

令和 5 年 6 月 3 日現在

機関番号：32403

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K16011

研究課題名(和文) 初代培養肝実質細胞の増殖に対するS-アリル-L-システインの効果に関する研究

研究課題名(英文) Signal transduction pathway for S-allyl-L-cysteine-induced cell proliferation in primary cultures of adult rat hepatocytes.

研究代表者

茂木 肇 (Moteki, Hajime)

城西大学・薬学部・助教

研究者番号：00582272

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：S-アリル-L-システイン(SAC)は、初代培養肝実質細胞において細胞増殖促進作用を示しました。その効果は、SACが肝実質細胞の成長ホルモン受容体/JAK2/PLC/Ca経路を介してインスリン様増殖因子1型(IGF-1)分泌促進作用を示し、分泌されたIGF-1が受容体チロシンキナーゼ/Ras/MEK/ERK2/mTOR経路を刺激することにより細胞増殖促進作用を示しました。また、SACの肝実質細胞増殖促進作用は、 β 1アドレナリン受容体作動性薬の併用により増強することも認められました。その増強効果は、活性化されたPKCがSACの増殖シグナルのRasとERK2の間で相互作用することが認められました。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、SACは抗酸化作用や抗炎症作用だけでなく、細胞増殖促進作用を有することが明らかとなり、さらにその詳細なメカニズムについても実証することが出来ました。これは、肝再生現象の解明の一端を担うだけでなく、臓器形成や癌化の仕組みの解明などにも応用することが期待出来ます。また、SACは、生体肝移植後のドナーやレシピエントのための肝再生促進薬として臨床応用に繋げることも期待出来ます。SACは、従来の増殖因子(肝細胞増殖因子：HGFなど)よりも安価で安全性が高く、低分子アミノ酸であるため経口投与も可能です。SACは更なる研究を進めることにより多くの可能性を示すことが期待出来ると思います。

研究成果の概要(英文)：S-Allyl-L-cysteine (SAC) contained in aged garlic showed a cell proliferation effects in primary cultured hepatocytes. SAC promoted cells proliferation by growth hormone receptor / JAK2 / PLC / pathway activation followed by activation of the insulin-like growth factor type I (IGF-1) receptor tyrosine kinase / Ras / PI3K / ERK2 / mTOR pathway in primary cultures of adult rat hepatocytes. In addition, SAC-induced hepatocyte proliferation was found to be subject to β 1-adrenergic enhancement. So, the protein kinase C activated by β 1 adrenergic agonists may converge to between downstream of SAC-targeted IGF-1 receptor/Ras and the upstream of MEK / ERK2 in the SAC-induced proliferation signal.

研究分野：薬理学

キーワード：S-Allyl-L-cysteine (SAC) 肝実質細胞 細胞増殖促進作用 インスリン様増殖因子1型 (IGF-1) Janus kinase 2 (JAK2)

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。

1. 研究開始当初の背景

(1)肝臓は、代謝の中心的臓器であり、血漿タンパク質の合成・分泌、脂質合成、グリコーゲン代謝による血糖調節および異物の解毒など約 500 もの機能があるといわれております。それらに加えて肝臓には、他の臓器にはみられない肝再生と呼ばれる特殊な自己再生能力を有しております。通常の肝臓は、細胞増殖に対する何らかの停止機構が働いてますが、ウイルス感染による細胞障害や外傷などの大きな損傷が起こることにより、肝臓やそれ以外の臓器で様々な細胞増殖に関わる因子(増殖因子、サイトカインなど)が働きます。これにより、残された正常な肝細胞が刺激され細胞の増殖が開始され、細胞の増殖に伴い肝組織の再生が促進され肝機能が徐々に回復していきます。やがて肝臓が損傷前の元の容積にまで再生が進行するとトランスフォーミング増殖因子βなどの肝再生抑制因子の影響により、細胞増殖が自動的に停止します。肝再生では、増殖因子(肝細胞増殖因子(HGF)など)やサイトカイン(インターロイキン6など)、ホルモン(アドレナリンなど)など、様々な液性因子が肝臓およびその他の臓器から分泌され、肝組織の再生に影響を与えますが、これら個々の液性因子が肝細胞内でどのようなシグナル伝達機構により細胞の増殖を促進させるのかは未知な部分が多く存在します。

