

令和 4 年 6 月 2 日現在

機関番号：32660

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K07089

研究課題名(和文)血管内皮細胞における低分子量型活性イオウ分子の発現、機能および産生調節

研究課題名(英文) Expression, functions, and synthesis regulation of reactive sulfur species in vascular endothelial cells

研究代表者

鍛冶 利幸 (Kaji, Toshiyuki)

東京理科大学・薬学部薬学科・教授

研究者番号：90204388

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)：血管内皮細胞は血管内腔を一層で被う、血液と直に接している唯一のcell typeである。活性イオウ分子はL-システインのチオール基に過剰にイオウ原子が付加した分子であるが、その機能や発現調節には不明な点が多い。本研究は、内皮細胞では、サイトカイン/細胞増殖因子だけでなく、外来性化学物質に応答して活性イオウ分子が産生され、内皮細胞機能が制御されることを示した。また、この応答に関わる活性イオウ産生酵素は刺激によって異なり、その酵素の誘導を介在する細胞内シグナル経路も多様であることが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

血管内皮細胞の機能障害は動脈硬化病変、高血圧、血栓症などの血管病変の要因となる。本研究は、血管内皮細胞における活性イオウ分子の機能と合成調節が活性イオウ分子産生酵素の特定とその酵素の誘導を介在する細胞内シグナル経路のレベルで明らかにしたものであり、血管内皮細胞の機能調節の解明を確実に一歩進めたものであり、動脈硬化などの血管病変の予防と治療に新しい視点と展開をもたらす知見を提供するものである。

研究成果の概要(英文)：Vascular endothelial cells are the only cell type in direct contact with blood, covering the lumen of blood vessels with a monolayer. The reactive sulfur species is a molecule with an excess of sulfur atoms added to the thiol group of L-cysteine, but its function and regulation of expression in vascular endothelial cells are still unknown. This study suggest that reactive sulfur species are produced in vascular endothelial cells in response to exogenous chemicals as well as cytokines/growth factors, and that endothelial cell functions are regulated by the reactive sulfur species. The reactive sulfur species-producing enzymes involved in this response varied depending on the stimuli, and the intracellular signaling pathways mediating the induction of these enzymes were also found to be diverse.

研究分野：衛生薬学

キーワード：血管内皮細胞 活性イオウ分子 TGF- FGF-2 バイオオルガノマトリクス 細胞内シグナル経路 動脈硬化

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C-19、F-19-1、Z-19(共通)

1. 研究開始当初の背景

血管内皮細胞は血管内腔を一層で被う、血液と直に接している唯一の cell type である。内皮細胞は血液と内皮下組織を隔てる障壁として機能しているだけでなく、血液凝固線溶系や血管のトーンスを調節し、その機能障害は動脈硬化病変、高血圧、血栓症などの血管病変の要因となる。申請者は、“血管の毒性学”を世界に先駆けて提唱・開始し、内皮細胞に対する重金属の毒性とそのメカニズムの解明に取り組んできたものである。血管内皮細胞における新しい毒性防御メカニズムや機能調節分子の解明は、血管病変の予防と治療に新しい視点と展開をもたらすであろう。

血管内皮細胞の重篤な傷害や重篤でなくても繰り返し起こる傷害は、血液成分と内皮下組織の接触をもたらす、血管病変の発症と進展の促進要因となる。すなわち、血管病変は血液の凝固促進性と密接に関連しているが、内皮細胞は血液凝固線溶系を調節し、血管内における血栓の形成を抑制している。内皮細胞層の傷害はこのような内皮細胞の機能を低下させるので、この細胞層の維持は重要である。そのため内皮細胞が脱落した場所を修復するための増殖は血管病変の防御にきわめて重要である。

最近、生体内に L-システインのチオール基に過剰にイオウ原子が付加した無機パースルフィド分子種、システインパースルフィド、グルタチオンパースルフィド、タンパク質パースルフィドが存在することが明らかにされた。これらの低分子量型活性イオウ分子ではチオール基の pKa が顕著に低下しており、そのため末端のイオウ原子は高い求核性と反応性を示す。そのため、活性イオウ分子はカドミウムやメチル水銀、活性酸素等の求電子分子と反応し、これらを不活性化させる。しかしながら、血管内皮細胞における活性イオウ分子の機能や合成調節は不明なままであった。

