

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15日現在

機関番号：12102  
研究種目：基盤研究（A）  
研究期間：2008～2011  
課題番号：20241015  
研究課題名（和文） 親電子性環境物質の感知・応答センサーとリスク軽減因子  
研究課題名（英文） Sensor proteins and cellular protection factors for environmental electrophiles  
  
研究代表者  
熊谷 嘉人（KUMAGAI YOSHITO）  
筑波大学・医学医療系・教授  
研究者番号：00250100

研究成果の概要（和文）：親電子性環境物質を細胞や動物に曝露すると、センサータンパク質である PTP1B や Keap1 の反応性システイン残基と共有結合を形成して EGFR および Nrf2 を活性化させることを明らかにした。得られた研究成果は、環境中にユビキタスに存在する親電子リガンドが生体内に侵入すると、これらは非意図的に内因性の親電子シグナル制御のホメオスタシスを攪乱し、化学量論的なシグナル応答を介して細胞応答、細胞増殖や細胞死等を誘発していることを示唆している。

研究成果の概要（英文）：Exposure of environmental electrophiles to cultured cells and experimental animals caused a covalent or oxidative modification of the reactive thiols of sensor proteins such as PTP1B and Keap1, thereby activating EGFR and Nrf2, respectively. Our findings suggest that environmental electrophiles invade into cells, and then can modulate cellular signal transduction pathways (e.g., initial response, cell proliferation and apoptotic cell death) in a concentration-dependent manner.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合 計
2008 年度	9,800,000	2,940,000	12,740,000
2009 年度	7,500,000	2,250,000	9,750,000
2010 年度	11,100,000	3,330,000	14,430,000
2011 年度	9,400,000	2,820,000	12,220,000
年度			
総 計	37,800,000	11,340,000	49,140,000

研究分野：分子毒性学

科研費の分科・細目：環境学・放射線・化学物質影響科学

キーワード：親電子化合物、共有結合、多環芳香族炭化水素キノン体、ヒ素、メチル水銀

1. 研究開始当初の背景

環境中には種々の化学物質が遍在し、生体はストレスに曝されている。環境化学物質による毒性は、当該物質と生体内高分子との相互作用の結果として発現する。特にタンパク質のシステイン残基のような求核置換基と共有結合する“親電子性物質”は、生体に対して不可逆的な影響を与えることが危惧される。たとえば、反応性システイン残基を有

するタンパク質（感知・応答センサー）は、シグナル伝達や酸化ストレスに働いており、その不可逆的修飾は恒常性維持の破綻に繋がる。一方、生体（細胞）は親電子性物質を感知・応答し、さらに適応する優れた Nrf2/Keap1 システム（リスク軽減因子）を有することが明らかにされてきた。

2. 研究の目的

細胞レベルあるいは個体レベルにおいて環境中親電子性物質の作用点を知るために、当該物質と感知・応答センサーの共有結合およびそれに起因する化学量論的なシグナル伝達攪乱等との関係を調べる。つぎに、環境中親電子性物質に対するリスク軽減因子としての Nrf2/Keap1 システムの役割を明らかにする。さらに、環境中親電子性物質の毒性発現に対する Nrf2 活性化剤の毒性軽減効果を検討する。環境中親電子性物質のモデルとして、1,2-ナフトキノン (1,2-NQ)、*tert*-ブチルベンゾキノン (TBQ)、メチル水銀 (MeHg) およびヒ素を使用する。

### 3. 研究の方法

細胞内での環境中親電子性物質による感知・応答センサーの共有結合の有無を調べるために、ビオチン標識マレイミドを用いたクリックケミストリーアッセイを確立した。感知・応答センサーの修飾部位の同定は、リコンビナントタンパク質を調製して MALDI-TOF/MS および LC-MS/MS で解析した。細胞内シグナル伝達、転写活性化は常法に従って行った。Nrf2 の効果は、siRNA を用いたノックダウンおよび本遺伝子欠損マウスを使用した。1,2-NQ の GSH 結合体は化学合成して機器分析で同定した。