(2)私は、これまで肝再生における細胞増殖を促進する因子の探索やその作用メカニズムについて検討してきました。一連の研究の中で、S-アリル-L-システイン(S-allyl-L-cysteine: SAC)が、部分肝切除ラットにおいて肝細胞のDNA合成能を促進することにより、肝重量を早期に増加させたことを実証しました(Kurihara K et al. *Biol. Pharm. Bull.* **43**, 1776-84, 2020)。SACとは、ニンニクに含まれる含硫アミノ酸の一種であり、その含有量はニンニクの熟成過程で有意に増加することが知られております。SACの薬理作用として、肝保護作用や抗酸化作用、抗炎症作用など多岐にわたり、近年では健康補助食品やサプリメントに応用されております(Hsu CC. et al. *Food Chem. Toxicol.* **44**, 393-7, 2006)。SACが肝再生促進作用を示した理由として、抗酸化作用や抗炎症作用などによる細胞保護に由来するものと考えられていましたが、これまでの研究において、単純な抗炎症作用(ステロイドなど)や抗酸化作用(ビタミンEなど)では、肝細胞の増殖促進やそれに伴う肝再生の促進は起こらないことが明らかとなっております(Moteki H. et al. *Eur. J. Pharmacol.* **683**, 276-84, 2012)。即ち、SACには未だ知られていない細胞増殖の促進に関わる“何か”があると考えられます。肝細胞の増殖は、古典的MAPキナーゼ経路やPI3キナーゼ/Akt経路の活性化、アドレナリン作動性シグナルとの相互作用など様々な可能性が考えられます。いずれにせよ、SACはこれまで報告されていない経路を介して、肝細胞の増殖を促進している可能性が考えられます。

2. 研究の目的

本研究は、成熟ラット初代培養肝実質細胞を用いて、SACおよびその他含硫酸アミノ酸の細胞増殖促進作用の有無、および(細胞増殖促進作用を示した含硫酸アミノ酸に対する)作用メカニズムの検討を目的としました。加えて、アドレナリン受容体作動薬併用時の効果についても検討しました。アドレナリン受容体作動薬は、単独では肝実質細胞の増殖促進作用を有しませんが、増殖因子との併用により、増殖因子単独の細胞増殖作用をさらに増強させる効果が報告されております。SACおよびその他含硫酸アミノ酸に何らかの細胞増殖促進効果があるのであれば、アドレナリン受容体作動薬との相乗効果も期待されると考えられます。

3. 研究の方法

(1)肝実質細胞の単離・細胞培養：肝実質細胞は、Wistarラット(雄性)から*in situ* コラゲナーゼ還流法により単離・精製しました。単離した肝実質細胞は、コラーゲンコートデッシュに接着させ無血清培地に交換した後、SACやその他の含硫酸アミノ酸、特異的シグナル伝達因子阻害薬を加え、さらに一定時間培養しました。

(2)細胞増殖能の測定：一定時間培養した肝実質細胞は、細胞膜溶解剤により、細胞核のみを単離し、その核をトリパンブルーで染色させた後、血球計算盤を用いて核数を計測しました。

(3)細胞周期解析：細胞周期の測定はヨウ化プロビジウム(PI)染色法を用いました。一定時間培養した肝実質細胞を上記の方法(2)により裸核し、それにPIを加え暗所にて15分反応させた後、フローサイトメーターの簡易装置であるセルアナライザー(メルク社)を用いて細胞周期(主にG₀/G₁期およびDNA合成期にあたるS期)を測定しました。

(4)細胞内タンパク質活性および遺伝子発現量の測定：細胞内タンパク質(リン酸化体)は、western blot 解析法を用いて測定しました。また、遺伝子発現レベルの解析はリアルタイムPCR解析法を用いて測定しました。

(5)インスリン様増殖因子1型(IGF-I)量の測定：培地中のIGF-I量は、ELISA測定キットを用いて測定しました。また、細胞内IGF-I量は、蛍光色素により標識させたIGF-I抗体を用いて蛍光顕微鏡にて肝実質細胞内に局在しているIGF-Iを観察しました。

