

令和 6 年 6 月 1 日現在

機関番号：14101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19H03885

研究課題名(和文) 認知症における血中エクソソーム内包酸化損傷タンパク質の変動解析とリスク診断

研究課題名(英文) Analysis of oxidatively damaged proteins in blood including exosomes in dementia and risk assessment for dementia

研究代表者

及川 伸二(Oikawa, Shinji)

三重大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：10277006

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：現在、認知症患者が急速に増加していることから、認知症を早期に発見するバイオマーカーの開発が急がれている。本研究の目的は、患者数の多いアルツハイマー型認知症を早期に診断できる血液バイオマーカーの探索を行うことである。蛍光標識二次元ディファレンスゲル電気泳動法(2D-DIGE法)によるタンパク質の発現量解析と2D-Oxyblot法による酸化損傷タンパク質の解析を行った。その結果、患者群で発現量が減少していたタンパク質は7個、増加は5個であった。また、患者群で2倍以上有意に変動した酸化損傷タンパク質4つを同定した。これらのタンパク質は、早期診断血液バイオマーカーになる可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

最近承認されたアミロイド抗体薬の治療効果を最大限に発揮するためには、アルツハイマー病の早期発見が必要である。本研究において、アルツハイマー病の早期に発現量が変動していた4つのタンパク質については、神経心理テストの記憶の項目に相関することが認められた。さらに、バイオマーカーとして健診に用いるための検出感度を検討した結果、ひとつのタンパク質がアルツハイマー病の早期発見バイオマーカーとして機能する可能性が示された。本研究において、一般健診で早期アルツハイマー病をスクリーニング出来る可能性のある候補タンパク質を同定したことは、認知症の治療や介護にかかる社会的費用の抑制に大きく貢献する。

研究成果の概要(英文)：Currently, the number of patients with dementia is increasing rapidly. Thus, there is an urgent need to develop biomarkers for the early detection of dementia. In this study, we investigated blood biomarkers that can diagnose Alzheimer's disease at an early stage. Protein expression levels and specific oxidation levels of oxidatively damaged proteins were analyzed using fluorescence-labelled two-dimensional difference gel electrophoresis (2D-DIGE method) and 2D-Oxyblot method, respectively. Seven proteins with decreased expression and five proteins with increased expression were detected in the patient group compared to the control group. In addition, four oxidative damage proteins were identified that were more than twofold increase in the patient group compared to the control group. The results of this study suggest that these proteins may be potential blood biomarkers for early diagnosis.

研究分野：予防医学

キーワード：アルツハイマー病 血液バイオマーカー プロテオミクス 酸化損傷タンパク質

## 1. 研究開始当初の背景

認知症は、超高齢社会となった日本において増加し続けており、2025年には高齢者の5人に1人が認知症になると推計されている。また、認知症の治療や介護にかかる社会的コストは年々増加し、さらに認知症患者の介護のための介護離職も大きな社会問題となっている。アルツハイマー病は、日本の認知症患者の6~8割を占め、記憶や認知機能および思考能力を不可逆的に障害する進行性の難治性疾患のため、患者のみならず家族の生活の質(QOL)を著しく悪化させる。しかし、アルツハイマー病は記憶障害や認知障害が進行して生活に支障をきたすようになってから初めて臨床診断がなされ治療が行われるのが実情で、根治的治療法も未だ確立されていない。アルツハイマー病の発症機構としてアミロイド やタウタンパク質の蓄積や酸化ストレスの関与が示されているが、未だその全容は解明されていない。

現在、認知症患者が急速に増加していることから、認知症を早期に発見するバイオマーカーの開発が急がれている。アルツハイマー病では、その病態に重要な役割を果たしているアミロイド (A )やタウタンパク質のPET イメージング技術が急速に進歩しており、早期診断も現実的なものとなってきた。同時に、A やリン酸化タウなどの脳脊髄液バイオマーカーの有用性も指摘されている。しかし、これらのバイオマーカーは、費用や侵襲性などの問題から認知症のハイリスク群以外で未発症者を広くスクリーニングする用途には適さない。最近、血液中の微量リン酸化タウタンパク質の検出法やアルツハイマー病高精度 A 血漿バイオマーカーなど侵襲性の低い方法に注目が集まっている。我々も軽度アルツハイマー病患者における血漿バイオマーカーを報告した(Kitamura Y, et al, *Neurol Res*, 39:231-238, 2017)。しかし、これらのバイオマーカーについても精度や病態との相関性などの問題点から広く一般化されてはいない。

