

平成 30 年 5 月 25 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26252018

研究課題名(和文) 抗炎症性脂質メディエーターに関する基盤的研究

研究課題名(英文) Basic studies on anti-inflammatory lipid mediators

研究代表者

内田 浩二 (Uchida, Koji)

東京大学・大学院農学生命科学研究科(農学部)・教授

研究者番号：40203533

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 22,800,000円

研究成果の概要(和文)：プロスタグランジン (PGD2)は様々な代謝産物を生成し、それらのいくつかは炎症の消散などに関与し、生体の恒常性維持に重要な役割を果たしているものと考えられている。本研究では、マスマスペクトロメトリーを用いたPGD2代謝産物の特異的検出法を確立し、血清アルブミン依存的に産生される主要な代謝物として 12-PGD2を同定し、肥満細胞の脱顆粒における検出・定量にも成功した。また、肥満細胞の脱顆粒では、神経突起伸長活性を有するPGD2代謝産物として15d-PGJ2を同定し、さらにカルシウムチャネルであるTRPV1を介した神経突起伸長増強メカニズムを確立した。

研究成果の概要(英文)：Prostaglandin D2 (PGD2) mediates important effector and regulatory functions during inflammatory response. In the present study, we studied non-enzymatic conversion of PGD2 and identified 12-PGD2, a structural isomer of PGD2, as one of the major albumin-dependent metabolites. The formation of 12-PGD2 was demonstrated in the activated RBL-2H3 mast cells. Based on the finding that the medium conditioned by activated RBL-2H3 mast cells enhanced the nerve growth factor-induced neuriteogenesis of PC12 cells, we attempted to isolate an active compound from the mast cell conditioned culture medium and identified 15-deoxy- 12,14-PGJ2 (15d-PGJ2) as a potential enhancer of neuriteogenesis. We have established a mechanism in which 15d-PGJ2-induced neuriteogenesis is regulated by two sets of mechanisms, one for the translocation of a calcium channel (TRPV1) into the cell surface by NGF and one for the activation of TRPV1 by 15d-PGJ2.

研究分野：食糧化学

キーワード：脂質メディエーター プロスタグランジン 抗炎症 タンパク質修飾 神経細胞分化

1. 研究開始当初の背景

脂質は3大栄養素のひとつであり、細胞膜の主要な構成成分やエネルギー源であるだけでなく、外界からの刺激にตอบสนองして“脂質メディエーター”と呼ばれる生理活性脂質が産生されることで、生体防御や神経伝達などに関与するという重要な機能を有している。中でもプロスタグランジン (PG) 類は、遊離アラキドン酸からシクロオキシゲナーゼ (COX) の触媒作用によって生成される主要な脂質メディエーターのひとつである一方で、生体における局在やその作用機構に関する知見は極めて少ないことから、抗炎症脂質メディエーターの作用機構に関する基盤的研究を展開し、生理的意義の解明を目指す。

2. 研究の目的

酵素的あるいは非酵素的に産生される脂肪酸代謝物は、生体内において様々な生理活性を有する“脂質メディエーター”として機能している。特に PGD₂ 代謝産物である J₂ 型プロスタグランジンなどの抗炎症性を有する脂質メディエーターは、炎症の消散に関与し、生体の恒常性維持に重要な役割を果たしているものと考えられている。本研究では、抗炎症性脂質メディエーターの生理的意義の解明を目的に、脂質メディエーターの特異的検出・定量法の確立や細胞機能発現機構の解析を通して、生命現象とのかかわりを明らかにするだけでなく、炎症制御や神経細胞分化促進などのユニークな生理活性における分子基盤の解明を目的としている。

本研究では、脂質由来の抗炎症性メディエーターを基軸とする新たな細胞応答の解明を目的とした基盤的研究を展開する。特に、抗炎症性脂質メディエーターの特異的かつ高感度定量法の確立と、その作用機構の解明を目的とした化学生物学的研究を行なう。具体的には、以下の4項目に関し重点的に研究を実施する。

