

令和 6 年 6 月 26 日現在

機関番号：32659

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20H04340

研究課題名（和文）環境中親電子物質の解毒に働くサルフェン硫黄結合タンパク質の同定とその機能解析

研究課題名（英文）Identification and function analysis of sulfane sulfur-binding proteins responsible for detoxification of environmental electrophiles

研究代表者

新開 泰弘 (Shinkai, Yasuhiro)

東京薬科大学・生命科学部・教授

研究者番号：10454240

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 14,680,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、サルフェン硫黄結合タンパク質をマウス臓器中より単離・同定し、当該タンパク質の防御的機能を明らかにすることを目的とした。その結果、マウス脳からサルフェン硫黄結合タンパク質の1つとして神経成長抑制因子/メタロチオネイン-3 (GIF/MT-3) を単離・同定した。組換えタンパク質を調製して解析したところ、GIF/MT-3は親電子物質の1つであるメチル水銀をイオウ付加体に変換して不活性化する機能があることが分かった。培養細胞系においてもGIF/MT-3はメチル水銀の毒性に対して防御に働くことを見出した。以上より、環境中親電子物質に対して防御に働く細胞内分子メカニズムの一端を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

生体内に存在する分子として近年注目を浴びているサルフェン硫黄であるが、その結合タンパク質や機能の実態については分かっていないことも多い。本課題の実施により、申請者が確立したタンパク質結合性のサルフェン硫黄を感度良く定量できる方法とカラムクロマトグラフィーを組み合わせた手法で、サルフェン硫黄結合タンパク質について解析できることを示したことから、学術的にも意義深い。また、親電子ストレス防御に働くタンパク質とそのメカニズムの一端を明らかにできたことで、健康リスクの軽減に繋がる防御戦略の構築に必要な知見が提供できた点で社会的な意義もあると言える。

研究成果の概要（英文）：In this study, we aimed to isolate and identify sulfane sulfur-binding proteins from mouse organs and to clarify the protective function of these proteins. As a result, we isolated and identified growth inhibitory factor/metallothionein-3 (GIF/MT-3) as one of the sulfane sulfur-binding proteins from mouse brain cytosol. By analyzing the recombinant GIF/MT-3 protein, we found that GIF/MT-3 has the function of inactivating methylmercury, an environmental electrophile, by converting it to a sulfur adduct. We also found that GIF/MT-3 protects cells from methylmercury toxicity in cultured cell system. These results reveal a part of the intracellular molecular mechanism that play a role in protection against environmental electrophiles.

研究分野：環境生物学

キーワード：サルフェン硫黄 環境中親電子物質 親電子ストレス 毒性防御

## 1. 研究開始当初の背景

我々を取り巻く環境中には、コメ中のカドミウム、マグロ等の大型魚類に含まれるメチル水銀、大気中のナフトキノン類など、様々な化学物質が存在している。これらの化学物質はいずれも分子内に電子欠乏部位を有することから親電子物質と呼ばれ、チオール基などの電子に富んだ部位を持つ求核分子と容易に共有結合を形成する。これらの環境中親電子物質はいずれも生体内タンパク質のシステイン残基を修飾することにより、その機能障害を引き起こして毒性を發揮することから、ヒトの健康障害のリスク因子として認識されている。一方、生体内にはグルタチオン(GSH)などのような求核低分子が存在し、そのような反応性の高い親電子物質と反応して抱合体を形成することにより、細胞外へ解毒排泄するシステムが備わっていると古くから理解されてきた。

