

令和 3 年 6 月 24 日現在

機関番号：25503

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K08613

研究課題名(和文)ポリサルファイド/硫化水素誘発過酸化によるグルタチオン調節機構の解明

研究課題名(英文) Regulation of glutathione production by sulfuration induced by polysulfide/hydrogen sulfide

研究代表者

木村 由佳 (Kimura, Yuka)

山陽小野田市立山口東京理科大学・薬学部・研究員

研究者番号：60425692

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：MPSTは硫化水素(H₂S)およびポリサルファイド(H₂Sn)を生合成する。できたH₂S、H₂Snは蛋白質のシステイン残基を過酸化(硫黄付加)して結合型硫黄を増やす。結合型硫黄の産生にMPST活性が必要なことをMPST-KOマウスを使って証明した。またMPSTが生体内のシステインやグルタチオン(GSH)を過酸化してレドックス調節分子Cys-SSH、GSSHを産生すること、H₂S、H₂Snの酸化物亜硫酸(H₂SO₃)が酸化ストレスから神経細胞を保護すること、H₂Sと一酸化窒素(NO)からH₂Snが産生し相乗作用によりTRPA1チャンネルを活性化してカルシウム応答を惹起すること等を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

H₂S、H₂Snはシグナル分子として確立してきたが、そのターゲットやシグナル経路については不明な点が多い。本研究からH₂S、H₂Snに加えて、Cys-SSH、GSSH、過酸化蛋白質などが生体内に存在し、シグナル分子としてレドックス制御に関わることがわかってきた。H₂S、H₂Snは不安定だが、その酸化物亜硫酸(H₂SO₃)に強力な酸化ストレス防御作用があることがわかり、H₂S、H₂Snの下流の分子が生物作用を担う可能性も見えてきた。この知見が既に始まっているH₂S、H₂Snの創薬に生かされことを期待する。

研究成果の概要(英文)：3-Mercaptopyruvate sulfurtransferase (MPST) biosynthesizes hydrogen sulfide (H₂S) and polysulfides (H₂Sn), which sulfurate (addition of sulfur) cysteine residues of proteins to increase amount of bound sulfane sulfur. We made clear that MPST is required to produce bound sulfane sulfur by using MPST knock out mice. In addition, we demonstrated that 1) MPST sulfurates endogenous cysteine or glutathione (GSH) to produce redox regulators, cysteine persulfide (Cys-SSH) or glutathione persulfide (GSSH), 2) Sulfite (H₂SO₃), an oxidative product of H₂S and H₂Sn, protects neuronal cells from oxidative stress, 3) H₂Sn produced from interaction between H₂S and nitric oxide (NO), activate TRPA1 channel to synergically induce calcium response.

研究分野：神経科学・薬理学

キーワード：硫化水素 ポリサルファイド MPST 過酸化 TRPA1

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1)1989年の哺乳類の脳に硫化水素(H₂S)が存在するとの報告にヒントを得て、本研究室はH₂Sの生理作用探索に着手し、世界で初めてH₂Sの存在と生理機能を報告した。即ち1996年には哺乳類の脳でcystathionine β -synthase(CBS)により生産されたH₂Sが海馬長期増強(LTP)の誘導を促進して神経伝達調節物質として働くこと、1997年には第2の生産酵素cystathionine γ -lyase(CSE)により産生されたH₂Sが平滑筋弛緩作用を惹起することを世界に先駆けて報告した。(2)毒ガスとのイメージから見逃されていたが、H₂Sには細胞保護作用がある。申請者らはH₂Sが内在性抗酸化物質グルタチオン(GSH)を増やして神経細胞を酸化ストレスから保護することを報告した。この保護効果は、胎児脳、心臓をはじめとする各種組織の虚血再灌流障害モデルでも再現され、H₂Sが多様な組織で細胞保護因子として働くことが示された。H₂SによるGSHレベル上昇効果は創薬開発に生かされ、既存薬剤にH₂Sを結合させた薬剤が開発され、GSH増加による副作用低減、新規シグナル経路付加による薬剤の作用増強を目指した臨床応用が進んでいる。(3)H₂Sの合成酵素としてCBS、CSEが知られていたが、申請者らはこれに加えて、第3の合成酵素系L-システインを基質とする3-mercaptopyruvate sulfur-transferase(MPST)/cysteine aminotransferase(CAT)と、D-システインを基質とする第4の合成酵素系MPST/D-amino acid oxidase(DAO)を報告した。(4)申請者らは、H₂Sに複数の硫黄が直鎖状に結合したポリサルファイド(H₂Sn, n \geq 2)がアストロサイトでカルシウムウェーブを誘発し、その効力がH₂Sの300倍であること、transient receptor potential ankyrin 1(TRPA1)チャネルを活性化することを見出した。またH₂Snが脳に存在し、H₂Sを産生するMPSTにより産生される内在性物質であることも見出した。以上よりH₂Snは、それまで内在性リガンドが見つかってはいなかったTRPA1チャネルを活性化させる新規シグナル分子であることが明らかとなった。H₂Snの作用機構として蛋白質のシステイン残基の過酸化(硫黄付加)が提唱されているが、その詳細については不明である。

