

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25年 5月 1日現在

機関番号：12501

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：20117008

研究課題名（和文） ニトロソ化シグナル伝達制御系の解明

研究課題名（英文） Explication of the regulatory mechanism of S-nitrosylation signaling

研究代表者

松本 明郎 (MATSUMOTO AKIO)

千葉大学・大学院医学研究院・准教授

研究者番号：60437308

研究成果の概要（和文）：本研究で、これまで知られていなかった一酸化窒素(NO)による細胞間情報伝達機構とその制御系を明らかにした。NOは細胞内で酵素的に産生された後、ニトロソシステイン(CysNO)に変換され、アミノ酸トランスポーターにより細胞膜を通過し、隣接した細胞へNOシグナルを伝達する。一方、細胞内においてはCysNO消去系が存在し、NOが過剰に作用することを防ぎ、NOストレスによる病態形成から生体を防御していることが明らかとなった。

研究成果の概要（英文）：The major focus of this project is to elucidate the effects of NO, particularly through S-nitrosylation of the target protein, transmitted through the plasma membrane of juxtaposed cells. NO reacts with cysteine to convert itself to membrane transferrable molecule, CysNO, which in turn can travel through the amino acid transporter to the juxtaposed cells. The intracellular decomposition enzyme for CysNO works to prevent excess influx of NO signal into the cell resulting in the formation of pathological conditions.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	12,800,000	3,840,000	16,640,000
2009年度	11,000,000	3,300,000	14,300,000
2010年度	11,000,000	3,300,000	14,300,000
2011年度	10,400,000	3,120,000	13,520,000
2012年度	10,400,000	3,120,000	13,520,000
総計	55,600,000	16,680,000	72,280,000

研究分野：ガス薬理学

科研費の分科・細目：基礎医学・病態医科学

キーワード：一酸化窒素，S-ニトロシル化，S-ニトロソシステイン，シグナル伝達，細胞間情報伝達，ニトロソシステイン代謝酵素，ニトロソストレス，神経変性疾患

1. 研究開始当初の背景

一酸化窒素(NO)は、受容体を介さない拡散により伝達される細胞間シグナル分子である。たとえば、血管系においては血管内皮細胞から産生され、受容体を介さず隣接する血管平滑筋細胞内へ伝播し、弛緩反応を惹起する。NOは小さなガス分子であることか

ら細胞間を拡散により自在に移動し伝播すると考えられてきた。しかし、細胞膜で隔てられた細胞間を脂溶性の高いNOが移動するためには、一旦溶解度の高い脂質（細胞膜）に溶け込んだ後、対側で溶解度の低い水相（細胞質）へ移動する必要がある。では、NOがどのようにして脂質二重層から対側の細

胞質へ溶出するのであろうか。これは極めて根本的な問題であり、NOの細胞間シグナル伝達分子としての機能を理解するためには、重要であるにも関わらず、未だに理解されてはいなかった。

NOが脂溶性のガス分子のまま細胞膜を通過すると仮定すると、この溶解度の問題が生じるが、NOとしての活性を維持したまま脂溶性の性質を持たない分子に変換されて細胞膜を通過するのであれば、観点は異なってくる。

NOの生理的な作用は、cGMPを介した経路とシステインチオール基に対する可逆的なS-ニトロシル(SNO)化反応によるものに大別される。cGMP産生酵素であるグアニル酸シクラーゼもNOによるニトロシル化修飾を受け、活性化される。これまでの研究からSNO化反応は、時間的・空間的に緻密な制御を受けたシグナル伝達系として生体に必須であることが知られてきた。NOそのものは、酸化され生理活性を失う。しかし、SNO化反応はNOを安定化するのみならず、可逆的な反応性からNOとしての生理活性も維持することができる。そこで、このSNO化反応に着目しNOの細胞膜通過機序を解明することを目指した。

