

領域略称名：活性酸素シグナル  
領域番号：3006

平成25年度科学研究費補助金「新学術領域研究  
(研究領域提案型)」に係る事後評価報告書

「活性酸素のシグナル伝達機能」

(領域設定期間)  
平成20年度～平成24年度

平成25年6月

領域代表者  
東北大学・大学院医学系研究科・教授・赤池 孝章

# 目 次

1. 研究領域の目的及び概要	3
2. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況	5
3. 研究領域の設定目的の達成度	7
4. 研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況	10
5. 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況	11
6. 研究経費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）	12
7. 総括班評価者による評価	13
8. 主な研究成果（発明及び特許を含む）	15
9. 研究成果の取りまとめ及び公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）	18
10. 当該学問分野及び関連学問分野への貢献度	23

## 1. 研究領域の目的及び概要（2ページ程度）

研究領域の研究目的及び全体構想について、応募時に記述した内容を簡潔に記述してください。どのような点が「我が国の学術水準の向上・強化につながる研究領域」であるか、研究の学術的背景（応募領域の着想に至った経緯、これまでの研究成果を進展させる場合にはその内容等）を中心に記述してください。

### 研究領域の目的

#### 1. 研究の学術的背景

好気性生物は、酸素分子の化学的反応性(酸化還元: redox 活性)を利用してエネルギー代謝を効果的に行うことにより高度な生命活動を営んでいる。活性酸素は生体内のエネルギー代謝や感染防御過程において発生する一連の反応性分子種( $O_2^-$ ,  $H_2O_2$  等)であり、これまで酸素毒性の要因となる有害物質として取り扱われてきた[活性酸素毒性説]。実際、活性酸素は、感染、炎症、がん、動脈硬化・糖尿病などの生活習慣病や代謝性疾患、アルツハイマー病などの神経難病などの様々な疾病の病因となることが示唆されている。しかしながら、これまで抗酸化物質を用いた各種疾病の予防・治療の臨床応用は期待される程の成果を上げていない。

一方、生体内には Nox(および Duox) と呼ばれる酵素群があり、白血球の抗菌作用のみならず、血管系、上皮・内分泌系細胞やリンパ球など多彩な細胞において積極的に活性酸素を産生し殺菌作用以外の生理機能を発揮していることが分かってきた。また、過酸化水素( $H_2O_2$ ) が血管平滑筋弛緩をもたらすシグナルとして機能していることも示唆されている。さらに、活性酸素関連分子である一酸化窒素(NO)は活性酸素と反応することにより化学的に毒性が高まるが、実際は生体内で細胞保護シグナルとして重要な情報伝達を司っている。

これらの事実から、生体分子を非特異的に損傷する悪玉としての活性酸素の従来の理解は一変した。幅広い生命科学領域において、『活性酸素による生理的シグナル伝達機能』の解明が飛躍的に進展している。図1にそのシグナル伝達経路の概要を示した。

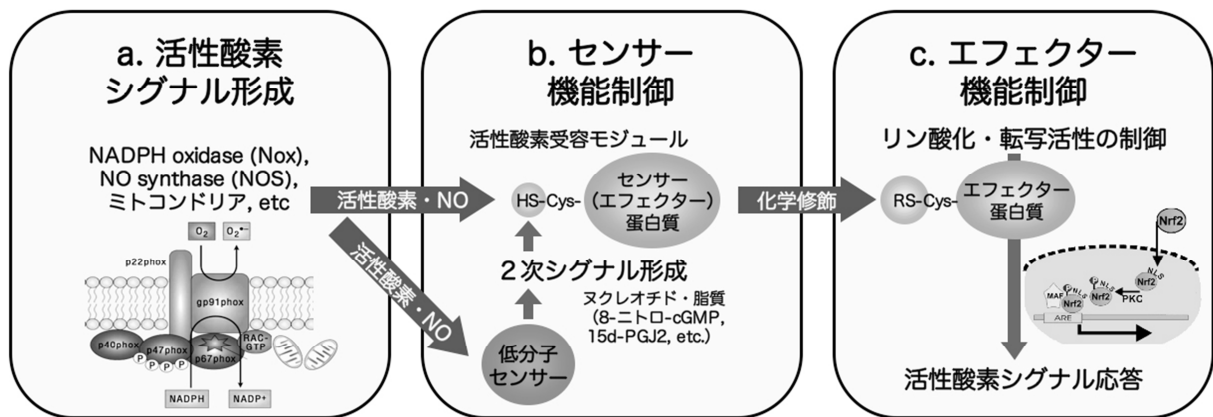


図1. 活性酸素シグナル伝達経路

すなわち、『活性酸素毒性説』の古い概念から進化した新たなパラダイムとして『活性酸素によるシグナル伝達の研究』が世界の関連分野を今まさに席捲している。実際、近年の活性酸素研究では、化学と生物系が融合したケミカルバイオロジーという新興の学術融合領域から多くの革新的な成果が上げられている。

#### 2. 領域の発展と学術水準の向上・強化

当該領域は学術研究としては創世期～成熟期の分野であり、欧米学術先進国にあっても著しく競争的な状況になっているが、その中で日本人研究者による貢献と研究の進展が顕著である。今花開こうとする日本発の独創的な研究が、「新学術領域研究」として支援されることで勢いを増し、必ずや世界の研究を牽引する卓越した研究成果に繋がるであろう。

また、活性酸素がセンサー蛋白質の化学修飾を介してシグナル活性を発揮するという事実は、当該分野がポストゲノムの重要な領域であることを示している。実際、蛋白質の活性酸素(レドックス)センシングに関する研究は世界的に注目を集めている。国内では各学問分野で個別的に研究が推進されてきたので、これらを統合・再構築してさらに発展させることにより、今後国内外の当該分野の学術レベルの格段の向上・強化が期待される。

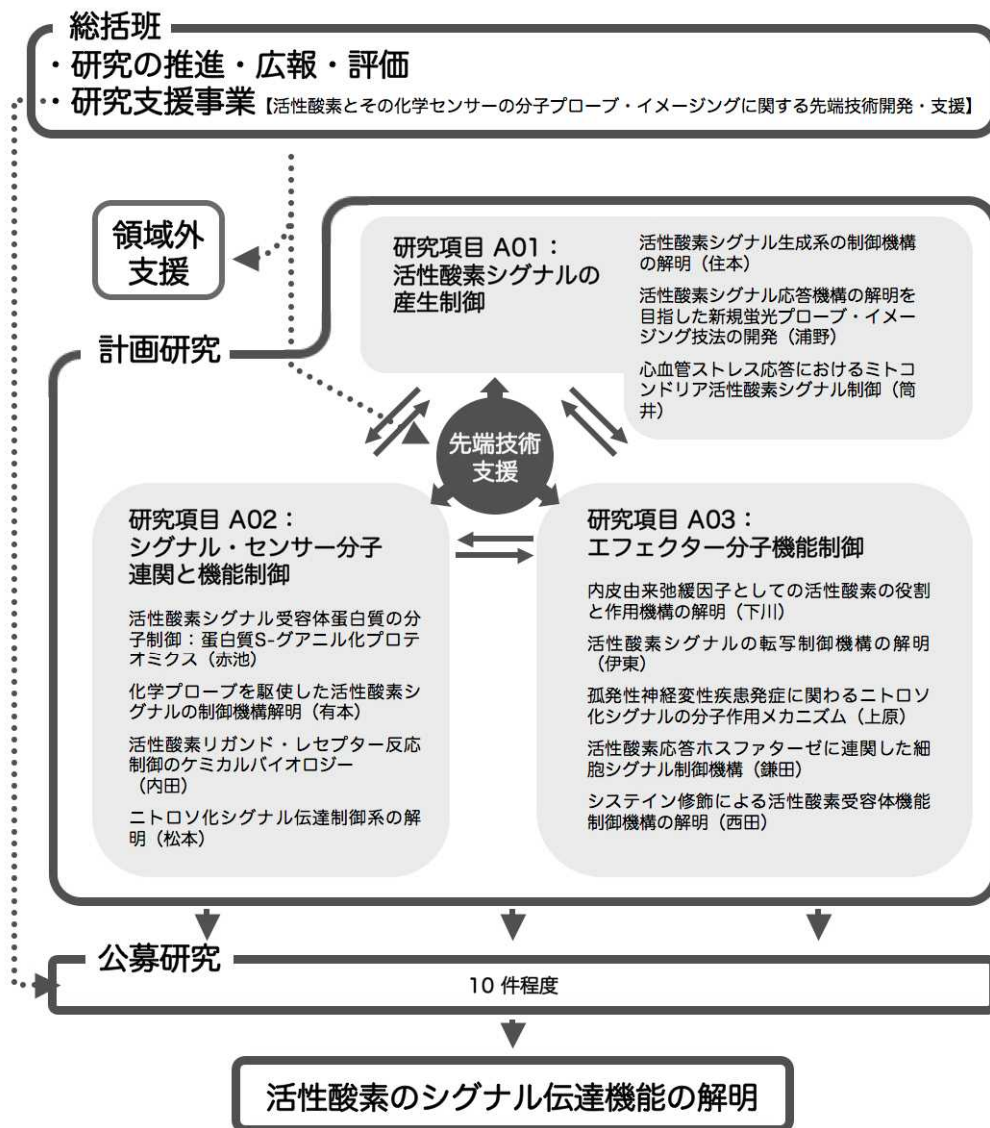
さらに、活性酸素研究は、基礎生物、農学(植物学)、医学生物学を含めた生命科学の幅広い分野に関係している。特に、この数年、動物のみならず植物生理学におけるシグナル応答に関する研究の進展が著しい。また、活性酸素の生理機能の解明なしには、活性酸素の制御異常をもたらす疾病である、メタボリックシンドローム、感染・炎症、老化、発がんなどの病態解明と抗酸化的な予防対策、治療戦略は確立出来

ない。従って、本領域提案による異分野融合型のプロジェクト研究は、生命科学分野の幅広い学術展開に資するものである。

## 研究の概要

多彩な生命現象と疾患病態に関与している活性酸素の生理的機能の解明に向けて、化学と生物系が融合したケミカルバイオロジーの新たな視点から『活性酸素によるシグナル伝達研究』を展開する。すなわち、**活性酸素シグナルの受容からエフェクター分子による制御機構を分子、細胞～個体レベルで総合的に解明する**。このためには、生物化学、生化学、細胞生物学、分子生物学、医学・生物学の幅広い分野の第一人者が一堂に会してそれぞれの専門分野を探究しながら、互いに効果的な有機的連携を図ることが必須である。そこで、次項の「領域研究の概要図」に示す様に、総括班を設置しその統括のもと、**A01：活性酸素シグナルの産生制御、A02：シグナル・センサー分子連関と機能制御、A03：エフェクター分子機能制御**の3つの研究項目に関する計画研究と公募研究からなる研究組織を構築して領域研究を推進する。

これまで、活性酸素はその化学的反応性により正確な生体内動態を把握することが困難であったため真の生理機能の解明が遅れていた。そこで今回、化学を基盤にした活性酸素のバイオロジーに長年取組んできた領域代表のリーダーシップのもと、総括班主導型の研究支援事業(活性酸素とその化学センサーの分子プローブ・イメージングに関する先端技術開発・支援)を展開することにより異分野融合型プロジェクトを強力に推進するものである。



