

令和 6 年 6 月 7 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21H02071

研究課題名（和文）活性イオウによるNLRP3インフラマソーム抑制機構の分子基盤

研究課題名（英文）Molecular mechanisms of inhibitory regulation of NLRP3 inflammasome by reactive sulfur species

研究代表者

澤 智裕（Sawa, Tomohiro）

熊本大学・大学院生命科学研究部（医）・教授

研究者番号：30284756

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,300,000円

研究成果の概要（和文）：インフラマソームは病原体の侵入や、なんらかの原因によって細胞傷害が起こって細胞内分子（ATPなど）が漏出・放出されると、それらを危険信号として認識して活性化されるタンパク質複合体である。本研究では、活性イオウと呼ばれる内因性分子が、NLRP3インフラマソームをはじめとする炎症応答に対して強力な抑制作用を持つことが明らかにした。活性イオウの産生系が低下すると、炎症が過剰になり、遷延することをマウスを用いた実験系により明らかにした。一方、インフラマソームの活性化を伴う炎症応答に対して、活性イオウドナーは優れた治療効果を示すことがわかった。今後、活性イオウを基盤とする新しい創薬展開が期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

インフラマソームの活性化は、炎症応答の誘導を通じて、生体にとっての異物（病原体や死細胞成分）の除去に必須の働きをしている。一方、インフラマソームの過剰な活性化は炎症性疾患の進展に関わると考えられている。本研究ではインフラマソームの新しい活性調節機構の一端を明らかにした。この成果は、インフラマソームの制御異常への活性イオウの関わりを指標とするリスク因子の予測や、活性イオウの産生増加を標的とする新しい治療法構築へ寄与することが期待される。

研究成果の概要（英文）：Inflammasomes are protein complexes that recognize the leakage or release of intracellular molecules (such as ATP) as a danger signal when pathogens invade or when cell damage occurs due to some other cause. In this study, we revealed that endogenous molecules called reactive sulfur species have a strong inhibitory effect on inflammatory responses, including the NLRP3 inflammasome. Experimental systems using mice revealed that when the production system of reactive sulfur species is suppressed, inflammation becomes excessive and persists. On the other hand, we found that reactive sulfur donors have excellent therapeutic effects against inflammatory responses accompanied by inflammasome activation. In the future, we hope to develop new drugs based on reactive sulfur species.

研究分野：生命科学

キーワード：インフラマソーム 活性イオウ システインパースルフィド 炎症 イオウ代謝

1. 研究開始当初の背景

インフラマソームは病原体の侵入や、なんらかの原因によって細胞傷害が起こって細胞内分子 (ATP など) が漏出・放出されると、それらを危険信号として認識して活性化されるタンパク質複合体である。危険信号の認識に関わるタンパク質は Nod 様ドメインがあり、そこが自己集合して巨大なタンパク質複合体が形成される。最もよく研究されているインフラマソームとして NLRP3 インフラマソームがあり、炎症性サイトカインである interleukin-1 β (IL-1 β) や IL-18 の成熟化と産生の制御に極めて重要である¹⁾。

インフラマソームが活性化されると、炎症応答が誘導され、それら危険信号の原因となるものを排除しようとする 生体恒常性維持の大事な役割 を担っている。一方、炎症反応は生体にとっては自らを傷つける可能性もあるため、インフラマソームの活性化は正負両面から厳密に制御されている (図 1)。正の制御としては、カリウム排出や活性酸素 (ROS) 産生により引き起こされるタンパク質複合体の多段階形成がある。これらプロセスに対して、マイクロ RNA、キナーゼ、一酸化窒素などが内因性の抑制因子としてインフラマソームの適切な活性化を制御している。

