

令和 6 年 6 月 3 日現在

機関番号：24405

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K05940

研究課題名（和文）細胞内に取り込まれた微小プラスチック粒子のリソソーム機能への影響

研究課題名（英文）Effect of microplastic particles incorporated into cells on lysosomal function

研究代表者

中川 博史（Nakagawa, Hiroshi）

大阪公立大学・大学院獣医学研究科 ・ 講師

研究者番号：60336807

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,500,000円

研究成果の概要（和文）：摂取された微小プラスチックが消化管粘膜にどのような毒性を与えるのか、培養腸管上皮モデル細胞に取り込まれた微小プラスチック粒子がリソソームに集積する事例に着目し、リソソームの機能に対する影響の検討を行った結果、後期エンドソームおよびリソソームの膨化が観察された。リソソームの破局的な破綻は生じていなかったが、リソソームで分解されるオートファゴソームの滞留とともに、エクソソームの細胞外への分泌増加が見られた。オートファジーとエクソソーム分泌調節がリソソームでの分解能というリソースを取り合っている状況を示唆する本研究結果は、微小プラスチックの細胞毒性の作用点としてリソソームの重要性を示すと考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

環境汚染で問題となっているマイクロプラスチックは、その大きさから細胞内取り込みには注目されてこなかったが、近年になって腸管上皮細胞内への取り込みが報告された。改めてマイクロプラスチックの直接的な細胞毒性発現の評価が重要であると考えられる中、標的の一つと考えられるリソソームの機能に与える影響について調べた結果、エクソソーム分泌調節とオートファジー分解という細胞生存に重要な機構に影響を与えることがわかった。オートファジーとエクソソーム分泌調節がリソソームでの分解能というリソースを取り合っている状況を示唆する本研究結果は、微小プラスチックの細胞毒性の作用点としてリソソームの重要性を示すと考えられる。

研究成果の概要（英文）：To determine the toxicity of ingested microplastics to the gastrointestinal mucosa, we investigated the effect of microplastic particles on lysosomal function in cultured intestinal epithelial model cells. As a result, treatment with microplastic particles was observed to cause swelling of late endosomes and lysosomes. Although catastrophic lysosome rupture did not occur, there was an increase in exosome secretion outside the cell, along with retention of autophagosomes that are degraded in lysosomes. The results of this study suggest that autophagy and regulation of exosome secretion compete for the resource of degradation ability in lysosomes, and are thought to indicate the importance of lysosomes as the site of action of the cytotoxicity of microplastics.

研究分野：毒性学

キーワード：微小プラスチック ポリスチレン リソソーム オートファゴソーム エンドソーム Caco-2細胞

1. 研究開始当初の背景

海洋汚染において近年マイクロプラスチック問題が話題となっており、ポリスチレン等のプラスチック片の生体への影響が注目されているが、これまで海洋生物の腸管管腔内から発見されたことが問題になるなど、マクロ的なものに限られていた。一方で、直接細胞機能へ影響を与える可能性にはほとんど着目されていないのが現状である。過去のナノマテリアルの毒性発現機構研究が盛んであった頃においても、マイクロプラスチック等の比較的巨大なプラスチック粒子については注目されておらず、細胞毒性に関する知見に乏しい。

微小プラスチック粒子には様々なサイズのものが存在しており、nm レベルの直径からなるナノ粒子や、海洋汚染で問題となり注目されているマイクロプラスチックと呼ばれる μm レベルの直径からなる粒子などが毒性因子として注目されている。環境中プラスチック類の中でも劣化・崩壊が比較的に生じやすいものの一つとしてポリスチレンがある。2018年に Reinholz らによってマイクロプラスチックの範疇である $0.1\ \mu\text{m}$ の直径のポリスチレン粒子が腸管上皮系培養細胞に取り込まれることが報告された (Reinholz J. *et al.*, 2018)。ポリスチレン粒子は細胞内オルガネラのリソソームに特異的に局在していた。