多彩な生命現象と疾患病態に関与している『活性酸素による生理的シグナル伝達機能』の解明に向けて、化学と生物系が融合したケミカルバイオロジーの新たな視点から『活性酸素によるシグナル伝達研究』を展開する。すなわち、活性酸素シグナルの受容からエフェクター分子による制御機構を分子、細胞～個体レベルで総合的に解明する。

## 2. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況（2ページ程度）

領域内の計画研究及び公募研究を含んだ研究組織と領域において設定している各研究項目との関係を記述し、どのように研究組織間の連携や計画研究と公募研究の調和を図ってきたか、図表などを用いて具体的かつ明確に記述してください。

	名前	所属(略)	研究課題
<b>研究項目 A01 活性酸素シグナルの産生制御</b>			
計画	住本英樹	九州大・医学研究院	活性酸素シグナル生成系の制御機構の解明
	浦野泰照	東京大・医学系研究科	活性酸素シグナル応答機構の解明を目指した新規蛍光プローブ・イメージング技法の開発
	筒井裕之	北海道大・医学研究科	心血管ストレス応答におけるミトコンドリア活性酸素シグナル制御
公募1期	康 東天	九州大・医学研究院	ミトコンドリア蛋白質の翻訳異常に伴う活性酸素の産生と細胞周期連関
	清水敏之	東京大・薬学系研究科	植物自然免疫を担う活性酸素生成酵素の制御機構の構造生物学的解明
	中川秀彦	名古屋市大・薬学研究科	活性酸素シグナル解明のためのピンポイント NO 類ドナー
	朽津和幸	東京理大・理工学部	ROS 生成酵素の網羅的解析に基づく植物の活性酸素シグナルネットワークの解明
公募2期	康 東天	九州大・医学研究院	p32 遺伝子ノックアウトによる活性酸素産生、電子伝達系、サイトカイン産生の変化
	中川秀彦	名古屋市大・薬学研究科	活性酸素シグナル解明のためのピンポイント NO 類ドナー
	朽津和幸	東京理大・理工学部	ROS 生成酵素の網羅的解析に基づく植物の活性酸素シグナルネットワークの解明
	吉岡博文	名古屋大・生命農学研究科	植物免疫に関わる MAP キナーゼによる活性酸素の生産制御機構
	竹本大吾	名古屋大・生命農学研究科	糸状菌の活性酸素生成酵素の制御因子に関する研究
<b>研究項目 A02 シグナル・センサー分子連関と機能制御</b>			
計画	赤池孝章	熊本大・生命科学研究部	活性酸素シグナル受容体蛋白質の分子制御:蛋白質 S-グアニル化プロテオミクス
	有本博一	東北大・生命科学研究科	化学プローブを駆使した活性酸素シグナルの制御機構解明
	内田浩二	名古屋大・生命農学科	活性酸素リガンド・レセプター反応制御のケミカルバイオロジー
	松本明郎	千葉大・医学研究院	ニトロシグナル伝達制御系の解明
公募1期	五十嵐城太郎	東北大・多元研	翻訳開始因子キナーゼにおける活性酸素シグナル伝達機構の解明
	本橋ほづみ	東北大・医学系研究科	生体における Keap1 攻撃ストレスの時空間的分布と応答プログラムの解析
	熊谷嘉人	筑波大・人間総合科学研究科	活性酸素シグナル伝達を制御するC-S切断酵素
	土本大介	九州大・生医研	ATP および GTP の酸化体による細胞内シグナル伝達機構の解明
公募2期	熊谷嘉人	筑波大・人間総合科学研究科	親電子修飾の制御に働く新奇求核分子としての硫化水素
	土本大介	九州大・生医研	ATP の酸化体によるシグナル伝達
	石井 功	慶応義塾大・薬学部	遺伝子改変マウスを利用したタンパク質チオール基化学修飾に基づく病態の検討
	高木博史	奈良先端科学技術大学院大・バイオサイエンス研究科	酵母に見出した酸化ストレス下に生成する一酸化窒素の生理機能の解明
	森 泰生	京都大・工学研究科	活性化学種作動性 TPR チャンネル群の感受性定量化の検討
<b>研究項目 A03 エフェクター分子機能制御</b>			
計画	伊東 健	弘前大・医学研究科	活性酸素シグナルの転写制御機構の解明
	下川宏明	東北大・医学系研究科	内皮由来弛緩因子としての活性酸素の役割と作用機構の解明
	上原 孝	岡山大・医歯薬学総合	孤発性神経変性疾患発症に関わるニトロシグナルの分子作用メカニズム
	鎌田英明	広島大・医歯薬総合	活性酸素応答ホスファターゼに関連した細胞シグナル制御機構
	西田基宏	九州大・薬学研究院	システイン修飾による活性酸素受容体機能制御機構の解明
公募	武藤哲彦	東北大・医学系研究科	転写因子 Bach2 をハブとする活性酸素シグナルー遺伝子ネット

1期			ワーク共役機構の解明
	川合真紀	埼玉大・理工学研究科	脂肪酸代謝をエフェクターとする植物酸化ストレス応答細胞死の機構
	若杉桂輔	東京大・総合文化研究科	活性酸素に応答し細胞死を防ぐニューログロビンの作用機序の解明
	松沢 厚	東京大・薬学系研究科	ASK1 キナーゼによる生理的な活性酸素シグナルの受容-応答分子機構の解明
	濱崎 純	東京大・薬学系研究科	酸化ストレスにおけるプロテアソームの動態制御機構についての解析
	久本直毅	名古屋大・理学研究科	MAP キナーゼカスケードを活性化する酸化ストレスセンサーの網羅的同定
	船戸洋佑	大阪大・蛋白質研	Nucleoredoxin ファミリーによる活性酸素応答機構
	中野裕康	順天堂大・医学部	新たな酸化ストレス依存性経路の同定
公募 2期	若杉桂輔	東京大・総合文化研究科	蛋白質間相互作用に着目したニューログロビンの酸化ストレス応答制御機構の解明
	濱崎 純	東京大・薬学系研究科	酸化ストレスにおけるプロテアソームの動態制御機構についての解析
	久本直毅	名古屋大・理学研究科	酸化ストレスセンサーによる MAPK カスケード活性化機構の解明
	船戸洋佑	大阪大・蛋白質研	PRL/MagEx 複合体による酸化ストレス応答
	中野裕康	順天堂大・医学部	新たな酸化ストレス依存性経路の同定
	武藤哲彦	東北大・医学系研究科	活性酸素シグナルによる液性免疫制御因子 Bach2 の活性調節機構の解明
	香月博志	熊本大・生命科学研究部	タンパク質 S-グアニル化修飾による中枢神経細胞の保護と機能調節
	平山 順	東京医科歯科大・難治疾患研	活性酸素シグナルによる概日リズム制御機構の解明

(研究代表者のみ記載)

#### 各研究項目の主な連携状況(論文発表状況については項目 9 に記載)

- 住本英樹[A01]、浦野泰照[A01]:新規蛍光プローブによるファゴサイトーシス依存的活性酸素産生の定量解析.
- 住本英樹[A01]、竹本大吾[A01]:糸状菌 Nox の構造解析.
- 筒井裕之[A01]、康 東天[A01]:ミトコンドリア転写因子と活性酸素シグナルの制御機構の解析.
- 清水敏之[A01]、朽津和幸[A01]:植物 Nox の構造解析.
- 朽津和幸[A01]、川合真紀[A03]:植物 Nox の細胞内局在部位の解析.
- 朽津和幸[A01]、岩井純夫[A02]、赤池孝章[A02]:植物の環境ストレス応答における 8-ニトロ-cGMP の生成機構と活性酸素シグナルの解析.
- 赤池孝章[A02]、本橋ほづみ[A02]:8-ニトロ-cGMP による Keap1 の修飾とその意義.
- 赤池孝章[A02]、本橋ほづみ[A02]:タンパク質 S-グアニル化の制御に関わる遺伝子群の網羅的解析とその機能解析.
- 赤池孝章[A02]、有本博一[A02]:活性酸素シグナルの新規代謝経路の解析.
- 赤池孝章[A02]、熊谷嘉人[A02]:親電子シグナルの制御機構の解析.
- 赤池孝章[A02]、五十嵐城太郎[A02]:細菌の新規活性酸素ケミカルセンサー分子の探索.
- 赤池孝章[A02]、内田浩二[A02]、熊谷嘉人[A02]、本橋ほづみ[A02]、西田基宏[A03]:親電子のスルヒドリル化を介した新しいシグナル制御機構.
- 上原 孝[A03]、鎌田英明[A03]:神経変性疾患におけるニトロソ化シグナルの解析.
- 西田基宏[A03]、浦野泰照[A01]:新規蛍光プローブを用いた活性酸素・NO シグナリングの心筋細胞イメージング.
- 西田基宏[A03]、住本英樹[A01]、内田浩二[A02]:心臓における Nox 依存的な活性酸素シグナリングの役割解析.
- 西田基宏[A03]、赤池孝章[A02]:心臓リモデリングにおける 8-ニトロ-cGMP の役割解析.
- 伊東 健[A03]、浦野泰照[A01]:パーオキシナイトライト特異的プローブを用いた Nrf2 活性化におけるパーオキシナイトライトの役割解析.
- 武藤哲彦[A03]、伊東 健[A03]:活性酸素による遺伝子ネットワークの制御機構の解析.

### 3. 研究領域の設定目的の達成度（3ページ程度）

研究期間内に何をどこまで明らかにしようとし、どの程度達成できたか、また、応募時に研究領域として設定した研究の対象に照らしての達成度合いについて、具体的に記載してください。必要に応じ、公募研究を含めた研究項目毎の状況も記述してください。

本研究領域は、平成20年度に計画研究（12課題）と総括班からなる領域として発足し、平成21年度には第1期公募研究（16課題）、また平成23年度から第2期公募研究（18課題）が参加し、「活性酸素のシグナル伝達機能」の解明に向けた研究を推進した。当初の目的であったように、本研究領域は、ケミカルバイオロジーを基盤とした異分野融合型プログラムプロジェクト研究の推進である。この点に関しては、研究領域が明確な3班構成で、各班を構成する計画・公募班員は、医学、生物学、分子生物学、理学、工学、薬学、人間総合、総合文化などの学部や、国内の主要な研究所（多元研、生医研、蛋白研）に所属し、多彩、かつ専門・分野を異にする研究者からなる、学際的な領域を構成できた。また、公募研究においては、若手の助教をメンバーとして積極的に登用し、人材育成と挑戦的な研究強化を推進した。さらに、総括班の活動である領域内での連携推進については、綿密な班会議を開催することにより、20テーマを超える領域内共同研究を推進し、その成果は多くの論文発表となって結実した。また、領域研究で得られた成果を、一般社会に向けて公表するため、領域ホームページを立ち上げ、その中で随時情報公開するとともに、ニューズレターの発行、ならびに公開国際シンポジウムを開催した。さらに、本研究領域にて新規に開発された活性酸素プローブと、それらを用いた細胞の細胞イメージングに関する最新解析技術の活用法の技術支援・講習セミナーを開催し、領域内外における当該領域のより一層の展開を推進した。

