

令和 6 年 5 月 20 日現在

機関番号：11501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K06850

研究課題名(和文) フェロトーシスの細胞周期依存性と細胞増殖に起因する活性酸素生成経路の解明

研究課題名(英文) Elucidation of cell cycle dependence of ferroptosis and active oxygen production pathway caused by cell proliferation

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) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：培養細胞の培地からシステインを除くとフェロトーシスが誘導されるが、システインの前駆体であるメチオニンと同時に除くとむしろ細胞死は抑制され、細胞周期の停止がその原因であることが分かった。メチオニン代謝中間体のS-アデノシルメチオニン投与により細胞増殖が再開し、この時活性酸素も増加してフェロトーシスが起きたことから、細胞周期の進行により生じる活性酸素がフェロトーシスの誘導に関わることが明らかになった。これまで体内でフェロトーシスを起こした細胞を特異的に検出する方法は無かったが、本研究により作製したラットモノクローナル抗体は、フェロトーシスを起こしている細胞に対する特異性が高かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

・フェロトーシスは神経変性疾患・虚血性疾患・炎症・がんなどの原因と考えられており、その解明はこうした疾患の予防や治療法の改善に繋がる可能性がある。
・増殖中の細胞の産生する活性酸素が細胞死に関係することが明らかになったことから、活性酸素の原因となるラジカルの生成を抑える治療の有効性が示唆された。作出した特異抗体は、フェロトーシスの関係する疾患の診断に有用な可能性を示唆している。

研究成果の概要(英文)：Removal of cysteine from the cultured medium induced ferroptosis, but simultaneous removal of methionine, the precursor of cysteine, actually suppressed cell death, indicating that cell cycle arrest is the cause. Administration of S-adenosylmethionine, a metabolic intermediate of methionine, restored cell proliferation, and, at this time, reactive oxygen species also increased and induced ferroptosis. It is conceivable that reactive oxygen species generated during the progression of the cell cycle are involved in the induction of ferroptosis. Until now, there was no method to specifically detect cells undergoing ferroptosis in the body, but the rat monoclonal antibody produced in this study was highly specific for cells undergoing ferroptosis.

研究分野：病態医化学

キーワード：細胞周期 グルタチオン代謝 システイン欠乏 アセトアミノフェン肝障害

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

フェロトーシスは Dixon ら[1]によって新たに命名された鉄依存性の細胞死で、リン脂質が過酸化されることで細胞膜が破壊される。細胞のシステイン(Cys)取込みを阻害するとグルタチオンの合成が抑制され、過酸化脂質の還元を行う Glutathione peroxidase 4 (GPX4)が機能せずにフェロトーシスが誘導される。培養細胞における Cys の供給経路には、培地からの取込みに加えて、メチオニン(Met)由来の代謝化合物ホモシステイン(HCy)のスルフヒドリル(SH)基をセリン(Ser)の骨格に転移するトランススルフィレーション経路がある。その際に Met の代謝過程で生成する S-アデノシルメチオニン (SAM)はメチル基の供与体としてはたらき、DNA 複製時のシトシンメチル化反応にも必要とされる。

我々は Cys 欠乏で誘導されるフェロトーシスについて検討している過程で、Cys 欠乏に加えてさらに Met を欠乏させるとフェロトーシスはむしろ抑制されることを見出した[2]。細胞の Met 要求性に関しては、通常細胞は Met 欠乏培地に Hcy を添加することで増殖が可能であるが、癌細胞の多くは増殖できないことから、癌治療の観点から研究が進められてきた[3]。しかし Met 代謝とフェロトーシスとの間にどのような関連があるかについての報告はなく、新たな制御機構が示唆された。これまでの研究で、細胞の密度や増殖が Cys 欠乏によるフェロトーシス感受性に大きく影響することを観察していた。細胞密度が高まると増殖が抑制されることから、フェロトーシスの誘導と細胞周期との関連が示唆された。一方、Met と細胞周期との関連に関しては、SAM が低下することでメチル化能が低下し、DNA メチル化酵素 (DNMT) によるシトシンメチル化が維持できず、細胞周期が停止することが知られている[4]。こうした事実に基づいて、細胞増殖の過程で生成した活性酸素が脂質過酸化を誘導するため、Met 欠乏により細胞周期が停止すると脂質過酸化が抑えられてフェロトーシスを抑制するのではないかと考えた。

