

平成 28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名 : (日本語) 免疫アレルギー疾患等実用化研究事業
(免疫アレルギー疾患実用化研究分野)
(英語) Practical Research Project for Allergic Disease and Immunology
(Research on Allergic Diseases and Immunology)
- 研究開発課題名 : (日本語) COPD 合併喘息の酸化窒素化制御による新規治療剤開発に関する研究
(英語) Development of new therapy by regulating oxidative/nitrosative stress
in asthma chronic obstructive pulmonary disease (COPD) overlap
syndrome (ACOS)
- 研究開発担当者
所属 役職 氏名 : (日本語) 国立大学法人東北大学大学院医学系研究科呼吸器内科学分野
教授 一ノ瀬 正和
(英語) Masakazu Ichinose, Professor & Chairman, Department of Respiratory
Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine.
- 実施期間 : 平成 28年 10月 1日 ~ 平成 29年 3月 31日
- 分担研究
開発課題名 : (日本語) COPD 合併喘息(ACOS)患者に対する新規抗酸化剤吸入薬(TA-270)の創薬
に向けた研究を行う
(英語) The aim of this project is to develop new antioxidant inhaled drug (TA-
270) and to elucidate the redox balance in the lungs of patients with
ACOS.
- 研究開発分担者
所属 役職 氏名 : (日本語) 東北大学大学院医学系研究科環境保健医学分野
教授 赤池 孝章
(英語) Takaaki Akaike, Professor & Chairman, Department of Environmental
Health Sciences and Molecular Toxicology, Tohoku University Graduate
School of Medicine.

II. 成果の概要（総括研究報告）

（日本語）

新規の抗酸化薬である TA-270 乾燥粉末吸入剤の実用化へ向けた開発戦略を推進する。研究開発内容として、治験薬(TA-270)の製造、安全性評価の検討では、TA-270 の吸入薬としての創薬を目指すための基礎研究を施行した。さらに ACOS 患者では、抗酸化能が低下し、酸化/ニトロ化ストレスが生じているかどうかを明らかにすることを目的とした。抗酸化能は新規の抗酸化分子である活性硫黄種で、酸化/ニトロ化ストレスは活性窒素種を用いて評価した。さらに Ph-1 試験に向けた準備を行う。

(1) 治験薬(TA-270)の製造、安全性評価

ラットおよびイヌ反復吸入毒性試験の計画書/案を策定、薬事戦略相談において医薬品医療機器総合機構(PMDA)より本案に同意頂き、また両試験を完了後に吸入剤の Ph-1 を開始可能である旨の了承を得た。反復吸入毒性試験では血中薬物濃度測定を予定しており、ラットでは 4 代謝物、イヌでは 5 代謝物が生成することを既に確認している。ラットおよびイヌ血漿中 TA-270 および各代謝物濃度を HPLC/UV 法にて同時定量する方法を確立し、最新ガイドライン（平成 25 年 7 月 11 日付け薬食審査発 0711 第 1 号）に準じて、当該測定法が妥当であることを検証した。また、吸入毒性試験に使用予定の被検物質が品質規格に適合することを GLP 試験にて確認した。一方、本研究における臨床試験では、カプセル剤と吸入デバイスを用いる予定であり、カプセル処方と吸入デバイスを既に決定している。GMP 適応の治験薬製造を目的に、治験薬の規格/試験方法(案)および主要な製造工程（微粉碎化および粉末混合）を検討した。すなわち、定量法を改定、吸入剤特有の規格である送達量均一性および空気力学的粒子径（肺沈着薬物量の規定）を含めた規格/試験方法/案を策定した。更に、製造工程検討においては、微粉碎化工程および粉末混合工程を確立し、当該製造法によるカプセル製剤が規格に適合することを確認した。今後、規格/試験方法および製剤製造方法の妥当性を検証する予定である。

