

見落とされてきた 神経成長抑制因子(GIF/MT3)の生化学

サルフェン硫黄で制御される亜鉛シグナルの新展開

熊谷嘉人 ●

●筑波大学医学医療系 環境生物学的研究室

要約

我が国で発見された成長抑制因子は、その一次構造からメタロチオネイン-3 と命名された亜鉛結合タンパク質である。本タンパク質は抗酸化能を有しているが、その作用本態は良く理解されていない。一方、サルフェン硫黄は6つの価電子からなる硫黄原子で、他の硫黄原子に可逆的に結合したものであり、レドックスホメオスタシスの鍵分子として知られている超硫黄分子のひとつである。本総説では、金属結合タンパク質であるメタロチオネインの歴史およびサルフェン硫黄の生化学的特性を紹介し、サルフェン硫黄結合タンパク質としての成長抑制因子/メタロチオネイン-3の研究成果について概説する。

KEY WORDS

メタロチオネイン, サルフェン硫黄, レドックス, 亜鉛結合タンパク質

1 はじめに

硫黄(S)は化学的にも生物学的にも活性な元素で主要な生体構成元素である。タンパク質中システイン残基のチオール基(-SH)は、亜鉛や銅などの金属と高い親和性を有し、生体内のレドックス環境に応じて-SHの酸化によるスルフェン酸(-SOH)の生成とそれに伴うジスルフィド結合(-S-S-)の形成、一酸化窒素による-SNO化、親電子物質による化学修飾のような翻訳後修飾を受ける。質量分析をはじめとする分析技術の発展により、-SHにサルフェン硫黄が付加したパースルフィド基(-SSH)の存在が次々に明らかにされ、硫黄化学および硫黄生物学が隆盛してきた。それを後押しするように、2021年度に東北大学・本橋ほづみ教授を領域代表とする学術変革領域研究「新興硫黄生物学が拓く生命原理変革」が採択され、サルフェン硫黄をはじめとする超硫黄研究の著しい進歩が期待されている。

2 メタロチオネインの歴史

1957年、ハーバード大学の Bert Vallee らは馬の腎臓中からカドミウムが結合する低分子量タンパク質を発見し¹⁾、3年後に彼らは当該タンパク質を単離・精製を行い、硫黄原子を豊富に含み、金属が結合していることからメタロチオネイン(MT)と命名した²⁾。その後、MT1だけでなくMT2の存在も明らかにされ、1988年にはMT1の発現誘導に関わる転写因子として、Metal Regulatory Transcription Factor1 (MTF1)が同定された。カドミウムや水銀などに曝露されると、MTF1が活性化されてMT分子種のタンパク質量は顕著に増加することから、MTの役割は「重金属の解毒」であるという観念が一般化した。このことは、MT1およびMT2ノックアウトマウスでの実験により支持された。

1991年には内田らによりヒトの脳中から神経成長抑制因子(Growth Inhibitory Factor, GIF)が見出され³⁾、その後、アミノ酸の一次構造の相同

性からMT-Ⅲ（本稿ではMT3の名称に統一した）と呼ばれた⁴⁾。

しかし、その後の研究成績から考え合わせると、MT3はMT1/2とは異なる発現誘導能、MT1/2にはない特異的な生物学的活性、脳内での恒常的な発現などから、GIF/MT3という名称が適切と思われる。GIF/MT3のこれまでの研究概要については総説^{5,6,7)}が刊行されているので参考にされたい。

1990年半ばから、Wolfgang Maretを中心とした研究者により、MTの酸化を起点とした亜鉛の遊離^{6,8,9)}、レドックス活性^{10,11)}、亜鉛の転移活性と金属スワッピング能¹²⁻¹⁵⁾などが明らかにされた。Wolfgang Maretは自身の総説^{16,17)}において、MTの強力な金属結合能の一方で、容易に亜鉛を遊離する仕組みは極めて稀であることを述べているが、その課題は現在まで未解決である。

2005年にMercede Capdevilaら¹⁸⁾は、MT分子種中に硫黄原子が結合していることを初めて報告した。その後も他の研究グループからMTへの硫黄原子の付加に関する論文が刊行されているが^{19,20)}、その結合様式や生物学的意義には触れていない。