2. 研究の目的

本研究は、(I) メチオニン欠乏による SAM を介したメチル化能の低下が細胞周期を停止させ、その結果フェロトーシスを抑制することを検証し、さらに、(II) ラジカル種の産生と細胞周期の関連を調べ、それがフェロトーシス誘導にどのように関与するかを明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

Met 欠乏による細胞周期の停止と、細胞周期依存性に活性酸素を生成しフェロトーシスを誘導するしくみについて、HeLa 細胞を用いて解明を試みた。細胞のメチル化能(SAM/SAH 比)を測定するため、Met 代謝に関わる他の中間体を含めた LC-MS による定量解析系を確立した。遊離鉄イオンや脂質過酸化物・活性酸素種などを検出する蛍光プローブを用いてフェロトーシスについて評価した。SAM の量を変動させることで細胞周期の停止とフェロトーシスの抑制が可能か、FACS などを用いて調べた。蛍光性の細胞周期指示タンパク Fucci を導入した HeLa 細胞を用いて、周期の停止を可視化して確認した。

アセトアミノフェンの過剰摂取による肝障害にはフェロトーシスによる肝細胞死が関わる。Akr1a 欠損マウスはアスコルビン酸(ビタミン C)合成に異常があり、野生型マウスの 10%程度しか合成できず、アセトアミノフェン投与モデルでは肝障害が劇症化する。アスコルビン酸がフェロトーシスを抑制して肝障害を軽減する可能性が考えられたため、解毒反応に関わるグルタチオン抱合・硫酸抱合・グルクロン酸抱合体の定量解析系を確立し、アミノ酸やグルタチオン関

連化合物と合わせて検討を行った。

3つのアミノ酸が結合したグルタチオンは、 γ -カルボキシル基の結合により安定に存在するが、細胞外の γ -glutamyltransferase によって γ -カルボキシルが切除されて生成する Cys-Gly ジペプチドの分解については不明な点が多かった。細胞外からシスチン(システインの酸化二量体)を取り込む xCT を欠損するマクロファージがフェロトーシスに耐性なのを利用して、Cys-Gly ジペプチドの分解に酵素を同定した。この遺伝子欠損マウスを用いて、消炎鎮痛剤のアセトアミノフェン投与による肝・腎障害モデルを作製し、野生型マウスの場合と比較検討した。

4. 研究成果

培地中のシステインの欠乏はグルタチオン含有量の減少を招き、GPX4 活性が低下してフェロトーシスを誘導するが、同時にメチオニンを欠乏させると細胞死はむしろ抑えられた。これはメチオニン欠損では S-アデノシルメチオニン (SAM) の減少によりシトシンメチル化能の低下が原因で細胞周期の進行が停止し、それに伴う活性酸素の生成が減少する結果、フェロトーシスの原因となる過酸化脂質の生成が減少したことによると考えられた(図1)。過酸化脂質は細胞周期を通じて生成することから、特定の時期との関連は認めないものの、ミトコンドリアによるエネルギー産生との関与が強く示唆された。[5]

