

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 30 日現在

機関番号：36102

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2011

課題番号：22790551

研究課題名（和文） 低体重児出生に関わる胎盤機能障害への小胞体ストレスの関与および生育後疾患発症リスク

研究課題名（英文） Endoplasmic reticulum stress-induced fetal growth retardation is associated with placental dysfunction

研究代表者

川上 隆茂（KAWAKAMI TAKASHIGE）

徳島文理大学・薬学部・助教

研究者番号：40441589

研究成果の概要（和文）：

細胞小器官である小胞体に異常な蛋白質などが蓄積すると「小胞体ストレス」が生じる。本研究では、妊娠マウスに小胞体ストレスを負荷し、胎仔発育・胎盤機能に与える影響について検討した。母体への小胞体ストレス負荷は、①妊娠中期において胎仔・胎盤重量の著しい低下を引き起こし、後期では早産の確率を高めた。②連続的に小胞体ストレス負荷された胎盤では、血管形成の阻害や糖輸送遺伝子発現量の変動が認められた。③小胞体ストレス抑制剤処理は、胎仔発育・胎盤機能を回復させることが明らかとなった。

研究成果の概要（英文）：

In order to investigate the effect of endoplasmic reticulum (ER) stress on placental function and fetal growth, the pregnant mice were treated with daily injections of tunicamycin (Tun) at doses of 20, 40, and 60  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  from gestation day (GD) 12.5 to GD16.5. Tun treatment decreased the weight of placenta and fetus. Furthermore, Tun treatment increased placental Slc2a3/GLUT3 mRNA expression level, which is one of the major placental glucose transporter, while it decreased the Slc2a1/GLUT1 mRNA expression level. Sodium 4-phenylbutyrate, a chemical chaperone, protects against endoplasmic reticulum stress-induced intrauterine growth retardation in mice. These results suggest that continuous exposure to ER stress disrupts glucose supply from dam to fetus via placenta, at least in part, with altered expressions of glucose transporters resulting in low birth weight.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2011 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：衛生学・予防医学

キーワード：小胞体ストレス、胎盤、胎仔発育遅延、グルコーストランスポーター

## 1. 研究開始当初の背景

本邦では早期産児や低出生体重児の割合が 1980 年度は 10.4%であったのに対して、

2003 年度では 18.3%と約 2 倍に増加している（人口動態調査）。子宮内発育遅延（IUGR; intrauterine growth restriction）は、「妊娠週数

に比して胎児の体重が小さく、発育曲線よりも 10 パーセント未満の児」と定義される。IUGR 児は周産期死亡率が正常児よりも著しく高く、また成人後にメタボリックシンドロームを高率に発症することが明らかとなり、周産期医療だけではなく生活習慣病における大きな課題となっている。

IUGR 児の発症に関して、遺伝的素因のほかに栄養不良、喫煙、アルコール過剰摂取、ストレスなど母体内での環境因子の寄与が大きい。化学物質やストレスなどの環境因子は妊娠ステージによって毒性の感受性が高くなる時期が存在する。即ち、環境因子の胎児・胎盤へ影響を検討する際、高感受性妊娠ステージの解明は重要な課題となる。胎盤は、母体血管と胎仔血管が直接交わることなく栄養物の供給、老廃物の交換、母子間の免疫反応の回避をおこなうなど、胎児の正常な発育に不可欠な様々な機能を営んでいる。特に、胎盤内の血管の発達が未熟であったり、破綻を生じた場合には、胎児の発育阻害および甚大な場合には死亡や流産が生じる。

