

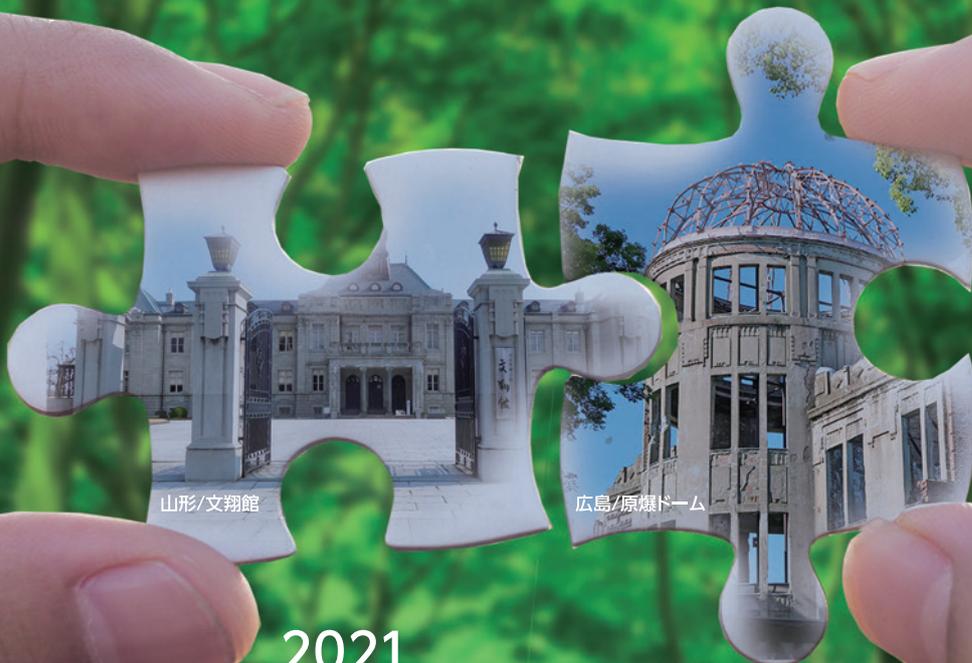


第74回日本酸化ストレス学会



第21回日本NO学会

合同学術集会



山形/文翔館

広島/原爆ドーム

2021
5/19 (水) wed · **20** (木) thu

開催形式 **Live-Web 開催**

レドックスバイオロジーが切り開く生命科学の未来

プログラム・抄録集

第74回日本酸化ストレス学会

会長 **藤井 順逸**

山形大学大学院医学系研究科
先進的医科学専攻生化学・分子生物学 教授

第21回日本NO学会

会長 **東 幸仁**

広島大学原爆放射線医学研究所 教授
広島大学病院未来医療センター センター長

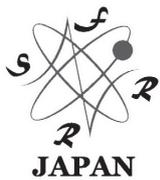
震災から10年復興を遂げている仙台「定禅寺通り」
写真提供: 仙台観光国際協会

運営
事務局

日本コンベンションサービス株式会社 東北支社
〒980-0824 宮城県仙台市青葉区支倉町4-34 丸金ビル6階
TEL: 022-722-1311 FAX: 022-722-1178 E-mail: sfrj74-nosj21@convention.co.jp

<https://site2.convention.co.jp/sfrj74-nosj21/>





第74回 日本酸化ストレス学会

The 74th Annual Meeting of Society for Free Radical Research Japan

会長◆藤井 順逸 山形大学大学院医学系研究科 先進的医科学専攻生化学・分子生物学 教授



第21回 日本NO学会

The 21st Annual Meeting of Nitric Oxide Society of Japan

会長◆東 幸仁 広島大学原爆放射線医学研究所 教授 / 広島大学病院未来医療センター センター長

合同学術集会

レドックスバイオロジーが切り開く 生命科学の未来

プログラム・抄録集

会期

2021年5月19日水・20日木

開催形式

Live-Web開催

第74回日本酸化ストレス学会 / 第21回日本NO学会 合同学術集会運営事務局

日本コンベンションサービス株式会社 東北支社

〒980-0824 宮城県仙台市青葉区支倉町4-34 丸金ビル6階

TEL : 022-722-1311 FAX : 022-722-1178

E-mail : sfrj74-nosj21@convention.co.jp

プログラム委員

プログラム委員

- 赤池 孝章 (東北大学大学院医学系研究科 環境医学分野 教授)
- 今井 浩孝 (北里大学薬学部衛生化学 教授)
- 内田 浩二 (東京大学大学院農学生命科学研究科 応用生命化学専攻 教授)
- 小椋 康光 (千葉大学大学院薬学研究院 教授)
- 岸 拓弥 (国際医療福祉大学大学院医学系研究科循環器内科 教授)
- 佐藤 英世 (新潟大学医学部・保健学科 教授)
- 下川 宏明 (国際医療福祉大学大学院 副大学院長)
- 竹野 幸夫 (広島大学大学院 医系科学研究科耳鼻咽喉科学・頭頸部外科学 教授)
- 富山 博史 (東京医科大学循環器内科 教授)
- 豊國 伸哉 (名古屋大学大学医学系研究科生体反応病理学 教授)
- 永根 大幹 (麻布大学獣医学部獣医学科 講師)
- 西田 基宏 (九州大学大学院薬学研究院 教授)
- 東 幸仁 (広島大学原爆放射線医学研究所 教授／広島大学病院未来医療センター センター長)
- 藤井 順逸 (山形大学大学院医学系研究科生化学分子生物学)
- 丸橋 達也 (広島大学原爆放射線医科学研究所 ゲノム障害医学研究センターゲノム障害病理研究分野 准教授)
- 安井 博宣 (北海道大学大学院獣医学研究院放射線学教室 准教授)
- 山田 健一 (九州大学大学院薬学研究院 教授)

(五十音順)

第74回日本酸化ストレス学会・ 第21回日本NO学会合同学術集会開催

会長挨拶



第74回日本酸化ストレス学会
会長 藤井 順逸
山形大学大学院医学系研究科生化学分子生物学

『第74回日本酸化ストレス学会・第21回日本NO学会 合同学術集会』については、2021年5月19日（水）と20日（木）の両日に仙台市・仙台国際センターを会場としての開催を予定していましたが、COVID-19感染の収束が見通せない中、諸事情を勘案した上で、この度は現地開催を断念しLive-Web開催とすることに致しました。日本酸化ストレス学会学術集会主催者を代表して、開催形態の変更についてご報告させていただきます。ご理解を賜りますようお願い申し上げます。

現地でのご講演・ご発表はかないませんが、本合同学術集会では、特別講演・シンポジウム・各種受賞講演・一般演題・ポスター発表・セミナーなどを予定していますので、多くの会員の皆様にご発表いただき、情報収集の機会としてお役立ていただきますよう、お願い申し上げます。特別講演では、酸化ストレス防御とレドックス応答の中核を担う転写制御機構であるKEAP1-NRF2系に関する研究の先駆者として世界をリードし、本学会にも多大のご貢献をいただいている山本雅之先生にご講演を賜ります。また、2020年に発足した若手の会を中心に企画いただいているシンポジウムでは、本会の将来を担う若手のエネルギー溢れる内容となることが期待されます。

残念ながら前年度の合同学術集会に続く二年連続のWeb開催となりますが、特別プログラムに加えて、演題登録された一般口演・ポスター発表につきましてもすべてご発表いただく予定です。登録時に選択いただきました演題については、予定通り優秀発表賞の選考を行います。発表方法などの詳細につきましては、改めてホームページ上に掲載させていただきますので、ご参照の上、ご準備ください。

会員の皆様におかれましては、Live-Web開催とはなりますが、日頃の研究成果についてご発表ならびに活発にご討議いただき、本研究領域の一層の発展にご尽力賜りますよう、心よりお願い申し上げます。

第74回日本酸化ストレス学会・ 第21回日本NO学会合同学術集会開催

会長挨拶

第21回日本NO学会
会長 東 幸仁

広島大学原爆放射線医学研究所 教授/
広島大学病院未来医療センター センター長



この度、第21回日本NO学会学術集会を第74回日本酸化ストレス学会との合同で、2021年5月19日（水）、20日（木）で開催させていただくことになりました。昨年に引き続きまして合同開催となります。伝統ある日本NO学会の会長を務めさせて頂きまことを大変光栄に存じております。

1980年に、Furchigottらが、血管内皮依存性拡張物質の存在を報告して以来、40年が経過し、NO研究に関する大変多くの基礎的、臨床的知見が集積しております。最近は、NO研究に関する新たな発見もあり、さらなる研究の進展も期待されております。日本NO学会が、我が国のみならず、世界的にもNO研究にはたした役割は多大なものであるということは議論の余地もありません。

本学術集会は、NO研究に携わる研究者が一堂に会し、基礎研究・臨床研究を発表し議論する場ですが、一方で、若手の医師、研修医、学生らによる参加を通じて、若い才能を育むことも本学会の重要な役割の一つと考えております。NO研究に携わる多種職種で情報を共有し交流を深める場としても大変重要です。

今回のテーマは、合同開催の共通テーマとして、『レドックスバイオロジーが切り開く生命科学の未来』といたしました。プログラムとして、一般演題、Young Investigator's Award (YIA) セッションに加えまして、特別講演、2つのシンポジウム、若手シンポジウム、ランチセミナーを企画致しております。NO研究の第一線で御活躍されている著名な講師の先生方に最新の情報を提供いただき、熱いdiscussionができることを期待しております。楽しくて、為になる学会にしたいと思いますので、多くの先生方に御参加いただけますようお願いいたします。大いに学んで議論して頂ければ幸いです。

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の収束が見通せない状況続いております。今回の合同学術集会ではありますが、ご参加いただきます皆様の健康と安全を第一とする観点から、WEB開催（ライブ）とすることを決定させていただきました。新緑の仙台で、現地開催がかなうことを切望いたしておりましたが、皆様を仙台にお迎えできないのは断腸の思いであります。準備を進めておられた皆様には大変ご迷惑をおかけいたしますことをお詫び申し上げます。何卒ご理解・ご了承賜りますようよろしくお願い申し上げます。

関連会議・行事

日本酸化ストレス学会 代議員総会

日 時：5月19日（水） 13：10～14：00

開催形式：WEB

※関係者の皆様に参加用URLをメールにてお送りいたします。

参加者の皆様へ

1. 参加方法

本学術集会の参加にはオンライン参加登録が必須となります。

学術集会ホームページ内、参加登録のページより登録をお願いいたします。

〈事前準備〉

- 1) 参加登録ページより、参加登録を行ってください。
- 2) 参加用ID、パスワードをメールで受け取ってください。
- 3) 接続機器の準備を行ってください。ZoomではWindows、Mac、Linux、Android(スマートフォン・タブレット等)、iOS (iPad、iPhone等)に対応しております。サポートされている利用可能な機器 (OSのバージョン等)をご確認ください。

●PCの場合

詳細はWeb会議システム「Zoom」公式ホームページの「Zoomヘルプセンター>始めに>デスクトップ」をご参照ください。

●スマートフォン・タブレット等の場合

詳細はWeb会議システム「Zoom」公式ホームページの「Zoomヘルプセンター>始めに>モバイル」をご参照ください。

- 4) インターネット環境の準備と設定を行ってください。
PCを使用する場合は有線LAN接続を強く推奨いたします。
また、使用ブラウザはGoogle Chromeを推奨いたします。他のブラウザでは正常に作動しないことがありますのでご注意ください。
- 5) 付属設備の準備と設定を行う。
事前にZoomのオーディオ設定でスピーカーをテストし、音量を確認してください。Zoomの音量の他に、PC本体の音量設定も確認してください。演者、座長の皆様はヘッドセットの利用を推奨いたします。また、WEBカメラのご用意もお願いします。
- 6) Web会議システム「Zoom」のインストールとアカウント取得を行ってください。
 - ①事前に参加する接続機器に、Web会議システム「Zoom」をインストールしてください。(無料)
 - ②アカウント取得後、マイプロフィールの氏名を事前参加登録時と同様の氏名(漢字)(例：仙台太郎)に変更してください。

〈会期当日〉

- 1) 当日、Web開催ページにログインしてください。
※参加登録後、メールで受け取った参加方法、参加用ID、パスワードでログインしてください。
※必ず安定したインターネット環境で参加をお願いいたします。
JavaScriptが有効であることを確認してください。本機能が無効になっているとログインは出来ません。
Google ChromeでJavaScriptを有効にする方法は下記を参照してください。
 - ①パソコンでGoogle Chromeを開きます。
 - ②右上のその他アイコン>「設定」の順にクリックします。
 - ③一番下の「詳細設定」をクリックします。
 - ④「プライバシーとセキュリティ」で「コンテンツの設定」をクリックします。
 - ⑤「JavaScript」をクリックします。

- ⑥「許可（推奨）」をオンにします。
- 2) ログインが完了したら、ホーム画面にすすみます。
 - 3) ホーム画面のメニューより視聴したいチャンネルにアクセスしてください。
 - 4) チャンネルにアクセスするとZoomが起動いたします。ご自身のZoomアカウントでログインの上、セッションにご参加ください。
※セッション開始10分前よりログインできます。
 - 5) 開始時間になるとセッションが開始いたします。
 - 6) 演者発表後の質疑応答は、Q&A機能にて可能です。
音声による質問はできません。座長が選定の上、演者に質問いたします。
回答の有無は、座長・演者の先生方に一任とさせていただきます。
 - 7) セッション終了後、各自退場し、次のセッションにご参加ください。

2. 視聴に関する注意事項

第74回日本酸化ストレス学会・第21回日本NO学会合同学術集会に関わる発表スライドに関して、写真撮影(スクリーンショットを含む)・ビデオ撮影・録音・録画は一切禁止いたします。

3. 参加登録期間

事前登録：2021年3月8日（月）正午～2021年4月30日（金）正午

参加登録：2021年4月30日（金）正午～2021年5月20日（木）

※2021年4月30日（金）正午以降は参加登録区分となりますのでご注意ください。

4. 参加証・領収書

2021年5月18日（火）～5月31日（月）の期間、オンライン上にて発行が可能です。

参加登録完了後に自動配信されるメールをご確認ください。

演者・座長の皆様へ

セッションはWeb会議システム「Zoom」を利用し、ライブ形式（オンタイム）で行います。（一般演題（ポスター）を除く）

インターネット環境が安定して利用できる場所であればご自身のパソコンを使用し、お好きな場所からご参加いただけますが、静かで雑音が入らないような場所をお選びください。

また、ご使用のパソコンにカメラ、スピーカー、マイクが付属されていることをご確認ください。

なお、使用ブラウザはGoogle Chromeを推奨いたします。

〈事前準備〉

「参加者の皆様へ」ページ内、〈事前準備〉をご確認ください。

〈セッション参加の流れ〉

- 1) WEB開催ページよりお進みいただき、ご自身の担当セッションのチャンネルにアクセスしてください。
- 2) チャンネル内の【座長・演者】ボタンを押すとZoomが起動いたします。入室後の表示名は「【セッション名】座長演者」と統一されますので、実名に変更してください。
※セッション開始20分前までにログインをお願いいたします。

〈セッション中の注意事項〉

- 1) 「発言する時」以外は必ず音声をミュートするようにご注意ください。音声のハウリング等の原因となり他の視聴者が聞きづらくなってしまいます。また、座長は演者が音声ミュート解除を忘れて音声が聞こえない場合、音声ミュートを解除するように演者へお声がけください。
- 2) 質疑応答などで発言したい時は、発言の意思を音声あるいはチャットなどで座長に伝え、発言の許可を得た上で、必要に応じて「所属」と「氏名」を名乗ってから発言してください。音声による質問を行う場合は、音声のミュートを解除するのを忘れずに行い、発言終了後は再度音声をミュートに切り換えてください。
- 3) チャット機能は、座長・演者・主催者（ホスト）のみ使用できます。
- 4) 発表・質疑応答・総合討論の際は、WebカメラをONにしてください。また、映像を配信する場合は、バーチャル背景機能等を使って、カメラに関係のない人が映り込まないようご注意ください。
- 5) マイク音声ミュートを忘れた場合に、主催者（ホスト）側から強制的にマイク音声ミュートを操作させていただきます場合がございます。また、セッション中に接続が不安定になってしまい、セッションの進行に支障があると判断される場合には、主催者（ホスト）側から強制的に一旦切断をさせていただきます場合がございます。あらかじめご了承ください。

1. 座長の皆様へ

- 1) 時間内でセッションが終了するようにご協力ください。
- 2) オンライン発表のキャンセルや接続の不具合などトラブルの発生も予想されますが、臨機応変なご対応をお願いいたします。
- 3) 定刻になりましたら、セッションを開始してください。
- 4) 質疑応答のルールについて、演者・参加者（視聴者）に最初に音声で説明してください。基本はZoomのQ&A機能を用いて参加者（視聴者）から質問を受け付け、座長の裁量で選択としています。発表終了後、Q&A機能を用いて参加者（視聴者）から出された質問を適宜選んで、参加者（視聴者）の代わりに演者へ質問してください。
- 5) セッション終了後、次のセッションの準備があるため、速やかにZoomから退場するよう参加者（視聴者）にアナウンスをお願いいたします。

2. 演者の皆様へ

- 1) 発表データの画面共有は演者の皆様の操作にてお願い致します。
- 2) デスクトップPCの場合、シングルディスプレイをご使用ください。サブディスプレイはトラブル回避のため、使用しないでください。また、ノートPCの場合も、サブディスプレイは使用しないでください。なお、スマートフォン・タブレット等での発表はお控えください。
- 3) マイク、カメラ、画面共有が使用できるか確認してください。使用していないアプリケーションは完全に終了してください。
- 4) 発表順番になりましたら、カメラをオンにしてください。
- 5) 質疑の際、音声にてご回答をお願いします。
- 6) 進行については座長の指示に従ってください。

日程表

1日目

5月19日水

	1チャンネル	2チャンネル
8:00		
9:00	<p>8:50 ~ 9:00 開会式</p> <p>9:00 ~ 11:00</p> <p>NOSJ シンポジウム1 NOと疾患 座長：富山 博史 (東京医科大) 竹野 幸夫 (広島大) 演者：富山 博史 (東京医科大) 竹野 幸夫 (広島大) 天野 俊康 (長野赤十字病院) 松永 和人 (山口大)</p>	<p>9:20 ~ 10:00</p> <p>SFRRJ 学術奨励賞候補セッション 座長：長崎 幸夫 (筑波大)・加柴 美里 (東京工科大)</p>
10:00		<p>10:10 ~ 10:40</p> <p>SFRRJ 学術賞受賞講演 座長：松浦 達也 (鳥取大)・演者：福井 浩二 (芝浦工業大)</p>
11:00	<p>11:10 ~ 11:40</p> <p>SFRRJ 学会賞受賞講演 座長：内藤 裕二 (京都府立医科大) / 演者：藤井 順逸 (山形大)</p>	<p>10:50 ~ 11:40</p> <p>NOSJ YIA(TA)候補セッション 座長：筒井 正人 (琉球大) 野出 孝一 (佐賀大)</p>
12:00	<p>12:00 ~ 13:00</p> <p>スポンサードセミナー SGLT2阻害剤と夏眠様反応 座長：東 幸仁 (広島大) 演者：西山 成 (香川大) 共催：田辺三菱製薬株式会社 / 第一三共株式会社</p>	
13:00	<p>13:10 ~ 14:00</p> <p>日本酸化ストレス学会 代議員総会</p>	<p>13:10 ~ 14:00</p> <p>NOSJ 一般演題1 座長：足立 健 (防衛医大)</p>
14:00		<p>14:10 ~ 15:00</p> <p>SFRRJ 一般演題1 炎症・腫瘍と抗酸化I 座長：稲波 修 (北海道大)</p>
15:00	<p>15:10 ~ 16:10</p> <p>SFRRJ 特別講演 酸化ストレス応答の分子メカニズムと病態 座長：藤井 順逸 (山形大) 演者：山本 雅之 (東北大)</p>	
16:00	<p>16:20 ~ 18:50</p> <p>SFRRJ・NOSJ 合同シンポジウム 活性酸素とNO：化学反応から生体応答、そして応用 座長：下川 宏明 (国際医療福祉大) 赤池 孝章 (東北大) 演者：赤池 孝章 (東北大) 中川 秀彦 (名古屋市立大) 本橋 ほづみ (東北大) 西田 基宏 (九州大) 斎藤 芳郎 (東北大) 下川 宏明 (国際医療福祉大)</p>	<p>16:20 ~ 17:30</p> <p>SFRRJ 一般演題2 活性酸素種の産生と抗酸化 座長：南山 幸子 (京都府立大)</p>
17:00		<p>17:40 ~ 18:50</p> <p>SFRRJ 一般演題3 活性酸素種とシグナル伝達 座長：伊東 健 (弘前大)</p>
18:00		
19:00		

日程表

2日目 5月20日 木

	1チャンネル	2チャンネル	3チャンネル
8:00			
9:00	<p>8:30 ~ 10:00</p> <p>SFRRJ・日本微量元素学会 共催シンポジウム</p> <p>生体内金属動態の統合的研究 による疾患へのアプローチ</p> <p>座長：豊國 伸哉 (名古屋大)・小椋 康光 (千葉大) 演者：川原 正博 (武蔵野大)・古川 良明 (慶應義塾大) 清水 教一 (東邦大学)</p>	<p>8:30 ~ 9:30 モーニングセミナー</p> <p>機能性消化管障害と腸内環境、 プロバイオティクス</p> <p>座長：内藤 裕二 (京都府立医科大) 演者：鈴木 秀和 (東海大) 共催：ミヤリサン製薬株式会社</p>	<p>9:00 ~ 12:00</p> <p>第3回 国際活性硫黄研究会 活性硫黄分析の医療応用 (後援：日本NO学会)</p> <p>【講演】</p> <p>演者：市瀬 史 (ハーバード大) 末松 誠 (慶應義塾大) 赤池 孝章 (東北大) 遠山 敦彦 (島津製作所)</p> <p>【パネルディスカッション】</p> <p>硫黄代謝解析のグローバルスタンダード 確立に向けて</p> <p>ファシリテーター：岩瀬 壽 (バイオデイスカバリー) 特別ゲスト：馬場 健史 (九州大) パネリスト：赤池 孝章 (東北大) 足立 正之 (堀場製作所) 上田 輝久 (島津製作所) 末松 誠 (慶應義塾大)</p>
10:00	<p>10:10 ~ 12:40</p> <p>SFRRJ シンポジウム1</p> <p>フェルトーシスー脂質過酸化が もたらす細胞死</p> <p>座長：佐藤 英世 (新潟大) 今井 浩孝 (北里大) 演者：今井 浩孝 (北里大) 關 孝介 (理化学研究所) 山田 直也 (自治医科大) 山口 良文 (北海道大) 豊國 伸哉 (名古屋大)</p>	<p>9:40 ~ 11:10</p> <p>SFRRJ 若手の会によるシンポジウム</p> <p>医理工学協調の 次の酸化ストレス研究へ</p> <p>座長：安井 博宣 (北海道大)・永根 大幹 (麻布大) 演者：松井 裕史 (筑波大)・佐藤 恵美子 (東北大) 吉富 徹 (物質・材料研究機構) 黒川 宏美 (筑波大)・小川 幸大 (アプロース) 田村 磨聖 (大阪大)</p>	
11:00		<p>11:20 ~ 12:50</p> <p>NOSJ シンポジウム2</p> <p>NOとCOVID-19</p> <p>座長：西田 基宏 (九州大) 岸 拓弥 (国際医療福祉大) 演者：岸 拓弥 (国際医療福祉大) 小坂橋 紀通 (群馬大) 丸橋 達也 (広島大)</p>	
12:00			
13:00	<p>13:00 ~ 14:00</p> <p>NOSJ 特別講演</p> <p>BACHIによる鉄代謝と 上皮間葉転換のクロストーク</p> <p>座長：東 幸仁 (広島大) 演者：五十嵐 和彦 (東北大)</p>		
14:00	<p>14:10 ~ 16:40</p> <p>SFRRJ シンポジウム2</p> <p>酸化ストレス疾患病態解析に おける分析技術の新展開</p> <p>座長：内田 浩二 (東京大) 山田 健一 (九州大) 演者：上田 宏 (東京工業大) 林 世映 (東京大) 松岡 悠太 (九州大) 杉浦 悠毅 (慶應義塾大) 井上 飛鳥 (東北大)</p>	<p>14:10 ~ 15:40</p> <p>NOSJ 若手シンポジウム</p> <p>座長：丸橋 達也 (広島大) 演者：那須野 亮 (奈良先端科学技術大) 松澤 泰志 (横浜市立大) 田和 正志 (大阪医科薬科大) 神戸 茂雄 (東北大)</p>	<p>14:10 ~ 15:10</p> <p>NOSJ 一般演題2</p> <p>座長：青木 浩樹 (久留米大)</p>
15:00			<p>15:20 ~ 16:20</p> <p>SFRRJ 一般演題4</p> <p>炎症・腫瘍と抗酸化II</p> <p>座長：平山 暁 (筑波技術大)</p>
16:00			
17:00	<p>16:50 ~ 17:10</p> <p>表彰式・閉会式</p>		
18:00			
19:00			

プログラム

第1日目 5月19日(水)

1 チャンネル

開会式 8:50~9:00

日本NO学会 シンポジウム1 9:00~11:00

座長：とみやま ひろふみ 富山 博史 (東京医科大学循環器内科 教授)
たけの さちお 竹野 幸夫 (広島大学大学院 医系科学研究科耳鼻咽喉科学・頭頸部外科学 教授)

「NOと疾患」

Sn1-1 血流依存性上腕動脈拡張反応の臨床応用とその意義を FMD-J 研究から振り返る

とみやま ひろふみ
○富山 博史

東京医科大学循環器内科学講座・動脈硬化性血管障害先制医療講座

Sn1-2 鼻副鼻腔疾患からみた NO の多機能性

たけの さちお
○竹野 幸夫

広島大学大学院 医系科学研究科 耳鼻咽喉科学・頭頸部外科学

Sn1-3 NO と泌尿器科疾患

あまの としやす
○天野 俊康

長野赤十字病院 泌尿器科

Sn1-4 NO と喘息

まつなが かずと
○松永 和人

山口大学大学院医学系研究科呼吸器・感染症内科学講座

日本酸化ストレス学会 学会賞受賞講演 11:10~11:40

座長：ないとう ゆうじ 内藤 裕二 (京都府立医科大学大学院医学研究科 生体免疫栄養学講座 (寄附講座) 教授)

遺伝子改変によって明らかになる抗酸化遺伝子の生体内機能

ふじい じゅんいち
○藤井 順逸 山形大学大学院医学系研究科生化学分子生物学

スポンサーセミナー 12:00～13:00

座長：東 幸仁^{ひがし ゆきひと} (広島大学原爆放射線医科学研究所 教授)

SGLT2阻害剤と夏眠様反応

○西山 成^{にしやま あきら} 香川大学医学部薬理学 教授

共催：田辺三菱製薬株式会社／第一三共株式会社

日本酸化ストレス学会 代議員総会 13:10～14:00

日本NO学会 評議員会・総会 14:10～15:00

日本酸化ストレス学会 特別講演 15:10～16:10

座長：藤井 順逸^{ふじい じゆんいち} (山形大学大学院医学系研究科先進的医科学専攻生化学・分子生物学 教授)

酸化ストレス応答の分子メカニズムと病態

○山本 雅之^{やまもと まさゆき} 東北大学 東北メディカル・メガバンク機構 機構長

日本酸化ストレス学会 日本NO学会 合同シンポジウム 16:20～18:50

座長：下川 宏明^{しもかわ ひろあき} (国際医療福祉大学大学院 副大学院長)
赤池 孝章^{あかいけ たかあき} (東北大学大学院医学系研究科 環境医学分野 教授)

「活性酸素とNO：化学反応から生体応答、そして応用」

JS-1 超硫黄生物学：エネルギー代謝とレドックスシグナル

○赤池 孝章^{あかいけ たかあき}
東北大学大学院医学系研究科

JS-2 分子内電子移動反応に基づくNO放出剤の開発と生物応用への展開

○中川 秀彦、家田 直弥^{なかがわ ひでひこ}
名古屋市立大学 大学院薬学研究科

JS-3 ミトコンドリア機能と共役する超硫黄代謝

○本橋 ほづみ^{もとはし}
東北大学加齢医学研究所 遺伝子発現制御分野

JS-4 超硫黄分子による心筋のストレス抵抗性制御

○西田 基宏^{にしだ もとひろ}^{1,2)}
1)九州大学 大学院薬学研究院、2)自然科学研究機構生理学研究所 (生命創成探究センター)

JS-5 セレノプロテインPの抗酸化機能と疾患—その発現と細胞内抗酸化システムの変化

さいとう よしろう
○斎藤 芳郎

東北大学 大学院 薬学研究科

JS-6 内皮由来弛緩因子 (NO, EDHF) に関する新知見

しもかわ ひろあき
○下川 宏明

国際医療福祉大学 / 東北大学

2 チャンネル

日本酸化ストレス学会 学術奨励賞候補セッション 9:20~10:00

座長：長崎 幸夫 (筑波大学数理物質系 教授)
かしば みさと
加柴 美里 (東京工科大学教養学環・応用生物学部 教授)

YIAs-1 アスコルビン酸によるスーパーオキシド消去は SOD1欠損マウスの生存に必須である

○本間 拓二郎¹⁾、武田 裕司²⁾、赤塚 慎也³⁾、斉藤 真一²⁾、浅尾 裕信²⁾、豊國 伸哉³⁾、藤井 順逸¹⁾

1) 山形大学大学院医学系研究科 生化学分子生物学、2) 山形大学大学院医学系研究科 免疫学、
3) 名古屋大学大学院医学系研究科 生体反応病理学

YIAs-2 p62-Keap1-Nrf2 系を標的とした抗がん剤感受性増強剤の創製

○安田 大輔¹⁾、吉田 逸平¹⁾、高橋 恭子¹⁾、熊谷 直哉¹⁾、増野 匡彦¹⁾、今村 理世²⁾、小島 宏建²⁾、岡部 隆義²⁾、一村 義信³⁾、小松 雅明³⁾、山本 雅之⁴⁾、長野 哲雄²⁾、大江 知之¹⁾

1) 慶應義塾大学 薬学部、2) 東京大学創薬機構、3) 順天堂大学大学院 医学研究科、
4) 東北大学大学院 医学系研究科

日本酸化ストレス学会 学術賞受賞者講演 10:10~10:40

座長：まつうら たつや
松浦 達也 (鳥取大学医学部医学科生化学分野 教授)

酸化ストレスによる神経突起変性のメカニズムの解明

○ふくい こうじ
福井 浩二 芝浦工業大学システム理工学部生命科学科 教授

日本NO学会 YIA (TA) 候補セッション 10:50~11:40

座長：つつい まさと
筒井 正人 (琉球大学大学院医学研究科薬理学 教授)
の で こういち
野出 孝一 (佐賀大学医学部循環器内科 教授)

YIAn-1 システイン修飾を介した GPCR のタンパク質品質管理機構の解明

○にしやま かずひろ
西山 和宏¹⁾、西村 明幸^{1,2)}、柴田 貴広³⁾、内田 浩二⁴⁾、西田 基宏^{1,2)}

1) 九州大学大学院薬学研究院 生理学、
2) 自然科学研究機構生命創成探究センター (生理学研究所) 心循環ダイナミズム創発研究グループ、
3) 名古屋大学大学院生命農学研究科応用生命科学専攻 食品機能化学研究室、
4) 東京大学大学院 農学生命科学研究科 応用生命化学専攻 食糧化学研究室

YIAn-2 SGLT2阻害薬による内皮 NOS 機能異常改善を介した腎保護効果の検証

○こんどう めぐみ
近藤 恵、城所 研吾、角谷 裕之、和田 佳久、長洲 一、佐々木 環、柏原 直樹
川崎医科大学 腎臓・高血圧内科学

YIAn-3 空腹時血糖値95-99 mg/dL は血管内皮機能障害のリスクである

- 山路 貴之¹⁾、原田 崇弘¹⁾、橋本 悠¹⁾、梶川 正人²⁾、Farina Yusoff³⁾、岸本 真治³⁾、丸橋 達也³⁾、中島 歩⁴⁾、中野 由紀子¹⁾、東 幸仁^{2,3)}

1) 広島大学大学院医系科学研究科循環器内科学、2) 広島大学病院未来医療センター、
3) 広島大学原爆放射線医科学研究所ゲノム障害医学研究センターゲノム障害病理研究分野、
4) 広島大学大学院医系科学研究科幹細胞応用医科学

一般演題 (口演) 1 13:10~14:00

座長：足立 健 (防衛医科大学校循環器内科 教授)

「一般演題1」(NOSJ)

On1-1 男性におけるヘマトクリットと血管機能・血管構造との関係

- 岸本 真治¹⁾、橋本 悠²⁾、溝渕 亜矢¹⁾、韓 一鳴¹⁾、山路 貴之²⁾、原田 崇弘²⁾、Farina Yusoff¹⁾、梶川 正人³⁾、丸橋 達也¹⁾、中野 由紀子²⁾、東 幸仁^{1,3)}

1) 広島大学原爆放射線医科学研究所 ゲノム障害医学研究センター、2) 広島大学 循環器内科、
3) 広島大学病院 未来医療センター

On1-2 高齢者における血管機能の検討

- 丸橋 達也¹⁾、梶川 正人²⁾、岸本 真治¹⁾、高永甲 有司³⁾、山路 貴之³⁾、原田 崇弘³⁾、橋本 悠³⁾、Farina Yusoff¹⁾、中野 由紀子³⁾、東 幸仁^{1,2)}

1) 広島大学原爆放射線医科学研究所ゲノム障害病理、2) 広島大学病院未来医療センター、
3) 広島大学大学院医系科学研究科循環器内科

On1-3 骨折リスクと血管機能との関係

- 梶川 正人¹⁾、橋本 悠²⁾、山路 貴之²⁾、原田 崇弘²⁾、高永甲 有司²⁾、岸本 真治³⁾、丸橋 達也³⁾、Farina Mohamad Yusoff³⁾、韓 一鳴³⁾、中島 歩⁴⁾、東 幸仁^{1,3)}

1) 広島大学病院 未来医療センター、2) 広島大学大学院医歯薬保健学研究科 循環器内科学、
3) 広島大学原爆放射線医科学研究所 ゲノム障害医学研究センター 再生医科学部門、
4) 広島大学大学院医歯薬保健学研究科 幹細胞応用医科学 共同研究講座

On1-4 右心不全モデル動物に対する低出力パルス波超音波治療の有効性と安全性に関する基礎的検討— eNOS の重要性—

- 中田 貴史¹⁾、進藤 智彦¹⁾、一條 貞満¹⁾、門間 雄斗²⁾、金井 浩³⁾、安田 聡¹⁾、下川 宏明^{1,2)}

1) 東北大学大学院 医学系研究科 循環器内科学分野、2) 国際医療福祉大学、3) 東北大学大学院医工学研究科

On1-5 細菌のシステイン合成酵素を標的とした新規抗菌剤の開発

- 澤 智裕¹⁾、小野 勝彦¹⁾、張 田力¹⁾、志波 智生²⁾、津々木 博康¹⁾、花岡 健二郎³⁾、赤池 孝章⁴⁾、新留 琢郎⁵⁾

1) 熊本大学大学院生命科学研究部微生物学講座、
2) 京都工芸繊維大学大学院工芸科学研究科バイオテクノロジー専攻、
3) 東京大学大学院薬学系研究科薬品代謝化学教室、4) 東北大学大学院医学系研究科環境医学分野、
5) 熊本大学大学院自然科学研究科物質生命科学講座

一般演題 (口演) 1 14:10~15:00

座長：稲波 修 (北海道大学大学院獣医学研究院 応用獣医科学講座 放射線学教室 教授)

「炎症・腫瘍と抗酸化 I」(SFRRJ)

Os1-1 大腸ムチンの糖鎖構造組成に及ぼす転写抑制因子 Bach1の影響

○米澤 明莉¹⁾、水島 かつら²⁾、平井 泰子²⁾、館野 浩章³⁾、武藤 哲彦⁴⁾、五十嵐 和彦⁴⁾、高木 智久²⁾、内藤 裕二²⁾、東村 泰希^{1,2)}

1) 石川県立大学大学院 生物資源環境学研究所 食品科学専攻、2) 京都府立医科大学 大学院医学研究所、3) 産業技術総合研究所 細胞分子工学研究部門、4) 東北大学 大学院医学系研究科

Os1-2 スルフォラファンによるセレノプロテイン P 抑制機構

○叶 心瑩、外山 喬士、堤 良平、斎藤 芳郎

東北大学大学院薬学研究科代謝制御薬学分野

Os1-3 炎症性腸疾患におけるグルコシルセラミドの機能解析

○小室 茉莉子¹⁾、永根 大幹¹⁾、丹羽 智瑛¹⁾、宮本 貴祥¹⁾、遠藤 力斗²⁾、中村 孝司²⁾、原島 秀吉²⁾、相原 尚之³⁾、上家 潤一³⁾、山下 匡¹⁾

1) 麻布大学 獣医学部 生化学研究室、2) 北海道大学 大学院薬学研究院 薬剤分子設計学研究室、3) 麻布大学 獣医学部 病理学研究室

Os1-4 ポリヒドロキシ酪酸の炎症性腸疾患に対する予防作用の検討

○鈴木 利美奈¹⁾、永根 大幹¹⁾、鈴木 武人²⁾、相原 尚之³⁾、上家 潤一³⁾、佐藤 拓巳⁴⁾、山下 匡¹⁾

1) 麻布大学 獣医学部 獣医学科、2) 麻布大学 獣医学部 栄養学研究室、3) 麻布大学 獣医学部 病理学研究室、4) 東京工科大学 応用生物学部 アンチエイジングフード研究室

Os1-5 酸素ナノバブル水の抗腫瘍作用に関する基礎的研究

○永根 大幹¹⁾、丹羽 智瑛¹⁾、内山 淳平²⁾、稲波 修³⁾、山下 匡¹⁾

1) 麻布大学 獣医学部 生化学研究室、2) 麻布大学 獣医学部 感染免疫学研究室、3) 北海道大学 大学院獣医学研究院 応用獣医科学講座 放射線学教室

一般演題 (口演) 2 16:20~17:30

座長：南山 幸子 (京都府立大学大学院 生命環境科学研究科 教授)

「活性酸素種の産生と抗酸化」(SFRRJ)

Os2-1 質量分析装置を用いた非侵襲的な生体 AGEs 測定法の検討

○田中 誠太郎、勝田 奈那、富永 悠幹、伴 郁穂、加藤 紗優里、須川 日加里、永井 美芽、永井 竜児

東海大学大学院農学研究科

Os2-2 肝細胞癌におけるフェロトーシスと酸化ストレス防御の検討

○伊勢田 憲史¹⁾、伊藤 心二¹⁾、富山 貴央¹⁾、森永 哲成¹⁾、島垣 智成¹⁾、栗原 健¹⁾、王 歆林¹⁾、長尾 吉泰¹⁾、戸島 剛男¹⁾、井口 友宏²⁾、原田 昇¹⁾、吉住 朋晴¹⁾、森 正樹¹⁾

1) 九州大学大学院 消化器・総合外科、2) 福岡県済生会福岡総合病院

Os2-3 ミトコンドリア DNA 量低下株のミトコンドリア制御機構の解析

- ^{おかもと みずほ}岡本 瑞穂、須賀 祐輔、蛭田 紗生、中村 朱里、飯塚 裕貴、藤沢 章雄、山本 順寛、加柴 美里
東京工科大学 応用生物学部

Os2-4 PeT 駆動型光制御 NO ドナーにおける光吸収部位の構造活性相関研究

- ^{きたむら さえ}北村 紗枝¹⁾、家田 直弥²⁾、川口 充康²⁾、中川 秀彦²⁾
1) 名古屋市立大学 薬学部 薬学科、2) 名古屋市立大学 大学院薬学研究科

Os2-5 紅藻由来オリゴ糖の寿命延伸効果に関する研究

- ^{でさか なつみ}出坂 夏美¹⁾、西川 仁美¹⁾、水島 かつら²⁾、高木 智久²⁾、内藤 裕二²⁾、東村 泰希^{1,2)}
1) 石川県立大学大学院 生物資源環境学研究所 食品科学専攻、2) 京都府立医科大学 大学院医学研究所

Os2-6 インターロイキン-1 β によって誘導されるモノカルボン酸トランスポーター-1を介した軟骨細胞の細胞死は酸素分圧に依存する

- ^{たなか もとひろ}田中 元博^{1,2)}、宮本 洋一¹⁾、吉村 健太郎¹⁾、笹 清人¹⁾、山田 篤¹⁾、池崎 かおり^{1,2)}、代田 達夫²⁾、上條 竜太郎¹⁾
1) 昭和大学 口腔生化学講座、2) 昭和大学 顎顔面口腔外科学講座

