

平成 22 年 5 月 18 日現在

研究種目：基盤研究（B）
研究期間：2007～2009
課題番号：19390187
研究課題名（和文）砒素中毒の病態形成の分子機構—法医分子中毒学的解明を目指して—
研究課題名（英文）Molecular mechanism in pathogenesis of arsenic intoxication -toward forensic molecular toxicological clarification -
研究代表者 木村 章彦 (KIMURA AKIHIKO) 和歌山県立医科大学・医学部・准教授
研究者番号：60136611

研究成果の概要（和文）：砒素による腎障害の病態形成における炎症性サイトカイン・IL-6 および女性ホルモン・estrogen の役割についてマウスモデルを用いて解析した。砒素による腎障害では、autophagy を伴う尿細管上皮の細胞死が病態形成に強く関与することを見出した。IL-6 は砒素により誘導される ERK のリン酸化を抑制することで autophagy を減少させ腎障害に対して保護的に機能することを明らかにした。さらに、砒素による腎障害に対する感受性に性差が存在することを見出し、その性差は Estrogen による IL-6/Stat3 signal の抑制によることを明らかにした。

研究成果の概要（英文）：We analyzed pathophysiological roles of inflammatory cytokine, IL-6, and female sex hormone, estrogen, in arsenite-induced renal injury by using mouse models. We found a crucial involvement of autophagic cell death of renal tubular epithelial cells in pathogenesis of arsenite-induced renal injury. We clarified that IL-6 played a protective role in pathogenesis of arsenite-induced renal injury by reduction of autophagy through suppression of ERK phosphorylation. We also found a gender difference in susceptibility to renal toxicity of arsenite, which was caused by an interference of IL-6/Stat3 signaling by estrogen.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	7,000,000	2,100,000	9,100,000
2008 年度	3,200,000	960,000	4,160,000
2009 年度	3,300,000	990,000	4,290,000
年度			
年度			
総計	13,500,000	4,050,000	17,550,000

研究分野：法医学

科研費の分科・細目：社会医学・法医学

キーワード：砒素中毒, IL-6, autophagy, Stat3, ERK, 性差, estrogen, 腎障害

1. 研究開始当初の背景

砒素は、古くから薬としてあるいは毒物として用いられ、現代においても環境や職場に広く存在する。また、最近では抗癌剤としても注目され、人間社会に深く関わっている。これらは時として殺人や自殺の手段として用いられ、法医学実務にも関わりが深い。しかし、強い毒性が古くから認識されているにも関わらず、その毒性発現機構の詳細については未だに不明な点が多く残されていた。

2. 研究の目的

法医学実務における剖検や生体検査において、中毒に関連した事例に遭遇することは稀ではない。それぞれの毒物が惹起する病態に関する知識と定性法、定量法に関するに確かな技術に基づいて正しい診断を行わなければならないのは勿論であるが、その毒性発現の分子機構に関する深い知識は、より正確な診断の基礎となるものであり、毒性発現機構の解明は法医学が一翼を担うべき研究領域と考える。そこで、本研究では科学研究費補助金(基盤研究(C)、平成17~18年度)の補助を受けた研究を更に発展させ、サイトカインや性ホルモンを始めとする生体分子の砒素毒性発現過程における役割について分子生物学的解析を行い、砒素の毒性発現機構を包括的に解明することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 砒素中毒マウスモデル

BALB/c と BALB/c を back ground とする IL-6 遺伝子欠損マウスの8週齢雄に亜ヒ酸ナトリウム(12.5 mg/kg)を皮下投与して、経時的に血液および腎組織を採取した。また、BALB/c マウス8週齢雌雄に同様に亜ヒ酸ナトリウムを投与し、試料を採取した。

(2) 腎障害の評価

経時的に採取した血液から血清を分離し、血清尿素窒素(BUN)および血清クレアチニン(CRE)をFuji DRI-CHEM 5500Vを用いて測定した。また、ホルマリン固定パラフィン包埋腎組織を用いて組織化学的に腎組織障害を評価した。

(3) 腎の砒素含量の定量

腎を発煙硝酸で壊機した後、graphite furnace atomic absorption spectrometry ACF-6800(島津製作所)を用いて定量した。

(4) 半定量 RT-PCR

腎組織よりISOGEN(NIHON GENE)を用いて total RNAを抽出し、逆転写酵素(Prime Script, タカラバイオ)を用いてcDNAを合成した後PCRを行い、アガロースゲルを用いた電気泳動の後デンシトメトリーを行ってベータアクチンに対する相対量を求めた。