3 サルフェン硫黄とは？

図1に示すように、サルフェン硫黄は6つの価電子からなるS原子で、他の硫黄原子に可逆的に結合した超硫黄分子のひとつである²¹⁻²³⁾。ここでは、

C-S結合を介したシステイン（CysSH）の硫黄原子（黒色表記）と区別するため、サルフェン硫黄は灰色で表記する。例えば、CysSHおよびグルタチオン（GSH）にサルフェン硫黄原子が1個付加したものをCysSHパースルフィド（CysSSH）およびGSHパースルフィド（GSSH）、さらに2個以上サルフェン硫黄が付加したものをポリスルフィドと呼ぶ。発見当初はシアン化合物と反応してイソチオシアネート体を生成することから、「親電子的な硫黄」という理解であったが²⁴⁻²⁶⁾、チオールスルフォキシドは互変異性によりpKa値の低いヒドロパースルフィドとしても存在する。その結果、生理的pHでは容易に脱プロトン化して親電子物質と反応する「求核的な硫黄」という一面が明らかとなっている²⁷⁻²⁹⁾（図1）。それ以外の超硫黄分子の化学的性質として、C-S結合とは異なり、容易に含硫低分子やタンパク質のシステイン残基に転移することができる可動性硫黄原子であることも知られている。

ところで、我々は生活環境、ライフスタイルおよび食生活を介して日常的に曝露されている外因性親電子物質に対する生体応答と防御について研究してきた。その中で、GIF/MT3研究のきっかけとなった親電子物質と超硫黄分子の研究の経緯を説明したい。生物濃縮を介してマグロなどの大型食用魚類の摂取で生体内に蓄積するメチル水銀（MeHg）は、GSH抱合されることで解毒・排泄される。一方、生体内で産生される硫化水素（H₂S）が神経疾患や循環器疾患の防御に働くシグナルガ

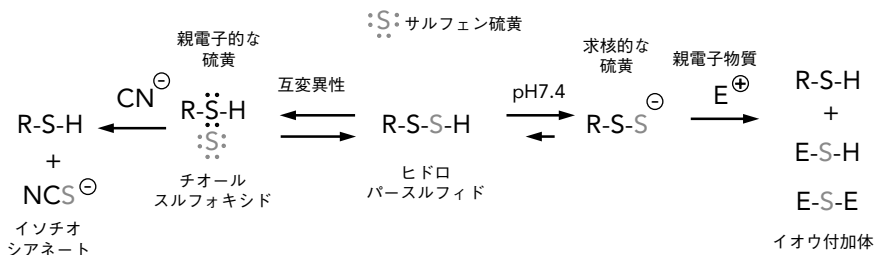


図1 サルフェン硫黄の化学的性質

ス状物質として注目されていたが、我々はそのpKa値が6.76と低いことから、 H_2S によりMeHgは捕獲・不活性化されるのではないかと想定し実験を行った。その結果、MeHgのイオウ付加体として $(MeHg)_2S$ が生体内で産生され、この代謝物生成により毒性が軽減することが明らかとなった³⁰⁾。 $(MeHg)_2S$ の産生は H_2S だけでなく、GSSHやサルフェン硫黄結合タンパク質のひとつであるGSTP1との反応でも生じることが示された³⁰⁾。その際に瞠目したことは、マウスの肝臓可溶性画分中に沢山のサルフェン硫黄結合タンパク質が存在することであった³¹⁾。その後の検討により、化石燃料の燃焼で生じるPM2.5やディーゼル排出微粒子中に存在する1,4-ナフトキノンや米に含まれているカドミウムのような外因性親電子物質のイオウ付加体の生成が確認され、かつ母化合物と比べて極めて毒性が低いことも明らかとなった^{32,33)}。

しかしその一方で、超硫黄分子が生体内でレドックスホメオスタシス制御に重要な役割を演じていることから、外因性親電子物質の高用量曝露による細胞内レドックスシグナル系の破綻や細胞毒性^{34,35)}に、当該物質による超硫黄分子やタンパク質からのサルフェン硫黄の捕獲が関与していることを考慮する必要がある。言い換えれば、外因性親電子物質曝露で生じる超硫黄分子のレベル低下を補うことが、予防医学的に重要な戦略のひとつと言えよう。

4 サルフェン硫黄結合タンパク質

異なる手法により、複数の研究グループからサルフェン硫黄結合タンパク質に相当するポリイオウ化したタンパク質（例えばGAPDH³⁶⁻³⁸⁾、アルブミン³⁹⁾、GSTP1³¹⁾、PTP1B⁴⁰⁾など）が見出されている。細胞内に存在するサルフェン硫黄結合タンパク質の産生には、1) システインをtRNAに結合させ、ミトコンドリアに局在する（アミノアシル化）システニルtRNA合成酵素（CARS2）の“ムーライティング機能”による新生ペプチド鎖へのシステインパースルフィド（CysSSH）の導入を介

