

令和 2 年 5 月 20 日現在

機関番号：37107

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08260

研究課題名(和文) 亜硫酸由来ラジカルに着目した潰瘍性大腸炎発症機序の解析

研究課題名(英文) Analysis of pathogenesis of ulcerative colitis focused on sulfite-derived radicals

研究代表者

安川 圭司 (Yasukawa, Keiji)

第一薬科大学・薬学部・准教授

研究者番号：80372738

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：潰瘍性大腸炎の発症や再発における硫酸塩や硫化物の多量摂取の関与が示唆されている。本研究では、実験的大腸炎マウスを用い、炎症発生前より大腸で硫酸塩や亜硫酸塩が増加し、亜硫酸ラジカルが産生すること、その消去に大腸組織中のアスコルビン酸やグルタチオンが関与する可能性があることを明らかにした。また、亜硫酸由来ラジカルの産生における大腸組織のスルファターゼや3'-ホスホアデノシン-5'-ホスホ硫酸合成酵素の関与が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、潰瘍性大腸炎発症の第一段階と想定される大腸組織への直接刺激反応に亜硫酸由来ラジカルが関与することを世界で初めて示した独創的な研究成果である。今後さらに解析を進めることで、亜硫酸由来ラジカル消去に基づく新たな潰瘍性大腸炎の治療法や治療薬の開発のみならず、潰瘍性大腸炎の予防にも繋がることを期待できる。

研究成果の概要(英文)：A large quantity of sulfate and sulfide are reportedly associated with on-set and return of ulcerative colitis. In this study, we found that sulfate and sulfite levels in colonic tissue were increased and sulfite radical was produced prior to occurrence of colitis using mice with experimental colitis. And, we revealed that colonic ascorbic acid and glutathione could be associated with the decomposition of sulfite radical. Furthermore, the involvement of sulfatase and 3'-phosphoadenosine-5'-phosphosulfate synthase with the sulfite radical production was suggested.

研究分野：物理系薬学

キーワード：潰瘍性大腸炎 硫黄 亜硫酸由来ラジカル

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 潰瘍性大腸炎

潰瘍性大腸炎は大腸特異的に発症する炎症性腸疾患であり、活動期には重篤な下痢、血便、貧血等を伴い著しいQOLの低下を招く。米国の患者数は約100万人であり、日本国内でも年々増加し約16万人(平成25年度特定疾患医療受給者証交付件数)に達している。病因について未だ不明な点が多く、臨床における薬物療法の何れも根治療法ではない。症状は活動期に顕著であり、多くは活動期と寛解期を反復し慢性化すると大腸ガンに至る可能性が高まる。そのため、活動期の沈静化と慢性化防止が重要と考えられ、病態機序の解明及び治療薬の開発は急務である。

(2) 潰瘍性大腸炎と硫酸塩

一方、硫化物や硫酸塩を多く含む食品の摂取量が潰瘍性大腸炎の再発率と相関することが報告されている¹⁾。また、実験大腸炎の作製に汎用されているデキストラン硫酸ナトリウム(DSS)はデキストランの硫酸エステルナトリウム塩であり(図1)、DSS中の硫黄含量により大腸炎の重症度が異なる²⁾。DSSは臨床では高トリグリセリド血症治療薬に使用されているが、大腸炎作製に使用する濃度は臨床で承認されている濃度の約