Os2-7 大豆イソフラボンは5-リポキシゲナーゼの活性化を介してインフルエンザウイルスの増殖を抑制する

- ^{しちり もとただ}七里 元督¹⁾、堀尾 侑加^{1,2)}、伊勢川 裕二²⁾
1) 国立研究開発法人 産業技術総合研究所 バイオメディカル研究部門、
2) 武庫川女子大学 生活環境学研究所食物栄養学専攻 病原微生物学研究室

一般演題 (口演) 3 17:40 ~ 18:50

座長: ^{いとう けん}伊東 健 (弘前大学大学院医学研究科 高度先進医学研究センター分子生体防御学講座 教授)

「活性酸素種とシグナル伝達」(SFRRJ)

Os3-1 ニトロキッドプローブを用いた脂質ラジカル付加体精製法の開発

- ^{さいとう こうた}齋藤 耕太¹⁾、松岡 悠太^{1,2)}、中尾 周平^{2,3)}、大金 賢治^{2,3)}、閻闖 孝介^{2,3)}、袖岡 幹子^{2,3)}、山田 健一^{1,2)}
1) 九州大学 大学院薬学府、2) AMED-CREST、3) 理化学研究所

Os3-2 長期間コエンザイム Q10低下細胞モデルのミトコンドリア呼吸鎖複合体の解析

- ^{すがわら きょうすけ}菅原 響介、竹内 光、田中 月佳、中村 朱里、岡本 瑞穂、田中 裕人、山本 順寛、藤沢 章雄、加柴 美里
東京工科大学 応用生物学部

Os3-3 ヒト肺腺がん由来 A549細胞においてグルタミノリシス阻害は放射線誘発性の細胞老化を亢進する

- ^{ふじもと まさき}藤本 政毅、東山 りつ子、安井 博宣、山下 晃矢、稲波 修
北海道大学 獣医学院 応用獣医科学講座 放射線学教室

Os3-4 Sirtuin 脱アシル化阻害剤のスクリーニングに適用可能なケミカルプローブ群の開発

○中嶋 雄哉^{なかじま ゆうや}、川口 充康、家田 直弥、中川 秀彦

名古屋市立大学大学院薬学研究科

Os3-5 CNDP2はグルタチオン由来の Cys-Gly を分解することで Cys の再利用を促進しフェロトキシスからの防御に働く

○小林 翔^{こばやし しょう}¹⁾、本間 拓二郎¹⁾、奥村 宣明²⁾、韓 佳³⁾、長岡 敬太⁴⁾、佐藤 英世⁵⁾、
今野 博行⁴⁾、山田 壮亮³⁾、高尾 敏文⁶⁾、藤井 順逸¹⁾

1) 山形大学大学院医学系研究科 生化学・分子生物学、2) 大阪大学 蛋白質研究所 生体分子解析、
3) 金沢医科大学 医学部 臨床病理学、4) 山形大学大学院理工学研究科 バイオ化学工学専攻、
5) 新潟大学大学院 保健学研究科検査技術科学分野 生化学・分子生物学、
6) 大阪大学 蛋白質研究所 機能・発現プロテオミクス

Os3-6 Keap1 と Nrf2の進化的に保存された関係

○小林 麻己人^{こばやし まこと}、Nguyen Vu Thanh、玉置 隼也、辺 麗せん

筑波大学 医学医療系

Os3-7 腸内細菌叢に含まれる潜在的病原細菌を制御する腸管粘膜バリア機構

○津川 仁^{つがわ ひとし}¹⁾、鈴木 秀和²⁾

1) 慶應義塾大学医学部 医化学教室、2) 東海大学医学部医学科 内科学系消化器内科学

第2日目 5月20日(木)

1 チャンネル

日本酸化ストレス学会 日本微量元素学会共催シンポジウム 8:30～10:00

座長：豊國 伸哉 (名古屋大学大学医学系研究科生体反応病理学 教授)
小椋 康光 (千葉大学大学院薬学研究院 教授)

「生体内金属動態の統合的研究による疾患へのアプローチ」

神経疾患発症における金属の影響：金属-金属および金属-タンパク質相互作用による神経細胞死

かわはら まさひろ
○川原 正博

武蔵野大学 薬学部、生命分析化学研究室

酸化ストレスに伴う金属タンパク質のミスフォールディングと神経変性疾患

ふるかわ よしあき
○古川 良明

慶應義塾大学理工学部

先天性銅代謝異常症における銅輸送障害および臨床症状の発現機構

しみず のりかず
○清水 教一

東邦大学 医学部 小児科学講座 (大橋)

日本酸化ストレス学会 シンポジウム1 10:10～12:40

座長：佐藤 英世 (新潟大学医学部・保健学科 教授)
今井 浩孝 (北里大学薬学部衛生化学 教授)

「フェロトーシス-脂質過酸化がもたらす細胞死」

Ss1-1 脂質酸化依存的細胞死フェロトーシスとリポキシトーシス

いまい ひろたか
○今井 浩孝

北里大学薬学部衛生化学

Ss1-2 酸化ストレス誘導性ネクローシスを制御する化合物の開発：フェロトーシスとの関連性

とと こうすけ
○闕 孝介

理化学研究所 開拓研究本部

Ss1-3 肝疾患におけるフェロトーシスの惹起機構および役割

やまだ なおや
○山田 直也^{1,2)}、唐澤 直義¹⁾、高橋 将文¹⁾

1) 自治医科大学 分子病態治療研究センター 炎症・免疫研究部、2) 自治医科大学 外科学講座 消化器一般移植外科

Ss1-4 冬眠動物が示す低温誘導性フェロプトーシス様細胞死への耐性

やまぐち よしふみ
○山口 良文

北海道大学 低温科学研究所

Ss1-5 フェロトーシス抵抗性と発がん

とよくに しんや
○豊國 伸哉

名古屋大学 医学系研究科 生体反応病理学

日本NO学会 特別講演 13:00～14:00

座長：東 幸仁 (広島大学原爆放射線医学研究所 教授)

BACH1による鉄代謝と上皮間葉転換のクロストーク

い がら し かずひこ
○五十嵐 和彦 東北大学大学院医学系研究科 生物化学分野

日本酸化ストレス学会 シンポジウム2 14:10～16:40

座長：内田 浩二 (東京大学大学院農学生命科学研究科 応用生命化学専攻 教授)
山田 健一 (九州大学大学院薬学研究院 教授)

「酸化ストレス疾患病態解析における分析技術の新展開」

Ss2-1 ゲノム編集法による酸化脂質類の非競合的免疫測定系の構築

うえだ ひろし
○上田 宏¹⁾、有坂 亮汰²⁾、朴 俊泰²⁾、董 金華^{1,3)}、柴田 貴広⁴⁾、北口 哲也¹⁾、内田 浩二⁵⁾

1) 東京工業大学 科学技術創成研究院 化学生命科学研究科、2) 東京工業大学 生命理工学院、
3) Weifang Medical University、4) 名古屋大学大学院 生命農学研究科 応用生命科学専攻、
5) 東京大学大学院 農学生命科学研究科 応用生命化学専攻

Ss2-2 酸化ストレス疾患病態における自然抗体の産生

りむ せいよん
○林 世映、板倉 正典、内田 浩二

東京大学大学院 農学生命科学研究科 応用生命化学専攻

Ss2-3 酸化ホスファチジルコリンの包括的解析および可視化技術の開発

まつおか ゆうた
○松岡 悠太^{1,2)}、山田 健一^{1,2)}

1) 九州大学大学院薬学研究院、2) AMED CREST

Ss2-4 臓器内で局所産生 / 作用する低分子生理活性因子の可視化

すぎうら ゆうき
○杉浦 悠毅

慶應義塾大学医学部医化学教室

Ss2-5 酸化ストレス代謝物の標的膜受容体とその活性化検出

いのうえ あすか
○井上 飛鳥

東北大学 大学院 薬学研究科

表彰式・閉会式 16:50～17:10

2 チャンネル

モーニングセミナー 8:30~9:30

座長：内藤 裕二ないとう ゆうじ (京都府立医科大学大学院医学研究科 生体免疫栄養学講座 (寄附講座) 教授)

機能性消化管障害と腸内環境、プロバイオティクス

○鈴木 秀和すずき ひでかず 東海大学医学部医学科 内科学系消化器内科学 領域主任教授

共催：ミヤリサン製薬株式会社

日本酸化ストレス学会 シンポジウム3 9:40~11:10

座長：安井 博宣やすい ひろのぶ (北海道大学大学院獣医学研究院放射線学教室 准教授)
永根 大幹ながね まさき (麻布大学獣医学部獣医学科 講師)

日本酸化ストレス学会若手の会によるシンポジウム 「医理工学協調の次の酸化ストレス研究へ」

Ss3-1 胃がんは光る

○松井 裕史まつい ひろふみ

筑波大学医学医療系消化器内科域

Ss3-2 赤潮プランクトンから始まり黒ニンニクを経てヒト疾患病態解析、疾患予防・治療薬の探索に至るまで

○佐藤 恵美子さとう えみこ^{1,2)}

1) 東北大学大学院薬学研究科 臨床薬学分野、2) 東北大学大学院医学系研究科 腎・高血圧・内分泌学分野

Ss3-3 異分野融合の面白さ：材料研究×酸化ストレス研究

○吉富 徹よしとみ とおる

国立研究開発法人 物質・材料研究機構

Ss3-4 多岐分野にわたる酸化ストレスに関する研究

○黒川 宏美くろかわ ひろみ

筑波大学 藻類バイオマス・エネルギーシステム開発研究センター

Ss3-5 紫外線対策への酸化セリウムの可能性

○小川 幸大おがわ ゆきひろ

株式会社アブローズ

Ss3-6 分野横断型のがん研究

○田村 磨聖たむら まさと

大阪大学核物理研究センター

にしだ もとひろ
座長：西田 基宏 (九州大学大学院薬学研究院 教授)
きし たくや
岸 拓弥 (国際医療福祉大学大学院医学系研究科循環器内科 教授)

「NOとCOVID-19」

Sn2-1 NOはCOVID-19の治療手段になりうるのか？

きし たくや
○岸 拓弥

国際医療福祉大学大学院医学研究科循環器内科

Sn2-2 COVID-19と血栓

こいたばし のりみち
○小板橋 紀通

群馬大学医学部附属病院 循環器内科

Sn2-3 血管内皮機能とCOVID-19

まるはし たつや
○丸橋 達也、東 幸仁

広島大学原爆放射線医科学研究所ゲノム障害病理

まるはし たつや
座長：丸橋 達也 (広島大学原爆放射線医科学研究所 ゲノム障害医学研究センターゲノム障害病理研究分野 准教授)

「日本NO学会若手シンポジウム」

Sn3-1 酵母 *Saccharomyces cerevisiae* における一酸化窒素依存的な生命現象とその分子機構

なす の りょう
○那須野 亮

奈良先端科学技術大学院大学 先端科学技術研究科 バイオサイエンス領域

Sn3-2 血管内皮機能検査を用いた心血管リスク評価

まつざわ やすし
○松澤 泰志

横浜市立大学附属市民総合医療センター 心臓血管センター

Sn3-3 動脈硬化血管における可溶性グアニル酸シクラーゼの酸化還元状態

たわ まさし
○田和 正志

大阪医科薬科大学 薬学部 病態分子薬理学研究室

Sn3-4 冠微小血管機能障害の臨床的重要性

こうど しげお
○神戸 茂雄¹⁾、須田 彬¹⁾、大浦 翔子¹⁾、進藤 智彦¹⁾、西宮 健介¹⁾、菊地 翼¹⁾、白戸 崇¹⁾、
高橋 潤¹⁾、下川 宏明^{1,2)}、安田 聡¹⁾

1) 東北大学 循環器内科学、2) 国際医療福祉大学

第3回 国際活性硫黄研究会 9:00~12:00

「活性硫黄分析の医療応用」

講演

演者：市瀬 史 ハーバード大学
末松 誠 慶應義塾大学
赤池 孝章 東北大学
遠山 敦彦 株式会社島津製作所

パネルディスカッション

「硫黄代謝解析のグローバルスタンダード確立に向けて」

ファシリテーター：岩瀬 壽 バイオディスカバリー株式会社
特別ゲスト：馬場 健史 九州大学
パネリスト：赤池 孝章 東北大学
足立 正之 株式会社堀場製作所
上田 輝久 株式会社島津製作所
末松 誠 慶應義塾大学

後援：日本 NO 学会

一般演題（口演）2 14:10~15:10

座長：青木 浩樹^{あおき ひろき} (久留米大学循環器病研究所 教授)

「一般演題2」(NOSJ)

On2-1 酵母 *Saccharomyces cerevisiae* における一酸化窒素応答性転写因子 Fzf1 の活性化機構の解析

○吉川 雄樹^{よしかわ ゆうき}、那須野 亮、吉岡 奈津子、高木 博史
奈良先端大 先端科学技術研究科 バイオサイエンス領域

On2-2 β ラクタム剤とシステインパースルフィド反応による新規 β -ラクタムカルボチオ酸体の同定

○小野 勝彦^{おの かつひこ}¹⁾、津々木 博康¹⁾、張 田力¹⁾、赤池 孝章²⁾、澤 智裕¹⁾
1) 熊本大学大学院 生命科学研究部 微生物学講座、2) 東北大学大学院 医学系研究科 環境医学分野

On2-3 ラット胸部大動脈に対するインドキシル硫酸急性暴露の影響

○中川 恵輔^{なかがわ けいすけ}、糸谷 茉友子、竹本 奈央、松浦 由佳、田和 正志、松村 靖夫、大喜多 守
大阪医科薬科大学 薬学部 病態分子薬理学研究室

On2-4 心不全モデル Dahl 食塩感受性ラットにおける新規の非ステロイド型 MRB エサキセレノンの効果の検討

○西山 成^{にしやま あきら}¹⁾、澤野 達哉²⁾、今村 武史²⁾、ラフマン アサダ¹⁾
1) 香川大学医学部薬理学、2) 鳥取大学医学部薬理学

On2-5 グルタチオン流出：NLRP3インフラマソム活性化の新規トリガー

○張 田力¹⁾、津々木 博康¹⁾、小野 勝彦¹⁾、赤池 孝章²⁾、澤 智裕¹⁾

1) 熊本大学 大学院 生命科学研究部 微生物学講座、2) 東北大学 大学院 医学系研究科 環境医学分野

On2-6 腸管出血性大腸菌毒素 subtilase cytotoxin に対する活性窒素種の阻害作用

○津々木 博康¹⁾、張 田力¹⁾、八尋 錦之助²⁾、小野 勝彦¹⁾、赤池 孝章³⁾、澤 智裕¹⁾

1) 熊本大学大学院 生命科学研究部 微生物学講座、2) 千葉大学大学院 医学研究院 病原細菌制御学、
3) 東北大学大学院 医学系研究科 環境医学分野

一般演題 (口演) 4 15:20~16:20

座長：平山 暁^{ひらやま あき} (筑波技術大学東西医学統合医療センター 内科)

「炎症・腫瘍と抗酸化Ⅱ」(SFRRJ)

Os4-1 エイジングにおける多種ラジカル消去活性変化

○平山 暁^{ひらやま あき}¹⁾、長野 由美子¹⁾、青柳 一正¹⁾、大和田 滋²⁾、松崎 秀夫³⁾

1) 筑波技術大学保健科学部附属東西医学統合医療センター、2) あさおクリニック、
3) 福井大学子どものこころの発達研究センター

Os4-2 腫瘍内 ROS 消去はがん放射線治療効果を増強する

○長崎 幸夫^{ながさき ゆきお}¹⁾、キム アラム¹⁾、米元 千秋¹⁾、シャスニ バビータ¹⁾、フェリシアーノ チト²⁾

1) 筑波大学数理物質系、2) フィリピン原子力研究所

Os4-3 レドックスナノ粒子による新たな神経保護療法の実用化

○丸島 愛樹^{まるしま あいき}¹⁾、長崎 幸夫²⁾、Mujagic Arnela¹⁾、細尾 久幸¹⁾、平山 暁³⁾、松井 裕史¹⁾、
秋本 大輔¹⁾、渡邊 真哉¹⁾、石川 栄一¹⁾、松丸 祐司¹⁾

1) 筑波大学 医学医療系、2) 筑波大学 数理物質系、3) 筑波技術大学 東西統合医療センター

Os4-4 大腸癌組織における腫瘍細胞核内 Heme Oxygenase-1 発現と臨床的特徴

○高木 智久^{たかぎ ともひさ}、内藤 裕二、菅谷 武史、高山 峻、福居 顕文、堅田 和弘、鎌田 和浩、
内山 和彦、平井 泰子、水島 かつら、石川 剛、伊藤 義人

京都府立医科大学 消化器内科

Os4-5 開放隅角緑内障における全身と前房水中の酸化ストレスマーカーの関連

○谷戸 正樹^{たにと まさき}、高柳 佑士、高井 保幸、海津 幸子

島根大学医学部眼科学講座

Os4-6 腎障害で蓄積するインドキシル硫酸は酸化ストレスを誘導し神経細胞障害の一因となる

○渡辺 真由^{わたなべ まゆ}¹⁾、佐藤 恵美子^{1,2)}、三島 英換²⁾、阿部 高明²⁾、高橋 信行^{1,2)}

1) 東北大学大学院薬学研究科 臨床薬学分野、2) 東北大学大学院医学系研究科 腎・高血圧・内分泌学分野

ポスター発表

一般演題（ポスター）セッション1

「NOと活性酸素種、ほか」

P1-01 ポリスルフィド化によるシスタチオン γ -リアーゼの自己活性制御

あらかししょうま
○荒木 笙馬、長谷見 文、土屋 幸弘、渡邊 泰男
昭和薬科大学 薬理学研究室

P1-02 Enhanced capability of bacteria killing by polysulfide donor in immune cells

○アジズール ラハマン¹⁾、張 田力¹⁾、津々木 博康¹⁾、小野 勝彦¹⁾、宮野 佳²⁾、山内 明²⁾、
赤池 孝章³⁾、澤 智裕¹⁾
1) 熊本大学 大学院 医学教育部 微生物学講座、2) 川崎医科大学 生化学教室、
3) 東北大学 大学院 医学系研究科 環境医学分野

P1-03 活性イオウ分子による神経型 NO 合成酵素のアンカップリング反応制御

つちや ゆきひろ
○土屋 幸弘、岸 康二郎、荒木 笙馬、渡邊 泰男
昭和薬科大学 薬学部 薬理学研究室

P1-04 アルコールデヒドロゲナーゼ5 (ADH5) のニトロソグルタチオン還元酵素 (GSNOR) 反応の選択的欠損マウスの開発

まつなが てつろう
○松永 哲郎¹⁾、笠松 真吾²⁾、西村 明³⁾、井田 智章¹⁾、守田 匡伸¹⁾、居原 秀²⁾、下田 翔⁴⁾、
西田 基宏⁴⁾、本橋 ほづみ⁵⁾、赤池 孝章¹⁾
1) 東北大学 大学院医学系研究科 環境医学分野、2) 大阪府立大学 大学院理学系研究科 生物科学専攻、
3) 奈良先端科学技術大学院大学 先端科学技術研究科 バイオサイエンス領域、
4) 九州大学 大学院薬学研究院生理学分野、5) 東北大学 加齢医学研究所 遺伝子発現制御分野

P1-05 新型コロナウイルス感染症予防における亜硝酸依存性 NO 発生反応の意義

やまさき ひでお
○山崎 秀雄
琉球大学 理学部 海洋自然科学科

P1-06 システインパースルフィド合成酵素の酵素反応機構とその機能解析

いだ ともあき
○井田 智章¹⁾、守田 匡伸¹⁾、松永 哲郎¹⁾、Jung Minkyung¹⁾、高田 剛¹⁾、本橋 ほづみ²⁾、
赤池 孝章¹⁾
1) 東北大学大学院医学系研究科環境医学分野、2) 東北大学加齢医学研究所遺伝子発現制御分野

一般演題（ポスター）セッション2

「活性分子種、ほか」

P2-01 尋常性白斑患者の皮膚組織中で発生する活性酸素種

おおとう
○大藤 つぶら¹⁾、飯田 未歩¹⁾、山本 順寛¹⁾、藤沢 章雄¹⁾、芝田 孝一²⁾、種村 篤³⁾、
片山 一朗³⁾
1) 東京工科大学 応用生物学部、2) しばた皮フ科クリニック、3) 大阪大学 医学部

- P2-02** 老化促進モデルマウス SAMP8血漿の活性酸素・フリーラジカル消去活性の解析
たかぎ はるな
 ○高木 悠名¹⁾、市川 寛¹⁾、牧野 那奈¹⁾、南山 幸子²⁾
 1) 同志社大学 大学院生命医科学研究科、2) 京都府立大学 大学院生命環境科学研究科
- P2-03** H₂O₂応答性タンパク質修飾剤による酸化環境プロテオームのイメージングとプロファイリング
じゅう はお
 ○朱 浩¹⁾、田村 朋則^{1,2)}、浜地 格^{1,2)}
 1) 京都大学大学院工学研究科 合成・生物化学専攻、
 2) ERATO, Japan Science and Technology Agency (JST), Tokyo
- P2-04** 尿酸およびトリプトファンの酸化生成物を用いた炎症時に発生する活性酸素種の同定
まつばら あや
 ○松原 彩¹⁾、丹野 春樹¹⁾、永瀬 翠¹⁾、山本 順寛¹⁾、藤沢 章雄¹⁾、山口 順子²⁾、櫻井 淳²⁾、木下 浩作²⁾
 1) 東京工科大学 応用生物学部、2) 日本大学 医学部
- P2-05** スピンプローブ ACP を用いた in vivo ラット肝虚血再灌流モデルにおける酸化ストレス状態の評価
やました あつし
 ○山下 淳¹⁾、富樫 整²⁾、内田 徹郎¹⁾、黒田 吉則¹⁾、中井 信吾¹⁾、芳賀 和幸³⁾
 1) 山形大学医学部 外科学第二講座、2) 山形大学保健管理センター、3) 山形大学医学部附属病院 放射線部
- P2-06** 皮膚構成物質の励起状態に関する研究
ただ みか
 ○多田 美香^{1,2)}、小倉 真由子³⁾、佐藤 直⁴⁾、奥山 大智⁴⁾、小林 正樹^{2,3)}
 1) 東北工業大学 工学部 環境応用化学科、2) 東北工業大学 生体医工学研究所、
 3) 東北工業大学 工学部 電気電子工学科、4) 東北工業大学 工学部 環境エネルギー学科
- P2-07** マクロファージへの抗炎症性毒素の送達キャリアの設計
はらだ あやか
 ○原田 彩花¹⁾、津々木 博康²⁾、張 田力²⁾、Lee Ruda³⁾、八尋 錦之助⁴⁾、澤 智裕²⁾、新留 琢郎¹⁾
 1) 熊本大学大学院先端科学研究部、2) 熊本大学大学院生命科学研究部、3) 熊本大学先端科学技術研究機構、
 4) 千葉大学大学院医学研究院
- P2-08** 水への大気圧低温プラズマ照射により生成する活性酸素種の量に対するヘリウムガス流量および少量の酸素ガス添加の影響
あんざい かずのり
 ○安西 和紀、齋藤 晃一、志村 甫、隨念 克也、石山 仁、渡邊 大介、福富 阿子、浅野 晏菜、高城 徳子、土田 和徳
 日本薬科大学
- P2-09** 水への X 線または炭素イオン線照射により局所的に極めて密に生成するヒドロキシルラジカルの初期局所濃度の測定
まつもと けんいちろう
 ○松本 謙一郎、上野 恵美、荘司 好美、中西 郁夫
 量子科学技術研究開発機構
- P2-10** 電子スピン共鳴 (ESR) 法による災害関連死疾患のリスク評価開発のための基礎的検討
はるた しおり
 ○春田 史織¹⁾、小松 知子²⁾、横山 滉介³⁾、宋 文群⁴⁾、戸田 真司⁵⁾、平山 暁⁶⁾、李 昌一¹⁾
 1) 神奈川歯科大学健康科学講座災害歯科分野・神奈川歯科大学大学院横須賀・湘南地域災害医療歯科学研究センター・酸化ストレス / ESR 研究室、2) 神奈川歯科大学全身管理歯科学講座障害者歯科学分野、
 3) 神奈川歯科大学歯科診療支援学講座歯科メンテナンス学分野、
 4) 神奈川歯科大学歯学部健康科学講座口腔保健学分野、5) 神奈川歯科大学短期大学部歯科衛生学科、
 6) 筑波技術大学東西医学統合医療センター

P2-11 電子スピン共鳴 (ESR) 法を用いた洗口剤の抗菌・抗酸化関連作用における検討

○小松 知子¹⁾、春田 史織²⁾、横山 滉介³⁾、宋 文群⁴⁾、戸田 真司⁵⁾、李 昌一²⁾

- 1) 神奈川歯科大学大学院全身管理医歯学講座障害者歯科分野、
2) 神奈川歯科大学健康科学講座災害歯科分野・神奈川歯科大学大学院横須賀・湘南地域災害医療歯科学研究センター・酸化ストレス/ESR研究室、3) 神奈川歯科大学歯科診療支援学講座歯科メンテナンス学分野、
4) 神奈川歯科大学歯学部健康科学講座口腔保健学分野、5) 神奈川歯科大学短期大学部歯科衛生学科

P2-12 ビタミン E 固定化膜を中心とした人工腎臓膜の抗酸化能評価手法の開発

○奥村 学¹⁾、栗間 昭宏¹⁾、畑中 美博²⁾、高辻 諒²⁾、田嶋 邦彦³⁾、櫻井 康博³⁾

- 1) 旭化成株式会社、2) 旭化成メディカル、3) 京都工芸繊維大学

P2-13 神経細胞の分化過程におけるコエンザイム Q (CoQ) の役割の解明

○前田 彩樺¹⁾、中村 朱里¹⁾、北谷 佳那恵²⁾、竹腰 進²⁾、藤沢 章雄¹⁾、山本 順寛¹⁾、
加柴 美里¹⁾

- 1) 東京工科大学 応用生物学部、2) 東海大学 医学部

一般演題 (ポスター) セッション3

「活性酸素産生と評価系、ほか」

P3-01 酸化ストレスを介した細胞内 Ca²⁺ 濃度異常と突起変性の関連

○涌澤 充¹⁾、中村 つかさ²⁾、加藤 優吾³⁾、福井 浩二^{1,2,3)}

- 1) 芝浦工業大学大学院 理工学研究科 システム理工学専攻、2) 芝浦工業大学 システム理工学部 生命科学科、
3) 芝浦工業大学大学院 理工学研究科 機能制御システム専攻

P3-02 マウスの脳および肝臓中のラドン吸入による硫黄関連代謝物の変化

○神崎 訓枝¹⁾、迫田 晃弘¹⁾、片岡 隆浩²⁾、田中 裕史¹⁾、山岡 聖典²⁾

- 1) 日本原子力研究開発機構 人形峠環境技術センター、2) 岡山大学 大学院保健学研究科

P3-03 細胞培養密度による CoQ10量変動メカニズムの解析

○原田 陸、岡本 瑞穂、阿部 紫生、中村 朱里、藤沢 章雄、山本 順寛、加柴 美里
東京工科大学 応用生物学部

P3-04 X線照射による血清除去誘導アポトーシスの抑制

○新田 友香¹⁾、中村 祐輝²⁾、小林 芳子¹⁾、梅田 知伸¹⁾、加藤 真介¹⁾

- 1) 横浜薬科大学 放射線科学研究室、2) 昭和大学・薬・毒物学

P3-05 ミトコンドリア DNA 低下細胞株の CoQ10量の変動とそのメカニズムの解明

○蛭田 紗生、岡本 瑞穂、須賀 祐輔、飯塚 裕貴、中村 朱里、藤沢 章雄、山本 順寛、
加柴 美里

- 東京工科大学 応用生物学部

P3-06 リポソームナノキャリアを用いた老化幹細胞のマイトファジー再活性化と細胞老化状態からの回復

○佐藤 潔、芦葉 恵介、川上 浩良

- 東京都立大学 都市環境学部 環境応用化学科

P3-07 硫化水素キノン酸化還元酵素 (SQR) を介した超硫黄分子による種横断的なミトコンドリア硫黄呼吸

○守田 匡伸¹⁾、西村 明²⁾、井田 智章¹⁾、松永 哲郎¹⁾、高田 剛¹⁾、ジョン ミンキョン¹⁾、田中 智弘³⁾、西田 基宏³⁾、本橋 ほづみ⁴⁾、赤池 孝章¹⁾

- 1) 東北大学大学院医学系研究科医科学専攻 環境医学分野、
2) 奈良先端科学技術大学院大学先端科学技術研究科ストレス微生物科学研究室、
3) 生理学研究所心循環シグナル研究部門、4) 東北大学加齢医学研究所遺伝子発現制御分野

P3-08 非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) 随伴サルコペニアリスクに対する藍藻成分の影響

○江崎 茜¹⁾、犬飼 修太郎²⁾、黄堂 泰昌³⁾、万倉 三正⁴⁾、豊田 博⁵⁾、渡邊 律子⁵⁾、加太 英明⁶⁾、高山 房子^{1,2)}

- 1) 岡山大学 薬学部 健康機能解析学講座、2) 岡山大学大学院 医歯薬総合研究科、3) 株) スピルリナ研究所、
4) くらしき作陽大学、5) 協立病院病理部、6) 香川県立保健医療大学

P3-09 メトフォルミンの NAFLD に対する逆ベクトル作用とミトコンドリア酸化ストレス

○釜谷 春香¹⁾、高山 房子^{1,2)}、犬飼 修太郎²⁾、藤原 由理²⁾、豊田 博³⁾、渡邊 律子³⁾、岡田 茂²⁾

- 1) 岡山大学 薬学部 健康機能解析学講座、2) 岡山大学大学院 医歯薬総合研究科、3) 岡山協立病院 病理部

P3-10 鉄欠乏応答性マイトファジーの誘導におけるミトコンドリアフェリチンの分子状態の検討

○紺野 雄大^{1,2)}、戸由 菜月^{1,2)}、原 裕一³⁾、築取 いずみ^{4,5)}、岸 文雄⁴⁾、Lemasters John J.^{6,7)}、仁科 惣治³⁾、佐々木 恭³⁾、日野 啓輔³⁾、田中 敦^{1,2)}

- 1) 山形大学 医学部 メディカルサイエンス推進研究所、
2) 山形大学大学院 医学系研究科 先進的医科学専攻 創薬科学講座、3) 川崎医科大学 肝胆膵内科学、
4) 川崎医科大学 分子遺伝学、5) 名古屋大学大学院 医学系研究科 病理病態学・生体反応病理学・分子病理診断学、
6) Department of Drug Discovery & Biomedical Sciences, Medical University of South Carolina、
7) Department of Biochemistry & Molecular Biology, Medical University of South Carolina

P3-11 鉄欠乏応答性ミトコンドリア小胞形成における小胞基質の選択性検討

○戸由 菜月^{1,2)}、紺野 雄大^{1,2)}、原 裕一³⁾、築取 いずみ^{4,5)}、岸 文雄⁴⁾、Lemasters John J.^{6,7)}、仁科 惣治³⁾、佐々木 恭³⁾、日野 啓輔³⁾、田中 敦^{1,2)}

- 1) 山形大学 医学部 メディカルサイエンス推進研究所、
2) 山形大学大学院 医学系研究科 先進的医科学専攻 創薬科学講座、3) 川崎医科大学 肝胆膵内科学、
4) 川崎医科大学 分子遺伝学、5) 名古屋大学大学院 医学系研究科 病理病態学・生体反応病理学・分子病理診断学、
6) Department of Drug Discovery & Biomedical Sciences, Medical University of South Carolina、
7) Department of Biochemistry & Molecular Biology, Medical University of South Carolina

P3-12 低酸素状態の時空間制御を志向した光応答性酸素消費分子の合成と評価

○家田 直弥、川口 充康、中川 秀彦

名古屋市立大学大学院薬学研究科

一般演題 (ポスター) セッション4

「生体分子の酸化修飾、ほか」

P4-01 フェロトーシス誘導時に生じる酸化リン脂質の包括的構造解析

○中 英人¹⁾、松岡 悠太^{1,2)}、高橋 政友³⁾、和泉 自泰³⁾、馬場 健史³⁾、山田 健一^{1,2)}

- 1) 九州大学大学院薬学府、2) AMED-CREST、3) 九州大学生体防御医学研究所

- P4-02** Hydrogen peroxide induces tau phosphorylation in neuronal cells
りゅう ごこう
 ○劉 娛宏、福井 浩二
 芝浦工業大学 理工学研究科 システム理工学専科 分子細胞生物学研究
- P4-03** 超硫黄による新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の予防・治療法の開発
 ○ジョン ミンキョン、松永 哲郎、守田 匡伸、井田 智章、高田 剛、赤池 孝章
 東北大学大学院医学系研究科環境医学分野
- P4-04** 脂質過酸化反応抑制剤による血管性認知症モデルマウスの病態保護効果
あべ まさみ
 ○阿部 真紗美¹⁾、宗 茉里恵¹⁾、松岡 悠太^{1,2)}、山田 健一^{1,2)}
 1)九州大学大学院 薬学府、2)AMED-CREST
- P4-05** モノカルボン酸トランスポーターの骨形成および骨吸収における機能解析
さき きよひと
 ○笹 清人、吉村 健太郎、宮本 洋一、上條 竜太郎
 昭和大学 歯学部 口腔生化学講座
- P4-06** 培養細胞を用いた食用昆虫の免疫賦活作用
おさき ともみ
 ○尾崎 知美、林 久実子、宮本 実奈、俵積田 晃成、井内 良仁
 山口大学大学院創成科学研究科農学系専攻生命科学コース
- P4-07** ジスルフィド還元剤のカラム担体への固定化と還元カラムの作製
にしやま ちさと
 ○西山 知里、村松 諒、山本 順寛、藤沢 章雄
 東京工科大学 応用生物学部
- P4-08** 一酸化窒素は過酸化脂質ラジカルを消去することでフェロトーシスを抑制する
ほんま たくじろう
 ○本間 拓二郎、小林 翔、藤井 順逸
 山形大学大学院医学系研究科 生化学分子生物学
- P4-09** Protein disulfide isomerase のニトロシル化位置の同定
おぐら じろう
 ○小倉 次郎^{1,2,3)}、ロイド ラドック²⁾、山口 浩明¹⁾、眞野 成康³⁾
 1)山形大学大学院 医学系研究科 創薬科学講座・附属病院 薬剤部、2)オウル大学 生化学 & 分子医学部、
 3)東北大学病院 薬剤部
- P4-10** 天然アントラキノン類 purpurin による酸化的 DNA 損傷
こばやし はたす
 ○小林 果¹⁾、岩佐 良¹⁾、森 有利絵^{1,2)}、加藤 信哉³⁾、村田 真理子¹⁾、川西 正祐⁴⁾、
 及川 伸二¹⁾
 1)三重大学大学院 医学系研究科 環境分子医学、2)岐阜医療科学大学 薬学部、
 3)三重大学 先端科学研究支援センター アイソトープ医学部実験施設、4)鈴鹿医療科学大学 薬学部
- P4-11** ニトロ化による IL-18の機能変化と糖尿病への関与の検討
えぐち ひろのぶ
 ○江口 裕伸、崎山 晴彦、吉原 大作、藤原 範子、鈴木 敬一郎
 兵庫医科大学 生化学講座
- P4-12** セロトニン由来酸化物によるコロナウイルス酵素3C-like Protease の阻害
かとう ようじ
 ○加藤 陽二^{1,2)}、杉本 葵¹⁾、西川 美宇³⁾、生城 真一³⁾
 1)兵庫県立大学環境人間学部、2)兵庫県立大学先端食科学研究センター、3)富山県立大学工学部

P4-13 ペルオキシナイトライトはマクロファージ細胞においてポルフィリンの取り込みを増強する

○伊藤 紘
いとう ひろむ

鹿児島大学大学院 歯学総合研究科 顎顔面放射線学分野

一般演題（ポスター）セッション5

「活性酸素シグナル伝達、ほか」

P5-01 インスリンによるセレノプロテイン P 発現制御機構の解析

○堀内 悠世、堤 良平、斎藤 芳郎
ほりうち ゆうせい

東北大学大学院 薬学研究科・薬学部

P5-02 Sec22b is involved in the secretory autophagy-based unconventional secretion of DJ-1 in MEF cells

○BIPLAB KUMAR DASH、浦野 泰臣、野口 範子

Graduate School of Life and Medical Sciences, Doshisha University

P5-03 タモキシフェンによる Gcn1 コンディショナルノックアウトマウスの表現型解析

○葛西 秋宅、劉 君、多田羅 洋太、三村 純正、伊東 健
かさい しゅうや

弘前大学 大学院医学研究科 分子生体防御学講座

P5-04 マウスシュワン細胞 IMS32における25-hydroxycholesterol による Ferroptosis 誘導機構の解析

○岩垣 あなん、浦野 泰臣、野口 範子
いわがき

同志社大学大学院生命医科学研究科システム生命科学研究室

P5-05 SH-SY5Y 細胞が分泌する肝細胞の Selenoprotein P 発現を抑制する因子に関する研究

○下村 加誉子、三田 雄一郎、野口 範子
しもむら かよこ

同志社大学大学院 生命医科学研究科 システム生命科学研究室

P5-06 中性アミノ酸輸送体 LAT1 阻害剤 JPH203 によるがん放射線増感効果の評価とメカニズムの解明

○房 知輝¹⁾、小林 翔²⁾、伊藤 恒賢¹⁾、中島 修³⁾、藤井 順逸²⁾
ぼう ともき

1) 山形大学 医学部 メディカルサイエンス推進研究所 動物実験センター、

2) 山形大学大学院 医学系研究科 生化学・分子生物学講座、

3) 山形大学 医学部 メディカルサイエンス推進研究所 遺伝子実験センター

P5-07 リソソームにおける脂質過酸化反応がフェロトーシス誘導を亢進する

○斎元 祐真^{1,2)}、日下部 大樹^{1,2)}、松岡 悠太^{1,2)}、山田 健一^{1,2)}
さいもと ゆうま

1) 九州大学大学院薬学研究院、2) AMED-CREST

P5-08 NO 合成酵素および NADPH オキシダーゼによる超硫黄種活性化機構の解明

○高田 剛¹⁾、井田 智章¹⁾、松永 哲郎¹⁾、守田 匡伸¹⁾、Jung Minkyung¹⁾、土屋 幸弘²⁾、
渡邊 泰男²⁾、本橋 ほづみ³⁾、住本 英樹⁴⁾、赤池 孝章¹⁾
たかた つよし

1) 東北大学大学院 医学系研究科 環境医学分野、2) 昭和薬科大学 薬学部 薬理学研究室、

3) 東北大学 加齢医学研究所 遺伝子発現制御分野、4) 九州大学大学院 医学研究院 生化学分野

P5-09 鉄欠乏状態における Redox cycling quinone: DMNQ による細胞傷害

よしはら だいさく
○吉原 大作、藤原 範子、江口 裕伸、崎山 晴彦、鈴木 敬一郎
兵庫医科大学

P5-10 硫化水素により引き起こされる細胞内銅輸送の破綻

はら ひろかず
○原 宏和、安田 名保美、後藤 紀香、神谷 哲朗、足立 哲夫
岐阜薬科大学

P5-11 ラドン吸入による DNA 酸化損傷の抑制効果に関する検討

かたおか たかひろ
○片岡 隆浩¹⁾、神崎 訓枝²⁾、迫田 晃弘²⁾、首藤 妃奈¹⁾、矢野 準喜¹⁾、直江 翔太¹⁾、
田中 裕史²⁾、花元 克巳¹⁾、寺東 宏明³⁾、光延 文裕⁴⁾、山岡 聖典¹⁾
1) 岡山大学 大学院保健学研究科、2) 日本原子力研究開発機構 人形峠環境技術センター、
3) 岡山大学 自然生命科学研究支援センター、4) 岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科

P5-12 心因性ストレスが酸化ストレスと抗酸化能に及ぼす影響

り さんゆん
○李 相潤¹⁾、板垣 篤典¹⁾、小松 杏衣²⁾
1) 青森県立保健大学理学療法学科、2) 特定非営利活動法人 六ヶ所村スポーツ協会

一般演題 (ポスター) セッション6

「抗酸化化合物・食品、ほか」

P6-01 抗酸化酵素機能を有する金属 - 有機構造体

なかはら ひろき
○中原 寛樹¹⁾、岡村 麻実¹⁾、野村 章子²⁾、小寺 政人^{1,2)}、人見 穰^{1,2)}
1) 同志社大学大学院理工学研究科、2) 同志社大学ナノ・バイオサイエンス研究センター

