

令和 3 年 5 月 26 日現在

機関番号：11501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K06948

研究課題名(和文)一酸化窒素(NO)合成酵素由来と外因性NOによるスーパーオキシドの毒性軽減の証明

研究課題名(英文) Verification of reduction of superoxide toxicity by nitric oxide (NO) synthase and exogenous NO

研究代表者

藤井 順逸 (Fujii, Junichi)

山形大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：00222258

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：一酸化窒素(NO)は、血管平滑筋細胞のグアニル酸シクラーゼのヘムに結合することでcGMPを増加させ、血管弛緩作用を発揮する。一方、スーパーオキシドから派生する活性酸素は酸化障害をもたらすため、その量を低く抑えることは健康の維持にとって重要である。これまでNOとスーパーオキシドの反応で生成するペルオキシ亜硝酸イオンは非常に有害なため、好ましくない反応と考えられてきた。しかし、マウスマクロファージを用いた今回の研究は、生理的に生成するペルオキシ亜硝酸イオンの量は限られているため、NOによるスーパーオキシド消去の有用性の方が勝ることを示唆している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまでペルオキシ亜硝酸イオンの細胞毒性が重要視されるあまり、NOによるスーパーオキシド消去はむしろ有害とされてきた。今回の研究結果は、体内で生成する程度のNOは活性酸素の量を減らし、むしろ酸化障害を抑えるため様々な病態の改善に働く可能性を示唆している。今後こうした視点に基づいたNOの研究が進むことで、活性酸素の関わる炎症性疾患などにおけるNOを対象とする治療戦略に新たな進展が期待される。

研究成果の概要(英文)：Nitric oxide (NO) increases cGMP by binding to the heme of guanylate cyclase in vascular smooth muscle cells and exerts a vasorelaxant effect. On the other hand, reactive oxygen species derived from superoxide causes oxidative damage, so it is important to keep the amount low for maintaining health. Until now, the peroxynitrite ion produced by the reaction of NO and superoxide has been considered to be an unfavorable reaction because peroxynitrite ion is extremely harmful. However, this study with mouse macrophages suggests that the usefulness of NO-mediated superoxide elimination outweighs toxicity of peroxynitrite ions, which are produced only limited amounts under physiological conditions.

研究分野：病態生化学

キーワード：一酸化窒素 スーパーオキシド ペルオキシ亜硝酸イオン マクロファージ

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

炎症の際には、マクロファージや好中球がサイトカインなどの各種炎症性メディエーターに加えてスーパーオキシド($O_2^{\cdot-}$)をはじめとする活性酸素種や一酸化窒素(NO)を放出する。スーパーオキシドディスムターゼ(SOD)にはスーパーオキシドを速やかに過酸化水素(H_2O_2)に変換することでそのラジカル連鎖反応を終

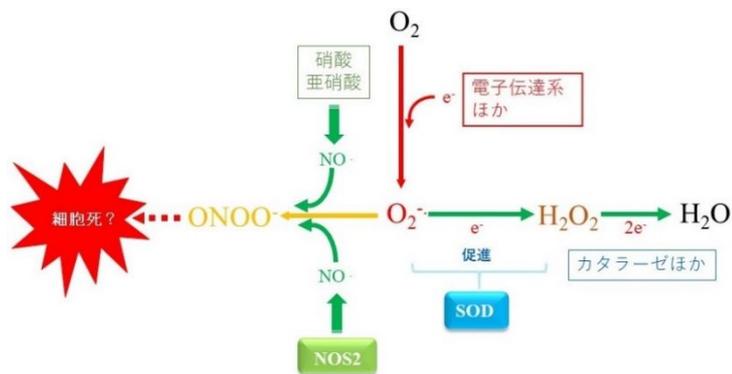


図1. NOはSODと同様に $O_2^{\cdot-}$ を減らしてその毒性を軽減するが、生成したONOO \cdot は強い酸化力を有するため細胞障害作用があると考えられている

結させ、酸化ストレスを軽減する役割がある。一方、NOとスーパーオキシドの反応で生成するペルオキシ亜硝酸イオン(ONOO \cdot)は酸化力が強く、生体を酸化障害する有害な分子と一般に考えられている(図1)。

