

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 9 日現在

機関番号：82611

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2013

課題番号：23659089

研究課題名(和文)新規ガス性生理活性物質硫化水素の生理機能

研究課題名(英文)A physiological role of a novel gaseous mediator hydrogen sulfide

研究代表者

木村 英雄(Kimura, Hideo)

独立行政法人国立精神・神経医療研究センター・神経研究所 神経薬理研究部・部長

研究者番号：30321889

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円、(間接経費) 840,000円

研究成果の概要(和文)：硫化水素(H<sub>2</sub>S)が生理活性物質として認識され、その生理機能の研究と医療への応用が進んでいる。本研究ではH<sub>2</sub>Sについて、1、生産酵素の活性制御、特に、補酵素及び補因子の同定、2、強い光刺激障害から網膜を保護する働きの解明、3、H<sub>2</sub>S感受性分子の同定、4、血管内皮由来平滑筋弛緩因子機能の解明、5、H<sub>2</sub>Sイメージングプローブの開発を行った。

研究成果の概要(英文)：Hydrogen sulfide (H<sub>2</sub>S) is recognized as a physiological mediator, and its roles and therapeutic applications have been studied. In the present study we examined 1. the regulation of producing enzymes, especially focusing on their co-enzymes and co-factors, 2. the protection of the retina from intensive light-induced degeneration, 3. the identification of H<sub>2</sub>S-sensitive molecules, 4. a role as an endothelium-derived relaxing factor, 5. the development of H<sub>2</sub>S imaging probes.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・医療系薬学

キーワード：硫化水素 ポリサルファイド D-システイン

### 1. 研究開始当初の背景

1989 及び 90 年にヒト、ウシ、ラットの脳に H<sub>2</sub>S が存在し、生理機能を持つことが予想された (Kimura, Hydrogen sulfide: from brain to gut. Antioxid. Red. Signal. 12, 1111-1123, 2010)。

申請者は、H<sub>2</sub>S 生産酵素の存在と H<sub>2</sub>S の機能を世界で初めて明らかにした。脳では cystathionine β-synthase (CBS) が H<sub>2</sub>S を生産し、海馬長期増強 (LTP) を促進することから、H<sub>2</sub>S が神経伝達修飾物質であることを示唆した (Abe & Kimura, J. Neurosci. 16, 1066-1071, 1996)。胸部大動脈では cystathionine γ-lyase (CSE) が H<sub>2</sub>S を生産し平滑筋弛緩因子として機能していることを世界で初めて提案した (Hosoki et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 237, 527-531, 1997)。この研究が基となり、H<sub>2</sub>S が血圧調節因子であることが提案されるに至っている (Yang et al., Science 322, 587-590, 2008)。

H<sub>2</sub>S の細胞保護因子としての働きも世界で初めて報告した。申請者は、H<sub>2</sub>S が神経細胞を保護すること (Kimura & Kimura, FASEB J. 18, 1165-1167, 2004)。続いて、Emory University の David Lefter との共同研究により、心筋を保護することを明らかにした (Elrod et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 104, 11560-11565, 2007)。

### 2. 研究の目的

硫化水素 (H<sub>2</sub>S) が生理活性物質として認識され、その生理機能の研究と医療への応用が進んでいる (Kimura, Antioxid. Red. Signal. 12, 1111-1123, 2010; 日経サイエンス, 2010, 06 p92-98、救命毒ガス 硫化水素; NewsFocus, Science 320, 1155-1157, 2008)。本研究では H<sub>2</sub>S について、1、生産酵素の活性制御、特に、補酵素及び補因子の同定、2、強い光刺激障害から網膜を保護する働きの解明、3、H<sub>2</sub>S 感受性分子の同定、4、血管内皮由来平滑筋弛緩因子機能の解明、5、H<sub>2</sub>S イメージングプローブの開発を行う。

