

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年5月30日現在

機関番号：24303

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22590705

研究課題名（和文）メチルグリオキザール修飾 Hsp27 蛋白質の同定と大腸癌における意義解明

研究課題名（英文）Detection of methylglyoxal-modified Hsp27 and its role of colon carcinogenesis

研究代表者

内藤 裕二 (NAITO YUJI)

京都府立医科大学・医学（系）研究科・准教授

研究者番号：00305575

研究成果の概要（和文）：高血糖状態や酸化ストレスの亢進により生体内生成が亢進するメチルグリオキザール（methylglyoxal、以下 MG と省略する）に注目し、培養大腸癌細胞、ヒト大腸癌組織に MG による翻訳後修飾を受けた Heat shock protein 27（Hsp27）蛋白質を検出、同定した。この MG 修飾 Hsp27 を導入した細胞はアポトーシス刺激に抵抗性を獲得することを見だし、大腸癌における意義を明らかにした。

研究成果の概要（英文）：Methylglyoxal (MG) is a reactive dicarbonyl compound produced from cellular glycolytic intermediates that reacts non-enzymatically with proteins. We found that heat shock protein 27 (Hsp27) was modified by MG in patients with cancers of ascending colon and rectum, but in non-cancerous cell lines or in normal subject. MG modification of Hsp27 protected the cells against apoptotic signaling. Our results suggest that posttranslational modification of Hsp27 by MG may have important implications for colon carcinogenesis.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2011年度	800,000	240,000	1,040,000
2012年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・消化器内科学

キーワード：大腸癌、熱ショックタンパク質、メチルグリオキザール、翻訳後修飾、アポトーシス

1. 研究開始当初の背景

糖尿病、肥満は大腸癌実験モデルの腫瘍発生を促進すること、ヒトコホート試験で大腸腺腫、大腸癌の危険因子であることが明らかとなっている。高血糖状態などの解糖系亢進により生成が増加するメチルグリオキザール（methylglyoxal、以下 MG と省略する）は、蛋白質のア르기ニン残基に付加体を形成す

ることが知られている。われわれは、蛋白質の量的変化ではなく、活性酸素や活性窒素腫による蛋白質の酸化的修飾が種々の生命現象へ関与している可能性を考え、消化器疾患に対するプロテオミクス解析を進めてきた。

2. 研究の目的

高血糖状態で生成が亢進する生体内活性腫 MG に注目し、MG により翻訳後修飾を受け

た Heat shock protein 27 (Hsp27) 蛋白質の検出、同定、機能解析から、高血糖による大腸発癌促進作用の分子機構を明らかにすることが本研究の目的である。

3. 研究の方法

研究計画 1 : MG 修飾 Hsp27 蛋白質の同定とその細胞生物学的意義

ヒト大腸癌細胞株 HT29 細胞では、Hsp27 蛋白質の一部が MG 修飾を受け、さらに MG 修飾体はリン酸化を受け難いことを確認している。正常大腸細胞株では Hsp27 の発現自体は酪酸などにより制御を受けるが、MG 修飾を受けない。他の大腸細胞株での確認、高血糖下培養による影響を確認する。また、Hsp27 蛋白質を用いた MG 修飾部位を質量分析計により同定する。ならびに MG 修飾 Hsp27 蛋白質を BioPorter により細胞に導入した場合の細胞機能変化について、アポトーシス抵抗性、増殖能、Hsp27 分泌能、シャペロン機能などを中心に解析する。

研究計画 2 : 実験大腸発癌モデルを用いた MG 修飾 Hsp27 蛋白質の意義

アゾキシメタン (AZM) による化学大腸発癌モデル、デキストラン硫酸併用による colitic cancer モデルを当研究室では使用しているため、基礎検討は終了している。糖尿病マウス (db/db マウス) での大腸腫瘍発生促進効果を確認する。前癌病変、腺癌病変における Hsp27 蛋白質、MG 修飾 Hsp27 蛋白質を免疫組織学的ならびに免疫ブロットにより検出する。

