

令和 2 年 6 月 1 日現在

機関番号：32644

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K08721

研究課題名(和文)脂溶性情報伝達分子の脂質過酸化反応を起点とする肝線維化の分子機構の解析

研究課題名(英文) Analysis of the molecular mechanism of hepatic fibrosis initiating from lipid peroxidation of lipid-soluble signaling molecules

研究代表者

竹腰 進 (TAKEKOSHI, Susumu)

東海大学・医学部・教授

研究者番号：70216878

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：過酸化DAGを起点とした肝線維化の分子機構について解析を行った。四塩化炭素投与により肝線維化が誘導されたマウス肝組織では過酸化DAGが有意に増加していた。また、過酸化DAGの還元消去能を有するエブセレンを投与することで、過酸化DAGの増加は抑制され、肝線維化病態が改善した。マウス肝星細胞の初代培養細胞に過酸化DAGを作用させると、肝星細胞は活性化され筋線維芽細胞様に変化した。以上の結果から、酸化ストレスにより産生される過酸化DAGは肝線維化のkey分子として作用していることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果は、これまで漠然とした傷害作用として捉えられてきた酸化ストレス傷害を、特定の機能性脂質分子(DAG)の過酸化による特定のPKCアイソザイムの活性化と情報伝達異常、さらにはこれに対応する酸化ストレスシグナル抑制分子による制御応答といった分子レベルでの理解を可能とし、本研究で対象としている肝線維化疾患ばかりでなく、酸化ストレスが関与するとされる、アルツハイマー病、パーキンソン病などの神経変性疾患、動脈硬化症、虚血 再疎通疾患などの種々の疾患の病因の厳密な追求、解明を行う際の重要な拠点となるものと思われる。

研究成果の概要(英文)：We analyzed the molecular mechanism of liver fibrosis starting from peroxidized DAG. Peroxidized DAG was significantly increased in mouse liver tissue in which liver fibrosis was induced by carbon tetrachloride administration. In addition, the administration of Ebselen, which has the ability to reduce and eliminate peroxidized DAG, suppressed the increase in peroxidized DAG and improved the liver fibrosis. When peroxidized DAG was applied to primary-cultured cells of mouse hepatic stellate cells, the hepatic stellate cells were activated and changed into myofibroblast-like cells. From the above results, it was clarified that peroxidized DAG produced by oxidative stress acts as a key molecule in liver fibrosis.

研究分野：実験病理学

キーワード：lipid peroxidation lipid peroxide protein kinase c diacylglycerol liver fibrosis oxidative stress mass spectrometry hepatic stellate cell

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、研究者個人に帰属されます。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

### (1) 過酸化 DAG の特殊な PKC 活性化作用の発見

Protein kinase C (PKC) は、イノシトール燐脂質情報伝達系の key enzyme であり、種々の lipid mediator の中でも DAG によって活性化されることにより様々な細胞応答に重要な役割を果たしている。我々は DAG が過酸化されることにより native DAG の約 3 倍の PKC 活性化作用を持つ強力な活性化物質に変質することを証明し、脂溶性情報伝達分子 (DAG) の過酸化による PKC 過剰活性化と蛋白質リン酸化反応の異常亢進による病変発生の可能性を示した (Takekoshi S. et al. BBRC 217:654-660, 1995, Kambayashi Y. et al. J Clin Biochem Nutr 41:68-75, 2007)。

### (2) 過酸化 DAG の PKC 分子種特異的活性化と肝細胞傷害およびその生体内防御系

生体内には活性化剤に対する感受性や局在部位などが異なる 11 種の PKC アイソザイムが存在することが知られている。我々は、過酸化 DAG がこれら既存の PKC アイソザイムの中でも および 分子種を特異的に強く活性化するというユニークな特性を明らかにした (Takekoshi S. et al. Acta Histochem Cytochem 36:281-286, 2003)。さらに四塩化炭素 (単回) 投与により酸化ストレスを負荷したラット肝組織では過酸化 DAG 産生が亢進するとともに、活性化された PKC 分子種が NF- $\kappa$ B に結合しこれを活性化することで肝組織傷害が誘導されることを初めて明らかにした (Toriumi K. et al. Lab Invest 93:218-229, 2014)。また、過酸化 DAG が Phospholipid Hydroperoxide Glutathione Peroxidase (PHGPx) により還元消去されることを見出し、生体内防御因子としての PHGPx の役割を示した (Kambayashi Y. et al. Redox Report, 7:29-33, 2002)。