### 3. 研究の方法

1. H<sub>2</sub>S 合成における 3MST の補酵素及び補因子を同定する。分子内に disulfide をもつ内因性還元物質であるチオレドキシシンとジヒドロリポ酸 (DHLA) に的を絞って検討する。

3MST の H<sub>2</sub>S 生産には、還元物質を必要とする (Shibuya et al., Antioxid. Red. Signal. 11, 703-714, 2009)。申請者らは、さまざまな生体内還元物質を検討し、DTT と同様なジチオールがこの反応の補酵素あるいは補因子として働くことを突き止めた。特に、アルファリポ酸の還元型であるジヒドロリポ酸 (DHLA) 及びチオレドキシシンは、DTT と同等

以上の H<sub>2</sub>S 生産を可能にする。この 2 内因性還元物質について、3MST の H<sub>2</sub>S 生産時における、補酵素、補因子としての働きを調べる。具体的には、1. 濃度依存性、2. 3MST の活性中心にある 247 番システイン残基、187 番及び 196 番アルギニン残基と基質 3MP 及び補酵素・補因子との相互作用について、これらのミュータント酵素を作成し、生化学的に検討する。

### 2. 強い光刺激から網膜を保護する H<sub>2</sub>S の働き

網膜には 3MST と CAT が局在しており、網膜ホモジネートにシステインとアルファケトグルタル酸を加えると H<sub>2</sub>S が発生することを確認した。H<sub>2</sub>S は神経細胞を酸化ストレスから保護する働きがあり (Kimura & Kimura, FASEB J. 2004)。光による神経細胞の障害を軽減している可能性が考えられる。強い光刺激で網膜神経細胞に障害を起こすモデルがすでに報告されており (Grimm et al., Nature 25, 63-66, 2000)。このモデルにおいて H<sub>2</sub>S の改善効果を検討する。

### 3. H<sub>2</sub>S 感受性分子の同定

アストロサイトは、H<sub>2</sub>S に反応し、細胞内カルシウム濃度が上昇する (Nagai et al., FASEB J. 2004)。この反応は、細胞外カルシウムを取り除くと抑制され、transmembrane receptor potential (TRP) チャネルのブロッカーによって抑制される。また、排尿筋では H<sub>2</sub>S が TRP チャネルを活性化し、細胞内カルシウム濃度を上昇させることが報告されている (Patacchini et al., Eur. J. Pharmacol. 509, 171-177, 2005)。アストロサイトが、TRPV4 が発現していることを確認している。これらの結果から、H<sub>2</sub>S はアストロサイトの TRPV4 に働き、細胞内カルシウム濃度を上昇させると予想される。TRPV4 の H<sub>2</sub>S に対する反応性を HEK293 細胞に発現させて検討し、アストロサイトの H<sub>2</sub>S 反応性に対する TRPV4-RNAi の抑制効果を調べる。

### 4. H<sub>2</sub>S イメージングプローブの開発

東京大学薬学部の長野等は現在まで光誘起電子移動などの原理に基づいて 50 種類以上の蛍光イメージングプローブを開発してきた。本プロジェクトにおいては H<sub>2</sub>S の反応特性に基づいた分子設計を行うことで、蛍光発光を基盤とした H<sub>2</sub>S プローブの開発研究を行う。

### 4. 研究成果

#### 1. H<sub>2</sub>S 合成における 3MST の補酵素及び補因子の同定。

3MST の H<sub>2</sub>S 生産には、還元物質を必要とする (Shibuya et al., Antioxid. Red. Signal. 11, 703-714, 2009)。申請者らは、さまざまな生体内還元物質を検討し、アルファリポ酸の還元型であるジヒドロリポ酸 (DHLA) 及び

