

令和 2 年 6 月 29 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08619

研究課題名(和文) タンパク質ポリスルフィドの生体内生成動態と構造・機能制御メカニズムの解明

研究課題名(英文) Production of polysulfidated protein and regulation mechanism of its structure/functions

研究代表者

井田 智章 (Ida, Tomoaki)

東北大学・医学系研究科・助教

研究者番号：70570406

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)：タンパク質ポリスルフィド化レベルやその生合成、構造・制御機構の全貌解明に必要な不可欠な特異的・高感度なポリスルフィド化タンパク質解析システムは確立されていない。そこで、本研究課題では、まず、活性イオウ分子のユニークな化学反応性を明らかにした。さらに、ポリスルフィド化タンパク質を特異的・高感度に検出するために質量分析装置を用いた解析システムを構築した。この解析システムを用いて、ポリスルフィド化タンパク質の動態解析、ならびに構造と機能が明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により構築したポリスルフィド化タンパク質解析システムは、タンパク質科学や分子生物学、生理学、各種疾患の分子病態論など基礎生物学から医学・臨床科学など様々な学術分野で求められている極めて重要な解析ツールであることが示された。本ポリスルフィド解析システムによるポリスルフィド化タンパク質の生合成、構造機能の解明は、様々な疾患病態の分子メカニズムの理解に寄与するのみならず、ポリスルフィド化タンパク質の生理機能に基づいた新規治療薬・治療法の開発応用の基盤となることが期待された。

研究成果の概要(英文)：A specific and highly sensitive polysulfide protein analysis system, which is essential for elucidating the protein polysulfide level, biosynthesis, structure, and regulation mechanism, has not been established. In this research project, we showed the unique chemical reactivity of reactive sulfur species. Furthermore, an analysis system using a mass spectrometer was developed to detect polysulfidated proteins with high specificity. Using this analysis system, the dynamics, structure and function of polysulfated proteins were clarified.

研究分野：分析化学

キーワード：ポリスルフィド化タンパク質 活性イオウ分子種 プロテオーム

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

タンパク質のシステイン残基は、一酸化窒素や活性酸素、細胞内外の親電子物質などによる翻訳後修飾により、活性や機能が精密に制御されていることが知られている。研究代表者らのグループは、cystathionine- γ -lyase (CSE)や cystathionine β -synthase (CBS)が、シスチンを基質にシステインのチオール基にイオウ原子が過剰に付加したシステインパルスルフィド(CysSSH)生成を介し、システインポリスルフィド(CysS-(S)_n-H, n > 1)などの活性イオウ分子種を生成することを見出した(Ida T. et. al PNAS 2014)。すなわち、ポリスルフィド生成動態を定量的に解析するために、親電子性アルキル化剤である monobromobimane (MBB)と質量分析装置 (LC-MS/MS)を用いたポリスルフィド解析システムを構築し、ポリスルフィドが高いレベルで生合成されていることを明らかにした。さらに、ポリスルフィドが生体内で抗酸化活性や細胞保護機能を発揮していることを報告してきた。しかしながら、研究代表者らの最近の研究結果より、CSE や CBS が発現していない心筋細胞においても、CysS-(S)_n-H 生成が確認されることがわかってきた。また、ポリスルフィドのユニークな化学的特性(求核性)により、MBB によりポリスルフィド構造が分解するため、その反応特異性や精度に問題があることが示された。従って、ポリスルフィド生成機構やその検出定量法には未だ解決すべき問題点が残っている。

一方、研究代表者らは、タンパク質システイン残基もポリスルフィド化(タンパク質ポリスルフィド化)していることを methylsulfonyl benzothiazole (MSBT) とシアン化-ビオチン (CN-biotin) を用いた Tag-Switch-Tag 法を構築し、同定してきた。しかしながら、この CN-biotin を用いた解析法は、付加したイオウの構造解析が不可能であること、また、検出感度、特異性に問題があることがわかってきた。これらより、特異性や検出感度等を改善したポリスルフィド化タンパク質検出システムの構築が期待されている。