カタラーゼなどの過酸化水素消去酵素の欠損に比べてSODを欠損したマウスでは炎症の増悪など様々な障害を認めることから、スーパーオキシドが持続的に存在することでラジカル連鎖反応を惹起し強い生体障害性を発揮すると考えられる。したがって、スーパーオキシドの消去は、生理機能維持にとって重要とみなすことができる。一方ペルオキシ亜硝酸イオンによる酸化障害については培養細胞を用いた検討が主で、生体を用いたスーパーオキシドから生じる活性酸素種の有害作用との比較検討は困難なことからほとんどなされていない。

NOとスーパーオキシドの反応性は極めて高いことから、炎症細胞は両者を同時に産生することで殺菌に利用する一方で、NOにはスーパーオキシドの毒性から周辺組織を保護する作用もあると考えられる。またNOは摂取した硝酸化合物の代謝によっても生じる事が分っているが、こうして生成したNOが生体保護に寄与しているためNOS欠損マウスに顕著な表現型が現れず、NOSの生理機能が過小評価されている可能性がある。

2. 研究の目的

本研究は、硝酸および亜硝酸を含まない餌を与えることで外因性のNOの供給を無くしたSOD1欠損マウスについて検討を行う。またSOD1とNOS2を二重に欠損したDKOマウス個体と、それから単離したマクロファージを用いた培養系でNOとスーパーオキシドの作用についての解析を行うことで、内因性と外因性のNOによるスーパーオキシド消去を介した生体防御に関する仮説を検証することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) NOはNO合成酵素(NOS1, NOS2, NOS3)によってアルギニンから合成されることが知られているが、硝酸/亜硝酸からも生成することも明らかにされている。そこでSOD1を欠損するマウスに、硝酸/亜硝酸を含まない食餌を与えて外因性のNO産生を遮断して、その影響を調べた。

(2) 3ヶ月齢の雌のマクロファージ型NO合成酵素(NOS2)遺伝子欠損マウスを用いて、盲腸結紮穿孔による敗血症病態モデルを作製した。また、NOS2欠損マウスとSOD1欠損マウスを交配して二重欠損マウスを作製し、このマウスより単離したマクロファージを用いてNOによるスーパーオキシド消去の細胞生理的意味について調べた。

(3) 培地中のシステインはすみやかに酸化されてシスチンになるため、初代培養にはシスチン

輸送体であるxCTを必要とする。しかしxCT欠損マウス由来のマクロファージはNOやグルタチオンの生成が低下し酸化ストレスの亢進が認められるものの、野生型マクロファージと同様に生存していることから、その原因を究明するためにプロテオミクス解析を行なった。さらに、同定したCNDP2遺伝子ノックアウトマウスを作製して、培養細胞ならびに生体内における役割を調べた。

(4)生体内ではNOの他にもアスコルビン酸が抗酸化に重要な働きをしている。そのため、NOの産生だけを抑えてもスーパーオキシドの細胞障害性を正確に評価できない。そこでビタミンC合成障害のあるAKR1A欠損マウス、SOD1欠損マウス、そしてこれらの二重欠損マウスにビタミンCを飲水投与して飼育し、投与停止後に起こる臓器障害について調べた。

4. 研究成果

(1)抗酸化に関わるSOD1遺伝子を欠損するマウスに、硝酸/亜硝酸を含まない食餌を与えてNOS以外からのNO産生を遮断したが、予想に反して通常餌で飼育したマウスと比較して、NO代謝産物の亜硝酸ならびに硝酸の量に大きな違いはなく、外見や成長などにも違いを認めなかった。その原因として、NOS遺伝子の産生するNOに加えて、アミノ酸代謝によって生じる窒素化合物の寄与が考えられる。今後は、こうした遺伝子、とりわけ血管内皮型NOS3遺伝子欠損マウスでの検討が必要と考える。

(2) 盲腸結紮穿孔による敗血症モデルでは、野生型マウスに比べて NOS2欠損マウスは重篤な症状を示し早期に死亡したことから、敗血症ではNOS2が保護的に働くことが示唆された。SOD1との二重欠損マウスではむしろ死亡率が低下したので、その原因を解明するために臓器障害について検討を行なったが、大きな違いを認めなかった。死因には幾つもの要素が関係するため、引き続きその原因究明を進めている。