した翻訳時修飾⁴¹⁾、2) cystathionine gamma-lyaseのような超硫黄分子の産生酵素によって生成されるCysSSH中サルフェン硫黄のタンパク質付加による翻訳後修飾³⁷⁾、3) ニンニクのような超硫黄分子を豊富に含む食材摂取による翻訳後修飾⁴²⁾という少なくとも3つの関与が考えられる（図2）。このように、サルフェン硫黄の付加反応は生物学的な制御に留まらず、生活習慣も少なからず影響することが考えられる。

5 サルフェン硫黄結合タンパク質としてのGIF/MT3の再発見

上述したような歴史的背景より、GIF/MT3がサルフェン硫黄結合タンパク質ではないかと考え研究を行った。東北大学の赤池孝章との共同研究により、 H_2S_2 、CysSSHおよびGSSHのような超硫黄分子を定量するために、生体試料中にその捕獲剤として β -(4-Hydroxyphenyl)-ethyliodoacetamide (HPE-IAM) を添加して安定な付加体を形成させ、安定同位体希釈法による多重反応モニタリング質量分析で定量した（図3）⁴¹⁾。また、サルフェン硫黄結合タンパク質を検出するために、タンパク質の単離・精製過程で得られた画分や酵素標品とMeHgを反応させ、生成した $(MeHg)_2S$ を指標として定性的に解析してきた^{31,38)}。研究当初は図3に示すように、大腸菌の高発現系で得たヒトGIF/MT3とHPE-IAMを反応させても、ごく僅かなサルフェン硫黄しか検出

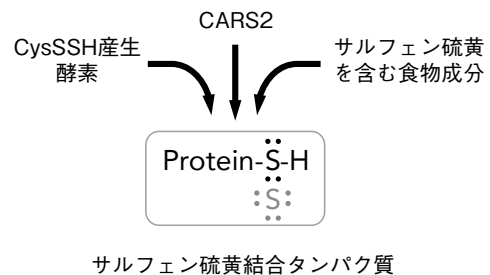


図2 サルフェン硫黄結合タンパク質の生成に対する異なる可能性

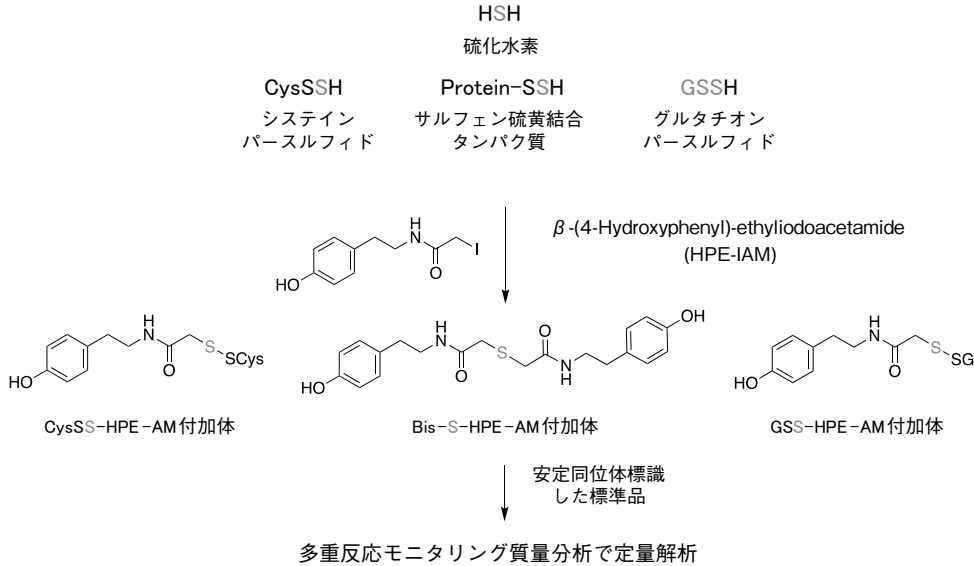


図3 安定同位体を用いたLC/MSによるサルフェン硫黄の定量

されなかった。そこで、MT分子種から亜鉛が遊離（アポ化）しても構造が維持されているが、熱を加えることで親電子物質であるN-エチルマレイミドと反応が可能であるという論文⁴³⁾を参考にして、反応温度および反応時間の最適化を検討した。なお、得られた研究成果⁴⁴⁾は論文投稿中であるために、ここでは重要な研究成績の骨子について概説する。

