

令和 5 年 6 月 1 日現在

機関番号：37401

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K16045

研究課題名（和文）薬物代謝活性の新規変動機構：薬物代謝酵素複合体とその活性酸素抑制作用の生理的意義

研究課題名（英文）Suppression of oxidative stress by protein-protein interaction between cytochrome P450 and UDP-glucuronosyltransferase

研究代表者

宮内 優（Miyuchi, Yuu）

崇城大学・薬学部・講師

研究者番号：50799947

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、薬物代謝酵素シトクロムP450（CYP）の副反応である活性酸素種の産生に対する生体防御システムの一つとして「CYPと異種の薬物代謝酵素であるUDP-グルクロン酸転移酵素（UGT）とのタンパク質間相互作用」に着目した。本相互作用を哺乳動物細胞を用いて解析するため、複数の発現系の構築を行った。遺伝子改変バキュロウイルスを用いるbac-mam systemを用いた発現系では、アフリカミドリザル腎由来のCOS-1細胞に主要なCYP/UGT分子種を発現させることに成功した。本研究で構築した発現系を適用することで、その生理学的な意義など、CYP-UGT相互作用に関する研究の加速が期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では生理的な条件に近づけてCYP-UGT相互作用を解析するため、哺乳動物細胞にCYPとUGTを発現させた。一般的な発現プラスミドとトランスフェクション試薬を用いる方法では、CYPとUGTの発現量の制御が難しい。本研究で新たに用いたbac-mam systemでは、遺伝子改変バキュロウイルスを用いて哺乳動物細胞に遺伝子導入を行う。バキュロウイルスは宿主が昆虫細胞に限定されるため他のウイルスと比べて安全性が高く、また遺伝子導入が困難な肝細胞への応用も見込まれる。本研究成果はCYP-UGT相互作用の研究に限らず、発現系の選択肢を広げることで他の研究にも波及効果が期待される。

研究成果の概要（英文）：We have reported that a protein-protein interaction between different kinds of drug-metabolizing enzymes, cytochrome P450 (CYP) and UDP-glucuronosyltransferase (UGT) work as one of the post-translational regulators of their enzymatic functions. For further analysis of the CYP-UGT interaction, we hypothesized that the CYP-UGT interaction suppresses the CYP-mediated production of reactive oxygen species, which is one of the physiological roles of the interaction. To analyze the CYP-UGT interaction in mammalian cells, we have constructed several expression systems in this study.

A baculovirus-mammalian cell expression system (bac-mam system) is applied to the expression of drug-metabolizing enzyme for the first time, and expressions of the targeted CYP and UGT isoforms were confirmed in COS-1 cells, which was published in an international journal.

We hope that the expression systems constructed in this study accelerate our study of CYP-UGT interaction in the future.

研究分野：衛生薬学、薬物代謝、毒性学

キーワード：シトクロムP450 細胞 活性酸素種 UDP-グルクロン酸転移酵素 酸化ストレス 糖化産物 タンパク質間相互作用 バキュロウイルス 哺乳動物細胞

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

シトクロム P450 (CYP) と UDP-グルクロン酸転移酵素 (UGT) はそれぞれ薬物代謝反応の第 I 相および第 II 相で中心的な役割を果たす薬物代謝酵素である。CYP は酸化反応、UGT は抱合反応と、全く異なる反応を触媒するため、これらの薬物代謝酵素は別々に機能すると考えられてきた。しかし化合物の中には、CYP による酸化を受けたのち、UGT により更なる代謝を受けるものが存在する。このような連続代謝を考慮すると、「CYP と UGT が共通の局在を示す小胞体膜上で複合体を形成し、タンパク質間相互作用を介して互いの酵素機能を制御する」というモデルは理に適っている。我々の研究チームはこの分子モデルの検証を続けており、実際に CYP と UGT が複合体を形成することや、タンパク質間相互作用を介して酵素活性の上昇や抑制、新たな基質特異性の獲得といった、CYP/UGT 機能が変動することを報告してきた (Ishii et al., 2010; Miyauchi et al., 2021b; Miyauchi, 2022)。このように CYP-UGT 相互作用は、酵素機能の変動を伴う機能的なものであることが明らかになったものの、その生理的な役割については不明であった。