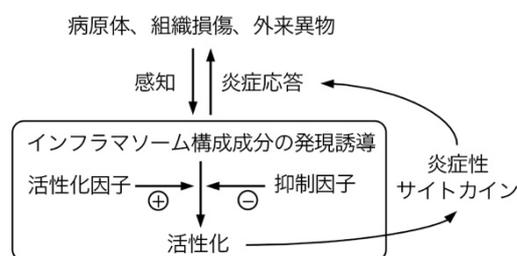


図1. インフラマソーム活性化と適応応答

このようなインフラマソームの内因性抑制因子として近年、硫化水素が注目されている。硫化水素は哺乳動物細胞においてシステイン合成経路から生成する新しいガス状メディエーターとして、その生理機能が注目されている。通常、システインはイオウ転移経路 (transsulfuration pathway) によってホモシステインからシスタチオンを経由して合成される (図 2)。その経路はシスタチオン β シンターゼ (CBS) とシスタチオン γ リアーゼ (CSE) が触媒する。この CSE がシステインを直接分解して硫化水素が生成すると考えられている。これまで

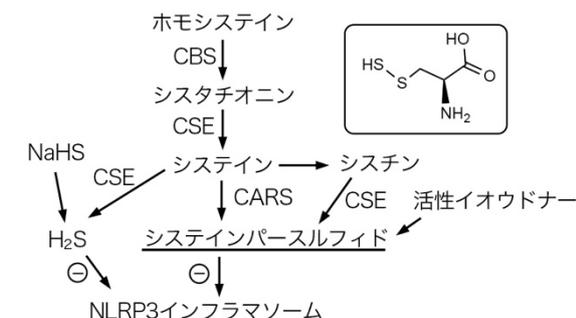


図2. システインパースルフィドの生合成に関わる酵素 CSE と CARS. H₂S, 硫化水素; NaHS, 硫化水素ナトリウム (硫化水素ドナー). インセットはシステインパースルフィドの構造。

までに CSE を欠損した細胞では NLRP3 インフラマソーム活性化が亢進することが報告されている。また硫化水素ドナーである硫化水素ナトリウムを投与すると、逆に NLRP3 インフラマソームが抑制されることから、硫化水素がインフラマソームの負の制御因子であると考えられている。しかしながら、本応募者がシステインと CSE の反応を詳細に解析したところ、両者の反応からは痕跡量のごく僅かな硫化水素しか生成しないことが明らかとなった (PNAS 2014; 図 2)²⁾。一方、驚くことに CSE はシステインが酸化してできるシスチンを基質とすると、システインパースルフィドと呼ばれるチオール基にさらに過剰なイオウ原子が付加した分子を生成することを見出した (PNAS 2014; 図 2)²⁾。さらに解析を進めたところ、本来はシステインを tRNA に結合する cysteinyl-tRNA 合成酵素 (CARS) がシステインを直接の基質としてシステインパースルフィドを合成することを発見した (Nature Commun 2017; 図 2)³⁾。システインパースルフィドは、もとのシステインと比べて、抗酸化力や還元力が著しく高まっていることが明らかとなり、活性イオウとしての機能が近年大きな注目を集めている。そこで、NLRP3 インフラマソームの活性化に対して、活性イオウがどのような作用をもたらすかについて、本応募者が独自に開発した活性イオウドナー (Cell Chem Biol 2019)⁴⁾ を用いて解析した。その結果、活性イオウドナーで処理した細胞では NLRP3 インフラマソームの活性化が強力に抑制されることを見出した (図 3; 論文投稿準備中)。興味深いことに、その作用は、硫化水素ナトリウムよりはるかに強力であった。これらのことから、CSE-CARS 経路から生成した活性イオウ (システインパースルフィド) が内因性のインフラマソーム抑制因子である可能性

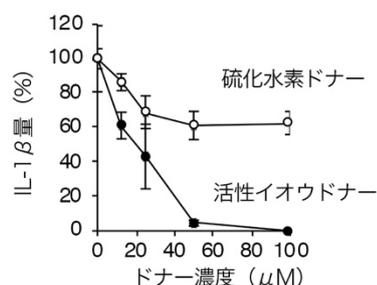


図3. 活性イオウおよび硫化水素のドナーによるNLRP3インフラマソームの抑制作用。マウスJ774.1細胞をリボ多糖とATPで刺激してNLRP3インフラマソームを活性化し、分泌されたIL-1 β を定量した。

