

平成30年 5月16日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2013～2017

課題番号：25220103

研究課題名(和文) 環境中親電子物質によるシグナル伝達変動とその制御に関する包括的研究

研究課題名(英文) Comprehensive study on environmental electrophiles-mediated signal transduction pathways regulated by reactive sulfur species

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 172,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究より培養細胞を環境中親電子物質に低用量曝露すると、センサータンパク質が特異的に修飾され、結果的にレドックスシグナルが活性化することが示された。それに対して、当該物質の曝露量増加により、細胞内タンパク質は非特異的に修飾され、本シグナル伝達は破綻して細胞毒性が観察された。一方、CSEやCARS2からシステインパーサルフィドが産生され、その分子内可動性イオウ原子が反応して、活性イオウ分子(RSS)を生じることが示唆された。RSSは環境中親電子物質を捕獲・不活性化して、イオウ付加体を形成することを見出した。また、RSSは環境中親電子物質のレドックスシグナル変動および毒性を制御することも分かった。

研究成果の概要(英文)：Environmental electrophiles covalently bind to thiol groups in proteins to form protein adducts. In the present study, we found that exposure of cultured cells to environmental electrophiles such as naphthoquinones, methylmercury, cadmium and crotonaldehyde at lower concentrations activated redox signaling pathways through covalent modification of sensor proteins. However, exposure to these electrophiles at higher concentrations disrupted the redox signaling pathways and caused substantial cytotoxicity through non-selective covalent modification of cellular proteins. It was also found that while reaction of environmental electrophiles with reactive sulfur species (RSS) resulted in formation of their sulfur adducts, knockdown of cystathionine γ -lase, an enzyme to produce RSS, enhanced the modulation of redox signaling and toxicity in vitro and in vivo, whereas treatment with Na₂S₄ diminished these phenomena during exposure to environmental electrophiles.

研究分野：環境医学

キーワード：親電子物質 シグナル伝達 環境応答 化学修飾 活性イオウ分子

1. 研究開始当初の背景

環境中親電子物質は、生体内タンパク質のチオール基と共有結合し、発がん性や組織傷害等に関与することが知られているが、その分子メカニズムの詳細は分かっていない。一方、生体には環境の変化に的確に応答し、恒常性を維持する様々なシグナル伝達経路が存在する。これに対して、このような細胞内シグナル伝達の破綻が、がん、生活習慣病、自己免疫疾患の発症要因になることが理解されていた。

2. 研究の目的

本研究では、環境中親電子物質によるセンサータンパク質の化学修飾を起点とした、細胞生存、細胞増殖、毒性防御およびタンパク質の品質管理に係るレドックスシグナル伝達の活性化と曝露量増加に起因する当該シグナル系の破綻に由来する2面性を検討した。さらに、生体内で産生される硫化水素、パースルフィド/ポリスルフィドのような活性イオウ分子(RSS)が、環境中親電子物質の不活性化とそれに伴う当該シグナル伝達および有害性の制御分子であることを検討した。

3. 研究の方法

環境中親電子物質のモデルとして、大気中に存在するナフタレンの光分解あるいは生体内での代謝活性化で生成される1,2-ナフトキノン(1,2-NQ)および1,4-ナフトキノン(1,4-NQ)、マグロ等の食用魚類および米にそれぞれ蓄積するメチル水銀(MeHg)およびカドミウム(Cd)、タバコの煙に含まれるクロトンアルデヒド(CA)、ポテトチップ等の加熱食品に含有されるアクリルアミド(AA)を使用した。

まず、これら環境中親電子物質による細胞内タンパク質の化学修飾を検出するアッセイを確立した。つぎに、環境中親電子物質による異なる4つの細胞内レドックスシグナル伝達経路(PTP1B/EGFRシグナル、Keap1/Nrf2システム、HSP90/HSF1シグナル、PTEN/Aktシグナル)変動の曝露量の特異性を調べた。さらに、培養細胞および野生型とRSSの産生に関するcystathionine γ -lyase (CSE)欠損マウスを用いて、環境中親電子物質による各種シグナル伝達変動および毒性発現における活性イオウ分子の制御を明らかにした。併せて、CSE欠損マウスを用いて、当該有害性に対するRSSを含有する植物成分の有効性を個体レベルで検討した。

4. 研究成果

Biotin-PEAC₅-maleimide (BPM)アッセイにより、MeHgやCdのような親電子性重金属だけでなく、NQ類や関連親電子性有機物質の曝露量依存的なタンパク質の化学修飾を検出することが可能となった。また、アビジンピースを用いた変法を使用することで、生体試

