

令和 5 年 6 月 7 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K07554

研究課題名(和文)ヘリコバクター・シネディの活性イオウ代謝を介した骨髄内潜伏感染機構の解明

研究課題名(英文) Latent infection of *Helicobacter cinaedi* in bone marrow sustained by reactive sulfur metabolism

研究代表者

松永 哲郎 (Matsunaga, Tetsuro)

東北大学・医学系研究科・助教

研究者番号：00723206

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)：本課題研究では、ヘリコバクター・シネディによる新興感染症における病態発現機構の解明に向けた研究を展開した。これまでに、本菌が感染マウスにおいて骨髄中に長期間潜伏し、動脈硬化症の病態を増悪させること、さらに、感染マクロファージにおいてはオートファジーを回避し、ミトコンドリアのイオウ依存型エネルギー代謝をハイジャックして細胞内寄生することが示唆された。従って、本菌は細胞内寄生などの宿主との共生関係を構築することで本菌感染症の病態を増悪させる可能性が考えられ、今後の本菌の病原性発現と動脈硬化病因論の解明および予防・治療法開発への応用に向けて極めて重要である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

このような活性イオウによる親電子シグナルとオートファジーの制御およびイオウ呼吸によるミトコンドリア機能制御を基盤とした、*H. cinaedi*の細胞内寄生性・骨髄内潜伏感染機構の解明は、全く独創的で革新的な研究アプローチである。以上より本研究の成果は、未解明な部分が多い*H. cinaedi*感染症における病原性発現機構の解明のみならず、動脈硬化症をはじめとする心血管疾患や生活習慣病・国民病の新たな予防・治療への応用に大きく貢献することが期待される。

研究成果の概要(英文)： *Helicobacter cinaedi* is the most common enterohepatic *Helicobacter* species that causes bacteremia in humans, but its pathogenicity is unclear. Here, we investigated to clarify the mechanism of pathogenesis in emerging infections by *H. cinaedi*. We found that *H. cinaedi* persistently latent in the bone marrow in infected mice and enhance the pathogenesis of atherosclerosis. We also found that this bacterium parasitize intracellularly by avoiding from autophagic killing and hijacking of reactive persulfide-driven energy metabolism of mitochondria. These data provide the important findings for the elucidation of the theory of *H. cinaedi* infectious disease such as arteriosclerotic pathogenesis and the development of preventive / therapeutic methods.

研究分野：硫黄生物学

キーワード： *Helicobacter cinaedi* 活性イオウ代謝 細胞内寄生 潜伏感染

1. 研究開始当初の背景

Helicobacter cinaedi は、胃在位性のヘリコバクター・ピロリとは異なり、腸管・肝臓から検出される微好気性グラム陰性らせん状桿菌であり、1984年に初めてヒトへの感染が確認された新興感染症菌である。主な臨床症状として菌血症や蜂窩織炎の他に、近年、心血管疾患の関係性が注目されている。最近では、本感染症による死亡例がないこと、同一菌株による反復感染の報告例などから、本菌が宿主と共生関係を構築し、生体内で長期間潜伏して定着している可能性が指摘されている。応募者らのグループは、*H. cinaedi* による新興感染症の分子疫学・病態発現の解明に向けた研究を行ってきた。研究の中で、市中病院にて菌血症を伴う蜂窩織炎が複数例発生し、原因菌を *H. cinaedi* と同定した (*J Clin Microbiol*, 2007)。さらに、本感染症の血清診断法および遺伝子診断法を開発し、本菌感染が動脈硬化症の進展に関与することを見出した (*Clin Vaccine Immunol*, 2008; *J Clin Microbiol*, 2012)。動脈硬化モデルマウス Apoe^{sh1} を用いた解析により、本菌がマクロファージ内で泡沫細胞化を促進し、動脈硬化病態を増悪させることを明らかにした (*Sci Rep*, 2014)。また、遺伝子診断法を用いて健常保菌者の存在も見出している (*J Clin Microbiol*, 2012)。これらの知見から、*H. cinaedi* は環境中に広範囲に分布しており、健常者への保菌・感染によって動脈硬化病態を増悪させる可能性が考えられた。