研究計画 3 : 臨床検体を用いた MG 修飾 Hsp27 蛋白質の検出とマーカーとしての意義の検討

倫理委員会の許可を得た上で、大腸腺腫、早期癌、進行癌、その背景正常粘膜の内視鏡下生検試料を用いて、少数例での Hsp27 蛋白質、MG 修飾 Hsp27 蛋白質を免疫組織学的ならびに免疫ブロットにより検出し、それらの成績に基づいて多症例での研究計画を作成する。

4. 研究成果

高血糖状態や酸化ストレスの亢進により生体内生成が亢進する MG に注目し、培養大腸癌細胞、ヒト大腸癌組織に MG による翻訳後修飾を受けた Hsp27 蛋白質を検出、同定した。この MG 修飾は正常腸管粘膜上皮細胞株やヒト大腸正常粘膜には検出されず、腫瘍特異的であり、MALDI-MS 解析により、Hsp27 蛋白質の特定のアルギニン残基に MG による特異的なアルグピリミジン付加体を形成することを見いだした。さらに蛋白質の機能解析を進め、MG 修飾を受けた部位は Hsp27 蛋白質のシャペロン機能に重要であり、MG 修飾によりその機能が亢進・維持され、結果的に Hsp27 蛋白質に MG 修飾を受けた細胞はアポトーシス刺激に抵抗性を獲得することを吉良科に

した。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 52 件、すべて査読有)

1. Aoi W, Naito Y, Mizushima K, Takanami Y, Kawai Y, Ichikawa H, Yoshikawa T. The microRNA miR-696 regulates PGC-1{alpha} in mouse skeletal muscle in response to physical activity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 298: E799-806, 2010.
2. Aoi W, Naito Y, Takagi T, Kokura S, Mizushima K, Takanami Y, Kawai Y, Tanimura Y, Hung LP, Koyama R, Ichikawa H, Yoshikawa T. Regular exercise reduces colon tumorigenesis associated with suppression of iNOS. *Biochem Biophys Res Commun* 399: 14-19, 2010.
3. Asahi T, Kondo H, Masuda M, Nishino H, Aratani Y, Naito Y, Yoshikawa T, Hisaka S, Kato Y, Osawa T. Chemical and immunochemical detection of 8-halogenated deoxyguanosines at early stage inflammation. *J Biol Chem* 285: 9282-91, 2010.
4. Naito Y, Takagi T, Okada H, Omatsu T, Mizushima K, Handa O, Kokura S, Ichikawa H, Fujiwake H, Yoshikawa T. Identification of inflammation-related proteins in a murine colitis model by 2D fluorescence difference gel electrophoresis and mass spectrometry. *J Gastroenterol Hepatol* 25 Suppl 1: S144-8, 2010.
5. Naito Y, Takagi T, Yoshikawa T. Gastrointestinal cytoprotection by PPAR γ ligands. *PPAR Research* doi:10.1155/2010/108632, 2010.
6. Naito Y, Takagi T, Yoshikawa T. Lansoprazole, a proton pump inhibitor, to reduce gastrointestinal inflammation via heme oxygenase-1 induction. *Molecular Cellular Pharmacol* 2: 53-60, 2010.
7. Naito Y, Yoshikawa T. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 4: 261-70, 2010.
8. Omatsu T, Naito Y, Handa O, Mizushima K, Hayashi N, Qin Y, Harusato A, Hirata I, Kishimoto E, Okada H, Uchiyama K, Ishikawa T, Takagi T, Yagi N, Kokura S, Ichikawa H, Yoshikawa T. Reactive oxygen species-quenching and anti-apoptotic effect of polaprezinc on indomethacin-induced small intestinal epithelial cell injury. *J Gastroenterol* 45: 692-702, 2010.
9. Takagi T, Naito Y, Mizushima K, Hirata I, Yagi N, Tomatsuri N, Ando T, Oyamada Y,