料中における環境中親電子物質によるセンサータンパク質の化学修飾も検出できた。

LC-MS/MS解析により、1,2-NQ、1,4-NQ、MeHg、CdあるいはCAは、センサータンパク質であるPTP1B、Keap1、HSP90およびPTENの同じ(あるいは異なる)システイン残基を親電子修飾することが示唆された。上記の環境中親電子物質に加えてAAは、応答分子であるキナーゼEGFRやAktおよび転写因子Nrf2やHSF1を活性化し、それぞれの下流遺伝子群の発現誘導を亢進した。SH-SY5Y細胞をMeHgに低用量曝露すると、PTENのS-水銀化の特異的な化学修飾を介して、Aktおよびその下流転写因子であるCREBのリン酸化増加およびそれに伴う抗アポトーシスタンパク質であるBcl-2の転写増加が見られた。一方、MeHg曝露量の増加により、CREBのCys286を介したS-水銀化が生じて、CREと修飾化CREBとの相互作用は阻害され、結果的にBcl-2の発現量は定常レベル以下となり、アポトーシス様細胞死が観察された。同様のレドックスシグナル伝達の逆U字カーブ応答は、マウス初代肝細胞を1,4-NQに曝露時にも見られた。また、環境中親電子物質の高用量曝露には活性化したNrf2は殆ど消失して細胞死が見られた。以上の結果は、環境中親電子物質の低用量曝露でレドックスシグナルは活性化し、高用量曝露ではそれが破綻して毒性に繋がることを示唆している。

先行研究より、MeHgに曝露したSH-SY5Y細胞中およびラット肝臓中から新規解毒代謝物として(MeHg)₂Sを同定している。この産生には分子内に“可動性イオウ”を有するシステインパースルフィド(CysSSH)、グルタチオンパースルフィド(GSSH)およびそれぞれのポリスルフィドや硫化水素(H₂S)のようなRSSの関与が考えられた。研究分担者である赤池との共同研究により、LC-MSによる生体試料中に存在するRSSを β -(4-hydroxyphenyl) ethyl iodoacetamide (HPE-IAM)誘導体としてそれぞれ同時に定量する安定同位体希釈法を確率した。種々の検討を行い、MeHgはH₂S、GSSH、GSSS、ポリスルフィドNa₂S₄だけでなく、タンパク質のシステイン残基に結合した可動性イオウ原子と反応して(MeHg)₂Sを生じることが分かった。また、1,2-NQ、1,4-NQ、CdおよびAAのような環境中親電子物質とRSS産生系やNa₂S₄との反応より、1,2-NQ、1,4-NQ、CdおよびAAのイオウ付加体を同定した。さらに、風邪薬アセトアミノフェンを投与したマウス尿中からその親電子代謝物NAPQIのイオウ付加体の同定にも成功した。一連の研究成果は、従来から知られていた親電子物質のグルタチオン抱合体以外に、RSSによる環境中親電子物質の捕獲によるイオウ付加体が存在することを示唆している。

RSSは環境中親電子物質を捕獲することで母化合物と比較して親電子性が顕著に低いイオウ付加体を形成することから、環境中親

電子物質曝露によるレドックスシグナル変動および毒性発現に対する RSS の処置効果を調べた。ウシ大動脈血管内皮細胞において Cd 曝露で観察される HSP90/HSF1 シグナルの変動および細胞毒性は、RSS 産生酵素のひとつである CSE のノックダウンで増加し、Na₂S₄ 処置では逆に減弱した。Cd 曝露でマウスの急性肝傷害が見られるが、CSE 欠損でさらに増悪し、Na₂S₄ 処置あるいは Cd のイオウ付加体として同定した CdS 曝露では殆ど観察されなかった。分取用逆相カラムを用いて 1,4-NQ と Na₂S₄ との反応液からイオウ付加体を単離・精製し、その構造が 2-[(1,4-dioxo-naphthalen-2-yl)-sulfanyl]-3-hydroxynaphthalene-1,4-dione(1,4-NQ-S-1,4-NQ-OH) であることを明らかにした。マウス初代肝細胞を 1,4-NQ-S-1,4-NQ-OH に曝露すると、母化合物である 1,4-NQ 曝露時で見られる PTEN/Akt/CREB シグナル変動および細胞毒性は殆ど見られなかった。

