

令和 4 年 5 月 27 日現在

機関番号：32661

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K16361

研究課題名(和文)血管内皮細胞において重金属相互作用を担う責任分子と機構の解明

研究課題名(英文)Clarification underlying the molecules and mechanisms responsible for heavy metal interactions in vascular endothelial cells

研究代表者

藤江 智也(FUJIE, Tomoya)

東邦大学・薬学部・講師

研究者番号：20780886

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：カドミウムは現在も環境および食品を汚染している重金属であり、血管病変発症・進展の危険因子でもある。血管病変の発症には、血管内腔を一層で覆っている内皮細胞の機能障害が関与する。本研究では、カドミウムによる内皮細胞毒性を修飾する他の重金属との相互作用とその様式を解析して、(1)亜鉛およびマンガンによるカドミウムの内皮細胞毒性の防御およびその機構、(2)鉛によるカドミウムの内皮細胞毒性の増強およびその機構、(3)亜ヒ酸によるカドミウムの内皮細胞毒性の増強を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

カドミウムは、様々な疫学的研究により血管病変進展の危険因子であることが明らかになっており、培養細胞レベルだけでなく個体レベルにおいてもそれを裏付ける分子基盤の解明は進んでいる。一方、我々は、日常的に様々な食品を摂取しており、それらの食品中には、多くの重金属が含まれている。食品中成分による重金属との相互作用に関する様々な報告は存在しているが、重金属同士の相互作用に関する報告は少ない。カドミウムとこれら重金属の相互作用の有無を明らかにすることは、他の食品成分との相互作用と同等以上に重要であり、血管病変進展におけるカドミウムのリスクをより現実的に理解することには貢献する。

研究成果の概要(英文)：Cadmium is a heavy metal that contaminates the environment and foods, and is a risk factor for the onset and progression of vascular lesions, which involves dysfunction of vascular endothelial cells that cover the luminal surface of blood vessels. In the present study, we investigated the interactions with heavy metals that modified the cadmium-induced cytotoxicity in vascular endothelial cells. The following results obtained: (1) zinc protected against cadmium toxicity in vascular endothelial cells by the induction of metallothionein and the suppression of ZIP8 induction; (2) manganese protected against cadmium toxicity by the decrease of cadmium accumulation; (3) lead potentiated cadmium toxicity by the induction of ZIP8 and the suppression of GRP78/GRP94 induction, (3) arsenite potentiated cadmium toxicity.

研究分野：血管毒性学

キーワード：重金属 カドミウム 血管内皮細胞 細胞毒性 金属輸送体

1. 研究開始当初の背景

心血管疾患(脳血管疾患および心疾患)は日本の全死因の死亡数の上位を占めており、その予防は先進国共通の公衆衛生学上の重要問題となっている。心血管疾患による死亡の危険因子として、食事、運動不足および喫煙などが広く知られているが、カドミウムおよび鉛の曝露も同様に心血管疾患の危険因子であることがコホート調査により明らかになっている。日本人の主食である米には、玄米中に平均 0.06 ppm のカドミウムが含まれており、これは現在の基準値 0.4 ppm を大きく下回る数値であるが、日本人は平均 2.4 µg/kg 体重/週のカドミウムを摂取しており、これは耐容週間摂取量の 30% 以上に相当する。一方、食品中には亜鉛、鉛、マンガン、水銀などの重金属が共存している。したがって、重金属相互作用による毒性の修飾とその機構解明は毒性学上の重要課題となっている。

動脈硬化病変は、心血管疾患の基礎病変のひとつである。動脈硬化病変は炎症性疾患であり、その発症と進展は血管の内腔を一層で覆っている内皮細胞の機能異常による。内皮細胞は、血液と直接接している唯一の cell type であるので、吸収され血液中に移行したあらゆる化学物質に曝露される環境にあるので、重金属は内皮細胞に対して毒性を発現し、動脈硬化病変を発症・進展させると考えられる。実際、カドミウムや鉛を投与した実験動物では動脈硬化病変が形成されることが報告されている。研究代表者は、血管内皮細胞の培養系を用いて重金属の内皮細胞毒性を研究してきた。カドミウムの細胞毒性に関するものとしては、(1)カドミウムは血管内皮細胞を細胞層から脱離させて内皮細胞層に空隙を発生させること、(2)亜鉛および銅はカドミウムの細胞内蓄積を減少させることによって、カドミウムの細胞毒性を軽減すること、(3)鉛とカドミウムの同時曝露は細胞毒性を増強することを報告している。これらの重金属相互作用には重金属毒性の軽減と重金属相互作用に重要とされてきたメタロチオネインは介在せず、内皮細胞では特異な重金属相互作用の分子機構が存在することが示唆される。

