

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 17 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26293030

研究課題名(和文)細胞分化過程における生体微量元素変動とその分子制御機構の解明

研究課題名(英文)Metallome analysis with cellular differentiation

研究代表者

小椋 康光(Ogra, Yasumitsu)

千葉大学・大学院薬学研究院・教授

研究者番号：40292677

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,300,000円

研究成果の概要(和文)：生体と金属との関係を解明しようとする研究では、対象とする金属元素の存在量が微量であったために、実験動物を対象とした研究や組換えタンパク質を利用したin vitroの研究が多かった。しかし、金属元素の関与する細胞機能を分子レベルで解明するのは、培養細胞を利用したメタロプロテオーム・メタロメタボローム研究が必要となる。しかし、これまで細胞全体の金属や類金属元素の網羅的な解析を行ってはいなかった。そこで、ゲノムにおけるDNAマイクロアレイのように、細胞内の元素量の変化をエレメンタルアレイとして評価することを着想し、実現することに成功した。さらに、細胞内の新規活性分子種として活性シアン種を提唱した。

研究成果の概要(英文)：Metallomics is the name given to the integrated research field of biometals. Metallomics and research on metallome require analytical techniques that can provide information for the identification and quantification of metal species. The hitherto techniques for bio-trace elements including metals/metalloids have been applicable to massive samples such as blood serum, tissue extract and urine. However, analytical techniques for metallomics research using cultured cells are needed. Thus, in this study, we intended to reveal novel techniques for metallome analysis using cultured cells and novel concepts for the metabolism of bio-trace elements by the novel techniques. The first outcome in this study is the development of "element array" technique to analyze changes in entire elements with a cellular event. The second is to propose new reactive molecular species, "reactive cyanogen species" which act as a detoxificant of excess amounts of intracellular selenium.

研究分野：毒性学

キーワード：メタロミクス スペシエーション 分化 生体必須元素 銅 セレン

## 1. 研究開始当初の背景

金属および類金属元素は、我々人間が文明的な生活を行う上で、欠くことのできない物質であると同時に、生体内における金属および類金属元素は、多様な生体高分子の構造維持や酵素機能発現に関与しており、生物の生存にとっても欠くことのできない物質である。これまで生体と金属との関係を解明しようとする研究では、対象とする金属元素の存在量が微量であったために、実験動物を対象とした研究や組換えタンパク質を利用した *in vitro* の研究が多かった。しかし、金属元素の関与する細胞機能を分子レベルで解明するのは、培養細胞を利用したメタロプロテオーム・メタロメタボローム研究が必要となる。研究代表者らはこれまで実験動物でしか行うことができなかった金属の化学形態分析を培養細胞でも実施可能にし、元素イメージングや分子細胞生物学的手法と組み合わせ、独自の成果を公表してきた。しかし、これまで細胞全体の金属や類金属元素の網羅的な解析を行ってこなかった。またそのような発想で他の研究者による報告例も極めて限局的である。そこで、ゲノムにおける DNA マイクロアレイのように、細胞内の元素量の変化をエレメンタルアレイとして評価することを着想した。

## 2. 研究の目的

本研究では、上述研究実施に必要な基盤となる研究手法の開発・改良と、特定の生命現象と金属との関連に焦点を絞った研究展開を行うこととした。具体的には、動物細胞における網羅的な元素動態のプロファイリング分析を行うため、高感度質量分析計を用いた精密ハイスループット解析法の開発、および動物培養細胞での酸化ストレス応答および細胞分化に伴うメタロプロテオームおよびメタロメタボローム解析とその制御を担う分子機構の解明を目的とした。

## 3. 研究の方法

液性因子により分化誘導可能な細胞を用いた分化前後の細胞内元素量の網羅的解析(エレメンタルアレイ)の開発: PC12 細胞および NIH3T3-L1 細胞は、NGF、インスリンあるいはデキサメタゾンなどの液性因子により神経細胞および脂肪細胞へとそれぞれ分化誘導を促すことが可能である。そこで分化誘導の前後における細胞内元素量を網羅的に測定し、微量元素の変動が分化に与える影響を評価した。