本領域は、平成22年9月28日に中間評価があり、下記のような評価結果ならびにコメントを頂いた。

評価結果：A（研究領域の設定目的に照らして、期待どおりの進展が認められる）

中間評価に係る意見：「本研究領域は、活性酸素を生理的なシグナル伝達機構の担い手としてとらえ、活性酸素の生理的役割を解明しようとする新たな試みである。

化学と生物学の融合によるケミカルバイオロジーの立場から活性酸素検出に用いる新規ケミカル・プローブの開発も進められており、総括班の支援事業を通して多くの研究者に共有されるなど、その波及効果も大きい。若手研究者の積極的な支援など研究領域のマネジメントも良好であり、順調に研究成果を挙げている。活性酸素の細胞毒性については既に知られているが、さらに、この毒性をも視野に入れながら、シグナル伝達物質としての活性酸素の役割を探るという視点を加えることが望ましいとの意見があった。さらに、癌を始めとした疾患との関連性についてもさらに追及することが望ましいとの意見もあった。また、植物におけるシグナル物質としての活性酸素研究を発展させることにより、動物と植物における活性酸素シグナルの共通原理の解明など、大きな研究成果が期待できる。」

上記中間評価を領域メンバーで共有し、後半の領域研究を推進した。下記に研究項目別の設定目的とその達成度の概要を記載した。

#### 研究項目 A01: 活性酸素シグナルの産生制御

設定目的：様々な細胞・組織において、シグナル機能を担って発現されている活性酸素産生酵素(NADPH オキシダーゼ, Nox)の構造機能解析および細胞内局在と時空間的な産生動態を解明することが、活性酸素のシグナル形成とセンシングの分子機構の理解に必須である。そこで本領域研究においては、Nox やミトコンドリアによる活性酸素産生制御機構を時空間的に解析し、活性酸素シグナル形成の全貌を明らかにする。特に、活性酸素産生の細胞内局在を特異的蛍光プローブを用いて検出・イメージングすることにより、活性酸素シグナルのセンサー・エフェクター分子との相互作用を細胞および個体レベルで解明する。

達成度：[計画研究]住本は、活性酸素シグナル形成において重要な役割を果たすNADPH オキシダーゼ(Nox)について、Noxファミリー(Nox1~Nox5)の活性化の時空間制御機構を分子レベルで解明した。その成果として、細胞刺激時に膜リン脂質から遊離したアラキドン酸が、制御タンパク質Racの活性型への変換と、さらにRacとp67phoxとNox2の3者複合体形成というこれまで全く知られていなかったメカニズムにより、Nox2を活性化していることを明らかにした。また、Nox4による恒常的な活性酸素産生、Nox5の細胞内局在の制御メカニズムを解明した。浦野は、活性酸素のシグナル伝達機能解明に不可欠な、活性酸素の「生きている状態」の生物試料でのイメージングを可能にするプローブ類の設計・開発を行った。具体的には、過酸化水素、アクロレイン、グルタチオンS-トランスフェラーゼ活性をそれぞれ鋭敏に検出する

蛍光プローブ、in vivoでの次亜塩素酸検出蛍光プローブを開発した。さらに、活性酸素検出生物発光プローブの開発に世界で初めて成功するとともに、それを用いたin vivoイメージングを達成した。筒井は、ミトコンドリア由来の活性酸素のシグナル機能について研究を推進した。心筋梗塞後心不全モデルマウスを用いた解析から、ミトコンドリアの酸化ストレスが、骨格筋機能障害を介して運動能力を低下させるだけでなく、インスリンシグナルを阻害し、インスリン抵抗性を惹起することを明らかにした。この知見は、ミトコンドリアでの活性酸素シグナル制御が、心血管系ストレス応答制御の病態基盤であることを示す極めて重要なものである。以上の3課題はいずれも、特筆すべき成果をあげており、当初の計画以上に進展したものと見える。

[公募研究] Nox-活性酸素シグナル形成における生物種を超えた共通原理の解明に向け、清水は、詳細が不明であった植物のNoxホモログであるイネRbohのX線構造解析に成功した。また、朽津はシロイヌナズナのNox/Rbohのカルシウムによる活性制御機構を解明し、さらに花粉に特異的に発現するRbohを同定し、これの植物の生殖・受精の制御における役割を明らかにした。竹本は糸状菌Noxの活性制御機構について、住本とともに研究を推進し、RacAとCdc42という異なるNox複合体因子による結合・活性制御機構を明らかにした。吉岡は、ジャガイモ組織Rbohの活性化におけるリン酸化経路でのMAPキナーゼの役割を明らかにした。康は、ミトコンドリア転写因子TFAMに対する結合タンパク質としてp32を同定し、そのノックアウトによりミトコンドリア活性酸素生成が著明に増加することを明らかにした。中川は、活性酸素、一酸化窒素研究の新しいツールとして、光制御性のNOドナーの開発に成功した。以上の研究のいずれも、当初計画とおり順調に進展した。

### 研究項目 A02:シグナル・センサー分子連関と機能制御

**設定目的:** 活性酸素のシグナル伝達経路において、不安定な1次シグナルである活性酸素は特異的で安定な2次シグナル分子に変換される。この際、活性酸素を鋭敏に感知する化学センサー分子(核酸・ヌクレオチド、脂質、タンパク質の活性側鎖)が細胞内に存在すると考えられる。このようなセンサー分子の同定と構造・機能解析は、活性酸素のセンシングの特異性を理解するうえで極めて重要である。そこで、活性酸素とその関連分子である一酸化窒素(NO)のセンサー分子の同定と化学センシング機構の解明を行う。また、活性酸素シグナルあるいはその2次シグナルを受容した(化学修飾を受けた)センサー・エフェクタータンパク質の構造・機能を解析し、さらに、新規センサーの探索を行う。このことにより細胞内シグナル伝達における活性酸素・NOによる多彩なセンシング機構を明らかにする。

**達成度:** [計画研究] 赤池は、活性酸素の化学センサーとしてユニークな環状ヌクレオチドである8-ニトロ-cGMPに焦点を当てて解析した。新規にプロテオミクス法を構築し、8-ニトロ-cGMPの受容タンパク質を同定した。具体的には、本橋との共同研究にてKeap1を、また西田との共同研究にてH-Rasを同定した。さらに、8-ニトロ-cGMPのシグナル活性の全く新しい制御系として、システイン代謝とカップルしたスルヒドリル化反応を発見した。また内田、熊谷との共同研究により、スルヒドリル化が、内因性、外因性いずれの親電子物質にも共通して作用し、活性酸素シグナルの制御に極めて重要であることを明らかにした。この知見は、新規の活性酸素代謝制御系を同定したものであり、当初の計画以上に進展したものと見える。内田は、脂質由来親電子アルデヒドによるタンパク質付加体が、danger signalとして機能し、自然免疫受容体の活性化を介した生体防御に関わることを明らかにした。有本は、8-ニトロ-cGMPシグナルの制御にオートファジーに関わることを見出した。松本は、NOのシグナル経路において、システインへの転移反応(ニトロソ化)を介した細胞間情報伝達機構を明らかにした。赤池らはまた、8-ニトロ-cGMPが植物のシグナル制御(気孔の開閉)に密接に関わり、動物・植物に共通したシグナル分子であることを発見した。以上のように、いずれの研究も、極めて順調に進展した。

[公募研究] 土本は、ヌクレオチドのセンサー分子としての機能を解析し、酸化ヌクレオチドがJNK、p38 MAPキナーゼなどのリン酸化シグナル経路を介して細胞死を誘発することを示した。本橋は、活性酸素-親電子シグナル経路が、巨核球の分化成熟を制御することを発見した。五十嵐は、ヘム結合型翻訳開始キナーゼ(heme-regulated eukaryotic initiation factor; HRI)のNOおよび活性酸素ヘムセンシング機構について、HRIのシステイン残基によるセンシング機構を明らかにした。森は、活性酸素・親電子のシグナル伝達におけるTRPチャネルの機能を解析し、TRPM2が炎症を統合するinflammasomeの形成に枢要であることを明らかにした。熊谷は、赤池とともに環境中親電子であるメチル水銀の解毒に、システイン代謝とカップルしたイオウ付加反応に関わる新しいメカニズムを発見した。石井は、このようなシステイン代謝酵素としてcystathionine  $\gamma$ -lyase (CSE)の遺伝子欠損マウスを解析し、当該マウスでは急性肝炎や心虚血再灌流障害に脆弱であることが示された。以上のように、いずれの研究も、極めて順調に進展した。



### 研究項目 A03:エフェクター分子機能制御

**設定目的:** 活性酸素による直接的な、または、低分子2次センサーを介する間接的なシグナル受容に引き続くエフェクターの活性化は、自身がエフェクターとしても機能するセンサータンパク質の分子構造変化によって誘発されると考えられる。すなわち、エフェクターとしてのリン酸化・脱リン酸化酵素や転写因子の化学修飾(システイン酸化、ニトロソ化、アルキル化等)によるリン酸化シグナルや転写制御などである。このようなセンサー・エフェクター分子連関の多様性の分子メカニズムの解明は当該分野の重要課題と位置づけられる。具体的には、活性酸素のセンサータンパク質(フォスファターゼなど)を介するリン酸化シグナル経路と核内シグナル伝達・転写制御機構による細胞応答機構(細胞増殖・細胞死制御)、活性酸素による小胞体ストレス制御機構などを解明する。

**達成度:** [計画研究]伊東は、活性酸素応答性転写因子である Nrf2 に対する新規相互作用因子 KAP1、GCN1L1、および ATF4 を同定し、さらにこれら各因子が Nrf2 と協調的に働いて、酸化ストレス防御応答に重要な役割を果たすことを明らかにした。上原は、NO によるタンパク質 S-ニトロソ化の標的蛋白質同定のために新規に抗体アレイスクリーニングシステムを構築し、NO 高感受性タンパク質として脱リン酸化酵素 PTEN を同定した。さらに、PTEN の S-ニトロソ化の下流に、Akt シグナルの制御があり、細胞死の制御に密接に関わることを明らかにした。鎌田は、炎症の制御に重要な転写因子である NF- $\kappa$ B の活性酸素による活性化機構を解析し、これまでに知られていない新規な活性化経路(核内でユビキチンリガーゼ  $\beta$ TrCP が IKK $\beta$ ・I $\kappa$ B $\alpha$  と複合体を形成)を介して、細胞死を促進することを見出した。西田は、住本とともに、心筋の圧負荷モデルにおける、低分子 G タンパク質 Rac 依存性 Nox 活性化と NO 合成酵素(iNOS)、NF- $\kappa$ B p65 の活性酸素形成とセンサーとの複合体形成を介する心筋活性酸素シグナル経路を明らかにした。西田、赤池は、心筋梗塞マウスを用いた解析から、活性酸素-親電子シグナルの標的として H-Ras を同定し、心不全の発症に 8-ニトロ-cGMP による H-Ras の活性化を介した細胞老化の誘導に関わることを、さらに 8-ニトロ-cGMP のスルヒドリル化が極めて高い治療効果をもたらすことを世界に先駆けて見出した。下川は、血管内皮依存性過分極因子の同定を目指し、その候補分子として挙げられている過酸化水素による血管拡張のメカニズムを明らかにした。以上のように、いずれの研究も、極めて順調に進展し、その一部は当初の計画を以上に進展した。