(5) Western blotting

腎組織をprotease inhibitorを含むlysis buffer(10 mmol/L PBS (pH 7.4) containing 0.01% Triton X-100, 0.5% sodium deoxycholate, and 0.1%

SDS)中でホモジナイズし、遠心後上清を試料としてSDS-PAGE(10 or 15% gel)を行った後、セミドライブロッターでPVDF膜に転写し、各一次抗体と反応させた。結合抗体の検出はHRP-結合2次抗体を用い、ECLにより行った。

4. 研究成果

(1) 砒素による腎障害の病態形成におけるIL-6の役割

砒素による腎障害はBALB/c(WTタイプ)マウスと比較してIL-6 KOマウスが有意に高度あり(Fig. 1)、砒素による腎障害においてIL-6が保護的に機能することを見出した。

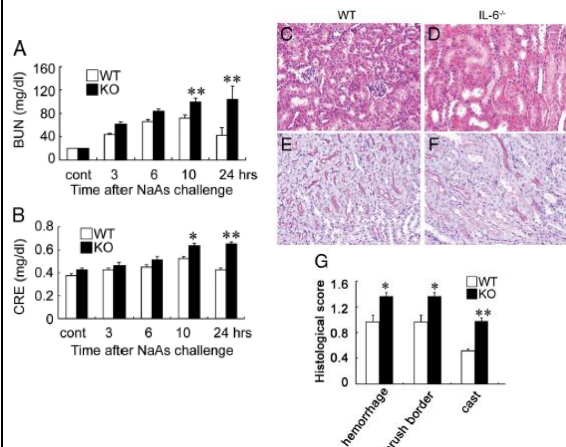


Figure 1. A and B: Determination of serum BUN (A) and serum CRE (B) levels in wild-type (WT) and IL-6^{-/-} mice at the indicated time intervals after NaAs challenge. All values represent means \pm SEM ($n=15$). * $P<0.05$; ** $P<0.01$, WT versus IL-6^{-/-} mice. **C-F:** Histopathological observations of the kidneys from WT (C and E) and IL-6^{-/-} mice (D and F). Representative results from six individual animals are shown here. The specimens were obtained from mice at 10 hours after NaAs challenge and were stained with H&E (C and D) or PAS staining (E and F). In IL-6^{-/-} mice, massive tubular necrosis with cast formation and severe hemorrhages (D), and the disappearance of PAS-positive brush border were observed (F). In contrast, the histopathological changes were less evident in WT mice, compared with IL-6^{-/-} mice (C and E). Original magnification, = 200. **G:** The histopathological score of the kidneys was determined as described in *Materials and Methods*. All values represent mean \pm SEM ($n=15$). * $P<0.05$; ** $P<0.01$, WT versus IL-6^{-/-} mice.

IL-6は砒素投与後速やかに腎で発現が増加し、その後急速に発現は低下する(Fig. 2A and 2B)。砒素により誘導されるIL-6の主要な産

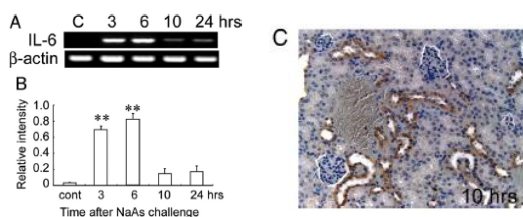


Figure 2. A and B: RT-PCR analysis for IL-6 mRNA expression in the kidneys of wild-type mice at the indicated time intervals after NaAs challenge. Representative results from six independent experiments are shown in A. **B:** The ratio of IL-6 to β -actin was calculated. All values represent means \pm SEM ($n=6$ animals). ** $P<0.01$, NaAs-treated wild-type mice versus control mice. **C:** Immunohistochemical detection of IL-6 protein in the kidneys of wild-type mice at 10 hours after NaAs challenge. Representative results from six individual animals are shown here. At 10 hours after NaAs challenge, IL-6 protein was immunohistochemically detected in most renal tubular cells. Original magnification, $\times 200$.