2. 研究の目的

上記の研究背景をもとに、本研究は、血管内皮細胞に対する細胞毒性を指標として、カドミウムと他の重金属との相互作用様式を確定するとともに、その相互作用を担う責任分子と機構を解明することを目的とした。

(1)カドミウムの内皮細胞毒性に対する亜鉛の相互作用、およびその相互作用に対するメタロチオネインおよびカドミウムの細胞蓄積に関与する金属輸送体の発現の関与を解明する。

(2)カドミウムの内皮細胞毒性に対するマンガンの相互作用、およびその相互作用に対するメタロチオネインおよびカドミウムの細胞蓄積に関与する金属輸送体の発現の関与を解明する。

(3)カドミウムの内皮細胞毒性に対する鉛の相互作用、およびその相互作用に対するメタロチオネイン、金属輸送体および鉛の毒性を軽減するシャペロンタンパク質 GRP78 / GRP94 の発現の関与を解明する。

(4)カドミウムの内皮細胞毒性に対する無機水銀およびヒ素の相互作用を解明する。

3. 研究の方法

コンフルエントまで培養したウシ大動脈内皮細胞を用いた。内皮細胞へのカドミウム、亜鉛、マンガン、鉛、無機水銀および亜硫酸の曝露は、10% FBS-DMEM コンフルエントまで培養した後、無血清 DMEM にて処理した。siRNA およびプラスミドベクターは、リポフェクション法を用いて導入した。細胞傷害性は形態学的観察、alamarBlue assay、および培地中への乳酸脱水素酵素(LDH)漏出量にて評価した。タンパク質の発現はウエスタンブロット法、mRNA の発現は real-time RT-PCR 法でそれぞれ解析した。細胞内のカドミウム蓄積量は、ICP-MS を用いて定量した。

4. 研究成果

(1)カドミウムの内皮細胞毒性に対する亜鉛の防御作用

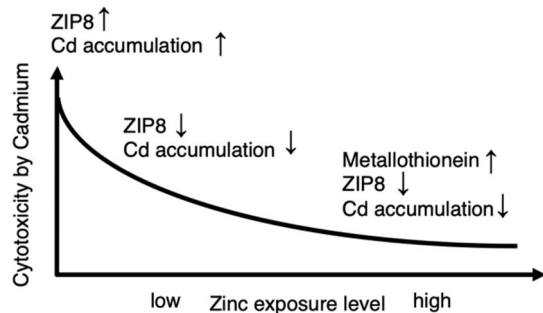
まず、カドミウムによる内皮細胞毒性に対する亜鉛の防御作用について、形態学的観察および alamarBlue assay による細胞傷害性を指標に評価した。カドミウムによる内皮細胞の傷害は、亜鉛の同時処理により抑制された。このとき、細胞内のカドミウム蓄積量は、亜鉛の同時処理によって抑制されていたが、亜鉛の細胞内蓄積量はカドミウム曝露による変化は認められなかった。以上より、亜鉛は、カドミウムの細胞内蓄積量を抑制することで、カドミウムによる内皮細胞毒性を防御することが示唆された。

次に、金属輸送体の発現を解析した。ZIP1, ZIP2, ZIP3, ZIP4, ZIP6, ZIP14 および DMT1 mRNA 発現はカドミウム曝露による変化は認められなかったが、カドミウムによって ZIP8 mRNA 発現の増加が認められた。この増加は、亜鉛の同時処理により抑制されていた。すなわち、亜鉛によるカドミウムの細胞内蓄積量の抑制は、カドミウムによる ZIP8 発現誘導に対する亜鉛の抑制作用によることが示唆された。

