

平成 30 年 5 月 23 日現在

機関番号：82611

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26460352

研究課題名(和文) 硫化水素由来ポリサルファイドによるTRPA1チャネル活性化機構の解明

研究課題名(英文) Elucidation of the activation mechanism of TRPA1 channel by hydrogen sulfide-derived polysulfide

研究代表者

木村 由佳 (Kimura, Yuka)

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・神経研究所・科研費研究員

研究者番号：60425692

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：申請者らは世界で初めて硫化水素(H₂S)とポリサルファイド(H₂S_n, n = 2)が内在性シグナル分子であることを報告した。本研究ではH₂S_nによるtransient receptor potential ankyrin1(TRPA1)チャネルの活性化機構を検討した。H₂S_nはTRPA1のシステイン残基を過酸化してジスルフィド結合を形成させて、構造変化を誘発してチャネルを活性化すること、H₂S_nは3-メルカプトピルビン酸硫黄転移酵素(3MST)により産生されることが、生成したH₂S_nは細胞内抗酸化物質システインとGSHと反応して、酸化還元調節物質Cys-SSHやGSSHを産生すること等を報告した。

研究成果の概要(英文)：We demonstrated that hydrogen sulfide(H₂S) and polysulfide (H₂S_n, n = 2) are endogenous signaling molecules. In the present study, we have elucidated the mechanism of activation of transient receptor potential ankyrin1 (TRPA1) channels; 1) Sulfhydration of cysteine residues in TRPA1 by H₂S_n and the subsequent formation of a disulfide bond, induce conformational change to activate the channels, 2) H₂S_n is produced by 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase, 3) H₂S_n react with cysteine and glutathione to produce Cys-SSH and GSSH, potential regulators of cellular redox state.

研究分野：神経科学、薬理学

キーワード：ポリサルファイド 硫化水素 TRPA1 3-メルカプトピルビン酸イオウ転移酵素 シグナル分子 メルカプトピルビン酸 脳 レドックス調節

1. 研究開始当初の背景

(1) 1989年及び1990年にヒト、ウシ、ラットの脳に硫化水素(H_2S)が存在することが報告され、 H_2S が生理機能を持つことが予想された(Kimura, *Antioxid. Red. Signal.* 12, 1111-1123, 2010)。

(2) 本研究室では、世界で初めて H_2S の生産酵素の存在、生理機能を発見し報告した。1996年には哺乳類の脳で cystathionine-synthase (CBS)が H_2S を生産し、海馬長期増強(LTP)の誘導を促進する神経伝達修飾物質として働くこと(Abe & Kimura, *J. Neurosci.* 16, 1066-1071, 1996)、翌年には、第2の生産酵素 cystathionine-lyase (CSE)が胸部大動脈で H_2S を生産し、一酸化窒素(NO)との相乗効果で血管弛緩を起こす平滑筋弛緩因子として機能することを提案した(Hosoki et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 237, 527-531, 1997)。

(3) このようなシグナル分子としての役割に加え、毒ガスとしての印象が強く、それまで見逃されていた細胞保護因子としての働き、即ち H_2S が酸化ストレスから神経細胞を保護する機能を申請者らが発見した(Kimura & Kimura, *FASEB J.* 18, 1165-1167, 2004)。この発見は、Emory UniversityのDavid Leferとの共同研究による、虚血再還流障害からの心筋保護作用の解明につながった(Elrod et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 104, 11560-11565, 2007)。その後、肝臓、肺、腎臓等の多くの臓器で保護作用が明らかとなった。

(4) H_2S による細胞保護のメカニズムとして、申請者らは H_2S による内因性抗酸化物質グルタチオンの増加による抗酸化活性の増強を報告したが(Kimura & Kimura, *FASEB J.* 18, 1165-1167, 2004)、これ以外にもNF- κ B制御による抗アポトーシス効果及び、小胞体ストレス応答の調節などが報告されている(Sen et al., *Mol. Cell* 45, 13-24, 2012; Krishnan et al., *Sci. Sig.* 4:ra86, 2011)。 H_2S がバクテリアで抗生物質抵抗性を制御していることも報告され、細胞保護作用が哺乳類のみならずバクテリアでも認められる、種を超えたユニバーサルな防御機構であると認識されるようになった(*Science* 334, 986-990, 2011)。