2. 研究の目的

本研究では、H₂Sと最近申請者らが新規シグナル分子として提唱したH₂Snのシグナル伝達機構を検討する。

- (1)還元力と酸化力を併せ持つH₂Snと、還元力しかもたないH₂Sの細胞保護作用を比較する。
- (2)培地(細胞外液)からの消失が早いH₂Sが、長時間にわたって細胞保護作用を示す機構に、H₂Sの代謝物が関わるかを検討する。
- (3) LC-MS/MSによるH₂SとH₂Sn測定法の開発と内在性H₂SとH₂Snの測定
- (4)H₂Sと一酸化窒素(NO)のクロストーク
- (5)酸化還元調節因子であるCys-SSH、GSSHの産生酵素の同定
- (6)統合失調症におけるH₂S、H₂Snの役割

3. 研究の方法

- (1,2)ラット大脳皮質初代培養細胞に酸化ストレスを誘発し、H₂Sn(H₂S₂、H₂S₃)またはその代謝物(亜硫酸(H₂SO₃)、硫酸、チオ硫酸)の細胞保護作用をWST-1アッセイにより検討する。HPLCにより細胞内システイン、GSHレベルおよびラット脳の内在性亜硫酸量を定量する。
- (3)H₂Sを蛍光物質モノプロモビマンで誘導化してHPLCにより定量解析する方法が報告されている。この方法を改良してLC-MS/MSによるH₂S、H₂Snなどの同時測定法を開発する。マウス脳内のH₂S、H₂Snなどを定量する。
- (4)ラット脊髄後根神経節(DRG)神経培養でH₂S、H₂S + 一酸化窒素(NO)ドナー、H₂S₂、H₂S₃の効果を検討する。カルシウムイメージングにより細胞内カルシウム流入測定、SSip-1 蛍光プローブにより細胞内H₂Snの可視化、LC-MS/MS測定によりH₂S₂、H₂S₃レベル測定。
- (5)MPSTを過剰発現させたCOS細胞、マウス脳から調製した全細胞、リコンビナントMPSTを用いて、MPSTによるCysSSnH、GSSnHの産生をLC-MS/MS、HPLCにより検討する。
- (6)統合失調症におけるMPST役割を、行動実験、遺伝子発現、遺伝子オントロジーエンリッチメント解析による生物機能変化より検討する。

4. 研究成果

- (1)大脳皮質神経初代培養細胞にグルタミン酸をかけると酸化的ストレスにより細胞死が誘発される。H₂S₂、H₂S₃は、H₂Sと同程度または低い濃度で細胞死を低下させた。また、酸化的ストレスによって減った細胞内システインおよびGSHもH₂S₂、H₂S₃により回復した(引用文献)。H₂S、H₂Snはいずれも細胞内GSHレベルを増やして細胞保護作用を発揮するが、以前報告したようにそのメカニズムは異なっている。H₂Sは細胞内にシスチンを取り込むグルタミン酸シスチン輸送体(xc⁻)、システイン輸送体等の活性を上げて、GSH合成の律速基質システインレベルを上昇させる。一方H₂SnはKeap1-Nrf2系を活性化させてGSH合成酵素 γ -GCSを増やしてGSHを増やすと考えられている。

