

令和 3 年 5 月 25 日現在

機関番号：32622

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K06633

研究課題名(和文)無機ポリリン酸の敗血症治療への応用に向けた基盤構築

研究課題名(英文)The Basic Research for the Application of Inorganic Polyphosphate in the Treatment of Sepsis

研究代表者

沼澤 聡 (Numazawa, Satoshi)

昭和大学・薬学部・教授

研究者番号：80180686

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：敗血症は極めて予後不良の疾患であるが決定的な治療法がない。本研究は、無機ポリリン酸の敗血症モデル救命効果の分子機構を明らかにすることにより、敗血症の新規治療法開発に繋がる基盤を整備することを目的とする。

マウス盲腸結紮穿孔刺腹膜炎モデルに対して、平均重合度150のポリリン酸は顕著な延命効果を示した。ポリリン酸はモデル動物において肺血管内皮細胞の透過性を抑制し、TNF- α による血管内皮細胞のICAM-1の発現誘導と単球細胞の接着を阻害した。従って、ポリリン酸は少なくとも一部、ICAM-1誘導の抑制を介して血管内皮細胞の機能維持と臓器障害を回避し、延命効果をもたらすものと推察された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

敗血症は最終的にサイトカインストームによる多臓器不全で死に至る疾患である。敗血症には決定的な治療法がなく、治療薬開発に新規アプローチが求められている。本研究では、低用量の無機ポリリン酸が敗血症モデル動物に顕著な延命効果を示すこと、その作用点が炎症性サイトカインによる血管内皮細胞への白血球接着を抑制することにあり、その結果として血管透過性を改善し臓器障害が緩和することを明らかにした。本給の成果は、敗血症治療薬の新規開発につながるだけでなく、類似のサイトカインストームが生じるCOVID-19感染症治療にポリリン酸が応用できる可能性を示すものである。

研究成果の概要(英文)：Sepsis is a disease with an extremely poor prognosis, but there is no definitive treatment. The aim of this study was to elucidate the molecular mechanism of the life-saving effect of inorganic polyphosphate in sepsis models, and to establish the basis for a new treatment for sepsis.

Polyphosphate with an average degree of polymerization of 150 showed a remarkable life-prolonging effect on a mouse cecal ligation puncture peritonitis model. Polyphosphate inhibited the permeability of pulmonary vascular endothelial cells in the model animals, and inhibited TNF- α -induced expression of ICAM-1 and adhesion of monocyte cells to the vascular endothelial cells. Therefore, it is suggested that polyphosphate, at least in part, maintains the function of vascular endothelial cells, avoids organ damage, and prolongs life through the inhibition of ICAM-1 induction.

研究分野：毒性学

キーワード：無機ポリリン酸 敗血症 盲腸結紮穿孔 治療薬 マウス疾患モデル

1. 研究開始当初の背景

敗血症は感染症によって重篤な臓器障害が引き起こされた状態で、さらに急性循環不全により細胞障害および代謝異常が重度となると敗血症性ショックと呼ばれる病態に陥る。敗血症の死亡率は報告により異なるものの10~20%台から50%程度とされ、敗血症症例の40%に合併する敗血症性ショックでは、予後は極めて不良で77~90%の死亡率との報告もある。わが国でも近年敗血症による死者数の増加が見られており¹⁾、敗血症性ショックの救命治療法開発が急務となっている。

敗血症の病態には、感染源の侵入による全身性の炎症反応とこれに伴う炎症性サイトカインの過剰放出が起こる全身性炎症反応症候群(SIRS)が深く関与する。その結果、末梢循環不全、凝固・線溶系の破綻により播種性血管内凝固症候群や急性呼吸窮迫症候群(ARDS)へと進展し、さらに臓器灌流の低下や多臓器不全につながるものと考えられている。従って、抗菌剤や抗ウイルス剤を用いて原因を除去することは重要であるものの、感染源を特定できないことも多い。また、高用量ステロイドは死亡率を低下させず、むしろ有害反応が認められるため、最新ガイドラインでは低用量ステロイドが弱く推奨されている²⁾。その他、補液、電解質補正、低タンパク血症の改善、 α -グロブリンの投与など宿主の防衛力を強化する方法が知られている。このように、敗血症に対する決定的な治療法を欠いている現状があり、新しい治療法の開発が試みられてきた。例えば、感染源をリガントとするパターン認識受容体(PRRs)や炎症性サイトカインを標的とした治療法が検討されたが、必ずしも予後改善につながっていない^{3,4)}。従って、敗血症の治療法・治療薬の開発にはこれまでとは異なる発想やアプローチが求められている。