(2) 活性硫黄種、活性窒素種の測定および抗酸化能低下群の抽出

先行研究開発課題において採取したヒト気道検体を用いて活性硫黄種と活性窒素種の測定を継続、施行した。活性硫黄種の測定には、特異的蛍光色素を用いて行った。活性窒素種の測定には、活性窒素種のマーカーについて免疫細胞染色を用いて評価した。健常人、コントロール良好喘息患者、COPD 患者、ACOS 患者を各群 30-50 名、試験に組み入れ臨床検体を採取した。コントロール良好喘息患者群に比較して ACOS 患者群では、活性窒素種の産生が有意に増加し、活性硫黄種の産生が有意に減少していることを見出した。今後は 4 群における研究結果の論文化ならびにコントロール良好喘息患者と ACOS 患者を見分けるカットオフ値の設定に注力する予定である。

(3) Ph-1 試験に向けた準備

2017 年 2 月 24 日 PMDA と本面談を終了し、製剤化に向けた助言をいただいた。その助言に基づき、Ph-1 試験に向けた案を作成し、2017 年 4 月に再度、PMDA と面談を行う予定である。

（英語）

This project is aimed at developing a new inhaled drug of antioxidant (TA-270). This project consists of two programs. One program is to produce a new inhaled drug and to confirm its safety. At present, we have been investigating the safety of this inhaled drug in a non-clinical study. The other program is to elucidate whether the antioxidant capacity is reduced and oxidative/nitrosative stress

occurs in ACOS patients. We have assessed the antioxidant capacity using newly identified antioxidants, reactive persulfides and polysulfides species. We examined oxidative/nitrosative stress by immunocytochemistry. Further, we have planned a phase I trial of this inhaled drug.

(1) Pharmacological and toxicological evaluation of TA-270 and preparation of the study drug

A draft protocol for repeated inhalation toxicity studies in rats and dogs was made. The pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) agreed with these drafts and allowed us to commence a Phase I trial of TA-270 inhaler after these two inhalation toxicity studies. Additionally, toxicokinetics (TK) evaluation was planned for the inhalation toxicity studies. We have already established four metabolites in rats and five metabolites in dogs, respectively. We have also established simultaneous quantification methods for TA-270 and its metabolites in plasma. Analytical methods for TA-270 and metabolites in rat and dog have been validated in compliance with the latest guidelines for bio-analytical method validation. Further, we confirmed that the drug substance that will be used in the inhalation toxicity studies was in accordance with the specifications of the GLP study. A capsule formulation and inhalation device will be used in clinical study. The formulation and device for TA-270 already have been determined. The specifications and testing methods for the study drug and the major manufacturing processes such as the micronizing and mixing-procedure were examined in order to prepare the study drug under GMP. Namely, a specifications and testing methods/draft including a revised assay method, delivered dose uniformity and aerodynamic diameter (fine particle dose which can reach deeply to lung) was developed. Additionally, we established micronizing and mixing procedures and confirmed that the study drug manufactured using these procedures complies with specifications. The specification/testing methods and manufacturing methods will be validated in the next step.

(2) Measurement of reactive persulfides and polysulfides and reactive nitrogen species

Thirty healthy control subjects, 30 well-controlled asthmatic patients, 40 COPD patients, and 20 ACOS patients took part in the study. Sputum and exhaled breath condensate samples were obtained from the study subjects after lung function tests. To measure reactive persulfides and polysulfides, we use a specific probe to detect reactive persulfides and polysulfides. We have investigated the degree of oxidative/nitrosative stress by immunocytochemistry. We demonstrated that the production of oxidative/nitrosative stress markers was increased in patients with ACOS, whereas the production of reactive persulfides and polysulfides was decreased. We are preparing to submit these findings to journals and discuss the cut-off values to distinguish ACOS from well-controlled asthma.

