

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月31日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21390097

研究課題名（和文）活性酸素シグナルの分子制御機構の解明

研究課題名（英文）Molecular mechanism of signal transduction by reactive oxygen species

研究代表者

赤池 孝章（AKAIKE TAKAAKI）

熊本大学・大学院生命科学研究部・教授

研究者番号：20231798

研究成果の概要（和文）： 8-Nitro-cGMP は、ユニークな蛋白質翻訳後修飾（S-グアニル化）により、活性酸素シグナルの2次メッセンジャーとして機能している。本研究ではS-グアニル化を指標として新規酸化ストレスセンサー蛋白質の探索を行い、H-Ras など複数のS-グアニル化標的蛋白質を同定し細胞機能変化への関与を明らかにした。また、細胞内で生成する硫化水素がS-グアニル化によるシグナルを制御していることを明らかにした。

研究成果の概要（英文）： 8-Nitro-cGMP is involved in reactive oxygen species-mediated signaling via protein S-guanylation. Here we identified several particular S-guanylated proteins (e. g., H-Ras etc.) occurring in cells and their involvement in various cellular signaling functions. We also revealed that endogenously produced hydrogen sulfide regulates protein S-guanylation in cells.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	5,400,000	1,620,000	7,020,000
2010年度	4,400,000	1,320,000	5,720,000
2011年度	4,500,000	1,350,000	5,850,000
総計	14,300,000	4,290,000	18,590,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・病態医化学

キーワード：活性酸素、シグナル伝達、酸化ストレス、8-nitro-cGMP、S-グアニル化

## 1. 研究開始当初の背景

従来、生体に酸化ストレスをもたらす有害物質として考えられてきた活性酸素が、細胞・生体が酸化ストレスへの適応応答（adaptive response）を誘導し重要なシグナル分子として機能することが明らかになってきた。活性分子種が生成すると、細胞内のセンサー蛋白質（レセプター）が活性化され、さらに下流のエフェクター分子へとシグナルが伝えられる。この様な適応応答シグナルに関わるレセプター・エフェクター分子群

は、細胞の主要なストレス応答システムを構築している。活性酸素や一酸化窒素（NO）などのラジカル種は、その最も上流に位置する分子群であるが、シグナル伝達機構の詳細（例えば、レセプターと直接反応するのか？あるいは、2次メッセンジャーの生成をもたらすのか？など）は、これまでほとんど分かっていなかった。

研究代表者は、1990年前後より長年、活性酸素やNOの関わる分子病態とシグナル伝達機構の解明に取り組んできた（Science 1989；

J. Clin. Invest. 1990, 2003; PNAS 1996, 1997, 2003 その他 FASEB J., JBC など)。その中で最近、生体の酸化ストレスに対する適応応答のシグナル伝達に関与する NO の全く新しい 2 次メッセンジャーを発見した。すなわち、活性酸素と NO の作用により、cGMP のニトロ化誘導体である 8-nitro-cGMP が生成することが明らかとなった。さらに、8-nitro-cGMP による特筆すべき新しいシグナル伝達機序として、8-nitro-cGMP が細胞内の酸化ストレスセンサーとして機能している蛋白質 (Keap1 など) の Cys チオール基と反応して、これまで知られていなかった蛋白質翻訳後修飾である cGMP 付加体形成を介してセンサー蛋白質を活性化することが分かった。研究代表者らは、このようなユニークな蛋白質翻訳後修飾を Protein S-guanylation (蛋白質 S-グアニル化) と命名した。活性酸素やフリーラジカルは、生体内でミリ秒~数秒程度の短寿命な活性分子種である。それに比べ、8-nitro-cGMP は遙かに安定であり、また、蛋白質チオール基と効率良く反応しその機能を制御する。従って、8-nitro-cGMP は、細胞の酸化ストレス適応応答において極めて重要なシグナル機能を発揮していると考えられる。

## 2. 研究の目的

本研究では、酸化ストレスにより生成する 8-nitro-cGMP などのリガンドとそのセンサー (レセプター) 蛋白質の機能制御機構を明らかにし、酸化ストレス適応応答と生体防御の分子基盤を解明することを目的とした。さらに 8-nitro-cGMP をプローブとし、未知の酸化ストレスレセプターの探索を行い、新規なリガンドとセンサー分子群の発見を目指した研究を行った。

