

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 29 日現在

機関番号：11301

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2008～2013

課題番号：20117005

研究課題名(和文) 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

研究課題名(英文) Molecular regulation of ROS signal receptor proteins: S-guanylation proteomics

研究代表者

赤池 孝章 (AKAIKE, Takaaki)

東北大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：20231798

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 151,300,000円、(間接経費) 45,390,000円

研究成果の概要(和文)：8-Nitro-cGMPは、ユニークな蛋白質翻訳後修飾(S-グアニル化)により、活性酸素シグナルの2次メッセンジャーとして機能している。本研究ではS-グアニル化蛋白質を網羅的に同定できる新規プロテオミクス法を構築し、複数のS-グアニル化標的蛋白質を同定し細胞機能変化への関与を明らかにした。また、システイン代謝酵素であるcystathionine beta-synthase, cystathionine gamma-lyaseが、活性イオウ分子種の生成を介して、親電子である8-nitro-cGMPをスルヒドリル化し、S-グアニル化によるシグナルを制御していることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：8-Nitro-cGMP functions as a second messenger for ROS signaling via protein S-guanylation, a unique posttranslational protein thiol modification. In this study, new methodology was developed for identification of S-guanylation proteome. Several ROS sensor proteins were identified and examined for their impacts of S-guanylation on cellular functions. We further identified that metabolic regulation of 8-nitro-cGMP via sulfhydration to form 8-SH-cGMP mediated by reactive sulfur species generated by cystathionine beta-synthase and cystathionine gamma-lyase systems.

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 プロテオミクス 酸化ストレス 生理活性

1. 研究開始当初の背景

活性酸素は、酸化ストレスを介した毒性因子としてだけでなく、精密に制御されたシグナル伝達機能の担い手であることが明らかになり、多彩な生理機能の制御分子としての側面に大きな注目が集まっている。活性酸素・一酸化窒素(NO)が生成すると、細胞内のセンサー蛋白質(レセプター)が活性化され、さらに下流のエフェクター分子へとシグナルが伝えられる。このような活性酸素シグナルに関わるセンサー・エフェクター分子群は、細胞の主要なストレス応答システムを構築していると考えられていたものの、そのシグナル伝達機構の詳細(例えば、センサーと直接反応するのか?あるいは、二次メッセンジャーの生成をもたらすのか?など)は、ほとんど分かっていなかった。研究代表者は、長年、活性酸素やNOの関わる分子病態とシグナル伝達機構の解明に取組み、そのなかで生体の酸化ストレスに対する適応応答のシグナル伝達に参与するNOの全く新しい二次メッセンジャーを発見した。すなわち、NOの二次メッセンジャーであるcGMPが、活性酸素とNOの作用によりニトロ化を受け、新規二次メッセンジャーである8-nitro-cGMPが生成することを明らかにした。

さらに、8-nitro-cGMPによる特筆すべきシグナル伝達機序として、8-nitro-cGMPが細胞内の酸化ストレスセンサー蛋白質(Keap1等)のCysチオール基と反応して、これまで知られていなかった蛋白質翻訳後修飾であるcGMP付加体形成を介してセンサー蛋白質を活性化することが分かった。我々は、このようなユニークな蛋白質翻訳後修飾をProtein S-guanylation(蛋白質S-グアニル化)と命名した。活性酸素やフリーラジカルは、生体内でミリ秒~数秒程度の短寿命な活性分子である。それに比べ、8-nitro-cGMPは遥かに安定であり、また蛋白質チオール基と効率よく反応しその機能を制御する。従って、8-nitro-cGMPは、細胞の活性酸素シグナル伝達において極めて重要な生理機能を発揮していると考えられた。

2. 研究の目的

本計画研究課題では、8-nitro-cGMPなどの新規シグナル分子による活性酸素センシングとセンサー蛋白質の有する機能モジュールの制御機構解明、さらに、未知の活性酸素シグナルセンサーの探索・同定に向けた『蛋白質S-グアニル化プロテオミクス』研究を推進した。

3. 研究の方法

新規シグナルリガンドである8-nitro-cGMPをモデル分子として、活性酸素シグナルセンサーの同定と構造・機能を解析した。具体的には、特異的S-グアニル化抗体を用いたS-グアニル化ペプチドの分離と液体クロマトグラ

