

平成 21 年 3 月 31 日現在

研究種目：基盤研究(B)
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19390037
 研究課題名（和文）多面網羅的手法による薬物誘発性の遅延性臓器障害の機序解析と予測システム
 研究課題名（英文）Mechanisms for delayed organ toxicity induced by drug and prediction system using comprehensive analysis

研究代表者
 山添 康(YAMAZOE YASUSHI)
 東北大学・大学院薬学研究科・教授
 研究者番号：00112699

研究成果の概要：

薬物誘発性の遅延性臓器障害の機序解析のため、胆汁鬱滞型肝障害を誘発する lithocholic acid (LCA) とヒト特異的に肝障害の認められる前立腺癌治療薬の flutamide をモデル化合物として解析した。LCA 誘発肝障害は肝内脂肪酸、トリグリセリド、リン脂質のレベルを増加させることにより軽減されることを明らかにした。Flutamide 誘発肝障害に関わる代謝活性化体 (FLU-1 N-OH 体) を同定し、その生成と分解の機序を明らかにした。これにより flutamide により肝障害を起こし易いヒトを予測出来る可能性が示された。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	11,600,000	3,480,000	15,080,000
2008年度	3,500,000	1,050,000	4,550,000
年度			
年度			
年度			
総計	15,100,000	4,530,000	19,630,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・医療系薬学

キーワード：フルタミド、リトコール酸、肝障害、トキシコゲノミクス

1. 研究開始当初の背景

治療に長い期間を要する疾病の薬物治療で薬物誘発性の肝障害や腎障害が起こる場合がある。これらの多くは現在でも機序が不明であり、予知も難しい。早期に現れ、持続的に維持される薬効と違って、短期間では現れず長期使用で発現する副作用や毒性は、病態と薬物使用によって起きた生理機能の変動・適応状態で発現する。この状態変化をマイクロアレイやプロテオミクスで把握しようと試みられてきたが、データの集積に留まり、副作用・毒性につながる状態の再構築に

至っていない。多くのマイクロアレイ使用の目的は、副作用・毒性誘発の機序を知ることである。ところが毒性発生時に得られる試料には毒性発生以降に起こった傷跡のシグナルが多く含まれるため、障害発症の特性を示す初期シグナルをこれらから区別するのが困難で、マイクロアレイの利用実態は毒性の確認と易誘発性の予想に留まっている。

2. 研究の目的

遅延性の薬物性肝障害の機序を理解することにより予測システムを構築することを最

終目的とする。遅延性の薬物性肝障害の機序の理解のため多面網羅的手法（網羅的遺伝子発現解析）とエネルギー代謝のような遺伝子発現以外の、変化を定量的にかつ時系列で扱う手法を組み合わせて統合的に解析することで未知の毒性誘発の機序を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) LCA 誘発肝障害の機序解析

①試薬

22 β -methoxyolean-12-ene-3 β , 24(4 β)-diol (ME3738)は、明治製菓株式会社にて合成したものをを用いた。Probuco1、LCA、pregnenolone-16 α -carbonitrile (PCN) は Sigma-Aldrich より購入した。

②動物と薬物処理

9週齢の C57BL/6N 雌性マウスに、LCA (0.5% あるいは 0.75%)、ME3738 (0.15%)、probuco1 (0.5%) を混餌で、PCN (100 mg/kg) は腹腔内投与した。Probuco1, PCN 併用実験は9日間、ME3738 併用実験は6日 LCA を摂取させて行った。PCN は後半の3日間処理した。

③肝臓、血清、胆汁の採取

エーテル麻酔下で開腹し血液を下大静脈より採取し、肝臓を単離後、遺伝子発現解析のため肝臓の一部を RNAlater (Ambion) 中に保存した。胆汁はエーテル麻酔下で胆管カニューレーションを施し、5分間の平衡化後、胆汁を30分間採取した。

