

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 4 月 4 日現在

機関番号：92504

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2014

課題番号：23390038

研究課題名(和文)アクロレインの細胞障害機序解明とその臨床応用

研究課題名(英文)Elucidation of molecular mechanism of cellular toxicity of acrolein and its clinical application

研究代表者

五十嵐 一衛 (IGARASHI, Kazuei)

株式会社アミンファーマ研究所・その他部局等・代表取締役社長

研究者番号：60089597

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,300,000円

研究成果の概要(和文)：細胞増殖因子ポリアミン中のスベルミンより産生されるアクロレインの細胞毒性が、主としてグリセルアルデヒド3-リン酸デヒドロゲナーゼの不活化に依ること、アクロレインの毒性は細胞内ではグルタチオンにより解毒化されること、血中のアクロレイン、IL-6、CRPを測定することにより、無症候性脳梗塞を約85%の精度で見出すことが出来る理論的根拠を見出したこと、動脈硬化をひきおこすマクロファージの泡沫化は、主としてLDL中のアポB蛋白質がアクロレイン化されることに依ること、並びにアクロレインとGSHの代謝物である3-ヒドロキシプロピルメルカプトール酸の量が脳梗塞患者の尿中で減少する事を見出した。

研究成果の概要(英文)：We found the following in this research projects: 1) Acrolein caused inactivation of GAPDH, glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, as one mechanism of acrolein toxicity; 2) Acrolein was mainly detoxified by GSH (glutathione) in cells; 3) Theoretical background to measure PC-Acro, IL-6 and CRP in plasma for finding silent brain infarction was clarified; 4) Acrolein-conjugated LDL (low-density lipoprotein) induced macrophage foam cell formation, which is one of the reason of atherosclerosis lesions; and 5) Urinary 3-hydroxypropyl mercapturic acid (3-HPMA), an acrolein-glutathione metabolite, decreased in stroke patients.

研究分野：病態生化学

キーワード：生体分子 タチオン 生理活性 脳・神経 バイオテクノロジー ポリアミン スベルミン アクロレイン グル

## 1. 研究開始当初の背景

加齢と共に各組織の細胞は障害を受ける。この障害には、現在、活性酸素(一重項酸素、過酸化水素、ヒドロキシラジカル)が主として関与していると一般に考えられているが、私共は細胞増殖因子ポリアミン(プトレスシン、スペルミジン、スペルミン)が代謝される際に産生されるアクロレインが活性酸素より細胞毒性が強く、血中の蛋白質抱合アクロレイン(PC-Acro)量はこれまで有効なバイオマーカーが存在しなかった脳梗塞並びに無症候性脳梗塞のバイオマーカーとなることを明らかにした(Tomitori, H., Usui, T., Saeki, N., Ueda, S., Kase, H., Nishimura, K., Kashiwagi, K., and Igarashi, K.: Polyamine oxidase and acrolein as novel biochemical markers for diagnosis of cerebral stroke. *Stroke* **36**, 2609-2613 (2005); Yoshida, M., Higashi, K., Kobayashi, E., Saeki, N., Wakui, K., Kusaka, T., Takizawa, H., Kashiwado, K., Suzuki, N., Fukuda, K., Nakamura, T., Watanabe, S., Tada, K., Machi, Y., Mizoi, M., Toida, T., Kanzaki, T., Tomitori, H., Kashiwagi, K., and Igarashi, K.: Correlation between images of silent brain infarction, carotid atherosclerosis and white matter hyperintensity, and plasma levels of acrolein, IL-6 and CRP. *Atherosclerosis* **211**, 475-479 (2010) )。本研究では、アクロレインの細胞障害機序解明と、その臨床応用を目指したアクロレイン毒性の解毒方法の探索並びに脳機能障害判定のためのアクロレイン代謝物測定の簡易測定法の開発を目指す。

