Cys(源)を必須アミノ酸として必要とすること[2]、高 Met 餌により急性肝炎を発症すること[3]、アセトアミノフェン肝障害に脆弱性を示すこと[4]、さらには心虚血再灌流障害に脆弱であること[5]を見出ししてきた。これらの症状は進行が早く、わずか数週で死に至る。動物実験から得られる知見から、ヒトの場合でも新生児マススクリーニング検査で発見される CBS 欠損者のみならず、通常は検知されない CTH 欠損者も疾患時には増悪化リスクが高いと考えられる。

一方、MPST は、システイン代謝物である 3-mercaptopyruvate (3MP) からチオール基をチオレドキシニンなどのチオール基を持つ分子に転移すること (Mpst 活性と称される)で RSS を産生する(図1)。MPST はシアン解毒酵素と知られる Rhodanase すなわち thiosulfate sulfurtransferase (TST) のファミリー酵素であり、TST と同様に Rhodanase 活性も持っている。これを欠損すると、ヒトでは 3MP の酸化物である 3-mercaptolactate (3ML) と Cys の結合物が尿中に蓄積する Mercaptolactate-cysteine disulfiduria (MCDU)を発症する。この疾患は中枢神経症状を伴うとされるが、症例が少なく、その詳細はほとんど不明である。*Mpst* 欠損マウスは 2013 年に Nagahara らによって作成され、中枢神経症状として不安傾向が見出されたが、研究開始当初の時点では欠損による病態や各種疾患への脆弱性はほとんど不明であった。

免疫・炎症応答においても H₂S や含硫アミノ酸代謝経路の関与が注目されている。リウマチ患者やクローン病・潰瘍性大腸炎といった炎症性腸炎患者での高 Homocysteine 血症の併発率が 40%と高いこと[6]、独立して作成された *Cth* 欠損マウスを用いた薬物誘導性腸炎では細菌叢維持に H₂S が寄与し粘膜上皮層修復を促進すること[7]、そして *Cth* 阻害剤投与による炎症増悪化が H₂S ドナー投与により緩和される等が報告されている。しかしその一方で、連携研究者は海外の免疫グループとの共同研究により、*Cth* 欠損マウスがカエルレイン誘導急性肺炎[8]、急性腎虚血再灌流障害[9]、多菌性敗血症[10]に抵抗性である結果を得ている。すなわち *Cbs/Cth* 由来 H₂S が炎症の種類により寛解にも増悪にも働きうることを示されたわけである。さらに最近、免疫細胞内の H₂S が DNA メチレーションを制御する Tet1/Tet2 分子の発現調節に関与して制御性 T 細胞の分化制御に寄与することが示され[11]、適応免疫系全体の細胞分化を制御する可能性も示唆されている。一方、肝臓や腎臓、膵臓、大腸などの腫瘍臓器に強く発現する *Cbs/Cth* と比較すると、*Mpst* は全身に発現し、免疫組織にも発現が見られるが、免疫組織で