さらに、本菌が感染マウスの骨髄内に長期間持続感染する可能性および、感染マクロファージにおいてオートファジーを回避して細胞内寄生する可能性を見出した。一方でごく最近、ヒト・哺乳類のミトコンドリアにおけるイオウ依存型エネルギー代謝経路 (イオウ呼吸) を発見した (*Nat Commun*, 2017)。本菌の近縁種である *Wolinella succinogenes* はイオウ呼吸することが報告されており、実際に予備的ながら本菌は感染マクロファージ内のミトコンドリアに集積することを見出している。従って、*H. cinaedi* は活性イオウ分子によるオートファジー回避とミトコンドリアでのイオウ呼吸のハイジャックを介して細胞内寄生し、骨髄内の潜伏感染を成立させる可能性が示唆された。

2. 研究の目的

本研究では、*H. cinaedi* の活性イオウ代謝を利用した骨髄内における潜伏感染の分子機構を解明する。具体的には、単球・マクロファージを用いて *H. cinaedi* 感染によるミトコンドリア機能への影響とオートファジー回避の分子機構を明らかにする。加えて、質量分析器を用いて本菌感染によるミトコンドリアのイオウ代謝動態を定量的に評価する。

3. 研究の方法

(1) *H. cinaedi* の骨髄内潜伏感染の時空間的動態解析：

H. cinaedi の生体内における定着機構を明らかにするために、マウスへの感染系を用いて、全主要臓器における時空間的な感染動態の解析を行った。既に、感染後4か月程度、本菌が骨髄内に潜伏感染する知見を得ており、本研究では長期感染解析を行った。本菌の検出には、nested PCR 法および免疫細胞染色や微好気培養を用いた。感染マウスから抽出した骨髄をセルソーターで各々の細胞種に分離し、本 PCR 法によって感染した細胞種を同定した。

(2) *H. cinaedi* 感染とミトコンドリアのイオウ代謝の関連性の解析：本菌感染がミトコンドリアのイオウ代謝に及ぼす影響を明らかにするために、宿主細胞に本菌を感染させ、質量分析器を用いて活性イオウ代謝物の動態を定量的に解析した。ミトコンドリア機能は膜電位形成や酸素消費速度、ATP 測定により解析した。

(3) 感染マクロファージにおける *H. cinaedi* のオートファジー回避メカニズムの解析：

H. cinaedi のオートファジー回避の分子機構を明らかにするために、ネズミチフス菌の感染系 (*Cell Chem Biol*, 2018) を応用して解析した。オートファジー誘導は、オートファゴソーム関連タンパク質 (LC3、p62 等) の免疫細胞染色と共焦点レーザー顕微鏡によるオートファゴソーム形成の形態的観察およびウエスタンブロットによる p62 の減少と LC3-II の増加を指標に解析を行った。

4 . 研究成果

(1) *H. cinaedi* の骨髄内潜伏感染の時空間的動態解析

本菌の骨髄内における潜伏感染と細胞内寄生性について解析した結果、本菌がマウス骨髄中において持続的に潜伏感染することが示された。加えて、本菌は感染マクロファージにおいてオートファジーによる殺菌から回避して、ミトコンドリアに集積することが示された。一方、我々は、ヒト・哺乳類のミトコンドリアにおけるイオウ依存型エネルギー代謝経路(イオウ呼吸)を発見した。さらに、本菌の近縁種である *Molinitella succinogenes* はイオウ呼吸することが報告されている。従って、*H. cinaedi* は活性イオウ分子によるオートファジー回避とミトコンドリアでのイオウ呼吸のハイジャックを介して細胞内寄生し、骨髄内の潜伏感染を成立させる可能性が示唆された。