一方、活性イオウ分子は、その産生酵素である cystathionine γ -lyase (CSE), cystathionine β -synthase (CBS), 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase (3-MST) および cysteinyl-tRNA synthetase 2 (CARS2) によって合成される。CSE, CBS または 3-MST ノックアウトマウスにおいて、高ホモシスチン血症、細胞内 ROS 産生の亢進や抗酸化物質産生の減少が認められ、動脈硬化症進展、高血圧症および血栓症が引き起こされることが報告されている。すなわち、活性イオウ分子は血管病変の抑制因子であることが推測される。しかしながら、血管内皮細胞における活性イオウ分子産生酵素の発現調節を介在する細胞内シグナル経路もまったく不明であった。

2. 研究の目的

内皮細胞層が傷害されると、傷害部位に血小板が粘着・凝集してトランスフォーミング増殖因子- β_1 (TGF- β_1) を大規模に放出する。一方、内皮細胞内には線維芽細胞増殖因子-2 (FGF-2) が貯留されているが、傷害時に細胞外に逸脱して近傍の内皮細胞に作用する。すなわち、血管内皮細胞の機能は、TGF- β_1 と FGF-2 によって調節される。内皮細胞増殖については、TGF- β_1 は抑制的に、FGF-2 は促進的に働くと考えられる。

本研究の目的は以下の 4 つである。第一に、血管内皮細胞における活性イオウ分子の機能を明らかにすることである。機能としては、内皮細胞層の維持に不可欠な増殖に注目した。

第二に、TGF- β_1 による活性イオウ分子の発現調節を産生酵素の発現を介在する細胞内シグナル経路の解明を含めて明らかにすることである。併せて、内皮細胞増殖の調節についても検討した。第三に、FGF-2 による活性イオウ分子の発現調節を産生酵素の発現を介在する細胞内シグナル経路の解明を含めて明らかにすることである。第四に、有機-無機ハイブリッド分子を生体機能解析の分子プローブとして活用するバイオオルガノメタリクス研究戦略を活用し、銅錯体 (ジエチルジチオカルバミン酸銅, Cu10) を用いてサイトカイン/細胞増殖因子の下流にはない細胞内シグナル経路による活性イオウ分子産生酵素の発現調節を明らかにすることである。

3. 研究の方法

ウシ大動脈内皮細胞を 10%ウシ胎児血清含有ダルベッコ改変イーグル培地 (DMEM) 中で 5% CO₂ の条件で 37°C、コンフルエントになるまで培養した。これらの細胞を 6-well plates に 1×10^4 cells/cm² で播種し、10%ウシ胎児血清含有 DMEM 中、37°C で 24 時間インキュベートした。調製した細胞を 12.5mM HEPES 緩衝液 (pH7.0) 中、三硫化ナトリウムで 24 時間処理し、処理終了前 3 時間に [³H] チミジンでパルスラベルした。処理終了後、細胞ホモジネートを調製し、その 5% トリクロロ酢酸不溶性画分への [³H] チミジンの取り込みを測定した。100mm-dishes に 1×10^4 cells/cm² の血管内皮細胞を三硫化ナトリウムで 24 時間処理した。細胞懸濁液を 0.25% トリプシン-0.02% EDTA で調製し、70% エタノールで固定し、10 mg/mL RNase A in 50 mM Tris-HCl buffer containing 50% glycerol (pH 7.4) で 37°C、20 分処理した。ヨウ化プロビジウム (50 μ g/mL) を添加した後、細胞を直ちにフローサイトメトリー (FACSCalibur Flow Cytometer, Becton, Dickinson and Co.) で解析した。

別に、培養ウシ大動脈内皮細胞を TGF- β_1 または FGF-2 またはジエチルジチオカルバミン酸銅で処理し、細胞内 RSS 量を蛍光染色法により、低分子量型 RSS 量 (HSSH, CysSSH, GSSH) を LC-MS/MS 法により検討した。活性イオウ分子産生酵素群発現を Western blot 法および Real-time RT-PCR 法により検討した。