研究代表者らは、ポリスルフィド化タンパク質生成機構を探索するなかで、翻訳のマスター酵素の一つである cysteinyl-tRNA synthetase (CARS)が、システインを基質に CysS-(S)_n-H を合成し、これが tRNA に取込まれることで、ポリスルフィド化タンパク質が翻訳時に合成されることがわかってきた(Nature Comm. 2017)。一方、ハンガリー国立腫瘍学研究所の Peter Nagy らは、ポリスルフィド化タンパク質の翻訳後修飾に注目して解析した結果、glutathione reductase (GR) や thioredoxin reductase (TrxR) が、タンパク質ポリスルフィド化を制御していることを報告している(Dóka et al. Sci Adv 2016)。しかしながら、タンパク質ポリスルフィド化レベルや構造の全貌解明に必要な不可欠な特異的・高感度なポリスルフィド化タンパク質解析システムは確立されていないため、ポリスルフィド化タンパク質の機能や制御機構は不明である。

2. 研究の目的

本研究では、生体内ポリスルフィド化タンパク質を特異的・定量的に検出・同定する解析システムを構築する。具体的には、親電子性アルキル化剤を用いたポリスルフィド化タンパク質の安定化と質量分析装置(LC-MS/MS および LC-Q-TOF-MS)による同定・定量解析システム、さらにポリスルフィド化部位や構造解析システムを構築する。これらを用いて、生体内ポリスルフィド化タンパク質生成動態を解析し、ポリスルフィド化タンパク質の生合成と構造機能制御機構を解明する。

3. 研究の方法

(1) Iodoacetamide 誘導体を用いた新規ポリスルフィド高感度定量解析システム

研究代表者は、ポリスルフィド構造の分解が少なく、より定量性や特異性が高い親電子性アルキル化剤 iodoacetamide 誘導体(β -(4-hydroxyphenyl)ethyl iodoacetamide, HPE-IAM)を発掘した。そこで本研究では、まず、HPE-IAM を用いた CysS-(S)_n-H 特異的検出システムを構築した。具体的には、活性イオウ分子種の HPE-IAM アダクト標準ライブラリーを構築するために、各種活性イオウ分子、およびチオール基含有化合物の HPE-IAM アダクトを合成し、HPLC を用いて精製した。さらに、これらの安定同位体標識スタンダードを合成・精製した。これらの活性イオウ分子種 HPE-IAM アダクト標準ライブラリーを用いて MRM パラメーターを決定した。これらの CysS-(S)_n-H-HPE-IAM アダクトを質量分析装置を用いて検出した。この際、濃度既知の各種安定同位体標識内部標準(HPE-IAM アダクト)をスパイクし、同時に測定することで、高感度かつ定量的な解析が可能になった。

(2) 質量分析装置を用いたタンパク質ポリスルフィド定量的解析

各種組換えタンパク質や細胞ライセートについて、CysS-(S)_n-H を HPE-IAM でアルキル化した。これをプロナーゼによりアミノ酸レベルに消化し、LC-ESI-MS/MS を用いて、解析した。また、定量的な解析を行うために、濃度既知の各種安定同位体標識内部標準(HPE-IAM アダクト)をプロナーゼ処理時にスパイクし、同時に測定した。

(3) ポリスルフィド化部位とイオウ数の同定

ポリスルフィド化部位やイオウ原子数を解析するために、各種組換えタンパク質や細胞ライセートを IAM でアルキル化し、トリプシン処理によりペプチドレベルに消化した。これを LC-Q-TOF-MS を用いて測定し、標的タンパク質の IAM 標識されたペプチド断片の精密分子量から、ポリスルフィド化システイン残基の同定と付加したイオウ数を同定した。

(4) 細胞・個体レベルの定量的動態解析

哺乳類培養細胞株や組織におけるタンパク質ポリスルフィド化動態を解析した。具体的には、野生型細胞、および CARS1/2 (CARS1, 細胞質 CARS; CARS2, ミトコンドリア CARS) をそれぞれ、siRNA、CRISPR/Cas9 システムにより knockdown (KD)、knockout (KO) した HEK293T 細胞のポリスルフィド化動態をポリスルフィド化タンパク質解析システムにより解析した。さらにタンパク質ポリスルフィド化を制御していることが予想されている GR や TrxR の KD 細胞株や KO マウス組織、組換えタンパク質のポリスルフィド生成動態を解析した。