(2) 新規イオウ代謝機構の解析

一方で、NADPH オキシダーゼ(NOX)と一酸化窒素合成酵素(NOS)による新規イオウ代謝経路を発見し、本菌のイオウ依存型の細胞内寄生メカニズムと密接に関連することが予想された。従って、NOX/NOSによる新規イオウ代謝経路が、本菌のイオウ依存型の生体内持続感染メカニズムと関連することが示唆された。

(3) 環状 S₈ イオウの生体内生成の解析

広く自然界に存在する環状 S₈ イオウが哺乳類・ヒトの生体内において、当初の想定を超える高濃度で蓄積していることを見出した。さらに、環状 S₈ イオウがヒト細胞におけるミトコンドリアのイオウ呼吸に関与する可能性を見出した。したがって、本菌の持続的な骨髄内定着機構に活性イオウ分子・環状 S₈ イオウが関与する可能性が示唆された。

これらのことから本菌は細胞内寄生によって血管内定着し、宿主との共生関係を構築することで動脈硬化症を含む本感染症の病態を増悪させる可能性が考えられる。現在までに、本菌は日和見感染菌として考えられてきたが、このような本菌の血管内定着機構としての細胞内寄生の分子機構の解明は本菌の病原性発現と動脈硬化病因論の解明および予防・治療法開発への応用に向けて極めて重要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 6件／うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Zainol Abidin Qamarul Hafiz, Ida Tomoaki, Morita Masanobu, Matsunaga Tetsuro, Nishimura Akira, Jung Minkyung, Hassan Naim, Takata Tsuyoshi, Ishii Isao, Kruger Warren, Wang Rui, Motohashi Hozumi, Tsutsui Masato, Akaike Takaaki	4. 巻 12
2. 論文標題 Synthesis of sulfides and persulfides is not impeded by disruption of three canonical enzymes in sulfur metabolism	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Antioxidants	6. 最初と最後の頁 868 ~ 868
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/antiox12040868	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 Anzai Hitomi, Shindo Yugo, Kohata Yutaro, Hasegawa Masahiro, Takana Hidemasa, Matsunaga Tetsuro, Akaike Takaaki, Ohta Makoto	4. 巻 12
2. 論文標題 Coupled discrete phase model and Eulerian wall film model for numerical simulation of respiratory droplet generation during coughing	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 14849 ~ 14849
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-18788-3	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 Shieh Meg, Ni Xiang, Xu Shi, Lindahl Stephen P., Yang Moua, Matsunaga Tetsuro, Flaumenhaft Robert, Akaike Takaaki, Xian Ming	4. 巻 56
2. 論文標題 Shining a light on SSP4: A comprehensive analysis and biological applications for the detection of sulfane sulfurs	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Redox Biology	6. 最初と最後の頁 102433 ~ 102433
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.redox.2022.102433	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 Kurane Tomomi, Matsunaga Tetsuro, Ida Tomoaki, Sawada Kazuko, Nishimura Akira, Fukui Masayuki, Umemura Masayuki, Nakayama Masaaki, Ohara Naoya, Matsumoto Sohkiichi, Akaike Takaaki, Matsuzaki Goro, Takaesu Giichi.	4. 巻 36
2. 論文標題 GRIM-19 is a target of mycobacterial Zn ²⁺ metalloprotease 1 and indispensable for NLRP3 inflammasome activation.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 e22096
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.202101074RR	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 Takata Tsuyoshi, Jung Minkyung, Matsunaga Tetsuro, Ida Tomoaki, Morita Masanobu, Motohashi Hozumi, Shen Xingguo, Kevill Christopher G., Fukuto Jon M., Akaike Takaaki.	4. 巻 116
2. 論文標題 Methods in sulfide and persulfide research.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nitric Oxide	6. 最初と最後の頁 47~64
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.niox.2021.09.002	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 Sawa Tomohiro, Takata Tsuyoshi, Matsunaga Tetsuro, Ihara Hideshi, Motohashi Hozumi, Akaike Takaaki.	4. 巻 36
2. 論文標題 Chemical biology of reactive sulfur species: Hydrolysis-driven equilibrium of polysulfides as a determinant of physiological functions.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Antioxidants & Redox Signaling	6. 最初と最後の頁 327~336
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/ars.2021.0170	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 Marutani E, Morita M, Hirai S, Kai S, Grange RMH, Miyazaki Y, Nagashima F, Traeger L, Magliocco A, Ida T, Matsunaga T, Mori N, Yamazaki Y, Tanaka T, Ikeda T, Nakagawa A, Atochin DN, Ihara H, Olenchok BA, Shen X, Nishida M, Hanaoka K, Kevill CG, Xian M, Bloch DB, Akaike T, Hindle AG, Motohashi H, Ichinose F, et al.	4. 巻 12
2. 論文標題 Sulfide catabolism ameliorates hypoxic brain injury.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 3108
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-23363-x	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 Chen Wei, Matsunaga Tetsuro, Neill Deshka L., Yang Chun tao, Akaike Takaaki, Xian Ming	4. 巻 58
2. 論文標題 Rational Design of a Dual Reactivity Based Fluorescent Probe for Visualizing Intracellular HSNO	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 16067~16070
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.201908950	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 Nishimura Akira, Nasuno Ryo, Yoshikawa Yuki, Jung Minkyung, Ida Tomoaki, Matsunaga Tetsuro, Morita Masanobu, Takagi Hiroshi, Motohashi Hozumi, Akaike Takaaki	4. 巻 294
2. 論文標題 Mitochondrial cysteinyl-tRNA synthetase is expressed via alternative transcriptional initiation regulated by energy metabolism in yeast cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 13781 ~ 13788
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA119.009203	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 Hamid Hisyam Abdul, Tanaka Akira, Ida Tomoaki, Nishimura Akira, Matsunaga Tetsuro, Fujii Shigemoto, Morita Masanobu, Sawa Tomohiro, Fukuto Jon M., Nagy Peter, Tsutsumi Ryouhei, Motohashi Hozumi, Ihara Hideshi, Akaike Takaaki	4. 巻 21
2. 論文標題 Polysulfide stabilization by tyrosine and hydroxyphenyl-containing derivatives that is important for a reactive sulfur metabolomics analysis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Redox Biology	6. 最初と最後の頁 101096 ~ 101096
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.redox.2019.101096	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