一方、敗血症予後にはSIRSだけでなく、炎症反応に対して宿主で生じた抗炎症性サイトカイン優位の状態、すなわち代償性抗炎症性反応症候群(CARS)が関与していることが明らかになってきた。また、最近ではより臨床に即したモデルとして炎症反応と免疫抑制状態にタンパク質の異化亢進を合わせたpersistent inflammation, immunosuppression and catabolism syndrome (PICS)という病態概念も提唱されている⁵⁾。いずれにしても、敗血症病態の進行過程で炎症と免疫抑制状態が同時に進行し、感染の遷延を引き起こし症状の増悪につながるようになる。従って、敗血症の病態には二面性があり、治療には炎症反応と免疫抑制反応の両者を制御することが予後改善に重要である。

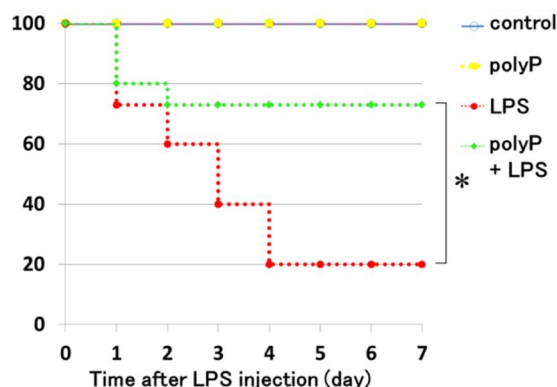
2. 本研究の目的

無機ポリリン酸(PolyP)は、数個から1000個を超えるオルトリン酸基が直列に重合したポリマーで、原核生物から哺乳類まで広く生物が産生している。細菌のPolyP機能の研究は進んでおり、エネルギー源、抗酸化ストレス・活性酸素消去、金属イオンのキレーター、外来DNAの取り込み、ヒストンとの相互作用による遺伝子発現調節、バイオフィーム形成など極めて多彩な生物活性が明らかになっている⁶⁾。一方、動物、特に哺乳類でのPolyPの機能に関する研究は比較的遅れているものの、血液凝固や炎症にかかわることが次第に明らかになってきている⁷⁾。活性化血小板から分泌される低分子量PolyPは、敗血症における内因性メディエーター(damage-associated molecular patterns: DAMPs)としても知られるヒストンやHMGB1などによる血球凝集、補体カスケードの活性化、血管内皮への単球接着や血管内皮の透過性亢進を増幅させ、血液凝固と炎症性反応を促進する⁸⁾。一方、低分子量と高分子量PolyPは生物活性が異なることが明らかになっているものの、その詳細に関しての報告は少ない。

PolyPの新たな薬理活性を検討する過程で、平均重合度約150の中鎖PolyPがリポポリサッカライド(LPS)エンドトキシンショックモデルマウスの臓器障害を軽減し、死亡率を著しく低下させることが判明した⁹⁾(図1)。従来、炎症性反応を増幅するとされてきたPolyPがLPSによる致命的ショックを回避させたことは一見矛盾しており、言わばホルミシス反応と捉えることもできるが、その分子機構は未知である。本研究は、PolyPが

エンドトキシンショックを回避するという新奇知見に基づき、その分子機構を明らかにすることによりPolyPの臨床応用に繋がる基盤を整備することを目的とする。本研究は、PolyPがSIRSおよびCARS反応を制御することにより、致命的臓器障害を軽減するという実験仮説を検証するものである。これまで単一の化合物でこのような効果を示す報告はほとんどなく、本研究は敗血症治療に関する研究として極めて独自性が高いといえる。本研究によりSIRS/CARS制御の基盤が構築されれば、新たな敗血症治療薬開発の標的を提供することが可能となり、PolyPを含めた新規治療薬開発に拍車がかかるものと期待される。