ニンニクのヘキササン抽出画分には MeHg を (MeHg)₂S に変換できる RSS 含有低分子が存在することが明らかとなった。同様な RSS 含有低分子はタマネギにも含まれていた。そこで、MeHg を本抽出画分と同時曝露した結果、それぞれの環境中親電子物質の高用量曝露で観察される致死効果は優位に減弱された。一連の研究成果は、RSS が環境中親電子物質を捕獲・不活性化してレドックスシグナル変動および毒性を制御するリスク軽減因子であることを示唆している。

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 30 件)

*は Corresponding author を示す。

全て査読有

- (1) Shinkai Y, Masuda A, Akiyama M, Xian M, *Kumagai Y. Cadmium-mediated activation of the HSP90/HSF1 pathway regulated by reactive persulfides/polysulfides. *Toxicological Sciences* 156: 412-421, 2017. DOI: 10.1093/toxsci/kfw268
- (2) Abiko Y, Shinkai Y, Unoki T, Hirose R, Uehara T, *Kumagai Y. Polysulfide Na₂S₄ regulates the activation of PTEN/Akt/CREB signaling and cytotoxicity mediated by 1,4-naphthoquinone through formation of sulfur adducts. *Scientific Reports* 7: 4814, 2017. DOI: 10.1038/s41598-017-04590-z
- (3) Akaike T, Ida T, Fan-Yan Wei FY, Nishida M, Kumagai Y, Alam MM, Ihara H, Sawa T, Matsunaga T, Kasamatsu S, Nishimura A, Morita M, Tomizawa K, Nishimura A, Watanabe S, Inaba K,

- Shima H, Tanuma N, Jung M, Fujii S, Watanabe Y, Ohmuraya M, Nagy P, Feelisch M, Fukuto JM, Motohashi H. Cysteinyl-tRNA synthetase governs cysteine polysulfidation and mitochondrial bioenergetics. *Nature Communications* 8: 1177, 2017. DOI: 10.1038/s41467-017-01311-y
- (4) Akiyama M, Shinkai Y, Unoki T, Shim I, Ishii I, *Kumagai Y. Capture of cadmium by reactive polysulfides attenuates cadmium-induced adaptive response and hepatotoxicity. *Chemical Research in Toxicology* 30: 2209-2217, 2017. DOI: 10.1021/acs.chemrestox.7b00278
 - (5) Shinkai Y, Kimura T, Itagaki A, Yamamoto C, Taguchi K, Yamamoto M, *Kumagai Y, Kaji T. Partial contribution of the Keap1-Nrf2 system to cadmium-mediated metallothionein expression in vascular endothelial cells. *Toxicology and Applied Pharmacology* 295: 37-46, 2016. DOI: 10.1016/j.taap.2016.01.020
 - (6) Unoki T, Abiko Y, Toyama T, Uehara T, Tsuboi K, Nishida M, Kaji T, *Kumagai Y. Methylmercury, an environmental electrophile capable of activation and disruption of the Akt/CREB/Bcl-2 signal transduction pathway in SH-SY5Y cells. *Scientific Reports* 6: 28944, 2016. DOI: 10.1038/srep28944
 - (7) Abiko Y, Sha L, Shinkai Y, Unoki T, Luong NC Tsuchiya Y, Watanabe Y, Hirose R, Akaike T, *Kumagai Y. 1,4-Naphthoquinone activates the HSP90/HSF1 pathway through the S-arylation of HSP90 in A431 cells: Negative regulation of the redox signal transduction pathway by persulfides/polysulfides. *Free Radical Biology & Medicine* 104: 118-128, 2017. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.12.047
 - (8) Abiko Y, Luong C N, *Kumagai Y. A Biotin-PEAC5-maleimide labeling assay to detect electrophiles. *Journal of Toxicological Sciences* 40: 405-411, 2015. DOI: 10.2131/jts.40.405
 - (9) Abiko Y, Yoshida E, Ishii I, Fukuto JM, Akaike T, *Kumagai Y. Involvement of reactive persulfides in biological bismethylmercury sulfide formation. *Chemical Research in Toxicology* 28: 1301-1306, 2015. DOI: 10.1021/acs.chemrestox.5b00101
 - (10) Abiko Y, Puga A, *Kumagai Y. Covalent binding of quinones activates the Ah