P6-02 エダラボンと一重項酸素との反応メカニズムおよびその反応生成物

あめくら さきこ
○雨倉 咲希子、塩澤 恭平、霧生 千紘、山本 順寛、藤沢 章雄
東京工科大学 応用生物学部

P6-03 抗酸化物質ケルセチンの放射線増感作用の分子機構の解析

くろさわ あや
○黒沢 綾^{1,2)}、鳥海 一也³⁾、染谷 柚月³⁾、武田 茂樹¹⁾
1) 群馬大学 大学院理工学府 分子科学部門、2) 群馬大学 食健康科学教育研究センター、
3) 群馬大学 理工学部 化学・生物化学科

P6-04 高脂肪食摂取による認識機能障害の誘引とトコトリエノールによるその予防に関する検討

かとう ゆうご
○加藤 優吾、福井 浩二
芝浦工業大学大学院 理工学研究科 機能制御システム専攻

P6-05 ヘム鉄添加時における分極マクロファージの鉄代謝動態

かやの たけし
○茅野 健志¹⁾、岡 真優子¹⁾、竹村 茂一²⁾、平山 佑³⁾、中澤 秀子³⁾、南山 幸子¹⁾
1) 京都府立大学大学院 生命環境科学研究科 応用生命科学専攻、2) 大阪市立大学 医学部、3) 岐阜薬科大学

P6-06 尿酸に注目したヤマトシロアリ長寿命の解析

かじわら ゆき
○梶原 由貴¹⁾、中筋 勇希¹⁾、木村 洋貴¹⁾、有本 隼人¹⁾、田崎 英祐²⁾、井内 良仁¹⁾
1) 山口大学大学院 創成科学研究科 農学系専攻 生命科学コース、2) 京都大学大学院 農学研究科 応用生物科学専攻

- P6-07** C2C12細胞におけるサクラケムシ糞茶の分化促進作用と代謝活性化作用
たかはし ゆうし
 ○高橋 有志^{1,2)}、吉田 泉¹⁾、藤田 和弘¹⁾、五十嵐 友二¹⁾、井内 良仁²⁾
 1) 一般財団法人日本食品分析センター、2) 山口大学創成科学研究科
- P6-08** ヒト皮膚表皮細胞 HaCaT における cumene hydroperoxide 誘導性細胞傷害に対するスチルベン誘導体の防御効果
さいとう やすかず
 ○齋藤 靖和¹⁾、脇田 有瑛¹⁾、山口 諒子¹⁾、金輪 静夏¹⁾、野原 鞠¹⁾、濱田 博喜²⁾
 1) 県立広島大学 生命環境学部 生命科学科、2) 岡山理科大学理学部臨床生命科学科
- P6-09** 黄ニラ抽出物の細胞内グルタチオン上昇作用およびそのメカニズムの解析
かわかみ かよこ
 ○川上 賀代子¹⁾、守谷 智恵¹⁾、畑中 唯史²⁾、坪井 誠二¹⁾
 1) 就実大学 薬学部、2) 岡山県農林水産総合センター 生物科学研究所
- P6-10** アスタキサンチン含有リポソーム製剤によるドライアイ抑制効果の検討
こぐれ けんたろう
 ○小暮 健太郎¹⁾、下川 達張²⁾、福田 達也¹⁾
 1) 徳島大学大学院医歯薬学研究部、2) 興和株式会社富士研究所
- P6-11** 転写因子 ChREBP は褐色脂肪組織でカルジオリピン合成に関与する
さきやま はるひこ
 ○崎山 晴彦、リ ラン、江口 裕伸、吉原 大作、藤原 範子、鈴木 敬一郎
 兵庫医科大学 生化学講座
- P6-12** 水溶液中における2,2-ジフェニル-1-ピクリルヒドラジル (DPPH) ラジカルの反応性に対する pH の影響
なかにし いくお
 ○中西 郁夫¹⁾、荘司 好美¹⁾、大久保 敬^{1,2,3)}、小澤 俊彦⁴⁾、福住 俊一⁵⁾、松本 謙一郎¹⁾
 1) 国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構、2) 大阪大学高等共創研究院、3) 大阪大学先導的学際研究機構、4) 日本薬科大学、5) 名城大学理工学研究科

一般演題 (ポスター) セッション7

「炎症性・虚血性疾患・癌」

- P7-01** 大腸炎モデルマウスにおけるセロトニン酸化物 Tryptamine-4,5-dione の定量と局在性解析
すが なおこ
 ○菅 尚子¹⁾、村上 明^{2,3)}、有満 秀幸^{2,3)}、塩竈 和也⁴⁾、田中 更沙^{2,3)}、伊藤 美紀子^{2,3)}、加藤 陽二^{2,3)}
 1) 甲南女子大学 人間科学部、2) 兵庫県立大学 環境人間学部、3) 兵庫県立大学 先端食科学研究センター、4) 藤田医科大学 医療科学部
- P7-02** 光誘発性網膜障害における脂質過酸化反応抑制剤の網膜保護効果
じょうだい さら
 ○城 臺 更¹⁾、森 亮太¹⁾、中英人¹⁾、石田 南人¹⁾、進藤 早紀¹⁾、海津 幸子²⁾、谷戸 正樹²⁾、松岡 悠太^{1,3)}、山田 健一^{1,3)}
 1) 九州大学 大学院 薬学府、2) 島根大学 医学部、3) AMED-CREST
- P7-03** マウス熱中症モデルを用いた熱中症後の長期的な神経傷害と酸化ストレスの検討
みやもと かずゆき
 ○宮本 和幸^{1,2)}、大滝 博和²⁾、柳沢 薫^{1,2)}、山荷 大貴^{1,2)}、中村 元保^{1,2)}、鈴木 恵輔^{1,2)}、本田 一穂²⁾、土肥 謙二^{1,2)}
 1) 昭和大学 医学部 救急災害医学講座、2) 昭和大学 医学部 解剖学講座 顕微解剖学部門

- P7-04** 下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチド (PACAP) の熱暴露ストレスに対する効果
すずき けいすけ
 ○鈴木 恵輔^{1,2)}、大滝 博和¹⁾、宮本 和幸²⁾、山荷 大貴^{1,2)}、吉川 輝³⁾、中村 元保^{1,2)}、
 柳澤 薫^{1,2)}、本田 一穂¹⁾、土肥 謙二²⁾
 1) 昭和大学・医学部・顕微解剖学、2) 昭和大学・医学部・救急災害医学、3) 昭和大学・医学部・生体調節機能学
- P7-05** 原発開放隅角緑内障患者における全身抗酸化能と網膜血管径の関連
たかやなぎ ゆうじ
 ○高柳 佑士、高井 保幸、海津 幸子、谷戸 正樹
 島根大学医学部附属病院
- P7-06** FOXO1による抗酸化酵素 SOD3発現誘導と乳がん細胞浸潤との関連性
かみや てつろう
 ○神谷 哲朗、山口 雄史、原 宏和、足立 哲夫
 岐阜薬科大学 臨床薬剤学
- P7-07** Peroxiredoxin 4 improved aging-related delayed wound healing in mice
やまだ そうすけ
 ○山田 壮亮¹⁾、山口 礼門^{1,2)}、韓 佳¹⁾、郭 金¹⁾
 1) 金沢医科大学 臨床病理学、2) 金沢医科大学 皮膚科学
- P7-08** 血管特異的アクアポリン1 (AQP1) 遺伝子導入マウスは熱暴露後の肝障害が増加する。
おおたき ひろかず
 ○大滝 博和¹⁾、宮本 和幸²⁾、鈴木 恵輔^{1,2)}、中村 元保^{1,2)}、山荷 大貴^{1,2)}、若山 吉弘^{1,4)}、
 宮崎 拓郎³⁾、土肥 謙二²⁾、本田 一穂¹⁾、荒田 悟^{5,6,7)}
 1) 昭和大学・医学部・顕微解剖学、2) 昭和大学・医学部・救急災害医学、3) 昭和大学・医学部・生化学、
 4) 若山クリニック、5) 昭和大学・富士吉田教育部・生化学、6) 昭和大学・遺伝子組換え実験室、
 7) 昭和大学・動物実験施設
- P7-09** ゲフィチニブによる炎症性副作用発症の新たなメカニズムの解明
まつざわ あつし
 ○松沢 厚、関口 雄斗、鍵 智裕、永沼 理央、平田 祐介、野口 拓也
 東北大学 大学院薬学研究科 衛生化学分野
- P7-10** 抗酸化発酵食品 AOB による NAFLD 予防機能_腸管バリア障害と慢性炎症に着目して
つのわたる
 ○津野 航¹⁾、有吉 孝仁¹⁾、大倉 朋子¹⁾、三宅 歩実³⁾、豊田 博²⁾、渡邊 律子²⁾、
 高山 房子^{1,3)}
 1) 岡山大学 薬学部 健康機能解析学、2) 岡山協立病院病理部、3) 岡山大学大学院医歯薬総合研究科
- P7-11** 肝細胞癌に対するフェロトシスと微小環境との関連
いとう しんじ
 ○伊藤 心二、吉住 朋晴、森永 哲成、伊勢田 憲史、富山 貴央、島垣 智成、王 歆林、
 栗原 健、長尾 吉泰、戸島 剛男、原田 昇、森 正樹
 九州大学大学院 消化器・総合外科

特別講演

5月19日 水 15:10～16:10

1チャンネル

日本酸化ストレス学会 特別講演

座長：藤井 順逸（山形大学大学院医学系研究科先進的医科学専攻生化学・分子生物学 教授）

酸化ストレス応答の分子メカニズムと病態

山本 雅之（東北大学 東北メディカル・メガバンク機構 機構長）

5月20日 木 13:00～14:00

1チャンネル

日本NO学会 特別講演

座長：東 幸仁（広島大学原爆放射線医学研究所 教授）

BACH1による鉄代謝と上皮間葉転換のクロストーク

五十嵐 和彦（東北大学大学院医学系研究科 生物化学分野）

酸化ストレス応答の分子メカニズムと病態

○山本 雅之

東北大学 東北メディカル・メガバンク機構 機構長

略 歴

学 歴

1979年3月

東北大学医学部 卒業

1983年3月

東北大学医学研究科 (医化学専攻) 修了

職 歴

1983年4月

東北大学医学部 助手 (医化学第一講座)

同 10月

アメリカ合衆国 ノースウエスタン大学 博士研究員

1992年1月

東北大学 医学部 講師 (医化学第二講座)

1995年4月

筑波大学 先端学際領域研究センター 教授 (分子発生生物学)

2002年4月

筑波大学 大学院医学研究科 研究科長 (2004年3月まで)

2004年7月

John's Hopkins University, Adjunct Professor (現在に至る)

2007年1月

東北大学 大学院医学系研究科 医化学分野 教授 (現在に至る)

2008年4月

東北大学 副学長 (生命倫理・環境安全担当) (2010年6月まで)

東北大学 大学院医学系研究科 研究科長/医学部長 (2012年3月まで)

2010年4月

東北大学 Distinguished Professor (現在に至る)

2012年2月

東北大学 メディカル・メガバンク機構 機構長 (現在に至る)

同 10月

日本学術会議 会員 (2017年9月まで)

2015年3月

University of Michigan, Adjunct Professor (現在に至る)

2017年10月

日本学術会議 連携会員 (現在に至る)

2019年4月

東北大学高等研究機構 未来型医療創成センター センター長

表 彰

つくば賞「環境適応・応答の分子機構の解明」(茨城県科学技術振興財団; 2007年)

日産科学賞「環境適応・応答の分子機構の解明」(日産科学振興財団; 2008年)

Leading Edge in Basic Science Award (Society of Toxicology (北米毒性学会); 2011年)

東レ科学技術賞「生体の環境ストレス応答の分子機構の解明」(東レ科学振興会; 2011年)

上原賞「酸素や食物が内包する毒性に対する生体の応答機構の解明」(2012年)

紫綬褒章 (2012年)

日本腎臓財団 学術賞「エリスロポエチン産生の制御機構に関する研究」(日本腎臓財団 2013年)

高峰記念第一三共賞 (第一三共生命科学研究振興財団; 2014年)

学士院賞「生体の環境ストレス応答の分子機構の解明」(日本学士院; 2014年)

日本毒性学会 特別賞「Keap1-Nrf2制御システムの発見による毒性学への貢献」(2016年)

Highly Cited Researcher 2018, 2019, 2020 (Clarivate Analytics; 2018年)

Award for Research Excellence; Federation of Asia and Oceania

Biochemistry and Molecular Biology (FAOBMB; 2020年)

河北文化賞「生体の酸化ストレス応答機構の解明」(第60回; 河北文化事業団; 2021年)

Lester Packer Award; Society for Free Radical Research

International (SFRR; 2021年)

所属学会

日本生化学会 / 日本毒性学会 / 日本癌学会 (2020年より名誉会員)

/ アメリカ微生物学会 (ASM) / アメリカ生化学・分子生物学会

(ASBMB) / アメリカ癌学会 (AACR) (2021年より名誉会員) / 北米

毒性学会 (SOT)

私たちの体には酸化ストレスの原因となる活性酸素を感知し、酸化機能を活性化する仕組みが備わっている。一方、化学物質による発がんは長く知られている事象であるが、化学発がんは抗酸化剤の同時投与により抑制できることもよく知られている。この事象が第2相解毒酵素群の誘導発現を基盤としていること、また、同酵素群の遺伝子には共通して抗酸化剤応答配列 (ARE; 現在はCsMBE と呼ぶ) と呼ばれる制御配列が存在していることも明らかにされていた。同配列に転写因子が結合して遺伝子発現が誘導されるものと予想されていたが、実際にはその実態解明はたいへん難航した。私たちは、CNC群因子の1つであるNRF2がsMAFと2量体を形成してCsMBEに結合し、第2相酵素群遺伝子を活性化することを突き止め、解毒酵素群誘導の分子基盤を明らかにした。また、長い間謎であった毒物と活性酸素のセンサーであるKEAP1を発見し、KEAP1-NRF2ストレス制御系が酸化ストレスや種々の環境毒性物質からの生体防御において中心的な役割を果たしていることを明らかにした。さらに、KEAP1-NRF2制御系の解析を進め、本系の機能障害がさまざまな疾患の分子基盤を形成していることを見出した。KEAP1-NRF2系の解明により、ヒトの様々な疾患に対する感受性の分子基盤も明らかになりつつある。

BACH1 による鉄代謝と上皮間葉転換のクロストーク

○五十嵐 和彦、西澤 弘成、松本 光代

東北大学大学院医学系研究科 生物化学分野

略 歴

昭和62年3月 東北大学医学部卒業
 平成元年 国立大学遺伝学研究所受託大学院生(石浜明教授)
 平成3年3月 東北大学大学院医学研究科修了(第一医化学・岡本宏教授)
 平成3年 アメリカ合衆国シカゴ大学博士研究員(B. Roizman教授)
 平成5年 東北大学助手(医学部第二医化学・林典夫教授)
 平成7年 筑波大学講師(先端学際領域研究センター・山本雅之教授)
 平成10年 東北大学助教授(医学部医化学分野・林典夫教授)
 平成11年 広島大学医学部教授(生化学第二講座)
 平成17年-現在 東北大学大学院医学系研究科教授(生物化学分野)
 平成23年-25年 東北大学ディステイニングイッシュトプロフェッサー
 平成29年-平成31年 医学系研究科長・医学部長
 令和2年- 日本学術会議会員

受 賞
 平成10年 日本生化学会奨励賞
 平成18年 日本学術振興会賞

現在の研究テーマ
 1. 転写因子による細胞分化とクロマチン構造の制御(造血細胞など)
 2. 転写制御異常による疾患発症機序(がん、貧血など)

主な所属学会等
 日本生化学会、日本分子生物学会、日本癌学会、日本免疫学会、American Society for Biochemistry and Molecular Biology

主要論文
 Igarashi, K., Kurosaki, T. and Roychoudhuri, R. BACH transcription factors in innate and adaptive immunity. *Nature Rev. Immunol.* 17, 437-450 (2017) (review)
 Kato, H., Itoh-Nakadai, A., Matsumoto, M., Ishii, Y., Watanabe-Matsui, M., Ikeda, M., Ebina-Shibuya, R., Sato, Y., Kobayashi, M., Nishizawa, H., Suzuki, K., Muto, A., Fujiwara, T., Nannya, Y., Malcovati, L., Cazzola, M., Ogawa, S., Harigae, H. and Igarashi, K. Infection perturbs Bach2- and Bach1-dependent erythroid lineage 'choice' to cause anemia. *Nature Immunol.* 19, 1059-1070 (2018)
 Sato, M., Matsumoto, M., Saiki, Y., Alam, M., Nishizawa, H., Rokugo, M., Brydun, A., Yamada, S., Kaneko, M.K., Funayama, R., Ito, M., Kato, Y., Nakayama, K., Unno, M. and Igarashi, K. BACH1 promotes pancreatic cancer metastasis by repressing epithelial genes and enhancing epithelial-mesenchymal transition. *Cancer Res.* 80, 1279-1292 (2020)
 Nishizawa, H., Matsumoto, M., Shindo, T., Saigusa, D., Kato, H., Suzuki, K., Sato, M., Ishii, Y., Shimokawa, H., and Igarashi, K. Ferroptosis is controlled by the coordinated transcriptional regulation of glutathione and labile iron metabolism by the transcription factor BACH1. *J. Biol. Chem.* 295, 69-82 (2020)

鉄はヘムや鉄硫黄クラスターとして様々なタンパク質に結合し、酸素や電子の輸送や反応に関わる。鉄は生体に必須であるが活性酸素種の産生を触媒することから、その動態と代謝は緻密に制御される必要がある。哺乳類における鉄関連遺伝子の発現は、Iron Regulatory Protein (IRP) によるmRNA転写後・翻訳制御が詳細に検討されてきた。転写レベルでの制御は転写因子BACH1が担うことが明らかになりつつある。BACH1は補欠分子ヘムを直接結合し、ヘムによりその転写調節能が制御される。BACH1はヘム分解酵素ヘムオキシゲナーゼ-1 (HO-1)、鉄貯蔵・輸送に関わるフェリチンやフェロポーチンなどの遺伝子発現を抑制する。したがって、鉄欠乏によりヘムが不足する時にはBACH1がHO-1の発現を抑制することでヘムの量を維持するとともに、フェリチンやフェロポーチンの発現を抑制することで利用可能な自由鉄を維持すると考えられる。このヘム-BACH1-鉄動態の制御ネットワークは、鉄欠乏に対する赤血球造血適応や鉄依存性細胞死フェロトーシス感受性の規定に関わる。一方、BACH1は上皮系遺伝子の発現を抑制し上皮間葉転換を促進することで、膀胱癌など様々な癌の転移促進にも作用する。BACH1により媒介される鉄代謝と上皮間葉転換という二つの遺伝子ネットワークのクロストークを紹介し、その生理的・病理的意義を議論したい。

日本酸化ストレス学会 受賞講演

5月19日 ㊦ 11:10~11:40

1チャンネル

日本酸化ストレス学会 学会賞受賞講演

座長：内藤 裕二（京都府立医科大学大学院医学研究科 生体免疫栄養学講座（寄附講座）教授）

遺伝子改変によって明らかになる抗酸化遺伝子の生体内機能

藤井 順逸（山形大学大学院医学系研究科生化学分子生物学）

5月19日 ㊦ 11:10~11:40

2チャンネル

日本酸化ストレス学会 学術賞受賞者講演

座長：松浦 達也（鳥取大学医学部医学科生化学分野）

酸化ストレスによる神経突起変性のメカニズムの解明

福井 浩二（芝浦工業大学システム理工学部生命科学科 教授）

遺伝子改変によって明らかになる抗酸化遺伝子の生体内機能

○藤井 順逸

山形大学大学院医学系研究科生化学分子生物学

略 歴

1984年3月
静岡大学大学院理学研究科修士課程修了
(理学修士)
1988年3月
大阪大学大学院医学研究科博士課程修了
(医学博士)
1987年1月-1990年3月
トロント大学ベスト研究所 留学
(1988年4月より博士研究員)
1990年4月
学術振興会特別研究員
(大阪大学医学部生化学勤務)
1991年2月
大阪大学医学部生化学 助手
1992年10月
同 講師
1996年12月
同 助教授
1999年7月
山形大学医学部生化学第二 教授
2017年4月
(改組に伴い) 山形大学大学院医学系研究科
生化学・分子生物学 教授

【所属学会】

日本生化学会 (評議員)、日本分子生物学会、
日本癌学会、日本酸化ストレス学会 (理事、
評議員)、日本NO学会 (評議員)、

【賞罰】

2020年 日本酸化ストレス学会 学会賞

呼吸した酸素と摂取した有機化合物に遺伝子産物が働くことで生命活動が支えられている。その過程で生じる活性酸素は、過剰となった場合には生体障害に働くが、微量では生理機能の調節を担っているため、量的ならびに質的にその量を制御することが健康維持に欠かせない。科学の進歩により、身体の中で起こっている現象について分子レベルの知見を得ることは容易になったが、それらが複雑に作用しあって営まれる生命活動における役割を正確に理解するためには、生きた細胞や動物を用いた実験が必要である。FridovichによるsuperoxideとSODの発見から半世紀以上が経過した現在では、生物個体における活性酸素種や遺伝子の相互作用を理解することが可能であり、遺伝子改変を行うことで、抗酸化やシグナル調節に働く分子の機能を生物個体で調べることができる。私は酵素学研究からはじめ、その後は、筋小胞体関連遺伝子の解析を経て、現在は活性酸素からの防御に関わる遺伝子改変マウスを用いた研究を主にしている。中でも抗酸化酵素系 (SOD1・PRDX4・グルタチオン-GPX系) と、抗酸化化合物としても重要なアスコルビン酸 (ビタミンC) の生理機能に興味をもって研究している。本講演では、こうした研究から得られた知見の中から、最近の話題を中心に紹介したい。

酸化ストレスによる神経突起変性のメカニズムの解明

○福井 浩二

芝浦工業大学システム理工学部生命科学科 教授

略 歴

2003年3月
芝浦工業大学大学院 工学研究科 博士課程 修了 博士(工学) 取得

2003年4月
和歌山県立医科大学 医学部 内科学第三講座 博士研究員

2004年11月
北海道大学大学院理学研究院生命理学部門 助手

2008年4月
芝浦工業大学システム理工学部生命科学科 助教

2011年4月
芝浦工業大学システム理工学部生命科学科 准教授

2014年8月
米国国立衛生研究所 (NIH)、米国国立老化研究所 (NIA) Special Volunteer (2015年8月まで)

2017年4月
芝浦工業大学システム理工学部生命科学科 教授

2019年4月
地方独立行政法人 東京都健康長寿医療センター 研究所 協力研究員 (兼務)

所属学会

日本酸化ストレス学会 (代議員、学会誌委員会委員、JCBN Executive Editor)、日本酸化ストレス学会関東支部会 (世話人、プログラム委員長)、日本ビタミン学会 (代議員、トビックス等担当委員)、脂溶性ビタミン総合研究委員会 (幹事)、ビタミンE研究会 (幹事)、日本基礎老化学会 (評議員、編集委員)、日本過酸化脂質・抗酸化物質学会 (幹事)、日本栄養食糧学会、Society for Neuroscience

受賞

2002年 Student Fellowship Award
SFRR-International

2002年 若手奨励賞 日本基礎老化学会

2006年 宮地杭一記念賞 芝浦工業大学

2009年 SFRR-Japan Young Investigator
Award 日本酸化ストレス学会

2012年 SFRR-Asia Young Investigator
Award 日本酸化ストレス学会

2013年 奨励賞 日本ビタミン学会

2020年 学術賞 日本酸化ストレス学会

アルツハイマー病などの神経退行性疾患の発症や亢進に、酸化ストレスが関与することはよく知られている。これらの疾患では脳神経細胞が集团的に死滅・欠落することで認識機能障害等が生じる。我々は、神経細胞死前に生じる変化が何であるかがわかれば、そのメカニズムを解明することで、脳神経細胞死の回避が可能となるのではないかと考え、ラット/マウスや培養細胞を用いて検討を重ねている。その結果、培養神経細胞に低濃度の過酸化水素を添加すると、長期暴露では濃度依存的に細胞死が起こるが、短時間では神経突起上に数珠状の凝集物が多数形成されることが分かった。この現象は、通常飼育で老化したマウスや、長期ビタミンEマウスの海馬領内でも確認された。次にこの原因を明らかにするために、神経突起部のみを単離する方法を新たに確立し、単離した神経突起部のみを集めてプロテオーム解析を行い、過酸化水素添加で上昇する複数のタンパク質を同定した。現在は、これらのタンパク質の機能解析を行っている。この一方、水溶性のラジカル開始剤であるAAPHやカルシウムイオノファを添加した際にも同様に神経突起変性が確認されたことから、膜酸化に由来する細胞内カルシウム恒常性の破綻も一因と我々は考えている。これ以外に神経突起変性時には微小管安定性の崩壊や、ミトコンドリアでの活性酸素の過剰産生の関与も伺えることから、本講演ではこれら一連の結果について紹介したい。

シンポジウム

5月20日 ㊟ 8:30~10:00

1チャンネル

日本酸化ストレス学会 日本微量元素学会共催シンポジウム

「生体内金属動態の統合的研究による疾患へのアプローチ」

座長：豊國 伸哉（名古屋大学大学院医学系研究科生体反応病理学 教授）
小椋 康光（千葉大学大学院薬学研究院 教授）

5月19日 ㊟ 16:20~18:50

1チャンネル

日本酸化ストレス学会 日本NO学会 合同シンポジウム

「活性酸素とNO：化学反応から生体応答、そして応用」

座長：下川 宏明（国際医療福祉大学大学院 副大学院長）
赤池 孝章（東北大学大学院医学系研究科 環境医学分野 教授）

5月20日 ㊟ 10:10~12:40

1チャンネル

日本酸化ストレス学会 シンポジウム1

「フェロトキシスー脂質過酸化がもたらす細胞死」

座長：佐藤 英世（新潟大学医学部・保健学科 教授）
今井 浩孝（北里大学薬学部衛生化学 教授）

5月20日 ㊟ 14:10~16:40

1チャンネル

日本酸化ストレス学会 シンポジウム2

「酸化ストレス疾患病態解析における分析技術の新展開」

座長：内田 浩二（東京大学大学院農学生命科学研究科 応用生命化学専攻 教授）
山田 健一（九州大学大学院薬学研究院 教授）

5月20日 ㊟ 9:30~11:00

2チャンネル

日本酸化ストレス学会 シンポジウム3

日本酸化ストレス学会若手の会によるシンポジウム

「医理工学協調の次の酸化ストレス研究へ」

座長：安井 博宣（北海道大学大学院獣医学研究院放射線学教室 准教授）
永根 大幹（麻布大学獣医学部獣医学科 講師）

5月19日 ㊟ 9:00~11:00

1チャンネル

日本NO学会 シンポジウム1

「NOと疾患」

座長：富山 博史（東京医科大学循環器内科 教授）
竹野 幸夫（広島大学大学院 医系科学研究科耳鼻咽喉科学・頭頸部外科学 教授）

5月20日 ㊟ 11:20~12:50

2チャンネル

日本NO学会 シンポジウム2

「NOとCOVID-19」

座長：西田 基宏（九州大学大学院薬学研究院 教授）
岸 拓弥（国際医療福祉大学大学院医学系研究科循環器内科 教授）

5月20日 ㊟ 14:10~15:40

2チャンネル

日本NO学会 シンポジウム3

「日本NO学会若手シンポジウム」

座長：丸橋 達也（広島大学原爆放射線医科学研究所
ゲノム障害医学研究センターゲノム障害病理研究分野 准教授）

神経疾患発症における金属の影響：金属 - 金属および金属 - タンパク質相互作用による神経細胞死

○川原 正博

武蔵野大学 薬学部、生命分析化学研究室

脳内には、Fe、Zn、Cu、Mnなどのいわゆるニューロメタルが存在し、さまざまな神経機能に影響している。近年、アルツハイマー病、脳血管性認知症、Lewy小体型認知症、プリオン病など様々な神経疾患の発症にこれらの金属が関与することが判明してきている。特にアミロイド前駆体タンパク、プリオンタンパク、 α シヌクレインなどの疾患関連タンパク質は、いずれも金属結合能を持ち、金属の多いシナプスに局在してそのホメオスタシス維持に働いていると考えられている。これらのニューロメタルは直接あるいは間接的に酸化ストレスを引き起こすことも知られている。脳虚血などの異常時に過剰に放出されるZnは、神経細胞死を引き起こし、脳血管性認知症の発症に関与すると考えられている。演者らは、培養神経細胞系を用いてZnによる神経細胞死メカニズムを検討した。さらに、他の金属との相互作用について検討した結果、AlはZnによる神経細胞死を抑制するが、Cu、Niなどは顕著に増強することも明らかになった。また、CuはROS産生を介して小胞体ストレス系やMAP kinase系に影響することによって、Znによる神経細胞死を増強することが明らかになった。このような金属-金属間相互作用、金属-疾患関連タンパク質の相互作用と神経疾患の発症との関わりについて概説する。

酸化ストレスに伴う金属タンパク質のミスフォールディングと神経変性疾患

○古川 良明

慶應義塾大学理工学部

多くの神経変性疾患では、加齢に伴う病因タンパク質の構造異常化（ミスフォールディング）が主要な病理学的変化として報告されており、神経細胞を変性させる要因の一つとして提案されている。しかし、タンパク質のミスフォールディングが加齢に伴って惹起されるメカニズムは明らかとなっていない。私たちはこれまでに、筋萎縮性側索硬化症（ALS）において、脳神経系での酸化ストレスが亢進していることに着目し、ALS病因タンパク質の一つである銅・亜鉛スーパーオキシドディスムターゼ（SOD1）への酸化的な修飾がミスフォールディングの原因となっていることを見出した。SOD1は4つのシステイン残基（Cys6, 57, 111, 146）を有し、そのうちの2つ（Cys57, 146）は分子内でジスルフィド（S-S）結合を形成している。SOD1を比較的低濃度（ $\sim 60 \mu\text{M}$ ）の過酸化水素に晒すと、Cys111のチオレート基がスルフェン酸へと酸化された。さらに、SOD1に結合している銅・亜鉛イオンが解離することで、もう一つのシステイン残基（Cys6）のチオレート基がCys111のスルフェン酸を求核攻撃し、S-S結合が新たに形成した。このように2つの分子内S-S結合を有した異常なSOD1は、細胞毒性を発揮するとともに凝集体を形成することがわかった。本発表では、疾患の発症原因と考えられるタンパク質ミスフォールディングと生命金属動態の破綻について議論する予定である。

先天性銅代謝異常症における銅輸送障害および臨床症状の発現機構

○清水 教一

東邦大学 医学部 小児科学講座 (大橋)

先天性銅代謝異常症には、銅欠乏疾患であるMenkes病と銅過剰症であるWilson病がある。Menkes病の原因遺伝子ATP7A遺伝子はX染色体長腕Xq13.3に位置する。産生される蛋白は6個の銅結合部位を持つ膜蛋白であり、P-type ATPaseの一種であると考えられている。この遺伝子の異常により、腸管から血液中への銅の輸送、ならびに各組織における銅要求酵素への銅の受け渡しが障害され本症が発症する。新生児期より低体温、哺乳力低下、嗜眠傾向などがみられる。毛髪は色が淡くねじれ折れやすい (kinky hair)。知的障害、痙攣が必発する。筋緊張は早期には低下し、次第に痙攣性四肢麻痺、除脳硬直を呈する。易感染傾向や結合織異常による症状も呈する。予後は不良な疾患である。Wilson病の原因遺伝子は染色体13番長腕13q14.3に位置するATP7B遺伝子である。産生される蛋白は、ATP7A蛋白と同様のP-type ATPaseと推察され、主に肝臓にて産生されている。本遺伝子の異常により、肝臓、大脳基底部、角膜および腎臓などに銅が過剰に蓄積して種々の臓器障害を呈する。発症年齢のピークは10-11歳頃である。特徴的な臨床症状・所見は、肝障害、神経障害(錐体外路症状) およびKayser-Fleischer角膜輪である。本症は内服薬による治療法が可能な数少ない先天性代謝異常症のひとつである。

JS-1

超硫黄生物学：エネルギー代謝とレドックスシグナル

○赤池 孝章

東北大学大学院医学系研究科

硫黄は宇宙も含めた自然環境、食物、生体に豊富に存在し、酸素に依存しないエネルギー産生系に関与する生命素子として注目されている。すなわち、酸素を使ったエネルギー代謝である酸素呼吸が生物界に出現する前から硫黄を使った呼吸が営まれていたものと考えられている。我々は、生体内で硫黄が主として硫黄原子が連結した構造をした超硫黄として産生されていることを明らかにし、また、その新しい硫黄代謝経路を同定するなかで、超硫黄が真核生物・哺乳類のミトコンドリアにおいてエネルギー代謝を営むことを発見した (Nat Chem Biol 2012; PNAS 2017; Nat Commun 2017, 2021)。さらに、超硫黄のそれぞれの硫黄側鎖が異なる求核性と電子求引性を持つという他の生体分子にはない極めてユニークな化学的特性を持つことで、これまで活性酸素や親電子物質によると考えられてきたレドックスシグナルの本当の担い手として多彩な生理機能を発揮していることも分かってきた (Redox Biol 2018, 2019, 2021; ARS, 2021; Sci Adv 2020, 2021)。超硫黄による生命現象の理解と制御という視点から未来医療を俯瞰することで、我々は、人類の健康、疾病、寿命をコントロールする科学技術を構築できるかもしれない。すなわち、超硫黄研究を基盤とした生命科学の展開は、破壊的な医療変革をもたらすだけでなく、化学、物理学、農学、環境科学など多様な領域におよぶグローバルな波及効果が期待される。

JS-2

分子内電子移動反応に基づく NO 放出剤の開発と生物応用への展開

○中川 秀彦、家田 直弥

名古屋市立大学 大学院薬学研究科

一酸化窒素 (NO) は、生体内でアルギニンから NO 合成酵素 (NOS) により生合成され、血圧調節や神経伝達、生体防御等に関与するシグナル分子として知られる。NO は分子量が非常に小さく化学的に不安定な分子であるため、生体シグナル分子としての挙動を精査する場合、NO そのものを利用するよりも実験系内で NO を放出する NO 放出剤を用いる方法が有用である。我々は NO 放出を制御する方法として、ON/OFF のコントロールが容易な光に着目し、光誘起化学反応を利用した種々の光制御 NO 放出化合物を開発してきた。近年は、光誘起電子移動反応を起点とした NO 放出化合物の開発を進め、組み込む色素を工夫することで青色から赤色までいろいろな波長の光で制御可能な NO 放出剤の開発に成功した。これらの放出剤は生物系に適用可能であり、青色および緑色光制御 NO 放出剤である NOBL1 および NO-Rosa5 は *ex vivo* 系において血管弛緩作用を光制御することが可能であった。また、赤色光制御可能な NORD1 では、*ex vivo* 系に加えてラットを用いた *in vivo* 実験に適用し照射位置を絞ることで全身血圧に影響することなく局所作用を誘導することが可能となった。今後も化学的に色素を工夫することにより、様々な生物応用に適した光制御 NO 放出剤への発展が期待される。

JS-3

ミトコンドリア機能と共役する超硫黄代謝

○本橋 ほづみ

東北大学加齢医学研究所 遺伝子発現制御分野

複数の硫黄原子が直列に連結した状態である超硫黄は、硫黄原子のユニークな化学的特性により、分子内で求電子性と求核性という両方の性質を有し、幅広い生命現象において必須の役割を担っている。中でも、超硫黄分子はミトコンドリアのエネルギー代謝において重要である。最近我々は、酸化ストレス応答の鍵因子である転写因子NRF2が、ミトコンドリアの硫黄酸化酵素であるSQORを直接の標的遺伝子として活性化することを見出した。NRF2はシスチントランスポーター遺伝子を活性化し、細胞外からのシスチンの取り込みを促進することで細胞内の超硫黄分子を増加させ、SQORを活性化することで、その酸化的代謝を促進してミトコンドリアの膜電位形成に大きく貢献することがわかった。また、興味深いことに、NRF2のもう一つの作用であるグルタチオン合成の促進は、超硫黄分子の減少と硫黄依存性のミトコンドリア膜電位形成の抑制をもたらすことがわかった。NRF2は硫黄の同化反応であるグルタチオン合成と、異化反応である硫黄依存性ミトコンドリア膜電位形成の双方を制御し、細胞の硫黄利用を促進する作用があるといえる。ワールブルグ効果として観察されているがん細胞におけるミトコンドリア機能抑制の原因の一つは、極度に活性化しているグルタチオン合成がもたらすミトコンドリアへのシステイン補給不全によるものと推測される。

JS-4

超硫黄分子による心筋のストレス抵抗性制御

○西田 基宏^{1,2)}

1)九州大学 大学院薬学研究院

2)自然科学研究機構生理学研究所 (生命創成探究センター)

近年、電子供与性に富む硫黄原子が複数連なった分子群(超硫黄分子)が親電子物質の代謝・消去(ストレス適応)やエネルギー代謝、膜電位形成を担う電子駆動力の分子実体として注目を集めている。我々はこれまで、タンパク質中の超硫黄分子種(システインパーサルフィド(Cys-SSH)やシステインポリサルフィド(Cys-SSnH))が心筋のストレス抵抗性維持に関わること、例えばミトコンドリア分裂促進GTP結合タンパク質dynamamin-related protein(Drp)1のシステイン脱イオウ化がミトコンドリアの過剰分裂を誘発し、結果的に心筋のストレス抵抗性を減弱させることを報告してきた。しかし、心筋における小分子量の超硫黄分子の役割については未だよくわかっていない。我々は、低温プラズマ照射した培養液の心筋保護効果に着目した。加湿したヘリウムガスを用いた低温大気圧プラズマを細胞培養液に照射すると、CysSSHをはじめとする還元型スーパーサルフィドが生成された。ラット初代培養心筋細胞にプラズマ照射したシステイン溶液を処置したところ、低酸素/再酸素化ストレスによるミトコンドリア機能低下が有意に抑制されることが明らかとなった。以上の結果は、プラズマ由来の低分子量超硫黄分子が、タンパク質Cys-SSnHと同様に、心筋の頑健性維持に働くことを強く示唆している。

JS-5

セレノプロテインPの抗酸化機能と疾患一その発現と細胞内抗酸化システムの変化

○斎藤 芳郎

東北大学 大学院 薬学研究科

必須微量元素“セレン”は生体内の活性酸素種の除去、レドックス制御に重要な役割を果たしており、抗酸化システムの要である。セレンは主にセレノシステイン (Sec: システインの硫黄がセレンに置き換わったアミノ酸) の形でタンパク質中に含まれ、Secを含むタンパク質“セレノプロテイン”はセレンの生理作用を担う。セレノプロテインの減少は、酸化ストレスが関与する様々な障害を誘導する。一方で、近年過剰なセレノプロテインと疾患との関わりも複数報告されるようになった。血漿中に存在する主要なSec含有タンパク質セレノプロテインP (SeP) は主に肝臓で合成され、血漿中に分泌される。SePは細胞に効率よくセレンを運搬する作用を持つ。肝臓はセレン代謝における中心的な役割を担っており、肝臓のSeP発現異常は全身の抗酸化システム・レドックス制御に大きな影響を及ぼす。近年、高血糖・高脂肪に伴うSePの発現増加がインスリン抵抗性やインスリン分泌を悪化することが明らかとなり、過剰SePは2型糖尿病における“悪玉”であることがわかった。本発表では、肝臓におけるSeP発現制御機構について解説し、高血糖に伴うSeP増加機構に伴う各臓器のレドックスバランスの変化について述べる。さらに、コホート研究への参画を通じた“疾患予測システムの確立”に向けた取り組みを紹介する。以上、SePの発現変動と代謝異常・疾患について、レドックスバランスとの関連性から議論する。

JS-6

内皮由来弛緩因子 (NO, EDHF) に関する新発見

○下川 宏明

国際医療福祉大学 / 東北大学

血管内皮は、内皮由来弛緩因子 (endothelium-derived relaxing factors, EDRF) と総称される血管拡張物質を産生・遊離して心血管系のみならず生体の恒常性維持に重要な役割を果たしている。主要なEDRFは3種類あり、発見順に、Prostacyclin (PGI₂)、Nitric oxide (NO)、Endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF) が知られている。我々は、種差や血管床に関わらず、NOが比較的大きい血管で主な働きをしているのに対して、EDHFは血管径が小さくなるほど役割が大きいことを明らかにした。また、EDHFの本体として、内皮型NO合成酵素 (eNOS) 由来で生理的な濃度で産生・遊離される過酸化水素 (H₂O₂) がその本体であることを同定した。NOとEDHF/H₂O₂の役割分担を明らかにするために、NO産生を遺伝子工学的に強制的に亢進させたマウス (内皮特異的なeNOS過剰発現マウスとCaveolin-1欠損マウス) で検討したところ、冠微小循環は障害され、血圧の上昇がないにも関わらず心肥大が生じた。組織学的には、心臓の8-nitro-cGMPレベルが増加しており、ニトロストレスの亢進が示唆された。したがって、EDHFは、NOが減少した時の代償的な役割に加えて、NOが過剰に産生される時の抑制的な役割を果たしていることが初めて示された。

Ss1-1

脂質酸化依存的細胞死フェロトーシスとリポキシトーシス

○今井 浩孝

北里大学薬学部衛生化学

GPx 4 (リン脂質ヒドロペルオキシドグルタチオンペルオキシダーゼ) は生体膜に生じた酸化リン脂質をグルタチオン依存的に還元する酵素で、ミトコンドリア型、核小体型、非ミトコンドリア型の3つのタイプがある。我々は組織特異的なGPx 4欠損マウスの解析やGPx 4欠損MEF細胞死の解析から、GPx 4欠損による細胞死は二価鉄によるフェントン反応を介さない脂質酸化依存的なゆっくりとした細胞死がおきることを見出し、リポキシトーシスと名付けその分子メカニズムの解析から脂質酸化の下流で機能する細胞死実行因子 (Lipo 遺伝子) を明らかにした。一方、抗がん剤による二価鉄依存的なフェントン反応を介したフェロトーシスは、細胞死に至る時間が速いが、抗がん剤の標的分子がシスチントランスポーターやGPx 4などグルタチオン関連分子であることから、GPx 4欠損細胞死と同じメカニズムと考えられてきた。フェロトーシス制御分子は脂質酸化の感受性に関与するものが多く見出されているが、脂質酸化の下流の実行因子は明らかではない。一方、我々はリポキシトーシスを選択的に誘導する化合物や阻害剤を見出し、両者が異なる細胞死であることを明らかにした。本研究ではこれまで我々が明らかにした研究内容を中心に、脂質酸化が関与するフェロトーシスおよびリポキシトーシスと疾患との関連についても紹介したい。

Ss1-2

酸化ストレス誘導性ネクローシスを制御する化合物の開発：フェロトーシスとの関連性

○関 閼 孝介

理化学研究所 開拓研究本部

これまで細胞死は生体内で不必要な細胞を除去するシステムとして、アポトーシスを中心に研究されてきた。しかしながら近年、アポトーシス以外にも様々なタイプの細胞死が重要な役割を果たすことが明らかとなっている。さらには細胞死に伴って放出される因子が、生体応答の制御に重要な役割を果たすこともわかってきた。

このような背景で我々は、過酸化水素などの酸化ストレスで誘導されるネクローシスを抑制するIndolylmaleimide (IM) 誘導体を開発し、その動物疾患モデルへの適用を検討してきた。さらにその過程でIM誘導体が脂質過酸化物により誘導されるフェロトーシスを抑制することがわかり、その関連性も明らかとなってきた。本講演ではこれらの研究の展開に関して発表する。

【参考文献】

- (1) K. Dodo, T. Shimizu, J. Sasamori, K. Aihara, N. Terayama, S. Nakao, K. Iuchi, M. Takahashi, M.; Sodeoka, *ACS Med. Chem. Lett.* **2018**, *9*, 182.
- (2) K. Dodo, E. Kuboki, T. Shimizu, R. Imamura, M. Magarisawa, M. Takahashi, T. Tokuhira, S. Yotsumoto, K. Asano, S. Nakao, N. Terayama, T. Suda, M. Tanaka, M. Sodeoka. *ACS Med. Chem. Lett.* **2019**, *10*, 1272.