(6)細胞内カルシウム(Ca²⁺)測定：肝実質細胞内のCa²⁺濃度はCa²⁺プローブであるFluo4-AMを用いました。一定時間培養した肝実質細胞にFluo4-AMを加え、40分間反応させた後SACを加え、一定時間経過後の蛍光顕微鏡像を観察しました。

(7)成長ホルモン (GH) 受容体の測定 : SAC および GH 刺激後の肝実質細胞の GH 受容体は、蛍光色素により標識された GHR 抗体を用いて蛍光顕微鏡にて観察しました。

4. 研究成果

(1)初代培養肝実質細胞における SAC およびその他含硫酸アミノ酸の細胞増殖促進作用の検討

先ず始めに、SAC およびその他含硫酸アミノ酸 (*S*-メチルシステイン、*S*-エチルシステイン、システイン、アリシン、アリイン) の肝実質細胞に対する増殖促進効果の有無について検討しました。図 1 に示すように SAC (10^{-6} M) は、刺激後 5 時間において肝実質細胞数の有意な増加が観察されました (図 1 : 顕微鏡像)。肝実質細胞の核数を計測した検討では、SAC は刺激後、早期より培養時間に依存して有意な核数の増加を示しました。これに対し、アリインは、弱い核数の増加傾向が見受けられたものの有意な増加には至りませんでした (図 1 グラフ)。その他、アリシンや SAC の構造類似体である *S*-メチルシステインや *S*-エチルシステイン、システインも肝実質細胞増殖促進作用は認められませんでした。特にアリインは、SAC の硫黄原子部に酸素が付加した化合物であり、構造だけでなく薬理作用も非常に類似しております。SAC とアリインは、Nrf2-Keap 経路を刺激することにより抗酸化作用を示す物質として知られております (Chung LY. *J. Med. Food.* 9, 205-13. 2006) が、肝実質細胞増殖促進作用に関しては SAC とアリインで明確な違いが認められました。即ち、SAC による肝実質細胞増殖促進作用は、Nrf2-Keap 経路のような抗酸化作用に基づかない、未だ知られていない経路により効果を発現したと考えられます。