小胞体 (ER; endoplasmic reticulum) は、タンパク質の品質管理機能を有している。何らかの理由でその機能が破綻すると異常タンパク質が蓄積し、細胞内 ER ストレス負荷状態となる。これは、タバコや重金属などの環境因子によっても誘導される。近年、肥大化した肝臓や脂肪組織では ER ストレス負荷状態であることが報告され、メタボリックシンドロームとの関連性がクローズアップされている。最近では、妊娠中の胎盤が軽度の ER ストレス負荷状態にあることが報告され、妊娠時での過剰な肥満や喫煙は、さらに増強した ER ストレスを胎児・胎盤に負荷することになると考えられる。しかし、ER ストレス負荷による胎盤内での血管形成への影響、ホルモン分泌や糖代謝能などに対する報告はない。また、IUGR 児は生育後、生活習慣病を高率に発症することが報告されていることから、IUGR 児の改善を目的とした新薬開発をはじめとする予防策を検討することは次世代への健康被害を回避することになる。

## 2. 研究の目的

出生児が少ない時代にあつては、正常な胎児の発育・流産防止および出生後の成長は、行政・厚生上ことさら重要な課題である。肥満は ER ストレスを誘導し、妊婦は一過的な肥満状態と捉えたと妊婦と胎児にも ER ストレス負荷状態の可能性がある。そこで、本研究では、①如何なる時期の ER ストレス負荷が胎児と胎盤に最も影響を与えるのか、②ER ストレス誘導性 IUGR 児の成人後のメタボリックシンドローム発症度と特徴の評価、③ER ストレスを抑制する化合物の有効性を検討することで、ER ストレスによる子宮内発育

遅延発症メカニズムおよび生育後の疾患発症の可能性と機序の解明を目指した。

## 3. 研究の方法

新生タンパク質への糖鎖付加を阻害することで ER ストレスを引き起こすことが知られているツニカマイシンを細胞分裂期である妊娠前期、胎盤発達期である中期、胎仔発育期である後期に負荷することで胎仔・胎盤に対して最も感受性の高い時期を特定し、ER ストレスによる IUGR 発症リスクを評価した。

### 1) 母体体重、胎仔・胎盤重量変化の検討

交配日を妊娠 0 日目 (GD0; gestation day 0) として、妊娠前期 (GD8.5)、妊娠中期 (GD12.5) および妊娠後期 (GD15.5) のマウスにツニカマイシンを皮下投与 (各 0、50 および 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$  bw) した。投与開始から毎日、妊娠マウスの重量を測定し、分娩の 1 日前である GD17.5 に解剖した。胎仔および胎盤を取り出し臓器重量を測定し、この結果を基に解析ターゲットとする妊娠ステージを決定した。

### 2) 血管形成不全を中心とした胎盤の組織学的検討および発現変動遺伝子群の探索

胎盤における血管形成不全は IUGR 発症の要因となることが知られている。ここでは、各妊娠ステージの胎盤の組織切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色をおこない組織学的検索をおこなった。胎盤結合部では胎仔の栄養供給源であるグリコーゲン細胞の大きさを観察し、胎盤迷路部では母体血管洞および胎仔血管形成の比較をおこなった。

### 3) 妊娠維持ホルモンおよびレプチンの解析

胎仔が正常に発育するためには、胎盤から分泌されるホルモンバランスが重要である。本項目では、ER ストレスによるホルモンバランス攪乱の可能性について検討した。妊娠維持ホルモン (エストロゲン、プロジェステロン) の測定をおこなった。

4) 胎仔肝臓および胎盤組織から定法に従い cDNA を作製し、リアルタイム RT-PCR 法を用いて、ER ストレスマーカー遺伝子、胎盤内ステロイド合成遺伝子、低酸素関連遺伝子およびグルコーストランスポーター遺伝子について mRNA・タンパク質発現量の比較をおこなった。

### 5) ER ストレスを抑制する化合物の IUGR 児改善の可能性

ツニカマイシン処理前に ER ストレスを抑制することが報告されている 4-フェニル酪酸 (4-PBA) を皮下投与し、子宮内胎仔重量の回復を検討した。

6) ER ストレス誘発性 IUGR 児とメタボリックシンドローム発症との関連性を評価するために、ER ストレス誘導性の IUGR マウスを、離乳まで通常食で飼育した。離乳後高脂肪食下で3ヶ月飼育し、肥満・耐糖能異常の発症を確認し、肥満や耐糖能に関わるアディポサイトカイン遺伝子を ELISA および RT-PCR 法を用いて検討した。