CYP には、基質の酸化反応を触媒するという主反応のほかに、過酸化水素などの活性酸素種 (ROS) を産生するという副反応が知られている。ROS は酸化ストレスを惹起することで肝臓がんや肝炎を引き起こすため、CYP の副反応には安全装置としてはたらく仕組みの存在が予想された。先行研究で我々は、UGT2B7 の共発現により CYP3A4 の過酸化水素産生量が低下するという知見を得ていたため (Miyauchi et al., 2015)、これを発展させ、「CYP-UGT 相互作用の生理学的な意義は、CYP による酸化ストレスの惹起を抑制することである」という作業仮説を着想するに至った。

2. 研究の目的

本研究では CYP-UGT 相互作用の生理学的な意義を明らかにするため、上記作業仮説の検証を目的とした。先行研究 (Miyauchi et al., 2015) では、CYP-UGT の発現系として発現量の高いバキュロウイルス-昆虫細胞発現系を用い、分画によりマイクロゾームを調製し、酵素源とした。しかし、酸化ストレスを指標にする本研究では、より生体に近い哺乳動物細胞を用いた発現系を構築する必要がある。目的遺伝子を組込んだ発現プラスミドを、トランスフェクション試薬を用いて導入する方法が簡便で一般的であるが、この手法による過剰発現では CYP と UGT の発現比を制御するのが困難である。この問題を解決するため、本研究では、①遺伝子改変バキュロウイルスを用いた baculovirus-mammalian cell expression system (bac-mam system)、②ドキシサイクリンによる発現量の制御が可能な Tet-One Inducible expression system、③安定発現細胞の容易な作製が可能なエピソーマルベクターを用いた発現系、以上の 3 つの発現系を構築し、主要な CYP/UGT 分子種を哺乳動物細胞に発現させ、作業仮説の検証に供することを目指した。

3. 研究の方法 (①~③は上記の各発現系を示す)

(1) サブクローニング

①Bac-mam system は、本来昆虫細胞用のウイルスベクターであるバキュロウイルスが哺乳動物細胞にも感染することに着目した新たな発現系であり、ウイルスのプロモーターを哺乳動物細胞で発現可能なものに置換してある (Morales-Perez et al., 2016)。バキュロウイルスの宿主は昆虫細胞に限られているため、遺伝子導入で用いられる他のウイルスベクターよりも安全性が高い。Addgene から分与されたトランスファープラスミド pEZT-BM に、CYP3A4、UGT1A1 および UGT2B7 の cDNA を組み込み、Bac-to-Bac Baculovirus Expression System (Thermo Fisher Scientific) を用いて組換えバキュロウイルスを調製した。

②ドキシサイクリンによる発現制御が可能な Tet-One Inducible Expression System はタカラバイオから購入した。pTetOne ベクターに CYP3A4、CYP2E1、UGT1A1 および UGT2B7 の cDNA を組込んだ。

③エピソーマルベクターは細胞周期に伴い哺乳動物細胞内で複製され、娘細胞に引き継がれるという性質をもつ。この性質を生かすことで、トランスフェクション後の短期間の薬剤スクリーニングにより目的遺伝子を安定発現する細胞の作製が可能である。pEBMulti ベクターを富士フィルム和光純薬から購入し、CYP3A4、CYP2E1、UGT1A1 (*1, *6)、UGT2B7 の cDNA を組込んだ。薬物代謝酵素に加えて、酸化ストレスに関連する終末糖化産物受容体 (RAGE) およびその不活化変異体 (RAGE Δcyto) の cDNA を組込んだコンストラクトも構築した。

(2) 細胞培養

①組換えバキュロウイルスの作製および増幅に必要な昆虫細胞 Sf9 細胞は、5% ウシ胎児血清 (FBS) を加えた Sf-900 III 培地 (Thermo Fisher Scientific) 中で懸濁培養したものを適宜培養プレートに播種して用いた。アフリカミドリザル腎由来 COS-1 細胞およびヒト子宮頸がん由来 HeLa 細胞は、10% FBS を加えた Dulbecco's modified Eagle medium (DMEM; 富士フィルム和光純薬) 中で培養した。