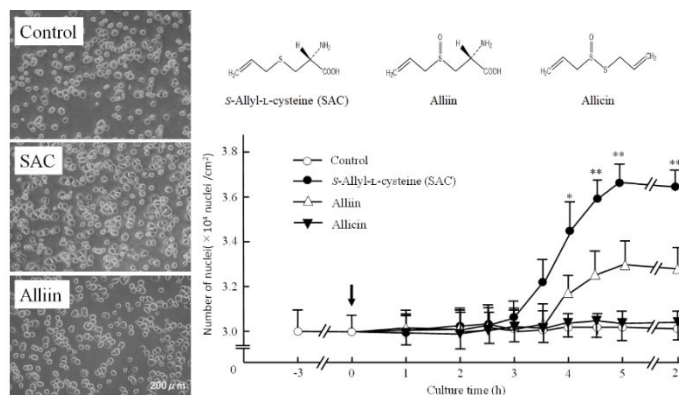


図 1 SAC およびその誘導体刺激後 5 時間における肝実質細胞顕微鏡像と SAC の肝実質細胞増殖促進作用の経時的変化

(2)SAC の肝実質細胞増殖促進作用における細胞周期解析

次に SAC 刺激による肝実質細胞の細胞周期移行性およびそれに関わる遺伝子発現について測定しました。SAC は、刺激後 3 時間において肝実質細胞の G_0/G_1 期を有意に減少させ、それに伴い S 期を有意に増加させました。また、リアルタイム PCR 解析法により細胞周期関連タンパク質の遺伝子発現レベルを測定したところ、SAC 刺激後 3 時間において G_2/M 期に多く発現する *cyclin B1* の遺伝子発現レベルの有意な上昇が認められました。その他、肝再生時に上昇が認められる *c-myc* および *c-fos* の遺伝子発現レベルも、SAC 刺激後 1 時間において有意な増加を認めました。*c-myc* や *c-fos* は、肝細胞の細胞周期を G_0 から G_1 期に移行させる癌元遺伝子と言われております。以上の結果より、SAC は肝実質細胞の細胞周期を G_1 期から DNA 合成期にあたる S 期や、それに次ぐ有糸分裂期にあたる M 期への移行性を促進するだけでなく、*c-myc* や *c-fos* の発現を介して G_0 期から G_1 期への移行性も促進させる効果も有することが明らかとなりました。この SAC の細胞増殖における反応速度は、従来の報告よりも早く進行します。これは、従来の培地中に含まれるデキサメタゾン (Dex) の影響が考えられており、Dex (10^{-6} M) は、HGF の細胞増殖促進作用を遅らせる効果が報告されております (Kimura M. et al. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 282, 1146-54. 1997)。本研究では、通常用いる Dex の濃度を低用量 (10^{-10} M) に設定しているため、SAC が早期の肝実質細胞増殖促進効果を示したと考えられます。

(3)SAC の肝実質細胞増殖促進作用機構の検討

SAC の肝実質細胞増殖促進作用に関わるタンパク質の検討 : 次に特異的シグナル伝達因子阻害薬を用いて SAC による肝実質細胞増殖促進作用機構について検討しました。SAC により誘発された肝実質細胞増殖促進作用は、ヤーヌスキナーゼ (JAK)2 阻害薬 (TG101209)、ホスホリパーゼ C (PLC) 阻害薬 (U-73122)、IGF-I 受容体チロシンキナーゼ (IGF-I RTK) 阻害薬 (AG538)、MEK 阻害薬 (PD98059) により完全に抑制されました。次に western blot 解析法により、これらの増殖シグナル関連タンパク質のリン酸化活性を測定したところ、JAK2 や PLC は SAC 刺激後 5 分に、IGF-I RTK や extra-cellular signal-regulated kinase: ERK2 は、SAC 刺激後 15 ~ 30 分にそれぞれ有意なリン酸化活性を示しました。加えて図 2 に示すように、TG101209 は、SAC 誘発 JAK2 お

よび IGF-I RTK、ERK2 リン酸化活性を抑制したことに対し、U-73122 は、SAC 誘発 IGF-I RTK および ERK2 リン酸化活性を抑制したが、JAK2 リン酸化活性を抑制しませんでした。これらは、SAC の増殖シグナルにおいて、JAK2 の下流に PLC が存在し、IGF-I RTK と ERK2 は PLC の下流に存在することを意味します。ERK2 は古典的 MAP キナーゼ経路に含まれるタンパク質の一種であり、Ras→Raf→MEK→ERK の順にリン酸化され細胞増殖を促進させるといわれています。加えて、肝実質細胞の増殖促進機構に関しては PI3 キナーゼや mTOR も関与することも判明しており、IGF-I RTK/PI3K/ERK2/mTOR 経路が存在します。以上の結果より、SAC は、JAK2→PLC→IGF-I RTK の順にリン酸化を促進し、その後、肝実質細胞の IGF-I RTK /PI3K/ERK2/mTOR 経路を経由することにより細胞増殖促進作用を示したと考えられます。

