

令和 2 年 6 月 17 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08955

研究課題名(和文)急性薬毒性肝傷害の根治的治療を可能にするミトコンドリア標的療法の開発

研究課題名(英文) Evaluation of mitochondria-targeted therapy as an effective treatment against drug-induced acute liver injury

研究代表者

石塚 洋一 (Ishitsuka, Yoichi)

熊本大学・大学院生命科学研究部(薬)・准教授

研究者番号：70423655

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)：アセトアミノフェン(APAP)誘発肝障害マウスモデルを用い、ミトコンドリア指向性抗酸化剤Mito-TEMPO(MT)の顕著な肝細胞壊死抑制効果および肝組織酸化ストレス軽減効果を示す一方、c-Jun N-末端キナーゼ等の障害増強因子を抑制しなかった。肝障害惹起の後投与において、既存治療薬のN-アセチルシステインよりも顕著な肝保護効果を示した。また、ヒト肝細胞3次元培養モデルにおいても、MTは優れた細胞障害・酸化ストレス抑制効果を示した。また、発展的検討として、臨床応用の可能性のあるミトコンドリア指向性抗酸化剤や、既存薬でミトコンドリア保護作用を有する化合物の肝保護効果を見出すことにも成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

解熱鎮痛薬アセトアミノフェンの重篤な有害作用である肝毒性は、世界中で解決すべき重大な社会問題となっている。本研究では、これまでの申請者らの技術・知識を総動員し、アセトアミノフェン誘発肝傷害発症におけるミトコンドリア酸化ストレスの役割を明らかにし、ミトコンドリア指向性の抗酸化剤をはじめとし複数のミトコンドリア保護効果を有する薬物の効果を見出した。これらの知見は、新規治療法の可能性を社会に提案すると共に、肝障害病態機序の解明につながる学術的にも価値ある発見である。また、肝障害治療におけるドラッグデリバリーシステムの有用性を薬理的に示唆する意味でも価値ある発見である。

研究成果の概要(英文)： In this study, we mainly evaluated the hepatoprotective effects of a mitochondria-targeted antioxidant Mito-TEMPO (MT) against acetaminophen(APAP)-induced liver injury in mice model. MT significantly attenuated hepatocellular necrosis and some injury markers without the suppression of c-Jun N-terminal kinase, a key factor in the development of the liver injury. To assess the possibility of clinical application, we also examined the protective action by MT against APAP hepatotoxicity in 3D-cultured human hepatocyte model. MT also showed significant cellular protection and anti-oxidative action in the human cellular model. The hepatoprotection by MT was superior than by N-acetylcysteine, a clinical antidote, in both models. Importantly, we successfully identified other therapeutic candidates which can exert mitochondrial protection from bio-compatible chemicals and ethical drugs. The results would give information on developing new effective therapy against APAP hepatitis.

研究分野：応用薬理学

キーワード：アセトアミノフェン 肝障害 肝傷害 ミトコンドリア 薬物有害反応 ドラッグデリバリーシステム  
DDS

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

一般用医薬品にも配合される解熱鎮痛薬として古くから世界中で汎用されているアセトアミノフェン (APAP) は二面性を持つ。ジクロフェナクやロキソプロフェンなどの非ステロイド性抗炎症薬と比較し、消化器障害や腎障害などの有害反応の発現頻度は低く、比較的安全性の高い薬と考えられている。一方、自殺や小児の誤飲などで過量服用された際には高確率で肝障害を発症する。また、近年、欧米同様に本邦でも緩和医療の領域などで高用量の APAP が用いられており、肝障害の注意喚起が行われている。これまで、世界中でアセトアミノフェン誘発肝障害に関する研究が行われてきたが、アメリカ食品医薬品局 FDA 公表の最新データ等でも、移植が必要な急性肝不全の大多数はアセトアミノフェンが原因と報告され、今日、欧米で重大な社会問題となっている。本邦でも薬剤性肝障害の代表的な起因薬物として救急医療の現場で問題視されている。

APAP 肝障害の現行唯一の治療薬 *N*-アセチルシステイン (NAC) は、APAP 肝毒性代謝物 *N*-acetyl-*p*-benzoquinone imine (NAPQI) を抱合・解毒するグルタチオンの補充を目的に投与される。しかし、作用点が発症機序の上流部にあるため、発症早期にしか有効性を発揮できないこと、高用量投与が必要で催吐作用等の副作用が多いこと等が問題視されている。したがって、臨床現場では NAC に代わる画期的治療薬の開発が切望されている。