近年、アルツハイマー病の新しい治療薬として、アミロイド に対する抗体という新たなメカニズムを持った抗体医薬が開発された。これらの抗体医薬は、アルツハイマー病による軽度認知障害の進行抑制の効能・効果で厚生労働省により薬事承認された医薬品もある。これらは早期に投与することでアルツハイマー病の進行を遅らせ、認知機能の低下を緩やかにすることが期待されることから、アミロイド抗体薬の治療効果を最大限に発揮するためには、アルツハイマー病の早期発見バイオマーカーの存在が必須である。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、認知症患者、特にアルツハイマー病の早期診断バイオマーカーの開発とリスク診断法の確立である。本研究では、健診などで採取可能な血液量で、エクソソーム含有血漿中のタンパク質の変動解析と同時に酸化損傷されたタンパク質にも焦点を当てて解析を行う。多くの認知症患者は、家族や本人が疾患に気づかず外来を受診しないことから、高齢者に広く応用できる早期診断ツールの開発が急務である。また、アルツハイマー病の発症機構も不明なことから、発症機構における酸化ストレスの役割とそれに関わる分子の探索も行う。さらに、最近アルツハイマー病の治療薬の開発も進んでいるが、我々は早期に蓄積が認められ原因候補と考えられている -アミロイドの凝集抑制抗酸化物質にも注目し、その有効性と安全性についての検討も行った。

### 3. 研究の方法

#### 3-1. 血液の採取と血漿の分離

本研究では、三重大学医学部附属病院などを受診した患者のうち、アルツハイマー病の早期患者 10 名を対象とした。コントロールは、認知機能検査で正常者 10 名とした。患者から血液を採取し、各血液成分を遠心分離などで分離後、-80 で保存した。本実験では、その中でエクソソーム含有血漿成分を用いた。

#### 3-2. タンパク質の定量解析

本研究ではプロテオミクスを用いたタンパク質の定量解析法として、蛍光標識二次元ディファレンスゲル電気泳動法(2D-DIGE法)を用いた。2D-DIGE法は、2色の蛍光色素で標識したサンプルと内部標準を同一のゲルで二次元展開を行うことにより、各内部標準を指標にゲル間でのマッチングや各タンパク質の発現量を正確に定量することができる。早期アルツハイマー病患者及びコントロールの血漿から、アルブミンや免疫グロブリンなどの血漿中に高濃度に含まれているタンパク質をアフィニティ除去カラムを用いて除去した。その後、さらにタンパク質を精製・濃縮し解析用サンプルとした。それら 20 サンプルを Cy3 と Cy5 のいずれかの蛍光色素で 10 サンプルずつ標識した。同時に、20 サンプルを等量ずつ混合した後、蛍光色素 Cy2 で標識し、内部標準とした。Cy3、Cy5 で標識した両群 1 サンプルずつと内部標準を 1 枚のゲルサンプルとして混合し、まずドライストリップを用いて個々のタンパク質が持つ等電点によって分離(一次元電気泳動)し、その後アクリルアミドゲルを用いてタンパク質の分子量によって分離(二次元電気泳動)を行い、血漿中のタンパク質を各スポットとして分離した。各ゲルイメージを画像解析装置 Typhoon FLA9500 で取得後、統計解析ソフト DeCyder を用いて内部標準を基準に各スポットのゲル間のマッチングを行い、各スポットの発現量変化を定量解析した。

#### 3-3. タンパク質の同定

コントロールと比較して疾患群において変動が見られたスポットについては、新たに二次元電気泳動後 CBB 染色によって得られた各スポットをゲルから切り出し、トリプシン処理によるゲル内消化を行い、マトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間型タンデム質量分析装置 MALDI-TOF/TOF-MS とデータベースを用いてタンパク質の同定を行った(ペプチドマスフィンガープリンティング法)。