### 4. 研究成果

1,2-NQ、MeHg およびヒ素の親電子代謝物であるモノメチル 3 価ヒ素は感知・応答センサーである PTP1B の Cys121 を介して共有結合して本酵素活性を阻害した。1,2-NQ およびヒ素を A431 細胞に曝露すると、細胞内 PTP 活性低下に伴う EGFR および ERK の活性化が見られたが、MeHg では観察されなかった。ERK 活性化は細胞生存に関係するが、1,2-NQ 曝露濃度に依存してアポトーシスが生じた。そのひとつの理由は、1,2-NQ が転写因子 CREB の Cys286 を介した共有結合に起因して本 DNA 結合活性が攪乱され、抗アポトーシス因子である Bcl-2 の発現低下によることが示唆された。

一方、1,2-NQ、MeHg、TBQ およびヒ素の親電子代謝物であるモノメチル 3 価ヒ素は、感知・応答センサーである Keap1 の Cys151 等の反応性システイン残基を介して共有結合した。1,2-NQ、MeHg、TBQ およびヒ素を種々の細胞に曝露すると、何れの場合も Nrf2 を活性化し、その下流遺伝子群の発現亢進が生じた。特に MeHg の場合は、マウスに曝露した際にも同様の現象が見られ、Nrf2 欠損マウスは野生型に比べて MeHg に高感受性だった。興味深いことに、植物由来の Nrf2 活性化剤スルフォラファンを野生型マウスに前処置すると、MeHg の組織蓄積と急性中毒効果は無処置群と比較して有意に減少した。

以上より、親電子性環境物質は細胞内侵入

により、非意図的に内因性の親電子シグナル制御のホメオスタシスを攪乱し、化学量論的なシグナル応答を介して細胞応答、細胞増殖や細胞死等を誘発していることが示唆された。また、Keap1/Nrf2 システムは親電子性環境物質の解毒・排泄に係わるタンパク質群の発現誘導を制御していることから、感知・応答センサーである Keap1 の化学修飾に伴う Nrf2 活性化は、当該物質の毒性軽減に重要な役割を演じていることが示された。

### 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 40 件) 全て査読有

1. Kumagai Y, Shinkai Y, Miura T, Cho AK. The chemical biology of naphthoquinones and its environmental implications. Annual Review of Pharmacology and Toxicology 2012; 52: 221-247.
2. Takayama N, Iwamoto N, Sumi D, Shinkai Y, Tanaka-Kagawa T, Jinno H, Kumagai Y. Peroxiredoxin 6 is a molecular target for 1,2-naphthoquinone, an atmospheric electrophile, in human pulmonary epithelial A549 cells. Journal of Toxicological Sciences 2011; 36: 817-821.
3. Miura T, Shinkai Y, Hirose R, Iwamoto N, Cho AK, Kumagai Y. Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase as a quinone reductase in the suppression of 1,2-naphthoquinone protein adduct formation. Free Radical Biology & Medicine 2011; 51: 2082-2089.
4. Toyama T, Yoshida E, Shinkai Y, Kumagai Y. DNA microarray analysis of human neuroblastoma SH-SY5Y cells exposed to methylmercury. Journal of Toxicological Sciences 2011; 36: 843-845.
5. Miura T, Kakehashi H, Shinkai Y, Egara Y, Hirose R, Cho AK, Kumagai Y. GSH-mediated S-transarylation of a quinone glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase conjugate. Chemical Research in Toxicology 2011; 24: 1836-1844.
6. Abiko Y, Miura T, Bui H Phuc, Shinkai Y, Kumagai Y. Participation of covalent modification of Keap1 in the activation of Nrf2 by *tert*-butylbenzoquinone, an electrophilic metabolite of butylated hydroxyanisole. Toxicology and Applied Pharmacology 2011; 255: 32-39.