リソソームはエンドサイトーシスの消化の場であることから、細胞が備える異物処理応答とも考えられる。一方で、リソソームにおいて消化されるものは、エンドサイトーシスを受けた分子だけではない。リソソームで消化分解を受ける細胞内オルガネラの一つにオートファゴソームがある。細胞内の不要なタンパク・オルガネラを取り込み分解・再利用を行うオートファジーは細胞生存のための機構と考えられている。対象物を取り込んだオートファゴソームはリソソームと融合しオートリソソームとなり、内容をリソソーム内の消化酵素にて分解する。他には後期エンドソームもリソソームで分解される。細胞質内成分を取り込んだ小胞を有する多胞体でもある後期エンドソームはエクソソームに代表される細胞外分泌小胞の生成の場でもあるが、後期エンドソームの量はリソソームでの分解で調節されていることから、リソソームによる分解調節が、エクソソームの分泌量を調節する因子の一つであると考えられている。エクソソームもまた細胞の生存・細胞死調節に関与するサイトカインやマイクロRNA等を含む小胞であることから、その分泌量の調節は細胞死・生存の調節機構の一つと考えられる。

以上のようにリソソームの機能がオートファジー機構および後期エンドソーム分解に重要であることが多くの研究において示されている。ポリスチレンマイクロプラスチック粒子が細胞内に取り込まれ、さらにリソソームに滞留することが報告されたが、リソソームへのポリスチレン粒子の滞留が、リソソームの機能にどの程度影響を及ぼすのか、そして具体的にどのような細胞機能への影響を及ぼすか、細胞生物学的な研究は進んでおらず未だ説明はなされていない。

2. 研究の目的

申請者は、リソソームのタンパク分解能について、(1)後期エンドソームと、(2)オートファジーが、そのリソースを取り合っているという仮説を立てた(図1)。実際に申請者らは腸管上皮モデルとして用いられるヒト大腸ガン由来細胞株 Caco-2 において、直径 $0.1\ \mu\text{m}$ のポリスチレン微粒子がリソソームに取り込まれると、オートリソソーム量が増大するとともに、後期エンドソーム量も増大したことを見つけた(第47回日本毒性学会学術年会・第163回日本獣医学会学術集会にて報告)。これらのことから、リソソーム内でのポリスチレン粒子の滞留によるリソソームの機能変化(おそらくはタンパク分解能の抑制)が、(1)後期エンドソームの分解抑制を起

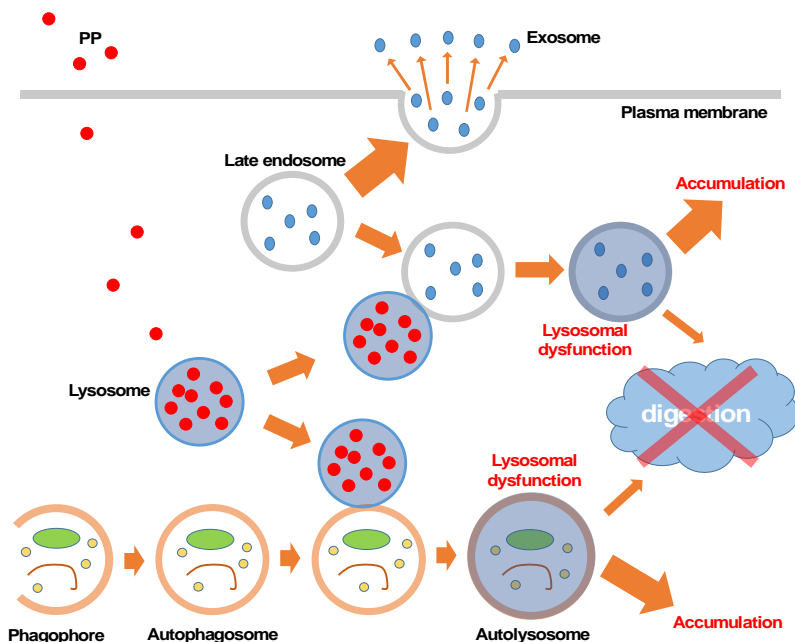


図1. 仮説「ポリスチレン粒子のリソソームへの集積によりリソソーム機能障害が起きる」

リソソームはオートファゴソームの分解の場であるとともに、後期エンドソームの分解の場でもある。それぞれの経路の阻害は細胞死制御やエクソソーム分泌制御に影響を与えることが予想される。