#### 4. 研究成果

##### 1) 各妊娠期中の一過性 ER ストレスによる胎仔・胎盤重量および早産発症率に対する影響

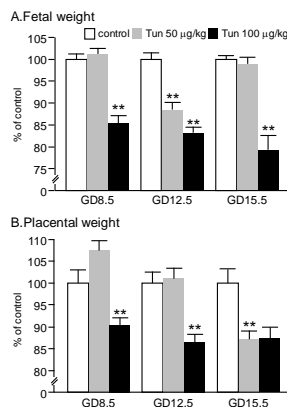
①妊娠中期 (GD12.5) における 100  $\mu\text{g/kg}$  Tun 処理群では、GD14.5 から母体体重増加の抑制が認められた。一方、妊娠初期 (GD8.5) および後期 (GD15.5) に Tun を単回処理した群では、いずれの用量においても母体体重に影響を与えなかった。また、妊娠初期および中期に如何なる用量の Tun を処理しても、解剖時まで胎仔の流産や早産は認められなかった。一方、妊娠後期に 100  $\mu\text{g/kg}$  Tun を処理した群では母体の 75% に早産 (GD16.5 から GD17.5 の間に分娩) が認められ、妊娠後期の一過性の強い ER ストレスは早産を引き起こす可能性が示唆された (Table1)。

Table 1

	Tun ( $\mu\text{g/kg}$ )	Dam (n)	Preterm birth rate (%)	Dead fetuses (n)	Resorptions (n)
GD8.5	0	4	0	0	0.5 $\pm$ 0.3
	50	4	0	0	0.8 $\pm$ 0.5
	100	4	0	0.5 $\pm$ 0.3	1.0 $\pm$ 0.7
GD12.5	0	5	0	0.2 $\pm$ 0.2	0.6 $\pm$ 0.2
	50	5	0	1.2 $\pm$ 0.8	0.8 $\pm$ 0.4
	100	6	0	1.8 $\pm$ 0.8	0.2 $\pm$ 0.2
GD15.5	0	6	0	0.7 $\pm$ 0.3	0.5 $\pm$ 0.2
	50	5	0	0.6 $\pm$ 0.4	0.2 $\pm$ 0.2
	100	8	75.0	0	2.5 $\pm$ 2.5

②100  $\mu\text{g/kg}$  Tun 処理により、全ての妊娠期中において胎盤および胎仔重量の有意な低下を引き起こした (Fig. 1)。また、より低用量の 50  $\mu\text{g/kg}$  Tun 処理では、妊娠中期においては胎仔重量の有意な低下が、一方の妊娠後期では胎盤重量の有意な低下が認められ、それぞれ 100  $\mu\text{g/kg}$  処理群と同程度の低下を示した。

Fig. 1



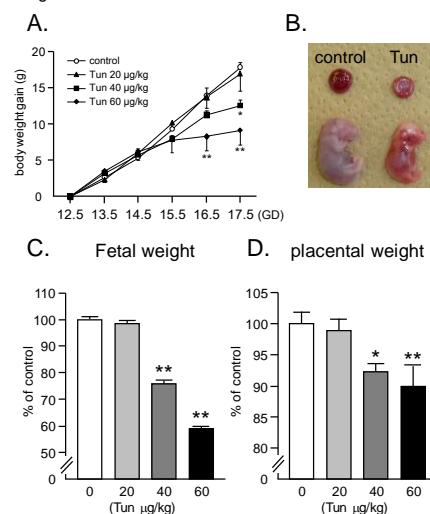
したがって、ER ストレスによる胎仔・胎盤発育への影響は妊娠期によって感受性差が存在する可能性が示唆された。