Ss1-3

肝疾患におけるフェロトーシスの惹起機構および役割

○山田 直也^{1,2)}、唐澤 直義¹⁾、高橋 将文¹⁾

1) 自治医科大学 分子病態治療研究センター 炎症・免疫研究部

2) 自治医科大学 外科学講座 消化器一般移植外科

我々は小児生体肝移植において、ドナー鉄過剰が肝虚血再灌流障害の独立した危険因子であることを見出したのを契機に、肝疾患とFerroptosisの関連、及びその分子機構の解明に取り組んできた。これまでに、肝虚血再灌流障害へのFerroptosisの関与を動物実験で明らかにした。また、解熱鎮痛薬のアセトアミノフェン過剰摂取による急性肝不全にFerroptosisが関与することを見出し、この病態での脂質過酸化は長鎖アシルCoA伸長酵素4 (ACSL4) 依存的なn-6系多価不飽和脂肪酸の非特異的なラジカル酸化反応によってもたらされることを生体レベルで明らかにした。近年、様々な肝疾患とFerroptosisの関連が相次いで報告されているが、肝疾患領域における現在の課題としては、1. 肝特異的なFerroptosis制御機構の解明、2. 肝構成細胞ごとの検討、3. 肝線維化・肝硬変症例における意義、4. 臨床応用可能な肝癌化学療法の開発がある。我々は最近、CRISPR/Cas9ライブラリーによるスクリーニングから、肝細胞Ferroptosisを制御する新たな候補遺伝子を同定した。また、がん代謝を制御することで肝癌細胞におけるFerroptosis感受性を増強できることを見出し、その詳細な分子機構と臨床応用へ向けた検討を進めている。本シンポジウムでは、我々のこれまでの研究成果と、今後の展望について紹介したい。

Ss1-4

冬眠動物が示す低温誘導性フェロプトーシス様細胞死への耐性

○山口 良文

北海道大学 低温科学研究所

哺乳類の冬眠は、低代謝と低体温により厳しい冬季環境を乗り切る生存戦略である。冬眠する哺乳類（以後、冬眠動物）が耐えることの出来る長期間の低体温は、冬眠しないヒトやマウス・ラットなどの非冬眠動物にとって致死性である。しかし、こうした違いを生み出す仕組みは未解明である。こうした低体温耐性の違いは細胞レベルでも観察される。初代培養肝細胞を長期間の低温培養にさらすと、マウス由来の初代培養肝細胞は低温誘導性細胞死を生じるのに対し、冬眠動物シリアンハムスター由来の細胞は長期間生存可能である。驚いたことに、この初代培養肝細胞の低温耐性は、シリアンハムスターを飼育する餌を変えると消失することを我々は見出した。さらに食餌由来のある栄養素が低温耐性の賦与に寄与することがわかった。この初代培養肝細胞の低温誘導性細胞死は、ネクローシス様の形態、活性酸素の生成、不飽和脂肪酸の酸化、脂質過酸化、それに鉄イオンキレータによる阻害と、制御された細胞死フェロプトーシスの特徴を満たしていた。また、シリアンハムスターとマウスの肝細胞の膜リン脂質組成を比較したところ、マウスの方が脂質過酸化に脆弱な可能性が示唆された。以上の結果から、食餌由来の栄養素の利用能の差異が、冬眠動物の低温耐性に寄与することが示唆された。

Ss1-5

フェロトキシ抵抗性と発がん

○豊國 伸哉

名古屋大学 医学系研究科 生体反応病理学

すべての生命体にとって鉄は必須金属であり、高等生物の生命は鉄・酸素・食物で紡がれている。発がんはがん遺伝子とがん抑制遺伝子のコンセプトの確立により論理的に理解できる。しかし日本では1981年以降、がんが死因第1位であり、しかも右肩上りである。私はがんの独走を私たちが酸素と鉄を使用していることの副作用と理解したいと考える。Wild typeのラットにFenton反応を起こすことでヒトがんのゲノム変化と酷似したがんが発生することはこの仮説を支持する。アスベストによる発がんも基本的には過剰鉄を介するものであり、ラットとヒトで類似したゲノム変化が見られることも注目に値する。食物に関してはカロリー制限の効用が唱道され、酸素に関しては環境の変更は困難である。最近2価鉄依存性で制御された壊死としてフェロトキシという概念が提唱された。がんは、その発生経過からフェロトキシ抵抗性を有し、しかも鉄依存性があると考えられる。鉄は一旦、血液に入ってしまうと、体外への積極的な排泄経路は知られていない。となると、鉄の制御こそが今、がん予防に重要であろう。また、がん細胞特異的にフェロトキシを誘導する新たな試みについても紹介する。

【参考文献】 Stockwell BR, Toyokuni S, et al. Cell 171, 273, 2017; Toyokuni S. Free Radic Biol Med 133: 206, 2019; Toyokuni S et al. Cancer Sci 111, 2665, 2020; Toyokuni et al. 12, 3320, 2020

Ss2-1

ゲノム編集法による酸化脂質類の非競合的免疫測定系の構築

○上田 宏¹⁾、有坂 亮汰²⁾、朴 俊泰²⁾、董 金華^{1,3)}、柴田 貴広⁴⁾、北口 哲也¹⁾、内田 浩二⁵⁾

1) 東京工業大学 科学技術創成研究院 化学生命科学研究所

2) 東京工業大学 生命理工学院

3) Weifang Medical University

4) 名古屋大学大学院 生命農学研究科 応用生命科学専攻

5) 東京大学大学院 農学生命科学研究科 応用生命化学専攻

酸化脂質をはじめとする低分子を抗体を用いて検出する場合、通常のサンドイッチ法ではなく、競合法で検出する必要がある。しかし競合法では信号の減少を精度良く検出しなければならず、結果も直感的に分かりにくい問題があった。我々は以前、リノール酸の酸化により生じる13 (R, S) -hydroxy-9 (E)、11 (E) -octadecadienoic acid (13- (E, E) -HODE) を、分離した抗体可変領域VH/VL断片を用いて非競合的にオープンサンドイッチ (OS) -ELISA法で検出することに成功し、その測定レンジは競合ELISA法より広いことを示した¹⁾。しかしOS測定系構築のためには抗体遺伝子のクローン化と組み換えタンパク質の発現が必要で、測定系構築に手間を要する問題があり、これまで広く実用化されるには至っていない。そこで今回、抗体産生細胞をゲノム編集することで重鎖の構造を改変し、軽鎖とタグ配列を持つ遊離の重鎖可変領域VH鎖の両者をハイブリドーマから直接発現させることを試みた。材料としてエポキシ化リノール酸であるLeukotoxinを認識する抗体産生ハイブリドーマを用い、そのVH遺伝子の下流に発光酵素NanoLucの部分配列HiBiTと終止コドンゲノム編集法で挿入した。この結果、編集後の細胞培養上清中の軽鎖をProtein Mを用いて固定化し、VH-HiBiTをNanoLucの残りの断片LgBiTで検出することで、OS-ELISAによるLeukotoxin検出に成功した。

1) Dong, J., et al. *Analyst* **142**, 787 - 793 (2017)

Ss2-2

酸化ストレス疾患病態における自然抗体の産生

○林 世映、板倉 正典、内田 浩二

東京大学大学院 農学生命科学研究科 応用生命化学専攻

過酸化脂質由来のアルデヒド類により修飾されたタンパク質は、内因性抗原として分類され、がん、動脈硬化、自己免疫疾患など様々な病態との関連性が多数報告されている。一方、このような修飾分子は免疫応答を活性化することが明らかとなっている。当研究室では今まで、修飾タンパク質による免疫応答の解析や抗体に認識される多様なエピトープの同定を行ってきた。同定されたエピトープの一例としてリジン残基のピロール化があげられる。ピロール構造はDNA様の性質を持つこと、また抗DNA抗体によって認識されるという先行研究の結果から、自己免疫疾患との関連性が示唆されている (Miyashita et al., *Sci. Rep.*, 2014)。また、動脈硬化モデルであるapolipoprotein E (apoE) 欠損マウスにおいて、ピロール化タンパク質の増加および多重交差性抗DNA抗体反応の上昇が認められた (Hirose et al., *JBC*, 2019)。しかし、ピロール構造による免疫応答の詳細については未だ不明な点が多い。本研究では、このピロール構造に着目し、自然免疫活性化への関与および抗DNA抗体産生機構の解明を試みた。その結果、自然抗体産生の量的・質的变化にピロール構造が関与するということが示唆された。病態における内因性抗原の関与とその意義がより明らかとなった。

Ss2-3

酸化ホスファチジルコリンの包括的解析および可視化技術の開発

○松岡 悠太^{1,2)}、山田 健一^{1,2)}

1)九州大学大学院薬学研究院

2)AMED CREST

酸化リン脂質は、細胞死や炎症反応など様々な疾患発症イベントにおいて、重要な役割を担うと考えられている。一方、これまでに生体内で観測された酸化リン脂質の数・種類は極めて少ない。この要因として、酸化リン脂質の構造情報およびデータベースの不足が挙げられる。そこで本研究では、試験管内にて生成させた酸化リン脂質に対して、探索性に優れた分析手法であるノンターゲット分析を実施し、そのデータベースの拡大および包括的解析技術の開発を目指した。ノンターゲット分析の結果、計465種類の酸化ホスファチジルコリン(PC)構造情報からなるデータベースを構築した。さらに本技術をアセトアミノフェン誘発肝障害モデルマウスへと応用し、障害時にて計70種の酸化PC量が上昇することを見出した。続いて、これら酸化PCの組織内局在を精査するため、18O2ラベル化法およびMALDI-MS2を用いたMSイメージング法を新たに構築した。本可視化技術を応用し、酸化PCが、特に重度の組織障害を生じる中心静脈付近に多く蓄積することを見出した。本研究にて開発した構造解析・可視化法は、酸化リン脂質の疾患発症時における生理学的役割を理解する上で極めて有用であり、今後その応用が期待される。

Ss2-4

臓器内で局所産生 / 作用する低分子生理活性因子の可視化

○杉浦 悠毅

慶應義塾大学医学部医化学教室

プロスタグランジン、モノアミン、ステロイドホルモンに代表される低分子生理活性因子の作用機構は、オートクライン(プロスタグランジン)、パラクライン(モノアミン)、システミックな輸送を介した作用様式(ステロイドホルモン)が、それぞれ主要経路である。ところが近年の解析により、例外的な様式が見つかってきた。例えば、ステロイドホルモンのendocrine以外の作用様式として、細胞内で合成され自身の核内受容体に作用する様式(intracrine)、ノンシステミック・ステロイドとして、特定の臓器内においてパラクライン・オートクライン様式で働くステロイドの存在が明らかになってきた。これらは臓器局所において固有の細胞機能に必須なステロイドであると考えられる。このような臓器局所の生理活性分子の動態を捉えるのは、バルクの生化学解析では難しい。私達はモノアミン、ステロイドホルモンの生体濃度のin situイメージング法を確立した。さらに動物に安定同位体酸素(18O2)を吸引させ、体内の酸素添加反応で産生される生理活性低分子を18Oで標識し、新規合成が盛んな細胞を可視化・同定するアプローチを確立した。一連の研究から、in vivoにおいて未記載の生理活性低分子の産生細胞種(領域)を見出した。これらは、intracrine様式で作用するステロイドとして、あるいはシステミックな輸送を受けるモノアミンとして、ユニークな臓器内の局所産生/作用メカニズムとして考えられた。

Ss2-5

酸化ストレス代謝物の標的膜受容体とその活性化検出

○井上 飛鳥

東北大学 大学院 薬学研究科

代謝物による細胞間シグナル伝達の多くは膜表面上の受容体によって担われる。このうち、Gタンパク質共役型受容体（GPCR）とTRPチャネルは低分子代謝物によって活性化される代表的な膜型受容体であり、それぞれ約800種類と約25種類のメンバーが存在する。我々はGPCRやTRPチャネルの活性化を簡便に検出する手法としてトランスフォーミング増殖因子アルファ（TGF α ）のエクトドメイン（細胞外）切断を利用したアッセイ系を確立してきた。本手法は生化学アッセイの要領で培養細胞に発現させた受容体の活性化レベルを評価可能である。この手法を用いて酸化代謝物を含む生理活性代謝物の作用標的を同定してきた。本発表では、TGF α 切断アッセイの手法と応用例を概説するとともに、最近着目されている代謝物のシグナルバイアス活性について紹介したい。

Ss3-1

胃がんは光る

○松井 裕史

筑波大学医学医療系消化器内科域

がん特異的ポルフィリン集積現象は光線力学療法／診断法の根幹をなす現象であるが、演者が研究を開始した30年前には全く解明されていなかった。これまでがん細胞ではミトコンドリア由来活性酸素が高濃度であり、これを端緒にしたシグナル伝達系によってアミノレブリン酸やポルフィリン類の取り込みが増加し、ポルフィリンからヘムへの代謝が阻害され、蓄積したポルフィリンの排泄が阻害されていることを明らかにしてきた。30年前に樹立したラット胃粘膜由来正常細胞培養系とそのがん用変異株で行ってきた研究の概要を発表しつつ、いまだ若手だと思っている還暦演者の現在過去未来を語って若手を鼓舞したい。

Ss3-2

赤潮プランクトンから始まり黒ニンニクを経てヒト疾患病態解析、疾患予防・治療薬の探索に至るまで

○佐藤 恵美子^{1,2)}

1) 東北大学大学院薬学研究科 臨床薬学分野

2) 東北大学大学院医学系研究科 腎・高血圧・内分泌学分野

私は2004年から2010年まで、東北大学未来科学技術共同研究センターで酸化ストレス・抗酸化作用に関する研究を行っていた。抗酸化作用とは、酸化的障害を防ぐ作用であり、抗酸化物質とは、フリーラジカルいわゆる酸化物質の作用を減弱させる物質のことである。これまで天然資源から抗酸化物質の探索が多く行われてきた。抗酸化能を評価する手法の一つに、電子スピン共鳴 (ESR) がある。私は、これまでにESRを用いて天然資源 (赤潮プランクトン) からの生理活性物質の探索研究、食品 (熟成発酵黒ニンニク) の抗酸化能の評価を行ってきた。ESRによる抗酸化能の評価から、赤潮プランクトンが産業利用に応用できることが示唆され、またニンニクは熟成させることで抗酸化能が高くなることが明らかになった。私は、これらの研究の傍ら、質量分析を用いて腎疾患のバイオマーカー探索を行っており、その研究の中で腎機能低下により体内に蓄積する代謝物のうち、大部分が未同定のものであることを明らかにした。私は「酸化ストレス」、「代謝物」、「腎疾患」を軸に、2011年から研究領域を医学・薬学の分野に広げ、現在の研究に至っている。現在、私は慢性腎臓病 (CKD) 合併症の病態解析および予防・治療法の開発の研究を進めている。今回、子供の育児と研究・仕事の両立について、私のライフイベントを交えて紹介する。

Ss3-3

異分野融合の面白さ：材料研究×酸化ストレス研究

○吉富 徹

国立研究開発法人 物質・材料研究機構

活性酸素は、脳梗塞、心筋梗塞など多くの疾患に関わり、近年では、COVID-19パンデミックが引き起こす酸化ストレスに注目が集まる。一方で、活性酸素は、重要な生体内でのシグナル伝達物質でもあり、がん組織において過剰に発生させることによってがん治療にも用いられている。これまで、さまざまな優れた抗酸化剤やラジカル発生剤が開発されているものの、これらの過剰投与は、正常組織への副作用をもたらすため、必要な場所に必要な量を送達する技術がなければ、その効果を十分に発揮することができない。演者は、生体適合性高分子材料研究から研究キャリアをスタートさせた材料分野の研究者である。自身が開発した高分子材料に抗酸化剤を結合させたところから、酸化ストレス研究に出会い、その面白さに魅了されている。これまで生体内の活性酸素を効率よく消去する材料を開発するとともに、現在では局所で大量に活性酸素をさせる材料の開発にも挑戦している。本発表では、若手研究者の方向けに、これまでの演者の研究とともにキャリアパス等についてお話ししたい。

Ss3-4

多岐分野にわたる酸化ストレスに関する研究

○黒川 宏美

筑波大学 藻類バイオマス・エネルギーシステム開発研究センター

活性酸素種は85%以上の疾患を惹起することが知られており、いくつかの疾患では抗酸化物質を用いた治療法が行われている。演者もこれまでに非ステロイド性抗炎症薬に対する抗酸化物質の保護効果や、抗酸化物質の腫瘍増殖抑制効果について検討してきた。生化学的な分析には蛍光顕微鏡やウェスタンブロッティング法を用いた方法が用いられているが、未だがんの根治療法や難病に対する有効な治療法は十分確立されていない。このような状況から、新たな側面から疾患を評価する必要があると考えた。腫瘍組織は不均一で、この不均一さが難治療性の一端を担っている。組織の硬さも不均一であり、硬さによる指標を用いることが有効ではないかと発想し抗がん剤効果と弾性率の相関を検証した。さらに昨今ではSDGs達成に向けた活動が活発であり、より環境へ配慮した健康問題の解決が必要になる。藻類を用いた産業はCO₂を固定化できる利点があり、医薬や健康関連のレッドバイオ、食品関連のグリーンバイオや燃料関係のホワイトバイオと多岐にわたった分野で有用性が評価されてきている。演者はレッドバイオに着目した藻類の有用性を評価しており、その一部を本発表で紹介する。

Ss3-5

紫外線対策への酸化セリウムの可能性

○小川 幸大

株式会社アプローズ

紫外線がもたらす肌への影響は、急性の炎症反応である紅斑 (sunburn) や、生体防御反応によって生じるメラニン色素の沈着による黒化 (suntan) が日焼けとして知られている。地球規模で紫外線照射量が増加する中、皮膚老化や皮膚がんなど、健康への影響は無視することができないほど深刻である。これらの肌への影響は、活性酸素種の過剰な生成を介した酸化ストレスが原因であるとされており、健康な肌を守るためには紫外線の対策が欠かせない。日本では、サンスクリーン剤は日焼け止め化粧品として販売されており、化粧品に求められる機能の一つとして紫外線防御機能が挙げられる。我々は比較的新しい無機紫外線散乱剤として酸化セリウムに着目し、独自の粒子設計技術を用いた研究を行っている。セリウムは希土類元素 (レアアース) に分類される原子番号58の金属である。その酸化物である酸化セリウムは、比較的安全かつ幅広い紫外線波長に対応しており、様々な機能を有した材料でもある。市場の動向から無機材料: 酸化セリウムへの期待に焦点を当て、企業からの視点で酸化ストレス研究を考える。

Ss3-6

分野横断型のがん研究

○田村 磨聖

大阪大学核物理研究センター

2012年から数年の間、学会やフリーラジカルスクールを通して、酸化ストレス研究の様々なアプローチを勉強させていただいた。当分野で活躍する研究者と、直に交流できるフリーラジカルスクールは貴重な経験であった。自身の研究では、ミトコンドリア由来活性酸素によるがん細胞の悪性化 [1]、ゲル培養中の細胞形態 (浸潤・増殖パターン) の違いによるがん細胞検査システムの開発 [2] や、ヨウ素造影剤によるX線治療の増感作用 [3] など、がん関連の研究に従事してきた。これらの研究を進める中で医学から工学の研究室へ異動、さらに現在は理学の研究室へと異動し、ホウ素中性子捕捉療法や核医学診断など放射線関連の研究を行っている。

近年では、研究室に異分野出身の研究者を見かけるのも珍しくはない。医理工学協調の研究を進める中で、異分野出身の立場となる人もいるだろう。本発表では、その一例として、これまでの経緯を交えながら既往研究を中心に紹介していく。

[1] Tamura, M. et al. J. Gastrointest. Dig. Syst. 03, 150 (2013). [2] Tamura, M. et al. PLoS One 12, e0179372 (2017). [3] Tamura, M. et al. Sci. Rep. 7, 43667 (2017).

Sn1-1

血流依存性上腕動脈拡張反応の臨床応用とその意義を FMD-J 研究から振り返る

○富山 博史

東京医科大学循環器内科学講座・動脈硬化性血管障害先制医療講座

血流依存性上腕動脈拡張反応（FMD）は、上腕動脈内皮のNitric oxide (NO) 動態を間接的に反映する指標である。臨床的には内皮機能障害を反映し、早期動脈硬化の指標として保険収載されている。現在、内皮機能評価にはFMDとRH-PATが臨床応用されている。前者は上腕動脈、後者は末梢微小血管の拡張反応を評価するため一部異なった内皮機能異常を反映することに注意が必要である。FMD—J研究は血管障害評価・脳心血管疾患予後評価におけるFMD検査の有用性を検証するため実施された多施設前向き観察研究である。本講演では、FMD検査実施の普遍性、普遍性維持の注意点、FMDの基準値、FMDに影響する因子を解説する。次いで、FMDと他の血管機能との関連、さらに、粥状硬化進展など臓器障害との関連について解説する。最後に、予後予測指標としてのFMDの意義についてFMD-J研究の成果を発表する。

Sn1-2

鼻副鼻腔疾患からみた NO の多機能性

○竹野 幸夫

広島大学大学院 医系科学研究科 耳鼻咽喉科学・頭頸部外科学

ヒト気道で一酸化窒素（NO）は生理的恒常性の維持と同時に、炎症性メディエーターとしても機能している。ヒト鼻副鼻腔は生理的にNOのphysiological reservoirとしての役割を果たしている。一方で鼻アレルギー病態における下鼻甲介粘膜におけるNO産生亢進は、「好酸球性炎症を鋭敏に反映するマーカー = 悪玉としてのNO」のバイオマーカーとされている。また副鼻腔各洞由来の恒常的NO産生には、1) 殺菌作用、2) 線毛運動賦活作用、3) 生理的鼻吸気による肺胞循環の調節、など善玉として機能している。実地医療における携帯型呼気NO (FeNO) 測定は医療機器承認を得て普及し、FeNO濃度やnasal NOの測定が鼻アレルギーや副鼻腔炎における病態診断や治療効果判定に有用である。ヒト鼻副鼻腔のNO産生は、NO合成酵素（NOS）isoform活性や基質であるL-arginineの利用環境、解剖学的構造などに影響を受けている。近年、独立したphenotypeとしての好酸球性副鼻腔炎（E CRS）の疫学的増加が報告されており、従来型のnon-E CRSと対比してNO産生と代謝機構の相違がendotypeレベル（Type1 vs. Type2炎症）に対応して解明されている。またNO産生の主体を占める誘導型（NOS2）と内皮型（NOS3）ともにgenotypeレベルの遺伝子多型と気道病態との関連性が指摘されている。今後鼻腔NOの機能的役割についてさらなる解析が待ち望まれる。広島大学倫理委員会承認（第E-356号、臨-496号、第ヒ-136-3号、など）

Sn1-3

NO と泌尿器科疾患

○天野 俊康

長野赤十字病院 泌尿器科

【はじめに】 Nitrogen oxide (NO) がかわる泌尿器科疾患として、勃起障害 (ED) と前立腺肥大症による男性下部尿路症状が挙げられる。

【ED】 NOは血管内皮細胞や非アドレナリン非コリン作動性神経で、アルギニンからNO合成酵素 (NOS) により合成される。陰茎海綿体平滑筋細胞において、NOはグアニル酸シクラーゼを介してc GMPを増加させ、その弛緩作用により陰茎勃起が生じる。c GMPはホスホジエステラーゼ5型 (PDE5) により加水分解され勃起が消退する。従って、PDE5阻害剤は、c GMPを増加させ勃起を維持させる。PDE5阻害剤の登場で、ED治療希望者数は増加とその平均年齢の上昇、治療効果の著しい改善が認められた。このようにNOの作用が解明され、ED治療は飛躍的に進歩した。

【男性下部尿路症状】 下部尿路症状には、排尿障害と蓄尿障害があり、 $\alpha 1$ 阻害剤、5 α 還元酵素阻害剤、抗コリン剤、 $\beta 3$ 刺激剤などが使用される。自験例においてEDに対して投与されたPDE5阻害剤にて神経因性膀胱の排尿が改善した経験があったが、現在PDE5阻害剤のtadalafilが前立腺肥大症の排尿障害に投与可能となっている。その作用機序として、下部尿路組織の平滑筋弛緩や血流改善が挙げられる。本剤の継続率は高く、さらに副次作用として加齢による動脈硬化の進行を抑制する効果も確認されている。

Sn1-4

NO と喘息

○松永 和人

山口大学大学院医学系研究科呼吸器・感染症内科学講座

喘息の臨床表現型は多様であるが、気道炎症および組織のリモデリングプロセスは病態形成の重要な要素である。喘息気道では炎症刺激により種々の炎症性メディエーターが放出される。これらのサイトカインのうち、IL-5は好酸球の分化、増殖や活性化に関与する。IL-4やIL-13はB細胞のクラススイッチやリモデリングに加え、気道上皮細胞での誘導型NO合成酵素の生成に関与するため呼気中のNO濃度が上昇する。喘息患者の気道上皮におけるIL-5とIL-13の発現は有意な正の相関を示す。呼気NO濃度は非侵襲的かつリアルタイムに測定可能で、気道組織や喀痰の好酸球数と相関するため下気道の好酸球性炎症を捕捉するバイオマーカーに位置付けられている。呼気NO濃度測定は、喘息の補助診断に有用である。また、抗炎症治療や増悪による呼気NOの変化は症状、気流制限や気道過敏性の変化と関連するため、呼気NOによる気道炎症モニタリングを従来の指標に加え、抗炎症治療を調節することで喘息管理効率の向上が期待される。最近では、生物学的製剤の治療による好酸球や呼気NOの変化は薬剤が標的とする分子の違いで異なることが明らかにされてきた。呼気NO濃度の解釈については国内外の色々な報告があるが、本邦では35ppb以上の呼気NO濃度が喘息病態を示す目安と考えることが喘息やCOPDなどのガイドラインにおいて統一されている。

Sn2-1

NOはCOVID-19の治療手段になりうるのか？

○岸 拓弥

国際医療福祉大学大学院医学研究科循環器内科

Nitric oxide (NO) は、1990年代初頭より成人の急性呼吸窮迫症候群 (Acute Respiratory Distress Syndrome; ARDS) においては動脈血酸素飽和度を急速に改善しうることが多数報告されている。しかしながら、メタ解析では、ARDSに対するNO吸入による予後の改善や人工呼吸管理期間の短縮は示すことができず、推奨される治療とはなっていない。そのような状況において、COVID-19によるARDS患者に対する15-30分のNO吸入 (20ppm) により、過度な平均肺動脈圧や排血管抵抗低下を来すことなく動脈血酸素飽和度の改善が得られたとする報告がなされた。現在進行中の、COVID-19感染妊婦に対する80ppmや200ppmのNO吸入には有害事象は報告されていない。有効性の機序として、アンジオテンシンII受容体や血栓、肺サーファクタント、免疫機構、あるいはウイルスそのものへのNOの作用による可能性が提唱されている。また、基礎研究では、NO-releasing substance S-nitroso-N-acetylpenicillamine (SNAP) がSARS-CoV-2ウイルスの複製を抑制することも報告された。さらに、COVID-19感染患者においてステロイドが有効であるが、NOとステロイドの相互作用による治療効果増強に可能性が実験では示されている。最近では、NO吸入にNO静注を追加する治療が有効である可能性も提唱されている。このように、NOはCOVID-19パンデミック下において注目すべき治療である可能性がある。

Sn2-2

COVID-19 と血栓

○小板橋 紀通

群馬大学医学部附属病院 循環器内科

新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) は肺炎による急性呼吸不全に加えて、ウイルス感染による凝固異常と血栓症が起こる。この凝固異常と血栓症のメカニズムとして、SARS-CoV2ウイルスの血管内皮細胞への直接感染および炎症細胞・サイトカインによってもたらされる「血管内皮細胞炎」が想定されている。臨床的には、COVID-19の重症化と凝固・線溶系マーカーであるD-dimerが関連すること、肺血栓塞栓症の合併が多いことが報告されてきた。COVID-19に合併する肺血栓塞栓症は、下肢静脈を起源とする血栓塞栓症ではなく、肺血管局所において形成された「免疫血栓」の結果起こっている可能性が示唆されている。また特に人工呼吸器管理の必要な重症例では、ヘパリンによる抗凝固療法が短期予後を改善させることも報告されている。多くの報告や我々の自施設データからも、凝固異常・血栓症がCOVID-19の重症化に関与していることは明らかであるが、D-dimer高値であっても臨床的に無症状であったり、無治療でも軽快する例も経験する。血栓症がどの程度重症化に関与しているのかを個々の症例ごとに評価し、抗凝固療法を使用していく必要がある。COVID-19と血栓についての現時点でのエビデンスとCOVID-19診療での抗凝固療法併用の実際について考察したい。

Sn2-3

血管内皮機能と COVID-19

○丸橋 達也、東 幸仁

広島大学原爆放射線医科学研究所ゲノム障害病理

COVID-19の重症例では、肺炎および急性呼吸窮迫症候群（ARDS）による急性呼吸不全に加え、播種性血管内凝固症候群（DIC）や血栓塞栓症が高頻度に生じることが報告されている。また、剖検例での検討において、微小血管血栓症も高頻度に生じていることが報告されている。その病態には、血管内皮機能障害による血管透過性亢進や凝固亢進、炎症反応亢進が関与していると考えられている。COVID-19による血管内皮機能障害の機序として、炎症性サイトカインによる血管内皮障害に加え、SARS-CoV-2が血管内皮細胞へ直接感染することによる血管内皮障害（血管内皮炎）が想定されている。本シンポジウムでは、COVID-19における血管内皮機能障害の発生機序および臨床的意義について概説させていただきます。

Sn3-1

酵母 *Saccharomyces cerevisiae* における一酸化窒素依存的な生命現象とその分子機構

○那須野 亮

奈良先端科学技術大学院大学 先端科学技術研究科 バイオサイエンス領域

酵母 *Saccharomyces cerevisiae* は、高等真核生物や病原性真菌のモデル生物として基礎研究に、また産業用微生物として発酵産業に用いられる。そのため、酵母における一酸化窒素 (NO) の生理機能やその分子機構、過剰な NO によるストレスに対する防御機構を理解することは、基礎・応用の両面において極めて重要である。我々は、高温ストレス条件下において酵母細胞内で生成する NO が、銅代謝に関連する転写因子 Mac1 を活性化し、銅の取り込みと銅依存性抗酸化酵素の活性向上を介して、酵母に高温ストレス耐性を付与することを見出した。一方、遺伝子スクリーニングにより、リボフラビン合成の初発酵素 GTP cyclohydrolase II (GCH2) が酵母の NO 耐性を向上させること、GCH2 の酵素反応生成物が NO 消去能を有することを明らかにした。また、我々は最近、NO ストレス処理依存的に、解糖系の多くのタンパク質がチロシン残基のニトロ化修飾 (Protein Tyrosine Nitration; PTN) を受けること、解糖系およびペントースリン酸経路の代謝物含量が変化することを見出した。このことは、酵母細胞内において NO が代謝を調節すること、およびその一部を PTN が制御する可能性を示唆している。本講演では、これらの現象や機構について概説するとともに、最近の知見を交えて議論する。

Sn3-2

血管内皮機能検査を用いた心血管リスク評価

○松澤 泰志

横浜市立大学附属市民総合医療センター 心臓血管センター

心血管疾患に対する治療法・予防法は、この数十年で飛躍的な進歩を遂げて来た。しかし、心血管疾患予後は依然として不良である。心血管疾患患者において、血栓塞栓イベントリスクが重要であるが、それと同等またはそれ以上に出血リスクの重要性が明らかとなってきた。二次予防では疫学研究から確立した血栓塞栓リスク介入が行われるが、各リスク因子から受ける血管障害の度合いや治療への反応性には個体差が大きい。そのため、さらなる心血管疾患予後改善のためには、血管の傷害の程度を直接評価でき、且つ個々の患者における包括的な血管状態評価に基づいて個別治療を行うための指標が必要である。血管内皮機能は、動脈硬化の初期から血管イベント発生までの全ての段階において重要な役割を果たす。血管内皮機能のもう一つの重要な側面として、未知の因子まで含めた血管傷害因子と保護する因子の全てを反映するという特徴がある。さらに、最近の我々の研究で、血管内皮機能障害は全死亡の中でも特に心血管死亡に関連することや、血栓塞栓イベントだけでなく出血イベントとも関連することがわかってきた。そのため、内皮機能検査を臨床に用いることで、個別化されたテーラーメイド医療を提供できる可能性がある。本セッションでは、心血管診療における血管内皮機能検査 EndPAT のエビデンスをレビューし、血管内皮機能検査ガイド予防ストラテジーの可能性について述べる。

Sn3-3

動脈硬化血管における可溶性グアニル酸シクラーゼの酸化還元状態

○田和 正志

大阪医科大学 薬学部 病態分子薬理学研究室

一酸化窒素 (NO) は血管恒常性の維持において重要な役割を担う生理活性物質として機能する。NO による生理作用の一部は可溶性グアニル酸シクラーゼ (sGC) の活性化を介して惹起されるが、生体内には NO が活性化できる sGC (還元型: ヘム鉄が 2 価) と活性化できない sGC (酸化型: ヘム鉄が 3 価/アポ型: ヘムが脱離) が混在する。この酸化還元状態は酸化ストレス下で還元型から酸化型/アポ型へと変化することが明らかにされており、また、病的な血管 (高血圧や糖尿病など) では実際にそのような変化が生じていることも報告されている。近年我々は、動脈硬化を起こした血管における sGC の酸化還元状態について検討してきた。例えば、バルーン傷害による頸動脈内膜肥厚モデルを用いた研究では、sGC は傷害後早期の時点 (内膜肥厚が生じていない段階) で還元型から酸化型/アポ型へと変化していることを見出した (J Vasc Res. 2019;56:109-116)。また、高コレステロール食負荷による粥状動脈硬化モデルを用いた研究では、内膜へのコレステロール沈着は認められるものの粥腫は形成していない冠動脈において、酸化型/アポ型 sGC の発現が増加している可能性を確認した。これらの知見から、動脈硬化血管では器質的な変化が生じる以前に、還元型 sGC と酸化型/アポ型 sGC のバランスは崩れることが示唆される。したがって、sGC は動脈硬化の治療標的になり得るのかもしれない。

Sn3-4

冠微小血管機能障害の臨床的重要性

○神戸 茂雄¹⁾、須田 彬¹⁾、大浦 翔子¹⁾、
進藤 智彦¹⁾、西宮 健介¹⁾、菊地 翼¹⁾、
白戸 崇¹⁾、高橋 潤¹⁾、下川 宏明^{1,2)}、安田 聡¹⁾

1) 東北大学 循環器内科学

2) 国際医療福祉大学

血管内皮細胞は内皮由来弛緩因子と総称される血管弛緩因子を産生・遊離し、血管トーンを調整している。太い導管血管レベルでは一酸化窒素が主であるが、抵抗血管レベルでは内皮由来過分極因子が主になるという血管径依存性が血管床や動物種を問わず普遍的に認められる。近年、冠微小血管機能障害と呼ばれる冠微小循環の機能的・構造的異常の重要性が注目されている。血管内皮機能障害と冠血管運動異常はいずれも冠動脈硬化症の進展に関連する。最近の研究により、血管内皮依存性の冠微小血管機能障害が冠動脈壁へのずり応力に変化をもたらし、冠動脈プラークの増大やより脆弱な性状変化に関与することが明らかにされた。また、左室拡張機能障害に起因する心不全 (heart failure with preserved ejection fraction: HFpEF) における冠微小血管機能障害の関与も明らかにされた。最近我々は、冠攣縮性狭心症患者において、冠微小血管抵抗の指標である index of microcirculatory resistance (IMR) の上昇が心血管イベントの増加と関連することを報告した。さらに、冠動脈機能異常は全身性の血管機能不全の表れであり、抵抗血管における主要な血管弛緩因子である内皮由来過分極因子の重要性を明らかにした。冠微小血管機能障害を適切に診断し治療介入することにより、冠微小血管機能障害が関与する多くの心血管病の予後や転帰を改善させられる可能性がある。

共催セミナー

5月19日 ㊟ 12:00～13:00

1チャンネル

スポンサードセミナー

座長：東 幸仁（広島大学原爆放射線医科学研究所 教授）

SGLT2 阻害剤と夏眠様反応

西山 成（香川大学医学部薬理学 教授）

共催：田辺三菱製薬株式会社／第一三共株式会社

5月20日 ㊟ 8:30～9:30

2チャンネル

モーニングセミナー

座長：内藤 裕二（京都府立医科大学大学院医学研究科 生体免疫栄養学講座（寄附講座）教授）

機能性消化管障害と腸内環境、プロバイオティクス

鈴木 秀和（東海大学医学部医学科 内科学系消化器内科学 領域主任教授）

共催：ミヤリサン製薬株式会社

第3回 国際活性硫黄研究会

5月20日 ㊟ 9:00～12:00

3チャンネル

講演

活性硫黄分析の医療応用

パネルディスカッション

硫黄代謝解析のグローバルスタンダード確立に向けて

後援：日本NO学会

SGLT2 阻害剤と夏眠様反応

○西山 成

香川大学医学部薬理学 教授

最近の複数の臨床試験によって、SGLT2阻害剤において、血糖改善作用と、心血管・腎への影響が示されていることが示唆されているが、その正確なメカニズムは全く明らかにされていない。これに対して我々は、SGLT2阻害剤の投与によって尿糖の増加に加えてナトリウム利尿が誘発されることなどを明らかにしてきた。しかし、SGLT2阻害剤投与中は尿中グルコース排泄量が継続的に増加するものの、体重減少や利尿は常に一過性であることが知られている。すなわち、SGLT2阻害剤によって生じるエネルギーや水分の減少に対し、何らかの生体メカニズムによって適応しようとしているのではないかと考えられる。これに関して我々は、エネルギーや水分の不足に生理的に適応するために進化的な過程で獲得した生体の能力「夏眠」反応が、ヒトやマウスなどの哺乳類でも保存されていることを発見した。そして、SGLT2阻害剤の投与によって生じる代謝の変化は「夏眠」で観察されるものと類似しているのではないかと考えている。本ランチョンセミナーでは、この「夏眠様反応」が、心機能や腎機能に影響しているのではないかと我々の仮説について議論したい。