#### 3-4. 酸化損傷タンパク質の解析・同定

タンパク質の酸化損傷の指標のひとつであるカルボニル化は不可逆的な損傷で、タンパク質の機能を低下させる。我々は、酸化損傷タンパク質(カルボニル化タンパク質)を解析するため、血漿から精製・濃縮したタンパク質を一次元電気泳動後、ヒドラジン試薬(2,4-ジニトロフェニルヒドラジン(DNPH))によってカルボニル基を誘導体(2,4-ジニトロフェニルヒドラゾン(DNP))化した。その後、二次元電気泳動を行い個々のタンパク質を PVDF 膜に転写し、カルボニル基に結合した DNP に特異的な抗体を用いて、ウエスタンブロット法にて検出した(2D-0xyblot法)。各タンパク質について発現量で補正した後、カルボニル化量の増減が認められたスポットについては、ペプチドマスフィンガープリンティング法にてタンパク質の同定を行った。

### 4. 研究成果

#### 4-1. アルツハイマー病患者血漿中のタンパク質発現量の変化

アルツハイマー病による認知障害が軽度の患者(平均年齢 69.5 歳、男女比:男性 2/女性 8)とコントロール(平均年齢 61.4 歳、男女比:男性 2/女性 8)のエクソソーム含有血漿中のタンパク質の変動を 2D-DIGE 法にて解析した結果を図 1 に示した。このゲルでは発現量がコントロールと比較して減少しているスポットは緑色、増加しているスポットは赤色、発現量が変わらないスポットは黄色で表示されている。このようなゲルイメージを全サンプル分作成し、内部標準を用いてスポット間のマッチングを行うと共に発現量を解析した。その結果、コントロール群と比較して発現量が有意 ( $p < 0.05$ ) に変動し、かつペプチドマスフィンガープリンティング法にてタンパク質の同定が可能なスポットが 20 個検出できた(図 1 印)。その中で、疾患群で発現量が減少したスポットは 11 個、増加したスポットは 9 個であった。変動したタンパク質は、第 12 凝固因子、アポリポタンパク A-4、トランスサイレチン、フィブリノーゲン鎖、C1 インヒビター、ゲルソリン、ヘモペキシン、トランスフェリン、コンプリメントファクター 1、コンプリメント C3、フィブリノーゲン鎖、フィブリノーゲン鎖であった。第 12 凝固因子の役割は長年謎に包まれていたが、内因系凝固経路やキニン-カリクレイン系を活性化することが明らかになっている。アポリポタンパク A-4 は、血漿中でカイロミクロンを構成する主要なタンパク質成分で、代謝に密接に関与しており、抗酸化および抗炎症特性を示すことが報告されている。トランスサイレチンは血漿タンパク質のひとつで、アルツハイマー病、うつ病、鉛中毒などの中枢神経系の疾患や眼のビタミン A の代謝動態にトランスサイレチン代謝が重要な役割を及ぼしていると考えられている。フィブリノーゲンは、トロンビンにより切断されフィブリンとなる血栓の構成成分である。C1 インヒビターは、補体因子の 1 つで C1 を抑制する。また凝固線溶系やキニン系に作用しそれらの活性化を抑制する。ゲルソリンは、アクチン調整タンパク質である。ヘモペキシンは、血漿中に遊離しているヘムに高い親和性を持ち、ヘムを回収するタンパク質である。トランスフェリンは、鉄の貯蔵や輸送に関するタンパク質で、アミロイドの凝集に関与していることが知られている。コンプリメントファクター 1 は、補体制御タンパク質で、オプソニン化に関与する C3b や膜侵襲複合体の形成に関与する C4b を不活化し、すべての補体経路を阻害する。コンプリメント C3 はアルツハイマー病患者の血漿で変動が認められたと