## 2. 研究の目的

我々は日本の三大生活習慣病であるがん、心筋梗塞、脳梗塞のうち、これまで適切なバイオマーカーが存在しなかった脳梗塞の重症度が血中の PC-Acro 量及びアクロレイン産生酵素(ポリアミンオキシダーゼ)量と強い相関関係を示すことを明らかにした。更に、脳梗塞は療養日数が非常に長くなるため、脳梗塞が重症化しないうちに見つける、すなわち無症候性脳梗塞(梗塞巣の直径が 3~10 mm)のうちに見つけ、治療することが非常に大事となってくる。我々は PC-Acro 量とその障害に対する防御反応として上昇する IL-6 と CRP を測定する事により、無症候性脳梗塞を 40 才以上で約 85%の精度で、50 才以上では約 90%の精度で見つける事に成功した。また、血中ではアクロレインは主としてアルブミンの 557 番目と 560 番目のリジン残基に結合し、アクロレインの毒性を弱めるために寄与している事を明らかにした。更に、脳梗塞モデルマウスを用いて、PC-Acro 量が梗塞部位で約 30 倍上昇し、かつ血中では 1.7

倍上昇する事を報告した。すなわち、細胞障害因子としてアクロレインが非常に重要である事を明確にした。

本研究では、これまでの研究を発展させ、(1) アクロレインによる細胞障害機序解明、(2) 臨床応用を目指したアクロレイン毒性解除機構の解明、(3) 無症候性脳梗塞検出のための PC-Acro、IL-6、CRP 測定の理論的根拠の解明、(4) マクロファージの泡沫化に対するアクロレインの役割解明、(5) 尿中アクロレイン代謝物 3-HPMA の脳梗塞による低下等について、ヒト尿の解析、細胞培養実験、動物実験、及び分子レベルで解析する。

## 3. 研究の方法

培養細胞は主としてマウス乳がん FM3A 細胞と神経芽細胞腫 Neuro2a 細胞を用いた。PC-Acro、IL-6、CRP は ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) 法により測定した。脳梗塞モデルマウスは、8 週令のオスマウスにローズベンガル (20 mg/kg) を中大脳動脈に静注後、540 nm の光を 10 分間照射し、血栓を作り、24 時間後の梗塞巣の大きさを測定する事により評価した。尿中の 3-HPMA 量は LC-MS/MS で定量した。

## 4. 研究成果

- (1) FM3A 細胞の増殖はアクロレイン 4  $\mu$ M、8  $\mu$ M で阻害され、その阻害効果は GAPDH 活性の低下と相関していた。アクロレインが抱合した不活化 GAPDH は核内に移行し、アポトーシスをひきおこした。
- (2) アクロレイン存在下、細胞増殖できるアクロレイン毒性軽減細胞を分離したところ、この細胞では、GSH 合成が上昇し、アクロレイン毒性を軽減している事が明らかになった。GSH 合成の上昇は、転写因子である c-jun と NF- $\kappa$ B の p65 のリン酸化の上昇に依存していた。
- (3) 脳梗塞モデルマウスの脳梗塞の大きさは PC-Acro 量と相関していた。この際、血中に遊離した PC-Acro は脳細胞で IL-6 合成を促進し、次いで、IL-6 は肝細胞で CRP 合成を促進した。CRP は脳細胞における IL-6 合成を更に促進し、産生された IL-6 はアクロレインの毒性解除に貢献した(図 1)。

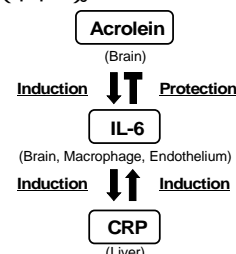


図 1 . アクロレイン、IL-6 及び CRP の役割

- (4) マクロファージへの LDL の取り込みは、酸化 LDL に比べ、Acro-LDL で大きく促進された。また、Acro-LDL の取り込みはスカベンジャー受容体 (SR-A1 receptors) 経由であった。取り込まれた Acro-LDL はマクロファージの泡沫化に大きく貢献した。
- (5) アクロレインは生体内で GSH により解毒されると考えられている。その後、アクロレイン-GSH 抱合体の代謝物である 3-HPMA は尿中に排泄されるが、脳梗塞患者ではこの量が低下しており (図 2) GSH がアクロレインの解毒に強く関与していることが明確となった。

