

令和 3 年 6 月 23 日現在

機関番号：25503

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K08331

研究課題名(和文) 硫化水素及びポリサルファイドの生理機能

研究課題名(英文) Physiological roles of hydrogen sulfide and polysulfide

研究代表者

木村 英雄 (KIMURA, HIDEO)

山陽小野田市立山口東京理科大学・薬学部・教授

研究者番号：30321889

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：3MSTは硫化水素(H₂S)とポリサルファイド(H₂Sn)とを生合成する。H₂Snは標的タンパクのcysteine残基を過硫化し、一方、H₂Sは、細胞内にある比率で存在する酸化されたcysteine残基、すなわちCys-SOHなどを過硫化(Cys-SSH)することにより過硫化されたcysteine残基、すなわち結合型イオウ量が増加する。3MST活性によってこれら過硫化されたタンパクが増加することを3MST-KOマウスを使って証明した。TRPチャネルの2つのシステイン残基がH₂Snによって過硫化され、活性化されることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで、硫化水素(H₂S)とポリサルファイド(H₂Sn)による標的タンパクの活性化機構についてはよくわかっていなかった。今回、これら分子の生合成酵素である3-メルカプトピルビン酸イオウ転移酵素(3MST)ノックアウトマウスを使い、標的分子としては、TRPA1チャネルに注目して、その活性機構を明らかにした。本チャネルは血圧調節や記憶に関わるチャネルで、本研究によって、H₂SやH₂Snを放出する分子の開発によって血圧や記憶の改善に寄与する薬物の創生が期待される。

研究成果の概要(英文)：3-Mercaptopyruvate sulfurtransferase (3MST) produces hydrogen sulfide (H₂S) and polysulfides (H₂Sn). H₂Sn S-sulfurates cysteine residues of the target proteins, while H₂S S-sulfurates the oxidized cysteine residues such as Cys-SOH to generate Cys-SSH. It correlates well with the increase in the amount of bound sulfane sulfur. We elucidated that 3MST increases S-sulfurated proteins, namely the levels of bound sulfane sulfur by using 3MST knockout mice. We also showed that the two cysteine residues of TRPA1 channels are S-sulfurated to activate the channels.

研究分野：シグナル分子としての硫化水素とポリサルファイド

キーワード：硫化水素 ポリサルファイド TRPA1チャネル 神経伝達調節 過硫化

1. 研究開始当初の背景

1989年に哺乳類脳に内在性 H_2S が発見され、 H_2S が生理的機能を持つことが予想された (Proc. Jpn. Acad., Ser. 2015)。申請者は脳では cystathionine β -synthase (CBS) が H_2S を合成し、記憶のシナプスモデルである海馬長期増強 (LTP) 誘導を促進することを発見し、神経伝達修飾物質であることを世界に先駆けて発表した (J. Neurosci. 1996)。翌 1997 年には、血管平滑筋などの平滑筋組織においては cystathionine γ -lyase (CSE) が H_2S を生合成し、平滑筋弛緩因子として働いていることを発見した。さらに、NO との相乗効果により、血管が強く弛緩されることを報告した (Biochem. Biophys. Res. Commun. 1997)。この発見は、 H_2S と NO とのクロストーク研究を拓いた。

このようなシグナル分子としての役割に加え、これまでは毒ガスとしての印象が強く、見逃されていた細胞保護因子としての働き、すなわち、 H_2S が酸化ストレスから神経細胞を保護する機能を発見した (FASEB J. 2004)。この発見は、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 (Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2007)。その後、 H_2S の医療応用が進んでいる (Nature Rev. Drug Discovery 2015)。

H_2S 研究における申請者らの貢献として、 H_2S 合成酵素 CBS、CSE に加えて、cysteine aminotransferase (CAT) と 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase (3MST) からなる生合成経路及び D-cysteine から H_2S を合成する、D-amino acid oxidase (DAO) と 3MST からなる経路を発見し世界に先駆けて発表したことが挙げられる (Antioxid. Red. Signal. 2009; Nature Commun. 2013)。D-cysteine を基質とする経路は脳と腎臓に局在しており、特に腎臓では L-cysteine に比べ 80 倍も効率よく H_2S を合成する。虚血再還流障害から腎臓を効果的に保護し、腎疾患や腎移植への応用が期待される。国際特許出願 (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」を行った。