生細胞は尿細管上皮細胞であることを免疫組織染色で明らかにした(Fig. 2C)。

骨髓キメラマウスを作製することにより、尿細管上皮細胞で産生されるIL-6が腎障害

の軽減に重要であることを明らかにした (Fig.3)。

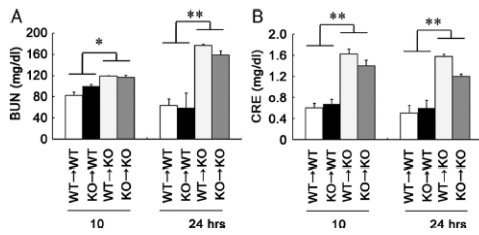


Figure 3. The effects of BM transplantation on NaAs-induced renal injury. Recipient mice were transplanted with BM cells from IL-6^{-/-} or wildtype (WT) donors as described in *Materials and Methods*. BM chimeric mice were injected with NaAs at 60 days after BM transplantation. Serum BUN (A) and serum CRE (B) levels in BM chimeric mice at 10 and 24 hours after NaAs challenge. Each value represents mean \pm SEM ($n = 6$). * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$, WT recipient versus knockout (KO) recipient mice.

砒素による腎障害において、腎からの砒素の排泄は障害の軽重に関わる極めて重要な因子となることが知られている。しかし、IL-6は砒素の排泄に関わるとされるポンプタンパク (MRP1, MRP2)の腎における発現に関与せず、腎の砒素含量に両マウスの系統で差を認めなかった (Fig. 4)。従って、IL-6の保護作用は腎からの砒素の排泄亢進によるものではないことが明らかとなった。

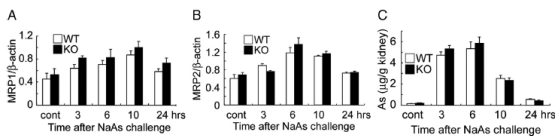


Figure 4. A and B: RT-PCR analysis for gene expression for MRP1 and MRP2 was performed at 3, 6, 10, and 24 hours after NaAs challenge, as described in the *Materials and Methods*. The ratios of MRP1 (A) and MRP2 (B) to β -actin were calculated and are shown here. All values represent means \pm SEM ($n = 6$ animals). C: Intrarenal arsenic contents in wild-type and IL-6^{-/-} mice were determined by atomic absorption spectrometry at the indicated time intervals after NaAs challenge, and the data were expressed as the arsenic amount (μ g)/the kidney weight (g). All values represent means \pm SEM ($n = 6$ animals).

三価の砒素はガン細胞に autophagy を伴う細胞死を誘導するという報告がなされていることから、砒素を投与したマウスの腎組織における autophagy を western blotting と免疫組織染色により解析すると、IL-6 KO マウスでは WT マウスに比べて有意に autophagy が亢進していた (Fig. 5)。砒素は EGFR に結合してリガンドに非依存性に MAPK を活性化して ERK のリン酸化を引き起こすことが知られている。一方、ERK は autophagy を促進する因子として機能することが知られている。さらに、IL-6 によって活性化される STAT3 は EGFR による ERK のリン酸化を抑制するとする報告もあることから、腎における砒素による STAT3 および ERK のリン酸化を WT と IL-6 KO マウスについて検討した。IL-6 KO マウスの腎では、WT に比較して STAT3 のリン酸化が有意に抑制され (Fig. 5B and 5D)、一方 ERK のリン酸化が有意に亢進していた (Fig. 5B and 5E)。このことは、IL-6/Jak/Stat3 シグナルが EGFR/MAPK シグナルを抑制す

