

令和 2 年 6 月 12 日現在

機関番号：12102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K15489

研究課題名(和文)環境中キノン体によるレドックスシグナル伝達と高求核性イオウ化合物によるその制御

研究課題名(英文)Activation of redox signal by environmental quinones and regulation of the signal by reactive sulfur species

研究代表者

安孫子 ユミ (Abiko, Yumi)

筑波大学・医学医療系・助教

研究者番号：80742866

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：プロテインチロシンホスファターゼ(PTP)1Bのシステイン残基(Cys)が内在性活性酸素種(ROS)により酸化修飾されると、それに伴い上皮成長因子受容体(EGFR)が活性化する。大気汚染物質である9,10-フェナントラキノン(9,10-PQ)はレドックス活性を有するためROSを産生するが、PTP1B/EGFRシグナルを活性化するか不明であった。本研究では、9,10-PQ曝露によるROSがPTP1Bの酸化修飾を介してEGFRを活性化することを明らかにした。また、PTP1BのCysのパースルフィド化は、その可逆性を担保することで不可逆とされている過酸化からタンパク質を保護することが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

大気成分中には発がん物質など種々の芳香族炭化水素が含まれ、光酸化や生体内での代謝によりキノン体に変換される。キノン体は反応性が高く9,10-PQのようにレドックス活性を有する物質も多いため、環境化学物質によるROSが内在性ROSを模倣してPTP1B/EGFRシグナルに代表されるレドックスシグナルを活性化することを明らかにしたことは予防医学や毒性学において有用な知見といえよう。また、パーイオウ化されたシステイン残基の可逆性が明らかとなり、レドックスシグナル伝達において酸化だけでなくパーイオウ化の関与も検討すべき課題であるといえよう。

研究成果の概要(英文)：Endogenous reactive oxygen species (ROS) activate epidermal growth factor receptor (EGFR) through oxidative modification of cysteine residue of protein tyrosine phosphatase (PTP) 1B, which is a sensor protein. Whereas an environmental air pollutant 9,10-phenanthraquinone (9,10-PQ) generates ROS due to its redox activity, whether or not 9,10-PQ can activate PTP1B/EGFR signal is still unclear. In this study, we clarified that 9,10-PQ-derived ROS activated EGFR through oxidative inactivation of PTP1B and that persulfhydration of Cys on PTP1B protected the thiol from irreversible oxidation.

研究分野：環境生物学

キーワード：電子受容体 9,10-フェナンスレンキノン レドックスシグナル PTP1B パースルフィド 芳香族炭化水素 キノン

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

ケミカルアブストラクツサービスに登録される化学物質は日々更新されていることから分かるように、我々を取り巻く環境中には様々な化学物質が存在し、呼吸や飲食等の生命維持行為により常に体内に摂取している。大気中成分には種々の Ahs が含まれ、2013 年に IARC によって大気汚染および大気中粒子状成分はグループ 1 (ヒトに対して発がん性がある) に分類された。2010 年に Birmingham 大学 (英国) で採取された大気サンプル中に高濃度検出されたフェナントレン、ガソリン中に含まれるベンゼン (グループ 1)、および防虫剤として使用されるナフタレン (グループ 2B: ヒトに対して発がん性が疑われる) の環境中濃度から想定しても環境中化学物質による生体影響が危惧される。これらの Ahs を含む化学発がん物質の 90%以上は、大気中で光酸化を受ける、もしくは生体内の薬物代謝酵素等の働きにより反応性の高い AhQs 等に変換される。発がん物質として粒子状成分のみに含まれるベンゾピレン類等の多環 Ahs が取り込まれているが、興味深いことに大気中のレドックス活性を有する AhQs 量はベンゾピレンの約 31 倍である (Delgado-Saborit JM et al, *Atmos Environ*, 2013)。