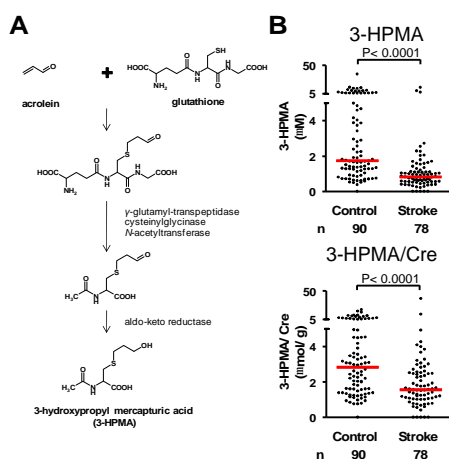


図 2 . 脳梗塞患者における尿中 3-HPMA の低下

## 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 6 件)

- (1) Terui, Y., Sakamoto, A., Yoshida, T., Kasahara, T., Tomitori, H., Higashi, K., Igarashi, K., Kashiwagi, K. Polyamine stimulation of eEF1A synthesis based on the unusual position of a complementary sequence to 18S rRNA in eEF1A mRNA. *Amino Acids*, 査読有, Vol. 47, No. 2, 2015, pp. 345-356 doi: 10.1007/s00726-014-1867-z
- (2) Yoshida, M., Higashi, K., Kuni, K., Mizoi, M., Saiki, R., Nakamura, M., Waragai, M., Uemura, K., Toida, T., Kashiwagi, K., Igarashi, K. Distinguishing mild cognitive impairment from Alzheimer's disease with acrolein metabolites and creatinine in urine. *Clin. Chim. Acta*, 査読有, Vol. 441, 2015, pp. 115-121 doi: 10.1016/j.cca.2014.12.023
- (3) Togashi, M., Terai, T., Kojima, H., Hanaoka, K., Igarashi, K., Hirata, Y., Urano, Y., Nagano, T. Sensitive and practical fluorescence detection of acrolein in human plasma via a two-step tethering approach. *Chem. Commun.*, 査読有, Vol. 50, No. 95, 2014, pp. 14946-14948 doi: 10.1039/c4cc02578d
- (4) Higashi, K., Imamura, M., Fudo, S., Uemura, T., Saiki, R., Hoshino, T., Toida, T., Kashiwagi, K., Igarashi, K. Identification of functional amino acid residues involved in polyamine and agmatine transport by human organic cation transporter 2. *PLoS One*, 査読有, Vol. 9, No. 7, 2014, pp. e102234 doi: 10.1371/journal.pone.0102234
- (5) Bunjobpol, W., Dulloo, I., Igarashi, K., Concina, N., Matsuo, K., Sabapathy, K. Suppression of acetyl polyamine oxidase by selected AP-1 members regulate DNp73 abundance – mechanistic insights for overcoming DNp73-mediated resistance to chemotherapeutic drugs. *Cell Death Differ.*, 査読有, Vol. 21, No. 8, 2014, pp. 1240-1249 doi: 10.1038/cdd.2014.41
- (6) Weisel, F. C., Kloepping, C., Pichl, A., Sydykov, A., Kojonazarov, B., Wilhelm, J., Roth, M., Ridge, K. M., Igarashi, K., Nishimura, K., Maison, W., Wackendorff, C., Klepetko, W., Jaksch, P., Ghofrani, H. A., Grimminger, F., Seeger, W., Schermuly, R. T., Weissmann, N., Kwapiszewska, G. Impact of S-adenosylmethionine decarboxylase 1 in pulmonary vascular remodeling. *Circulation*, 査読有, Vol. 129, No. 14, 2014, pp. 1510-1523 doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006402
- (7) Terui, Y., Saroj, S. D., Sakamoto, A., Yoshida, T., Higashi, K., Kurihara, S., Suzuki, H., Toida, T., Kashiwagi, K., Igarashi, K. Properties of putrescine uptake by PotFGHI and PuuP and their physiological significance in *Escherichia coli*. *Amino Acids*, 査読有, Vol. 46, No. 3, 2014, pp. 661-670 doi: 10.1007/s00726-013-1517-x
- (8) Mizoi, M., Yoshida, M., Saiki, R., Waragai, M., Uemura, K., Akatsu, H., Kashiwagi, K., Igarashi, K. Distinction between mild cognitive impairment and Alzheimer's disease by CSF amyloid  $\beta$ 40 and  $\beta$ 42, and protein-conjugated acrolein. *Clin. Chim. Acta*, 査読有, Vol. 430, 2014, pp. 150-155 doi: 10.1016/j.cca.2014.01.007
- (9) Norris, V., Reusch, R. N., Igarashi, K.,