7. Endo A, Sumi D, Iwamoto N, Kumagai Y. Inhibition of DNA binding activity of cAMP response element-binding protein by 1,2-naphthoquinone through chemical modification of Cys-286. *Chemico-Biological Interactions* 2011; 192: 272-277.
8. Toyama T, Shinkai Y, Yasutake A, Uchida K, Yamamoto M, Kumagai Y. Isothiocyanates reduce mercury accumulation via an Nrf2-dependent mechanism during exposure of mice to methylmercury. *Environmental Health Perspective* 2011; 119: 1117-1122.
9. Miura T, Shinkai Y, Jiang HY, Iwamoto N, Sumi D, Taguchi K, Yamamoto M, Jinno H, Tanaka-Kagawa T, Cho AK, Kumagai Y. Initial response and cellular protection through the Keap1/Nrf2 system during exposure of primary mouse hepatocytes to 1,2-naphthoquinone. *Chemical Research in Toxicology* 2011; 24: 559-567.
10. Yamano S, Shibata M, Kita H, Matsusue K, Narimatsu S, Taguchi K, Kumagai Y. Two-electron quinone reductase (AKR1C isozyme) augments the oxidative DNA damage induced by quinones in diesel exhaust particles by accelerating redox cycling. *Journal of Health Science* 2011; 57: 107-114.
11. Sumi D, Akimori M, Inoue K, Takano H, Kumagai Y. 1,2-Naphthoquinone suppresses lipopolysaccharide-dependent activation of IKK $\beta$ /NF- $\kappa$ B/NO signaling: an alternative mechanism for the disturbance of inducible NO synthase-catalyzed NO formation. *Journal of Toxicological Sciences* 2010; 35: 891-898.
12. Miura T, Kumagai Y. Immunochemical method to detect proteins that undergo selective modification by 1,2-naphthoquinone derived from naphthalene through metabolic activation. *Journal of Toxicological Sciences* 2010; 35:843-852.
13. Toyama T, Shinkai Y, Sumi D, Kumagai Y. Carbon monoxide derived from heme oxygenase-2 mediates reduction of methylmercury toxicity in SH-SY5Y cells. *Toxicology and Applied Pharmacology* 2010; 249: 86-90.
14. Inoue K, Koike E, Endo A, Sumi D, Kumagai Y, Hayakawa K, Kiyono M, Tanaka M, Takano H. Diesel exhaust particles induce a Th2 phenotype in mouse naive mononuclear cells in vitro. *Experimental and Therapeutic Medicine* 2010; 1:761-767.
15. Sumi D, Shinkai Y, Kumagai Y. Signal transduction pathways and transcription factors triggered by arsenic trioxide in leukemia cells. *Toxicology and Applied Pharmacology* 2010; 244: 385-392.
16. Abiko Y, Shinkai Y, Sumi D, Kumagai Y. Reduction of arsenic-induced cytotoxicity through Nrf2/HO-1 signaling in HepG2 cells. *Journal of Toxicological Sciences* 2010; 35: 419-423.
17. Teles AM, Kumagai Y, Brain SD, Teixeira SA, Varriano AA, Barreto MA, de Lima WT, Antunes E, Muscará MN, Costa SK. Involvement of sensory nerves and TRPV1 receptors in the rat airway inflammatory response to two environment pollutants: diesel exhaust particles (DEP) and 1,2-naphthoquinone (1,2-NQ). *Archives of Toxicology* 2010; 84: 109-117.
18. Sumi D, Numasawa Y, Endo A, Iwamoto N, Kumagai Y. Catechol estrogens mediated activation of Nrf2 through covalent modification of its quinone metabolite to Keap1. *Journal of Toxicological Sciences* 2009; 34: 627-635.
19. Kumagai Y. Polycyclic aromatic hydrocarbon quinones as redox and electrophilic chemicals contaminated in the atmosphere. *Journal of Health Sciences* 2009; 55: 887-894.
20. 熊谷嘉人. 親電子シグナル伝達. *実験医学増刊号* 2009; 27: 50-55.
21. Shinkai Y, Sumi D, Toyama T, Kaji T, Kumagai Y. Role of aquaporin 9 in cellular accumulation of arsenic and its cytotoxicity in primary mouse hepatocytes. *Toxicology and Applied Pharmacology* 2009; 237: 232-236.
22. Kobayashi M, Li L, Iwamoto N, Nakajima-Takagi Y, Kaneko H, Nakayama Y, Eguchi M, Wada Y, Kumagai Y, Yamamoto M. The antioxidant defense system Keap1-Nrf2 comprises a multiple sensing mechanism for responding to a wide range chemical compounds. *Molecular and Cellular Biology*; 2009; 29: 493-502.
23. Kanda H, Sumi D, Endo E, Toyama T, Chen CL, Kikushima M, Kumagai Y. Reduction of arginase I activity and manganese levels in the liver during exposure of

rats to methylmercury: a possible mechanism. Archives of Toxicology. 2008; 82: 803-808.