AhQs の一部は、1) 親電子性を有し、タンパク質の SH 基等と共有結合 (化学修飾) を形成する、あるいは 2) レドックス活性を有し、化学量論を遥かに超える ROS を産生し、タンパク質の SH 基等を酸化修飾 (化学修飾) することが知られている。ヒトゲノム中には約 214,000 個の SH 基がコードされており、そのうち 10-20%程度の SH 基は容易に酸化修飾されることから、このような反応性 SH 基をもつタンパク質は親電子性 AhQs や ROS の標的タンパク質になり得る (Jones DP, *Am J Physiol*, 2008)。研究代表者はこれまでの研究において、1) について研究を進め、環境中親電子物質によるタンパク質の化学修飾が、それに伴う生体応答を引き起こし、高濃度曝露では細胞恒常性を破綻することを報告してきた。また、親電子物質を反応性の高い SH 基を持つパースルフィド (R-SSH) およびポリスルフィド (R-S<sub>n</sub>SH) 等の求核性の高いイオウ化合物 (高求核性イオウ化合物) と反応させると、親電子性を有さないイオウ付加体を形成することを明らかにした。一方 2) の、AhQs の有する電子受容体としての性質に対する生体応答に関しては未開な点が多い。従って本研究のように、AhQs のレドックス活性に着目し、ROS 産生を介したタンパク質の SH 基の酸化修飾による生体応答およびその制御機構を解明することは、環境中化学物質曝露による生体影響や化学発がん機序の理解を深め予防医学を進展させる上で重要であるといえよう。

本研究では、先行研究において大気サンプル中から同定した 9,10-フェナントラキノン (9,10-PQ) を、レドックス活性を有する AhQs のモデル化合物として用いる (図 3)。9,10-PQ は NAD(P)H quinone dehydrogenase 1 (NQO1) および aldo-keto reductase (AKR) により二電子還元を受けて 9,10-ジヒドロフェナントレン (9,10-PQH<sub>2</sub>) に代謝され、グルクロン酸抱合により解毒排泄される。一方、9,10-PQH<sub>2</sub> は 9,10-PQ と反応してセミキノンラジカル (9,10-PQ<sup>•-</sup>) を生成する (図 3)。9,10-PQ<sup>•-</sup> は酸素と反応し、スーパーオキシド (O<sub>2</sub><sup>•-</sup>) と 9,10-PQ になる。さらに O<sub>2</sub><sup>•-</sup> は 9,10-PQH<sub>2</sub> と反応し過酸化水素 (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) と 9,10-PQ<sup>•-</sup> を生成する (図 3)。このように、9,10-PQ は本レドックスサイクルを介して化学量論に見合わない O<sub>2</sub><sup>•-</sup> や H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 等の ROS を産生する環境中化学物質の一つである。生理的に産生される内在性 ROS はセンサータンパク質を酸化修飾し、それに伴う応答分子を活性化 (レドックスシグナル伝達) することが知られている。例えば、プロテインチロシンホスファターゼ (PTP) 1B/上皮成長因子受容体 (EGFR) シグナルは、ROS による PTP1B の酸化修飾によって活性化される代表的なレドックスシグナルの一つである。環境中化学物質曝露に起因する ROS によって、レドックスシグナル伝達を攪乱する可能性がある。

また、先行研究で、高求核性イオウ化合物が H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> を効率良く消去すること示唆されたが (Iida T et al, *PNAS*, 2012)、当該イオウ化合物と ROS の関わりについては未開な点が多い。

### 2. 研究の目的

我々は、大気等を介して種々の Ahs に曝されており、光酸化あるいは生体内での代謝により AhQs に変換される。興味深いことに、多くの AhQs はレドックス活性を有し、ROS 産生を介して SH 基を酸化修飾する。このようなタンパク質の化学修飾と生体影響とののかかわり合いが示唆されているが、不明な点が多い。一方、先行研究において ROS と効率良く反応するポリスルフィド (高求核性イオウ化合物) が生体内に存在することが明らかとなった。そこで本研究では、レドックス活性を有する AhQs によるレドックスシグナル伝達機序および当該シグナル制御における高求核性イオウ化合物の関与の有無を明らかにし、毒性学や予防医学において高求核性イオウ化合物の重要性を提示することを目的とする。