リソソームの機能変化(おそらくはタンパク分解能の抑制)が、(1)後期エンドソームの分解抑制を起

こしエクソソーム分泌を促進する、および(2)オートリソソームの分解抑制を介してオートファジーの機能に影響を与えるのではないかと考え、その証明を試みた。

3. 研究の方法

腸管上皮モデル細胞 Caco-2 細胞を用いた *in vitro* 系を用いる。Caco-2 細胞を 10%FBS、非必須アミノ酸を添加した DMEM 培地にて 3 週間の長期培養を行い、腸管バリア能を有する小腸腸上皮細胞モデルを作成し、0.1 μm 径のポリスチレンマイクロプラスチック粒子を 24 時間処置する。実験には、Micromod Partikeltechnologie 社の、蛍光タンパクを重合させた表面アミノ基修飾のされたポリスチレン粒子を用いる。腸管バリア能への影響については、細胞を Transwell 上に培養し各種実験に供することで評価する。

3-1. ポリスチレン粒子がリソソームへ与える影響の検討

ポリスチレン粒子処置量とリソソームへの蓄積量の相関の解析を行う。ポリスチレン粒子の取り込み量の測定およびリソソームへの局在性の証明のため、ポリスチレン粒子量はポリスチレン粒子が有する蛍光量を蛍光顕微鏡で観察することにより評価する。またリソソームの形態はオルガネラマーカータンパク LAMP1 の免疫蛍光染色により観察する。

3-2. ポリスチレン粒子のリソソーム内蓄積がオートファゴソーム形成に与える影響の検討

続いてリソソーム内蓄積量とオートファゴソーム形成能の相関を検討する。オートファジー実行の評価には、これまで申請者は Monodansylcadaverine 染色を用いてきたが、正確にはオートファゴソームではなくオートリソソームが染色され、またその蛍光は pH に依存することから、リソソームの機能抑制を見ようとする本研究には不適である可能性が予想される。そこで細胞に addgene 社 pEGFP-LC3 等の GFP タグ付加 LC3 タンパク発現プラスミドを導入し、LC3 タンパクのオートファゴソームへの凝集を蛍光の凝集で評価する系も併せて実施することを検討する。GFP の蛍光も pH に依存することが知られているが、LC3 タンパクの凝集はオートリソソーム形成の前段階であるオートファゴソーム形成過程にて起こることから問題ないと考えられる。

3-3. ポリスチレン粒子のリソソーム内蓄積がエクソソーム分泌に与える影響の検討

細胞からのエクソソーム分泌に対するポリスチレン粒子取り込みの影響を評価する。エクソソーム形成の場である後期エンドソームの形態・量は、蛍光免疫染色法または蛍光タンパク付加オルガネラマーカータンパク発現プラスミドにより観察し、分泌されたエクソソームはフィルター法・超遠心分離法により単離し、エクソソームマーカータンパクのウエスタンブロットにて検出を行う。エクソソームの分泌量について、ポリスチレン粒子の取り込み量およびオートファジー産生量との相関を調べる

3-4. ポリスチレン粒子のリソソーム内蓄積がリソソームに与える影響の検討

細胞にポリスチレン粒子を取り込ませ、リソソーム内蓄積がリソソーム機能に与える影響について評価する。リソソームの機能障害は、リソソーム膜透過性亢進を検出することにより評価する。リソソーム内局在酵素 Cathepsin D の細胞質への漏出を免疫蛍光染色により評価する方法に加え、リソソーム内局在糖に親和性を持つ細胞質タンパク Galectin-3 が、リソソーム膜透過性亢進が生じた際にリソソームに集積する性質を利用した方法 Galectin puncta assay を用いる。

またリソソーム機能が障害を受けた状態がどのような細胞死に影響を与えるか、アポトーシス・ネクローシス・ネクロトーシス等の各細胞死への作用を評価することにより解析を行う。検出にはフローサイトメトリー、蛍光顕微鏡観察およびウエスタンブロットを用い、各種細胞死マーカーの評価を行う。

3-5. 性状の異なるポリスチレン粒子の作用の検討

異なる性状のポリスチレン粒子を用意し、リソソームに対する影響・オートファジー生成に対する影響・細胞死制御に対する影響等について調べる。市販のポリスチレン粒子には、表面にスルホ基、アミノ基およびメチル基など様々な電荷性状をもたらす修飾が施されたものがあり、一様ではない環境中のポリスチレンの状態をシミュレートするために用いられるが、これらを用いて、リソソームに対する影響を比較する。