24. Taguchi K, Shimada M, Fujii S, Sumi D, Pan XQ, Yamano S, Nishiyama T, Hiratsuka A, Yamamoto M, Cho AK, Froines JR, Kumagai Y. Redox cycling of 9,10-phenanthraquinone to cause oxidative stress is terminated through its monoglucuronide conjugation in human pulmonary epithelial A549 cells. Free Radical Biology & Medicine 2008; 44: 1645-1655.
25. Matsunaga T, Kamiya T, Sumi D, Kumagai Y, B. Kalyanaraman, Hara A. Xylulose reductase is involved in 9,10-phenanthrenequinone-induced apoptosis in human T lymphoma cells. Free Radical Biology & Medicine 2008; 44:1191-1202.
26. Kanda H, Kikushima M, Homma-Takeda S, Sumi D, Endo A, Toyama T, Miura N, Naganuma A, Kumagai Y. Downregulation of Arginase II and Renal Apoptosis by Inorganic Mercury: Overexpression of Arginase II Reduces Its Apoptosis. Archives of Toxicology 2008; 82: 67-73.

[学会発表] (計 9 5 件)

1. 熊谷嘉人: タンパク質と共有結合する毒物の生体反応とそれに対する細胞の防御戦略. 安全性評価研究会セミナー, (招待講演) 2011 年 12 月 3 日, 東京都
2. 新開泰弘、角大悟、外山喬士、熊谷嘉人: アクアポリン 9 はマウス初代肝細胞においてヒ素の細胞内蓄積とそれに伴う細胞毒性に関与する. 第 17 回ヒ素シンポジウム, 2011 年 11 月 19 日, 茨城県
3. 外山喬士、神田洋紀、新開泰弘、熊谷嘉人: メチル水銀による S-水銀化を介したソルビトール脱水素酵素の機能破綻. 衛生薬学・環境トキシコロジー, 2011 年 10 月 28 日, 石川県
4. 広瀬玲子、三浦高、新開泰弘、香川(田中)聡子、神野透人、熊谷嘉人: 大気親電子物質 1,4-ナフトキノンによるタンパク質の化学修飾を検出する免疫化学的手法の開発. 衛生薬学・環境トキシコロジー, 2011 年 10 月 28 日, 石川県
5. 三浦高、掛橋秀直、新開泰弘、熊谷嘉人: グルタチオンの新たな機能: 大気中親電子物質による細胞内タンパク質の化学修飾制御に係わる S-トランスアリアル化. 衛生薬学・環境トキシコロジー, 2011 年 10 月 27 日, 石川県
6. 安孫子ユミ、熊谷嘉人: ブチルヒドロキシアニソールの親電子代謝物による芳香