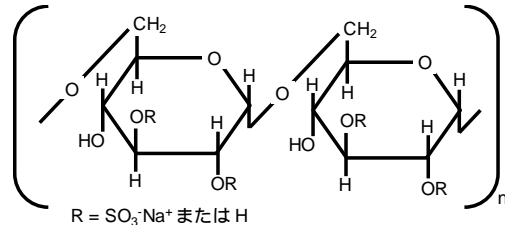


図1: デキストラン硫酸ナトリウム(DSS)の構造

500~2000倍である。非常に高濃度のDSSが消化管に入ると小腸で吸収しきれず大腸に滞留することが粘膜傷害と関係すると考えられている。大腸において、図2のように、硫酸イオン(SO₄²⁻)は3'-ホスホアデノシン-5'-ホスホ硫酸(PAPS)合成酵素と還元酵素の反応で亜硫酸イオン(SO₃²⁻)となり、硫酸還元バクテリア(SRB)の存在下、亜硫酸還元酵素により硫化水素(H₂S)へと変換される³⁾。H₂Sは大腸上皮細胞で酪酸塩の酸化阻害作用があることから、エネルギー欠損によるバリア機能障害や上皮透過性亢進⁴⁾を介した炎症誘発への関与が示唆されている。実際、潰瘍性大腸炎患者のSRBの増加⁵⁾や糞便中H₂Sレベルの上昇⁶⁾が報告されている。しかし、H₂Sは過酸化水素誘発腸管上皮細胞傷害の抑制作用⁷⁾や傷害部位への白血球浸潤抑制作用⁸⁾などの抗炎症作用も多数報告されている。また、潰瘍性大腸炎患者で糞便中H₂S⁹⁾やSRBが増加しない¹⁰⁾など相反する報告もある。よって、硫黄を多く含む物質の大腸内滞留が大腸粘膜傷害に重要と思われるが、H₂SやSRBが大腸上皮組織の異常発生に関与しているかどうかは議論の余地がある。

(3) 亜硫酸由来ラジカル

亜硫酸イオンの細胞毒性に亜硫酸由来ラジカルの関与が示唆されている¹¹⁾。SO₄²⁻の酵素的還元により生成したSO₃²⁻はペルオキシダーゼなどの酵素により高反応性の・SO₃に変換され、・SO₃は酸素分子と急速に反応して酸素中心ラジカル(-O₃SOO・)を生成し、次にSO₃²⁻と反応してSO₄⁻を生成する(図2)¹²⁾。SO₄⁻は非常に強力な酸化剤であり(標準電極電位 E° = 2.4~3.1 V vs NHE)、SO₃²⁻と2 × 10⁹ M⁻¹ s⁻¹を超える速度で反応して・SO₃を生成し¹³⁾連鎖成長反応を引き起こす他、拡散律速で近くの生体分子を酸化させる。もし大腸管腔内に滞留する糞便中の硫酸塩や亜硫酸塩よりこれらのフリーラジカルが産生すれば、近くの大腸上皮細胞と反応して膜脂質の過酸化やタンパク質の変性を引き起こし、透過性亢進やバリア機能障害を誘発する可能性がある。

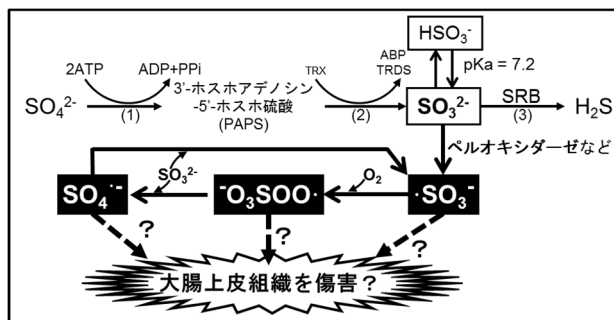


図2: 本研究の概要

(1) PAPS合成酵素, (2) PAPS還元酵素, (3) 異化型亜硫酸還元酵素

2. 研究の目的

以上の背景から、潰瘍性大腸炎の発症

に、亜硫酸由来ラジカルの大腸上皮への攻撃による大腸粘膜傷害が関与しているのではないかと仮説を立てた。本研究では、大腸炎の発症段階で亜硫酸由来ラジカルが産生し、その産生が大腸上皮の細胞毒性発現や透過性亢進に関与するか否かを明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 硫黄含量測定