図1. エンドトキシンショックに対するポリリン酸の効果



3. 研究の方法

1) 盲腸結紮穿刺モデルの作成と *in vivo* における PolyP の作用

7~8 週齢雄性 ddY マウス (三協ラボサービス) を用いた。動物は温度(22±1)、湿度管理下、標準試料 (F-2、三協ラボサービス) と飲用水に自由にアクセスさせた。動物実験は NIH ガイドラインに基づき計画立案し、昭和大学動物実験委員会の承認 (#28049) を受けて実施した。

盲腸結紮穿刺 (CLP) モデルは標準的方法に従い、メドトミジン・ミダゾラム・ブトルファンール麻酔科に盲腸の全長約 50% を結紮し、21G の注射針で 1 回穿刺することにより作成した。株式会社リジェンティスより供与された平均鎖長 150 の PolyP を 100 μmol/kg (Pi として) の用量で手術前日、および術後毎日腹腔内に投与した。*In vivo* での血管透過性の検討では、マウスに CLP 処置し、72 時間後に 0.5% エバンスブルーを尾静脈より投与した。30 分後肺を摘出し湿重量を測定した後、一部を 150 で 24 時間乾燥後重量を測定し、肺湿乾重量比を算出した。また他の一部はホルムアミドでホモジナイズし、55 で 24 時間インキュベート後、抽出された色素量を測定した。

2) 血管内皮細胞と単球の相互作用

ヒト皮膚微小血管内皮細胞由来 HMEC-1 細胞は 10 ng/mL の組換えマウス EGF、1 μg/mL ヒドロコルチゾンおよび 10% FBS 含有 MCDB131 培地にて培養した。HMEC-1 細胞を 10 μM PolyP で 4 時間前処置した後、25 ng/mL TNF-α で 20 時間処置し、Calcein AM でラベルしたヒト単球性 THP-1 細胞と 30 分共培養を行った。その後 THP-1 細胞を除去し、HMEC-1 細胞を PBS で 3 回洗浄した。HMEC-1 細胞に接着した THP-1 細胞の蛍光レベルを測定し、TNF-α で誘導された両細胞の接着に対する PolyP の影響を検討した。

3) 遺伝子発現

HMEC-1 細胞から Qiagen 社製 RNeasy Mini Kit を用いて全 RNA を抽出し、Thermo Fisher Scientific 社製 High-Capacity cDNA Reverse Transcription Kit を用いて cDNA を調整した。得られた cDNA について Thermo Fisher Scientific 社製 PowerUp SYBR Green Master Mix により QuantStudio 3 を用いて定量 PCR を行った。用いた ICAM-1 および VCAM-1 のプライマーは以下の通りである。mRNA レベルは GAPDH に対する ΔΔCT 法により求めた。

	Fwd	Rev
ICAM-1	5'-CCTACCAGCTCCAGACCTTT-3'	5'-AAGGAGTCGTTGCCATAGGT-3'
VCAM-1	5'-GAAGGTGACGAATGAGGGGA-3'	5'-CTTGACTGTGTCGGCTTCC-3'
GAPDH	5'-GCTCACTGGCATGGCCTTCCG-3'	5'-GTGGGCCATGAGGTCCACCAC-3'

4. 研究成果

1) PolyP の CLP 敗血症モデルにおける救命効果

図 1 に示したエンドトキシンショックモデルは、必ずしも敗血症の典型的臨床像である心拍出量の増加や全身血管抵抗の低下を示す hyperdynamic state や、catabolism の亢進と熱発・高血糖・高インスリン血症などを呈する hypermetabolic state を反映せず、むしろその後生じる心拍出量低下・全身血管抵抗増加を示す hypodynamic/hypometabolic state と呼ばれる臨床末期像に相当するとされる。そこで、本研究ではより実際の臨床像に近い CLP による細菌性腹膜炎マウスモデルに対する PolyP (100 μmol/kg) の効果を検討した。CLP 施行 1 日前及び施行後毎日生理食塩水を投与した場合、CLP による致死率は優位に改善した。また、CLP 施行 1 日後から毎日 PolyP を投与した場合も同様な致死率改善効果が認められた。従って、PolyP はエンドトキシン敗血症モデルだけでなく、より臨床像に近いとされる CLP モデルにおいても致死的症状を改善させる作用があることが明らかとなった。