④肝障害マーカー、脂質の測定

AST、ALT 活性はトランスアミナーゼ CII-テストワコー（和光純薬）を用いて ALP 活性測定はアルカリ性ホスファ B-テストワコー（和光純薬）を用いて測定した。総胆汁酸量は総胆汁酸-テストワコー（和光純薬）を用い、リン脂質、遊離脂肪酸、トリグリセリドはそれぞれリン脂質 C-テストワコー、NEFA C-テストワコー、トリグリセリド E-テストワコー（和光純薬）を用いた。

⑤胆汁酸組成の分析

胆汁酸組成は、L-column ODS (2.1 x 150 mm) にて分離した溶出液を NAD⁺ と混和し、3 α -ヒドロキシステロイド脱水素酵素カラムを通過する際に生じる反応生成物 (nicotinamide-adenine dinucleotide reduced form, NADH) を蛍光検出器にて検出した。

⑥遺伝子発現解析

Mouse Genome 430 2.0 Array (Affymetrix) を用いて網羅的遺伝子発現解析を実施した。また ABI PRISM 7000 Sequence Detection System

(Applied Biosystems) を用い SYBR Green 1 により real-time PCR により mRNA レベルを解析した。

(2) Flutamide 誘発肝障害の機序解析

①試薬

Flutamide, 2-hydroxyflutamide (OH-flutamide), 4-nitro-3-(trifluoromethyl)phenylamine (FLU-1), は Schering-Plough (Bloomfield, NJ) より供与された。FLU-1N-OH、flutamide ハブテン抗体は日本化薬（株）で作製されたものを供与された。組換えヒト CYP (CYP1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4) を発現させたヒト B lymphoblastoid 細胞のマイクロゾーム画分は Gentest Corp (Woburn, MA) より取得した。ヒト肝臓のマイクロゾーム画分は (Jpn J Cancer Res 79, 1159-1167, 1988) に記載してある方法により取得した。

②動物処理

9~10 週齢の雄マウスに、0.5% carboxymethylcellulose sodium (CMC-Na) に懸濁させた flutamide または FLU-1 を 200 mg/kg、5 日間強制経口投与した。TCPOBOP は corn oil に懸濁させ、3 mg/kg を前半3日間腹腔内投与した。後半2日絶食を行った。最終投与の4時間後に解剖を行い、血液、肝臓を採取した。

③LC/MS による解析

LC/MS システムは GULLIVER SERIES PU-980 (Jasco International), PLATFORM (Micromass,) と CAPCELL PAK C₁₈ SG-120 column (4.6 x 150 mm, 5 μ m, Shiseido) から構成された。Methanol と ammonium-acetate buffer (25 mM, pH 5) のグラジエントにより代謝物を分離した。

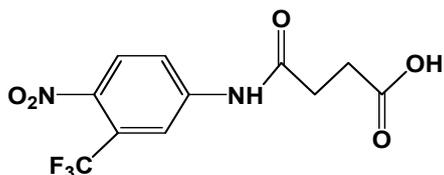
④Flutamide 代謝物のタンパク相互作用

タンパクモデルとして BSA を用いて検討した。BSA (0.1-1.0 mg/ml) を flutamide、OH-flutamide、FLU-1、FLU-1 N-OH (各 10 μ M) と 24 時間反応させた。反応終了後、2 倍量の冷却 methanol と internal standard (umbelliferone) を加えた後、3,000 g、4 $^{\circ}$ C、5 分遠心してタンパクと強く相互作用した化合物を沈殿させた。上清をサンプルとして、HPLC にて flutamide および各代謝物の濃度を求めた。

⑤抗 flutamide 抗体を用いた薬物-タンパク複合体の検出

抗 flutamide 抗体は日本化薬株式会社、長井より供与された。Keyhole limpet

hemocyanin (KLH)に以下のハプテンを結合させ、抗原(Hapten-KLH conjugate)を作成した。この抗原をウサギに免疫し、抗血清(抗



flutamide 抗体)を得た。Fltuamide、OH-flutamide、FLU-1、FLU-1 N-OH (500 μ M) と肝ミクロソーム (2 mg/ml) を 0.1 M KCl/Kpi (pH 7.4) 中で 37C $^{\circ}$ 、2 時間反応させた。上記の抗 flutamide 抗体を用いて Western blot 法により、薬物-タンパク複合体を検出した。