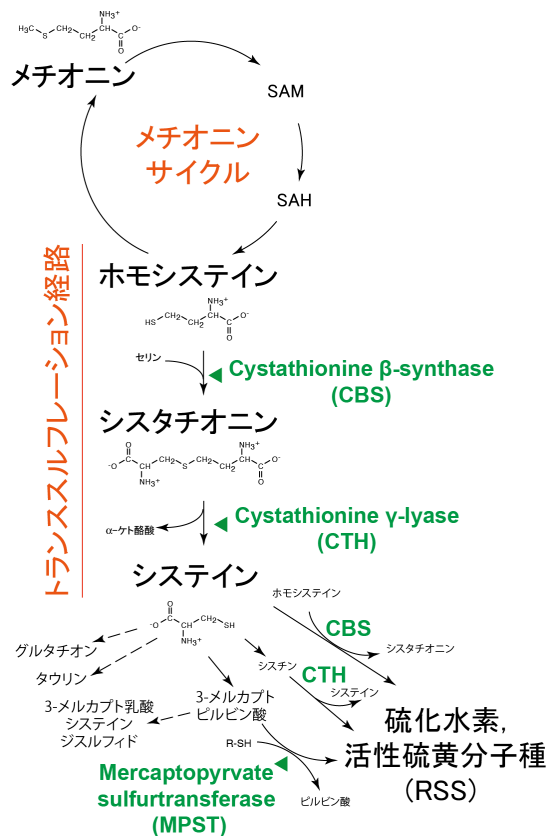


図1 含硫アミノ酸代謝経路

の *Mpst* の役割はほとんど報告がない。免疫疾患では、RSS 自体の持つ毒性や抗酸化作用が複合的に絡むことが予想される。

2. 研究の目的

本研究ではシステイン生合成経路が不全となり RSS 産生が低下し、かつ高ホモシステイン血症を発症する *Cth* 欠損マウスと、システイン生合成は正常だが、RSS 産生が低下する *Mpst* 欠損マウス、さらにそのダブル欠損マウスを用い、各種の免疫疾患モデルを適用し、その病態を比較することで Homocysteine 蓄積や RSS 産生低下による適応免疫細胞の機能や分化への影響を俯瞰的に探る。免疫疾患の動物モデルとしては、全身性免疫応答で、I 型の急性アレルギー反応であるアナフィラキシーを引き起こす受動的全身性アナフィラキシー (Passive systemic anaphylaxis: PSA) および受動的皮膚アナフィラキシー (Passive cutaneous anaphylaxis: PCA)、4 型アレルギー応答を引き起こすハプテン誘導性接触性皮膚炎、また粘膜免疫系で炎症性腸炎を引き起こすハプテン誘導性腸炎モデルを適用する。受動的アナフィラキシーでは抗 DNP-IgE を用い、DNP 抗原刺激によるマスト細胞の脱顆粒応答を起点とする急性の免疫応答を引き起こす。接触性皮膚炎ではハプテンとして 1 型ヘルパー T 細胞 (Th1) 優位の細胞性免疫を引き起こす 2,4,6-Trinitrochlorobenzene (TNCB) および 2,4-dinitrofluorobenzene (DNFB)、2 型ヘルパー T 細胞 (Th2) 優位の液性免疫を引き起こす Fluorescein isothiocyanate (FITC)、Th1/Th2 混在型の応答を引き起こす Oxazolone を用いる。腸炎を誘導するハプテンとしては Th1 型の応答を引き起こし、クローン病に類似した炎症を誘導する 2,4,6-Trinitrobenzenesulfonic acid (TNBS) と Natural killer T cell (NKT) 細胞を介して Th2 型の応答を引き起こし、炎症性大腸炎に類似した炎症を誘導する Oxazolone を用いる。適応免疫に関わる応答を網羅的に解析することで、既に報告されている組織修復作用を超える、適応免疫への RSS 作用の根幹に迫る。

3. 研究の方法

Cth 欠損マウス、*Mpst* 欠損マウス

Cth 欠損マウスは我々が確立し、維持しているものを使用した[2]。*Mpst* 欠損マウスは CRISPR/Cas9 法で新たに樹立した。*Mpst* 遺伝子の開始コドンのある exon2 を含む範囲を標的として遺伝子編集し、*Mpst* 欠損マウスを樹立した (図 2)。*Mpst* の上流近傍にはファミリー酵素である *Tst* がプロモーター領域を接する形で存在するため、*Mpst* ならびに *Tst* 発現をウェスタンブロット解析し、3MP とシアン化カリウムを基質とした生化学解析により、*Mpst* 欠損マウスの *Mpst* 活性の欠損と正常な *Tst* 活性を確認済である[12]。

炎症性腸炎の惹起

欠損型マウスとその同腹仔野生型マウスに対し、TNBS または Oxazolone で経皮感作したのち、7 日後に同じハプテンを直腸内に投与することにより腸炎を誘導した。TNBS 処置群は誘導 4 日後、Oxazolone 処置群は誘導 3 日後に個体から大腸を摘出し、大腸全体の解剖学的所見は Wallace 法によるスコアおよび大腸全長により評価した。結腸及び直腸の病理学的所見はヘマトキシリン-エオシン染色標本を作製し、Ameho 法によるスコアで評価した。

接触性皮膚炎の惹起

欠損型マウスとその同腹仔野生型マウスに対し、DNFB、TNCB、FITC または Oxazolone で経皮感作したのち、5 日後に片方の耳介皮膚に同じハプテンを塗布し、もう片方に vehicle を塗布して接触性皮膚炎を誘導し、耳の肥厚を計測した。誘導 2 時間後、24 時間後に耳介の厚みをマイクロメーターで計測し、24 時間後の時点で個体から耳介を採取し、耳介重量を計測し、病理学的所見はヘマトキシリン-エオシン染色標本を作製して評価した。

