

令和 4 年 6 月 17 日現在

機関番号：31305

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19H04276

研究課題名（和文）転写因子TCF3によるメチル水銀毒性軽減機構の解明

研究課題名（英文）Investigation of the defense mechanisms by the transcription factor TCF3 against methylmercury toxicity

研究代表者

黄 基旭 (Hwang, Gi-Wook)

東北医科薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：00344680

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,400,000円

研究成果の概要（和文）：我々は、マウスの脳内でメチル水銀によって活性化される転写因子としてTCF3を同定していた。本研究では、TCF3がメチル水銀毒性に対する新規防御因子としてミトコンドリア損傷を介したアポトーシス誘導を抑制することを明らかにした。また、メチル水銀によるTCF3活性化にプロテアソームによるTCF3の分解抑制が関与することと、活性化されたTCF3はsulfiredoxin 1をコードするSRXN1遺伝子のプロモーターにリクルートされることでアポトーシス誘導を抑制することを明らかにした。さらに、メチル水銀を投与したマウスの脳内の神経細胞において選択的にTCF3とSRXN1が共に発現誘導されることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

生体はメチル水銀の脳内侵入を感知するとTCF3活性化を介してSRXN1を発現誘導することでメチル水銀による神経毒性を軽減していることが初めて示唆された。これまで、TCF3/SRXN1経路とメチル水銀毒性との関係について検討された例はなく、本研究結果は未解明のままにされてきたメチル水銀毒性に対する生体防御機構を分子レベルで初めて説明するものである。近年、低濃度のメチル水銀摂取による健康被害が世界的に懸念されていることから、メチル水銀に対して遺伝的に高感受性を示す人々の選定やそれらを考慮したメチル水銀の正確な摂取基準制定などに大きく貢献することが期待される。

研究成果の概要（英文）：We previously identified TCF3 as a transcription factor that is activated in the brains of methylmercury-treated mice. In this study, we have shown that TCF3 inhibited the induction of apoptosis via mitochondrial damage as a novel protective factor against methylmercury-induced neurotoxicity. We also found that suppression of TCF3 degradation by proteasome is involved in TCF3 activation by methylmercury and that activated TCF3 is recruited to the promoter region of the SRXN1 gene, which encodes sulfiredoxin 1, thereby suppressing methylmercury-induced apoptosis. Furthermore, both TCF3 and SRXN1 were shown to be selectively increased in neurons in the brains of methylmercury-treated mice.

研究分野：分子毒性学

キーワード：メチル水銀 TCF3 SRXN1

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

水俣病の発症から半世紀以上が経過した現在もメチル水銀毒性発現機構およびそれに対する防御機構はほとんど解明されていない。我々はこれまでに、メチル水銀投与マウスの脳内で活性化される転写因子を網羅的に検索し、TCF3 がメチル水銀によって顕著に活性化されることを見出した。マウスに投与したメチル水銀は、脳よりも肝臓および腎臓中に高濃度に蓄積するにも関わらず、メチル水銀による TCF3 の活性化は脳組織選択的に認められた。また、マウス神経幹細胞である C17.2 細胞において、TCF3 の発現抑制はメチル水銀毒性を顕著に増強させた。これらのことから、TCF3 はメチル水銀曝露に応答する新規防御因子として機能している可能性が示唆されていた。

### 2. 研究の目的

上述のように、生体はメチル水銀の脳内侵入を感知し、それに応答して TCF3 を活性化させることによってメチル水銀毒性から自身を防御している可能性が考えられる。そこで本研究では、メチル水銀による TCF3 活性化機構、および TCF3 が示すメチル水銀毒性軽減作用に関する分子機構を、生化学的や分子生物学的検討によって解明することを目的とした。

