

令和 2 年 6 月 22 日現在

機関番号：11501

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K15039

研究課題名（和文）グルタチオン非依存的な細胞生存機構の解明

研究課題名（英文）Elucidation of glutathione-independent cell survival mechanism

研究代表者

小林 翔（Kobayashi, Sho）

山形大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：10779490

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）： 本期間中に行った研究とその成果は次の通りである。1) グルタチオン（GSH）の代謝により生じる グルタミルペプチド類（GluPeps）のLC-MSによる一斉測定系を確立し、GluPeps は組織に特異的な分布があることとGSH枯渇により引き起こされる細胞死（フェロトーシス）ではGSH合成系によりGluPepsが上昇することを明らかにした。2) プロテオミクス解析によりフェロトーシスの抑制遺伝子としてCNDP2を見出し、CNDP2はGSH分解を介してシステインを効率的に再利用することでフェロトーシスを抑制している可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により確立した GluPeps類の測定法を用いて、それらをバイオマーカーとして利用することで癌の診断に役立つものと考えられる。また、CNDP2のGSH分解を介したシステイン再利用系による細胞の生存機構を解明することは、化学療法の際に問題となる薬剤耐性を持つ癌を標的とする新たな治療薬の開発にもつながると考えている。

研究成果の概要（英文）： The research conducted during this period and its results are as follow. 1) We established a method using LC-MS for simultaneous measurement of  $\gamma$ -glutamyl peptides (GluPeps) which are produced by glutathione (GSH) metabolism, and found GluPeps has a characteristic distribution in tissues and some of GluPeps were increased by GSH synthesis system in cell death caused by GSH deprivation (ferroptosis). 2) Using proteomics analysis, we identified CNDP2 as suppressor gene of GSH deprivation induced-ferroptosis, and it was suggested that CNDP2 suppress ferroptosis by reusing efficiently cysteine through GSH degradation.

研究分野：生化学

キーワード：フェロトーシス グルタチオン代謝 システイン再利用系 メタボロミクス解析 プロテオミクス解析

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

細胞は内因性および外因性に生じる活性酸素種 (ROS) に常に曝されているが、各種抗酸化物質と抗酸化遺伝子が協調的に作用することでレドックスホメオスタシスが保たれ、健康な状態に維持されている。そのためレドックスホメオスタシスの破綻は、増加した ROS による酸化ストレスの亢進をもたらし、癌を始めとした種々の疾患に関わると考えられている。グルタミン酸 (Glu)・システイン (Cys)・グリシン (Gly) から成るグルタチオン (GSH) は、ROS の消去や薬物代謝などに働き、その合成は細胞内含有量の少ない Cys の供給量に大きく依存する。細胞にはいくつかの Cys 供給経路が存在するが、培養環境は体内に比べて酸化環境であるため、培地中のシステインは速やかに酸化型システインであるシスチンに変換される。このため、ほとんどの培養細胞の Cys 供給はシスチンを取り込むシスチントランスポーター・xCT に高く依存し、xCT の阻害や欠損は細胞内の Cys を枯渇させ、GSH を減少させる結果、細胞死を誘発する。GSH が枯渇することで引き起こされる細胞死は、アポトーシスとは異なりネクローシス様細胞死であり、鉄イオンに依存的であることからフェロトーシスと名付けられている。フェロトーシスは、脂質過酸化物質の還元無毒化に働くグルタチオンペルオキシダーゼ 4 (Gpx4) の機能不全によって引き起こされ、xCT の阻害では GSH 不足により Gpx4 の機能が十分に発揮できないため、引き起こされると考えられている。

申請者は、xCT 欠損 (xCTKO) マクロファージの Cys および GSH 含有量は野生型 (WT) マクロファージと比べ極めて低いが、xCTKO マクロファージは WT と同様に数日間培養条件下で生存できることを見出している。この xCTKO マクロファージは GSH の低下に伴い酸化ストレスが増大しているが、一酸化窒素の産生などの機能については正常に近い性質を示し、通常培養条件では十数時間のうちに死滅してしまう xCTKO マウス由来胚性線維芽細胞などはまったく異なる。分裂停止細胞に対しては xCT 阻害剤による細胞障害効果が軽減すること、また、癌幹細胞は一般に分裂を休止していることを合わせて考えると、癌幹細胞は xCT 阻害剤に対しても耐性を示す可能性が高い。したがって、GSH に依存しない細胞の生存機構を解明することは、癌幹細胞を標的とする新たな治療薬の開発にもつながると考える。

### 2. 研究の目的

本研究は、単離した xCTKO マクロファージのプロテオミクス解析とメタボロミクス解析を行い、得られた結果に基づいて、xCT-GSH 系に依存せずに細胞の生存を可能とする遺伝子を同定し、その作用機構を明らかにすることを目的とする。