- receptor in Hepa1c1c7 cells. *Journal of Toxicological Sciences* 40: 873-886, 2015. DOI: 10.2131/jts.40.873
- (11) Toyama T, Abiko Y, Katayama Y, Kaji T, *Kumagai Y. S-Mercuration of ubiquitin C-terminal hydrolase L1 through Cys152 by methylmercury causes inhibition of its catalytic activity and reduction of monoubiquitin levels in SH-SY5Y cells. *Journal of Toxicological Sciences* 40: 887-893, 2015. DOI: 10.2131/jts.40.887
- (12) Toyama T, Shinkai Y, Yazawa A, Kakehashi H, Kaji T, *Kumagai Y. Glutathione-mediated reversibility of covalent modification of ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L1 by 1,2-naphthoquinone through Cys152, but not Lys4. *Chemical Biological Interactions* 214: 41-48, 2014. DOI: 10.1016/j.cbi.2014.02.008
- (13) Ida T, Sawa T, Ihara H, Tsuchiya Y, Watanabe Y, Kumagai Y, Suematsu M, Motohashi H, Fujii S, Matsunaga T, Yamamoto M, Ono K, Devarie-Baez NO, Xian M, Fukuto JM, Akaike T. Reactive cysteine persulfides and S-polythiolation regulate oxidative stress and redox signaling. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA* 111: 7606-7611, 2014. DOI: 10.1073/pnas.1321232111
- (14) Abiko Y, Mizokawa M, *Kumagai Y. Activation of the Keap1/Nrf2 pathway through covalent modification of the 2-alkenal group of aliphatic electrophiles in *Coriandrum sativum* L. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 62: 10936-10944, 2014. DOI: 10.1021/jf5030592
- (15) Toyama T, Shinkai Y, Kaji T, *Kumagai Y. A convenient method to assess chemical modification of protein thiols by electrophilic metals. *Journal of Toxicological Sciences* 38: 477-484, 2013. DOI: <https://doi.org/10.2131/jts.38.477>
- (16) Abiko Y, *Kumagai Y. Interaction of Keap1 modified by 2-tert-butyl-1,4-benzoquinone with GSH: Evidence for S-transarylation. *Chemical Research in Toxicology* 26: 1080-1087, 2013. DOI: 10.1021/tx400085h
- (17) *Kumagai Y, Abiko Y. Environmental electrophiles: protein adducts, modulation of redox signaling and interaction with persulfides/polythiols. *Chemical Research in Toxicology* 30: 203-219, 2017. DOI: 10.1021/acs.chemrestox.6b00326
- (18) Sawa T, Kumagai Y, Akaike T. Regulation of redox signaling by nitrated nucleotide and reactive cysteine persulfides. *Nitric Oxide: Biology and Pathobiology* 3: 231-235, 2017. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978012804273100017X>
- (19) Nishida M, Kumagai Y, Ihara H, Fujii S, Motohashi H, Akaike T. Redox signaling regulated by electrophiles and reactive sulfur species. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition* 58: 91-98, 2016. DOI: 10.3164/jcbrn.15-111
- (20) *Kumagai Y, Abiko Y, Luong NC. Chemical toxicology of reactive species in the atmosphere: Two decades of progress in an electron acceptor and an electrophile. *Journal of Toxicological Sciences* 41: SP37-47, 2016. DOI: 10.2131/jts.41.SP37
- (21) Kanda H, Shinkai Y, *Kumagai Y. S-Mercuration of cellular proteins by methylmercury and its toxicological implications. *Journal of Toxicological Sciences* 39: 687-700, 2014. DOI: <https://doi.org/10.2131/jts.39.687>
- (22) Ono K, Akaike T, Sawa T, Kumagai Y, Wink DA, Tantillo DJ, Hobbs AJ, Nagy P, Xian M, Lin J, Fukuto JM. The redox chemistry and chemical biology of H₂S, hydropersulfides and derived species: Implication to their possible biological activity and utility. *Free Radical Biology & Medicine* 77: 82-94, 2014. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2014.09.007
- (23) *Kumagai Y, Kanda H, Shinkai Y, Toyama T. The role of the Keap1/Nrf2 pathway in the cellular response to methylmercury. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*; Article ID 84827, 2013. DOI: 10.1155/2013/848279
- (24) 熊谷嘉人. 環境中親電子物質に対する生体応答と捕獲・不活性化因子. 最新医学「エビジェネティクスと環境科学」;72: 77-81, 2017. <http://www.saishin-igaku.co.jp/backnum/2017/m7205.html>
- (25) 熊谷嘉人、安孫子ユミ. 環境中親電子物質のレドックスシグナル伝達変動および毒性発現とそれらを制御する活性イオン分子. 硫酸と工業: 70, 109-116, 2017. <http://www.ryusan-kyokai.org/pub/pdf/No70-8.pdf>