## 3. 研究の方法

- (1) 8-Nitro-cGMP によるシグナル制御の分子機構を明らかにするために、二次元電気泳動、質量分析等を用いたプロテオミクスに基づく S-グアニル化蛋白質の解析法の開発を行った。
- (2) 開発した S-グアニル化蛋白質解析法を用いて、各種培養細胞 (C6 ラットグリオーマ細胞、A549 ヒト肺がん細胞など) および動物組織試料における S-グアニル化標的蛋白質を解析した。
- (3) 同定した S-グアニル化標的蛋白質について、S-グアニル化による蛋白質機能変化とそれに伴う細胞機能変化について解析した。
- (4) 細胞内における S-グアニル化の制御因子を明らかにするために、細胞内蛋白質の S-グアニル化を指標として、各種培養細胞を用いた siRNA スクリーニングを行った。

## 4. 研究成果

- (1) 抗 S-グアニル抗体を作成し、二次元電気泳動とウエスタンブロットにより S-グアニル化蛋白質を分離・同定することに成功した。さらに抗 S-グアニルモノクローナル抗体を用いたイムノアフィニティーにより、S-グアニル化蛋白質の酵素消化物から S-グアニル化ペプチドを効率的に精製・濃縮する手法を確立した。これらの手法と質量分析 (LC-MS/MS) を組み合わせることにより S-グアニル化蛋白質の同定および S-グアニル化を受けるシステイン残基の同定が可能となった。
- (2) 上記の S-グアニル化蛋白質解析法を用いて、8-nitro-cGMP 生成刺激 (NO 放出試薬、リポ多糖、炎症性サイトカインなど) をした細胞試料中の S-グアニル化蛋白質の解析を行い、転写調節因子 Keap1、低分子量 G 蛋白質 H-Ras をはじめとした複数の S-グアニル化蛋白質の同定に成功した。さらに、Keap1 や H-Ras は、それぞれの蛋白質機能制御に重要と考えられる特定のシステイン残基が S-グアニル化を受けることが分かった。
- (3) S-グアニル化が H-Ras の機能に与える影響についてさらに解析を進めたところ、S-グアニル化は H-Ras の活性化をもたらし、Raf/MEK/ERK シグナル経路を介して細胞老化に関わることが明らかになった。
- (4) siRNA スクリーニングにより、硫化水素産生酵素であるシスタチオン  $\beta$ -シンターゼおよびシスタチオン  $\gamma$ -リアーゼのノックダウンが細胞内蛋白質の S-グアニル化を著明に増加させることが明らかになった。硫化水素を添加すると、これらの細胞の S-グアニル化が低下することから、内因性硫化水素が S-グアニル化を制御していることが示唆された。
- (5) 以上より、8-nitro-cGMP は、Keap1 や H-Ras をはじめとした酸化ストレスセンサー蛋白質の S-グアニル化を介して、活性酸素と NO のシグナル伝達に重要な役割を果たしていることが示された。今回同定した新規酸化ストレスセンサー蛋白質の機能解析や硫化水素による S-グアニル化制御機構の解析をさらに進めることにより、活性酸素シグナルの全貌が明らかになるものと考えられる。