##### 2) 妊娠中期からの持続的な小胞体ストレス負荷が胎仔成長及び胎盤機能に与える影響

先の研究では、妊娠中期に一過性の ER ストレスを受けると、胎仔発育に最も影響することを見いだした。また、発育遅延を起こした胎仔の胎盤では、ER ストレス負荷状態であったことから胎仔発育遅延は胎盤機能障害による影響である可能性が考えられた。妊娠中の大量喫煙や過剰な肥満状態は、母体や胎盤の持続的な ER ストレス負荷状態を引き起こし、胎児発育においてより大きな影響を及ぼす可能性が考えられる。そこで、最も胎仔発育に影響を与えた妊娠中期から持続的な ER ストレス (0, 20, 40 および 60  $\mu\text{g/kg}$ ) を負荷し、胎仔発育ならびに胎盤機能に与える影響について検討を行った。

①妊娠中期からの持続的な ER ストレス負荷は、母体体重増加を用量依存的に抑制した (Fig. 2A)。胎仔重量は、40 および 60  $\mu\text{g/kg}$  Tun 処理群においてそれぞれ対照群の約 75%、約 60% となり、Tun による用量依存的な低下を示した (Fig. 2B および C)。また、胎盤重量低下も、胎仔重量と同様に用量依存性を示した (Fig. 2D)。

Figure 2

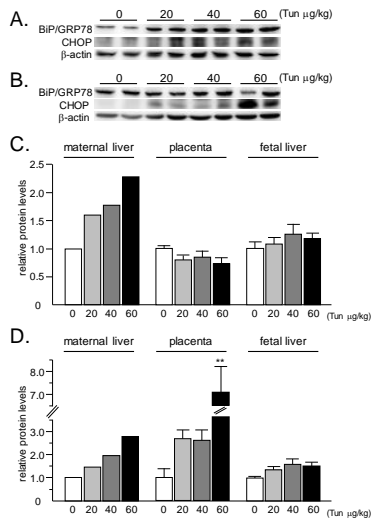


GD17.5における対照群と連続Tun処理群の胎仔および胎盤重量への影響。A:母体体重増加変化、B:GD17.5における対照群とTun 60  $\mu\text{g/kg}$ 処理群の胎仔・胎盤の形態写真、C:胎仔重量変化(%), D:胎盤重量変化(%). 胎仔・胎盤重量ともに、Tun用量依存的な低下を示した。

②持続的 ER ストレスによる母体肝臓、胎盤および胎仔肝臓における ER ストレス負荷レベル 妊娠中期から持続的な ER ストレス負荷した母体・胎仔肝臓および胎盤内の ER ストレスレベルを測定する目的で、ER ストレスマーカータンパク質および mRNA 発現量を測定した。持続的 Tun 処理により、母体肝臓では、BiP/GRP78 および CHOP タンパク質発現量の用量依存的な増加を示した (Fig. 3A)。また、胎盤においては、60  $\mu\text{g/kg}$  Tun 処理群において CHOP タンパク質発現量の有意な増加が認められたが、いずれの用量においても BiP/GRP78 タンパク質発現量に差は認

められなかった (Fig. 3B, C および D)。一方、胎仔肝臓においては、BiP/GRP78、CHOP タンパク質発現量に差は認められなかった。

Figure 3

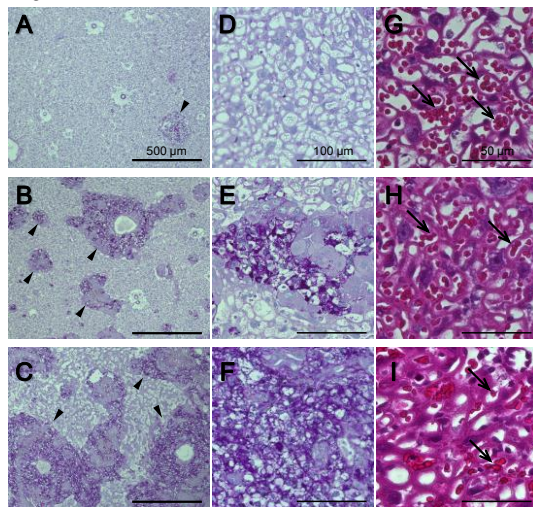


GD17.5における対照群と連続Tun処理群の母体肝臓、胎盤および胎仔肝臓における小胞体ストレスマーカーBiP/GRP78およびCHOPタンパク質発現量。(A)母体肝臓の各タンパク質発現動向、(B)胎盤の各タンパク質発現動向、(C)BiP/GRP78タンパク質発現量(相対値)、(D)CHOPタンパク質発現量(相対値)