### 3. 研究の方法

これまで未検討であったレドックス活性を有するキノン系代謝物の 9,10-PQ をモデルとして用いた。9,10-PQ は、1,2-ナフトキノンおよび 1,4-ベンゾキノン等の AhQs と異なり、タンパク質への共有結合能は有さないために AhQs の有するレドックス活性による生体影響を検討する上で適したモデルである。細胞は、EGFR が高発現しており PTP1B/EGFR/ERK シグナルを検出しやすいヒト上皮様細胞癌由来細胞株 (A431 細胞) を用いた。レドックスシグナルの攪乱および高求核性イオウ化合物によるシグナル制御の分子機序をケミカルバイオロジー、分子生物学、細胞生物学および生化学的手法を用いて解析した。9,10-PQ 依存的 PTP1B/EGFR シグナル伝達活性化はそれ

それぞれの抗体を用いたウエスタンブロット法で検討した。当該シグナルが 9,10-PQ のレドックスサイクルに起因する  $H_2O_2$  であることを示すため、レドックス活性の無い 9,10-PQ 誘導体 (*cis*-9,10-dihydroxy-9,10-dihydrophenanthrene, DDP) およびポリエチレングリコール結合カタラーゼ (PEG-CAT) を作成して各実験に用いた。9,10-PQ 曝露による PTP1B の活性阻害は精製ヒト PTP1B タンパク質 (hPTP1B) の *p*-ニトロフェニルリン酸 (*p*NPP) の脱リン酸化を指標とし、UPLC-MSMS 解析でその修飾部位を同定した。PTP1B のパー/ポリスルフィド化に関する検討も同様な方法で行った。また、9,10-PQ とパースルフィドのモデルである二硫化ナトリウム ( $Na_2S_2$ ) との相互作用およびレドックスサイクルを亢進するか否か不明であるため、9,10-PQ と  $Na_2S_2$  との反応により各ラジカル種が発生するか否か ESR で検出した。

#### 4. 研究成果

本研究では研究期間内に、9,10-PQ による EGFR シグナル活性化における ROS の関与を明らかにし、当該シグナル活性化を高求核性イオウ化合物が制御するか否かを検討することを目指した。

9,10-PQ を AhQs のモデル化合物とし、9,10-PQ 依存的 PTP1B/EGFR シグナル伝達活性化における ROS の関与および UPLC-MSMS による酸化修飾部位の同定を行った。A431 細胞を 9,10-PQ に曝露すると、濃度・時間依存的な EGFR/ERK シグナルの活性化が認められた。本リン酸化は EGFR の中和抗体で阻害されなかったことから、リガンド依存的な EGFR のリン酸化ではないことが示された。また、PEG-CAT ( $H_2O_2$  除去剤) の前処理により、9,10-PQ 曝露によって産生された  $H_2O_2$  を除去すると EGFR/ERK シグナルの活性化が抑制されたこと、およびレドックス能を有さない 9,10-PQ の誘導体である DDP 曝露では本活性化が認められなかったことから、9,10-PQ 曝露によって見られた EGFR および ERK のリン酸化には  $H_2O_2$  が関与することが示された。9,10-PQ を曝露した A431 細胞の PTPs 活性を検討した結果、9,10-PQ 曝露濃度依存的な PTPs 活性の阻害が認められた。ジチオスレイトール (DTT) の存在下で 9,10-PQ と hPTP1B を反応させると、DTT に還元された 9,10-PQ (9,10-PQH<sub>2</sub>) とのレドックスサイクルにより産生された ROS により hPTP1B が酸化しその活性が低下した。阻害された本酵素活性は、CAT の濃度依存的に回復した。さらに、hPTP1B を用いた検討により、内在性 ROS により修飾される活性部位の Cys215 が 9,10-PQ 由来の ROS によっても酸化修飾される結果を得た。これらの結果から、9,10-PQ は A431 細胞内でのレドックスサイクルによる  $H_2O_2$  産生を介して PTPs を酸化修飾し、本酵素を不活性化することで EGFR/ERK シグナルを活性化することが明らかとなった。EGFR は細胞の増殖などに関わる受容体であるとされるため、9,10-PQ 曝露後 24 時間の細胞生存率を MTT 試験で検討した。その結果、0.1-0.5  $\mu$ M の 9,10-PQ 曝露では有意に細胞生存率が増加し、EGFR 阻害剤の前処理によりその増加した細胞生存率が有意に低下した。9,10-PQ 曝露は PTP1B/EGFR シグナル活性化を介して細胞増殖を亢進させることが示唆された (Luong NC and Abiko Y et al, *J Toxicol Sci*, accepted)。

