様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

平成 ３０ 年　 ５ 月 ２９ 日現在

機関番号：１１３０１
研究種目：若手研究(B)
研究期間：2015～2017
課題番号：１５Ｋ２０８７６

研究課題名（和文）活性イオウ分子種と8-ニトロ-cGMPによる新規酸化ストレス応答機構

研究課題名（英文）Novel oxidative stress response mechanism by reactive sulfur species and 8-nitro-cGMP

研究代表者
井田　智章（Tomoaki, Ida）

東北大学・医学系研究科・助教

研究者番号：７０５７０４０６

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　3,000,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、システインパースルフィドなどの活性イオウ分子種と8-ニトロ-cGMPによる新規酸化ストレス応答機構の解明に向けて解析を行った。活性イオウ分子種特異的高感度検出システムを構築し、活性イオウ分子種の生成動態解析を行った結果、8-ニトロ-cGMPと活性イオウ分子種によるクロストークが酸化ストレス応答に重要な役割を担っていることが示された。また、翻訳に共役した新規システインポリスルフィド生成系を発見し、このシステインポリスルフィド生成系がタンパク質ポリスルフィド化やタンパク質機能にも重要な役割を果たしていることを明らかにした。

研究成果の概要（英文）：We investigated novel oxidative stress response mechanism by 8-nitro-cGMP and reactive sulfur species such as cysteine persulfide. We developed a quantitative method, i.e, sulfur omics analysis, for determination of the level of cysteine persulfides/polysulfides and protein polysulfidation using liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) and iodoacetamide-based derivative. Using this technique, it was found that reactive sulfur species play an important role in oxidative stress response, via crosstalk with 8-nitro-cGMP. We also found a new cysteine persulfide producing system in cells, which is originally known as a master enzyme for protein translation, and elucidated its pivotal roles in protein polysulfidation and protein function.

研究分野：分析科学

キーワード：活性イオウ分子種　8-ニトロ-cGMP　システインパースルフィド　酸化ストレス　質量分析

１．研究開始当初の背景

生体内で過剰に生成される活性酸素種（ROS）や一酸化窒素（NO）は酸化ストレスをもたらし、様々な疾患に関わることが知られている。研究代表者らのグループは、ROS と NO に依存して生体内で生成する 8-ニトロ-cGMP が、タンパク質中のシステイン残基に cGMP 構造を付加するユニークな新規タンパク質翻訳後修飾（S-グアニル化）を介して、酸化ストレス適応応答に関わることを明らかにした（Nature Chem. Biol. 2007, J Biol. Chem. 2010, Nature Chem. Biol. 2012）。さらに、8-ニトロ-cGMP シグナルの制御機構を探索する中で、シスタチオニン β-シンターゼ（CBS）やシスタチオニン γ-リアーゼ（CSE）が 8-ニトロ-cGMP から 8-SH-cGMP への代謝に関わることを見いだした(Nature Chem. Biol. 2012)。それらの研究の中で、研究代表者らは、安定同位体希釈法と質量分析装置(LC-MS/MS)を用いた 8-ニトロ-cGMP の定量法の確立に携わり、世界に先駆けて、その生体内濃度を明らかにした。さらに、アルキル化剤 monobromobimane（MBB）を用いたチオール基含有化合物の LC-MS/MS による同時解析システムを開発し、CSE と CBS がシスチンを基質にシステインパースルフィドなどの活性システインポリスルフィドを効率よく生成することを明らかにし、生体内活性システインポリスルフィドが 8-ニトロ-cGMP を代謝する本態であることを示した（PNAS. 2014）。

活性システインポリスルフィドは、チオール基に過剰にイオウ原子が付加（過イオウ化）した化合物であり、生体内ではシステインパースルフィドからのイオウ転移により、グルタチオンやタンパク質システイン残基などがポリスルフィド化されている。活性システインポリスルフィドは、強力な抗酸化能（過酸化水素消去活性や細胞保護作用）を有することが明らかとなり、これらのことから、活性システインポリスルフィドは生体内における重要な新規レドックス制御因子であると考えられる。また、システインポリスルフィドと各種アルキル化剤との反応性を調べるなかで、MBB はシステインポリスルフィドと付加体を作るだけでなくシステインポリスルフィドの一部を分解すること、および、ヨードアセトアミドは、MBB に比べ安定なポリスルフィド付加体を形成することを予備的に見いだした。したがって、ヨードアセトアミド誘導体を用いた新規システインポリスルフィド定量法を開発することにより、より高精度な動態解析と活性システインポリスルフィドの生理機能解析が可能になると考えられる。