チオレドキシンは、DTT と同等以上の H<sub>2</sub>S 生産を可能にする。チオレドキシンは生理的濃度 20 μM で、DTT の 3 倍、DHLA は 40 μM で DTT と同等の作用を持つことが分かった。3MST の活性中心にある 247 番システイン残基、187 番及び 196 番アルギニン残基のミュータントでは、247 番システイン残基が最も重要であることが分かった。これら 2 つの生体内還元物質と DTT はジチオールであり、それ以外の生体内還元性物質グルタチオン、システイン、NADHP, NADH, CoA などにはその作用がなく、ジチオールが重要な因子であることが分かり、論文発表を行った (Mikami et al., *Biochem. J.*, 2011)。

## 2 . 強い光刺激から網膜を保護する H<sub>2</sub>S の働き

網膜における細胞内カルシウム濃度は他の神経細胞に比較して濃度は低く保たれている。本研究において、視神経細胞においては、3MST と CAT が局在しており、CAT の活性がカルシウムによって制御されていることが明らかとなった。光照射によって、cGMP 依存性チャネルが閉鎖し、3MST と CAT によって H<sub>2</sub>S が合成される。H<sub>2</sub>S は vacuolar 型プロトン ATPase を活性化し、放出したプロトンによって電位依存性カルシウムチャネルが閉鎖し、細胞内カルシウムが低濃度に保たれることが明らかになった。また、光による神経細胞の障害を H<sub>2</sub>S が軽減していることが分かった。強い光刺激で網膜神経細胞に障害を起こすモデル (Grimm et al., *Nature* 25, 63-66, 2000) に、H<sub>2</sub>S を投与すると、障害が抑えられる。このとき、光障害で増加した TUNEL 陽性細胞数が H<sub>2</sub>S により、減少し、DNA 障害マーカーである 8 - ヒドロキシデオキシグアノシンのレベルも低下することから、H<sub>2</sub>S が視神経を光障害から保護することが分かり、論文報告した (Mikami et al. *J. Biol. Chem.* 286, 39379-39386, 2011)。

## 3 . H<sub>2</sub>S 感受性分子の同定

排尿筋では H<sub>2</sub>S が TRPA1 チャネルを活性化し、細胞内カルシウム濃度を上昇させることが報告されている (Patacchini et al., *Eur. J. Pharmacol.* 509, 171-177, 2005)。ただここでは、非常に高濃度 1-10 mM NaHS を投与している。H<sub>2</sub>S は酸化されるとポリサルファイドを生じるが、これがアストロサイトの TRPA1 チャネルを活性化し、カルシウム流入を増加することが明らかとなった。TRPA1 チャネルの特異的アゴニストでアストロサイトにカルシウム流入が誘導され、ポリサルファイドに対する反応が、TRPA1 チャネル特異的インヒビターによって抑制され、さらに TRPA1 チャネル特異的 siRNA によって抑制されることが分かり、ポリサルファイドが TRPA1 チャネルを活性化していることが明ら

かとなった。また、脳内にポリサルファイドが存在していることも確認し、論文報告した (Kimura et al., *FASEB J.* 27, 2451-2457, 2013)。当初、予想していた TRPV4 は、関与していないことが分かった。

## 4 . H<sub>2</sub>S イメージングプローブの開発

東京大学薬学部の長野研との共同研究で、H<sub>2</sub>S 特異的な傾向プローブを開発した。当プローブは、細胞内主要チオールであるグルタチオンやシステインに対してはほとんど反応せず、H<sub>2</sub>S を特異的にリアルタイムで検出できる。論文発表を行った (Sasakura et al., *J. Am. Chem. Soc.* 133, 18003-18005, 2012)。