4. 研究成果

(1) 活性イオウ分子種高感度・特異的検出システムの構築と解析

各種質量分析装置を用いることで、活性イオウ分子種、さらにポリスルフィド化タンパク質を特異的・定量的・高感度に検出するシステムの構築に成功した。具体的には iodoacetamide 誘導体試薬である β -(4-hydroxyphenyl)ethyl iodoacetamide, HPE-IAM) と LC-ESI-MS/MS、Nano-LC-Q-TOF/MS を用いた新規統合イオウメタボローム・プロテオーム解析システムの構築に成功した。この解析システムにより、反応性が高く、不安定なポリスルフィド構造を安定化し、質量分析装置を用いて特異的かつ高感度に検出することが可能となった。さらに、安定同位体希釈方を組み合わせることで、定量的な解析が可能になった。

(2) ポリスルフィドの化学反応性

上記の統合イオウメタボローム解析システムを用いて、ポリスルフィド、特に GS-S_n-SG (n > 1) の安定性について検討した結果、塩基性条件、イオウの数、温度、時間依存的にアルカリ加水分解されることが示された。また、IAM や monobromobimane などの各種アルキル化剤によって GS-S_n-SG の分解が促進した。一方、興味あることに、ヒドロキシフェニル基を有する IAM 誘導体試薬である HPE-IAM は、GS-S_n-SG の分解を抑制した。そこで、ヒドロキシフェニル基を有するアミノ酸の1つであるチロシンによる GS-S_n-SG の安定化を検討したところ、チロシンが、GS-S_n-SG のアルカリ加水分解を強力に抑制することが分かった。すなわち、ポリスルフィドの分解活性が低い HPE-IAM は、理想的なパースルフィドプローブであり、イオウ代謝オミックスに極めて有効なツールであることが証明された。

(3) 培養細胞やマウス組織における活性イオウ分子種動態解析

ポリスルフィド化タンパク質合成機構を解析するなかで、翻訳のマスター酵素の1つであるシステイン tRNA 合成酵素(CARS)に注目して解析したところ、大腸菌由来の CARS が、システインを基質に CysSSH-tRNA を合成し、翻訳に共役してポリスルフィド化タンパク質を合成することが示された。そこで、酵素反応機構を解析した結果、システインを基質に pyridoxal phosphate (PLP) 依存的に CysSSH を合成することがわかった。また、哺乳類細胞の CARS ホモログである CARS1/2 の PLP 依存的 CysSSH 合成を明らかにした。さらに、CRISPR/Cas9 システムにより哺乳類細胞のミトコンドリアに局在する CARS2 を欠損させた HEK293T 細胞の CysSSH 生成量は3割弱まで減少し、CARS2 を add-back することで回復した。一方、CARS2 の PLP 結合サイトのリジン変異体を add-back しても、その回復はみられなかった。CARS2 欠損マウスを樹立し、個体においても CARS2 依存的に CysSSH 生成レベルが有意に減少することが示された。これらの結果より、CARS は主要な CysSSH 合成酵素であることが同定された。

(4) CARS2 KO マウス組織におけるタンパク質ポリスルフィド

CARS2 欠損マウスの肝臓等のタンパク質ポリスルフィド化レベルを統合イオウプロテオーム解析システムを用いて解析した結果、CARS2 依存的にタンパク質ポリスルフィド化レベルの減少が示された。これにより、CARS2 は CysSSH 産生だけでなく、タンパク質ポリスルフィド化レベルの制御にも関与していることが示された。

(5) タンパク質ポリスルフィド化の制御機構と機能解明

統合イオウプロテオーム解析システムをさらに発展し、タンパク質システイン残基の酸化修飾を特異的かつ定量的に解析するシステムを新たに構築した。この解析システムを用いて、過酸化水素等の酸化剤処理により、タンパク質ポリスルフィドが酸化されたシステインパーチオスルフィン酸 (CysSSO₂H) やパーチオスルフィン酸 (CysSSO₃H) の精製レベルが増加することが明らかになった。さらにタンパク質システイン残基の不可逆的な酸化である CysSO₂H や CysSO₃H に対して、タンパク質ポリスルフィド化機能の1つとして、CysSSO₂H や CysSSO₃H は、その S-S 結合を還元することで過度な酸化による損傷からタンパク質を保護していることを見出した。これらのことから、タンパク質パースルフィド化は、生命の機能維持に極めて重要な役割を果たしていることが示された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計27件（うち査読付論文 27件/うち国際共著 14件/うちオープンアクセス 27件）