### (3) 本研究の着想に至る経緯：DAG の過酸化を起点とする肝線維化病態の存在

肝線維化のモデル動物である長期四塩化炭素投与マウスでは、肝臓内の過酸化 DAG が著明に増加することが判明し (Takekoshi S. et al. Acta Histochem Cytochem 47:185-194, 2014)、脂溶性情報伝達物質である DAG の脂質過酸化反応が肝線維化の起点となることが強く示唆され、本研究を着想するに至った。実際のヒトの肝線維化病変部位では、「酸化ストレスの亢進」、「脂肪の蓄積 (脂肪肝)」、「情報伝達システムの異常」が生じており、過酸化 DAG はこれらの現象を統合的に説明しうる分子特性を有しておりヒトの線維化病態においても重要な役割を担っているものと推察された。

## 2. 研究の目的

酸化ストレスにより誘起される肝線維化病変の起点として「脂溶性情報伝達系の中核に位置するジアシルグリセロール (DAG) の過酸化」と「そのプロテインキナーゼ C (PKC) 活性化作用の変質 (過剰亢進)」に着目し、in vitro 培養細胞系および in vivo 動物モデル実験系を用いて過酸化 DAG により誘導される肝線維化の分子機構を明らかにすることを目的とした。また、将来の臨床応用を想定し、質量分析器を用いた過酸化 DAG の高感度分析法の開発し、過酸化 DAG の肝線維化マーカーとしての可能性、さらには過酸化 DAG を標的とする新しい肝線維化の治療法の開発に貢献することを目指した。これらの目的達成のために下記の (1) ~ (4) の課題に取り組んだ。

### (1) モデル動物を用いた過酸化 DAG を介した肝線維化の分子機構の解析

### (2) 過酸化 DAG の肝星細胞 (Hepatic stellate cell) 活性化作用の証明

### (3) 過酸化 DAG 還元消去分子による肝線維化抑制作用の解析

### (4) 質量分析器を用いた過酸化 DAG の高感度精密分析法による過酸化 DAG 産生機構の解析

### 3. 研究の方法

肝線維化モデル動物を用いて過酸化 DAG 産生と肝線維化病態の相関性を詳細に検討する。ヒトの肝線維化・肝硬変の病態では、肝星細胞が活性化され筋線維芽細胞化することが重要なステップであると考えられている。そこで過酸化 DAG が肝星細胞の活性化しうるか、SMA (筋線維芽細胞マーカー)、コラーゲン等の発現を指標として初代培養肝星細胞を用いて精査した。

#### (1) 酸化ストレス誘導性肝線維化モデル動物における肝線維化分子機構の解析

肝線維化モデル動物 (四塩化炭素長期投与) の肝組織における過酸化 DAG の動態を傷害部位、さらに細胞レベルで検証した後、PKC シグナルを介してどのような機序を介して線維化を促進させているかその詳細な分子機構を検証する。PKC 分子は細胞質から細胞膜へ移行して脂質と結合することで活性化することが明らかとなっている。抗 PKC 抗体を用いた免疫組織化学法を用いて、肝切片上の傷害、非傷害部位における PKC 分子種の細胞内局在を観察する。また TGF- $\beta$ 、TIMP、炎症性サイトカインの発現を Immuno-blot 法および免疫組織化学法を用いて解析する。

#### (2) 過酸化 DAG により惹起される肝星細胞の機能変化の解析

初代培養肝星細胞に過酸化 DAG を作用させ、コラーゲンおよび SMA (alpha smooth muscle actin、肝星細胞の活性化マーカー) を指標として肝星細胞の活性化を検証する。また、その際の肝星細胞内の情報伝達系の変動について PKC 情報伝達系を中心に解析する。添加実験に使用する過酸化 DAG は、ホスファチジルコリンを原料として大気中にて自動酸化させた後、ホスホリパーゼ C で加水分解して合成する。