4. 研究成果

(1) Sulfane sulfur 供与体である三硫化ナトリウムは血管内皮細胞の培養増殖を促進する¹⁾

[³H]チミジンの取り込みは、三硫化ナトリウムによって濃度依存的に有意に増加し、三硫化ナトリウムが内皮細胞の DNA 合成を促進することが示唆された。すなわち、活性イオウ分子が血管内皮細胞の増殖を促進することが示唆された。三硫化ナトリウムの血管内皮細胞増殖促進作用を確認するため、三硫化ナトリウム処理による血管内皮細胞の細胞周期相間分布への影響をフローサイトメトリーで解析した (Fig. 1)。定量的評価の結果、G0/G1 期と S 期の細胞の割合は変化しなかったが、G2/M 期の細胞の割合が三硫化ナトリウムの濃度依存的に有意に増加したことから、活性イオウ分子は血管内皮細胞において DNA 合成を促進した直後に細胞分裂を促すことが示唆された。本データは、RSS が血管内皮細胞の増殖を促進するという仮説を支持するものである。

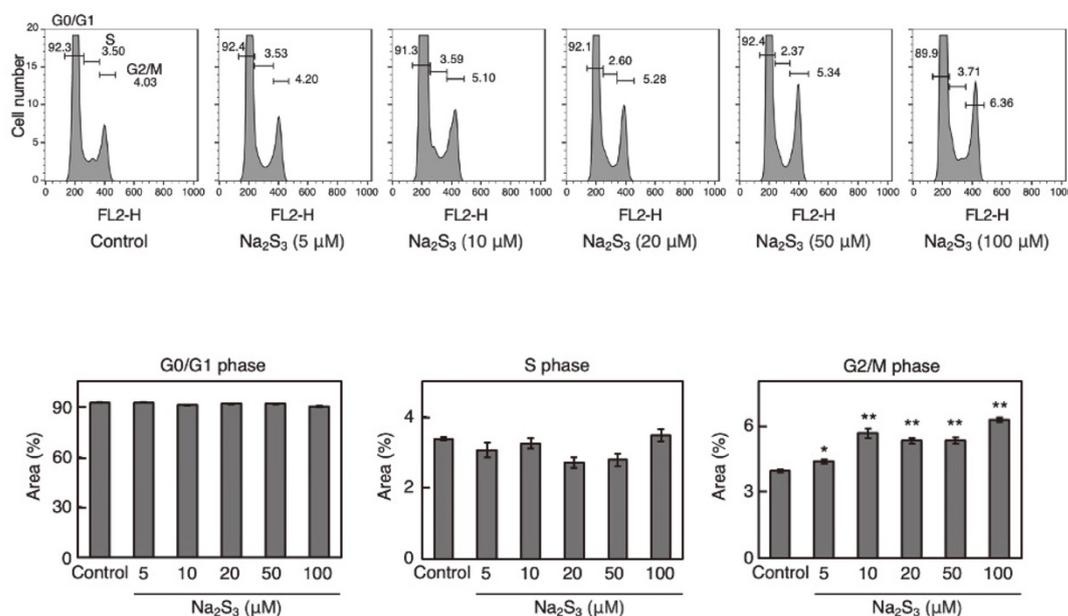


Fig. 1. Cell cycle analysis via flow cytometry of vascular endothelial cells treated with sodium trisulfide. Sparse cultures of bovine aortic endothelial cells were treated with sodium trisulfide (5, 10, 20, 50, or 100 μ M) for 24 hr, and cell cycle phases were analyzed by flow cytometry (upper panels). Quantitative analysis of the flow cytometry data was performed (lower panels). Values are means \pm SE of three technical replicates. Significantly different from control, * p < 0.05; ** p < 0.01.

(2) TGF- β_1 に曝露した内皮細胞における活性イオウ分子の合成²⁾

Sulfane sulfur 特異的蛍光プローブである SSP4 を用いて、TGF- β_1 で処理した血管内皮細胞の Sulfane sulfur 量を検出すると、24 時間処理後に TGF- β_1 による増加が認められた (Fig. 2a)。TGF- β_1 で処理した血管内皮細胞において、低分子量型活性イオウ分子 (hydrogen persulfide, cysteine persulfide, and glutathione persulfide) およびそれらに対応する基質 (hydrogen sulfide, cysteine, and glutathione) を定量した (Fig. 2b) と、cysteine persulfide は検出されず、他の低分子量型活性イオウ分子のレベルは上昇しなかった。すなわち、TGF- β_1 は血管内皮細胞において高分子量型活性イオウ分子 (すなわち、protein persulfide/polysulfide) のレベルを上昇させていることが示唆された。