研究代表者らはこれまでの科研費補助金研究にて、3次元培養法を用いた新規 *in vitro* ヒト型薬剤性肝障害モデルの開発 (*J. Pharmacol. Sci.* 2014)、オザグレル塩酸塩や 4-Phenylbutylate をはじめとする新規アセトアミノフェン肝障害治療薬候補の探索 (特開 2012-102029, *BMC Gastroenterol.* 2013, *Pharmacol. Res.* 2014) を手掛けてきた。また、種々の遺伝子改変マウスなどを用い、肝障害発症機序における小胞体ストレスやリソソームの役割を解明し (*Pharmacol. Res.* 2014 ほか)、これら細胞小器官への薬物送達を可能とするナノ粒子封入抗酸化剤の治療効果を見出した (*Biomaterials* 2015)。これら一連の研究を通じ、研究代表者は、小胞体ストレスやリソソーム障害などのアセトアミノフェン誘発肝障害発症の Key events の下流には、共通して“ミトコンドリア機能障害”があるという1つの結論に辿り着いた。

生体内エネルギーである ATP の産生をはじめ重要な生理機能を司るミトコンドリアは、糖尿病や癌をはじめ様々な病態形成に関与している。アセトアミノフェン誘発肝障害においても、肝細胞壊死の過程でのミトコンドリア機能異常が、病態形成に重要な役割を果たしていると考えられてはいた。しかし、これまで選択的にミトコンドリア機能障害を改善する技術が確立されていなかったため、病態形成にミトコンドリア異常がどの程度寄与しているか、また、ミトコンドリア機能障害を改善することが本当に肝障害治療につながるかは不明であった。そこで、ミトコンドリア標的治療の可能性を予備的に検討した。その結果、アセトアミノフェン誘発肝障害マウスモデルにおいて、ミトコンドリア標的型抗酸化剤 Mito-TEMPO (Mito-T) は、現行治療薬 NAC を凌駕する劇的な肝障害改善効果を示した。これらの背景に基づき、本研究を申請し、以下の目的について評価するに至った。

## 2. 研究の目的

研究代表者の薬剤性肝障害発症機序ならびに治療薬探索に関するこれまでの研究成果を基盤に、本研究では、1) APAP 誘発肝障害マウスモデルを用いて、Mito-T の肝障害抑制効果の精査、2) 3次元ヒト肝細胞培養を用いた APAP 誘発肝障害モデルにおける Mito-T の肝細胞保護効果の確認、3) 臨床応用を視野に入れたミトコンドリア保護効果を有する化合物の探索・ドラッグリポジショニング研究、および 4) 他の急性性肝障害モデルにおける発展的検討を実施する。

## 3. 研究の方法

### 実験材料

Mito-TEMPO (Mito-T), acetaminophen (APAP), *N*-acetyl-L-cysteine (NAC), SP600125-JNK inhibitor, および HS-15 は Sigma-Aldrich 社から購入した。Concanavalin A (ConA), carbon tetrachloride (CCl<sub>4</sub>), corn oil, 10% 中性緩衝ホルマリン液および dehydrated dimethyl sulfoxide (DMSO) は、和光純薬工業株式会社から入手した。Dulbecco's modified Eagle's medium containing a low glucose concentration (DMEM), penicillin/streptomycin (Pen Strep) および 2.5% trypsin (10×) は Gibco® Life Technologies (ライフテクノロジーズジャパン) から購入した。ウシ胎児血清 (FBS) は Biowest 社から購入した。細胞計数キット (WST8) は、同仁堂ラボトリーズから購入した。MitoSOX™ Red mitochondrial superoxide indicator は Invitrogen (Thermo Fisher Scientific) 社から購入した。NanoCulture Plate MH pattern Low-binding 96 well Ver.2 (Code No. NG-PLH9010) は MBL 社から購入した。その他の試薬および溶媒はすべて試薬グレードのものを使用した。脱イオン水およびバイオピュアグレード水を、研究全体を通し使用した。さらに、この研究で使用されたすべての追加の試薬および溶媒は、試薬グレードを使用した。

