

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 1 日現在

機関番号：17401
 研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2009～2011
 課題番号：21591000
 研究課題名（和文） ウイルス性肺炎に伴う急性呼吸窮迫症候群と酸化ストレス応答の分子病態解析
 研究課題名（英文） Involvement of oxidative stress in the pathogenesis of ARDS associated with viral pneumonia
 研究代表者
 岡本 竜哉（OKAMOTO TATSUYA）
 熊本大学・大学院生命科学研究部・助教
 研究者番号：30419634

研究成果の概要（和文）：インフルエンザウイルス感染による劇症肺炎モデルを用いて、酸化ストレスが ARDS の病態に及ぼす影響について解析を行った。その結果、感染肺局所にて酸化修飾生体分子である 8-ニトロ-cGMP が生じ、酸化ストレス応答シグナル分子として、肺傷害の病態形成に関与している可能性が示唆された。また、ヒト ARDS 症例の血漿蛋白質中の酸化修飾分子 3-ニトロチロシン（3-NT）レベルを解析したところ、対照群に比べ有意に高いレベルの 3-NT の生成が認められた。興味あることに、3-NT レベルは死亡例に比べ生存例にてより高く、3-NT が ARDS 後の肺の修復を反映している可能性が示唆された。以上の結果は、酸化修飾生体分子が 2 次シグナルとして酸化ストレス応答や組織修復に寄与している可能性を示唆しており、その制御はウイルス性肺炎・ARDS の新たな治療戦略として期待できるものと考えられる。

研究成果の概要（英文）：Nitric oxide (NO) and reactive oxygen species (ROS) have been suggested to be involved in the pathogenesis of ARDS. NO/ROS have also been reported to induce nitration of tyrosine and guanine leading to the formation of 3-nitrotyrosine (3-NT) and 8-nitro-cGMP, respectively. In this study, we found significant increase of 3-NT and 8-nitro-cGMP levels in the lungs of influenza virus (IFV)-infected mice. Strong induction of an antioxidant enzyme heme oxygenase-1 was also detected in the lung of infected mice. Upregulation of HO-1 in parallel with the formation of 8-nitro-cGMP suggested that formation of 8-nitro-cGMP or 3-NT may be involved in the oxidative stress responses in the IFV-infected mice. Therefore, we postulated that formation of 3-NT might also influence on the disease activity of ARDS in humans. We performed a case-control study for plasma 3-NT levels of ARDS patients with/without IFV infection and of control subjects. The ARDS patients with IFV infection had significantly higher 3-NT levels than the control subjects. Additionally, ARDS patients with high 3-NT levels had better survival rate compared to patients with low 3-NT levels. These data thus suggest that NO/ROS-mediated formation of 3-NT or 8-nitro-cGMP may be involved in a unique signal transduction contributing to the host defense or tissue repair against IFV-induced fulminant pneumonia/ARDS.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2010 年度	900,000	270,000	1,170,000
2011 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・呼吸器内科学

キーワード：ウイルス性肺炎、急性呼吸窮迫症候群、酸化ストレス応答、インフルエンザ、3-ニトロチロシン、8-ニトロ-cGMP、S-グアニル化、治療戦略

1. 研究開始当初の背景

急性呼吸窮迫症候群 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) は、人工呼吸管理をはじめとする種々の治療法の開発にもかかわらず、極めて死亡率の高い呼吸器症候群である。ARDS は、敗血症・外傷・重症感染症といった重篤な病態に伴って肺の血管透過性が亢進し、非心原性肺水腫を来した結果生じる急性呼吸不全状態であるが、ウイルス感染症、特に新型あるいは高病原性鳥インフルエンザウイルス感染症に伴う ARDS は、その致死率の高さから、大きな問題となっている。ARDS の病態形成に酸化ストレスが重要な役割を演じていることは近年の多くの研究によって次第に明らかとなってきたが、その詳細な分子メカニズムの解明には至っていない。我々は、ARDS の肺局所において過剰に産生される一酸化窒素 (NO) や活性酸素種 (ROS) によって、核酸・アミノ酸・脂質といった生体分子が化学修飾され、3-ニトロチロシン (3-NT) や、全く新しい環状ヌクレオチドである 8-ニトロ cGMP が細胞内にて生成することを見いだした。しかしながら、このような修飾生体分子が、*in vivo* で生じているか、また実際の ARDS の病態にどのような影響をもたらしているかについては、未だ不明な点が多く残されている。