〔学会発表〕 計24件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 松永哲郎, 守田匡伸, 西村 明, 井田智章, 澤 智裕, 本橋ほづみ, 河村好章, 赤池孝章
2. 発表標題 Helicobacter cinaediの超硫黄代謝を介した持続的な骨髄内感染機構の解明
3. 学会等名 第96回日本細菌学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 松永 哲郎, 守田 匡伸, 井田 智章, 高田 剛, Jung Minkyung, 吉沢 道人, 本橋 ほづみ, 赤池 孝章
2. 発表標題 環化超硫黄分子の生体内検出とエネルギー代謝機能の解明
3. 学会等名 第22回分子予防環境医学研究会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 松永 哲郎
2. 発表標題 ミトコンドリアの硫黄代謝解析
3. 学会等名 CREST多細胞領域 第4回領域会議
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 松永 哲郎, 赤池 孝章
2. 発表標題 ミトコンドリアにおける超硫黄シグナルの機能解明
3. 学会等名 第95回日本生化学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tetsuro Matsunaga, Masanobu Morita, Tomoaki Ida, Akira Nishimura, Minkyung Jung, Tsuyoshi Takata, Peter Nagy, Ming Xian, Motohiro Nishida, Michito Yoshizawa, Hozumi Motohashi, Takaaki Akaike
2. 発表標題 Sulfide:quinone oxidoreductase produces cyclo-octasulfur, S ₈ that mediate sulfur respiration in mitochondria
3. 学会等名 Redox Week in Sendai 2022 / The 12th International Conference on the Biology, Chemistry and Therapeutic Applications of Nitric Oxide (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松永哲郎, 守田匡伸, 西村 明, 井田智章, 澤 智裕, 本橋ほづみ, 河村好章, 赤池孝章
2. 発表標題 Helicobacter cinaediの硫黄呼吸による 骨髄内潜伏感染機構の解明
3. 学会等名 第33回日本生体防御学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松永哲郎, 守田匡伸, 西村 明, 井田智章, 澤 智裕, 本橋ほづみ, 河村好章, 赤池孝章
2. 発表標題 Helicobacter cinaediの硫黄型エネルギー代謝を介した骨髄内潜伏感染機構の解明
3. 学会等名 第74回日本細菌学会東北支部総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松永 哲郎, 守田 匡伸, 井田 智章, Jung Minkyung, 高田 剛, 吉沢 道人, 本橋 ほづみ, 赤池 孝章
2. 発表標題 ミトコンドリアにおける超硫黄分子依存的エネルギー代謝機構の解明
3. 学会等名 第75回日本酸化ストレス学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松永哲郎, 澤 智裕, 本橋ほづみ, 赤池孝章
2. 発表標題 超硫黄分子によるミトコンドリアエネルギー代謝と感染防御機構の解明
3. 学会等名 第95回日本細菌学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松永哲郎, 守田匡伸, 井田智章, 高田 剛, 本橋ほづみ, 赤池孝章
2. 発表標題 超硫黄分子によるミトコンドリアエネルギー代謝機構の解明
3. 学会等名 第21回分子予防環境医学研究会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松永哲郎
2. 発表標題 超硫黄分子によるエネルギー代謝機構の解明と蛍光イメージングの開発
3. 学会等名 JST-CREST領域会議 若手講演 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tetsuro Matsunaga