近年、GSH などのチオール基に更にサルフェン硫黄と呼ばれる S 原子が付加した、グルタチオンパースルフィド及びポリスルフィドなどの活性イオウ分子が細胞内に存在することが明らかとなり、注目を浴びている。その理由として、パースルフィド及びポリスルフィドはチオールと比較して非常に高い求核性と抗酸化性を有しているからである。実際、活性イオウ分子は過酸化水素の高い消去能を有し、メチル水銀やカドミウムなどの親電子物質と反応して無毒なイオウ付加体に変換することを我々は世界に先駆けて明らかにし、複数の論文を刊行してきた(Shinkai Y and Kumagai Y. Toxicol Sci 2019)。また、細胞内におけるサルフェン硫黄の産生系として、cystathionine  $\gamma$ -lyase (CSE) や cysteinyl-tRNA synthetase 2 (CARS2) といった酵素によりシステインパースルフィドが産生されることも東北大学・赤池孝章らとの共同研究により明らかにした( Ida T et al. PNAS 2014; Akaike T et al. Nature Commun 2017)。興味深いことに、このようなサルフェン硫黄はタンパク質のチオール基にも結合しており、Cys-tRNA の合成酵素でもある CARS2 によってタンパク質の翻訳時に入り込んだり (co-translational) イオウ転移反応によって翻訳後 (post-translational) に付加される 2 つの経路が考えられる。しかしながら、具体的にどのようなタンパク質にサルフェン硫黄が多く結合しているのか、そしてこのようなサルフェン硫黄結合タンパク質 (Sulfane Sulfur-Binding Protein, SSBP と命名) が果たしている役割については未だに不明である。申請者は、サルフェン硫黄の化学的性質から、SSBP が環境中親電子物質の解毒・不活性化に重要な役割を果たしているかと予想した。

## 2. 研究の目的

1) 細胞内においてどのようなタンパク質に実際にサルフェン硫黄が結合しているのか、2) サルフェン硫黄が結合したタンパク質は親電子ストレス防御においてどのような役割を果たしているのか、を学術的な問いとして、本研究では、サルフェン硫黄結合タンパク質 (SSBP) をマウス臓器中より単離・同定し、当該タンパク質の環境中親電子物質に対する防御的役割を明らかにすることを目的とする。

## 3. 研究の方法

タンパク質の調製: マウス脳サンプルをホモジナイズ後、遠心分離法により細胞分画を行った後、遠心式フィルターユニットを用いて低分子を除去し、高分子サイトソル画分を得た。タンパク質の分離: 陰イオン交換カラム、ゲルろ過カラム、および Blue Sepharose カラムクロマトグラフィーを用いた。サルフェン硫黄の定量: タンパク質と  $\beta$ -(4-hydroxyphenyl)ethyl iodoacetamide (HPE-IAM) を最適条件下で反応させ、生成した bis-S-HPE-AM 付加体を LC-MRM-MS にて検出した。リコンビナントタンパク質: 大腸菌の高発現系を用いてヒト Zn<sub>7</sub>-GIF/MT-3 野生型を調製し、その後常法に従って apo-GIF/MT-3 を調製した。金属結含量: ICP-MS にて定量した。培養細胞: ヒトグリア芽細胞腫 U87 細胞を用いた。siRNA の導入: リポフェクション法を使用した。毒性試験: MTT アッセイにて測定した。

## 4. 研究成果

細胞内におけるサルフェン硫黄の産生系として、Cys-tRNA の合成酵素である cysteinyl-tRNA synthetase により、システインからシステインパースルフィドが産生されることから、サルフェン硫黄はタンパク質の翻訳時の段階で入り込んでいることが考えられる。しかしながら、具体的にどのようなタンパク質にサルフェン硫黄が多く結合しているのかは明らかになっていない。そこで、サルフェン硫黄が結合しているタンパク質 (sulfane sulfur binding protein, SSBP) の単離・精製とその同定を行った。マウスの脳を細胞分画してサイトソル画分を調製し、遠心式フィルターユニットを用いて低分子を取り除いて高分子画分を得た。得られた画分を陰イオン交換カラムで分離し、各フラクションに親電子プローブである  $\beta$ -(4-hydroxyphenyl)-ethyl