2. 研究の目的

そこで本研究課題においては、3-NT や 8-ニトロ cGMP といった修飾生体分子の生成を、インフルエンザウイルス (IFV) 感染マウスモデル、ひいてはヒトの ARDS 症例の血漿サンプルを用いて解析する。そして、マウスモデルについてはヘムオキシゲナーゼ (HO) -1 といった酸化ストレス応答因子の発現レベルとの関連性、ヒト ARDS 症例においては、重症度や予後といった様々な臨床データとの関連性について多変量解析なども駆使して解析を行う。これにより ARDS の病態解明に向けた基盤的研究を推進し、新たな治療戦略の開発を目指す。

3. 研究の方法

- (1) 5 週齢雄の野生型 (C57BL/6) マウスと、誘導型 NO 合成酵素 (iNOS) 欠損マウスに、IFV (A/Kumamoto/67, H2N2) を吸入感染させ、劇症肺炎 (ARDS) モデルを作成した。経時的に肺組織、肺胞洗浄液 (BALF)、血液を採取した。
- (2) BALF 蛋白質中の 3-NT を HPLC-ECD システム (Eicom 社, HTEC-500/PEC-510) を以下の方法を用いて定量解析を行った。
- (3) 血漿 (50 μ l) に酢酸バッファー (0.1 M, pH 7.2) 200 μ l と氷冷したエタノール 400 μ l を加え、蛋白質を沈殿させた。DTT・SDS 添加酸バッファーにて再溶解し、プロナ

ーゼにて消化した。未消化物は限外濾過にて除去した。

- (4) 3-NT 濃度を HPLC-電気化学検出 (ECD) システム (Eicom) にて解析した。上記試料を逆相カラム (SC-500DS), 200 mM リン酸バッファー, 2%アセトニトリル, 5 μ g/ml EDTA (pH 3.2), 流速 0.4 ml/min にて分離した。移動相を酸性にすることで、3-NT の溶出時間を遅らせ、S/N 比を改善させた。カラムにて分離された 3-NT は、還元セル (-800 mV) で 3-アミノチロシンへと還元し、酸化セル (200 mV) で電気信号へと変換した。
- (5) 3-NT の濃度は、ECD の下流に接続された UV 検出器にて測定したチロシン濃度にて補正した (3-NT/tyrosin, μ mol/mol)。3-NT の標準曲線は広い範囲で直線性を示し、検出限界は 1 nM (20 fmol) であった。
- (6) 肺凍結切片を、抗 3-NT 抗体や抗 8-ニトロ cGMP 抗体を用いて免疫染色を行ない、野生型と iNOS 欠損マウス間で比較・検討した。
- (7) 酸化ストレス応答因子であるヘムオキシゲナーゼ (HO) -1 の発現を肺組織破碎液を用いて解析し、8-ニトロ cGMP との関連につき検討した。
- (8) 書面にて informed consent の得られた ARDS 症例および対照症例の保存血漿を用いて、上記の方法で 3-NT を測定し、重症度や予後といった様々な臨床データとの関連性を解析した。
- (9) 本研究に関しては、熊本大学動物実験委員会 (承認番号 F21-243) および国立国際医療研究センター倫理委員会の承認 (9/28/2007 承認) を得た。

4. 研究成果

- (1) 感染マウスの BALF 蛋白質中の 3-NT を HPLC-ECD にて解析したところ、肺炎病態に一致した増加が認められた (図 1 A)。また、野生型マウス肺組織の免疫染色にて強い 8-ニトロ cGMP の陽性像が得られ、特に IFV 増殖の場である気道上皮にて強い陽性像が得られた。 (図 1 B)。また、ウ