## 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 21 件)

- 1 Rong, W., Kimura, H., and Grundy, D. The neurophysiology of hydrogen sulfide. *Inflamm. Allergy Drug Targets.* 10, 109-117, 2011. DOI: 10.2174/187152811794776295 査読有
- 2 Kimura, H. Hydrogen sulfide: its production, release and functions. *Amino Acids.* 41, 113-121, 2011. doi: 10.1007/s00726-010-0510-x. 査読有
- 3 Kimura, H. Hydrogen sulfide: Its production and functions. *Exp. Physiol.* 96, 833-835, 2011. doi: 10.1113/expphysiol. 査読有
- 4 Mikami, Y., Shibuya, N., Kimura, Y., Ogasawara, Y., and Kimura, H. Thioredoxin and dihydrolipoic acid are endogenous reductants required for 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase to produce hydrogen sulfide. *Biochem. J.* 439, 479-485, 2011. doi: 10.1042/BJ20110841. 査読有
- 5 Mikami, Y., Shibuya, N., Kimura, Y., Nagahara, N., Yamada, M., and Kimura, H. Hydrogen sulfide protects the retina from light-induced degeneration by the modulation of Ca<sup>2+</sup> influx. *J. Biol. Chem.* 286, 39379-39386, 2011. doi: 10.1042/BJ20110841. 査読有
- 6 Sasakura, K., Hanaoka, K., Shibuya, N., Mikami, Y., Kimura, Y., Komatsu, T., Ueno, T., Terai, T., Kimura, H., and Nagano, T. Development of a highly selective fluorescence probe for hydrogen sulfide. *J. Am. Chem. Soc.* 133, 18003-18005, 2011. doi: 10.1021/ja207851s. 査読有
- 7 Taniguchi, S., Kimura, T., Umeki, T., Kimura, Y., Kimura, H., Ishii, I., Itoh, N., Naito, Y., Ymamoto, H., Niki, I. Protein phosphorylation involved in the gene expression of the hydrogen sulphide producing enzyme cystathionine γ-lyase in the pancreatic β-cell. *Molecular and*