機能性消化管障害と腸内環境、プロバイオティクス

○鈴木 秀和

東海大学医学部医学科 内科学系消化器内科学 領域主任教授

消化管は内臓であるも、体表を覆う皮膚のように外界と常に接している臓器である。そのため、食事とともに侵入する外来抗原や生体での代謝物、排泄物、計り知れない量が生息していると考えられる腸内細菌叢 (Gut Microbiota) で構築されている腸内環境は、消化管機能に大きな影響を与えられられる。機能性消化管障害 (Functional Gastrointestinal Disorders : FGIDs) は、器質的病変がないものの、消化管の機能が破綻し、慢性的に様々な症状を生ずる疾患の総称であるが、その成因に、当然、腸内環境は影響すると考えられる。腸内環境は、腸内細菌叢とその代謝物、食事成分とその代謝物、消化管から分泌される酸、消化酵素、胆汁酸などで構成される極めて動的な複雑系である。腸内環境の変化により、消化管粘膜には、微小循環障害や微小炎症 (low grade inflammation) が起こり、結果、消化管壁の透過性亢進をきたすとされる。プロバイオティクスは、アンチバイオティクス (抗生物質) に対し提案された用語で、腸内フローラのバランスを改善することによって宿主の健康に好影響を与える生きた微生物をいうが、このプロバイオティクスの負荷により腸内環境を修飾することで破綻した消化管機能を改善させることも試みられている。

参考文献：

鈴木秀和、日本消化器病学会雑誌117 (10) : 840-855, 2020

第3回 国際活性硫黄研究会

活性硫黄分析の医療応用

過去に於いて私達が知らなかった生体内における活性硫黄代謝の挙動は、多くの新しい知見を人類にもたらす可能性があります。それは医療や創薬のみならず、健康維持または動植物や食品の世界にまで及ぶでしょう。活性硫黄分析法を世界に広げ、日本発としてグローバルスタンダードにするため、本会を貴重な第一歩として企画しました。

日 時：2021年5月20日（木）9：00～12：00

主 催：第3回 国際活性硫黄研究会

後 援：日本NO学会

協 力：一般社団法人 日本分析機器工業会／一般社団法人 日本科学機器協会

【プログラム】

1. 講 演

- 9：00～ 9：30 「COVID-19とNO吸入療法」 市瀬 史（ハーバード大学）
9：30～10：00 「イメージングメタボロミクスによる活性硫黄種の検出と医学応用」
末松 誠（慶應義塾大学）
10：00～10：30 「超硫黄代謝と呼気オミックス」 赤池 孝章（東北大学）
10：30～10：45 「新規活性硫黄分析法」 遠山 敦彦（株島津製作所）

2. パネルディスカッション

10：45～12：00 「硫黄代謝解析のグローバルスタンダード確立に向けて」

ファシリテーター：岩瀬 壽（バイオディスカバリー株）

特別ゲスト：馬場 健史（九州大学）

パネリスト：赤池 孝章（東北大学）

（50音順） 足立 正之（株堀場製作所）

上田 輝久（株島津製作所）

末松 誠（慶應義塾大学）

学術奨励賞候補セッション
YIA (TA) 候補セッション
一般演題

YIAs-1

アスコルビン酸によるスーパーオキシド消去は SOD1 欠損マウスの生存に必須である

○本間 拓二郎¹⁾、武田 裕司²⁾、赤塚 慎也³⁾、
齊藤 真一²⁾、浅尾 裕信²⁾、豊國 伸哉³⁾、
藤井 順逸¹⁾

1) 山形大学大学院医学系研究科 生化学分子生物学

2) 山形大学大学院医学系研究科 免疫学

3) 名古屋大学大学院医学系研究科 生体反応病理学

Superoxide dismutase 1 (SOD1) 欠損マウスは貧血や脂質代謝異常等の症状を示すが、いずれも比較的緩徐である。一方、SOD1欠損マウスから採取した胎児線維芽細胞はp53依存的な増殖抑制と細胞死を起し、アスコルビン酸(AsA)はこうした障害を強力に抑制する。このことから細胞内に比較的高濃度に存在するAsAはスーパーオキシド(O₂⁻)の消去に重要と考えられるが、マウスはAsAを生合成できるため欠乏状態の病態解析には適さない。本研究では、AsA合成過程に関わるAldo-keto reductase 1a (Akr1a)とSOD1を二重に欠損したマウスを樹立し、O₂⁻の毒性軽減におけるAsAの役割について検証を試みた。樹立したSOD1・Akr1a二重欠損マウスは重篤な症状を示し、その多くが生後間もなく死亡したが、AsA投与により1年程度は延命可能であった。しかしAsAの投与を停止すると、その枯渇する約2週間以内にすべて死亡したことから、AsAによるO₂⁻の消去が生存に必須なことを示している。AsA投与を停止すると、気管支粘膜上皮細胞が腫大し、リンパ球の肺浸潤および炎症性サイトカイン産生が増加したことから、肺炎が死因と考えられた。以上の結果は、AsA量の減少によりO₂⁻の肺毒性が顕在化したことを示しており、各種臓器の中でも、とりわけ肺の酸化障害からの保護におけるAsAの重要性が明らかになった。

YIAs-2

p62-Keap1-Nrf2系を標的とした抗がん剤感受性増強剤の創製

○安田 大輔¹⁾、吉田 逸平¹⁾、高橋 恭子¹⁾、
熊谷 直哉¹⁾、増野 匡彦¹⁾、今村 理世²⁾、
小島 宏建²⁾、岡部 隆義²⁾、一村 義信³⁾、
小松 雅明³⁾、山本 雅之⁴⁾、長野 哲雄²⁾、
大江 知之¹⁾

1) 慶應義塾大学 薬学部

2) 東京大学創薬機構

3) 順天堂大学大学院 医学研究科

4) 東北大学大学院 医学系研究科

Nrf2は種々の生体防御物質を発現誘導する転写因子であり、生体の恒常性維持に重要である反面、がん細胞においては抗がん剤への感受性低下を促進する。また、ある種のがん細胞では、Nrf2の活性調節因子Keap1と相互作用しNrf2を異常活性化するタンパク質としてp62が同定されている。我々はp62を過剰発現した肝細胞がん株Huh-1において抗がん剤ソラフェニブ及びレンバチニブの感受性を増強するユニークな2-アセトニルナフタレン誘導体K67及びKOA153を見出している。今回、K67及びKOA153のアセトニル側鎖末端アセチル基を種々のアミドに変換した化合物群を新たに合成し、Huh-1及びそれと同様にp62の過剰発現が報告されているヒト非小細胞肺癌株A549に対する抗がん剤感受性増強効果をWST-8法により評価した。Huh-1においては、KOA153の側鎖をモノメチルアミド構造に変換した誘導体がKOA153と同等のソラフェニブ感受性増強効果を示した。また、A549においてはK67の側鎖をモノメチルアミド構造に変換した誘導体がKOA153よりも強力なドキシソルビシン感受性増強効果を示した。これらの誘導体は細胞への単独曝露では生存率に影響しなかったこと、また水溶性や代謝安定性がK67やKOA153に比べ向上したことから、副作用の少ない抗がん剤感受性増強剤としての応用が期待できる。

YIAAn-1

システイン修飾を介した GPCR のタンパク質品質管理機構の解明

○西山 和宏¹⁾、西村 明幸^{1,2)}、柴田 貴広³⁾、
内田 浩二⁴⁾、西田 基宏^{1,2)}

- 1) 九州大学大学院薬学研究院 生理学
- 2) 自然科学研究機構生命創成探究センター (生理学研究所) 心循環ダイナミズム創発研究グループ
- 3) 名古屋大学大学院生命農学研究科応用生命科学専攻 食品機能化学研究室
- 4) 東京大学大学院 農学生命科学研究科 応用生命化学専攻 食糧化学研究室

Gタンパク質共役型受容体 (GPCR) は様々な生理機能や疾患形成に関わる膜タンパク質である。一般的に、GPCRはリガンド刺激後にGPCRキナーゼ (GRK) によりリン酸化され、内在化することでシグナル強度やタンパク質の品質管理を制御すると考えられている。しかし、GRKによるリン酸化を受けにくいGPCRの品質管理機構については不明であった。我々は、リン酸化抵抗性のプリン作動性P2Y₆受容体 (P2Y₆R) に着目した。P2Y₆Rは、一酸化窒素 (NO) や食品に含まれるイソチオシアネート (ITC) などの曝露によって内在化およびプロテアソーム分解が誘導されることを新たに見出した。ITCによるP2Y₆Rの内在化および分解は、P2Y₆Rの細胞内第3ループにあるCys220のSH基修飾および第2ループにあるLys137のユビキチン化により誘導されることがわかった。P2Y₆R欠損マウスは野生型マウスと比較して、大腸炎の進行が抑制された。P2Y₆RのCys220をセリンに置換した変異体マウス (C220S) では野生型マウスと比較して、逆に大腸炎の進行が促進された。GPCRのCys修飾によるLysユビキチン化を介した分解機構は、P2Y₆R以外のGPCRでも保存されていることが確認された。以上より、GPCRのCys修飾が、βアラステチン非依存的に内在化や分解を制御するという新奇な機構が初めて明らかにされた。

YIAAn-2

SGLT2 阻害薬による内皮 NOS 機能異常改善を介した腎保護効果の検証

○近藤 恵、城所 研吾、角谷 裕之、和田 佳久、
長洲 一、佐々木 環、柏原 直樹
川崎医科大学 腎臓・高血圧内科学

【背景・目的】 糖尿病合併症である細小血管症の発症・進展に、血管内皮機能障害が基盤病態として存在する。我々は糸球体内皮機能異常が糖尿病性腎臓病の発症・進展と関連し、内皮nitric oxide synthesis (eNOS) の補酵素BH4減少に起因するeNOS uncouplingが、糸球体内酸化ストレス増加、アルブミン尿出現に関与することを報告した。SGLT2阻害薬 (SGLT2i) は2型糖尿病患者の血管内皮機能改善効果を示すことが報告されている。2型糖尿病動物におけるSGLT2iの内皮機能改善による腎保護効果を検証した。

【方法】 6週齢の雄性db/dbマウスにCanagliflozin (CANA;10mg/kg) を8週間投与した。In vivo imaging法でsingle nephron GFRを測定した。血漿および腎内のBH4濃度、糸球体内のROS/NO産生、糸球体endothelial surface layerの評価と、糸球体からのアルブミン漏出評価を行った。

【結果】 db/db+vehicle群 (Vehi群) は糸球体過剰濾過を認めたが、CANA群で過剰濾過は抑制された。Vehi群では糸球体内ROS/NO不均衡を呈したが、CANA群ではその不均衡は是正された。Vehi群では血清・腎組織内BH4濃度が低下したが、CANA群はBH4を維持しeNOS recouplingを認めた。CANA群は糸球体のglycocalyxを保持し、糸球体アルブミン漏出を軽減した。

【結語】 CANAは糖尿病状態における糸球体過剰濾過を是正した。さらに糸球体内皮NOSのrecouplingを介して腎障害進展抑制に寄与することが示唆された。

YIAAn-3

空腹時血糖値 95-99 mg/dL は血管内皮機能障害のリスクである

○山路 貴之¹⁾、原田 崇弘¹⁾、橋本 悠¹⁾、
梶川 正人²⁾、Farina Yusoff³⁾、岸本 真治³⁾、
丸橋 達也³⁾、中島 歩⁴⁾、中野 由紀子¹⁾、
東 幸仁^{2,3)}

1) 広島大学大学院医系科学研究科循環器内科学

2) 広島大学病院未来医療センター

3) 広島大学原爆放射線医科学研究所ゲノム障害医学研究センター
ターゲットゲノム障害病理研究分野

4) 広島大学大学院医系科学研究科幹細胞応用医科学

【目的】 耐糖能異常である Impaired Glucose Tolerance (IGT) や Impaired Fasting Glucose (IFG) と血管内皮機能についての報告は非常に少ない。また、どの段階の空腹時血糖値 (FBG) から血管内皮機能が障害されるのかを検討した報告は認めない。本研究の目的は FBG と血管内皮機能障害について右上腕動脈の flow-mediated vasodilation (FMD) を用いて検討することである。

【方法】 FMD を測定し得た 7265 名を FBG < 90 mg/dL、FBG: 90-94 mg/dL、FBG: 95-99 mg/dL、FBG: 100-109 mg/dL、FBG: 110-125 mg/dL、FBG ≥ 126 mg/dL もしくは糖尿病を有する群の 6 群に分類し FMD 値を比較した。

【結果】 FMD 値は FBG < 90 mg/dL 群で 6.9 ± 3.1%、FBG: 90-94 mg/dL 群で 6.7 ± 3.1%、FBG: 95-99 mg/dL 群で 6.3 ± 3.1%、FBG: 100-109 mg/dL 群で 5.9 ± 2.8%、FBG: 110-125 mg/dL 群で 5.7 ± 3.1%、FBG ≥ 126 mg/dL もしくは糖尿病群で 5.1 ± 2.6% であった。FBG < 90 mg/dL 群と比較して FBG: 90-94 mg/dL 群では FMD 値に有意差を認めないものの (p = 0.28)、FBG: 95-99 mg/dL 群を含むそれ以外の群では有意に FMD 値が低下していた。また FBG: 100-109 mg/dL、FBG: 110-125 mg/dL 群間の FMD 値に有意差は認めなかった (p = 0.95)。

【結語】 FBG: 100-109 mg/dL と FBG: 110-125 mg/dL を同等に扱うことは血管内皮機能の観点からは適切であると考えられた。FBG: 95-99 mg/dL の段階から血管内皮機能は障害されており、早期の段階から介入を行う必要があると考えられた。

Os1-1

大腸ムチンの糖鎖構造組成に及ぼす転写抑制因子 Bach1 の影響

○米澤 明莉¹⁾、水島 かつら²⁾、平井 泰子²⁾、
館野 浩章³⁾、武藤 哲彦⁴⁾、五十嵐 和彦⁴⁾、
高木 智久²⁾、内藤 裕二²⁾、東村 泰希^{1,2)}

- 1) 石川県立大学大学院 生物資源環境学研究所 食品科学専攻
- 2) 京都府立医科大学 大学院医学研究所
- 3) 産業技術総合研究所 細胞分子工学研究部門
- 4) 東北大学 大学院医学系研究科

【目的】 消化管組織の上皮粘膜を覆う粘液層は、管腔内に存在する異物から生体を保護している。大腸粘液の主成分であるムチンはMUC2が高度に糖鎖修飾された構造をとり、高密度な糖鎖修飾は粘液層の安定性において重要である。Bach1は酸化ストレス応答に関与する遺伝子の転写抑制因子である。Bach1は普遍的に発現する因子であるが、腸管生理機能への影響は不明である。本研究ではBach1欠損マウス（Bach1KO）を用いて、腸管生理機能におけるBach1の機能解析を実施した。

【方法・結果】 組織学的解析の結果、野生型マウス（WT）と比較してBach1KOでは粘液産生細胞が顕著に増加した。WT、Bach1KOから採取した糞便を用い、PAS染色法と糖鎖蛍光ラベル法により糞便中ムチン含量を測定した。PAS染色法の結果、Bach1KOにおいて糞便中ムチンが有意に増加した。一方で糖鎖蛍光ラベル法の結果、2群間に有意差は示されなかった。スロットプロット法を用いて糞便ムチン画分におけるMUC2の発現レベルを解析した結果、Bach1KOにおいて低値を示した。SDS-PAGE、PAS染色法により糞便中ムチンを検出した結果、Bach1KOにおいて泳動距離の短縮、即ち分子量の増大が観察された。lectin arrayを用いて糞便ムチン画分の糖鎖組成を解析した結果、Bach1KOにおいてGalNAc、Sia結合レクチンとの結合が高値を示した。

【考察】 Bach1KOにおいて、糖鎖の構成糖であるGalNAc、Siaの増加に伴う大腸ムチン糖鎖の伸長が示唆された。

Os1-2

スルフォラファンによるセレノプロテインP抑制機構

○叶 心瑩、外山 喬士、堤 良平、斎藤 芳郎

東北大学大学院薬学研究科代謝制御薬学分野

これまで我々は、高血糖に伴い肝臓から血漿中に過剰に放出されるセレノプロテインP（SeP）が、糖代謝を悪化させる糖尿病増悪因子であることを見出した。SePの発現抑制剤は新たな作用点を持つ糖尿病治療薬となると期待される。最近我々は独自のスクリーニングから、ブロッコリースプラウト成分のスルフォラファン（SFN）が、SePの発現を抑制することを見出した。そこで、本研究では、SFNによるSeP発現抑制機構の解明を目指して以下の検討を行った。SePを発現するヒト肝がん由来HepG 2細胞を亜セレン酸ナトリウム（もしくはNa）存在下、SFNで24時間処理した結果、SeP mRNAレベルの低下、及び細胞内と細胞外のSePレベルが低下した。細胞外に分泌されたSePは、細胞内に取り込まれリソソームで分解されセレン源となる。興味深いことにSFNはリソソームの酸性化を促すことがlysotrackerを用いた解析から判明した。この酸性化をバフィロマイシン（Baf）で抑制すると、SFNによるSePの低下が抑制された。以上より、SFNは、SePの転写の抑制、およびリソソームを介したSePタンパク質分解の促進、の両経路を介してSePの発現を抑制することが強く示唆された。今後その詳細な分子機構を解明することで、SePを標的とした新たな糖尿病の予防法開発につなげていきたいと考えている。

Os1-3

炎症性腸疾患におけるグルコシルセラミドの機能解析

○小室 茉莉子¹⁾、永根 大幹¹⁾、丹羽 智瑛¹⁾、
宮本 貴祥¹⁾、遠藤 力斗²⁾、中村 孝司²⁾、
原島 秀吉²⁾、相原 尚之³⁾、上家 潤一³⁾、
山下 匡¹⁾

- 1) 麻布大学 獣医学部 生化学研究室
- 2) 北海道大学 大学院薬学研究院 薬剤分子設計学研究室
- 3) 麻布大学 獣医学部 病理学研究室

【目的】炎症性腸疾患（IBD）は大腸の慢性炎症性疾患であり、T細胞の過剰な活性化を特徴とする。糖脂質は細胞膜の脂質ラフト上に存在し、様々な細胞内シグナル伝達に関与している。また免疫系細胞は糖脂質を比較的多く含有するが、IBD病態における機能は明らかではない。そこで本研究ではIBDにおける糖脂質の関与を検討した。

【方法】NCBI GEOに登録されたIBD患者の末梢血単核細胞（PBMC）のRNASeq情報を用い、糖脂質関連遺伝子群の遺伝子発現を解析した。T細胞特異的UDP-グルコースセラミドグルコトランスフェラーゼ（UGCG）KOマウス（Ugcg Δ/Δ マウス）に2% DSSを飲水投与しIBDモデルを作製した。脾臓よりT細胞を分取し、Ugcgおよびサイトカインの遺伝子発現量をRT-qPCRで解析した。大腸組織を組織学的に解析した。

【結果】糖脂質関連遺伝子のうちUGCGのみIBD罹患群の遺伝子発現量が低下していた。また、IBDモデルマウスのT細胞においてUGCG発現量は減少し、炎症性サイトカイン量は増加した。T細胞特異的Ugcg Δ/Δ マウスにおいて、2% DSS飲水投与後に有意な体重減少、生存期間の短縮、臨床スコアの増加、および組織学的炎症の増強が観察された。

【結論】活性化したT細胞においてUGCGの遺伝子発現が減少すること、またT細胞のグルコシルセラミド（GlcCer）はIBDの病態に関与することが示唆された。

Os1-4

ポリヒドロキシ酪酸の炎症性腸疾患に対する予防作用の検討

○鈴木 利美奈¹⁾、永根 大幹¹⁾、鈴木 武人²⁾、
相原 尚之³⁾、上家 潤一³⁾、佐藤 拓巳⁴⁾、
山下 匡¹⁾

- 1) 麻布大学 獣医学部 獣医学科
- 2) 麻布大学 獣医学部 栄養学研究室
- 3) 麻布大学 獣医学部 病理学研究室
- 4) 東京工科大学 応用生物学部 アンチエイジングフード研究室

【目的】近年、腸内細菌叢が免疫系に作用し炎症性腸疾患（IBD）の病態に関与することが報告されている。特に腸内細菌から産生される短鎖脂肪酸（SFAs）が制御性T細胞の分化を促進する他、IL-10やレチノイン酸の産生促進により大腸における抗炎症作用を示すことが報告されている。一般的な腸内細菌はSFAsをほとんど生成しないため、SFAs産生菌によるプロバイオティクス療法が検討されているが、摂取した菌の定着は困難である。また、SFAsの経口摂取が検討されているが、胃や小腸で吸収されるため大腸まで届きにくい。そこで代表的なSFAsである3ヒドロキシ酪酸（3HB）由来の生分解性プラスチック（ポリヒドロキシ酪酸;PHB）をSFAのドナーとして利用することを着想し、PHBのIBD予防作用を検討した。

【方法】C57BL/6Nマウスにげっ歯類 飼育繁殖用飼料またはPHB混飼料を2週間自由給餌した。血清中3HB濃度はスタットストリップXP3で測定した。その後、デキストラン硫酸Naを自由飲水させ実験的IBDを誘導し、体重変化、Disease Activity Index（DAI）スコア、大腸の短縮を測定した。大腸組織切片を作成しHE染色及び免疫組織化学を行った。

【結果・結論】PHBは腸内細菌による分解を受け、血中3HB濃度を上昇させた。PHB給餌群ではDSS飲水後の体重減少、DAIスコアの上昇、腸管短縮が抑制された。組織学的には大腸遠位部を中心に腸上皮の回復像が観察された。以上から、PHBはIBDに対する予防作用を持つことが示唆された。

Os1-5

酸素ナノバブル水の抗腫瘍作用に関する基礎的研究

○永根 大幹¹⁾、丹羽 智瑛¹⁾、内山 淳平²⁾、
稲波 修³⁾、山下 匡¹⁾

1) 麻布大学 獣医学部 生化学研究室

2) 麻布大学 獣医学部 感染免疫学研究室

3) 北海道大学 大学院獣医学研究院 応用獣医科学講座 放射線学教室

【目的】 酸素ナノバブル水は半導体洗浄用に開発された10-50 nmの酸素ナノバブルを含んだ純水である。ナノバブルの物理学的性質は未だ明らかではないが、水溶液中でナノバブルは1ヶ月以上安定であり生体組織への浸透性が高いことが報告されている。以上から、酸素ナノバブル水は不安定なマイクロバブルと異なり、生体内で様々な効果を発揮することが期待される。そこで本研究では酸素ナノバブル水の抗腫瘍作用を検討した。

【方法】 マウス乳がんE0771細胞をC57BL/6N マウス（メス、6週齢）の乳腺に移植し、乳がんモデルを作成した。腫瘍移植4日後より酸素ナノバブル水をエンドポイントまで自由飲水投与した。飲水投与から14日後の腫瘍組織を採取し、免疫組織化学染色およびRNASeqにより発現遺伝子を解析した。また、酸素ナノバブル投与による腸内細菌叢の変動を解析した。

【結果】 酸素ナノバブル水飲水投与は乳がんの成長を抑制し、投与群の生存期間を延長させた。遺伝子発現の網羅的解析において、酸素ナノバブル水は腫瘍内の免疫関連遺伝子発現を亢進させたが、HIF-1に制御を受ける低酸素関連遺伝子群の発現は変化していなかった。加えて本演題では、酸素ナノバブル水による免疫学的解析、腸内細菌叢の解析についても発表予定である。

Os2-1

質量分析装置を用いた非侵襲的な生体 AGEs 測定法の検討

○田中 誠太郎、勝田 奈那、富永 悠幹、伴 郁穂、
加藤 紗優里、須川 日加里、永井 美芽、
永井 竜児
東海大学大学院農学研究所

【背景と目的】糖尿病の進行に伴って神経障害、網膜症、腎症等の合併症を発症しQOL低下の要因となる。これら合併症の発症はメイラード反応前期生成物の一つであるヘモグロビンA1cのみでは予測が困難であるが、本反応の後期生成物である終末糖化産物（AGEs）は合併症進展のマーカーとなる可能性が指摘されている。我々は非侵襲的に採取可能な毛および爪に着目し、その生成に酸化反応の関与が知られているAGEsを質量分析装置で測定する手法を検討した。

【方法】 ストレプトゾトシンで1型糖尿病を誘発したWistar ratの体毛および爪を採取し、液体クロマトグラフィー飛行時間型質量分析装置（LC-TOFMS）でN^ε-(carboxymethyl) lysine (CML)、N^δ-(5-hydroxy-5-methyl-4-imidazolone-2-yl)-ornithine (MG-H1)、N^ω-(carboxymethyl) arginine (CMA)、N^ε-(carboxyethyl) lysine (CEL) を測定した。

【結果】 これまでと同様、数種の血中AGEsは糖尿病の発症によって増加したが、毛中AGEsは血清より高い増加率を示した。爪中AGEsも糖尿病で増加することが確認されたが、変動率は血清より低値を示した。

【考察】 今回、毛及び爪よりAGEsの測定が可能となり、数種のAGEsが糖尿病の発症で有意に上昇することが確認された。今後、非侵襲的に採取可能な固体の組織を用いてAGEs測定で代謝異常を評価できると期待できる。

Os2-2

肝細胞癌におけるフェロトーシスと酸化ストレス防御の検討

○伊勢田 憲史¹⁾、伊藤 心二¹⁾、富山 貴央¹⁾、
森永 哲成¹⁾、島垣 智成¹⁾、栗原 健¹⁾、
王 歆林¹⁾、長尾 吉泰¹⁾、戸島 剛男¹⁾、
井口 友宏²⁾、原田 昇¹⁾、吉住 朋晴¹⁾、森 正樹¹⁾
1)九州大学大学院 消化器・総合外科
2)福岡県済生会福岡総合病院

【目的】 ストレス応答は、癌において種々の条件下で機能し、癌細胞の生存や増殖に重要な役割を果たしている。我々はNuclear factor-erythroid 2-like 2 (Nrf2) が肝細胞癌の転移形成に関与する事を報告した (Cancer Sci 2020)。近年、新たな細胞死であるフェロトーシスが注目されている。今回我々は肝細胞癌におけるフェロトーシスに対するNrf2の役割について検討を行った。

【方法】 方法1. フェロトーシス誘導薬のerastin、フェロトーシス阻害薬のferrostatin-1を肝細胞癌細胞株に投与し過酸化脂質、細胞生存率を測定した。方法2. 肝細胞癌細胞株にerastinを投与しNrf2発現を検討した。Nrf2の高発現株、低発現株を作成しerastinの効果、Cystine/Glutamic acid transporter (xCT) 発現を検討した。

【結果】 結果1. 肝細胞癌細胞株にerastinを投与すると過酸化脂質が生成され、細胞生存率の低下を認めた。ferrostatin-1をerastinと同時に投与すると過酸化脂質の生成は抑制され、細胞生存率の低下は抑制された。結果2. 肝細胞癌細胞株にerastinを投与するとNrf2発現は上昇した。肝細胞癌細胞株にerastin投与すると、Nrf2高発現株では過酸化脂質生成は抑制され細胞生存率の低下は抑制され、Nrf2低発現株では過酸化脂質生成は亢進し細胞生存率は低下した。Nrf2高発現株ではxCT発現は上昇した。

【結論】 肝細胞癌細胞株のNrf2発現はxCT、過酸化脂質に関与しフェロトーシスと関連している。

Os2-3

ミトコンドリア DNA 量低下株のミトコンドリア制御機構の解析

○岡本 瑞穂、須賀 祐輔、蛭田 紗生、中村 朱里、飯塚 裕貴、藤沢 章雄、山本 順寛、加柴 美里
東京工科大学 応用生物学部

【目的】ミトコンドリアDNA (mtDNA) 量は加齢や様々な病態により低下する。mtDNA量の低下による細胞の変化については不明な点が多く残されている。本研究では、人為的な薬剤投与によりmtDNA量が低下した際の、細胞内のミトコンドリア制御機構の解析を行った。

【方法】mtDNA欠失試薬としてエチジウムブロマイド (EtBr) を用いた。細胞はTHP-1細胞とMDA-MB-231細胞を用いた。mtDNA量の測定はqPCR法により行った。遺伝子発現量の解析はリアルタイムRT-PCR法により行った。タンパク質の測定はWB法を用いて行った。コエンザイムQ10 (CoQ10) 量の測定にはHPLC-ECDを用いた。

【結果】EtBr投与後8週の細胞株がpゼロ細胞として実験に多用されているが、mtDNA量自体はEtBr投与2週間の細胞においても顕著に低下した。EtBr投与2週間の細胞で、mtDNA量の低下に伴いmtDNAにコードされている遺伝子のmRNA量の低下を確認した。興味深いことに、ミトコンドリア制御因子であるPGC-1 α やTFAMのmRNA量の増加を確認した。また、CoQ10量やCoQ10結合タンパク質であるプロサポシン量も増加していた。

【考察】mtDNA量が低下することにより、PGC-1 α やTFAM、CoQ10量が増加し、ミトコンドリア機能を補おうとする可能性が示唆された。

Os2-4

PeT 駆動型光制御 NO ドナーにおける光吸収部位の構造活性相関研究

○北村 紗枝¹⁾、家田 直弥²⁾、川口 充康²⁾、中川 秀彦²⁾

1) 名古屋市立大学 薬学部 薬学科

2) 名古屋市立大学 大学院薬学研究科

血管弛緩に関与しているとされる一酸化窒素 (NO) であるが、その機能の詳細は依然として不明な点が多く、この解明は循環器系疾患の新規治療薬を生み出すうえで重要である。しかし、常温常圧で気体であり実験系で取り扱いにくい。そのため、NOの貯蔵と放出が可能なNOドナーが有用である。当研究室では、NOの放出を時空間制御する目的で、様々な波長の可視光によって放出制御可能なNOドナー群を開発してきた。しかし、NO放出効率が低い、また体外からの制御のためには生体透過性の高い近赤外光で制御可能であることが望ましいという課題があった。本研究では、NO放出効率の改善と、更なる制御光の長波長化を目指し、光吸収部位の構造を変化させた化合物の合成と機能評価を行った。

これまで当研究室で開発してきた中で最も長波長光の赤色光に応答するNOドナーNORD-1は、光吸収部位であるSi-ローダミンとNO放出部位からなる。そこで、光吸収部位のアミノ基を様々な置換基に変更した化合物、もしくは光吸収部位を、近赤外光を吸収するP-ローダミンに変更した化合物を合成し、光照射に対するNO放出能をNO電極で評価した。結果、NORD-1よりも反応効率が上昇した化合物が得られた一方で、P-ローダミンを導入したNOドナーではNO放出が確認されなかった。これらから、光吸収部位の構造が反応効率に大きな影響を与えることが示唆された。

Os2-5

紅藻由来オリゴ糖の寿命延伸効果に関する研究

○出坂 夏美¹⁾、西川 仁美¹⁾、水島 かつら²⁾、
高木 智久²⁾、内藤 裕二²⁾、東村 泰希^{1,2)}

1) 石川県立大学大学院 生物資源環境学研究所 食品科学専攻

2) 京都府立医科大学 大学院医学研究所

【目的】 アガロオリゴ糖 (AGO) は、アガロースから生成されるD-ガラクトースと3,6-L-アンハイドロガラクトースが連なった2糖から8糖までのオリゴ糖である。AGOは抗酸化作用及び抗炎症作用が報告されており、酸化ストレスや慢性的な炎症は生理的老化プロセスに関与することから、AGOは老化抑制に効果的と推測される。本研究では、モデル生物である線虫 *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*) を用いてAGOの寿命延伸効果を検証した。

【方法】 *C. elegans*はBristol株N2を野生体とし、4日齢からAGOを0% (対照群) 又は5% (AGO群) 含む培地で飼育することによりAGOを投与した。

【結果・考察】 AGO群は、対照群と比較して有意に寿命が延伸した。また、対照群よりも常に高い運動性を示し、老化に伴い蓄積するリポフスチンを有意に抑制した。マイクロアレイ解析の結果、AGO群で小胞体ストレス応答に関与する*abu*-遺伝子や*pqn*-遺伝子の発現増加が認められた。また、定量的RT-PCRにより、これら遺伝子を負に制御する*sir-2.1*の発現減少が確認された。さらに、*sir-2.1*変異体では寿命延伸が減弱したため、*sir-2.1*が寿命延伸に関与することが示唆された。熱ストレス耐性を評価した結果、野生体ではAGO投与に伴う生存率の有意な上昇が認められたが、*sir-2.1*変異体では生存率の上昇は消失した。以上から、AGOは*sir-2.1*を介した小胞体ストレス応答の活性化によって、*C. elegans*の寿命を延伸することが示唆された。

Os2-6

インターロイキン-1 β によって誘導されるモノカルボン酸トランスポーター-1を介した軟骨細胞の細胞死は酸素分圧に依存する

○田中 元博^{1,2)}、宮本 洋一¹⁾、吉村 健太郎¹⁾、
笹 清人¹⁾、山田 篤¹⁾、池崎 かおり^{1,2)}、
代田 達夫²⁾、上條 竜太郎¹⁾

1) 昭和大学 口腔生化学講座

2) 昭和大学 顎顔面口腔外科学講座

【目的】 我が国では約一千万人が変形性関節症 (OA) を罹患している。OAの関節軟骨では、軟骨基質が減少し軟骨細胞死が観察される。この軟骨変性にIL-1 β が関与することが知られている。我々は、IL-1 β によるNOX-2の発現誘導と軟骨細胞死に、乳酸やピルビン酸の細胞膜輸送担体モノカルボン酸トランスポーター (MCT) -1が関与することを見出している。関節軟骨は低酸素環境下にあることから、今回、マウス軟骨細胞株ATDC5細胞を用いて、IL-1 β によるMCT-1およびNOX-2の発現誘導と細胞死に与える酸素分圧の影響を解析した。

【方法】 ATDC5細胞を1-20%酸素分圧下にIL-1 β (1 ng/mL) で刺激し、細胞の生存率を評価した。また、定量的RT-PCRにより遺伝子発現を解析した。

【結果】 大気と同じ20%酸素や関節軟骨表層と同じ6%酸素で観察された、IL-1 β による*Mct1*と*Nox2*の発現誘導と細胞死が、関節軟骨深層と同じ1-2%酸素では抑制されていた。また、NF- κ B阻害はIL-1 β による*Mct1*の発現誘導を低下させた。

【考察】 IL-1 β による軟骨細胞死の誘導に必要なMCT-1とNOX-2の発現誘導が、関節軟骨表層の酸素分圧を必要とすることが明らかとなった。今回の結果は、OAの発症が軟骨細胞表層部から始まる機序を説明するものであり、MCT-1の制御がOAの予防・治療に有望である可能性を示唆している。

Os2-7

大豆イソフラボンは5-リポキシゲナーゼの活性化を介してインフルエンザウイルスの増殖を抑制する

○七里 元督¹⁾、堀尾 侑加^{1,2)}、伊勢川 裕二²⁾

1) 国立研究開発法人 産業技術総合研究所 バイオメディカル研究部門

2) 武庫川女子大学 生活環境学研究科食物栄養学専攻 病原微生物学研究室

【目的】 大豆イソフラボンの1種であるダイゼインはMDCK細胞におけるインフルエンザウイルス（Flu）の増殖を抑制できることを見出していた。ダイゼインがFlu増殖を抑制するメカニズムの解明を目的に研究を行った。

【方法】 ダイゼインが抗酸化作用を有することから、細胞内脂質酸化物の測定を行った。FluはA/PR/8/34株を使用し、MDCK細胞に感染させた。感染24時間後に細胞を回収し、脂質酸化物を質量分析装置（LC-MS/MS）にて解析した。

【結果】 作業仮説に反し、Flu感染に伴う脂質酸化物の増加は見られず、ダイゼインによる脂質酸化抑制効果も確認されなかった。一方、ダイゼインの添加によって脂質酸化物のうちアラキドン酸酸化物5-HETE（5-hydroxyeicosatetraenoic acid）のみが特異的に増加することが見出された。そこで、5-LOXに対するsiRNAを用いて5-LOXの発現を抑制した状態で、Flu感染を行ったところ、ダイゼインによる抗Flu効果がキャンセルされた。さらに5-LOXの一次生成物である5-HpETEを細胞に添加したところ、Flu増殖阻害効果が確認された。

【結論】 以上の結果から、ダイゼインのFlu増殖阻害メカニズムに5-LOXの活性化を介して生成されたアラキドン酸代謝産物が関与していることが示唆された。

Os3-1

ニトロキシドプローブを用いた脂質ラジカル付加体精製法の開発

○齋藤 耕太¹⁾、松岡 悠太^{1,2)}、中尾 周平^{2,3)}、大金 賢治^{2,3)}、閼 閼 孝介^{2,3)}、袖岡 幹子^{2,3)}、山田 健一^{1,2)}

1)九州大学 大学院薬学府

2)AMED-CREST

3)理化学研究所

【目的】 脂質ラジカルは、連鎖的脂質過酸化反応を引き起こし、疾患の発症・進展に関与する。しかしながら、本分子種は極めて短寿命であり、その解析が困難であった。そこで我々は、脂質ラジカルと共有結合を形成するニトロキシドプローブを合成し、その解析を進めてきた。一方、生体内では夾雑成分も多い。したがって、生体組織中の脂質ラジカルを解析するには、脂質ラジカルプローブ付加体の精製が必須である。そこで本研究では、ニトロキシドプローブに固相カラムへの捕捉/脱離が可能な機能的基を導入することでその精製法開発を目指した。

【方法】 固相カラムに対して特異的な結合能を有するニトロキシドプローブを合成した。脂質分子ならびに組織抽出液に、ラジカル発生剤を添加することで脂質ラジカルを発生させ、本プローブを用いて誘導体化した。本試料を脂質抽出後、カラムへと注入し、洗浄および溶出画分溶液をLC/MS/MSにより解析した。

【結果・考察】 誘導体化試料をLCMS解析したところ、脂質ラジカルプローブ付加体の形成が確認された。本試料に対し精製操作を行った結果、溶出画分において、脂質ラジカルプローブ付加体のみが回収された。また、本手法を、生体組織試料中に含まれる脂質ラジカルの精製に応用することで、その解析が可能となった。以上の結果より、本精製法を用いることで、微量な脂質ラジカルを解析可能となることが示された。

Os3-2

長期間コエンザイム Q10 低下細胞モデルのミトコンドリア呼吸鎖複合体の解析

○菅原 響介、竹内 光、田中 月佳、中村 朱里、岡本 瑞穂、田中 裕人、山本 順寛、藤沢 章雄、加柴 美里

東京工科大学 応用生物学部

【目的】 コエンザイムQ10 (CoQ10) は、電子伝達系の必須因子であり、重要な抗酸化物質である。CoQ10は、加齢や様々な病態で生体内濃度が低下する。CoQ10量が長期間低下した場合の生体内現象の解析は重要である。本研究では、長期間CoQ10量を低下させた細胞株のミトコンドリア呼吸鎖複合体の解析を行った。また、CoQ結合タンパク質プロサポシン (Psap) についても解析した。

【方法】 HepG2細胞に、CoQ10合成阻害剤である4-Nitrobenzoate (4-NB) を投与して3カ月~2年間培養を行った。HepG2細胞から単離したミトコンドリアをブルーネイティブ電気泳動法 (BN-PAGE) で分離し、複合体 I、III、IVを含むタンパク質をウェスタンブロット (WB) によって検出した。CoQ10量は、電気泳動後のゲルからヘキサン抽出を行いHPLC-ECDを用いて測定した。Psapの解析は、HepG2細胞から抽出したタンパク質をSDS-PAGEで分離し、WBにより解析を行った。