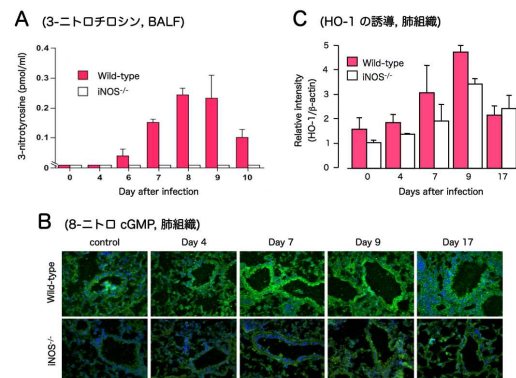


図1 インフルエンザウイルス感染マウス肺における 3-ニトロチロシンと 8-ニトロ cGMP の生成、および HO-1 誘導

ウイルス感染に伴って、酸化ストレス応答因子である HO-1 が経時的に誘導された (図 1 C)。これらの所見はいずれも、NO を過剰には産生しない iNOS 欠損マウスにおいて軽微であった。

- (2) ARDS 患者血漿の解析: IFV 感染を伴わない ARDS 群 (Non IFV-ARDS 群) 40 症例、IFV 感染を伴う ARDS 群 (IFV-ARDS 群) 7 症例、非 ARDS 対照群 (Non ARDS 群) 25 症例の血漿サンプル中の 3-NT レベルを HPLC-ECD にて測定した。IFV-ARDS 群の 3-NT/Tyr レベルの中央値は 0.350 $\mu\text{mol/mol}$ (0.182-1.675) と、Non ARDS 群の 0.210 $\mu\text{mol/mol}$ (0.122-0.278) に比べ、有意に高かった。Non IFV-ARDS 群の 3-NT レベルもまた 0.270 $\mu\text{mol/mol}$ (0.125-0.640) と、Non ARDS 群に比べ、有意に高い傾向がみられた (図 2)。

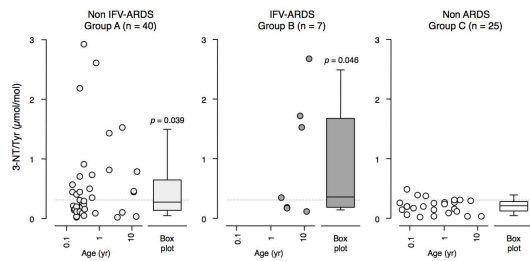


図2 血漿中 3-NT の HPLC-ECD 法による解析結果

- (3) IFV-ARDS 群と Non IFV-ARDS 群の 3-NT レベルには有意差を認めなかったものの、全体の平均値である 0.6 $\mu\text{mol/mol}$ より高い値をとる危険度をロジスティック回帰分析にて求めると、オッズ比 2.26 (0.43-11.82) と IFV-ARDS 群の方が高かった。また、死亡リスクも、オッズ比 5.83 (0.99-34.38) と IFV-ARDS 群の方が高く、Kaplan-Mayer 生存曲線でも明らかに Non IFV-ARDS 群に比べ不良であった (図 3)。
- (4) 病勢や予後との関連性について詳細に検

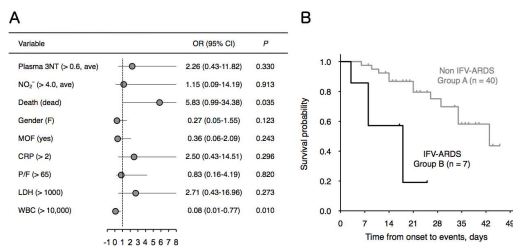


図3 IFV-ARDS 群と non IFV-ARDS 群間の比較

討した結果、3-NT のレベルは、死亡例に比べ生存例にてより高く (図 4 A)、生存曲線も 3-NT 高値例のほうが低値例に比べよりよい傾向が見られた (図 4 B)。3-NT レベルと発症から採血までの日数との関係を調べてみたところ、ARDS の発症後 14 日目ごろをピークとして増加する群と増加しない群に分けられ、増加する群では増加しない群に比べ死亡率が低かった