1. 著者名 Tsutsuki Hiroyasu, Kasamatsu Shingo, Kunieda Kohei, Ida Tomoaki, Sawa Tomohiro, Sasakawa Nobuyuki, Akaike Takaaki, Ihara Hideshi	4. 巻 526
2. 論文標題 8-Nitro-cGMP modulates exocytosis in adrenal chromaffin cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 225 ~ 230
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.03.045	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 Doka E., Ida T., Dagnell M., Abiko Y., Luong N. C., Balog N., Takata T., Espinosa B., Nishimura A., Cheng Q., Funato Y., Miki H., Fukuto J. M., Prigge J. R., Schmidt E. E., Arner E. S. J., Kumagai Y., Akaike T., Nagy P.	4. 巻 6
2. 論文標題 Control of protein function through oxidation and reduction of persulfidated states	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Science Advances	6. 最初と最後の頁 eaax8358
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciadv.aax8358	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 Feelisch Martin, Akaike Takaaki, Griffiths Kayleigh, Ida Tomoaki, Prysyzhna Oleksandra, Goodwin Joanna J, Gollop Nicholas D, Fernandez Bernadette O, Minion Magdalena, Cortese-Krott Miriam M, Borgognone Alessandra, Hayes Rosie M, Eaton Philip, Frenneaux Michael P, Madhani Melanie	4. 巻 116
2. 論文標題 Long-lasting blood pressure lowering effects of nitrite are NO-independent and mediated by hydrogen peroxide, persulfides, and oxidation of protein kinase G1 redox signalling	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cardiovascular Research	6. 最初と最後の頁 51 ~ 62
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/cvr/cvz202	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 Nishimura Akira, Nasuno Ryo, Yoshikawa Yuki, Jung Minkyung, Ida Tomoaki, Matsunaga Tetsuro, Morita Masanobu, Takagi Hiroshi, Motohashi Hozumi, Akaike Takaaki	4. 巻 294
2. 論文標題 Mitochondrial cysteinyl-tRNA synthetase is expressed via alternative transcriptional initiation regulated by energy metabolism in yeast cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 13781 ~ 13788
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA119.009203	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 Yang Chun tao, Wang Yingying, Marutani Eizo, Ida Tomoaki, Ni Xiang, Xu Shi, Chen Wei, Zhang Hui, Akaike Takaaki, Ichinose Fumito, Xian Ming	4. 巻 58
2. 論文標題 Data Driven Identification of Hydrogen Sulfide Scavengers	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 10898 ~ 10902
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.201905580	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 Rudyk Olena, Rowan Alice, Prysyzhna Oleksandra, Krasemann Susanne, Hartmann Kristin, Zhang Min, Shah Ajay M., Ruppert Clemens, Weiss Astrid, Schermuly Ralph T., Ida Tomoaki, Akaike Takaaki, Zhao Lan, Eaton Philip	4. 巻 116
2. 論文標題 Oxidation of PKGI mediates an endogenous adaptation to pulmonary hypertension	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 13016 ~ 13025
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1904064116	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 Akiyama Masahiro, Unoki Takamitsu, Shinkai Yasuhiro, Ishii Isao, Ida Tomoaki, Akaike Takaaki, Yamamoto Masayuki, Kumagai Yoshito	4. 巻 127
2. 論文標題 Environmental Electrophile-Mediated Toxicity in Mice Lacking Nrf2, CSE, or Both	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Environmental Health Perspectives	6. 最初と最後の頁 067002 ~ 067002
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1289/EHP4949	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 Lin Joseph, Akiyama Masahiro, Bica Iris, Long Faith T., Henderson Catherine F., Goddu Robert N., Suarez Valeria, Baker Blaine, Ida Tomoaki, Shinkai Yasuhiro, Nagy Peter, Akaike Takaaki, Fukuto Jon M., Kumagai Yoshito	4. 巻 32