(3) Preparation of phase I trial of TA-270

We received advice about the phase I trial from PMDA on Feb 24, 2017. Based on the advice, we are preparing plan for the phase I trial for this inhaled drug and will discuss this with PMDA next April.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 9 件、国際誌 21 件)

1. Fukuchi Y, Tatsumi K, Inoue H, Sakata Y, Shibata K, Miyagishi H, Marukawa Y, Ichinose M. Prevention of COPD exacerbation by lysozyme: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Int J of COPD*. 2016, 11, 831-838.
2. Foo J, Landis SH, Maskell J, Oh YM, van der Molen T, Han MK, Mannino DM, Ichinose M, Punekar Y. Continuing to confront COPD international patient survey: Ecomic impact of COPD in 12 countries. *PLoS One*. 2016, 11(4), e0152618.
3. 一ノ瀬正和. 喘息予防・管理ガイドライン2015のポイント. *日本薬剤師会雑誌*. 2016, 68, 485-488.
4. Müllerová H, HLandis S, Aisanov Z, Davis KJ, Ichinose M, Mannino DM, Maskell J, Menezes AM, van der Molen T, Oh Y-M, Tabberer M. Health behaviors and their correlates among participants in the Continuing to Confront COPD International Patient Survey. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016, 11, 881-890.
5. Ichinose M. Assessment of the need for nitric oxide measurement in patients with respiratory diseases. *Resp Investig*. 2016, 54(3), 137-138.
6. 井田智章, 松永哲郎, 藤井重元, 澤智裕, 赤池孝章. 活性イオウ含有分子の再発見とその生物活性. *日本薬理学雑誌*. 2016, 147(5), 278-284.
7. 笠松真吾, 藤井重元, 赤池孝章. 活性イオウ分子種によるタンパク質チオール修飾: ポリスルフィド化タンパク質解析の最先端技法. *日本薬理学雑誌*, 2016, 147(5), 299-302.
8. 小荒井晃, 一ノ瀬正和. バイオマーカーによる COPD 治療の展開. *THE LUNG-perspectives*. 2016, 24, 146-150.
9. Hashimoto Y, Sugiura H, Togo S, Koarai A, Abe K, Yamada M, Ichikawa T, Kikuchi T, Numakura T, Onodera K, Tanaka R, Sato K, Yanagisawa S, Okazaki T, Tamada T, Kikuchi T, Hoshikawa Y, Okada Y, Ichinose M. 27-Hydroxycholesterol accelerates cellular senescence in human lung resident cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2016, 310(11), L1028-1041.
10. Motegi T, Takahashi T, Katsura H, Ichinose M, Nagai A. The development and validation of a new questionnaire to address the gap between the actual and desired states in COPD patients. *Lung Dis Treat*. 2016, 2, 3.
11. Sakamoto Y, Sakamoto K, Minakata Y, Shiba S, Nakamura T, Ichinose M, Tajima F. Walking Pattern in COPD Patients. *Rehabil Nurs*. 2016, 41(4), 211-217.
12. Kawamura Y, Tomida J, Miyoshi-Akiyama T, Okamoto T, Narita M, Hashimoto K, Cnockaert M, Vandamme P, Morita Y, Sawa T, Akaike T. Proposal of *Helicobacter canicola* sp. nov., previously identified as *Helicobacter cinaedi*, isolated from canines. *Syst Appl Microbiol*. 2016, 39(5), 307-312.
13. Millikin R, Bianco CL, White C, Saund SS, Henriquez S, Sosa V, Akaike T, Kumagai Y, Soeda S, Toscano JP, Lin J, Fukuto JM. The chemical biology of protein hydropersulfides: Studies of a possible protective function of biological hydropersulfide generation. *Free Radic Biol Med*. 2016, 97, 136-147.