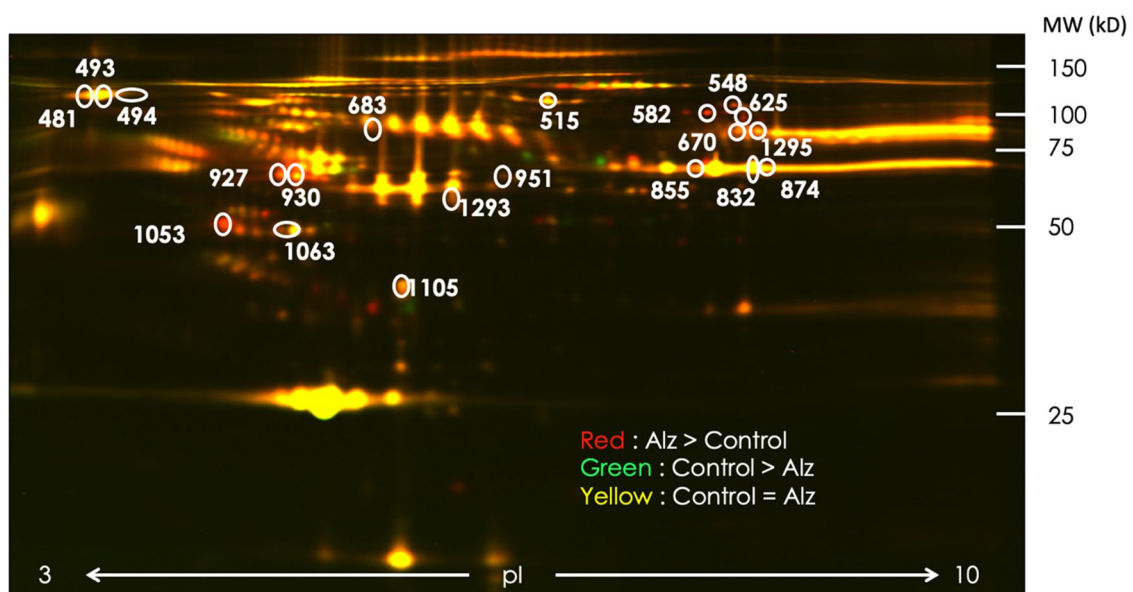


図1. 血漿中タンパク質の変動

の報告がある。フィブリノーゲン鎖は、凝固因子でアルツハイマー病患者の脳脊髄液中でその前駆物質が変動するとの報告がある。また、フィブリノーゲンの変動はニューロンの機能不全に寄与しているとの報告もあり、アミロイドとの相互作用やニューロンの機能不全に関与することで認知機能の低下に関与していることが考えられる。

#### 4-2. アルツハイマー病患者血漿中の酸化損傷（カルボニル化）タンパク質の解析

アルツハイマー病による認知障害が軽度の患者3名とコントロール3名のエクソソーム含有血漿中の酸化損傷タンパク質の変動を2D-0xyblot法にて解析した結果を図2に示した。コントロール群と比較して疾患群で2倍以上有意に酸化損傷を受けているスポットを検出し、その中の6個についてはタンパク質を同定した（図2印）。そのうち、同一のタンパク質が2つあった。これらの酸化損傷タンパク質については、(4-1)で行ったタンパク質発現量の結果で補正後、酸化損傷度を算出した（酸化損傷度=カルボニル化タンパク質相対量/タンパク質発現相対量）。有意に酸化損傷を受けていたタンパク質は、アンチトロンビンIII、コンプリメントC3、コンプリメントC9、コンプリメント因子Bであった。特に、血液凝固阻害因子のアンチトロンビンIIIは、コントロール群と比べ酸化損傷度が10倍以上であった。その他は補体因子であり、古典経路などに関与するコンプリメントC3、膜侵襲複合体を形成するコンプリメントC9、副経路に関与するコンプリメント因子Bが酸化損傷を受けていた。補体成分は、血漿中でかなり多くを占め、その中でもコンプリメントC3が最も多い。酸化損傷度に10倍以上差があったアンチトロン

ビンIIIを含め、これらのタンパク質がアルツハイマー病の早期から酸化損傷を受けていることが明らかとなったことから、バイオマーカーとしての可能性やアルツハイマー病発症に関与する可能性が示唆されるが、今後のさらなる研究が必要である。