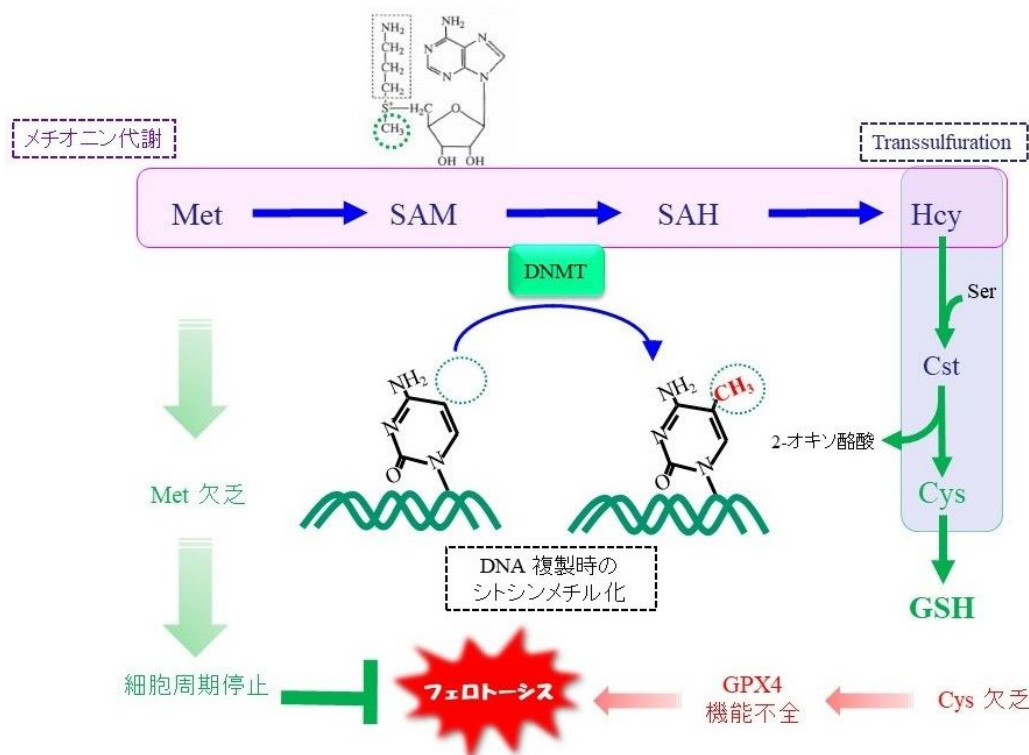


図1. メチオニン欠乏は細胞周期を停止させることでCys欠乏によるフェロトーシスを抑制する

アセトアミノフェンを投与した Akr1a 欠損および野生型マウスの肝臓・血液・尿中におけるアセトアミノフェンの代謝産物を LC-MS を用いて分析し、生成量を比較検討した。その結果、グルタチオン抱合・硫酸抱合・グルクロン酸抱合体のいずれも Akr1a 欠損マウスでは増加していた。しかし Akr1a 欠損マウスではグルタチオン類似化合物のオフタルミン酸の合成能が著しく低下していた[7]。近年の研究から、フェロトーシス誘導刺激の際にグルタミン酸の代謝が亢進すると細胞死が誘導されると報告されている[8]。オフタルミン酸として排泄することができずに蓄積したグルタミン酸が代謝される過程で生じた活性酸素種が、脂質過酸化を促進してフェロトーシスを誘導することで障害を悪化させたと考えられる。

グルタチオンの分解過程で生成する Cys-Gly ジペプチドの分解に働くジペプチダーゼとして CNDP2 を同定し、ゲノム編集により遺伝子欠損マウスを作製した(図2)。本マウスは通常飼育条件では異常を認めないが、アセトアミノフェンの過剰投与による肝・腎障害モデルでは、野生型マウスに比べて特に腎障害が悪化することが分った[6]。