SOD1とNOS2のそれぞれの遺伝子欠損マウスを交配して作製したSOD1;NOS2二重欠損マウスと、単独欠損マウス、ならびに野生型(WT)マウスの4系統のマウスからマクロファージを単離して、培養条件下でNOの作用に関して検討を行った。その結果、WTとNOS2欠損マクロファージの生存に違いを認めなかったが、SOD1と二重欠損マクロファージは脆弱で生存期間が短縮していた。細菌内毒素(リポ多糖)処理を行うと、二重欠損マクロファージはSOD1欠損マクロファージに比べて早く死滅した。一方、持続性のNOドナー化合物の添加により、いずれのマクロファージの死亡率も改善した。逆にNOS2阻害剤は、WTとSOD1欠損細胞の生存率を低下させた。したがってSOD1を欠くことで上昇したスーパーオキシドによる細胞毒性の方が、NOとスーパーオキシドの反応で生成したペルオキシ亜硝酸イオンによる細胞毒性よりも有害であると考えられる(図2)。以上の結果は、活性化したマクロファージはNOとスーパーオキシドを同時に大量に生成するが、NOは抗菌だけでなく、炎症部位の細胞を保護する役割も有することを示唆している。

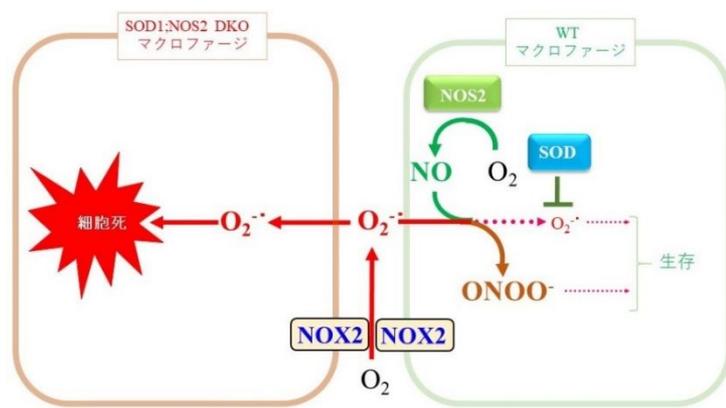


図2. ペルオキシ亜硝酸イオン(ONOO⁻)の生成量は限られているため、細胞傷害性はほとんどなく、むしろNOによるスーパーオキシドの除去により細胞保護効果が認められた

られる(図2)。以上の結果は、活性化したマクロファージはNOとスーパーオキシドを同時に大量に生成するが、NOは抗菌だけでなく、炎症部位の細胞を保護する役割も有することを示唆している。

(3)通常細胞はxCTを欠くことで細胞死を起こすにも関わらず、xCT欠損マクロファージは生存す

るしくみを明らかにするためにプロテオミクス解析を行ない、グルタチオン代謝産物の1つであるCys-Glyジペプチドを分化するジペプチダーゼCNDP2を同定した。培養細胞と、ゲノム編集で作製したCNDP2ノックアウトマウスを用いて検討を行い、肝障害剤であるアセトアミノフェンに対する感受性がCNDP2ノックアウトマウスでは増すことを明らかにした（論文投稿中）。

(4)ビタミンC合成異常のあるAKR1A欠損マウスとSOD1を欠損するマウスを交配して作製した二重欠損マウスは、ビタミンCを飲水投与することで1年以上生存するが、投与を中止すると2週間以内にすべて死亡した。その原因を明らかにするために、肝臓・腎臓・心臓・脳・肺といった主要臓器について検討したところ、肺に著しい酸化障害と炎症細胞の浸潤を認めた。肺は空気中の酸素に常に曝されていることから、酸化ストレスを最も受けやすい臓器であるため、ビタミンCを欠乏することで酸化障害が進み、死に至ったと考えられる（図3）。

本二重欠損マウスはSOD1を欠くため、スーパーオキシドが酸化障害の直接の原因と考えられる。そこで、ラジカル消去剤のエダラポンを投与したところ、延命が認められた。したがって、生体内に存在する各種低分子抗酸化物質の中で、ビタミンCは高濃度に存在し、スーパーオキシドによる酸化障害からの防御に重要なことが示された。ビタミンCには抗酸化作用のあることが知られているが、生体内ではどのようにして抗酸化力を発揮しているか、その詳細については明確でなかった。そのため本研究は、生体内におけるスーパーオキシド消去の重要性を示唆する重要な知見と考える。