カドミウムの内皮細胞毒性に対する亜鉛の防御作用における、メタロチオネイン誘導の関与

について解析した。MTF-1 をノックダウンすることでメタロチオネイン発現を抑制しても、カドミウムによる内皮細胞毒性は亜鉛の同時処理によって抑制された。つまり、メタロチオネインはカドミウムの細胞毒性に対する重要な防御タンパク質ではあるものの、カドミウムの内皮細胞毒性に対する亜鉛の防御作用には ZIP8 誘導の抑制による蓄積量の低下が寄与することが示唆された。

最後に、カドミウムと亜鉛の同時処理における、メタロチオネイン誘導とその誘導経路の活性を解析した。カドミウムによって誘導された内皮細胞のメタロチオネインは、亜鉛の同時処理によって一旦は抑制されていたが、亜鉛の処理濃度の増加に伴った回復が認められた。MTF-1 をノックダウンしたとき、カドミウムによるメタロチオネインの誘導は抑制された。しかしながら、カドミウムにより上昇した MRE 活性は、亜鉛の同時処理による変化は認められなかった。一方、Nrf2 をノックダウンしたとき、カドミウムによるメタロチオネインの誘導は抑制されたが、亜鉛による誘導の抑制と回復には変化は認められなかった。カドミウムにより上昇した ARE 活性は、亜鉛の同時処理によって一部抑制された。以上より、カドミウムの内皮細胞毒性に対する亜鉛の防御作用には、低濃度の亜鉛ではカドミウムの蓄積量の減少によってメタロチオネイン誘導が抑制されるが、高濃度の亜鉛ではその抑制が回復することが示唆された。また、この回復は、MTF-1-MRE および Nrf2-ARE 経路のいずれにも介在しないことが示唆された。

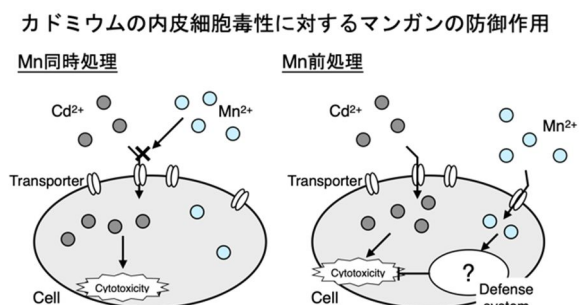


(2) カドミウムの内皮細胞毒性に対するマンガンの防御作用

内皮細胞をマンガンで同時処理したとき、カドミウムによる内皮細胞傷害は抑制された。このとき、細胞内のカドミウム蓄積量は低下していたが、マンガンの細胞内蓄積量にカドミウム曝露による変化は認められなかった。カドミウムとマンガンに共通する金属輸送体に ZIP8, ZIP14 および DMT1 がある。カドミウムによって ZIP8 および ZIP14 mRNA 発現の増加、DMT1 mRNA 発現は低下していたが、これら輸送体の mRNA 発現は、マンガンの同時処理による変化は認められなかった。また、カドミウムによるメタロチオネイン発現の誘導は、マンガンの同時処理により抑制されていた。以上より、カドミウムの同時処理は、カドミウムによる内皮細胞毒性を抑制することが示唆された。この機構として、共通する金属輸送体におけるカドミウムとマンガンの拮抗によることが示唆される。マンガンは内皮細胞のメタロチオネインを誘導しないので、マンガンの同時処理によるカドミウムのメタロチオネイン誘導の抑制は、カドミウムの細胞内蓄積量の低下に起因していることが示唆される。

一方、内皮細胞をマンガンで前処理しても、カドミウムによる内皮細胞傷害は抑制された。しかしながら、マンガンの前処理によるカドミウムの細胞内蓄積量に変化は認められなかった。同様に、カドミウムによって ZIP8 および ZIP14 mRNA 発現の増加、およびメタロチオネイン発現の誘導も、マンガンの前処理による変化は認められなかった。すなわち、カドミウムの内皮細胞毒性に対するマンガンの防御作用は、マンガンの同時処理および前処理は、いずれの条件においてもカドミウムの内皮細胞毒性を防御するが、その機構は処理条件によって異なることが示唆された。