受動的アナフィラキシー

PSA は抗 DNP IgE を尾静脈投与し、翌日 DNP-BSA とエバンスブルー (EB) を尾静脈注射後に経時的に直腸体温を測定した。PCA は片耳の耳介皮下に抗 DNP IgE、もう片方に比較用に PBS を注射し、翌日 DNP-BSA と EB を尾静脈注射し、30 分後に耳介の厚みを計測し、浮腫の有無を確認後、耳介を採取し、EB を抽出して血管透過性の亢進を確認した。EB を入れずに同様の実験を行い、耳介の組織切片を作製し、トルイジンブルー染色で脱顆粒した細胞数を計測した。

4. 研究成果

接触性皮膚炎の動物モデルでは、DNFB、TNCB、FITC、Oxazolone による炎症の惹起後、2 時間の急性応答、24 時間後の 4 型アレルギー性皮膚炎について耳介肥厚、耳介重量および組織学的解析を行った。その結果、各ハプテン群で vehicle 群と比較して明確な炎症を発症したが、野生型・*Cth* 欠損マウスに有為な差は見られなかった (data not shown)。組織学的解析

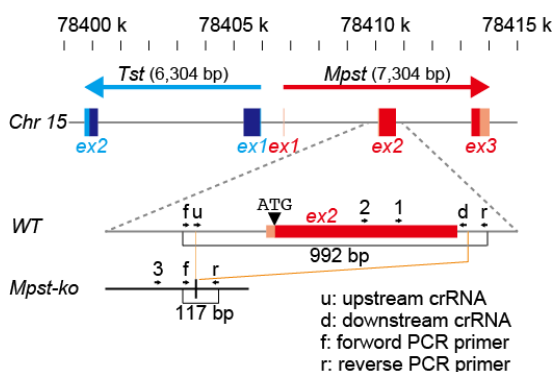


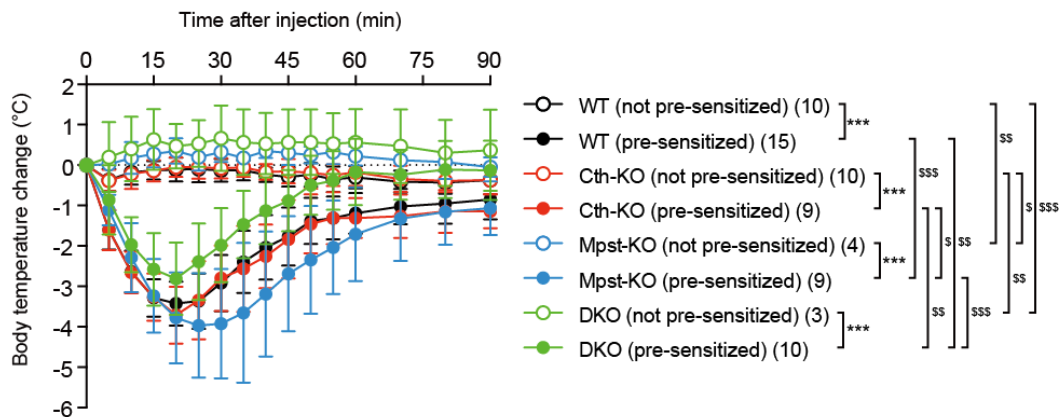
図 2 *Mpst* 欠損マウス

では炎症部分に多量の免疫細胞の浸潤が見られたが、遺伝子型間の差異は見られなかった (data not shown) *Mpst* 欠損マウスおよび DKO マウスには Oxazolone による皮膚炎を試験したが、各遺伝子間で有意差は得られなかった (data not shown)。*Mpst* 欠損マウス、DKO 欠損マウスに対する DNFB、TNCB、FITC による皮膚炎は本年度までの実験期間では実施できなかった。