我々が確立した方法で定量した結果、分子内に20個のシステイン残基を有するヒトGIF/MT3中に、20個のサルフェン硫黄が存在することが明らかとなった。MT1およびMT2においても、同様に20個相当のサルフェン硫黄が存在するが、MT3/GIFとの反応性とその構造の違いは今後の課題である。Molecular Operating Environment (MOE)を用いたGIF/MT3の構造モデリング解析および種々の検討より、サルフェン硫黄原子は不均一というよりシステイン残基に1:1で付加している可能性が高い(図4)。GIF/MT3には7個の亜鉛が強固に配位しているが、過酸化水素や一酸化窒素により容易に酸化(図4の反応①)されることで、結果的に亜鉛が遊離される(図4の反応②)。すなわち、GIF/MT3は酸化を起点として、亜鉛シグナ

ルへと伝達するタンパク質である。生じたアポ化したGIF/MT3にはサルフェン硫黄が検出されなかったが、tris(2-carboxyethyl) phosphine (TCEP)のような還元剤を加えると、驚くことに20個のサルフェン硫黄が確かに存在していた。このことは、サルフェン硫黄が酸化により分解したのではなく、テトラスルフィド結合(-S-S-S-S-)のような閉環構造を形成していることを示唆している(図4)。この考えはラマン分光分析およびその計算科学的解析でも支持された。

チオレドキシン (Trx) は、Arne Holmgrenにより発見されたタンパク質のジスルフィド結合を還元する酵素である⁴⁵⁾。Trxはインシュリンに高い基質特異性を有することが知られているが⁴⁶⁾、ヒトインシュリンを用いて測定した結果、そのKm値およびKcat値はそれぞれ1,192 nMおよび19,114 min⁻¹だった。それに対して、Trxによるアポ化GIF/MT3(酸化型)のKm値は30 nMと著しく低く、逆にKcat値は31,536 min⁻¹と高かった。このことは、アポ化したGIF/MT3(酸化型)はTrxの極めて良好な基質であり、生体内でTrxにより効率良く還元されることを示唆している(図

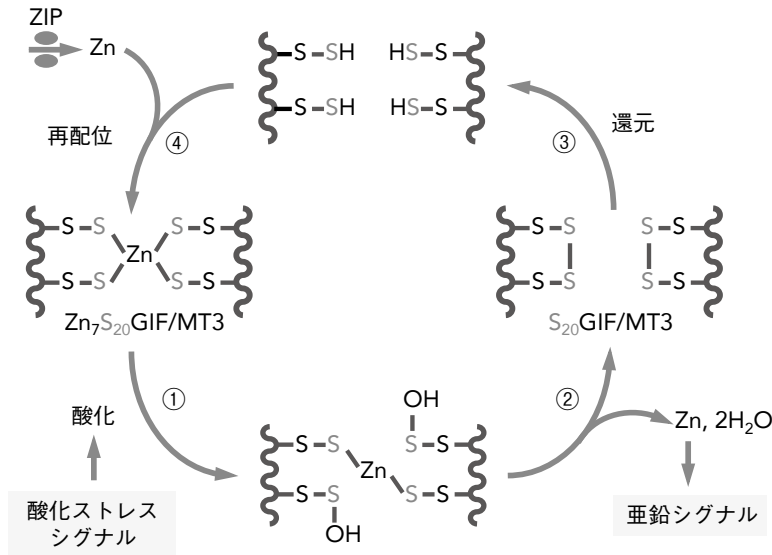


図4 見落とされてきたGIF/MT3のレドックス制御

4の反応③). 最終的に, ZIPなどを介して細胞内に取り込まれた亜鉛は, アポ化したGIF/MT3(還元型)に配位され, 本タンパク質は再生される(図4の反応④).