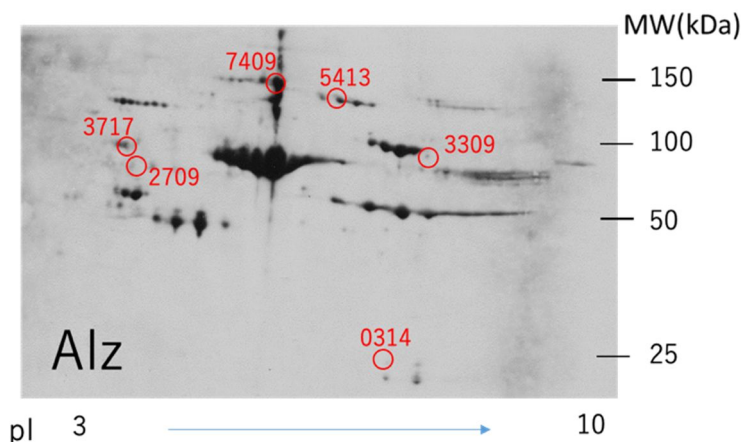


図2. カルボニル化タンパク質の検出

#### 4-3. リスク診断法の確立

本研究において、アルツハイマー病の早期において、発現量が変動しているタンパク質を12個、酸化損傷を受けているタンパク質を4個特定した。このうち5つのタンパク質についてはアルツハイマー病の進行と相関が認められ、その中の4つは神経心理テストの記憶の項目に相関することが認められた。さらに、バイオマーカーとして健診に用いるためには簡易な方法での有効性が求められることから、この4つのタンパク質について、各タンパク質の抗体を用いてウェスタンブロット法により検出感度を検討した結果、ひとつのタンパク質がアルツハイマー病の早期発見バイオマーカーとして有用である可能性が示された。さらに、早期のリスク診断法が開発されれば、アルツハイマー病の初期に蓄積が認められ、その原因候補と考えられている -アミロイドに対する凝集抑制抗酸化物質利用も可能になることから、その有効性と安全性についても検討を行っている。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 11件）