- Isozaki Y, Hongo H, Uchiyama K, Handa O, Kokura S, Ichikawa H, Yoshikawa T. Increased expression of microRNA in the inflamed colonic mucosa of patients with active ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol* 25 Suppl 1: S129-33, 2010.
10. Takagi T, Naito Y, Okuda T, Uchiyama K, Adachi S, Mizushima K, Handa O, Kokura S, Ichikawa H, Yoshikawa T. Ecabet sodium promotes the healing of trinitrobenzene-sulfonic-acid-induced ulceration by enhanced restitution of intestinal epithelial cells. *J Gastroenterol Hepatol* 25: 1259-65, 2010.
 11. Takagi T, Naito Y, Uchiyama K, Yoshikawa T. The role of heme oxygenase and carbon monoxide in inflammatory bowel disease. *Redox Rep* 15: 193-201, 2010.
 12. Uchiyama K, Naito Y, Takagi T, Mizushima K, Hayashi N, Harusato A, Hirata I, Omatsu T, Handa O, Ishikawa T, Yagi N, Kokura S, Yoshikawa T. Carbon monoxide enhance colonic epithelial restitution via FGF15 derived from colonic myofibroblasts. *Biochem Biophys Res Commun* 391: 1122-1126, 2010.
 13. Aoi W, Naito Y, Hang LP, Uchiyama K, Akagiri S, Mizushima K, Yoshikawa T. Regular exercise prevents high-sucrose diet-induced fatty liver via improvement of hepatic lipid metabolism. *Biochem Biophys Res Commun* 413: 330-5, 2011.
 14. Aoi W, Naito Y, Yoshikawa T. Dietary exercise as a novel strategy for the prevention and treatment of metabolic syndrome: effects on skeletal muscle function. *J Nutr Metab* 2011: 676208, 2011.
 15. Aoi W, Takanami Y, Kawai Y, Morifuji M, Koga J, Kanegae M, Mihara K, Yanohara T, Mukai J, Naito Y, Yoshikawa T. Dietary whey hydrolysate with exercise alters the plasma protein profile: a comprehensive protein analysis. *Nutrition* 27: 687-92, 2011.
 16. Harusato A, Naito Y, Takagi T, Uchiyama K, Mizushima K, Hirai Y, Yamada S, Tuji T, Yoriki H, Horie R, Inoue K, Fukumoto K, Handa O, Ishikawa T, Kokura S, Minamiyama Y, Ichikawa H, Muto A, Igarashi K, Yoshikawa T. Suppression of indomethacin-induced apoptosis in the small intestine due to Bach1 deficiency. *Free Radic Res* 45: 717-27, 2011.
 17. Hirata I, Naito Y, Takagi T, Mizushima K, Suzuki T, Omatsu T, Handa O, Ichikawa H, Ueda H, Yoshikawa T. Endogenous hydrogen sulfide is an anti-inflammatory molecule in dextran sodium sulfate-induced colitis in mice. *Dig Dis Sci* 56: 1379-86, 2011.
 18. Inoue K, Naito Y, Takagi T, Hayashi N, Hirai Y, Mizushima K, Horie R, Fukumoto K, Yamada S, Harusato A, Hirata I, Omatsu T, Yoshida N, Uchiyama K, Ishikawa T, Handa O, Konishi H, Wakabayashi N, Yagi N, Ichikawa H, Kokura S, Yoshikawa T. Daikenchuto, a kampo medicine, regulates intestinal fibrosis associated with decreasing expression of heat shock protein 47 and collagen content in a rat colitis model. *Biol Pharm Bull* 34: 1659-65, 2011.
 19. Kishimoto E, Naito Y, Handa O, Okada H, Mizushima K, Hirai Y, Nakabe N, Uchiyama K, Ishikawa T, Takagi T, Yagi N, Kokura S, Yoshida N, Yoshikawa T. Oxidative stress-induced posttranslational modification of TRPV1 expressed in esophageal epithelial cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 301: G230-8, 2011.
 20. Naito Y, Takagi T, Katada K, Tomatsuri N, Mizushima K, Handa O, Kokura S, Yagi N, Ichikawa H, Yoshikawa T. Gastric peroxisome proliferator activator receptor-gamma expression and cytoprotective actions of its ligands against ischemia-reperfusion injury in rats. *J Clin Biochem Nutr* 48: 170-7, 2011.
 21. Naito Y, Takagi T, Uchiyama K, Yoshikawa T. Heme oxygenase-1: a novel therapeutic target for gastrointestinal diseases. *J Clin Biochem Nutr* 48: 126-33, 2011.
 22. Oya-Ito T, Naito Y, Takagi T, Handa O, Matsui H, Yamada M, Shima K, Yoshikawa T. Heat-shock protein 27 (Hsp27) as a target of methylglyoxal in gastrointestinal cancer. *Biochim Biophys Acta* 1812: 769-81, 2011.
 23. Qin Y, Naito Y, Handa O, Hayashi N, Kuki A, Mizushima K, Omatsu T, Tanimura Y, Morita M, Adachi S, Fukui A, Hirata I, Kishimoto E, Nishikawa T, Uchiyama K, Ishikawa T, Takagi T, Yagi N, Kokura S, Yoshikawa T. Heat shock protein 70-dependent protective effect of polaprezinc on acetylsalicylic acid-induced apoptosis of rat intestinal epithelial cells. *J Clin Biochem Nutr* 49: 174-81, 2011.
 24. Takagi T, Naito Y, Okada H, Okayama T, Mizushima K, Yamada S, Fukumoto K, Inoue K, Takaoka M, Oya-Ito T, Uchiyama K, Ishikawa T, Handa O, Kokura S, Yagi N, Ichikawa H, Kato Y, Osawa T, Yoshikawa T. Identification of dihalogenated proteins in rat intestinal