(3) 遺伝子導入

①CYP3A4 を組込んだバキュロウイルスを用いて、COS-1 細胞での発現条件を検討した。具体的には、感染時のウイルス量 (multiplicity of infection, MOI)、感染後の培養時間、発現補助作用のある酪酸ナトリウム濃度を一項目ずつ検討し、最適化した。

②③各組換えプラスミドの COS-1 細胞への導入には、polyethylenimine HCl MAX (Polysciences) を、HeLa 細胞への導入は HilyMax transfection reagent (同仁化学) をそれぞれ用いた。

②発現誘導の確認では、トランスフェクションの4時間後に、培地を 10 µg/mL ドキシサイクリンを含む DMEM に交換した。

③安定発現細胞の作製においては、トランスフェクションの2日後に培地交換を行い、薬剤マーカーを含む DMEM に置換した。薬剤マーカーの存在下で 4-7 日間処理することで組換え pEBMulti ベクターが導入された細胞のみを選択した。

(4) 発現確認

①②③細胞からライセートを調製し、イムノブロットにより目的タンパク質の発現を確認した。薬物代謝酵素を発現するポジティブコントロールとして、ヒト肝マイクロゾーム (HLM, BD Gentest) を同時に泳動した。

(5) CYP3A4 活性測定

①CYP3A4 発現細胞から調製したホモジネートを酵素源に、P450-Glo CYP3A4 Assay and Screening System (Luciferin-IPA, Promega) を基質として使用し、プレートリーダーで代謝物として生成したルシフェリンに由来する化学発光を測定した。解析には、GraphPad Prism 5.04 (GraphPad Software) を用いた。

(6) 細胞毒性試験

③RAGE およびその変異体を安定発現させた HeLa 細胞を被験物質であるジヒドロピラジンで 24 時間処理し、細胞の生存率を Cell Counting Kit-8 (同仁化学) を用いて解析した。

4. 研究成果

①Bac-mam system を用いてバキュロウイルスを調製し、COS-1 細胞に主要な CYP/UGT 分子種を発現させた。発現を確認した結果を図 1 に示す。いずれのサンプルにおいても、ポジティブコントロールである HLM と同じ位置にバンドが得られたことから、一連のサブクロニングが上手くいったことがわかった。さらに、CYP3A4 を組込んだウイルスを用いて発現条件の最適化を行ったところ、「感染時のウイルス量: MOI=100、ウイルス感染後の培養時間: 48 時間、酪酸ナトリウム濃度: 3.0 mM」という条件を決定した。

この最適化された条件の下で COS-1 細胞に CYP3A4 を発現させ、得られたホモジネートを酵素源に CYP3A4 の活性を測定した結果を図 2 に示す。活性を HLM と比較したところ、Km に大きな差がなかったのに対し、COS-1 ホモジネートの Vmax は HLM の 30 分の一だった。このように本発現系で調製したホモジネートにおける CYP3A4 活性が低かった理由としては、ホモジネートは細胞分画を行っていないため、小胞体を多く含むマイクロゾームと比べると CYP3A4 の含量が低下してしまう点、および HLM の中には CYP に電子を供与する NADPH-CYP 還元酵素やシトクロム b₅ が豊富に含まれている点、などが挙げられる。一方で、bac-mam system はトランスフェクション試薬を用いた導入よりも 2 倍程度高い CYP3A4 の発現量を示し、さらに一般にトランスフェクションが困難と言われているヒト肝臓がん由来の HepG2 細胞でも CYP3A4 を発現させることができた。薬物代謝酵素の大部分が肝臓に分布することを考慮すると、肝臓由来の細胞に遺伝子を導入できるメリットは大きい。また、課題であった CYP と UGT を共発現させる場合においても、感染