が強く示唆される (図 2)。

2. 研究の目的

硫化水素の NLRP3 インフラマソームへの抑制作用は 2016 年に初めて報告され (2 報)、その後、2020 年 10 月までに合計 26 報が報告されている (NLRP3 inflammasome & hydrogen sulfide で Pubmed 検索)。これら報告では、内因性の硫化水素生成系として CSE に着目した検討がなされている。一方、システインパースルフィドを含む活性イオウについては、これまでインフラマソームとの関連を解析した報告はまったくない。CARS の機能と炎症応答との関連については、ゲノムワイド相関解析から、CARS2 が抗炎症性機能を発現する可能性が報告された⁵⁾。本研究では、本応募者らがこれまでに独自に構築してきた活性イオウに関する精密定量解析技術、活性イオウドナー、遺伝子改変動物 (細胞) を最大限に駆使して、活性イオウがどのように NLRP3 インフラマソームを抑制しているのか、その分子基盤の解明を目指す。具体的には、(1) NLRP3 インフラマソーム活性化の各段階に対する活性イオウドナーの影響、(2) CARS 由来活性イオウの NLRP3 インフラマソーム活性化への影響、(3) NLRP3 インフラマソーム関連疾患に対する活性イオウの治療効果、を明らかにする。CARS-活性イオウというこれまでにない新しい切り口での制御機構を明らかにできれば、未だ十分に理解されているとは言えないインフラマソームの制御破綻による自己炎症性疾患に対する画期的な診断、予防、治療法の構築に向けたさらなる研究展開も期待される。

3. 研究の方法

(1) NLRP3 インフラマソーム活性化の各段階に対する活性イオウドナーの影響

NLRP3 インフラマソームの培養細胞モデルとして、マウスマクロファージ様細胞株 J774.1 と骨髄由来マクロファージを用いる。NLRP3 インフラマソームは、シグナル 1 としてリポ多糖で刺激する。これにより転写因子 NF- κ B が活性化され、NLRP3 と前駆体 interleukin-1 β (Pro-IL-1 β) が発現する。また炎症性サイトカインの腫瘍壊死因子 α (TNF α) も発現する (図 4)。続いてシグナル 2 として ATP、膜孔形成毒素ナイジェリシン、シリカ微粒子で細胞を刺激する。これによってカリウム放出、ROS 産生が起こる。続いてインフラマソームの構成タンパク質が順次複合体を形成していく。最終的にカスパーゼ 1 が活性化されて成熟型 IL-1 β が生成する。それぞれのプロセスに関わる生化学的な変動に対して、活性イオウドナーおよび硫化水素ドナーを処理したときの影響を解析する。具体的な解析指標を以下に示す。