3-6. ポリスチレン粒子のリソソーム内蓄積が腸管上皮細胞の機能に与える影響の検討

細胞にポリスチレン粒子を取り込ませ、リソソーム内に蓄積した結果、腸管上皮細胞の機能にどのような影響を与えるのか探索を行う。本研究で用いる腸管上皮モデルは、腸管バリア能を再現することが出来るため、腸管バリア能に対するポリスチレン粒子処置の影響があるかどうか検討する。腸管バリア能を評価するために、細胞を transwell 上に培養し、経上皮電気抵抗の測定およびデキストランの透過量の測定を行う。また腸管バリア能は細胞間隙のタイトジャンクションに影響を受けることからタイトジャンクションの構造を構成タンパクの蛍光免疫染色により評価する。

4. 研究成果

4-1. ポリスチレン粒子がリソソームへ与える影響の検討

直径 0.1 μm のポリスチレン粒子を Caco-2 細胞に取り込ませた結果、細胞増殖の抑制はわずかであり、細胞死も観察されなかった。ポリスチレン粒子処置により細胞全体の形態に変化は見られなかったが、細胞内に点状にポリスチレンビーズの集積が見られる場所が認められ、その一部はリソソームであることが確認できた。免疫蛍光染色による形態的観察において、リソソーム

像の面積は増大し、リソソームの膨化が生じていることが分かった。加えて、後期エンドソーム像においても数・領域面積の増大が観察され、後期エンドソームの膨化が起こっていると考えられた。

4-2. ポリスチレン粒子のリソソーム内蓄積がオートファゴソーム形成に与える影響の検討

ポリスチレン粒子の処置により、後期エンドソームおよびオートファゴソームの数の増加が認められた。またリソソームでのオートファゴソーム消化分解の阻害剤であるクロロキンを処置したにもかかわらず、オートファゴソームの数・サイズがより増加することは無かった(図2)ことからオートファゴソームの分解抑制によるオートファゴソームの数の増加が生じていると考えられる。この結果はリソソームの機能障害が起こっていることを示唆する。以上の結果は Monodansylcadaverine 染色によって得られた結果であり、実験計画にあった、他の方法である蛍光タグ付加 LC-3 発現プラスミドの細胞への導入を令和4年度・5年度と試みたが、実用に足る遺伝子導入効率の条件を研究期間内に見出すことは出来ず、本手法による評価は限定的な物に留まった。

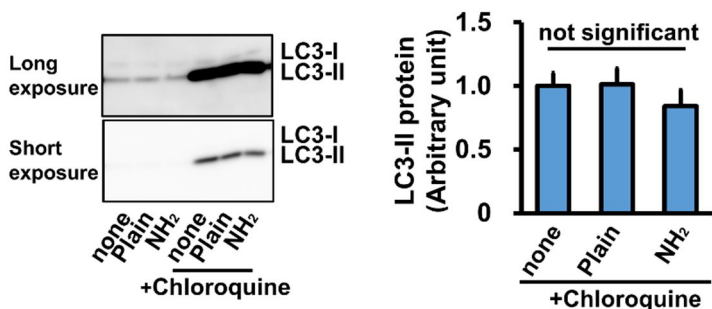


図2.ポリスチレン粒子処置のオートファジーへの影響

オートファゴソームマーカー LC3-II タンパクは、リソソーム分解消化の阻害剤 Chloroquine の併用処置によってさらなる増加を起こさなかった。(Plain は表面未修飾、NH₂ はアミノ基修飾したポリスチレン粒子)

4-3. ポリスチレン粒子のリソソーム内蓄積がエクソソーム分泌に与える影響の検討

Caco-2 細胞培養上清からのエクソソームの単離について、フィルター法と超遠心分離法を組み合わせた手法により、安定して検出を可能とする系の作出に成功した。エクソソームの細胞外への分泌は、リソソーム・後期エンドソームの膨化・領域増加に伴って増加していた(図3)。しかし分泌されたエクソソーム内構成物の質的変化の解析までは至らなかった。

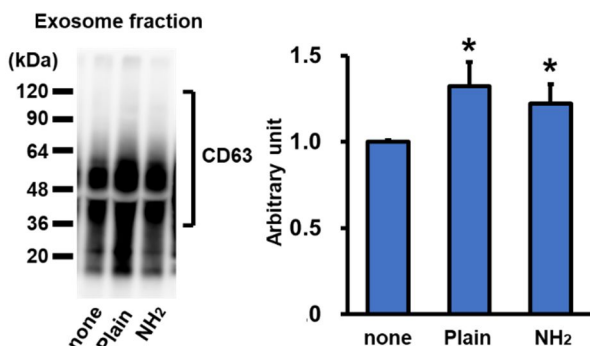


図3.ポリスチレン粒子処置のエクソソーム分泌の影響

オートファゴソームマーカー LC3-II タンパクは、リソソーム分解消化の阻害剤 Chloroquine の併用処置によってさらなる増加を起こさなかった。(Plain は表面未修飾、NH₂ はアミノ基修飾したポリスチレン粒子)