フィー・タンデム質量分析(LC-MS/MS)を駆使したS-グアニル化プロテオミクスを構築し、それによって活性酸素センシングモチーフと機能性モジュールの同定を目指した。さらに、活性酸素シグナルのセンサーとして機能している未同定の蛋白質をS-グアニル化プロテオミクスにより探索した。一方、グアニル化システムの制御因子の探索を行い、S-グアニル化シグナルの可逆性について検討した。

4. 研究成果

(1) S-グアニル化プロテオミクスの確立
8-Nitro-cGMP(図1A)による細胞内S-グアニル化(図1B)の標的蛋白質を同定するために、プロテオミクスに基づいた解析手法を確立した。具体的には、培養細胞や動物組織、あるいは8-nitro-cGMP処理した生体試料を2次元電気泳動にて分離した後、Western blotにてS-グアニル化蛋白質のスポットを決定した。当該スポットに局在する蛋白質をアクリルアミドゲルより切り出し、ゲル内消化を行った後に蛋白質成分を抽出し、そのペプチド断片の配列解析より、標的蛋白質を同定した。本S-グアニル化プロテオミクスにより、標的蛋白質ならびにS-グアニル化部位の同定が可能となった。

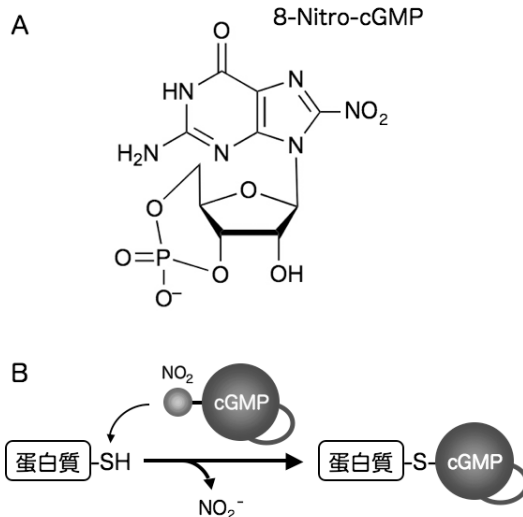


図1. 8-Nitro-cGMPの構造式(A)と蛋白質S-グアニル化(B)

(2) 8-Nitro-cGMPの高感度検出法の確立

細胞内での8-nitro-cGMPの生成メカニズムを明らかにするために、8-nitro-cGMPの特異的かつ高感度な定量法(安定同位体希釈法-質量分析法)を確立した。この定量法を用いて、誘導型NO合成酵素の発現誘導刺激(リボ多糖と炎症性サイトカイン)をした細胞において、40 μMを超える8-nitro-cGMPが生成することを明らかにした。これはcGMPの細胞内濃度を大きく凌ぐものであり、8-nitro-cGMPが細胞内の主要な環状ヌクレオチドの一つで

あることが明らかになった。

(3) Keap1 シグナル (S-グアニル化) モチーフの決定

抗 S-グアニル抗体によるウエスタンブロットにより、リポ多糖とサイトカインによる刺激後の C6 細胞における Keap1 の S-グアニル化を解析した。さらに質量分析を用いて Keap1 の S-グアニル化を受けるシステイン残基の同定を行った。その結果、8-nitro-cGMP の生成に伴い細胞内の Keap1 の S-グアニル化が著明に増加することが分かった。また、Keap1 の S-グアニル化は、Keap1 と Nrf2 の結合領域の近傍に存在する特定のシステイン残基 (Cys434) に起こっていることが明らかになった。

(4) ミトコンドリア S-グアニル化蛋白質の解析

ミトコンドリアに存在する蛋白質のチオール基はその機能発現との関連から還元状態に維持されているものが多く、そのため活性酸素により機能修飾を受けやすいことが示唆されている。そこでミトコンドリアにおける S-グアニル化感受性蛋白質について上記プロテオミクス法にて解析した。その結果、内因性に S-グアニル化される蛋白質として、ミトコンドリア熱ショック蛋白質である HSP60, stress-70 protein を同定した。また、HSP60 の S-グアニル化がミトコンドリアの膜透過性を亢進し、ミトコンドリア内で生成した活性酸素の細胞質内への放出が促進されることがわかった。今回の結果は、これまでその分子実態が不明であった酸化ストレス依存性のミトコンドリア膜透過性亢進が、HSP60 の S-グアニル化によって制御を受けている可能性を示唆するものであり、インフラマゾームの活性化など炎症反応の増悪など、今後のさらなる解析が期待される。

