

1.申請者 (代表者)	所属・職	筑波大学医学医療系 環境医学分野・教授	
	ふりがな 氏名	くまがいよしと 熊谷嘉人	
	連絡先	TEL: 内 3133 e-mail: yk-em-tu@md.tsukuba.ac.jp	
2.登録研究グループ名称 (英訳名)	レドックス・ケミカルバイオロジー (Redox/Chemical Biology)		
研究分野及び キーワード	研究分野:(ケミカルバイオロジー) キーワード:(化学修飾)(酸化ストレス)(タンパク質分解)(プロテオミクス) (蛍光プローブ)(レドックスシグナル)(親電子シグナル)(ガスバイオロジー)		
3.組織(中核教員には氏名の前に*印を記載)			
ふりがな 氏名	所属部局・職名	分野	役割分担
(申請代表者) くまがいよしと *熊谷嘉人	医学医療系・教授	環境医学・ ケミカルバイオロジー	研究の統括、化合物の合成
こばやしまこと *小林麻己人	医学医療系・講師	発生生物学	ゼブラフィッシュを用いた 酸化ストレス&親電子物質 の生体応答評価
みわよしひろ *三輪佳宏	医学医療系・講師	細胞生物学・ ケミカルバイオロジー	ROS 測定 of 蛍光プローブ 作成と分析
わらびえいじ *蕨 栄治	医学医療系・講師	レドックスバイオロジー	オートファジー解析
しんかいやすひろ *新開泰弘	医学医療系・助教	環境医学・ ケミカルバイオロジー	S-アリアル化タンパク質の 同定、LC-MS 解析
<学外> あかいけたかあき 赤池孝章	熊本大学医学部・教授	レドックスバイオロジー	内在性親電子シグナルの 解析
さわともひろ 澤 智裕	熊本大学医学部・准教授	ケミカルバイオロジー・ プロテオミクス	S-グアニル化タンパク質の 同定、LC-MS 解析
うえはらたかし 上原 孝	岡山大学薬学部・教授	レドックスバイオロジー 神経薬理学	プロテインアレイ解析
にしだもとひろ 西田基広	九州大学薬学部・准教授	循環薬理学、 シグナル伝達	レドックス & 親電子シグナル 伝達の解析
いしいいさお 石井 功	慶応義塾大学薬学部・ 准教授	ガスバイオロジー 生化学	H <sub>2</sub> S 産生酵素遺伝子改変 マウス作成

#### 4. 研究プロジェクト計画の概要(1000 字以内)

酸素を必要としてエネルギーを獲得する好氣的生物は、その一部が**活性酸素種 (ROS)** に変換されることから、それらを消去するシステムを備えている。慢性的な炎症や環境物質の曝露によるレドックスバランスの崩壊は**酸化ストレス**と呼ばれ、1980年代から“ROS 毒性説”が提唱され、悪玉的位置づけが認知されていた。ところが、最近の研究により、ROSの生物学的役割が解明されるにつれて、シグナル分子としての重要性が理解され始めた。すなわち、低濃度のROSは、反応性システイン残基を有するセンサータンパク質を酸化修飾することで、細胞内シグナル伝達に関与する。一方、センサータンパク質に共有結合 (C-S結合) する**親電子物質**は、細胞傷害や発ガンの原因として古くから知られてきたが、複数の内在性親電子物質の発見や親電子応答配列を介するKeap1/Nrf2システムが明らかにされたことから、細胞内での親電子物質の役割が注目されている。事実、新学術領域研究「酸化ストレスのシグナル伝達機能」において、親電子シグナルは基幹研究として取り上げられており、その実態解明に必須な研究分野である“**ケミカルバイオロジー**”は科研費の細目のひとつになった。そこで、筑波大学医学医療系において、研究領域として皆無であるケミカルバイオロジーに着目し、生命システム医学専攻5名に加えて、新学術領域研究の計画班および公募研究の学外教員5名の協力の基、本研究グループの立ち上げに至った。

本プロジェクトの研究課題は、「環境中親電子物質によるタンパク質の化学修飾とその細胞内制御系の全貌解明」である。研究対象として、大気、水や土壤中に遍在し、Keap1/Nrf2システムやPTP1B/EGFRシステム等のシグナル分子を活性化、かつ酸化ストレスを惹起する環境中親電子物質を用いる。親電子物質により化学修飾を受けた細胞内タンパク質の運命は長年未解決のまま残されており、実態解明が急務であることは論を待たない。我々が得た結果によると、複雑なシステムがそこに存在することが予想される。これらを明らかにすることで、最終的に親電子物質のような環境中反応性化学物質に対する国民の安心と安全の確保の一助になることを期待する。

#### 5. 研究プロジェクト計画の概念図