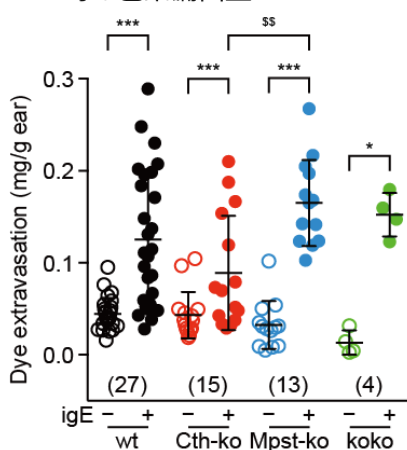
炎症性腸炎の動物モデルでは、TNBS または Oxazolone による炎症の惹起後、TNBS 誘導性腸炎では 3 日間体重測定により経過を観察し、その後大腸を採取し、大腸全長、大腸管腔内の病理学的スコアリング、大腸全体の組織学的スコアリングを行った。その結果、各ハプテンで vehicle 群と比較して明確な腸炎を発症したが、各遺伝子間に有為な差は見られなかった。Oxazolone 誘導性腸炎では 2 日間の経過観察後、同様の解析を行ったが、各遺伝子間に有為な差は見られなかった (data not shown)。

受動的アナフィラキシーの動物モデルでは、全身性の PSA と皮膚に局限した PCA を試験し、PSA では抗原投与直後からの直腸体温の低下を評価し、PCA では抗原と同時に静脈注射した EB の血管外への漏出量を評価した。その結果、*Cth* 欠損マウスでは PSA および PCA とともに野生型との間に違いは見られなかった (図 3)。一方、*Mpst* 欠損マウスでは野生型と比較して体温低下が有為に増悪化することが判明した。*Mpst* 欠損マウスは平常時の体温が野生型や *Cth* 欠損マウスと比較して有為に 0.8 °C 低く、PSA 時には体温の低下幅が大きく、さらにショック後の体温の回復も遅い。一方で PCA では野生型との間に有為な差は見られなかった (図 3)。*Mpst/Cth* ダブル欠損マウスでは *Mpst* 欠損マウスと同様に平常時の体温が低く、野生型と比較して 1.2 °C の差がある。一方で PSA 時の体温低下幅は野生型や *Cth* 欠損マウスと同程度であり、ショック後の体温回復には影響は見られなかった (図 3)。また PCA は他の遺伝子型との間に有為な差は見られなかった。

PSA時の体温低下



PCA時の色素漏出量



平常時の直腸体温

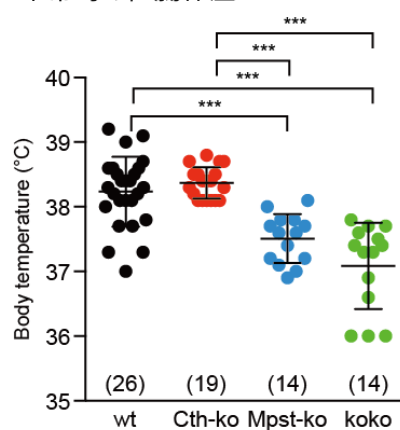


図 3 受動的アナフィラキシー

RSS 産生に関与する酵素として知られる *Cth*、*Mpst* 並びにそのダブル欠損マウスに対し各種の免疫疾患モデルを試験した結果、接触性皮膚炎と炎症性腸炎では遺伝子間に差はみいだせなかった。*Cth* 欠損マウスでは受動的アナフィラキシーにおいても有為な違いは見いだされなかった。一方、*Mpst* 欠損マウスでは PSA では体温低下の増悪化が認められた。*Mpst* 欠損マウスでは PCA では差異はなかったため *Mpst* のアナフィラキシー応答への関与は、皮膚などに存在するマスト細胞による炎症性メディエータの脱顆粒応答やそれに続く血管透過性の亢進ではなく、体温に関連する調整機能に異常があると考えられた。実際に硫化水素産生酵素のうち、システイン生合成経路の *Cbs* や *Cth* は肝臓、腎臓、大腸、膵臓といった主要臓器に主に発現し

ているのに対し、Mpst は全身に広く発現し、体温調整を司る褐色脂肪組織や筋肉にも発現していた[12]。硫化水素は高濃度ではシトクロム C を阻害し、ミトコンドリア内呼吸を停止することで毒性を発揮するが、低濃度では電子伝達系におけるエネルギー産生に調節的に関与することが示唆されている[13]。Mpst はミトコンドリア内に発現することが知られ、ミトコンドリア内での硫化水素産生や Rhodanese 活性による活性硫黄分子種の代謝により、電子伝達系で調節的に関与していることが示唆されている[13]。また Mpst/Cth ダブル欠損マウスでは Mpst 欠損マウスと同様に平常時の体温が低い、ショック症状で発生する体温低下やその回復には Mpst 単独欠損ほどの増悪化は見られなかった。このことから体温の変調とその回復における Mpst の作用は、Cth の影響を受ける可能性（基質である 3MP の供給など）がある。今後はリポポリサッカライド投与による発熱モデルや低温飼育等の体温調整を伴うモデルを適用して、体温調整における Mpst 欠損の影響を探る方針である。本研究の主たる成果は *Int J Mol Sci* 誌に報告した[12]。