【結果】 BN-PAGE後のミトコンドリアサンプルから、複合体 I、III、IVを含む呼吸鎖超複合体のバンドを検出した。また、同じ電気泳動距離からCoQ10のピークを検出した。Control株と比較して、長期間CoQ10低下細胞株から単離したミトコンドリア呼吸鎖超複体内のCoQ10量は有意に低値であった。長期間CoQ10低下細胞株のPsap量はControl株と比較して低下していた。

【結論】 長期間CoQ10低下細胞モデルでは、ミトコンドリア呼吸鎖超複合体にも変化が生じていることが示された。

Os3-3

ヒト肺腺がん由来 A549 細胞においてグルタミンオリシス阻害は放射線誘発性の細胞老化を亢進する

○藤本 政毅、東山 りつ子、安井 博宣、山下 晃矢、
稲波 修
北海道大学 獣医学院 応用獣医科学講座 放射線学教室

近年、グルタミン代謝はがんの治療標的として注目されており、我々は前回大会でヒト肺腺がん由来A549細胞においてグルタミンナーゼ (GLS) 阻害剤CB839によるグルタミン依存性のエネルギー代謝の阻害が放射線への感受性を亢進することを報告した。しかし、グルタミン代謝阻害と放射線との組み合わせで起こる細胞死の形態については明らかになっていないため、本研究では、A549細胞を用いて細胞死形式に着目して研究を行った。グルタミン代謝阻害はCB839 (10 nM) もしくは低グルタミン培地 (0.5 mM) の処理によってX線照射後に行った。X線照射5日後にSenescence-associated β -galactosidase (SA- β -gal) 染色を行うと、グルタミン代謝阻害はX線照射後のSA- β -gal陽性細胞を有意に増加させた。また、この時点における細胞から培養液中へのIL-6分泌をELISAで評価すると、グルタミン代謝阻害によってX線照射後のIL-6の分泌は有意に増加していた。また、X線照射3日後におけるアポトーシスをAnnexinVおよびPI染色を用いたフローサイトメトリーで評価すると、グルタミン代謝阻害はX線照射によるアポトーシスに影響を与えず、その割合は低いままであった。以上の結果からグルタミン代謝阻害は放射線照射後の細胞老化を増強し、放射線感受性を高めるとことが示唆された。

Os3-4

Sirtuin 脱アシル化阻害剤のスクリーニングに適用可能なケミカルプローブ群の開発

○中嶋 雄哉、川口 充康、家田 直弥、中川 秀彦
名古屋市立大学大学院薬学研究所

Sirtuin (SIRT1-7) はヒストン脱アセチル化酵素のClassIIIに分類され、ヒストンや非ヒストンタンパク質 (転写因子や代謝酵素) のリシン残基側鎖の脱アセチル化に関与している。特にSIRT2は酸化ストレスに応答して転写因子FOXO3aを脱アセチル化し、転写活性を回復させることが知られている。近年ではSIRT2やSIRT6は脱アセチル化だけでなく、長鎖脂肪酸アシル基修飾の加水分解 (脂肪酸アシル基の脱アシル化) も制御することが明らかとなり、特にSIRT2の脂肪酸アシル基脱アシル化活性はK-Ras4aを介してがん細胞の形質転換に関与することが示されている。本研究では、当研究室で開発した一段階 FRET型SIRTプローブSFP3を基に、ペプチド配列や消光団構造を展開することによりSIRT脂肪酸アシル基脱アシル化活性を検出可能なプローブ群を開発した。これらのプローブはSFP3より簡便に合成できるだけでなく、プローブの反応性を各SIRTアイソザイムを用いて評価した結果、特定の構造を持つプローブとアイソザイムとの組み合わせが特に高い反応性を示すことも明らかになった。さらに新規プローブの有用性を確認するため、プローブの一つであるProbe 6を用いて低分子化合物ライブラリーによるSIRT2阻害剤スクリーニングに適用した結果、新規低分子SIRT2脱アシル化阻害剤を同定することに成功した。

Os3-5

CNDP2はグルタチオン由来のCys-Glyを分解することでCysの再利用を促進しフェロトーシスからの防御に働く

○小林 翔¹⁾、本間 拓二郎¹⁾、奥村 宣明²⁾、韓 佳³⁾、長岡 敬太⁴⁾、佐藤 英世⁵⁾、今野 博行⁴⁾、山田 壮亮³⁾、高尾 敏文⁶⁾、藤井 順逸¹⁾

1) 山形大学大学院医学系研究科 生化学・分子生物学

2) 大阪大学 蛋白質研究所 生体分子解析

3) 金沢医科大学 医学部 臨床病理学

4) 山形大学大学院理工学研究科 バイオ化学工学専攻

5) 新潟大学大学院 保健学研究科検査技術科学分野 生化学・分子生物学

6) 大阪大学 蛋白質研究所 機能・発現プロテオミクス

システイン (Cys) の酸化型二量体であるシスチンの輸送体・xCTが機能しない細胞の多くは、培養条件下ではグルタチオン (GSH) の枯渇により鉄イオン依存性の細胞死・フェロトーシスを起こす。xCT ノックアウト (KO) マウス由来のマクロファージは、Cys およびGSHが著しく低下しても生存するため、プロテオミクス解析を行ったところCarnosine dipeptidase 2 (CNDP2) の高発現を認めた。LC-MSを用いた活性測定により、CNDP2が二価金属イオンとりわけMn²⁺依存性にCys-Glyジペプチドを分解することを確認した。Hepal-6細胞をシスチン欠損培地で培養するとフェロトーシスを起こすが、培地にGSHもしくはCys-Glyを添加すると生存した。しかしCNDP2の阻害剤であるbestatinによりこの細胞生存効果が打消されたことから、CNDP2が細胞生存にとって重要なことが示唆された。ゲノム編集により作製したCNDP2 KOマウスは通常飼育条件では正常に生育したが、アセトアミノフェンを過剰投与したCNDP2 KOマウスは野生型マウスに比べて肝障害が悪化し、さらにCNDP2 KOマウスにのみ腎障害を認めた。CNDP2は腎臓に高発現しており、糸球体で濾過された原尿中のGSHに由来するCys-Glyを分解し、CysをGSH合成に再利用することで腎臓を障害から保護していると考えられる。

Os3-6

Keap1 と Nrf2 の進化的に保存された関係

○小林 麻己人、Nguyen Vu Thanh、玉置 隼也、辺 麗せん

筑波大学 医学医療系

抗酸化応答を司る転写因子Nrf2は、細胞の過度の抗酸化を防ぐために、平常時は分解により機能抑制されている。この制御を担うのがKeap1で、平常時はNrf2の分解を促進し、酸化ストレスが蓄積するとこれを感知して分解制御を解除する。Keap1破壊マウスは、Nrf2の恒常的活性化により食道が肥厚化して哺乳不全を起こし、生後2-3数週間で餓死する。この致死性はNrf2破壊で回復し、Keap1-Nrf2二重破壊マウスは成獣まで育つ。このことはNrf2による抗酸化応答は抑制すべき危険なものであり、Keap1はNrf2の暴走を防ぐために存在すると言える。ただ、Keap1は他因子との相互作用も報告されており、Nrf2制御以外の機能も予想される。本研究ではその検証のためにゼブラフィッシュを用いた遺伝学的解析を行った。魚類には二種のKeap1が存在し、ストレス感知能が一部異なるものの、ほぼ同等のNrf2抑制能をもつ。Keap1aとKeap1bの単独破壊系統を作製解析したところ、いずれも野生型より高い抗酸化能をもつものの生育には障害はなかった。次に、二重破壊系統を作製したところ、マウス同様、孵化後1週間で致死となった。そこでNrf2変異系統との三重変異系統を作製し、Nrf2との関係も調べた。本発表では、マウスと一致する点と異なる点を紹介し、進化的な側面からのKeap1とNrf2の関係性を議論したい。

Os3-7

腸内細菌叢に含まれる潜在的病原細菌を制御する腸管粘膜バリア機構

○津川 仁¹⁾、鈴木 秀和²⁾

1) 慶應義塾大学医学部 医化学教室

2) 東海大学医学部医学科 内科学系消化器内科学

【目的】 腸内細菌叢には潜在的病原細菌が無症候性保菌として含まれ、易感染宿主を対象に感染源となる。しかし、潜在的病原細菌は何故、病原性を発揮せず腸内細菌叢の構成要因となるのか、また、どの様なタイミングで感染性病原体へ変貌するのか明らかにされていない。本研究では、腸内細菌叢内の潜在的病原細菌に対する宿主応答を検証し、易感染宿主を保護する技術を開発する。

【方法】 FACS解析により腸管粘膜マクロファージ動態を解析し、16S rRNA全長をサンガー法で解読し微生物同定を行った。

【結果】 若齢マウス（6週令）に比べ老齢マウス（48週令）では腸管粘膜マクロファージの減少が認められ、clodronate liposome投与により腸管粘膜マクロファージを枯渇させたマウスでは、盲腸粘膜、脾臓、肝臓で異常増殖を開始した*Klebsiella pneumoniae*が同定された。*K. pneumoniae*のin vivo及びin vitro感染モデルでは、マクロファージは*K. pneumoniae*応答性にAxl/Gas6発現を亢進させることが示された。Axl阻害剤及び抗Gas6抗体は*K. pneumoniae*の腸管上皮細胞内への侵入と増殖を誘発した。

【Conclusion】 腸内細菌叢内に潜在する*K. pneumoniae*の病原性はマクロファージのAxl/Gas6シグナル依存的に封じ込められている。

Os4-1

エイジングにおける多種ラジカル消去活性変化

○平山 暁¹⁾、長野 由美子¹⁾、青柳 一正¹⁾、
大和田 滋²⁾、松崎 秀夫³⁾

- 1) 筑波技術大学保健科学部附属東西医学統合医療センター
- 2) あさおクリニック
- 3) 福井大学子どものこころの発達研究センター

【目的】 成人の加齢性疾患の多くで酸化ストレスの増大が認められるが、小児から成人に至る過程での抗酸化能の経時的変化には未解明な部分が多い。本研究ではエイジングにおける抗酸化能変化を電子スピン共鳴を基盤とした多種ラジカル消去活性測定法 (MULTIS) により評価した。

【方法】 当該施設倫理委員会の承認（筑波技大201809他）の下、同意の得られた健常成人および定型発達児を対象とした。また自閉症スペクトラム障害児 (ASD) を比較対象とした。MULTIS法は既報 (Sci Rep 2020:10:20602) に基づきスーパーオキシド ($O_2^{\cdot-}$)、ヒドロキシラジカル (OH)、アルコキシラジカル (RO)、アルキルペルオキシラジカル (ROO)、一重項酸素 (1O_2) に対する血清消去活性として評価した。

【結果】 エイジングにより血清 $O_2^{\cdot-}$ 消去活性は増加し年齢と有意な正の相関を認めた。一方 RO および ROO 消去活性は加齢とともに減少傾向であり、年齢との間に弱い有意な負の相関を認めた。 OH 消去活性は小児では若年ほど高く年齢との間に有意な負の相関が認められたが、成人では反転し上昇に転じた。逆に 1O_2 消去活性は小児で年齢と有意な弱い正の相関を認めたが、成人では減少に転じた。ASD 患児の抗酸化プロファイルは定型発達児に比べ、より成人健常者に近いパターンを示した。

【結論】 エイジングにおいて抗酸化プロファイルは多元的に複雑はシフトを形成しつつ変化する。一部の疾患においてこのシフトは病態形成に関与している。

Os4-2

腫瘍内 ROS 消去はがん放射線治療効果を増強する

○長崎 幸夫¹⁾、キム アラム¹⁾、米元 千秋¹⁾、
シヤスニ バビータ¹⁾、フェリシアーノ チト²⁾

- 1) 筑波大学数理物質系
- 2) フィリピン原子力研究所

がん三大治療の1つである放射線治療法は、遺伝子を直接的または間接的に切断することでがんを殺傷する治療法で、世界中で広く行われている。放射線照射で腫瘍組織の周囲に発生する活性酸素種 (ROS) は、遺伝子を二次的に切断することによって腫瘍を殺傷する効果があると考えられている。本研究では放射線照射の前に、ナノ粒子型抗酸化剤 (RNPN) を投与し、がん増殖抑制効果を検証した。ナノ粒子は抗がん治療において腫瘍に集積する傾向がある (EPR効果) ため、腫瘍内のROSを効率的に消去するものの、担がんマウスにRNPNの投与後に放射線照射しても、その効果に影響を与えることが無く、むしろ効果的に腫瘍増殖を抑制した。一方で放射線照射後の体重減少はRNPN投与群で数日後に回復し、生存率は、RNPN投与群では未照射や照射群に比べて優位に延長することが確認された。ROSは核内転写因子、NF- κ Bの活性化や組織因子 (TF) の発現、TNF- α 産生などに関与するため、腫瘍増殖に強く関与することが報告されている。このため、ナノ粒子型抗酸化剤が腫瘍に集積し、ROSを消去することが、むしろこれらのROS関連因子の抑制に働き、放射線治療効果に影響を与えず、むしろ全身に及ぶROSによる副作用を抑制することで、患者に高いQOLを与えることができるものと結論づけられる。

Os4-3

レドックスナノ粒子による新たな神経保護療法の実用化

○丸島 愛樹¹⁾、長崎 幸夫²⁾、Mujagic Arnela¹⁾、
細尾 久幸¹⁾、平山 暁³⁾、松井 裕史¹⁾、
秋本 大輔¹⁾、渡邊 真哉¹⁾、石川 栄一¹⁾、
松丸 祐司¹⁾

1) 筑波大学 医学医療系

2) 筑波大学 数理物質系

3) 筑波技術大学 東西統合医療センター

急性脳主幹動脈閉塞に対する血栓回収療法の新たな課題として、再開通治療後の脳虚血再灌流障害がある。その主因は再灌流後に急増する活性酸素種による2次の神経細胞障害である。血栓回収療法時に使用できる活性酸素種を標的とした神経保護薬の開発が新たなニーズとなった。レドックスナノ粒子は、低分子ラジカル消去剤TEMPOを生体適合性の高いブロック共重合体に共有結合したミセルである。これまで血液脳関門の保護効果と脳梗塞抑制効果、神経症状の改善効果を示した。その機序は、レドックスナノ粒子が脳梗塞病変部で血液脳関門を通過し、神経細胞の細胞質にエンドサイトーシスにより分布し、各種活性酸素種消去することであった。既存薬エダラボンとの比較試験では、生存率と神経症状においてレドックスナノ粒子の優越性を明らかにした。げっ歯類のモデルでは、虚血性脳卒中患者に対する治療モデルを再現できず、また研究結果のヒトへの外挿性に懸念があるため、大動物を用いた実験を実施中である。酸化ストレスに対する創薬はその作用機序から期待されているが、実用化のためには事業化可能なビジネスモデルをもとに研究開発を続けていく必要があり、我々の臨床研究開発を紹介する。(Hosoo, Marushima, Stroke 2017, Mujagic, Marushima, Brain Research 2020)

Os4-4

大腸癌組織における腫瘍細胞核内 Heme Oxygenase-1 発現と臨床的特徴

○高木 智久、内藤 裕二、菅谷 武史、高山 峻、
福居 顕文、堅田 和弘、鎌田 和浩、内山 和彦、
平井 泰子、水島 かつら、石川 剛、伊藤 義人
京都府立医科大学 消化器内科

【背景】腫瘍細胞核内に移行・発現するHeme oxygenase-1 (HO-1) については、腫瘍組織の進展に関与し、その予後や薬剤感受性に影響することが報告されているが、消化管腫瘍における知見は乏しい。そこで、本研究ではヒト大腸癌組織を用いて核内HO-1発現とその臨床的特徴について検討を行った。

【方法】外科的切除術が施行された大腸がん患者28名(男性18名、女性10名：平均年齢73.3±7.9歳)の切除検体を対象として、HO-1免疫染色を施行し、その染色性をスコア化し臨床的背景との関連を検討した。本研究は京都府立医科大学医学倫理審査委員会の承認(承認番号：ERB-C-1077-2)のもと、被験患者からの文書同意を取得の上、実施した。

【結果】大腸癌組織の癌細胞において、HO-1蛋白質C末端認識抗体(ab52947; Abcam)では20症例に核内陽性像が確認された。一方、HO-1蛋白質N末端認識抗体(ab13248; Abcam)では核内陽性像は確認されなかった。臨床的背景の検討では、病期Stageが進行した症例(Stage III/IV期)では、HO-1核内陽性像が確認された症例が有意に多く認められた。

【結論】大腸癌細胞においてC末端側HO-1の核内発現が確認され、その発現は臨床的悪性度に関与する可能性が示唆された。

Os4-5

開放隅角緑内障における全身と前房水中の酸化ストレスマーカーの関連

○谷戸 正樹、高柳 佑土、高井 保幸、海津 幸子

島根大学医学部眼科学講座

【目的】酸化ストレスは緑内障の病態に重要な役割を果たすとされているが、全身と眼局所の酸化ストレスの関係については十分に明らかとなっていない。今回我々は開放隅角緑内障（OAG）患者の全身と眼内の酸化ストレスの関係について検討した。

【方法】島根大学医学部附属病院で2017年3月から2018年2月に内眼手術を施行した落屑緑内障（EXG群）、原発開放隅角緑内障（POAG群）、白内障（Control群）各15人15眼を対象とした。研究は医学部倫理委員会の承認を得た。術当日に前房水および血液を採取し、Milliplex Map Kitを用いて前房水、血清中のSuperoxide dismutase（SOD1、SOD2）濃度、血清中の脂質過酸化物量（dROM）、鉄還元能（BAP）、チオール抗酸化能（SH）を測定した。これらについて病型間の群間比較、および全身・前房水間の相関を解析した。

【結果】前房水ではControl群と比較して、SOD1はEXG群で、SOD2はEXG群およびPOAG群で有意に高値だった。血清ではControl群と比較して、BAPはPOAG群およびEXG群で有意に低値、SOD1はEXG群で、SOD2はEXG群およびPOAG群で有意に高値であった。血清BAP値は前房水中および血清SOD1、前房水SOD2、眼圧、抗緑内障点眼数と相関した。

【結論】OAG患者、特にEXGでは、全身の抗酸化能低下が眼局所の酸化ストレス亢進に関与すると予想された。血清BAP値は前房水中のレドックス状態を予測する一助となる。

Os4-6

腎障害で蓄積するインドキシル硫酸は酸化ストレスを誘導し神経細胞障害の一因となる

○渡辺 真由¹⁾、佐藤 恵美子^{1,2)}、三島 英換²⁾、阿部 高明²⁾、高橋 信行^{1,2)}

1) 東北大学大学院薬学研究科 臨床薬学分野

2) 東北大学大学院医学系研究科 腎・高血圧・内分泌学分野

【目的】慢性腎臓病（CKD）患者の高齢化に伴い合併症の認知機能障害が問題となっている。CKDの認知機能障害の病態には尿毒素が関与しているが詳細は不明であり、発症機序の解明と予防・治療法の確立が望まれる。我々は尿毒素が関与する認知機能障害発症機序を明らかにするため、尿毒素が海馬神経細胞に及ぼす細胞障害機構について検討した。

【方法】代表的尿毒素であるインドキシル硫酸（IS）のマウス海馬神経細胞株HT-22への影響を細胞生存率と細胞内IS蓄積で評価した。また抗酸化ストレス応答関連遺伝子Nrf2とその標的遺伝子（G6pd2等）、ROS産生に関与するp47phoxの発現を評価した。さらに細胞内代謝への影響をメタボロミクス、フラックスアナライザー、ATP測定により評価した。

【結果】HT-22細胞をISで処理すると細胞内にISが取り込まれ、細胞生存率が低下した。ISによりNrf2とその標的遺伝子及びp47phoxの発現が増加した。細胞内代謝においてはISにより解糖能とミトコンドリア呼吸能が変化し、TCA回路関連代謝物量が低下した。さらにISはミトコンドリアの形態変化とATP産生量の減少を引き起こした。

【考察】ISは海馬神経細胞に取り込まれて酸化ストレスを惹起し、ミトコンドリア障害による細胞内代謝変化を誘導して細胞障害を引き起こした。CKDにおいても脳に蓄積したISが海馬神経細胞障害を介して認知機能低下に関与している可能性が示唆された。

On1-1

男性におけるヘマトクリットと血管機能・血管構造との関係

○岸本 真治¹⁾、橋本 悠²⁾、溝渕 亜矢¹⁾、
韓 一鳴¹⁾、山路 貴之²⁾、原田 崇弘²⁾、
Farina Yusoff¹⁾、梶川 正人³⁾、丸橋 達也¹⁾、
中野 由紀子²⁾、東 幸仁^{1,3)}

- 1) 広島大学原爆放射線医科学研究所 ゲノム障害医学研究センター
- 2) 広島大学 循環器内科
- 3) 広島大学病院 未来医療センター

【目的】ヘマトクリット（Hct）の高値・低値は心血管疾患と関連していると言われている。ヘマトクリットと血管機能・血管構造との関係を明らかにすることを目的とした。

【方法】広島大学病院を受診され、血流依存性血管拡張反応（FMD）、ニトログリセリン誘発性血管拡張反応（NID）、上腕動脈内中膜複合体厚（IMT）、脈波伝播速度（baPWV）を測定した807人の男性を対象とした。Hct値で6群に分け比較検討を行った。

【結果】NIDはHct 46.0-48.9%の群で最高値であった。上腕動脈IMTはHct46.0-48.9%の群で最も低値であった。FMD、baPWVは6群間で有意差を認めなかった。NID下1/3の調整オッズ比はHct46.0-48.9%群が、Hct <37.0%群、Hct 37.0-39.9%群、Hct 40.0-42.9%群、Hct ≥49.0%群と比し有意に高かった。上腕動脈IMT下1/3の調整オッズ比はHct46.0-48.9%群が、Hct <37.0%群、Hct 37.0-39.9%群と比し有意に低かった。

【結論】低値・高値のHctは血管平滑筋機能障害と関連があり、低値Hctは血管構造異常と関連があった。ヘマトクリットの正常範囲内の上昇は血管に対して有益である可能性がある。

On1-2

高齢者における血管機能の検討

○丸橋 達也¹⁾、梶川 正人²⁾、岸本 真治¹⁾、
高永甲 有司³⁾、山路 貴之³⁾、原田 崇弘³⁾、
橋本 悠³⁾、Farina Yusoff¹⁾、中野 由紀子³⁾、
東 幸仁^{1,2)}

- 1) 広島大学原爆放射線医科学研究所ゲノム障害病理
- 2) 広島大学病院未来医療センター
- 3) 広島大学大学院医系科学研究科循環器内科

【目的】高齢者における血管機能の検討はあまり存在しない。本研究では、加齢が血管機能に及ぼす影響について、60才以上の症例において検討した。

【方法】広島大学病院において、FMD検査およびニトログリセリン誘発性血管拡張反応検査（NID）、脈波伝播速度検査（baPWV）を行った60才以上の外来患者737名（男性368名、平均年齢70.9±6.4才）を対象とした。症例を60才台群（n=326）と70才台群（n=324）、80才台群（n=87）の3群に分け、FMDとNID、baPWVについて、3群で比較検討した。

【結果】FMDは、60才台群（P=0.008）および70才台群（P=0.03）と比較して、80才台群において有意に低値であった（2.9 ± 2.6% vs. 2.7 ± 2.6% vs. 1.9 ± 2.0%）。NIDも同様に、60才台群（P<0.001）および70才台群（P<0.001）と比較して、80才台群において有意に低値であった（12.1 ± 5.6% vs. 11.2 ± 5.5% vs. 8.6 ± 5.1%）。baPWVは、60才台群（P<0.001）および70才台群（P<0.001）と比較して、80才台群において有意に高値であった（1724 ± 319 cm/s vs. 1811 ± 318 cm/s vs. 1978 ± 452 cm/s）。多変量解析において、80才以上であることは、FMD低値 [OR, 2.02 (1.19-3.42); P=0.01] とNID低値 [OR, 3.62 (2.13-6.17); P<0.001]、baPWV高値 [OR, 3.43 (1.99-6.08); P<0.001] と有意な関連を認めた。

【結論】80才以上では、血管機能はさらに悪化することが示唆された。加齢とともに、血管機能は生涯悪化し続けると考えられた。

On1-3

骨折リスクと血管機能との関係

○梶川 正人¹⁾、橋本 悠²⁾、山路 貴之²⁾、
原田 崇弘²⁾、高永甲 有司²⁾、岸本 真治³⁾、
丸橋 達也³⁾、Farina Mohamad Yusoff³⁾、
韓 一鳴³⁾、中島 歩⁴⁾、東 幸仁^{1,3)}

1) 広島大学病院 未来医療センター

2) 広島大学大学院医歯薬保健学研究科 循環器内科学

3) 広島大学原爆放射線医科学研究所 ゲノム障害医科学セン
ター 再生医科学部門

4) 広島大学大学院医歯薬保健学研究科 幹細胞応用医科学 共
同研究講座

【背景】 骨粗鬆症と動脈硬化の関連が指摘されている。これまで骨密度により骨折リスクが推定されていたが、近年、骨密度低下の危険因子のみで10年間の骨折リスクを評価するツール Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) が開発され簡便に骨折リスクを評価できるようになった。骨密度と血管機能との関連に関する報告は散見されるが、骨折リスクと血管機能に関する研究は少ない。

【方法】 当院循環器内科外来を受診した414例を対象に、血管内皮機能評価方法であるFlow-mediated vasodilation (FMD)、血管平滑筋機能評価法であるニトログリセリン誘発性血管拡張反応 (NID)、上腕動脈内膜中膜複合体径 (IMT) を測定した。FRAX質問紙表を用いてアンケートを行いFRAXと血管機能との関連について検討を行った。

【結果】 FRAXはFMD (全体： $r=-0.16$, $P<0.001$ 、男性： $r=-0.19$, $P=0.003$ 、女性： $r=-0.25$, $P<0.001$)、NID (全体： $r=-0.22$, $P<0.001$ 、男性： $r=-0.19$, $P=0.003$ 、女性： $r=-0.30$, $P<0.001$)、IMT (全体： $r=0.12$, $P=0.02$ 、男性： $r=0.22$, $P<0.001$ 、女性： $r=0.33$, $P<0.001$) と有意な相関を認めた。重回帰分析において、FMDおよびIMTはFRAXの独立した寄与因子であった。

【結語】 骨粗鬆症性骨折リスクは動脈硬化と関連する。

On1-4

右心不全モデル動物に対する低出力パルス波超音波治療の有効性と安全性に関する基礎的検討— eNOS の重要性—

○中田 貴史¹⁾、進藤 智彦¹⁾、一條 貞満¹⁾、
門間 雄斗²⁾、金井 浩³⁾、安田 聡¹⁾、
下川 宏明^{1,2)}

1) 東北大学大学院 医学系研究科 循環器内科学分野

2) 国際医療福祉大学

3) 東北大学大学院医工学研究科

【目的】 右心不全は肺高血圧症患者の予後を規定する重要な因子として知られているが有効な治療法は確立されていない。当科では虚血性心疾患や左室拡張障害動物モデルに対する低出力パルス波超音波 (LIPUS) 治療の有効性を報告しているが、その機序として機械的刺激による内皮型一酸化窒素合成酵素 (eNOS) の活性化が示唆されている。本研究では右心不全動物モデルを用いて右心不全におけるeNOSの役割を解明するとともに、LIPUSの右心不全に対する有効性に関して検討を行う。

【方法】 野生型マウスに対して肺動脈縮窄術を施行した右心不全モデルを作成し、術後1週間後から週3回のLIPUS治療を2週間行う治療群と非治療群の2群に分け経時的に心エコーで右心機能を測定し、右室における蛋白発現の評価を行った。その後eNOS欠損マウスに対して同様の実験を行った。

【結果】 LIPUS治療群では右室拡大の抑制と右室収縮能の指標であるTAPSE の増加を認めた (RVDd, 2.1mm vs 1.9mm, TAPSE, 0.48mm vs 0.57mm, $P<0.05$)。右心不全マウスの右室ではリン酸化eNOSが低下していたがLIPUS治療群ではeNOSのリン酸化が亢進していた ($P<0.05$)。eNOS欠損マウスに肺動脈縮窄術を行うと野生型マウスに比べ右心機能と生存率の低下を認めた (RVDd, 2.1mm vs. 2.5mm; TAPSE, 0.48mm vs. 0.37mm, $P<0.05$, Log-rank test $P=0.0049$)

【結論】 右心不全におけるeNOSの重要性が示され、LIPUS治療はeNOSの活性化を介して右心不全を改善する可能性がある。

On1-5

細菌のシステイン合成酵素を標的とした新規 抗菌剤の開発

○澤 智裕¹⁾、小野 勝彦¹⁾、張 田力¹⁾、
志波 智生²⁾、津々木 博康¹⁾、花岡 健二郎³⁾、
赤池 孝章⁴⁾、新留 琢郎⁵⁾

- 1) 熊本大学大学院生命科学研究部微生物学講座
- 2) 京都工芸繊維大学大学院工芸科学研究科バイオテクノロ
ジー専攻
- 3) 東京大学大学院薬学系研究科薬品代謝化学教室
- 4) 東北大学大学院医学系研究科環境医学分野
- 5) 熊本大学大学院自然科学研究科物質生命科学講座

システインはタンパク質合成の維持に必要な不可欠な
アミノ酸であり、また、重要な抗酸化機能を担っている
グルタチオンの合成原料である。病原細菌の多くは、
セリンを出発原料として2段階の酵素反応によってシス
테인を合成している。1段階目をCysEが、2段階目を
CysK/CysMが触媒する。このような細菌のシステイ
ン生合成経路は哺乳動物とは大きく異なっているため、
その阻害剤は新しい抗菌剤の標的となりうることが期
待される。本研究では、細菌のシステイン合成を阻害
することによるシステイン枯渇の誘導と、それによる
酸化ストレス亢進に基づく新しい抗菌戦略の開発を
目指している。組換えCysE酵素を用いたハイスループット
解析から、没食子酸構造を持つ化合物がCysEを強力に
阻害することが明らかとなった。没食子酸誘導体は、
大腸菌に対してシステイン制限下での増殖阻害作用を
示し、菌体内のシステイン、グルタチオン、硫化水素
の含量をCysE欠損株のそれと同程度まで減少させた。
多剤耐性の臨床分離株大腸菌に対して、没食子酸誘導
体は野生型大腸菌とほぼ同程度の増殖阻害作用を示し
た。没食子酸とCysEの共結晶構造解析から、没食子酸
はCysEのC末端ドメインに結合し、基質の一つである
アセチルCoAの活性部位へのアクセスを阻害している
可能性が示唆された。以上の結果から、細菌のシステ
イン合成酵素阻害剤は、システイン枯渇を介した耐性
菌治療の新しい標的となりうることが示唆された。

On2-1

酵母 *Saccharomyces cerevisiae* における一酸化窒素応答性転写因子 Fzf1 の活性化機構の解析

○吉川 雄樹、那須野 亮、吉岡 奈津子、高木 博史
奈良先端大 先端科学技術研究科 バイオサイエンス領域

近年我々は、酵母 *Saccharomyces cerevisiae* において、高温処理条件下で細胞内の一酸化窒素 (NO) が細胞保護に関与すること、また高濃度のNOは酵母の細胞死を誘導することを示した。このように、NOの機能には細胞保護・細胞死の二面性があり、その濃度は厳密に制御される必要がある。NO分解酵素Yhb1と、NOの酸化物 (硝酸・亜硝酸) を細胞外へ排出するトランスポーター Ssu1 の発現は、転写因子Fzf1に制御されることが示唆されており、細胞内NOレベルの調節に重要であると考えた。そこで本研究では、Fzf1のNO応答的な活性化機構の解明を目的とした。野生型株とFZF1破壊株を用いてSSU1とYHB1の転写量をreal time-qPCRによって解析した。その結果、NOドナー処理によって野生型株では両遺伝子の転写量が増加したが、FZF1破壊株では変化しなかった。Ssu1は亜硫酸の輸送体として機能し、Fzf1により転写調節されると報告されているが、亜硫酸処理条件下では両株でSSU1とYHB1の転写量が同程度増加した。これらの結果から、SSU1とYHB1はNOと亜硫酸の両方に応答して誘導されるが、Fzf1はNOに応答した遺伝子発現誘導にのみ関与することを見出した。一方、細胞をNOで処理した際のFZF1の転写量に変化がなかったことから、Fzf1は自身の発現量を増加させずに下流遺伝子の転写誘導を引き起こすことが明らかになった。現在、Fzf1が翻訳後修飾により活性化されるとの仮説を立て、解析を進めている。

On2-2

β ラクタム剤とシステインパールスルフィド反応による新規 β -ラクタムカルボチオ酸体の同定

○小野 勝彦¹⁾、津々木 博康¹⁾、張 田力¹⁾、
赤池 孝章²⁾、澤 智裕¹⁾

1) 熊本大学大学院 生命科学研究部 微生物学講座

2) 東北大学大学院 医学系研究科 環境医学分野

細菌において、硫黄代謝の過程で生産される硫化水素 (H_2S) が抗菌剤耐性に寄与することが報告されている。しかしながら、それらの詳しい機構は未だ明らかになっていない。我々は、シスチンと H_2S から生成されるシステインパールスルフィド (CysS-SH) が、ペニシリンGやアンピシリンなどの β -ラクタム系抗菌剤と反応することで、 β -ラクタム環の開環を伴うカルボチオ酸体 (β -lactam-COSH) を形成することを見出した。 β -lactam-COSHはCysS-SH特異的に形成され、 H_2S やシスチンのみでは形成されない。さらに、 β -lactam-COSH体は抗菌活性を完全に失っていることが分かった。次に、細菌からの β -lactam-COSHを検出するために、チオールアルキル化剤であるモノプロモビマンを用いて、 β -lactam-COSHを誘導体化 (β -lactam-COS-bim) を行い、質量分析計を用いた高感度検出系を構築した。その結果、グラム陽性 (黄色ブドウ球菌)、陰性菌 (大腸菌) のいずれにおいても、 β -lactam系抗菌剤を処理した細菌から β -lactam-COSH-bimを検出し、さらに、細菌内のみならず、培養上清からも検出した。これらの結果は、細菌の内因性CysS-SHと β -lactam系抗菌剤が反応することを示唆している。以上のことから、細菌が産生するCysS-SHが β -lactam系抗菌剤耐性機構に寄与していることが考えられる。

On2-3

ラット胸部大動脈に対するインドキシル硫酸急性暴露の影響

○中川 恵輔、糸谷 茉友子、竹本 奈央、松浦 由佳、
田和 正志、松村 靖夫、大喜多 守
大阪医科薬科大学 薬学部 病態分子薬理学研究室

【目的】慢性腎臓病（CKD）と心血管疾患（CVD）は密接な関係が知られている。また、尿毒素の一種であるインドキシル硫酸（IS）は、CKD-CVDの新たな危険因子として提唱されているが、血管組織におけるISの生理的役割は不明な点が多い。そこで本研究では、スーパーオキシドアニオン（ O_2^- ）および一酸化窒素（NO）/可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）経路に着目し、ISの血管機能に対する影響を評価した。

【方法】胸部大動脈を摘出後、生理的溶液中でIS（500 μ M）との4時間インキュベーションを行った。ISの作用メカニズムを検討すべく、各種阻害薬はISを添加する30分前に処置した。 O_2^- の総産生量は光化学発光法、血管反応性はマグヌス法により評価した。

【結果】IS処置は血管組織中の O_2^- を有意に増加させた。またその増加は、抗酸化剤、NADPH oxidase阻害剤およびISが結合するアリアル炭化水素受容体（AhR）阻害薬の処置により有意に抑制された。マグヌス法を用いた検討では、ISはアセチルコリン（ACh）及びニトログリシドNa（SNP）誘発血管弛緩反応を有意に減弱させたが、この弛緩反応の減弱は上記阻害薬により正常化された。一方、ISはsGC stimulatorによる血管弛緩反応に対しては影響を及ぼさなかった。

【考察】ISは血管組織において O_2^- 産生を促進し、産生された O_2^- がNOを不活化することによりACh及びSNP誘発血管弛緩反応を減弱させている可能性が示唆された。

On2-4

心不全モデル Dahl 食塩感受性ラットにおける新規の非ステロイド型 MRB エサキセレンンの効果の検討

○西山 成¹⁾、澤野 達哉²⁾、今村 武史²⁾、
ラフマン アサダ¹⁾
1) 香川大学医学部薬理学
2) 鳥取大学医学部薬理学

本研究では、Dahl食塩感受性高血圧（DSS）ラットで生じる心不全モデルを用い、新規の非ステロイド型の選択的ミネラルコルチコイド受容体ブロッカーであるエサキセレンンの効果を検討した。6週齢の雄性DSSラットに高食塩食（HSD、8% NaCl）を6週間投与すると、12週齢において高血圧の進展に伴い心肥大が生じた。その後、HSD群とHSD+エサキセレンン（0.001%）群の2群に分け、さらに4週間観察を進めた。4週後の16週齢HSD群では高血圧のさらなる進展に伴い、心駆出率、心拍出量の減少などの心不全症状が見られた。これに対し、HSD+エサキセレンン群では、血圧の低下、ならびにこれら心機能障害の悪化が有意に抑制されていた。左室組織を摘出して検討した結果、HSD群と比較して、HSD+エサキセレンン群では、心筋リモデリングと線維化のレベルが低下し、炎症や酸化ストレスも有意に抑制されていた。同じプロトコールで生存率を検討すると、HSD群は24週齢までにすべて死亡したが、HSD+エサキセレンン群では有意な生存率の改善が認められた。以上のデータは、エサキセレンンが食塩感受性高血圧に伴う心不全を抑制し、生存率を改善する可能性を示唆するものである。

On2-5

グルタチオン流出：NLRP3 インフラマソーム活性化の新規トリガー

○張田力¹⁾、津々木博康¹⁾、小野勝彦¹⁾、赤池孝章²⁾、澤智裕¹⁾

1) 熊本大学 大学院 生命科学研究部 微生物学講座

2) 東北大学 大学院 医学系研究科 環境医学分野

NLRP3 inflammasome involves in host defense and inflammatory responses through maturation of precursor forms of interleukin (IL) -1 β and IL-18 into active proinflammatory cytokines and initiation of pyroptosis. Accumulating evidence has suggested that redox balance play important roles in NLRP3 inflammasome activation. This study was conducted to clarify the impact of cellular glutathione (GSH) towards NLRP3 inflammasome activation. We found that ATP, but not other NLRP3 inflammasome activators, induces rapid GSH decline in LPS-primed macrophages, which led to accumulation of cellular reactive oxygen species. Simultaneously, comparable level of GSH was detected in culture supernatants, suggesting ATP induced GSH efflux. Moreover, exogenous addition of P2X7 receptor antagonist, GSH or oxidized form of GSH (GSSG) attenuated this GSH efflux. Importantly, activation of the NLRP3 inflammasome both in vitro and in vivo were strongly inhibited by adding GSH or GSSG extracellularly. These data suggest that GSH efflux triggers NLRP3 inflammasome activation, and hence constitute a potential therapeutic strategy for NLRP3 inflammasome-associated inflammatory disorders.