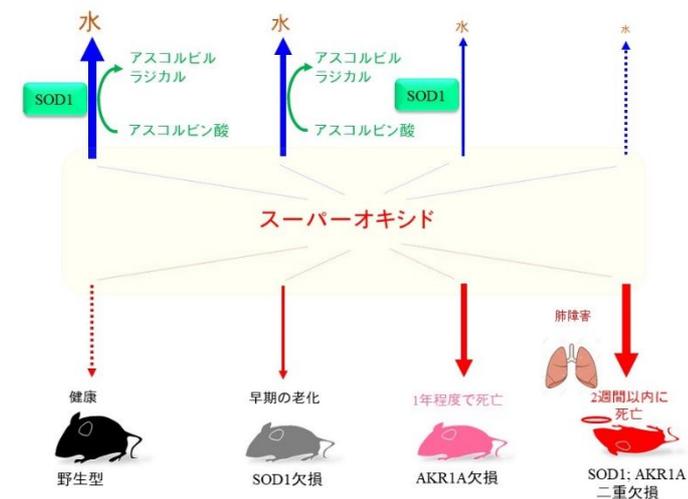


図3. ビタミンCはSOD1欠損マウスの生存に必須である

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計32件（うち査読付論文 32件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Ishii Naoki, Homma Takujiro, Watanabe Ren, Kimura Naoko, Ohnishi Motoko, Kobayashi Takayasu, Fujii Junichi	4. 巻 19
2. 論文標題 A heterozygous deficiency in protein phosphatase Ppm1b results in an altered ovulation number in mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecular Medicine Reports	6. 最初と最後の頁 5353-5360
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/mmr.2019.10194	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 Homma Takujiro, Fujii Junichi	4. 巻 1863
2. 論文標題 An SOD1 deficiency aggravates proteasome inhibitor bortezomib-induced testicular damage in mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects	6. 最初と最後の頁 1108 ~ 1115
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbagen.2019.04.005	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 Kobayashi Sho, Tokairin Yoshinori, Miyakoshi Takeru, Saito Takuya, Nagaoka Keita, Ikeda Yoshitaka, Fujii Junichi, Konno Hiroyuki	4. 巻 578
2. 論文標題 Quantitative analysis of γ -glutamylpeptides by liquid chromatography-mass spectrometry and application for γ -glutamyltransferase assays	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Analytical Biochemistry	6. 最初と最後の頁 13 ~ 22
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ab.2019.04.023	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 Kurihara Kazuki, Homma Takujiro, Kobayashi Sho, Shichiri Mototada, Fujiwara Hiroki, Fujii Satoshi, Yamada Ken-ichi, Nakane Masaki, Kawamae Kaneyuki, Fujii Junichi	4. 巻 65
2. 論文標題 Ascorbic acid insufficiency impairs spatial memory formation in juvenile AKR1A-knockout mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition	6. 最初と最後の頁 209 ~ 216
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3164/jcbn.19-41	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 Homma Takujiro, Kobayashi Sho, Fujii Junichi	4. 巻 518
2. 論文標題 Induction of ferroptosis by singlet oxygen generated from naphthalene endoperoxide	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 519 ~ 525
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2019.08.073	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 Homma Takujiro, Kobayashi Sho, Sato Hideyo, Fujii Junichi	4. 巻 384
2. 論文標題 Edaravone, a free radical scavenger, protects against ferroptotic cell death in vitro	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Experimental Cell Research	6. 最初と最後の頁 111592 ~ 111592
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.yexcr.2019.111592	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 Homma Takujiro, Takeda Yuji, Sakahara Satoshi, Ishii Naoki, Kobayashi Sho, Abe Hiroyuki, Asao Hironobu, Fujii Junichi	4. 巻 53
2. 論文標題 Heterozygous SOD1 deficiency in mice with an NZW background causes male infertility and an aberrant immune phenotype	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Free Radical Research	6. 最初と最後の頁 1060 ~ 1072
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/10715762.2019.1677901	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 Ishii Naoki, Homma Takujiro, Lee Jaeyong, Mitsuhashi Hikaru, Yamada Ken-ichi, Kimura Naoko, Yamamoto Yorihiro, Fujii Junichi	4. 巻 102
2. 論文標題 Ascorbic acid and CoQ10 ameliorate the reproductive ability of superoxide dismutase 1-deficient female mice†	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biology of Reproduction	6. 最初と最後の頁 102-115
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/biolre/iox149	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 Kobayashi Sho, Ikeda Yoshitaka, Shigeno Yuhei, Konno Hiroyuki, Fujii Junichi	4. 巻 -
2. 論文標題 -Glutamylcysteine synthetase and -glutamyl transferase as differential enzymatic sources of -glutamylpeptides in mice.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Amino Acids	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00726-020-02835-2	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 Fujii Junichi, Homma Takujiro, Kobayashi Sho	4. 巻 -
2. 論文標題 Ferroptosis caused by cysteine insufficiency and oxidative insult	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Free Radical Research	6. 最初と最後の頁 1~12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/10715762.2019.1666983	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 Homma Takujiro, Fujii Junichi	4. 巻 -
2. 論文標題 Emerging connections between oxidative stress, defective proteolysis, and metabolic diseases	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Free Radical Research	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/10715762.2020.1734588	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 Homma Takujiro, Kurahashi Toshihiro, Lee Jaeyong, Nabeshima Atsunori, Yamada Sohuke, Fujii Junichi	4. 巻 -
2. 論文標題 Double Knockout of Peroxiredoxin 4 (Prdx4) and Superoxide Dismutase 1 (Sod1) in Mice Results in Severe Liver Failure	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oxidative Medicine and Cellular Longevity	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2018/2812904	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 Takujiro Homma, Junichi Fujii	4. 巻 6
2. 論文標題 Oxidative stress caused by an SOD1 deficiency triggers the accumulation of oxidatively-modified carbonic anhydrase II in erythrocytes.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Reactive Oxygen Species	6. 最初と最後の頁 289 ~ 298
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Warang Prashant, Homma Takujiro, Pandya Riddhi, Sawant Anuja, Shinde Nikhil, Pandey Debjeet, Fujii Junichi, Madkaikar Manisha, Mukherjee Malay B.	4. 巻 182
2. 論文標題 Potential involvement of ubiquitin-proteasome system dysfunction associated with oxidative stress in the pathogenesis of sickle cell disease	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 British Journal of Haematology	6. 最初と最後の頁 559 ~ 566
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bjh.15437	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 該当する