⑥統計処理

各実験で得られた値は平均値および標準偏差を算出した。統計パッケージ PRISM4.0 を使用し、二群間の有意差検定には student's *t* 検定を、多群間の場合は一元配置分散分析 (one-way ANOVA) を行った後、有意な場合には Tukey 型および Dunnet 型の多重比較検定をそれぞれ行った。

4. 研究成果

(1) LCA 誘発肝障害の機序解析

①LCA/PCN 併用と肝障害マーカー0.5%LCA を雌性 C57BL/6 マウスに摂取させるとまず血清 ALT 活性の上昇が認められて、それから胆道系の障害マーカーである血清 ALP 活性の上昇が認められた。PCN を併用することで、ALT、ALP 活性の上昇は抑制された。

②LCA/PCN 併用と網羅的遺伝子発現解析 LCA、PCN 単独投与、LCA/PCN 併用マウス肝臓の網羅的遺伝子発現解析を実施したところ、毒性変動に伴って脂質関連遺伝子の顕著な発現変動が認められ、毒性パラメータと遺伝子発現変動に良好な相関がみとめられた。Control 群と LCA 単独投与群との比較、LCA 単独投与群と PCN 併用群との比較により遺伝子発現変動パターンを場合分けすることにより、LCA 誘発肝障害の防御因子 (CYP3A, SULT2A) と同様な遺伝子発現変動を示す脂質関連遺伝子 (CD36, fatty acid elongase, stearoyl-CoA desaturase, Mrp3) を同定した。これらは肝内 triglyceride レベルの増加や胆汁酸レベルの減少に関与すると考えられた。

③ LCA 単独あるいは LCA/PCN 併用と脂質動態

遺伝子発現解析の結果より LCA 誘発肝障害と

脂質動態との関連が示唆されたため、LCA 単独あるいは LCA/PCN 併用実験による肝臓、血清中、胆汁中の脂質レベルを解析した。LCA 単独投与において胆汁中への胆汁酸排泄は初期の段階で増加するにも関わらず、リン脂質の排泄はむしろ減少する。このことが、投与後期の肝内胆汁酸の増加による肝実質細胞の障害と胆道系の障害を誘起する原因となる可能性が考えられた。肝内リン脂質濃度は投与初期では変化がないが、後期には減少が認められる。一方 PCN は単独あるいは LCA との併用により肝内リン脂質、トリグリセリド濃度を増加させた。また PCN 併用により胆汁中へのリン脂質、胆汁酸の排泄を増加させた。

④PCN によるリン脂質合成亢進

PCN による LCA 誘発肝障害の防御機序にリン脂質、トリグリセリド合成亢進が考えられた。網羅的遺伝子発現解析データを基に、リン脂質、トリグリセリド合成関連遺伝子の発現を定量的 PCR 法で解析した。Fatty acid synthase (Fas) やトリグリセリドを加水分解し、リン脂質合成を促進させる carboxylesterase の mRNA レベルが LCA 投与で減少し、PCN 投与で増加した。肝臓ミクロソームの Fas 活性は Fas mRNA 発現変動と同様にマウスへの PCN 投与により増加した。又リン脂質合成酵素の cholinephosphotransferase 1 (Chpt1) 活性も PCN 投与により増加した。

⑤ME3837 併用による LCA 誘発肝障害と脂質の胆汁排泄の変動

C57BL/6N 雌性マウスに 0.15% ME3738 を 0.75% LCA と併用すると血清中 ALT 活性、ALP 活性の、有意な減少が認められた。またこれらの活性の減少は ME3837 の濃度に依存して認められた。本結果から、ME3738 は LCA 誘発肝障害を防御することが明らかとなった。ME3738 は単独投与によりあるいは LCA との併用により胆汁中へのコレステロールの排泄を増進させた。LCA 投与により減少した胆汁中への胆汁酸排泄は ME3738 併用により回復した。ME3738 はコレステロール排泄トランスポーターである Abcg5/8 の mRNA、タンパクレベルの発現を増加させた。