### 3. 研究の方法

#### (1) ウエスタンブロッティング

細胞抽出物 (20  $\mu\text{g}$ ) に 4 $\times$  sample buffer を加え 100  $^{\circ}\text{C}$  で 5 分間加熱し、SDS-PAGE 用サンプルとした。SDS-PAGE 後のゲルを semi-dry 型の blotting 装置を用いて PVDF メンブレンにトランスファーした。その後メンブレンを blocking solution に 1 時間以上浸して振盪した後に TTBS で洗浄し、一次抗体に浸し 4  $^{\circ}\text{C}$  で一晩反応させた。最後に TTBS および TBS で洗浄した後に、Immobilon Western を用いて化学発光させ、ChemiDoc<sup>TM</sup> Touch により検出した。

#### (2) Protein-DNA pulldown アッセイ

ビオチン標識した DNA probe (0.8 pmol) と streptavidin agarose beads (30  $\mu\text{L}$ ) を混合して 4  $^{\circ}\text{C}$  で 3 時間回転培養した。次に、核画分 (25 ng) と PBS を 300  $\mu\text{L}$  加えてさらに一晩回転培養した後に、PBS を 400  $\mu\text{L}$  加えて 2,300 $\times$ g、4  $^{\circ}\text{C}$ 、4 分間遠心分離して上清を取り除いた。最後に洗浄したものに 1 $\times$  sample buffer を加えて 95  $^{\circ}\text{C}$  で 5 分間加熱し、2,300 $\times$ g、4  $^{\circ}\text{C}$  で 4 分間遠心分離して、その上清を泳動用サンプルとして回収した。

#### (3) 遺伝子発現

C17.2 細胞から総 RNA を単離し、PrimeScript RT reagent kit を用いて cDNA を作製した。96-well plate の各 well に KAPA SYBR 6.25  $\mu\text{L}$ 、10  $\mu\text{M}$  primer set を 1  $\mu\text{L}$ 、水 3.25  $\mu\text{L}$  の計 10.5  $\mu\text{L}$  を加え、そこに cDNA 原液を希釈してテンプレートとして 2  $\mu\text{L}$  ずつ加えて real-time qPCR を行った。なお、mRNA 量は内在性コントロール遺伝子として GAPDH を用いた。

#### (4) 野生型および変異型の TCF3 高発現ベクターの作製

C17.2 細胞の cDNA ライブラリーを用いて C 末端に PA タグを付加した TCF3 遺伝子を増幅し、Infusion HD cloning kit (Takara-Bio) を用いて空ベクターに挿入した。一方、変異型の TCF3 はインバース PCR 産物を Dpn I で処理した後に、T4-polynucleotide kinase により 5' ヒドロキシル基をリン酸化し、空ベクターに挿入した。得られたライゲーション産物は、大腸菌 XL1-blue にトランスフォーメーション後、クローニングし DNA シークエンスにより配列を確認した。

#### (5) TUNEL アッセイ

TUNEL assay は Mebstain Apoptosis TUNEL kit II (MBL) を用いて行った。付属の TdT buffer 22.5  $\mu\text{L}$  に対し、biotin-UdP 1.25  $\mu\text{L}$  と TdT 1.25  $\mu\text{L}$  を混合し、TdT solution を作成した。一方、PBS 23.5  $\mu\text{L}$  に avidin-FITC 1.5  $\mu\text{L}$  を添加し、FITC solution を作成した。各種処理を行った細胞は、PBS 洗浄後 4% PFA により室温で 10 分間固定を行いその後、50  $\mu\text{L}$  の TPBS で浸し 30 分間静置した。PBS で 2 回洗浄後、TdT solution の液滴中で 1 時間室温で反応させた。その後、FITC solution の液滴中で 30 分間反応させ、PBS で洗浄後にスライドガラスの上にマウントした。封入は VECTA SHIELD mounting medium with DAPI を用いた。封入剤の固化後、FITC および DAPI の蛍光を共焦点レーザー顕微鏡により検討した。