第十七改正日本薬局方記載のデキストラン硫酸ナトリウム(イオウ18)のイオウ含量の測定の手順に従い、各DSS製品及びヘパリン0.5gより酸加水分解にて生じた硫酸イオンを0.02 mol/L塩化バリウムで沈殿後、過剰の塩化バリウムを0.02 mol/L EDTA・2NA液(指示薬: EBT)で滴定にて各2回ずつ測定し、その平均値に対して含量を求めた。

(2) DSS誘発大腸炎の作成

当該研究内容に係る動物実験に関して、第一薬科大学動物実験委員会で承認を得て、動物実験に関する法律や規則、第一薬科大学薬学部における動物実験に関する指針に従い、実施した。マ

ウスは九動株式会社より雄性 ICR 系マウス(5 週齢、体重 22-25 g)を購入し、1 週間馴化させ実験に用いた。餌は実験動物用固形飼料(CE-2、九動株式会社)を用いた。DSS(富士フィルム和光純薬製、平均分子量 5,000、硫黄含量 15-20%)を水道水に溶解して 5%水溶液を調製し、雄性 5 週齢 ICR マウスに 1、2、5 または 7 日間自由飲水させた。対照として水道水を自由飲水させた(以下、水道水群と表記)。

(3) 亜硫酸ラジカルの測定

摘出前日に一晩絶食させ、スピントラップ剤 Dimethyl-1-Pyrroline-*N*-Oxide (DMPO) (100 mM, 500 μ L)を麻酔下で直腸内投与し、その 30 分後に頸椎脱臼処置し大腸摘出を行った。その後速やかに 100 μ M EDTA 含有 100 mM リン酸緩衝液 (pH 7.4)でホモジナイズし、4 で 20 分間遠心分離(3000 g)した上清を試料とし、液体窒素に一時保存した。測定の際は試料を室温に戻し、試料 40 μ L に亜硫酸ナトリウム (50 mM)、過酸化水素 (50 μ M)、西洋ワサビペルオキシダーゼ (50 μ M)と 100 μ M EDTA 含有 100 mM リン酸緩衝液 (pH 7.4)を 40 μ L ずつ添加し、発生した亜硫酸由来ラジカルをスピントラップ剤 DMPO (500 mM, 40 μ L) で捕捉し、生成した付加体を X-band ESR 装置(九州大学薬学部設置)で測定した。阻害実験は、リン酸緩衝液の代わりに、100 mM のアスコルビン酸もしくは還元型グルタチオンを添加し、その混合溶液を ESR 装置で測定した。

ESR 測定条件は、以下の通りである。

中心磁場 ± 掃引磁場: 336.238 ± 5 mT、マイクロ波出力: 10 mW、マイクロ波周波数: 9432.02 MHz、変調磁場: 100 kHz, 0.1 mT、時定数: 0.03 s、掃引時間: 30 s

(4) 大腸組織中の硫酸塩、亜硫酸塩、アスコルビン酸、グルタチオンの定量

大腸組織中の硫酸塩は、硫酸塩測定キット(QuantiChrom™ Sulfate Assay Kit (DSFT-200) (BioAssay Systems 製))を用いて比色法にて定量した。具体的には、組織重量に対して 5 倍量の精製水にて大腸組織ホモジネートを調製後、4 で 15 分間遠心分離(15800 g)して得た上清 600 μ L を試料とし、説明書に従って各試薬を添加し反応させた後、600 nm の吸光度を測定した。

大腸組織中の亜硫酸塩は、亜硫酸塩測定キット(F-キット 亜硫酸 (Roche/R-Biopharm 製))を用いて比色法にて定量した。具体的には、5 倍量の精製水にてホモジナイズ後、4 で 20 分間遠心分離(3000 g)して得た上清 500 μ L の試料を説明書に従って操作後、340 nm の吸光度を測定した。