(23.0 vs 41.2%, 図 4 C)。

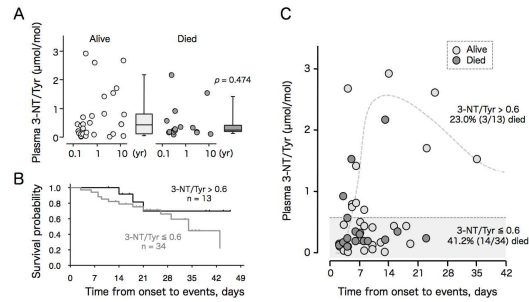


図4 3-NT レベルと予後との関連性

- (5) 考案: 3-NT レベルと肺胞上皮修復のマーカーである KL-6 や酸素化の指標である PaO₂/FiO₂ (P/F) 比との関連を調べたところ、どちらも正の相関を認め、3-NT レベルが ARDS に伴う肺の修復に関連している可能性が示唆された。血漿蛋白質中の 3-NT は、今後、IFV 感染症のみならず、種々の病原微生物による重症感染・炎症病態において、酸化ストレスのバイオマーカーとしての臨床応用が期待される。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 29 件)

- Shahzada Khan, Tatsuya Okamoto, Koji Enomoto, Naomi Sakashita, Kohta Oyama, Shigemoto Fujii, Tomohiro Sawa, Motohiro Takeya, Hisao Ogawa, Hiroshige Yamabe and Takaaki Akaike. Potential association of *Helicobacter cinaedi* with atrial arrhythmia and atherosclerosis. *Microbiol Immunol.* 56: 145-154, 2012. (DOI: 10.1111/j.1348-0421.2012.00421.x) 査読有
- Ahmed Khandaker Ahtesham, Tomohiro Sawa, Hideshi Ihara, Shingo Kasamatsu, Jun Yoshitake, Rahaman Md Mizanur, Tatsuya Okamoto, Shigemoto Fujii and Takaaki Akaike. Regulation by mitochondrial superoxide and NADPH oxidase of cellular formation of nitrated cyclic GMP: potential implications for ROS signalling. *Biochem J.* 441: 719-730, 2012. (DOI: 10.1042/BJ20111130) 査読有
- Tatsuya Okamoto, Md Hasan Zaki, Shigemoto Fujii, Tomohiro Sawa and Takaaki Akaike. Nitric oxide-mediated host immune response and microbial pathogenesis. *Nitric oxide synthase inhibitors: From animal studies to clinical implications.* in press, 2012. (URL: <http://www.trnres.com/tunctan.htm>) 査読有
- 赤池孝章. 基礎の基礎. 細胞工学特集「活性酸素シグナル制御とレドックスホメオスタシス」 監修: 赤池孝章. 31: 134-137, 2012. (URL: <http://gakken>)