(2) H₂S は培地(細胞外液)添加 1 時間で濃度が 10 分の 1 に減るが、GSH 上昇効果は 8 時間以上、細胞保護効果は 16 時間以上継続し、H₂S 存在時間と作用継続時間が大きく乖離する。そこで H₂S 代謝物/酸化物にも細胞保護作用があるかを検討した。酸化ストレスに対する亜硫酸、硫酸、チオ硫酸の作用を検討したところ、亜硫酸は 1 μM という低濃度で細胞を酸化的ストレスから完全に保護した。亜硫酸は H₂S、H₂Sn と比べて、細胞外液のシスチンをシステインへと還元する力が強いことがわかった。細胞外システインは細胞内に迅速に取り込まれて GSH 合成に供されるため、亜硫酸が低濃度で強力な細胞保護効果を発揮することがわかった。一方、硫酸には細胞保護効果がなく、チオ硫酸の保護効果はわずかだった。HPLC 測定よりラット脳に亜硫酸が約 2 μM 存在すること、培地に加えた H₂S が亜硫酸に変化することもわかった。以上より亜硫酸が生体内で抗酸化物質として働き細胞保護効果をもつことがわかった。また短時間で消失する H₂S の細胞保護効果が長時間継続する一因として、H₂S からできた亜硫酸が寄与することが明らかとなった(引用文献)。

(3) 明治薬科大学との共同研究：LC-MS/MS による各種 H₂Sn 分子種の測定法を改良し、生理的条件下(pH7.0)で H₂S、H₂S₂、H₂S₃ を測定する方法を開発した。改良法を用いて、生理的 pH でマウス脳内の H₂S、H₂S₂、H₂S₃ を測定したところ、マウス脳には H₂S と H₂S₂ が同程度(各 0.030、0.026 μmol/g protein)存在すること、検出限界以下であるが H₂S₃ も存在することがわかり、哺乳類脳に内在性 H₂S₂ と H₂S₃ が存在することを初めて証明した。その後この方法を用いて脳ホモジネートや細胞ライセートの H₂Sn 等を測定している(引用文献)。

(4) 平滑筋において H₂S と NO は相乗的に弛緩作用を現わす。この相乗作用には H₂S と NO の化学反応により生じる物質が関与すると考えられている。そこで H₂S と NO の化学反応により生じる H₂Sn が DRG 神経の TRPA1 チャネルを活性化するかを検討した。なお H₂Sn がアストロサイトの TRPA1 チャネルを活性化することはすでに報告した。まず LC-MS/MS 解析より H₂S と NO を混ぜると H₂Sn が産生することがわかった。次に DRG に H₂S + NO をかけると TRPA1 チャネル活性化により細胞内カルシウム濃度が上昇した。このとき H₂Sn を特異的に検出する蛍光試薬 SSip-1 の蛍光強度が上昇し、DRG 細胞内の H₂Sn が増えていることがわかった。また H₂S + NO ドナーを混ぜると速やかに H₂Sn が産生されてカルシウム応答を惹起することもわかった。H₂S と NO を混ぜると、H₂Sn だけでなく HNO や SSNO も生じる可能性がある。HNO や SSNO はシアノリシスや還元剤により分解されないが、H₂Sn は分解されてしまう。H₂S + NO 誘発性のカルシウム応答はシアノリシスや還元剤により抑制されたため、この応答には、HNO や SSNO ではなく、H₂Sn が関与することが判明した。今回の結果は、1997 年に申請者らが見つけた平滑筋での H₂S と NO の相乗作用を DRG で再確認し、その本体が H₂Sn であることを示した(引用文献)。