### 3. 研究の方法

(1) LC-MS によるアミノ酸類と GSH の代謝により生じる  $\gamma$  グルタミルペプチド類 ( $\gamma$  GluPeps) の一斉測定法を確立し、生体内において  $\gamma$  GluPeps の組織分布や産生経路についての検討に加え、シスチン欠乏培地での培養によりフェロトーシスを誘導させたマウス肝臓がん細胞株 Hepa1-6 での  $\gamma$  GluPeps の産生について調べた。

(2) xCT マクロファージの細胞生存を可能とする遺伝子を同定することを目的として、WT および xCTKO マクロファージから抽出したタンパク質よりプロテオミクス解析を行い、細胞生存に關与する候補タンパク質を探索した。

(3) xCT マクロファージのプロテオミクス解析から細胞生存に關与する遺伝子として見出した cytosolic non-specific dipeptidase 2 (CNDP2) の生理機能の解析のため、xCTKO マウス由来マクロファージおよび Hepa1-6 を用いて CNDP2 の阻害剤であるベスタチンの処理での細胞内の Cys, CysGly, GSH について LC-MS による解析を行った。

(4) 生体内での CNDP2 の生理機能の解明を目指し、ゲノム編集技術を用いて CNDP2 遺伝子欠損 (CNDP2KO) マウスを樹立し、表現型の解析を行った。

### 4. 研究成果

(1) GSH やオルタルミン酸など市販化合物に加えて 17 種類の  $\gamma$  GluPeps を新たに合成して、合計 21 種類の  $\gamma$  GluPeps と 45 種類のアミノ酸類の LC-MS による定量測定法を確立した (Kobayashi et al, Anal Biochem, 2018 and Amino Acid, 2019) (図 1)。

GSH は、 $\gamma$  グルタミルシステイン合成酵素 ( $\gamma$  GCS) とグルタチオン合成酵素の 2 段階の反応により合成され、細胞膜上に発現する  $\gamma$  グルタミルトランスフェラーゼ (GGT) による  $\gamma$  Glu 基の転移反応とジペプチダーゼにより構成アミノ酸まで分解される。 $\gamma$  GCS は広い基質特異性を持ち、Cys の欠乏時には、Cys の代わり他のアミノ酸が使用され、多様な  $\gamma$  GluPeps が生じると考えている。また、GGT の  $\gamma$  Glu 基転移反応によっても多様な  $\gamma$  GluPeps が生じることが知られている。これまでの  $\gamma$  GCS と GGT の活性測定には、アミノ酸などの低分子化合物の除去と酵素の精製が不可欠であり生体サンプルでの活性測定は容易ではなかった。本法は、 $\gamma$  GCS や GGT の反応生成物である  $\gamma$  GluPeps を直接測定できるため、酵素の精製なしに簡便に酵素活性を測定できる利点がある。

本法によりマウスの血漿・脳・肝臓・腎臓について測定した所、アミノ酸類および  $\gamma$  GluPeps

は各臓器に特徴的な分布が認められた。GSH を枯渇することで肝障害を引き起こすことが知られているアセトアミノフェン過剰投与マウスモデルにおいて肝臓中のいくつかの $\gamma$ GluPeps は上昇したが、腎臓中では大部分が減少した。肝臓・腎臓のホモジェネートの酵素学的解析から、肝臓と腎臓では同程度の $\gamma$ GCS 活性が確認された一方で、GGT 活性は腎臓の方が約 2000 倍高いことが示された。このことにより、各組織で認められた $\gamma$ GluPeps の分布は、腎臓では GGT により、肝臓では $\gamma$ GCS により生じることが予想され、肝障害時における $\gamma$ GluPeps の増加には主に GSH 合成系が関わることが分かった。肝障害による GSH 合成低下に伴い血漿への供給量も減少するため GGT 反応に使用される GSH が低下し、その結果、腎臓では $\gamma$ GluPeps の生成量は低下したと考えられる。

マウス肝臓がん細胞株 Hepa1-6 をシスチン欠乏地で培養するとフェロトーシスが誘導されるが、このフェロトーシス過程において数種類の $\gamma$ GluPeps が上昇し、これらは $\gamma$ GCS の阻害剤であるブチオニンスルフォキシミンの処理によって減少するため、これらの $\gamma$ GluPeps の産生上昇は $\gamma$ GCS によるものと考えられる。