参考文献

1. Akahoshi, N., et al., *Genetic background conversion ameliorates semi-lethality and permits behavioral analyses in cystathionine beta-synthase-deficient mice, an animal model for hyperhomocysteinemia*. *Hum Mol Genet*, 2008. **17**(13): p. 1994-2005. Epub 2008 Mar 25.
2. Ishii, I., et al., *Cystathionine {gamma}-lyase-deficient mice require dietary cysteine to protect against acute lethal myopathy and oxidative injury*. *Journal of Biological Chemistry*, 2010. **285**(34): p. 26358-68.
3. Yamada, H., et al., *Methionine excess in diet induces acute lethal hepatitis in mice lacking cystathionine gamma-lyase, an animal model of cystathioninuria*. *Free Radic Biol Med*, 2012. **52**(9): p. 1716-1726.
4. Hagiya, Y., et al., *Hemizyosity of transsulfuration genes confers increased vulnerability against acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice*. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2015. **282**(2): p. 195-206.
5. Nakano, S., et al., *Hyperhomocysteinemia abrogates fasting-induced cardioprotection against ischemia/reperfusion by limiting bioavailability of hydrogen sulfide anions*. *Journal of Molecular Medicine*, 2015. **93**(8): p. 879-889.
6. Owczarek, D., et al., *Homocysteine in patients with inflammatory bowel diseases*. *Przegl Lek*, 2014. **71**(4): p. 189-92.
7. Motta, J.P., et al., *Hydrogen sulfide protects from colitis and restores intestinal microbiota biofilm and mucus production*. *Inflamm Bowel Dis*, 2015. **21**(5): p. 1006-17.
8. Ang, A.D., et al., *The effect of CSE gene deletion in caerulein-induced acute pancreatitis in the mouse*. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2013. **305**(10): p. G712-21.
9. Markó, L., et al., *Role of Cystathionine Gamma-Lyase in Immediate Renal Impairment and Inflammatory Response in Acute Ischemic Kidney Injury*. *Sci Rep*, 2016. **6**: p. 27517.
10. Gaddam, R.R., et al., *Cystathionine-Gamma-Lyase Gene Deletion Protects Mice against Inflammation and Liver Sieve Injury following Polymicrobial Sepsis*. *PLoS One*, 2016. **11**(8): p. e0160521.
11. Yang, R., et al., *Hydrogen Sulfide Promotes Tet1- and Tet2-Mediated Foxp3 Demethylation to Drive Regulatory T Cell Differentiation and Maintain Immune Homeostasis*. *Immunity*, 2015. **43**(2): p. 251-63.
12. Akahoshi, N., et al., *Increased Urinary 3-Mercaptolactate Excretion and Enhanced Passive Systemic Anaphylaxis in Mice Lacking Mercaptopyruvate Sulfurtransferase, a Model of Mercaptolactate-Cysteine Disulfiduria*. *International journal of molecular sciences*, 2020. **21**(3): p. 818.
13. Szabo, C., et al., *Regulation of mitochondrial bioenergetic function by hydrogen sulfide. Part I. Biochemical and physiological mechanisms*. *British journal of pharmacology*, 2014. **171**(8): p. 2099-2122.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Kamata S, Yamamoto J, Ohtani H, Tosaka Y, Yoshikawa S, Akahoshi N, Ishii I.	4. 巻 8
2. 論文標題 2D DIGE proteomic analysis reveals fasting induced protein remodeling through organ specific transcription factor(s) in mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 FEBS Open Bio	6. 最初と最後の頁 1524-1543
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/2211-5463.12497	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Akahoshi N, Anan Y, Hashimoto Y, Tokoro N, Mizuno R, Hayashi S, Yamamoto S, Shimada KI, Kamata S, Ishii I.	4. 巻 69
2. 論文標題 Dietary selenium deficiency or selenomethionine excess drastically alters organ selenium contents without altering the expression of most selenoproteins in mice.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Nutr Biochem	6. 最初と最後の頁 120-129