#### (3) 過酸化 DAG 還元消去分子である Ebselen (Eb-Se) による肝線維化抑制作用の解析

Ebselen (過酸化 DAG 還元消去分子) により過酸化 DAG によるシグナル伝達異常および線維化促進作用が抑制しうるか解析を行う。肝線維化モデルマウスに対して CCl<sub>4</sub> と並行して薬剤を投与し、過酸化 DAG 産生や下流シグナル系および線維化傷害の抑制効果を検討する。加えて、*in vitro* の系においても同様の薬剤を用いることで、過酸化 DAG 誘起 PKC カスケードに伴う線維化関連因子の発現状態を検証する。

#### (4) 質量分析器を用いた過酸化 DAG の高感度精密分析法による過酸化 DAG 産生機構の解析

トリプル四重極質量分析器を用いて過酸化 DAG の高感度精密分析法を開発し、四塩化炭素投与肝傷害モデル動物における過酸化 DAG の動態を詳細に解析する。

### 4. 研究成果

#### (1) 酸化ストレス誘導性肝線維化モデル動物における肝線維化分子機構の解析

四塩化炭素を 12 週間投与し肝線維化を誘導した肝組織中の線維化促進因子の動態を検討した。その結果、四塩化炭素長期投与により肝線維化を呈した肝組織中では、過酸化 DAG 量 (DAG-OOH) が有意に増加していた (図 1, 3)。また、免疫組織化学による検討の結果、PKC 分子種が肝細胞の膜に移行していることが判明し、PKC の活性化が起こっていることが明らかとなった。TGF- $\beta$  mRNA の発現が著明に増加することが判明した。さらに過酸化脂質代謝産物である 4-Hydroxy-2-Nonenal (HNE) が線維化病変部に蓄積していることが観察された (図 2)。肝星細胞の活性化マーカーである SMA および  $\alpha$  型コラーゲンの mRNA 発現が有意に増加しており (図 4, 5)、四塩化炭素長期投与肝線維化モデル動物でもヒトと同様に肝星細胞の筋線維芽細胞への活性化が起こっていることが明らかとなった。

#### (2) 過酸化 DAG により惹起される肝星細胞の機能変化の解析

マウス肝組織の初代培養肝星細胞に過酸化 DAG を直接作用させると SMA と collagen の発

現が著明に増加することが判明し、過酸化 DAG が肝星細胞の筋線維芽細胞への分化誘導能を有することが強く示唆された。

以上の(1)および(2)結果から、過酸化 DAG は肝細胞における肝線維化促進因子の発現を促進するとともに、肝星細胞の筋線維芽細胞への分化を誘導することが明らかとなった。