(5) 植物気孔閉鎖シグナルにおける 8-nitro-cGMP シグナルの解析

植物は気孔を通して光合成に必要な二酸化炭素を取り入れ、水と酸素を放出する。また、気孔の閉鎖は病原体に対する感染防御気孔としても重要な役割を担っている。我々は、8-nitro-cGMP がアブシジン酸などの植物ホルモンによる気孔の閉鎖を誘導するシグナル分子として働いていることを見出した。その作用機序として、カルシウム依存性アニオンチャンネルの活性化を介して孔辺細胞からアニオンを流出させて気孔を閉じさせていたことを明らかにした。気孔の開閉を調節することができれば、植物の光合成能力と水分損失を制御できる可能性が開け、将来的には、食料生産性の向上、乾燥に強い作物の開発や大気

中の二酸化炭素削減につながるものと期待される。

(6) 8-Nitro-cGMP に対する新しい代謝制御因子の解析：親電子シグナル制御機構

8-Nitro-cGMP による蛋白質 S-グアニル化を制御する機構の分子実態については不明であった。我々は、蛋白質 S-グアニル化に対する効果を指標とし、RNAi を用いたスクリーニングを行った結果、システイン代謝に関わるシスタチオニン β-シターゼ (CBS) と、シスタチオニン γ-リアーゼ (CSE) という酵素をノックダウンすると蛋白質 S-グアニル化が著しく増強することを見出した。CBS、CSE による 8-nitro-cGMP の制御機構を詳細に解析した結果、それら酵素から生成したイオウ代謝物である活性イオウ種が 8-nitro-cGMP を 8-SH-cGMP へと変換し、さらに生成した 8-SH-cGMP が活性酸素によって cGMP へと変換されることで、8-nitro-cGMP シグナルが収束していることが分かった。さらに、我々はこのような活性イオウ種として、システインチオール基にイオウ原子が付加したパースルフィド・ポリスルフィド分子を同定した。マウスを用いた解析より、パースルフィドは脳、心臓、肝臓などあらゆる臓器に豊富に存在することが示された。以上の結果より、パースルフィドは活性酸素・親電子物質の代謝を司る極めて重要な活性イオウ分子として機能し、酸化ストレス制御に密接に関わることが示唆された。

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50件)

1. Ida T, Sawa T, Ihara H, Tsuchiya Y, Watanabe Y, Kumagai Y, Suematsu M, Motohashi H, Fujii S, Matsunaga T, Yamamoto M, Ono K, Devarie-Baez N O, Xian M, Fukuto J M, and Akaike T. Reactive cysteine persulfides and S-polythiolation regulate oxidative stress and redox signaling. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, in press, doi: 10.1073/pnas.1321232111. [査読あり]
2. Khan S, Rahman H N A, Okamoto T, Matsunaga T, Fujiwara Y, Sawa T, Yoshitake J, Ono K, Ahmed K A, Rahaman Md M, Oyama K, Takeya M, Ida T, Kitamura Y, Fujii S, and Akaike T. Promotion of atherosclerosis by Helicobacter cinaedi infection that involves macrophage-driven proinflammatory responses. Sci. Rep., in press, doi:10.1038/srep04680. [査読あり]
3. Yoshizawa T, Karim Md. F, Sato Y, Senokuchi T, Miyata K, Fukuda T, Go C,