1. 著者名 Homma Takujiro, Shirato Takaya, Akihara Ryusuke, Kobayashi Sho, Lee Jaeyong, Yamada Ken-ichi, Miyata Satoshi, Takahashi Motoko, Fujii Junichi	4. 巻 294
2. 論文標題 Mice deficient in aldo-keto reductase 1a (Akr1a) are resistant to thioacetamide-induced liver injury	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Toxicology Letters	6. 最初と最後の頁 37 ~ 43
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.toxlet.2018.05.015	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 Kobayashi Sho, Hamashima Shinji, Homma Takujiro, Sato Mami, Kusumi Ryosuke, Bannai Shiro, Fujii Junichi, Sato Hideyo	4. 巻 78
2. 論文標題 Cystine/glutamate transporter, system x c ²⁻ , is involved in nitric oxide production in mouse peritoneal macrophages	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nitric Oxide	6. 最初と最後の頁 32 ~ 40
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.niox.2018.05.005	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 Lee Jaeyong, Homma Takujiro, Kobayashi Sho, Ishii Naoki, Fujii Junichi	4. 巻 654
2. 論文標題 Unveiling systemic organ disorders associated with impaired lipid catabolism in fasted SOD1-deficient mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Archives of Biochemistry and Biophysics	6. 最初と最後の頁 163 ~ 171
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.abb.2018.07.020	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 Fujii Junichi, Homma Takujiro, Kobayashi Sho, Seo Han Geuk	4. 巻 9
2. 論文標題 Mutual interaction between oxidative stress and endoplasmic reticulum stress in the pathogenesis of diseases specifically focusing on non-alcoholic fatty liver disease	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 World Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 1 ~ 15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4331/wjbc.v9.i1.1	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 Hirai Akinori, Aung Naing, Ohe Rintaro, Nishida Akiko, Kato Tomoya, Meng Hongxue, Ishizawa Kenichi, Fujii Junichi, Yamakawa Mitsunori	4. 巻 16
2. 論文標題 Expression of TRPM8 in human reactive lymphoid tissues and mature B?cell neoplasms	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 5930-5938
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2018.9386	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 Takagi Tomohisa, Homma Takujiro, Fujii Junichi, Shirasawa Nobuyuki, Yoriki Hiroyuki, Hotta Yuma, Higashimura Yasuki, Mizushima Katsura, Hirai Yasuko, Katada Kazuhiro, Uchiyama Kazuhiko, Naito Yuji, Itoh Yoshito	4. 巻 134
2. 論文標題 Elevated ER stress exacerbates dextran sulfate sodium-induced colitis in PRDX4-knockout mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Free Radical Biology and Medicine	6. 最初と最後の頁 153 ~ 164
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.freeradbiomed.2018.12.024	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 Guo Xin, Noguchi Hirotsugu, Ishii Naoki, Homma Takujiro, Hamada Taiji, Hiraki Tsubasa, Zhang Jing, Matsuo Kei, Yokoyama Seiya, Ishibashi Hiroaki, Fukushige Tomoko, Kanekura Takuro, Fujii Junichi, Uramoto Hidetaka, Tanimoto Akihide, Yamada Sohsuke	4. 巻 30
2. 論文標題 The Association of Peroxiredoxin 4 with the Initiation and Progression of Hepatocellular Carcinoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Antioxidants & Redox Signaling	6. 最初と最後の頁 1271 ~ 1284
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/ars.2017.7426	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 Takahashi Miku, Homma Takujiro, Yamada Ken-ichi, Miyata Satoshi, Nakajima Osamu, Fujii Junichi	4. 巻 249
2. 論文標題 Genetic ablation of aldehyde reductase (Akr1a) augments exercise endurance in mice via activation of the PGC-1 α -involved pathway	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Life Sciences	6. 最初と最後の頁 117501 ~ 117501
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lfs.2020.117501	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 Homma Takujiro, Kobayashi Sho, Fujii Junichi	4. 巻 54
2. 論文標題 Cysteine preservation confers resistance to glutathione-depleted cells against ferroptosis via CDGSH iron sulphur domain-containing proteins (CISDs)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Free Radical Research	6. 最初と最後の頁 397 ~ 407