14. 一ノ瀬正和. 喘息とCOPDのオーバーラップの診断と治療の重要性. 新薬と臨牀. 2016, 65, 1169-1173.
15. Yugami M, Odagiri H, Endo M, Tsutsuki H, Fujii S, Kadomatsu T, Masuda T, Miyata K, Terada K, Tanoue H, Ito H, Morinaga J, Horiguchi H, Sugizaki T, Akaike T, Gotoh T, Takai T, Sawa T, Mizuta H, Oike Y. Mice deficient in Angiopoietin-like protein 2 (Angptl2) gene show increased susceptibility to bacterial infection due to attenuated macrophage activity. J Biol Chem. 2016, 291(36), 18843-18852.
16. Tsutsuki H, Jung M, Zhang T, Ono K, Ida T, Kunieda K, Ihara H, Akaike T, Sawa T. Endogenous occurrence of protein S-guanylation in Echerichia coli: Target identification and genetic regulation. Biochem Biophys Res Commun. 2016, 478(1), 7-11.
17. 赤池孝章. 巻頭言 セレンディピティと抗菌薬の新しい分指標的. 化学療法の領域. 2016, 32(9), 1621.
18. 一ノ瀬正和. 喘息予防・管理ガイドライン2015 GINA2015との比較. 日本臨床. 2016, 74, 1609-1614.
19. Yoshitake J, Soeda Y, Ida T, Sumioka A, Yoshikawa M, Matsushita K, Akaike T, Takashima A. Modification of tau by 8-nitro-cGMP: effects of nitric oxide-linked chemical modification on tau aggregation. J Biol Chem. 2016, 291(43), 22714-22720.
20. 藤井重元, 赤池孝章. 酸化ストレス病態とバイオマーカー. 生体の科学. 2016; 67(3): 418-419.
21. Jung M, Kasamatsu S, Matsunaga T, Akashi S, Ono K, Nishimura A, Morita M, Abdul Hamid H, Fujii S, Kitamura H, Sawa T, Ida T, Motohashi H, Akaike T. Protein polysulfidation-dependent persulfide dioxygenase activity of ethylmalonic encephalopathy protein 1. Biochem Biophys Res Commun. 2016, 480(2), 180-186.
22. Kasamatsu S, Nishimura A, Morita M, Matsunaga T, Abdul Hamid H, Akaike T. Redox signaling regulated by cysteine persulfide and protein polysulfidation. Molecules. 2016, 21(12), pii: E1721.
23. Takahashi N, Wei FY, Watanabe S, Hirayama M, Ohuchi Y, Fujimura A, Kaitsuka T, Ishii I, Sawa T, Nakayama H, Akaike T, Tomizawa K. Reactive sulfur species regulate tRNA methylthiolation and contribute to insulin secretion. Nucleic Acids Res. 2017, 45(1), 435-445.
24. Kunikata H, Ida T, Sato K, Aizawa N, Sawa T, Tawarayama H, Murayama N, Fujii S, Akaike T, Nakazawa T. Metabolomic profiling of reactive persulfides and polysulfides in the aqueous and vitreous humors. Sci Rep. 2017, 7, 41984.
25. Ono K, Jung M, Zhang T, Tsutsuki H, Sezaki H, Ihara H, Wei FY, Tomizawa K, Akaike T, Sawa T. Synthesis of L-cysteine derivatives containing stable sulfur isotopes and application of this synthesis to reactive sulfur metabolome. Free Radic Biol Med. 2017, 106, 69-79.
26. 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 Radic Biol Med. 2017, 104, 118-128.
27. Ahmed KA, Zhang T, Ono K, Tsutsuki H, Ida T, Akashi S, Miyata K, Oike Y, Akaike T, Sawa T. Synthesis and characterization of 8-nitroguanosine 3',5'-cyclic monophosphorothioate Rp-