マンガンの前処理によるカドミウムの内皮細胞毒性を防御作用が、カドミウムの細胞内蓄積量およびメタロチオネイン誘導のいずれも関与しないことが示唆されたので、これら以外の第三の機構として、細胞接着因子インテグリンの関与を検討した。内皮細胞に発現しているインテグリンのうち、インテグリン $\alpha 3$, $\alpha 5$, αV , $\beta 4$ および $\beta 5$ mRNA 発現がカドミウム曝露により低下していた。しかしながら、内皮細胞をマンガンで処理しても、これらインテグリン mRNA 発現に変化は認められなかった。マンガンによるカドミウム毒性の防御作用には、インテグリン発現は寄与しないことが示唆されるものの、カドミウムによる内皮細胞のインテグリン $\alpha 3$, $\alpha 5$, αV , $\beta 4$ および $\beta 5$ の低下が、カドミウムの内皮細胞障害の重要な分子基盤のひとつになることが示唆された。



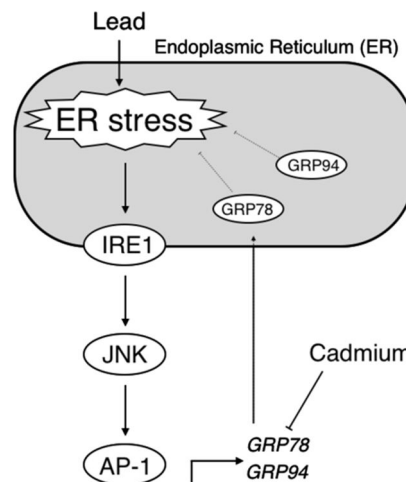
(3) 内皮細胞毒性におけるカドミウムと鉛の相互作用

内皮細胞をカドミウムおよび鉛で同時に曝露したとき、それぞれの単独曝露と比較して強い細胞傷害が認められた。このとき、細胞内のカドミウム蓄積量は鉛曝露によって増加していたが、鉛の細胞内蓄積量に対するカドミウム曝露による影響は認められなかった。そこで、鉛による内皮細胞の ZIP8 発現の誘導を解析した。鉛の曝露によって、ZIP8 タンパク質および mRNA 発現

の増加が認められた。鉛はリン酸化 I κ B α および I κ B α 発現の減少を促進することで、NF- κ B シグナルを活性化した。NF- κ B p65 をノックダウンしたとき、鉛による ZIP8 発現の増加が抑制された。一方、鉛は MAPK シグナル (p38 MAPK, JNK) および小胞体ストレスシグナル (IRE1 α , PERK) を活性化したが、それぞれのシグナルを阻害しても、鉛による ZIP8 mRNA 発現の増加は抑制されなかった。また、鉛は、カドミウムによるメタロチオネイン誘導を抑制しなかった。以上より、鉛は NF- κ B シグナルを活性化して ZIP8 発現を誘導すること、およびこの誘導によって内皮細胞内のカドミウム蓄積量が増加していることが示唆された。

一方、鉛は小胞体ストレスを惹起して内皮細胞を障害するが、このとき、小胞体ストレスに対する防御タンパク質 GRP78 および GRP94 発現を誘導する。そこで、鉛による GRP78 および GRP94 発現の誘導に対するカドミウムの影響を解析した。GRP78 および GRP94 発現は鉛あるいはカドミウムの単独曝露によって増加するが、この増加は鉛とカドミウムの同時処理によって抑制された。以上より、鉛とカドミウム同時曝露によって、それぞれの単独曝露で認められた GRP78 および GRP94 の発現誘導が抑制されること、およびこれによって小胞体ストレスに対する防御応答が脆弱化することが、カドミウムおよび鉛の相互作用の機構の一端を担うであることを示唆している。すなわち、内皮細胞毒性における鉛とカドミウムの相互作用は、それぞれの重金属が互いの細胞毒性を増強していることが示唆された。