## 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 34 件)

1. Nishida M, Sawa T, Kitajima N, Ono K, Inoue H, Ihara H, Motohashi H, Yamamoto M, Suematsu M, Kurose H, van der Vliet

- A, Freeman BA, Shibata T, Uchida K, Kumagai Y, and Akaike T. Hydrogen sulfide anion regulates redox signaling via electrophile sulfhydration. **Nature Chem Biol.** in press (2012). 査読有
2. Sato Y, Hatta M, Karim MF, Sawa T, Wei FY, Sato S, Magnuson MA, Gonzalez FJ, Tomizawa K, Akaike T, Yoshizawa T, and Yamagata K. Anks4b, a novel target of HNF4 $\alpha$  interacts with GRP78 and regulates endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis in pancreatic  $\beta$ -cells. **J Biol Chem.** in press (2012). 査読有
  3. Goto T, Ogura Y, Hirakawa H, Tomida J, Morita Y, Akaike T, Hayashi T, and Kawamura Y. Complete genome sequence of *Helicobacter cinaedi* strain PAGU611, isolated in a case of human bacteremia. **J Bacteriol.** in press (2012). 査読有
  4. Ishima Y, Hoshino H, Shinagawa T, Watanabe K, Akaike T, Sawa T, Kragh-Hansen U, Kai T, Watanabe H, Maruyama T, and Otagiri M. S-Guanylation of human serum albumin is a unique posttranslational modification and results in a novel class of antibacterial agents. **J Pharm Sci.** in press (2012). 査読有
  5. Khan S, Okamoto T, Enomoto K, Sakashita N, Oyama K, Fujii S, Sawa T, Takeya M, Ogawa H, Yamabe H, and Akaike T. Potential association of *Helicobacter cinaedi* with atrial arrhythmia and atherosclerosis. **Microbiol Immunol.** 56:145-154 (2012). 査読有
  6. Ahmed KA, Sawa T, Ihara H, Kasamatsu S, Yoshitake J, Okamoto T, Fujii S, and Akaike T. Regulation by mitochondrial superoxide and NADPH oxidase of cell formation of nitrated cyclic GMP: potential implications for ROS signaling. **Biochem J.** 441:719-730 (2012). 査読有
  7. 赤池孝章. 基礎の基礎 **細胞工学**. 特集「活性酸素シグナル制御とレドックスホメオスタシス」監修：赤池孝章. 31(2):134-137 (2012). 査読無
  8. 藤井重元, 赤池孝章. ニトロ化環状ヌクレオチドによるタンパク質 S-グアニル化を介する酸化ストレス適応応答の分子機序 **生化学**. 84(2):124-128 (2012). 査読無
  9. Akaike T, van der Vliet A, and Eaton P. Frontiers in nitric oxide and redox signaling. **Nitric Oxide.** 25: 57-58 (2011). 査読有
  10. Ihara H, Ahmed KA, Ida T, Kasamatsu S, Kunieda K, Okamoto T, Sawa T, and Akaike T. Methodological proof of immunochemistry for specific identification of 8-nitroguanosine 3',5'-cyclic monophosphate formed in glia cells. **Nitric Oxide.** 25: 169-175 (2011). 査読有
  11. Ihara H, Sawa T, Nakabeppu Y, and Akaike T. Nucleotides function as endogenous chemical sensors for oxidative stress signaling. **J Clin Biochem Nutr.** 48: 1-7 (2011). 査読有
  12. Kurauchi Y, Hisatsune A, Isohama Y, Sawa T, Akaike T, Shudo K, and Katsuki H. Midbrain dopaminergic neurons utilize nitric oxide/cyclic GMP signaling to recruit ERK that links retinoic acid receptor stimulation to up-regulation of BDNF. **J Neurochem.** 116: 323-333 (2011). 査読有
  13. Tokutomi Y, Kataoka K, Yamamoto E, Nakamura T, Hisato F, Nako H, Toyama K, Dong YF, Ahmed KA, Sawa T, Akaike T, and Kim-Mitsuyama S. Vascular responses to 8-nitro-cyclic GMP in nondiabetic and diabetic mice. **Br J Pharmacol.** 162: 1884-1893 (2011). 査読有
  14. Ahmed KA, Sawa T, and Akaike T. Protein cysteine S-guanylation and electrophilic signal transduction by endogenous nitro-nucleotides. **Amino Acids.** 41: 123-130 (2011). 査読有
  15. Sawa T, Ihara H, and Akaike T. Antioxidant effect of a nitrated cyclic nucleotide functioning as an endogenous electrophile. **Curr Top Med Chem.** 11: 1854-1860 (2011). 査読有
  16. Yoshida E, Toyama T, Shinkai Y, Sawa T, Akaike T, and Kumagai Y. Detoxification of methylmercury by hydrogen sulfide-producing enzyme in mammalian cells. **Chem. Res. Toxicol.** 24: 1633-1635 (2011). 査読有
  17. 澤 智裕, 小野勝彦, 赤池孝章. 活性酸素・一酸化窒素によるニトロ化シグナルと抗炎症作用. **感染・炎症・免疫.** 41: 12-19 (2011). 査読無
  18. 今吉理恵子, 岡本竜哉, 永尾潤一, 長環, 松永勝政, 赤池孝章, 上西秀則. 植物精油 citral のインフルエンザウイルス感染能抑制効果について. **医学と生物学.** 155: 489-494 (2011). 査読無
  19. 岡本竜哉, 居原秀, 赤池孝章. 喫煙と酸化ストレス: Oxidative stress induced