1. 著者名 Mori Y, Kobayashi H, Fujita Y, Yatagawa M, Kato S, Kawanishi S, Murata M, Oikawa S.	4. 巻 873
2. 論文標題 Mechanism of reactive oxygen species generation and oxidative DNA damage induced by acrylohydroxamic acid, a putative metabolite of acrylamide.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Mutat Res	6. 最初と最後の頁 503420
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.mrgentox.2021.503420.	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 Kitamura Yuki, Mise Nathan, Mori Yurie, Suzuki Yuka, Ohashi Tomoki, Tada-Oikawa Saeko, Tokisu Masaki, Zong Cai, Oikawa Shinji, Ichihara Sahoko	4. 巻 10
2. 論文標題 Proteomic identification of the proteins related to cigarette smoke-induced cardiac hypertrophy in spontaneously hypertensive rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 10(1):18825
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-020-75429-3	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 Mori Yurie, Oikawa Shinji, Kurimoto Shota, Kitamura Yuki, Tada-Oikawa Saeko, Kobayashi Hatasu, Yamashita Tetsumori, Murata Mariko	4. 巻 67
2. 論文標題 Proteomic analysis of the monkey hippocampus for elucidating ischemic resistance	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition	6. 最初と最後の頁 167 ~ 173
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3164/jcbrn.19-78	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 Zhang Xiao, Morikawa Kota, Mori Yurie, Zong Cai, Zhang Lingyi, Garner Edwin, Huang Chinyen, Wu Wenting, Chang Jie, Nagashima Daichi, Sakurai Toshihiro, Ichihara Sahoko, Oikawa Shinji, Ichihara Gaku	4. 巻 94
2. 論文標題 Proteomic analysis of liver proteins of mice exposed to 1,2-dichloropropane	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Archives of Toxicology	6. 最初と最後の頁 2691 ~ 2705
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00204-020-02785-4	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 Kobayashi Hatasu, Murata Mariko, Kawanishi Shosuke, Oikawa Shinji	4. 巻 21
2. 論文標題 Polyphenols with Anti-Amyloid Aggregation Show Potential Risk of Toxicity Via Pro-Oxidant Properties	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 3561 ~ 3561
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21103561	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 Mori Yurie, Kato Shinya, Fujisawa Yutaka, Ohnishi Shiho, Hiraku Yusuke, Kawanishi Shosuke, Murata Mariko, Oikawa Shinji	4. 巻 53
2. 論文標題 Mechanisms of DNA damage induced by morin, an inhibitor of amyloid -peptide aggregation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Free Radical Research	6. 最初と最後の頁 115-123
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/10715762.2018.1562179	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 Nagashima D, Zhang L, Kitamura Y, Ichihara S, Watanabe E, Zong C, Yamano Y, Sakurai T, Oikawa S, Ichihara G.	4. 巻 93
2. 論文標題 Proteomic analysis of hippocampal proteins in acrylamide-exposed Wistar rats.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Arch Toxicol	6. 最初と最後の頁 1993-2006
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00204-019-02484-9	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40件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 小林 果, 岩佐 良, 森 有利絵, 加藤 信哉, 村田 真理子, 川西 正祐, 及川 伸二
2. 発表標題 天然アントラキノン類purpurinによる酸化的DNA損傷
3. 学会等名 第74回日本酸化ストレス学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Motohiko Okano, Ning Ma, Shinji Oikawa, Isao Tawara, Mariko Murata.
2. 発表標題 Taurine induces autophagy and apoptosis in human nasopharyngeal carcinoma cells in nude mouse xenograft model.
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小林果、森有利絵、谷田川みなみ、藤田快男、加藤信哉、川西正祐、村田真理子、及川伸二、
2. 発表標題 アクリルアミド代謝物アクリロヒドロキサム酸による酸化的DNA損傷機構
3. 学会等名 日本環境変異原ゲノム学会 (JEMS) 第50回記念大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 谷田川みなみ、森有利絵、小林果、藤田快男、加藤信哉、川西正祐、村田真理子、及川伸二
2. 発表標題 アクリルアミド発がん機構における酸化ストレスの役割の解明
3. 学会等名 日本酸化ストレス学会東海支部第10回記念学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岡野 元彦、何 峰、有馬 寧、小林 果、及川 伸二、西村 廣明、俵 功、村田 真理子
2. 発表標題 上咽頭癌細胞のオートファジー及びアポトーシス関連分子発現に対するタウリンの影響
3. 学会等名 第92回日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2022年