(5) H_2S 研究における申請者らの大きな貢献として、 H_2S 合成酵素CBS、CSEに加えて、第3の酵素3-mercaptopyruvate sulfur-transferase (3MST)も世界に先駆けて発表したことを追記しておきたい(Abe & Kimura, 1996; Hosoki et al., 1997; Shibuya et al., *Antioxid. Red. Signal.* 11, 703-714, 2009)。

(6) 最近申請者らは、D-amino acid oxidase (DAO)と3MSTを介するD-cysteineからの H_2S 合成経路を発見した(Shibuya et al., *Nature Commun.* 4:1366, 2013)。この経路は脳と腎臓に局在し、腎臓ではL-cysteineの80倍の効率で H_2S を合成し、L-cysteineよりも効果的に腎臓を虚血再還流障害から保護する。この効果は腎疾患や腎移植への応用が期待されており(Transplantation: Hydrogen sulfide reduces warm Renal ischemic injury. Razzak, *Nature Review Urology* 9, 670, 2012)、国際特許出願済である(PCT/JP2013/004428)「D-システインを有効成分として含有する硫化水素産生誘導剤」。

(7) 申請者らは H_2S がグリア調節因子として働くことも報告した。アストロサイトでは H_2S により細胞内カルシウム濃度が上昇し、それが近隣細胞に伝播する(Nagai et al., *FASEB J.* 18, 557-9, 2004)。ところが、 H_2S が酸化されてできるポリサルファイド H_2S_n ($n=3\sim 7$)は H_2S よりも300倍以上強力にアストロサイトのtransient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) channelを活性化し、細胞内カルシウム濃度を上昇させることを発見した。マウス脳でのポリサルファイドの存在も確認しこの現象がin vivoで起こりうることも報告した(Kimura et al., *FASEB J.* 27, 2451-2457, 2013)。この後phosphoinositide-3-kinase (PI3K)-Aktパスイヌイ抑制剤として働くlipid phosphatase and tensin homolog (PTEN)が、腫瘍抑制活性をもち、ポリサルファイドがこのPTENの働きを制御していることが報告された(Greiner et al., *Antioxid. Redox Signal.* 19, 1749-65, 2013)。

2. 研究の目的

(1) ポリサルファイド感受性分子TRPA1チャネルの活性化機構を解明する。

3. 研究の方法

(1) 申請者らは、 H_2S が酸化されてできるポリサルファイドがアストロサイトのTRPA1チャネルを活性化し、細胞内 Ca^{2+} 濃度上昇を誘起することを発見した(Kimura et al., *FASEB J.* 2013)。本研究ではポリサルファイドによるTRPA1活性化メカニズムを解明する。TRPA1のアミノ末端のシステイン残基は様々な刺激性物質に対して感受性を示す。このシステイン残基はポリサルファイドの良い標的で、これを過硫化して活性化する可能性が高い。そこでこのシステインをセリンなどの他のアミノ酸に置換した変異体を作成し、アストロサイトやHEK293細胞等に過剰発現させて、ポリサルファイド誘発性 Ca^{2+} 応答がどう変わるかを検討する。過硫化によりチャネルの活性化は、還元剤D T Tによる過硫化除去により解消すると予想されるので、これについても検討を行う。HPLCによる検討から、脳内に

内在性のポリサルファイドが存在することが分かっている(Kimura et al., FASEB J. 2013)、脳各部サンプルを HPLC で解析し脳内での局在について検討する。