- by cigarette smoking. **最新精神医学**. 特集号「精神障害者と喫煙」16: 431-439 (2011). 査読無
20. Fujii S, Sawa T, Ihara H, Tong KI, Ida T, Okamoto T, Ahmed KA, Ishima Y, Motohashi H, Yamamoto M, and Akaike T. The critical role of nitric oxide signaling, via protein S-guanylation and nitrated cyclic GMP, in the antioxidant adaptive response. **J Biol Chem**. 285: 23970-23984 (2010). 査読有
  21. Okamoto T, Khan S, Oyama K, Fujii S, Sawa T, and Akaike T. A new paradigm for antimicrobial host defense mediated by a nitrated cyclic nucleotide. **J Clin Biochem Nutr**. 46: 14-19 (2010). 査読有
  22. Sawa T, Arimoto H, and Akaike T. Regulation of redox signaling involving chemical conjugation of protein thiols by nitric oxide and electrophiles. **Bioconjugate Chem**. 21: 1121-1129 (2010). 査読有
  23. Akaike T, Fujii S, Sawa T, and Ihara H. Cell signaling mediated by nitrated cyclic guanine nucleotide. **Nitric Oxide**. 23: 166-174 (2010). 査読有
  24. Ishima Y, Hiroshima S, Kragh-Hansen U, Maruyama T, Sawa T, Akaike T, Kai T and Otagiri M. One-step preparation of S-nitrosated human serum albumin with high biological activities. **Nitric Oxide**. 23: 121-127 (2010). 査読有
  25. 藤井重元, 澤 智裕, 赤池孝章. 8-Nitro-cGMP の発見と生理機能の解明. **化学と生物**. 48: 22-27 (2010). 査読無
  26. 澤 智裕, 赤池孝章. 毒性説から脱した活性酸素研究 -シグナル分子としての活躍-. **現代化学**. 469: 34-38 (2010). 査読無
  27. 岡本竜哉, 澤 智裕, 赤池孝章. Nitric oxide (NO) および NO 関連物質. **日本臨床**. 増刊号「広範囲血液・尿化学検査, 免疫学的検査-4」982: 839-842 (2010). 査読無
  28. 岡本竜哉, 赤池孝章. 呼吸器疾患における酸化ストレスと制御シグナルの分子基盤: Molecular mechanisms of nitric oxide- and reactive oxygen species-mediated signalings in the respiratory diseases. **呼吸**. 29: 859-866 (2010). 査読無
  29. 河村好章, 赤池孝章. 新興感染症原因菌 -*Helicobacter cinaedi*. **日本医事新報**. 4514: 59-62 (2010). 査読無
  30. Zaki MH, Fujii S, Okamoto T, Islam S, Khan S, Ahmed KA, Sawa T, and Akaike T. Cytoprotective function of heme oxygenase-1 induced by a nitrated cyclic nucleotide formed during murine salmonellosis. **J Immunol**. 182: 3746-3756 (2009). 査読有
  31. 赤池孝章, 岡本竜哉, Zaki MH, 藤井重元, 澤 智裕. NO による細胞内感染防御の新しい展開 - New paradigm of host defense against intracellular pathogens by nitric oxide. **Nihon Hansenbyo Gakkai Zasshi**. 78: 41-47 (2009). 査読無
  32. 岡本竜哉, 澤 智裕, 藤井重元, 赤池孝章. 活性酸素・NO による感染防御シグナルの新展開 - Antimicrobial signaling mediated by reactive oxygen species and NO. **細胞**. 41: 51-55 (2009). 査読無
  33. 赤池孝章. 活性酸素のシグナル伝達機能 - その生理機能の再発見と酸化ストレス研究の新展開. **実験医学**. 増刊: 病態解明に迫る活性酸素シグナルと酸化ストレス (谷口直之監修, 赤池孝章, 鈴木敬一郎, 内田浩二編集) pp. 2320-2329 (2009). 査読無
  34. 澤 智裕, 有本博一, 赤池孝章. チオール基の修飾による活性酸素のセンサー機能制御. **実験医学**. 増刊: 病態解明に迫る活性酸素シグナルと酸化ストレス (谷口直之監修, 赤池孝章, 鈴木敬一郎, 内田浩二編集) 査読有. pp. 2341-2347 (2009)
- [学会発表] (計 33 件)
1. 赤池孝章. トップジャーナル七転び八起き. 第 85 回日本細菌学会総会 (2012 年 3 月 27-29 日, 長崎, 長崎ブリックホール)
  2. 藤井重元, 赤池孝章. 硫化水素の抗酸化機能と酸化ストレスバイオマーカー. 第 8 回呼吸器バイオマーカー研究会 (2012 年 3 月 10 日, 東京, 都市センターホテル)
  3. 赤池孝章, 澤 智裕, 西田基宏. ROS and electrophilic cellular signaling regulated by hydrogen sulfide. 第 84 回日本生化学会大会 (2011 年 9 月 21-24 日, 京都, 国立京都国際会館)
  4. Takaaki Akaike. Antimicrobial cell signaling mediated by nitrated cyclic nucleotide. XIII International Congress of Bacteriology and Applied Microbiology 第 84 回日本細菌学会総会 (6-10 Sep, 2011, Sapporo, Sapporo Convention Center)
  5. 赤池孝章. 内因性硫化水素イオンによる ROS・親電子シグナル制御. 第 2 回 Molecular Cardiovascular Conference II