- Root-Bernstein, R. Molecular complementarity between simple, universal molecules and ions limited phenotype space in the precursors of cells. (Review article) *Biology Direct*, 査読有, Vol. 9, 2014, pp. 28  
doi: 10.1186/s13062-014-0028-3
- (10) Saiki, R., Hayashi, D., Ikuo, Y., Nishimura, K., Ishii, I., Kobayashi, K., Chiba, K., Toida, T., Kashiwagi, K., Igarashi, K. Acrolein stimulates the synthesis of IL-6 and CRP in thrombosis model mice and cultured cells. *J. Neurochem.*, 査読有, Vol. 127, No. 5, 2013, pp. 652-659  
doi: 10.1111/jnc.12336
- (11) Uemura, T., Tanaka, Y., Higashi, K., Miyamori, D., Takasaka, T., Toida, T., Yoshimoto, K., Nagano, T., Igarashi, K., Ikegaya, H. Acetaldehyde-induced cytotoxicity involves induction of spermine oxidase at the transcriptional level. *Toxicology*, 査読有, Vol. 310, 2013, pp. 1-7  
doi: 10.1016/j.tox.2013.05.008
- (12) Saiki, R., Yoshizawa, Y., Minarini, A., Milelli, A., Marchetti, C., Tumiatti, V., Toida, T., Kashiwagi, K., Igarashi, K. In vitro and in vivo evaluation of polymethylene tetraamine derivatives as NMDA receptor channel blockers. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 査読有, Vol. 23, No. 13, 2013, pp. 3901-3904  
doi: 10.1016/j.bmcl.2013.04.063
- (13) Yamashita, T., Nishimura, K., Saiki, R., Okudaira, H., Tome, M., Higashi, K., Nakamura, M., Terui, Y., Fujiwara, K., Kashiwagi, K., Igarashi, K. Role of polyamines at the G<sub>1</sub>/S boundary and G<sub>2</sub>/M phase of the cell cycle. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 査読有, Vol. 45, No. 6, 2013, pp. 1042-1050  
doi: 10.1016/j.biocel.2013.02.021
- (14) Watanabe, K., Nakazato, Y., Saiki, R., Igarashi, K., Kitada, M., Ishii, I. Acrolein-conjugated low density lipoprotein induces macrophage foam cell formation. *Atherosclerosis*, 査読有, Vol. 227, No. 1, 2013, pp. 51-57  
doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.12.020
- (15) Nakamura, M., Tomitori, H., Suzuki, T., Sakamoto, A., Terui, Y., Saiki, R., Dohmae, N., Igarashi, K., Kashiwagi, K. Inactivation of GAPDH as one mechanism of acrolein toxicity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 査読有, Vol. 430, No. 4, 2013, pp. 1265-1271  
doi: 10.1016/j.bbrc.2012.12.057