4. 研究成果

(1) 申請者らはポリサルファイド(H_2S_n)が脳に存在し、 H_2S が誘発すると考えられてきた生物作用を、 H_2S よりもずっと強力に引き起こすことを報告したが(Kimura et al., 2013)、 n 数がいくつの H_2S_n が生物活性を發揮するか、 H_2S_n の産生酵素についてはわかっていなかった。本研究ではポリサルファイドが 3-mercaptopyruvate (3MP) を基質として、3-mercaptopyruvate sulfurtransferase (3MST) から合成されることを明らかにした(明治薬科大学との共同研究、Kimura et al., 2015)。即ち、バクテリアで生成した精製 3MST および、3MST を発現した培養細胞に 3MP をかけると、 H_2S_2 や H_2S_3 が合成されることを示した。これらポリサルファイドは野生型マウス脳では産生されるが、3MST ノックアウトマウスでは産生されないことから、3MST がポリサルファイド合成を担うことを示した。また 3MST の活性中心や活性に関わるアミノ酸の変異体を作成して検討したところ、3MST の活性中心変異体でポリサルファイド合成能が消失し、3MST がポリサルファイド合成能をもつことを示唆した。また蛍光プローブを用いて産生された H_2S_3 が細胞質に存在することを示した。この成果は科学新聞に掲載された。

(2) 申請者らは、 H_2S による血管平滑筋弛緩作用が一酸化窒素(NO)によって増強されることから、 H_2S と NO との間には相乗効果があることを 1997 年に世界で初めて報告したが(Hosoki et al., 2017)、そのメカニズムはよくわかっていなかった。本研究では H_2S と NO からポリサルファイドが産生することで相乗効果が生まれることを明らかにした(明治薬科大学との LC-MS/MS を使った共同研究)。 H_2S と NO の相互作用により、この他 HNO や HSSNO ができるとの報告がある。 H_2S と NO の産物及び H_2S_n は TRPA1 を活性化し、シアン及び還元剤で不活性化されるのに対して、HNO はシアンで不活性化されない、HSSNO は還元剤で不活性化されないことから、 H_2S_n が活性を持つ産物であることを示した(Miyamoto et al., 2017)。本研究では、東大薬学部との共同研究で開発したポリサルファイド特異的蛍光プローブを使用した(Takano et al., 2017)。

(3) cysteine persulfide(Cys-SSH) や glutathione persulfide(GSSH) は細胞内の酸化還元環境維持に寄与すると考えられているが、その合成経路はよくわかっていなかった。3MST ノックアウトマウスと LC-MS/MS を使った本研究により、3MST によって 3MP から生合成された H_2S_2 や H_2S_3 などのポリサルファ

イドが cysteine や glutathione と反応して Cys-SSH や GSSH が産生することが明らかとなった(Kimura et al., 2017)。また、明治薬科大学との共同研究で脳内在性ポリサルファイドの同定及び定量にも成功した(Koike et al., 2017)。さらに、thiosulfate を基質とする 3MST からのポリサルファイドの合成を証明した(Nagahara et al., 2018)。これらの結果から 3MST により産生するポリサルファイドが、生体内物質と反応して新たな活性物質を産生するメカニズムがあることがわかった。

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 18 件)

Koike, S., Shibuya, N., Kimura, H., Ishii, K., Ogasawara, Y. Polysulfide promotes neuroblastoma cell differentiation by accelerating calcium influx. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 459, 488-492, 2015. DOI:10.1016/j.bbrc.2015.02.133.

Hatakeyama, Y., Takahashi, K., Tominaga, M., Kimura, H., Ohta, T. Polysulfide evokes acute pain through the activation of nociceptive TRPA1 in mouse sensory neurons. **Mol. Pain** 11:24, 2015. DOI: 10.1186/s12990-015-0023-4. Kimura, Y., Toyofuku, Y., Koike, S., Shibuya, N., Nagahara, N., Lefer, D., Ogasawara, Y., Kimura, H. Identification of H_2S_3 and H_2S produced by 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase in the brain. **Sci. Rep.** 5:14774, 2015.

DOI: 10.1038/srep14774.