2. 論文標題 The Uptake and Release of Polysulfur Cysteine Species by Cells: Physiological and Toxicological Implications	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemical Research in Toxicology	6. 最初と最後の頁 447 ~ 455
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.chemrestox.8b00340	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 Hamid Hisyam Abdul, Tanaka Akira, Ida Tomoaki, Nishimura Akira, Matsunaga Tetsuro, Fujii Shigemoto, Morita Masanobu, Sawa Tomohiro, Fukuto Jon M., Nagy Peter, Tsutsumi Ryouhei, Motohashi Hozumi, Ihara Hideshi, Akaike Takaaki	4. 巻 21
2. 論文標題 Polysulfide stabilization by tyrosine and hydroxyphenyl-containing derivatives that is important for a reactive sulfur metabolomics analysis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Redox Biology	6. 最初と最後の頁 101096 ~ 101096
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.redox.2019.101096	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 Lin Joseph, Akiyama Masahiro, Bica Iris, Long Faith T., Henderson Catherine F., Goddu Robert N., Suarez Valeria, Baker Blaine, Ida Tomoaki, Shinkai Yasuhiro, Nagy Peter, Akaike Takaaki, Fukuto Jon M., Kumagai Yoshito	4. 巻 32
2. 論文標題 The Uptake and Release of Polysulfur Cysteine Species by Cells: Physiological and Toxicological Implications	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemical Research in Toxicology	6. 最初と最後の頁 447 ~ 455
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.chemrestox.8b00340	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 Hamid Hisyam Abdul, Tanaka Akira, Ida Tomoaki, Nishimura Akira, Matsunaga Tetsuro, Fujii Shigemoto, Morita Masanobu, Sawa Tomohiro, Fukuto Jon M., Nagy Peter, Tsutsumi Ryouhei, Motohashi Hozumi, Ihara Hideshi, Akaike Takaaki	4. 巻 21
2. 論文標題 Polysulfide stabilization by tyrosine and hydroxyphenyl-containing derivatives that is important for a reactive sulfur metabolomics analysis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Redox Biology	6. 最初と最後の頁 101096 ~ 101096
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.redox.2019.101096	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 Khan Shahzada, Fujii Shigemoto, Matsunaga Tetsuro, Nishimura Akira, Ono Katsuhiko, Ida Tomoaki, Ahmed Khandaker Ahtesham, Okamoto Tatsuya, Tsutsuki Hiroyasu, Sawa Tomohiro, Akaike Takaaki	4. 巻 25
2. 論文標題 Reactive Persulfides from Salmonella Typhimurium Downregulate Autophagy-Mediated Innate Immunity in Macrophages by Inhibiting Electrophilic Signaling	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell Chemical Biology	6. 最初と最後の頁 1403 ~ 1413
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.chembiol.2018.08.007	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 Bogdandi Virag, Ida Tomoaki, Sutton Thomas R, Bianco Christopher, Ditroi Tamas, Koster Grielof, Henthorn Hillary A, Minnion Magda, Toscano John P, van der Vliet Albert, Pluth Michael D, Feelisch Martin, Fukuto Jon M, Akaike Takaaki, Nagy Peter	4. 巻 176
2. 論文標題 Speciation of reactive sulfur species and their reactions with alkylating agents: do we have any clue about what is present inside the cell?	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 British Journal of Pharmacology	6. 最初と最後の頁 646 ~ 670
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bph.14394	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 Bianco Christopher L, Akaike Takaaki, Ida Tomoaki, Nagy Peter, Bogdandi Virag, Toscano John P, Kumagai Yoshito, Henderson Catherine F, Goddu Robert N, Lin Joseph, Fukuto Jon M	4. 巻 176