⑥ME3738 投与による胆汁中へのコレステロールと胆汁酸排泄量の関係

LCA 群に比べ ME3738 併用群で、胆汁中への胆汁酸及びコレステロールの排泄の有意な上昇が認められたことから、胆汁中へのコレステロールと胆汁酸の排泄量の相関性を検討した。胆汁中へのコレステロール排泄量と胆汁酸排泄量の関係を LCA/ME3738 モデルで解析すると正の相関性 ($r^2=0.840$) が認められた。また、胆汁中へのコレステロールとリン

脂質の排泄量の相関性を検討した結果、 $r^2=0.877$ の良好な正の相関性が認められた。

⑦ Probuco1 併用による LCA 誘発肝障害と脂質レベルの変動

LCA 投与による肝障害に対して、probuco1 を併用すると、血清中 ALT と ALP 活性が有意に減少した。また肝内胆汁酸レベルも probuco1 併用により有意に減少した。Probuco1 は単独投与あるいは LCA との併用により血清中コレステロール、トリグリセリド濃度を減少させた。一方胆汁中へのリン脂質、胆汁酸の排泄を増加させた。

⑧ まとめ

LCA 誘発肝障害における網羅的遺伝子発現解析等の結果から LCA 誘発肝障害の機序あるいはその防御の機序と脂質代謝変動との関連が示唆された。肝内脂質レベルや脂質胆汁排泄速度が障害の認められる LCA 群で有意に減少し、PCN 併用により障害が軽減する時には、これらのレベルが回復したことより網羅的遺伝子発現解析からの仮説は支持された。さらに脂質動態を変動させることが予想される ME3738 あるいは probuco1 併用はともに LCA 誘発肝障害を軽減させ、同時に肝内胆汁酸のレベルを低下させた。ME3738 は胆汁へのコレステロール排泄に関わるトランスポーターの Abcg5/8 の発現を亢進することで、胆汁へのコレステロール排泄を亢進させ、結果的に胆汁酸排泄の低下を防ぐことにより肝内胆汁酸レベルの上昇を防いで、障害を軽減している可能性が示された。一方、probuco1 においては、リン脂質の胆汁排泄を亢進することにより、胆道系での疎水性胆汁酸の細胞障害性を軽減する、あるいは胆汁酸排泄を促進することで肝内胆汁酸の蓄積を抑制し、LCA 誘発肝障害を軽減する可能性が示された。これらの結果は胆汁鬱滞時での胆汁生成、胆汁酸排泄促進には、リン脂質やコレステロールの排泄を亢進させることが重要であることを示唆する。PCN と LCA 併用の場合においても薬物代謝酵素の誘導だけでなく、肝内脂質 (triglyceride、リン脂質) 合成を亢進することで胆汁酸排泄を維持し、肝障害を軽減することが示唆された。PCN、ME3738 および probuco1 によりリン脂質やコレステロールの胆汁排泄亢進が LCA 誘発肝障害の防御に関与する可能性が示された。

本研究では新規高感度安全性予測系の構築を目指し、まずその前段階の肝障害の機序あるいは防御の機序の解明、毒性マーカーの検索のため、網羅的遺伝子発現解析等のデータと内在性代謝物の変動を結び付ける解析手法の開発を試みた。本研究により網羅的遺伝子発現解析データを利用して、毒性誘発機序の解明を実施した。今後はさらに非侵襲試