#### (6) Rodamine123 による膜電位差測定

C17.2 細胞を 6-well plate に  $5 \times 10^5$ /well になるように播種し、37  $^{\circ}\text{C}$ 、5%  $\text{CO}_2$  の条件下で 24 時間培養後にメチル水銀を 5  $\mu\text{M}$  となるよう処理した。その後、HBSS で一度洗浄した後 5  $\mu\text{M}$  となるよう HBSS で希釈した rodamine123 を 1 mL 添加し 37  $^{\circ}\text{C}$ 、5%  $\text{CO}_2$  の条件下で 30 分間培養し、HBSS で 2 回洗浄し、600  $\mu\text{L}$  の HBSS に細胞をスクレーパーを用いて回収、懸濁し cell-strainer cap 付きのチューブに通過させた後に、フローサイトメトリーにより蛍光を検出し

た（測定条件：励起光 488 nm、蛍光 530 nm、細胞数  $1.5 \times 10^4$  以上）、データの解析は Flowjo を用いて行った。

#### （7）改良 ABC 法による免疫染色

薄切り切片は脱パラフィン処理を行った後、Antigen Decloaker に浸して抗原賦活化装置で 110℃、3 分間処理して抗原を賦活化した。室温に戻して精製水で置換した後、3% hydrogen peroxide/PBS に室温で 15 分間浸して内因性ペルオキシダーゼを除去した。一次抗体は、1.5% normal serum、goat/PBS に希釈して 4℃で一晩反応させた。二次抗体は 200 倍希釈した biotinylated anti-rabbit IgG を用いて室温で 15 分間反応させた。可視化は PBS で 50 倍希釈した EAP で室温 20 分間反応させた後に、DAB Chromagen で 1 分から 4 分間様子を見ながら発色させ、直ちに流水の精製水で DAB を除いた。最後に modified Harris hematoxylin で 30 秒間浸して対比染色を行った。

### 4. 研究成果

#### （1）メチル水銀が TCF3 mRNA およびその蛋白質の量に与える影響

塩化メチル水銀 (25 mg/kg) をマウスに皮下投与し、1 日および 3 日後に大脳皮質および小脳を摘出して TCF3 の mRNA およびその蛋白質の量を調べた。その結果、メチル水銀を投与したマウスの大脳皮質では TCF3 mRNA 量は対照群に比べて変わらなかったが、小脳では僅かに増加していた。一方、両組織における TCF3 蛋白質量はメチル水銀投与により大脳皮質では 1.37 倍に、小脳では 2.34 倍に増加した。また、C17.2 細胞においてもメチル水銀処理によって TCF3 の mRNA および蛋白質がともに増加していた。

#### （2）転写または翻訳の阻害がメチル水銀による TCF3 蛋白質量の増加に与える影響

上記の検討により、メチル水銀による TCF3 蛋白質量の増加がその転写活性の上昇に關与する可能性が示唆された。そこで、この TCF3 蛋白質量の増加に關わる分子機構を明らかにするため、まず C17.2 細胞に転写阻害剤であるアクチノマイシン D をメチル水銀処理 1 時間前に添加し、メチル水銀による TCF3 蛋白質量の増加に与える影響を調べた。その結果、アクチノマイシン D で処理してもメチル水銀による TCF3 蛋白質量の増加が依然として認められた。なお、本実験で用いたアクチノマイシン D 処理条件下では多くのハウスキーピング遺伝子の mRNA 量が経時的に低下したことから遺伝子の転写が十分に抑制されていたと推測される。これらのことから、メチル水銀による TCF3 蛋白質量の増加にその mRNA 量の増加はほとんど關与しないと考えられる。次に、翻訳阻害剤であるシクロヘキシミドで前処理し、メチル水銀による TCF3 蛋白質量の経時的な変化を調べた。その結果、シクロヘキシミドのみが存在した場合は 1 時間経過で TCF3 蛋白質量が著しく減少したのに対し、メチル水銀と共存した際は 2 時間経過しても TCF3 蛋白質量はほとんど変動しなかった。この結果から、メチル水銀は TCF3 蛋白質を安定化させることによってその量の増加に寄与していると考えられる。