2. 論文標題 The reaction of hydrogen sulfide with disulfides: formation of a stable trisulfide and implications for biological systems	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 British Journal of Pharmacology	6. 最初と最後の頁 671 ~ 683
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bph.14372	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 Sawa Tomohiro, Ono Katsuhiko, Tsutsuki Hiroyasu, Zhang Tianli, Ida Tomoaki, Nishida Motohiro, Akaike Takaaki	4. 巻 72
2. 論文標題 Reactive Cysteine Persulphides: Occurrence, Biosynthesis, Antioxidant Activity, Methodologies, and Bacterial Persulphide Signalling	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Advances in Microbial Physiology	6. 最初と最後の頁 1 ~ 28
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/bs.ampbs.2018.01.002	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 Fukuto Jon M., Ignarro Louis J., Nagy Peter, Wink David A., Kevil Christopher G., Feelisch Martin, Cortese-Krott Miriam M., Bianco Christopher L., Kumagai Yoshito, Hobbs Adrian J., Lin Joseph, Ida Tomoaki, Akaike Takaaki	4. 巻 592
2. 論文標題 Biological hydropersulfides and related polysulfides - a new concept and perspective in redox biology	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 FEBS Letters	6. 最初と最後の頁 2140 ~ 2152
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/1873-3468.13090	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 Saito Hiroki, Godo Shigeo, Sato Saori, Ito Akiyo, Ikumi Yosuke, Tanaka Shuhei, Ida Tomoaki, Fujii Shigemoto, Akaike Takaaki, Shimokawa Hiroaki	4. 巻 71
2. 論文標題 Important Role of Endothelial Caveolin-1 in the Protective Role of EDH against NO-mediated Nitritative Stress in Microcirculation in Mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Cardiovascular Pharmacology	6. 最初と最後の頁 113 ~ 126
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/FJC.0000000000000552	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 Masuda Kumiko, Tsutsuki Hiroyasu, Kasamatsu Shingo, Ida Tomoaki, Takata Tsuyoshi, Sugiura Kikuya, Nishida Motohiro, Watanabe Yasuo, Sawa Tomohiro, Akaike Takaaki, Ihara Hideshi	4. 巻 495
2. 論文標題 Involvement of nitric oxide/reactive oxygen species signaling via 8-nitro-cGMP formation in 1-methyl-4-phenylpyridinium ion-induced neurotoxicity in PC12 cells and rat cerebellar granule neurons	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 2165 ~ 2170
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2017.12.088	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 Heppner David E., Hristova Milena, Ida Tomoaki, Mijuskovic Ana, Dustin Christopher M., Bogdandi Virag, Fukuto Jon M., Dick Tobias P., Nagy Peter, Li Jianing, Akaike Takaaki, van der Vliet Albert	4. 巻 14
2. 論文標題 Cysteine perthiosulfenic acid (Cys-SSOH): A novel intermediate in thiol-based redox signaling?	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Redox Biology	6. 最初と最後の頁 379 ~ 385
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.redox.2017.10.006	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 Saito H, Godo S, Sato S, Ito A, Ikumi Y, Tanaka S, Ida T, Fujii S, Akaike T, Shimokawa H.	4. 巻 71
2. 論文標題 Important role of endothelial caveolin-1 in the protective role of endothelium-dependent hyperpolarization against nitric oxide-mediated nitritative stress in microcirculation in mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Cardiovascular Pharmacology	6. 最初と最後の頁 113-126
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/FJC.0000000000000552	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 Heppner David E., Hristova Milena, Ida Tomoaki, Mijuskovic Ana, Dustin Christopher M., Bogdani Virag, Fukuto Jon M., Dick Tobias P., Nagy Peter, Li Jianing, Akaike Takaaki, van der Vliet Albert	4. 巻 14