料を用いたメタボロミクス解析を組み込むことにより毒性マーカー等の検索に発展させていく予定である。

(2) Flutamide 誘発肝障害の機序解析

① Flutamide 代謝物を用いた肝障害モデルの構築

C57BL/6N 雄性マウスを 2 日間絶食させたとき、肝内 GSH は約 60% 減少した。TCPOBOP および FLU-1 単独投与群では対照群に比べ血清 ALT 活性の上昇は認められなかったが、FLU-1・TCPOBOP 併用投与群では対照群、および FLU-1 単独投与群に比べ有意な ALT 活性の上昇が認められた。Flutamide と TCPOBOP の併用投与についても検討を行ったが、ALT 活性の有意な上昇は認められなかった。

② 肝障害モデルにおける絶食の影響

肝障害モデルにおける肝内 GSH 濃度は、FLU-1・TCPOBOP 併用群で対照群、および FLU-1 単独投与群と比べ有意に減少した。絶食をさせた FLU-1・TCPOBOP 併用群は絶食を行わなかった群に比べ有意に高い ALT 活性を示した。

③ ヒト肝ミクロソーム、ヒト組み換え酵素を用いた検討

ヒト肝ミクロソームで FLU-1 から FLU-1-N-OH 体が生成された。FLU-1 から FLU-1-N-OH 体への代謝速度は 0.1 nmol/mg/min 以下で FLU-3 生成速度より低かった。ヒト組み換え酵素発現細胞ミクロソームを用いた解析により FLU-1 から FLU-1-N-OH への代謝は基質濃度 1 μ M では CYP3A4 と CYP1A2 のみで認められ、CYP3A4 が CYP1A2 に比べて約 10 倍高かった。

④ マウス肝ミクロソーム中 FLU-1 N-水酸化活性

マウス肝ミクロソーム中の FLU-1 N-水酸化活性を測定したところ、TCPOBOP を投与した群では FLU-1 N-水酸化活性が対照群と比較して約 5 倍上昇した。FLU-1 単独投与群においても対照群と比較して約 2 倍の活性上昇が認められた。

⑤ 抗 flutamide 抗体を用いた flutamide -タンパク複合体の検出

Flutamide に keyhole limpet hemocyanin (KLH) を結合させた flutamide 抗原をウサギに免疫し、抗 flutamide 抗体を作製した。Flutamide、OH-flutamide、FLU-1、FLU-1 N-OH をそれぞれミクロソームタンパクと反応させた後、薬物-タンパク複合体を抗 flutamide 抗体を用いて Western blot 法により検出した。

FLU-1 N-OH と反応させたマイクロソームタンパクでは 37-75 kDa の間に複数の強いバンドが認められた。その他の化合物と反応させたタンパクではほとんどバンドは検出されなかった。

⑥ FLU-1 N-OH の解毒代謝における GSH の役割

FLU-1 N-OH をマウス肝可溶性画分、GSH とともに反応させ、その代謝物を HPLC により解析した。その結果、FLU-1 N-OH の親化合物である FLU-1 が代謝物として検出された。FLU-1 N-OH の FLU-1 への還元反応は反応時間依存的に進行し、FLU-1 の生成は FLU-1 N-OH の減少のうち約 40-60% を占めた。FLU-1 N-OH の FLU-1 への還元は GSH 存在下であっても細胞質画分未添加時には進行せず、また熱失活した細胞質画分を添加しても反応は進行しなかった。しかしながら可溶性画分を含む反応系に GSH を添加することでこの還元反応は亢進した。

⑦ FLU-1 N-OH の還元酵素

FLU-1 N-OH の FLU-1 への還元は、可溶性画分を透析して反応系から NADPH/NADH を除くことで顕著に低下し、NADPH/NADH を添加することにより回復した。NADPH/NADH 依存的な酵素の xanthine oxidase 阻害剤である allopurinol (20 μM) の添加によりこの還元活性は 80% 阻害された。さらに精製 bovine xanthine oxidase によりこの還元活性が認められた。

⑧ Fltuamide 代謝物の変異原性

FLU-1、FLU-1 N-OH を用いて Ames 試験を行った。酵素源には、β-NF を前処理したマウスから無菌的に調整した肝 S9 を用いた。試験には代表的な菌株である *Salmonella typhimurium* TA98、TA100 に加え、O-acetyltransferase 過剰発現株 YG1024、および酸化物質の変異原性を高感度に検出できる TA102 を用いた。FLU-1 および FLU-1 N-OH はいずれの菌株においても変異復帰コロニー数を有意に増加させなかった。