敗血症に付随して生じる ARDS は個体死と密接に関係している。そこで CLP 敗血症モデルの肺血管透過性亢進に対する PolyP の効果を検討した。本実験では PolyP (100 μmol/kg) は CLP 施行 1 日前及び施行後 2 日間投与し、最終投与から 1 日後にエバンスブルー静脈投与による肺組織への色素漏出 (図 3a) と肺湿乾重量比を測定した。その結果、PolyP は CLP による肺組織へのエバンスブルー色素漏出の亢進および肺湿乾重量比の増加傾向いずれに対してもほぼ完全に抑制することが明らかになった。従って、PolyP は CLP 敗血症初期に生じる肺水腫を抑制することにより救命作用を示すことが示唆された。すでに、我々はエンドトキシン敗血症モデルにおいて PolyP は肺や肝へのマクロファージの動員を抑制することを明らかにしている。従って、PolyP は炎症細胞の各種臓器への動員を阻止し血管内皮細胞の機能を維持させることにより臓器障害から保護している可能性が考えられた。

2) PolyP の単球-血管内皮細胞接着に対する効果

PolyP の血管内皮細胞に対する保護作用をさらに検討する目的で、血管内皮と単球の相互作用に対する PolyP の効果を *in vitro* で検討した。血管内皮由来 HMEC-1 細胞を TNF-α で刺激すると、単球系 THP-1 細胞の接着が増加した。PolyP (10 μM) の前処置は、TNF-α による接着誘導効果を有意に抑制した。また PolyP の接着阻害効果は、PolyP を TNF-α 後に処置しても同様に出現した。一方、THP-1 細胞を TNF-α で処置することによる HMEC-1 細胞との接着誘導作用に対しては、PolyP は効果を示さなかった。以上の結果より、PolyP は血管内皮細胞に作用して、炎症性サイトカインによる単球細胞の動員を抑制することが示唆された。

すでに我々は、PolyP がマクロファージの活性化を抑制することを示している⁹⁾。従って、PolyP は血管内皮に作用して単球の接着を抑制するとともに、組織内マクロファージの活性化を抑制することで組織の炎症を抑制することが示唆された。また、好中球の血管内皮への接着機構は単球と類似することから、PolyP の好中球浸潤阻止効果についても検討する必要がある。

血管内皮細胞と単球など炎症性細胞の接着には、ICAM-1 や VCAM-1 などの接着因子が有用な役割を演じている。そこで、TNF- α による HMEC-1 細胞のこれら接着因子の遺伝子発現誘導に対する PolyP の影響について検討した。TNF- α で誘導された ICAM-1 遺伝子発現は、PolyP 前処置により約 50%程度まで抑制された。一方、TNF- α の VCAM-1 誘導作用に対して PolyP はほとんど効果を示さなかった。従って、PolyP の血管内皮と単球の接着抑制には少なくとも一部 ICAM-1 誘導抑制が関連することが示唆された。

敗血症において、活性化マクロファージから放出された TNF- α が炎症病態を担う主要なサイトカインであることが知られている。また、我々の先行研究では PolyP は JNK/p38 経路を阻害することによりマクロファージの活性化を抑制することを明らかにしている。従って、PolyP はマクロファージのオートクライン機構を阻害する作用点と、血管内皮細胞に作用して血管浸潤と密接な関連性がある ICAM-1 誘導を抑制する作用点の両方により炎症病態を抑制する可能性が考えられた。一方、PolyP は VCAM-1 誘導に対しては効果を示さなかったことから、ICAM-1 発現に対して特異性を持った効果であることが予想され、今後の作用点解析を行う上で重要な知見と思われる。