- (1) マススペクトロメトリーを用いた PGD₂ 代謝産物の特異的検出
- (2) PGD₂ 代謝産物 Δ¹²-PGD₂ とタンパク質の相互作用
- (3) PGD₂ 代謝産物 Δ¹²-PGD₂ の細胞機能
- (4) PGD₂ 代謝産物による神経細胞分化促進機構の解明

3. 研究の方法

(1) PGD₂ インキュベーション実験

10%ヒト血漿もしくは 1.0×10⁹ cells/ml のヒト赤血球を含む PBS 中で、100 μM になるように PGD₂ を加え、24 時間、37°C でインキュベーションした。24 時間後、溶媒抽出および固相抽出を行い、サンプルとした。

(2) NMR, LC-MS/MS 装置

PG 類の構造解析には、600 MHz NMR (Bruker Avance 600) を用いた。また PG の検出・定量には、トリプル四重極 MS (Waters 社 UPLC-Xevo TQD MS/MS) を用いた。

(3) 肥満細胞の脱顆粒

RBL-2H3 細胞に対し、DNP IgE 抗体を 100 ng/ml となるように加え、一晚感作した。感作後、新しい培地に交換し、DNP-BSA 20 ng/ml となるように投与した。各時間培養後、培養上清を回収し、溶媒抽出および固相抽出を行い、PG 類を抽出した。

(4) PPAR_γ 活性測定法

ヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞に対し、GAL PPAR_γ、pGL 5xGAL UAS TA-Luc および pRL-TK をリポフェクション法により導入し、6 時間インキュベーションした。その後、PG もしくはアゴニストである ciglitazone を投与し、24 時間後にルシフェラーゼアッセイを行った。

(5) 神経突起伸長活性測定法

ラット副腎髄質褐色細胞腫 PC12 細胞に対し、PG および低濃度 (1.5 ng/ml) の NGF を投与し、72 時間培養した。72 時間後、細胞の長径よりも長い神経突起を有している細胞を分化した細胞とみなし、全細胞に対する分化した細胞の割合を求めた。

4. 研究成果

(1) マススペクトロメトリーを用いた PGD₂ 代謝産物の特異的検出

ヒトの血液を血漿および赤血球に分画した後に、それぞれに PGD₂ を加えて 24 時間インキュベーションした。固相抽出によって PG 類を粗精製した後に、LC-MS/MS によって PGD₂ の変換産物に共通する m/z 271 の product ion に対する parent ion scan モードで解析を行った。その結果、血漿および赤血球の存在下において既知の PGD₂ 変換産物の他に、新規の Peak a が検出された (図 1)。また、Peak a は血清アルブミン存在下で生成されることが明らかとなった。

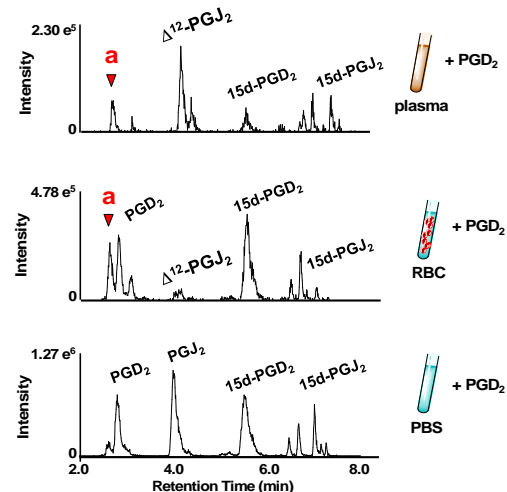


図 1 LC-MS/MS による PGD₂ 代謝産物の分析

Peak a の UV 吸収スペクトル測定を行った結果、PGD₂ と比較してより長波長側である 247 nm で極大吸収が確認された。これより Peak a は共役構造を有することが予想された。また、Peak a を逆相 HPLC により分取、精製した後

に、高分解能 MS の positive ion モードにより解析した。その結果、m/z 375.2146 で検出され、その組成式は $C_{20}H_{32}O_5Na$ であった。これは PGD₂ の Na 付加イオンと一致することから、Peak a は PGD₂ に類似した構造であることが予想された。