1. 発表者名 平生祐一郎、小林果、加藤信哉、村田真理子、及川伸二
2. 発表標題 アミロイド 凝集阻害剤Myricetinによる酸化的DNA損傷機構
3. 学会等名 第92回日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小林 果, 森 有利絵, 加藤 信哉, 藤澤 豊, 大西 志保, 川西 正祐, 村田 真理子, 及川 伸二
2. 発表標題 MorinとDatiscetinによる酸化的DNA損傷
3. 学会等名 第73回日本酸化ストレス学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小林 果, 森 有利絵, 加藤 信哉, 八木 駿斗, 川西 正祐, 村田 真理子, 及川 伸二.
2. 発表標題 アミロイド 凝集阻害剤MorinおよびDatiscetinのDNA損傷能.
3. 学会等名 日本環境変異原学会第49回大会.
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 八木 駿斗, 小林 果, 森 有利絵, 加藤 信哉, 川西 正祐, 村田 真理子, 及川 伸二.
2. 発表標題 アミロイド 凝集阻害剤MorinおよびDatiscetinのDNA損傷能を指標とした安全性評価
3. 学会等名 日本酸化ストレス学会東海支部第9回学術集会,
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 森 有利絵, 谷田川 みなみ, 藤田 快男, 加藤 信哉, 小林 果, 川西 正祐, 村田 真理子, 及川 伸二.
2. 発表標題 アクリルアミド代謝産物による塩基配列特異的DNA損傷機構.
3. 学会等名 第91回日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 森有利絵、本城貴志、北村祐貴、山嶋哲盛、村田真理子、及川伸二
2. 発表標題 軽度認知障害段階におけるアルツハイマー型認知症の早期診断バイオマーカーの探索
3. 学会等名 第42回日本基礎老化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森有利絵、加藤信哉、藤澤豊、大西志保、小林果、川西正祐、村田真理子、及川伸二
2. 発表標題 Cu(II)存在下におけるMorinによる酸化的DNA損傷機構
3. 学会等名 第72回日本酸化ストレス学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森有利絵、加藤信哉、藤澤豊、大西志保、小林果、川西正祐、村田真理子、及川伸二
2. 発表標題 アミロイド 凝集阻害剤Morinにより誘導されるDNA損傷機構の解明
3. 学会等名 日本衛生学会 若手研究者 夏の集い2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山路隆斗、森有利絵、森咲子、徳井麻綸佳、谷田川みなみ、小林果、山嶋哲盛、村田真理子、及川伸二
2. 発表標題 アルツハイマー型認知症への進展を予測する血漿バイオマーカーの探索
3. 学会等名 日本酸化ストレス学会東海支部 第8回学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田中彩華、森有利絵、江藤瑞、藤田快男、加藤信哉、小林果、川西正祐、村田真理子、及川伸二
2. 発表標題 アクリルアミドの代謝産物による酸化的DNA損傷
3. 学会等名 日本酸化ストレス学会東海支部 第8回学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 森有利絵、加藤信哉、藤澤豊、大西志保、小林果、川西正祐、村田真理子、及川伸二
2. 発表標題 アミロイド 凝集阻害剤Morinにより誘導される酸化的DNA損傷機構
3. 学会等名 第19回分子予防環境医学研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 森有利絵、田中彩華、江藤瑞、藤田快男、加藤信哉、小林果、川西正祐、村田真理子、及川伸二
2. 発表標題 発がん性アクリルアミド による酸化的DNA損傷機構
3. 学会等名 第90回日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yurie Mori, Shinya Kato, Yutaka Fujisawa, Kazuaki Kawai, Shiho Ohnishi, Hatasu Kobayashi, Shosuke Kawanishi, Mariko Murata, Shinji Oikawa
2. 発表標題 Mechanisms of oxidative DNA damage induced by morin
3. 学会等名 9th Meeting of SFRR (A+J) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yurie Mori, Shinya Kato, Yutaka Fujisawa, Shiho Ohnishi, Hatasu Kobayashi, Shosuke Kawanishi, Mariko Murata, Shinji Oikawa
2. 発表標題 Elucidation of oxidative DNA damage mechanisms induced by morin
3. 学会等名 ACEM/JEMS 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 王 桂鳳、有馬 寧、何 峰、川西 正祐、小林果、及川伸二、村田 真理子。
2. 発表標題 潰瘍性大腸炎-大腸がんモデルマウスに対するタウリンの抗がん作用
3. 学会等名 第90回日本衛生学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Sharif Ahmed、小林果、Tahmina Afroz、有馬寧、及川伸二、川西正祐、村田真理子、平工雄介
2. 発表標題 インジウム化合物に曝露した肺上皮細胞における炎症反応を介したニトロ化DNA損傷
3. 学会等名 第90回日本衛生学会総会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 対象が脳アミロイド血管症を有するかを判定するための方法、組成物およびキット	発明者 新堂晃大、及川伸二、富本秀和	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2023-146818	出願年 2023年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

三重大学医学部 環境分子医学ホームページ <a href="https://www.medic.mie-u.ac.jp/eiseigaku/">https://www.medic.mie-u.ac.jp/eiseigaku/</a>
---

#### 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
研究分担者	村田 真理子 (Murata Mariko) (10171141)	三重大学・医学系研究科・教授  (14101)	
研究分担者	小林 果 (Kobayashi Hatasu) (70542091)	三重大学・医学系研究科・講師  (14101)	
研究分担者	富本 秀和 (Tomimoto Hidekazu) (80324648)	三重大学・医学系研究科・教授  (14101)	

#### 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
---------	---------