On2-6

腸管出血性大腸菌毒素 subtilase cytotoxin に対する活性窒素種の阻害作用

○津々木博康¹⁾、張田力¹⁾、八尋錦之助²⁾、小野勝彦¹⁾、赤池孝章³⁾、澤智裕¹⁾

1) 熊本大学大学院 生命科学研究部 微生物学講座

2) 千葉大学大学院 医学研究院 病原細菌制御学

3) 東北大学大学院 医学系研究科 環境医学分野

【目的】 腸管出血性大腸菌が産生する腸管毒素subtilase cytotoxin (SubAB) は、小胞体 (ER) シャペロンであるBiPを切断し宿主にERストレス性の細胞毒性を示す。我々は以前、SubABがマクロファージのNO産生を抑制し、大腸菌の生存率を高めることを報告した。しかしSubABの毒性に及ぼすNOおよび活性窒素種の影響やレドックス調節機構については不明である。本研究では、SubABの毒性に活性窒素種がどのような影響を及ぼすか調べることを目的とした。

【方法】 ヒト上皮由来HeLa細胞にNOドナーおよび亜硝酸ドナー存在下でSubABを処理した。SubABによるBiPの切断はウェスタンブロッティングにて解析した。各種阻害剤およびsiRNAを用い、宿主レドックス調節分子を探索した。

【結果と結論】 NOドナーや亜硝酸ドナー処理を行った細胞ではSubABによるBiP切断が阻害された。阻害剤を用いた実験から、glutathione S-transferase (GST) の一種であるGSTPがSubABの毒性発現に関与することを見出した。コントロール細胞ではNOによりSubABのBiP切断が阻害されたが、GSTPをノックダウンした細胞ではNOによる阻害が消失した。以上の結果より、活性窒素種がSubABのBiP切断を阻害すること、その阻害機構として宿主のGSTPが関与することが示唆された。現在、SubABの毒性発現におけるレドックス調節機構について、さらに詳細な解析を進めている。

ポスター発表

P1-01

ポリスルフィド化によるシスタチオンγ-リアーゼの自己活性制御

○荒木 笙馬、長谷見 文、土屋 幸弘、渡邊 泰男
昭和薬科大学 薬理学研究室

【背景】シスタチオンγ-リアーゼ (CSE) は、シスタチオン代謝によるシステインの供給により間接的に、あるいは、シスチンを基質として、直接的に活性イオウ分子 (Reactive sulfur species) であるシステインパー sulfid (Cys-SSH) を産生する。本研究では、CSE のRSSによるポリスルフィド化を介した活性制御について検討した。

【方法】CSE活性はシスチンを基質として産生される、Cys-SSHを、活性イオウ検出蛍光プローブであるSSP4により検出した。ポリスルフィド化の検出は、変法ビオチンスイッチ法により行った。

【結果】CSEにRSSドナーである Na_2S_4 を処置したところ、その活性は濃度依存的かつ、可逆的に阻害された。さらに、CSEとシスチンを反応させて得られたCys-SSHによってもCSEは阻害された。ポリスルフィド化の検出を行ったところ、外因性の Na_2S_4 によってCSEはポリスルフィド化された。また、シスチンと反応後のCSE自体も有意にポリスルフィド化を受けていた。上記の活性阻害に抵抗性を示す変異体を用いた解析により、変異体は、ポリスルフィド化修飾抵抗性を示すとともに、野生型と比して有意に高い活性を示した。以上、CSEによるRSS産生は、自ら産生するRSSにより制御されることが明らかとなり、活性イオウシグナルが負のフィードバックによって制御されることが示唆された。

P1-02

Enhanced capability of bacteria killing by polysulfide donor in immune cells

○アジズール ラハマン¹⁾、張 田力¹⁾、津々木 博康¹⁾、小野 勝彦¹⁾、宮野 佳²⁾、山内 明²⁾、赤池 孝章³⁾、澤 智裕¹⁾
1) 熊本大学 大学院 医学教育部 微生物学講座
2) 川崎医科大学 生化学教室
3) 東北大学 大学院 医学系研究科 環境医学分野

Cysteine persulfide and polysulfides are cysteine derivatives having sulfane sulfur atoms bound to cysteine thiol. Accumulating evidence has suggested that persulfides/polysulfides play critical roles in diverse biological processes. This study was conducted to clarify the impact of chemically synthesized polysulfide donors towards bacterial infections. We synthesized *N*-Acetyl-L-cysteine connecting with polysulfur chains as novel polysulfide donors, called NAC polysulfides. Immune cells were infected with *Salmonella enterica* serovar Typhimurium LT2, or *Staphylococcus aureus*. Extracellular bacteria were killed by using gentamycin. NAC polysulfides were added into infected-cells during gentamycin treatment. Treatment of NAC polysulfides remarkably decreased intracellular bacterial numbers. NAC polysulfides-enhanced bacterial killing was not ascribed to increased productions of nitric oxide, cytokines, and reactive oxygen species, suggesting a non-canonical bacterium killing route. Precise understanding of mechanisms by which NAC polysulfides-mediated bacterial killing in immune cells may be helpful to develop therapeutic strategies for bacterial infectious diseases.

P1-03

活性イオウ分子による神経型NO合成酵素のアンカップリング反応制御

○土屋 幸弘、岸 康二郎、荒木 笙馬、渡邊 泰男
昭和薬科大学 薬学部 薬理学研究室

【目的】 神経型NO合成酵素（nNOS）は、アンカップリング反応によりNOだけでなく活性酸素を産生し、種々の病態に関与する。活性イオウ分子は、タンパク質システイン残基のSH基をポリスルフィド化することによりその機能を調節する。そこで本研究では、nNOSによるNO産生／活性酸素産生に対する活性イオウ分子の影響を検討した。

【方法】 nNOS酵素活性は、³H-Arg-Cit変換およびNADPH酸化活性について測定した。活性イオウ分子としてNa₂S_{2.4}を用いた。

【結果・考察】 nNOSのNO産生活性はNa₂S₄濃度依存的に可逆的に阻害され、その機序はNADPHとの親和性低下であった。NADPH酸化活性もNa₂S₂処置により阻害された。しかし興味深いことに、同じアンカップリング反応でも、Arg非存在下のためNO産生活性を有しないnNOS二量体形成時には阻害効果が見られるものの、NO産生活性を有しない、BH₄非存在下での単量体形成時にはその阻害効果が見られなかった。さらに、BH₄非存在下での単量体形成を疑似した変異体中に、Na₂S₄処置によるNADPHとの結合阻害に抵抗性を示す変異体を見出した。以上より、活性イオウ分子によるnNOSアンカップリング反応（活性酸素産生）阻害は、nNOS二量体形成時に、NADPHのnNOSへの結合を阻害することによるものと示唆される。

P1-04

アルコールデヒドロゲナーゼ5（ADH5）のニトロソグルタチオン還元酵素（GSNOR）反応の選択的欠損マウスの開発

○松永 哲郎¹⁾、笠松 真吾²⁾、西村 明³⁾、井田 智章¹⁾、守田 匡伸¹⁾、居原 秀²⁾、下田 翔⁴⁾、西田 基宏⁴⁾、本橋 ほづみ⁵⁾、赤池 孝章¹⁾

- 1) 東北大学 大学院医学系研究科 環境医学分野
- 2) 大阪府立大学 大学院理学系研究科 生物科学専攻
- 3) 奈良先端科学技術大学院大学 先端科学技術研究科 バイオサイエンス領域
- 4) 九州大学 大学院薬学研究院生理学分野
- 5) 東北大学 加齢医学研究所 遺伝子発現制御分野

【目的】 アルコールデヒドロゲナーゼ5（ADH5）は、S-ニトロソグルタチオン（GSNO）還元活性（GSNOR）およびホルムアルデヒド脱水素酵素（FDH）活性を有する多機能酵素であるが、詳細な酵素反応機構や一酸化窒素（NO）シグナル伝達における役割は未だ不明である。最近我々は、生体内の多くのタンパク質がポリスルフィド化していることを明らかにしている。本研究では、ADH5のタンパク質ポリスルフィド化を介した酵素反応機構の解明とGSNOR活性の選択的欠損マウスの開発を行った。

【方法・結果】 組換えヒトADH5タンパク質の酵素反応を測定した結果、活性中心付近のシステイン（174番）のセリン変異体（C174S）では、FDH活性は保持したままGSNOR活性が著しく減少した。我々が確立したゲルシフトアッセイおよび質量分析により、C174が高度にポリスルフィド化していることが示された。興味深いことに、ADH5のポリスルフィド化は、GSNOR反応により低下し、FDH反応により回復した。さらに、CRISPR/Cas9システムを用いてC174S変異体（GSNOR欠損）マウスの開発に成功し、左心室カテーテル法により心機能の亢進が認められた。

【考察】 今回開発したGSNOR活性の選択的欠損マウスは、生体におけるNOシグナル伝達経路の役割の解明に向けた極めて重要なバイオリソースとして貢献するものと期待される。

P1-05

新型コロナウイルス感染症予防における亜硝酸依存性NO発生反応の意義

○山崎 秀雄

琉球大学 理学部 海洋自然科学科

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は、コロナウイルス表面のスパイクタンパク質が、ヒト細胞表面のACE2に結合することから感染が始まる。ACE2は肺だけでなく、心臓や腎臓、精巣、血管などの様々な臓器細胞で発現している。消化管でも発現しており、小腸はACE2高発現部位の一つである。SARSやMERSの感染ルートは、今も学術的には決着していない。経気道感染が主な感染ルートだと考えられているが、ウイルスの感染・増殖が小腸で起きていたことも指摘されており、経口感染の存在も示唆されている。COVID-19でも、消化器疾患の症状が認められ、患者の便からはPCR陽性反応が検出されることから、糞口感染経路の存在も指摘されている。上気道では、一酸化窒素合成酵素（NOS）によって抗ウイルス活性のあるNOが酵素的に合成される。一般に、経口感染経路においては、胃液の強酸によってコロナウイルスは死滅すると考えられている。しかし、摂食時、アルコール摂取時、胃酸過多の治療薬服用時には胃液pHが上昇してしまい無防備な状態となる [1]。唾液には亜硝酸塩が含まれており、食事に含まれているビタミンC（アスコルビン酸）と反応して、NOを化学的に発生することができる [2]。COVID-19感染予防における亜硝酸依存性NO合成の意義について考察する。[1] 山崎秀雄（2021）化学と生物, 59 印刷中 [2] Yamasaki (2020) Nitric Oxide, 103, 29-30

P1-06

システインパースルフィド合成酵素の酵素反応機構とその機能解析

○井田 智章¹⁾、守田 匡伸¹⁾、松永 哲郎¹⁾、Jung Minkyung¹⁾、高田 剛¹⁾、本橋 ほづみ²⁾、赤池 孝章¹⁾

1) 東北大学大学院医学系研究科環境医学分野

2) 東北大学加齢医学研究所遺伝子発現制御分野

【目的】我々は強力な求核性を有するcysteine persulfide (CysSSH) に代表される超硫黄分子の生体内生成を見出し、主要なCysSSH synthase (CPERS) としてcysteinyl-tRNA synthetase (CARS) を同定した。一方、CysSSH合成系の全貌は明らかではない。そこで、CPERS/CARSの酵素反応機構とその機能を解析した。**【方法・結果・考察】**CARSのPLP結合部位であるKIHKモチーフを含んだ周辺のアミノ酸配列は、種横断的に高度に保存されている。そこで、これらのアミノ酸を変異した大腸菌CARSを調製し、CPERS活性を解析した結果、D71I変異体のそれは顕著に増加し、KIHK周辺アミノ酸により制御されることが示された。また、CARSはシステインに対する光学異性体特異性はなく、基質としてシステイン以外のチオール含有化合物からもパースルフィドを合成することが見出された。一方、CARS以外の19種のアミノアシル-tRNA合成酵素のCysSSH合成活性を検討した結果、leucyl-tRNA合成酵素などもCPERS活性を有することがわかった。哺乳類のミトコンドリアに局在するCARS2のPLP結合部位を変異したマウスや細胞を調製し、その機能を探索した結果、CPERS活性やミトコンドリア膜電位形成の低下が見られた。本研究成果により、各種アミノアシル-tRNA合成酵素がタンパク質合成だけでなく、超硫黄分子の主要な生成酵素として機能し、さらにエネルギー代謝をはじめ多彩な生理活性を発揮していることが認知されつつある。

P2-01

尋常性白斑患者の皮膚組織中で発生する活性酸素種

○大藤 つぶら¹⁾、飯田 未歩¹⁾、山本 順寛¹⁾、
藤沢 章雄¹⁾、芝田 孝一²⁾、種村 篤³⁾、
片山 一朗³⁾

1) 東京工科大学 応用生物学部

2) しばた皮膚科クリニック

3) 大阪大学 医学部

【目的】 尋常性白斑 (Vitiligo) は後天的に皮膚のメラノサイトが減少・消失する皮膚疾患である。その原因は不明であるが、患者皮膚中では過酸化水素濃度が高く、これを消去する白金ナノコロイドなどの効果が認められていることから、酸化ストレスの関与が示唆されている。そこで患者の皮膚試料中の尿酸酸化生成物などを分析し、発生している活性酸素種の同定を試みた。(大阪大学医学部倫理審査委員会IRB番号13421-11)

【実験】 患者皮膚試料はデルマパンチ法で採取した。冷凍保存皮膚に2-プロパノールを加えてよく攪拌し、遠心分離後の上清を回収した。これを窒素気流で溶媒を除去し、移動相に再溶解してタンデム質量分析計付きHPLCで分析した。

【結果と考察】 患者皮膚試料から尿酸と一重項酸素(¹O₂)との特異的の反応生成物であるパラバン酸とオキサル尿酸を検出した。さらにトリプトファンの¹O₂代謝物である(2*S*,3*aR*,8*aR*)-3*a*-hydroxy-1,2,3,3*a*,8,8*a*-hexahydropyrrolo [2,3-*b*] indole-2-carboxylic acid (*cis*-WOH)も検出され、インドールアミンモノオキシゲナーゼ由来の¹O₂の関与が示唆された。さらに、パーオキシナイトライト(ONOO⁻)との反応生成物であるトリウレットも検出され、患者皮膚中でONOO⁻の発生も示唆された。

P2-02

老化促進モデルマウス SAMP8 血漿の活性酸素・フリーラジカル消去活性の解析

○高木 悠名¹⁾、市川 寛¹⁾、牧野 那奈¹⁾、
南山 幸子²⁾

1) 同志社大学 大学院生命医科学研究科

2) 京都府立大学 大学院生命環境科学研究科

【目的】 老化促進モデルマウス (SAM) のうち、SAMP8系は早期学習・記憶障害モデルとして確立され、SAMR1と比較すると32~48週齢で学習記憶能力の顕著な低下が認められる。このSAMP8系では酸化ストレスの亢進が加齢に伴って増加することが報告されており、アルツハイマー型認知症の研究を行う上で有用な動物モデルであるとされる。本研究では、SAMP8の血漿活性酸素・フリーラジカル消去活性をMULTIS法にて解析したので報告する。

【方法】 12週齢のSAMP8系雄性マウスおよびSAMR1系雄性マウスを用い、標準食にて30週齢まで飼育した。老化度評点については反応性・毛艶・背骨の屈曲度等の11項目について肉眼的観察を行った。また、30週齢において血漿を採取し解析に用いた。血漿におけるHydroxyl radical、Singlet Oxygen、Superoxide anion radical、t-Butyl hydroperoxide radical、t-Butoxyl radical、Methyl radicalに対する消去活性は、MULTIS (Multiple free-radical Scavenging) 法を用いて計測した。

【結果】 老化度評点では、SAMR1群と比較してSAMP8では18週齢以降有意に高い値を示した。また、30週齢のSAMP8血漿中の活性酸素・フリーラジカル消去活性は、SAMR1と比較しMethyl radical以外のすべてにおいて有意な消去活性の低下を認めた。

【総括】 SAMP8において、血漿中活性酸素・フリーラジカル消去活性の明らかな低下を示していることがMULTIS法にて確認された。

P2-03

H₂O₂ 応答性タンパク質修飾剤による酸化環境プロテオームのイメージングとプロファイリング

○朱 浩¹⁾、田村 朋則^{1,2)}、浜地 格^{1,2)}

1) 京都大学大学院工学研究科 合成・生物化学専攻

2) ERATO, Japan Science and Technology Agency (JST), Tokyo

Hydrogen peroxide (H₂O₂) can inflict oxidative stress and also modulates various physiological pathways. To elucidate the biological roles of H₂O₂, here we describe a chemical proteomics approach for revealing H₂O₂ homeostasis in living systems. Our approach relies on Hyp-L-based chemical labeling of proteins that localize in the H₂O₂-rich regions. The labeled proteins can be directly visualized by confocal fluorescence imaging, which is compatible with sample fixation and immunostaining, and can be enriched and analyzed following a conditional proteomics workflow that we have recently developed. We firstly demonstrated the use of this method to clarify the H₂O₂ burst vesicular organelles in activated RAW264.7 macrophages during the immune response. Furthermore, our method is applicable to more complex mouse brain tissues and revealed an oxidative stress condition within mitochondria of hippocampal slices.

P2-04

尿酸およびトリプトファンの酸化生成物を用いた炎症時に発生する活性酸素種の同定

○松原 彩¹⁾、丹野 春樹¹⁾、永瀬 翠¹⁾、山本 順寛¹⁾、藤沢 章雄¹⁾、山口 順子²⁾、櫻井 淳²⁾、木下 浩作²⁾

1) 東京工科大学 応用生物学部

2) 日本大学 医学部

【目的】 炎症時には種々の活性酸素種 (ROS) が発生する。そこで、ヒト血液にリポ多糖 (LPS) を添加して疑似炎症を誘発し、尿酸酸化生成物などの挙動を観察した。また、全身性の炎症反応が特徴的である敗血症患者血漿も分析し、生成するROSについて検討した。(日本大学医学部 倫理委員会承認番号 RK-1509083)

【実験】 健康人から採血した血液にLPSを添加し、37℃でインキュベーションした。これを経時的に採取してタンデム質量分析計付きHPLCで分析を行った。

【結果と考察】 LPS添加後、尿酸とフリーラジカルおよびパーオキシナイトライトとの反応生成物であるアラントインとトリウレットが経時的に増加した。また、次亜塩素酸イオンとの特異的反応生成物由来の (*E*)-(4-amino-2,6-dioxo-1,6-dihydropyrimidin-5 (2*H*)-ylidene) carbamic acidも経時的に増加した。さらに、トリプトファンの一重項酸素による代謝物である *cis*-WOHも経時的に増加し、炎症時にはこれら多岐にわたるROSが発生することが示唆された。そして、敗血症患者血漿からもこれらの化合物が検出され、発症から48時間まで増加する傾向にあった。このことから、発症後48時間以内に、抗酸化物質による対処が敗血症に対して有効である可能性があり興味深い。

P2-05

スピンプローブ ACP を用いた in vivo ラット肝虚血再灌流モデルにおける酸化ストレス状態の評価

○山下 淳¹⁾、富樫 整²⁾、内田 徹郎¹⁾、黒田 吉則¹⁾、中井 信吾¹⁾、芳賀 和幸³⁾

1) 山形大学医学部 外科学第二講座

2) 山形大学保健管理センター

3) 山形大学医学部附属病院 放射線部

肝切除や肝移植を行う外科領域では臓器虚血を伴う場面が多く再灌流傷害の評価は重要であるが、臨床的に過剰産生されるROSの測定は困難である。ACP (1-acetoxy-3-carbamoyl-2,2,5,5-tetramethylpyrrolidine) は生体内でヒドロキシラミン体となり、過剰ROSと反応してcarbamoyl-PROXYLとなり、T1強調MRIにより検出が可能となる。我々はスピンプローブACPを用い、MRIによりin vivoラット肝虚血再灌流傷害モデルにおける傷害因子ROSの検出を試み、臨床応用の可能性を探索した。ラット肝虚血再灌流モデルを作成し、再灌流時ACPを静脈投与して経時的にMRI撮影を行った。また肝傷害の評価は血液生化学検査と肝臓組織学的検査により行った。さらにエダラボンを投与してACP由来のシグナルの変化と傷害肝保護効果を調べた。ラット虚血肝再灌流直後同部位でMRI低信号を示し、ACP投与後、ROS由来のシグナル増大速度が上昇した。エダラボン投与群では、ACP投与下における再灌流後早期のシグナル増大が抑制された。またエダラボンは虚血再灌流傷害を生化学的、組織学的にも抑制した。ACP投与後MRI画像解析により得られたシグナルは、虚血再灌流後早期に増大し、この反応がエダラボンで抑制された。またエダラボンは肝虚血再灌流傷害を著明に抑制した。臓器傷害因子であるROSをin vivoで検出することができ、本研究は臨床応用への一里塚になり得ると考えられた。

P2-06

皮膚構成物質の励起状態に関する研究

○多田 美香^{1,2)}、小倉 真由子³⁾、佐藤 直⁴⁾、奥山 大智⁴⁾、小林 正樹^{2,3)}

1) 東北工業大学 工学部 環境応用化学科

2) 東北工業大学 生体医工学研究所

3) 東北工業大学 工学部 電気電子工学科

4) 東北工業大学 工学部 環境エネルギー学科

【目的】酸化ストレスや糖化に関する光計測技術の開発が注目されている。励起カルボニルの微弱発光は、非侵襲でカルボニルストレスを捉えるための生体情報だが、皮膚構成物質が光吸収や散乱に影響するため定量・定性が難しい。本研究では、ヒト指尖での自家発光（蛍光）と生活習慣との関係、および励起カルボニルの発光特性を調べた。

【方法】ヒト試験では、20歳以上の健常（自己申告）または治療中（アレルギー、他）を募集した（東北工業大学研究倫理委員会、承認番号：第1921号）。継続的な蛍光計測に同意した被験者には生活習慣や通院履歴の情報を提供していただいた。指尖での蛍光計測には市販の装置を用いた（エア・ウォーター・バイオデザイン株式会社）。リファレンスの検討として、励起カルボニルの生成にはフルクトースの糖化反応系を用いた。糖化産物の発光特性の解析は、極微弱発光分光計測（Kobayashi M, et al., J Photochem Photobiol B. 2016;159:186-90.）で行った。

【結果と考察】ヒト指尖での蛍光計測の結果、蛍光強度の日内変動は認められなかったものの2-3日で変化することが示された。グリシンとフルクトースの糖化産物の発光特性は、ヒト指尖の極微弱発光の発光パターンと類似することがわかった。自家蛍光物質の種類によって励起機構や散乱・屈折が及ぼす影響が異なることから、装置特定の把握、および様々な生体情報と蛍光計測との網羅的解析が必要だと考える。

P2-07

マクロファージへの抗炎症性毒素の送達キャリアの設計

○原田 彩花¹⁾、津々木 博康²⁾、張 田力²⁾、
Lee Ruda³⁾、八尋 錦之助⁴⁾、澤 智裕²⁾、
新留 琢郎¹⁾

1) 熊本大学大学院先端科学研究部

2) 熊本大学大学院生命科学研究部

3) 熊本大学先端科学技術研究機構

4) 千葉大学大学院医学研究院

【目的】 サイトカインやNOなどの過剰産生は自己免疫性疾患の発症や進展に関わる。腸管出血性大腸菌が産生する毒素（SubAB）はマクロファージのNO産生を抑制することが発見された。そこでSubABをマクロファージだけに送達することができれば抗炎症剤として応用することが可能であると考えた。本研究では乳酸グリコール酸重合体（PLGA）ナノ粒子を利用したSubAB送達キャリア設計を目的とした。

【方法】 PLGAナノ粒子はエマルション法によって作製した。PLGAナノ粒子の表面にNi配位錯体を修飾し、さらにHis-tag融合組換えSubABを結合させた。これを細胞に処理し、ウエスタンブロット法によってiNOSやストレスマーカーであるCHOPの発現を評価した。グリースアッセイによって亜硝酸を測定した。

【結果と考察】 野生型SubABで修飾したPLGAナノ粒子（PLGA-WT）ではマクロファージ特異的な送達は実現できなかった。そこで、SubABの変異体であるSubABS35A（S35A）を修飾したPLGA-S35Aを調製した。PLGA-WT、PLGA-S35Aはコントロールと比較して、マウスマクロファージ株J774.1細胞のiNOSの発現と亜硝酸の産生抑制が認められた。ヒト上皮細胞株HeLa細胞のCHOPの発現を評価した結果、PLGA-WTと比較してPLGA-S35AはHeLa細胞に取り込まれにくいことが示唆された。S35AをPLGAナノ粒子に修飾させることで、抗炎症剤としての応用が期待される。

P2-08

水への大気圧低温プラズマ照射により生成する活性酸素種の量に対するヘリウムガス流量および少量の酸素ガス添加の影響

○安西 和紀、齋藤 晃一、志村 甫、隨念 克也、
石山 仁、渡邊 大介、福富 阿子、浅野 晏菜、
高城 徳子、土田 和徳

日本薬科大学

大気圧低温プラズマの医療分野への応用に関する基礎研究として、水へのHeプラズマの照射によって生じる様々な活性種に対するガス流量の影響および少量のO₂添加の影響を調べた。

1. ガス流量の影響

純粋Heを用いて発生させたプラズマジェット（プラズマ）を水に照射した時の、1) 酸化活性種の生成、2) 過酸化水素の生成、3) TempolのESRシグナル強度の減少率、および4) NO₂生成を、Heの流量を3、4、5 L/minと変化させて調べた。その結果、3および4 L/minの時は、いずれの指標も5 L/minの時と比べて値が小さかったが、3 L/minと4 L/minでは差がなかった。この結果より、Heの流量としては3 L/minが適当であると判断した。

2. 少量のO₂添加の影響

純粋Heに少量のO₂を最大で5 %まで混入させて発生させたプラズマを水に照射したときの各種生成物量へのO₂添加の影響を調べた。測定対象は、上記1) から4)に加えて、5) ヒドロキシルラジカル生成、6) スーパーオキシドラジカルの生成、および7) 脂質過酸化とした。その結果、3) と5) については、O₂濃度の増大によって生成物量は単調に減少した。一方、1)、2)、7) については1 %までのO₂の添加で生成物量は減少し、それ以上で増大するという2相性が、また4) と6) については、0.6 %までのO₂の添加で生成物量は若干増大し、それ以上で減少するという2相性が観察された。

P2-09

水へのX線または炭素イオン線照射により局所的に極めて密に生成するヒドロキシルラジカルの初期局所濃度の測定

○松本 謙一郎、上野 恵美、荘司 好美、中西 郁夫
量子科学技術研究開発機構

放射線による水中でのヒドロキシルラジカル（ $\bullet\text{OH}$ ）生成には、mMレベルの比較的疎な生成とMレベルの極めて密な生成があることを報告した。疎な生成は約6.3–7.3 nmの間隔で生じていることが測定できたが、極めて密な生成については0.9 nm以下の距離間隔で生成していることは推測できるものの、具体的な測定値が得られていなかった。本研究では、積分型EPRスペクトルのベースライン補正により、高濃度領域での定量性の向上を図り、極めて密な $\bullet\text{OH}$ 生成密度の数値化を試みた。

比較的低濃度のDMPO水溶液の濃度系列（0.13 mM–2.3 M）および高濃度のDMPO水溶液の濃度系列（1.6 M–8.8 M）にX線または炭素イオン線を照射し、試料溶液中に生じるDMPO-OHの濃度をDMPOの密度に対してプロットした。密度は、ある濃度のDMPOの分子間距離の逆数で、単位距離当たりDMPO分子数を意味する。

結果をプロットすると、これまで得られている3相の曲線に続いて、更に4相目を確認できた。3相目と4相目の変曲点の数値から、極めて密な $\bullet\text{OH}$ 生成の密度はX線では $1184 \mu\text{m}^{-1}$ 、炭素イオン線ではLETが $20 \text{ keV}/\mu\text{m}$ の時に $1174 \mu\text{m}^{-1}$ 、LETが $80 \text{ keV}/\mu\text{m}$ の時に $1389 \mu\text{m}^{-1}$ と評価できた。これを分子間距離に換算するとそれぞれ0.84 nm、0.85 nmおよび0.72 nm、濃度に換算すると2.8 M、2.7 Mおよび4.4 M程度となった。予想した通りに高濃度領域のプラトー部にあたる4相目が現れたことから、局在するMレベルの極めて密な $\bullet\text{OH}$ 生成が確かめられた。

P2-10

電子スピン共鳴（ESR）法による災害関連死疾患のリスク評価開発のための基礎的検討

○春田 史織¹⁾、小松 知子²⁾、横山 滉介³⁾、
宋 文群⁴⁾、戸田 真司⁵⁾、平山 暁⁶⁾、李 昌一¹⁾

- 1) 神奈川歯科大学健康科学講座災害歯科学分野・神奈川歯科大学大学院横須賀・湘南地域災害医療歯科学研究センター・酸化ストレス/ESR研究室
- 2) 神奈川歯科大学全身管理歯科学講座障害者歯科学分野
- 3) 神奈川歯科大学歯科診療支援学講座歯科メンテナンス学分野
- 4) 神奈川歯科大学歯学部健康科学講座口腔保健学分野
- 5) 神奈川歯科大学短期大学部歯科衛生学科
- 6) 筑波技術大学東西医学統合医療センター

大規模災害時の長期にわたる避難所・仮設住宅の生活によって様々な疾患に罹患する災害関連死が報告されている。この災害関連死リスク評価に応用するためにこれまで電子スピン共鳴（ESR）技術による災害歯科医学応用研究を行ってきた。今回疾患のリスク評価を避難所・仮設住宅において簡便かつ非侵襲的に行える唾液を用いた応用研究を併せて遂行してきたので報告する。研究に同意が得られた健常者より全唾液を採取した。唾液中抗酸化能をESR法により測定し、サンプル採取方法、管理の観点から、活性酸素種（ROS）各種の抗酸化能に対する影響の面から、実際の避難所・仮設住宅において実施可能であるかについて検討した。安静時唾液中のROSの消去能は、刺激唾液と比較して、すべての経過時間において安静時唾液で有意に高い値を示した。唾液の抗酸化能は安静時唾液と刺激唾液で違いがあり、すべてのROS消去能では、刺激唾液に比較して安静時唾液で高値を示した。採取する唾液について安静時唾液、刺激唾液の鑑別が必要であり、また採取後4℃保管における安静時唾液48時間以内、刺激唾液24時間以内ではESR測定値に影響を与えないことが明らかとなった。これらの結果から被災地での唾液採取の条件を基準化でき、定期的、継続的な唾液中の抗酸化能のモニタリングによる避難所・仮設住宅における個々の被災者の酸化ストレス度の変動によるリスク評価への応用の可能性が示唆された。

P2-11

電子スピン共鳴（ESR）法を用いた洗口剤の 抗菌・抗酸化連関作用における検討

○小松 知子¹⁾、春田 史織²⁾、横山 滉介³⁾、
宋 文群⁴⁾、戸田 真司⁵⁾、李 昌一²⁾

- 1) 神奈川歯科大学大学院全身管理医歯学講座障害者歯科分野
- 2) 神奈川歯科大学健康科学講座災害歯科分野・神奈川歯科大学
大学院横須賀・湘南地域災害医療歯科学研究センター・酸化
ストレス/ESR 研究室
- 3) 神奈川歯科大学歯科診療支援学講座歯科メンテナンス学分野
- 4) 神奈川歯科大学歯学部健康科学講座口腔保健学分野
- 5) 神奈川歯科大学短期大学部歯科衛生学科

超高齢社会において、オーラルケアの実践と予防は必須である。今回、オーラルフローラを守る口腔ケアを目指した洗口剤を検証するために各種洗口剤の抗菌作用に加え、抗酸化作用について評価したので報告する。5種類の供試薬液の*Candida albicans* (*C. a*)、*Streptococcus mutans* (*S. m*)、*Porphyromonas gingivalis* (*P. g*)、*Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*A. a*)、*Prevotella intermedia* (*P. i*) に対する抗菌効果については、最小発育阻止濃度 (MIC) および最小殺菌濃度 (MBC) を測定した。供試薬液の活性酸素種であるヒドロキシルラジカル (HO^\bullet)、スーパーオキシド (O_2^\bullet) の消去能については電子スピン共鳴 (ESR) 法により検討した。 H_2O_2 、ネオステリングリーン、リステリンのMICおよびMBCは、すべての菌に対して歯科臨床あるいは口腔ケアにおける使用濃度以下であった。一方、炭酸水素ナトリウムのMICはすべての菌に対して使用濃度以下であったが、*C. a*、*S. m*、*P. g*に対するMBCは使用濃度以上であった。アスコルビン酸は、*C. a*に対する抗菌効果は認められず、*S. m* に対するMBCが使用濃度以上であった。抗酸化効果については HO^\bullet 消去能は、アスコルビン酸で最も高く、リステリン、炭酸水素ナトリウム、ネオステリングリーンで認められた。 O_2^\bullet 消去能は1 w/v%アスコルビン酸で最も高く、ネオステリングリーン、炭酸水素ナトリウムでも認められた。各種洗口剤の強い抗菌作用とリステリンと炭酸水素ナトリウムの抗菌作用が直接的な HO^\bullet に対する抗酸化作用と連動してみられたことは、口腔内フローラへの影響と炎症状態を制御するのに、有用なエビデンスになると考えられる。

P2-12

ビタミン E 固定化膜を中心とした人工腎臓膜 の抗酸化能評価手法の開発

○奥村 学¹⁾、栗間 昭宏¹⁾、畑中 美博²⁾、
高辻 諒²⁾、田嶋 邦彦³⁾、櫻井 康博³⁾

- 1) 旭化成株式会社
- 2) 旭化成メディカル
- 3) 京都工芸繊維大学

【目的】人工腎臓膜による血液透析によって、透析患者に酸化ストレスがかかることが知られており、透析合併症との関連が報告されている。我々は、中空糸として用いられるポリスルホン膜にビタミンEを固定化した、「ビタミンE固定化ポリスルホン膜」に関する、ビタミンEによる抗酸化作用について、基礎検討を行ってきた。今回、酸化ストレスのモデルとして $\cdot\text{O}_2$ を膜近傍で発生させ、ビタミンEを固定化したポリスルホン膜とビタミンE非固定化合成膜でどの程度抗酸化能が異なるのか検討した。

【方法】ポンプによって液を流通させながらESR測定が行える流通型ESRシステムを用いて抗酸化能評価系を構築した。評価したい中空糸膜内で $\cdot\text{O}_2$ を発生させ、中空糸を通過した直後の溶液をESR装置に導き、膜と反応しなかった $\cdot\text{O}_2$ を検出試薬により定量した。 $\cdot\text{O}_2$ の検出量の違いを膜との反応量の違いと捉え、抗酸化能として評価した。 $\cdot\text{O}_2$ はリポフラビンの光反応を経由した溶存酸素の一電子還元反応で生成し、スピントラッピング試薬DMPOで捕捉し検出した。

【結果】構築した評価系を用いてビタミンE固定化ポリスルホン膜とビタミンE非固定化合成膜（5種）について抗酸化能評価を行った。その結果、ビタミンE固定化ポリスルホン膜が最も抗酸化能が高いことが明らかになった。また膜材料によって膜自体が持つ抗酸化能が異なることも示唆された。

P2-13

神経細胞の分化過程におけるコエンザイムQ (CoQ) の役割の解明

○前田 彩樺¹⁾、中村 朱里¹⁾、北谷 佳那恵²⁾、
竹腰 進²⁾、藤沢 章雄¹⁾、山本 順寛¹⁾、
加柴 美里¹⁾

1) 東京工科大学 応用生物学部

2) 東海大学 医学部

【目的】 コエンザイムQ (CoQ) は、ミトコンドリア電子伝達系でATPの産生を担うとともに、その還元型は脂溶性抗酸化物質として重要な役割を果たしている。CoQ合成異常が関与する神経疾患が多種報告されている。しかしながら、神経とCoQの関係については不明な点が多い。本研究では、神経細胞モデルとしてラットの副腎髄質由来の褐色細胞腫 (PC-12細胞) を用い、人為的にCoQ量を低下させた細胞モデルを樹立した。CoQ量低下細胞モデルと正常細胞をそれぞれ分化させ、細胞内のCoQ量がどのように神経の分化に影響を与えるか検討を行った。

【方法】 PC12細胞はNGFの投与により交感神経様に分化する。PC12細胞におけるCoQ量の低下は、4-ニトロ安息香酸 (4-NB) を用いて行った。4-NBは4-ヒドロキシ安息香酸 (4-HB) と構造が似ており、coq2の反応触媒を競合的に阻害し、このためCoQ合成量が低下する。CoQ合成量を低下させることによりPC12細胞の分化に変化がおきるか否かを、顕微鏡細胞観察と分化マーカーの遺伝子発現量の測定により解析した。

【結論】 PC12細胞にNGFを投与することにより分化マーカーの上昇を確認した。4-NBの投与は本分化マーカーの上昇を抑制した。このことから、CoQの低下によって分化が抑制されたことが示唆された。

P3-01

酸化ストレスを介した細胞内 Ca^{2+} 濃度異常と突起変性の関連

○涌澤 充¹⁾、中村 つかさ²⁾、加藤 優吾³⁾、
福井 浩二^{1,2,3)}

- 1) 芝浦工業大学大学院 理工学研究科 システム理工学専攻
- 2) 芝浦工業大学 システム理工学部 生命科学科
- 3) 芝浦工業大学大学院 理工学研究科 機能制御システム専攻

【目的】 過去に我々は、酸化ストレス亢進による突起変性を培養細胞とマウス海馬領で確認した。また、 Ca^{2+} 存在下で活性化するカルパインは、突起変性を誘引する可能性が知られている。そこで、酸化ストレスによる突起変性は、細胞内 Ca^{2+} ホメオスタシス崩壊を介していると着想した。加えて、 Ca^{2+} ストアであるミトコンドリアと小胞体は、細胞質に比べ高濃度の Ca^{2+} を維持している。本研究では、酸化ストレスと Ca^{2+} ストアが関与する細胞内 Ca^{2+} ホメオスタシスと突起変性との関連を検討した。

【方法】 Ionomycinと H_2O_2 を、神経芽細胞腫であるN1E-115細胞に添加し、ライブセルイメージング法を用いて細胞内 Ca^{2+} 濃度変動と突起変性の有無を検証した。この際、細胞内 Ca^{2+} は輝度比を算出して比較した。また、各 Ca^{2+} ストアにおける Ca^{2+} チャネル阻害剤を用いて同様の実験も行った。突起変性部でのミトコンドリアと小胞体の局在を、ER-TrackerとMito-Trackerを用いて蛍光染色し、 H_2O_2 添加時の膜酸化はImage iTで確認した。

【結果】 Ionomycin添加による Ca^{2+} の強制流入は突起変性を誘導した。また、 H_2O_2 添加により突起変性部で膜酸化の亢進を確認したが、 Ca^{2+} 濃度上昇は観察できなかった。突起変性部において、 Ca^{2+} ストアの共在を確認した。

【総括】 神経細胞での H_2O_2 添加時の突起変性は、細胞内 Ca^{2+} ホメオスタシス崩壊による突起変性とは異なる経路で形成されている可能性がある。

P3-02

マウスの脳および肝臓中のラドン吸入による硫黄関連代謝物の変化

○神崎 訓枝¹⁾、迫田 晃弘¹⁾、片岡 隆浩²⁾、
田中 裕史¹⁾、山岡 聖典²⁾

- 1) 日本原子力研究開発機構 人形峠環境技術センター
- 2) 岡山大学 大学院保健学研究科

近年、チオール (SH) 基に過剰な硫黄原子が付加した活性イオウ分子種 (RSS) は、強い抗酸化能とレドックスシグナル制御能を有していることが報告されている。我々は、放射性希ガスであるラドンの吸入による酸化ストレス関連疾患の抑制は抗酸化機能の向上が関わっていると報告してきたが、RSSの関与は不明である。そこで、本研究では、ラドン吸入とRSSの関連を検討することを目的とし、メタボローム解析を行った。マウスにラドン吸入 (200、2000、20000 Bq/m³の1・3・10日間) を行い、脳および肝臓のメタボローム解析を行った。その結果、ラドン吸入によって、脳では、メチオニンの増加、尿素、グルタチオン (G-SH)、亜硫酸イオンの減少などが明確に見られた。肝臓では、明確な変化はなかったが、酸化型グルタチオン (GS-SG) の減少傾向などが見られた。また、脳では、システイン (Cys-SH) やG-SHのRSS (Cys-S-SH、G-S-SH) の割合が増加し、肝臓では、G-SHやGS-SGのRSS (G-SS-SH、GS-S-SG、GS-SS-SG) の割合が増加した。本研究でのラドン曝露条件では、脳も肝臓も吸収線量は最大でも十数 μGy 程度の被ばくであったと試算され、本研究結果から、ラドン吸入による低線量の内部被ばくでRSSが増加することが明らかになった。今後は、脳・肝臓以外の臓器についても検討し、RSSがラドン吸入による酸化ストレス関連疾患の抑制に関与する可能性を明らかにしていきたい。

P3-03

細胞培養密度による CoQ10 量変動メカニズムの解析

○原田 陸、岡本 瑞穂、阿部 紫生、中村 朱里、
藤沢 章雄、山本 順寛、加柴 美里
東京工科大学 応用生物学部

【緒言】 コエンザイムQ10 (CoQ10) は、ミトコンドリア電子伝達系の必須因子としてATPの産生を担うとともに、その還元型は抗酸化物質としても重要である。CoQ10は生体内で合成される。CoQ10は加齢などで減少することが知られており、その生体濃度調整機構は注目されている。本研究では、HepG2細胞で、細胞培養密度により、細胞内CoQ10レベルが異なることが見出され、この機序の解明を試みた。具体的には、(1) CoQ10合成遺伝子発現レベルの解析 (2) CoQ結合タンパク質の解析 (3) 細胞周期によるCoQ量変動の解明を試みた。

【方法】 CoQ10量はHPLC-ECDを用いて測定し、フリーコレステロール (FC) 値により補正した。遺伝子発現はqPCRを用いて測定した。タンパク質量解析には、ウェスタンブロットティング手法を用いた。細胞周期の検討には、Cdk阻害剤であるRoscovitineを用いた。また、セルソーターを用いて細胞周期ごとに分取した。