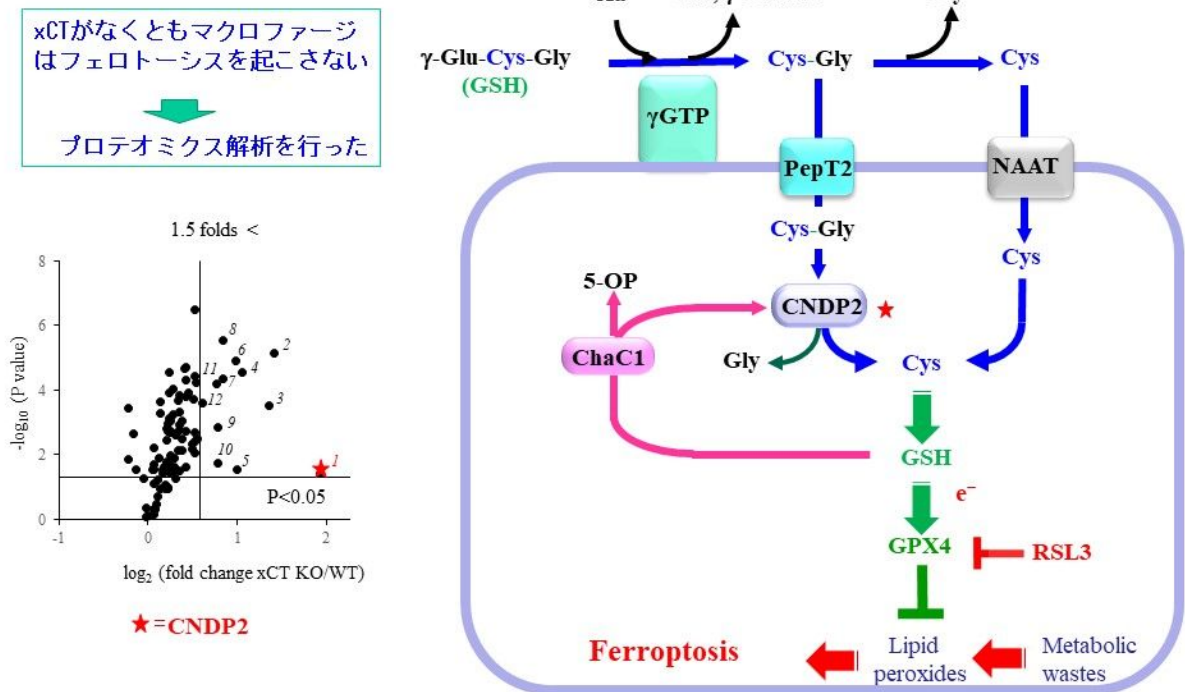


図2. CNDP2は細胞外Cysを再利用することでマクロファージのフェロトーシス抑制に関わる

参考文献

- [1] Dixon S et al. *Cell* 149:1060-1072, 2012
- [2] Lee J et al. *Exp Cell Res*. 361(1):178-191, 2017
- [3] Xu Y et al. *Nat Commun*. 14(1):4758, 2023
- [4] Kaiser P et al. *Biomolecules* 10(4):568, 2020
- [5] Homma T et al. *Cells*. 11(10):1603, 2022
- [6] Kobayashi S et al. *Free Radic Biol Med*. 174:12-27, 2021.
- [7] Kimura S et al. *Life Sci*. 304:120694, 2022.
- [8] Kang YP et al. *Cell Metab*. 33(1):174-189, 2021.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計23件（うち査読付論文 23件／うち国際共著 5件／うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Thapa Pratik, Jiang Hong, Ding Na, Hao Yanning, Alshahrani Aziza, Lee Eun Y., Fujii Junichi, Wei Qiou	4. 巻 12
2. 論文標題 Loss of Peroxiredoxin IV Protects Mice from Azoxymethane/Dextran Sulfate Sodium-Induced Colorectal Cancer Development	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Antioxidants	6. 最初と最後の頁 677 ~ 677
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/antiox12030677	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 Hao Yanning, Jiang Hong, Thapa Pratik, Ding Na, Alshahrani Aziza, Fujii Junichi, Toledano Michel B., Wei Qiou	4. 巻 12
2. 論文標題 Critical Role of the Sulfiredoxin-Peroxiredoxin IV Axis in Urethane-Induced Non-Small Cell Lung Cancer	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Antioxidants	6. 最初と最後の頁 367 ~ 367
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/antiox12020367	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 Yokoyama Chikako, Kobayashi Sho, Harada Yumi, Nishino Yuki, Fujii Junichi, Tachibana Taro	4. 巻 41
2. 論文標題 Generation of Rat Monoclonal Antibody for Mouse Nucleolin by Immunization of Ferroptosis-Induced Hepa 1-6 Cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Monoclonal Antibodies in Immunodiagnosis and Immunotherapy	6. 最初と最後の頁 255 ~ 259
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/mab.2022.0005	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, Nishino Yuki, Fujii Junichi, Yokoyama Chikako	4. 巻 510
2. 論文標題 Flow cytometric determination of ferroptosis using a rat monoclonal antibody raised against ferroptotic cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Immunological Methods	6. 最初と最後の頁 113358 ~ 113358
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jim.2022.113358	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, Fujiwara Hiroki, Osaki Tsukasa, Fujii Satoshi, Fujii Junichi	4. 巻 621
2. 論文標題 Consequences of a peroxiredoxin 4 (Prdx4) deficiency on learning and memory in mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 32 ~ 38
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2022.06.096	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 Kimura Soju, Osaki Tsukasa, Homma Takujiro, Kimura Sotai, Kobayashi Sho, Nakane Masaki, Miyata Satoshi, Itoh Hiroshi, Kawamae Kaneyuki, Fujii Junichi	4. 巻 304
2. 論文標題 The concerted elevation of conjugation reactions is associated with the aggravation of acetaminophen toxicity in Akr1a-knockout mice with an ascorbate insufficiency	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Life Sciences	6. 最初と最後の頁 120694 ~ 120694
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lfs.2022.120694	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 11
2. 論文標題 Methionine Deprivation Reveals the Pivotal Roles of Cell Cycle Progression in Ferroptosis That Is Induced by Cysteine Starvation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 1603 ~ 1603
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells11101603	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, Osaki Tsukasa, Kobayashi Sho, Sato Hideyo, Fujii Junichi	4. 巻 71
2. 論文標題 D-Cysteine supplementation partially protects against ferroptosis induced by xCT dysfunction via increasing the availability of glutathione	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition	6. 最初と最後の頁 48 ~ 54
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3164/jcbr.21-143	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, Osaki Tsukasa	4. 巻 28
2. 論文標題 Involvement of Nitric Oxide in Protecting against Radical Species and Autoregulation of M1-Polarized Macrophages through Metabolic Remodeling	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 814 ~ 814