2. 研究の目的

本研究は、一酸化窒素(NO)が細胞膜を通過するメカニズムを明らかにし、NOによる細胞間情報伝達系がどのように制御されているのかを理解することを目的とした。さらにNOシグナルを人為的に制御するための方法論、シグナル伝達系の破綻に伴い生じる病態の解明にまで踏み込んだ研究を実施することを目的とした。これらの成果は、細胞間NOシグナルの乱れにより生じる病態へ治療戦略を提供するシーズともなり、基礎研究の域を越えて社会への還元を目指した発展的な研究を行なうことも目的とした。

本研究課題において特徴的なのは、長年のNO研究における命題である「NOがいかにして細胞膜を越えるのか」に対して、SNO化という新たな機序を取り入れることにより解明していくことである。さらに、これまでなされてきたNO産生細胞におけるNOシグナルの研究ではなく、NO非産生細胞における外来性NOによるシグナル伝達とその制御について検討することである。

細胞内において自由に拡散すると考えられてきたNOが、シグナルとしての特異性を発揮するためには、局所における濃度と持続時間の制御が重要である。哺乳類細胞におけるNO代謝とシグナル制御に関する報告はまだ数少ない。とりわけ、SNO化分子の代謝

制御系とその細胞間シグナル伝達経路における役割については、これまで報告されたことはなかった。

以上の学問的背景を踏まえて、本研究課題では、SNO化分子への変換を着眼点とした細胞間NOシグナルの伝達機構の解明と、その制御系を明らかにすることを目的とした。さらに、NOシグナルは生体に必須のシグナルである観点から、細胞間のNOシグナルが破綻すると、病態形成につながると仮定した。そこで、NOシグナルの調節機構に着目し、その破綻が引き起こす病態を見出し、治療戦略の提供へ研究を発展させることも目標とした。

3. 研究の方法

研究内容を以下の3部に分け、複合的に研究を実施した。

(1) NOが細胞膜を通過し、隣接する細胞のシグナル伝達に及ぼす機構の解析(細胞間)

細胞から産生されたNOが、隣接するNO非産生細胞内の情報伝達系に与える影響を遺伝子発現・SNO化タンパク質の解析から明らかにする。また、細胞膜を通過し隣接細胞へNOが伝播する機構を、*in vitro*で検討を行なう。

(2) 細胞内におけるSNO化シグナルの制御をオルガネラ単位で解析(細胞内)

細胞内でのタンパク質合成に関与する小胞体に着目する。小胞体はストレス受容体としての機能を細胞内で有しているため、過剰なNOシグナルが発生した場合の標的オルガネラになることが考えられる。既存のSNO代謝酵素であるS-ニトロシル化グルタチオン還元酵素(GSNOR)のノックアウトマウスは、細胞内におけるSNOシグナルが破綻した個体として用いられてきた。そこで、GSNORノックアウトマウスから得られた組織において過剰にSNO化が引き起こされている小胞体タンパク質を同定することから、SNO化ストレスの制御と疾患の関係に付いて検討する基本データを得ることとした。

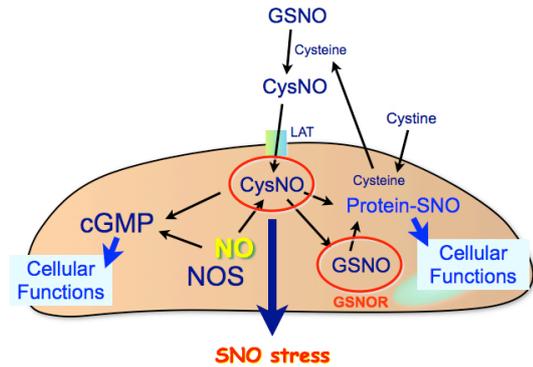
(3) ニトロソ化シグナル伝達の破綻と病態についての解析

ニトロソ化シグナルが様々な生理的シグナルの伝達において重要であることは、これまで数多く示されてきたが、病態特異的なNOシグナル伝達の変化についての研究は、端緒に付いたばかりである。そこで、(1),(2)の検討を実施し、得られた結果から新たな病態との関わりについて解析を進めていくこととした。