### ③持続的 ER ストレスの胎盤組織学的検索

胎盤迷路部 (Labyrinth zone; LZ) における、血管形成および栄養膜細胞の形成を観察する目的で、GD17.5の胎盤の組織切片を水平方向に作製し、HE染色法を用いて観察した。結果、高用量のTunを連続処理した群において、栄養膜細胞と考えられる部位の細胞集塊の無秩序な過形成が認められた (Fig. 4A-F)。これまで、LZを構成する細胞の一つである合胞体栄養膜細胞は、グリコプロテインと考えられるPAS染色陽性の物質を分泌することが報告されている。そこで、PAS染色を行ったところ、HE染色で認められた上記の細胞集塊はPAS陽性を示し (Fig. 4A-C、矢印)、

Figure 4



GD17.5における対照群と連続Tun処理群の胎盤LZを中心とした組織切片図。1切片の厚さは3 µm、矢印: 栄養膜細胞。高用量のTun処理群において矢印で示した栄養膜細胞の細胞集塊が認められた。A-F: PAS染色像、G-I: HE染色像。A, D, G: 対照群。B, E, H: 40 µg Tun/kg処理群。C, F, I: 60 µg Tun/kg処理群。対照群では幅広い母体血管が形成されているのに対して、Tun処理群では母体血管が縮小していることに注目 (矢印)。

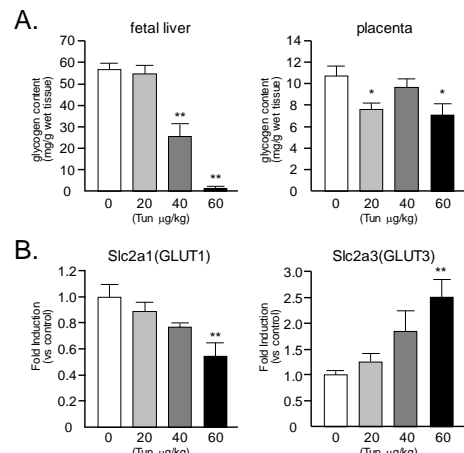
また切片をアミラーゼ処理するとPAS陰性となったこと (データ未掲載) から、過形成を呈していた細胞集団は合胞体栄養膜細胞群であると推定された。また、合胞体栄養膜細胞の過形成により血管の占める割合が減少し、血管形成が阻害されているのが観察された (Fig. 4G-I)。

### ④持続的 ER ストレスは胎盤胎仔間のグルコース輸送を破綻させる

胎仔発育において重要な栄養源であるグルコース動態の変調の可能性について検討した。Tun処理により、胎仔肝臓中グリコーゲン含有量は対照群と比較して用量依存的な低下を示した。特に、40 µg/kg Tun処理群では対照群の約50%であり、より高用量の60 µg/kg処理群では胎仔肝臓中グリコーゲン含有量はほとんど認められなかった。また、胎盤中グリコーゲン含有量は、20 および 60 µg/kg Tun処理群において対照群よりも有意に低下していた (Fig. 5A)。

さらに、グルコースを母体血中から胎盤に取り込み、胎仔側に輸送する機能を担うトランスポーターであるSlc2a1 (GLUT1) およびSlc2a3 (GLUT3) mRNA発現量について検討したところ、Tun処理により、胎盤内Slc2a1 mRNA発現量は対照群と比較して用量依存的な減少を示し、最高用量の60 µg/kg Tun処理群では有意な減少が認められた。一方、胎盤内Slc2a3 mRNA発現量では、Tun処理により用量依存的な増加を示し、最高用量において有意な増加を示した (Fig. 5B)。