- isomer as a potent inhibitor of protein kinase G1 α . Biol Pharm Bull. 2017, 40(3), 365-374.
28. Ihara H, Kitamura A, Kasamatsu S, Ida T, Kakihana Y, Tsutsuki H, Sawa T, Watanabe Y, Akaike T. Superoxide generation from nNOS splice variants and its potential involvement in redox signal regulation. Biochem J. 2017, 474(7), 1149-1162.
29. 笠松真吾, 守田匡伸, 赤池孝章. レドックスシグナルの活性イオウ分子制御. ファルマシア. 2017, 53(3), 210-214.
30. Nishida M, Nishimura A, Matsunaga T, Motohashi H, Kasamatsu S, Akaike T. Redox regulation of electrophilic signaling by reactive persulfides in cardiac cells. Free Radic Biol Med. 2017 Jan 18. in press, pii: S0891-5849(17)30033-3.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. COPD: 病態理解から新規治療法開発へ, 口頭, 一ノ瀬正和, 第 56 回日本呼吸器学会学術講演会特別講演 2, 2016/04/08, 国内.
2. COPD の病態に対する Growth Differentiation Factor 11 の関与に関する研究, 口頭, 小野寺克洋, 杉浦久敏, 山田充啓, 田中里江, 重合晋作, 橋本祐一郎, 沼倉忠久, 佐藤慶, 阿部恭子, 小荒井晃, 一ノ瀬正和, 第 56 回日本呼吸器学会学術講演会ミニシンポジウム 9, 2016/04/08, 国内.
3. COPD 治療 Update, 口頭, 一ノ瀬正和, 第 56 回日本呼吸器学会学術講演会ランチョンセミナー 14, 2016/04/09, 国内.
4. 客観的指標に基づく喘息-COPD オーバーラップ症候群の検出, ポスター, 玉田勉, 杉浦久敏, 高橋識至, 松永和人, 勝又宇一郎, 木村啓二, 大田健, 一ノ瀬正和, 第 56 回日本呼吸器学会学術講演会, 2016/04/08, 国内.
5. COPD 患者肺における活性イオウ分子種の産生に関する検討, ポスター, 沼倉忠久, 杉浦久敏, 井田智章, 佐藤慶, 田中里江, 小野寺克洋, 橋本祐一郎, 宍倉裕, 阿部恭子, 平野泰三, 山田充啓, 小荒井晃, 藤井重元, 赤池孝章, 一ノ瀬正和, 第 56 回日本呼吸器学会学術講演会, 2016/04/09, 国内.
6. COPD 軽症~中等度に LAMA/LABA の使用は? Con の立場から, 口頭, 一ノ瀬正和. 第 56 回日本呼吸器学会学術講演会 Pro&Con Session4, 2016/04/10, 国内.
7. 気道炎症と呼気 NO, 口頭, 赤池孝章, 第 56 回日本呼吸器学会学術講演会, 2016/04/10, 国内.
8. 喘息と COPD の overlap 症候群(ACOS: asthma-COPD overlap syndrome), 口頭, 一ノ瀬正和, 第 113 回日本内科学会学術講演会, 2016/04/16, 国内.
9. 東北 6 県の在宅酸素療法患者の動向に関する検討, ポスター, 小林誠, 小川浩正, 色川俊也, 一ノ瀬正和, 第 113 回日本内科学会学術講演会, 2016/04/16, 国内.
10. Host defense and oxidative stress signaling in microbial infections, 口頭, Akaike T, The 13th Korea-Japan International Symposium on Microbiology (Gyeongbuk, Korea), 2016/05/13, 国外.
11. COPD Uncovered: Quality of life, work and activity impairment in patients with chronic obstructive pulmonary disease in Japan, ポスター, Igarashi A, Fukuchi Y, Hirata K, Ichinose M, Nagai A, Nishimura M, M Pedros, Murata S, J.-B. Gruenberger, American Thoracic Society 2016 International Conference (San Francisco), 2016/05/15, 国外.