大腸組織中のアスコルビン酸は、アスコルビン酸測定キット(OxiSelect™ Ascorbic Acid Assay Kit (FRASC) (CELL BIOLABS 製))を用いて比色法にて定量した。具体的には、大腸組織 40 mg を Assay Buffer 3.0 mL でホモジナイズ後、4 で 15 分間遠心分離(11600 g)して得た上清を Amicon Ultra-0.5mL filter (Merck Millipore 製)で除タンパクし、回収した濾液 100 μ L を試料とし、説明書に従って操作後、540 nm の吸光度を測定した。

大腸組織中のグルタチオンは、GSSG/GSH 測定キット(GSSG/GSH Quantification Kit (Dojindo Molecular Technologies 製))を用いて酵素サイクリング法を利用した比色法にて定量した。具体的には、5% 5-Sulfo salicylic Acid Dihydrate にてホモジネート後、4 で 10 分間遠心分離(8000 g)した上清 100 μ L を試料とし、説明書に従って操作後、405 nm の吸光度を測定した。

(5) 大腸組織中のスルファターゼ活性測定

大腸組織中のスルファターゼ活性は、スルファターゼ活性測定キット(Sulfatase Activity Assay Kit (Colorimetric)(BioVision 製))を用いて比色法にて定量した。具体的には、大腸組織をプロテアーゼ阻害剤含有リン酸緩衝液でホモジナイズ後、4 で 10 分間遠心分離(10000 g)して得た上清を試料とし、説明書に従って操作後、515 nm の吸光度を測定した。

(6) 大腸の 3'-ホスホアデノシン-5'-ホスホ硫酸合成酵素(PAPSS)タンパク発現の評価

DSS 飲水マウスの大腸における PAPSS1 と PAPSS2 のタンパク発現をウエスタンブロット法で評価した。具体的には、摘出大腸をプロテアーゼ阻害剤含有 Tris 緩衝液でホモジナイズ後に氷上で 2 分間超音波処理し、4 で 10 分間遠心分離(15000 g)した上清に SDS とメルカプトエタノールを添加し、3 分間煮沸したものを試料とした。試料を 7.5%SDS-PAGE で分離し、PVDF 膜に転写し、スキムミルクでブロッキング処理後、一次抗体を 4 で一晩反応させ、室温で HRP 標識二次抗体と 1 時間反応させた後、化学発光で検出した。PAPSS1 および 2 の一次抗体として、PAPSS1 antibody [N1C1](GTX107427)と PAPSS2 antibody [N1N3](GTX113892)(ともに GeneTex 製)を 1000 倍希釈して用いた。

4. 研究成果

(1) DSS およびヘパリンの硫黄含量

3 種類の DSS 製品(富士フィルム和光純薬製: 2 種類、ナカライテスク製: 1 種類)について硫黄含量の測定を行った結果、富士フィルム和光純薬製 Dextran sulfate sodium 5000 のロット番号 SAH2911 とロット番号 WEN1655 はそれぞれ 17.92%と 17.99%であり、ナカライテスク製 Dextran sulfate sodium のロット番号 M6B5674 は 18.70%であった。また、DSS と同様の硫酸エステルの多糖構造を持つが大腸炎を誘発しないヘパリン(ナカライテスク製、ロット番号 M8B4373)についても硫黄含量を測定した結果、11.32%であった。これまでの研究で用いてきた富士フィルム和光純薬製の DSS は 18%程度と十分に高いことが確認でき、過去のデータとの比較が容易である