4-4. ポリスチレン粒子のリソソーム内蓄積がリソソームに与える影響の検討

リソソームの障害の一つであるリソソーム膜の不完全性(膜透過性の亢進)を検出しようと試みた。リソソーム膜が破綻した場合にはリソソーム腔内局在酵素の一つであるカテプシン D は細胞質内へ漏出する。カテプシン D の免疫蛍光染色像では、リソソーム腔内だけでなく細胞質内にもカテプシン D の局在がわずかに認められた。またリソソーム膜透過性亢進の最も鋭敏な検出法である蛍光タグ付加 Galectin3 puncta アッセイにて、リソソーム膜への障害が生じていることを示唆する結果が得られた。一方で、細胞質内においてカテプシン酵素活性は検出されなかった(図4)。以上の結果は、ポリスチレン粒子の処置によりリソソーム膜に微弱ながら透過性亢進が生じており、リソソームの機能に影響があることを示唆する。

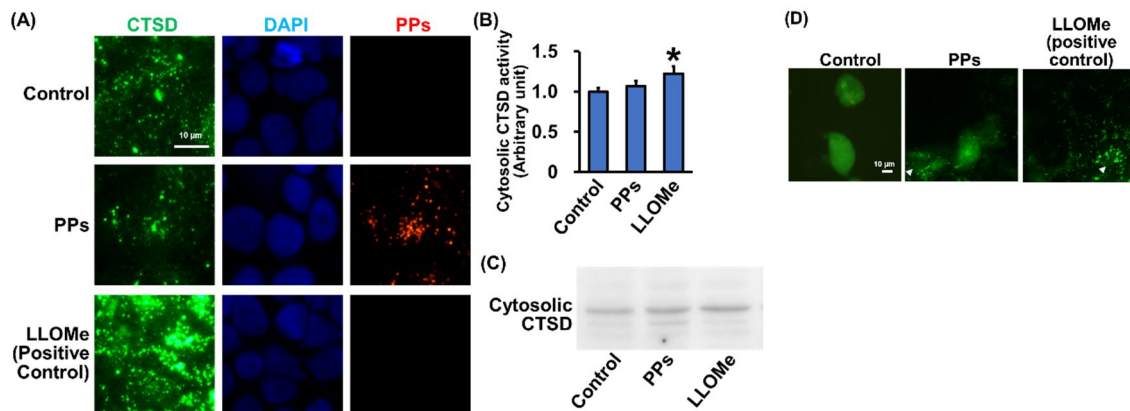


図4. ポリスチレン粒子がリソソーム機能に与える影響

リソソーム腔内酵素カテプシン D(CTSD)はポリスチレン粒子処置により細胞質内へとわずかに局在を変化する(図 4A)。細胞質分画への CTSD 漏出はウエスタンブロットにより僅かに検出されるが(図 4C)、細胞質内でのカテプシン D 酵素活性の増加は検出されなかった(図 4B)。Galactin-3 puncta アッセイでは、リソソーム膜透過性更新を起こした細胞は緑色蛍光タグ付加 Galactin-3 タンパクの細胞質からリソソーム腔内への移動凝集を起こし puncta 状に蛍光が観察される。(図 4D)

4-5. 性状の異なるポリスチレン粒子の作用の検討

粒子表面をアミノ基修飾したポリスチレン粒子と、未修飾のポリスチレン粒子を比較検討した。未修飾のポリスチレン粒子は、アミノ基修飾されたものに比べ、細胞内への取り込みは少なく、多くの粒子が細胞表面への付着に留まっていた。さらにリソソーム等の内部オルガネラへの蓄積は見られなかった。一方でアミノ修飾粒子では観察されなかった細胞増殖抑制を起こし、わずかながら細胞死も惹起し、細胞毒性に関しては未修飾粒子の方がわずかに高い結果が得られた。表面未修飾のポリスチレン粒子の表面電荷はアミノ基修飾のポリスチレン粒子に比べてマイナスである。この表面電荷の違いが、細胞への取り込み動態へ影響することが確認されたとともに、細胞内に取り込まれずとも細胞障害性刺激を与えるメカニズムの存在を示唆する結果が得られた。