12. Role Of Growth Differentiation Factor 11 In The Pathogenesis Of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, ポスター, Onodera K, Sugiura H, Koarai A, Togo S, Numakura T, Tanaka R, Sato K, Hashimoto Y, Abe K, Kyougoku Y, Ichinose M, American Thoracic Society 2016 International Conference (San Francisco), 2016/05/16, 国外.
13. Analysis of Reactive Sulfur Species Production in Lungs of COPD, ポスター, Numakura T, Sugiura H, Ida T, Sato K, Tanaka R, Onodera K, Hashimoto Y, Hirano T, Yamada M, Koarai A, Fujii S, Akaike T, Ichinose M, American Thoracic Society 2016 International Conference (San Francisco), 2016/05/17, 国外.
14. Relationship Between Serum Eosinophil Levels And COPD Exacerbations, ポスター, Inoue H, Ichinose M, Tatsumi K, Sakata Y, Shibata K, Miyagishi H, Fukuchi Y, American Thoracic Society 2016 International Conference (San Francisco), 2016/05/17, 国外.
15. Cysteine transfer RNA synthetases moonlighting as novel cysteine persulfide synthases (CPERSs), 口頭, Akaike T. The 9th International Conference on the Biology, Chemistry, and Therapeutic Applications of Nitric Oxide (Sendai), 2016/05/21, 国内.
16. Decreased PTEN amplifies PI3K signaling and enhances pro-inflammatory cytokine release in COPD, 口頭, Yanagisawa S, Ichinose M, The 9th International Conference on the Biology, Chemistry, and Therapeutic Applications of Nitric Oxide (Sendai), 2016/05/22, 国内.
17. Production of Reactive sulfur species in COPD lung, ポスター, Numakura T, Sugiura H, Ida T, Kyougoku Y, Sato K, Tanaka R, Onodera K, Hashimoto Y, Hirano T, Yamada M, Koarai A, Fujii S, Akaike T, Hoshikawa Y, Okada Y, Ichinose M, The 9th International Conference on the Biology, Chemistry, and Therapeutic Applications of Nitric Oxide (Sendai), 2016/05/22, 国内.
18. Decreased levels of bis-S-bimane in exhaled breath condensate of COPD, ポスター, Onodera K, Sugiura H, Hashimoto Y, Numakura T, Koarai A, Yamada M, Ida T, Akaike T, Ichinose M, The 9th International Conference on the Biology, Chemistry, and Therapeutic Applications of Nitric Oxide (Sendai), 2016/05/22, 国内.
19. Nitrated nucleotide-mediated antibacterial host defense and its regulation by hydrogen sulfide produced by bacteria, ポスター, Fujii S, Khan S, Matsunaga T, Ida T, Ono K, Sawa T, Akaike T, The 9th International Conference on the Biology, Chemistry, and Therapeutic Applications of Nitric Oxide(Sendai), 2016/05/22, 国内.
20. Translation-coupled protein polysulfuration, a unique biosynthesis pathway of cysteine persulfide, ポスター, Ida T, Ihara H, Wei FY, Tomizawa K, Kasamatsu S, Morita M, Matsunaga T, Kumagai Y, Sawa T, Motohashi H, Fujii S, Akaike T, The 9th International Conference on the Biology, Chemistry, and Therapeutic Applications of Nitric Oxide (Sendai), 2016/05/22, 国内.
21. 酸化ストレスと喘息の重症化, 口頭, 一ノ瀬正和, 第 65 回日本アレルギー学会学術大会, 2016/06/17, 国内.
22. ウィルス由来 dsDNA 刺激誘導性ムチン産生に対する細胞外 ATP の関与に関する検討, 口頭, 宍倉裕, 小荒井晃, 相澤洋之, 杉浦久敏, 橋本祐一郎, 沼倉忠久, 山田充啓, 一ノ瀬正和, 第 65 回日本アレルギー学会学術大会, 2016/06/17, 国内.