2. 論文標題 Cysteine perthiosulfenic acid (Cys-SSOH): A novel intermediate in thiol-based redox signaling?	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Redox biology	6. 最初と最後の頁 379 ~ 385
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.redox.2017.10.006	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 Masuda K, Tsutsuki H, Kasamatsu S, Ida T, Takata T, Sugiura K, Nishida M, Watanabe Y, Sawa T, Akaike T, Ihara H	4. 巻 495
2. 論文標題 Involvement of nitric oxide/reactive oxygen species signaling via 8-nitro-cGMP formation in 1-methyl-4-phenylpyridinium ion-induced neurotoxicity in PC12 cells and rat cerebellar granule neurons	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochemical and biophysical research communications	6. 最初と最後の頁 2165 ~ 2170
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2017.12.088	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 Akaike T, Ida T, Wei Fan-Yan, Nishida M, Kumagai Y, Alam Md. Morshedul, 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 Minkyung, Fujii S, Watanabe Y, Ohmuraya M, Nagy P, Feelisch M, Fukuto JM, Motohashi H	4. 巻 8
2. 論文標題 CysteinyI-tRNA synthetase governs cysteine polysulfidation and mitochondrial bioenergetics	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Nature communications	6. 最初と最後の頁 1177
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-017-01311-y	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 Hoshino M, Kaneko K, Miyamoto Y, Yoshimura K, Suzuki D, Akaike T, Sawa T, Ida T, Fujii S, Ihara H, Tanaka J, Tsukuura R, Chikazu D, Mishima K, Baba K Kamijo R	4. 巻 110
2. 論文標題 8-Nitro-cGMP promotes bone growth through expansion of growth plate cartilage	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Free Radic Biol Med.	6. 最初と最後の頁 63-71
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.freeradbiomed	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 Ihara H, Kasamatsu S, Kitamura A, Nishimura A, Tsutsuki H, Ida T, Ishizaki K, Toyama T, Yoshida E, Abdul Hamid H, Jung M, Matsunaga T, Fujii S, Sawa T, Nishida M, Kumagai Y, Akaike T	4. 巻 30
2. 論文標題 Exposure to electrophiles impairs reactive persulfide-dependent redox signaling in neuronal cells	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Chemical research in toxicology	6. 最初と最後の頁 1673-1684
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.chemrestox.7b00120	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 Kikugawa M, Ida T, Ihara H, Sakamoto T	4. 巻 81
2. 論文標題 Ferulic acid and its water-soluble derivatives inhibit nitric oxide production and inducible nitric oxide synthase expression in rat primary astrocytes	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Bioscience, biotechnology, and biochemistry	6. 最初と最後の頁 1607-1611
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/09168451.2017.1336925	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 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	4. 巻 72
2. 論文標題 Production of reactive persulfide species in chronic obstructive pulmonary disease	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Thorax	6. 最初と最後の頁 1074-1083
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/thoraxjnl-2016-209359	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18件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 井田智章、居原 秀、赤池孝章
2. 発表標題 活性硫黄メタボロームの新展開
3. 学会等名 第19回分子予防環境医学研究会大会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 井田智章、守田匡伸、松永哲郎、西村 明、居原 秀、澤 智裕、本橋ほづみ、赤池孝章
2. 発表標題 全生物種横断的に発現されるシステインパースルフィド合成酵素の発見と機能解明
3. 学会等名 第93回日本細菌学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 井田智章、松永哲郎、西村 明、守田匡伸、居原 秀、澤 智裕、本橋ほづみ、赤池孝章
2. 発表標題 活性イオウ安定化と高精度イオウ代謝解析法の確立