iodoacetamide(HPE-IAM)を反応させて、タンパク質に結合したサルフェン硫黄を Bis-S-HPE-AM 誘導体とし、安定同位体希釈法を用いた LC-MS 法により定量してサルフェン硫黄が結合しているタンパク質を調べた。その結果、陰イオン交換カラムへの親和性の有無に関わらず、タンパク質の溶出画分に多くの SSBP が存在することが分かった。この中で SSBP を比較的多く有する画分を Sephacryl S-100 ゲルろ過カラムおよび Blue Sepharose カラムで更に単離・精製を行い、SDS-PAGE 上で 16 kDa を有する SSBP を単一バンドとして得ることに成功した。最終的に得られた純度の高いタンパク質をトリプシン処理して LC-MS で分析後、ペプチドマスフィンガープリン ト法により同定したところ、当該タンパク質は神経成長抑制因子/メタロチオネイン-3 (GIF/MT-3) だった。これは GIF/MT-3 の抗体を用いたウエスタンブロットでも確認された。尚、GIF/MT-3 タンパク質を認識する特異的なポリクローナル抗体の作製・精製も本研究では行っている。

タンパク質におけるサルフェン硫黄の機能性を詳細に検討するため、大腸菌の高発現系を用いてヒトリコンビナント GIF/MT-3 タンパク質を精製し、親電子プローブである  $\beta$ -(4-hydroxyphenyl)-ethyl iodoacetamide(HPE-IAM)を最適条件下で反応させて、タンパク質に結合したサルフェン硫黄を Bis-S-HPE-AM 誘導体とし、安定同位体希釈法を用いた LC-MS 法により定量してタンパク質 1 分子当たりのサルフェン硫黄の結合量を調べた。その結果、システイン残基を 20 個有する GIF/MT-3 には約 20 個程度のサルフェン硫黄が結合していることが分かった。そこで 20 個のシステイン残基をすべてアラニンに置換した GIF/MT-3 変異体を作成したところ、サルフェン硫黄は殆ど検出されなかったことから、確かにシステイン残基に結合しているサルフェン硫黄であることが示唆された。結合部位について詳しく検討するため、GIF/MT-3 の各種変異体 ( $\alpha$  ドメインタンパク質、 $\beta$  ドメインタンパク質、システインの部分変異体など) を作製して解析したが、サルフェン硫黄は特定の変異体において全て消失することはなかったことから、システイン残基に比較的均一に結合していることが考えられた。

次に、環境中親電子物質のモデル物質としてメチル水銀を用いて GIF/MT-3 と反応させると、GIF/MT-3 中のサルフェン硫黄は減少し、毒性の低いイオウ付加体であるビスメチル水銀サルファイドの生成が確認された。これらの結果より、GIF/MT-3 が環境中親電子物質の解毒に働く SSBP の 1 つであることが示唆された。MT は抗酸化性を有することは既に報告されているが、酸化ストレスに対して MT 結合性のサルフェン硫黄が果たす役割について検討したところ、GIF/MT-3 の過酸化水素消去能は KCN によってサルフェン硫黄の結合量の減少により低下した。また、同条件下において亜鉛の結合能も低下した。したがって、GIF/MT-3 におけるサルフェン硫黄は高い抗酸化能に寄与するだけでなく、高い亜鉛結合能にも関与していることが示唆された。加えて、ヒトグリア芽細胞腫 U87 細胞において、親電子ストレス (メチル水銀または 4-ヒドロキシノネナールの曝露) や酸化ストレス (過酸化水素曝露) によって惹起される細胞死は、GIF/MT-3 のノックダウンにより増加し、高発現により軽減された。このことから、分子内の約 30% がシステインで構成されている GIF/MT-3 は、おそらくそのチオール基にサルフェン硫黄を保持して、メチル水銀などの親電子物質の捕獲・不活性化を介して脳内の親電子ストレス防御を担っていることが示唆された。