23. 喘息における呼気凝縮液中の活性イオウ分子種に関する検討, 口頭, 小野寺克洋, 杉浦久敏, 沼倉忠久, 佐藤慶, 井田智章, 赤池孝章, 一ノ瀬正和, 第 65 回日本アレルギー学会学術大会, 2016/06/19, 国内.
24. 8-ニトロ-cGMP とオートファジーによる細菌感染防御機構と硫化水素による制御, 口頭, 藤井重元, 松永哲郎, 井田智章, 小野勝彦, 澤智裕, 赤池孝章, 第 27 回日本生体防御学会学術総会, 2016/07/07, 国内.
25. システイン tRNA 合成酵素によるシステインパースルフィド生成とミトコンドリア機能制御, 口頭, 井田智章, 魏范研, 富澤一仁, 守田匡伸, 居原秀, 松永哲郎, 笠松真吾, 澤智裕, 藤井重元, 赤池孝章, 第 27 回日本生体防御学会学術総会, 2016/07/07, 国内.
26. 生体防御応答のレドックス制御機構, 口頭, 赤池孝章, 第 27 回日本生体防御学会学術総会, 2016/07/08, 国内.
27. *Helicobacter cinaedi* infection and atherosclerosis, 口頭, Akaike T, Matsunaga T, Kawamura Y, Fujii S, 第 48 回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 2016/07/ 15, 国内.
28. 新しい Cysteine Persulfide Synthase の発見とそのミトコンドリア機能制御, 口頭, 赤池孝章, 生理学研究所研究会「オルガネラネットワークの制御機構とその生理的意義」, 2016/07/28, 国内.
29. アミノアシル t-RNA 合成酵素によるシステインパースルフィド合成とタンパク質ポリサルファ化, ポスター, 井田智章, 魏范研, 居原秀, 守田匡伸, 笠松真吾, 松永哲郎, 富澤一仁, 澤智裕, 本橋ほづみ, 赤池孝章, 生理学研究所研究会「オルガネラネットワークの制御機構とその生理的意義」, 2016/07/28, 国内.
30. Cysteinyl-tRNA synthetase controls protein polysulfidation and mitochondrial functions, 口頭, Akaike T, The 2016 Thiol-Based Redox Regulation & Signaling Gordon Research Conference (Stowe, VT, USA), 2016/08/10, 国外.
31. 新しい Cysteine Persulfide Synthase の発見とそのユニークなレドックス制御メカニズム, 口頭, 赤池孝章, 第 12 回レドックス・ライフイノベーションシンポジウム, 2016/08/18, 国内.
32. 活性システインパースルフィドによるレドックス制御の分子基盤, 口頭, 赤池孝章, 第 58 回歯科基礎医学会学術大会, 2016/08/24, 国内.
33. 喘息の気道における reactive persulfides に関する検討, ポスター, 小野寺克洋, 杉浦久敏, 沼倉忠久, 佐藤慶, 京極自彦, 井田智章, 赤池孝章, 一ノ瀬正和, 第 69 回日本酸化ストレス学会, 2016/08/30, 国内.
34. COPD 患者肺における reactive persulfides の産生に関する検討, ポスター, 沼倉忠久, 杉浦久敏, 井田智章, 佐藤慶, 田中里江, 小野寺克洋, 平野泰三, 山田充啓, 小荒井晃, 藤井重元, 赤池孝章, 一ノ瀬正和. 第 69 回日本酸化ストレス学会, 2016/08/30, 国内.
35. 活性イオウ分子種によるミトコンドリア機能制御, 口頭, 赤池孝章, 井田智章, 第 69 回日本酸化ストレス学会学術集会, 2016/08/30, 国内.
36. 生体内タンパク質ポリスルフィドの検出とその生成機構, 口頭, 赤池孝章, 笠松真吾, 第 69 回日本酸化ストレス学会学術集会, 2016/08/30, 国内.
37. 新しいシステインパースルフィド合成酵素の発見とパースルフィドによるミトコンドリア機能制御機構の解明, 口頭, 井田智章, 魏范研, 松永哲郎, 西田基宏, 澤智裕, 西村明幸, 守田匡伸, 笠松真吾, 居原秀, 藤井重元, 熊谷嘉人, 本橋ほづみ, 赤池孝章, 第 69 回日本酸化ストレス学会