- mesh.jp/journal/detail /9784780901276.html) 査読無
- 5) 藤井重元, 赤池孝章. ニトロ化環状ヌクレオチドによるタンパク質 S-グアニル化を介する酸化ストレス適応応答の分子機序. *生化学* 84: 124-128, 2012. (URL: <http://jglobal.jst.go.jp/public/20090422/201202213139809344>) 査読無
 - 6) Yu Ishima, Fumika Yoshida, Ulrich Kragh-Hansen, Kaori Watanabe, Naohisa Katayama, Keisuke Nakajou, Takaaki Akaike, Toshiya Kai, Toru Maruyama and Masaki Otagiri. Cellular uptake mechanisms and responses to NO transferred from mono- and poly-S-nitrosated human serum albumin. *Free Radic Res.* 45: 1196-1206, 2011. (DOI: 10.3109 /10715762.2011.606814) 査読有
 - 7) Eiko Yoshida, Takashi Toyama, Yasuhiro Shinkai, Tomohiro Sawa, Takaaki Akaike and Yoshito Kumagai. Detoxification of methylmercury by hydrogen sulfide-producing enzyme in Mammalian cells. *Chem Res Toxicol.* 24: 1633-1635, 2011. (DOI: 10.1021/tx200394g) 査読有
 - 8) Yoshiko Tokutomi, Keiichiro Kataoka, Eiichiro Yamamoto, Taishi Nakamura, Masaya Fukuda, Hisato Nako, Kensuke Toyama, Yi-Fei Dong, Ahmed Khandaker Ahtesham, Tomohiro Sawa, Takaaki Akaike and Shokei Kim-Mitsuyama. Vascular responses to 8-nitro-cyclic GMP in non-diabetic and diabetic mice. *Br J Pharmacol.* 162: 1884-1893, 2011. (DOI: 10.1111/j.1476-5381.2011.01201.x) 査読有
 - 9) Tomohiro Sawa, Hideshi Ihara and Takaaki Akaike. Antioxidant effect of a nitrated cyclic nucleotide functioning as an endogenous electrophile. *Curr Top Med Chem.* 11: 1854-1860, 2011. (URL: <http://www.benthamdirect.org/pages/content.php?CTMC/2011/00000011/0000014/0009R>) 査読有
 - 10) Yuki Kurauchi, Akinori Hisatsune, Yoichiro Isohama, Tomohiro Sawa, Takaaki Akaike, Koichi Shudo and Hiroshi Katsuki. Midbrain dopaminergic neurons utilize nitric oxide/cyclic GMP signaling to recruit ERK that links retinoic acid receptor stimulation to up-regulation of BDNF. *J Neurochem.* 116: 323-333, 2011. (DOI: 10.1111/j.1471-4159.2010.06916.x) 査読有
 - 11) Hideshi Ihara, Tomohiro Sawa, Yusaku Nakabeppu and Takaaki Akaike. Nucleotides function as endogenous chemical sensors for oxidative stress signaling. *J Clin Biochem Nutr.* 48: 1-7, 2011. (DOI: 10.3164/jcbn.11!003FR) 査読有
 - 12) Hideshi Ihara, Ahmed Khandaker Ahtesham, Tomoaki Ida, Shingo Kasamatsu, Kouhei Kunieda, Tatsuya Okamoto, Tomohiro Sawa and Takaaki Akaike. Methodological proof of immunochemistry for specific identification of 8-nitroguanosine 3',5'-cyclic monophosphate formed in glia cells. *Nitric Oxide.* 25: 169-175, 2011. (DOI: 10.1016/j.niox.2011.04.015) 査読有
 - 13) Takaaki Akaike, Albert van der Vliet and Philip Eaton. Frontiers in nitric oxide and redox signaling. *Nitric Oxide.* 25: 57-58, 2011. (DOI: 10.1016/j.niox.2011.05.002) 査読有
 - 14) Ahmed Khandaker Ahtesham, Tomohiro Sawa and Takaaki Akaike. Protein cysteine S-guanylation and electrophilic signal transduction by endogenous nitro-nucleotides. *Amino Acids.* 41: 123-130, 2011. (DOI: 10.1007/s00726-010-0535-1) 査読有
 - 15) 澤智裕, 小野勝彦, 赤池孝章. 活性酸素・一酸化窒素によるニトロ化シグナルと抗炎症作用. *感染・炎症・免疫.* 41: 12-19, 2011. (URL: <http://jglobal.jst.go.jp/public/20090422/201102212580028265>) 査読無
 - 16) 岡本竜哉, 居原秀, 赤池孝章. 喫煙と酸化ストレス: Oxidative stress induced by cigarette smoking. *最新精神医学特集号「精神障害者と喫煙」.* 16: 431-439, 2011. (URL: <http://jglobal.jst.go.jp/public/20090422/201102298358728927>) 査読無
 - 17) 今吉理恵子, 岡本竜哉, 永尾潤一, 長環, 松永勝政, 赤池孝章, 上西秀則. 植物精油 citral のインフルエンザウイルス感染能抑制効果について: Experimental study of a citral on the preventive effect of influenza virus infection. *医学と生物学.* 155: 489-494, 2011. (URL: <http://jglobal.jst.go.jp/public/20090422/201102297349806641>) 査読無
 - 18) Tatsuya Okamoto, Shahzada Khan, Kohta Oyama, Shigemoto Fujii, Tomohiro Sawa, and Takaaki Akaike. A new paradigm for antimicrobial host defense mediated by a nitrated cyclic nucleotide. *J Clin Biochem Nutr.* 46: 14-19, 2010. (DOI: 10.3164/jcbn.SR09-70) 査読有
 - 19) Shigemoto Fujii, Tomohiro Sawa, Hideshi Ihara, Kit I. Tong, Tomoaki Ida, Tatsuya Okamoto, Ahmed Khandaker Ahtesham, Yu Ishima, Hozumi Motohashi, Masayuki Yamamoto, and Takaaki Akaike. The critical role of nitric oxide signaling, via protein S-guanylation and nitrated cyclic GMP, in the antioxidant adaptive response. *J Biol Chem.* 285: 23970-23984, 2010. (DOI: 10.1074/jbc.M110.145441) 査読有
 - 20) 藤井重元, 澤智裕, 赤池孝章. 8-Nitro-cGMP の発見と生理機能の解明. *化学と生*