本課題の実施により、環境中に存在する親電子物質に対して細胞内にて防御系を担うサルフェン硫黄結合タンパク質が存在することを明らかにし、その分子メカニズムの一端を明らかにすることができた。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

|   |                           |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Liu Jun, Kasai Shuya, Tataru Yota, Yamazaki Hiromi, Mimura Junsei, Mizuno Seiya, Sugiyama Fumihiro, Takahashi Satoru, Sato Tsubasa, Ozaki Taku, Tanji Kunikazu, Wakabayashi Koichi, Maeda Hayato, Mizukami Hiroki, Shinkai Yasuhiro, Kumagai Yoshito, Tomita Hirofumi, Itoh Ken | 4. 巻<br>23                |
| 2. 論文標題<br>Inducible Systemic Gcn1 Deletion in Mice Leads to Transient Body Weight Loss upon Tamoxifen Treatment Associated with Decrease of Fat and Liver Glycogen Storage   | 5. 発行年<br>2022年           |
| 3. 雑誌名<br>International Journal of Molecular Sciences   | 6. 最初と最後の頁<br>3201 ~ 3201 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.3390/ijms23063201  | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |

|   |                               |
|---|-------------------------------|
| 1. 著者名<br>Akiyama Masahiro, Unoki Takamitsu, Aoki Hanako, Nishimura Akiyuki, Shinkai Yasuhiro, Warabi Eiji, Nishiyama Kazuhiro, Furumoto Yuka, Anzai Naohiko, Akaike Takaaki, Nishida Motohiro, Kumagai Yoshito | 4. 巻<br>57                    |
| 2. 論文標題<br>Cystine-dependent antiporters buffer against excess intracellular reactive sulfur species-induced stress   | 5. 発行年<br>2022年               |
| 3. 雑誌名<br>Redox Biology   | 6. 最初と最後の頁<br>102514 ~ 102514 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.redox.2022.102514   | 査読の有無<br>有                    |
| オープンアクセス<br>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<br>-                     |

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Shinkai Yasuhiro, Onose Yusuke, Akiyama Masahiro, Hirose Reiko, Kumagai Yoshito                   | 4. 巻<br>36            |
| 2. 論文標題<br>Capture of Electrophilic Quinones in the Extracellular Space: Evidence for a Phase Zero Reaction | 5. 発行年<br>2023年       |
| 3. 雑誌名<br>Chemical Research in Toxicology   | 6. 最初と最後の頁<br>23 ~ 31 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1021/acs.chemrestox.2c00223  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|   |                             |
|---|-----------------------------|
| 1. 著者名<br>Takahashi Musubu, Fujie Tomoya, Nakano Tsuyoshi, Hara Takato, Shinkai Yasuhiro, Takasawa Ryoko, Hara Yasushi, Kumagai Yoshito, Yamamoto Chika, Kaji Toshiyuki   | 4. 巻<br>22                  |
| 2. 論文標題<br>Synthesis of Reactive Sulfur Species in Cultured Vascular Endothelial Cells after Exposure to TGF- $\beta$ 1: Induction of Cystathionine $\gamma$ -Lyase and Cystathionine $\gamma$ -Synthase Expression Mediated by the ALK5-Smad2/3/4 and ALK5-Smad2/3-ATF4 Pathways | 5. 発行年<br>2021年             |
| 3. 雑誌名<br>International Journal of Molecular Sciences   | 6. 最初と最後の頁<br>11762 ~ 11762 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.3390/ijms222111762   | 査読の有無<br>有                  |
| オープンアクセス<br>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<br>-                   |