- Tasaki M, Uchimura K, Kadomatsu T, Tian Z, Smolka C, Sawa T, Kakeya M, Tomizawa K, Ando Y, Araki E, Akaike T, Braun T, Oike Y, Bober E, and Yamagata K. SIRT7 controls hepatic lipid metabolism by regulating the ubiquitin-proteasome pathway. *Cell Metab.* 9, 712-21 (2014), doi: 10.1016/j.cmet.2014.03.006. [査読あり]
4. Rahaman MM, Sawa T, Ahtesham AK, Khan S, Inoue H, Irie A, Fujii S, and Akaike T. S-Guanylation proteomics for redox-based mitochondrial signaling. *Antioxid. Redox Signal.* 20, 295-307 (2014), doi:10.1089/ars.2012.4606. [査読あり]
 5. Aoi J, Endo M, Kadomatsu T, Miyata K, Ogata A, Horiguchi H, Odagiri H, Masuda T, Fukushima S, Jinnin M, Hirakawa S, Sawa T, Akaike T, Ihn H and Oike Y. Angiotensin-like protein 2 accelerates carcinogenesis by activating chronic inflammation and oxidative stress. *Mol. Cancer Res.* 12, 239-49 (2014), doi: 10.1158/1541-7786.MCR-13-0336. [査読あり]
 6. Kasamatsu S, Watanabe Y, Sawa T, Akaike T and Ihara H. Redox signal regulation via nNOS phosphorylation at Ser847 in PC12 cells and rat cerebellar granule neurons. *Biochem. J.* 459, 251-63 (2014), doi: 10.1042/BJ20131262. [査読あり]
 7. Watanabe K, Ishima Y, Akaike T, Sawa T, Kuroda T, Ogawa W, Watanabe H, Suenaga A, Kai T, Otagiri M, and Maruyama T. S-nitrosylated α -1-acid glycoprotein kills drug-resistant bacteria and aids survival in sepsis. *FASEB J* 27, 391-398 (2013), doi: 10.1096/fj.12-217794. [査読あり]
 8. 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. *Neurosci.* 231, 206-215 (2013), doi: 10.1016/j.neuroscience.2012.11.044. [査読あり]
 9. Joudoi T, Hatakeyama T, Maeda T, Akaike T, Sawa T and Iwai S. Nitrate cyclic GMP modulates guard cell signaling in Arabidopsis. *Plant Cell* 25, 558-571 (2013), doi: 10.1105/tpc.112.105049. [査読あり]
 10. Saito Y, Ito C, Fujii S, Sawa T, Akaike T and Arimoto H. Fluorescent probes for live cell imaging of endogenous guanine nitration. *Chembiochem.* 14, 1068-71 (2013), doi: 10.1002/cbic.201300129. [査読あり]
 11. Ito C, Saito Y, Nozawa T, Fujii S, Sawa T, Inoue H, Matsunaga T, Khan S, Akashi S, Hashimoto R, Aikawa C, Takahashi E, Sagara H, Komatsu M, Tanaka K, Akaike T, Nakagawa I. and Arimoto H. Endogenous nitrated nucleotide is a key mediator of autophagy and innate defense against bacteria. *Mol. Cell* 52, 794-804(2013), doi: 10.1016/j.molcel.2013.10.024. [査読あり]
 12. Fujii S and Akaike T. Redox signaling by 8-nitro-cyclic guanosine monophosphate: nitric oxide- and reactive oxygen species-derived electrophilic messenger. *Antioxid. Redox Signal* 19, 1236-46 (2013), doi: 10.1089/ars.2012.4606. [査読あり]
 13. Akaike T, Nishida M. and Fujii S. Regulation of redox signaling by an electrophilic cyclic nucleotide. *J. Biochem.* 153, 131-8 (2013), doi: 10.1093/jb/mvs145. [査読あり]
 14. Sawa T, Ihara H, Ida T, Fujii S, Nishida M and Akaike T. Formation, signaling functions, and metabolisms of nitrated cyclic nucleotide. *Nitric Oxide* 34, 10-8 (2013), doi: 10.1016/j.niox.2013.04.004. [査読あり]
 15. 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.* 8, 2909-2915 (2012), doi: 10.1039/c2mb25189b. [査読あり]
 16. Ahmed KA, Sawa T, Ihara H, Kasamatsu S, Yoshitake J, Okamoto T, Fujii S, and Akaike T. Regulation by mitochondrial superoxide and NADPH oxidase of cell formation of nitrated cyclic GMP: potential implications for ROS signaling. *Biochem. J.* 441, 719-730 (2012), doi: 10.1042/BJ20111130. [査読あり]
 17. Sato Y, Hatta M, Karim MF, Sawa T, Wei F-Y, Sato S, Magnuson MA, Gonzalez FJ, Tomizawa K, Akaike T, Yoshizawa T, and Yamagata K. Anks4b, a novel target of HNF4 α interacts with GRP78 and regulates endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis in pancreatic β -cells. *J. Biol. Chem.* 287, 23236-23245 (2012), doi: 10.1074/jbc.M112.368779. [査読あり]
 18. Ishima Y, Hoshino H, Shinagawa T, Watanabe K, Akaike T, Sawa T, Kragh-Hansen U, Kai T, Watanabe H, Maruyama T, and Otagiri M. S-Guanylation of human serum albumin is a unique posttranslational modification and results in a novel class of antibacterial agents. *J. Pharm. Sci.* 101, 3222-9 (2012), doi: 10.1002/jps.23143. [査読あり]
 19. 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*