- 物. 48: 22-27, 2010. (URL: <http://jglobal.al.jst.go.jp/public/20090422/201002242357302826>) 査読無
- 21) 澤智裕, 赤池孝章. 毒性説から脱した活性酸素研究-シグナル分子としての活躍-. **現代化学**. 469: 34-38, 2010. (URL: <http://jglobal.jst.go.jp/public/20090422/201002233943751827>) 査読無
- 22) 河村好章, 赤池孝章. 新興感染症原因菌-*Helicobacter cinaedi*. **日本医事新報**. 4514: 59-62, 2010. (URL: <http://jglobal.jst.go.jp/public/20090422/201002210754669176>) 査読無
- 23) 岡本竜哉, 赤池孝章. 呼吸器疾患における酸化ストレスと制御シグナルの分子基盤: Molecular mechanisms of nitric oxide- and reactive oxygen species-mediated signalings in the respiratory diseases. **呼吸**. 29: 859-866, 2010. (URL: <http://jglobal.jst.go.jp/public/20090422/20100267598130875>) 査読無
- 24) 岡本竜哉, 澤智裕, 赤池孝章. Nitric oxide(NO)および NO 関連物質. **日本臨床増刊号「広範囲血液・尿化学検査, 免疫学的検査-4」**. 68: 839-842, 2010. (URL: <http://jglobal.jst.go.jp/public/20090422/201002243691067303>) 査読無
- 25) Mohammad Hasan Zaki, Shigemoto Fujii, Tatsuya Okamoto, Sabrina Islam, Shahzada Khan, Khandaker A. Ahmed, Tomohiro Sawa, and Takaaki Akaike. Cytoprotective function of heme oxygenase-1 induced by a nitrated cyclic nucleotide formed during murine salmonellosis. **J Immunol**. 182: 3746-3756, 2009. (DOI: 10.4049/jimmunol.0803363) 査読有
- 26) 赤池孝章, 岡本竜哉, Zaki MH, 藤井重元, 澤智裕. NO による細胞内感染防御の新しい展開: New paradigm of host defense against intracellular pathogens by nitric oxide. **日本ハンセン病学会雑誌**. 78: 41-47, 2009. (URL: <http://dx.doi.org/10.5025/hansen.78.41>) 査読無
- 27) 赤池孝章. 活性酸素のシグナル伝達機能-その生理機能の再発見と酸化ストレス研究の新展開. **実験医学増刊:病態解明に迫る活性酸素シグナルと酸化ストレス**. 27: 2320-2327, 2009. (URL: <http://www.yodosha.co.jp/jikkenigaku/book/9784758103015/index.html>) 査読無
- 28) 澤智裕, 有本博一, 赤池孝章. チオール基の修飾による活性酸素のセンサー機能制御. **実験医学増刊:病態解明に迫る活性酸素シグナルと酸化ストレス**. 27: 2341-2347, 2009. (URL: <http://jglobal.jst.go.jp/public/20090422/200902254177464779>) 査読無