⑨ まとめ

絶食下のマウスに FLU-1 と TCPOBOP を併用投与することで、*in vivo* 肝障害モデルを作製した。本肝障害モデルマウスは軽度な ALT 値(91 ± 25 IU/L)の上昇を示し、ヒトにおける肝障害誘発初期の軽度な肝毒性を再現したと考えられる。ALT 値の上昇には TCPOBOP の前処理が必要であり、FLU-1 より派生した活性代謝物が肝障害を誘発した可能性が考えられた。肝マイクロソーム中の FLU-1 N-OH の生成は TCPOBOP 投与により促進され、FLU-1 N-OH には他の代謝物に比べ強力

なタンパク結合性が認められた。また、FLU-1 N-OH は強い細胞毒性を示すことも報告されている。以上の結果は FLU-1 N-OH の肝障害誘発への関与を示唆している。FLU-1 N-OH の細胞内タンパクへの結合は、flutamide による肝障害誘発の一つの機序として考えられる。

本研究において、肝内 GSH が低下する絶食時には FLU-1 による肝障害が強く認められた。肝内 GSH は加齢により減少することが報告されている。高齢者では肝内 GSH が低下しやすく、flutamide による肝障害を発症しやすいのかもしれない。Flutamide の加水分解により生じた FLU-1 は肝において CYP3A や CYP1A により N-水酸化されタンパク結合能を有する FLU-1 N-OH へ代謝される。FLU-1 N-OH は NADPH/NADH 存在下で xanthine oxidase により FLU-1 へ還元される。肝内 GSH 枯渇時には、この還元活性は低下すると考えられ、さらに FLU-1 N-OH は GSH による解毒代謝を免れ、細胞内タンパクに結合することで肝障害を誘発する可能性が考えられた(図 1)。

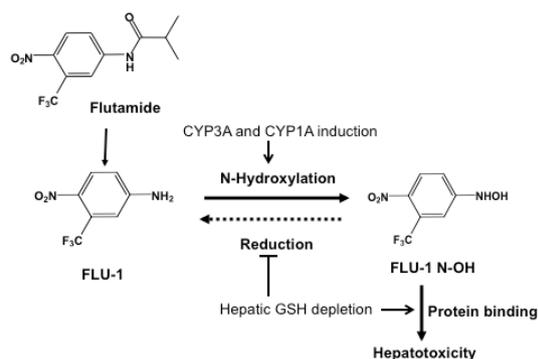


図 1. Flutamide 誘発肝障害の機序

本研究は FLU-1 N-OH がタンパク結合を介して肝障害誘発に関与していることを示唆した。本研究により見出された FLU-1 N-OH の FLU-1 への還元反応は FLU-1 N-OH の重要な解毒代謝機構の一つであると考えられる。Flutamide 誘発肝障害において、肝臓での FLU-1 N-OH の生成増加と肝内 GSH 枯渇の両方が重要であることが示唆された。

本研究により flutamide 誘発肝障害の機序の一端が解明され、flutamide による肝障害を起こし易いヒトをあらかじめ予測出来る可能性が示された。よって本研究は前立腺癌患者への flutamide 投与の選択に対して貴重な情報を提供した。

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)