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/10715762.2020.1780229	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 Ishii Naoki, Homma Takujiro, Guo Xin, Yamada Ken-ichi, Yamada Sohsuke, Fujii Junichi	4. 巻 333
2. 論文標題 Ascorbic acid prevents N-nitrosodiethylamine-induced hepatic injury and hepatocarcinogenesis in Akr1a-knockout mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Toxicology Letters	6. 最初と最後の頁 192 ~ 201
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.toxlet.2020.08.005	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 Moon Gyul, Kobayashi Sho, Aung Naing Ye, Yamada Ken-ichi, Yamakawa Mitsunori, Fujii Junichi	4. 巻 54
2. 論文標題 Iron loading exerts synergistic action via a different mechanistic pathway from that of acetaminophen-induced hepatic injury in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Free Radical Research	6. 最初と最後の頁 606 ~ 619
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/10715762.2020.1819996	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 Homma Takujiro, Kurahashi Toshihiro, Ishii Naoki, Shirasawa Nobuyuki, Fujii Junichi	4. 巻 10
2. 論文標題 Testis-specific peroxiredoxin 4 variant is not absolutely required for spermatogenesis and fertility in mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1-12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-74667-9	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 Homma Takujiro, Takeda Yuji, Nakano Tomoyuki, Akatsuka Shinya, Kinoshita Daisuke, Kurahashi Toshihiro, Saitoh Shinichi, Yamada Ken-ichi, Miyata Satoshi, Asao Hironobu, Goto Kaoru, Watanabe Tetsu, Watanabe Masafumi, Toyokuni Shinya, Fujii Junichi	4. 巻 162
2. 論文標題 Defective biosynthesis of ascorbic acid in Sod1-deficient mice results in lethal damage to lung tissue	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Free Radical Biology and Medicine	6. 最初と最後の頁 255 ~ 265
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.freeradbiomed.2020.10.023	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 Kobayashi Sho, Harada Yumi, Homma Takujiro, Yokoyama Chikako, Fujii Junichi	4. 巻 489
2. 論文標題 Characterization of a rat monoclonal antibody raised against ferroptotic cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Immunological Methods	6. 最初と最後の頁 112912 ~ 112912
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jim.2020.112912	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 Ishii Naoki, Homma Takujiro, Takeda Yuji, Aung Naing Ye, Yamada Ken-ichi, Miyata Satoshi, Asao Hironobu, Yamakawa Mitsunori, Fujii Junichi	4. 巻 91
2. 論文標題 Developmental retardation in neonates of aldehyde reductase (AKR1A)-deficient mice is associated with low ascorbic acid and high corticosterone levels	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Nutritional Biochemistry	6. 最初と最後の頁 108604 ~ 108604
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jnutbio.2021.108604	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 Homma Takujiro, Kobayashi Sho, Sato Hideyo, Fujii Junichi	4. 巻 700
2. 論文標題 Superoxide produced by mitochondrial complex III plays a pivotal role in the execution of ferroptosis induced by cysteine starvation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Archives of Biochemistry and Biophysics	6. 最初と最後の頁 108775 ~ 108775
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.abb.2021.108775	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 Kobayashi Sho, Homma Takujiro, Fujii Junichi	4. 巻 26
2. 論文標題 Nitric oxide produced by NOS2 copes with the cytotoxic effects of superoxide in macrophages	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemistry and Biophysics Reports	6. 最初と最後の頁 100942 ~ 100942
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrep.2021.100942	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 Fujii Junichi, Homma Takujiro, Kobayashi Sho, Warang Prashant, Madkaikar Manisha, Mukherjee Malay B.	4. 巻 -
2. 論文標題 Erythrocytes as a preferential target of oxidative stress in blood	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Free Radical Research	6. 最初と最後の頁 1 ~ 19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/10715762.2021.1873318	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 該当する