申請者は、 H_2S より S 原子数の多いポリサルファイド H_2S_n ($n=2\sim 7$) が脳内に存在し、 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、新規シグナル分子として世界に先駆け報告した (FASEB J. 2013)。これに続いて、ポリサルファイドによる腫瘍抑制因子 lipid phosphatase and tensin homolog (PTEN) 活性制御や protein kinase G1 α を介した血圧制御が報告された。さらに、申請者は H_2S_3 (HSSSH) が脳における主要な H_2S_n であり、3MST によって生合成されることを発見した (Sci. Rep. 2015)。

2. 研究の目的

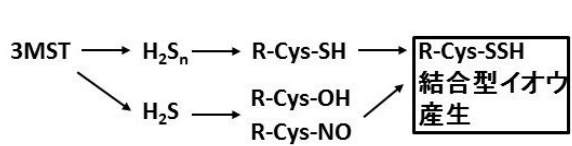
二十年前までは、毒ガスとしてしか認識されていなかった硫化水素 (H_2S) が生理活性物質として認知され、その生理機能研究と医療応用が進んでいる。本研究ではこの H_2S と最近申請者らが新規シグナル分子として発見した S 原子数が多いポリサルファイド (H_2S_n) について、1. H_2S 及び H_2S_n によるシグナル伝達機構について検討する。3MST は H_2S と H_2S_n とを生合成する。 H_2S_n は標的タンパクの cysteine 残基を過硫化し、一方、 H_2S は、細胞内にある比率で存在する酸化された cysteine 残基、すなわち Cys-SOH などを過硫化 (Cys-SSH) することにより過硫化された cysteine 残基、すなわち結合型イオウ量が増加する。3MST 活性によってこれら過硫化されたタンパクすなわち結合型イオウ量が増加することが予想される。このことを申請者が保有している 3MST ノックアウトを使って検討する。さらに、 H_2S_n の標的タンパクである TRPA1 チャネルの活性化の制御にかかわる 2 つの cysteine 残基について過硫化状態について調べる。2. H_2S と H_2S_n による血圧調節とその分子メカニズムを解明する。 H_2S 及び H_2S_n は、血管平滑筋を弛緩する作用を有する。そこで、この両者及びこれらを合成する 3MST の血圧制

御について 3MST ノックアウトマウスを使って検討し、分子メカニズムを明らかにする。H₂S の標的として K_{ATP} チャンネル、H₂S_n の標的として protein kinase G1α の可能性が指摘されており、これらを検討し、解明する。3 . H₂S と一酸化窒素 (NO) とのクロストークについて検討する。H₂S と NO とのクロストークメカニズムとして、H₂S と NO とが科学的に反応し、新たにできた化合物によって標的の活性化が起こる可能性が考えられる。H₂S と NO が反応した場合には、NOSSH、HNO、H₂S_n ができることが報告されている。これらを質量分析計により同定し、TRPA1 チャンネル活性化について検討し、どの分子種がクロストークによってできる生理活性物質であるかを明らかにする。4 . H₂S 及び H₂S_n 感受性蛍光プローブおよび生合成酵素阻害剤の開発を行う。H₂S や H₂S_n 合成酵素の阻害剤は特異性の低いものしかなく、これらを検知する蛍光プローブは内在性 H₂S や H₂S_n を検出するには感度に問題がある。そこで、東京大学薬学部との共同研究によって、特異性の高い阻害剤と感度の高い蛍光プローブの開発を行う。

3 . 研究の方法

H₂S と H₂S_n による標的タンパクの制御

各組織の結合型イオウ量を 3MST ノックアウトマウスと野生型マウスとの間で比較する。各組織ホモジネートに還元剤 DTT 存在下において、結合型イオウから H₂S を発生させガスクロマトグラフィーで測定する。以前、3MST を過剰発現した細胞では、コントロール細胞に比較して結合型イオウレベルが有意に高かった (Shibuya et al., 2009)。これは、3MST によって合成された H₂S や H₂S_n がタンパクを過酸化させた結果と考えられる。また、3MST の活性部位



247 番目の cysteine を serine に置換したミュータント 3MST では、H₂S の生合成もほとんどなく、このミュータントを過剰発現した細胞では、結合型イオウレベルがコントロールと変わらなかった。これらのことから各組織において、3MST ノックアウトマウスでは野生型マウスに比べ、結合型イオウレベルが低いことが予想される。組織ホモジネートを還元剤 DTT で処理することにより、結合型イオウから H₂S が放出され、これをガスクロで測定する。それぞれの組織について 3MST ノックアウトマウスと野生型マウスにおいて比較する。