### 動物実験

7-8 週齢の雄の野生型 C57BL/6J Jcl マウス (CLEA ジャパン株式会社) を用いた。体重 50 g あたり、APAP (400 mg/kg) を 1 mL となるようにリン酸緩衝生理食塩水 (PBS) にて約 60 で溶解した。室温まで冷却してから腹腔内投与し、APAP 誘発肝障害モデルとした。また、ConA (12.5 mg/kg) は PBS 溶液を静脈内投与し、CCl<sub>4</sub> (0.025 mL/kg) はコーン油に溶解し、腹腔内投与した。

すべての実験手順は、熊本大学動物実験倫理委員会の承認を得ており（承認番号 A27-131、A29-132、A2019-102）同委員会のガイドラインに従い実施された。

#### **アラニンアミノトランスアミナーゼ（ALT）活性の測定**

マウスは、イソフルラン（和光純薬工業株式会社）の吸入麻酔を行い、検体採取時に安楽死させた。腹部大静脈から採血を行い、遠心分離により血清サンプルを得て、SPOTCHEM™ IIGPT/ALT アッセイキット（REF 77170）および自動臨床分析装置 SPOTCHEM™ EZ SP-4430（アークレイ社）を用いて、血清 ALT 値を測定した。

#### **肝組織病理検査**

組織病理学的標本は、マウスから単離した肝臓を 10%ホルマリン中性緩衝液で固定した後、定法によりパラフィン包埋した。厚さ 3 μm で薄切し、ヘマトキシリン-エオシン（H&E）染色を行い、肝障害の程度を観察した。また、ApopTag® Peroxidase In Situ Apoptosis Detection Kit（Merck Millipore 社）を用いて、TUNEL（terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP nick end labeling）法による染色を行った。さらに、マウスから単離した肝臓を 4%パラホルムアルデヒドで固定した後、パラフィン包埋した切片を用い各種免疫染色を行った。厚さ 3 μm のミクロトーム切片を作成し、各種抗体（CHOP 抗体、ニトロチロシン抗体）で免疫染色した。染色切片は、KEYENCE BIOREVO BZ-9000 顕微鏡（キーエンス株式会社）で撮影した。

#### **ウエスタンブロッティング**

各種たんぱく質発現はウエスタンブロッティングにより評価した。APAP 投与の 4 時間後、肝臓を切除し、RIPA バッファー（和光純薬工業株式会社）に Halt™ プロテアーゼ阻害剤カクテル（Thermo Fisher Scientific）を加え、Micro Smash™ MS-100R（TOMY MEDICO 社）を使用してホモジネートした。ホモジネート上清を採取し、タンパク質濃度を測定した。サンプルは、0.5 M / 1.5 M Tris-HCl、40% アクリルアミド、10% ドデシル硫酸ナトリウム、テトラメチルエチレンジアミン（Sigma-Aldrich）および 0.1% Tris 緩衝生理食塩水を使用して、SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動（SDS-PAGE）で分離した。Transblot（Bio-Rad Laboratories Inc）により、PVDF 膜（Millipore 社）に転写し、5% スキムミルクでメンブレンをブロックした後、Tween-20 の TBS で 3 回洗浄し、希釈した一次抗体中で 4 晩インキュベートした。なお、CYP2E1（Abcam Inc.）、p-JNK、JNK、および  $\alpha$ -アクチン（Cell Signaling Technology、マサチューセッツ州ダンバース）に特異的な一次抗体（1 : 1000）を使用した。PVDF メンブレンを Tween-20 の TBS で 3 回すすぎ、抗ウサギ IgG（Cell Signaling Technology）にコンジュゲートした相補的二次抗体（1 : 3000）を添加し、SuperSignal® West Pico（Thermo Scientific）を使用し、Image Quant LAS-4000（GE Healthcare Japan Corporation、Tokyo、Japan）にて発光シグナルを可視化した。