|  |                         |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Takahashi Musubu, Kubota Ayaka, Fujie Tomoya, Shinkai Yasuhiro, Kumagai Yoshito, Nakano Tsuyoshi, Hara Takato, Yamamoto Chika, Kaji Toshiyuki                                    | 4. 巻<br>4               |
| 2. 論文標題<br>Fibroblast Growth Factor-2 Upregulates Reactive Sulfur Species Production via ERK1/2 Signal-Mediated Cystathionine -Lyase Induction in Cultured Bovine Aortic Endothelial Cells | 5. 発行年<br>2021年         |
| 3. 雑誌名<br>BPB Reports  | 6. 最初と最後の頁<br>175 ~ 181 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1248/bpbreports.4.6_175   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Unoki Takamitsu, Akiyama Masahiro, Shinkai Yasuhiro, Kumagai Yoshito, Fujimura Masatake                 | 4. 巻<br>47            |
| 2. 論文標題<br>Spatio-temporal distribution of reactive sulfur species during methylmercury exposure in the rat brain | 5. 発行年<br>2022年       |
| 3. 雑誌名<br>The Journal of Toxicological Sciences   | 6. 最初と最後の頁<br>31 ~ 37 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.2131/jts.47.31   | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|  |                               |
|--|-------------------------------|
| 1. 著者名<br>Horai Sawako, Abiko Yumi, Unoki Takamitsu, Shinkai Yasuhiro, Akiyama Masahiro, Nakata Katsushi, Kunisue Tatsuya, Kumagai Yoshito | 4. 巻<br>295                   |
| 2. 論文標題<br>Concentrations of nucleophilic sulfur species in small Indian mongoose ( <i>Herpestes auropunctatus</i> ) in Okinawa, Japan     | 5. 発行年<br>2022年               |
| 3. 雑誌名<br>Chemosphere  | 6. 最初と最後の頁<br>133833 ~ 133833 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.chemosphere.2022.133833  | 査読の有無<br>有                    |
| オープンアクセス<br>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<br>-                     |

|  |                               |
|--|-------------------------------|
| 1. 著者名<br>Akiyama Masahiro, Shinkai Yasuhiro, Yamakawa Hiroto, Kim Yun-Gi, Kumagai Yoshito   | 4. 巻<br>299                   |
| 2. 論文標題<br>Potentiation of methylmercury toxicity by combined metal exposure: In vitro and in vivo models of a restricted metal exposome | 5. 発行年<br>2022年               |
| 3. 雑誌名<br>Chemosphere  | 6. 最初と最後の頁<br>134374 ~ 134374 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.chemosphere.2022.134374  | 査読の有無<br>有                    |
| オープンアクセス<br>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<br>-                     |

|  |                     |
|--|---------------------|
| 1. 著者名<br>新開泰弘, 秋山雅博, 熊谷嘉人                       | 4. 巻<br>73          |
| 2. 論文標題<br>カドミウムによる親電子シグナル伝達経路の活性化と活性イオウ分子を介した制御 | 5. 発行年<br>2020年     |
| 3. 雑誌名<br>硫酸と工業                                  | 6. 最初と最後の頁<br>41-48 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>なし                   | 査読の有無<br>無          |
| オープンアクセス<br>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<br>-           |

|   |                    |
|---|--------------------|
| 1. 著者名<br>Aoki Hanako, Shinkai Yasuhiro, Akiyama Masahiro, Yamazaki Satoshi, Nishida Motohiro, Kumagai Yoshito                | 4. 巻<br>May 11     |
| 2. 論文標題<br>Extracellularly secreted cysteine derived from cystine regulates oxidative and electrophilic stress in HepG2 cells | 5. 発行年<br>2024年    |
| 3. 雑誌名<br>Free Radical Research   | 6. 最初と最後の頁<br>1~10 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1080/10715762.2024.2350524   | 査読の有無<br>有         |
| オープンアクセス<br>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<br>-          |

|   |                         |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Almeida Mariana Silva, Tahara Hanaoka Satoko, Shibagaki Shohei, Niizuma Kouta, Hitomi Kaori, Shinkai Yasuhiro, Shibayama Shiro, Shibuya Akira | 4. 巻<br>78              |
| 2. 論文標題<br>Annexin <sc>A5</sc> inhibits mast cell activation via Allergin 1 immunoreceptor  | 5. 発行年<br>2023年         |
| 3. 雑誌名<br>Allergy   | 6. 最初と最後の頁<br>3258~3260 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1111/all.15851   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

〔学会発表〕 計21件(うち招待講演 9件/うち国際学会 1件)