２．研究の目的

生体内での活性Cysポリスルフィドと8-ニトロ-cGMPのクロストークを介した新規酸化ストレス応答機構を明らかにするために、新規高精度活性システインポリスルフィド定量解析システムの構築し、細胞内ポリスルフィド生成に及ぼす酸化ストレスの影響とS-グアニル化の連関の解析、さらにタンパク質システインポリスルフィド化の生理機能の解明を目的にした。

３．研究の方法

（１）生体内システインポリスルフィドの高精度な定量を行うため、従来の MBB の代わりに、ヨードアセトアミド誘導体 β-(4-hydroxyphenyl) ethyl iodoacetamide（HPE-IAM）をシステインポリスルフィド補足剤として用いる新規システインポリスルフィド定量解析システムを構築した。具体的には、化学的に反応性が高く、不安定な生体内ポリスルフィド構造を安定化するために各種親電子性アルキル化剤を検討し、比較的ポリスルフィド構造の分解が少ない HPE-IAM を用いてアルキル化することで安定化させた。検出には液体クロマトグラフィー-質量分析計（LC-ESI-MS/MS）を用いた高感度・高特異的検出システムを構築した。さらに、各種活性イオウ分子種を定量的に解析するために、システインポリスルフィド、グルタチオンポリスルフィドをはじめとした各種ポリスルフィド 40 種類以上の安定同位体標識標準標品を合成・精製し、これら標準標品の測定シグナルをもとにした安定同位体希釈法を構築した。本定量的・特異的解析システムを用いて、組換え CBS と CSE によるシステインパースルフィド生成能について酵素速度論的解析を行った。また、in vitro、in vivo における活性イオウ分子種生成動態を定量的に解析した。

（２）システインポリスルフィド定量解析システムを応用し、タンパク質のポリスルフィド化システイン残基の同定、システインポリスルフィド価数（付加したイオウの数）の定量的解析システムを構築した。具体的には、タンパク質を HPE-IAM によりアルキル化し、安定化させた後、プロナーゼ処理によりアミノ酸レベルに消化し、LC-ESI-MS/MS を用いた上記検出システムにより定量的にタンパク質ポリスルフィド化レベルを解析した。さらに、ポリスルフィド化システイン残基の同定、価数を同定するために、ヨードアセトアミドによりアルキル化した後、トリプシン消化し、LC-Q-TOF-MS を用いて解析した。さらにタンパク質のポリスルフィド化を簡便に解析する方法として、PEG-maleimide-labeling gel shift assay (PMSA)法を用いて、各種組換えタンパク質、細胞内タンパク質のポリスルフィド化レベルを解析した。

（３）活性イオウ分子種を特異的に検出する蛍光プローブ（SSP2 および SSP4）を用いた細胞内活性イオウ分子種の蛍光イメージング解析法を用いて、細胞内ポリスルフィド動態解析を可視化した。

（４）ポリスルフィド化タンパク質と 8-ニトロ-cGMP による S-グアニル化、さらにポリ S-グアニル化を解析するために、抗 S-グアニル化タンパク質抗体を用いたウェスタンブロット解析を行った。また、8-ニトロ-cGMP、さらに 8-ニトロ-cGMP と活性イオウ分子とのの代謝産物である 8-SH-cGMP の細胞内生成動態を解析するために、抗 8-ニトロ-cGMP、抗 8-SH-cGMP 抗体を用いた細胞蛍光免疫染色を行った。