以上の結果より生体内での $\gamma$ GluPeps の産生には Cys および GSH の供給量に大きく依存し、臓器の状態を評価するためのバイオマーカーとして有用なことを示しているが、組織によって生成経路が異なることに注意が必要であることが分かった。シスチン欠乏培地での培養によってフェロトーシスが引き起こされる過程でいくつかの $\gamma$ GluPeps が上昇したことから、 $\gamma$ GluPeps とフェロトーシスとの関係を解明することはフェロトーシスの生体内での役割の解明の重要な手掛かりとなる可能性がある。

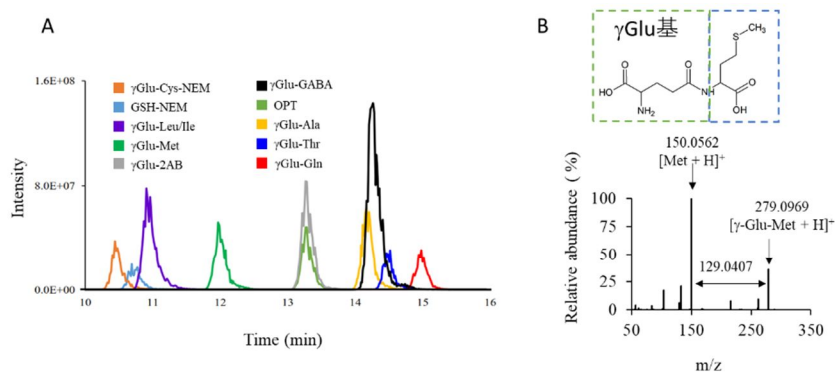


図1 LC-MSでの $\gamma$ グルタミルペプチド類 ( $\gamma$ GluPeps) の検出  
 (A) 代表的な10種類の $\gamma$ グルタミルペプチド類のクロマトグラムを示した。  
 (B) MS/MS解析の一例として $\gamma$ グルタミルメチオニンの構造式およびフラグメントパターンを示した。

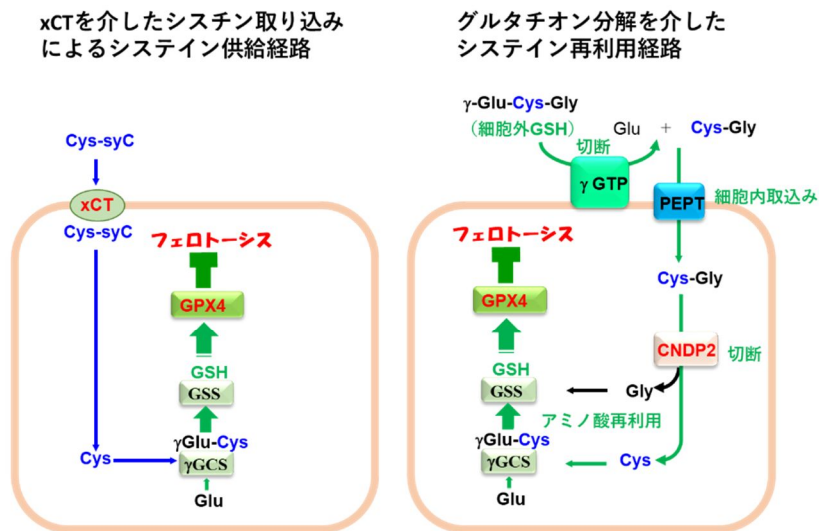
(2) WT と xCTKO マクロファージから抽出したタンパク質をペプチドに分解し、ペプチドのアミノ基と反応する安定同位体標識試薬を用いたプロテオミクス解析を行った結果、xCTKO マクロファージにおいて発現が変動しているタンパク質をいくつか同定することに成功した。各タンパク質について過去の報告を検索した結果、システイニルグリシン (CysGly) 分解活性を持つことが報告されている cytosolic non-specific dipeptidase 2 (CNDP2) が xCTKO マクロファージで高く発現することを見だし、特異的な抗体を用いた免疫プロット法により確認した。酵素学的解析を実施した結果、WT よりも xCTKO マクロファージの CysGly 分解活性が高いことを明らかにした。

(3) 単離したマクロファージをシスチン欠乏培地で培養すると、WT と xCTKO 共に細胞内の Cys や GSH は著しく減少した。シスチン欠乏培地中に GSH を添加することで、xCTKO と WT で GSH は回復したが、興味深いことに xCTKO の方が WT よりも高値を示した。この条件にさらに CNDP2 の阻害剤であるベスタチンを処理すると、WT と xCTKO マクロファージの GSH 量は低下し、細胞内の CysGly 量が著しく上昇した。通常、細胞外の GSH はそのままの形で細胞内に取り込まれないと考えられていることから、細胞膜上に発現する GGT が GSH を分解することで生じた CysGly を CNDP2 が効率よく分解し Cys を再利用する経路が、xCTKO マクロファージでは活性化していると考えられた。