続いて Peak a の NMR 解析を行った。PGD₂ の ¹H-NMR と比較したところ、5.5 ppm 付近のシグナルが変化していた。カップリング定数解析および PGD₂ の選択励起 TOCSY 解析より、13 位の二重結合に変化が起きたことが示唆された。Peak a の ¹H-¹H COSY および選択励起 TOCSY 解析により、プロトンの帰属をした。その結果、PGD₂ ではすべてのプロトンにおいて TOCSY 相関が確認されたが、Peak a では、カルボキシル基末端からは H(C-10) まで、メチル基末端からは H(C-13) までの TOCSY 相関が確認された。また PGD₂ における H(C-12) のシグナルが Peak a では消失したことが明らかとなった。そこで H(C-13) のカップリング定数解析を行ったところ、トランス型の遠隔カップリングであるがわかった。以上より Peak a は、PGD₂ の二重結合が 12 位に転移した、 Δ^{12} -PGD₂ であることが明らかとなった (図 2)。

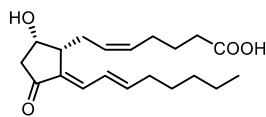


図 2 Δ^{12} -PGD₂ の化学構造

(2) PGD₂ 代謝産物 Δ^{12} -PGD₂ とタンパク質の相互作用

LC-MS/MS を用いた定量解析の結果、 Δ^{12} -PGD₂ は PGD₂ から生成され、血清アルブミン濃度依存的に生成量が増加した。また経時的な変化を検討したところ、PGD₂ の減少に伴って、その生成量が増加することが確認された。さらに Δ^{12} -PGD₂ の安定性について検討した。その結果、血清アルブミンの有無に関わらず、 Δ^{12} -PGJ₂ への変換が確認されたが、 Δ^{12} -PGD₂ の減少量および Δ^{12} -PGJ₂ の生成量はわずかであった。以上より、 Δ^{12} -PGD₂ は血清アルブミンとの相互作用性は小さく、さらなる変換を受けにくいことが明らかとなった。こうした実験結果から、図 3 に示したような新規の PGD₂ 代謝経路を確立した。

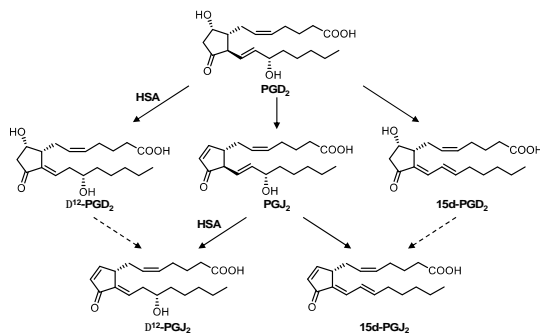


図 3 PGD₂ の非酵素的代謝機構

(3) PGD₂ 代謝産物 Δ^{12} -PGD₂ の細胞機能

培養細胞からの Δ^{12} -PGD₂ の産生について、PGD₂ を放出する肥満細胞に着目し、検討を行った。ラット肥満細胞株である RBL-2H3 細胞に抗原抗体刺激を行い、24 時間後に培養上清を採取し、PG 類を粗精製した。このサンプルを LC-MS/MS 解析に供したところ、抗原抗体刺激を行った肥満細胞の培養上清中から Δ^{12} -PGD₂ が検出された。経時的な変化について検討したところ、 Δ^{12} -PGD₂ は PGD₂ が減少するのに伴って増加し、比較的安定して培養上清中に存在することが明らかとなった。

PGD₂ 変換産物である 15d-PGJ₂ は、核内受容体である PPAR γ のリガンドであるという報告がなされている。そこで、今回同定された Δ^{12} -PGD₂ について、ルシフェラーゼアッセイによる PPAR γ リガンド活性評価を行った。その結果、15d-PGJ₂ と比較して弱いものの、 Δ^{12} -PGD₂ も PPAR γ を活性化することが明らかとなった。

本研究により、血清アルブミンの存在下で PGD₂ から Δ^{12} -PGD₂ が生成される、新規変換経路を見出した。さらに Δ^{12} -PGD₂ は血清アルブミンの濃度依存的に生成され、安定的に存在することが明らかとなった。実際に Δ^{12} -PGD₂ は、抗原抗体刺激を行った肥満細胞より生成されるとともに、PPAR γ を活性化することを確認した。以上より、血清アルブミンの存在下で生成される Δ^{12} -PGD₂ は、細胞応答に關与する重要な脂質メディエーターであると予想され、今後、その更なる生物学的意義の解明が期待される。