ることで砒素による autophag を減少させ保護的に機能している可能性を示唆している。

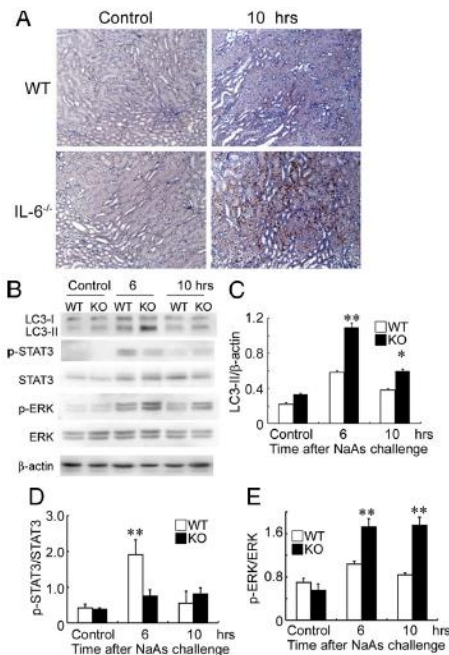


Figure 5. A: Immunohistochemical detection of LC3, a marker of autophagy, in the kidneys of wild-type (WT) and IL-6^{-/-} mice after NaAs challenge. Representative results from six individual animals are shown here. At 10 hours after NaAs challenge, LC3 immunoreactivities were apparently enhanced in renal tubular cells in IL-6^{-/-} mice, compared with wild-type mice. Original magnification, $\times 200$. B: Western blotting analysis of the conversion of LC3-I to LC3-II, p-STAT3, STAT3, p-ERK, ERK, and β -actin in the kidney from WT and IL-6^{-/-} mice at 6 and 10 hours after NaAs challenge. Representative results from six independent experiments are shown here. C-E: LC3-II/ β -actin ratios (C), p-STAT3/STAT3 ratios (D), and p-ERK/ERK ratios (E) obtained by densitometry are shown here. All values represent means \pm SEM ($n = 6$ animals). ** $P < 0.01$; * $P < 0.05$, wild-type versus IL-6^{-/-} mice.

この可能性をより明確にする目的で、マウス腎尿細管上皮細胞株 (mProx24) を用いて、*in vitro* の実験を行った。mProx24 細胞の培地に砒素を添加すると IL-6 の著しい発現が誘導された (Fig.6G and 6H)。この培地にさらに IL-6 に対する中和抗体を添加すると、autophagy は著しく亢進した (Fig.6A-B)。また、抗 IL-6 抗体の添加は mProx24 細胞の生存率を有意に低下させた (Fig. 6C)。さらに、autophagy 阻害剤 3MA の添加は autophagy を抑制するとともに mProx24 細胞の生存率を有意に上昇させた (Fig. 6A-C)。このことは、autophagy が砒素による組織障害における主要な障害機構であることを示している。autophagy に必須な Atg7 のタンパク発現を siRNA により阻害すると mProx24 細胞の生存率が有意に上昇し、砒素による細胞障害における autophagy が障害因子としての機能をさらに支持した (Fig. 6E and 6F)。リソソームプロテアーゼ阻害剤 (E64d と pepstatin A) を用いた解析により、IL-6 は autophagic flux の抑制ではなく autophagy の亢進を誘起することが示された (Fig. 6J and 6K)。