細胞内酸化還元を司る必須微量元素の制御機構の解明: 細胞が受ける代表的なストレスとして、酸化ストレスが挙げられるが、酸化ストレスに対して、生体は種々の防御機構

を有している。特に抗酸化酵素群は、互いに協同して、酸化ストレスを効果的に消去している。抗酸化酵素の活性中心には種々の微量元素が含まれているが、その中でもスーパーオキシドジスムターゼに含まれる銅とグルタチオンペルオキシダーゼに含まれるセレンに着目し、解析を行った。

## 4. 研究成果

(1) 世界で初めて、エレメンタルアレイという細胞内イベントに伴う金属元素の変動を包括的に解析する手法の開発に成功した。本研究成果は、神経細胞への分化にどのような金属元素が特異的な作用を示しているのかを定性的かつ定量的に示すことができるため、筋萎縮性側索硬化症やクライツフェルト・ヤコブ病などの神経変性疾患の治療法の確立や創薬に寄与する成果となり得る。また、神経細胞への分化に限定することなく、広く細胞イベントに伴う元素変動を解析することができる手法であるため、高い波及効果を含んでいる。

(2) 細胞内に取り込まれた過量のセレンは、高い毒性を示すが、これを解毒する機構として細胞はセレノシアン酸というより毒性の低いセレン化合物へと代謝していることを明らかにした。すなわち、細胞は毒性の高い物質として知られるシアン化物を自ら作り出し、やはり毒性の高いセレンと反応させ、解毒している機構を提唱するに至った。この時のセレンとシアン化物の反応は、酵素を必要とせず、速やかに進行していることから、この細胞内で生成されるシアン化物を“活性シアン種(Reactive Cyanogen Species)”と呼ぶことを提唱した。毒性の高いセレンを解毒するために、毒性の高いシアン化物を反応させることは、まさに毒をもって毒を制するということであり、そのために生体はシアン化物を自ら生合成しているという毒性学のパラダイムシフトともいえる発見であると考えている。

(3) 上述の他、臨床栄養学的に価値の高いセレン化合物の評価に関する研究、セレンと同族でセレン代謝に何らかの影響を及ぼすものと想定されるテルルの代謝機構に関する研究、細胞内の銅のイメージングに関する研究等において、以下の示すような成果を挙げた。

## 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 16 件)(すべて査読有)

1. K. Takahashi, N. Suzuki and Y. Ogra: Bioavailability comparison of nine bioselenocompounds *in vitro* and *in vivo*. *Int. J. Mol. Sci.* (2017) **18**(3), 506 10.3390/ijms18030506
2. Y. Ogra, Y. Ogihara and Y. Anan: Comparison of metabolism of inorganic and