Hanaoka, K., Sasakura, K., Suwanai, Y., Toma-Fukai, S., Shimamoto, K., Takano, Y., Shibuya, N., Terai, T., Komatsu, T., Ueno, T., Ogasawara, Y., Tsuchiya, Y., Watanabe, Y., Kimura, H., Wang, C., Uchiyama, M., Kojima, H., Okabe, T., Urano, Y., Shimizu, T., Nagano, T. Discovery and mechanistic characterization of selective inhibitors of H_2S -producing enzyme: 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase (3MST) targeting active-site cysteine persulfide. **Sci. Rep.** 7:40227, 2017. DOI: 10.1038/srep40227.

Takano, Y., Hanaoka, K., Shjimamoto, K., Miyamoto, R., Komatsu, T., Ueno, T., Terai, T., Kimura, H., Nagano, T., Urano, Y. Development of a reversible fluorescent probe for reactive sulfur species, sulfane sulfur, and its biological application. **Chem. Commun.**

53, 1064-1067, 2017.
DOI: 10.1039/c6cc08372b.
Miyamoto, R., Koike, S., Takano, Y., Shibuya, N., Kimura, Y., Hanaoka, K., Urano, Y., Ogasawara, Y., Kimura, H. Polysulfides (H₂S_n) produced from the interaction of hydrogen sulfide (H₂S) and nitric oxide (NO) activate TRPA1 channels. **Sci. Rep.** 7: 45995, 2017.
DOI: 10.1038/srep45995.
Kimura, Y., Koike, S., Shibuya, N., Lefer, D., Ogasawara, Y., Kimura, H. 3-Mercaptopyruvate sulfurtransferase produces potential redox regulators cysteine- and glutathione-persulfide (Cys-SSH and GSSH) together with signaling molecules H₂S₂, H₂S₃ and H₂S. **Sci. Rep.** 7: 10459, 2017.
DOI: 10.1038/s41598-017-11004-7.
Koike, S., Kawamura, K., Kimura, Y., Shibuya, N., Kimura, H., Ogasawara, Y. Analysis of endogenous H₂S and H₂S_n in mouse brain by high-performance liquid chromatography with fluorescence and tandem mass spectrometric detection. **Free Rad. Biol. Med.** 113, 355-362, 2017.
DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2017.10.346.
Nagahara, N., Koike, S., Nirasawa, T., Kimura, H., Ogasawara, Y. Alternative pathway of H₂S and polysulfides production from sulfurated catalytic-cysteine of reaction intermediates of 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 496, 648-653, 2018.
DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.01.056
Kimura, H. The physiological role of hydrogen sulfide and beyond. **Nitric Oxide** 41, 4-10, 2014.
DOI: 10.1016/j.niox.2014.01.002.
Kimura, H. Production and physiological effects of hydrogen sulfide. **Antioxid. Redox Signal.** 20, 783-793, 2014.
DOI: 10.1089/ars.2013.5309.
Kimura, H. Hydrogen sulfide and polysulfides as biological mediators. **Molecules** 19, 16146-16157, 2014. DOI: 10.3390/molecules191016146.
Kimura, H. Signaling of hydrogen sulfide and polysulfides. **Antioxid. Redox Signal.** 22, 347-349, 2015. DOI: 10.1089/ars.2014.6082.
Kimura, H. Signaling molecules: Hydrogen sulfide and polysulfide. **Antioxid. Redox Signal.** 22, 362-376, 2015. DOI: 10.1089/ars.2014.5869.
Kimura, H. H₂S2014 in Kyoto: The 3rd International Conference on H₂S in Biology and Medicine. **Nitric Oxide** 46,

1-6, 2015. DOI: 10.1016/j.niox.2014.10.001.
Kimura, H. Hydrogen sulfide and polysulfides as signaling molecules. **Proc. Jpn. Acad., Ser. B** 91, 131-159, 2015. DOI: 10.2183/pjab.91.131.
Kimura, H. Hydrogen polysulfide (H₂S_n) signaling along with hydrogen sulfide (H₂S) and nitric oxide (NO). **J. Neural Transm.** 123, 1235-1245, 2016. DOI: 10.1007/s00702-016-1600-z.
Kimura, H. Hydrogen sulfide and polysulfide signaling. **Antioxid. Redox Signal.** 27, 619-621, 2017. DOI: 10.1089/ars.2017.7076.