(4) PGD₂ 代謝産物による神経細胞分化促進機構の解明

これまでの予備検討により、IgE で感作し、その IgE が認識する抗原により刺激したマスト細胞のモデル細胞である RBL-2H3 細胞の培養上清を、神経モデル細胞である PC12 細胞に低濃度の NGF と共に処理することにより、NGF の作用が増強されることを見出してきた。そしてその要因の 1 つが、マスト細胞の脱顆粒により放出される最も主要なプロスタノイドである PGD₂ を前駆体とする J₂ 型 PG であることを明らかとした。J₂ 型 PG には PGJ₂、15d-PGJ₂、 Δ^{12} -PGJ₂ が知られているが、特に 15d-PGJ₂ に強い神経突起伸長増強活性があることを確認した (図 4)。

マスト細胞の刺激培養上清中の神経突起伸長増強物質であることが明らかとなった 15d-PGJ₂ の作用機構についての詳細な解析を試みた。その結果、15d-PGJ₂ による神経突起伸長増強作用には Ca²⁺ が細胞外から細胞内に流入してることが重要であることが明らかとなった。さらに、PC12 細胞において 15d-PGJ₂ は NGF 存在下でのみ有意な [Ca²⁺]_i の上昇を引き起こすことが確認され、NGF によって感受性が高まるような 15d-PGJ₂ 作動性の Ca²⁺ チャネルの存在が示唆された。

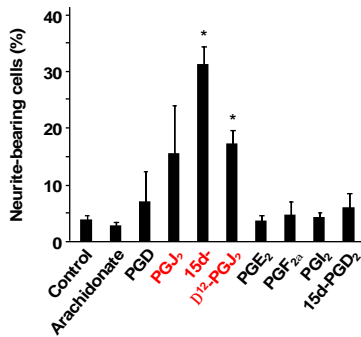


図4 PGD₂代謝産物による神経突起伸長

NGFによって15d-PGJ₂感受性が高まるCa²⁺チャネルとして、非選択的カチオンチャネルであるTRPV1に着目し、TRPV1と15d-PGJ₂による神経突起伸長増強作用との関係性についての解析を行った。その結果、15d-PGJ₂による神経突起伸長の増強はTRPV1の発現量やその活性化に相関することが明らかとなった。また、15d-PGJ₂によるTRPV1の活性化には15d-PGJ₂のシクロペンテン構造に由来する親電子性が重要であり、15d-PGJ₂はTRPV1に直接的に結合することを証明した。

15d-PGJ₂がアレルギー反応に深く関与することが知られているマスト細胞から放出されることから、アレルギー性疾患の患部における神経密度の上昇と15d-PGJ₂による神経突起伸長増強作用との関係性について、アトピー性皮膚炎のモデルマウスを用いて解析を行った。モデルマウスを作製し、その過程でTRPV1、またはCOX阻害剤を処理したマウスと、痒みの発生および表皮への神経の伸展についての比較解析を行った結果、神経の伸展、および搔破行動の両方において阻害がみられる傾向にあることを確認した。

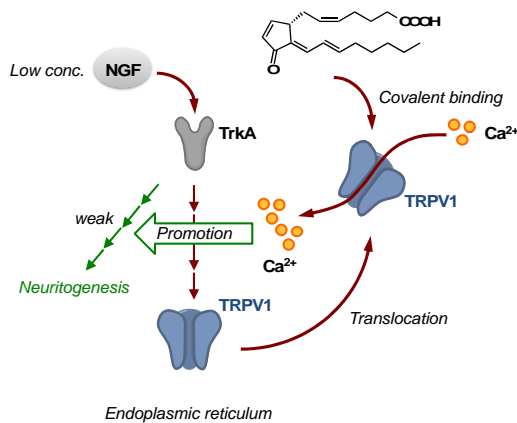


図5 15d-PGJ₂による神経細胞文化誘導の分子機構

本研究では、神経栄養因子様活性を有する物質として15d-PGJ₂に着目し、その作用機構を解明してきた。15d-PGJ₂による神経突起伸長増強活性には[Ca²⁺]_iの上昇が重要であり、その現象には15d-PGJ₂によるTRPV1の活性化が関与していることが明らかとなった。