Figure 5



GD17.5における対照群と連続Tun処理群の(A)胎仔肝臓および胎盤中グリコーゲン含有量。胎仔肝臓中グリコーゲン含有量は、Tun用量依存的な低下を示した。胎盤中グリコーゲン含有量は、Tun 20および60 µg/kg処理群で対照群よりも有意に低下した。(B)グルコーストランスポーター (A) Slc2a1 (GLUT1) およびSlc2a3 (GLUT3) mRNA発現量をリアルタイムRT-PCR法にて解析した。Slc2a1 mRNA発現量は、Tun用量依存的な低下を示し、一方Slc2a3 mRNA発現量は、Tun用量依存的な増加を示した。

### ⑤持続的 ER ストレスによる性ホルモン合成能への影響

胎盤は、胎児の発育に重要であるホルモンを産生、分泌する機能を有する。中でも、特に妊娠期において重要な性ホルモンとし

てエストロゲンやプロゲステロンが挙げられ、妊婦血中エストロゲン低値と IUGR との関連が報告されている。胎仔が正常な発育をするためには、胎盤から産生、分泌されるホルモンバランスが重要であると考えられる。そこで、母体血中性ホルモン濃度について検討を行ったところ、血漿プロゲステロン濃度は、対照群と比較して最高用量の 60  $\mu\text{g}/\text{kg}$  Tun 処理群で有意な増加を示した（データ未掲載）が、血漿エストラジオール濃度は、Tun 処理による差は認められなかった。また、性ホルモン合成過程に関与する P450c17、P450scc および  $\beta\text{3-HSD}$  mRNA 発現量は、対照群と比較して最高用量の 60  $\mu\text{g}/\text{kg}$  Tun 処理群で低下を示し、黄体でのプロゲステロン分泌維持に関わるプロラクチン mRNA 発現量は、Tun 処理による影響を受けなかった。

### 3) 化学シャペロンの母体、胎盤および胎仔への作用

先の結果より、妊娠中期からの持続的な ER ストレスは低体重仔を発症させることを見出し、その発症要因には胎盤機能障害を伴っている可能性を示した。本章では母体に持続的に ER ストレスを負荷させたマウスに、ER ストレス自体を低減することが報告されている化学シャペロンを処理し、低体重仔発症に対する体重の改善の可能性について、胎盤機能改善を中心とした検討を行った。

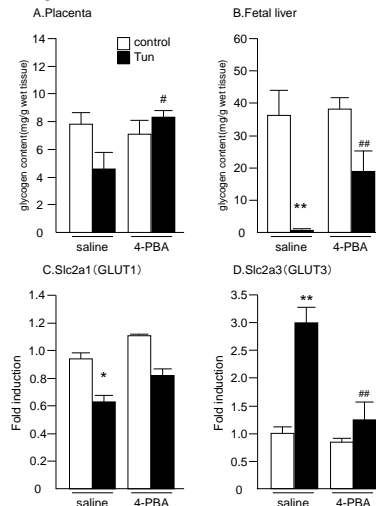
#### ①化学シャペロンの母体、胎盤および胎仔重量に対する影響

化学シャペロンの一つで ER ストレスの低減作用が報告されている 4-PBA 処理は、GD17.5 において Tun 処理によって減少した母体体重の回復傾向が認められた。また、Tun 処理によって減少した胎仔重量 ( $0.84 \pm 0.01\text{g}$ ) は、4-PBA 処理によって統計学的に有意な回復 ( $0.96 \pm 0.03\text{g}$ ) を示し、この胎盤においても低下した重量の増加傾向を認めた。