#### （3）蛋白質分解の抑制がメチル水銀による TCF3 蛋白質量の増加に与える影響

細胞内における蛋白質分解系はユビキチン・プロテアソーム経路およびリソソーム経路の二種類に大別される。そこで、C17.2 細胞をプロテアソーム阻害剤である MG132 またはリソソーム阻害剤であるパフィロマイシンで前処理し、メチル水銀による TCF3 蛋白質量の増加に与える影響を調べた。その結果、MG132 処理は、対照細胞の TCF3 蛋白質量を増加させたが、メチル水銀によって増加した TCF3 蛋白質量にはほとんど影響を与えなかった。パフィロマイシンは TCF3 蛋白質量に影響を与えなかったことから、メチル水銀による TCF3 蛋白質量の増加にユビキチン・プロテアソーム経路が關与しており、メチル水銀は TCF3 のプロテアソームによる分解を阻害することによってその蛋白質量の増加に關与する可能性が考えられる。

#### （4）TCF3 の高発現または発現抑制がメチル水銀によるアポトーシス誘導に与える影響

アポトーシス誘導の指標として切断されることによって検出される切断型 caspase 3 および DNA の断片化を用いて、TCF3 高発現がメチル水銀によるアポトーシス誘導に与える影響を検討した。C17.2 細胞をメチル水銀で処理したところ、その処理濃度に依存して切断型 caspase 3 量は増加したが、この増加は TCF3 を高発現させることによって顕著に抑制された。また、本条件におけるメチル水銀による DNA の断片化も TCF3 高発現によってほとんど認められなくなった。一方、TCF3 発現抑制細胞では、メチル水銀によるアポトーシス誘導能が増強されることも確認された。これらのことから、TCF3 はメチル水銀によるアポトーシス誘導を抑制することによってその毒性を軽減していると考えられる。

#### （5）TCF3 高発現がメチル水銀によるアポトーシス誘導経路に与える影響

アポトーシスを誘導する主な経路として、小胞体ストレス経路や、ミトコンドリア経路、種々のデスリガンドからの経路が知られている。そこで、TCF3 高発現がこれらアポトーシス経路に与える影響を、CHOP（小胞体ストレス経路）、cleaved-caspase 8（デスリガンド経路）および

cleaved-caspase 9 (ミトコンドリア経路) を指標として検討した。その結果、メチル水銀による caspase 3 活性化が認められる条件下において、メチル水銀は活性化型の cleaved-caspase 8 および cleaved-caspase 9 の量を増加させたものの、TCF3 高発現はメチル水銀による caspase 8 および caspase 9 の活性化にほとんど影響を与えなかった。一方、メチル水銀処理によって CHOP 量の増加も認められたが、これは TCF3 高発現によってほとんど認められなくなった。これらのことから、TCF3 高発現によるメチル水銀毒性の軽減に小胞体ストレスを介したアポトーシス誘導経路の抑制が関与していると考えられる。

#### (6) 野生型または変異型の TCF3 高発現がメチル水銀によるアポトーシス誘導に与える影響

TCF3 の構造中には DNA と結合するための leucine zipper ドメインおよび basic helix loop helix ドメインが存在している。そこで、これらのドメインをそれぞれ欠失させた変異体を作製して細胞に導入することで、メチル水銀によるアポトーシス誘導に与える影響を調べた。その結果、上述した CHOP および切断型 caspase 3 の量はメチル水銀処理によって上昇するが、この上昇は正常な TCF3 の高発現によって抑制される。しかし、変異型 TCF3 を高発現させた場合は、いずれの変異体においてもメチル水銀による CHOP および切断型 caspase 3 の量の増加が依然として認められた。これらのことから、TCF3 が示す転写因子としての機能はメチル水銀によるアポトーシス誘導の抑制において重要な役割を果たしていると考えられる。