4. 研究成果

(1)細胞間の SNO 化シグナル伝達制御系

NO の隣接細胞へ対する伝播は、これまで血管系をモデルとして検討されてきた。血管内皮細胞で産生された NO は、血管平滑筋細胞内でグアニル酸シクラーゼ (GC) をニトロシル化することにより活性化し、cGMP 産生を促進する。ニトロシル化反応は NO 分子により引き起こされると考えられてきたが、SNO 化合物との間で NO 分子を移動させる NO 転位反応によっても生じることが明らかにされてきた。そのため、血管平滑筋細胞における GC のニトロシル化反応も SNO 化合物により引き起こされる。そこで、NO の代わりに NO 活性を伝搬する分子として SNO 化合物に着目した。さらに低分子量化合物に限定すると、細胞内において恒常的に存在することが知られている分子は、SNO 化グルタチオン (GSNO) と SNO 化システイン (CysNO) の 2 種類に限定される。一方、細胞膜の内外 2 方向への通過性を具備している分子は、CysNO のみである。そこで、CysNO の細胞膜通過性に着目した。細胞膜の透過性を時空間的に測定するために、細胞外に添加した SNO 化合物が細胞内へ導入される速度と量を計測することから、細胞膜の通過効率を検討した。細胞内へ取り込まれた微量の SNO 量は、Cu⁺/Cys/Chemiluminescence-NO 法を用いることにより定量的な測定が可能となった。その結果、細胞内における SNO の蓄積は、CysNO が GSNO に比較して 10-15 倍程度多くなった。さらに、細胞外液 (培養液) の組成を調整することにより、アミノ酸トランスポーター、主に中性アミノ酸トランスポーター (LAT) を介して CysNO は細胞内へ組み込まれていることが明らかになった。しかし、GSNO は LAT を通過しないにもかかわらず、GSNO を細胞外に添加すると細胞内で、SNO の蓄積が認められる。これは、GSNO が細胞外で Cysteine と反応し CysNO を形成することにより LAT を通過し細胞内へ SNO を導入することが原因であった。実際、細胞外培養液から Cysteine と Cystine を除くと、細胞内での SNO 蓄積は無視出来る程度まで減少した。これまで、細胞外からの SNO を介した NO の導入には、細胞膜表面に存在する PDI (Protein Disulfide Isomerase) などの酵素が関与することが報告されていたが、最も効率よく細胞外から細胞内へ SNO を導入することができる機構は、アミノ酸トランスポーターを用いた本経路であることが明らかとなった (Nitric Oxide 2011)。さらに、本研究の成果により、SNO の細胞外からの流入に関する時間的な解析が初めて行なわれ、これまで経験的に理解されてきた細胞外に加えられた SNO 化合物の細胞内への流入速度を定量的に明らかにした。海外での学会発



表においても、CysNO と GSNO の違いを理論的に理解することができたなどの評価を、NO 研究に直接携わっている多くの研究者から得た (Gordon Research Conference 2011)。