(5) 細胞内には還元状態で H₂S を発生させる硫黄分子が存在し、結合型硫黄と呼ばれている。結合型硫黄はシグナル分子である H₂S の保存型であり、酸化還元恒常性に寄与すると考えられている。マウス脳で、結合型硫黄(H₂S₃、Cys-SSnH、GSSnH、過酸化蛋白質等)を測定したところ、MPST ノックアウトマウスでは結合型硫黄が野生型の半分以下に減少しており、MPST により結合型硫黄が産生されることがわかった。この結果は我々が *in vitro*(結合型硫黄レベルが MPST 過剰発現により上昇、活性を消失した変異型 MPST 発現で変化なし)で得た結果と一致した。本研究では特に Cys-SSnH、GSSnH に注目して検討したところ、Cys-SSnH、GSSnH はシステイン(Cys-SH)、GSH が MPST により過酸化(硫黄付加)されてできることがわかった。組換え MPST および MPST を過剰発現する COS 細胞ライセートでの実験から、生理的濃度のシステイン、GSH 存在下では主として Cys-SSH と GSSH が産生され、生理的濃度以下のシステイン、GSH 存在下では、より硫黄鎖が長い Cys-SSnH、GSSnH が産生されやすくなることがわかった。このようにレドックス調節因子として知られている Cys-SSH、GSSH が、MPST により産生されることを初めて明らかにした(引用文献)。

(6) 理化学研究所吉川先生との共同研究；マウスのプロテオミクス解析より、統合失調症では MPST の発現が上昇していた。ヒト由来サンプルでも統合失調症で MPST 発現が上昇し、MPST の産物である H₂S、H₂Sn 産生が過多となっていた。産生過多によりチトクローム C オキシダーゼが阻害されてミトコンドリアでのエネルギー代謝が低下していた(引用文献)。

< 引用文献 >

Kimura Y, Shibuya N, Kimura H. Sulfite protects neurons from oxidative stress. **Br J Pharmacol.** 176: 571-582, 2019. DOI: 10.1111/bph.14373

Koike S, Kawamura K, Kimura Y, Shibuya N, Kimura H, Ogasawara Y. Analysis of endogenous H(2)S and H(2)S(n) in mouse brain by high-performance liquid chromatography with fluorescence and tandem mass spectrometric detection. **Free Radic Biol Med.** 113:355-362, 2017. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.10.346.

Miyamoto R, Koike S, Takano Y, Shibuya N, Kimura Y, Hanaoka K, Urano Y, Ogasawara Y, Kimura H. Polysulfides (H₂S_(n)) produced from the interaction of hydrogen sulfide (H₂S) and nitric oxide (NO) activate TRPA1 channels. **Sci Rep.** 7: 45995, 2017. DOI: 10.1038/srep45995.

Kimura Y, Koike S, Shibuya N, Lefer D, Ogasawara Y, Kimura H. 3-Mercaptopyruvate sulfurtransferase produces potential redox regulators cysteine- and glutathione-persulfide (Cys-SSH and GSSH) together with signaling molecules H₂S₍₂₎, H₂S₍₃₎ and H₂S. **Sci Rep.** 7: 10459, 2017. DOI: 10.1038/s41598-017-11004-7.