H₂S 及び H₂S_n、その合成酵素 3MST による血圧制御

H₂S は血管を弛緩する作用を有し、その作用は NO との相乗効果によって増強される (Hosoki et al., 1997)。

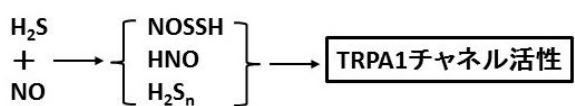


H₂S の血管弛緩作用は K_{ATP} チャンネルを活性化することによって報告されている。また、H₂S_n も血管を弛緩し H₂S_n は PKG1α を介していると考えられている。3MST は H₂S と H₂S_n 両者の生合成酵素であることから、3MST ノックアウトマウスでは血圧がコントロールマウスに比較して高いことが予想される。これについて検討を行う。実際には、マウスの尾から血圧を測定する。

6、7、8、9、10、11、12 及び 36 週まで測定し、性差の有無についても検討するため、オスとメスとについて測定を行う。

H₂S と NO とのクロストークメカニズム

申請者らの予備的な検討で、H₂S と NO との相乗効果は TRPA1 チャンネルの活性化でも顕著に観察されることを確認している。この相乗効果の可能性として、H₂S と NO とが科学的に反応し、

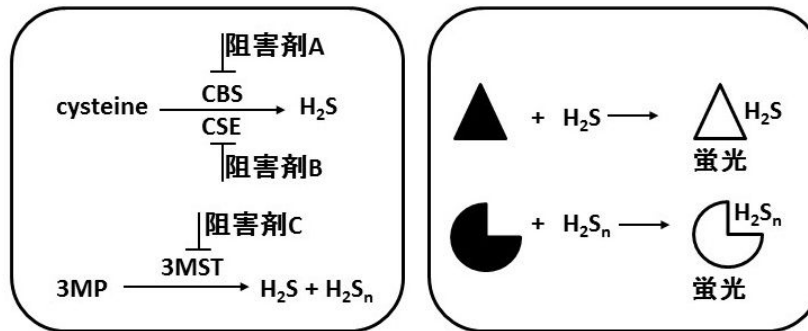


新たにできた化合物による作用である可能性が考えられる。そこで、H₂S と NO

が反応してできる分子種を質量分析計 (LC-MS/MS) により同定する。LC-MS/MS については、これまで同様に明治薬科大学分析化学の小笠原教授との共同研究ですすめる。できた分子種的作用を培養アストロサイトに発現している TRPA1 チャンネルの活性化をアッセイ系に使う。TRPA1 活性化に伴う Ca^{2+} の流入を Ca^{2+} イメージングにより検討し、どの分子種がクロストークによってできる生理活性物質であるかを明らかにする。

H₂S や H₂S_n 合成酵素の阻害剤と蛍光プローブの開発 (東大薬学部との共同研究)

H₂S や H₂S_n の生理機能を解析するためにはその生産酵素の特異的阻害剤が不可欠である。



東大薬学部の化合物ライブラリーから、H₂S や H₂S_n 生産酵素阻害剤として可能性のある化合物を構造活性相関により絞り込み、すでに確立してい

る酵素反応系の測定法にこれらの候補化合物を添加することにより、酵素反応の阻害効果を測定し、特異的阻害剤を選定する。

4. 研究成果

- (1) 東京大学薬学部との共同研究により、ポリサルファイド (H₂S_n) 特異的蛍光プローブと H₂S および H₂S_n 合成酵素である 3MST 阻害剤を開発した (発表論文 1, 2)。
- (2) H₂S と NO から H₂S_n が生成され、TRPA1 チャンネルを活性化することを発見した (同 3)。
- (3) H₂S_n が 3MST によって生成されることを示し、脳内在性 H₂S_n を定量した (同 4, 5, 6)。
- (4) H₂S および H₂S_n の酸化産物である亜硫酸が、神経細胞を酸化ストレスから保護することを見出した (同 7)。
- (5) 統合失調症では、3MST 及びその産物である H₂S と H₂S_n 量が上昇しており、チトクローム C オキシダーゼ阻害によるエネルギー産生阻害が起こっていることを示した (同 8)。
- (6) H₂S_n がグルコース依存性 ATP 産生阻害を ATP 依存性 K チャンネル活性化によって行っていることを示した (同 9)。
- (7) シグナル分子としての硫化水素とポリサルファイドについて、その生合成、シグナル伝達メカニズム、特に、神経伝達調節、細胞保護、ミトコンドリアにおけるエネルギー産生、およびこれらが破綻したときに起こる疾患、ダウン症、エチルマロン脳症、パーキンソン病、統合失調症について、これらシグナル分子の関与についてこれまでの研究を概説した (同 13, 15, 19)。
- (8) British Journal of Pharmacology の Editor として、原著 2 編と総説 5 編からなる 'Neurochemistry in Japan' の特集を組み Editorial を執筆した (同 14)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 17件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 6件）