- ① M. Nomoto, M. Miyata, S. Yin, Y. Kurata, M. Shimada, K. Yoshinari, F. J Gonzalez, K. Suzuki, S. Shibasaki, T. Kurosawa, and Y. Yamazoe: Bile acid-induced elevated oxidative stress in the absence of farnesoid X receptor *Biol. Pharm. Bull.* 32, 172-178 (2009) (査読有)
- ② M. Ohbuchi, M. Miyata, D. Nagai, M. Shimada, K. Yoshinari and Y. Yamazoe: Role of enzymatic N-hydroxylation and reduction in flutamide metabolite-induced liver toxicity. *Drug Metab. Dispos.* 37, 97-105 (2009) (査読有)
- ③ M. Nomoto, M. Miyata, M Shimada, K. Yoshinari, F. J Gonzalez, S. Shibasaki, T. Kurosawa, Y. Shindo, Y. Yamazoe: ME3738 protects against lithocholic acid-induced hepatotoxicity, associated with enhancement in biliary acid and cholesterol output. *Eur. J. Pharmacol.* 574, 192-200 (2007) (査読有)
- ⑥ M. Ohbuchi, M. Miyata, D. Nagai, M. Shimada, K. Yoshinari and Y. Yamazoe: Involvements of N-hydroxylation of flutamide metabolite and hepatic GSH depletion in flutamide-induced hepatotoxicity. 8th ISSX meeting 2007. 10. 10, Sendai
- ⑦ M. Nomoto, M. Miyata, T. Kurosawa and Y. Yamazoe: ME3738 mediated enhancement of biliary cholesterol excretion at high hepatic bile acid levels stimulates biliary bile acid excretion without altering liver Bsep protein levels 8th ISSX meeting, 2007. 10. 10, Sendai
- ⑧ 野本眞博、宮田昌明、黒沢 亨、山添 康: コール酸誘発肝障害モデルにおける ME3738 の有効性—酸化ストレスの防御因子と胆汁中コレステロール及び胆汁酸排泄促進 第34回日本トキシコロジー学会学術年会 2007年6月29日、東京

[学会発表] (計 10 件)

- ① 大淵雅人、宮田昌明、長井大地、山添 康: 前立腺癌治療薬 flutamide 誘発肝障害の機序: N-水酸化代謝物と GSH 日本薬学会第 129 回年会 2009 年 3 月 28 日、京都
- ② 宮田昌明、野本眞博、山添康: 核内受容体 farnesoid X receptor (FXR) の欠損は、肝内胆汁酸濃度の上昇を引き起こし、酸化ストレスの生成を促進する 第37回日本環境変異原学会 2008 年 12 月 5 日、沖縄
- ③ 外館 史祥、宮田 昌明、山添 康: リトコール酸誘発肝障害の防御機序における生体内リン脂質 第47回日本薬学会東北支部会 2008 年 10 月 26 日、盛岡
- ④ 宮田昌明、大淵雅人、長井大地、山添 康: 前立腺癌治療薬 flutamide 誘発肝障害の機序: N-水酸化代謝物と GSH 第35回日本トキシコロジー学会学術年会 2008 年 6 月 27 日、東京
- ⑤ 野本眞博、宮田昌明、山添 康: farnesoid X receptor (FXR) の欠損は、肝内胆汁酸濃度の上昇を引き起こし、酸化ストレスの生成を促進する 第35回日本トキシコロジー学会学術年会 2008 年 6 月 26 日、東京
- ⑨ 宮田昌明、野本眞博、松田良樹、小原有弘、横川伸也、二宮真一、山添 康: 網羅的遺伝子発現解析からのコール酸誘発肝障害 第34回日本トキシコロジー学会学術年会 2007 年 6 月 29 日、東京
- ⑩ 野本眞博、宮田昌明、黒沢 亨、山添 康: コール酸誘発肝障害モデルにおける ME3738 の有効性—酸化ストレスの防御因子と胆汁中コレステロール及び胆汁酸排泄促進 第34回日本トキシコロジー学会学術年会 2007 年 6 月 29 日、東京

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山添 康 (YAMAZOE YASUSHI)
 東北大学・大学院薬学研究科・教授
 研究者番号: 00112699

(2) 研究分担者

吉成浩一 (YOSHINARI KOUICHI)
 東北大学・大学院薬学研究科・准教授
 研究者番号: 60343399

宮田昌明 (MIYATA MASAOKI)
 東北大学・大学院薬学研究科・助教
 研究者番号: 90239418