TGF- β_1 による血管内皮細胞の増殖阻害を活性イオウ分子が調節しているかどうかを調べるために、TGF- β_1 で処理した血管内皮細胞の細胞周期相間分布をフローサイトメトリーで解析した。TGF- β_1 は、G0/G1 期の細胞の割合をわずかに増加させ、S 期および G2/M 期の細胞の割合を顕著に減少させた。この結果は、TGF- β_1 が G1 期停止により血管内皮細胞の増殖を抑制することを示した以前の報告と一致していた。

三硫化ナトリウム単独では S 期および G2/M 期の細胞の割合が増加し、TGF- β_1 単独ではこれらの期の細胞の割合が顕著に減少した。三硫化ナトリウムは、TGF- β_1 による S 期および G2/M

期の細胞割合の減少を部分的に回復した。このことは、細胞内の活性イオウ分子レベルの増加が内皮細胞増殖に対する TGF- β_1 の抑制効果を調節することができることを示唆している。

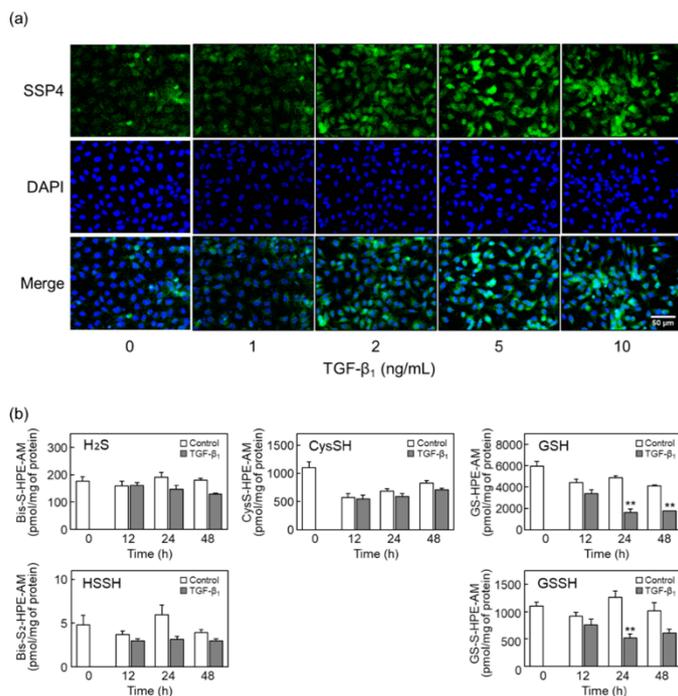


Fig. 2. Effects of TGF- β_1 on intracellular sulfane sulfur levels in vascular endothelial cells. (a) Fluorescence imaging of sulfane sulfur in vascular endothelial cells treated with TGF- β_1 . Vascular endothelial cells were treated with TGF- β_1 for 24 h and were then stained with SSP4 (for sulfane sulfur, green) and DAPI (for nuclei, blue). Scale bar = 50 μ m. (b) Quantification of low-molecular-mass sulfane sulfur and the corresponding substrates in vascular endothelial cells treated with TGF- β_1 . Vascular endothelial cells were treated with TGF- β_1 for 12, 24, or 48 h, and the concentration of each molecule was measured using LC-ESI-MS/MS. ** Significantly different from the corresponding control, $p < 0.01$.

さらに、活性イオウ産生酵素 (CSE, CBS, 3-MST, and CARS2) の発現誘導とそれを介在する細胞内シグナル経路を解析したところ、TGF- β_1 が ALK5-Smad2/3/4 経路および ALK5-Smad2/3-ATF4 経路の活性化を通じて CSE および CBS の発現を誘導することが分かった。したがって、TGF- β_1 は血管内皮細胞の増殖や線溶活性などの機能を調節しているが、TGF- β_1 によって増加する細胞内の高分子量型活性イオウ分子は TGF- β_1 による増殖阻害などの内皮細胞機能調節の活性を制御している可能性が考えられる (Fig. 3)。