- (2011年9月2 - 4日、北海道、キロロ”ホテルピアノ)
6. 赤池孝章. 生体内ガス分子と活性酸素による多次元シグナルネットワーク. 第8回 Heme Oxygenase 研究フォーラム (2011年8月26日、京都、京都府立医科大学青蓮会館)
  7. Takaaki Akaike. Protein S-guanylation and its unique regulation mechanisms involving cysteine metabolism. 12th International congress on amino acids, peptides and proteins. (1st - 5th Aug 2011, Beijing China)
  8. 赤池孝章. 親電子シグナルと硫化水素. 九州大学生体防御医学研究所共同利用研究集会「活性酸素によるシグナル伝達制御の新展開」(2011年7月22日、福岡、九州大学)
  9. 赤池孝章. 内因性硫化水素イオンによる親電子シグナル制御. 第64回日本酸化ストレス学会学術集会(2011年7月2-3日、留寿都、北海道 ルスツリゾートホテル&コンベンション)
  10. Takaaki Akaike. Cellular signaling mediated by nitrated cyclic nucleotide and regulated by hydrogen sulfide. 5th International Conference on cGMP (24-26 June 2011, Halle, Germany)
  11. 赤池孝章. 活性酸素シグナル伝達と加齢. 第11回日本抗加齢医学会総会(2011年5月27-29日、京都、国立京都国際会館)
  12. Takaaki Akaike. Electrophilic cellular signaling regulated by H<sub>2</sub>S-mediated sulfhydration. 第11回日本NO学会学術集会(2011年5月13-14日、東京 町田、昭和薬科大学)
  13. Takaaki Akaike. Cellular signaling by nitrated cyclic nucleotides and regulation of its biological effects. Gordon Research Conference on Nitric Oxide: Understanding the Biology and Chemistry of Its Formation, Action, and Signaling(2011年2月13-18日、Ventura, USA)
  14. Takaaki Akaike. Cell signaling mediated by nitrated cyclic guanine nucleotide. International Symposium on Free Radical Research: ontribution to Medicine (2011年1月20-22日、京都、ハイアットリージェンシー京都)
  15. 藤井重元、澤 智裕、居原 秀、Kit I. Tong、井田智章、岡本竜哉、Khandaker Ahtesham Ahmed、本橋ほづみ、山本雅之、赤池孝章. ニトロ化環状ヌクレオチドによる蛋白質 S-グアニル化を介する酸化ストレス適応応答の分子機序. 第83回日本生化学会大会 (2010年12月7-10日、神戸、神戸国際展示場)
  16. Shigemoto Fujii, Tomohiro Sawa, Hideshi Ihara, Takaaki Akaike. Critical roles of nitric oxide signaling via 8-nitro-cGMP-induced protein S-guanylation in antioxidant adaptive responses. The 26th Kumamoto Medical Bioscience Symposium (2010年6月19日、熊本、熊本大学)
  17. Shigemoto Fujii, Tomohiro Sawa, Hideshi Ihara, Tomoaki Ida, Tatsuya Okamoto, Hozumi Motohashi, Masayuki Yamamoto, Takaaki Akaike. Role of Keap1 S-guanylation in the antioxidant adaptive response in C6 glioma cells. 6th International Conference on Biology, Chemistry, and Therapeutic Applications of Nitric Oxide (2010年6月14-18日、Kyoto, Kyoto International Conference Center)
  18. Takaaki Akaike. Protein S-guanylation: a new post-translational regulation for redox signaling. The 20th World Congress of the International Society for Heart Research (2010年5月13-16日、京都、国立京都国際会館)
  19. 藤井重元、他. ニトロ化環状ヌクレオチドによる蛋白質 S-グアニル化を介する cGMP 依存性プロテインキナーゼの活性化. 第83回 日本細菌学会総会 (2010年3月27-29日、横浜、パシフィコ横浜)
  20. Takaaki Akaike. A new paradigm for antimicrobial host defense mediated by NO and ROS: A critical role of nitrated nucleotides. 第83回 日本細菌学会総会 International Symposium (2010年3月27-29日、横浜、パシフィコ横浜)
  21. Takaaki Akaike. ROS signaling in animal cells. 第51回日本植物生理学会年会 (2010年3月18-21日、熊本大学)
  22. 赤池孝章. NO・活性酸素のヌクレオチドセンサーと親電子シグナル形成. 第83回 日本薬理学会年会 (2010年3月16-18日、大阪、大阪国際会議場)
  23. Takaaki Akaike. New NO signaling via 8-nitro-cGMP formation and protein S-guanylation. 5th Joint Meeting of the Societies for Free Radical Research Australasia and Japan (2009年12月1-4日、Sydney, Australia)
  24. 赤池孝章. 活性酸素による新しい翻訳後修飾と親電子シグナル 大阪大学蛋白質研究所セミナー (2009年11月27-28日、大阪府吹田市、大阪大学)
  25. 赤池孝章. NOと活性酸素による酸化ストレス適応応答. 第82回日本生化学会