- (16) Sakamoto, A., Terui, Y., Yamamoto, T., Kasahara, T., Nakamura, M., Tomitori, H., Yamamoto, K., Michael, A. J., Igarashi, K., Kashiwagi, K. Enhanced biofilm formation and/or cell viability by polyamines through stimulation of response regulators UvrY and CpxR in the two-component signal transducing systems, and ribosome recycling factor. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 査読有, Vol. 44, No. 11, 2012, 1877-1886  
doi: 10.1016/j.biocel.2012.07.010
- (17) Tomitori, H., Suganami, A., Saiki, R., Mizuno, S., Yoshizawa, Y., Masuko, T., Tamura, Y., Nishimura, K., Toida, T., Williams, K., Kashiwagi, K., Igarashi, K. Structural change of R domain heterodimer of NMDA receptor GluN1 and GluN2B through binding of spermine and ifenprodil. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 査読有, Vol. 343, No. 1, 2012, pp. 82-90  
doi: 10.1124/jpet.112.192286
- (18) Waragai, M., Yoshida, M., Mizoi, M., Saiki, R., Kashiwagi, K., Takagi, K., Arai, H., Tashiro, J., Hashimoto, M., Iwai, N., Uemura, K., Igarashi, K. Increased protein-conjugated acrolein and amyloid- $\beta_{40/42}$  ratio in plasma of patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J. Alzheimer's Dis.*, 査読有, Vol. 32, No. 1, 2012, pp. 33-41  
doi: 10.3233/JAD-2012-120253
- (19) Zhang, D., Zhao, T., Ang, H. S., Chong, P., Saiki, R., Igarashi, K., Yang, H., Vardy, L. A. AMD1 is essential for ESC self-renewal and is translationally down-regulated on differentiation to neural precursor cells. *Genes Dev.*, 査読有, Vol. 26, No. 5, 2012, pp. 461-473  
doi: 10.1101/gad.182998.111
- (20) Tomitori, H., Nakamura, M., Sakamoto, A., Terui, Y., Yoshida, M., Igarashi, K., Kashiwagi, K. Augmented glutathione synthesis decreases acrolein toxicity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 査読有, Vol. 418, No. 1, 2012, pp. 110-115  
doi: 10.1016/j.bbrc.2011.12.143
- (21) Yoshida, M., Mikami, T., Higashi, K., Saiki, R., Mizoi, M., Fukuda, K., Nakamura, T., Ishii, I., Nishimura, K., Toida, T., Tomitori, H., Kashiwagi, K., Igarashi, K. Inverse correlation between stroke and urinary 3-hydroxypropyl mercapturic acid, an acrolein-glutathione metabolite. *Clin. Chim. Acta*, 査読有, Vol. 413, No. 7-8, 2012, pp. 753-759  
doi: 10.1016/j.cca.2012.01.020