- Cellular Endocrinology, 350, 31-38, 2012. doi: 10.1016/j.mce.2011.11.016. 査読有
- 8 Kimura, H. Metabolic turnover of hydrogen sulfide. *Frontiers in Physiology* 3, article 101, 1-3 (2012). doi: 10.3389/fphys.2012.00101. 査読有
- 9 Kimura, H., Shibuya, N., Kimura, Y. Hydrogen sulfide is a signaling molecule and a cytoprotectant. *Antioxid. Redox Signal.* 17, 45-57, 2012. doi: 10.1089/ars.2011.4345. 査読有
- 10 Tokuda, K., Kida, K., Marutani, E., Crimi, E., Bougaki, M., Khatri, A., Kimura, H., and Ichinose, F. Inhaled hydrogen sulfide prevents endotoxin-induced systemic inflammation and improves survival by altering sulfide metabolism in mice. *Antioxid. Redox Signal.* 17, 11-21, 2012. doi: 10.1089/ars.2011.4363. 査読有
- 11 Mikami, Y., and Kimura, H. A mechanism of retinal protection from light-induced degeneration by hydrogen sulfide. *Commun. Integr. Biol.* 5, 169-171, 2012. doi: 10.4161/cib.18679. 査読有
- 12 Shibuya, N., Koike, S., Tanaka, M., Ishigami-Yuasa, M., Kimura, Y., Ogasawara, Y., Fukui, K., Nagahara, N. and Kimura, H. A novel pathway for the production of hydrogen sulfide from D-cysteine in mammalian cells. *Nat. Commun.* 4, 1366, doi: 10.1038/ncomms2371, 2013. doi: 10.1038/ncomms2371. 査読有
- 13 Mikami, Y., Shibuya, N., Ogasawara, Y. and Kimura, H. Hydrogen sulfide is produced by cystathionine  $\beta$ -lyase at the steady-state low intracellular  $Ca^{2+}$  concentrations. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 431, 131-135, 2013. doi: 10.1016/j.bbrc.2013.01.010. 査読有
- 14 Kimura, Y., Mikami, Y., Osumi, K., Tsugane, M., Oka, J-I, and Kimura, H. Polysulfides are possible  $H_2S$ -derived signaling molecules in rat brain. *FASEB J.* 27, 2451-2457, 2013. doi: 10.1096/fj.12-226415. 査読有
- 15 Shibuya, N., Kimura, H. Production of hydrogen sulfide from D-cysteine and its therapeutic potential. *Frontiers in Endocrinology* 4, Article 87, 2013. doi: 10.3389/fendo.2013.00087. 査読有
- 16 Ingenbleek, Y., Kimura, H. Nutritional essentiality of sulfur in health and disease. *Nutr. Rev.* 71, 413-432, 2013. doi: 10.1111/nure.12050. 査読有
- 17 Kimura, H. Physiological role of hydrogen sulfide and polysulfide in the central nervous system. *Neurochem. Int.*, 63, 492-497, 2013. doi: 10.1016/j.neuint.2013.09.003. 査読有
- 18 Kimura, H. Hydrogen sulfide-mediated cellular signaling and cytoprotection. In *Hydrogen Sulfide and its Therapeutic Applications*. Ed by Hideo Kimura. Pp 181-202, 2013, Springer Wien Heidelberg New York Dordrecht London. 査読有
- 19 Koike, S., Ogasawara, Y., Shibuya, N., Kimura, H., Ishii, K. Polysulfide exerts a protective effect against cytotoxicity caused by t-butylhydroperoxide through Nrf2 signaling in neuroblastoma cells. *FEBS Lett.* 587, 3548-3555, 2013. doi: 10.1016/j.febslet.2013.09.013. 査読有
- 20 Kimura, H. The physiological role of hydrogen sulfide and beyond. *Nitric Oxide* (in press) doi: 10.1016/j.niox.2014.01.002. 査読有
- 21 Kimura, H. Production and physiological effects of hydrogen sulfide. *Antioxid. Redox Signal.* 20, 783-793, 2014. doi: 10.1089/ars.2013.5309. 査読有
- [学会発表](計46件中45件表示)
- 1 Kimura H. Hydrogen sulfide: its production and functions. In *Emerging roles for gasotransmitters*. Experimental Biology 2011, Washington Convention Center, Washington DC, April 12, 2011. **招待講演**
- 2 Kimura H.  $H_2S$  production and its neuroprotective effect. In *Sulfur amino acid. 12<sup>th</sup> International Congress on amino acids, peptides and proteins*, Beijing International Convention Center, Beijing, August 1, 2011. **招待講演**
- 3 Kimura H. The production and function of hydrogen sulfide. In *Gasotransmitter and signal transduction. The 2<sup>nd</sup> Polish Congress of Biochemistry and Cell Biology (The 46<sup>th</sup> Meeting of the Polish Biochemical Society, The 11<sup>th</sup> Conference of the Polish Cell Biology Society)*, Jagiellonian University Convention Center, Krakow, September 6, 2011. **招待講演**
- 4 Kimura H. Hydrogen sulfide is a cytoprotectant from oxidative stress. The 2<sup>nd</sup> Polish Congress of Biochemistry and Cell Biology (The 46<sup>th</sup> Meeting of the Polish Biochemical Society, The 11<sup>th</sup> Conference of the Polish Cell Biology Society), Jagiellonian University Convention Center, Krakow, September 8, 2011. **招待講演**
- 5 Kimura, H.  $H_2S$  signaling: from hypothesis to function in the nervous system. **Experimental Biology 2012**, April 24, 2012. San Diego Convention Center, San Diego, USA. **招待講演**
- 6 Kimura, H.  $H_2S$  production by 3MST and its physiological role in the retina. **The First European Conference on the Biology of  $H_2S$** . June 17, 2012. Smolenice Castle, Bratislava, Slovakia. **招待講演**
- 7 Kimura, H.  $H_2S$  is a Signaling Molecule and a Cytoprotectant. **The Second International**