４．研究成果

（１）高感度・高特異的 LC-ESI-MS/MS とポリスルフィド構造の分解が比較的少ない HPE-IAM を用いた活性システインポリスルフィド安定化、安定同位体標識標準標品を用いたポリスルフィド化合物の検出・定量システムを確立し、生体試料中や in vitro における各種ポリスルフィド化合物の高感度で精緻な定量解析が可能となった。この解析システムを用いることにより、培養細胞や各種組織の各種ポリスルフィドが高いレベルで存在することが示された (Nature Communications, 2017)。また CSE、CBS による活性システインポリスルフィド生成能について酵素速度論的解析を行った結果、CSE はシスチンを基質に高いシステインポリスルフィド生成能を有することが示された (Nature Communications, 2017)。

（２）タンパク質ポリスルフィド化レベルを解析することを目的に LC-ESI-MSM/MS と LC-Q-TOF を用いた検出システムの構築に成功した。本解析システムにより、様々な組換えタンパク質の６割以上のシステイン残基が高度にポリスルフィド化されていることが示された。この結果は PMSA を用いたタンパク質ポリスルフィド化レベル検出結果と相関があり、両解析システムの有用性が示された。さらにタンパク質ポリスルフィド化は特定のシステイン残基に起こり、酵素活性などのタンパク質機能や構造維持に重要な役割を果たしていることが示唆された (Biochemical and biophysical research communications. 2017, Nature Communications, 2017)。

（３）酸化ストレスにおける 8-ニトロ-cGMP と活性イオウ分子の動態解析を検討するために、酸化ストレスを惹起させることが知られているメチル水銀を細胞に処理し、活性イオウ分子種の動態変動を LC-ESI-MS/MS や活性イオウ分子種特異的蛍光プローブを用いたイメージング解析を行った。その結果、メチル水銀曝露による酸化ストレスにより、生体内の活性イオウ分子種の生成レベルが減少することが示された。一方、8-ニトロ-cGMP やその代謝化合物である 8-SH-cGMP の生成動態を LC-ESI-MS/MS や細胞蛍光免疫染色により検討した結果、メチル水銀曝露による酸化ストレスによって、8-ニトロ-cGMP の生体内生成レベルの増加と 8-SH-cGMP の減少が明らかになった (Chemical research in toxicology. 2017)。

（４）各種質量分析装置や PMSA 法を用いてタンパク質ポリスルフィド化レベルを解析した結果より、非常に高いレベルでポリスルフィド化が形成されていることが明らかとなった。そこで、8-ニトロ-cGMP とポリスルフィド化タンパク質とのポリ S-グアニル化を検出することを目的に、タンパク質に 8-ニトロ-cGMP を処理し、抗 8-ニトロ-cGMP 抗体を用いたウェスタンブロット解析をおこなった。その結果、8-ニトロ-cGMP 処理により検出されたバンドが、還元剤処理により消失することが示された。これはポリスルフィド構造が還元剤により還元されことを示し、ポリスルフィド化タンパク質と 8-ニトロ-cGMP によるポリ S-グアニル化の存在を示唆した。

（５）非常に高いレベルでタンパク質のポリスルフィド化レベルが形成されていることから、我々は翻訳に注目してタンパク質ポリスルフィド化機構を探索するなかで、CBS および CSE 以外の全く新しい生体内活性イオウ分子種産生系としてタンパク質翻訳と共役したシステイニル-tRNA 合成酵素（CARS）にシステイパースルフィド生成を明らかにした。CARS はシステインを基質にシステインパースルフィドを産生し、これを tRNA に取込むことによりタンパク質ポリスルフィド化に主要な役割を果たしていることが示された。さらに CRISPR/Cas9 システムによりミトコンドリアに局在する CARS2 をノックアウトした細胞やマウスにおける活性イオウ分子種生成レベルを解析した結果、生体内のシステインパースルフィドのほとんどを生成している主要な酵素であることが示された Nature Communications, 2017)。