理由から、以降の実験も富士フィルム和光純薬製の DSS を用いることとした。

(2) DSS 飲水によるマウス大腸の亜硫酸ラジカル産生

DSS 1,2,5 日群と水道水群の大腸組織中における亜硫酸ラジカルの産生を確認する目的で X-band ESR 装置を用いて測定したところ、全ての投与群において DMPO/ $\cdot\text{SO}_3^-$ スピン付加体の ESR スペクトル(超微細結合定数 $a^N=14.7\text{ G}$, $a^H=16.0\text{ G}^{12}$)が観察された(図 3A)。そのシグナル面積値を基準物質 Mn^{2+} スペクトルの面積値で除した面積比は、DSS 投与 1 日群(大腸炎発症前)で 38% 増加(水道水群との比較、以下同じ)、2 日群(大腸炎発症前)で 29% 増加し、5 日群(全マウスで大腸炎発症)で 60% 増加し有意差が認められた($P<0.01$)。7 日群(大腸炎完成期)の面積比は水道水群と比較し約 2 倍に増加した($P<0.01$)。また、DSS5 日群の大腸組織試料にアスコルビン酸を添加したところ、DMPO/ $\cdot\text{SO}_3^-$ スピン付加体の信号は完全に消失し、アスコルビン酸ラジカルの信号が観察された。同様に、アスコルビン酸の代わりにグルタチオンを添加したところ、DMPO/ $\cdot\text{SO}_3^-$ スピン付加体の信号強度の顕著な減弱が認められた。

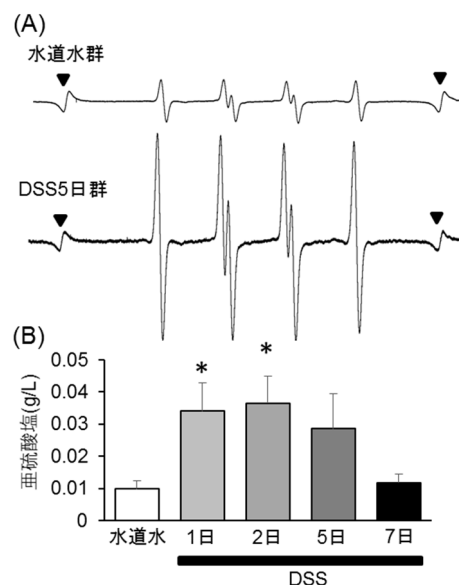


図 3 DSS 飲水マウス大腸組織の DMPO/ $\cdot\text{SO}_3^-$ の ESR スペクトル(A)と亜硫酸塩(B)

(A): 試料に DMPO と少量の $\cdot\text{SO}_3^-$ 発生系

($\text{Na}_2\text{SO}_3/\text{H}_2\text{O}_2/\text{HRP}$)を添加, Mn^{2+}

(B): mean \pm S.E., n = 5-10, * $P<0.05$

(3) DSS 飲水によるマウス大腸の硫酸塩、亜硫酸塩、アスコルビン酸、グルタチオンの変動

大腸組織の硫酸塩は DSS1 日群では変化が見られなかったが、2 日群では約 7 倍以上増加し有意差が認められ($P<0.01$)、その後 DSS 飲水日数が長くなるにつれて徐々に減少した。亜硫酸塩は DSS1 日群より有意に増加し($P<0.05$)、2 日群まで増加が続いた後、硫酸塩と同様、その後 DSS 飲水日数が長くなるにつれて徐々に減少した(図 3B)。大腸組織のアスコルビン酸は DSS1 日群で 8% 減少し、2 日群で 16% 減少し有意差が認められ($P<0.05$)、その後 DSS 飲水日数が長くなるにつれてさらに減少し続けた。大腸組織のグルタチオンは DSS1 日群で 14% 減少し、2 日群で 23% 減少し、5 日群と 7 日群ではさらに減少し有意差が認められた(いずれも $P<0.05$)。

(4) DSS 飲水によるマウス大腸組織のスルファターゼ活性の変動

亜硫酸ラジカルの産生機序を解析する目的で、硫酸エステル結合を加水分解するスルファターゼの活性測定を行った。その結果、大腸組織のスルファターゼ活性は DSS2 日群で 50% 増加し、5 日群で 31% 増加、7 日群で 47% 増加していた。