Hepa1-6 は CNDP2 を発現するが、シスチン欠乏培地で培養すると、フェロトーシスを引き起こし死滅する。シスチン欠乏培地に GSH を添加することで分量依存的にフェロトーシスが抑制されたが、さらにベスタチンを添加することで GSH の効果が打ち消され、細胞は死滅した。以上に結果より、マクロファージ以外にも GSH の分解を介した Cys の再利用系により Cys を獲得し、細胞は生存を可能にすることが分かった。

以上の結果に加えて CNDP2 は肝臓・腎臓・脳などの臓器に広く発現することから、GGT による GSH 分解系を介した Cys 再利用系が普遍的な Cys 供給経路として機能する可能性が示唆された (図 2)。

(4) 個体レベルでの CNDP2 の生理機能を検討するために、ゲノム編集技術を用いて CNDP2 欠損 (CNDP2KO) マウスの樹立に成功した。これまでの所、CNDP2KO マウスに顕著な表現型を認めていないが、胚性線維芽細胞を培養し、増殖能の低下を認めている。今後、この CNDP2KO マウス由来胚性線維芽細胞の GGT などの酵素活性や細胞内の CysGly や GSH 量などの細胞の性質について詳細に調べる予定である。また、CNDP2 遺伝子多型と糖尿病性腎症との関連が示唆されているため、糖尿病や腎障害モデルを作成し、腎臓に焦点を当てた検討を行なう予定である。



Glu, グルタミン酸; Cys, システイン; Gly, グリシン; GSH, グルタチオン; Cys-syC, シスチン (酸化型システイン); γGlu-Cys, γ-グルタミルシステイン; Cys-Gly, システイニルグリシン; γGCS, γ-グルタミルシステイン合成酵素; GSS, グルタチオン合成酵素; GPX4, グルタチオンペルオキシダーゼ4; γGTP, γ-グルタミルトランスフェラーゼ; PEPT, シペプチド輸送体; CNDP2, Cytosolic non-specific dipeptidase 2

図2 シスチン取り込みを介したシステイン供給経路とグルタチオン分解を介したシステイン再利用経路の概略図

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Homma Takujiro, Kobayashi Sho, Fujii Junichi	4. 巻 -
2. 論文標題 Cysteine preservation confers resistance to glutathione-depleted cell against ferroptosis via CDGSH iron sulfur 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 -
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 Kobayashi Sho, Ikeda Yoshitaka, Shigeno Yuhei, Konno Hiroyuki, Fujii Junichi	4. 巻 52
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 555 ~ 566
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 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 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, 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 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 -glutamylpeptides by liquid chromatography-mass spectrometry and application for -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 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 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 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 <sup>-</sup> , 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 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 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14件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 6件）

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 Binnial Meeting of Society for Free Radical Research-Asia (SFFR-Asia)、Kyoto (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 Binnial Meeting of Society for Free Radical Research-Asia (SFFR-Asia)、Kyoto (国際学会)
4. 発表年 2019年

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



1. 発表者名 小林翔、文潔、本間拓二郎、茂野優平、長岡啓太、斎藤拓也、池田義孝、今野博行、藤井順逸
2. 発表標題 LC-MSによる グルタミンルペプチド類の定量解析と生体内での グルタミン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、横浜
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並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、横浜
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、横浜
4. 発表年 2019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 patyway.
3. 学会等名 International Cell Death Society Meeting, Korea (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, Korea (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 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, Korea (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, 京都
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小林翔、 本間拓二郎、 奥村宣明、 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, 京都
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takujiro Homma, Jaeyong Lee, Toshihiro Kurahashi, Sho Kobayashi, Naoki Ishii, Junichi Fujii
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, 横浜
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小林翔、李在勇、本間拓二郎、今野博行、池田義孝、藤井順逸
2. 発表標題 バイオマーカーとしての グルタミルペプチド生成経路に関する検討
3. 学会等名 日本生化学会東北支部第84回例会, 盛岡
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Fujii Junichi, Kobayshi Sho, Homma Takujiro	4. 発行年 2019年
2. 出版社 Springer Nature	5. 総ページ数 324(197-213)
3. 書名 Ferroptosis in Health and Disease (Daolin Tang ed)	

〔産業財産権〕

〔その他〕

山形大学大学院 医学系研究科 生命環境医科学専攻 生化学・分子生物学講座 <a href="http://www.id.yamagata-u.ac.jp/BiochemII/b2.html">http://www.id.yamagata-u.ac.jp/BiochemII/b2.html</a>
---

## 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	藤井 順逸  (Fujii Junich)		
研究協力者	本間 拓二郎  (Homma Takujiro)		