#### (7) TCF3 が示すメチル水銀毒性軽減作用に関わる下流因子の検索

メチル水銀で処理した細胞から総 RNA を抽出し、RNA シーケンス解析を行うことでメチル水銀によって発現誘導される因子の網羅的検索を行った。その結果、多数の因子がメチル水銀処理によって発現誘導されたがその中で顕著な発現変動が認められた因子を選び、定量 PCR を用いて発現変動を再度調べた結果、5 つの因子 (HMOX1、OSGIN1、SLC7A11、SQSTM1、Sulfiredoxin 1 (SRXN1)) の発現がメチル水銀処理濃度に依存して増加した。次に、これら 5 つの因子の発現誘導に TCF3 が関与するのかを TCF3 に対する 2 種類の siRNA を C17.2 細胞にそれぞれ導入することで検討した。その結果、TCF3 が発現抑制されたいずれの細胞においてメチル水銀処理濃度に依存した SRXN1 の発現誘導が対照細胞に比べて低下した。また、SRXN1 の蛋白質質量もメチル水銀処理濃度に依存して増加し、この増加は TCF3 発現抑制によって低下することが認められた。一方、SRXN1 以外の他の因子については、TCF3 を発現抑制してもメチル水銀による発現誘導は依然として認められた。これらのことから、TCF3 はメチル水銀による SRXN1 の発現誘導に関与していることが示された。

#### (8) メチル水銀毒性発現における TCF3 と SRXN1 の関係

SRXN1 発現抑制はメチル水銀による caspase-3 活性化を対照細胞に比べてさらに亢進させた。また、TCF3 発現抑制細胞ではメチル水銀による SRXN1 の発現誘導が認められず、アポトーシス誘導も亢進していたのに対し、野生型 TCF3 を導入することで SRXN1 は再び発現誘導され、アポトーシス誘導も抑制された。しかし、本リカバリー作用は転写領域を欠失させた変異型 TCF3 の導入ではほとんど認められなかった。また、SRXN1 発現抑制細胞では、TCF3 発現抑制細胞と同様に、メチル水銀によるミトコンドリア膜電位の低下や細胞質へのシトクロム c の放出、活性酸素の産生が亢進されていた。さらに、SRXN1 遺伝子の転写開始点から上流 500 bps の領域を用いた DNA/蛋白質結合アッセイを行った結果、ビオチン標識した DNA プローブへの野生型 TCF3 の結合量はメチル水銀処理によって増加したのに対し、変異型 TCF3 ではその増加がほとんど認められなかった。これらのことから、メチル水銀によって活性化された TCF3 は SRXN1 遺伝子のプロモーター領域にリクルートされ、その発現を誘導させることでメチル水銀毒性を軽減していることが示唆された。