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 Tomoaki Ida, Masanobu Morita, Akira Nishimura, Tetsuro Matsunaga, Hideshi Ihara, Tomohiro Sawa, Hozumi Motohashi, Takaaki Akaike
2. 発表標題 Translation-coupled protein polysulfidation, discovery of a novel cysteine persulfide synthase
3. 学会等名 The 9th Biennial Meeting of Society for Free Radical Research-Asia (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tomoaki. Ida, Akira. Nishimura, Masanobu. Morita, Hideshi Ihara, Tomohiro Sawa, Shigemoto Fujii, Hozumi Motohashi, Takaaki Akaike
2. 発表標題 TRANSLATION-COUPLED PROTEIN POLYSULFIDATION, A UNIQUE BIOSYNTHESIS PATHWAY OF CYSTEINE PERSULFIDE
3. 学会等名 10th International Conference on the Biology, Chemistry and Therapeutic Applications of Nitric Oxide (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 井田智章、守田匡伸、松永哲郎、西村 明、居原 秀、澤 智裕、藤井重元、本橋ほづみ、赤池孝章
2. 発表標題 種横断的新しいシステインパースルフィド合成酵素の発見とシステインパースルフィドの機能
3. 学会等名 第72回日本細菌学会東北支部総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 井田智章、西村 明、守田匡伸、松永哲郎、澤 智裕、居原 秀、藤井重元、本橋ほづみ、赤池孝章
2. 発表標題 システイニルtRNA合成酵素によるパースルフィド合成制御機構の解明
3. 学会等名 第71回日本酸化ストレス学会 第18回日本NO学会 合同学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 井田智章、守田匡伸、松永哲郎、西村 明、居原 秀、澤 智裕、藤井重元、本橋ほづみ、赤池孝章
2. 発表標題 Mechanism of persulfide production by cysteinyl-tRNA synthetase
3. 学会等名 第91回生化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 井田智章、守田匡伸、松永哲郎、西村 明、居原 秀、澤 智裕、藤井重元、本橋ほづみ、赤池孝章
2. 発表標題 種横断的新しいシステインパースルフィド合成酵素の発見
3. 学会等名 第29回生体防御学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 井田智章、西村 明、守田匡伸、松永哲郎、澤 智裕、居原 秀、藤井重元、本橋ほづみ、赤池孝章
2. 発表標題 システイニルtRNA合成酵素によるシステインパースルフィド合成制御機構の解明
3. 学会等名 生理研レドックス研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 井田智章、守田匡伸、西村 明、松永哲郎、居原 秀、澤 智裕、藤井重元、熊谷嘉人、本橋ほづみ、赤池孝章
2. 発表標題 親電子解毒代謝系システインパースルフィドの新しい合成酵素の発見
3. 学会等名 第45回日本毒性学会学術年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 井田智章、松永哲郎、西村 明、守田匡伸、居原 秀、澤 智裕、本橋ほづみ、赤池孝章
2. 発表標題 チロシン、ヒドロキシフェニル基によるポリスルフィドの安定化
3. 学会等名 第18回分子予防環境医学研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 井田智章、笠松真吾、Md. Morshedul Alam、守田匡伸、居原 秀、西村 明、松永哲郎、藤井重元、本橋ほづみ、赤池孝章
2. 発表標題 アルコールデヒドロゲナーゼ5の酵素活性制御におけるタンパク質ポリスルフィド化の機能
3. 学会等名 第17回日本NO学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 井田智章、守田匡伸、魏 研范、松永哲郎、西村 明、Jun Minkyung、赤司壮一郎、居原 秀、澤 智裕、藤井重元、熊谷嘉人、富澤一仁、本橋ほづみ、赤池孝章
2. 発表標題 新規システインパースルフィド合成酵素の同定と機能解析
3. 学会等名 第70回日本酸化ストレス学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Tomoaki Ida, Akira Nishimura, Masanobu Morita, Hozumi Motohashi, Takaaki Akaike
2. 発表標題 Cysteine hydropersulfide production catalyzed by cysteinyl-tRNA synthetases
3. 学会等名 SfRBM 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 井田智章、守田匡伸、魏 研范、松永哲郎、西村 明、Jun Minkyung、赤司壮一郎、居原 秀、澤 智裕、藤井重元、熊谷嘉人、富澤一仁、本橋ほづみ、赤池孝章
2. 発表標題 新しいシステインパースルフィド産生酵素の同定と機能解析
3. 学会等名 オルガネラ研究会2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 井田智章、赤池孝章
2. 発表標題 活性イオウ・パースルフィド解析システムの開発と応用
3. 学会等名 ConBio2017 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 井田智章、守田匡伸、魏 研范、松永哲郎、西村 明、居原 秀、澤 智裕、藤井重元、熊谷嘉人、本橋ほづみ、赤池孝章
2. 発表標題 活性イオウ分子種定量解析システムの開発と新しいシステインパースルフィド合成酵素の発見
3. 学会等名 第17回分子予防環境医学研究会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計4件

1. 著者名 西村 明、井田智章、赤池孝章	4. 発行年 2018年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 2
3. 書名 SH(ポリスルフィド)の酸化	

1. 著者名 西村 明、井田智章、赤池孝章	4. 発行年 2018年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 2
3. 書名 ポリスルフィド化	

1. 著者名 井田智章、西村 明、守田匡伸	4. 発行年 2018年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 9
3. 書名 活性イオウメタボローム：イオウ代謝物とレドックスバイオマーカー	

1. 著者名 井田智章、西村 明、守田匡伸	4. 発行年 2018年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 276
3. 書名 レドックス疾患学	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>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/index.html</p>

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