6 おわりに

ヒトのゲノム中には約3,000個の亜鉛結合タンパク質が存在するとされている⁴⁷⁾. そのうち, システインやヒスチジンのような4つのアミノ酸配位が大半を占め, また, 40%がGIF/MT3と同様にシステインだけで構成されていることが示唆されている⁴⁷⁾. 我々は今回紹介したHPE-IAMを用いて陰イオンカラムでマウスの脳可溶性画分を分離した結果, 既に報告した $(\text{MeHg})_2\text{S}$ アッセイで評価した肝臓の可溶性画分と同様に, 数多くのサルフェン硫黄結合タンパク質が存在することを見出している⁴⁴⁾. 今後, その中の何れが亜鉛を含んでいるサルフェン硫黄結合タンパク質であるかを調べる予定である.

GIF/MT3は脳で常在的に発現してアルツハイ

マー病発症の抑制因子である⁴⁸⁻⁵¹⁾が, Trxも本疾患に対して抑制的に機能していることが示唆されている⁴⁹⁾. アポ化したMT1/2(還元型)がsulfoxide reductaseを還元できるレドックス能を有するタンパク質であること⁵²⁾から考え合わせると, Trxにより還元されたGIF/MT3は, 生成したパースルフィドへの亜鉛の再配位だけでなく, パースルフィドの高い抗酸化能を介した未知タンパク質の還元再生がアルツハイマー病などの発症防御に寄与しているかもしれない. 脳内における, GIF/MT3とTrxとのクロストークや細胞内亜鉛調節機構との関連は今後の研究課題である.

謝辞

本総説に対してコメントをいただいた岐阜薬科大学の保住功名誉・特命教授および筑波大学医学医療系の新開泰弘准教授に感謝する. 親電子物質および超硫黄分子に関する研究は, 科学研究費補助金 基盤研究S(2013年度~2017年度および2018年度~2022年度)の支援により行なった.

文 献

- 1) Margoshes M and Vallee BL. A cadmium protein from equine kidney cortex. *J Am Chem Soc* 9: 4813-4814, 1957
- 2) Kagi JHR and Vallee BL. Metallothionein: a cadmium- and zinc-containing protein from equine renal cortex. *J Biol Chem* 235: 3460-3465, 1960
- 3) Uchida Y et al. The growth inhibitory factor that is deficient in the Alzheimer's disease brain is a 68 amino acid metallothionein-like protein. *Neuron* 7: 337-347, 1991
- 4) Palmiter RD et al. MT-III, a brain-specific member of the metallothionein gene family. *Proc Natl Acad Sci USA*. 89: 6333-6337, 1992
- 5) Vašák M and Meloni G. Mammalian Metallothionein-3: New Functional and Structural Insights. *Int J Mol Sci* 18: 1117, 2017
- 6) Koh JY and Lee SJ. Metallothionein-3 as a multifunctional player in the control of cellular processes and diseases. *Mol Brain* 13: 116, 2020
- 7) Hozumi I et al. Brain injury and growth inhibitory factor (GIF)- a minireview. *Neurochem Res* 23: 319-328, 1998
- 8) Maret W. Oxidative metal release from metallothionein via zinc-thiol/disulfide interchange. *Proc Natl Acad Sci U S A* 91: 237-241, 1994
- 9) Chen Y et al. S-Nitrosothiols react preferentially with zinc thiolate Clusters of metallothionein III through transnitrosation. *Biochemistry* 41: 8360-8367, 2002.
- 10) Savas MM et al. The oxidation of rabbit liver metallothionein-II by 5,5'-dithiobis(2-nitrobenzoic acid) and glutathione disulfide. *J Inorg Biochem* 52: 235-249, 1993
- 11) Maret W and Vallee BL. Thiolate ligands in metallothionein confer redox activity on zinc clusters. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95: 3478-3482, 1998
- 12) Jacob C et al. Control of zinc transfer between thionein, metallothionein, and zinc proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95: 3489-3494, 1998
- 13) Jiang LJ et al. The glutathione redox couple modulates zinc transfer from metallothionein to zinc-depleted sorbitol dehydrogenase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95: 3483-3488, 1998
- 14) Maret W et al. Inhibitory sites in enzymes: Zinc removal and reactivation by thionein. *Proc Natl Acad Sci USA* 96: 1936-1940, 1999
- 15) Santoro A et al. Cysteine and glutathione trigger the Cu-Zn swap between Cu(ii)-amyloid- β_{4-16} peptide and Zn₇-metallothionein-3. *Chem Commun* 53: 11634-11637, 2017
- 16) Maret W. The function of zinc metallothionein: a link between cellular zinc and redox state. *J Nutr* 130: 1455S-1458S, 2000
- 17) Maret W. Cellular zinc and redox states converge in the metallothionein/thionein pair. *J Nutr* 133: 1460S-1462S, 2003
- 18) Capdevila M et al. Zn- and Cd-metallothionein recombinant species from the most diverse phyla may contain sulfide (S²⁻) ligands. *Angew Chem Int Ed Engl* 44: 4618-4622, 2005
- 19) Orihuela R et al. Evidence of native metal-S(2-)-metalothionein complexes confirmed by the analysis of Cup1 divalent-metal-ion binding properties. *Chemistry* 16: 12363-12372, 2010
- 20) Wan X and Freisinger E. Incorporation of sulfide ions into the cadmium(II) thiolate cluster of Cicer arietinum metallothionein2. *Inorg Chem* 52: 785-792, 2013
- 21) Toohey JI. Sulphane sulphur in biological systems: a possible regulatory role. *Biochem J* 264: 625-632, 1989
- 22) Toohey JI. Sulfur signaling: is the agent sulfide or sulfane? *Anal Biochem* 413: 1-7, 2011
- 23) Iciek M et al. Sulfane sulfur - new findings on an old topic. *Acta Biochim Pol* 66: 533-544, 2019
- 24) Massey V and Edmondson D. On the mechanism of inactivation of xanthine oxidase by cyanide. *J Biol Chem* 245: 6595-6598, 1970
- 25) Zhang D et al. Detection of protein S-sulfhydration by a tag-switch technique. *Angew Chem Int Ed Engl* 53: 575-581, 2014
- 26) Ida T et al. Reactive cysteine persulfides and S-polythiolation regulate oxidative stress and redox signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A* 111: 7606-7611, 2014
- 27) Francoleon NE et al. The reaction of H₂S with oxidized thiols: generation of persulfides and implications to H₂S biology. *Arch Biochem Biophys* 516: 146-153, 2011