[学会発表](計 53 件)

国際学会 16 件

Kimura, H. Experimental Biology (EB) 2014, San Diego, USA, April 30, 2014.

招待講演

Kimura, H. International Symposium on: Hydrogen Sulfide and Nitric Oxide in Health and Disease. Naples, Italy, May 16, 2014. **招待講演**

Kimura, H. Third International Conference on Hydrogen Sulfide in Biology and Medicine, Kyoto, Japan, June 4, 2014. **大会長**

Kimura, H. A joint Meeting of 8th International Conference on the Biology, Chemistry and Therapeutic Application of Nitric Oxide and 6th International Meeting on the Role of Nitrite and Nitrate in Physiology, Pathophysiology, and Therapeutics. Cleveland, USA, June 16, 2014. **招待講演**

Kimura, H. 17th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (WCP2014), Cape Town, South Africa, July 17, 2014. **招待講演**

Kimura, H. PInternational Symposium. Gasotransmitters: Physiology and pathophysiology. Kazan, Russia, September 23, 2014. **招待講演**

Shibuya, N., Koike, S., Tanaka, M., Ishigami-Yuasa, M., Kimura, Y., Ogasawara, Y., Fukui, K., Nagahara, N., Kimura, H.: Third International Conference on Hydrogen Sulfide in Biology and Medicine, Kyoto Japan, 6.4, 2014.

Kimura, Y., Mikami, Y., Osumi, K., Tsugane, M., Oka, J., Kimura, H.: Third International Conference on Hydrogen Sulfide in Biology and Medicine, Kyoto Japan, 6.4, 2014

Koike, S., Ogasawara, Y., Shibuya, N., Ishii, K., Kimura, H.: Third International Conference on Hydrogen

Sulfide in Biology and Medicine, Kyoto Japan, 6.4, 2014

Ogasawara, Y., Koike, S., Shibuya, N., Ishii, K., Kimura, H.: B Third International Conference on Hydrogen Sulfide in Biology and Medicine, Kyoto Japan, 6.4, 2014

Kimura, H. (Invited Speaker) 3rd European Conference on the Biology of Hydrogen Sulfide (H₂S2015).Athens, May 4, 2015.

Kimura, H. (Invited Speaker) 14th International Congress on Amino Acids, Peptides and Proteins. Vienna, August 7th, 2015.

Kimura, H. A Symposium on Pharmacology of Gaseous Mediators. Pharmacological Society of Singapore and Department of Pharmacology Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Health System, Singapore. **Plenary Lecture**, Singapore, April 18, 2016.

Kimura, H. (招待講演)Annual Meeting of the Society for Free Radical Research Europe. Budapest, Hungary, June 9, 2016.

Kimura, H. (招待講演)4th International Conference on Hydrogen Sulfide in Biology and Medicine. Naples, Italy. June 4, 2016.

Kimura, H. (招待講演)9th International Conference on the Biology, Chemistry, and Therapeutic Applications of Nitric Oxide.. Sendai, Japan, May 21, 2016.

国内学会 37 件

木村英雄 第 6 8 回日本栄養・食糧学会大会 札幌 May 31, 2014. **招待講演。**

木村英雄 第 1 8 回アミノ酸セミナー:基礎と臨床を結ぶ会 東京 July 4, 2014. **招待講演。**

木村英雄, 三上義礼、渋谷典広、木村由佳、小笠原裕樹、永原則之、山田雅弘 第 3 7 回日本神経科学大会 横浜 Sep. 11, 2014.

渋谷典広、小池伸、田中真紀子、湯浅(石上)磨里、木村由佳、小笠原裕樹、福井清、永原則之、木村英雄 第 3 7 回日本神経科学大会 横浜 Sep. 11, 2014.

Kimura, Y., Mikami, Y., Osumi, K., Tsugane, M., Oka, J., Kimura, H. 第 8 7 回日本生化学会大会 京都 Oct. 16, 2014.

Kimura, H., Shibuya, N., Mikami, Y., Kimura, Y., Ogasawara, Y., Nagahara, N., Oka, J., Koike, S. 第 8 7 回日本生化学会大会 京都 Oct. 18, 2014.