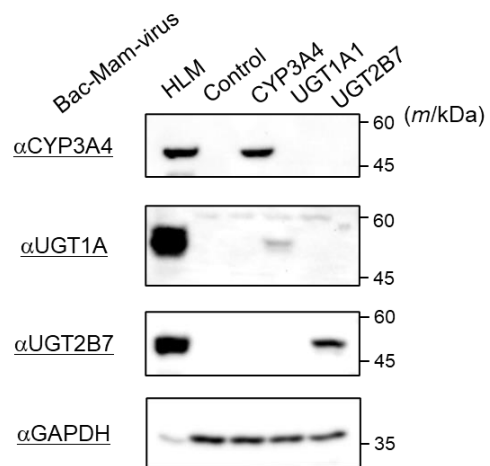


図 1 各薬物代謝酵素の発現確認

COS-1 セルライセート (20 µg) と HLM (10 µg) を解析した。(Miyuchi et al., 2022) より引用。

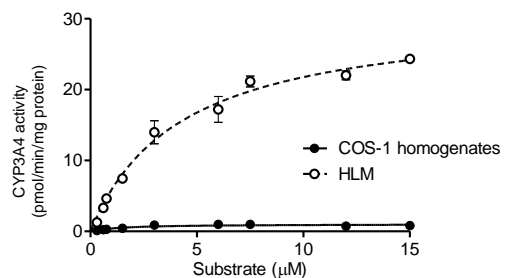


図 2 CYP3A4 活性の比較

COS-1 セルホモジネートと HLM (いずれも 20 µg) を酵素源、luciferin-IPA を基質に用いて測定した。(Miyuchi et al., 2022)より引用。一部改変。

させるウイルス量を調節することで、発現量の制御が可能になるものと期待される。以上の知見は、bac-mam system が、薬物代謝酵素の研究を行う上で安全かつ有効な発現系であることを示すものであり、国際誌に掲載された (Miyuchi et al., 2022)。

②各 CYP/UGT cDNA を組込んだ pTetOne ベクターを COS-1 細胞に導入し、ドキシサイクリン処理 (Dox.: 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$) の有無で目的遺伝子の発現を比較した結果を図 3 に示す。発現量こそ低かったものの、各組換えプラスミドを導入し、かつドキシサイクリンで処理したサンプルでのみ、目的 CYP/UGT の発現が確認できた。薬物代謝酵素の活性には大きな個体差が認められるため、ドキシサイクリンの添加により発現量の制御が可能な本発現系は、そのような個体差を模倣する上では有効である。しかしこの結果から、ある程度の発現量が必要な CYP-UGT 相互作用の解析には適用が困難であると考えられた。今後は上記のような薬物代謝活性の個体差に関する研究に備え、pTetOne ベクターを細胞ゲノムに導入した安定発現系の作製を行う予定である。