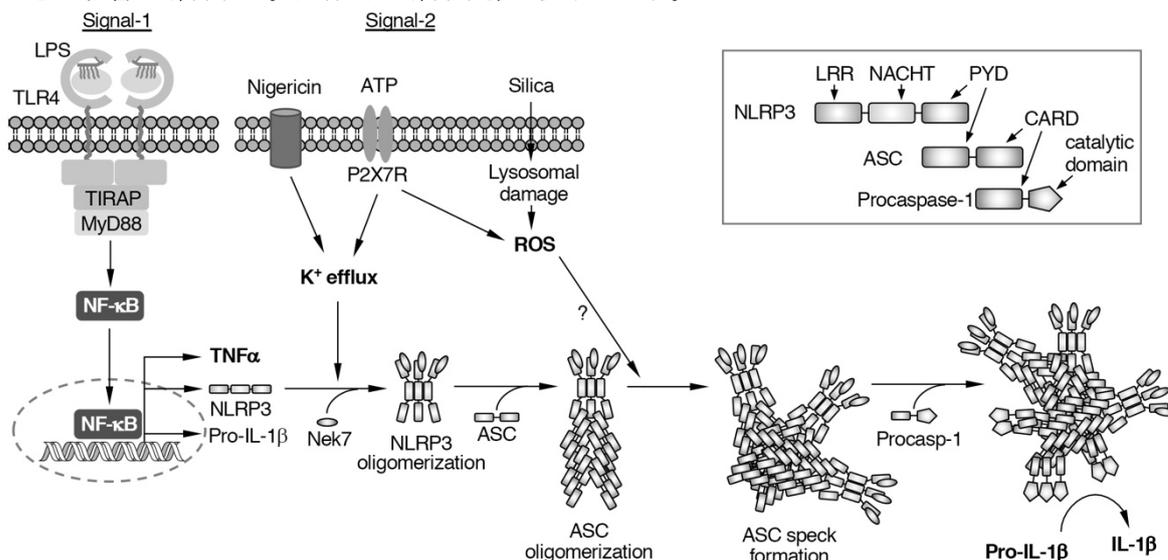


図 4. NLRP3 インフラマソームの多段階活性化経路。本研究では主にシグナル 1 の刺激としてグラム陰性細菌由来のリポ多糖を、シグナル 2 では ATP、ナイジェリシン、シリカ微粒子を用いる。インセットは NLRP3 インフラマソームを構成する主要なタンパク質 (NLRP3, ASC, procaspase-1) のドメイン構造。

シグナル 1 に対する影響

NF- κ B の活性化 : NF- κ B とそのリン酸化体を Western blot にて定量する。

Pro-IL-1 β の発現 : Western blot にて定量する。

TNF α の発現 : ELISA にて定量する。

シグナル 2 に対する影響

カリウムの細胞外への排出 : カリウム排出ポンプが開くと細胞外に添加した金属タリウムが細胞内に逆流する。これを細胞内に事前に添加しておいた蛍光プローブ FluxOR II Green で定量する。カリウム排出が抑制されると蛍光強度が減少するため、これを蛍光顕微鏡で定量する。

ROS の産生 : ROS 反応性蛍光プローブである DCFH-DA で細胞を処理し、それをインフラマソーム活性化剤で刺激する。このときの蛍光強度の増加を蛍光顕微鏡で定量する。

ASCオリゴマー化：細胞破碎液をタンパク質架橋剤BS3で処理し、ASCオリゴマーを安定化させたあとでWestern blotにてオリゴマー化を定量する。

ASCスペック形成：抗ASC抗体で細胞を染色し、細胞内に形成された巨大なASCスペックを共焦点顕微鏡で定量する。ASCスペック陽性細胞をカウントする。

IL-1 β の産生：ELISAにて定量する。

(2) CARS由来活性イオウのNLRP3インフラマソーム活性化への影響

CARSのシステインパースルフィド合成活性を阻害したときに、NLRP3インフラマソーム活性化がどのように影響を受けるのかを解析する。上記(2)で得られたCARS阻害剤処理した細胞におけるIL-1 β 産生を定量する。またすでに作製しているCARS2ヘテロノックアウトマウス(*Nature Commun 2017*)から採取した骨髄マクロファージと、コントロールマウスのマクロファージにおけるNLRP3インフラマソームの活性化量を定量解析する。CARS2ヘテロノックアウトマウス由来細胞では、野生型細胞と比べて活性イオウ量がおおよそ半分になっている(*Nature Commun 2017*)。