| | |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名 1. Kimura Y, Shibuya N, Kimura, H | 4. 巻 176 |
| 2. 論文標題 Sulfite protects neurons from oxidative stress. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Br. J. Pharm. | 6. 最初と最後の頁 571-582 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bph.14373 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |
| 1. 著者名 Kimura H. | 4. 巻 126 |
| 2. 論文標題 Signaling by hydrogen sulfide (H ₂ S) and polysulfides (H ₂ Sn) in the central nervous system. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Neurochem Int. | 6. 最初と最後の頁 118-125 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuint.2019.01.027 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |
| 1. 著者名 Ide M, et al. Kimura H, Yoshikawa T. | 4. 巻 11(12) |
| 2. 論文標題 Excess hydrogen sulfide and polysulfides production underlies a schizophrenia pathophysiology. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 EMBO Mol Med. | 6. 最初と最後の頁 e10695. |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/emmm.201910695. | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |
| 1. 著者名 4. Shoji T, Hayashi M, Sumi C, Kusunoki M, Uba T, Matsuo Y, Kimura H, Hirota K | 4. 巻 9(1) |
| 2. 論文標題 Pharmacological polysulfide suppresses glucose-stimulated insulin secretion in an ATP-sensitive potassium channel-dependent manner. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Sci Rep. | 6. 最初と最後の頁 19377 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-55848-7. | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である） | 国際共著 - |

| | |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名 Kimura H. | 4. 巻 177 |
| 2. 論文標題 Signalling by hydrogen sulfide and polysulfides via protein S-sulfuration. | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Br J Pharm | 6. 最初と最後の頁 720-733 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bph.14579. | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 Nagahara, N., Koike, S., Nirasawa, T., Kimura, H., Ogasawara, Y. | 4. 巻 496 |
| 2. 論文標題 Alternative pathway of H ₂ S and polysulfides production from sulfurated catalytic-cysteine of reaction intermediates of 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase. | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Biochem. Biophys. Res. Commun. | 6. 最初と最後の頁 648 - 653 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2018.01.056. | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|---------------------|
| 1. 著者名 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. | 4. 巻 7 |
| 2. 論文標題 Discovery and mechanistic characterization of selective inhibitors of H ₂ S-producing enzyme: 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase (3MST) targeting active-site cysteine persulfide. | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 Sci. Rep. | 6. 最初と最後の頁 40227 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/srep40227. | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 Takano, Y., Hanaoka, K., Shjimamoto, K., Miyamoto, R., Komatsu, T., Ueno, T., Terai, T., Kimura, H., Nagano, T., Urano, Y. | 4. 巻 53 |
| 2. 論文標題 Development of a reversible fluorescent probe for reactive sulfur species, sulfane sulfur, and its biological application. | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 Chem. Commun. | 6. 最初と最後の頁 1064-1067 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/c6cc08372b | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|---------------------|
| 1. 著者名 Miyamoto, R., Koike, S., Takano, Y., Shibuya, N., Kimura, Y., Hanaoka, K., Urano, Y., Ogasawara, Y., Kimura, H. | 4. 巻 7 |
| 2. 論文標題 Polysulfides (H ₂ S _n) produced from the interaction of hydrogen sulfide (H ₂ S) and nitric oxide (NO) activate TRPA1 channels. | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 Sci. Rep. | 6. 最初と最後の頁 45995 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/srep45995 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|---|---------------------|
| 1. 著者名 Kimura, Y., Koike, S., Shibuya, N., Lefer, D., Ogasawara, Y., Kimura, H. | 4. 巻 7 |
| 2. 論文標題 3-Mercaptopyruvate sulfurtransferase produces potential redox regulators cysteine- and glutathione-persulfide (Cys-SSH and GSSH) together with signaling molecules H ₂ S ₂ , H ₂ S ₃ and H ₂ S. | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 Sci. Rep. | 6. 最初と最後の頁 10459 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-11004-7 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 該当する |