[公募研究] 武藤は、転写因子 Bach2 が、そのレドックス活性の高いシステイン残基を介して、B 細胞の分化・成熟・増殖における活性酸素シグナルセンサーとして機能していることを見出した。中野は、活性酸素により誘発される遺伝子のトランスクリプトーム解析を展開し、活性酸素シグナルの下流の組織修復因子としてインターロイキン 11 を同定した。さらにその制御機構として、活性酸素-ERK2-Fra1 という全く新規なシグナル経路を発見した。久本は、線虫モデルを駆使し、p38MAP キナーゼカスケードを活性化する新規酸化ストレスセンサーとして多システイン含有因子 ASSM-1 を同定した。若杉は、ニューログロビンが G タンパク質シグナル系において、GDP 解離抑制タンパク質として機能すること、さらに、そのヘム鉄構造が酸化ストレスによる細胞死誘導を阻害することを明らかにした。松沢は、活性酸素シグナルの主要なエフェクター分子である ASK1 の機能制御に関して、脱ユビキチン化酵素 USP9X による ASK1 依存的な活性酸素誘導性細胞死の制御機構を解明した。船戸は、ヌクレオレドキシンによる Wnt シグナル活性化機構として、TLR/MyD88 シグナルの負の制御と神経軸索退縮応答におけるヌクレオレドキシンと CRMP2 のシステイン酸化による活性酸素シグナル伝達機構を解明した。香月は、中枢神経細胞における活性酸素シグナルを解析し、レチノイン酸受容体刺激の下流で、8-ニトロ-cGMP の生成を介した細胞保護シグナル経路を、赤池とともに明らかにした。濱崎は、タンパク質分解系であるプロテアソームによる活性酸素シグナル制御機構を、プロテアソーム関連遺伝子ノックダウン系統ショウジョウバエをスターターとして RNAi 系統および過剰発現系統との交配実験の解析から、活性酸素がプロテアソームの不安定化を誘発することを明らかにした。植物における活性酸素応答エフェクター系に関して、川合は、シロイヌナズナの酸化ストレス応答因子として、スフィンゴ脂質ヒドロキシラーゼと小胞体因子 BI-1 を同定し、植物の防御系としての過敏感反応による細胞死における活性酸素シグナル経路を明らかにした。平山は、概日リズムの制御における活性酸素シグナルの役割について解析し、flavin-containing oxidase が光依存的に活性酸素を産生し、概日リズムの光同調を制御していることを見出した。以上のように、いずれの研究も、極めて順調に進展した。

#### 4. 研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況（1ページ程度）

研究推進時に問題が生じた場合には、その問題点とそれを解決するために講じた対応策等について具体的に記述してください。また、組織変更を行った場合は、変更による効果についても記述してください。

本領域研究総括班の研究計画の中で、領域研究によって開発された新しい活性酸素プローブを領域内外の研究者に有効に活用してもらうために、実際のイメージング技術の講習会の開催を予定していた。しかしながら、このような支援事業の開催を検討する中で、当該事業を展開するためには、応募時に見込んだ総括班の予算編成では十分対応できないことが分かってきた。具体的には、支援事業の開催を予定していた平成23年度については、当初年間540万円（直接経費）の交付予定額であったが、当該年度では、支援事業に加え、領域研究の成果を国内外へと発信するために、公開国際シンポジウムなどの開催も行う予定としていた。これらに加えた予算運用について、技術支援講習会などを開催するために必要な経費と見積もったところ、必要経費として、蛍光プローブの合成に要する経費（原材料費、消耗品費、人件費も含めた）に加え、セミナー・講習会に用いる会場の借用経費のみならず、複数の顕微鏡、イメージング装置を手配するためのレンタル費用などが必要となり、当初計上した総括班の予算では、十分にまかなえないことが判明した。そこで、これに対する予算の措置として、計画研究の予算の一部（各研究課題、年度あたり60万円の減額）・再編して総括班への予算の再配分・増額を実施した。なお、この計画研究課題における減額については、研究計画の効率化等により、研究計画の進行に影響が出ないように対応した。これらの変更により、平成23年11月に、第1回技術支援セミナー・講習会を開催し、70名を超える若手研究者（大学院生を含む）による実際の細胞を用いた体験型の実習が開催できた。また、公開国際シンポジウムについては、平成22年度までに2度開催していたが、今回の修正予算により、平成23年度以降に、平成23年5月（東京、海外から2名の招聘演者）、平成24年12月（福岡、海外から5名の招聘演者）を成功裏に開催し、本領域研究で得られた最新の研究成果を大変効果的に国内外へと発信できた（主催シンポジウムの詳細は、項目9に記載）。

## 5. 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況（1ページ程度）

研究領域内での若手研究者育成の取組及び参画した若手研究者の研究終了後の動向等を記述してください。

本研究領域のミッションの一つとして、活性酸素研究分野の人材育成を提案した。具体的には、領域発足時の計画研究のメンバーを30～40歳代（12名中9名）で構成した。この中で、研究期間中に3名の計画研究代表者が各研究機関で教授へと昇格し、各分野におけるリーダーシップを取りながら、活性酸素研究の推進に貢献した。また、公募研究の採用要項に「特に若手研究者による独創的で挑戦的な研究の提案を期待する。」と明記し、若手研究者の登用を積極的に進めた。その結果、第1期（平成21,22年度）、第2期（平成23,24年度）ともに、参画研究者のうち70%程度を助教、准教授といった若手研究者で構成した。このうち、3名の研究代表者が、各研究機関で教授へと昇格した。また、本研究領域では、年に2回、班会議を開催し、研究の進捗・研究成果を領域内で報告したが、その際、ポスターセッションを設け、研究代表者が所属する研究室の若手（大学院生、博士研究員、助教など）に発表する機会を与えた。これにより、若手研究者同士ならびに活性酸素研究を牽引するリーダーたちとの交流を積極的に推進した。このような取り組みについて、上述した中間評価において、「若手研究者の積極的な支援など研究領域のマネジメントも良好であり、順調に研究成果を挙げている。」とのコメントを頂いた。

## 6. 研究経費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）（1ページ程度）

領域研究を行う上で設備等（研究領域内で共有する設備・装置の購入・開発・運用・実験資料・資材の提供など）の活用状況や研究費の効果的使用について総括班研究課題の活動状況と併せて記述してください。

総括班主導型の取り組みとして、下記の大型設備・分析機器の共同利用の円滑化・促進を介して、多施設間での連携強化を図った。

### 主要設備の導入・活用状況

- タンデム四重極質量分析装置(名古屋大学):活性酸素リガンドの高感度検出及び定量に活用した。
- バイオイメージングナビゲーター(蛍光顕微鏡)(岡山大学):研究遂行上必須で、毎日利用した。
- 倒立型ルーチン顕微鏡(岡山大学):研究遂行上必須で、毎日利用した。
- Q-ToF 型質量分析装置(熊本大学):本設備により、活性酸素リガンドによるタンパク質翻訳後修飾の網羅的解析が可能となり、高頻度に利用した。共同研究(九州大学、筑波大学、東北大学)においても活用した。
- 共焦点レーザー蛍光顕微鏡(熊本大学):活性酸素リガンド生成の細胞内局在解析に活用した。
- クロマトグラフィシステム(AKTAprime)(東北大学):本設備により、結晶作製用の高純度タンパク質の精製に成功した。
- NOアナライザー(千葉大学):S-ニトロソシステイン代謝活性の測定に高頻度に利用した。
- 電動倒立顕微鏡(岡山大学):活性酸素に反応した細胞内タンパク質の局在変化の実時間解析を可能にした。
- オールインワン蛍光顕微鏡(東北大学):蛍光標識プローブの細胞内局在観察に高頻度に使用した。
- 嫌気ボックス培養セット(九州大学):嫌気的条件下にてタンパク質と活性酸素との反応を行うために活用した。また、虚血性疾患の細胞モデルを嫌気チャンバー内で作成するために使用した。
- 高感度化学発光生物検出装置(弘前大学):活性酸素センサーによる遺伝子発現制御の解析に活用した。
- 高速イメージングシステム(弘前大学):活性酸素ならびにそれにより制御される遺伝子産物の発現解析に活用した。
- マウス用運動量測定装置(北海道大学):マウスの運動能力を測定するために高頻度に使用した。

総括班ではさらに、Web サイト運営・ニュースレター発行などの広報活動、班会議開催による領域内での情報交換、公開シンポジウム、ならびに技術支援セミナーを開催し、研究経費を活用した。

(平成 20 年度):

- Web サイト開設(以降、24 年度まで運営費)
- ニュースレター作成費(以降、24 年度まで作成費)
- 第 1 回班会議開催経費(平成 20 年 12 月、東京)
- 第 2 回班会議開催経費(平成 21 年 2 月、熊本)
- レドックス生命科学第 170 委員会 第 20 回研究会(平成 21 年 3 月、名古屋大学)の共催運営経費(平成 21 年度)
- 第 1 回公開国際シンポジウム開催経費・第 3 回班会議開催経費(平成 21 年 7 月、阿蘇)
- 第 4 回班会議開催経費(平成 21 年 10 月、つくば)

(平成 22 年度)

- 第 2 回公開国際シンポジウム開催経費(平成 22 年 6 月、京都)
- 第 5 回班会議開催経費(平成 22 年 7 月、札幌)

(平成 23 年度)

- 第 6 回班会議開催経費(平成 23 年 5 月、東京)
- 第 3 回公開国際シンポジウム開催経費(平成 23 年 5 月、東京)
- 第 7 回班会議開催経費(平成 23 年 11 月、熊本)
- 第 1 回技術支援セミナー・講習会開催経費(平成 23 年 11 月、熊本)

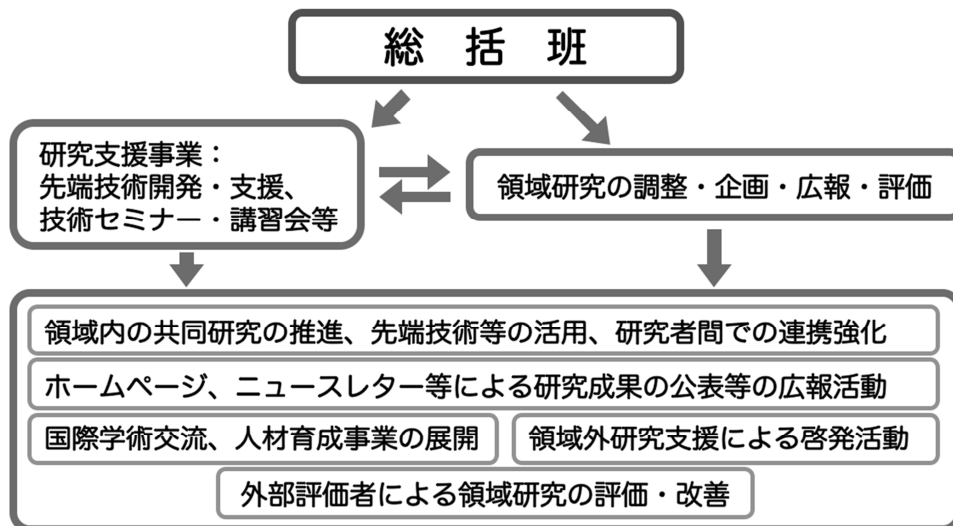
(平成 24 年度)