- (26) 澤智裕、熊谷嘉人、赤池孝章. たくさん繋がる S. 実験医学「驚愕の代謝システム」: 32; 46-50, 2014. <https://www.yodosha.co.jp/yodobook/book/9784758103411/>
- (27) 熊谷嘉人、内田浩二. 活性イオウ分子による環境中親電子物質の解毒代謝. 細胞工学 34: 358-363. 2015. <http://mol.medicalonline.jp/archive/search?jo=ab6sai&ye=2015&vo=34&issue=4>
- (28) 熊谷嘉人、安孫子ユミ. レドックスサイクルを介して酸化ストレスを生じる大気中成分. 別冊「医学のあゆみ」レドックス UPDATE 312-317, 2015. https://www.ishiyaku.co.jp/search/details_1.aspx?bookcode=284420
- (29) 熊谷嘉人. 活性酸素による化学修飾とレドックスセンサータンパク質. 酸化ストレスの医学; 改訂第2版:154-160, 2014. <http://www.shindan.co.jp/books/index.php?menu=01&cd=211800&bn=1>
- (30) 熊谷嘉人. 酸化ストレスと親電子シグナル制御. 医学のあゆみ「活性酸素 - 基礎から病態解明・制御まで」; 247: 787-793, 2013. <https://www.ishiyaku.co.jp/magazines/ayumi/AyumiArticleDetail.aspx?BC=286400&AC=13297>

[学会発表](計 33 件)

全て招待講演

- (1) Kumagai Y: Electrophilic stress: Good or bad? National Taiwan University Biotech Medicine Industry Seminar 2018 年
- (2) 熊谷嘉人: 親電子ストレスを制御するレドックスシグナル伝達と活性イオウ分子. 第 39 回日本薬学会九州支部コロキウム 2017 年
- (3) Kumagai Y: The phase-zero reaction: capture and inactivation of electrophiles by persulfides. フォーラム 2017: 衛生薬学・環境トキシコロジー 2017 年
- (4) Kumagai Y: Is environmental electrophile an essential item for exposome? 第 44 回日本毒性学会学術年会 2017 年
- (5) 熊谷嘉人: Environmental electrophiles: Modulation of redox signaling and interaction with persulfides/polysulfides. 第 90 回日本細菌学会総会 国際シンポジウム 2017 年
- (6) 熊谷嘉人: 環境中親電子物質によるレドックスシグナル伝達の活性化と破綻. 第 69 回日本酸化ストレス学会学術集会 2016 年
- (7) 熊谷嘉人: 親電子物質/電子受容体で活性イオウ分子の役割を探る. 第 12 回レ

ドックスイノベーションシンポジウム 2016 年

- (8) 熊谷嘉人: フェーズゼロ反応: 活性イオウ分子による親電子物質の捕獲. 第 89 回日本生化学会大会 2016 年
- (9) 熊谷嘉人: 環境中に存在する親電子物質および電子受容体で活性イオウ分子の役割を探る. オルガネラ研究会 2016 2016 年
- (10) 熊谷嘉人: メチル水銀による活性イオウ分子の捕獲とそれに伴うレドックスホメオスタシスの破綻. 第 43 回日本毒理学学会学術年会 2016 年
- (11) Kumagai Y: The phase-zero reaction: capture of electrophiles by reactive sulfur species. The 9th International Conference on the Biology, Chemistry, and Therapeutic Applications of Nitric Oxide. Satellite Symposium on Chemical Biology of Reactive Persulfide 2016 年
- (12) Kumagai Y: Reactive sulfur species as a regulator molecule for the phase-zero reaction to attenuate reactivity of electrophiles. The 9th International Conference on the Biology, Chemistry, and Therapeutic Applications of Nitric Oxide. The 16th Annual Scientific Meeting of the Nitric Oxide Society of Japan 2016 年
- (13) Kumagai Y: The chemical biology of electrophiles and reactive sulfur species. The special seminar for visiting professor of China Medical University 2016 年
- (14) 熊谷嘉人: 親電子シグナルを制御する活性イオウ分子. 日本薬学会第 136 年会 2016 年
- (15) Kumagai Y: Role of Reactive Sulfur Species in Detoxification of Methylmercury: Phase Zero Reaction for Electrophile Trapping and Detoxification. Society of Toxicology 55th Annual Meeting Society of Toxicology and Japanese Society of Toxicology Mini-Symposium 2016 年
- (16) 熊谷嘉人: 環境中親電子物質による活性イオウ分子の捕獲とそれに伴うレドックスホメオスタシスの攪乱. 第 89 回日本薬理学会年会 日本薬理学会・日本毒理学学会共催シンポジウム 2016 年
- (17) Kumagai Y: Contribution of the Keap1-Nrf2 pathway and CBS/CSE to produce reactive sulfur species to protection against methylmercury. The 9th Congress of Toxicology in Developing Countries 2015 年