#### (9) メチル水銀がマウス脳内の TCF3 および SRXN1 の発現に与える影響

塩化メチル水銀 (25 mg/kg) を皮下投与したマウスから提出した脳組織を用いて免疫染色を行った結果、TCF3 および SRXN1 はいずれも NeuN 陽性細胞 (神経細胞) で発現していたが、これらの発現はメチル水銀を投与することによって上昇することが判明した。このことから、マウス脳中の神経細胞で発現している TCF3 は、メチル水銀によって活性化されると SRXN1 遺伝子のプロモーター領域にリクルートされ、その発現を誘導することでメチル水銀毒性を軽減していることが示唆された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8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 Toyama Takashi, Hoshi Takayuki, Noguchi Takuya, Saito Yoshiro, Matsuzawa Atsushi, Naganuma Akira, Hwang Gi-Wook	4. 巻 11
2. 論文標題 Methylmercury induces neuronal cell death by inducing TNF- expression through the ASK1/p38 signaling pathway in microglia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 9832-9382
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-89210-7	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 Toyama Takashi, Wang Yanjiao, Kim Min-Seok, Takahashi Tsutomu, Naganuma Akira, Hwang Gi-Wook	4. 巻 37
2. 論文標題 Increased expression of TCF3, transcription factor 3, is a defense response against methylmercury toxicity in mouse neuronal C17.2 cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Toxicological Research	6. 最初と最後の頁 451 ~ 458
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s43188-021-00087-0	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 Kim Jong-Mu, Lee Jin-Yong, Kim Min-Seok, Shindo Sawako, Kumagai Takeshi, Naganuma Akira, Hwang Gi-Wook	4. 巻 8
2. 論文標題 Knockdown of deubiquitinating enzyme Usp34 confers resistance to methylmercury in HEK293 cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Fundamental Toxicological Sciences	6. 最初と最後の頁 157 ~ 160
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2131/fts.8.157	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 Toyama Takashi, Xu Sidi, Nakano Ryo, Hasegawa Takashi, Endo Naoki, Takahashi Tsutomu, Lee Jin-Yong, Naganuma Akira, Hwang Gi-Wook	4. 巻 9
2. 論文標題 The Nuclear Protein HOXB13 Enhances Methylmercury Toxicity by Inducing Oncostatin M and Promoting Its Binding to TNFR3 in Cultured Cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 45 ~ 45
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/cells9010045	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 Sato Masayuki, Toyama Takashi, Kim Min-Seok, Lee Jin-Yong, Hoshi Takayuki, Miura Nobuhiko, Naganuma Akira, Hwang Gi-Wook	4. 巻 256
2. 論文標題 Increased putrescine levels due to ODC1 overexpression prevents mitochondrial dysfunction-related apoptosis induced by methylmercury	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Life Sciences	6. 最初と最後の頁 118031 ~ 118031
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lfs.2020.118031	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 Takahashi Tsutomu, Kim Min-Seok, Iwai-Shimada Miyuki, Hoshi Takayuki, Fujimura Masatake, Toyama Takashi, Fujiwara Yasuyuki, Naganuma Akira, Hwang Gi-Wook	4. 巻 71
2. 論文標題 Induction of chemokine CCL3 by NF- B reduces methylmercury toxicity in C17.2 mouse neural stem cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Environmental Toxicology and Pharmacology	6. 最初と最後の頁 103216 ~ 103216
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.etap.2019.103216	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 Hoshi Takayuki, Toyama Takashi, Shinozaki Youichi, Koizumi Schuichi, Lee Jin-Yong, Naganuma Akira, Hwang Gi-Wook	4. 巻 44
2. 論文標題 Evaluation of M1-microglial activation by neurotoxic metals using optimized organotypic cerebral slice cultures	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Toxicological Sciences	6. 最初と最後の頁 471 ~ 479
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2131/jts.44.471	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 Hoshi Takayuki, Toyama Takashi, Naganuma Akira, Hwang Gi-Wook	4. 巻 6
2. 論文標題 Methylmercury causes neuronal cell death via M1-microglial activation in organotypic slices prepared from mouse cerebral cortex	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Fundamental Toxicological Sciences	6. 最初と最後の頁 167 ~ 170
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2131/fts.6.167	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17件（うち招待講演 5件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 星 尚志、千葉 冠太郎、外山 喬士、永沼 章、斎藤 芳郎、黄 基旭
2. 発表標題 メチル水銀による炎症応答シグナルを介したオンコスタチンM発現誘導機構
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 角田 洋平、外山 喬士、永沼 章、斎藤 芳郎、黄 基旭
2. 発表標題 TNF受容体3新規結合蛋白質の同定とメチル水銀による細胞死への関与
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 星 尚志、外山 喬士、永沼 章、斎藤 芳郎、黄 基旭
2. 発表標題 メチル水銀はASK1/p38経路を回してミクログリアでのTNF- 発現を誘導する
3. 学会等名 メタルバイオサイエンス研究会2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 星 尚志、外山 喬士、永沼 章、斎藤 芳郎、黄 基旭
2. 発表標題 マウス脳内ミクログリアでのTNF- の発現誘導はメチル水銀による神経細胞死に關与する
3. 学会等名 第59回日本薬学会東北支部大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 角田 洋平、星 尚志、外山 喬士、永沼 章、斎藤 芳郎、黄 基旭
2. 発表標題 メチル水銀によるTNF受容体3を介したマウス脳神経細胞死へのオンコスタチンMの関与
3. 学会等名 フォーラム2020：衛生薬学・環境トキシコロジー
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 星 尚志、外山 喬士、永沼 章、斎藤 芳郎、黄 基旭
2. 発表標題 ミクログリアでのメチル水銀によるp38を介したTNF- $\alpha$ 発現誘導機構とそれによる神経細胞死
3. 学会等名 フォーラム2020：衛生薬学・環境トキシコロジー
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 黄 基旭
2. 発表標題 メタボローム解析を利用したメチル水銀毒性軽減に関わる新規分子機構の解明
3. 学会等名 第47回日本毒性学会学術年会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 黄 基旭
2. 発表標題 メチル水銀毒性発現に関わる新規シグナル伝達系
3. 学会等名 第47回日本毒性学会学術年会（招待講演）
4. 発表年 2020年