**Conference on H<sub>2</sub>S Biology and Medicine.**  
Sept. 20, 2012. Sheraton Atlanta Hotel, Atlanta,  
USA **招待講演**

8 Kimura, H. Open Plenary: Physiological function of hydrogen sulfide and beyond. The 2<sup>nd</sup> European Conference on the Biology of Hydrogen Sulfide, Sept. 8-11<sup>th</sup> 2013, Exeter University Convention Center, Exeter, UK. **招待講演**

9 Kimura, H. H<sub>2</sub>S production from D-cysteine and polysulfides as H<sub>2</sub>S-derived signaling molecules. The 13<sup>th</sup> International Congress on Amino Acids, Peptides and Proteins. October 5-7, 2013, Galveston Island Convention Center, Galvestone, USA. **招待講演**

10 木村英雄、企画講演 I V 毒ガス硫化水素の医療応用、第 26 回日本老年精神医学会、京王プラザホテル、東京、2011 年 6 月 17 日。 **招待講演**

11 木村英雄、硫化水素の機能と医療応用、分子状水素医学シンポジウム、名古屋大学医学部附属病院 3 階講堂、名古屋、2011 年 2 月 19 日。 **招待 特別講演**

12 木村英雄 生理活性物質としての硫化水素 (H<sub>2</sub>S) 第 9 回 Heme Oxygenase 研究フォーラム、京都府立医科大学・青蓮会館、京都、August 30, 2013. **特別講演**

13 木村英雄 硫化水素 (H<sub>2</sub>S) の生合成と機能 第 24 回フォーラム イン ドージン生体硫化水素 (bioH<sub>2</sub>S) - 原始環境が用意したシグナル分子 熊本ホテルキャッスル、熊本、November 15, 2013. **招待講演**

14 木村英雄、硫化水素：生合成、放出、生理機能、第 84 回日本薬理学会、シンポジウム、誌上開催。

15 渋谷典広、石上磨里、田中真紀子、木村由佳、小笠原裕樹、木村英雄、脳における硫化水素の生産酵素、第 84 回日本薬理学会、震災で中止

16 木村由佳、後藤雄一、木村英雄、硫化水素はグルタチオンの産生の増大と、ミトコンドリアにおける酸化ストレスの抑制により、神経細胞を酸化的ストレスから保護する、第 84 回日本薬理学会、震災で中止

17 三上義礼、渋谷典広、木村由佳、小笠原裕樹、永原則之、木村英雄、H<sub>2</sub>S の生産制御と細胞保護作用、第 84 回日本薬理学会、震災で中止

18 木村由佳、後藤雄一、木村英雄、硫化水素は酸化的ストレスから神経細胞を保護する、第 34 回日本神経科学大会、パシフィコ横浜、横浜、2011、9、17。

19 木村英雄、三上義礼、渋谷典広、木村由佳、小笠原裕樹、H<sub>2</sub>S 生産酵素 3 M S T の補因子の探索、第 34 回日本神経科学大会、横浜、2011、9、17。

20 渋谷典広、石上磨里、田中真紀子、木村

由佳、小笠原裕樹、木村英雄、脳における硫化水素生産酵素の探索、第 34 回日本神経科学大会、横浜、2011、9、16。

21 三上義礼、渋谷典広、木村由佳、永原則之、山田雅弘、木村英雄、網膜における H<sub>2</sub>S の生産制御とその細胞保護作用の解析、第 34 回日本神経科学大会、横浜、2011、9、16。

22 渋谷典広、田中真紀子、石上磨里、木村由佳、小笠原裕樹、木村英雄、マウス脳における新規の H<sub>2</sub>S 生産経路、第 84 回日本生化学会大会、京都国際会議場、京都、2011、9、24。

23 三上義礼、渋谷典広、木村由佳、永原則之、山田雅弘、木村英雄、網膜における硫化水素の生合成と細胞保護作用、第 84 回日本生化学会大会、京都、2011、9、22。