(3) NLRP3インフラマソーム関連疾患に対する活性イオウの治療効果

NLRP3インフラマソームの活性化は、病原体の排除や組織修復に重要な働きをしている一方、その活性化が過剰に起こったり、慢性化してしまうと、さまざまな病気の進展に関わることがわかってきた。例えば、敗血症によってリポ多糖が大量に血中に放出されたり、薬剤性肝炎による広範囲の肝障害、また体内で代謝できないアスベストや尿酸結晶による持続的な活性化などが知られている。さらに最近、新型コロナウイルス感染症であるCOVID-19についても、NLRP3インフラマソームの過剰な活性化が、サイトカインストームと重症化に関わることが報告されている。そのため、NLRP3インフラマソームを抑制できる薬剤はこれら自己炎症性疾患の治療薬として注目されている。本研究では、NLRP3インフラマソーム関連疾患のモデルとして、マウスエンドトキシンショックとアセトアミノフェン肝炎を用い、それらに対する活性イオウドナーの治療効果を検証する。これまでの予備検討から、2019年にCell Chem Biolに報告した活性イオウドナー(M-アセチルシステイン[NAC]を基本骨格として持つ)をマウス尾静脈投与すると、肺に優先的に分布することがわかってきた(未発表データ)。エンドトキシンショック病態では肺が主要な炎症臓器となることから、このモデルに対して当該ドナーにて治療を行う。一方、肝臓へ活性イオウを送達するためには新しいドナーの開発が必要であると考えている。本研究ではグルコーストランスポーターを介した肝細胞への取り込みを期待し、新規なグルコース型活性イオウドナーを合成する。その肝臓へのデリバリーと薬剤性肝炎に対する治療効果を検証する。

4. 研究成果

(1) 活性イオウによるNLRP3インフラマソームの阻害

上述したように、NLRP3インフラマソームの活性化におけるシグナル2の刺激として、ATPやカリウムイオノフォアであるナイジェリシン、シリカ粒子、さらには核酸誘導体のimiquimodなどが知られている。マウスマクロファージ様細胞株をシグナル1で刺激した後、シグナル2で活性化すると、培養上清中に顕著にIL-1 β が分泌され、NLRP3インフラマソームが活性化していることを確認した。このような刺激条件下に活性イオウドナーを添加すると、IL-1 β の産生が顕著に抑制された。このとき、活性イオウ供与能を持たないコントロール化合物を添加しても、IL-1 β の産生抑制は見られなかった。また硫化水素ドナーであるNaHS添加は、わずかにIL-1 β 産生を抑制するものの、その程度は活性イオウドナーに比べてとても弱かった。以上の結果から、活性イオウは細胞内におけるNLRP3インフラマソームの2次活性化を強力に抑制していることが示された。

活性イオウドナーの添加は、ATPやナイジェリシン刺激によるカリウム排出には影響を与えないことがわかった。一方、活性イオウドナーはATP刺激による細胞内ROS産生を強く抑えた。これがNLRP3インフラマソームの阻害作用の一部に関わっている可能性が示された。

このような活性イオウドナーによるNLRP3インフラマソームの阻害は、培養細胞だけでなく、マウス個体でも確認できた。マウスにリポ多糖とATPを腹腔内投与すると、血中にIL-1 β の産生増加が見られた。このモデルに対して、活性イオウドナーを投与すると、IL-1 β の血中濃度が著しく抑制された。一方、NaHS投与ではそのようなIL-1 β の低下は認められなかった。

(2) CARS由来活性イオウのNLRP3インフラマソーム活性化への影響

活性イオウはアミノ酸であるシステインを基質として生合成されることをすでに報告している(*Nature Communications 2017*)³⁾。細胞は細胞外のシスチンとそのトランスポーターであるxCTを通じて細胞内に取り込み、その後シスチンを還元してシステインを得ている。このxCTを欠損したマクロファージでは、リポ多糖刺激による炎症性サイトカインの産生が顕著に増加していた。このとき、同時に活性イオウドナーを添加すると、逆に炎症性サイトカインが抑制された。これらの結果は、インフラマソームの活性化がシステインの細胞内濃度によって厳密に制御されており、その制御にはシステインからの活性イオウ生成、つまりCARSを介したシステインパースルフィドの生成が大きく関わっていることを示している。