4-6. ポリスチレン粒子のリソソーム内蓄積が腸管上皮細胞の機能に与える影響の検討

ポリスチレン粒子の処置は、transwell 上に形成された腸管上皮モデルの経上皮電気抵抗を減少させた。またポリスチレン粒子はバリア能を有する腸管上皮モデルを通過することが検出された。免疫蛍光染色によりタイトジャンクション構成タンパクの一部に局在の変化が認められた。一方で腸管バリア能の評価に利用されるデキストランの本腸管上皮モデルの透過量については有意な増加は認められなかった。

4-7. まとめ

腸管上皮モデルへポリスチレン粒子を処置することにより、リソソームにポリスチレン粒子が滞留し、リソソームは膨化し、僅かながら膜透過性亢進が生じる。明確なリソソームへの機能的影響を証明する変化は検出できなかったものの、オートファゴソームの滞留および後期エンドソームの増加が起こることから、リソソームにおける分解能の抑制が生じ、オートファジー抑制およびエクソソーム分泌の増加を起こすと考えられる。ポリスチレン粒子に腸管上皮への直接的な細胞障害性は見られなかったが、機能的影響として腸管バリア能の抑制を起こす可能性が考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Nishimura Kazuhiko, Kiriyama Naotake, Ogawa Kazuya, Inoue Reo, Haque Md Anamul, Nakagawa Hiroshi	4. 巻 734
2. 論文標題 Effect of pentavalent inorganic arsenic salt on erythropoietin production and autophagy induction	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Archives of Biochemistry and Biophysics	6. 最初と最後の頁 109487 ~ 109487
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.abb.2022.109487	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 Nishimura Kazuhiko, Iitaka Suzuka, Nakagawa Hiroshi	4. 巻 708
2. 論文標題 Effect of trivalent chromium on erythropoietin production and the prevention of insulin resistance in HepG2 cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Archives of Biochemistry and Biophysics	6. 最初と最後の頁 108960 ~ 108960
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.abb.2021.108960	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 Nishimura Kazuhiko, Iitaka Suzuka, Sakaki Takuya, Tsuji Keigo, Yoshimoto Akari, Haque Md Anamul, Nakagawa Hiroshi	4. 巻 752
2. 論文標題 Effect of long-term treatment with trivalent chromium on erythropoietin production in HepG2 cells	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Archives of Biochemistry and Biophysics	6. 最初と最後の頁 109872 ~ 109872
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.abb.2023.109872	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 -