$H_2O_2$  曝露で阻害された hPTP1B 活性は、DTT やチオレドキシシン/チオレドキシシン還元酵素 (Trx/TrxR) でわずかにしか回復しなかったが、高求核性イオウ化合物のモデルである  $Na_2S_2$  で hPTP1B を前処理しておくとも有意に回復した。レドックスサイクルを介して化学量論に見合わない ROS を産生する 9,10-PQ においても、 $Na_2S_2$  の濃度依存的に hPTP1B 活性が回復した。また Cys パースルフィドのモデルである *S*-methoxycarbonyl penicillamine disulfide (MCPD) の前処理でも同様な効果が認められたが、類似の構造を持つモノスルフィドの *N*-acetyl penicillamin の前処理では回復しなかった。これらの結果から  $Na_2S_2$  もしくは MCPD の処理により PTP1B のチオール基 (P-SH) がパーサルファド化 (P-SSH) し、ROS が P-SSH を P-SSOH, P-SSO<sub>2</sub>H および P-SSO<sub>3</sub>H へ酸化しても S-S 結合を還元することで P-SH に戻り PTP 活性が回復することが示唆された。これを支持するように、UPLC-MS/MS により、活性部位の Cys215 が P-SSH や P-SSOH 化を受けることを明らかにした。また、P-SSOH を SOH 基の保護試薬として広く認知されている dimedone で P-SS-dimedone に変換し、その S-S 結合が還元された結果生じる thiodimedone の検出を試みた。Thiol activated sepharose 4B の活性基を -SS-dimedone に変換して、DTT で還元したところ thiodimedone の遊離が UPLC-MS/MS で検出された。また PTP1B をセファロース担体に結合させて同様な検討を行ない、thiodimedone の遊離を検出した。P-SH の過酸化 (P-SO<sub>2</sub>H および P-SO<sub>3</sub>H) は不可逆と言われていることから、タンパク質のパーサルファド化 (P-SSH) もしくはポリスルフィド化 (P-SS<sub>n</sub>H) はその可逆性が担保されることで過酸化からタンパク質を保護する役割や、シグナル伝達を担う役割があることが示唆された。

9,10-PQ はジチオール化合物である DTT やジヒドロリポ酸もしくは NQO1 等により還元されることを介してレドックスサイクルを形成する。一方、パー/ポリスルフィドは反応性が高いとされるにもかかわらず 9,10-PQ などのレドックス活性を有するキノンとは不明であった。9,10-PQ がイオウ化合物により一電子還元を受け、9,10-PQ<sup>•-</sup> とチイルラジカルを生成し、9,10-PQ<sup>•-</sup> は  $O_2$  と反応することが予想される。そこで、溶存酸素計を用いて酸素消費を検討した。9,10-PQ は  $Na_2S_2$  を反応させると 1 分で約 60% まで酸素濃度が減少したが、 $Na_2S$  との反応では減少しなかった。ESR でラジカル種を分析すると、セミキノンラジカルおよびチイルラジカルの g 値を示すピークが検出された。得られたチイルラジカルは比較的安定であったことから、パーチイルアニオンラジカル ( $S_2^{\bullet-}$ ) もしくはトリチイルアニオンラジカル ( $S_3^{\bullet-}$ ) であることが示唆された。他の電子受容体 (ビタミン K3, ピロロキノリンキノン, コエンザイム Q10, パラコート および MPP)

でもチールラジカルは検出された。9,10-PQ 曝露により高求核性イオウ化合物濃度が低下することが示唆されるため、A431 細胞を 9,10-PQ に 30 分間曝露した。その結果、9,10-PQ の濃度依存的に細胞内  $H_2S_2$ 、Cys パースルフィドおよびグルタチオンパースルフィドの濃度が有意に減少した。