- 109, 13561-13566 (2012), doi: 10.1073/pnas.1121572109. [査読あり]
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.* 8, 714-724 (2012), doi: 10.1038/nchembio.1018. [査読あり]
 21. Guoguo S, Akaike T, Tao J, Qi C, Nong Z, and Hui L. HGF-mediated inhibition of oxidative stress by 8-nitro-cGMP in high glucose-treated rat mesangial cells. *Free Radic. Res.* 46, 1238-48 (2012), doi: 10.3109/10715762.2012.701292. [査読あり]
 22. 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.* 116, 323-333 (2011), doi: 10.1111/j.1471-4159.2010.06916.x. [査読あり]
 23. Tokutomi Y, Kataoka K, Yamamoto E, Nakamura T, Hisato F, Nako H, Toyama K, Dong YF, Ahmed KA, Sawa T, Akaike T, and Kim-Mitsuyama S. Vascular responses to 8-nitro-cyclic GMP in nondiabetic and diabetic mice. *Br. J. Pharmacol.* 162, 1884-1893 (2011), doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01201.x. [査読あり]
 24. Ihara H, Ahmed KA, Ida T, Kasamatsu S, Kunieda K, Okamoto T, Sawa T, and Akaike T. 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. [査読あり]
 25. Yoshida E, Toyama T, Shinkai Y, Sawa T, Akaike T, Kumagai Y. Detoxification of methylmercury by hydrogen sulfide-producing enzyme in mammalian cells. *Chem. Res. Toxicol.* 24, 1633-1635 (2011), doi: 10.1021/tx200394g. [査読あり]
 26. Ishima Y, Hoshino H, Shinagawa T, Watanabe K, Akaike T, Sawa T, Kragh-Hansen U, Kai T, Watanabe H, Maruyama T, and Otagiri M. 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. [査読あり]
 27. Ihara H, Sawa T, Nakabeppu Y, and Akaike T. Nucleotides function as endogenous chemical sensors for oxidative stress signaling. *J. Clin. Biochem. Nutr.* 48, 33-39 (2011), doi: 10.3164/jcfn.11-003FR. [査読あり]
 28. Ahmed K A, Sawa T, and Akaike T. 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. [査読あり]
 29. Sawa T, Ihara H, and Akaike T. Antioxidant effect of a nitrated cyclic nucleotide functioning as an endogenous electrophile. *Current Topics Med. Chem.* 11, 1854-1860 (2011), doi: 10.2174/156802611796235080. [査読あり]
 30. 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 proteinS-guanylation and nitrated cyclic GMP, in the antioxidant adaptive response. *J. Biol. Chem.* 285, 23970-23984 (2010), doi: 10.1074/jbc.M110.145441. [査読あり]
 31. Ishima Y, Hiroshima S, Kragh-Hansen U, Maruyama T, Sawa T, Akaike T, Kai T and Otagiri M. One-step preparation of S-nitrosated human serum albumin with high biological activities. *Nitric Oxide* 23, 121-127 (2010), doi: 10.1016/j.niox.2010.05.002. [査読あり]
 32. Akaike T, Fujii S, Sawa T, and Ihara H. Cell signaling mediated by nitrated cyclic guanine nucleotide. *Nitric Oxide* 23, 166-174 (2010), doi: 10.1016/j.niox.2010.06.006. [査読あり]
 33. Sawa T, Arimoto H, and Akaike T. Regulation of redox signaling involving chemical conjugation of protein thiols by nitric oxide and electrophiles. *Bioconjugate Chem.* 21, 1121-1129 (2010), doi: 10.1021/bc900396u. [査読あり]
 34. Zaki MH, Fujii S, Okamoto T, Islam S, Khan S, Ahmed KA, Sawa T, and Akaike T. 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. [査読あり]
 35. Ishima Y, Akaike T, Kragh-Hansen U, Hiroshima S, Sawa T, Maruyama T, Kai T, and Otagiri M. S-Nitrosylated human serum albumin-mediated cytoprotective activity is enhanced by fatty acid binding. *J. Biol. Chem.* 283, 34966-34975 (2008), doi: 10.1074/jbc.M807009200. [査読あり]
 36. Saito Y, Taguchi H, Fujii S, Sawa T, Kida E,