#### **遺伝子発現変動の測定**

肝臓サンプルをアッセイするまで RNAlater™ 溶液（Thermo Fisher Scientific）で保存した。サンプルを TRIzol® 試薬（Life Technologies Japan）中でホモジネートし、トータル RNA を抽出した。RNA から cDNA への逆転写反応は、High Capacity cDNA 逆転写キット（Life Technologies Japan）にて行った。マウス Chop（Chop; NM\_007837）および  $\beta$ -actin（NM\_007393）の定量的リアルタイム RT-PCR には、以下のプライマーを使用した：CHOP forward, AGCTGGAAGCCTGGTATGAGGA, and reverse, AGCTAGGGACGCAGGGTCAA;  $\beta$ -actin forward, CATCCGTAAGACCTCTATGCCAAC and reverse, ATGGAGCCACCGATCCACA。リアルタイム PCR には FastSYBR® Green master mi（Life Technologies Japan）を使用し、StepOne™ Real-Time PCR System（Life Technologies Japan）にて行った。また、融解曲線分析により、特定の遺伝子断片が増幅されていることを確認した。

#### **3 次元培養細胞を用いた APAP 誘発肝細胞障害の評価**

3 次元培養細胞を用いたヒト APAP 肝障害モデルは、以前に研究代表者らが確立した方法で実施した。ヒト肝細胞株 HepG2 細胞（理研バイオリソースセンター）は、DMEM 培地（10% FBS, 100 U/mL ペニシリンおよびストレプトマイシンを含む）で培養した。3 次元培養用の培養プレート NanoCulture Plate MH pattern Low-binding 96 well Ver.2（以下、NCP）に HepG2 細胞を  $3 \times 10^4$  細胞/ウェルの密度で播種した。APAP 誘発細胞障害性は、WST-8 Cell Counting Kit（Dojindo Laboratories）にて評価した。また、ミトコンドリア酸化ストレスの程度は、MitoSOX™ Red mitochondrial superoxide indicator で評価した。

## **4 . 研究成果**

### **C57BL/6J マウスにおける APAP 誘発性肝障害に対する Mito-T の保護効果**

APAP 誘発肝障害に対する Mito-T の保護効果は、C57BL/6Jcl 野生型雄マウスモデルにて評価した。まず、MT の用量依存性を確認するため、APAP 投与（400 mg/kg、i.p.）の 1 時間後に Mito-T を 2、5、10、および 20 mg/kg 腹腔内投与し APAP 処置の 24 時間に血清 ALT 値を測定した。その結果、5-20 mg/kg の Mito-T は、APAP で惹起される血清 ALT レベルの増加を有意に（ $p < 0.01$ ）抑制したのに対し、2 mg/kg の Mito-T は効果を示さなかった。以後の検討は、20 mg/kg の Mito-T 投与により、種々の検討を行うこととした。病理学的解析において、APAP 投与（400 mg/kg）により、投与後 8-24 時間後に中心肝静脈周囲の小葉中心性の帯状壊死が見られ、Mito-T（20 mg/kg、i.p.）処理群では、それが顕著に抑制されていた。

### **APAP 誘発肝障害に対する Mito-T の保護効果発現機序**

APAP は、主要な薬物代謝酵素 CYP2E1 によって細胞毒性化合物 NAPQI に代謝される。本研究では、C57BL/6J マウスの APAP 代謝酵素 CYP2E1 に及ぼす Mito-T 投与の影響を調べた。その結果、Mito-T (20 mg/kg, i.p.) は APAP 誘発肝障害マウスモデルの CYP2E1 発現に影響を及ぼさないことが明らかとなった。

APAP 誘発肝障害の発症に関与する重要な Key mediator である c-Jun N-末端キナーゼ (JNK) 経路の活性化を調べた。肝臓組織サンプルは APAP 投与の 4 時間後に収集し、リン酸化 JNK (p-JNK) および非リン酸化体 (JNK) の比をより JNK 経路活性化を評価した。その結果、APAP 投与で誘発された JNK 経路の活性化に、Mito-T 投与 (20 mg/kg, i.p.) はほとんど影響を与えなかった。

次に、小胞体 (ER) ストレス誘導性転写因子であり APAP 肝障害病態形成に重要な役割を果たしている CCAAT-enhancer-binding protein homologous protein (CHOP) 発現に及ぼす影響を調べた。その結果、APAP 肝障害惹起により誘導される免疫組織化学染色で示された CHOP たんぱく質および mRNA の発現亢進に対しても、Mito-T 投与 (20 mg/kg, i.p.) はほとんど影響を与えなかった。