本研究で、9,10-PQ はレドックスサイクルを介して  $H_2O_2$  を産生し、PTP1B を酸化修飾して EGFR シグナルを活性化すること、および高求核性イオウ化合物は PTP1B をパースルフィド化することでシステイン残基の過酸化から保護することが明らかとなった。また、9,10-PQ は  $Na_2S_2$  のような高求核性イオウ化合物と反応してレドックスサイクルを引き起こすことから、酸化ストレスにおける高求核性イオウ化合物の関与についてより詳細に検討していく必要がある。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Abiko Yumi, Nakai Yumi, Luong Nho C., Bianco Christopher L., Fukuto Jon M., Kumagai Yoshito	4. 巻 in press
2. 論文標題 Interaction of Quinone-Related Electron Acceptors with Hydropersulfide Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> : Evidence for One-Electron Reduction Reaction	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemical Research in Toxicology	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi: 10.1021/acs.chemrestox.8b00158	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 該当する
1. 著者名 Kumagai Yoshito, Abiko Yumi	4. 巻 30
2. 論文標題 Environmental Electrophiles: Protein Adducts, Modulation of Redox Signaling, and Interaction with Persulfides/Polysulfides	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Chemical Research in Toxicology	6. 最初と最後の頁 203 ~ 219
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi: 10.1021/acs.chemrestox.6b00326	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 Abiko Yumi, Sha Liang, Shinkai Yasuhiro, Unoki Takamitsu, Luong Nho Cong, Tsuchiya Yukihiro, Watanabe Yasuo, Hirose Reiko, Akaike Takaaki, Kumagai Yoshito	4. 巻 104
2. 論文標題 1,4-Naphthoquinone activates the HSP90/HSF1 pathway through the S-arylation of HSP90 in A431 cells: Negative regulation of the redox signal transduction pathway by persulfides/polysulfides	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Free Radical Biology & Medicine	6. 最初と最後の頁 118 ~ 128
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.12.047	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 Abiko Yumi, Shinkai Yasuhiro, Unoki Takamitsu, Hirose Reiko, Uehara Takashi, Kumagai Yoshito	4. 巻 7
2. 論文標題 Polysulfide Na <sub>2</sub> S <sub>4</sub> regulates the activation of PTEN/Akt/CREB signaling and cytotoxicity mediated by 1,4-naphthoquinone through formation of sulfur adducts	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Report	6. 最初と最後の頁 4814
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi: 10.1038/s41598-017-04590-z	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17件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 安孫子ユミ、中井由実、Luong Cong Nho、Fukuto M Jon、熊谷嘉人
2. 発表標題 新しいレドックス反応：パースルフィドはキノン系化合物を一電子還元する。
3. 学会等名 フォーラム2018：衛生薬学・環境トキシコロジー
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nho Cong Luong, Abiko Y, Kumagai Y.
2. 発表標題 Persulfide as a protection factor to block peroxidation of protein cysteine residue.
3. 学会等名 フォーラム2018：衛生薬学・環境トキシコロジー
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 安孫子ユミ、中井由実、 Nho Cong LUONG、Jon M FUKUTO、 熊谷嘉人
2. 発表標題 パースルフィド・ポリスルフィドとの反応を介した環境中電子受容体のレドックスサイクルで生じるチルラジカル
3. 学会等名 第45回日本毒性学会学術年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 安孫子ユミ、Luong Cong Nho、Jon M Fukuto、船戸洋佑、三木裕明、熊谷嘉人
2. 発表標題 プロテインチロシンフォスファターゼ1Bの酸化修飾に対するパースルフィドの保護効果
3. 学会等名 異分野融合を見据えた次世代レドックス生理科学シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 安孫子ユミ、Luong Cong Nho、Jon M Fukuto、船戸洋佑、三木裕明、熊谷嘉人
2. 発表標題 プロテインチロシンフォスファターゼ1Bの酸化修飾に対するパーズルフィドの保護効果
3. 学会等名 第17回分子予防環境医学研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Luong Cong Nho, Abiko Y, Kumagai Y
2. 発表標題 Activation of Epidermal Growth Factor Receptor Signaling Through S-oxidation of Protein Tyrosine Phosphatase 1B in A431 Cells by Reactive Oxygen Species Produced from 9,10-Phenanthrenequinone.
3. 学会等名 The 8th International Congress of Asian Society of Toxicology
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 安孫子ユミ、新開泰弘、鶴木隆光、広瀬怜子、上原孝、熊谷嘉人
2. 発表標題 1,4-NQ曝露によるPTEN/Akt/CREBシグナルの活性化はポリサルファイドモデル化合物Na <sub>2</sub> S <sub>4</sub> により抑制される
3. 学会等名 第70回日本酸化ストレス学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 広瀬玲子、安孫子ユミ、新開泰弘、鶴木隆光、土屋幸弘、渡邊泰男、赤池孝章、熊谷 嘉人
2. 発表標題 活性イオウ分子およびその産生酵素は1,4-NQ曝露によるHSP90/HSF1シグナルの活性化を抑制する
3. 学会等名 第44回日本毒性学会学術年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 安孫子ユミ、新開泰弘、鶴木隆光、広瀬玲子、上原孝、熊谷嘉人
2. 発表標題 ポリサルファイドモデル化合物Na <sub>2</sub> S <sub>4</sub> は1,4-NQ曝露によるPTEN/Akt/CREBシグナルの活性化を抑制する
3. 学会等名 第44回日本毒性学会学術年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Luong Cong Nho、安孫子ユミ、熊谷嘉人
2. 発表標題 9,10-フェナントラキノンにより生じた活性酸素種によるプロテインチロシンフォスファターゼ活性阻害に対するパースルフィドおよびポリスルフィドの保護効果
3. 学会等名 フォーラム2017：衛生薬学・環境トキシコロジー
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 鶴木隆光、安孫子ユミ、新開泰弘、広瀬玲子、上原孝、熊谷嘉人
2. 発表標題 ポリスルフィドNa <sub>2</sub> S <sub>4</sub> はイオウ付加体形成を通じて1,4-NQによる PTEN/ Akt/CREB シグナルの活性化と細胞毒性を抑制する
3. 学会等名 フォーラム2017：衛生薬学・環境トキシコロジー
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 安孫子ユミ、中井由実、Luong Cong Nho、熊谷嘉人
2. 発表標題 環境中電子受容体とパースルフィドとの反応で生じるパーチルラジカル
3. 学会等名 フォーラム2017：衛生薬学・環境トキシコロジー
4. 発表年 2017年