細胞外に負荷された一定量の SNO により形成される細胞内 SNO 量を各種培養細胞で比較したところ、細胞種により極めて大きな差が存在することが明らかになった。そこで、この感受性の違いを生み出す機構を明らかにするため、細胞内での CysNO 代謝機構を検討した。CysNO は細胞質タンパク質により NADPH 依存性に分解され、その酵素活性には還元 SH 基が関与していること、また既に機能解析が進んでいる GSNO 還元酵素 (GSNOR) の GSNO 分解活性と同等の CysNO 分解活性を有していることが明らかになった。これまで CysNO 分解に関与していることが知られてきた各種酵素に対する阻害薬を用い、本活性がそれらの酵素によるものとは異なることが確認された。酵素の同定を目指し、CysNO 消去活性を指標とした培養細胞からのタンパク質精製と、各種細胞間での遺伝子発現の違いを DNA チップにより比較検討する方法を併用し解析を行った。その結果として見出された CysNO 代謝酵素は、細胞質に存在し、膜を通過して細胞内へ侵入した CysNO を代謝するのに適していることも明らかになった。すなわち、特定のオルガネラを守るための酵素ではなく、細胞外から伝播してきた CysNO が過剰に作用し、病態形成に関わる様な SNO ストレスを生じさせることを防ぐ機構を形成する酵素系であると考えられた。実際、高濃度の CysNO を用いて培養細胞を処理すると、アクチンフィラメントの脱重合などが引き起こされ細胞形態を保つことができなくなる。この反応は、CysNO により容易に引き起こされるのに対して、GSNO では生じない。しかし、GSNO とともに Cysteine が存在すると、CysNO を添加した場合と同様の細胞形態の変化が生じることから、細胞膜を越えて移入した SNO ストレスの良い評価系である。この系を用いた検討からも、CysNO 代謝酵素活性が CysNO 由来ストレスを軽減していることが明らかになった。この CysNO 代謝酵素が NADPH を用いた還元反応を行なって

いることは容易に推測できるが、反応産物の同定などを行い、化学反応式を詳細に明らかにするところまでは至らなかった。

CysNO 代謝酵素の酵素学的な検討から、過剰に流入した SNO シグナルを減弱させるが、生理的な弱い SNO シグナルに対しては反応が弱い特徴を有する。すなわち CysNO シグナルに対する整流機構を形成している酵素であるともいえるであろう。

次に、標的細胞に到達した SNO シグナルの標的分子について検討を進めた。これまで、標的細胞に到達した NO が cGMP 産生量の制御に関わり、PKG などを介したシグナル伝達に関与していることは知られてきた。一方、SNO の量的な違いにより同じ血管平滑筋細胞の反応性が異なることは知られてきたが、その違いを生み出す機構については明らかではなかった。生体内での NO 産生は、炎症性反応などにより惹起される誘導型 NO 合成酵素 (iNOS) に由来する大量の NO 産生と、血管内皮細胞などに由来 (eNOS) する恒常的な低濃度の生理的 NO 産生に分類される。血管系においても、血管平滑筋細胞が炎症反応性に iNOS を発現したり、炎症性サイトカインに反応したマクロファージなどが侵入し大量の NO を放出する場合などがある。そのため、血管平滑筋細胞は、生理的条件下においては血管内皮細胞由来の NO が供給されているのに対して、炎症時などには iNOS 由来の大量の NO に曝されることになる。では、この NO 暴露量の違いは、血管平滑筋細胞に対してどのような影響を与えているのだろうか。これまでは、内皮細胞由来の NO が平滑筋細胞において cGMP 産生量を増大させシグナル活性を変化させることのみが着目されてきた。そこで、新たに開発した血管内皮細胞と血管平滑筋細胞を用いた血管腔様の立体培養システムと SNO 供給により過剰な NO 産生を引き起こした場合で平滑筋細胞内の遺伝子発現がどのように変化するかを DNA チップを用いて検討した。すると、SNO 化タンパク質から NO を除去する脱 SNO 化経路の形成に関与していることを報告 (JBC 2009;284(52):36160-36166) したチオレドキシシン結合タンパク質 (TxnIP) の遺伝子発現が、血管平滑筋細胞に作用している SNO 濃度に相関して二相性に変化することが明らかになった。TxnIP タンパク質発現も mRNA レベルに迅速に追従していることから、SNO ストレスのセンサー機構として作用している可能性が考えられた。TxnIP は酸化ストレス刺激を受けると、複合体を形成しているチオレドキシシンと解離することによりチオレドキシシンを細胞内に供給し抗酸化能力を高めることが知られている。そこで、SNO ストレスを加え TxnIP タンパク質が減少すると並行してチオレドキシシン由来の