族炭化水素受容体の活性化. 衛生薬学・環境トキシコロジー, 2011 年 10 月 27 日, 石川県

7. 伊藤友里、新開泰弘、山本千夏、鍛冶利幸、熊谷嘉人: カドミウムによる親電子物質応答配列を介した転写因子 Nrf1 の活性化. 衛生薬学・環境トキシコロジー, 2011 年 10 月 27 日, 石川県
8. 熊谷嘉人: 親電子物質によるタンパク質の化学修飾と心毒性. ハケ岳フォーラム, (招待講演) 2011 年 9 月 3 日, 長野県
9. 熊谷嘉人: 環境中親電子物質によるタンパク質の化学修飾を制御する細胞内システム. 九州大学・生体防御医学研究所 共同利用 研究集会, (招待講演) 2011 年 7 月 22 日, 福岡県
10. 安孫子ユミ、岩本典子、Bui Hoang Phuc、新開泰弘、熊谷嘉人: ブチルヒドロキシアニソールで生じる Nrf2 活性化はその親電子代謝物による Keap1 の化学修飾が関与する. 第 38 回日本トキシコロジー学会 学術集会, 2011 年 7 月 11 日, 神奈川県
11. 熊谷嘉人: 親電子修飾の自己制御を司る解糖系タンパク質. 日本薬学会第 131 年会, (招待講演) 2011 年 3 月 29 日, 静岡県
12. Shinkai Y, Kumagai Y, Kimura T, Yamamoto C, Yamamoto M, Jinno H, Tanaka-Kagawa T, Kaji T: The Keap1-Nrf2 system regulates metallothionein expression and protects vascular endothelial cells from cadmium cytotoxicity. Society of Toxicology 50th Annual Meeting, 2011 年 3 月 8 日, Washington DC, USA
13. Miura T, Egara Y, Hirose R, Iwamoto N, Shinkai Y, Jinno H, Tanaka-Kagawa T, Cho AK, Kumagai Y: Mechanisms by which glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase protects itself against a chemical modification. Society of Toxicology 50th Annual Meeting, 2011 年 3 月 8 日, Washington DC, USA
14. 熊谷嘉人: 環境中親電子物質に対する生体応答およびリスク軽減戦略. 第 4 回エコファーマシンポジウム, (招待講演) 2011 年 2 月 8 日, 熊本県
15. 熊谷嘉人: ヒ素の感知・応答センサーおよびリスク軽減因子としての Keap1/Nrf2 システム. 第 16 回ヒ素シンポジウム, (招待講演) 2011 年 2 月 5 日, 北海道
16. 安孫子ユミ、新開泰弘、角大悟、熊谷嘉人: HepG2 細胞において Nrf2/HO-1 シグナルの活性化はヒ素の毒性の軽減に関与する. 第 16 回ヒ素シンポジウム, 2011 年 2 月 5 日, 北海道
17. 熊谷嘉人、外山喬士、新開泰弘、角大悟、