更に、APAP 誘発肝障害のミトコンドリア酸化ストレス (一酸化窒素の過剰産生) に対する Mito-T の効果を確認するために、ニトロチロシン免疫染色を行った。抗ニトロチロシン抗体で染色された領域が APAP 投与で観察されましたが、Mito-T 投与 (20 mg/kg, i.p.) で顕著に抑制された。また、APAP 誘発肝障害で想定されているミトコンドリア機能障害を介した DNA 分解酵素によるミトコンドリア DNA 断片化を、TUNEL 染色アッセイによって評価した。その結果、TUNEL にて染色される細胞は、APAP 投与群で顕著に多く確認されたが、Mito-T 投与 (20 mg/kg, i.p.) 群ではほとんど観察されなかった。

### **既存治療薬 NAC との有効性比較**

上記の検討で、Mito-T は、NAC と比較して肝障害発症機序の下流で機能することが示唆され。そこで、NAC と Mito-T のどちらが APAP 誘発肝障害惹起の後投与においてより効果を発揮するかを調べた (治療時間ウィンドウの評価)。血清 ALT 値測定および病理学的解析において、APAP (400 mg/kg, ip) 投与の 1、2、および 3 時間後に、Mito-T (20 mg/kg, ip) 処理により、有意な肝保護効果を発揮した。一方、NAC (600 mg/kg, 腹腔内) 投与は、APAP 注射の 1 および 2 時間後のみ肝保護効果を示し、本実験系における Mito-T の優位性が確認された。

### **3 次元培養 HepG2 細胞を用いたヒト型 APAP 誘発肝障害モデルにおける検討**

3 次元 HepG2 細胞を用いた APAP 誘発性肝障害 *in vitro* モデルを用いて、Mito-T による肝細胞保護効果を検討した。15mM APAP 曝露により、24-48 時間の処理で細胞生存率の有意な低下が観察され、Mito-T (100  $\mu$ M) は、顕著な細胞障害抑制効果を示し、その効果は NAC (100  $\mu$ M) と同等以上であった。また、APAP 曝露によりミトコンドリア指向性の酸化ストレス指示薬の MitoSOX 蛍光強度の増加がみられたが、Mito-T (100  $\mu$ M) は顕著な抑制効果を示した一方、興味深いことに NAC (100  $\mu$ M) は抑制効果を示さなかった。

### **他のミトコンドリア保護薬候補の探索**

Mito-T の発見を基盤に、将来の臨床応用を企図したあらたなミトコンドリア標的型薬物ならびにミトコンドリア保護薬の APAP 誘発肝障害の軽減効果を評価した。その結果、臨床応用の可能性のあるミトコンドリア指向性抗酸化剤や、既存薬でミトコンドリア保護作用を有する化合物の肝保護効果を見出すことに成功し、現在、特許出願・論文投稿を目指し、さらなる検討を行っている。また、抗酸化糖系中間代謝物ピルビン酸誘導体が顕著な APAP 肝障害保護効果を有することを見出した (*Heliyon* 2018)。