(3) NLRP3 インフラマソーム関連疾患に対する活性イオウの治療効果

過剰な炎症応答はさまざまな病態の進展に関わることがわかってきている。活性イオウドナーがこれら過剰な炎症にどのような治療作用を持つかを解析した。マウスにインフルエンザを感染させた致死的な病態モデルを作成した。このモデルにおいて、CARS2 のヘテロ欠損は著しく病態を悪化させた。つまり CARS2 に由来する活性イオウが過剰な炎症病態に保護的に作用することが示された。さらにこの CARS2 ヘテロ欠損マウスに、活性イオウドナーを投与すると、生存率が顕著に改善した。これらのことから、過剰な炎症に関わる病態に対して、活性イオウを基盤とする新しい治療法が可能であることを示している。また、新しい活性イオウドナーとして、グルコースを骨格に持つ活性イオウドナーの開発に成功した。このグルコース型活性イオウドナーは、NAC 型活性イオウに匹敵する強さで、マクロファージからの炎症性サイトカインの産生をよくせいすることがわかった（論文投稿中）。

以上のように、活性イオウは NLRP3 インフラマソームをはじめとする炎症応答に対して強力な抑制作用を持っていることが明らかとなった。このことから、何らかの原因によって活性イオウの産生系が低下すると、炎症が過剰になったり、遷延することが予想される。一方、炎症性疾患に対して、活性イオウドナーは優れた治療効果を示すことがわかり、今後の新しい創薬展開が期待される。

<参考文献>

1. Xu, J. & Nunez, G. The NLRP3 inflammasome: activation and regulation. *Trends Biochem Sci* 48, 331-344 (2023).
2. Ida, T. et al. Reactive cysteine persulfides and S-polythiolation regulate oxidative stress and redox signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A* 111, 7606-11 (2014).
3. Akaike, T. et al. Cysteinyl-tRNA synthetase governs cysteine polysulfidation and mitochondrial bioenergetics. *Nat Commun* 8, 1177 (2017).
4. Zhang, T. et al. Enhanced Cellular Polysulfides Negatively Regulate TLR4 Signaling and Mitigate Lethal Endotoxin Shock. *Cell Chem Biol* 26, 686-698 e4 (2019).
5. Dang, A.T. et al. A novel anti-inflammatory role links the CARS2 locus to protection from coronary artery disease. *Atherosclerosis* 348, 8-15 (2022).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Tsutsuki Hiroyasu, Zhang Tianli, Yahiro Kinnosuke, Toyomoto Touya, Sawa Tomohiro	4. 巻 3
2. 論文標題 Non-canonical inflammasome activation analysis in a mouse model of <i>Citrobacter rodentium</i> infection	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 STAR Protocols	6. 最初と最後の頁 101741 ~ 101741
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.xpro.2022.101741	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 Zhang Tianli, Tsutsuki Hiroyasu, Li Xiaoyan, Sawa Tomohiro	4. 巻 171
2. 論文標題 New insights into the regulatory roles of glutathione in NLRP3-inflammasome-mediated immune and inflammatory responses	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Biochemistry	6. 最初と最後の頁 367 ~ 377
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvab158	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 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 Lindahl Stephen, Shieh Meg, Zhang Tianli, Guo Chunyu, Robinson Jerome R., Sawa Tomohiro, Xian Ming	4. 巻 70
2. 論文標題 Thioglucose-derived tetrasulfide, a unique polysulfide model compound	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Redox Biology	6. 最初と最後の頁 103045 ~ 103045
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.redox.2024.103045	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 Zhang Tianli, Akaike Takaaki, Sawa Tomohiro	4. 巻 40
2. 論文標題 Redox Regulation of Xenobiotics by Reactive Sulfur and Supersulfide Species	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Antioxidants & Redox Signaling	6. 最初と最後の頁 679 ~ 690
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/ars.2022.0172	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 Tsutsuki Hiroyasu, Zhang Tianli, Akaike Takaaki, Sawa Tomohiro	4. 巻 36
2. 論文標題 Regulation of innate immune and inflammatory responses by supersulfides	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 International Immunology	6. 最初と最後の頁 143 ~ 154
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/intimm/dxad057	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 Barayeu Uladzimir, Sawa Tomohiro, Nishida Motohiro, Wei Fan Yan, Motohashi Hozumi, Akaike Takaaki	4. 巻 -
2. 論文標題 Supersulfide biology and translational medicine for disease control	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 British Journal of Pharmacology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bph.16271	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 Ikeda-Imafuku Mayumi, Fukuta Tatsuya, Tuan Giam Chuang Victor, Sawa Tomohiro, Maruyama Toru, Otagiri Masaki, Ishida Tatsuhiro, Ishima Yu	4. 巻 17
2. 論文標題 Acute Kidney Injury Caused by Rhabdomyolysis Is Ameliorated by Serum Albumin-Based Supersulfide Donors through Antioxidative Pathways	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Pharmaceuticals	6. 最初と最後の頁 128 ~ 128
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ph17010128	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 Toyomoto Touya, Ono Katsuhiko, Shiba Tomoo, Momitani Kenta, Zhang Tianli, Tsutsuki Hiroyasu, Ishikawa Takeshi, Hosono Kanae, Hamada Koma, Rahman Azizur, Wen Liping, Maeda Yosuke, Yamamoto Keiichi, Matsuoka Masao, Hanaoka Kenjiro, Niidome Takuro, Akaike Takaaki, Sawa Tomohiro	4. 巻 14
2. 論文標題 Alkyl gallates inhibit serine O-acetyltransferase in bacteria and enhance susceptibility of drug-resistant Gram-negative bacteria to antibiotics	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Microbiology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmicb.2023.1276447	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 Takeda Haruna, Murakami Shohei, Liu Zun, Sawa Tomohiro, Takahashi Masatomo, Izumi Yoshihiro, Bamba Takeshi, Sato Hideyo, Akaike Takaaki, Sekine Hiroki, Motohashi Hozumi	4. 巻 65
2. 論文標題 Sulfur metabolic response in macrophage limits excessive inflammatory response by creating a negative feedback loop	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Redox Biology	6. 最初と最後の頁 102834 ~ 102834
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.redox.2023.102834	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 Araki Shoma, Takata Tsuyoshi, Ono Katsuhiko, Sawa Tomohiro, Kasamatsu Shingo, Ihara Hideshi, Kumagai Yoshito, Akaike Takaaki, Watanabe Yasuo, Tsuchiya Yukihiro	4. 巻 24
2. 論文標題 Cystathionine -Lyase Self-Inactivates by Polysulfidation during Cystine Metabolism	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 9982 ~ 9982
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms24129982	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 -