抗酸化酵素活性が向上するかペルオキシレドキシシンに着目して検討をおこなった。SNO ストレスを加えると、TxnIP タンパク量が減少した後、反応性に過酸化水素に対する抵抗性が向上することが示された。一方、内皮細胞由来の生理的な濃度の NO が血管平滑筋細胞に供給された状態では、TxnIP の発現量が有意に高く維持されていた。これは、TxnIP とチオレドキシシン複合体の形成を介して、細胞内にチオレドキシシンをより多く維持していることを示す。そのため、チオレドキシシンを介した抗酸化能をいつでも発揮できるように準備した状態 (いわゆる preconditioning 状態) を内在性の NO が構築していることが示唆された。

(2)小胞体におけるニトロソ化ストレス制御

GSNO 還元酵素 (GSNOR) は細胞内における SNO プールである GSNO 量を規定する最も重要な酵素として知られている。GSNO 活性の変化は、気管支喘息の病態との関与も示されており、GSNOR 阻害薬を気管支喘息の治療薬として用いる臨床治験が現在進行中である。GSNOR 活性を失ったノックアウトマウスでは、炎症性に誘導された iNOS 由来の NO により過剰な GSNO が産生され、SNO ストレスを生じる。中でも肝がんの自然発症は特徴的であり、SNO ストレスと病態形成のモデルとしても注目されている。そこで GSNOR ノックアウトマウスの肝臓における SNO 化タンパク質の発現をプロテオミクス的手法を用いて 2 Dimensional Fluorescence Difference Gel Electrophoresis (2D-DIGE) 法にて検討した。GSNOR ノックアウトマウスでは、小胞体に局在するストレスタンパク質の発現が変動していることが明らかになり、SNO ストレスにより生じた小胞体ストレスが発がんに結びついている可能性を示唆した (Proteomics. 12, 2024-35, 2012)。本研究は、米国 UCSF の L. Liu 博士らとの国際共同研究として実施した。さらに、SNO 化の関連疾患として検討されてきた神経変性疾患の一つであるパーキンソン病をモデルとして用いた。ミトコンドリア呼吸鎖阻害剤はマウスにパーキンソン病様の症状を発症させるが、SNO 化タンパク質の変化がどのように生じるかについては明らかではなかった。そこで、SNO 化タンパク質を精製するビオチン置換法の変法である SNO-RAC 法をモデルマウス脳組織に適用し、プロテオミクス解析を実施した。この方法により、ミトコンドリア呼吸鎖阻害剤により S-ニトロシル化が変化しているタンパク質を複数同定することに成功した (Proteome Sci. 10:74, 2013)。

(3)SNO 化シグナル伝達の破綻と病態

ノックアウトマウスなどを用いた検討から、過剰な SNO ストレスは敗血症、パーキンソン病などの神経変性疾患、気管支喘息、2型糖尿病など多くの疾患に関与していることが示されてきた。しかし、細胞間の NO 伝達制御と疾患の関係性については、明らかではなかった。ヒト病態との関わりを明らかにすることを目的として、腸管出血性大腸菌感染症(EHEC)をモデルとした生体における感染防御系として、マクロファージなどの貪食細胞による感染細菌の殺菌作用は極めて重要であり、活性酸素がその中核的な役割を果たしていることが知られている。たとえば慢性肉芽腫症は活性酸素産生不良により発症する。宿主細胞は NO を大量産生し感染細菌を殺菌しようとするのに対して、細菌側は NO を消去して生き延びようとする。細菌側の NO 消去能が宿主の NO 産生能を上回ると、宿主側の殺菌作用が働かず感染防御系は破綻する。これまで、細菌の NO 消去系はフラビン含有ヘモグロビンである HMP が担っていることが知られてきた。しかし、HMP は酸素依存性に NO を消去するため、下部腸管などの酸素分圧が極めて低い無酸素状態に近い環境においては、NO 消去能を有効に示すことができないことが予想される。無酸素状態における NO 消去能を示す酵素として NO 還元酵素 (NOR) が知られてきたが、その NO 消去能は HMP に比較して低く、病態との関連性が検討されたことはなかった。腸管出血性大腸菌 (EHEC) 感染症は、大規模な食中毒を発生させ、時には溶血性腎症 (HUS) などの重篤な病態を生じさせることが知られている。しかし、感染規模の大小と重症度が相関しないことも知られており、その機序を解明することは、重症感染症化する EHEC かどうかを判別し、感染早期からの治療手段の選択に利用することができ、重篤化を予防する有効な治療手段になることが期待出来る。研究の結果、EHEC が有する NOR には遺伝子欠損を有する型と野生型が存在し、無酸素状態では野生型の NOR を有する菌株が高い NO 耐性を示すことを明らかにした。さらに NO 耐性を示す株は、より高い毒素産生能 (STX2) を有していた。すなわち、野生型 NOR を有する EHEC は有酸素条件下では HMP による NO 耐性を他の株と同様に示すものの、下部腸管などの無酸素条件に近い環境下では、貪食細胞などによる殺菌作用に対して強い抵抗性を示し、高い毒素産生能を示す。そのため、溶血性腎症などを発症し重篤化を引き起こしやすくなることが示唆された。さらに、これまでの EHEC 感染例で高い重症化率が報告された株の遺伝子配列を解析したところ、いずれも NOR 野生株であることが判明した。この NOR 遺伝子の型から EHEC 感染の重症化を的確に診断し、