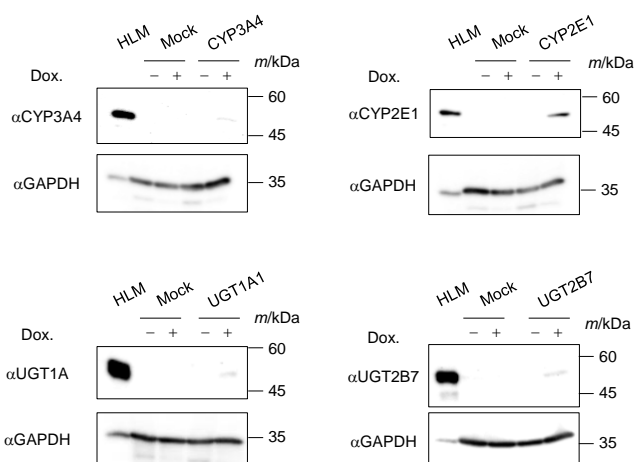


図 3 pTetOne を用いた発現制御

COS-1 セルライゼート (20 μg) と HLM (5 μg) を解析した。

③各 CYP/UGT cDNA を組込んだ pEBMulti ベクターを COS-1 細胞に導入し、ライゼートを用いて一過性の発現を確認した結果を図 4 に示す。いずれのサンプルにおいてもポジティブコントロールの HLM と同じ位置にバンドが検出されたため、組換えプラスミドの完成が確認された。次に pEBMulti-CYP2E1 のコンストラクトを用いて、エピソードベクターのメリットである短期間の薬剤マーカー処理による安定発現細胞の作製を検討した。pEBMulti-CYP2E1 を導入した COS-1 細胞を 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ピューロマイシンの存在下で 4 日間培養し、CYP2E1 発現レベルをイムノブロットで比較した (図 5)。検討した 3 サンプル全てにおいて、一過性発現と同等もしくは高い CYP2E1 の発現が認められたことから、短期間のスクリーニングによりコンストラクトが導入された細胞だけを選択・維持できたことが示された。また、pEBMulti ベクターを用いることにより、汎用される pcDNA3.1 ベクターを用いた場合よりも高い一過性発現が認められた (図 5)。これは、前者の発現プロモーターが COS-1 細胞での発現により適していたからだと予想される。このように、本来は 1-2 カ月を要する安定発現細胞の作製がトランスフェクションを含め一週間程度で可能というエピソードベクターは、薬物代謝酵素の研究に限らず、遺伝子導入が必要な研究すべてを効率化し得る。

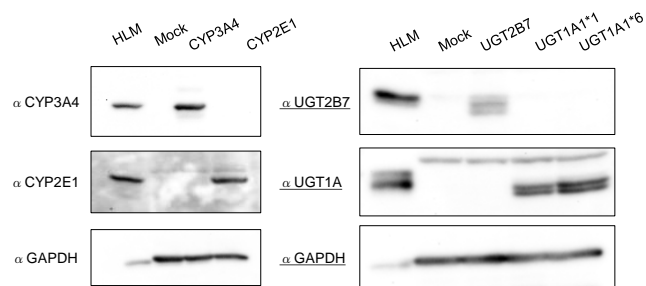


図 4 pEBMulti ベクターを用いた一過性発現

COS-1 セルライゼート (20 μg) と HLM (5 μg) を解析した。

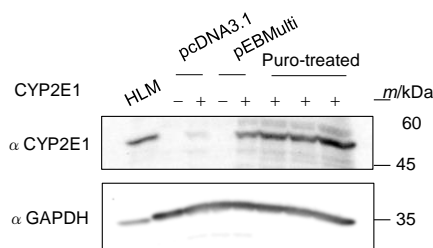


図 5 pEBMulti ベクターを用いた CYP2E1 安定発現細胞の作製

COS-1 セルライゼート (50 μg) と HLM (5 μg) を解析した。

pEBMulti ベクターを用いて行ったもう一つの検討はこれを裏付けるものである。酸化ストレスから派生したテーマとして、本研究では「糖化産物ジヒドロピラジンの毒性発現機構の解明」についても実験を行い、論文発表を行った (Miyuchi et al., 2021a)。糖化産物は糖とアミノ酸が非酵素的に結合して生じる化合物の総称である。高温で加熱調理された食品中に多く含まれており、加齢とともに生体内に蓄積され糖尿病やがんなどの疾患を引き起こす。糖化産物の中で最

も研究が進んでいるのが終末糖化産物 (AGEs) と呼ばれる化合物群であり、AGEs は細胞膜上に局在する終末糖化産物受容体 (RAGE) に結合することで、細胞内で酸化ストレスを発生させることが知られている。本研究ではこのような酸化ストレスの関連因子の一つである RAGE およびその不活化変異体 (RAGE Δ cyto) を pEBMulti ベクターに組み込み、HeLa 細胞に導入したのち、薬剤マーカーであるハイグロマイシン (500 μ g/mL) で一週間処理することで、図 5 で示した実験と同様にそれぞれを安定発現した細胞を作製した。これらの細胞を用いて、グルコサミンや 5-アミノレブリン酸から生成する糖化産物ジヒドロピラジンの細胞毒性発現への RAGE の寄与を検討した。スクリーニング後の HeLa 細胞中における RAGE/RAGE Δ cyto 発現の確認、およびそれぞれの安定発現細胞をジヒドロピラジン (3-hydro-2,2,5,6-tetramethylpyrazine; DHP-3) で 24 時間処理した時の細胞毒性試験の結果を図 6 に示す。イムノブロットの結果から、RAGE およびその変異体の発現が確認された一方で (図 6 A)、DHP-3 の毒性はネガティブコントロールである Mock 細胞、RAGE 発現細胞、RAGE Δ cyto 発現細胞の間で顕著な差は認められなかったことから (図 6 B)、DHP-3 の細胞毒性に RAGE は関与しないことが示唆された。この実験でもエピソーマルベクターにより RAGE の安定発現細胞を一週間という短期間で作製し、毒性試験に供することができた。