以上より、生体内で産生されるシステインポリスルフィドに代表される活性イオウ分子種は、そのほとんどが CARS により産生されることが示された。また、活性イオウ分子種は、生体内親電子性シグナル伝達物質である 8-ニトロ-cGMP とのクロストーク・連関を介して、酸化ストレスを制御していることが示唆された。さらにタンパク質システインポリスルフィド化がタンパク質の機能に重要な役割を果たしていることが示された。また、本研究課題により構築した活性イオウ分子種特異的定量的解析システムを応用することで、最近、ヒト疾患におけるポリスルフィドレベルの変動（Scientific reports. 2017, Thorax. 2017）もわかってきており、本研究の成果や構築した解析システムは、酸化ストレスに関連した各種疾患の予防・治療法開発の基盤となることが期待される。

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）

1. Saito H, Godo S, Sato S, Ito A, Ikumi Y, Tanaka S, <u>Ida T</u>, Fujii S, Akaike T, Shimokawa H. Important Role of endothelial caveolin-1 in the protective role of endothelium-dependent hyperpolarization against nitric oxide-mediated nitrative stress in microcirculation in mice. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**. 2018, 71, 113-126. 査読有
2. Heppner DE, Hristova M, <u>Ida T</u>, Mijuskovic A, Dustin CM, Bogdandi V, Fukuto JM, Dick TP, Nagy P, Li J, Akaike T, van der Vliet A. Cysteine perthiosulfenic acid (Cys-SSOH): A novel intermediate in thiol-based redox signaling? **Redox biology**. 2018, 14, 379-385. 査読有
3. Masuda K, Tsutsuki H, Kasamatsu S, <u>Ida T</u>, Takata T, Sugiura K, Nishida M, Watanabe Y, Sawa T, Akaike T, Ihara H. Involvement of nitric oxide/reactive oxygen species signaling via 8-nitro-cGMP formation in 1-methyl-4-phenylpyridinium ion-induced neurotoxicity in PC12 cells and rat cerebellar granule neurons. **Biochemical and biophysical research communications**. 2018, 495, 2165-2170. 査読有
4. Akaike T, <u>Ida T</u>, Wei FY, Nishida M, Kumagai Y, Alam MM, Ihara H, Sawa T, Matsunaga T, Kasamatsu S, Nishimura A, Morita M, Tomizawa K, Nishimura A, Watanabe S, Inaba K, Shima H, Tanuma N, Jung M, Fujii S, Watanabe Y, Ohmuraya M, Nagy P, Feelisch M, Fukuto JM, Motohashi H. Cysteinyl-tRNA synthetase governs cysteine polysulfidation and mitochondrial bioenergetics. **Nature communications**. 2017, 8, 1177. 査読有
5. Ihara H, Kasamatsu S, Kitamura A, Nishimura A, Tsutsuki H, <u>Ida T</u>, Ishizaki K, Toyama T, Yoshida E, Abdul Hamid H, Jung M, Matsunaga T, Fujii S, Sawa T, Nishida M, Kumagai Y, Akaike T. Exposure to electrophiles impairs reactive persulfide-dependent redox signaling in neuronal cells. **Chemical research in toxicology**. 2017, 30, 1673-1684.査読有
6. Hoshino M, Kaneko K, Miyamoto Y, Yoshimura K, Suzuki D, Akaike T, Sawa T, <u>Ida T</u>, Fujii S, Ihara H, Tanaka J, Tsukuura R, Chikazu D, Mishima K, Baba K, Kamijo R. 8-Nitro-cGMP promotes bone growth through expansion of growth plate cartilage. **Free Radical Biology and Medicine**. 2017, 110, 63-71. 査読有
7. Numakura T, Sugiura H, Akaike T, <u>Ida T</u>, Fujii S, Koarai A, Yamada M, Onodera K, Hashimoto Y, Tanaka R, Sato K, Shishikura Y, Hirano T, Yanagisawa S, Fujino N, Okazaki T, Tamada T, Hoshikawa Y, Okada Y, Ichinose M. Production of reactive persulfide species in chronic obstructive pulmonary disease. **Thorax**. 2017, 72, 1074-1083. 査読有
8. Ihara H, Kitamura A, Kasamatsu S, <u>Ida T</u>, Yuki Kakihana Y, Tsutsuki H, Sawa T, Watanabe Y, Akaike T. Superoxide generation from nNOS splice variants and its potential involvement in redox signal regulation. **Biochemical Journal**. 2017, 474. 1149-1162. 査読有
9. Ahmed KA, Zhang T, Ono K, Tsutsuki H, <u>Ida T</u>, Akashi S, Miyata K, Oike Y, Akaike T, Sawa T. Synthesis and characterization of 8-nitroguanosine 3′, 5′-cyclic monophosphorothioate Rp-isomer as a potent inhibitor of protein kinase G1α. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**. 2017, 40, 365-374.査読有
10. Kunikata H, <u>Ida T</u>, Sato K, Aizawa N, Sawa T, Tawarayama H, Murayama N, Fujii S, Akaike T, Nakazawa T. Metabolomic profiling of reactive persulfides and polysulfides in the aqueous and vitreous humors. **Scientific reports**. 2017, 7, 41984. 査読有
11. Jung M, Kasamatsu S, Matsunaga T, Akashi S, Ono K, Nishimura A, Morita M, Hamid HA, Fujii S, Kitamura H, Sawa T, <u>Ida T</u>, Motohashi H, Akaike T. Protein polysulfidation-dependent persulfide dioxygenase activity of ethylmalonic encephalopathy protein 1. **Biochemical and biophysical research communications**. 2017, 480, 180-186. 査読有
12. Tsutsuki H, Jung M, Zhang T, Ono K, <u>Ida T</u>, Kunieda K, Ihara H, Akaike T, Sawa T. Endogenous occurrence of protein S-guanylation in Escherichia coli: target identification and genetic regulation. **Biochemical and biophysical research communications**. 2016, 478, 7-11. 査読有
13. Fujii S, Sawa T, Nishida M, Ihara H, <u>Ida T</u>, Motohashi H, Akaike T. Redox signaling regulated by an electrophilic cyclic nucleotide and reactive cysteine