早期から積極的に治療を実施することにより、救命効果を高めることが可能になると考えられた (Mol Microbiol 査読有 (2012) 85:492-512)。この研究成果は、多くの新聞報道等でとりあげられ、社会的にも高い注目を受けた。

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 24 件)

1. Shimizu T, Tsutsuki H, Matsumoto A, Nakaya H, Noda M. The nitric oxide reductase of enterohemorrhagic *Escherichia coli* plays an important role for the survival within macrophages. Mol Microbiol 査読有 (2012) 85:492-512. DOI: 10.1111/j.1365-2958.2012.08122.x
2. Komatsubara A. T., Asano T., Tsumoto H., Shimizu K., Nishiuchi T., Yoshizumi M., Ozawa K. Proteomic analysis of S-nitrosylation induced by 1-methyl-4-phenylpyridinium (MPP+). Proteome Sci. 査読有 (2012)10:74-80. DOI: 10.1186/1477-5956-10-74
3. Ozawa K., Tsumoto H., Wei W., Tang C. H., Komatsubara A. T., Kawafune H., Shimizu K., Liu L., Tsujimoto G. Proteomic analysis of the role of S-nitrosoglutathione reductase in lipopolysaccharide-challenged mice. Proteomics 査読有 (2012)12:2024-2035. DOI: 10.1002/pmic.201100666
4. Matsumoto A., Gow A. Membrane transfer of S-nitrosothiols. Nitric Oxide 査読有 (2011) 25:102-107. DOI: 10.1016/j.niox.2011.02.006
5. Forrester M. T., Seth D., Hausladen A., Eylar C. E., Foster M. W., Matsumoto A., Benhar M., Marshall H. E., Stamler J. S. Thioredoxin-interacting protein (Txnip) is a feedback regulator of S-nitrosylation. Journal of Biological Chemistry 査読有 (2009) 284(52):36160-36166. DOI: 10.1074/jbc.M109.057729

[学会発表] (計 54 件)

1. 松本明郎 一酸化窒素(NO)による腸管出血性大腸菌の感染制御と重症化機序 第86回日本薬理学会年会 (2013) 3月23日 福岡
2. 小澤健太郎 一酸化窒素によるパーキン