24 Yuka Kimura, Yu-ichi Goto, Hideo Kimura, Neuroprotection by hydrogen sulfide; Suppression of oxidative stress in mitochondria by increasing glutathione levels. 第 84 回日本生化学会大会、京都、2011、9、22。

25 木村英雄、三上義礼、渋谷典広、木村由佳、永原則之、小笠原裕樹、3 -メルカプトビルビン酸イオウ転位酵素の硫化水素生産補因子、第 84 回日本生化学会大会、京都、2011、9、23。

26 Shibuya, N., Ishigami, M., Tanaka, M., Kimura, Y., Ogasawara, Y., Fukui, K., Kimura, H. Another pathway to produce H<sub>2</sub>S in the brain. **第 35 回日本神経科学大会** 平成 24 年 9 月 21 日 名古屋国際会議場、名古屋。

27 Kimura, Y., Goto, Y., Kimura, H. Hydrogen sulfide protects neurons from oxidative stress by increasing glutathione production and suppresses mitochondrial oxidative stress. **第 35 回日本神経科学大会** 平成 24 年 9 月 19 日 名古屋。

28 Mikami, Y., Shibuya, N., Kimura, Y., Nagahara, N., Yamada, M., Kimura, H. Hydrogen sulfide (H<sub>2</sub>S) protects retinal photoreceptor cells from light-induced degeneration. **第 35 回日本神経科学大会** 平成 24 年 9 月 20 日 名古屋。

29 Shibuya, N., Ishigami, M., Tanaka, M., Kimura, Y., Ogasawara, Y., Fukui, K., Kimura, H. Another pathway to produce H<sub>2</sub>S in the brain. **第 85 回日本生化学会大会**、平成 24 年 12 月 16 日 福岡国際会議場、福岡。

30 Kimura, Y., Goto, Y., Kimura, H. Hydrogen sulfide protects neurons from oxidative stress by increasing glutathione production and suppresses mitochondrial oxidative stress. **第 85 回日本生化学会大会**、平成 24 年 12 月 16 日 福岡。

31 Kimura, H., Mikami, Y., Shibuya, N., Kimura, Y., Ogasawara, Y., Nagahara, N. Regulation of

H<sub>2</sub>S production by 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase. **第85回日本生化学会大会**、平成24年12月16日 福岡。

- 32 小池 伸、小笠原裕樹、渋谷典広、木村英雄、石井一行。結合型イオウの神経細胞における生理機能の解析 **第85回日本生化学会大会**、平成24年12月15日 福岡。
- 33 土屋幸弘、久野竜弥、山田 薫、波多野直哉、渋谷典広、木村英雄、渡邊泰男、CaMKII および PKC による硫化水素生産酵素 CBS のリン酸化について。 **第85回日本生化学会大会**、平成24年12月15日 福岡。
- 34 渋谷典広、石上磨里、田中真紀子、木村由佳、小笠原裕樹、福井清、木村英雄。マウスにおける生理活性物質 H<sub>2</sub>S の生産経路 **第86回日本薬理学会年会** 平成25年3月23日 福岡国際会議場、福岡。
- 35 木村由佳、後藤雄一、木村英雄。硫化水素は、神経細胞における硫化水素の細胞保護作用；グルタチオンの産生の増大と、ミトコンドリアにおける酸化ストレスの抑制。 **第86回日本薬理学会年会** 平成25年3月22日 福岡。
- 36 木村英雄、三上義礼、渋谷典広、木村由佳、永原則之、山田雅弘。硫化水素 (H<sub>2</sub>S) の生合成と光障害からの視神経保護。 **第86回日本薬理学会年会** 平成25年3月22日 福岡。
- 37 篠倉 潔、花岡健二郎、渋谷典広、木村英雄、長野哲雄。硫化水素選択的蛍光プローブの開発とその応用。 **日本薬学会 第133年会** 平成25年3月28日 パシフィコ横浜、横浜。
- 38 Kimura, H., Mikami, Y., Shibuya, N., Ogasawara, Y. Regulation of H<sub>2</sub>S production by cystathionine gamma-lyase by calcium. Neuro2013, June 20, 2013, Kyoto International Conference Center, Kyoto.
- 39 Shibuya, N., Koike, S., Tanaka, M., Ishigami-Yuasa, M., Kimura, Y., Ogasawara, Y., Fukui, K., Nahahara, N., Kimura, H. A novel pathway for the production of hydrogen sulfide from D-cysteine in mammalian cells. Neuro2013, June 20, 2013, Kyoto.
- 40 Kimura, Y., Mikami, Y., Osumi, K., Tsugane, M., Oka, J-I., Kimura, H. Signaling mechanism of hydrogen sulfide in astrocytes. Neuro2013, June 20, 2013, Kyoto.
- 41 Kimura, Y., Mikami, Y., Osumi, K., Tsugane, M., Oka, J-I., Kimura, H. Polysulfides are possible H<sub>2</sub>S-derived signaling molecules in rat brain. **第86回日本生化学会大会**, パシフィコ横浜、横浜、Sept. 11, 2013.
- 42 渋谷 典広, 小池 伸, 湯浅(石上)磨里, 田中 真紀子, 木村 由佳, 小笠原 裕樹, 福井 清, 永原 則之, 木村 英雄:生理活性

