

自己評価報告書

平成 23 年 5 月 20 日現在

機関番号：17401

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2008～2012

課題番号：20117001

研究課題名（和文） 活性酸素のシグナル伝達機能

研究課題名（英文） Signaling functions of reactive oxygen species

研究代表者

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

研究分野：複合新領域

科研費の分科・細目：生物分子科学・ケミカルバイオロジー

キーワード：活性酸素、シグナル伝達、生理活性、酸化ストレス、生体分子

1. 研究計画の概要

本研究領域では、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、活性酸素のシグナル伝達研究を展開する。このため、生物化学、生化学、細胞生物学、分子生物学、医学生物学・臨床医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深く探究しながら、互いに緊密な有機的連携を図ることが必須である。本領域の総括班では、研究推進方策の検討、領域の評価と助言を行い、さらに、当該分野の国際的な学術連携と人材育成に取り組む。特にケミカルバイオロジーという生物・化学系の領域を跨いだ学際的研究の成果として、活性酸素のシグナル機能に関する新規解析技法の開発を推進する。

2. 研究の進捗状況

本領域の総括班では、研究推進方策の検討、領域の評価と助言を行い、さらに、当該分野の国際的な学術連携と人材育成に取り組んだ。特にケミカルバイオロジーという生物・化学系の領域を跨いだ学際的研究の成果として、活性酸素のシグナル機能に関する新規解析技法の開発を推進した。これまでの総括班の活動は以下の通りである。

(1) 総括班会議：本領域の発足後、これまで6回の班会議を開催し、領域メンバー間で最新の情報を共有するとともに、研究項目間の共同研究の促進を図った。また、班会議の概要・抄録は下記ニュースレターに掲載し、広く領域外への情報公開を

行った。

- (2) 国際公開シンポジウム：これまで3回の国際公開シンポジウムを開催した。海外から延8名、国内から延8名の本分野のエキスパートの講演者を招聘し、活性酸素研究における最新のトピックスを紹介した。
- (3) 領域ホームページ：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。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。
- (4) ニュースレター：ニュースレターを発行（これまで第3号まで発行）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（上記参照）の抄録を紹介し、情報公開を行った。

3. 現在までの達成度

「①当初の計画以上に進展している。」

昨年の中間評価においても、「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。」等の意見と共に、「期待取りの進展が認められる」との評価結果であった。

4. 今後の研究の推進方策

- (1) 班会議・総括班会議の開催：領域内の研究者間での情報交換、研究資材の相互利用を含めた有機的な連携構築を推進する。また、本領域の大きな使命である活性酸素研究者の人材育成に貢献するために、今後の班会議・シンポジウム（下記）においても、領域メンバーのみならず、ポスドク、大学院生などの若手の参加を強気に推奨していく。
- (2) 公開国際シンポジウムの開催：本研究領域で得られた成果を国内外に発信するために、公開国際シンポジウムを開催する。また、当該関連分野において最先端の研究者を招聘し、領域内外での情報交換を促進する。特に、若手研究者にはポスター発表等を通して、発表の機会を積極的に与える。
- (3) 技術支援講習会・セミナーの開催：本研究領域によって開発されプローブをどのように実際の研究に活かすのかについて、イメージング技術を中心とした講習会・セミナーを開催し、最先端解析技術の領域内外への還元活動を行う。
- (4) 情報公開：上記、シンポジウムや技術支援セミナーに加え、ニュースレター（年2回発行）、ホームページを通して、最新情報を随時公開する。

5. 代表的な研究成果

（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225件）

- ① 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, S.A., Uehara, T. On-off system for PI3-kinase=Akt signaling through S-nitrosylation of PTEN. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, in press. [査読有り]
- ② Nishida, M., Ogushi, M., Suda, R., Toyotaka, M., Saiki, S., Kitajima, N., Nakaya, M., Kim, K.M., Ide, T., Sato, Y., Inoue, K., Kurose, H. Heterologous down-regulation of angiotensin type 1 receptors by purinergic P2Y2 receptor stimulation though S-nitrosylation of NF-kappaB. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 108: 6662-6667, 2011. [査読有り]
- ③ Tsuchiya, Y., Asano, T., Nakayama, K., Kato, T. Jr., Karin, M., Kamata, H. Nuclear IKKbeta is an adaptor protein for IkappaBalpha ubiquitination and

degradation in UV-induced NF-kappaB activation. *Mol. Cell*. 39: 570-582, 2010. [査読有り]

- ④ Fujii, S., Sawa, T., Ihara, H., Tong, K., Ida, T., Okamoto, T., Ahtesham, A. K., Ishima, Y., Motohashi, H., Yamamoto, M., 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.* 285: 23970-23984, 2010. [査読有り]
 - ⑤ Urano, Y., Asanuma, D., Hama, Y., Koyama, Y., Barrett, T., Kamiya, M., Nagano, T., Watanabe, T., Hasegawa, A., Choyke, P.L., Kobayashi, H. Selective molecular imaging of viable cancer cells with pH-activable fluorescence probes. *Nat. Med.* 15: 104-109, 2009. [査読有り]
- [学会発表]（計62件）
〔招待講演のみ記載〕
- ① Akaike, T. Cellular signaling by nitrated cyclic nucleotides and regulation of its biological effects. *Gordon Research Conference on Nitric Oxide*, February 17, 2011 (Ventura, CA, USA).
 - ② Akaike, T. Cell signaling mediated by nitrated cyclic guanine nucleotide. *International Symposium on Free Radical Research: Contribution to Medicine*, January 21, 2011 (Kyoto, Japan).
 - ③ Akaike, T. New NO signaling via 8-nitro-cGMP formation and protein S-guanylation. *5th Joint Meeting of the Societies for Free Radical Research Australia and Japan*, December 4, 2009 (Sydney, Australia).
- [図書]（計3件）
- ① Okamoto, T., Zaki, M.H., Fujii, S., Sawa, T., Akaike, T. Transworld Research Network, T.C., Nitric Oxide Synthase Inhibitors: From Animal Studies to Clinical Implications (Tunctan, B., Editor), 2011, in press.
 - ② 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、谷口直之（監修）、赤池孝章、鈴木敬一郎、内田浩二（編集）、羊土社、2009、241ページ。
 - ③ 澤 智裕、赤池孝章、診断と治療社、酸化ストレスの医学、2008、384（138-146）。

〔その他〕ホームページ (<http://www.ros-signal.jp/>) を開設し、積極的に情報発信を行った。