persulfides. **Archives of biochemistry and biophysics**. 2016, 595, 140-146. 査読有

14. Akashi S, Ahmed KA, Sawa T, Ono K, Tsutsuki H, Burgoyne JR, Ida T, Horio E, Prysyazhna O, Oike Y, Rahaman MM, Eaton P, Fujii S, Akaike T. Persistent activation of cGMP-dependent protein kinase by a nitrated cyclic nucleotide via site specific protein S-guanylation. **Biochemistry**. 2016, 55, 751-761. 査読有
15. Marutani E, Yamada M, Ida T, Tokuda K, Ikeda K, Kai S, Shirozu K, Hayashida K, Kosugi S, Hanaoka K, Kaneki M, Akaike T, Ichinose F. Thiosulfate mediates cytoprotective effects of hydrogen sulfide against neuronal ischemia. **Journal of the American Heart Association**. 2015, 4, e002125. 査読有
16. Kunieda K, Tsutsuki H, Ida T, Kishimoto Y, Kasamatsu S, Sawa T, Goshima N, Itakura M, Takahashi M, Akaike T, Ihara H. 8-Nitro-cGMP enhances SNARE complex formation through S-guanylation of Cys90 in SNAP25. **ACS chemical neuroscience**. 2015, 6, 1715-1725. 査読有
17. Nakano S, Ishii I, Shinmura K, Tamaki K, Hishiki T, Akahoshi N, Ida T, Nakanishi T, Kamata S, Kumagai Y, Akaike T, Fukuda K, Sano M, Suematsu M. Hyperhomocysteinemia abrogates fasting-induced cardioprotection against ischemia/reperfusion by limiting bioavailability of hydrogen sulfide anions. **Journal of Molecular Medicine**. 2015, 93, 879-889. 査読有
18. Shinkai Y, Abiko Y, Ida T, Miura T, Kakehashi H, Ishii I, Nishida M, Sawa T, Akaike T, Kumagai Y. Reactive sulfur species-mediated activation of the Keap1-Nrf2 pathway by 1, 2-naphthoquinone through sulfenic acids formation under oxidative stress. **Chemical research in toxicology**. 2015, 28, 838-847. 査読有

〔学会発表〕(計２３件)