1. 発表者名 Abiko Y, Kumagai Y
2. 発表標題 Environmental electrophiles activate redox signaling transduction pathways through covalent modification of sensor proteins
3. 学会等名 フォーラム2017：衛生薬学・環境トキシコロジー
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hirose R, Shinkai Y, Abiko Y, Kumagai Y.
2. 発表標題 Identification of a Sulfur Adduct of 1,4-Naphthoquinone during Reaction with a Polysulfide.
3. 学会等名 Society of Toxicology 57th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Abiko Y, Shinkai Y, Unoki T, Hirose R, Uehara T, Kumagai Y
2. 発表標題 1,4-NQ-Mediated Activation of PTEN/Akt/CREB Signaling in Primary Mouse Hepatocytes
3. 学会等名 Society of Toxicology 57th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 安孫子ユミ、Luong Cong Nho、Jon M Fukuto、船戸洋佑、三木裕明、熊谷嘉人
2. 発表標題 プロテインチロシンフォスファターゼ1Bの酸化修飾に対するパースルフィドの保護効果.
3. 学会等名 第17回分子予防環境医学研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 安孫子ユミ、Luong Cong Nho、Jon M Fukuto、船戸洋佑、三木裕明、熊谷嘉人
2. 発表標題 プロテインチロシンフォスファターゼ1Bの酸化修飾に対するパースルフィドの保護効果.
3. 学会等名 異分野融合を見据えた次世代レドックス生理科学シンポジウム
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
--	---------------------------	-----------------------	----