2. 発表標題 Supersulfide energy metabolism and its innovative cell imaging
3. 学会等名 JST-CREST勉強会 (Rising Star Webinar) (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松永哲郎、守田匡伸、井田智章、高田 剛、本橋ほづみ、赤池孝章
2. 発表標題 超硫黄分子種によるミトコンドリアエネルギー代謝機構の解明
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松永哲郎、高田 剛、井田智章、筒井正人、守田匡伸、澤 智裕、赤池孝章
2. 発表標題 一酸化窒素(NO)と超硫黄分子による抗サルモネラ感染防御機構
3. 学会等名 第32回日本生体防御学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松永哲郎
2. 発表標題 呼気エアロゾルを用いたオミックスとウイルス検出
3. 学会等名 第4回SDGS-ID若手の会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松永哲郎、守田匡伸、井田智章、高田 剛、本橋ほづみ、赤池孝章
2. 発表標題 超硫黄分子種によるミトコンドリアエネルギー代謝機構の解明
3. 学会等名 生理研研究会2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松永哲郎、笠松真吾、西村 明、井田智章、守田匡伸、居原 秀、下田 翔、西田基宏、本橋ほづみ、赤池孝章
2. 発表標題 アルコールデヒドロゲナーゼ5 (ADH5) のニトロソグルタチオン還元酵素 (GSNOR) 反応の選択的欠損マウスの開発
3. 学会等名 第74回日本酸化ストレス学会・第21回日本NO学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松永哲郎、守田匡伸、西村 明、井田智章、本橋ほづみ、赤池孝章
2. 発表標題 硫化水素キノン酸化還元酵素 (SQR) を介したミトコンドリアエネルギー代謝機構の解明
3. 学会等名 第73回日本酸化ストレス学会第20回日本NO学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松永哲郎、井田智章、高田 剛、ジョンミンキョン、守田匡伸、赤池孝章
2. 発表標題 活性イオウ分子による新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の予防・治療法の開発
3. 学会等名 第31回日本生体防御学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松永哲郎、吉田真彰、西村 明、守田匡伸、井田智章、津々木博康、澤 智裕、本橋ほづみ、河村好章、赤池孝章
2. 発表標題 Helicobacter cinaediの超硫黄代謝を介した骨髄内潜伏感染機構の解明
3. 学会等名 第94回日本細菌学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松永哲郎、守田匡伸、西村 明、井田智章、本橋ほづみ、赤池孝章
2. 発表標題 活性パースルフィドによる硫化水素キノン酸化還元酵素(SQR)を介したミトコンドリア膜電位形成機構の解明
3. 学会等名 第19回日本NO学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松永哲郎、張 田力、津々木博康、小野勝彦、Waliul Islam、赤池孝章、澤 智裕
2. 発表標題 活性イオウ分子種による自然免疫応答の制御機構
3. 学会等名 第73回日本細菌学会東北支部総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松永哲郎、守田匡伸、西村 明、井田智章、本橋ほづみ、赤池孝章
2. 発表標題 硫化水素キノン酸化還元酵素 (SQR) によるミトコンドリアにおけるイオウ依存型エネルギー代謝機構の解明
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 松永哲郎、井田智章、西村 明、ジョンミンキョン、守田匡伸、澤 智裕、居原 秀、本橋ほづみ、赤池孝章
2. 発表標題 細菌のタンパク質翻訳共役型システインパースルフィド合成機構の解明
3. 学会等名 第93回日本細菌学会総会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計8件