1. 井田智章、守田匡伸、魏　研范、松永哲郎、西村　明、居原　秀、澤　智裕、藤井重元、熊谷嘉人、本橋ほづみ、赤池孝章. 活性イオウ分子種定量解析システムの開発と新しいシステインパースルフィド合成酵素の発見. 第17回分子予防環境医学研究会、2018年
2. 井田智章、赤池孝章. 活性イオウ・パースルフィド解析システムの開発と応用. ComBio2017、2017年
3. Tomoaki Ida, Hideshi Ihara, Masanobu Morita, Tomohiro Sawa, Peter Nagy, Martin Feelisch, Jon M. Fukuto, Hozumi Motohashi, Takaaki Akaike. Characterization of cysteinyl-tRNA synthetase for production of cysteine hydropersulfide. SfRBM2017(国際学会)、2017年
4. 井田智章、守田匡伸、魏　研范、松永哲郎、西村　明、Jun Minkyung、赤司壮一郎、居原　秀、澤　智裕、藤井重元、熊谷嘉人、富澤一仁、本橋ほづみ、赤池孝章. 新規システインパースルフィド合成酵素の同定と機能解析. 第70回日本酸化ストレス学会学術集会、2017年
5. 井田智章、守田匡伸、魏　研范、松永哲郎、西村　明、Jun Minkyung、赤司壮一郎、居原　秀、澤　智裕、藤井重元、熊谷嘉人、富澤一仁、本橋ほづみ、赤池孝章. 新しいシステインパースルフィド産生酵素の同定と機能解析. オルガネラ研究会２０１７、2017年
6. 井田智章、笠松真吾、Md. Morshedul Alam、守田匡伸、居原　秀、 西村　明、松永哲郎、藤井重元、本橋ほづみ、赤池孝章. アルコールデヒドロゲナーゼ 5 の酵素活性制御におけるタンパク質ポリスルフィド化の機能. 第17回日本NO学会学術集会、2017年
7. 井田智章、赤池孝章. 細菌から真核生物に至る主横断的新規システインパースルフィド合成酵素の発見. 第90回日本細菌学会総会（招待講演）、2017年
8. 井田智章、居原　秀、守田匡伸、笠松真吾、松永哲郎、Minkyung Jung、赤司壮一郎、西村　明、藤井重元、澤　智裕、赤池孝章. 大腸菌におけるシステインパースルフィド生成機構、第90回日本細菌学会総会、2017年
9. Tomoaki Ida, Shingo Kasamatsu, Hideshi Ihara, Takaaki. Environmental electrophile impairs reactive persulfide-dependent redox signaling in neurons. Gordon Research Conferences – 2017 Metting – Nitric Oxide (国際学会)、2017年
10. 井田智章、笠松真吾、居原秀、ヒシャム アブドル ハミル、チャジア グラモ アブドドゥラ、津々木博康、澤智裕、熊谷嘉人、本橋ほづみ、西田基宏、赤池孝章. 有機水銀低量曝露による細胞内システインパースルフィドの分解消耗と親電子シグナルの破綻. 第16回分子予防環境医学研究会、2017年
11. 井田智章、魏　研范、笠松真吾、守田匡伸、松永哲郎、居原　秀、富澤一仁、熊谷嘉人、澤　智裕、本橋ほづみ、赤池孝章. タンパク質ポリサルファ化の分子メカニズムの解明. 第89回日本生化学会大会、2016年
12. 井田智章、魏　研范、松永哲郎、西田基宏、

澤　智裕、西村明幸 、守田匡伸、笠松真吾、居原　秀、藤井重元、熊谷嘉人、本橋ほづみ、赤池孝章. 新しいシステインパースルフィド合成酵素の発見とパースルフィドによるミトコンドリア機能制御機構の解明. 第 69 回日本酸化ストレス学会学術集会、2016 年