- organic selenium species between two selenium accumulator plants, garlic and Indian mustard. *Metallomics* (2017) **9**, 61-68 10.1039/C6MT00128A
3. Y. Ogra: Biology and toxicology of tellurium explored by speciation analysis. *Metallomics* (2017) in press, DOI: 10.1039/C7MT00022G
  4. 小椋康光: 生体内微量元素解析と機能解明 *ぶんせき* (2016) 442-445
  5. 小椋康光: 生命機能のファインチューナーとして働く生体微量元素研究の新たな動向. *ファルマシア* (2016) **52**, 764-768
  6. M. Verdugo, Y. Ogra, and W. Quiroz: Mechanisms underlying the toxic effects of antimony species in human embryonic kidney cells (HEK-293) and their comparison with arsenic species. *J. Toxicol. Sci.* (2016) **41**, 783-792
  7. Y. Ogra, A. Tejima, N. Hatakeyama, M. Shiraiwa, S. Wu, T. Ishikawa, A. Yawata, Y. Anan and N. Suzuki: Changes in intracellular copper concentration and copper-regulating gene expression after PC12 differentiation into neurons. *Sci. Rep.* (2016) 6:33007 10.1038/srep33007
  8. Y. Ogra, S. Nagasaki, A. Yawata, Y. Anan, K. Hamada and A. Mizutani: Metallomics approach to changes in element concentration during differentiation from fibroblasts into adipocytes by element array analysis. *J. Toxicol. Sci.* (2016) **41**, 241-244
  9. Y. Anan, M. Kimura, M. Hayashi, R. Koike and Y. Ogra: Detoxification of selenite to form selenocyanate in mammalian cells. *Chem. Res. Toxicol.* (2015) **28**, 1803-1814 10.1021/acs.chemrestox.5b00254
  10. Y. Ogra, Y. Ogihara and Y. Anan: Metabolism of trimethylselenonium ion in selenium accumulator, *Allium sativum*. *Fundam. Toxicol. Sci.* (2015) **2**, 95-99
  11. Y. Anan, G. Nakajima and Y. Ogra: Complementary use of LC-ICP-MS and LC-ESI-Q-TOF-MS for selenium speciation. *Anal. Sci.* (2015) **31**, 561-564
  12. Y. Ogra, Y. Awaya and Y. Anan: Comparison of accumulation of four metalloids in *Allium sativum*. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* (2015) **94**, 604-608 10.1007/s00128-015-1508-6
  13. 小椋康光: 環境毒性学におけるメタロミクス研究の展開. *YAKUGAKU ZASSHI* (2015) **135**, 307-314
  14. Y. Anan, A. Ohbo, Y. Tani and Y. Ogra: Metabolic pathway of inorganic and organic selenocompounds labeled with stable isotope in Japanese quail. *Anal. Bioanal. Chem.* (2014) **406**, 7959-7966 10.1007/s00216-014-8260-3
  15. M. Tokumoto, N. Kutsukake, E. Yamanishi, D. Katsuta, Y. Anan and Y. Ogra: Arsenic (+3 oxidation state) methyltransferase is a specific but replaceable factor against arsenic toxicity. *Toxicol. Rep.* (2014) **1**, 589-595 10.1016/j.toxrep.2014.08.011
  16. 小椋康光: 哺乳類細胞における銅の恒常性維持の分子機構. *日本衛生学会誌* (2014) **69**, 136-145
- 〔学会発表〕(計 54 件)
1. 鈴木 紀行、渡邊 弘樹、堂浦 智裕、小椋 康光: セレンの酸化還元反応に基づく新規 ROS 蛍光プローブの開発. 日本薬学会第 137 年会、仙台、平成 29 年 3 月 27 日
  2. 高橋 一聡、鈴木 紀行、小椋 康光: 血清セレンタンパク質に対するバイオセレン化合物の効果. 日本薬学会第 137 年会、仙台、平成 29 年 3 月 27 日
  3. 小林 浩宜、鈴木 紀行、小椋 康光: バイオセレン化合物の変異原性評価. 日本学会第 137 年会、仙台、平成 29 年 3 月 27 日
  4. 鈴木紀行: 化学形態別分析を基盤としたバイオセレンウム研究. 第 60 回日本薬学会関東支部大会、東京、平成 28 年 9 月 17 日
  5. Noriyuki Suzuki, Yasumitsu Ogra: Recent advances in analytical techniques for selenium compounds: 2016 Japan/Korea Joint Symposium on Pharmaceutical Health Science and Environmental Toxicology, Tokyo, Sept 10, 2016
  6. 高橋一聡、鈴木紀行、小椋康光: 天然由来セレン化合物の栄養的価値と生理活性の評価. フォーラム 2016 衛生薬学・環境トキシコロジー、東京、平成 28 年 9 月 10 日
  7. 小林 弥生、鈴木紀行、小椋康光、平野 靖史郎: 質量分析法に基づくヒ素脂質の代謝および毒性機構の解明 第 1 報～分析および抽出手法の検討～. フォーラム 2016 衛生薬学・環境トキシコロジー、東京、平成 28 年 9 月 10 日
  8. Koichi Endo, Noriyuki Suzuki, Tomohiro Doura, Yasumitsu Ogra: Synthetic Study of a Novel Organoselenium Compound “Selenoneine”: The 13th International Conference on the Chemistry of Selenium and Tellurium, Gifu, May 24, 2016
  9. Hiroki Watanabe, Noriyuki Suzuki, Tomohiro Doura, Yasumitsu Ogra: Development of Fluorescent Probe for Reactive Oxygen Species Based on Selenium Redox Reaction: The 13th International Conference on the Chemistry of Selenium and Tellurium, Gifu, May 24, 2016