Ide M, Ohnishi T, Toyoshima M, Balan S, Maekawa M, Shimamoto-Mitsuyama C, Iwayama Y, Ohba H, Watanabe A, Ishii T, Shibuya N, Kimura Y, (23名), Kimura H, Yoshikawa T. Excess hydrogen sulfide and polysulfides production underlies a schizophrenia pathophysiology. **EMBO Mol Med.** 11: e10695, 2019. DOI: 10.15252/emmm.201910695.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計20件（うち査読付論文 17件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Kimura Y, Shibuya N, Kimura, H.	4. 巻 176
2. 論文標題 Sulfite protects neurons from oxidative stress.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Br. J. Pharm.	6. 最初と最後の頁 571-582
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bph.14373	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kimura H	4. 巻 126
2. 論文標題 Signaling by hydrogen sulfide (H ₂ S) and polysulfides (H ₂ Sn) in the central nervous system.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurochem Int	6. 最初と最後の頁 118-125
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuint.2019.01.027.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Ide M, 9名 Shibuya N, Kimura Y, 23名 Kimura H and Yoshikawa T	4. 巻 11(12)
2. 論文標題 Excess hydrogen sulfide and polysulfides production underlies a schizophrenia pathophysiology.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 EMBO Mol Med.	6. 最初と最後の頁 e10695
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/emmm.201910695.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Shoji T, Hayashi M, Sumi C, Kusunoki M, Uba T, Matsuo Y, Kimura H, Hirota K	4. 巻 9(1)
2. 論文標題 Pharmacological polysulfide suppresses glucose-stimulated insulin secretion in an ATP-sensitive potassium channel-dependent manner.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 19377
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-55848-7.	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 Kimura H.	4. 巻 177
2. 論文標題 Signalling by hydrogen sulfide and polysulfides via protein S-sulfuration.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Br J Pharmacol.	6. 最初と最後の頁 720-733
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bph.14579.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 木村由佳、木村英雄	4. 巻 72(11)
2. 論文標題 亜硫酸の細胞保護作用－硫化水素、ポリサルファイドに匹敵	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 硫酸と工業	6. 最初と最後の頁 1-10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nagahara, N., Koike, S., Nirasawa, T., Kimura, H., Ogasawara, Y.	4. 巻 496
2. 論文標題 Alternative pathway of H ₂ S and polysulfides production from sulfurated catalytic-cysteine of reaction intermediates of 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochem. Biophys. Res. Commun.	6. 最初と最後の頁 648-653
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2018.01.056.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hanaoka, K., Sasakura, K., Suwanai, Y., Toma-Fukai, S., Shimamoto, K., Takano, Y., Shibuya, N., Terai, T., Komatsu, T., Ueno, T., Ogasawara, Y., Tsuchiya, Y., Watanabe, Y., Kimura, H., Wang, C., Uchiyama, M., Kojima, H., Okabe, T., Urano, Y., Shimizu, T., Nagano, T.	4. 巻 7
2. 論文標題 Discovery and mechanistic characterization of selective inhibitors of H ₂ S-producing enzyme:: 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase (3MST) targeting active-site cysteine persulfide.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci. Rep.	6. 最初と最後の頁 40227
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/srep40227.	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 Takano, Y., Hanaoka, K., Shjiamoto, K., Miyamoto, R., Komatsu, T., Ueno, T., Terai, T., Kimura, H., Nagano, T., Urano, Y.	4. 巻 53
2. 論文標題 Development of a reversible fluorescent probe for reactive sulfur species, sulfane sulfur, and its biological application.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Chem. Commun.	6. 最初と最後の頁 1064-1067
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/c6cc08372b.	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 Miyamoto, R., Koike, S., Takano, Y., Shibuya, N., Kimura, Y., Hanaoka, K., Urano, Y., Ogasawara, Y., Kimura, H. Polysulfides (H ₂ S _n) produced from the interaction of hydrogen sulfide (H ₂ S) and nitric oxide (NO) activate TRPA1 channels.	4. 巻 7
2. 論文標題 Polysulfides (H ₂ S _n) produced from the interaction of hydrogen sulfide (H ₂ S) and nitric oxide (NO) activate TRPA1 channels.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci. Rep	6. 最初と最後の頁 45995
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/srep45995.	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 Kimura, Y., Koike, S., Shibuya, N., Lefer, D., Ogasawara, Y., Kimura, H.	4. 巻 7
2. 論文標題 3-Mercaptopyruvate sulfurtransferase produces potential redox regulators cysteine- and glutathione-persulfide (Cys-SSH and GSSH) together with signaling molecules H ₂ S ₂ , H ₂ S ₃ and H ₂ S.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci. Rep.	6. 最初と最後の頁 10459
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-11004-7.	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 該当する