13. 井田智章、赤池孝章. 活性イオウ分子種によるミトコンドリア機能制御. 第 69 回日本酸化ストレス学会学術集会(招待講演)、2016 年
14. 井田智章、魏　研范、居原　秀、守田匡伸、笠松真吾、松永哲郎、富澤一仁、澤　智裕、本橋ほづみ、赤池孝章. 翻訳共役型タンパク質ポリサルファ化分子機構、第 12 回レドックス・ライフイノベーション研究会、2016 年
15. 井田智章、魏　范研、富澤一仁、守田匡伸、居原　秀、松永哲郎、笠松真吾、澤　智裕、藤井重元、赤池孝章. システイン tRNA 合成酵素によるシステインパースルフィド生成とミトコンドリア機能制御. 第 27 回日本生体防御学会学術総会、2016 年
16. Tomoaki Ida, Hideshi Ihara, Fanyan Wei, Kazuhito Tomizawa, Shingo Kasamatsu, Tetsuro Matsunaga, Yoshito Kumagai, Tomohiro Sawa, Hozumi Motohashi, Takaaki Akaike . Translation-coupled protein polysulfuration, a unique biosynthesis pathway of cysteine persulfide . The 9th International Conference on the Biology, Chemistry, and Therapeutic Applications of Nitric Oxide（国際学会）、2016 年
17. 井田智章、松永哲郎、赤司壮一郎、ジョンミンギョン、津々木博康、藤井重元、居原　秀、澤　智裕、赤池孝章. 細菌の新しいシグナル伝達物質：8-ニトロ-cGMP の生成と機能解析. 第 89 回日本細菌学会総会、2016 年
18. Tomoaki Ida, Shingo Kasamatsu, Shigemoto Fujii, Hideshi Ihara, Tomohiro Sawa, Takaaki Akaike . Development of metabolome analysis for reactive sulfur species. The 2016 Oxygen Radicals Gordon Reseach Conference（国際学会）、2016 年
19. 井田智章、居原　秀、魏　研范、富澤一仁、長尾翌手可、鈴木　勉、熊谷嘉人、澤　智裕、笠松真吾、本橋ほづみ、赤池孝章. タンパク質ポリサルファ化の分子メカニズムの解明. 第 38 回日本分子生物学会年会、第 88 回日本生化学会大会合同大会、2015 年
20. 井田智章、笠松真吾、藤井重元、赤池孝章. 新規レドックス制御機構：活性システインパースルフィドとタンパク質 S-ポリチオーレーションによる生体防御. 平成 27 年度日本薬学会東北支部主催 第 14 回生物化学若手研究者セミナー(招待講演)、2015 年
21. 井田智章、居原　秀、澤　智裕、土屋幸弘、渡邊泰男、藤井重元、熊谷嘉人、本橋ほづみ、赤池孝章. 活性システインパースルフィドのメタボロミクスとプロテオミクス、第 68 回日本酸化ストレス学会学術集会、2015 年
22. 井田智章、居原　秀、澤　智裕、土屋幸弘、渡邊泰男、藤井重元、熊谷嘉人、本橋ほづみ、赤池孝章. 活性システインパースルフィドのメタボロミクスおよびプロテオーム解析、第 15 回日本 NO 学会学術集会、2015 年
23. 井田智章、居原　秀、澤　智裕、津々木博康、笠松真吾、松永哲郎、赤司壮一郎、有本博一、藤井重元、赤池孝章. 活性システインパースルフィドによる８−ニトロ c−cGMP 制御機構、第 26 回日本生体防御学会学術総会、2015 年

〔図書〕（計３件）

1. 井田智章、西村　明、守田匡伸. 実験医学増刊 レドックス疾患学. 羊土社、2018、274 ページ、pp.233-241
2. 井田智章、松永哲郎、藤井重元、澤　智裕、赤池孝章. 会活性イオウ含有分子の再発見とその生物活性. 日本薬理学雑誌、2016、319 ページ、pp.278-284
3. 井田智章、藤井重元、赤池孝章. RSS による抗酸化・レドックスシグナル制御. 細胞工学. 秀潤社、2015、440 ページ、pp. 354-357

〔産業財産権〕

○出願状況（計　0 件）

○取得状況（計　0 件）

〔その他〕

ホームページ等

東北大学大学院医学系研究科環境医学分野ホームページ

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

６．研究組織

(1)研究代表者

井田　智章（IDA TOMOAKI）

東北大学・医学系研究科・助教

研究者番号：７０５７０４０６