- 山本雅之：Keap1/Nrf2 システムを介したメチル水銀に対する生体応答・毒性防御。第 10 回分子予防環境医学研究会，2011 年 1 月 21 日，京都府
18. 熊谷嘉人：親電子物質とその制御に係わる細胞内システム。第 27 回臨床フリーラジカル会議，（招待講演）2010 年 12 月 4 日，京都府
  19. 安孫子ユミ，Bui Hoang Phuc，岩本典子，新開泰弘，熊谷嘉人：ブチルヒドロキシアニソールの親電子代謝物による Keap1/Nrf2 システムの活性化。衛生薬学・環境トキシコロジー，2010 年 9 月 10 日，東京都
  20. 矢澤亜季，岩本典子，安孫子ユミ，浅井聡，三浦高，新開泰弘，熊谷嘉人：S-トランスアルキル化を介した親電子修飾の自己制御タンパク質の同定。衛生薬学・環境トキシコロジー，2010 年 9 月 10 日，東京都
  21. 新開泰弘，山本千夏，鍛冶利幸，熊谷嘉人：血管内皮細胞において鉛は JNK-AP-1 経路を介して小胞体シャペロン GRP78 および GRP94 を誘導する。衛生薬学・環境トキシコロジー，2010 年 9 月 10 日，東京都
  22. 三浦高，岩本典子，新開泰弘，熊谷嘉人：親電子修飾の自己制御能を有する解糖系酵素としてのグリセルアルデヒド 3-リン酸脱水素酵素。衛生薬学・環境トキシコロジー，2010 年 9 月 9 日，東京都
  23. Kumagai Y, Toyama T, Shinkai Y, Yasutake : Nrf2-dependent protection against methylmercury toxicity in vitro and in vivo. XII International Congress of Toxicology, 2010 年 7 月 22 日，Barcelona, Spain
  24. 新開泰弘，山本千夏，鍛冶利幸，熊谷嘉人：血管内皮細胞において Nrf1 はカドミウムに対する防御応答を担う転写因子である。第 37 回日本トキシコロジー学会学術年会，2010 年 6 月 17 日，沖縄県
  25. 新開泰弘，外山喬士，安武章，山本雅之，熊谷嘉人：メチル水銀の解毒排泄における転写因子 Nrf2 の役割。第 80 回日本衛生学会学術総会，2010 年 5 月 11 日，宮城県
  26. 熊谷嘉人：環境化学物質によるシステイン残基を介したタンパク質の翻訳後修飾。日本衛生学会総会シンポジウム，（招待講演）2010 年 5 月 9 日，宮城県
  27. 熊谷嘉人：イオウ原子を利用したメチル水銀に対する生体の防御戦略。北陸大学学術フロンティア・サテライトミーティング，（招待講演）2010 年 2 月 19 日，熊本県
  28. 熊谷嘉人：親電子物質による翻訳後修飾とそれを制御する因子。大阪大学蛋白質研究所セミナー「活性酸素のシグナル伝達」，（招待講演）2009 年 11 月 27 日，大阪府
  29. 熊谷嘉人：大気中親電子物質によるレドックスセンサーの翻訳後修飾。フォーラム 2009：衛生薬学・環境トキシコロジーシンポジウム，（招待講演）2009 年 11 月 6 日，沖縄県
  30. 岩本典子，中嶋瞬，熊谷嘉人：大気中揮発相成分は PTP1B の酸化及び化学修飾を介して EGFR/ERK シグナルを活性化する。衛生薬学・環境トキシコロジー，2009 年 11 月 5 日，沖縄県
  31. 外山喬士，安武章，熊谷嘉人：転写因子 Nrf2 はメチル水銀のリスク軽減因子である。衛生薬学・環境トキシコロジー，2009 年 11 月 5 日，沖縄県
  32. Kumagai Y : Atmospheric electrophiles causing oxidative stress and protein modification. JSPS Asia and Africa Platform Program International Seminar “Environment and Health” , （招待講演）2009 年 10 月 31 日，石川県
  33. Iwamoto N, Ito S, Kobayashi M, Kumagai Y : Reduction of protein tyrosine phosphatase 1B activity caused by electrophiles is accompanied by a conformational alteration following covalent modification of Cys121. 21st Century Advances in the Molecular Toxicology of Environmental Chemicals and Pathogenesis of Disease, 2009 年 10 月 27 日，東京都
  34. Miura T, Jiang HY, Nishiyama A, Iwamoto N, Sumi D, Yamamoto M, Kumagai Y : Initial response and cellular protection against 1, 2-Naphthoquinone through Nrf2/Keap1 system. 21st Century Advances in the Molecular Toxicology of Environmental Chemicals and Pathogenesis of Disease, 2009 年 10 月 27 日，東京都
  35. Toyama T, Yasutake A, Kumagai Y : Protective role of Nrf2 against methylmercury toxicity. 21st Century Advances in the Molecular Toxicology of Environmental Chemicals and Pathogenesis of Disease, 2009 年 10 月 27 日，東京都
  36. Abiko A, Sumi D, Kumagai Y : Reduction of arsenic mediated cytotoxicity through Nrf2/HO-1 signaling in HepG2 cells. 21st Century Advances in the Molecular Toxicology of Environmental Chemicals and Pathogenesis of Disease, 2009 年 10 月 27 日，東京都