- mucosa injured by indomethacin. *J Clin Biochem Nutr* 48: 178-82, 2011.
25. Takagi T, Naito Y, Uchiyama K, Okuda T, Mizushima K, Suzuki T, Handa O, Ishikawa T, Yagi N, Kokura S, Ichikawa H, Yoshikawa T. Rebamipide promotes healing of colonic ulceration through enhanced epithelial restitution. *World J Gastroenterol* 17: 3802-9, 2011.
 26. Takagi T, Naito Y, Uchiyama K, Suzuki T, Hirata I, Mizushima K, Tsuboi H, Hayashi N, Handa O, Ishikawa T, Yagi N, Kokura S, Ichikawa H, Yoshikawa T. Carbon monoxide liberated from carbon monoxide-releasing molecule exerts an anti-inflammatory effect on dextran sulfate sodium-induced colitis in mice. *Dig Dis Sci* 56: 1663-71, 2011.
 27. Takao T, Ishikawa T, Ando T, Takao M, Matsumoto T, Isozaki Y, Okita M, Nagao Y, Oyamada H, Yokoyama K, Tatebe A, Uchiyama K, Handa O, Takagi T, Yagi N, Kokura S, Naito Y, Yoshikawa T. Multifaceted Assessment of Chronic Gastritis: A Study of Correlations between Serological, Endoscopic, and Histological Diagnostics. *Gastroenterol Res Pract* 2011: 631461, 2011.
 28. Uchiyama K, Naito Y, Takagi T, Mizushima K, Hayashi N, Handa O, Ishikawa T, Yagi N, Kokura S, Yoshikawa T. FGF19 protects colonic epithelial cells against hydrogen peroxide. *Digestion* 83: 180-3, 2011.
 29. Yamada S, Naito Y, Takagi T, Mizushima K, Hirai Y, Horie R, Fukumoto K, Inoue K, Harusato A, Yoshida N, Uchiyama K, Handa O, Ishikawa T, Konishi H, Wakabayashi N, Yagi N, Kokura S, Kita M, Yoshikawa T. Reduced small-intestinal injury induced by indomethacin in interleukin-17A-deficient mice. *J Gastroenterol Hepatol* 26: 398-404, 2011.
 30. Yoshida N, Naito Y, Kugai M, Inoue K, Uchiyama K, Takagi T, Ishikawa T, Handa O, Konishi H, Wakabayashi N, Kokura S, Yagi N, Morimoto Y, Yanagisawa A, Yoshikawa T. Efficacy of magnifying endoscopy with flexible spectral imaging color enhancement in the diagnosis of colorectal tumors. *J Gastroenterol* 46: 65-72, 2011.
 31. Yoshida N, Naito Y, Kugai M, Inoue K, Uchiyama K, Takagi T, Ishikawa T, Handa O, Konishi H, Wakabayashi N, Yagi N, Kokura S, Morimoto Y, Kanemasa K, Yanagisawa A, Yoshikawa T. Efficacy of hyaluronic acid in endoscopic mucosal resection of colorectal tumors. *J Gastroenterol Hepatol* 26: 286-91, 2011.