[学会発表] 計26件(うち招待講演 5件/うち国際学会 11件)

1. 発表者名 Fujii Junichi, Kobayashi Sho, Tokairin Yoshinori, Miyakoshi Takeru, Saito Takuya, Nagaoka Keita, Ikeda Yoshitaka, Konno Hiroyuki
2. 発表標題 Quantitative analysis of α -glutamylpeptides by LC-MS and application for studying liver injury and α -glutamyltransferase assay
3. 学会等名 9th Biennial Meeting of Society for Free Radical Research-Asia (SFRR-Asia) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kobayashi Sho, Homma Takujiro, Okumura Nobuaki, Takao Toshifumi, Sato Hideyo, Fujii Junichi
2. 発表標題 Carnosine dipeptidase 2 (CNDP2) as a potential survival factor for xCT-deficient cells against ferroptosis.
3. 学会等名 9th Biennial Meeting of Society for Free Radical Research-Asia (SFRR-Asia) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ishii Naoki, Homma Takujiro, Lee Jaeyong, Mitsuhashi Hikaru, Yamada Ken-ichi, Kimura Naoko, Yamamoto Yorihiro, Fujii Junichi
2. 発表標題 Amelioration of the reproductive ability of SOD1-deficient female mice by supplemented ascorbic acid and CoQ10.
3. 学会等名 9th Biennial Meeting of Society for Free Radical Research-Asia (SFRR-Asia) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Homma Takujiro, Ishii Naoki, Kobayashi Sho, Fujii Junichi .
2. 発表標題 Oxidative stress aggravates proteasome inhibitor bortezomib-induced proteotoxicity in mice.
3. 学会等名 9th Biennial Meeting of Society for Free Radical Research-Asia (SFRR-Asia) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Fujii Junichi
2. 発表標題 Cysteine-Glutathione Redox System Protective Against Ferroptosis.
3. 学会等名 9th Biennial Meeting of Society for Free Radical Research-Asia (SFRR-Asia) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ishii Naoki, Homma Takujiro, Fujii Junichi
2. 発表標題 Prevention of diethylnitrosamine-induced hepatic injury and carcinogenesis in mice by vitamin C
3. 学会等名 8th International Translational Cancer Research Conference:Role of Inflammation and Immune System for Cancer Prevention and Treatment (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Fujii J., Homma T., Kobayashi S., Warang P., Madkaikar M., Mukherjee M.B.
2. 発表標題 Oxidative stress as the causal factor for anemic diseases.
3. 学会等名 The Society for Free Radical Research (SFRR)-INDIA-2020 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小林翔、文 潔、本間拓二郎、池田義孝、今野博行、藤井順逸
2. 発表標題 LC-MSによるgグルタミルペプチド類の定量解析と生体内でのgグルタミルペプチド類の産生経路に関する研究
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 本間拓二郎、小林 翔、佐藤英世、藤井順逸
2. 発表標題 エダラボンをはじめとする各種フリーラジカル消去剤によるフェロトーシス抑制作用.
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 石井直樹、本間拓二郎、小林翔、藤井順逸
2. 発表標題 Aldehyde reductase (Ak1a) ノックアウトマウスの発育障害ならびに発癌剤感受性に関する検討.
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 本間拓二郎、小林翔、佐藤英世、藤井順逸.
2. 発表標題 フリーラジカル消去剤エダラボンによるフェロトーシス抑制作用.
3. 学会等名 第72回日本酸化ストレス学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤井順逸
2. 発表標題 フェロトーシス抑制にみるシステイン-グルタチオン系の重要性.
3. 学会等名 Free Radical School 2019 in Uonuma (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高橋未来、本間拓二郎、小林翔、石井直樹、文潔、中島修、藤井順逸
2. 発表標題 アルデヒド還元酵素(Akr1a)欠損マウスにおける持久力および運動時エネルギー代謝調節機構の解析