- 29) 岡本竜哉, 澤智裕, 藤井重元, 赤池孝章. 活性酸素・NO による感染防御シグナルの新展開: Antimicrobial signaling mediated by reactive oxygen species and NO. **細胞**. 41: 51-55, 2009. (URL: <http://jglobal.jst.go.jp/public/20090422/200902279533225574>) 査読無
- [学会発表] (計 23 件)
- 1) 岡本竜哉, 赤池孝章. 硫化水素によるオートファジー制御と感染防御シグナル. 第 85 回日本細菌学会総会, 2012. 3. 27. 長崎ブリックホール (長崎市)
- 2) 岡本竜哉, 松永哲郎, Shahzada Khan, 小野勝彦, 小山耕太, 吉武淳, 井上博文, 藤井重元, 澤智裕, 赤池孝章. サルモネラ感染におけるオートファジーを介した細胞内殺菌と内因性硫化水素イオンによる抑制. 第 17 回 MPO 研究会, 2011. 10. 28. アークホテル熊本 (熊本市)
- 3) 岡本竜哉, 澤智裕, 藤井重元, 河内正治, 布井博幸, Thuy Thi Bich Phung, Liem Thanh Nguyen, 中島典子, 鈴木和男, 赤池孝章. 小児致死の ARDS 症例および鳥インフルエンザウイルス感染症例の血漿蛋白質中の 3-ニトロチロシンの解析. 第 84 回日本生化学会大会, 2011. 9. 21. 国立京都国際会館 (京都市)
- 4) Tatsuya Okamoto, Shahzada Khan, Koji Enomoto, Naomi Sakashita, Kohta Oyama, Shigemoto Fujii, Tomohiro Sawa, Motohiro Takeya, Hisao Ogawa, Kunihiko Matsui, Hiroshige Yamabe, Takaaki Akaike. *Helicobacter cinaedi* infection as a potential etiological factor in atrial arrhythmia and atherosclerosis. International Union of Microbiological Societies 2011 Congress, 2011. 9. 6. Sapporo Convention Center (Sapporo, Japan)
- 5) 岡本竜哉, 澤智裕, 藤井重元, 河内正治, 布井博幸, Thuy Thi Bich Phung, Liem Thanh Nguyen, 中島典子, 鈴木和男, 赤池孝章. 小児致死の ARDS 症例および鳥インフルエンザウイルス感染症例の血漿蛋白質中の 3-ニトロチロシンの解析. 第 48 回日本ウイルス学会九州支部総会, 2011. 8. 26. 門司港ホテル (門司市)
- 6) 岡本竜哉, 松永哲郎, Shahzada Khan, 井上博文, 小山耕太, 藤井重元, 澤智裕, 赤池孝章. オートファジーを介した細胞内殺菌と 8-ニトロ-cGMP による制御: 感染症治療への応用をめざして. 第 4 回感染病態研究フロンティア, 2011. 8. 6. ホテル阪急 (吹田市)
- 7) 岡本竜哉, 澤智裕, 藤井重元, 河内正治, 布井博幸, Thuy Thi Bich Phung, Liem Thanh Nguyen, 中島典子, 鈴木和男, 赤池孝章. 小児致死の ARDS 症例および鳥インフルエンザウイルス感染症例の血漿蛋白質中の 3-ニトロチロシンの解析. 第 11 回日本 NO 学会総会, 2011. 5. 13. 昭和薬科大学 (東京都)
- 8) 岡本竜哉, 藤井重元, 澤智裕, 赤池孝章. インフルエンザウイルス肺炎・ARDS における血漿蛋白質中の 3-ニトロチロシンの定量的解析. 第 47 回 日本ウイルス学