TRPV1と同じTRPファミリーに属するTRPA1を15d-PGJ₂が活性化させることはすでに報告されているが、15d-PGJ₂がTRPV1を活性化させることは知られていない。15d-PGJ₂によるTRPA1の活性化にはNGFの関与は述べられておらず、TRPV1とTRPA1では15d-PGJ₂に対する感受性が異なる可能性が考えられる。しかしながら、遺伝子導入による検討では、TRPV1過剰発現系の方がTRPA1よりも、15d-PGJ₂による神経突起伸長増強作用を亢進させることを示した。これまでの検討により、15d-PGJ₂による神経突起伸長増強作用に[Ca²⁺]_iの上昇が関与していることは明らかであるが、TRPチャネルファミリーは大きな細胞内ドメインを有することから“足場タンパク質”としても考えられており、そこに集積してくるタンパク質同士の相互作用も何らかの影響を及ぼしている可能性は考えられる。これらの可能性について、今後のさらなる解析が望まれる。

また、本研究ではマウスを用いて15d-PGJ₂による神経突起伸長増強作用とアトピー性皮膚炎における表皮への神経の伸展、および痒みの助長に行いての関係性を証明することも試みた。その結果、COX阻害剤であるNS398およびTRPV1アンタゴニストであるcapsazepineにより、表皮への神経の伸展と搔破行動が抑制された。しかしながら15d-PGJ₂はアラキドン酸からCOXの酵素活性により産生されるPGH₂からPGD₂、PGJ₂という過程を経て産生される。そのため、COXの活性を阻害することは15d-PGJ₂の産生を抑制するとは考えられるが、その他のCOX代謝産物の産生阻害にも生じるため、さらなる詳細な解析が必要であると思われる。

15d-PGJ₂はNF-κBの活性化を抑制することで炎症応答を阻害することから、抗炎症性メディエーターとして考えられているが、本研究では、アレルギー性疾患患部における神経密度の上昇に対して促進的に作用することにより、搔破行動を引き起こさせる可能性を示唆した。本研究においては、15d-PGJ₂による神経突起伸長増強作用がアトピー性皮膚炎の痒みに対する感受性を上げることを示唆したが、アレルギー性疾患においては15d-PGJ₂の産生を行うマスト細胞の関係は切り離すことの出来ないものであり、患部の神経密度の上昇も確認されている。このことから、喘息やアレルギー性鼻炎といった他のアレルギー性疾患における過敏性を原因とした症状の悪化にも15d-PGJ₂が関与している可能性も考えられる。アレルギー性疾患は患者のQOLの著しい低下を引き起こす病気であるが、その発生原因の複雑さから、進行過程において明らかにされていない部分も多く、メカニズムの解明が急務となっている。本研究はアレルギー性疾患の1つであるアトピー性皮膚炎の痒みを原因とした搔破行動による患部のさらなる悪化の要因としての、内因性の神経栄養因子様物質である15d-PGJ₂

の働きを示唆したものであると考えている。以上の PGD₂ 代謝産物による神経細胞分化促進機構の解明に関する研究は、2016 年の Scientific Reports 誌に掲載された (Shibata et al., 2016)。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 11 件)

Giménez-Bastida JA, Shibata T, Uchida K, Schneider C. (2017) Roles of 5-lipoxygenase and cyclooxygenase-2 in the biosynthesis of hemiketals E₂ and D₂ by activated human leukocytes. *FASEB J.* 31, 1867-1878. 査読有.

DOI: 10.1096/fj.201601136R.

Shibata, T., Takahashi, K., Matsubara, Y., Inuzuka, E., Nakashima, F., Takahashi, N., Kozai, D., Mori, Y., Uchida, K. (2016)

Identification of a prostaglandin D₂ metabolite as a neuritogenesis enhancer targeting the TRPV1 ion channel. *Sci. Rep.* 6, 21261. 査読有.