カドミウムと鉛の同時曝露による GRP78/GRP94発現誘導の抑制



(4) カドミウムと無機水銀 / ヒ素の相互作用

カドミウムの内皮細胞毒性に対する無機水銀および亜ヒ酸の影響を解析した。カドミウムと無機水銀を同時に曝露しても、細胞毒性に関してそれぞれの単独曝露と比較した変化は認められなかった。一方、カドミウムと亜ヒ酸の同時曝露は、それぞれの単独曝露と比較して強い細胞毒性が認められた。以上より、カドミウムと亜ヒ酸は、内皮細胞毒性において相互作用することが示唆された。

そこで、カドミウムとヒ素の相互作用の機構を解析した。内皮細胞におけるカドミウムおよびヒ素の蓄積量は、それぞれの単独曝露と比較した変化は認められなかった。メタロチオネインは、カドミウムおよびヒ素の単独曝露による誘導が認められたが、同時曝露による影響は認められなかった。抗酸化酵素 / 第二相解毒代謝酵素の遺伝子発現を制御している転写因子 Nrf2 とその下流遺伝子 (HO-1, NQO1, GCLM) も、カドミウムおよびヒ素の単独曝露による誘導が認められたが、同時曝露による影響は認められなかった。一方、活性酸素種 (ROS) 産生量は、カドミウムおよびヒ素の単独曝露によって増加していたが、この増加は同時曝露によってさらに増加していた。以上より、内皮細胞毒性におけるカドミウムとヒ素の相互作用は、両金属の細胞内蓄積量および生体防御系のメタロチオネインならびに Nrf2-ARE システムに修飾されないものの ROS 産生量の増加によることが示唆された。この ROS 産生の増加機構の詳細は不明であり、今後明らかにすべき課題である。