1. 著者名 松永 哲郎, 赤池 孝章	4. 発行年 2023年
2. 出版社 メディカル・サイエンス・ダイジェスト	5. 総ページ数 5
3. 書名 環境物質と生命の起源：超硫黄生物学プロローグ	

1. 著者名 松永哲郎、本橋ほづみ、赤池孝章	4. 発行年 2021年
2. 出版社 AI・ナノ・量子による超高感度・迅速バイオセンシング (シーエムシー出版)	5. 総ページ数 8
3. 書名 呼吸オミックスと新型コロナウイルス感染症	

1. 著者名 高田 剛、松永哲郎、赤池孝章	4. 発行年 2021年
2. 出版社 実験医学2021年8月号(羊土社)	5. 総ページ数 4
3. 書名 超硫黄代謝物の化学と代謝	

1. 著者名 赤池孝章、松永哲郎、高田 剛	4. 発行年 2021年
2. 出版社 生化学	5. 総ページ数 9
3. 書名 超硫黄分子の化学と代謝：超硫黄生物学の創成とオミックス先制医療への展望	

1. 著者名 赤池孝章、松永哲郎、井田智章、高田 剛、Jung Minkyung、守田匡伸、本橋ほづみ	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Precision Medicine	5. 総ページ数 4
3. 書名 呼気オミックスと個別化医療	

1. 著者名 高田 剛、松永 哲郎、赤池 孝章	4. 発行年 2021年
2. 出版社 バイオサイエンスとインダストリー	5. 総ページ数 3
3. 書名 活性硫黄分子種によるエネルギー代謝とタンパク質劣化防止機能	

1. 著者名 高田 剛, 松永 哲郎, 赤池 孝章	4. 発行年 2020年
2. 出版社 実験医学【食と健康を結ぶメディカルサイエンス】	5. 総ページ数 6
3. 書名 食による生体防御系の活性化 4. 抗酸化：活性パースルフィドによる制御	

1. 著者名 高田剛, 松永哲郎, 赤池孝章	4. 発行年 2019年
2. 出版社 再生医療	5. 総ページ数 8
3. 書名 硫黄呼吸は幹細胞のエネルギー代謝を担っているか？	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>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/index.html 学術変革領域研究(A) 新興硫黄生物学が拓く生命原理変革(硫黄生物学)ホームページ https://supersulfide-proj.com/ Research Mapマイポータル https://researchmap.jp/tetsuro_matsunaga</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
研究分担者	末田 大輔 (Sueda Daisuke) (70750040)	熊本大学・病院・特任講師 (17401)	

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