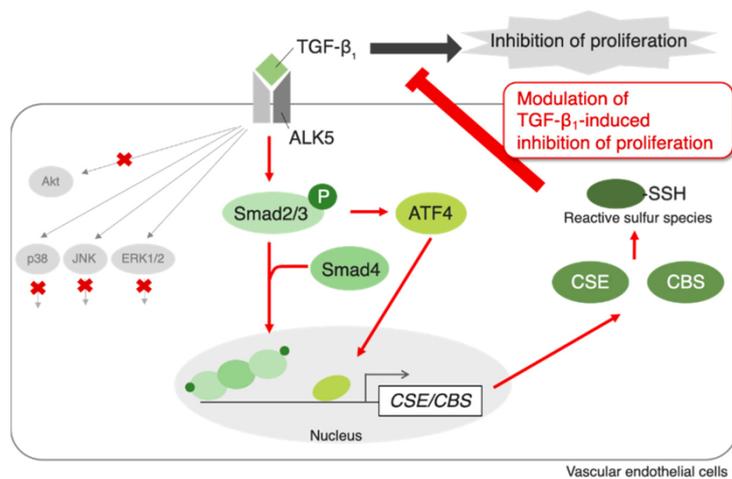


Fig. 3. TGF- β_1 activates the ALK5-Smad2/3/4 and ALK5-Smad2/3-ATF4 pathways to induce CSE and CBS in vascular endothelial cells. The Akt, p38 MAPK, JNK, and ERK1/2 pathways are not involved in this induction. As a result, reactive sulfur species are increased. The reactive sulfur species may modulate the regulation by TGF- β_1 of vascular endothelial cell functions such as inhibition of the proliferation in the repair process of damaged endothelium.

(3) FGF-2 に曝露した血管内皮細胞における活性イオウ分子の合成³⁾

次に、血管内皮細胞を培養し、FGF-2 で処理した後、細胞内の活性イオウ分子の濃度を、SSP4 を用いて測定したところ、FGF-2 による増加が認められた。CSE, CBS, 3-MST および CARS2 の発現を評価し、FGF-2 による細胞内活性イオウ分子の蓄積を介在する細胞内シグナル伝達経路を検討した。その結果、FGF-2 が血管内皮細胞において ERK1/2 シグナル経路を介して CSE を選択的に誘導することによって活性イオウ分子の発現を上昇させることが明らかとなった (Fig. 4.)。FGF-2 による血管内皮細胞機能の調節もまた、細胞内の活性イオウ分子のレベルを増加させることによって制御されている可能性が考えられる。

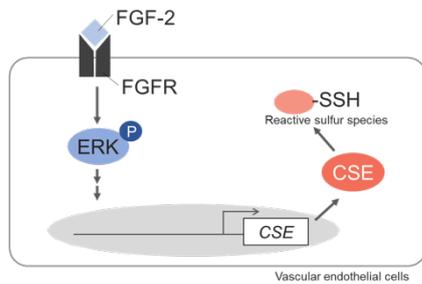


Fig. 4. FGF-2 activates the ERK pathway to induce CSE in vascular endothelial cells.

(4) Cu10 に曝露した内皮細胞における活性イオウ分子の合成⁴⁾

バイオオルガノメタリクスは、有機-無機ハイブリッド分子（有機金属化合物および金属配位化合物）を分子プローブとして生体システムを解析する研究戦略である。この戦略を活用し、血管内皮細胞において、Cu10（左図）を用いて、活性イオウ分子産生酵素の発現を介する細胞内シグナル経路を解析した。Cu10は、血管内皮細胞の CSE 遺伝子発現を細胞密度によらず選択的に upregulate した。この CSE の転写誘導には Cu10 のリガンドと配位銅イオンの両方が必要であった。ERK1/2, p38 MAPK, および低酸素誘導因子 (HIF) -1 α /HIF-1 β 経路が Cu10 による内皮細胞 CSE の転写誘導を介することが明らかとなった。銅錯体を分子プローブとして用い、血管内皮細胞において CSE の転写が ERK1/2, p38 MAPK, HIF-1 α /HIF-1 β など複数の経路で制御されることを明らかにした (Fig. 5)。

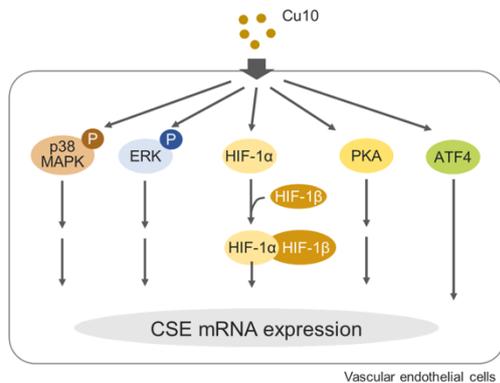


Fig. 5. Intracellular signal pathways that mediate the transcriptional induction of CSE by Cu10 in vascular endothelial cells. Involvement of activation of the MAPK (ERK1/2 and p38 MAPK) and HIF-1 α /HIF-1 β pathways by Cu10 was shown in the present study, although the mechanisms underlying the activation remain to be determined.