1. 著者名 Koike, S., Kawamura, K., Kimura, Y., Shibuya, N., Kimura, H., Ogasawara, Y.	4. 巻 113
2. 論文標題 Analysis of endogenous H ₂ S and H ₂ S _n in mouse brain by high-performance liquid chromatography with fluorescence and tandem mass spectrometric detection.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Free Rad. Biol. Med.	6. 最初と最後の頁 355-362
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.freeradbiomed.2017.10.346.	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 Kimura, H.	4. 巻 27
2. 論文標題 Hydrogen sulfide and polysulfide signaling	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Antioxid. Redox Signal.	6. 最初と最後の頁 619-621
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/ars.2017.7076.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kimura, H	4. 巻 177
2. 論文標題 Hydrogen sulfide signaling in the central nervous system- comparison with nitric oxide-	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Br. J. Pharmacol.	6. 最初と最後の頁 5031-5045
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bph.15246	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 Kimura, H	4. 巻 178
2. 論文標題 From neurotransmission to neuronal disorders.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Br. J. Pharmacol.	6. 最初と最後の頁 747-749
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bph.15254	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 木村英雄	4. 巻 154
2. 論文標題 シグナル分子としての硫化水素(H ₂ S)、ポリサルファイド(H ₂ Sn)、亜硫酸(H ₂ SO ₃)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本薬理学雑誌	6. 最初と最後の頁 115-120
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 木村英雄	4. 巻 154
2. 論文標題 硫化水素をはじめとした生理活性イオウ研究の新展開 序文	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本薬理学雑誌	6. 最初と最後の頁 114-114
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 木村英雄	4. 巻 152
2. 論文標題 これまでの研究を振り返って	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本薬理学雑誌	6. 最初と最後の頁 101-102
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 木村英雄	4. 巻 37
2. 論文標題 神経科学の素朴な疑問 硫化水素は頭に良いのですか、悪いのですか？	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 1404-1405
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 木村英雄	4. 巻 57
2. 論文標題 生体内シグナル分子としての硫化水素とポリサルファイド	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ファルマシア	6. 最初と最後の頁 34-38
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

[学会発表] 計20件(うち招待講演 2件/うち国際学会 6件)

1. 発表者名 Hideo Kimura, Yuka Kimura, Norihiro Shibuya
2. 発表標題 Signaling molecules hydrogen sulfide, polysulfides and sulfite.
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuka Kimura, Norihiro Shibuya, Hideo Kimura
2. 発表標題 Sulfite protects neurons from oxidative stress.
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 渋谷典広、小池 伸、木村由佳、小笠原裕樹、木村英雄
2. 発表標題 硫化水素の産生経路と腎障害の軽減効果
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木村英雄、渋谷典広、木村由佳、小笠原裕樹、小池 伸、永原則之、長野哲雄、浦野泰照、花野健二郎
2. 発表標題 硫化水素(H ₂ S)およびポリサルファイド(H ₂ Sn)によるシグナル伝達
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木村由佳、渋谷典広、木村英雄
2. 発表標題 亜硫酸 (H ₂ S ₀₃) による酸化ストレスからの神経細胞保護効果
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 渋谷典広、木村由佳、木村英雄
2. 発表標題 生理活性物質硫化水素の産生経路
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hideo Kimura,
2. 発表標題 Hydrogen sulfide (H ₂ S) and polysulfides (H ₂ Sn) signaling through persulfuration of target proteins.
3. 学会等名 5th World Congress on Hydrogen Sulfide in Biology and Medicine. Plenary Lecture. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hideo Kimura
2. 発表標題 Hydrogen sulfide (H ₂ S) and Polysulfides (H ₂ Sn) Signaling Though S-sulfuration of Target Proteins” Ventura,
3. 学会等名 Gordon Research Conference “Gasotransmitter Cooperation: Chemistry, Physiology and Pathology” (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1 . 発表者名 Hideo Kimura
2 . 発表標題 Hydrogen sulfide (H2S) and Polysulfides (H2Sn) as signaling molecules.
3 . 学会等名 WCP2018 Kyoto (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Kimura Y, Koike S, Shibuya N, Lefer D, Ogasawara Y Kimura H
2 . 発表標題 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase produces potential redox regulators cysteine- and glutathione-persulfide (Cys-SSH and GSSH) together with signaling molecules H2S2, H2S3 and H2S.
3 . 学会等名 The 41th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society.
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Kimura H, Kimura Y, Koike S, Shibuya N, Lefer D, Nagahara N, Hanaoka K, Urano Y, Ogasawara Y.
2 . 発表標題 Hydrogen sulfide and polysulfides as signaling molecules-biosynthesis and function-
3 . 学会等名 The 41th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society.
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Shibuya N, Koike S, Miyamoto R, Kimura Y, Hanaoka K, Nagahara N, Urano Y, Ogasawara Y, Kimura H.
2 . 発表標題 The production and role of hydrogen sulfide and hydrogen polysulfides in mammalian cells.
3 . 学会等名 The 41th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society.
4 . 発表年 2018年