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules28020814	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, Osaki Tsukasa, Bo Tomoki	4. 巻 27
2. 論文標題 Ascorbate Is a Primary Antioxidant in Mammals	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 6187 ~ 6187
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules27196187	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 Nagatani Kei, Abe Yuko, Homma Takujiro, Fujii Junichi, Suzuki Tamio	4. 巻 663
2. 論文標題 Copper chelation by d-penicillamine alleviates melanocyte death induced by rhododendrol without inhibiting tyrosinase	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 71~77
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2023.04.062	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, Osaki Tsukasa, Soma Yuya, Matsuda Yumi	4. 巻 24
2. 論文標題 Critical Roles of the Cysteine?Glutathione Axis in the Production of -Glutamyl Peptides in the Nervous System	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 8044 ~ 8044
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms24098044	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, Osaki Tsukasa, Kobayashi Sho, Sato Hideyo, Fujii Junichi	4. 巻 in press
2. 論文標題 D-Cysteine supplementation partially protects against ferroptosis induced by xCT dysfunction via increasing the availability of glutathione	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3164/jcbrn.21-143	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 Hwang Jung Seok, Kim Eunsu, Lee Hyuk Gyoon, Lee Won Jin, Won Jun Pil, Hur Jinwoo, Fujii Junichi, Seo Han Geuk	4. 巻 143
2. 論文標題 Peroxisome proliferator-activated receptor rescues xCT-deficient cells from ferroptosis by targeting peroxisomes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomedicine and Pharmacotherapy	6. 最初と最後の頁 112223 ~ 112223
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.biopha.2021.112223	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 Bo Tomoki, Kobayashi Sho, Inanami Osamu, Fujii Junichi, Nakajima Osamu, Ito Tsunekata, Yasui Hironobu	4. 巻 14
2. 論文標題 LAT1 inhibitor JPH203 sensitizes cancer cells to radiation by enhancing radiation-induced cellular senescence	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Translational Oncology	6. 最初と最後の頁 101212 ~ 101212
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tranon.2021.101212	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, Okumura Nobuaki, Han Jia, Nagaoka Keita, Sato Hideyo, Konno Hiroyuki, Yamada Sohsuke, Takao Toshifumi, Fujii Junichi	4. 巻 174
2. 論文標題 Carnosine dipeptidase II (CNDP2) protects cells under cysteine insufficiency by hydrolyzing glutathione-related peptides	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Free Radical Biology and Medicine	6. 最初と最後の頁 12 ~ 27
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.freeradbiomed.2021.07.036	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, Conrad Marcus, Konno Hiroyuki, Yokoyama Chikako, Fujii Junichi	4. 巻 115
2. 論文標題 Nitric oxide protects against ferroptosis by aborting the lipid peroxidation chain reaction	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nitric Oxide	6. 最初と最後の頁 34 ~ 43
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.niox.2021.07.003	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 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 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 Fujii Junichi, Homma Takujiro, Osaki Tsukasa	4. 巻 11
2. 論文標題 Superoxide Radicals in the Execution of Cell Death	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Antioxidants	6. 最初と最後の頁 501 ~ 501
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/antiox11030501	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, Miyata Satoshi, Takahashi Motoko	4. 巻 11
2. 論文標題 Pleiotropic Actions of Aldehyde Reductase (AKR1A)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Metabolites	6. 最初と最後の頁 343 ~ 343
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/metabo11060343	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 55
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 781 ~ 799
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