- 第 8 回班会議開催経費(平成 24 年 6 月、沖縄)
- 特別公開シンポジウム開催経費(平成 24 年 6 月、沖縄)
- 第 4 回公開国際シンポジウム開催経費(平成 24 年 12 月、福岡)
- 第 9 回班会議開催経費(平成 25 年 3 月、京都)

## 7. 総括班評価者による評価（2ページ程度）

総括班評価者による評価体制や研究領域に対する評価コメントを記述してください。

総括班は、研究代表者（領域代表）と分担研究者として3つの研究項目の代表者、企画・広報担当、さらに研究支援事業担当、および外部評価者で組織し、領域内での研究支援事業に加えて、領域研究の調整・企画・広報・評価を行った（下図）。



班会議開催にあわせて総括班会議を開催し、領域の活動についての意見交換を評価者、学術調査官を含めて行った。下記には、評価者からの本領域に対する評価コメントについて、中間評価時、ならびに最終年度のコメントの概要を記す。

〔中間評価時コメント〕

横浜薬科大学・教授・野村靖幸先生

期待を担って平成 20 年度にスタートして2年目を迎えた当研究班は、代表の赤池孝章教授を中心に計画および公募各班員が一丸となって、意欲的に当研究課題に取り組んでいる。これまで順調に研究を進捗させ、既に重要な知見を得ている課題も見受けられる。

研究班は、研究目的がクリアな3班構成で、各班を構成する計画・公募班員は、医学、理学、工学、薬学、人間総合、総合文化などの学部や、多次元物質研究所、生体防御医学研究所、蛋白質研究所等の研究所に所属している。すなわち多彩、且つ専門、所属を異にする研究者から構成されている点で、学際的な領域としての新鮮さが伺われ、共同研究では創造的な成果が期待される。また動物のみでなく、植物における活性酸素とシグナル伝達も研究対象にしており、ユニークな当班の活動が見て取れる。若い助教も数人メンバーとなっており活気が伺われる点も特徴である。

これまで、国際公開シンポジウムも開催され、国内外の研究交流に配慮した活動がなされている。なお、当該研究の重要性を社会に認知させ、国民・市民に成果を還元する趣旨で市民向けの国内シンポジウム開催を当班の後半に企画することも必要であろう。

今後、赤池領域代表のリーダーシップのもと、班員間の連携を密にしつつ、共同研究を提案・実施し、領域としてまとまりのある成果が出てくることを期待したい。

大阪大学・教授・谷口直之先生

まだスタートしたばかりであり、全体の評価をするのは困難なところもあるが、全体として、領域代表の研究を始めレドックスシグナル研究として国際的にリードする研究が芽生えてきているのは今後の発展が期待できる。一部既

に行われているが、領域内での特に Chemistry と Biology との融合研究を目指した共同研究の進展が今後さらに期待できよう。公募研究の中にも、かなり質の高い研究が見られ、特に若手の人材の今後の発展が期待できる。

九州大学・教授・中別府雄作先生

計画研究においては、3つの研究項目において、全般に順調な研究の進捗状況であると認められ、5年間(実質は4年4ヶ月)で当初の研究目的の大半が達成できる状況にあると判断している。公募課題はいずれも計画研究に勝るとも劣らない優れた成果が期待できる。しかしながら2年間の研究期間では本領域の成果となるべき論文発表には至らないケースも見受けられ、次期の公募においても継続的なサポートが望まれる。公募研究へ配分される研究費が少なかったことから、計画研究の一部を再編成するなどの自己努力によって、発展性の高い公募研究に研究費を上乗せして配分することも検討する必要がある。

また、これまで行われた第2回～第4回班会議・総括班会議に参加された評価者(東京大学・教授・長野哲雄先生、慶応大学・教授・須田年生先生、米国ピッツバーク大学・教授・Bruce Freeman 先生)からも、(1)計画・分担研究ともに若手中心のメンバーで構成されており、既存のパラダイムに縛られないユニークな研究が展開されている、(2)領域内での共同研究も順調に進んでいる、(3)活性酸素シグナルの生理的役割は、世界的に見ても非常に大きな潮流となっており、本領域は世界を牽引するプログラムプロジェクト型研究として今後の発展が期待される、等のコメントをいただいている。

[最終年度評価コメント]

理化学研究所・谷口直之先生

本新学術領域は従来の生命科学や臨床医学のみならず、ケミカルバイオロジーなどの新たな領域の研究者を加え、ケミカルセンサーの技術を導入し、シグナル伝達に焦点を当てている。特に総括班代表の赤池氏らの強力なリーダーシップのもとに学際的なまた領域を超えた新たな研究を見事に結実させ、国際的にもリードする新たな研究業績をあげたといえる。一方、社会への発信にも積極的であり、公開シンポジウム、ニュースレター、ホームページなどいずれも充実した内容であった。また若手の人材育成にも配慮した総括班を中心とした活動は高く評価できる。今後この成果をどう継続させ、若い人材に引き継いでいくかが今後の課題の一つでもあり、そのためにも継続的な財政援助を少なくともあと5年は必要であると考える。

九州大学・教授・中別府雄作先生

本研究領域は、活性酸素を生理的なシグナルとしてとらえ、その役割を生成系の制御からシグナル・センシング、エフェクター機能制御まで解明し、新しい学術領域を確立しようとするもので、以下に述べるように一部においては当初の目標を超える成果が上げられたと評価される。

活性酸素の生成系に関しては動・植物において Nox の制御系の普遍性と生物種間の違いが明らかにされ着実な成果が得られているが、ミトコンドリアからの活性酸素生成や脂質の過酸化のシグナル機能については、当初の目的は必ずしも達成されていない。一酸化窒素に関しては酵母において新たな NO 産生系が明らかにされるとともに、動物細胞を用いて光制御 NO ドナーが開発されその応用が期待される。一方、活性酸素検出ケミカル・プローブとして様々な特性を持つ蛍光プローブが開発され、総括班の支援事業を通して本領域研究の進展にも大きく貢献した。

領域代表者のグループが申請時に発見していた 8-nitro-cGMP による NO センシングと Keap-1 等の S-guanylation によるエフェクター機能の制御機構が分子レベルで解明され、さらに硫化水素による 8-nitro-cGMP 消去系が発見され、8-nitro-cGMP によるシグナル制御の全体像が明らかにされたことは大きな進展であった。8-nitro-cGMP は、Ras の S-guanylation を介して心機能障害を増悪することから細胞保護、細胞障害の二面性を持つことが示され、今後がんや脳神経変性疾患、免疫病などの分野での新しい研究の進展が期待される。8-nitro-cGMP は、植物においてもシグナルとして作用することが明らかにされ、その生物界における普遍性の一端が明らかにされつつある。

国際公開シンポジウムをはじめ、若手研究者の教育と支援にも積極的取り組んでおり、順調な研究成果の発表につながっている。



浦野泰照	細胞内滞留性に優れた活性酸素蛍光プローブの開発；アクロレインの高感度検出用新規蛍光プローブの開発；タグタンパク質との組み合わせによるプローブの細胞内局在制御の確立；過酸化水素特異的蛍光プローブの開発；生物発光に基づく活性酸素プローブとイメージング技術の開発
筒井裕之	ミトコンドリアタンパク質 TFAM によるミトコンドリア DNA (mtDNA) の制御機構の解明；ミトコンドリアの酸化ストレスを介したインスリン抵抗性発現機構の解明
公募研究	
康 東天	ミトコンドリアタンパク質 TFAM の結合タンパク質の同定と、それらによるミトコンドリア活性酸素産生制御機構の解明
清水敏之	植物 (イネ) Nox である OsRbohB の結晶構造の解明
中川秀彦	二光子励起を基盤とした光制御性 NO 放出試薬の開発とそれを応用した細胞機能制御の確立
朽津和幸	植物 Nox ファミリーの網羅的解析によるカルシウムおよびリン酸化依存的な活性化メカニズムの解明と、その受精・生殖の制御における役割の解明
吉岡博文	植物 Nox である Rboh の活性酸素生成制御における MAP キナーゼの同定と、その植物免疫における役割の解明
竹本大吾	糸状菌 Nox 活性化の調節タンパク質の同定と宿主植物への感染における役割の解明 (一部は住本との共同研究)

#### 研究項目 A02 シグナル・センサー分子連関と機能制御

研究代表者	主な研究成果
計画研究	
赤池孝章	8-ニトロ-cGMP のスルヒドリル化を介した新規代謝経路の解明 (西田との共同研究)；新規プロテオミクス法の構築とそれによる 8-ニトロ-cGMP 標的タンパク質の同定 (一部、本橋との共同研究)；植物における 8-ニトロ-cGMP の同定と、その感染防御シグナル・気孔制御シグナルでの役割の解明
有本博一	8-ニトロ-cGMP の標的タンパク質同定のための新規蛍光プローブの開発；8-ニトロ-cGMP のアミノ化を介した代謝経路の同定；8-ニトロ-cGMP シグナル制御におけるオートファジーの役割の解明 (赤池との共同研究)
内田浩二	過酸化脂質由来の親電子物質による新規タンパク質付加体の同定と、高感度定量法の確立；タンパク質付加体のパターン認識受容体に対するリガンド機能の発見；タンパク質付加体による自然抗体の多重交差性発現メカニズムの解明
松本明郎	システインニトロソ化を介した NO シグナルの細胞間伝達機構の解明；小胞体におけるニトロソ化ストレス制御機構の解明；腸管出血性大腸菌における NO 還元酵素活性と病原性メカニズムの役割の解明
公募研究	
五十嵐城太郎	ヘム結合型翻訳開始因子キナーゼの NO による S-ニトロソ化を介した活性調節機構の解明
本橋ほづみ	親電子物質による Keap1 タンパク質修飾と、修飾タンパク質のオートファジーによる分解促進作用の分子機構の解明 (一部、赤池との共同研究)
熊谷嘉人	システイン代謝とカップルした新規なメチル水銀の毒性抑制機構の分子メカニズムの解明 (一部、赤池との共同研究)
土本大介	酸化修飾ヌクレオチド 2-OH-ATP による p38 MAPK 活性化を介した細胞増殖抑制シグナルの解明
石井 功	生体内レドックスホメオスタシスの制御におけるシステイン代謝酵素 CSE の役割と、病態発現メカニズムの解明
高木博史	酵母における新規 NO 合成酵素活性の発見と、その酸化ストレス応答における役割の解明
森 泰生	TRP チャネルのシステイン残基の酸化還元状態に依存する炎症性疼痛と inflammasome の形成制御メカニズムの解明