10. Yasumitsu Ogra (invited), Kazuaki Takahashi and Noriyuki Suzuki: Evaluation of naturally occurring selenocompounds on their nutritional availability. The International Selenium Seminar (ISS 2016), October 20-23, 2016, Guangzhou-Shenzhen, China
11. 清水万椰、阿南弥寿美、石井功、小椋康光 : 出芽酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*) における有機セレン化合物代謝 . フォーラム 2016 衛生薬学・環境トキシコロジー、東京都、平成 28 年 9 月
12. 田島瑳也香、阿南弥寿美、石井功、小椋康光 : 植物におけるセレン酸およびテルル酸の蓄積と代謝 . フォーラム 2016 衛生薬学・環境トキシコロジー、東京都、平成 28 年 9 月
13. 小椋康光 (依頼講演): LC-ICP-MS による化学形態分析 - 生物学的試料での応用 -、プラズマ分光分析研究会 . 2016 筑波セミナー in 幕張、千葉幕張、平成 28 年 9 月 6 日
14. 小椋康光 (依頼講演): 質量分析法を基盤としたセレノメタボローム解析 . 第 43 回 BMS コンファレンス、静岡熱海、平成 28 年 7 月 5 - 6 日
15. 阿南弥寿美、江幡袖衣、小椋康光 : 植物が産生するテルル代謝物の動物における体内動態および毒性影響評価 . 第 43 回日本毒性学会学術年会、名古屋市、平成 28 年 6 月
16. 畠山鉄平、鈴木紀行、小椋康光 : 化学的アプローチによるセレノリン酸の構造の再評価 . 日本薬学会第 136 年会、横浜、平成 28 年 3 月 29 日
17. 小林弥生、鈴木紀行、小椋康光、平野靖史郎 : ヒ素とセレンの赤血球への取り込みに関する相互作用 . 第 21 回ヒ素シンポジウム、徳島、平成 27 年 11 月 14 日
18. 加藤祐、阿南弥寿美、小椋康光 : 海産物に含まれるセレン代謝物のラットにおける体内挙動 . フォーラム 2015 衛生薬学・環境トキシコロジー、神戸市、平成 27 年 9 月
19. 八幡紋子、白岩萌子、阿南弥寿美、小椋康光 : 神経細胞分化における銅制御因子の発現変動解析 . フォーラム 2015 衛生薬学・環境トキシコロジー、神戸市、平成 27 年 9 月
20. 鈴木紀行、Shiow-Shih Tang、小椋康光 : 高空間分解能イメージング質量分析法によるセレノプロテインの可視化 . フォーラム 2015 衛生薬学・環境トキシコロジー、神戸、平成 27 年 9 月 18 日
21. Yasumitsu Ogra (invited): Biosynthesis and biological role of selenocyanate. The 5th International Selenium Seminar 2015, September 21-25, 2015, Moscow-Yaroslavl, Russia
22. Yasumi Anan, Yui Ebata, Yasumitsu Ogra: Distribution and metabolism of tellurium in rats after administration of garlic leaves exposed with tellurate. The 5<sup>th</sup> International Symposium on Metallomics (Beijing, China), September 2015.
23. Yasumitsu Ogra (keynote): Identification of a novel selenium metabolite and elucidation of its biological and toxicological roles. 5th International Symposium on Metallomics, September 9-12, 2015, Beijing, China
24. 阿南弥寿美、江幡袖衣、小椋康光 : セレン蓄積性植物が産生するテルル代謝物の動物生体内挙動の解析 . 第 10 回メタルバイオサイエンス研究会、名古屋市、平成 27 年 8 月
25. 勝田大貴、八幡紋子、小椋康光 : 亜テルル酸毒性に対するチオプリンメチル基転移酵素の影響 . 第 10 回メタルバイオサイエンス研究会、名古屋市、平成 27 年 8 月
26. 加藤藤祐、阿南弥寿美、小椋康光 : ラットにおける無機水銀の体内分布に対するセレノネインの影響 . 第 10 回メタルバイオサイエンス研究会、名古屋市、平成 27 年 8 月
27. 坂本裕美、八幡紋子、阿南弥寿美、小椋康光 : チオプリンメチル基転移酵素によるセレンおよびテルルのメチル化に対する活性評価 . 第 10 回メタルバイオサイエンス研究会、名古屋市、平成 27 年 8 月
28. 白岩萌子、八幡紋子、阿南弥寿美、小椋康光 : 神経分化における銅トランスポーターの発現解析 . 第 10 回メタルバイオサイエンス研究会、名古屋市、平成 27 年 8 月
29. 平野文子、八幡紋子、小泉直也、渡辺善照、鈴木薫、小泉信滋、小椋康光 : メタロチオネイン欠損細胞における MTF-1 制御遺伝子の発現検討 . 第 10 回メタルバイオサイエンス研究会、名古屋市、平成 27 年 8 月
30. 八幡紋子、平野文子、阿南弥寿美、小泉直也、渡辺善照、小椋康光 : MTF-1 の転写活性化におけるメタロチオネインの関与 . 第 26 回日本微量元素学会、札幌市、平成 27 年 7 月
31. 江幡袖衣、阿南弥寿美、小椋康光 : ラットにおける植物テルル代謝物の体内動態 . 第 24 回環境化学討論会、札幌市、平成 27 年 6 月