1. 著者名 Fujii Junichi	4. 巻 69
2. 論文標題 Ascorbate is a multifunctional micronutrient whose synthesis is lacking in primates	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition	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) 10.3164/jcbrn.20-181	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21件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 Junichi Fujii, Takujiro Homma, Tsukasa Osaki
2. 発表標題 SOD and ascorbate are superoxide radical scavengers that act in a complementary manner in vivo.
3. 学会等名 10th Biennial Meeting of the Society for Free Radical Research Asia (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tsukasa Osaki, Junichi Fujii
2. 発表標題 Polyamines resulted from incomplete urea cycle suppress NO production in M1 macrophages
3. 学会等名 The12th International Conference on the Biology, Chemistry and Thrapeutic Applications of Nitric Oxide (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Junichi Fujii, Takujiro Homma, Tsukasa Osaki
2. 発表標題 Roles of Nitric Oxide in Superoxide Scavenging and Protection against Oxidative Damage of Cells
3. 学会等名 The12th International Conference on the Biology, Chemistry and Thrapeutic Applications of Nitric Oxide (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Fuka Sato, Misako Tatehana, Junichi Fujii, Naoko Kimura
2. 発表標題 Two-cell development arrest by DNA damage-induced cell cycle checkpoint in SOD1-deficient mouse embryos
3. 学会等名 The 19th Asian-Australasian Association of Animal Production (AAAP) Animal Science Congress (AAAP 2022) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 本間拓二郎、小林 翔、藤井順逸
2. 発表標題 細胞周期の進行はスステイン飢餓によるフェロトーシス制御に重要である
3. 学会等名 第75回日本酸化ストレス学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 尾崎司、木村相樹、本間拓二郎、木村相泰、小林翔、中根正樹、伊藤浩史、川前金幸、藤井順逸
2. 発表標題 アスコルビン酸(ビタミンC)欠乏マウスにおけるアセトアミノフェン抱合反応の協調的亢進は肝障害の悪化に関わる
3. 学会等名 第75回日本酸化ストレス学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 本間拓二郎、小林 翔、藤井順逸
2. 発表標題 細胞周期の進行に伴う活性酸素生成はフェロトーシスの実行に重要である
3. 学会等名 第96回日本薬理学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 川口菜摘、藤井 順逸、木村 直子
2. 発表標題 体外成熟-体外受精させたSOD1遺伝子欠損マウス卵でみられる極体放出不全
3. 学会等名 第115回日本繁殖生物学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大井 拓巳、大沼 優衣、佐竹 美穂、佐藤 梨花子、村田 恵理、藤井順逸
2. 発表標題 Aldehyde reductase (ALR) が褥瘡の病態形成に与える影響
3. 学会等名 日本生化学会東北支部第88回例会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 尾崎司、木村相樹、本間拓二郎、小林翔、藤井順逸
2. 発表標題 アスコルビン酸(ビタミンC)欠乏はアセトアミノフェン抱合反応を増強し肝障害を悪化させる