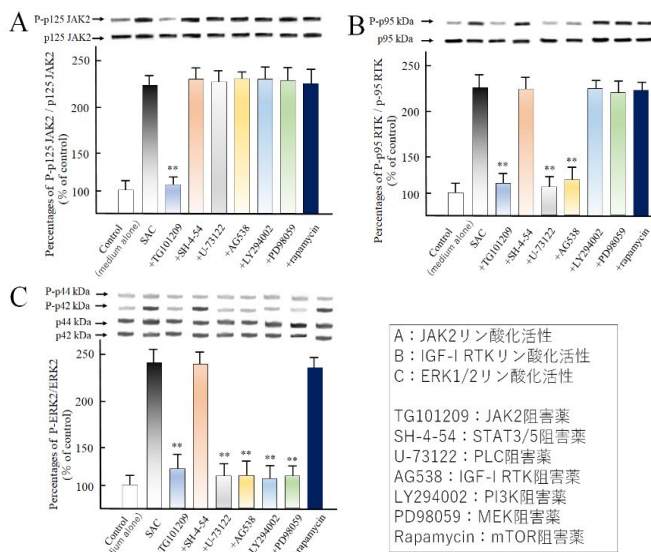


図 2 SAC 誘発 JAK2、IGF-I RTK、ERK2 リン酸化活性に対する特異的シグナル伝達因子阻害薬の効果

SAC による IGF-I 分泌促進機構の検討：IGF-I RTK は、IGF-I 受容体のチロシンキナーゼ活性を有する細胞内ドメインであり、RTK から PLC (特に γ 型) を誘導することがあってもその逆の反応はあまり報告例がありません。しかしながら、PLC が IGF-I などのオートクリン因子の分泌促進に関わっていることは報告されており、特に成長ホルモン (GH) が、初代培養肝実質細胞内の JAK/PLC/ Ca^{2+} 経路を刺激し、細胞内の IGF-I 分泌を促進させることが報告されております (Kurihara K. et al. *Eur. J. pharmacol.* **891**, 173753, 2021)。SAC 誘発細胞増殖促進作用に JAK2 および PLC が関わっていることから、SAC も GH と同様なメカニズムにより肝実質細胞内の IGF-I の分泌を促進させ、分泌した IGF-I が肝実質細胞の IGF-I RTK を刺激するのではないかと考えました。そこで、次に、SAC 刺激後の培地中の IGF-I 量を測定しました。その結果、SAC 刺激後 20 分より培地中の IGF-I 量は、有意な上昇を示しました。加えて、肝実質細胞中に含まれる IGF-I もモノクローナル抗体を用いて蛍光顕微鏡にて観察したところ、SAC 刺激により肝実質細胞中の IGF-I が消失したことも観察しました。この SAC 誘発 IGF-I 分泌促進作用は、PLC 阻害薬である U-73122 や細胞内キレート剤の BAPTA/AM (細胞内 Ca^{2+} 抑制薬) により、それぞれ完全に抑制されました。これに対し、PKC 阻害薬である GF109203X では SAC 誘発 IGF-I 分泌促進作用を抑制しませんでした。また、SAC 刺激による細胞内 Ca^{2+} 濃度の一過性の上昇も、蛍光顕微鏡を用いた Ca^{2+} イメージングにより観察しました。以上の結果より、SAC は PLC を刺激することにより肝実質細胞内 Ca^{2+} 濃度を上昇させること、細胞内 Ca^{2+} 上昇に伴い、肝実質細胞内に含まれる IGF-I の分泌を促進したこと、SAC 刺激により分泌した IGF-I が肝実質細胞膜上に発現している IGF-I 受容体に結合し、IGF-I RTK /PI3K/ERK2/mTOR 経路を刺激したことが明らかとなりました。

SAC の成長ホルモン (GH) 受容体結合に関する検討：次に SAC と GH 受容体との関連について検討しました。これまでの結果から、SAC と GH の肝実質細胞増殖促進機構の類似性が確認されました。GH は GH 受容体に結合すると、細胞内の JAK/STAT 経路が活性化され、IGF-I などの遺伝子発現レベルを上昇させます。加えて、上記に示したように、GH が肝実質細胞の JAK2/PLC 経路を介して、予め合成された IGF-I の分泌を促進させることも明らかとなっております。これらにより、SAC が GH 受容体を刺激することにより JAK2 を活性化したのではないかと仮説が立てられました。そこで、蛍光イメージングを応用して、SAC と蛍光色素により標識された GH 受容体に対する抗体 (GHR 抗体) を併用し、肝実質細胞に