- 大会 (2009年10月21-24日、神戸、神戸ポートアイランド)
26. 藤井重元、澤 智裕、岡本竜哉、三浦 高、岩本典子、熊谷嘉人、赤池孝章. 細胞内S-グアニル化蛋白質の同定と蛋白質S-グアニル化の生理機能の解明. 第82回日本生化学会大会 (2009年10月21-24日、神戸、神戸ポートアイランド)
  27. 赤池孝章. 活性酸素シグナル研究の展開. 第13回 Molecular Cardiovascular Conference (2009年9月4-6日、北海道、キロロ”ホテルピアン”)
  28. Takaaki Akaike. Nitric oxide and electrophilic signaling mediated via 8-nitro-cGMP. SFRR International Free Radical School in Japan 2009 (2009年9月2-6日、新潟、上越国際スキーリゾート)
  29. 藤井重元、澤 智裕、岡本竜哉、居原 秀、井田智章、Kit I. Tong、本橋ほづみ、山本雅之、赤池孝章. 蛋白質S-グアニル化を介する酸化ストレス適応応答の分子機序. 第6回 Heme Oxygenase 研究フォーラム (2009年8月28日、京都、京都府立大学青蓮会館)
  30. 赤池孝章. 活性酸素とNOによる親電子シグナル伝達. 第62回日本酸化ストレス学会学術集会 (2009年6月11-12日、福岡、九州大学百年講堂)
  31. 藤井重元、澤 智裕、岡本竜哉、三浦 高、岩本典子、熊谷嘉人、赤池孝章. 細胞内S-グアニル化蛋白質の同定とS-グアニル化制御機構の解明. 第62回日本酸化ストレス学会学術集会 (2009年6月11-12日、福岡、九州大学百年講堂)
  32. 赤池孝章. 活性酸素による新しい翻訳後修飾とシグナル伝達機能の解明. 科学技術振興調整費先端融合領域イノベーション創出拠点の形成 第1回公開シンポジウム (2009年6月19日、横浜、横浜市立大学)
  33. 藤井重元、赤池孝章. 8-ニトログアノシン3',5'-環状1リン酸による蛋白質S-グアニル化を介する酸化ストレス適応応答の分子機構. 第9回日本NO学会学術集会 (2009年5月8-9日、静岡、グランシップ)

[図書] (計 3件)

1. Sawa T, Akaike T. Antioxidant adaptive response of malignant glioma related to antitumor treatment. *In* Novel Therapeutic Concepts in Targeting Glioma (eds., Faris Farassati), InTech (Open Access Company) 2011, p. 247-262
2. 澤 智裕、赤池孝章. 一酸化窒素

- nitric oxide/NO. 朝倉書店 (免疫の事典 桂 義元、河本 宏、小安重夫、山本和彦 編) 2011. p. 39
3. 澤 智裕、赤池孝章. 活性酸素 reactive oxygen species (ROS). 朝倉書店 (免疫の事典 桂 義元、河本 宏、小安重夫、山本和彦 編) 2011. p. 109

[その他]

ホームページ等

<http://kumadai-bisei.com/>

<http://ros-signal.jp/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

赤池 孝章 (AKAIKE TAKAAKI)

熊本大学・大学院生命科学研究部・教授

研究者番号：20231798

### (2) 研究分担者

藤井 重元 (FUJII SHIGEMOTO)

熊本大学・大学院生命科学研究部・助教

研究者番号：00325333