- 学術集会, 2016/08/30, 国内.
38. ニトロ化環状ヌクレオチドによる細菌感染防御機構と硫化水素による制御, 口頭, 藤井重元, 松永哲郎, 井田智章, 小野勝彦, 澤智裕, 赤池孝章, 第 69 回日本酸化ストレス学会学術集会, 2016/08/30, 国内.
 39. 細菌感染におけるレドックスシグナル制御機構, 口頭, 赤池孝章, 第 28 回微生物学シンポジウム, 2016/09/02, 国内.
 40. Cysteinyl-tRNA synthetase is a major source of reactive persulfide and controls mitochondrial biology, 口頭, Akaike T, 第 89 回日本生化学会大会, 2016/09/25, 国内.
 41. 生体内ポリサルファー代謝とレドックス制御機能, 口頭, 藤井重元, 澤智裕, 井田智章, 笠松真吾, 松永哲郎, 守田匡伸, 赤池孝章, 第 89 回日本生化学会大会, 2016/09/26, 国内.
 42. タンパク質ポリサルファ化の分子メカニズムの解明, 口頭/ポスター, 井田智章, 魏范研, 笠松真吾, 守田匡伸, 松永哲郎, 居原秀, 富澤一仁, 熊谷嘉人, 澤智裕, 本橋ほづみ, 赤池孝章, 第 89 回日本生化学会大会, 2016/09/25, 国内.
 43. 活性イオウ生成酵素の発見: ミトコンドリア形態形成とエネルギー代謝の新しいメカニズム, 口頭, 赤池孝章, 第 14 回がんハイポキシア研究会, 2016/11/04, 国内.
 44. Study design of vesuto; study to evaluate the efficacy of tiotropium+olodaterol vs tiotropium on lung hyperinflation, exercise capacity, and physical activity in Japanese COPD patients, ポスター, Ichinose M, Minakata Y, Motegi T, Ueki J, Seki T, Anzai T, Takizawa A, Grönke L, Hirata K, 21st Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology (Bangkok), 2016/11/14, 国外.
 45. Indacaterol/glycopyrronium (IND/GLY) is superior to salmeterol/fluticasone (SFC) in asian patients with moderate-to-very severe COPD at a high risk of exacerbations: flame study results, ポスター, Wedzicha JA, Zhong N, Ichinose M, Zijlstra G, Humphries M, Fogel R, Larbig M, Thach C, Patalano F, Banerji D, 21st Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology (Bangkok), 2016/11/14, 国外.
 46. 活性イオウ分子種: システインポリスルフィドの生体機能と代謝制御, 口頭, 赤池孝章, 第 19 回日本質量分析学会北海道談話会講演会, 2017/02/10, 国内.
 47. Persulfide regulation of mitochondrial number and function, 口頭, Akaike T, The 2017 NO Gordon Research Conference(Venture, CA, USA), 2017/02/22, 国外.
 48. 細菌から真核生物に至る種横断的新規システインパースルフィド合成酵素の発見, 口頭, 井田智章, 赤池孝章, 第 90 回日本細菌学会総会, 2017/03/20, 国内.
 49. 大腸菌におけるシステインパースルフィド生成機構, ポスター, 井田智章, 居原秀, 守田匡伸, 笠松真吾, 松永哲郎, 西村明, 藤井重元, 澤智裕, 赤池孝章, 第 90 回日本細菌学会総会, 2017/03/19-21, 国内.
 50. 細菌のイオウ呼吸はすべての生物種に保存されている: ほ乳類における新しいエネルギー代謝経路・イオウ呼吸の発見, ポスター, 赤池孝章, 井田智章, 松永哲郎, 守田匡伸, 笠松真吾, 西村明, 藤井重元, 居原秀, ジョンミンギョン, 赤司壮一郎, 澤智裕, 本橋ほづみ, 第 90 回日本細菌学会総会, 2017/03/19-21, 国内.

51. マクロファージにおけるヘリコバクター・シネディの持続感染の解析, ポスター, 藤井重元, 松永哲郎, 西村明, 井田智章, 澤智裕, 河村好章, 赤池孝章, 第 90 回日本細菌学会総会, 2017/03/19-21, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
なし

(4) 特許出願
なし