図1 シリウスレッド染色

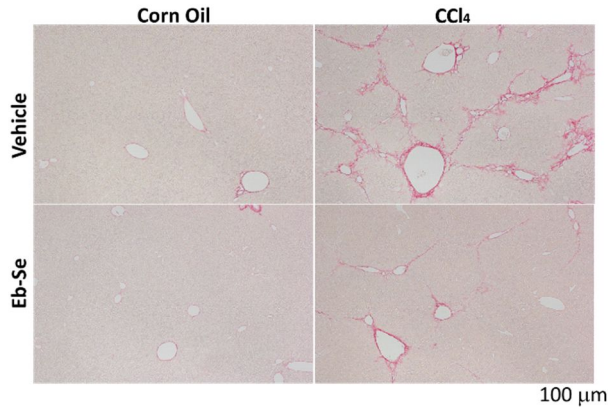


図2 HNE 免疫染色

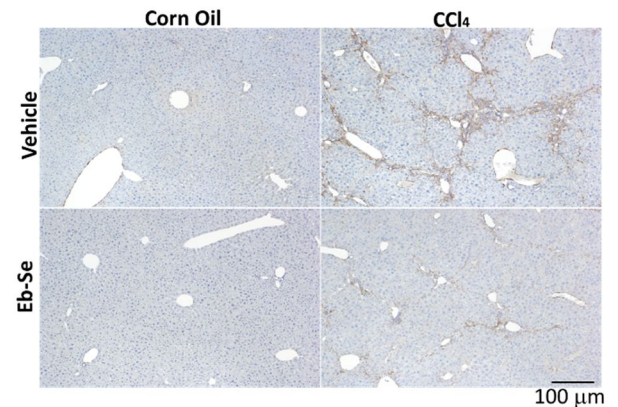


図3

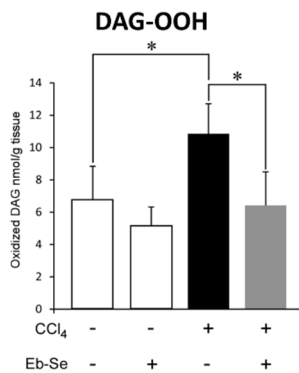


図4

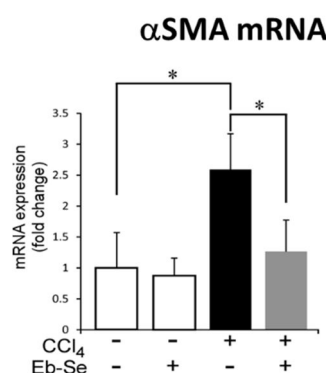
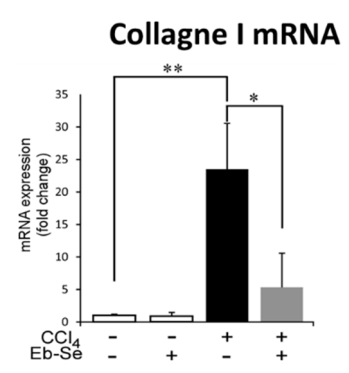


図5



### (3) 過酸化 DAG 還元消去分子である Ebselen (Eb-Se) による肝線維化抑制作用の解析

過酸化 DAG の還元消去作用のある Ebselen (Eb-Se) を投与することにより過酸化 DAG の減少とともに肝線維化が抑制されることが判明した(図1、2、3)。また、肝星細胞の活性化マーカーである SMA および Ⅲ型コラーゲンも Eb-SE 投与により減少した。さらに TGF-beta mRNA 発現増加が抑制された。これらの結果から、過酸化 DAG が起点となって肝線維化を亢進させることが明らかとなった。

### (4) 質量分析器を用いた過酸化 DAG の高感度精密分析法による過酸化 DAG 産生機構の解析

トリプル四重極質量分析器を用いて、LOOH 異性体解析法を応用した過酸化 DAG 高感度精密分析システムの構築を試みた。その結果、酸化型 DAG およびその他の種々の血漿脂質の酸化物異性体を高感度に分析することのできるシステムの開発に成功した。LOOH 異性体解析法はカチオン-電子相互作用を原理としたヒドロペルオキシド基の近傍で開裂を生じさせる方法であり、血中の脂質過酸化物の生成メカニズムを明らかにすることが可能となると考えられる。生体中で脂質過酸化反応を引き起こす分子(生成原因)はラジカル、一重項酸素、酵素の3種であることが判っているが、それぞれの生成原因によって生じる脂質過酸化物の異性体は異なっている。

我々が開発した脂質過酸化物分析システムは、脂質過酸化物の異性体の分析が可能であり、酸化型 DAG (DAG-OOH) がどのような生成原因によって生じているか知ることができる方法である(過酸化脂質異性体分析法)。この手法を用いて、脂質過酸化反応を介して肝線維化を誘導する四塩化炭素投与モデル動物の肝臓中の過酸化 DAG を分析した結果、初期に脂質過酸化反応を誘導するのはラジカル種でありが、その後、一重項酸素(炎症細胞によって産生されることが判っている)が脂質過酸化反応のドライビングフォースとなっていることが明らかとなった。これらの結果から、脂質過酸化反応を起点とする肝線維化の病態進行には炎症細胞が重要な役割を果たしていることが示唆された。