会九州支部総会、2010.9.3. ホテルメリージュ (宮崎市)

- 9) Shigemoto Fujii, Tomohiro Sawa, Hideshi Ihara, Takaaki Akaike. Critical roles of nitric oxide signaling via 8-nitro-cGMP- induced protein S-guanylation in antioxidant adaptive responses. The 26th Kumamoto Medical Bioscience Symposium, 2010.6.19. Kumamoto University (Kumamoto Japan)
- 10) Shahzada Khan, Tatsuya Okamoto, Tomohiro Sawa, Shigemoto Fujii, Takaaki Akaike. Guanine nitration and oxidative stress responses during influenza virus pneumonia in mice. 6th International Conference on Biology, Chemistry and Therapeutic applications of NO 2010, 2010.6.16. Kyoto International Conference Center (Kyoto Japan)
- 11) Ahmed Khandaker Ahtesham, Tomohiro Sawa, Tomoaki Ida, Hideshi Ihara, Tatsuya Okamoto, Shigemoto Fujii, Takaaki Akaike. Chemical basis for mechanism of 8-nitroguanosine 3',5'-cyclic monophosphate formation in cells. 6th International Conference on Biology, Chemistry and Therapeutic applications of NO 2010, 2010.6.16. Kyoto International Conference Center (Kyoto Japan)
- 12) Tatsuya Okamoto, Tomohiro Sawa, Shigemoto Fujii, Mie Tateyama, Shoji Kawachi, Thuy Thi Bich Phung, Liem Thanh Nguyen, Kazuo Suzuki, Takaaki Akaike. Detection of protein-bound 3-nitrotyrosine in plasma from pediatric patients with fulminant ARDS and avian influenza infection. 6th International Conference on Biology, Chemistry and Therapeutic applications of NO 2010, 2010.6.16. Kyoto International Conference Center (Kyoto Japan)
- 13) Tatsuya Okamoto, Shahzada Khan, Kohta Oyama, Naomi Sakashita, Hiroshige Yamabe, Yoshiaki Kawamura, Shigemoto Fujii, Tomohiro Sawa, Motohiro Takeya, Takaaki Akaike. Possible association of *Helicobacter cinaedi* with arrhythmia and atherosclerosis. 第83回日本細菌学会総会、2010.3.28. パシフィコ横浜 (横浜市)
- 14) Takaaki Akaike. A New Paradigm for Antimicrobial Host defense mediated by NO and ROS: A critical role of nitrated nucleotides. 第83回日本細菌学会総会、2010.3.28. パシフィコ横浜 (横浜市)
- 15) Ahmed Khandaker Ahtesham, Katsuhiko Ono, Tomohiro Sawa, Takaaki Akaike. Nitrated 3',5'-cyclic diguanylic acid as a potential second messenger in bacteria. 第10回日韓国際微生物学シンポジウム、2010.3.28. パシフィコ横浜

(横浜市)

- 16) Tatsuya Okamoto, Shahzada Khan, Kohta Oyama, Naomi Sakashita, Hiroshige Yamabe, Yoshiaki Kawamura, Shigemoto Fujii, Tomohiro Sawa, Motohiro Takeya, Takaaki Akaike. *Helicobacter cinaedi*-related cardiovascular diseases and atherosclerosis. 第10回日韓国際微生物学シンポジウム、2010.3.28. パシフィコ横浜 (横浜市)
- 17) 岡本竜哉、澤智裕、藤井重元、赤池孝章. インフルエンザウイルス肺炎における8-ニトロ-cGMPの生成を介した酸化ストレス応答の分子メカニズム. 第46回日本ウイルス学会九州支部総会、2009.9.4. 佐賀大学医学部 (佐賀市)
- 18) 岡本竜哉、澤智裕、藤井重元、赤池孝章. インフルエンザウイルス肺炎における8-ニトロ-cGMPの生成を介した酸化ストレス応答の分子メカニズム. 第20回日本生体防御学会、2009.7.25. 東京医科歯科大学 (東京都)
- 19) 岡本竜哉、赤池孝章、河村好章. 新興感染症菌ヘリコバクター・シネディと院内感染. 第2回感染病態研究フロンティア、2009.7.4. 江陽グランドホテル (仙台市)
- 20) 岡本竜哉、澤智裕、藤井重元、赤池孝章. インフルエンザウイルス肺炎における8-ニトロ-cGMPの生成を介した酸化ストレス応答の分子メカニズム. 第9回日本NO学会総会、2009.5.8. グランシップ (静岡市)

[その他]

ホームページ URL: <http://kumadai-bisei.com/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

岡本 竜哉 (OKAMOTO TATSUYA)
熊本大学・大学院生命科学研究部・助教
研究者番号: 30419634

(2) 研究分担者

藤井 重元 (FUJII SHIGEMOTO)
熊本大学・大学院生命科学研究部・助教
研究者番号: 00325333

(3) 連携研究者

赤池 孝章 (AKAIKE TAKAAKI)
熊本大学・大学院生命科学研究部・教授
研究者番号: 20231798

伊藤 隆明 (ITOH TAKAAKI)
熊本大学・大学院生命科学研究部・教授
研究者番号: 70168392