DOI: 10.1038/srep21261.

内田浩二 (2016) “レドックスバイオロジーから見た食品と生体防御反応” 実験医学「予防医学の扉を開く食品に秘められたサイエンス」34, 2370-2373. 査読無.

Arcaro, A., Daga, M., Paolo Cetrangolo, G., Ciamporcerro, E., Lepore, A., Pizzimenti, A., Petrella, C., Graf, M., Uchida, K., Mamone, G., Ferranti, P., Julian Ames, R., Palumbo, G., BarreraG., and Gentile, F. (2015)

Generation of adducts of 4-hydroxy-2-nonenal with heat shock 60kDa protein 1 in human promyelocytic HL-60 and monocytic THP-1 cell lines. *Oxid Med. Cell. Longev.* 2015, Article ID 296146. 査読有.

DOI: 10.1155/2015/296146.

Koutakis, P., Myers, S. A., Cluff, K., Ha, D. M., Haynatzki, G., McComb, R. D., Uchida, K., Miserlis, D., Papoutsis, E., Johanning, J. M., Casale, G. P., and Pipinos, I. I. (2015) Abnormal myofiber morphology and limb dysfunction in claudication. *J. Surg. Res.* 196, 172-179. 査読有.

DOI: 10.1016/j.jss.2015.02.011.

Larroque-Cardoso, P., Camaré, C., Nadal-WollboldF., Grazide, M. H., Pucelle, M., Garoby-Salom, S., Bogdanowicz, P., Josse, G., Schmitt, A. M., Uchida, K., Zarkovic, K., Salvayre, R., and Nègre-Salvayre, A. (2015) Elastin modification by 4-hydroxynonenal in hairless mice exposed to UV-A. Role in photoaging and actinic elastosis. *J. Invest.*

Dermatol. 135, 1873-1881. 査読有.

DOI: 10.1038/jid.2015.84.

熊谷嘉人、内田浩二 (2015) RSS による環境中親電子物質の解毒代謝 細胞工学「活性イオウ分子種の生理機能に迫るチオールバイオロジーの新たなステージ」358-363. 査読無.

Kumagai, T., Usami, H., Matsukawa, N., Nakashima, F., Chikazawa, M., Shibata, T., Noguchi, N., and Uchida, K. (2014)

Functional interaction between cyclooxygenase-2 and p53 in response to an endogenous electrophile. *Redox Biol.* 4, 74-86. 査読有.

DOI: 10.1016/j.redox.2014.11.011.

Krenn, M. A., Schürz, M., Teufl, B., Uchida, K., Eckl, P. M., Bresgen, N. (2014) Ferritin-stimulated lipid peroxidation, lysosomal leak, and macroautophagy promote lysosomal "metastability" in primary hepatocytes determining in vitro cell survival. *Free Radic. Biol. Med.* 80, 48-58. 査読有.

DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2014.12.007.

Shibata, T., Nakashima, F., Honda, K., Lu, Y. J., Kondo, T., Ushida, Y., Aizawa, K., Suganuma, H., Oe, S., Tanaka, H., Takahashi, T. and Uchida, K. (2014)

Toll-like receptors as a target of food-derived anti-inflammatory compounds. *J. Biol. Chem.* 289, 32757-32772. 査読有.

DOI: 10.1074/jbc.M114.585901.

Okazaki, Y., Wang, Y., Tanaka, H., Mizuno, M., Nakamura, K., Kajiyama, H., Kano, H., Uchida, K., Kikkawa, F., Hori, M., Toyokuni, S. (2014) Direct exposure of non-equilibrium atmospheric pressure plasma confers simultaneous oxidative and ultraviolet modifications in biomolecules. *J. Clin. Biochem. Nutr.* 55, 207-215. 査読有.

DOI: 10.3164/jcfn.14-40.