#### ②破綻した胎盤胎仔間グルコース輸送に対する化学シャペロンの抑制効果

4-PBA 処理は、Tun 処理によって低下した胎仔肝臓および胎盤内のグリコーゲン含有量を、有意に上昇させた (Fig.6A および B)。また、胎盤内のグルコーストランスポーターである Slc2a1 および Slc2a3 mRNA 発現量についても検討したところ、4-PBA は、Tun 処理によって低下した Slc2a1 mRNA 発現量をわずかに回復させ、また、Tun 処理によって増加した Slc2a3 mRNA 発現量を対照群レベルまで回復させた (Fig6)。

Figure 6

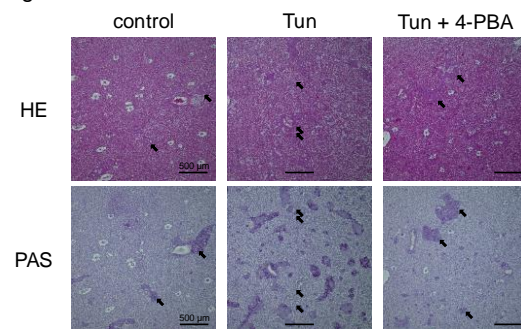


GD17.5における4-PBA処理による(A)胎仔肝臓および(B)胎盤中グリコーゲン含有量。(C)胎盤中のSlc2a1および(D)Slc2a3 mRNA発現量。4-PBA処理群は、Tun処理によって低下した胎盤および胎仔肝臓中グリコーゲン含有量を有意に上昇させた。また、4-PBA処理群は、Tun処理によって低下したSlc2a1 mRNA発現量をわずかに回復させ、また、Tun処理によって増加したSlc2a3 mRNA発現量を対照群レベルまで回復させた。

#### ③胎盤 LZ における栄養膜細胞の過形成に対する化学シャペロンの抑制効果

次に 4-PBA 処理群における胎盤 LZ の組織学的検索を行った。ER ストレス負荷マウスに 4-PBA を処理すると、栄養膜細胞の過形成範囲の縮小および PAS 陽性細胞集塊の減少が観察された (Fig. 7、矢印)。このことから、4-PBA は胎盤での栄養膜細胞の過形成を抑制し、胎盤機能異常を改善している可能性が示唆された。

Figure 7



GD17.5におけるTun処理群と4-PBA処理群の胎盤LZを中心とした組織切片図。組織切片は、HEおよびPAS染色法を用いて観察した。1切片の厚さは3  $\mu\text{m}$ 。矢印、栄養膜細胞、PAS陽性細胞。Tun処理は、栄養膜細胞の過形成およびPAS陽性細胞の増加を認めた。このマウスに、4-PBA処理すると、栄養膜細胞の過形成範囲の縮小およびPAS陽性細胞の減少を認めた。

#### 4) ER ストレス誘発性 IUGR 仔とメタボリックシンドローム発症の可能性

実験には近交系である C57BL/6N マウスを用いた。最高用量である 80  $\mu\text{g}/\text{kg}$  Tun 処理群では投与後 2 日目から、60  $\mu\text{g}/\text{kg}$  Tun 処理群では分娩 1 日前において有意な母体体重増加の抑制が認められたが、40  $\mu\text{g}/\text{kg}$  Tun 処理群ではいずれの妊娠日においても対照群間との統計学的な有意差は認められなかった。出生仔体重に関して、80 および 60  $\mu\text{g}/\text{kg}$  Tun 処理群では、それぞれ対照群の約 70%、約 90% であり、母体体重低下と相関していた。

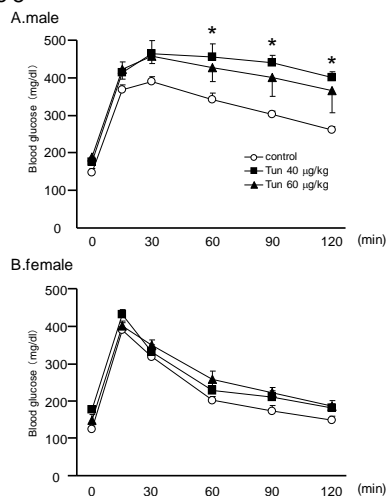
### ①胎生期 ER ストレス負荷マウスの高脂肪食摂取による体重変化と摂食量

各マウスの離乳後 8 週間、高脂肪食を自由摂食させた。離乳から実験終了までの体重変動および摂食量は、雌雄共に、いかなる Tun 処理群間においても有意な差は認められなかった。