| | |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名 Koike, S., Kawamura, K., Kimura, Y., Shibuya, N., Kimura, H., Ogasawara, Y. | 4. 巻 113 |
| 2. 論文標題 Analysis of endogenous H ₂ S and H ₂ S _n in mouse brain by high-performance liquid chromatography with fluorescence and tandem mass spectrometric detection. | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 Free Rad. Biol. Med. | 6. 最初と最後の頁 355-362 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.freeradbiomed.2017.10.346. | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名 Kimura Hideo | 4. 巻 27 |
| 2. 論文標題 Hydrogen sulfide and polysulfide signaling | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 Antioxid. Redox Signal. | 6. 最初と最後の頁 619-621 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/ars.2017.7076 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 Kimura H | 4. 巻 177 |
| 2. 論文標題 Hydrogen sulfide signaling in the central nervous system -Comparison with nitric oxide- | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Br J Pharmacol | 6. 最初と最後の頁 5031-5045 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bph.15246 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名 Kimura H | 4. 巻 178 |
| 2. 論文標題 From neurotransmission to neuronal disorders. | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Br J Pharmacol | 6. 最初と最後の頁 747-749 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bph.15354 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名 木村英雄 | 4. 巻 154 |
| 2. 論文標題 シグナル分子としての硫化水素(H ₂ S)、ポリサルファイド (H ₂ S _n)、亜硫酸 (H ₂ SO ₃) | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 日本薬理学雑誌 | 6. 最初と最後の頁 115-120 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名 木村英雄 | 4. 巻 154 |
| 2. 論文標題 硫化水素をはじめとした生理活性イオウ研究の新展開 序文 | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 日本薬理学雑誌 | 6. 最初と最後の頁 114-114 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名 木村英雄 | 4. 巻 152 |
| 2. 論文標題 これまでの研究を振り返って | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 日本薬理学雑誌 | 6. 最初と最後の頁 101-102 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 査読の有無 無 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 木村英雄 | 4. 巻 37 |
| 2. 論文標題 神経科学の素朴な疑問 硫化水素は頭に良いのですか、悪いのですか？ | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Clinical Neuroscience | 6. 最初と最後の頁 1404-1405 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 査読の有無 無 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|---------------------|
| 1. 著者名 木村英雄 | 4. 巻 57 |
| 2. 論文標題 生体内シグナル分子としての硫化水素とポリサルファイド | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 ファルマシア | 6. 最初と最後の頁 34-38 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