3. 学会等名 日本生化学会東北支部第85回例会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Homma Takujiro, Ishii Naoki, Fujii Junichi
2. 発表標題 SOD1 haploinsufficiency exerts deleterious effects on the testis via activation of the autoimmune response in NZW mice.
3. 学会等名 19th Biannual Meeting of the Society for Free Radical Research International (SFRR I 2016) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Fujii Junichi, Lee Jaeyong, Kobayashi Sho, Homma Takujiro, Kang Eun Sil, Sato Hideyo, Seo Han Geuk
2. 発表標題 Hepatocytes are resistant to cysteine deficiency-induced ferroptosis due to recruitment of cysteine by the transsulfuration pathway.
3. 学会等名 INTERNATIONAL CELL DEATH SOCIETY Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kobayashi Sho, Hamashima Shinji, Homma Takujiro, Seo Han Geuk, Sato Hideyo, Fujii Junichi
2. 発表標題 Macrophages from xCT-deficient mice survive under high oxidative stress caused by cysteine and glutathione insufficiency.
3. 学会等名 INTERNATIONAL CELL DEATH SOCIETY Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Homma Takujiro, Ishii Naoki, Kobayashi Sho, Seo Han Geuk, Fujii Junichi
2. 発表標題 Takujiro Homma (poster), Naoki Ishii, Sho Kobayashi, Han Geuk Seo, Junichi Fujii. Oxidative stress causes male infertility by triggering autoimmune response in mice with the NZW background.
3. 学会等名 INTERNATIONAL CELL DEATH SOCIETY Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 藤井順逸、小林翔、本間拓二郎、池田義孝
2. 発表標題 Cys取込みによるグルタチオン合成の制御とgamma-グルタミル化ペプチドの生成機構.
3. 学会等名 第71回日本酸化ストレス学会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 本間拓二郎、高橋未来、石井直樹、中島修、藤井順逸
2. 発表標題 アスコルビン酸合成不全(Akr1a欠損)マウスは高い持久力を示す.
3. 学会等名 第71回日本酸化ストレス学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小林翔、本間拓二郎、奥村宜明、佐藤英世、高尾敏文、藤井順逸
2. 発表標題 xCT遺伝子欠損マクロファージの生存を可能にする分子機構の解明.
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 Homma Takujiro, Lee Jaeyong, Kurahashi Toshihiro, Kobayashi Sho, Ishii Naoki, Fujii Junichi
2. 発表標題 Oxidative stress triggers systemic organ disorders associated with impaired lipid catabolism in mice during fasting.
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高橋未来、本間拓二郎、石井直樹、中島修、藤井順逸
2. 発表標題 アスコルビン酸合成不全(Akr1a欠損)マウスは高い持久力を示す.
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小林翔、原田裕未、本間拓二郎、横山智哉子、藤井順逸
2. 発表標題 フェロトーシス細胞を認識するラットモノクローナル抗体の作製とその性質
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 本間拓二郎、小林翔、藤井順逸
2. 発表標題 グルタチオン合成阻害環境下における鉄硫黄クラスター形成反応のフェロトーシス感受性への関与
3. 学会等名 第73回日本酸化ストレス学会・第20回日本N0学会 合同学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤井順逸、文潔、小林翔、山田健一
2. 発表標題 アスコルビン酸は遊離鉄の毒性を抑制することによりアセトアミノフェン肝障害を軽減する
3. 学会等名 第73回日本酸化ストレス学会・第20回日本NO学会 合同学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 本間拓二郎、小林翔、藤井順逸
2. 発表標題 マクロファージNOS2の生成するNOはスーパーオキシドの毒性消去に働く
3. 学会等名 第73回日本酸化ストレス学会・第20回日本NO学会 合同学術集会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

山形大学大学院医学系研究科生化学分子生物学 www.id.yamagata-u.ac.jp/Biochem11/b2.html
--

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

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			
インド	ICMR			
韓国	Konkuk University			