 32. Aoi W, Naito Y, Tokuda H, Tanimura Y, Oya-Ito T, Yoshikawa T. Exercise-induced muscle damage impairs insulin signaling pathway associated with IRS-1 oxidative modification. *Physiol Res* 61: 81-8, 2012.
 33. Fukui A, Naito Y, Handa O, Kugai M, Tsuji T, Yoriki H, Qin Y, Adachi S, Higashimura Y, Mizushima K, Kamada K, Katada K, Uchiyama K, Ishikawa T, Takagi T, Yagi N, Kokura S, Yoshikawa T. Acetyl salicylic acid induces damage to intestinal epithelial cells by oxidation-related modifications of ZO-1. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 303: G927-36, 2012.
 34. Higashimura Y, Naito Y, Takagi T, Mizushima K, Hirai Y, Harusato A, Ohnogi H, Yamaji R, Inui H, Nakano Y, Yoshikawa T. Oligosaccharides from agar inhibit murine intestinal inflammation through the induction of heme oxygenase-1 expression. *J Gastroenterol*, 2012, in press.
 35. Naito Y, Uchiyama K, Kinoshita Y, Fukudo S, Joh T, Suzuki H, Takahashi S, Ueno F, Fujiwara Y, Arakawa T, Matsumoto T, Hahm KB, Kachintorn U, Syam AF, Rani AA, Sollano JD, Zhu Q. A questionnaire-based survey on screening for gastric and colorectal cancer by physicians in East Asian countries in 2010. *Digestion* 86: 94-106, 2012.
 36. Naito Y, Uchiyama K, Takagi T, Yoshikawa T. Therapeutic potential of carbon monoxide (CO) for intestinal inflammation. *Curr Med Chem* 19: 70-6, 2012.
 37. Okada H, Naito Y, Takagi T, Takaoka M, Oya-Ito T, Fukumoto K, Uchiyama K, Handa O, Kokura S, Nagano Y, Matsui H, Kato Y, Osawa T, Yoshikawa T. Detection of N-(hexanoyl)lysine in the tropomyosin 1 protein in N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine-induced rat gastric cancer cells. *J Clin Biochem Nutr* 50: 47-52, 2012.
 38. Takagi T, Naito Y, Okada H, Takaoka M, Oya-Ito T, Yamada S, Hirai Y, Mizushima K, Yoshida N, Kamada K, Katada K, Uchiyama K, Ishikawa T, Handa O, Yagi N, Konishi H, Kokura S, Ichikawa H, Yoshikawa T. Hemopexin is upregulated in rat intestinal mucosa injured by indomethacin. *J Gastroenterol Hepatol* 27 Suppl 3: 70-5, 2012.
 39. Takagi T, Naito Y, Oya-Ito T, Yoshikawa T. The role of methylglyoxal-modified proteins in gastric ulcer healing. *Curr Med Chem* 19: 137-44, 2012.