mProx24 細胞を用いて、autophagy と Jak および ERK 活性化との関係をそれぞれの阻害

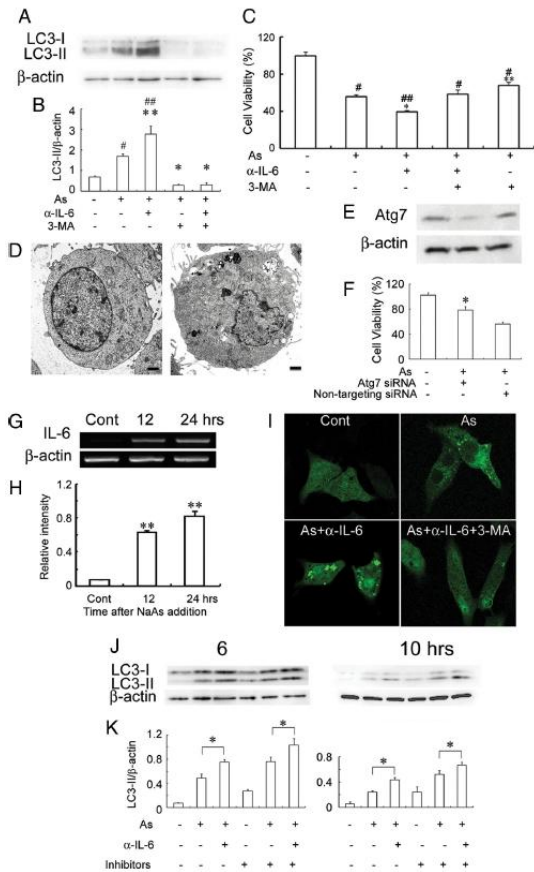


Figure 6 **A** and **B**: Effects of anti-IL-6 pAbs and 3-MA on NaAs-induced conversion of LC3-I to LC3-II in mProx24 cells after 12 hours of culture. Western blotting analyses were performed as described in *Materials and Methods*. Representative results from six independent experiments are shown in **A**. **B**: LC3-II/ β -actin levels were densitometrically determined. All values represent means \pm SEM (six independent experiments). ** $P < 0.01$; * $P < 0.05$, versus mProx24 cells cultured with only NaAs. # $P < 0.01$; ## $P < 0.05$, versus untreated mProx24 cells. **C**: Effects of anti-IL-6 pAbs and 3-MA on the viability of mProx24 cells cultured with NaAs for 12 hours. All values represent means \pm SEM ($n = 16$ wells). ### $P < 0.01$; # $P < 0.05$, versus control. ** $P < 0.01$; * $P < 0.05$, versus cultured with only NaAs. **D**: The ultrastructure of untreated and NaAs-treated mProx24 cells (**left**: untreated; **right**: NaAs-treated). Numerous autophagic vacuoles were detected in NaAs-treated mProx 24 cells. Representative results from three independent experiments is shown here (bars = 1 μ m). **E**: The effects of siRNA treatment on Atg7 expression. mProx24 cells were transfected with Atg7 siRNA or nontargeting control siRNA. Whole-cell lysates were subjected to Western blotting with anti-Atg7 pAbs. **F**: Effects of Atg7 knockdown on viability of mProx24 cell cultured with NaAs for 12 hours. All values represent means \pm SEM ($n = 6$ wells). * $P < 0.05$, versus nontargeting siRNA transfected mProx24 cells. **G** and **H**: RT-PCR analysis for IL-6 gene expression in mProx24 cells cultured in the presence of NaAs. Representative results from six independent experiments are shown in **G**. The ratios of IL-6 to β -actin are calculated and shown in **H**. All values represent means \pm SEM ($n = 6$ independent experiments). ** $P < 0.01$, versus control. **I**: Fluorescence microscopic determination of GFP-LC3 distributions in mProx24 cells treated with NaAs, NaAs_anti-IL-6 pAbs, or NaAs_anti-IL-6 pAbs_3-MA for 12 hours. Representative results from six independent experiments are shown here. **J** and **K**: Effects of E64d and pepstatin A on NaAs-induced conversion of LC3-I to LC3-II in mProx24 cells. NaAs-induced LC3-II formation in mProx24 cells cultured in the presence or absence of E64d and pepstatin A were analyzed as described in *Materials and Methods*. Representative results from six independent experiments are shown in **J**. LC3-II/ β -actin ratios were densitometrically determined and shown in **K**. All values represent means \pm SEM (six independent experiments). * $P < 0.05$.

剤 (AG490とPD98059) およびIL-6中和抗体により解析した。IL-6中和抗体とJakの阻害剤AG490はStat3のリン酸化を抑制し、ERKのリン酸化を亢進して、結果としてautophagyを増加させてmProx24細胞の生存率の低下を引き起こした (Fig. 7)。また、PD98059はERKのリ

ン酸化を抑制し、結果としてautophagyの減少と細胞生存率の上昇をもたらした (Fig. 7)。

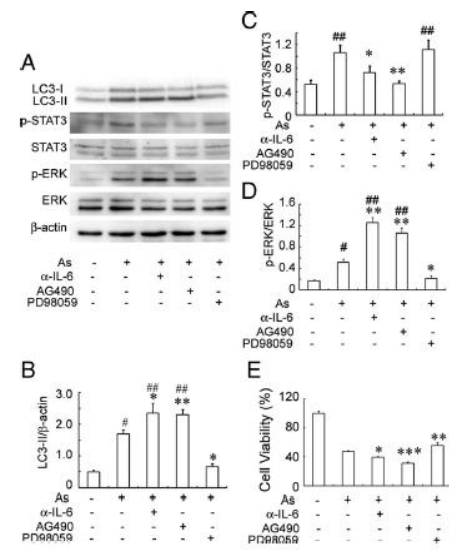


Figure 7 **A**: Effects of anti-IL-6 pAbs, AG490, and PD98059 on NaAs-induced autophagic cell death and the phosphorylation of STAT3 and ERK in mProx24 cells. Western blotting analyses were performed as described in *Materials and Methods*. Western blotting analysis using anti- β -actin Ab confirmed that an equal amount of protein was loaded onto each lane. Representative results from six independent experiments are shown in **A**. LC3-II/ β -actin ratios (**B**), p-STAT3/STAT3 ratios (**C**), and p-ERK/ERK ratios (**D**) were densitometrically determined and are shown here. All values represent means \pm SEM (six independent experiments). ** $P < 0.01$; * $P < 0.05$, versus mProx24 cells cultured with only NaAs. # $P < 0.01$; ## $P < 0.05$, versus untreated mProx24 cells. **E**: Effects of anti-IL-6 pAbs, AG490, and PD98059 on the viability of mProx24 cells cultured with NaAs for 12 hours. All values represent means \pm SEM ($n = 16$ wells). *** $P < 0.005$; ** $P < 0.01$; * $P < 0.05$, versus cultured with only NaAs.