- 28) Pan J and Carroll KS. Persulfide reactivity in the detection of protein s-sulfhydration. *ACS Chem Biol* 8: 1110-1116, 2013
- 29) Ono K et al. Redox chemistry and chemical biology of H₂S, hydropersulfides, and derived species: Implications of their possible biological activity and utility. *Free Radic Biol Med* 77: 82-94, 2014
- 30) Yoshida E et al. Detoxification of methylmercury by hydrogen sulfide producing enzyme in mammalian Cells. *Chem Res Toxicol* 24: 1633-1635, 2011
- 31) Abiko Y et al. Involvement of reactive persulfides in biological bismethylmercury sulfide formation. *Chem Res Toxicol* 28: 1301-1306, 2015
- 32) Abiko Y et al. Polysulfide Na₂S₃ regulates the activation of PTEN/Akt/CREB signaling and cytotoxicity mediated by 1,4-naphthoquinone through formation of sulfur adducts. *Sci Rep* 7: 4814, 2017
- 33) Akiyama M et al. Capture of cadmium by reactive polysulfides attenuates cadmium-induced adaptive response and hepatotoxicity. *Chem Res Toxicol* 30: 2209-2217, 2017
- 34) Kumagai Y and Abiko Y. Environmental electrophiles: protein adducts, modulation of redox signaling, and interaction with persulfides/polysulfides. *Chem Res Toxicol* 30: 203-219, 2017
- 35) Shinkai Y and Kumagai Y. Sulfane sulfur in toxicology: A novel defense system against electrophilic stress. *Toxicol Sci* 170: 3-9, 2019
- 36) Mustafa AK et al. H₂S Signals Through Protein S-Sulfhydration. *Sci Signal* 2: ra72, 2009
- 37) Ida T et al. Reactive cysteine persulfides and S-polythiolation regulate oxidative stress and redox signaling. *Proc Natl Acad Sci USA* 111: 7606, 2014.
- 38) Abiko Y et al. Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase converts methylmercury to its sulfur adduct with lowered toxicity through sulfane sulfur atoms on Cys247. *Fund Toxicol Sci* 9: 1-5, 2022
- 39) Ikeda M et al. Quantitative determination of polysulfide in albumins, plasma proteins and biological fluid samples using a novel combined assays approach. *Anal Chim Acta* 969: 18-25, 2017
- 40) Doka E et al. Control of protein function through oxidation and reduction of persulfidated states. *Sci Adv* 6: eaax8358, 2020
- 41) Akaike T et al. CysteinyI-tRNA synthetase governs cysteine polysulfidation and mitochondrial bioenergetics. *Nat Commun* 8: 1177, 2017
- 42) Abiko Y et al. Lipophilic compounds in garlic decrease the toxicity of methylmercury by forming sulfur adducts. *Food Chem Toxicol* 150: 112061, 2021
- 43) Irvine GW et al. Isolated domains of recombinant human apo-metallothionein 1A are folded at neutral pH: a denaturant and heat-induced unfolding study using ESI-MS. *Biosci Rep* 38: BSR20180592, 2018
- 44) Shinkai Y et al. Overlooked biochemical feature of metallothionein-3 as a sulfane sulfur binding protein. Submitted, 2022
- 45) Holmgren A. Thioredoxin. *Ann Rev Biochem* 54: 237-271, 1985
- 46) Holmgren A. Reduction of disulfides by thioredoxin. Exceptional reactivity of insulin and suggested functions of thioredoxin in mechanism of hormone action. *J Biol Chem* 254, 9113-9119, 1979
- 47) Andreini C et al. Counting the zinc-proteins encoded in the human genome. *J Proteome Res* 5: 196-201, 2006
- 48) Hozumi I et al. Brain injury and growth inhibitory factor (GIF) – a minireview. *Neurochem Res* 23: 319, 1998
- 49) Hozumi I. Roles and therapeutic potential of metallothioneins in neurodegenerative diseases. *Curr Pharm Biotechnol* 14: 408-413, 2013
- 50) Xu W et al. The Efficacy and Pharmacological Mechanism of Zn₇MT3 to Protect against Alzheimer's Disease. *Sci Rep* 7: 13763, 2017
- 51) Jia J et al. The Potential Roles of Redox Enzymes in Alzheimer's Disease: Focus on Thioredoxin. *ASN Neuro* 13: 1759091421994351, 2021
- 52) Sagher D et al. Thionein can serve as a reducing agent for the methionine sulfoxide reductases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103: 8656-8661, 2006