1. 発表者名 外山 喬士、星 尚志、永沼 章、斎藤 芳郎、黄 基旭
2. 発表標題 ミクログリアにおけるメチル水銀によるMAPキナーゼを介したTNF- 発現誘導機構
3. 学会等名 第47回日本毒性学会学術年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 星 尚志、外山 喬士、永沼 章、斎藤 芳郎、黄 基旭
2. 発表標題 ミクログリアにおけるメチル水銀によるオンコスタチンM発現誘導機構
3. 学会等名 第47回日本毒性学会学術年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 角田 洋平、外山 喬士、永沼 章、黄 基旭
2. 発表標題 メチル水銀によるTNF受容体3を介したミトコンドリア機能障害
3. 学会等名 フォーラム2019衛生薬学・環境トキシコロジー
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yohei Tsunoda, Takashi Toyama, Akira Naganuma, Gi-Wook Hwang
2. 発表標題 Involvement of TNF receptor 3 in the neuronal damage caused by methylmercury in mouse brain and its expected mechanisms
3. 学会等名 2019 Japan/Korea Joint Symposium on Pharmaceutical Health Science and Environmental Toxicology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 黄 基旭
2. 発表標題 オンコスタチンM/TNF受容体3シグナル経路を介したメチル水銀毒性発現機構
3. 学会等名 メタルバイオサイエンス研究会2019 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 角田 洋平、外山 喬士、永沼 章、黄 基旭
2. 発表標題 メチル水銀によるTNF受容体3を介した細胞死に関わる下流シグナル
3. 学会等名 メタルバイオサイエンス研究会2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Gi-Wook Hwang
2. 発表標題 Health risks associated with methylmercury exposure and molecular toxicological approaches for its study
3. 学会等名 Annual Meeting 2019 of the Korean Environmental Sciences Society (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 黄 基旭
2. 発表標題 メチル水銀毒性へのTNF受容体シグナル伝達の関与
3. 学会等名 国水研セミナー (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 角田 洋平、外山 喬士、永沼 章、黄 基旭
2. 発表標題 メチル水銀によるマウス脳神経障害へのTNF受容体3の関与
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020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	進藤 佐和子  (Shindo Sawako)  (50795987)	東北医科薬科大学・薬学部・助教   (31305)	
研究分担者	外山 喬士  (Toyama Takashi)  (50720918)	東北大学・薬学研究科・助教   (11301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------