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>新開泰弘, 秋山雅博, 山川寛人, 熊谷嘉人                 |
| 2. 発表標題<br>限定メタルエキスポソームのモデル化: 銅の複合曝露によるメチル水銀毒性の増強 |
| 3. 学会等名<br>第49回日本毒性学会学術年会                         |
| 4. 発表年<br>2022年                                   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Yasuhiro Shinkai   |
| 2. 発表標題<br>Toxicological significance of sulfane sulfur in defense against electrophilic stress |
| 3. 学会等名<br>フォーラム2022: 衛生薬学・環境トキシコロジー (招待講演)   |
| 4. 発表年<br>2022年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>新開泰弘   |
| 2. 発表標題<br>大気中親電子物質に対する生体の防御機構  |
| 3. 学会等名<br>レドックス R&D 戦略委員会第3回企画シンポジウム「ホルミシスおよび気道環境ストレスに 対する生体の防御機構」(招待講演) |
| 4. 発表年<br>2022年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Yasuhiro Shinkai, Yoshito Kumagai   |
| 2. 発表標題<br>Growth inhibitory factor/metallothionein-3 (GIF/MT3) is a sulfane sulfur-binding protein                                |
| 3. 学会等名<br>Redox Week 2022: 4th International Conference on Persulfide and Sulfur Metabolism in Biology and Medicine (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年<br>2022年  |

|                                      |
|--------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>新開泰弘、熊谷嘉人                 |
| 2. 発表標題<br>超硫黄分子による重金属毒性の制御機構        |
| 3. 学会等名<br>メタルバイオサイエンス研究会2022 (招待講演) |
| 4. 発表年<br>2022年                      |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>新開泰弘、熊谷嘉人                         |
| 2. 発表標題<br>サルフェン硫黄から紐解くメタロチオネインのレドックス制御      |
| 3. 学会等名<br>第48回日本毒性学会学術年会 生体金属部会シンポジウム（招待講演） |
| 4. 発表年<br>2021年                              |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>鶴木隆光、秋山雅博、新開泰弘、石井功、熊谷嘉人                      |
| 2. 発表標題<br>メチル水銀曝露による脳中水銀蓄積と中毒症状は活性イオウ分子産生酵素CSEにより抑制される |
| 3. 学会等名<br>フォーラム2021：衛生薬学・環境トキシコロジー                     |
| 4. 発表年<br>2021年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>高橋結、藤江智也、宇田川直利、中野毅、新開泰弘、熊谷嘉人、山本千夏、鍛冶利幸      |
| 2. 発表標題<br>鉛はPERK-ATF4経路の活性化によって血管内皮細胞の活性イオウ分子産生を促進させる |
| 3. 学会等名<br>メタルバイオサイエンス研究会2021                          |
| 4. 発表年<br>2021年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>新開泰弘、Yunjie Ding、秋山雅博、熊谷嘉人    |
| 2. 発表標題<br>サルフェン硫黄を介したメタロチオネイン-3のレドックス制御 |
| 3. 学会等名<br>メタルバイオサイエンス研究会2021            |
| 4. 発表年<br>2021年                          |