渋谷典広、小池伸、田中真紀子、湯浅(石上)磨里、木村由佳、小笠原裕樹、福井清、永原則之、木村英雄 第 8 7 回日本生化学

会大会 京都 Oct. 18, 2014.

Kimura, H. 第 8 8 回日本薬理学会年会 シンポジウム 名古屋 March 19, 2015.

木村由佳、三上義礼、大隅貴美子、津金麻実子、岡淳一郎、木村英雄 第 8 8 回日本薬理学会年会 名古屋 March 19, 2015.

渋谷典広、小池伸、湯浅(石上)磨里、田中真紀子、木村由佳、小笠原裕樹、福井清、木村英雄 第 8 8 回日本薬理学会年会 名古屋 March 19, 2015.

島本一史、花岡健二郎、土屋幸弘、渡邊泰男、渋谷典広、木村英雄、岡部隆義、長野哲雄、浦野泰照 日本ケミカルバイオロジー学会第 9 回年会, 大阪, 6.11, 2014.

島本一史、花岡健二郎、土屋幸弘、渡邊泰男、渋谷典広、木村英雄、岡部隆義、長野哲雄、浦野泰照 第 32 回メディシナルケミストリーシンポジウム, 神戸, 11.26, 2014.

木村英雄、シンポジウム 硫化水素(H₂S)とポリサルファイド(H₂S_n)のシグナル分子としての機能 オーガナイザー:木村英雄、永原則之 BMB2015 神戸、12.1. 2015.

木村英雄、シンポジウム シグナル分子としての硫化水素とポリサルファイド。オーガナイザー:木村英雄。第 8 9 回日本薬理学会年会 横浜、3.9. 2016.

木村英雄、シンポジウム バイオメディエーター硫化水素とポリサルファイド オーガナイザー:木村英雄 第 1 5 回日本 NO 学会学術集会 大阪、6.26. 2015.

Kimura, H., Kimura, Y., Shibuya, N., Toyofuku, Y., Oka, J-I, Ogasawara, Y., Koike, S., Tsugane, M. 第 38 回日本神経科学大会、神戸、7 月 28 日、2015 .

Kimura, Y., Mikami, Y., Osumi, K., Tsugane, M., Oka, J-I, Kimura, H. 第 38 回日本神経科学大会、神戸、7 月 28 日、2015 .

Shibuya, N., Koike, S., Tanaka, M., Ishigami-Yuasa, M., Kimura, Y., Ogasawara, Y., Fukui, K., Nagahara, N., Kimura, H. 第 38 回日本神経科学大会、神戸、7 月 28 日、2015 .

渋谷典広、小池伸、田中真紀子、湯浅磨里、木村由佳、小笠原裕樹、福井清、永原則之、木村英雄 BMB2015 神戸、12.4. 2015. (口頭発表)

渋谷典広、小池伸、田中真紀子、湯浅磨里、木村由佳、小笠原裕樹、福井清、永原則之、木村英雄、BMB2015 神戸、12.3. 2015. (ポスター 発表)

⑲ 小池伸、渋谷典広、木村英雄、鈴木俊宏、小笠原裕樹、BMB2015 神戸、12.3. 2015.

⑳ 木村由佳、三上義礼、大隅貴美子、津金麻実子、岡淳一郎、豊福優希子、小池伸、渋谷典広、永原則之、小笠原裕樹、木村英雄、BMB2015 神戸、12.1. 2015.