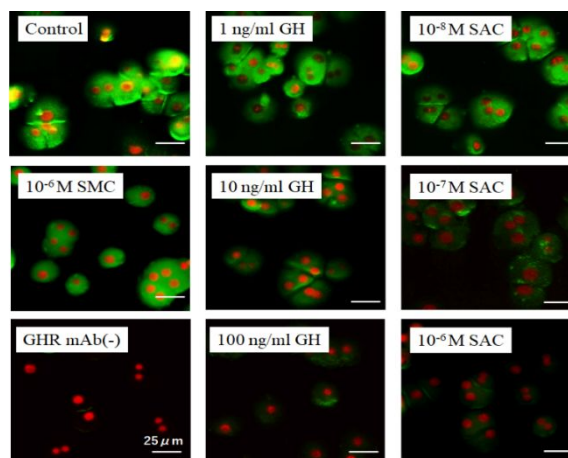


図 3 初代培養肝実質細胞における GH 受容体と抗 GHR 抗体の結合に対する SAC および GH の影響

発現している GH 受容体を蛍光顕微鏡にて観察しました。即ち、仮に SAC と GHR 抗体が GH 受容体に対して競合するのであれば、GH 受容体の発光強度が減少するのではないかと考えました。結果は図 3 に示すように、GHR 抗体と SAC の併用において、SAC の用量に依存して GH 受容体の発光強度(緑シグナル)の減少を確認しました。同様な傾向が GH においても認められました。これらに対し、SAC の構造類似体であるが肝実質細胞増殖促進作用が認められなかった *S*-メチルシステイン (SMC) では GH 受容体の発光強度の減少は認められませんでした。これらの結果は、SAC が GH と同様に GH 受容体に結合することが可能であることを意味します。即ち、SAC は GH 受容体と結合・刺激を介して JAK2/PLC/Ca²⁺経路を刺激したことが考えられます。

(4) SAC による肝実質細胞増殖促進作用に対する α_1 アドレナリン受容体作動性調節機構の検討

以前の研究により、IGF-I が α_1 アドレナリン受容体作動薬と併用することにより、IGF-I の細胞増殖促進作用をさらに増強させることを示しました (Kimura M. et al. *Eur. J. Pharmacol.* 354, 271-81. 1998)。SAC が IGF-I の増殖シグナルを刺激するのであれば、SAC もまた α_1 アドレナリン受容体作動性の増強を受けると考えられます。そこで、SAC と α_1 アドレナリン受容体作動薬との併用により、SAC による細胞増殖促進作用のさらなる増強が認められるのか、また、 α_1 アドレナリン受容体作動性シグナルのどの因子が、SAC の増殖シグナルと相互作用するのかについて検討しました。SAC と α_1 アドレナリン受容体作動薬であるフェニレフリンの併用において、SAC 単独と比較して有意な肝実質細胞数および核数の増加が認められました。さらに、SAC 誘発 ERK2 リン酸化活性も、フェニレフリンにより作用増強効果が認められました。また、PKC 活性化薬 (TPA) もフェニレフリンと同様な効果が認められました。一方、ERK2 よりも上流に存在すると考えられている Ras 活性について測定したところ、SAC 単独において Ras 活性の有意な上昇が認められましたが、フェニレフリンや TPA を併用しても SAC 単独との比較における有意な Ras 活性の変化は認められませんでした。これらの結果より、フェニレフリンや TPA により活性化された PKC が、SAC の肝実質細胞の増殖シグナルにおいて ERK2 よりも上流、および Ras よりも下流の間で相互作用していることが考えられます。

(5) 総括

以上の結果を総括すると、図 4 のようなシグナル伝達経路が考えられます。初代培養肝実質細胞において SAC は肝実質細胞膜上に発現している GH 受容体に結合・活性化し、それと共役する JAK2/PLC/Ca²⁺経路を活性化します。さらに SAC の細胞内/Ca²⁺濃度上昇効果に伴い、肝実質細胞内に含まれる IGF-I の分泌が促進され、分泌された IGF-I が肝実質細胞膜上の IGF-I 受容体を刺激することにより、IGF-I RTK/PI3K/ERK2/mTOR 経路が活性化され、肝実質細胞の増殖が促進することが明らかとなりました。さらに、SAC による肝実質細胞増殖促進作用は、 α_1 アドレナリン受容体作動性増強を受け、その増強効果は、活性化された PKC が SAC の増殖シグナルの Ras よりも下流から ERK2 の上流の間で相互作用していることが明らかとなりました。