Overlooked biochemistry of growth inhibitory factor/metallothionein-3 as a sulfane sulfur binding protein

Yoshito Kumagai

Environmental Biology Laboratory, Faculty of Medicine, University of Tsukuba

Sulfane sulfur is a chemical state of the sulfur atom with six valence electrons that are covalently bound to only sulfur atoms and cysteine-bound sulfane sulfur atoms in proteins have received much attention as key factors in cellular redox homeostasis. Metallothionein (MT) is an important cysteine-rich protein bound to metals, and is involved in three major biological functions: homeostasis of essential metals, detoxification of toxic metals, and protection from oxidative stress. However, the biochemical features of MT related to these functions have not been fully characterized. We found that cysteine-bound sulfane sulfur serves as a linker to hold and release zinc in metallothionein isoform3 (Zn_7MT3) with an unexpected structure, C-S-S-Zn. Oxidation of such a zinc/persulfide cluster bonding in Zn_7MT3 results in the release of zinc ions, and the formation of intramolecular tetrasulfide bridges in apo-MT3 efficiently undergoes S-S bond cleavage by thioredoxin, thereby regenerating Zn_7MT3 . A 3D-structure modeling study confirmed the critical role of the persulfide group in the thermostability and Zn-binding affinity of MT3. The present discovery is not limited to Zn_7MT3 and leads to the possibility of the fascinating function of other Zn-binding proteins through sulfane sulfur.

Keyword: sulfane sulfur, zinc-binding protein, metallothionein, redox reaction

Address for correspondence

Environmental Biology Laboratory, Faculty of Medicine, University of Tsukuba
1-1-1 Tennodai, Tsukuba, Ibaraki 305-8575, Japan
E-mail address: yk-em-tu@md.tsukuba.ac.jp



■熊谷嘉人 略歴

- 1982年 ●福岡大学薬学部製薬化学科 卒業
- 1984年 ●福岡大学大学院薬学研究科
修士課程薬学専攻 修了
- 1988年 ●福岡大学大学院薬学研究科
博士課程薬学専攻 修了
- 1989年 ●カリフォルニア大学ロサンゼルス校
(UCLA) 医学部分子薬理学 博士研究員
- 1992年 ●旧環境庁国立環境研究所地域環境部
主任研究員
- 1994年 ●筑波大学社会医学系 講師
- 1999年 ●筑波大学社会医学系 助教授
- 2003年 ●筑波大学社会医学系 教授
- 2011年 ●筑波大学医学医療系 教授