37. Kumagai Y : Regulation of electrophile signaling and cellular protection through Nrf2/Keap1 system during exposure to an environmental electrophile. 21st Century Advances in the Molecular Toxicology of Environmental Chemicals and Pathogenesis of Disease, (招待講演) 2009年10月27日, 東京都
38. 岩本典子, 伊藤創平, 小林麻己人, 熊谷嘉人 : 親電子物質による非触媒性 Cys121 の翻訳後修飾を介した PTP1B/EGFR シグナルの活性化. 第82回日本生化学会大会, 2009年10月24日, 兵庫県
39. 熊谷嘉人 : 親電子物質による翻訳後修飾: 親電子シグナルとその制御系. 第82回日本生化学会大会, (招待講演) 2009年10月23日, 兵庫県
40. 外山喬士, 安武章, 熊谷嘉人 : 転写因子 Nrf2 によるメチル水銀の毒性軽減. メタロチオネインおよびメタルバイオサイエンス研究会, 2009年10月17日, 東京都
41. 安孫子ユミ, 角大悟, 熊谷嘉人 : HepG2 細胞における転写因子 Nrf2 を介した H0-1 によるヒ素の毒性軽減. メタロチオネインおよびメタルバイオサイエンス研究会, 2009年10月17日, 東京都
42. 熊谷嘉人 : Nrf2/Keap1 システムを介したヒ素に対する細胞応答・毒性防御戦略. メタロチオネインおよびメタルバイオサイエンス研究会, (招待講演) 2009年10月16日, 東京都
43. Kumagai Y, Iwamoto N : Activation of EGFR/PTP1B signaling and cellular protection through Nrf2/Keap1 system during exposure to an atmospheric electrophile. The 5th International Congress of Asian Society of Toxicology, 2009年9月10日, Taipei, Taiwan
44. Kumagai Y, Iwamoto N : Activation of EGFR/MEK/ERK/AP-1 signaling caused by 1,2-naphthoquinone. International Symposium 2009 on Signaling Functions of Reactive Oxygen Species, 2009年7月18日, 熊本県
45. Iwamoto N, Ito S, Kobayashi M, Kumagai Y : Electrophile-mediated activation of PTP1B/EGFR signaling through post-translational modification of a non-catalytic Cys121 of PTP1B. International Symposium 2009 on Signaling Functions of Reactive Oxygen Species, 2009年7月18日, 熊本県
46. 熊谷嘉人 : 新電子シグナルの制御機構. 第62回日本酸化ストレス学会学術集会シンポジウム, (招待講演) 2009年6月11日, 福岡県
47. 岩本典子, 伊藤創平, 角大悟, 熊谷嘉人 : 1,2-NQ の Cys121 修飾によるプロテインチロシンホスファターゼ 1B(PTP1B)の構造および活性への影響. 第129年会日本薬学会, 2009年3月26日, 京都府
48. 三浦高 : 親電子性環境化学物質 1,2-ナフトキノンの毒性発現における Nrf2/Keap1 システムの役割. 第129年会日本薬学会, 2009年3月26日, 京都府
49. 熊谷嘉人 : 酸化ストレスおよび化学修飾を生じる環境物質を対象としたフィールドサイエンスと実験科学の融合. 日本薬学会129年会 日本薬学会学術振興賞受賞講演, (招待講演) 2009年3月25日, 京都府
50. Endo A, Sumi D, Kumagai Y : 1,2-Naphthoquinone disrupts CREB transcriptional activity through modification of Cys286. Society of Toxicology's 48th Annual Meeting, 2009年3月16日, Baltimore, USA
51. 岩本典子, 角大悟, 熊谷嘉人 : 1,2-ナフトキノンのプロテインチロシンホスファターゼ 1B の活性阻害における Cys121 の役割. 衛生薬学・環境トキシコロジー, 2008年10月18日, 熊本県
52. 遠藤亜希子, 角大悟, 岩本典子, 熊谷嘉人 : 1,2-ナフトキノンは Cys286 を介して転写因子 CREB に共有結合しその機能を阻害する. 衛生薬学・環境トキシコロジー, 2008年10月18日, 熊本県
53. 新開泰弘, 山本千夏, 熊谷嘉人, 山本雅之, 鍛冶利幸 : カドミウムの毒性防御の細胞応答システムを担う転写因子 Nrf2. 第35回日本トキシコロジー学会 学術年会, 2008年6月26日, 東京都

〔その他〕

ホームページ等

[http://www.md.tsukuba.ac.jp/environmental\\_medicine/index.html](http://www.md.tsukuba.ac.jp/environmental_medicine/index.html)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

熊谷 嘉人 (KUMAGAI YOSHITO)  
筑波大学・医学医療系・教授  
研究者番号 : 00250100

### (2) 研究分担者

高野 裕久 (TAKANO HIROHISA)  
京都大学・工学研究科・教授  
研究者番号 : 60281698  
井上 健一郎 (INOUE KENICHIRO)  
北里大学・薬学部・教授  
研究者番号 : 20373219