以上のように、本研究で着目した 3 つの発現系は薬物代謝酵素のみならず派生した研究テーマにおいても非常に有効であった。これらの特性を活かし、引き続き CYP-UGT 相互作用の生理学的な意義を明らかにすると共に、確立した手法を様々な研究に応用していきたい。

引用文献

- Ishii Y, Takeda S, and Yamada H (2010) *Drug Metab Rev* **42**:145-158.
 Miyauchi Y (2022) *Yakugaku Zasshi* **142**:1169-1175.
 Miyauchi Y, Kimura A, Sawai M et al. (2022) *Front Pharmacol* **13**.
 Miyauchi Y, Nagata K, Yamazoe Y et al. (2015) *Mol Pharmacol* **88**:800-812.
 Miyauchi Y, Sawai M, Ishida T et al. (2021a) *J Toxicol Sci* **46**:509-514.
 Miyauchi Y, Takechi S, and Ishii Y (2021b) *Biol Pharm Bull* **44**:1635-1644.
 Morales-Perez CL, Noviello CM, and Hibbs RE (2016) *Structure* **24**:797-805.

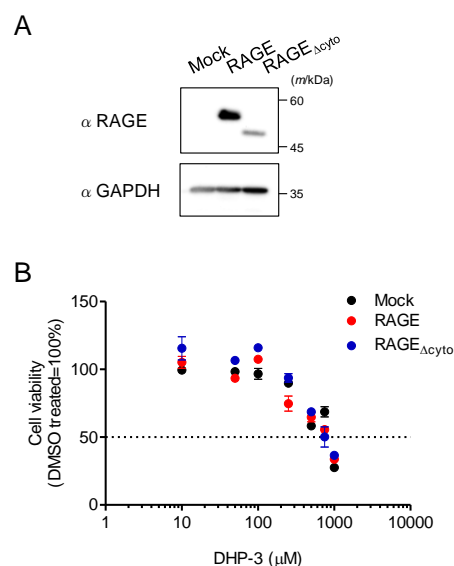


図 6 RAGE 安定発現細胞を用いた毒性試験 (A) イムノブロットによる HeLa セルライゼット (20 μ g) 中における RAGE およびその不活化変異体 (RAGE Δ cyto) の検出 (B) 作製した安定発現細胞を用いた 3-hydro-2,2,5,6-tetramethylpyrazine (DHP-3) による細胞毒性試験。(Miyauchi et al., 2021a) より引用。一部改変。

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 1件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Miyuchi Yuu, Sawai Madoka, Ishida Takumi, Kansui Hisao, Takechi Shinji	4. 巻 46
2. 論文標題 Molecular mechanism of dihydropyrazine-induced cytotoxicity: the possibility of an independent pathway from the receptor for advanced glycation end products	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Toxicological Sciences	6. 最初と最後の頁 509 ~ 514
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2131/jts.46.509	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 Miyuchi Yuu, Takechi Shinji, Ishii Yuji	4. 巻 44
2. 論文標題 Functional Interaction between Cytochrome P450 and UDP-Glucuronosyltransferase on the Endoplasmic Reticulum Membrane: One of Post-translational Factors Which Possibly Contributes to Their Inter-Individual Differences	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 1635 ~ 1644
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b21-00286	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 Miyuchi Yuu, Kimura Akane, Sawai Madoka, Fujimoto Keiko, Hirota Yuko, Tanaka Yoshitaka, Takechi Shinji, Mackenzie Peter I., Ishii Yuji	4. 巻 13
2. 論文標題 Use of a Baculovirus-Mammalian Cell Expression-System for Expression of Drug-Metabolizing Enzymes: Optimization of Infection With a Focus on Cytochrome P450 3A4	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Pharmacology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphar.2022.832931	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 該当する