|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>新開泰弘、熊谷嘉人   |
| 2. 発表標題<br>超硫黄タンパク質としての神経成長抑制因子(GIF/MT3) のレドックス制御                |
| 3. 学会等名<br>第2回レドックスR&D戦略委員会 春のシンポジウム 最先端技術が切り拓くレドックスバイオロジー（招待講演） |
| 4. 発表年<br>2022年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>新開泰弘、Yunjie Ding、秋山雅博、Sumeet Mahajan、熊谷 嘉人            |
| 2. 発表標題<br>サルフェン硫黄 (sulfane sulfur) 結合タンパク質としてのメタロチオネイン-3の分子構造解析 |
| 3. 学会等名<br>メタルバイオサイエンス研究会2020                                    |
| 4. 発表年<br>2020年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>新開泰弘、Yunjie Ding、秋山雅博、Sumeet Mahajan、熊谷 嘉人 |
| 2. 発表標題<br>ラマン分光法を用いたメタロチオネイン-3の分子構造解析                |
| 3. 学会等名<br>フォーラム2020：衛生薬学・環境トキシコロジー                   |
| 4. 発表年<br>2020年                                       |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>新開泰弘、熊谷嘉人                           |
| 2. 発表標題<br>サルフェン硫黄によるレドックス制御と環境中親電子物質のフェーズゼロ反応 |
| 3. 学会等名<br>第47回日本毒性学会学術年会（招待講演）                |
| 4. 発表年<br>2020年                                |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>新開泰弘、熊谷嘉人                             |
| 2. 発表標題<br>環境中親電子物質の毒性防御に働くシグナル伝達経路と活性イオウ分子による制御 |
| 3. 学会等名<br>第47回日本毒性学会学術年会（招待講演）                  |
| 4. 発表年<br>2020年                                  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>新開泰弘                             |
| 2. 発表標題<br>神経成長抑制因子(GIF/MT3)の超硫黄を介したレドックス制御 |
| 3. 学会等名<br>第96回日本生化学会大会（招待講演）               |
| 4. 発表年<br>2023年                             |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>蛭川遼大、梅村真理子、小林永和、中野春男、高橋滋、高橋勇二、新開泰弘 |
| 2. 発表標題<br>大脳皮質発達過程におけるストレス応答因子ATF5の機能解析      |
| 3. 学会等名<br>第96回日本生化学会大会                       |
| 4. 発表年<br>2023年                               |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>青木はな子、新開泰弘、小野瀬祐輔、秋山雅博、広瀬玲子、熊谷嘉人 |
| 2. 発表標題<br>細胞外システインは親電子ストレスを制御する           |
| 3. 学会等名<br>日本毒性学会 付加体科学部会 第1回キックオフシンポジウム   |
| 4. 発表年<br>2023年                            |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>青木はな子、新開泰弘、秋山雅博、山崎聡、西田基宏、熊谷嘉人 |
| 2. 発表標題<br>細胞外のシステインは酸化および親電子ストレスを制御する   |
| 3. 学会等名<br>フォーラム2023: 衛生薬学・環境トキシコロジー     |
| 4. 発表年<br>2023年                          |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>水流瑞貴、駒居和起、大内一輝、新開泰弘、木村朋紀、三浦伸彦、熊谷嘉人、保住功、位田雅俊、栗田尚佳 |
| 2. 発表標題<br>メタロチオネイン3を誘導する候補薬剤の探索                            |
| 3. 学会等名<br>フォーラム2023 衛生薬学・環境トキシコロジー                         |
| 4. 発表年<br>2023年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>小出真時、竹内茉由、中野春男、梅村真理子、高橋滋、高橋勇二、新開泰弘          |
| 2. 発表標題<br>ストレス応答因子ATF5 mRNAにおける上流ORFが関与する翻訳制御と生理機能の解明 |
| 3. 学会等名<br>第46回日本分子生物学会年会                              |
| 4. 発表年<br>2023年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>中村航汰、中野春男、小杉遼、石村宇里、宮本英奈、畑綾乃、梅村真理子、高橋滋、高橋勇二、新開泰弘 |
| 2. 発表標題<br>ストレス応答因子ATF5欠損マウス小腸の2型免疫応答で生じたパネート細胞の分化異常       |
| 3. 学会等名<br>第46回日本分子生物学会年会                                  |
| 4. 発表年<br>2023年  |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

東京薬科大学生命科学部 環境生物学研究室  
<https://www.ls.toyaku.ac.jp/~envibio/index.html>

6. 研究組織

|       | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号)      | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号) | 備考 |
|-------|--------------------------------|-----------------------|----|
| 研究協力者 | 熊谷 嘉人<br><br>(Kumagai Yoshito) |                       |    |

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                   |  |  |
|---------|---------------------------|--|--|
| 英国      | University of Southampton |  |  |