3) まとめ

本研究では、PolyP が CLP 敗血症モデルにおいて血管透過性亢進を抑制し、生存率を改善することを示した。また、上記作用には一部血管内皮細胞における ICAM-1 誘導の抑制と単球接着抑制が関連している可能性を示した。高用量では肺血栓を惹起し致死性¹⁰⁾である PolyP の低用量処置が敗血症に有効である可能性が益々高まったが、依然として毒性と有効性の作用境界を見極める必要がある。さらに、PolyP の直接的な作用点は依然として不明なままとなっており、今後継続した検討を行う予定である。

引用文献

- 1) 原間大輔, 中尾篤人. 敗血症の概念, 疫学, 診断, 治療. 山梨医科学誌 30: 37-45, 2015.
- 2) 西田修ら, 日本版敗血症診療ガイドライン 2016. 日本集中治療医学会誌 24: S1-S232, 2017.
- 3) Bernard GR, *et al.*, Evaluating the efficacy and safety of two doses of the polyclonal anti-tumor necrosis factor- α fragment antibody AZD9773 in adult patients with severe sepsis and/or septic shock: randomized, double-blind, placebo-controlled phase IIb study. *Crit Care Med.* 42:504-11, 2014.
- 4) Opal SM, *et al.*, Effect of eritoran, an antagonist of MD2-TLR4, on mortality in patients with severe sepsis: the ACCESS randomized trial. *JAMA.* 309:1154-62, 2013.
- 5) Gentile LF, *et al.*, Persistent inflammation and immunosuppression: a common syndrome and new horizon for surgical intensive care. *J Trauma Acute Care Surg.* 72:1491-501, 2012.
- 6) Ghosh S, *et al.*, Bacterial Biopolymer: Its role in pathogenesis to effective biomaterials. *Polymers (Basel).*13:1242, 2021.
- 7) Desfougères Y, *et al.*, Inorganic polyphosphate in mammals: where's Wally? *Biochem Soc Trans.* 48:95-101, 2020.
- 8) Dinarvand P, *et al.*, Polyphosphate amplifies proinflammatory responses of nuclear proteins through interaction with receptor for advanced glycation end products and P2Y1 purinergic receptor. *Blood.* 123:935-45, 2014.
- 9) Terashima-Hasegawa M, *et al.*, Inorganic polyphosphate protects against lipopolysaccharide-induced lethality and tissue injury through regulation of macrophage recruitment. *Biochem Pharmacol.* 159:96-105, 2019.
- 10) Bae JS, *et al.*, Polyphosphate elicits pro-inflammatory responses that are counteracted by activated protein C in both cellular and animal models. *J Thromb Haemost.* 10:1145-51, 2012.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Hosoda Shugo, Kawazoe Yumi, Shiba Toshikazu, Numazawa Satoshi, Manabe Atsufumi	4. 巻 12
2. 論文標題 Anti-Obesity Effect of Ginkgo Vinegar, a Fermented Product of Ginkgo Seed Coat, in Mice Fed a High-Fat Diet and 3T3-L1 Preadipocyte Cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 230 ~ 230
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu12010230	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 -
1. 著者名 Hataoka Kyoko, Kaizaki-Mitsumoto Asuka, Takebayashi-Ohsawa Mika, Hattori Natsumi, Funada Masahiko, Numazawa Satoshi	4. 巻 37
2. 論文標題 Hyperreflexia induced by XLR-11 smoke is caused by the pyrolytic degradant	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Forensic Toxicology	6. 最初と最後の頁 412 ~ 423
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11419-019-00476-z	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 -
1. 著者名 Hattori Natsumi, Kaizaki-Mitsumoto Asuka, Hataoka Kyoko, Numazawa Satoshi	4. 巻 44
2. 論文標題 Simultaneous profiling of organic and inorganic impurities in -pyrrolidinopentiophenone (-PVP)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Toxicological Sciences	6. 最初と最後の頁 849 ~ 857
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2131/jts.44.849	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 -
1. 著者名 Tashiro Yasuya, Azukizawa Hiroaki, Asada Hideo, Niihara Hiroyuki, Morita Eishin, Yamauchi Teruo, Mizukawa Yoshiko, Kusakabe Yoshio, Numazawa Satoshi, Izumi Miki, Sueki Hirohiko, Watanabe Hideaki	4. 巻 46
2. 論文標題 Drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms due to lamotrigine differs from that due to other drugs	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 226 ~ 233
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.14776	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 Terashima-Hasegawa Mikako, Ashino Takashi, Kawazoe Yumi, Shiba Toshikazu, Manabe Atsufumi, Numazawa Satoshi	4. 巻 159
2. 論文標題 Inorganic polyphosphate protects against lipopolysaccharide-induced lethality and tissue injury through regulation of macrophage recruitment	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemical Pharmacology	6. 最初と最後の頁 96 ~ 105
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bcp.2018.11.017	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 Hirata Tadashi, Cho Young-Man, Suzuki Isamu, Toyoda Takeshi, Akagi Jun-ichi, Nakamura Yasushi, Numazawa Satoshi, Ogawa Kumiko	4. 巻 44
2. 論文標題 4-Methylthio-3-butenyl isothiocyanate (MTBITC) induced apoptotic cell death and G2/M cell cycle arrest via ROS production in human esophageal epithelial cancer cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Toxicological Sciences	6. 最初と最後の頁 73 ~ 81
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2131/jts.44.73	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 Hirata Tadashi, Cho Young-Man, Suzuki Isamu, Toyoda Takeshi, Akagi Jun-ichi, Nakamura Yasushi, Numazawa Satoshi, Ogawa Kumiko	4. 巻 111
2. 論文標題 4-Methylthio-3-butenyl isothiocyanate mediates nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 activation by regulating reactive oxygen species production in human esophageal epithelial cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Food and Chemical Toxicology	6. 最初と最後の頁 295 ~ 301
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.fct.2017.11.022	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 -