## 研究項目 A03 エフェクター分子機能制御

研究代表者	主な研究成果
計画研究	
伊東 健	活性酸素応答性転写因子 Nrf2 の制御における新規相互作用タンパク質の同定；動脈硬化症における Nrf2 役割の解明
下川宏明	内皮由来過分極因子としての過酸化水素の機能解明；血管平滑筋細胞から分泌されるサイクロフィリン A による酸化ストレス応答反応の分子基盤の解明
上原 孝	S-ニトロソ化タンパク質の新規スクリーニング方法の開発；S-ニトロソ化高感受性タンパク質としての PTEN の同定；脳梗塞病態における S-ニトロソ化 PTEN シグナルによる細胞保護作用の解明（一部、鎌田との共同研究）
鎌田英明	活性酸素に応答した新規 NF- $\kappa$ B 活性化誘導機構の解明；活性酸素応答ホスファターゼを介した炎症反応の制御機構の解明
西田基宏	活性酸素・NO によるアンジオテンシン II 受容体の発現調節機構の解明；活性酸素生成における G タンパク質の役割の解明（一部、内田との共同研究）；慢性心不全誘導における親電子シグナルの活性化と、スルヒドリル化によるその制御（赤池との共同研究）
公募研究	
武藤哲彦	転写因子 Bach2 の活性酸素シグナル伝達における感受性システイン残基の同定
川合真紀	シロイヌナズナにおけるスフィンゴ脂質ヒドロキシル化酵素による酸化ストレス耐性獲得機構の解明
若杉桂輔	ニューログロブリンの細胞保護作用における活性酸素に応答した構造変化と、それによる G タンパク質結合活性発現の分子機序の解明
松沢 厚	活性酸素シグナルのエフェクター分子 ASK1 に対する新規結合タンパク質としての脱ユビキチン化酵素 USP9X の同定
濱崎 純	活性酸素シグナル制御におけるプロテアソームの安定化維持機構の解明
久本直毅	p38 MAPK キナーゼを基軸とした活性酸素シグナル制御におけるリン酸化経路の解明
船戸洋祐	スクレオレドキシニンによる Wnt/ $\beta$ -カテニン経路の活性化と、それによる活性酸素応答機構の解明
中野裕康	ゲノムワイドなトランスクリプトーム解析による、インターロイキン 11 の酸化ストレス特異的な誘導メカニズムと、そのストレス応答シグナルでの役割の解明
香月博志	中枢神経細胞におけるレチノイン酸受容体依存的な活性酸素・8-ニトロ-c GMP シグナルの分子基盤の解明（赤池との共同研究）
平山 順	概日リズムの制御における活性酸素シグナル形成とその制御分子としての flavin-containing oxidase の同定

### 主な特許

- 名称：植物免疫調節剤、発明者：朽津和幸ほか、出願人：東京理科大学、番号：特願 2012-041221、出願日：2013 年 3 月 1 日
- 名称：抗 8-ニトロサイクリックグアノシン 3',5'-1 リン酸抗体、発明者：赤池孝章ほか、特許権者：熊本大学ほか、番号：日本国特許第 4857431 号、登録日：2011 年 11 月 11 日
- 名称：HODE に対する特異的抗体、酸化ストレスに起因する疾患の診断方法、キット、ハイブリドーマおよび免疫学的検出方法、発明者：内田浩二ほか、出願人：名古屋大学ほか、番号：特願 2011-264290、出願日：2011 年 12 月 2 日

## 9. 研究成果の取りまとめ及び公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）（5ページ程度）

新学術領域研究（公募研究含む）の研究課題を元に発表した研究成果（主な論文、書籍、ホームページ、主催シンポジウム等の状況）について具体的に記述してください。論文の場合、計画研究・公募研究毎に順に記載し、研究代表者には二重下線、研究分担者には一重下線、連携研究者には点線の下線を付し、corresponding author には左に\*印を付してください。また、一般向けのアウトリーチ活動を行った場合はその内容についても記述してください。

主な発表論文（すべて査読有）

研究項目A01

[計画研究]

1. Hayase J, Kamakura S, Iwakiri Y, Yamaguchi Y, Izaki T, Ito T, and \*Sumimoto H, The WD40 protein Morgl1 facilitates Par6-aPKC binding to Crb3 for apical identity in epithelial cells. **J Cell Biol**, 2013; 200: 635-50.
2. Stampoulis P, Ueda T, Matsumoto M, Terasawa H, Miyano K, Sumimoto H, and \*Shimada I, Atypical membrane-embedded PI(3,4)P2 binding site on p47phox PX domain revealed by NMR. **J Biol Chem**, 2012; 287: 17848-59.
3. Yuzawa S, Kamakura S, Iwakiri Y, Hayase J, and \*Sumimoto H, Structural basis for interaction between the conserved cell polarity proteins Inscuteable and Leu-Gly-Asn repeat- enriched protein (LGN). **Proc Natl Acad Sci USA**, 2011; 108: 19210-5.
4. Nishida M, Suda R, Nagamatsu Y, Tanabe S, Onohara N, Nakaya M, Kanaho Y, Shibata T, Uchida K, Sumimoto H, Sato Y, and \*Kurose H, Pertussis toxin upregulates angiotensin type 1 receptors through Toll- like receptor 4-mediated Rac activation. **J Biol Chem**, 2010; 285: 15268-77. (住本、内田、西田の共同研究)
5. Sakabe M, Asanuma D, Kamiya M, Iwatate JR, Hanaoka K, Terai T, \*Nagano T, and \*Urano Y, Rational Design of Highly Sensitive Fluorescence Probes For Protease and Glycosidase Based on Precisely Controlled Spirocyclization. **J Am Chem Soc**, 2013; 135: 409-14.
6. \*Urano Y, Sakabe M, Kosaka N, Ogawa M, Mitsunaga M, Asanuma D, Kamiya M, Young MR, Nagano T, Choyke PL, and \*Kobayashi H, Rapid Cancer Detection by Topically Spraying a Gamma-glutamyltranspeptidase-activated Fluorescent Probe. **Sci Transl Med**, 2011; 3: 110-9.
7. \*Urano Y, Asanuma D, Hama Y, Koyama Y, Barrett T, Kamiya M, Nagano T, Watanabe T, Hasegawa A, Choyke PL, and \*Kobayashi H, Selective molecular imaging of viable cancer cells with pH-activatable fluorescence probes. **Nature Med**, 2009; 15: 104-9.
8. Yogo T, Urano Y, Mizushima A, Sunahara H, Inoue T, Hirose K, Iino M, Kikuchi K, and \*Nagano T, Selective photoinactivation of protein function through environment-sensitive switching of singlet oxygen generation by photosensitizer. **Proc Natl Acad Sci**, 2008; 105: 28-32.
9. Inoue N, \*Kinugawa S, Suga T, Yokota T, Hirabayashi K, Kuroda S, Okita K, and Tsutsui H. Angiotensin II-induced reduction in exercise capacity is associated with increased oxidative stress in skeletal muscle. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, 2012; 302: 1202-10.
10. Danzaki K, Matsui Y, Ikesue M, Ohta D, Ito K, Kanayama M, Kurotaki D, Morimoto J, Iwakura Y, Yagita H, Tsutsui H, and \*Uede T, Interleukin-17A deficiency accelerates unstable atherosclerotic plaque formation in apolipoprotein E-deficient mice. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, 2012; 32: 273-80.
11. \*Matsui Y, Ikesue M, Danzaki K, Morimoto J, Sato M, Tanaka S, Kojima T, Tsutsui H, and Uede T, Syndecan-4 prevents cardiac rupture and dysfunction after myocardial infarction. **Circ Res**, 2011; 108:1328-39.
12. \*Makita N, Behr E, Shimizu W, Horie M, Sunami A, Crotti L, Schulze-Bahr E, Fukuhara, S, Mochizuki N, Makiyama T, Itoh H, Christiansen M, McKeown P, Miyamoto K, Kamakura S, Tsutsui H, Schwartz PJ, George AL Jr, and Roden DM, The E1784K mutation in SCN5A is associated with mixed clinical phenotype of type 3 long QT syndrome. **J Clin Invest**, 2008; 118: 2219-29.

[公募研究]

13. Matsumoto S, \*Uchiumi T, Tanamachi H, Saito T, Yagi M, Takazaki S, Kanki T, and Kang D, Ribonucleoprotein Y-box-binding protein-1 regulates mitochondrial oxidative phosphorylation (OXPHOS) protein expression after serum stimulation through binding to OXPHOS mRNA. **Biochem J**, 2012; 443: 573-84.
14. Ieda N, \*Nakagawa H, Peng T, Yang D, Suzuki T, and \*Miyata N, Photo-controllable peroxydinitrate generator based on N-methyl-N-nitrosoaminophenol for cellular application. **J Am Chem Soc**, 2012; 134: 2563-8.
15. Ishihama N, Yamada R, Yoshioka M, Katou S, and \*Yoshioka H, Phosphorylation of the nicotiana benthamiana WRKY8 transcription factor by MAPK functions in the defense response. **Plant Cell**, 2011; 23: 1153-70.

16. Oda T, Hashimoto H, Kuwabara N, Akashi S, Hayashi K, Kojima C, Wong, H.L, Kawasaki T, Shimamoto K, Sato M, and \*Shimizu T. Structure of the N-terminal regulatory domain of a plant NADPH oxidase and its functional implications. **J Biol Chem**, 2010; 285: 1435-45.
17. Hamada H, Kurusu T, Okuma E, Nokajima H, Kiyoduka M, Koyano T, Sugiyama Y, Okada K, Koga J, Saji H, Miyao A, Hirochika H, Yamane H, Murata Y, and \*Kuchitsu K. Regulation of a proteinaceous elicitor-induced Ca<sup>2+</sup> influx and production of phytoalexins by a putative voltage-gated cation channel, OsTPC1, in cultured rice cells. **J Biol Chem**, 2012; 287: 9931-9.
18. Takemoto D, Kamakura S, Saikia S, Becker Y, Wrenn R, Tanaka A, Sumimoto H, and \*Scott B, Polarity proteins Bem1 and Cdc24 are components of the filamentous fungal NADPH oxidase complex. **Proc Natl Acad Sci USA**, 2011; 108: 2861-6. (竹本、住本の共同研究)

#### 研究項目A02

##### [計画研究]

19. Joudoi T, Shichiri Y, Kamizono N, Akaike T, Sawa T, Yoshitake J, Yamada N, and \*Iwai S, Nitrated cyclic GMP modulates guard cell signaling in Arabidopsis. **Plant Cell**, 2013; 25: 558-71.
20. Nishida M, Sawa T, Kitajima N, Ono K, Inoue H, Ihara H, Motohashi H, Yamamoto M, Suematsu M, Kurose H, van der Vliet A, Freeman BA, Shibata T, Uchida K, Kumagai Y, and \*Akaike T, Hydrogen sulfide anion regulates redox signaling via electrophile sulfhydration. **Nature Chem Biol**, 2012; 8: 714-24. (赤池、熊谷、内田、本橋、西田の共同研究)
21. Taguchi K, Fujikawa N, Komatsu M, Ishii T, Unno M, Akaike T, Motohashi H, and \*Yamamoto M, Keap1 degradation by autophagy for the maintenance of redox homeostasis. **Proc Natl Acad Sci USA**, 2012; 109: 13561-6. (赤池、本橋の共同研究)
22. Fujii S, Sawa T, Ihara H, Tong KI, Ida T, Okamoto T, Ahmed KA, Ishima Y, Motohashi H, Yamamoto M, and \*Akaike T. The critical role of nitric oxide signaling, via protein S-guanylation and nitrated cyclic GMP, in the antioxidant adaptive response. **J Biol Chem**, 2010; 285: 23970-84. (赤池、本橋の共同研究)
23. Saito Y, Ito C, Fujii S, Sawa T, Akaike T, and \*Arimoto H, Fluorescent probes for live cell imaging of endogenous guanine nitration. **Chem Bio Chem**, 2013 in press. (有本、赤池の共同研究)
24. Saito Y, Sawa T, Yoshitake J, Ito C, Fujii S, Akaike T, and \*Arimoto H, Nitric oxide promotes recycling of 8-nitro-cGMP, a cytoprotective mediator, into intact cGMP in cells. **Mol BioSyst**, 2012; 8: 2909-15. (有本、赤池の共同研究)
25. Chikazawa M, Otaki N, Shibata T, Miyashita H, Kawai Y, Maruyama S, Toyokuni S, Kitaura Y, Matsuda T, and \*Uchida K, Multi-specificity of IgM antibodies raised against advanced glycation end products: Involvement of electronegative potential of antigens. **J Biol Chem**, 2013; 288: 13204-14.
26. Kusano Y, Horie S, Morishita N, Shibata T, and \*Uchida K, Constitutive expression of an antioxidant enzyme, glutathione S-transferase P1, during differentiation of human intestinal Caco-2 cells. **Free Radic Biol Med**, 2012; 53: 347-56.
27. Maeshima T, Honda K, Chikazawa M, Shibata T, Kawai Y, Akagawa M, and \*Uchida K, Quantitative analysis of acrolein-specific adducts generated during lipid peroxidation-modification of proteins in vitro: identification of N<sup>ε</sup>-(3-propanal)histidine as the major adduct. **Chem Res Toxicol**, 2012; 25: 1384-92.
28. Yamaguchi S, Aldini G, Ito S, Morishita N, Shibata T, Vistoli G, Carini M, and \*Uchida K, Δ<sup>12</sup>-Prostaglandin J<sub>2</sub> as a product and ligand of human serum albumin: Formation of an unusual covalent adduct at His146. **J Am Chem Soc**, 2010; 132: 824-32.
29. \*Matsumoto A and Gow AJ, Membrane transfer of S-nitrosothiols. **Nitric Oxide**, 2011; 25: 102-7.
30. Forrester MT, Seth D, Hausladen A, Eyler CE, Foster MW, Matsumoto A, Benhar M, Marshall HE, and \*Stamler JS, Thioredoxin-interacting protein (Txnip) is a feedback regulator of S-nitrosylation. **J Biol Chem**, 2009; 284: 36160-6.