3. 学会等名 日本生化学会東北支部第88回例会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Thapa Pratik, Jiang Hong, Ding Na, Hao Yanning, Alshahrani Aziza , Fujii Junichi, Wei Qiou
2. 発表標題 Loss of Peroxiredoxin IV Renders Mice Resistant to Chemically Induced Colon Carcinogenesis
3. 学会等名 2021 ASBMB Annual Meeting (Virtual) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Thap Pratik, Jiang Hong, Ding Na, Ha Yanning, Alshahrani Aziza, Fujii Junichi, Wei Qiou
2. 発表標題 The Role of Peroxiredoxin IV (Prx4) in Intestinal Inflammation and Disease Progression
3. 学会等名 ACT Annual Meeting 2021 (Virtual) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Homma Takujiro, Aung Naing Ye, Futakuchi Mitsuru, Fujii Junichi
2. 発表標題 Genetically modified mice that undergo both oxidative stress and endoplasmic reticulum stress spontaneously develop hepatocellular carcinoma
3. 学会等名 The UTRGV School of Medicine Research Symposium 2021 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小林 翔、本間拓二郎、今野博行、佐藤英世、藤井順逸
2. 発表標題 フェロトーシスを制御するシステイン供給経路
3. 学会等名 日本薬学会第142年会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 藤井順逸
2. 発表標題 遺伝子は改変によって明らかになる抗酸化遺伝子の生体内機能
3. 学会等名 第74回日本酸化ストレス学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 本間拓二郎、武田裕司、赤塚慎也、斉藤真一、浅尾裕信、豊國伸哉、藤井順逸
2. 発表標題 アスコルビン酸によるスーパーオキシド消去はSOD1欠損マウスの生存に必須である
3. 学会等名 第74回日本酸化ストレス学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小林翔、本間拓二郎、奥村宣明、韓佳、長岡敬太、佐藤英世、今野博行、山田壮亮、高尾敏文、藤井順逸
2. 発表標題 CNDP2はグルタチオン由来のCys-Glyを分解することでCysの再利用を促進しフェロトーシスからの防御に働く
3. 学会等名 第74回日本酸化ストレス学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 本間拓二郎、小林翔、藤井順逸
2. 発表標題 一酸化窒素は過酸化脂質ラジカルを消去することでフェルトーシスを抑制する
3. 学会等名 第21回日本NO学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 房知輝、小林翔、伊東恒賢、中島修、藤井順逸
2. 発表標題 中性アミノ酸輸送体LAT1阻害剤JPH203によるがん放射線増感効果の評価とメカニズムの解明
3. 学会等名 第74回日本酸化ストレス学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 本間 拓二郎、小林 翔、藤井 順逸
2. 発表標題 一酸化窒素による新規細胞死フェルトーシス抑制機構の解明
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐々木郁奈、梅野拳、尾池緩子、藤井 順逸、木村直子
2. 発表標題 マウス新生仔期の卵胞形成における酸化ストレスの影響
3. 学会等名 第70回東北畜産学会大会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 J. W. Baynes and M. H. Dominiczak eds	4. 発行年 2022年
2. 出版社 Elsevier	5. 総ページ数 13
3. 書名 Medical Biochemistry 6th ed	

〔産業財産権〕

〔その他〕

山形大学医学部生化学分子生物学 https://www.id.yamagata-u.ac.jp/BiochemII/class.html 山形大学生化学分子生物学講座 https://www.id.yamagata-u.ac.jp/BiochemII/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
研究分担者	本間 拓二郎 (Takujiro Homma) (70743566)	大阪公立大学・大学院医学研究科・講師 (24405)	

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
---------	---------