1. 著者名 Miyuchi Yuu	4. 巻 142
2. 論文標題 Protein-Protein Interactions as Underlying Regulatory Mechanisms of Drug-metabolizing Enzyme Function	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 YAKUGAKU ZASSHI	6. 最初と最後の頁 1169 ~ 1175
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/yakushi.22-00124	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16件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 宮内 優, 木村 茜, 江崎円香, 藤本景子, 廣田有子, 武知進士, Mackenzie Peter, 石井祐次, 田中嘉孝
2. 発表標題 新たな薬物代謝酵素発現系の構築：遺伝子改変バキュロウイルスを用いた哺乳動物細胞への遺伝子導入
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 Miyuchi Y., Kimura A., Esaki M., Fujimoto K., Hirota Y., Takechi S., Ishii Y., and Tanaka Y.
2. 発表標題 Efficient expressions of cytochrome P450 3A4 in mammalian cells with a Bac-Mam system
3. 学会等名 日本薬物動態学会第35回年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宮内 優, 木村 茜, 江崎円香, 藤本景子, 廣田有子, 武知進士, 石井祐次, 田中嘉孝
2. 発表標題 新規シトクロムP450 3A4 発現系の構築：バキュロウイルスを用いたCOS-1細胞における過剰発現
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 宮内 優, 澤井円香, 石田卓巳, 寒水壽朗, 武知進士
2. 発表標題 ジヒドロピラジンによる細胞毒性の分子機構解明：終末糖化産物受容体の寄与
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 宮内 優, 澤井円香, 石田卓巳, 寒水壽朗, 武知進士
2. 発表標題 ジヒドロピラジンによる細胞毒性に終末糖化産物受容体が及ぼす影響
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 宮内 優
2. 発表標題 UDP-グルクロン酸転移酵素研究の基盤：小胞体局在機構、機能発現、およびシトクロムP450機能調節
3. 学会等名 フォーラム2021衛生薬学・環境トキシコロジー（受賞講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Miyachi Y., Mackenzie P.I., Ishii Y., and Takechi S.
2. 発表標題 Heterologous expression of UDP-glucuronosyltransferase in COS-1 cells with an episomal vector
3. 学会等名 日本薬物動態学会第36回年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮内 優, 澤井円香, 石田卓巳, 寒水壽朗, 武知進士
2. 発表標題 糖化産物中間体ジヒドロピラジン類の細胞毒性機構解明：終末糖化産物関連受容体の関与
3. 学会等名 第38回日本薬学会九州山口支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮内 優
2. 発表標題 タンパク質間相互作用による薬物代謝酵素の制御機構
3. 学会等名 第38回日本薬学会九州山口支部大会（受賞講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮内 優, 澤井円香, 石田卓巳, 寒水壽朗, 武知進士
2. 発表標題 糖化産物ジヒドロピラジン類による細胞毒性の機構解明：終末糖化産物との相違点
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宮内 優, 石井祐次, 武知進士
2. 発表標題 シトクロムP450とUDP-グルクロン酸転移酵素のタンパク質間相互作用と機能変動：ドキシサイクリン誘導発現系の構築
3. 学会等名 第49回日本毒性学会学術年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宮内 優, 澤井円香, 寒水壽朗, 武知進士
2. 発表標題 糖化産物ジヒドロピラジンによる細胞障害の機構解明：抗酸化物質を用いた毒性軽減作用の検討
3. 学会等名 フォーラム2022衛生薬学・環境トキシコロジー
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Miyachi Y.
2. 発表標題 Functional interactions between different drug-metabolizing enzymes: a novel approach for variance in CYP3A4 activity
3. 学会等名 日本薬物動態学会第37回年会 (受賞講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Miyachi Y., Sawai M., Kansui H., and Takechi S.
2. 発表標題 Application of antioxidants in dihydropyrazine-induced oxidative stress
3. 学会等名 日本薬物動態学会第37回年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宮内 優
2. 発表標題 UDP-グルクロン酸抱合酵素との相互作用によるシトクロムP450機能の抑制
3. 学会等名 内外環境応答・代謝酵素研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宮内 優, 澤井円香, 寒水壽朗, 武知進士
2. 発表標題 ジヒドロピラジンによる細胞障害機構の解明: 糖化産物間における酸化ストレス誘導性の比較
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

崇城大学教員データベース
<http://rsrch.ofc.sojo-u.ac.jp/sjuhp/KgApp>

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