##### [公募研究]

31. Zhong Z, Zhai Y, Liang S, Mori Y, Han R, Sutterwala FS, and \*Qiao L, TRPM2 links oxidative stress to NLRP3 inflammasome activation. **Nature Commun**, 2013; 4: 1611.
32. Liu X, Cotrim A, Teos L, Zheng C, Swaim W, Mitchell J, Mori Y, and \*Ambudkar I, Loss of TRPM2 function protects against irradiation-induced salivary gland dysfunction. **Nature Commun**, 2013; 4: 1515.

33. Nishimura A, Kawahara N, and \*Takagi H, The flavoprotein Tah18-dependent NO synthesis confers high-temperature stress tolerance on yeast cells. **Biochem Biophys Res Commun**, 2013; 430: 137-43.
34. Kashio M, Sokabe T, Shintaku K, Uematsu T, Fukuta N, Kobayashi N, Mori Y, and \*Tominaga M, Redox signal-mediated sensitization of transient receptor potential melastatin 2 (TRPM2) to temperature affects macrophage functions. **Proc Natl Acad Sci USA**, 2012; 109: 6745-50.
35. Morikawa T, Kajimura M, Nakamura T, Hishiki T, Nakanishi T, Yukutake Y, Nagahata Y, Ishikawa M, Hattori K, Takenouchi T, Takahashi T, Ishii I, Matsubara K, Kabe Y, Uchiyama S, Nagata E, Gadalla MM, Snyder SH, and \*Suematsu M, Hypoxic regulation of the cerebral microcirculation is mediated by a carbon monoxide-sensitive hydrogen sulfide pathway. **Proc Natl Acad Sci USA**, 2012; 109: 1293-8.
36. Takahashi N, Kuwaki T, Kiyonaka S, Numata T, Kozai D, Mizuno Y, Yamamoto S, Naito S, Knevels E, Carmeliet P, Oga T, Kaneko S, Suga S, Nokami T, Yoshida J, and \*Mori Y, TRPA1 underlies a sensing mechanism for O<sub>2</sub>. **Nature Chem Biol**, 2011; 7: 701-11.
37. Yoshida E, Toyama T, Shinkai Y, Sawa T, Akaike T, and \*Kumagai Y, Detoxification of methylmercury by hydrogen sulfide-producing enzyme in Mammalian cells. **Chem Res Toxicol**, 2011; 24: 1633-5. (熊谷、赤池の共同研究)
38. Komatsu M, Kurokawa H, Waguri S, Taguchi K, Kobayashi A, Ichimura Y, Sou YS, Ueno I, Sakamoto A, Tong KI, Kim M, Nishito Y, Iemura S, Natsume T, Ueno T, Kominami E, Motohashi H, Tanaka K, and \*Yamamoto M, The selective autophagy substrate p62 activates the stress responsive transcription factor Nrf2 through inactivation of Keap1. **Nature Cell Biol**, 2010; 12: 213-23.
39. \*Tsuchimoto D, Iyama T, Nonaka M, Abolhassani N, Ohta E, Sakumi K, and Nakabeppu Y, A comprehensive screening system for damaged nucleotide-binding proteins. **Mutat Res**, 2010; 703: 37-42.
40. Ito S, Igarashi J, and \*Shimizu T, The FG loop of a heme-based gas sensor enzyme, Ec DOS, functions in heme binding, autoxidation and catalysis. **J Inorg Biochem**, 2009; 103: 1380-5.

#### 研究項目A03

[計画研究]

41. Maruyama A, Mimura J, Harada N, and \*Itoh K, Nrf2 activation is associated with Z-DNA formation in the human HO-1 promoter. **Nucleic Acids Res**, 2013 in press.
42. Harada N, Ito K, Hosoya T, Mimura J, Maruyama A, Noguchi N, Yagami KI, Morito N, Takahashi S, Maher JM, Yamamoto M, and \*Itoh K, Nrf2 in bone marrow-derived cells positively contributes to the advanced stage of atherosclerotic plaque formation. **Free Radic Biol Med**, 2012; 53: 2256-62.
43. Yamadori T, \*Ishii Y, Homma S, Morishima Y, Kurishima K, Itoh K, Yamamoto M, Minami Y, Noguchi M, and Hizawa N, Molecular mechanisms for the regulation of Nrf2-mediated cell proliferation in non-small-cell lung cancers. **Oncogene**, 2012; 31: 4768-77.
44. Tanaka S, Fukumoto Y, Nochioka K, Minami T, Kudo S, Shiba N, Takai Y, Williams CL, Liao JK, and \*Shimokawa H, Statins exert pleiotropic effects through SmgGDS up-regulation with a resultant Rac1 degradation. **Arterioscler Throm Vasc Biol**, 2013 in press.
45. Takagi Y, Yasuda S, Takahashi J, Tsunoda R, Ogata Y, Seki A, Sumiyoshi T, Matsui M, Goto T, Tanabe Y, Sueda S, Sato T, Ogawa S, Kubo N, Momomura S, Ogawa H, and \*Shimokawa H, Clinical implications of provocation tests for coronary artery spasm: safety, arrhythmic complications and prognostic impact -Multicenter registry study of the Japanese Coronary Spasm Association. **Eur Heart J**, 2013; 34: 258-67.
46. Satoh K, Fukumoto Y, Sugimura K, Miura Y, Aoki T, Nochioka K, Tatebe S, Miyamichi-Yamamoto S, Shimizu T, Osaki S, Takagi Y, Tsuburaya R, Ito Y, Matsumoto Y, Nakayama M, Takeda M, Takahashi J, Ito K, Yasuda S, and \*Shimokawa H, Plasma cyclophilin A is a novel biomarker for coronary artery disease. **Circ J**, 2013; 77: 447-55.
47. Watanabe Y, Kaida Y, Fukuhara S, Takechi K, Uehara T, and \*Kamei C, Participation of metabotropic glutamate receptors in pentetrazol-induced kindled seizure. **Epilepsia**, 2011; 52: 140-50.
48. Numajiri N, Takasawa K, Nishiya T, Tanaka H, Ohno K, Hayakawa W, Asada M, Matsuda H, Azumi K, Kamata H, Nakamura T, Hara H, Minami M, Lipton SA, and \*Uehara T, On-off system for PI3-kinase-Akt signaling through S-nitrosylation of PTEN. **Proc Natl Acad Sci USA**, 2011; 108: 10349-54. (上原、鎌田の共同研究)
49. \*Nishiya T, Matsumoto K, Maekawa S, Horinouchi T, Fujimuro M, Ogasawara K, Uehara T, and Miwa S, SPRY domain-containing SOCS box protein-1 (SPSB1), SPSB2, and SPSB4 are master regulators of proteasome-dependent degradation of iNOS. **J Biol Chem**, 2011; 286: 9009-19.

50. Sakamoto K, Hikiba Y, Nakagawa H, Hirata Y, Hayakawa Y, Kinoshita H, Nakata W, Sakitani K, Takahashi R, Akanuma M, Kamata H, and \*Maeda S, Promotion of DNA repair by nuclear IKK $\beta$  phosphorylation of ATM in response to genotoxic stimuli. **Oncogene**, 2013; 32: 1854-62.
51. Tsuchiya Y, Asano T, Nakayama K, Kato T, Jr Karin M, and \*Kamata H, Nuclear IKK $\beta$  is an adaptor protein for I $\kappa$ B ubiquitination and degradation in UV-induced NF- $\kappa$ B activation. **Mol Cell**, 2010; 39: 570-82.
52. Nakaya M, Tajima M, Kosako H, Nakaya T, Hashimoto A, Watari K, Nishihara H, Ohba M, Komiya S, Tani N, Nishida M, Taniguchi H, Sato Y, Matsumoto M, Tsuda M, Kuroda M, Inoue K, and \*Kurose H, GRK6 deficiency in mice causes autoimmune disease due to impaired apoptotic cell clearance. **Nature Commun**, 2013; 4: 1532.
53. \*Nishida M, Ogushi M, Suda R, Toyotaka M, Saiki S, Kitajima N, Nakaya M, Kim K-M, Ide T, Sato Y, Inoue K, and Kurose H, Heterologous down-regulation of angiotensin type1 receptors by purinergic P2Y2 receptor stimulation through S-nitrosylation of NF- $\kappa$ B. **Proc Natl Acad Sci USA**, 2011; 108: 6662-27.
54. Kiyonaka S, Kato K, Nishida M, Mio K, Numaga T, Sawaguchi Y, Yoshida T, Wakamori M, Mori E, Numata T, Ishii M, Takemoto H, Ojida A, Watanabe K, Uemura A, Kurose H, Morii T, Kobayashi T, Sato Y, Sato C, Hamachi I, and \*Mori Y, Selective and direct inhibition of TRPC3 channels underlies biological activities of a pyrazole compound. **Proc Natl Acad Sci USA**, 2009; 106: 5400-5. (西田、森の共同研究)

[公募研究]