以上の結果から、砒素による腎障害においてIL-6はStat3の活性化によりERKのリン酸化を抑制し、尿細管上皮細胞のautophagyを抑えて保護的に作用することが明らかとなった (Fig.8)。

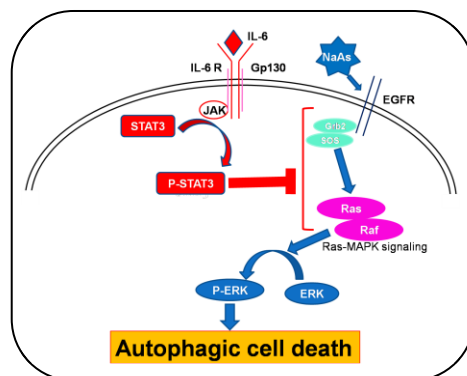


Figure 8. The hypothetical mechanism of protection of renal tissue by IL-6/Jak/Stat3 signaling in NaAs-induced renal injury.

これらの結果を踏まえて、砒素を投与したマウスの投与1時間後にIL-6を投与すると、腎におけるERKのリン酸化が著明に抑制され、autophagyが減少して腎障害が有意に軽減された。従って、砒素中毒における腎障害に対してIL-6の投与が治療効果を示す可能性が示された (Fig. 9)。

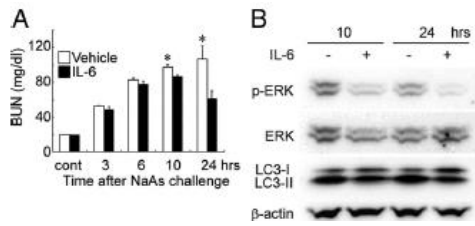


Figure 9. Effects of exogenous IL-6 on renal injury in NaAs-treated wild-type mice. **A:** Determination of serum BUN levels in wild-type mice treated with IL-6 at 1 hour after NaAs challenge. All values represent means \pm SEM ($n = 6$). $*P < 0.05$, IL-6 versus vehicle. **B:** The effects of IL-6 treatment on Erk, LC3-I, and LC3-II. Proteins were extracted from the kidney of vehicle- or IL-6-treated mice at 10 and 24 hours after NaAs challenge and were subjected to Western blotting analysis of p-ERK, ERK, LC3-I, LC3-II, and β -actin. Representative results from six independent experiments are shown here.

(2) 砒素による腎障害の性差の分子機構
本研究の研究過程において、砒素による腎障害に対して、雌マウスは雄マウスと比較して明らかに高い感受性を示すことを見出した (Fig. 10)。

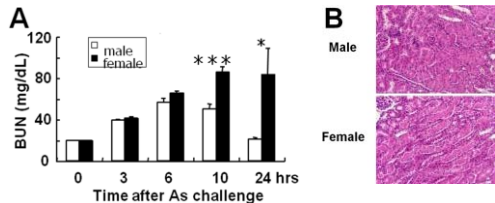


Figure 10. A: Determination of serum BUN level in male and female mice at the indicated time intervals after NaAs challenge. All values represent means \pm SEM ($n = 15$). $*P < 0.05$; $***P < 0.005$, male versus female mice. **B:** Histopathological observations of the kidneys from male and female mice. Representative results from six individual animals are shown here. The specimens were obtained from mice at 10 hours after NaAs challenge and were stained with H&E. In female mice, massive tubular necrosis with cast formation and severe hemorrhages. Original magnification, = 200.