(5) まとめ

本研究課題では、カドミウムの内皮細胞毒性に対して、亜鉛およびマンガンが防御作用を示すこと、およびその機構を示した。また、鉛および亜ヒ酸は、カドミウムの内皮細胞毒性を増強すること、およびその機構の一端を示した。カドミウムの内皮細胞毒性の強さはその他の重金属の曝露により修飾され、それに対する内皮細胞は重金属の単独曝露とは異なる応答を示すことが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Fujie Tomoya, Takahashi Akane, Takahashi Musubu, Hara Takato, Soyama Asuka, Makino Kosho, Takahashi Hideyo, Yamamoto Chika, Kumagai Yoshito, Naka Hiroshi, Kaji Toshiyuki	4. 巻 21
2. 論文標題 Transcriptional Induction of Cystathionine -Lyase, a Reactive Sulfur-Producing Enzyme, by Copper Diethyldithiocarbamate in Cultured Vascular Endothelial Cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 6053 ~ 6053
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21176053	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 Nakamura Takehiro, Yoshida Eiko, Hara Takato, Fujie Tomoya, Yamamoto Chika, Fujiwara Yasuyuki, Ogata Fumihiko, Kawasaki Naohito, Takita Ryo, Uchiyama Masanobu, Kaji Toshiyuki	4. 巻 10
2. 論文標題 Zn(ii)2,9-dimethyl-1,10-phenanthroline stimulates cultured bovine aortic endothelial cell proliferation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 RSC Advances	6. 最初と最後の頁 42327 ~ 42337
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d0ra06731h	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 Fujie Tomoya, Ozaki Yusuke, Takenaka Fukuta, Nishio Misaki, Hara Takato, Fujiwara Yasuyuki, Yamamoto Chika, Kaji Toshiyuki	4. 巻 45
2. 論文標題 Induction of metallothionein isoforms in cultured bovine aortic endothelial cells exposed to cadmium	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Toxicological Sciences	6. 最初と最後の頁 801 ~ 806
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2131/jts.45.801	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 Ito Keisuke, Fujie Tomoya, Shimomura Masahiro, Nakano Tsuyoshi, Yamamoto Chika, Kaji Toshiyuki	4. 巻 23
2. 論文標題 TGF- 1 Potentiates the Cytotoxicity of Cadmium by Induction of a Metal Transporter, ZIP8, Mediated by the ALK5-Smad2/3 and ALK5-Smad3-p38 MAPK Signal Pathways in Cultured Vascular Endothelial Cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 448 ~ 448
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23010448	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 Fujie Tomoya, Ito Keisuke, Ozaki Yusuke, Takahashi Suzuka, Yamamoto Chika, Kaji Toshiyuki	4. 巻 434
2. 論文標題 Induction of ZIP8, a ZIP transporter, via NF- κ B signaling by the activation of I κ B and JNK signaling in cultured vascular endothelial cells exposed to cadmium	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Toxicology and Applied Pharmacology	6. 最初と最後の頁 115802 ~ 115802
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.taap.2021.115802	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 Takahashi Musubu, Kubota Ayaka, Fujie Tomoya, Shinkai Yasuhiro, Kumagai Yoshito, Nakano Tsuyoshi, Hara Takato, Yamamoto Chika, Kaji Toshiyuki	4. 巻 4
2. 論文標題 Fibroblast Growth Factor-2 Upregulates Reactive Sulfur Species Production via ERK1/2 Signal-Mediated Cystathionine γ -Lyase Induction in Cultured Bovine Aortic Endothelial Cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BPB Reports	6. 最初と最後の頁 175 ~ 181
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpbreports.4.6_175	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 Takahashi Musubu, Fujie Tomoya, Nakano Tsuyoshi, Hara Takato, Shinkai Yasuhiro, Takasawa Ryoko, Hara Yasushi, Kumagai Yoshito, Yamamoto Chika, Kaji Toshiyuki	4. 巻 22
2. 論文標題 Synthesis of Reactive Sulfur Species in Cultured Vascular Endothelial Cells after Exposure to TGF- β 1: Induction of Cystathionine γ -Lyase and Cystathionine γ -Synthase Expression Mediated by the ALK5-Smad2/3/4 and ALK5-Smad2/3-ATF4 Pathways	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 11762 ~ 11762
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms222111762	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9件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 藤江 智也, 山本 千夏, 鍛冶 利幸
2. 発表標題 血管内皮細胞におけるカドミウムと他の重金属の相互作用
3. 学会等名 第46回日本毒性学会学術年会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤江 智也, 忍 勇太郎, 山本 千夏, 鍛冶 利幸
2. 発表標題 血管内皮細胞におけるカドミウムおよび鉛の相互作用
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 伊藤佳祐, 藤江智也, 下村正裕, 山本千夏, 鍛冶利幸
2. 発表標題 TGF- β 1によるカドミウムの内皮細胞毒性の増強とそのメカニズムとしての金属輸送体ZIP8の発現誘導
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 吉沢征生, 伊藤佳祐, 藤江智也, 山本千夏, 鍛冶利幸
2. 発表標題 血管内皮細胞においてメチル水銀はEGFR-p38 MAPK-PKA経路を活性化して金属輸送体ZIP8の発現を誘導する
3. 学会等名 第48回日本毒性学会学術年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤江智也, 鍛冶利幸, 山本千夏
2. 発表標題 血管内皮細胞におけるカドミウム毒性に対するメタロチオネインの役割
3. 学会等名 第48回日本毒性学会学術年会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐山健太郎, 藤江智也, 原崇人, 鍛冶利幸, 山本千夏
2. 発表標題 カドミウムによる血管内皮細胞のインテグリン発現の抑制
3. 学会等名 フォーラム2021: 衛生薬学・環境トキシコロジー
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉沢征生, 伊藤佳祐, 中野毅, 藤江智也, 山本千夏, 鍛冶利幸
2. 発表標題 メチル水銀はEGFR-p38 MAPK-PKA経路の活性化を介して血管内皮細胞ZIP8の発現を誘導する
3. 学会等名 メタルバイオサイエンス研究会2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 伊藤佳祐, 藤江智也, 尾崎勇介, 中野毅, 山本千夏, 鍛冶利幸
2. 発表標題 カドミウムの内皮細胞毒性は転写因子NF- Bの活性化が介在する金属輸送体ZIP8の誘導によって増強される
3. 学会等名 メタルバイオサイエンス研究会2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 伊藤佳祐, 吉沢征生, 中野毅, 藤江智也, 山本千夏, 鍛冶利幸
2. 発表標題 メチル水銀による血管内皮細胞のEGFR-p38 MAPK-PKA経路を介したZIP8発現誘導はカドミウムの細胞内蓄積を増大する
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------