- (22) Terui, Y., Akiyama, M., Sakamoto, A., Tomitori, H., Yamamoto, K., Ishihama, A., Igarashi, K., Kashiwagi, K. Increase in cell viability by polyamines through stimulation of the synthesis of ppGpp regulatory protein and  $\omega$  protein of RNA polymerase in *Escherichia coli*. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 査読有, Vol. 44, No. 2, 2012, pp. 412-422  
doi: 10.1016/j.biocel.2011.11.017
- (23) Tomitori, H., Kashiwagi, K., Igarashi, K. Structure and function of polyamine-amino acid antiporters CadB and PotE in *Escherichia coli*. (Review article) *Amino Acids*, 査読有, Vol. 42, No. 2-3, 2012, pp. 733-740  
doi: 10.1007/s00726-011-0989-9
- (24) Hamdan, F. F., Gauthier, J., Araki, Y., Lin, D.-T., Yoshizawa, Y., Higashi, K., Park, A., Spiegelman, D., Dobrzeniecka, S., Piton, A., Tomitori, H., Daoud, H., Massicotte, C., Henrion, E., Diallo, O., S2D group, Shekarabi, M., Marineau, C., Shevell, M., Maranda, B., Mitchell, G., Nadeau, A., D'Anjou, G., Vanasse, M., Srour, M., Lafrenière, R. G., Drapeau, P., Lacaillie, J. C., Kim, E., Lee, J.-R., Igarashi, K., Huganir, R. L., Rouleau, G. A., Michaud, J. L. Excess of de novo deleterious mutations in genes associated with glutamatergic systems in non-syndromic intellectual disability. *Am. J. Hum. Genet.*, 査読有, Vol. 88, No. 3, 2011, pp. 306-316  
doi: 10.1016/j.ajhg.2011.02.001
- (25) Saiki, R., Park, H., Ishii, I., Yoshida, M., Nishimura, K., Toida, T., Tatsukawa, H., Kojima, S., Ikeguchi, Y., Pegg, A. E., Kashiwagi, K., Igarashi, K. Brain infarction correlates more closely with acrolein than with reactive oxygen species. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 査読有, Vol. 404, No. 4, 2011, pp. 1044-1049  
doi: 10.1016/j.bbrc.2010.12.107
- (26) Yoshida, M., Mizoi, M., Saiki, R., Kobayashi, E., Saeki, N., Wakui, K., Kusama, T., Takizawa, H., Kashiwado, K., Suzuki, N., Fukuda, K., Nakamura, T., Watanabe, S., Tada, K., Tomitori, H., Kashiwagi, K., Igarashi, K. Relationship between metabolic disorders and relative risk values of brain infarction estimated by protein-conjugated acrolein, IL-6 and CRP together with age. *Clin. Chim. Acta*, 査読有, Vol. 412, No. 3-4, 2011, pp. 339-342  
doi: 10.1016/j.cca.2010.11.003
- (27) Igarashi, K., Kashiwagi, K. Protein-conjugated acrolein as a biochemical marker of brain infarction. (Review article) *Mol. Nutr. Food Res.*, 査読有, Vol. 55, No. 9, 2011, pp. 1332-1341  
doi: 10.1002/mnfr.201100068
- (28) Igarashi, K., Kashiwagi, K. Use of polyamine metabolites as markers for stroke and renal failure. (Review article) *Methods Mol. Biol.*, 査読有, Vol. 720, 2011, pp. 395-408  
doi: 10.1007/978-1-61779-034-8\_25
- (29) Kashiwagi, K., Igarashi, K. Identification and assays of polyamine transport systems in *Escherichia coli* and *Saccharomyces cerevisiae*. (Review article) *Methods Mol. Biol.*, 査読有, Vol. 720, 2011, pp. 295-308  
doi: 10.1007/978-1-61779-034-8\_18
- (30) Igarashi, K., Kashiwagi, K. Characterization of genes for polyamine modulon. (Review article) *Methods Mol. Biol.*, 査読有, Vol. 720, 2011, pp. 51-65  
doi: 10.1007/978-1-61779-034-8\_3
- [学会発表](計114件)
- (1) 溝井睦美, 吉田円, 斎木遼太郎, 藁谷正明, 植村研一, 赤津裕康, 柏木敬子, 五十嵐一衛. 脳脊髄液中のアミロイドペプター40及び42 ( $A\beta_{40}$  and  $42$ ) 並びに蛋白質抱合アクロレイン (PC-Acro) による認知症重症度診断. 第87回日本生化学会大会, 2014年10月18日, 国立京都国際会館
- (2) 五十嵐一衛. 脳梗塞及び無症候性脳梗塞の血漿中バイオマーカーの開発. 第87回日本生化学会大会, 2014年10月16日, 国立京都国際会館
- (3) Igarashi, K., Terui, Y., Sakamoto, A., Kashiwagi, K. Polyamine stimulation of protein synthesis in both prokaryotes and eukaryotes. Third International Conference on Polyamines: Biochemical, Physiological and Clinical Perspectives, 2014年9月1日, Ubatuba-SP, Brazil
- (4) Kashiwagi, K., Nakamura, M., Igarashi, K. Isolation of two kinds of acrolein toxicity decreasing mutants of Neuro2a cells. Third International Conference on Polyamines: Biochemical, Physiological and Clinical Perspectives, 2014年9月1日, Ubatuba-SP, Brazil
- (5) 吉田健人, 坂本明彦, 照井祐介, 山本拓, 山本兼由, 石浜明, 鈴木秀之, 五十嵐一衛, 柏木敬子. 酸化ストレス下における