(5) まとめ

本研究の成果から、血管内皮細胞では、サイトカイン/細胞増殖因子だけでなく、外来性化学物質に応答して活性イオウ分子が産生され、内皮細胞機能が制御されることが示唆された。また、この応答に関わる活性イオウ産生酵素は刺激によって異なり、その酵素の誘導を介する細胞内シグナル経路も多様であることが示された。

<引用文献>

- 1) Takahashi M, Iwai R, Takasawa R, Nakano T, Fujie T, Hara T, Hara Y, Yamamoto C, Kaji T. Sodium trisulfide, a sulfane sulfur donor, stimulates bovine aortic endothelial cell proliferation in culture. *J. Toxicol. Sci.*, 46, 341-344 (2021)
- 2) Takahashi M, Fujie T, Nakano T, Hara T, Shinkai Y, Takasawa R, Hara Y, Kumagai Y, Yamamoto C, Kaji T. Synthesis of reactive sulfur species in cultured vascular endothelial cells after exposure to TGF- β 1: Induction of cystathionine γ -lyase and cystathionine β -synthase expression mediated by the ALK5-Smad2/3/4 and ALK5-Smad2/3-ATF4 pathways. *Int. J. Mol. Sci.*, 22, 11762 (2021)
- 3) Takahashi M, Kubota A, Fujie T, Shinkai Y, Kumagai Y, Nakano T, Hara T, Yamamoto C, Kaji T. Fibroblast growth factor-2 upregulates reactive sulfur species production via ERK1/2 signal-mediated cystathionine γ -lyase induction in cultured bovine aortic endothelial cells. *BPB Reports*, 4, 175-181 (2021)
- 4) Fujie T, Takahashi M, Fujie T, Hara T, Yoshida E, Yamamoto C, Kaji T. Transcriptional induction of cystathionine γ -lyase, a reactive sulfur-producing enzyme, by copper diethyldithiocarbamate in cultured vascular endothelial cells. *Int. J. Mol. Sci.*, 21, 6053 (2020)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Tomoya Fujie, Akane Takahashi, Musubu Takahashi, Takato Hara, Asuka Soyama, Kosho Makino, Hideyo Takahashi, Chika Yamamoto, Yoshito Kumagai, Hiroshi Naka and Toshiyuki Kaji	4. 巻 21
2. 論文標題 Transcriptional induction of cystathionine γ -lyase, a reactive sulfur-producing enzyme, by copper diethyldithiocarbamate in cultured vascular endothelial cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 6053
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms21176053	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 Musubu Takahashi, Ayaka Kubota, Tomoya Fujie, Yasuhiro Shinkai, Yoshito Kumagai, Tsuyoshi Nakano, Takato Hara, Chika Yamamoto, Toshiyuki Kaji	4. 巻 4
2. 論文標題 Fibroblast growth factor-2 upregulates the expression of reactive sulfur species by induction of cystathionine γ -lyase via activation of the ERK1/2 signaling pathway in cultured vascular endothelial cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BPB Reports	6. 最初と最後の頁 175-181
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1248/bpbreports.4.6_175	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 Musubu Takahashi, Tomoya Fujie, Tsuyoshi Nakano, Takato Hara, Yasuhiro Shinkai, Ryoko Takasawa, Yasushi Hara, Yoshito Kumagai, Chika Yamamoto, Toshiyuki Kaji	4. 巻 22
2. 論文標題 Synthesis of reactive sulfur species in cultured vascular endothelial cells after exposure to TGF- β 1: Induction of cystathionine γ -lyase and cystathionine γ -synthase expression mediated by the ALK5-Smad2/3/4 and ALK5-Smad2/3-ATF4 pathways	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 11762