(5) 大腸の PAPSS タンパク発現の変動

哺乳類の大腸では、硫酸塩から PAPS 合成酵素(PAPSS)の触媒で PAPS が産生され、PAPS 還元酵素により亜硫酸塩が産生する経路があること、PAPSS には 2 種のアイソフォーム(PAPSS1, PAPSS2)が存在することが知られている¹⁴⁾。そこで、PAPSS1 と PAPSS2 のタンパク発現について検討した結果、PAPSS2 は DSS5 日群で発現増加が有意に認められた($P<0.05$)。また、PAPSS1 も DSS5 日群で増加傾向が見られたが有意差は認められなかった。

(6) 総括

以上より、DSS 飲水により大腸炎の発症前より大腸組織で硫酸塩と亜硫酸塩が増加し、亜硫酸ラジカルが産生すること、その消去に大腸組織中のアスコルビン酸やグルタチオンが関与する可能性があることを明らかにした。また、亜硫酸由来ラジカルの産生における大腸組織のスルファターゼや PAPS 合成酵素の関与が示唆された。

亜硫酸由来ラジカルがどの細胞でどのように産生し、どの亜硫酸由来ラジカルがどの分子にどのような酸化損傷等の影響を与えることで炎症を誘発するのか、まだ不明な点も多い。一方、本研究は、潰瘍性大腸炎発症の第一段階と想定される大腸組織への直接刺激反応に亜硫酸由来ラジカルが関与することを世界で初めて示した独創的な研究成果である。今後さらに解析を進めることで、亜硫酸由来ラジカル消去に基づく新たな潰瘍性大腸炎の治療法や治療薬の開発のみならず、潰瘍性大腸炎の予防にも繋がる事が期待できる。

< 引用文献 >

Jowett SL et al, Influence of dietary factors on the clinical course of ulcerative colitis: a prospective cohort study. Gut 53, 1479-1484 (2004)

Banba S et al, The severity of dextran sodium sulfate-induced colitis can differ between dextran

sodium sulfate preparations of the same molecular weight range. *Dig. Dis. Sci.* 57, 327-334 (2012)

Carbonero F et al, Microbial pathways in colonic sulfur metabolism and links with health and disease. *Front. Physiol.* 3, 448 (2012)

Den Hond E et al, In vivo butyrate metabolism and colonic permeability in extensive ulcerative colitis. *Gastroenterology* 115, 584-590 (1998)

Gibson GR et al, Growth and activities of sulphate-reducing bacteria in gut contents of healthy subjects and patients with ulcerative colitis. *FEMS Microbiol. Lett.* 86, 103-111 (1991)

Levine J et al, Fecal hydrogen sulfide production in ulcerative colitis. *Am. J. Gastroenterol.* 93, 83-87 (1998)

Li B et al, Intestinal epithelial cell injury is rescued by hydrogen sulfide. *J. Pediatr. Surg.* 51, 775-778 (2016)

Zanardo RC et al, Hydrogen sulfide is an endogenous modulator of leukocyte-mediated inflammation. *FASEB J.* 20, 2118-2120 (2006)

Moore J et al, Colonic luminal hydrogen sulfide is not elevated in ulcerative colitis. *Dig. Dis. Sci.* 43, 162-165 (1998)

Pitcher MC et al, The contribution of sulphate reducing bacteria and 5-aminosalicylic acid to faecal sulphide in patients with ulcerative colitis. *Gut* 46, 64-72 (2000)

Niknahad H et al, Mechanism of sulfite cytotoxicity in isolated rat hepatocytes. *Chem. Biol. Interact.* 174, 147-154 (2008)

Rangelova K et al, Formation of reactive sulfite-derived free radicals by the activation of human neutrophils: an ESR study. *Free Radic. Biol. Med.* 52, 1264-1271 (2012)