以上の結果から、酸化ストレスにより生じる過酸化 DAG が肝星細胞の活性化を誘導し、線維化を引き起こす事が明らかとなった。また、過酸化 DAG 高感度精密分析法(過酸化脂質異性体分析法)を用いた検討により、肝線維化のモデル動物(四塩化炭素長期投与)の肝臓では、初期にはラジカル反応により脂質過酸化反応(過酸化 DAG 産生)が惹起され、その後、炎症細胞から産生される一重項酸素が脂質過酸化反応が主体となって病態を増悪させているものと考えられた。我々が開発した過酸化 DAG 高感度精密分析法は、今後、肝線維化を初めとする様々な疾病の診断手法として応用が大いに期待される。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Goda K, Muta K, Yasui Y, Oshida S, Kitatani K, Takekoshi S.	4. 巻 20
2. 論文標題 Selenium and Glutathione-Depleted Rats as a Sensitive Animal Model to Predict Drug-Induced Liver Injury in Humans.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 1-11
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms20133141	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 Toriniwa Y, Muramatsu M, Ishii Y, Riya E, Miyajima K, Ohshida S, Kitatani K, Takekoshi S, Matsui T, Kume S, Yamada T, Ohta T.	4. 巻 67
2. 論文標題 Pathophysiological characteristics of non-alcoholic steatohepatitis-like changes in cholesterol-loaded type 2 diabetic rats.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Physiol Res.	6. 最初と最後の頁 601-612
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 Murakoshi M, Takekoshi S.	4. 巻 96
2. 論文標題 Immunolocalization of Glutathione-Peroxidase(GPx1), Androgen Receptor(AR), 5 $\alpha$ -Reductase Type I and Type II in Steroid Hormone-Induced Rat Prostatic Hyperplastic and Canine Spontaneous Prostatic Hyperplasia-Atrophic Effect of Chlormadinone Acetate(CMA) on Rat- and Canine-Prostatic Hyperplasia Models.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pharmacometrics	6. 最初と最後の頁 1-10
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 Chen M, Cai LY, Yoshida S, Takekoshi S, Kajiwara H, Nishimura N, Wang H, Kato T, Izumi S, Kato Y.	4. 巻 82
2. 論文標題 Presence of human herpes virus 1-thymidine kinase in testis of azoospermic infertile herpes-infected patients.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Reprod Toxicol.	6. 最初と最後の頁 57-62
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 Mizutani R, Saiga R, Takeuchi A, Uesugi K, Terada Y, Suzuki Y, De Andrade V, De Carlo F, Takekoshi S, Inomoto C, Nakamura N, Kushima I, Iritani S, Ozaki N, Ide S, Ikeda K, Oshima K, Itokawa M, Arai M.	4. 巻 9
2. 論文標題 Three-dimensional alteration of neurites in schizophrenia.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Transl Psychiatry.	6. 最初と最後の頁 1-12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41398-019-0427-4	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 Kato S, Shimizu N, Hanzawa Y, Otoki Y, Ito J, Kimura F, Takekoshi S, Sakaino M, Sano T, Eitsuka T, Miyazawa T, Nakagawa K.	4. 巻 -
2. 論文標題 Determination of triacylglycerol oxidation mechanisms in canola oil using liquid chromatography-tandem mass spectrometry.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Science of Food	6. 最初と最後の頁 1-11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41538-017-0009-x	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 Suzuki S, Ayukawa N, Okada C, Tanaka M, Takekoshi S, Iijima Y, Iijima T.	4. 巻 12
2. 論文標題 Spatio-temporal and dynamic regulation of neurofascin alternative splicing in mouse cerebellar neurons.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 11405
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-11319-5	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 Kobayashi M, Kawabata K, Kusaka-Kikushima A, Sugiyama Y, Mabuchi T, Takekoshi S, Miyasaka M, Ozawa A, Sakai S.	4. 巻 136
2. 論文標題 Cartilage Oligomeric Matrix Protein Increases in Photodamaged Skin	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 J Invest Dermatol.	6. 最初と最後の頁 1143-1149