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms222111762	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 Musubu Takahashi, Ruri Iwai, Ryoko Takasawa, Tsuyoshi Nakano, Tomoya Fujie, Takato Hara, Yasushi Hara, Chika Yamamoto, Toshiyuki Kaji	4. 巻 46
2. 論文標題 Sodium trisulfide, a sulfane sulfur donor, stimulates bovine aortic endothelial cell proliferation in culture	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Toxicological Sciences	6. 最初と最後の頁 341-344
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2131/jts.46.341	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13件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 鍛冶 利幸
2. 発表標題 重金属のシグナルトキシコロジー
3. 学会等名 第47回日本毒性学会学術年会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高橋 結, 藤江 智也, 高橋 茜, 山本 千夏, 鍛冶 利幸
2. 発表標題 TGF- 1による培養血管内皮細胞の活性イオウ分子産生酵素の発現調節を担う細胞内 シグナル経路
3. 学会等名 第47回日本毒性学会学術年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高橋 結, 藤江 智也, 高橋 茜, 山本 千夏, 鍛冶 利幸
2. 発表標題 TGF- 1による血管内皮細胞の活性イオウ分子産生酵素発現調節
3. 学会等名 フォーラム2020：衛生薬学・環境トキシコロジー
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 久保田 采佳, 高橋 結, 藤江 智也, 山本 千夏, 鍛冶 利幸
2. 発表標題 FGF-2 による血管内皮細胞の活性イオウ分子産生酵素 CSE の発現誘導
3. 学会等名 フォーラム2020：衛生薬学・環境トキシコロジー
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高橋 結、藤江 智也、宇田川 直利、新開 泰弘、熊谷 嘉人、山本 千夏、鍛冶 利幸
2. 発表標題 鉛による血管内皮細胞の活性イオウ分子合成の誘導とその機構
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高橋 茜 , 高橋 結 , 藤江 智也 , 原 崇人 , 山本 千夏 , 中 寛史 , 鍛冶 利幸
2. 発表標題 血管内皮細胞において銅錯体 Cu10 は ERK/p38 MAPK 経路を介して活性イオウ分子産生酵素 CSE の転写を誘導する
3. 学会等名 メタルバイオサイエンス研究会2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鍛冶利幸
2. 発表標題 金属のシグナルトキシコロジー
3. 学会等名 メタルバイオサイエンス研究会2019 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 遠藤 広貴, 藤江 智也, 山本 千夏, 鍛冶 利幸
2. 発表標題 血管内皮細胞のメタロチオネイン誘導における活性イオウ産生酵素の役割
3. 学会等名 第46回日本毒性学会学術年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高橋 結, 高橋 茜, 藤江 智也, 山本 千夏, 鍛冶 利幸
2. 発表標題 TGF- 1による培養血管内皮細胞の活性イオウ分子産生酵素群の発現調節
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高橋 結, 藤江 智也, 高橋 茜, 山本 千夏, 鍛冶 利幸
2. 発表標題 TGF- 1による培養血管内皮細胞の活性イオウ分子産生酵素の発現調節を担う細胞内シグナル経路
3. 学会等名 第47回日本毒性学会学術年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高橋 結, 藤江 智也, 久保田 采佳, 岩井 瑠里, 山本 千夏, 鍛冶 利幸
2. 発表標題 FGF-2の血管内皮細胞増殖の促進への活性イオウ分子の関与
3. 学会等名 第48回日本毒性学会学術年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高橋 結, 藤江 智也, 中野 毅, 新開 泰弘, 熊谷 嘉人, 山本 千夏, 鍛冶 利幸
2. 発表標題 TGF- 1-ALK5-Smad2/3/4-ATF4経路を介した活性イオウ分子の増加はTGF- 1の血管内皮細胞増殖抑制作用をmodulateする
3. 学会等名 フォーラム2021: 衛生薬学・環境トキシコロジー
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高橋 結, 藤江 智也, 宇田川 直利, 中野 毅, 新開 泰弘, 熊谷 嘉人, 山本 千夏, 鍛冶 利幸
2. 発表標題 鉛はPERK-ATF4経路の活性化によって血管内皮細胞の活性イオウ分子産生を促進させる
3. 学会等名 メタルバイオサイエンス研究会2021
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

RIDA1 https://www.tus.ac.jp/ridai/doc/ji/RIJIA01Detail.php?act=nam&kin=ken&diu=6347 Pure https://tus.elsevierpure.com/ja/persons/toshiyuki-kaji RIDA1 https://www.tus.ac.jp/ridai/doc/ji/RIJIA01Detail.php?act=nam&kin=ken&diu=6347 Pure https://tus.elsevierpure.com/ja/persons/toshiyuki-kaji
--

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
---------	---------