Neta P et al, Rate Constants for Reactions of Inorganic Radicals in Aqueous Solution. *Journal of Physical and Chemical Reference Data* 17, 1027-1284 (1988)

Boom J et al, 3'-Phosphoadenosine-5'-phosphosulfate (PAPS) synthases, naturally fragile enzymes specifically stabilized by nucleotide binding. *J. Biol. Chem.* 287, 17645-17655 (2012)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Yasukawa K, Hirago A, Yamada K, Tun X, Ohkuma K, Utsumi H	4. 巻 136
2. 論文標題 In vivo redox imaging of dextran sodium sulfate-induced colitis in mice using Overhauser-enhanced magnetic resonance imaging	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Free Radical Biology and Medicine	6. 最初と最後の頁 1-11
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.freeradbiomed.2019.03.025	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tun X, Yasukawa K, Yamada KI	4. 巻 41
2. 論文標題 Nitric Oxide Is Involved in Activation of Toll-Like Receptor 4 Signaling through Tyrosine Nitration of Src Homology Protein Tyrosine Phosphatase 2 in Murine Dextran Sulfate-Induced Colitis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biol Pharm Bull	6. 最初と最後の頁 1843-1852
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1248/bpb.b18-00558	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 0件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 安川圭司、安田一平、齊藤真子、毎熊里奈、トンシン、小山進、山田健一
2. 発表標題 DSS誘発大腸炎マウスにおける一酸化窒素のTLR4経路活性化機序の解析
3. 学会等名 第57回電子スピサイエンス学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yasukawa K, Shigemi R, Kanbe T, Mutsumoto Y, Oda F, Utsumi H
2. 発表標題 In vivo imaging of the intra- and extracellular redox status in rat stomach with indomethacin-induced gastric ulcers using Overhauser-enhanced magnetic resonance imaging
3. 学会等名 EUROMAR2018（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 安川圭司、トンシン、齋藤真子、毎熊里奈、安田一平、山田健一、小山進
2. 発表標題 DSS誘発大腸炎マウスにおけるSTAT3経路およびTLR4-NF-kB経路の活性化とNOとの関連
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 安川圭司、トンシン、齋藤真子、毎熊里奈、小山 進、山田健一
2. 発表標題 DSS誘発大腸炎マウスにおける一酸化窒素の炎症増悪作用の解析
3. 学会等名 SEST2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 安川圭司、トンシン、齋藤真子、毎熊里奈、山田健一
2. 発表標題 DSS誘発大腸炎マウスの大腸炎発症前から進行期にかけての炎症性シグナル経路活性化と一酸化窒素産生との関連
3. 学会等名 第34回日本薬学会九州支部大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yasukawa K, Sato T, Matsuo K, Iwasaki M, Tun X, Koyama S
2. 発表標題 Involvement of sulfite-derived radicals with initiation of DSS-induced colitis in mice
3. 学会等名 The Society for Redox Biology and Medicine (SfRBM 2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 安川圭司、佐藤泰樹、松尾幸汰、岩崎将紘、トンシン、小山進
2. 発表標題 DSS誘発大腸炎マウスにおける亜硫酸ラジカルの産生に関する研究
3. 学会等名 第36回日本薬学会九州支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 安川圭司、佐藤泰樹、松尾幸汰、岩崎将紘、トンシン、小山進
2. 発表標題 DSS誘発大腸炎マウスの大腸における亜硫酸由来ラジカルの産生
3. 学会等名 第58回電子スピンスイエンズ学会年会 (SEST2019)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤泰樹、岩崎将紘、松尾幸汰、トンシン、小山進、安川圭司
2. 発表標題 デキストラン硫酸ナトリウム (DSS) 誘発大腸炎の発症における亜硫酸由来ラジカルの産生に関する研究
3. 学会等名 第72回日本酸化ストレス学会学術集会 (札幌)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	山田 健一 (Yamada Ken-ichi)	九州大学・薬学研究院・教授 (17102)	