㉑ 渋谷典広、小池伸、田中真紀子、湯浅磨

- 里、木村由佳、小笠原裕樹、福井清、永原則之、木村英雄、第89回日本薬理学会年会 横浜、3.11、2016.
- ②④ 木村由佳、豊福優希子、小池伸、渋谷典広、永原則之、David Lefer、小笠原裕樹、木村英雄、第89回日本薬理学会年会 横浜、3.11、2016.
- ②⑤ 木村英雄 教育セミナー 「シグナル分子：硫化水素(H₂S)とポリサルファイド(H₂S_n)」 第90回日本薬理学会年会 長崎 March 15, 2017.
- ②⑥ 木村英雄 教育講演「ガスによる脳疾患の治療の可能性」脳と硫化水素 第20回日本医療ガス学会学術大会・総会 秋田 October 15, 2016.
- ②⑦ 木村由佳、豊福優希子、小池伸、渋谷典広、永原則之、David Lefer、小笠原裕樹、木村英雄、第90回日本薬理学会年会 長崎、March 16, 2017.
- ②⑧ 木村英雄、木村由佳、小池伸、豊福優希子、渋谷典広、小笠原裕樹、永原則之、第89回日本生化学会大会 仙台、September 25, 2016. (口頭及びポスター発表)
- ②⑨ Kimura, Y., Toyofuku, Y., Koike, S., Shibuya, N., Nagahara, N., Lefer, D., Ogasawara, Y., Kimura, H. 第89回日本生化学会大会 仙台、September 25, 2016. (口頭及びポスター発表)
- ③⑩ 渋谷典広、小池伸、田中真紀子、湯浅(石上)磨里、木村由佳、小笠原裕樹、福井清、永原則之、木村英雄。第89回日本生化学会大会 仙台、September 27, 2016.
- ③⑪ Kimura, H., Kimura, Y., Toyofuku, Y., Shibuya, N., Koike, S., Ogasawara, Y., Nagahara, N., Lefer, D., Mikami, Y., Oka, J., 第39回日本神経科学大会 横浜 July 20, 2016.
- ③⑫ Kimura, Y., Toyofuku, Y., Koike, S., Shibuya, N., Nagahara, N., Lefer, D., Ogasawara, Y., Kimura, H. 第39回日本神経科学大会 横浜 July 20, 2016.
- ③⑬ Shibuya, N., Koike, S., Tanaka, M., Yuasa, M., Kimura, Y., Ogasawara, Y., Fukui, K., Nagahara, N., Kimura, H. 第39回日本神経科学大会 横浜 July 20, 2016.
- ③⑭ 木村由佳、豊福優希子、小池伸、渋谷典広、永原則之、David Lefer、宮本亮、小笠原裕樹、木村英雄、ConBio2017 神戸 December 7, 2017. (口頭及びポスター発表)
- ③⑮ 木村英雄、宮本亮、小池伸、渋谷典広、木村由佳、小笠原裕樹、高野陽子、花岡健二郎、浦野泰照、永原則之、ConBio2017 神戸 December 6, 2017.
- 36 渋谷典広、小池伸、宮本亮、湯浅磨里、田中真紀子、木村由佳、高野陽子、花岡健二郎、永原則之、福井清、浦野泰照、小笠原裕樹、木村英雄: ConBio2017

神戸 December 6, 2017. (口頭及びポスター発表)

- 37 宮本亮、小池伸、高野陽子、渋谷典広、木村由佳、花岡健二郎、浦野泰照、小笠原裕樹、木村英雄、ConBio2017 神戸 December 6, 2017.

〔図書〕(計1件)

Kimura, H. Physiological roles of hydrogen sulfide and polysulfides. In **Chemistry, Biochemistry and pharmacology of Hydrogen Sulfide**. Ed by Moore P.K. and Whiteman M. Pp 61-84, 2015, Springer Cham Heidelberg New York Dordrecht London. DOI 10.1007/978-3-319-18144-8_3.

〔その他〕

ホームページ等

<https://www.amed.go.jp/news/seika/jyusho/20160725.html>

https://www.amed.go.jp/news/release_20170905-03.html

<https://www.amed.go.jp/seika/jusyolist.html>

https://www.amed.go.jp/news/seika/2016_index.html

<https://www.ncnp.go.jp/press/release.html?no=342>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

木村 由佳 (KIMURA Yuka)

国立精神・神経医療研究センター・研究員
研究者番号: 60425692

(3) 連携研究者

木村 英雄 (KIMURA Hideo)

国立精神・神経医療研究センター・研究員
研究者番号: 30321889