- ソン病関連タンパク質の制御 第 86 回日本薬理学会年会 (2013) 3 月 22 日 福岡
3. 松本明郎 ガス状分子によるシグナル伝達制御:NO による S-ニトロシル化修飾 第 3 回分子状水素医学シンポジウム (2013) 2 月 9 日 東京
 4. Matsumoto A., Endo H., Matsumoto A., Nakaya H. Redox sensitive regulation of thioredoxin interacting protein (TxnIP) gene expressions in mouse vascular smooth muscle cells. 7th International Conference on the Biology, Chemistry and Therapeutic Application of Nitric Oxide (2012) 7 月 24 日 Edinburgh, 英国
 5. 松本明郎 活性酸素によるシグナル伝達制御 第 84 回日本生化学会大会 (2011) 9 月 2 4 日 京都 (フォーラムオーガナイザ)
 6. 松本明郎 活性酸素によるシグナル伝達制御 九州大学生体防御医学研究所共同利用研究集会「活性酸素によるシグナル伝達制御の新展開」(2011) 7 月 2 2 日 博多 (主催者)
 7. Matsumoto A Membrane Transfer of S-nitrosothiols The 6th International Symposium on Receptor Mechanisms, Signal Transduction and Drug Effects - Development of Novel Therapy to Specific Disease in organ (2011) 4 月 1 日 京都
 8. Matsumoto A. Membrane Transfer of S-nitrosothiols Gordon Research Conference on Nitric Oxide (2011) 2 月 1 4 日 Ventura (米国)
 9. Matsumoto A. Intracellular S-nitrosothiol (SNO) formation by extracellular NO sources The 6th International Conference on the Biology, Chemistry, and Therapeutic Applications of Nitric Oxide (2010) 6 月 1 6 日 京都
 10. Ozawa K. Identification of S-nitrosylated proteins induced by MPTP. The 6th International Conference on the Biology, Chemistry, and Therapeutic Applications of Nitric Oxide (2010) 6 月 1 6 日 京都
 11. 松本明郎 NO/活性酸素シグナルの新展開 New perspectives in NO/ROS signaling system 第 83 回日本薬理学会年会 (2010) 3 月 1 6 日 大阪 シンポジウムオーガナイザ

[図書] (計 5 件)

1. 松本明郎 羊土社 一酸化窒素由来ストレスの制御とシグナル機構の維持 実験

- 医学増刊号 活性酸素・ガス状分子による恒常性制御と疾患 2012, 218 (57-63)
2. 松本明郎 秀潤社 SNO 化制御の破綻と疾患 細胞工学 活性酸素シグナル制御とレドックスホメオスタシス 2012, 139 (171-172)
 3. 松本明郎 羊土社 SNO 化修飾によるシグナル伝達の新展開 実験医学増刊号 活性酸素シグナルと酸化ストレス 2009, 242 (56-62)

[その他]

報道関連情報

2012 年 6 月 2 7-2 8 日

- (1) 朝日新聞夕刊一面「O157 に「猛毒型」千葉大チーム、識別方法も解明」
- (2) フジテレビニュース「O157」に猛毒型が存在 千葉大学研究グループが発見」
- (3) NHK テレビおはよう日本「病原性大腸菌の毒性検査法開発」
- (4) 毎日新聞「O157 の重症化 NO 還元酵素が要因」
- (5) 共同通信「O157, 酵素あれば重症化」

ホームページ等

千葉大学 医学研究院 薬理学 (F2)

<http://www.m.chiba-u.ac.jp/class/pharmacology/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松本 明郎 (MATSUMOTO AKIO)

千葉大学・大学院医学研究院・准教授

研究者番号: 60437308

(2) 研究分担者

小澤 健太郎 (OZAWA KENTARO)

奈良県立医科大学・医学部・講師

研究者番号: 80507393

(3) 連携研究者

松本 紋子 (MATSUMOTO AYAKO)

東邦大学・理学部生物学科・講師

研究者番号: 60444519

(4) 研究協力者

清水 健 (SHIMIZU TAKESHI)

千葉大学・大学院医学研究院・准教授

研究者番号: 70312840

遠藤 愛実 (ENDO HIDEMI)

千葉大学・大学院医学研究院・博士前期課程

中谷 晴昭 (NAKAYA HARUAKI)

千葉大学・大学院医学研究院・教授

研究者番号: 60113594