### **他の急性肝障害モデルに対する Mito-T 投与の影響**

Mito-T の卓越した APAP 誘発肝障害抑制効果を、他の急性肝障害にも応用できるかを評価するため、四塩化炭素 (CCl<sub>4</sub>) およびコンカナバリン A (ConA) 肝障害モデルを用いて検討を行った。CCl<sub>4</sub> は、APAP と同様に CYP2E1 によって代謝され、ラジカルを産生して肝障害を惹起することが知られている。CCl<sub>4</sub> (0.025mL/kg, i.p.) 投与 1 時間後に Mito-T (20mg/kg, i.p.) を投与し、CCl<sub>4</sub> 投与 24 時間後に血清 ALT 値を測定した。CCl<sub>4</sub> 投与で観察された血清 ALT 値の上昇は、Mito-T 投与による影響は見られなかった。また、ConA は、CD4+ T 細胞などの免疫細胞を活性化し、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1、および IFN- $\gamma$  の産生を誘導することにより、肝毒性を誘導する。この肝障害モデルでは、炎症反応は JNK の活性化に関連した肝障害を誘導するが、これは APAP 誘導性肝障害の間にも誘導される。ConA (12.5mg/kg, i.v.) 投与の 1 時間後に Mito-T (20mg/kg, i.p.) を投与し、ConA 投与の 24 時間後に血清 ALT 値を測定したが、Mito-T は肝障害抑制効果を示さなかった。以上、Mito-T の肝保護効果は、APAP 誘発肝障害に特有の効果である可能性が示唆された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Ishitsuka Yoichi, Kondo Yuki, Kadowaki Daisuke	4. 巻 43
2. 論文標題 Toxicological Property of Acetaminophen: The Dark Side of a Safe Antipyretic/Analgesic Drug?	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 195 ~ 206
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) <a href="https://doi.org/10.1248/bpb.b19-00722">https://doi.org/10.1248/bpb.b19-00722</a>	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 Narita Yuki, Hamamura Kana, Kashiyama Mami, Utsumi Sara, Kakizoe Yutaka, Kondo Yuki, Ishitsuka Yoichi, Jono Hirofumi, Irie Tetsumi, Mukoyama Masashi, Saito Hideyuki, Kadowaki Daisuke, Hirata Sumio, Kitamura Kenichiro	4. 巻 20
2. 論文標題 Edoxaban Exerts Antioxidant Effects Through FXa Inhibition and Direct Radical-Scavenging Activity	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 4140 ~ 4140
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) <a href="https://doi.org/10.3390/ijms20174140">https://doi.org/10.3390/ijms20174140</a>	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 Inaba Ichiro, Kondo Yuki, Iwasaki Shinya, Tsuruhashi Satoko, Akaishi Ayano, Morita Kazuya, Oniki Kentaro, Saruwatari Junji, Ishitsuka Yoichi, Irie Tetsumi	4. 巻 10
2. 論文標題 Risk Evaluation for Acute Kidney Injury Induced by the Concomitant Use of Valacyclovir, Analgesics, and Renin-Angiotensin System Inhibitors: The Detection of Signals of Drug-Drug Interactions	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Pharmacology	6. 最初と最後の頁 874
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) <a href="https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00874">https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00874</a>	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 Nagatome M, Kondo Y, Kadowaki D, Saishyo Y, Irikura M, Irie T, Ishitsuka Y	4. 巻 4(2)
2. 論文標題 Ethyl pyruvate attenuates acetaminophen-induced liver injury and prevents cellular injury induced by N-acetyl-p-benzoquinone imine	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Heliyon	6. 最初と最後の頁 e00521
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) <a href="https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2018.e00521">10.1016/j.heliyon.2018.e00521</a>	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 -

[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 Abdullah-Al-Shoeb Mohammad, 石塚 洋一, 佐々木 健太, 近藤 悠希, 前田 仁志, 丸山 徹, 入江 徹美
2. 発表標題 MITOCHONDRIA-TARGETED MITO-TEMPO AS A PROMISING ADJUVANT AGAINST DRUG-INDUCED LIVER INJURY MODELS
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐々木健太, 石塚洋一, 近藤悠希, 前田仁志, 丸山徹, 入江徹美
2. 発表標題 アセトアミノフェン肝障害に対するミトコンドリア標的抗酸化剤Mito-Tempoの有用性評価
3. 学会等名 第34回日本薬学会九州支部大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 佐々木健太, 石塚洋一, 近藤悠希, 前田仁志, 丸山徹, 入江徹美
2. 発表標題 Protective effects of a mitochondrial specific antioxidant Mito-Tempo against acetaminophen liver injury
3. 学会等名 第11回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 佐々木健太, 石塚洋一, 近藤悠希, 前田仁志, 丸山徹, 入江徹美
2. 発表標題 アセトアミノフェン肝障害に対するMito-TEMPOの有効性評価および作用機序の解明
3. 学会等名 第3回 日本医薬品安全性学会学術大会
4. 発表年 2017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
研究分担者	江良 択実 (Era Takumi)  (00273706)	熊本大学・発生医学研究所・教授  (17401)	
研究分担者	竹尾 透 (Takeo Toru)  (10517014)	熊本大学・生命資源研究・支援センター・講師  (17401)	
研究分担者	中潟 直己 (Nakagata Naomi)  (30159058)	熊本大学・生命資源研究・支援センター・教授  (17401)	
研究分担者	永松 朝文 (Nagamatsu Tomohisa)  (40155966)	熊本大学・薬学部・客員教授  (17401)	