〔学会発表〕 計22件（うち招待講演 0件／うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Hiroshi Nakagawa, Kazuhiko Nishimura
2. 発表標題 Involvement of Na ⁺ /H ⁺ exchangers (NHE) as a regulator of polystyrene particle uptake in Caco-2 cells
3. 学会等名 The 49th Annual meeting of the Japan Society of Toxicology
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kazuhiko Nishimura, Md. Anamul Haque, Hiroshi Nakagawa
2. 発表標題 Relationship between regulation of erythropoietin production by trivalent chromium and PPAR in HepG2 cells
3. 学会等名 The 49th Annual meeting of the Japan Society of Toxicology
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Md. Anamul Haque, Kazuhiko Nishimura, Hiroshi Nakagawa
2. 発表標題 Effect of long-term arsenate treatment on erythropoietin production in HepG2 cells
3. 学会等名 The 49th Annual meeting of the Japan Society of Toxicology
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Daichi Yoshizumi, Kazuhiko Nishimura, Hiroshi Nakagawa
2. 発表標題 Enhancement of Azithromycin Action in Caco-2 Cells by the Presence of Polystyrene Particles
3. 学会等名 The 49th Annual meeting of the Japan Society of Toxicology
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Takuya Sakaki, Kazuhiko Nishimura, Hiroshi Nakagawa
2. 発表標題 Effect of Erythropoietin Administration on Erythropoietin Production in HepG2 Cells
3. 学会等名 The 49th Annual meeting of the Japan Society of Toxicology
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yuka Mizukawa、Kazuhiko Nishimura、Hiroshi Nakagawa
2. 発表標題 Effects of Metal Compounds on Itch Mediator Production by Human Keratinocytes
3. 学会等名 The 49th Annual meeting of the Japan Society of Toxicology
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中川博史、Haque Md. Anamul、西村和彦
2. 発表標題 Caco-2細胞におけるポリスチレン粒子取り込みへのNa ⁺ /H ⁺ exchangers (NHE)阻害剤の影響
3. 学会等名 第165回日本獣医学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 西村和彦、井上怜央、尾川和弥、桐山直毅、Haque Md. Anamul、中川博史
2. 発表標題 HepG2細胞におけるヒ酸によるエリスロポエチン産生がオートファジー誘導に及ぼす影響
3. 学会等名 第165回日本獣医学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Md. Anamul Haque、Hiroshi Nakagawa、Kazuhiko Nishimura
2. 発表標題 Long-term arsenic treatment effects on erythropoietin production in HepG2 cells
3. 学会等名 第165回日本獣医学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中川博史, 西村和彦
2. 発表標題 Caco-2細胞に取り込まれた微小ポリスチレン粒子のリソソーム膜透過性亢進への影響
3. 学会等名 第164回日本獣医学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西村和彦, 飯高涼, 中川博史
2. 発表標題 HepG2細胞におけるエリスロポエチン産生の3価クロムによる調節とインシュリン抵抗性獲得の阻害
3. 学会等名 第164回日本獣医学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 上林 真衣美, 中川 博史, 西村 和彦
2. 発表標題 MCF-7細胞におけるAmilorideの細胞傷害機序の解析
3. 学会等名 第164回日本獣医学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 池内 良輝, 西村 和彦, 中川 博史
2. 発表標題 HepG2細胞におけるグルコース欠乏によるオートファジー誘導
3. 学会等名 第164回日本獣医学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 辻 恵吾, 西村 和彦, 中川 博史
2. 発表標題 HepG2細胞のエリスロポエチン産生に及ぼすNicotinamide phosphoribosyltransferaseの影響
3. 学会等名 第164回日本獣医学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Nakagawa H, Nishimura K
2. 発表標題 Evaluation of the effects of polystyrene particles on lysosome function in Caco-2 cells
3. 学会等名 The 48th Annual meeting of the Japan Society of Toxicology
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Nishimura K, Inoue R, Ogawa K, Kiriya N, Haque MA, Nakagawa H
2. 発表標題 Interaction of autophagy induction and erythropoietin production by arsenate in HepG2 cells
3. 学会等名 The 48th Annual meeting of the Japan Society of Toxicology
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hiroshi Nakagawa, Md. Anamul Haque, Kazuhiko Nishimura
2. 発表標題 Involvement of Na ⁺ /H ⁺ exchangers (NHE) in the polystyrene particle uptake mechanism in Caco-2 cells
3. 学会等名 The 50th Annual meeting of the Japan Society of Toxicology
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Chiaki Okawa, Hiroshi Nakagawa, Haque MD Anamul, Kazuhiko Nishimura
2. 発表標題 Effect of polystyrene particles on tight junctions in Caco-2 cells
3. 学会等名 The 50th Annual meeting of the Japan Society of Toxicology
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Kazuhiko Nishimura, Akari Yoshimoto, Md. Anamul Haque, Hiroshi Nakagawa
2. 発表標題 Effect of long-term treatment of trivalent chromium on PPAR and erythropoietin production in HepG2 cells
3. 学会等名 The 50th Annual meeting of the Japan Society of Toxicology
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Akari Yoshimoto, Kazuhiko Nishimura, Md. Anamul Haque, Hiroshi Nakagawa
2. 発表標題 Effect of Arsenic Exposure to HepG2 cells on Erythropoietin Production by LPS
3. 学会等名 The 50th Annual meeting of the Japan Society of Toxicology
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 西村和彦, 水川裕香, Haque Md. Anamul, 中川博史
2. 発表標題 金属化合物がケラチノサイトの痒みメディエーター産生に及ぼす影響
3. 学会等名 第166回日本獣医学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 H. M. Anamul, K. Nishimura, H. Nakagawa
2. 発表標題 Effect of arsenate on erythropoietin production in HepG2 cells
3. 学会等名 XVIth International Congress of Toxicology (ICT 2022) (国際学会)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

大阪公立大学獣医学研究科毒性学教室 https://www.omu.ac.jp/vet/toxi/
--

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