物質 H<sub>2</sub>S の新規生産経路. **第36回日本分子生物学会年会**, 神戸ポートアイランド、神戸, Dec.5, 2013.

- 43 Kimura, Y., Mikami, Y., Osumi, K., Tsugane, M., Oka, J-I., Kimura, H. Polysulfides are potential H<sub>2</sub>S-derived signaling molecules that activate TRPA1 channels in rat brain. **第87回日本薬理学会年会** 仙台国際センター、仙台、March 3, 2014.
- 44 Kimura, H., Mikami, Y., Shibuya, N., Kimura, Y., Nagahara, N., Yamada, M. Hydrogen sulfide protects retina from light-induced degeneration. **第87回日本薬理学会年会**, 仙台、March 3, 2014.
- 45 Shibuya, N., Koike, S., Ishigami-Yuasa, M., Tanaka, M., Kimura, Y., Ogasawara, Y., Fukui, K., Nagahara, N., Kimura, H. A novel pathway for the production of hydrogen sulfide from D-cysteine in mammalian cells. **第87回日本薬理学会年会** 仙台、March 4, 2014.

〔図書〕(計 2件)

- 1 Kimura, H. Physiological and pathophysiological functions of hydrogen sulfide. In Gasotransmitters: Physiology and Pathophysiology. Ed. By Anton Herman, Guezel F. Sitdikova, and Thomas M. Weiger. Pp 71-98, 2012. Springer Heidelberg New York Dordrecht London.
- 2 Kimura, H. Hydrogen sulfide-mediated cellular signaling and cytoprotection. In Hydrogen Sulfide and its Therapeutic Applications. Ed by Hideo Kimura. Pp 181-202, 2013, Springer Wien Heidelberg New York Dordrecht London.

〔産業財産権〕

出願状況(計 1件)

名称: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

発明者:木村英雄、渋谷典広

権利者:発明者、国立精神・神経医療研究センター、大塚製薬工場

種類:国際出願

番号:PCT/JP2013/004428

出願年月日:2013年7月19日

国内外の別:国外

取得状況(計 0件)

〔その他〕

ホームページ等

[http://www.ncnp.go.jp/nin/guide/r\\_dna/index.html](http://www.ncnp.go.jp/nin/guide/r_dna/index.html)

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

木村英雄 (KIMURA Hideo)

(独)国立精神・神経医療研究センター  
神経研究所 神経薬理研究部 部長

研究者番号:30321889