- ポリアミンの細胞増殖並びに細胞生存率に果たす役割. 日本薬学会第 134 年会, 2014 年 3 月 30 日, 熊本大学
- (6) 五十嵐一衛. 細胞傷害時にポリアミンから産生されるアクロレインの毒性とその臨床応用. 日本ポリアミン学会第 5 回年会, 2014 年 1 月 23 日, 千葉科学大学マリーナキャンパス
- (7) 齋木遼太郎, 廣瀬直雄, 鈴木健裕, 益田晶子, 堂前直, 伊藤聡, 高橋芳右, 戸井田敏彦, 柏木敬子, 五十嵐一衛. シェーグレン症候群患者唾液中のアクロレイン結合タンパク質の同定. 第 86 回日本生化学会大会, 2013 年 9 月 13 日, パシフィコ横浜
- (8) Igarashi, K. Mechanism of polyamine stimulation of protein synthesis in eukaryotes. Federation of European Biochemical Societies Congress 2013, 2013 年 7 月 6~11 日, St. Petersburg, Russia
- (9) Igarashi, K. Toxicity of acrolein produced from polyamines during brain infarction. 2013 Gordon Research Conference on Polyamines, 2013 年 6 月 17 日, Waterville Valley, NH, USA
- (10) 吉田円, 藁谷正明, 溝井睦美, 齋木遼太郎, 植村研一, 柏木敬子, 五十嵐一衛. 軽度認知障害及びアルツハイマー病患者における血漿蛋白質抱合アクロレイン及びアミロイド $\beta_{40/42}$ 比の上昇. 日本薬学会第 133 年会, 2013 年 3 月 29 日, パシフィコ横浜
- (11) 中村瑞穂, 富取秀行, 鈴木健裕, 照井祐介, 齋木遼太郎, 堂前直, 五十嵐一衛, 柏木敬子. アクロレイン抱合 GAPDH を介したアクロレインの細胞毒性機序. 第 85 回日本生化学会大会, 2012 年 12 月 15 日, マリンメッセ福岡
- (12) Igarashi, K. Biochemistry of polyamines: molecules modulating diverse cellular function in all living organisms. 13th FAOBMB, 2012 年 11 月 26 日, Bangkok, Thailand
- (13) Igarashi, K. Estimation of brain stroke by acrolein derivatives in plasma and urine. International Congress on "Polyamines: Biological and Clinical Perspectives", 2012 年 9 月 7 日, Istanbul, Turkey
- (14) 齋木遼太郎, 廣瀬直雄, 朴恵林, 西村和洋, 戸井田敏彦, 山崎健一, 池口文彦, 白幡晶, 柏木敬子, 五十嵐一衛. 脳梗塞モデルマウス及び培養細胞におけるカルシウム毒性とアクロレインの関連. 日本薬学会第 132 年会, 201 年 3 月 29 日, 北海道大学高等教育推進機構
- (15) 富取秀行, 中村瑞穂, 坂本明彦, 照井祐介, 吉田円, 柏木敬子, 五十嵐一衛. マウス神経芽細胞腫及びマウス乳がん細胞におけるアクロレイン毒性の解毒機構. 日本ポリアミン学会, 2012 年 1 月 26 日, さいたま市民会館おおみや小ホール
- (16) Igarashi, K. Correlation of acrolein produced from polyamines with brain infarction-induced cell damage. 2011 Gordon Research Conference on Polyamines, 2011 年 6 月 21 日, Waterville Valley, NH, USA (2011)
- (17) 五十嵐一衛. ポリアミンの細胞増殖・分化に果たす役割. 日本ポリアミン学会第 2 回年会, 2011 年 1 月 28 日, 帝京大学宇都宮キャンパス
- (18) 石井伊都子, 渡辺健太, 五十嵐一衛, 北田光一. アクロレイン化 LDL によるマクロファージ泡沫化について. 日本ポリアミン学会第 2 回年会, 2011 年 1 月 27 日, 帝京大学宇都宮キャンパス
- 〔図書〕(計 1 件)  
カラー生化学第 4 版 共訳
- 〔産業財産権〕  
出願状況 (計 1 件)
- 名称: 3-HPMA を指標とした脳卒中及び / 又は脳梗塞の判定方法  
発明者: 五十嵐一衛, 柏木敬子, 吉田円, 溝井睦美, 齋木遼太郎  
権利者: (株)アミンファーマ研究所  
種類: 特許  
番号: 特願 2013-520551 号  
出願年月日: 平成 24 年 6 月 12 日  
国内外の別: 日本及び米国
- 〔その他〕  
ホームページ:  
<http://www.amine-pharma.com>
6. 研究組織
- (1) 研究代表者  
五十嵐 一衛 (IGARASHI, Kazuei)  
(株)アミンファーマ研究所・代表取締役社長  
研究者番号: 60089597
- (2) 研究分担者  
西村 和洋 (NISHIMURA, Kazuhiro)  
千葉大学・大学院薬学研究院・准教授  
研究者番号: 60302569
- 柏木 敬子 (KASHIWAGI, Keiko)  
千葉科学大学・薬学部・教授  
研究者番号: 80169424