### ②高脂肪食摂食による胎生期 ER ストレス負荷マウスの耐糖能の比較

胎生期 ER ストレス負荷マウスの耐糖能を検討する目的で、HFD 摂食 8 週間目に腹腔内糖負荷試験を行った。雄性マウスでは、対照群、Tun 処理群とも、糖負荷開始から 30 分で血糖値のピークを迎え、ピーク値には統計学的な有意差は認められなかったが、糖負荷開始 60 分後から 120 分後まで、Tun 処理群では、対照群と比較して血糖値低下の有意な遅延を認めた (Fig. 8A)。一方、雌性マウスでは、糖負荷開始から 15 分で対照群、全ての Tun 処理群とも血糖値のピークを迎えたが、測定開始から終了まで、Tun 処理による影響差は認められなかった (Fig. 8B)。以上、妊娠中期に ER ストレスを負荷された次世代マウスでは、高脂肪食摂取による耐糖能の感受性の性差が存在する可能性が示唆された。

Figure 8



離乳した胎生期 ER ストレス負荷マウスに HFD を 8 週間自由摂食させた時の腹腔内糖負荷試験の結果。A: 雄性、B: 雌性。12 時間の絶食後、グルコース溶液 (2 g/kg) を腹腔内投与後 0、15、30、60、90、120 分後の血糖値を測定した。

## 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 3 件)

Sato M, Kawakami T, Kondoh M, Takiguchi M, Kadota Y, Himeno S, Suzuki S. Development of high-fat-diet-induced obesity in female metallothionein-null mice.

FASEB J. 有 2010 Jul;24(7):2375-84.

Sato M, Ishibashi S, Higashimoto M, Kadota Y, Kawakami T, Suzuki S. Early changes induced by environmental stresses in insulin sensitivity-related genes.

Eur J Pharmacol. 有 2011 Oct 15;668(3):472-6.

Kawakami T, Hanao N, Nishiyama K, Kadota Y, Inoue M, Sato M, Suzuki S. Differential effects of cobalt and mercury on lipid metabolism in the white adipose tissue of high-fat diet-induced obesity mice. Toxicol Appl Pharmacol. 有 2012 Jan 1;258(1):32-42.

[学会発表] (計 5 件)

吉見 允貴、川上 隆茂「母体における持続的な小胞体ストレスは胎盤胎仔間グルコース輸送を破綻させ低体重仔を産症させる」フォーラム 2010 衛生薬学・環境トキシコロジー 2010 年 9 月東京

川上 隆茂「小胞体ストレス誘導性低体重仔に対する化学シャペロンの抑制効果」日本薬学会第 131 回年会 2011 年 3 月 静岡

川上 隆茂「小胞体ストレスによる胎仔発育および胎盤内血管形成への影響」フォーラム 2011 衛生薬学・環境トキシコロジー 2011 年 10 月金沢

川上 隆茂「母体への小胞体ストレス負荷による胎盤・母体および胎仔肝臓中のメタロチオネイン誘導」メタロチオネイン及びメタルバイオサイエンス研究会 2011 年 12 月名古屋

川上 隆茂「化学シャペロンの胎盤内グルコース動態改善を介した小胞体ストレスによるマウス胎仔発育遅延の抑制」日本薬学会第 131 回年会 2012 年 3 月札幌

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

<http://p.bunri-u.ac.jp/lab11/>

## 6. 研究組織

(1)研究代表者

川上 隆茂 (KAWAKAMI TAKASHIGE)

徳島文理大学・薬学部・助教

研究者番号: 40441589