[学会発表](計 15 件)

柴田貴広、岡本拓也、吉武淳、内田浩二、脂肪酸アミドによる抗炎症活性の解析。日本農芸化学会 2018 年度大会, 2018 年。犬塚恵美、柴田貴広、内田浩二、プロスタグランジン D₂ に由来する脂質メディエーターの解析。日本農芸化学会 2018 年度大会, 2018 年。

柴田貴広、犬塚恵美、内田浩二、プロスタグランジン D₂ 変換産物の同定と定量解析。2017 年度生命科学系学会合同年次大会, 2017 年。

岡本拓也、柴田貴広、吉武淳、内田浩二、バイオマーカーとしての血漿中脂肪酸アミドの定量解析。2017 年度生命科学系学会合同年次大会, 2017 年。

岡本拓也、柴田貴広、吉武淳、内田浩二、病態マーカーとしての脂肪酸アミド化合

物の解析. 日本農芸化学会 2017 年度大会, 2017 年.

犬塚恵美、柴田貴広、内田浩二. プロスタグランジン D₂ に由来する脂質メディエーターの解析. 日本農芸化学会 2017 年度大会, 2017 年.

Emi Inuzuka, Takahiro Shibata, and Koji Uchida. Identification of a prostaglandin D₂-derived electrophilic mediator. 第 9 回国際 NO 学会, 2016 年.

Takahiro Shibata, Katsuhiko Takahashi, Emi Inuzuka, Yasuo Mori, and Koji Uchida. Identification of a prostaglandin D₂ metabolite as a neuritogenesis enhancer targeting the TRPV1 ion channel. 第 9 回国際 NO 学会, 2016 年.

柴田貴広、内田浩二. プロスタグランジン D₂ 代謝物による親電子シグナル制御. 第 69 回日本酸化ストレス学会学術集会シンポジウム“親電子シグナル制御を理解する”, 2016 年.

岡本拓也、柴田貴広、内田浩二. LC-ESI-MS/MS を用いた脂肪酸アミド化合物の検出定量法の確立. 2016 年度農芸化学会大会, 2016 年.

犬塚恵美、柴田貴広、内田浩二. プロスタグランジン D₂ に起因する新規脂質メディエーターの解析. 第 38 回日本分子生物学会年会・第 88 回日本生化学大会合同大会 (BMB2015), 2015 年.

柴田貴広、高橋克弘、犬塚恵美、森泰生、内田浩二. 肥満細胞が産生する脂質メディエーターによる神経細胞分化促進. 第 38 回日本分子生物学会年会・第 88 回日本生化学大会合同大会 (BMB2015), 2015 年.

Koji Uchida: Pyrrolation Is a Naturally-occurring Covalent Protein Modification Involved in the Production of DNA Mimic Proteins. Asian Biological Medicine Summit Forum in Hangzhou. The International Symposium on Natural Products Chemistry and Chemical Biology 2014 & Asian Chemical Biology Initiative 2014 Hangzhou Meeting. 2014 年.

Koji Uchida: Food-derived natural inhibitors of TLR signaling. HNE club/SAS meeting 2014 (Toulouse, France) 2014 年.

内田浩二: 生体防御反応に関わる機能性食品成分. 2014 年度日本生物工学会中部支部例会 (名古屋) 2014 年.

〔図書〕(計 3 件)

内田浩二、柴田貴広 (2016) “生体と酸化ストレス” ヒトの基礎生化学 (川上浩、太田正人 編著) アイ・ケイコーポレーション, 14 章 197-202.

内田浩二 (2015) “酸化的な生体分子修飾と自己抗体産生” 別冊医学のあゆみ 「レドックス UPDATE: ストレス制御の

臨床医学・健康科学」(平家俊男、淀井淳司 監修) 医歯薬出版, 26-30.

赤川貢、内田浩二 (2014) 酸化ストレスのバイオマーカー① 蛋白質カルボニル 酸化ストレスの医学 改訂第 2 版 診断と治療社、吉川敏一監修 内藤裕二・豊國伸哉編集, 108-113.

6 . 研究組織

(1)研究代表者

内田 浩二 (UCHIDA, Koji)
東京大学・大学院農学生命科学研究科・教授

研究者番号 : 40203533

(4)研究協力者

柴田 貴広 (SHIBATA Takahiro)
名古屋大学・大学院生命農学研究科・准教授

研究者番号 : 80447838