32. 加藤祐、阿南弥寿美、小椋康光：魚介類から同定されたセレン代謝物の生物学的利用能の解析．第24回環境化学討論会、札幌市、平成27年6月
33. 鈴木紀行、Shiow-Shih Tang、Claude Lechene、小椋康光：高空間分解能イメージング質量分析法によるセレノプロテインの可視化．日本ケミカルバイオロジー学会第10回年、仙台、平成27年6月11日
34. 阿南弥寿美、池田大地、小椋康光：生体内におけるセレノシアン酸の生成および代謝経路の解析．第25回金属の関与する生体関連反応シンポジウム、長崎市、平成27年5月
35. 内田茉里、北里歩夢、阿南弥寿美、小椋康光：ラットにおける水銀とセレノシアン酸及び亜セレン酸の相互作用の比較．第25回金属の関与する生体関連反応シンポジウム、長崎市、平成27年5月
36. 北村里沙、阿南弥寿美、小椋康光：セレン蓄積性及び非蓄積性植物におけるテルルの蓄積と化学形態の比較．第25回金属の関与する生体関連反応シンポジウム、長崎市、平成27年5月
37. Yasumitsu Ogra (invited): Identification of a novel selenium metabolite in cultured cells and evaluation of its biological function. The International Selenium Seminar 2014, Busan, Korea, October, 2016
38. 北里歩夢、内田茉里、阿南弥寿美、小椋康光：ラットにおけるセレノシアン酸による水銀毒性軽減作用．日本薬学会第135回年会、神戸市、平成27年3月
39. 平野文子、八幡紋子、鈴木薫、小泉信滋、小椋康光：メタロチオネイン欠損細胞におけるMTF-1制御遺伝子の発現検討．日本薬学会第135回年会、神戸市、平成27年3月
40. 八幡紋子、鈴木英梨奈、小椋康光：テルルの細胞毒性に対するチオプリンメチル基転移酵素の関与．第4回メタロミクス研究フォーラム、東京都西東京市、平成26年11月
41. 塚本泰代、阿南弥寿美、新泰介、江幡袖衣、小椋康光：有機及び無機テルル化合物を投与したラットにおけるテルルの生体内挙動の解析．第58回日本薬学会関東支部大会、東京都町田市、平成26年10月
42. 鈴木英梨奈、八幡紋子、小椋康光：チオプリンメチル基転移酵素過発現細胞の作製及びテルルに対する毒性評価．第58回日本薬学会関東支部大会、東京都町田市、平成26年10月
43. 山下佳那子、八幡紋子、阿南弥寿美、小椋康光：selenophosphateの構造解析のための変異型 selenophosphate synthetase 2の作製と活性の評価．第58回日本薬学会関東支部大会、東京都町田市、平成26年10月
44. 白岩萌子、八幡紋子、阿南弥寿美、小椋康光：神経分化誘導における銅トランスポーターの発現変動．第58回日本薬学会関東支部大会、東京都町田市、平成26年10月
45. 勝田大貴、徳本真紀、阿南弥寿美、小椋康光：AS3MTによる類金属メチル化代謝の特異性．第58回日本薬学会関東支部大会、東京都町田市、平成26年10月
46. 内田茉里、北里歩夢、阿南弥寿美、小椋康光：水銀とセレノシアン酸または亜セレン酸を投与したラットにおける水銀とセレンの体内分布．フォーラム2014衛生薬学・環境トキシコロジー、茨城県つくば市、平成26年9月
47. 碓井聡美、阿南弥寿美、小椋康光：培養細胞におけるセレン化合物による無機水銀の毒性軽減作用の解析．フォーラム2014衛生薬学・環境トキシコロジー、茨城県つくば市、平成26年9月
48. 塚本泰代、阿南弥寿美、新泰介、江幡袖衣、小椋康光：ラットにおける無機及び結晶テルル化合物の体内分布の比較．フォーラム2014衛生薬学・環境トキシコロジー、茨城県つくば市、平成26年9月
49. 勝田大貴、徳本真紀、阿南弥寿美、小椋康光：類金属のメチル化代謝におけるAS3MTの特異性．フォーラム2014衛生薬学・環境トキシコロジー、茨城県つくば市、平成26年9月
50. Yasumitsu Ogra, Maki Tokumoto, Aya Tejima, Naohiro Hatakeyama, Siyuan Wu, Tsutomu Ishikawa, Noriyuki Suzuki, Yasumi Anan: Changes in intracellular copper concentration and expression of copper-regulating genes after differentiation of rat pheochromocytoma (PC12) cells into neural cells. 14<sup>th</sup> Workshop on Progress in Trace Metal Speciation for Environmental Analytical Chemistry, Aberdeen, UK, September, 2016
51. Yasumi Anan, Yuta Tani, Tomohito Kaito, Yasumitsu Ogra: Speciation of selenium and mercury in the liver of Japanese quails ingesting sodium selenite and mercury chloride. 14<sup>th</sup> Workshop on Progress in Trace Metal Speciation for Environmental Analytical Chemistry, Aberdeen, UK, September, 2016
52. 徳本真紀、沓掛夏子、山西絵利加、阿南弥寿美、小椋康光：類金属のメチル化および細胞毒性に及ぼす3価ヒ素メチル転