この研究を通して、SAC の新たな薬理作用について提唱することが出来ました。本研究で得られた基礎データは肝再生の作用メカニズム解明の一端を担うだけでなく、正常細胞とがん細胞の相違性や発がんのメカニズム、分子標的薬の研究開発などの分野についても貢献することが期待できます。また、SAC は生体肝移植後のドナーやレシピエントの早期回復のための肝再生促進薬として臨床応用に発展することが期待できます。生体肝移植後の肝臓は、肝再生により自動的に再生しますが、肝機能が正常に戻るまで 2-3 ヶ月を要する上、術後の痛みや肝機能低下に伴う倦怠感や食欲不振などに悩まされます。また、長い入院生活は患者の経済的負担も大きくなります。これまで、肝再生促進薬として HGF が期待されておりましたが、他の細胞も含めた発がん性などの副作用が懸念されており、その実現には至っていません。これに対し、SAC はサプリメントとして市販されており、HGF よりも副作用が少ないと考えられます。なおかつ、安価であり、低分子アミノ酸であるため、経口投与も可能であることも利点の一つにあげられます。更なる研究を進めることにより SAC が肝再生促進薬として臨床応用に繋げることも期待できると考えられます。

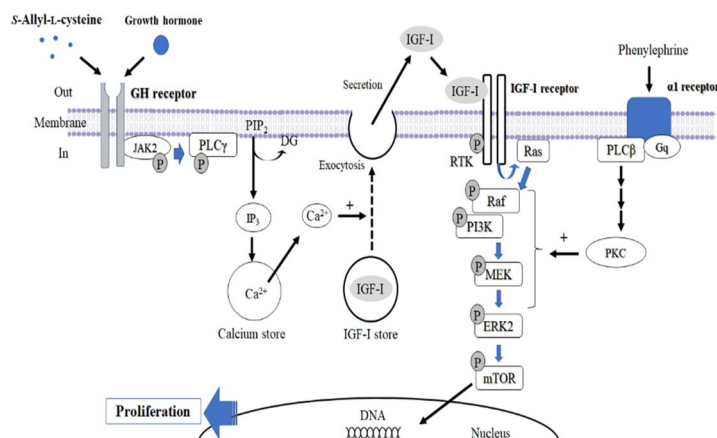


図 4 SAC の初代培養肝実質細胞増殖促進作用機構モデル

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 0件）

1. 著者名 Hajime Moteki, Masahiko Ogihara, Mitsutoshi Kimura	4. 巻 45
2. 論文標題 S-Allyl-L-cysteine Promotes Cell Proliferation by Stimulating Growth Hormone Receptor/Janus Kinase 2/Phospholipase C Pathways and Promoting Insulin-Like Growth Factor Type-I Secretion in Primary Cultures of Adult Rat Hepatocytes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 625-634
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1248/bpb.b21-01071	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 Hajime Moteki, Masahiko Ogihara, Mitsutoshi Kimura	4. 巻 927
2. 論文標題 Cell proliferation effects of S-allyl-L-cysteine are associated with phosphorylation of Janus kinase 2, insulin-like growth factor type-I receptor tyrosine kinase, and extracellular signal-regulated kinase 2 in primary cultures of adult rat hepatocytes.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 European Journal of Pharmacology	6. 最初と最後の頁 175067
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ejphar.2022.175067	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4件（うち招待講演 0件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 茂木 肇、栗原 一樹、荻原 政彦、木村 光利
2. 発表標題 初代培養感実質細胞におけるS-allyl-L-cysteineのIGF-1分泌およびその作用機構に関する検討
3. 学会等名 第95回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 茂木 肇、栗原 一樹、荻原 政彦、木村 光利
2. 発表標題 S-アリル-L-システインの初代培養肝実質細胞における細胞増殖促進作用機構の検討
3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 茂木 肇、荻原 政彦、木村 光利
2. 発表標題 成熟ラット初代培養肝実質細胞におけるS-allyl-L-cysteineのIGF-1受容体チロシキナーゼリン酸化活性促進作用に関する検討
3. 学会等名 第95回日本薬理学会年会 / 第43回日本臨床薬理学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 茂木 肇、荻原 政彦、木村 光利
2. 発表標題 ラット初代培養肝実質細胞におけるS-allyl-L-cysteine誘発ERK2リン酸化活性に対する 1アドレナリン作動薬の増強作用
3. 学会等名 日本薬学会第143年会（札幌）
4. 発表年 2023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
---------	---------