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jid.2016.02.802.	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 Mori Y, Kakuta T, Miyakogawa T, Takekoshi S, Yuzawa H, Kobayashi H, Kawakami A, Miyata T, Fukagawa M.	4. 巻 20
2. 論文標題 Effect of Scavenging Circulating Reactive Carbonyls by Oral Pyridoxamine in Uremic Rats on Peritoneal Dialysis	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Ther Apher Dial.	6. 最初と最後の頁 645-654
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Fukui T, Kawaguchi AT, Takekoshi S, Miyasaka M, Sumiyoshi H, Tanaka R.	4. 巻 41
2. 論文標題 Liposome-Encapsulated Hemoglobin Accelerates Skin Wound Healing in Diabetic dB/dB Mice	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Artif Organs.	6. 最初と最後の頁 319-326
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/aor.12864	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18件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 中村朱里、北谷佳那恵、竹腰進、藤沢章雄、山本順寛、加柴美里
2. 発表標題 PC-12細胞の分化による細胞内コエンザイムQ量の変化
3. 学会等名 第72回日本酸化ストレス学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 黒木堯比古、北谷佳那恵、赤松正、竹腰進
2. 発表標題 皮弁の虚血再灌流傷害におけるPKCシグナル伝達系の関与とEbselenの効果
3. 学会等名 第51回日本臨床分子形態学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 加藤俊治、仲川清隆、竹腰進
2. 発表標題 質量分析による肝臓中の脂質酸化機構の解明
3. 学会等名 第51回日本臨床分子形態学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中村朱里、竹腰進、北谷佳那恵、藤沢章雄、山本順寛、加柴美里
2. 発表標題 PC-12細胞の分化とコエンザイムQ10
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 北谷 佳那恵、仁藤まどか、岩崎正之、竹腰 進
2. 発表標題 肺扁平上皮癌における細胞極性制御分子Par3の局在異常と予後との関連性について
3. 学会等名 第60回日本組織細胞化学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 竹腰 進
2. 発表標題 脂溶性情報伝達物質の過酸化による病態発生の分子機構
3. 学会等名 日本食品科学工学会第65回大会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 加藤俊治、北谷佳那恵、宮澤陽夫、仲川清隆、竹腰進
2. 発表標題 質量分析による生体脂質過酸化機構の解明
3. 学会等名 第71回日本酸化ストレス学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 合田圭佑, 安井雄三, 大信田慎一, 北谷佳那恵, 竹腰進
2. 発表標題 セレン及びグルタチオン欠乏モデルラットの作製に関する検討
3. 学会等名 第71回日本酸化ストレス学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大信田慎一, 合田圭佑, 安井雄三, 北谷佳那恵, 山本順寛, 竹腰進
2. 発表標題 脳虚血再灌流における酸化型DAG及びPKCの関与
3. 学会等名 第71回日本酸化ストレス学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 加藤俊治、仲川清隆、竹腰進
2. 発表標題 Naイオンを用いたDAGOOH異性体の分析法
3. 学会等名 日本過酸化脂質・抗酸化物質学会 第26回年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 北谷佳那恵、黒木堯比古、赤松正、竹腰進
2. 発表標題 皮弁の虚血再灌流傷害における酸化型DAGの関与とEbselenの効果
3. 学会等名 日本酸化ストレス学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 竹腰進、仁藤まどか、北谷佳那恵、岩崎正之
2. 発表標題 肺扁平上皮癌におけるPar3のクラスタリング局在
3. 学会等名 第58回日本組織細胞化学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 竹腰進、井野元智恵、嘉納麻耶、寺本明、長村義之
2. 発表標題 下垂体前葉細胞の機能分化と腺腫発生
3. 学会等名 第90回日本内分泌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kanae Kitatani, Susumu Takekoshi
2. 発表標題 Ebselen ameliorates liver fibrosis-induced by carbon tetrachloride in mice
3. 学会等名 The 8th Joint Meeting of Society for Free Radical Research Australasia and Japan with International Symposium on Coenzyme Q10 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 北谷佳那恵、竹腰進
2. 発表標題 PKC-MAPKシグナル経路を介した肝星細胞の活性化と肝線維化増悪のメカニズムの解析
3. 学会等名 第69回日本酸化ストレス学会学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 壺井 貴朗、矢ヶ崎 秀彦、岩崎 正之、竹腰 進
2. 発表標題 ブレオマイシン誘導性肺線維症における酸化型DAGの役割
3. 学会等名 第69回日本酸化ストレス学会学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 黒木堯比古、北谷佳那恵、竹腰進、赤松正
2. 発表標題 皮弁組織傷害における酸化型DAGの役割
3. 学会等名 第69回日本酸化ストレス学会学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 黒木堯比古、北谷佳那恵、赤松正、竹腰進
2. 発表標題 虚血再灌流障害皮弁モデルにおける組織傷害と酸化型DAGに関する検討
3. 学会等名 第25回日本形成外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2016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
研究協力者	中村 直哉 (NAKAMURA Naoya) (50227922)	東海大学・医学部・教授  (32644)	
研究協力者	稲垣 豊 (INAGAKI Yutaka) (80193548)	東海大学・医学部・教授  (32644)	