55. \*Kurauchi Y, Hisatsune A, Isohama Y, Sawa T, Akaike T, and Katsuki H, Nitric oxide/soluble guanylyl cyclase signaling mediates depolarization-induced protection of rat mesencephalic dopaminergic neurons from MPP(+) cytotoxicity. **Neuroscience**, 2013; 231: 206-15. (香月、赤池の共同研究)
56. Nishina T, Komazawa-Sakon S, Yanaka S, Piao X, Zheng DM, Piao JH, Kojima Y, Yamashina S, Sano E, Putoczki T, Doi T, Ueno T, Ezaki J, Ushio H, Ernst M, Tsumoto K, Okumura K, and \*Nakano H, Interleukin-11 links oxidative stress and compensatory proliferation. **Sci Signal**, 2012; 5: 5.
57. Uchida Y, Osaki T, Yamasaki T, Shimomura T, Hata S, Horikawa K, Shibata S, Todo T, \*Hirayama J, and Nishina H, Involvement of the stress kinase Mitogen-activated Protein Kinase Kinase 7 in the regulation of mammalian circadian clock. **J Biol Chem**, 2012; 287: 8318-26
58. Pastuhov SI, Fujiki K, Nix P, Kanao S, Bastiani M, \*Matsumoto K, and Hisamoto N, Endocannabinoid-Goalpha signalling inhibits axon regeneration in *Caenorhabditis elegans* by antagonizing Gqalpha- $\text{PKC}$ -JNK signalling. **Nature Commun**, 2012; 3: 1136.
59. Li C, \*Hisamoto N, Nix P, Kanao S, Mizuno T, Bastiani M, and \*Matsumoto K, The growth factor SVH-1 regulates axon regeneration in *C. elegans* via the JNK MAPK cascade. **Nature Neurosci**, 2012; 15: 551-7.
60. Morinaka A, Yamada M, Itofusa R, Funato Y, Yoshimura Y, Nakamura F, Yoshimura T, Kaibuchi K, Goshima Y, Hoshino M, Kamiguchi H, and \*Miki H, Thioredoxin mediates oxidation-dependent phosphorylation of CRMP2 and growth cone collapse. **Sci Signal**, 2011; 4: 26.
61. Kurauchi Y, Hisatsune A, Isohama Y, Sawa T, Akaike T, Shudo K, and \*Katsuki H, 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**, 2011; 116: 323-33. (香月、赤池の共同研究)
62. Watanabe S and \*Wakasugi K, Module M1 of zebrafish neuroglobin acts as a structural and functional protein building block for a cell-membrane-penetrating activity. **PLoS ONE**, 2011; 6: 16808.
63. Tseng PH, Matsuzawa A, Zhang W, Mino T, Vignali DA, and \*Karin M, Different modes of ubiquitination of the adaptor TRAF3 selectively activate the expression of type I interferons and proinflammatory cytokines. **Nature Immunol**, 2010; 11: 70-5.
64. Muto A, Ochiai K, Kimura Y, Itoh-Nakadai A, Calame KL, Ikebe D, Tashiro S, and \*Igarashi K, Bach2 represses plasma cell gene regulatory network in B cells to promote antibody class switch. **EMBO J**, 2010; 29: 4048-61.
65. Kaneko T, Hamazaki J, Iemura S, Sasaki K, Furuyama K, Natsume T, Tanaka K, and \*Murata S, Assembly pathway of the Mammalian proteasome base subcomplex is mediated by multiple specific chaperones. **Cell**, 2009; 137: 914-25.
66. Nagai H, Noguchi T, Homma K, Katagiri K, Takeda K, Matsuzawa A, and \*Ichijo H, Ubiquitin-like sequence in ASK1 plays critical roles in the recognition and stabilization by USP9X and oxidative stress-induced cell death. **Mol Cell**, 2009; 36: 805-18.
67. \*Tanaka S and Nakano H, NF- $\kappa$ B2 (p100) limits TNF- $\alpha$ -induced osteoclastogenesis. **J Clin Invest**, 2009; 119: 2879-81.

68. \*Kawai-Yamada M, Hori Z, Ogawa T, Ihara-Ohori Y, Tamura K, Nagano M, Ishikawa T, and Uchimiya H, Loss of calmodulin binding to Bax inhibitor-1 affects *Pseudomonas*-mediated hypersensitive response-associated cell death in *Arabidopsis thaliana*. **J Biol Chem**, 2009; 284: 27998-8003.

ホームページ：領域ホームページ（平成21年1月7日公開、<http://www.ros-signal.jp>）を立ち上げ、研究成果に関する情報の開示や、シンポジウムや当該分野の関連学会等の情報の提供や当該分野において開発された最新の研究技術と情報の公開を積極的にすすめた。

ニュースレター：ニュースレターを発行し、本領域の計画研究・公募研究の概要や公開国際シンポジウム（下記参照）の抄録を紹介し、情報公開を行った。なお、本ホームページでは、海外への情報発信を目的に、日本語版のみならず英語版のサイトを公開している。このような活動が国際的にも評価され、本領域の学術活動は、フリーラジカル研究の国際組織であるSFRBM（Society for Free Radical Biology and Medicine）のニュースレター（SFRBM dot）にも取り上げられた。

主催シンポジウム：

（1）第1回公開国際シンポジウム「活性酸素のシグナル伝達機能」（主催；平成21年7月18日、阿蘇）。招待講演（海外2名、国内2名、領域メンバー1名）とポスター発表27題を行い、100名近くの参加者があり、活発な議論が行われた。

（2）第2回公開国際シンポジウム「活性酸素のシグナル伝達機能」（主催；平成22年6月18日、京都）。領域代表の赤池孝章がPresidentとなり、第6回国際NO学会を京都にて開催した。当該学会は、NO・活性酸素分野の最前線の研究者を集めて2年に一度開催されるもので、今回は、海外からの参加者約140名を加えて、400名近くの参加があり、活発な議論が行われた。また、本領域の公開国際シンポジウムを共同開催し、海外から4名の招聘演者、2名の領域メンバーにより、活性酸素研究における最新のトピックスが紹介された。

（3）第3回公開国際シンポジウム「活性酸素のシグナル伝達機能」（主催；平成23年5月11日、東京）。海外から2名の招聘演者、3名の領域メンバーによる公開国際シンポジウムを開催した。

（4）特別公開シンポジウム「活性酸素のシグナル伝達機能」（主催；平成24年6月16日、沖縄）。一般参加を含め70名以上の参加があり、活発な議論が行われた。

（5）第4回公開国際シンポジウム「活性酸素のシグナル伝達機能」（主催；平成24年12月17日、福岡）。7名の招聘演者（海外5名、国内1名）と、7名の領域メンバーによる講演にて開催し、領域内外から80名を超える参加者があり、活発な議論が行われた。

技術支援セミナー：

第1回技術支援セミナー・講習会（主催；平成23年11月4日、熊本）

「蛍光プローブを用いた生細胞イメージング」と題して、当該セミナーを開催した。午前中は領域メンバーである浦野（東京大学）による講習会と海外より招聘のLancaster博士による特別講演を行った。また、午後には参加者（70名を超える若手を中心とした研究者）による実際の細胞を用いた体験型の実習を行った。

刊行物：

本領域代表の赤池と、計画班メンバーあるいは公募班メンバーを編者として、また本領域メンバーの多くが執筆陣として参加し、活性酸素シグナルに関する最先端の研究の動向について下記の刊行物を発刊した。

1. 谷口直之（監修）、赤池孝章、鈴木敬一郎、内田浩二（編集）、病態解明に迫る活性酸素シグナルと酸化ストレス：癌、神経変性疾患、循環・代謝異常にかかわるレドックス制御機構と最新の技術開発。実験医学増刊、羊土社、2009年、241頁。
2. 山本雅之（監修）、赤池孝章、一條秀憲、森 泰生（編集）、活性酸素・ガス状分子による恒常性制御と疾患：酸化ストレス応答と低酸素センシングの最新知見からがん、免疫、代謝・呼吸・循環以上、神経変性との関わりまで。実験医学増刊、羊土社、2012年、217頁。

## 10. 当該学問分野及び関連学問分野への貢献度（1 ページ程度）

研究領域の研究成果が、当該学問分野や関連分野に与えたインパクトや波及効果などについて記述してください。

本研究領域では、活性酸素のシグナル機能について、時間・空間的に厳密に制御された活性酸素の産生制御機構の解明（項目 A01）、活性酸素のセンシング機構の解明・分子センサーの同定（項目 A02）、シグナル伝達のエフェクター機構の解明（項目 A03）、に取り組んだ。本研究領域における成果は、活性酸素が毒性因子であるとする旧来の“酸化ストレス病因論”から、“活性酸素が厳密に制御された細胞シグナルの担い手である”ことへの大きなパラダイムシフトととして、基礎生物学、植物学、医学生物学を含めた生命科学の幅広い分野における学術展開に大きく資するものと考えられる。本研究領域のもう一つの大きな成果は、“活性酸素シグナル”という新機軸から酸化ストレスの分子病態を見なおすことにより、活性酸素の毒性は、生体分子の直接的な非特異的損傷のみによるのではなく、本来厳密に制御されている活性酸素シグナルの恒常性（レドックスホメオスタシス）の破綻によりもたらされる病態であるという新しい概念の提案へと展開したことである（図2）。このような概念は、非特異的損傷を介する毒性学的な理解が主であった従来の“酸化ストレス学”から、“活性酸素シグナル経路の制御異常”という新しい病因論として、近年、世界的に注目されているが、本研究領域はその成果を数多くの top journals へ発表することで、当該分野を世界でリードしてきた。実際、本領域研究の活動状況は、国際的にも評価され、フリーラジカル研究の国際組織である SFRBM (Society for Free Radical Biology and Medicine)のニュースレター (SFRBM dot) にも大きく取り上げられた。

本研究領域の成果が、今後、酸化ストレス応答におけるシグナル制御異常に関わる、心血管病、神経変性疾患、癌などの様々な難治性疾患の病態解明と新たな予防・治療法の開発や創薬へと展開することが期待される。

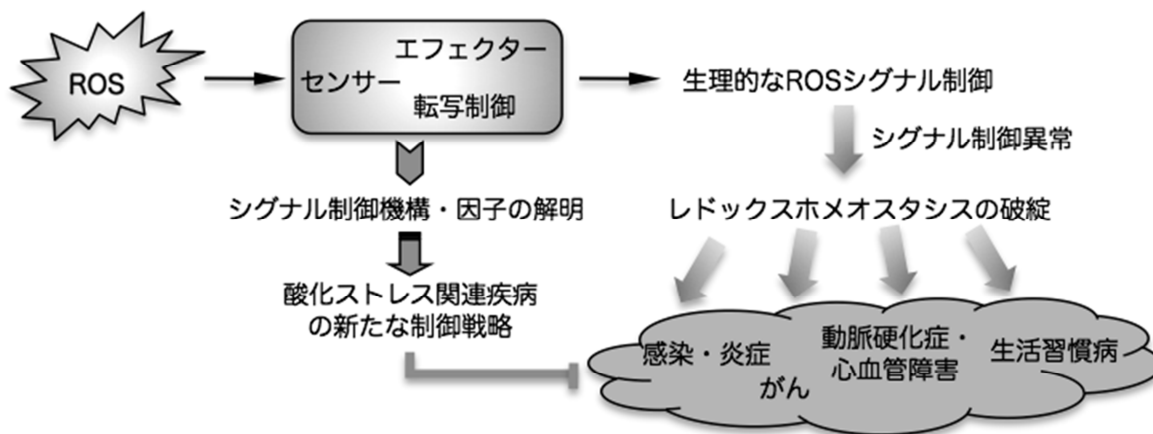


図2. 活性酸素のシグナル伝達機能：レドックスホメオスタシスとその破綻による酸化ストレス