この砒素に対する感受性の性差の分子機構を明らかにするため、性差の要因について検討した。まずestrogenの影響について卵巣切除マウスを作製して解析すると、対照の未処置雌マウスに比べて明らかに腎障害は軽減し、BUNの値の経時変化は雄マウスと類似のパターンを示した (Fig. 11A)。一方、androgen受容体の阻害剤であるflutamideは有意な影響を示さなかった (Fig. 11B)。このことから砒素に対する感受性の性差は、estrogenの作用によることが明らかとなった。

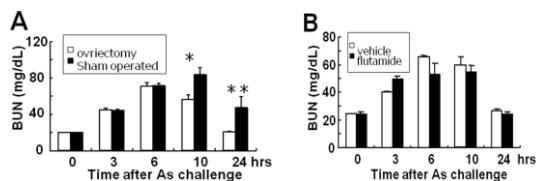


Figure 11. Effects of ovariectomy (A) and androgen receptor antagonist, flutamide, (B) on NaAs-induced renal injury. $*P < 0.05$, ovariectomized versus sham operated mice.

IL-6 KOマウスにおいては砒素投与により腎尿細管上皮細胞により高度なautophagyが認められたことから、雌雄のマウスの腎における砒素によるautophagyをwestern blottingにより解析すると、雌マウスでより高度に

autophagyが誘導されていることが示され (Fig. 12)、雌マウスにより高度な腎障害はIL-6 KOマウスと同様にautophagyの増加が関与していると考えられる。

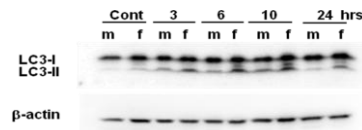


Figure 12. Western blotting analysis of the conversion of LC3-I to LC3-II and β -actin in the kidney from male (m) and female (f) mice at indicated time points after NaAs challenge. Representative results from six independent experiments are shown here.

同様に雌雄マウスについて砒素により誘導される腎におけるERKのリン酸化をwestern blottingで解析すると、雌マウスにおけるautophagyの増加とよく一致して雌マウスで雄マウスに比べてより高度なERKのリン酸化が認められた (Fig. 13)。

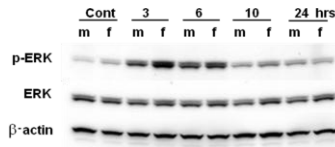


Figure 13. Western blotting analysis of ERK phosphorylation in the kidney from male (m) and female (f) mice at indicated time points after NaAs challenge. Representative results from six independent experiments are shown here.

以上の結果はestrogen/estrogen receptorとJak/Stat3 signalのcrosstalkがERKのリン酸化に関与している可能性を強く示唆したので、雌雄マウスの腎におけるStat3のリン酸化およびStat3の内因性阻害剤Socs3の発現を解析した。Figure 14に示すように雌マウスの腎において砒素投与後6時間以降でStat3のリン酸化が雄マウスに比較して有意に低下していた。また、雌マウスでは砒素投与後3時間にSocs3の発現が一過性に増強することを見出した。

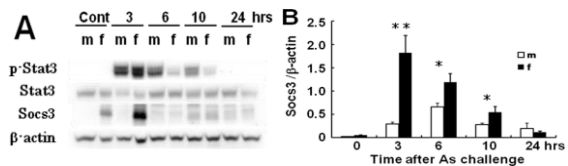


Figure 14. Western blotting analysis of Stat3 phosphorylation and Socs3 expression in the kidney from male (m) and female (f) mice at indicated time points after NaAs challenge. Representative results from six independent experiments are shown here (A). Real time PCR analysis for gene expression of Socs3 at indicated time points after NaAs challenge. The ratio of Socs3 to β -actin was shown here. All values represent mean \pm SEM ($n = 15$). $*P < 0.05$; $**P < 0.01$, male versus female mice.

このことは、estrogen/estrogen receptorのsignalがSocs3の発現増強を介してStat3の活性化を抑制し、ERKのリン酸化を増強することで、autophagyを亢進し結果として腎障害の増悪を引き起こすことを示唆する。

そこで、IL-6/Jak2/Stat3の系を欠損するIL-6KOマウスにおける砒素に対する感受性の性差をBUNを指標として検討すると、IL-6KOマウスでは腎障害に性差は認められなかった

(Fig. 15A)。さらに、autophagyおよびERKのリン酸化に有意な差を示さなかった(Fig. 15B)。したがって、砒素による腎障害の性差はIL-6/Jak/stat3 と estrogen/estrogen receptorのsignal crosstalkによって引き起こされることが明らかとなった。

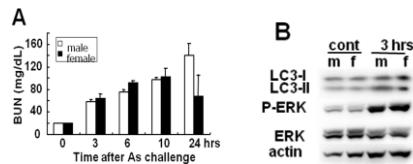


Fig.15.A: Determination of serum BUN (A) level in male and female IL-6 KO mice at the indicated time intervals after NaAs challenge. B: Western blotting analysis of the conversion of LC3-I to LC3-II, p-ERK, ERK, and β -actin in the kidney from male and female IL-6 KO mice at 3 hours after NaAs challenge. Representative results from six independent experiments are shown here.