- Kabuto C, Akaike T, and Arimoto H. 8-Nitroguanosines as chemical probes of the protein S-guanylation. *Chem. Commun.* 45, 5984-5986 (2008), doi: 10.1039/b810771h. [査読あり]
37. McCarthy SM, Bove PF, Matthews DE, Akaike T, and van der Vliet A. Nitric oxide regulation of MMP-9 activation and its relationship to modifications of the cysteine switch. *Biochemistry.* 47, 5832-5840 (2008), doi: 10.1021/bi702496v. [査読あり]
38. Yoshitake J, Kato K, Yoshioka D, Sueishi Y, Sawa T, Akaike T, and Yoshimura T. Suppression of NO production and 8-nitroguanosine formation by phenol-containing endocrine-disrupting chemicals in LPS-stimulated macrophages: Involvement of estrogen receptor-dependent or -independent pathways. *Nitric Oxide* 18, 223-228 (2008), doi: 10.1016/j.niox.2008.01.003. [査読あり]

〔学会発表〕(計63件)

1. 赤池孝章 酸化ストレス応答とポリチオールバイオロジー 日本農芸化学会 2014 年度大会, 神奈川県川崎市 (2014 年 3 月 30 日)
2. 赤池孝章 酸化ストレスの新しい制御因子: 活性イオウ分子 (特別講演) 第 236 回宮城県立がんセンターセミナー, 宮城県名取市 (2013 年 9 月 6 日)
3. 赤池孝章 活性酸素シグナル制御とポリサルファバイオロジー (特別講演) 国立がんセンターセミナー, 千葉県柏市 (2013 年 8 月 9 日)
4. 赤池孝章 活性酸素シグナルとオートファジー: 活性酸素によるユニークな感染防御機構 (招待講演) 大阪大学微生物病研究所アドバンスセミナー, 大阪府吹田市 (2013 年 6 月 6 日)
5. Akaike T. Redox signaling regulation by hydrogen sulfide. Joint JSPS - Karolinska Institute Symposium: Current Concepts in Regulation of Metabolism, Cell Differentiation and Function, Nobel Forum, Stockholm, Sweden (Oct. 23, 2012)
6. Akaike T. Protein S-guanylation and its unique regulation mechanism involving cysteine metabolism. 12th International Congress on Amino Acids, Peptides and Proteins, Beijing, China (Aug. 1, 2011)
7. Akaike T. New NO signaling via 8-nitro-cGMP formation and protein S-guanylation. 5th Joint Meeting of the Societies for Free Radical Research Australasia and Japan, Sydney, Australia (Dec. 6, 2009)
8. Akaike T. Protein S-guanylation induced by 8-nitro-cGMP. 5th International Conference Biology,

Chemistry and Therapeutic Applications of Nitric Oxide, Bregenz, Austria (Aug. 25, 2008)

〔図書〕(計6件)

1. Sawa T, and Akaike T. Antioxidant adaptive response of malignant glioma related to resistance to antitumor treatment. *Novel Therapeutic Concepts in Targeting Glioma*, In Tech 247-262 (2012).
2. 澤 智裕, 赤池孝章 一酸化窒素 nitric oxide/NO. 免疫の事典 朝倉書店 39 (2011)
3. 澤 智裕, 赤池孝章 活性酸素 reactive oxygen species (ROS). 免疫の事典 朝倉書店 109 (2011)
4. 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 羊土社 2320-2329 (2009).
5. 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 羊土社 2341-2347 (2009).
6. 澤 智裕, 赤池孝章 一酸化窒素 (NO) とシグナル伝達. 酸化ストレスの医学. 診断と治療社 (吉川敏一 監修) 138-146 (2008).

〔その他〕

<http://www.toxicosci.med.tohoku.ac.jp>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

赤池 孝章 (AKAIKE, Takaaki)
東北大学・医学系研究科・教授
研究者番号: 20231798

(2) 研究分担者

澤 智裕 (SAWA, Tomohiro)
東北大学・医学系研究科・准教授
研究者番号: 30284756

岩井 純夫 (IWAI, Sumio)
鹿児島大学・農学部・教授
研究者番号: 50295276

居原 秀 (IHARA, Hideshi)
大阪府立大学・理学系研究科・准教授
研究者番号: 60254447