〔学会発表〕 計7件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Tianli Zhang, Hiroyasu Tsutsuki, Motohiro Nishida, Takaaki Akaike, Tomohiro Sawa
2. 発表標題 Protein S-sulfhydration based regulation of NLRP3 inflammasome
3. 学会等名 Gordon Research Conference (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tomohiro Sawa
2. 発表標題 Regulation of innate immune responses by supersulfides
3. 学会等名 The 15th Korea-Japan International Symposium on Microbiology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tomohiro Sawa
2. 発表標題 Regulation of innate immune responses by reactive sulfur species
3. 学会等名 The 12th International Conference on the Biology, Chemistry and Therapeutic Applications of Nitric Oxide (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tomohiro Sawa
2. 発表標題 Regulation of innate immune responses by reactive sulfur species
3. 学会等名 10th Biennial Conference of the Society for Free Radical Research Asia (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 澤 智裕
2. 発表標題 超硫黄分子による炎症抑制作用
3. 学会等名 第94回日本生化学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 澤 智裕
2. 発表標題 超硫黄分子による炎症応答制御
3. 学会等名 第76回日本酸化ストレス学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 澤 智裕
2. 発表標題 超硫黄分子による炎症応答制御
3. 学会等名 第96回日本生化学会大会
4. 発表年 2023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
研究分担者	津々木 博康 (Tsutsuki Hiroyasu) (40586608)	熊本大学・大学院生命科学研究部(医)・講師 (17401)	
研究分担者	小野 勝彦 (Ono Katsuhiko) (80573592)	熊本大学・大学院生命科学研究部(医)・助教 (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			
米国	Brown University			