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jnutbio.2019.03.020	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Akahoshi N, Yokoyama A, Nagata T, Miura A, Kamata S, Ishii I.	4. 巻 42
2. 論文標題 Abnormal Amino Acid Profiles of Blood and Cerebrospinal Fluid from Cystathionine -Synthase-Deficient Mice, an Animal Model of Homocystinuria.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biol Pharm Bull	6. 最初と最後の頁 1054-1057
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1248/bpb.b19-00127	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Akahoshi N, Handa H, Takemoto R, Kamata S, Yoshida M, Onaka T, Ishii I.	4. 巻 20
2. 論文標題 Preeclampsia-Like Features and Partial Lactation Failure in Mice Lacking Cystathionine -Lyase-An Animal Model of Cystathioninuria.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci	6. 最初と最後の頁 3507
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms20143507	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Akahoshi N, Minakawa T, Miyashita M, Sugiyama U, Saito C, Takemoto R, Honda A, Kamichatani W, Kamata S, Anan Y, Ishii I.	4. 巻 21
2. 論文標題 Increased Urinary 3-Mercaptolactate Excretion and Enhanced Passive Systemic Anaphylaxis in Mice Lacking Mercaptopyruvate Sulfurtransferase, a Model of Mercaptolactate-Cysteine Disulfiduria.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci	6. 最初と最後の頁 818
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21030818	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計11件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 竹本 麟太郎, 宮下 雅嗣, 吉澤 俊紀, 赤星 軌征, 石井 功
2. 発表標題 適応免疫応答におけるCystathionine γ -lyase (CTH)欠損の影響
3. 学会等名 日本生化学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 赤星 軌征, 半田 博紀, 石井 功
2. 発表標題 Cystathionine γ -lyase 欠損マウスにおける妊娠高血圧症候群と育児放棄
3. 学会等名 フォーラム2017 衛生薬学・環境トキシコロジー (仙台)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 半田 博紀, 横山 輝, 赤星 軌征, 石井 功
2. 発表標題 Cystathionine γ -lyase 欠損マウスにおける乳清アミノ酸成分の異常
3. 学会等名 フォーラム2017 衛生薬学・環境トキシコロジー (仙台)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 赤星 軌征, 半田 博紀, 横山 輝, 石井 功
2. 発表標題 Cystathionine gamma-lyase 欠損母マウスにおける授乳行動異常
3. 学会等名 日本薬学会第138年会 (金沢)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 横山 輝, 赤星 軌征, 石井 功
2. 発表標題 二系統の高ホモシステイン血症マウスにおける脳脊 髄液アミノ酸組成異常
3. 学会等名 日本薬学会第138年会 (金沢)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 赤星 軌征, 半田 博紀, 横山 輝, 石井 功.
2. 発表標題 Cystathionine -lyase 欠損母マウスにおける授乳異常
3. 学会等名 日本生化学会関東支部例会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 皆川 達郎, 杉山 宇蘭, 齊藤 千紘, 宮下 雅嗣, 梶原 若, 阿南 弥寿美, 赤星 軌征, 石井 功
2. 発表標題 CRISPR-Cas9 法による 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase 欠損マウスの新規作成
3. 学会等名 日本生化学会関東支部例会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮下 雅嗣, 竹本 麟太郎, 吉澤 俊紀, 赤星 軌征, 石井 功
2. 発表標題 マウス全身免疫・腸管免疫における Cystathionine -lyase 欠損の影響
3. 学会等名 フォーラム2019 衛生薬学・環境トキシコロジー
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 赤星 軌征, 半田 博紀, 石井 功.
2. 発表標題 Cystathionine -lyase 欠損母親マウスにおける育児不良
3. 学会等名 フォーラム2019 衛生薬学・環境トキシコロジー
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 齊藤千紘、皆川達郎、杉山宇蘭、宮下雅嗣、梶原若、阿南弥寿美、赤星軌征、石井 功
2. 発表標題 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase 欠損マウスに発症する Mercaptolactone cysteine disulfide 尿症
3. 学会等名 日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 赤星 軌征、皆川 達郎、齊藤 千紘、杉山 宇蘭、宮下 雅嗣、竹本 麟太郎、本田 彰宏、梶原 若、鎌田 祥太郎、阿南 弥寿美、石井 功
2. 発表標題 活性硫黄分子産生酵素Mpst及びCthの単独欠損マウス、そしてMpst/Cthダブル欠損マウスの比較解析
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----