40. Takagi T, Naito Y, Uchiyama K, Okuda T, Suzuki T, Tsuboi H, Mizushima K, Handa O, Yagi N, Ichikawa H, Yoshikawa T. Colonic insufflation with carbon monoxide gas inhibits the development of intestinal inflammation in rats. *Med Gas Res* 2: 23, 2012.
41. Uchiyama K, Naito Y, Takagi T, Mizushima K, Hirai Y, Hayashi N, Harusato A, Inoue K, Fukumoto K, Yamada S, Handa O, Ishikawa T, Yagi N, Kokura S, Yoshikawa T. Serpin B1 protects colonic epithelial cell via blockage of neutrophil elastase activity and its expression is enhanced in patients with ulcerative colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* in press, 2012.
42. Uchiyama K, Takagi T, Naito Y. Clinical studies of molecular targeted therapies for inflammatory bowel disease. *Translational Medicine On line*: 2161-1025-S2-004, 2012.
43. Yamada S, Naito Y, Takagi T, Mizushima K, Horie R, Fukumoto K, Inoue K, Harusato A, Uchiyama K, Handa O, Yagi N, Ichikawa H, Yoshikawa T. Rebamipide ameliorates indomethacin-induced small intestinal injury in rats via the inhibition of matrix metalloproteinases activity. *J Gastroenterol Hepatol* 27: 1816-24, 2012.
44. Yasukawa Z, Naito Y, Takagi T, Mizushima K, Tokunaga M, Ishihara N, L RJ, Yoshikawa T. Partially hydrolyzed guar gum affects the expression of genes involved in host defense functions and cholesterol absorption in colonic mucosa of db/db male mice. *J Clin Biochem Nutr* 51: 33-8, 2012.
45. Yoshida N, Naito Y, Inada Y, Kugai M, Inoue K, Uchiyama K, Handa O, Takagi T, Konishi H, Yagi N, Morimoto Y, Wakabayashi N, Yanagisawa A, Yoshikawa T. The detection of surface patterns by flexible spectral imaging color enhancement without magnification for diagnosis of colorectal polyps. *Int J Colorectal Dis* 27: 605-11, 2012.
46. Yoshida N, Naito Y, Inada Y, Kugai M, Kamada K, Katada K, Uchiyama K, Ishikawa T, Takagi T, Handa O, Konishi H, Yagi N, Kokura S, Wakabayashi N, Yanagisawa A, Yoshikawa T. Endoscopic mucosal resection with 0.13% hyaluronic acid solution for colorectal polyps less than 20 mm: A randomized controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2012 May 3 Epub ahead of print, 2012.
47. Yoshida N, Naito Y, Inada Y, Kugai M, Yagi N, Inoue K, Okuda T, Hasegawa D, Kanemasa K, Kyoichi K, Matsuyama K, Ando T, Takemura T, Shimizu S, Wakabayashi N, Yanagisawa A, Yoshikawa T. Multicenter study of endoscopic mucosal resection using 0.13 % hyaluronic acid solution of colorectal polyps less than 20 mm in size. *Int J Colorectal Dis*, 2012.
48. Yoshida N, Naito Y, Yagi N, Yanagisawa A. Importance of histological evaluation in endoscopic resection of early colorectal cancer. *World J Gastrointest Pathophysiol* 3: 51-9, 2012.
49. Aoi W, Naito Y, Takagi T, Tanimura Y, Takanami Y, Kawai Y, Sakuma K, Hang LP, Mizushima K, Hirai Y, Koyama R, Wada S, Higashi A, Kokura S, Ichikawa H, Yoshikawa T. A novel myokine, secreted protein acidic and rich in cysteine (SPARC), suppresses colon tumorigenesis via regular exercise. *Gut* 62: 882-9, 2013.
50. Harusato A, Naito Y, Takagi T, Uchiyama K, Mizushima K, Hirai Y, Higashimura Y, Katada K, Handa O, Ishikawa T, Yagi N, Kokura S, Ichikawa H, Muto A, Igarashi K, Yoshikawa T. BTB and CNC homolog 1 (Bach1) deficiency ameliorates TNBS colitis in mice: role of M2 macrophages and heme oxygenase-1. *Inflamm Bowel Dis* 19: 740-53, 2013.
51. Tsuji T, Naito Y, Takagi T, Kugai M, Yoriki H, Horie R, Fukui A, Mizushima K, Hirai Y, Katada K, Kamada K, Uchiyama K, Handa O, Konishi H, Yagi N, Ichikawa H, Yanagisawa R, Suzuki JS, Takano H, Satoh M, Yoshikawa T. Role of metallothionein in murine experimental colitis. *Int J Mol Med* 31: 1037-46, 2013.
52. Yoriki H, Naito Y, Takagi T, Mizushima K, Hirai Y, Harusato A, Yamada S, Tsuji T, Kugai M, Fukui A, Higashimura Y, Katada K, Kamada K, Uchiyama K, Handa O, Yagi N, Ichikawa H, Yoshikawa T. Hemin ameliorates indomethacin-induced small intestinal injury in mice through the induction of heme oxygenase-1. *J Gastroenterol Hepatol* 28: 632-8, 2013.