〔学会発表〕 計7件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 山崎喜貴, 芦野隆, 川添祐美, 柴肇一, 沼澤聡
2. 発表標題 腹膜炎モデルにおける長鎖分割ポリリン酸の致死率改善効果
3. 学会等名 日本薬学会 第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 服部夏実, 森中遥香, 光本(貝崎)明日香, 沼澤聡
2. 発表標題 非定型抗精神病薬オランザピンによる新たな代謝系副作用発症メカニズムの探索
3. 学会等名 日本薬学会 第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 HATTORI Natsumi KAIZAKI-MITSUMOTO Asuka NUMAZAWA Satoshi
2. 発表標題 Atypical antipsychotic olanzapine induces oxidative stress in the hypothalamus.
3. 学会等名 IUTOX 15th International Congress of Toxicology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 ASHINO Takashi YAMAMOTO Masayuki NUMAZAWA Satoshi
2. 発表標題 Nrf2/Keap1 oxidative stress-responsive system inhibits neointimal hyperplasia response to vascular injury by regulating vascular smooth muscle cell migration and apoptosis
3. 学会等名 IUTOX 15th International Congress of Toxicology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 寺島実華子, 芦野隆, 川添祐美, 柴肇一, 沼澤聡, 真鍋厚史
2. 発表標題 長鎖ポリリン酸のマクロファージ活性化抑制作用とエンドトキシンショックモデルの致死率改善効果
3. 学会等名 第149回日本歯科保存学会2018年度秋季学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 芦野隆, 寺島実華子, 川添祐美, 柴肇一, 真鍋厚史, 沼澤聡
2. 発表標題 無機ポリリン酸によるマクロファージ遊走抑制を介したリポポリサッカライド 誘発致死性ショック保護作用
3. 学会等名 フォーラム2018 衛生薬学・環境トキシコロジー
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 服部夏実, 森中遥香, 光本(貝崎)明日香, 沼澤聡
2. 発表標題 非定型抗精神病薬オランザピンは視床下部において酸化ストレスを誘発する
3. 学会等名 フォーラム2018 衛生薬学・環境トキシコロジー
4. 発表年 2018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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------