移酵素の影響．第41回日本毒性学会学術集会、神戸市、平成26年7月

53. 小椋康光、手島彩、畠山直大、呉思遠、石川勉、鈴木紀行、徳本真紀、阿南弥寿美：PC12細胞の神経分化に伴う細胞内銅濃度と銅制御因子群の変動．第25回日本微量元素学会、岡山、平成26年7月
54. 徳本真紀、手島彩、畠山直大、呉思遠、石川勉、鈴木紀行、阿南弥寿美、小椋康光：PC12細胞分化後の細胞内銅濃度と銅制御遺伝子群の変動．第24回金属の関与する生体関連反応シンポジウム、京都市、平成26年6月

〔図書〕(計6件)

1. Y. Ogra: Speciation and identification of chalcogen-containing metabolites. In: *Metallomics - Recent Analytical Techniques and Applications -*, Y. Ogra and T. Hirata (eds.), Springer, Tokyo, pp. 43-61 (2017)
2. N. Suzuki and Y. Ogra: <sup>77</sup>Se NMR spectroscopy for speciation analysis of selenium compounds. In: *Metallomics - Recent Analytical Techniques and Applications -*, Y. Ogra and T. Hirata (eds.), Springer, Tokyo, pp. 147-155 (2017)
3. Y. Ogra: Selenium metabolism. In: *Diversity of Selenium Functions in Health and Disease*, R. Brigelius-Flohé and H. Sies (eds.), CRC Press, Boca Raton, FL, pp.19-30 (2015)
4. Y. Ogra: Identification of selenometabolites in animals and plants by mass spectrometry. In: *Food and Nutritional Components in Focus No. 9, Selenium: Chemistry, Analysis, Function and Effects*, V.R. Preedy (ed.), The Royal Society of Chemistry, London, pp.158-172 (2015)
5. Y. Ogra: Selenohomolanthionine and its potential use in medicine and nutrition. *Food and Nutritional Components in Focus No. 9, Selenium: Chemistry, Analysis, Function and Effects*, V.R. Preedy (ed.), The Royal Society of Chemistry, London, pp.354-362 (2015)
6. 小椋康光：化学形態別分析、pp. 93-97、*毒性の科学*、熊谷嘉人、姫野誠一郎、渡邊知保編、東京大学出版会、東京(2014)

〔その他〕

ホームページ：

<http://www.p.chiba-u.jp/lab/yobou/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小椋 康光 (OGRA, Yasumitsu)

千葉大学・大学院薬学研究院・教授

研究者番号：40292677

(2) 研究分担者

鈴木 紀行 (SUZUKI, Noriyuki)

千葉大学・大学院薬学研究院・准教授

研究者番号：10376379

(3) 研究分担者

阿南 弥寿美 (ANAN, Yasumi)

昭和薬科大学・薬学部・講師

研究者番号：40403860

(4) 研究分担者 (H26年度のみ)

小泉 信滋 (KOIZUMI, Shinji)

独立行政法人労働安全衛生総合研究所・

研究企画調整部・特任研究員

研究者番号：80183325