- (18) Kumagai Y: Chemical Biology of Electrophiles. CEPID-Redoxoma seminar in University of Sao Paulo 2015 年
- (19) Kumagai Y: Activation of the Keap1/Nrf2 pathway through covalent modification of the 2-alkenal group of aliphatic electrophiles in *Coriandrum sativum* L. The 7th International Congress of Asian Society of Toxicology 2015 年
- (20) 熊谷嘉人:親電子物質の不活性化に関する活性イオウ分子:フェーズゼロ反応の提案. 第 42 回日本毒性学会学術年会 2015 年
- (21) 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介したシグナル伝達活性化. 第 42 回日本毒性学会学術年会 2015 年
- (22) Kumagai Y: Environmental electrophiles-mediated modulation of redox signal transduction pathways and toxicity regulated by reactive sulfur species. 2015 International Conference on Industrial Hygiene and Occupational Medicine 2015 年
- (23) 熊谷嘉人:環境中親電子物質の化学修飾を介したレドックスシグナル伝達変動とそれを制御する活性イオウ分子. 東京大学・分子予防医学セミナー 2015 年
- (24) 熊谷嘉人:親電子物質のレドックスシグナル伝達変動とそれを制御する活性イオウ分子. 自然科学研究機構岡崎統合バイオサイエンスセンター心循環シグナル研究部門(生理学研究所)部門公開セミナー 2015 年
- (25) 熊谷嘉人:環境中親電子物質の化学修飾を介したレドックスシグナル伝達変動とそれを制御する活性イオウ分子. 第 14 回分子予防環境医学研究会大会 2015 年
- (26) 熊谷嘉人:親電子物質の反応性を制御する活性イオウ分子:フェーズゼロ反応の提案. レドックスシンポジウム:酸素生物学の誕生 2014 年
- (27) 熊谷嘉人:メチル水銀によるタンパク質の S-水銀化を制御する活性イオウ分子. 第 41 回日本毒性学会学術年会 2014 年
- (28) 熊谷嘉人:環境中親電子物質のケミカルバイオロジー: 化学修飾を介したシグナル伝達の変動および毒性発現とそれらを制御する活性イオウ分子. 東北薬科大学創薬研究センターシンポジウム 2014 年
- (29) Kumagai Y: Activation of PTP1B/EGFR signal transduction pathway mediated by environmental electrophiles. 2014 Spring Annual Convention of Pharmaceutical Society of Korea 2014 年
- (30) Kumagai Y: Cooperative role of the Keap1-Nrf2 pathway and CBS/CSE in methyl mercury toxicity. The Environmental Response 2014 年
- (31) Kumagai Y: Adaptive response and detoxification of the environmental electrophile regulated by the Keap1/Nrf2 pathway. International Conference on Nutrition and Physical Activity in Aging, Obesity and Cancer (NAPA2013) 2013 年
- (32) Kumagai Y: Role of the keap1/Nrf2 pathway in methylmercury-mediated neurotoxicity. The XIII International Congress of Toxicology 2013 年
- (33) 熊谷嘉人:環境中親電子物質の有害性を制御する活性イオウ分子. 第 24 回日本生体防御学会学術総会 2013 年

〔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/kibanS/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

赤池 孝章 (AKAIKE, Takaaki)
東北大学・医学系研究科・教授
研究者番号: 20231798

蕨 栄治 (WARABI, Eiji)
筑波大学・医学医療系・講師
研究者番号: 70396612

石井 功 (ISHII, Isao)
昭和薬科大学・薬学部・教授
研究者番号: 90292953

西田 基宏 (NISHIDA, Motohiro)
大学共同利用機関法人自然科学研究機構
(岡崎共通研究施設)・岡崎統合バイオサイエンスセンター・教授
研究者番号: 90342641