1. 発表者名 木村英雄
2. 発表標題 活性硫黄種の新展開 硫化水素から過硫化物までー オーガナイザー「硫化水素 (H ₂ S) とポリサルファイド (H ₂ Sn) によるシグナル伝達と過酸化タンパク」
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 木村英雄
2. 発表標題 Signaling molecules hydrogen sulfide (H ₂ S), polysulfides (H ₂ Sn) and sulfite H ₂ S ₀₃
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木村由佳、渋谷典広、木村英雄
2. 発表標題 亜硫酸は酸化ストレスから神経細胞を保護する
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 渋谷典広、小池 伸、木村由佳、宮本 亮、小笠原裕樹、木村英雄
2. 発表標題 生理活性物質硫化水素とポリサルファイドの産生と機能
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木村英雄
2. 発表標題 「Signaling by hydrogen polysulfides (H ₂ S _n) produced by the chemical interaction between hydrogen sulfide (H ₂ S) and nitric oxide (NO).」シンポジウム 「NO研究の最近の動向」
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kimura H, Miyamoto R, Koike S, Shibuya N, Kimura Y, Ogasawara Y, Takano Y, Hanaoka K, Urano Y, Nagawara N.
2. 発表標題 Signaling molecules: H ₂ S and H ₂ S _n .
3. 学会等名 ConBio2017 神戸（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 澁谷典弘、小池伸、宮本亮、湯浅磨里、田中真紀子、木村由佳、高野陽子、花岡健二郎、永原則之、福井清、浦野泰照、小笠原祐樹、木村英雄
2. 発表標題 生理活性物質硫化水素とポリサルファイドの産生機構
3. 学会等名 ConBio2017 神戸（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kimura Y, Toyofuku Y, Koike S, Shibuya N, Nagahara N, Lefer D, Miyamoto R, Ogasawara Y, Kimura H
2. 発表標題 Mechanism of polysulfide production: enzymatic biosynthesis and chemical interaction between hydrogen sulfide and nitric oxide.
3. 学会等名 ConBio2017 神戸（国際学会）
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

日本医療研究開発機構 成果情報 木村英雄博士がトムソン・ロイター第4回リサーチフロントアワードを受賞
<http://www.amed.go.jp/news/seika/jyusho/20160725.html>
日本医療研究開発機構 プレスリリース 酸化還元制御因子生成経路の解明-治療等応用に期待 -
http://www.amed.go.jp/news/release_20170905-03.html
日本医療研究開発機構 事業の成果 受賞記事一覧
http://www.amed.go.jp/seika/jyusho_list.html
日本医療研究開発機構 成果情報 2016年(平成28)年 成果情報一覧
http://www.amed.go.jp/news/seika/2016_index.html
国立精神・神経医療研究センター シグナル分子H2SとNOの相乗効果がH2Sによることを解明<http://www.ncnp.go.jp/press/release.html?no=342>

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
研究協力者	木村 英雄 (KIMURA HIDEO) (30321889)	山陽小野田市立山口東京理科大学・薬学部薬学科・教授 (25503)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------