〔学会発表〕 計20件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 3件）

| |
|--|
| 1. 発表者名 Hideo Kimura, Yuka Kimura, Norihiro Shibuya |
| 2. 発表標題 Signaling molecules hydrogen sulfide, polysulfides and sulfite. |
| 3. 学会等名 第92回日本生化学会大会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Yuka Kimura, Norihiro Shibuya, Hideo Kimura |
| 2. 発表標題 Sulfite protects neurons from oxidative stress. |
| 3. 学会等名 第92回日本生化学会大会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--------------------------------------|
| 1. 発表者名 渋谷典広、小池 伸、木村由佳、小笠原裕樹、木村英雄 |
| 2. 発表標題 硫化水素の産生経路と腎障害の軽減効果 |
| 3. 学会等名 第92回日本生化学会大会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 木村由佳、渋谷典広、木村英雄 |
| 2. 発表標題 亜硫酸 (H ₂ S ₀₃) による酸化ストレスからの神経細胞保護効果 |
| 3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 木村英雄、渋谷典広、木村由佳、小笠原裕樹、小池 伸、永原則之、長野哲雄、浦野泰照、花野健二郎 |
| 2. 発表標題 硫化水素 (H ₂ S) およびポリサルファイド (H ₂ Sn) によるシグナル伝達 |
| 3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|----------------------------|
| 1. 発表者名 渋谷典広、木村由佳、木村英雄 |
| 2. 発表標題 生理活性物質硫化水素の産生経路 |
| 3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Hideo Kimura |
| 2. 発表標題 Hydrogen sulfide (H ₂ S) and polysulfides (H ₂ Sn) signaling through persulfuration of target proteins. |
| 3. 学会等名 5th World Congress on Hydrogen Sulfide in Biology and Medicine. (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Hideo Kimura |
| 2. 発表標題 Hydrogen sulfide (H ₂ S) and Polysulfides (H ₂ Sn) Signaling Though S-sulfuration of Target Proteins |
| 3. 学会等名 Gordon Research Conference (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Hideo Kimura |
| 2. 発表標題 Hydrogen sulfide (H ₂ S) and Polysulfides (H ₂ Sn) as signaling molecules. |
| 3. 学会等名 WCP2018 Kyoto (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Kimura Y, Koike S, Shibuya N, Lefer D, Ogasawara Y Kimura H. |
| 2. 発表標題 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase produces potential redox regulators cysteine- and glutathione-persulfide (Cys-SSH and GSSH) together with signaling molecules H ₂ S ₂ , H ₂ S ₃ and H ₂ S. |
| 3. 学会等名 The 41th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Kimura H, Kimura Y, Koike S, Shibuya N, Lefer D, Nagahara N, Hanaoka K, Urano Y, Ogasawara Y. |
| 2. 発表標題 Hydrogen sulfide and polysulfides as signaling molecules-biosynthesis and function- |
| 3. 学会等名 The 41th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society. |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Shibuya N, Koike S, Miyamoto R, Kimura Y, Hanaoka K, Nagahara N, Urano Y, Ogasawara Y, |
| 2. 発表標題 The production and role of hydrogen sulfide and hydrogen polysulfides in mammalian cells. |
| 3. 学会等名 The 41th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society. |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 木村英雄 |
| 2. 発表標題 硫化水素 (H ₂ S) とポリサルファイド (H ₂ S _n) によるシグナル伝達と過酸化タンパク |
| 3. 学会等名 第91回日本生化学会大会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 木村英雄 |
| 2. 発表標題 Signaling molecules hydrogen sulfide (H ₂ S), polysulfides (H ₂ Sn) and sulfite H ₂ SO ₃ . |
| 3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|----------------------------------|
| 1. 発表者名 木村由佳、渋谷典広、木村英雄 |
| 2. 発表標題 亜硫酸は酸化ストレスから神経細胞を保護する |
| 3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 渋谷典広、小池 伸、木村由佳、宮本 亮、小笠原裕樹、木村英雄 |
| 2. 発表標題 生理活性物質硫化水素とポリサルファイドの産生と機能 |
| 3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 木村英雄 |
| 2. 発表標題 Signaling by hydrogen polysulfides (H ₂ Sn) produced by the chemical interaction between hydrogen sulfide (H ₂ S) and nitric oxide (NO). |
| 3. 学会等名 92回日本薬理学会年会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Yuka Kimura |
| 2. 発表標題 Mechanisms of polysulfide production: enzymatic biosynthesis and chemical interaction between hydrogen sulfide and nitric oxide |
| 3. 学会等名 ConBio2017 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Hideo Kimura |
| 2. 発表標題 Signaling molecules: H2S and H2Sn |
| 3. 学会等名 ConBio2017 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|-------------------------------------|
| 1. 発表者名 渋谷典広 |
| 2. 発表標題 生理活性物質硫化水素とポリサルファイドの産生機構 |
| 3. 学会等名 ConBio2017 |
| 4. 発表年 2017年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

| |
|---|
| <p>日本医療研究開発機構 成果情報 木村英雄博士がトムソン・ロイター第4回リサーチフロントアワードを受賞 https://www.amed.go.jp/news/seika/jyusho/20160725.html 日本医療研究開発機構 プレスリリース 酸化還元制御因子生成経路の解明－治療等応用に期待－ https://www.amed.go.jp/news/release_20170905-03.html 日本医療研究開発機構 事業の成果 受賞記事一覧 https://www.amed.go.jp/seika/jusyolist.html 日本医療研究開発機構 成果情報 2016年(平成28)年 成果情報一覧 https://www.amed.go.jp/news/seika/2016_index.html 国立精神・神経医療研究センター シグナル分子H2SとNOの相乗効果がH2Sn生成によることを解明 https://www.ncnp.go.jp/press/release.html?no=342 Hideo Kimura, 3MST produces redox regulators Cys-SSH and GSSH as well as signaling molecules H2S and H2Sn, Atlas of Science, July 12, 2018. http://atlasofscience.org/ 科学新聞 脳内の硫化水素量が統合失調症に影響 https://sci-news.co.jp/topics/2695/ 日本経済新聞 東大・理研・AMED・筑波大など、脳内の硫化水素の産生過剰が統合失調症の病理に関係していることを発見 https://www.nikkei.com/article/DGXLRSP522030_V21C19A0000000/ プレスリリース 薬学部木村教授のチームが理化学研究所と共同研究発表 http://www.socu.ac.jp/news/2019/10/post-449.html</p> |
|---|

6. 研究組織

| | | | |
|--|---------------------------|-----------------------|----|
| | 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|--|---------------------------|-----------------------|----|

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| | |
|---------|---------|
| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|