以上、砒素による腎障害における IL-6 と estrogen の役割を明らかにすることが出来た。IL-6 の砒素による腎障害における保護的役割は、砒素を用いる癌治療において副作用の軽減に貢献できる可能性を持つ、また、法医学の実務においては、砒素に対する感受性の性差を考慮して法医診断を行う必要があることを明らかにした。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 4 件)

- ① Kimura A, Ishida Y, Wada T, Hisaoka T, Morikawa Y, Sugaya T, Mukaida N, Kondo T. The absence of interleukin-6 enhanced arsenite-induced renal injury by promoting autophagy of tubular epithelial cells with aberrant extracellular signal-regulated kinase activation. *Am J Pathol*. 査読有 2010 ;176(1):40-50.
- ② Ishibe T, Kimura A, Ishida Y, Takayasu T, Hayashi T, Tsuneyama K, Matsushima K, Sakata I, Mukaida N, Kondo T. Reduced acetaminophen-induced liver injury in mice by genetic disruption of IL-1 receptor antagonist. *Lab Invest*. 査読有 2009; 89(1):68-79.
- ③ Hayashi T, Ishida Y, Kimura A, Iwakura Y, Mukaida N, Kondo T. IFN-gamma protects cerulein-induced acute pancreatitis by repressing NF-kappa B activation. *J Immunol*. 査読有 2007; 178(11):7385-94.
- ④ Ishida Y, Kimura A, Kondo T, Hayashi T, Ueno M, Takakura N, Matsushima K, Mukaida N. Essential roles of the CC chemokine ligand 3-CC chemokine receptor 5 axis in bleomycin-induced pulmonary fibrosis through regulation of macrophage and fibrocyte infiltration. *Am J Pathol*. 査

読有 2007; 170(3):843-54.

[学会発表] (計 6 件)

- ① Kimura A, Ishida Y, Mukaida N, Kondo T. L-6-Jak-Stat signaling is crucially involved in sodium arsenite-induced renal injury. FEBS-Special Meeting 2010 - Jak-Stat Signalling: from Basics to Disease, Vienna, 2010.2.10-13
- ② 木村章彦, 石田裕子, 向田直史, 近藤稔和. マウス急性砒素腎障害モデルにおける薬剤による腎障害における autophagy の役割 - 2つのモデルにおける対照的な役割 -. 第 8 2 回日本生化学会大会, 神戸, 2009.10.21-24
- ③ 木村章彦. 砒素および cisplatin による腎障害の病態形成における autophagy の相反する役割. 第 4 回糖尿病と高血圧を考える会「研究会「話題提供」, 和歌山, 2009. 8. 22
- ④ Kimura A, Ishida Y, Kondo T. IL-6 plays a protective role in arsenite-induced renal injury. The 7th International Symposium on Advances in Legal Medicine (ISALM), Osaka, 2008.9.1-5
- ⑤ Kimura A, Ishida Y, Mukaida N, Kondo T. The absence IL6/STAT3 signals enhanced arsenite-induced renal injury by promoting autophagy of tubular epithelial cells with aberrant EPK activation. 7th joint Conference of the International Cytokine Society and the International Society for Interferon and Cytokine Research, Montreal, 2008.10.12-16
- ⑥ 木村章彦, 石田裕子, 野坂みずほ, 近藤稔和. マウス急性砒素腎障害モデルにおける IL-6 の役割解析. 第 92 次日本法医学学会総会, 長崎, 2008.4.23-25

6. 研究組織

(1) 研究代表者

木村 章彦 (KIMURA AKIHIKO)
和歌山県立医科大学・医学部・准教授
研究者番号: 60136611

(2) 研究分担者

近藤 稔和 (KONDO TOSHIKAZU)
和歌山県立医科大学・医学部・教授
研究者番号: 70251923
石田 裕子 (ISHIDA YUKO)
和歌山県立医科大学・医学部・講師
研究者番号: 10364077

(3) 研究協力者

向田 直史 (MUKAIDA NAOFUMI)
金沢大学・がん研究所・教授
研究者番号: 30182067