[学会発表] (計 17 件)

1. 内藤裕二, 半田 修, 青井 渉, 高橋二郎, 吉川敏一. シンポジウム「抗酸化食品因子の新規な機能探索とその応用」蛋白質の酸化特異的修飾解析による機能性食品有効性評価標的分子の探索. 第63回日本酸化ストレス学会学術集会. 2010. 6. 25 ; 横浜.
2. 内藤裕二, 高木智久, 吉川敏一. パネルディスカッション「大腸がん研究の新たな

- な展開と治療戦略」運動による大腸腫瘍抑制作用は Secreted protein acidic and rich cysteine (SPARC) を介する。第 80 回日本消化器内視鏡学会総会 (JDDW2010)。2010. 10. 15 ; 横浜。
3. 内藤裕二, 半田 修, 若林直樹. ワークショップ「薬剤性小腸病変を巡って-現状と対策」OGIB 症例における服薬内容と小腸内視鏡所見の検討. 第 80 回日本消化器内視鏡学会総会 (JDDW2010)。2010. 10. 15 ; 横浜。
 4. 内藤裕二, 高木智久, 吉川敏一. シンポジウム「酸化ストレス研究-臨床から基礎まで」翻訳後修飾タンパク質の解析で見えてきた酸化ストレス研究の新展開. 第 81 回日本衛生医学会. 2011 年 3 月 27 日 ; 東京 (東日本大震災のため誌上発表)。
 5. 内藤裕二, 高木智久, 吉川敏一. シンポジウム「消化器疾患と微小循環・酸化ストレス」翻訳後修飾タンパク質の解析で見えてきた酸化ストレス研究の新展開. 第 97 回日本消化器病学会総会. 2011 年 5 月 13 日 ; 東京。
 6. 内藤裕二, 青井 渉, 吉川敏一. シンポジウム「何をどう食べるかの科学」運動と食品因子による大腸癌予防. 第 11 回日本抗加齢医学会総会. 2011 年 5 月 27 日 ; 京都。
 7. 内藤裕二, 高木智久, 吉川敏一. シンポジウム「酸化ストレス研究-新しいバイオマーカーを求めて」消化管粘膜における Peroxiredoxin-6 の役割. 第 82 回日本衛生学会学術総会. 2012 年 3 月 25 日 ; 京都。
 8. 内藤裕二, 高木智久, 吉川敏一. ミニシンポジウム「Neutraceutical をめぐって」消化管炎症抑制へムオキシゲナーゼを標的にした機能性食品成分. 第 98 回日本消化器病学会総会. 2012 年 4 月 19 日 ; 東京。
 9. 内藤裕二, 吉川敏一. シンポジウム「古い木に花咲く～見た目の老化に対する内的制御」消化管は全身の司令塔～Microbiome から GLP-1 まで～. 第 12 回日本抗加齢医学会総会. 2012 年 6 月 22 日 ; 横浜。
 10. 内藤裕二, 高木智久, 伊藤 (大矢) 友子, 吉川敏一. ベーシックサイエンスシンポジウム「細胞ストレスと代謝応答: 生活習慣病への取り組み」消化管における酸化ストレス応答と Peroxiredoxin-6. 第 12 回日本抗加齢医学会総会. 2012 年 6 月 23 日 ; 横浜。

〔図書〕 (計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況 (計 0 件)

〔その他〕
ホームページ等
<http://www.f.kpu-m.ac.jp/k/sun/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者
内藤 裕二 (NAITO YUJI)
京都府立医科大学・医学 (系) 研究科・准教授
研究者番号 : 00305575

(2) 研究分担者
高木 智久 (TAKAGI TOMOHISA)
京都府立医科大学・医学 (系) 研究科・講師
研究者番号 : 70405257

伊藤 友子 (大矢友子) (ITO TOMOKO)
京都府立医科大学・医学 (系) 研究科・准教授
研究者番号 : 80329648

(3) 連携研究者
なし