【結果・考察】 CoQ合成遺伝子発現レベルに変動が認められた。また、CoQ結合タンパク質プロサポシン量も細胞培養密度により変動し、対数増殖期で低値であった。Control細胞に比べRoscovitine添加細胞ではCoQ10/FC量が低下していた。細胞周期阻害剤の添加により、CoQ10量が低下すると考えられる。しかしながら細胞培養密度によるCoQ10値の変化では、対数増殖期の細胞のCoQ10値の方がむしろ低値であることから、細胞周期のCoQ10値変動以外のメカニズムの存在が示唆された。

P3-04

X線照射による血清除去誘導アポトーシスの抑制

○新田 友香¹⁾、中村 祐輝²⁾、小林 芳子¹⁾、
梅田 知伸¹⁾、加藤 真介¹⁾
1) 横浜薬科大学 放射線科学研究室
2) 昭和大・薬・毒物学

【目的】 過量のO₂⁻が細胞をアポトーシスへと導くことが知られている。一方、低線量の放射線によるSOD活性の上昇が報告されている。これらのことは、低線量放射線がO₂⁻誘導のアポトーシスを抑制する可能性があることを示している。そこで本研究ではO₂⁻の関与が示唆されている培養液からの血清除去で誘導されるアポトーシスへの低線量の放射線影響について調べた。

【方法】 PC12細胞を血清含有培地中で4時間培養後、血清不含培地に交換し、アポトーシスを誘導した。培養開始24時間後の細胞に1GyのX線を照射し、照射直後、24時間後及び48時間後に細胞を回収し、アポトーシスの進行状況をannexin V assay kitにより観察した。またSOD活性を測定キットにより測定、さらにH₂O₂の産生状況を蛍光試薬により、ミトコンドリアの健康状態をJC-1膜電位検出キットにより観察した。

【結果及び考察】 血清除去24時間後にアポトーシスが誘導され、このときのSOD活性は低下していた。X線は、このSOD活性の低下を抑え、アポトーシスを抑えることが明らかになった。次にSODを多く含むミトコンドリアの健康状態を確認したところ、血清除去による膜電位の低下をX線が抑制していることが分かった。以上のことは、低線量のX線はミトコンドリアの機能を高めることでSOD活性低下を防ぎ、アポトーシスの進行を抑制したことを示唆している。

P3-05

ミトコンドリア DNA 低下細胞株の CoQ10 量の変動とそのメカニズムの解明

○蛭田 紗生、岡本 瑞穂、須賀 祐輔、飯塚 裕貴、
中村 朱里、藤沢 章雄、山本 順寛、加柴 美里
東京工科大学 応用生物学部

【目的】 ミトコンドリアDNA (mtDNA) は加齢により低下する。細胞内のmtDNA量を人為的に低下させることにより、細胞内コエンザイムQ10 (CoQ10) 量が増加する (岡本ら、2021酸化ストレス学会)。本研究では、mtDNA量低下時の細胞内CoQ10量増加メカニズムの解明を行う。

【方法】 mtDNA欠失試薬としてエチジウムブロマイド (EtBr) を用いた。細胞はTHP-1細胞とMDA-MB-231細胞を用いた。mtDNA量の測定はqPCR法により行った。遺伝子発現量の解析はリアルタイムRT-PCR法により行った。タンパク質の測定はWB法を用いて行った。CoQ10量の測定にはHPLC-ECDを用いた。活性酸素産生量の測定には、MitoSOXRedを用い、フローサイトメトリーを用いて検出した。

【結果・考察】 EtBr投与により、mtDNAコピー数の低下を確認した。EtBr投与2週間でCoQ10量は増加した。EtBr2週間株の活性酸素産生量には低下傾向が見られた。CoQ10合成酵素やCoQ10結合タンパク質であるプロサポシンの遺伝子発現量は増加した。これらの結果より、mtDNA量低下時のCoQ10量増加には、CoQ10合成酵素の遺伝子量変動やプロサポシンの増加が関与していると考えられる。

P3-06

リポソームナノキャリアを用いた老化幹細胞のミトファジー再活性化と細胞老化状態からの回復

○佐藤 潔、芦葉 恵介、川上 浩良
東京都立大学 都市環境学部 環境応用化学科

再生医療ではドナーから採取した多能性幹細胞を細胞治療や組織再生に必要な細胞数まで体外培養で細胞増殖させる必要があるが、継代に伴う細胞老化に加え培養時に進行する早期細胞老化によって増殖能や多分化能など幹細胞特有の細胞機能が低下する。その為、一定以上の細胞数の増殖や増殖後に十分な細胞機能の発揮ができないことが課題となっている。また最近の研究では、老化細胞中ではミトファジーの活性低下により機能不全ミトコンドリアの蓄積が生じることで細胞老化を亢進させることも明らかとなっている。本研究では、ミトファジーの再活性化を可能とするリポソームナノ粒子を開発した。老化したヒト間葉系幹細胞を用いた検討から、このリポソームナノ粒子は、封入したミトコンドリア指向性MnポルフィリンのSOD活性によって過剰発生しているスーパーオキシドを過酸化水素に変換してミトコンドリア膜電位の低下を引き起こし、同時送達した阻害剤によるp53発現量の低下との相乗効果によってミトファジーの再活性化をもたらした。さらに、細胞増殖能やその他の細胞機能も上昇したことから、老化抑制だけでなく、老化状態からの回復ももたらすことが明らかとなった。本手法は再生医療分野で必須の多機能細胞の体外培養における細胞機能の維持に対する新たなアプローチとして期待される。なお、本研究は東京都立大学研究安全倫理委員会の承認 (H2-64) を得て行われた。

P3-07

硫化水素キノン酸化還元酵素（SQR）を介した超硫黄分子による種横断的なミトコンドリア硫黄呼吸

○守田 匡伸¹⁾、西村 明²⁾、井田 智章¹⁾、松永 哲郎¹⁾、高田 剛¹⁾、ジョン ミンキョン¹⁾、田中 智弘³⁾、西田 基宏³⁾、本橋 ほづみ⁴⁾、赤池 孝章¹⁾

- 1) 東北大学大学院医学系研究科医科学専攻 環境医学分野
- 2) 奈良先端科学技術大学院大学先端科学技術研究科ストレス微生物科学研究室
- 3) 生理学研究所心循環シグナル研究部門
- 4) 東北大学加齢医学研究所遺伝子発現制御分野

硫黄呼吸はエネルギー代謝の最も原始的な原型と考えられているが、真核生物における硫黄呼吸の意義は未だ明らかになっていない。システインパースルフィドをはじめとする超硫黄分子はミトコンドリアエネルギー代謝の制御など多彩な生理機能から近年注目を集めており、またそれらの機能には硫化水素を酸化する硫黄代謝酵素sulfide-quinone oxidoreductase (SQR) の関与が示唆されているが詳細なメカニズム、生理的意義は不明である。本研究では遺伝子改変動物を作製し、硫黄呼吸におけるSQRを介した超硫黄分子の機能解明を試みた。分裂酵母SQR欠損株を作製したところ、ミトコンドリアエネルギー代謝が阻害され、寿命が著しく低下していることが観察された。ゲノム編集法によりミトコンドリア局在化シグナルを欠く変異型SQRを発現するミトコンドリア選択的SQR欠損マウスを作製したところ、生後10週までに死亡した。メタボローム解析を行なった結果、このSQR欠損マウスでは脂肪酸 β 酸化の補償的促進が起き、高脂肪食により寿命は延長した。分裂酵母SQR欠損株、ミトコンドリア選択的SQR欠損マウス、ともにミトコンドリア膜電位形成の減少およびATP量の低下が認められた。これらの結果から超硫黄分子によるミトコンドリア膜電位の生成とエネルギー生産にはSQRが必須であり、種横断的にミトコンドリアの硫黄呼吸を維持していることが明らかになった。

P3-08

非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）随伴サルコペニアリスクに対する藍藻成分の影響

○江崎 茜¹⁾、犬飼 修太郎²⁾、黄堂 泰昌³⁾、万倉 三正⁴⁾、豊田 博⁵⁾、渡邊 律子⁵⁾、加太 英明⁶⁾、高山 房子^{1,2)}

- 1) 岡山大学 薬学部 健康機能解析学講座
- 2) 岡山大学大学院 医歯薬総合研究科
- 3) 株)スピリリナ研究所
- 4) くらしき作陽大学
- 5) 協立病院病理部
- 6) 香川県立保健医療大学

【目的】 肝疾患におけるサルコペニア進展は、蛋白エネルギー低栄養、蛋白合成・分解異常、活性酸素種および炎症性サイトカインといった様々な要因が複雑に絡み合っているものと考えられている。当研究室ではNASH進展に対するスピリリナ（SP）の卓効及びNASH進展に随伴するサルコペニアの進展を実証している。そこで本研究では、NASH随伴サルコペニアに対するSPと含有成分プテリン誘導体ビオプテリグリコシド（BPG）の有効性を検討し、骨格筋の量的異常・質的異常に対する機序解明を図った。

【方法】 NASH病態Wistar系雄性ラットに対する被験剤投与は混餌により施した。実験的飼養期間完了後、麻酔下採取の臓器および血液試料を解析実験に供した。

【結果】 後肢骨格筋の対体重比は、高脂肪・高糖含有コリン欠乏摂餌のみを施したCDHF群に比し、NASH群では低下しており、骨格筋ミトコンドリア機能障害・酸化ストレス亢進も惹起されており、骨格筋の量的低下と質的变化の実証で、NASH随伴サルコペニア進展を確認した。NASH病態ラットにおける骨格筋の量的低下・質的異常に対して、SP及びBPGは軽減効果を発揮し、インスリン抵抗性やミトコンドリア機能障害に対する是正効果を介することが示された。

【結論】 メタボリック症候群基盤疾患随伴のサルコペニアリスク低減にはインスリン抵抗性およびミトコンドリア機能破綻が有効な介入標的になる。

P3-09

メトフォルミンのNAFLDに対する逆ベクトル作用とミトコンドリア酸化ストレス

○釜谷 春香¹⁾、高山 房子^{1,2)}、犬飼 修太郎²⁾、藤原 由理²⁾、豊田 博³⁾、渡邊 律子³⁾、岡田 茂²⁾

- 1) 岡山大学 薬学部 健康機能解析学講座
- 2) 岡山大学大学院 医歯薬総合研究科
- 3) 岡山協立病院 病理部

【目的】 肝疾患と糖尿病とに密接な関連があるとされ、日本人糖尿病患者の死因の上位を肝がんが占める。糖尿病とメタボリック症候群の肝表現型とされる非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）とは悪循環を示すと考えられる。NAFLDに対する治療法は未確立で、NAFLD患者に対するmetformin（MTF）とチアゾリジン薬の効果について米国でのランダム化比較試験メタアナリシスにより、有効性の他にMTFによる肝小葉の炎症惹起性が示されている。本研究ではこの機転解明を図ることとした。

【方法】 高脂肪・高糖含有コリン欠乏給餌Wistar系ラットに対するMTFとチアゾリジン薬pioglitazone（PGZ）投与は混餌で施した。実験的飼養期間後、麻酔下採取の臓器および血液試料を解析実験に供した。

【結果】 MTFとPGZの対NAFLD有効性が実証された。一方、肝脂肪性変性高度ラットではMTFのみが肝線維化を進展させた。MTFの逆ベクトル作用は肝ミトコンドリア呼吸鎖の障害と酸化ストレス亢進と相関した。

【結論】 AMPK活性化薬としてMTFは最近期待が寄せられている。その活性化機序はATP消費によるものではなく、ミトコンドリア呼吸鎖阻害によるため、肝予備能の著明な低下が推測される高度な脂肪性変性肝に対する適用はリスクを伴う。

P3-10

鉄欠乏応答性ミトファジーの誘導におけるミトコンドリアフェリチンの分子状態の検討

○紺野 雄大^{1,2)}、戸由 菜月^{1,2)}、原 裕一³⁾、築取 いずみ^{4,5)}、岸 文雄⁴⁾、Lemasters John J.^{6,7)}、仁科 惣治³⁾、佐々木 恭³⁾、日野 啓輔³⁾、田中 敦^{1,2)}

- 1) 山形大学 医学部 メディカルサイエンス推進研究所
- 2) 山形大学大学院 医学系研究科 先進的医科学専攻 創薬科学講座
- 3) 川崎医科大学 肝胆臓内科学
- 4) 川崎医科大学 分子遺伝学
- 5) 名古屋大学大学院 医学系研究科 病理病態学・生体反応病理学・分子病理診断学
- 6) Department of Drug Discovery & Biomedical Sciences, Medical University of South Carolina
- 7) Department of Biochemistry & Molecular Biology, Medical University of South Carolina

細胞内分解系オートファジーを利用したミトコンドリアの分解（ミトファジー）は、機能不全ミトコンドリアを選択的に除去するために必要である。ミトファジーの不全は機能不全ミトコンドリアを蓄積させ、それらは酸化ストレスの発生源として加齢や発がんなどにつながると考えられている。近年、人工的な鉄欠乏処理がミトファジーを誘導することが報告されていたが（EMBO rep., 2013）、これに対し我々は、鉄欠乏が細胞内においてミトコンドリアフェリチン（FTMT）の発現を増強し、これらFTMTが脱分極した機能不全ミトコンドリアの外膜に特異的に蓄積すること、さらにFTMTはオートファジーレセプターと相互作用し、それに続くミトファジーを促すことを明らかにした（EMBO rep., 2020）。

さらに今回、本来ミトコンドリア内で鉄貯蔵にはたらくFTMTが、鉄欠乏時のみミトコンドリア表面に露出しミトファジー発動因子としてはたらく際に、どのような分子状態をとるかについて生化学的な検討を行った。その結果、細胞質・ミトコンドリア内の両方から鉄を損失することがFTMTのミトファジー発動因子としての機能発揮に必要であること、FTMTの下流でオートファジーレセプターとなる別の因子がはたらく可能性を見出した。本年会ではFTMTが鉄ストレス下でミトコンドリア品質管理因子として機能を示す際の分子状態について議論したい。

P3-11

鉄欠乏応答性ミトコンドリア小胞形成における小胞基質の選択性検討

○戸由 菜月^{1,2)}、紺野 雄大^{1,2)}、原 裕一³⁾、
築取 いずみ^{4,5)}、岸 文雄⁴⁾、
Lemasters John J.^{6,7)}、仁科 惣治³⁾、
佐々木 恭³⁾、日野 啓輔³⁾、田中 敦^{1,2)}

- 1) 山形大学 医学部 メディカルサイエンス推進研究所
- 2) 山形大学大学院 医学系研究科 先進的医科学専攻 創薬科学講座
- 3) 川崎医科大学 肝胆臓内科学
- 4) 川崎医科大学 分子遺伝学
- 5) 名古屋大学大学院 医学系研究科 病理病態学・生体反応病理学・分子病理診断学
- 6) Department of Drug Discovery & Biomedical Sciences, Medical University of South Carolina
- 7) Department of Biochemistry & Molecular Biology, Medical University of South Carolina

ミトコンドリアは細胞内代謝で中心的な役割を果たす重要なオルガネラである。一方、その活発な代謝により作り出される活性酸素種がミトコンドリアの機能障害を引き起こし、その蓄積が多様な疾患の発症に関与していることも知られている。これに対抗するメカニズムとして、プロテアソーム系によるミトコンドリアタンパク質の分解や、オートファジーによる機能障害ミトコンドリアの除去が報告されている。さらに近年、ミトコンドリアは自身の障害部位を小胞構造 (MDVs: mitochondrial-derived vesicles) として隔離し、分解系へと輸送することが明らかにされたが、その形成過程や生理的意義については未だ不明な点が多い。

これまでに我々は、細胞を鉄キレート剤 (Deferoxamine) で処理すると、鉄欠乏に応答して MDVs が形成されることを見出している。今回、この鉄欠乏応答性 MDVs の形成過程を詳細に検討したところ、形成初期にリソソーム (酸性オルガネラ) との接触が観察され、その後形成される MDVs の膜・基質などの構造的特徴が、先行研究で報告されている酸化ストレス応答性の MDVs などとは異なることを明らかにした。これは、鉄欠乏応答性 MDVs の生理的意義が、他のストレス応答性のものとは異なる新規のものであることを示唆した。

現在、鉄欠乏応答性 MDVs の形成における他の分解系の関与についても検討を進めており、本年回では新たなミトコンドリアストレス応答について議論したい。

P3-12

低酸素状態の時空間制御を志向した光応答性酸素消費分子の合成と評価

○家田 直弥、川口 充康、中川 秀彦
名古屋市立大学大学院薬学研究所

酸素濃度が低下した低酸素状態では低酸素誘導因子 (HIF) などを始めとしたシグナルが活性化していることが知られている。このような低酸素における生体応答を精査するためには酸素濃度を制御するための手法が必要であるが、低酸素研究に用いられる手法は、低酸素チャンバーなど、用いる試料をすべて低酸素状態に晒す必要があるものであり、このような手法では、どのような部位が低酸素応答に最も重要であるか調べるのが難しい。

ところで、光増感色素であるカルコゲノローダミン (ChalR) は、光に応答してグルタチオン (GSH) を酸化し、この際に急速に酸素を消費する。演者らはこの反応を応用すれば ChalR が光応答性酸素消費剤になるのではと考え、ChalR 誘導体を合成し、その溶液に GSH 存在化、光照射したところ、600 nm 付近の光照射に応答して効率よく酸素を消費することが確認された。さらに、HEK293T 細胞において低酸素蛍光プローブ MAR を同時に投与し、GSH 存在化で光照射を行ったところ、光照射に応答して蛍光が増大し、培養細胞系において低酸素状態を時間制御できることが示唆された。以上のことから、ChalR 誘導体は培養細胞系において低酸素を制御するために新たなケミカルツールとして機能することが示唆された。

P4-01

フェロトーシス誘導時に生じる酸化リン脂質の包括的構造解析

○中 英人¹⁾、松岡 悠太^{1,2)}、高橋 政友³⁾、
和泉 自泰³⁾、馬場 健史³⁾、山田 健一^{1,2)}

1)九州大学大学院薬学府

2)AMED-CREST

3)九州大学生体防御医学研究所

【目的】 フェロトーシスは脂質過酸化反応依存的な細胞死であり、種々の疾患発症に関与する。本細胞死機序では、過酸化リン脂質と鉄の蓄積により生じたLipid ROSが、細胞死を誘導すると考えられてきた。しかしながら、Lipid ROSがどのような化学種であるかは不明であり、このため、フェロトーシス誘導機序は未だ解明されていない。一方、これまでに、当研究室ではLC/MSを用いたノンターゲット分析を応用し、リン脂質の一種であるホスファチジルコリン由来酸化物の構造解析およびリスト化に成功した。そこで、本リストを用い、各脂質クラスより生じる酸化リン脂質構造を予測することで、フェロトーシス誘導時に生じる酸化リン脂質の包括的構造解析に取り組んだ。

【方法】 培養細胞にフェロトーシス誘導剤を処理後、冷メタノールを用いて脂質抽出を行い、LC/MS (MS) を用いて酸化リン脂質の構造解析を行った。

【結果】 LC/MS解析の結果、フェロトーシス誘導時に、構造推測した酸化リン脂質に相当する質量電荷比のMSピークが多数上昇していた。さらに、上昇した各イオンのMSMSスペクトルを取得することで、新規化学種を含む酸化リン脂質の構造解析に成功した。さらに、これら酸化リン脂質は細胞死に先行して生じることが明らかとなった。以上の結果、従来よりも多種の酸化リン脂質の解析が可能となった。今後、各酸化リン脂質の経時的変動について評価を行う。

P4-02

Hydrogen peroxide induces tau phosphorylation in neuronal cells

○劉 娛宏、福井 浩二

芝浦工業大学 理工学研究科 システム理工学専科 分子細胞生
物学研究

【Purpose】 To find a therapeutic method of Alzheimer's disease (AD), many researchers have been studying on the mechanism of AD pathology. Tau hyperphosphorylation is a crucial hallmark of AD. In addition, oxidative stress is thought to play an important role in the occurrence and development of many neurodegenerative disorders. In this study, we focus on the relevance of tau hyperphosphorylation and oxidative stress.

【Methods】 N1E-115 cells (ECACC#88112303) were cultured in low-glucose DMEM and were treatment with 1% DMSO for axonal elongation. Cells were treatment with different concentration of hydrogen peroxide which is a stimulator for oxidative stress. Tau and phospho-tau expressions have been measured by using western blotting analysis (WB) and immunocytochemistry (ICC) in N1E-1151 cells.

【Result】 Treatment with hydrogen peroxide increased phospho-tau expression in a concentration dependent manner. In addition, it was confirmed that neurite degeneration was caused after treatment with hydrogen peroxide.

【Conclusion】 Those results show that tau hyperphosphorylation is caused by oxidative stress and leads to neurite degeneration and cell death.

P4-03

超硫黄による新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の予防・治療法の開発

○ジョン ミンキョン、松永 哲郎、守田 匡伸、井田 智章、高田 剛、赤池 孝章
東北大学大学院医学系研究科環境医学分野

【目的】 現在世界中に猛威を振っている新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）感染症の病態解明と予防・治療法の確立が急務となっている。その治療薬としてSARS-CoV-2プロテアーゼ阻害剤の開発が挙げられるが、未だ有効な化合物同定には至っていない。本研究では、我々が独自に開発した超硫黄の一つであるグルタチオントリスルフィド（GSSSG）を用いて、COVID-19の予防・治療法の開発を検討した。

【方法・結果】 SARS-CoV-2が有する2つのシステインプロテアーゼである、パパイン様プロテアーゼおよび3C様プロテアーゼの組換えタンパク質を作製し、クマリン誘導体（MCA）蛍光基質を用いてプロテアーゼ活性を測定した。その結果、GSSSGが、プロテアーゼの活性中心のチオール基に共有結合することで、その酵素活性を強力に阻害することを見出した。実際に、SARS-CoV-2を感染したVeroE6/II型膜貫通型セリンプロテアーゼ（TMPRSS2）細胞にGSSSGを添加し、RT-PCR法によりウイルスRNA量を測定した結果、GSSSG濃度依存的にウイルスRNAが減少することが確認された。

【結論】 GSSSGはSARS-CoV-2プロテアーゼ活性を阻害することで、直接的な抗ウイルス効果をもたらすことが明らかとなり、新規抗SARS-CoV-2薬の開発につながる事が期待される。

P4-04

脂質過酸化反応抑制剤による血管性認知症モデルマウスの病態保護効果

○阿部 真紗美¹⁾、宗 茉里恵¹⁾、松岡 悠太^{1,2)}、山田 健一^{1,2)}
1)九州大学大学院 薬学府
2)AMED-CREST

血管性認知症は、脳血管障害を要因に認知機能障害へと至る神経変性疾患であり、現状、有効な治療薬が存在しない。ここで、脳組織内は脂質過酸化反応（LPO）が進行しやすい環境である。またLPO亢進は、炎症反応やLPO依存的細胞死機序（フェロトーシス）を促進させる。実際に、本疾患モデル動物の脳内及び患者の血漿中にはLPO産物が蓄積している。以上より、LPOは本疾患発症時において重要な役割を担っており、新たな予防・治療ターゲットとなりえるのではないかと考えた。近年当研究室では、LPO阻害に対する化合物スクリーニング評価系を構築し、薬理活性既知化合物ライブラリの中から化合物Xを見出した。そこで本研究では、化合物Xを血管性認知症モデルである両側総頸動脈狭窄（BCAS）モデルマウスへと適用し、その病態抑制効果について検討した。その結果、化合物XはBCASモデルマウス術後28日目における白質病変、および術後7日目における血液脳関門破壊マーカー（MMP-9）の上昇、グリア細胞の活性化を有意に抑制した。同時に、化合物XはBCASモデルマウスにおけるLPO産物の蓄積を減少させた。さらに、化合物XはHT-22（マウス海馬由来細胞株）へのグルタミン酸添加により生じる細胞内LPOおよびフェロトーシスを顕著に抑制した。以上より、化合物XはBCASモデルマウスにおいて、LPOを抑制することで炎症反応や神経細胞死、さらに後の脳障害を抑制することが示唆された。

P4-05

モノカルボン酸トランスポーターの骨形成および骨吸収における機能解析

○笹 清人、吉村 健太郎、宮本 洋一、上條 竜太郎
昭和大学 歯学部 口腔生化学講座

【目的】モノカルボン酸トランスポーター（MCT）は、モノカルボン酸を細胞内外へ輸送する膜タンパク質である。以前、活性酸素による軟骨細胞の炎症性細胞死にMCT1が必須であることを明らかにしたが、骨代謝におけるMCTの機能は不明であった。そこで本研究では骨芽細胞および破骨細胞の分化におけるMCTの機能を解析した。

【方法】マウス筋芽細胞株C2C12細胞をBMP2で刺激し、骨芽細胞分化を誘導した。マウス骨髄マクロファージ（BMM）をRANKLで刺激し、破骨細胞分化を誘導した。siRNAを導入によりMct遺伝子を抑制した。骨芽細胞と破骨細胞の分化は、ALP活性、TRAP活性および各種分化マーカー遺伝子の発現により評価した。また、破骨細胞の骨吸収活性をリン酸カルシウムの吸収により評価した。

【結果と考察】Mct1 siRNAは、ALP活性および骨芽細胞分化マーカー遺伝子の発現の上昇を抑制するとともに、p53を活性化した。MCT1はp53の発現抑制を介して骨芽細胞分化を正に制御すると考えられた。Mct1 siRNAの導入は破骨細胞分化が促進した。一方、Mct2 siRNAは破骨細胞分化および骨吸収活性を抑制した。MCT1は破骨細胞分化を負に、MCT2は正に制御する因子と考えられた。MCTは骨芽細胞および破骨細胞の分化と機能を制御することで、骨代謝調節において重要な役割を持つ可能性が示唆された。

P4-06

培養細胞を用いた食用昆虫の免疫賦活作用

○尾崎 知美、林 久実子、宮本 実奈、依積田 晃成、井内 良仁
山口大学大学院創成科学研究科農学系専攻生命科学コース

【背景・目的】本研究室では寿命延長をテーマに、食品機能性を昆虫に見出そうとしている。本研究では、食用昆虫であるセミに注目した。セミは、中国では「蟬退（センチ）」と呼ばれ日本も昔は生薬として用いることがあったが、昨今の日本においては資源的には豊富であるものの市場性がなく、認知度も低いため利用されていない。そこで、本研究ではセミの食品機能性および、創薬としての可能性を見出すことを目的とした。

【方法】実験では、マウス由来のマクロファージであるRAW264.7細胞を用いた。細胞生存に影響のない濃度のセミ抽出液（非加熱、加熱（100℃, 5 min））を実験に使用し、過酸化水素と同時投与し細胞保護効果を観察した。また、NO産生およびウエスタンブロットを用いて抗炎症作用、自然免疫賦活作用を検討した。

【結果】非加熱のセミの抽出液では、細胞保護効果が確認された。さらに、NO産生も抑制し、抗炎症作用が見られた。一方で、加熱（100℃, 5 min）したセミの抽出液では自然免疫賦活作用が見られ、炎症関連因子であるCOX-2, iNOS, NF-kBの発現量も増加していた。

【結論】セミ抽出液は抗酸化作用および抗炎症作用、自然免疫賦活作用を持っていることが示唆され、セミは食品機能性や創薬の有効成分になり得る可能性が期待される。

P4-07

ジスルフィド還元剤のカラム担体への固定化と還元カラムの作製

○西山 知里、村松 諒、山本 順寛、藤沢 章雄
東京工科大学 応用生物学部

【目的】還元型グルタチオン (GSH) やシステイン (Cys) などは酸化されると2分子でジスルフィド (S-S) 結合を形成し、酸化型グルタチオン (GSSG) やシステイン (CSSC) となる。GSSGやCSSCは適切な還元剤でGSHやCysに還元することで電気化学検出器 (ECD) による高感度検出が可能になる。今回、我々は還元剤であるTris (2-carboxyethyl) phosphine (TCEP) をカラム担体に固定化することを試み、S-S結合に特異的な還元カラムを作製することを検討したので報告する。

【実験】TCEPはカルボキシル基 (COOH) を3つ有し、還元活性中心はホスフィンである。そこで、カラム担体にアミノカラム担体を用い、アミド結合形成による固定化を試みた。TCEPをジメチルホルムアミドに溶解し、そこにアミノカラム担体を加えて懸濁した。さらに、シアノリン酸ジエチル (DEPC) を加え、12時間反応させて固定化した。固定後、担体を良く洗浄し、TCEP固定化担体を得た。

【結果と考察】固定化した担体を空のカラムに充填して還元カラムとした。これをECD付きHPLCに接続し、GSSGを分析した。クロマトグラム上にGSHのピークを観察したことから、還元カラムの作製に成功したと考えられた。今後はGSHとGSSGの同時分析法などに応用可能であると期待される。

P4-08

一酸化窒素は過酸化脂質ラジカルを消去することでフェロトーシスを抑制する

○本間 拓二郎、小林 翔、藤井 順逸
山形大学大学院医学系研究科 生化学分子生物学

細胞内グルタチオン (GSH) の枯渇により、細胞膜脂質の過酸化が亢進し、鉄依存性の細胞死フェロトーシスが起こる。フェロトーシスは、急性腎障害・神経変性疾患などに関係し、その抑制はこうした疾患の改善に働くと考えられている。NOは過酸化脂質ラジカルと反応して連鎖反応を停止させるため、NOによるフェロトーシス抑制効果について検討した。持続性NOドナーであるNOC18 (半減期21時間) 処理は、シスチン欠乏培養とシスチン輸送体xCTの阻害 (erastin およびsulfasalazine) によるグルタチオン枯渇状態、ならびにGPx4の阻害 (RSL3) およびtertiary-butyl hydroperoxide (TBHP) 処理によって起こるフェロトーシスを抑制した。しかしNOC18処理は、フェロトーシス刺激で低下したGSH量、および増加した細胞内過酸化脂質量 (C11-BODIPY581/591で検出) には影響を与えなかった。添加前にTBHPを半減期5分のNOC7と30分間反応させた場合には、細胞死の誘導効果は軽減された。これは、TBHPから生成した過酸化ラジカルとNOが反応することで、フェロトーシス誘導能が低下したことを示唆している。以上の結果から、フェロトーシスの関与する疾患では、NOが過酸化脂質ラジカルを消去することで病態の改善に働く可能性が考えられる。

P4-09

Protein disulfide isomerase のニトロシル化位置の同定

○小倉 次郎^{1,2,3)}、ロイド ラドック²⁾、
山口 浩明¹⁾、眞野 成康³⁾

1) 山形大学大学院 医学系研究科 創薬科学講座・附属病院 薬剤部

2) オウル大学 生化学 & 分子医学部

3) 東北大学病院 薬剤部

【目的】 Protein disulfide isomerase (PDI) は基質タンパク質のS-S bond形成を担い、タンパク質の高次構造形成に重要な役割を果たす。異常タンパク質の蓄積は神経変性の特徴であるが、神経変性疾患患者の脳にはS-ニトロシル (SNO) 化PDIが蓄積しており、これが神経変性の原因の一つとされる。このため、SNO化PDIは神経変性疾患に対する新規創薬標的として期待されているが、その修飾位置は同定されていない。そこで、本研究ではSNO化PDIの立体構造の特性を明らかにするため、PDIのSNO化位置を検証した。

【方法】 組換えPDIタンパク質とSNO化試薬を*in vitro*で室温、60分間反応させた。その後、C18カラムによりニトロシル化試薬を除去し、ニトロシル化PDIを飛行時間型質量分析計で検出した。

【結果】 野生型PDIはSNO化試薬との反応により、一部が2 NO付加体または1 NO付加体に修飾された。続いて、PDIの基質結合ドメインに存在するシステイン残基を変異させたPDI C295A、PDI C326Aを調製し、ニトロシル化試薬と反応させた。その結果、PDI C295Aでは野生型PDIと同様に、2 NO付加体と1 NO付加体が検出されたが、PDI C326Aでは1 NO付加体が検出されなかった。

【総括】 C326はPDIのニトロシル化位置のひとつであることが示された。

P4-10

天然アントラキノン類 purpurin による酸化的DNA損傷

○小林 果¹⁾、岩佐 良¹⁾、森 有利絵^{1,2)}、
加藤 信哉³⁾、村田 真理子¹⁾、川西 正祐⁴⁾、
及川 伸二¹⁾

1) 三重大学大学院 医学系研究科 環境分子医学

2) 岐阜医療科学大学 薬学部

3) 三重大学 先端科学研究支援センター アイソトープ医学部
実験施設

4) 鈴鹿医療科学大学 薬学部

【背景】 Purpurinはアカネの根から抽出されるアントラキノン類で古くより赤色染料として用いられており、また健康における有益な生理活性にも注目が集まっている。一方で、ラットへの発がん性および変異原性が報告されているが、そのメカニズムは十分に解明されていない。そこで本研究では、purpurinのDNA損傷性について検討を行った。

【方法】 ³²Pで標識したがん関連遺伝子DNA断片を用いて、金属イオン存在下でのpurpurinによるDNA損傷性とその塩基配列特異性について検討を行った。また、酸化的DNA損傷の指標である8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine (8-oxodG) の生成を電気化学検出器付HPLCで定量した。

【結果・考察】 PurpurinはCu (II) 存在下においてDNA損傷を引き起こすことが明らかとなった。現在、構造の類似したアントラキノン類とのDNA損傷性の比較検討を行っている。塩基特異性の解析では2本鎖DNAではグアニンとチミンを含む連続した配列が示された。またpurpurinはCu (II) 存在下で8-oxodGを濃度依存的に増加させた。以上の結果からpurpurinの発がん性に、Cu (II) 依存的な酸化的DNA損傷が関与している可能性が示唆された。

P4-11

ニトロ化によるIL-18の機能変化と糖尿病への関与の検討

○江口 裕伸、崎山 晴彦、吉原 大作、藤原 範子、
鈴木 敬一郎
兵庫医科大学 生化学講座

【背景と目的】IL-18はマクロファージなどで産生され、IL-18受容体を介してIFN γ の産生を引き起こすサイトカインである。IL-18のノックアウトマウスでは糖尿病を発症することから、IL-18は糖代謝に関与し、糖尿病の病態に関与していることが示唆されている。また、糖尿病では活性酸素種の産生が増加することから、活性酸素が糖尿病の発症に関与していることが知られている。本研究では活性酸素がIL-18の発現や機能に与える影響を解析し、IL-18の糖代謝に及ぼす影響や糖尿病との関与について検討した。

【結果と考察】糖尿病において産生が増加することが知られているアクロレインや3-デオキシグルコソール、メチルグリオキサール、パーオキシナイトライトを用い、IL-18のmRNAの発現を解析した。その結果、パーオキシナイトライトがIL-18 mRNAの発現を増加させることが認められた。また、パーオキシナイトライトはIL-18のチロシンをニトロ化し、IL-18のIFN γ の誘導活性を減弱させた。糖代謝においてIL-18は糖新生に関与する転写因子をリン酸化するが、その作用はニトロ化により抑制された。糖尿病の病態解析としてAGE受容体 (RAGE) の発現を解析したところ、パーオキシナイトライトで処理したIL-18はRAGEの発現増加を引き起こした。これらの結果から、IL-18はパーオキシナイトライトによりニトロ化され、機能変化を引き起こして糖代謝に影響を及ぼしている可能性が考えられた。

P4-12

セロトニン由来酸化物によるコロナウイルス酵素 3C-like Protease の阻害

○加藤 陽二^{1,2)}、杉本 葵¹⁾、西川 美宇³⁾、
生城 真一³⁾
1) 兵庫県立大学環境人間学部
2) 兵庫県立大学先端食科学研究センター
3) 富山県立大学工学部

新型コロナウイルス感染に伴い、過度な炎症が生じて、重症化する例が報告されている。また、炎症関連酵素である好中球ミエロペルオキシダーゼは、セロトニンを基質としてキノン体 (Tryptamine-4,5-dione, TD) を生成する。本研究ではウイルス由来酵素3C-like protease (3CLpro) に着目し、セロトニンに由来するキノン体TD処理などによる酵素の活性変化や付加修飾について検討した。酵素は、マルトース結合タンパク質 (MBP) をタグとした組換え体 (3CLpro-MBP) を調製して用いた。酵素活性は、基質の切断に伴うペプチド断片の生成をLC精密質量分析器により測定した。TD及びセロトニン代謝物 (5-Hydroxyindoleacetic acid, 5HIAA) に由来するキノン体 (Q5HIAA) は合成して用いた。酵素修飾の確認は、キノン修飾物を認識する特異抗体などを用いたウエスタンブロット法により行った。酵素0.5 μ Mに対し、TD 1-3 μ Mでも酵素活性の阻害効果が認められ、TD 10 μ Mでは酵素活性10%程度にまで減少した。ウエスタンブロットにより調べたところ、TD修飾されたバンドが約1 μ Mから増加した。Q5HIAAでも同様な結果が得られた。3CLproのシステイン残基が付加修飾されていると予測しており、更なる修飾機構の解明を進めている。

P4-13

ペルオキシナイトライトはマクロファージ細胞 においてポルフィリンの取り込みを増強する

○伊藤 紘

鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 顎顔面放射線学分野

【目的】 光線力学療法（PDT）は、光増感剤とレーザーによる非侵襲的がん治療法である。PDT用光増感剤としてポルフィリンが使用されてきたが、そのがん特異的集積機序は不明であった。我々はヘム輸送体HCP1がポルフィリンの細胞内輸送をも担っていることを明らかにしてきた。近年、腫瘍組織に付随するマクロファージが報告され、腫瘍の悪性化に関わることが明らかになってきた。活性化されたマクロファージ細胞は、iNOSの発現増加を介してNO産生を増加させる。NOはスーパーオキシドとの反応によってさらなる活性種であるペルオキシナイトライトとなる。本研究では、マクロファージ細胞におけるペルオキシナイトライト産生がポルフィリンの細胞取り込みに関与しているか検討を行った。

【方法】 マウスマクロファージ細胞RAW264にLPSを曝露し、細胞を活性化させた。活性化マクロファージに対してX線照射を行い、ペルオキシナイトライト産生量、ポルフィリン取り込み量、HCP1発現量を検討した。

【結果】 LPSおよびX線処理によってペルオキシナイトライト産生量が増大し、ポルフィリンの細胞集積量の増加も認められた。さらに細胞内HCP1発現量が増加していた。

【結論】 マクロファージ細胞におけるペルオキシナイトライト産生増大は、HCP1の発現亢進を介して細胞内ポルフィリン集積を増加させた。腫瘍随伴マクロファージをターゲットにしたPDTによって、腫瘍の悪性化を抑制する効果が期待される。

P5-01

インスリンによるセレノプロテインP 発現制御機構の解析

○堀内 悠世、堤 良平、斎藤 芳郎
東北大学大学院 薬学研究科・薬学部

SELENOP 遺伝子がコードするセレノプロテインP (SeP) は肝臓で合成される血中の主要なセレン含有タンパク質である。高血糖や高脂肪により惹起される血中SePの上昇はインスリン分泌抑制や全身組織のインスリン抵抗性を誘発し、2型糖尿病を増悪させる。一方で肝細胞でのSeP産生がインスリン刺激により低下することが報告されたが、その詳細な分子機構は不明であった。本研究では肝臓でのSeP発現制御機構の解明を目指した。

SePを発現分泌するヒト肝がん由来HepG2細胞において、インスリン処理による*SELENOP* mRNAおよび上清中のSePタンパク質の低下が見られた。インスリンによる*SELENOP* mRNAレベルの低下は、SePタンパク質の発現を最大にする亜セレン酸ナトリウム存在下で顕著に認められた。一方、インスリンによる*SELENOP* mRNAレベルの低下は、培地中のグルコース濃度の上昇により抑制された。インスリンによる低下作用はPI3KならびにJNKの阻害剤により抑制され、抗酸化物質であるN-アセチル-L-システインでも抑制された。

以上より、インスリンによるSeP発現低下作用に、セレン量やグルコース濃度が影響することが明らかとなった。また、インスリン刺激による*SELENOP* mRNA量の抑制にPI3K経路ならびにJNK MAPK経路が関与することが明らかとなった。さらにインスリンによる*SELENOP* mRNA量抑制には肝細胞における至適範囲の活性酸素種の関与が示唆された。

P5-02

Sec22b is involved in the secretory autophagy-based unconventional secretion of DJ-1 in MEF cells

○BIPLAB KUMAR DASH、浦野 泰臣、野口 範子
Graduate School of Life and Medical Sciences, Doshisha University

DJ-1 (PARK7), an oxidative stress sensor protein, is increasingly secreted in serious pathological conditions such as uveal melanoma, ductal carcinoma and sporadic Parkinson's disease. We previously reported that 6-hydroxydopamine (6-OHDA)-induced oxidative stress might lead to activation of secretory autophagy machinery by triggering the AMPK-ULK1 pathway, resulting in unconventional secretion of DJ-1. In this study, we found that the treatment of mouse embryonic fibroblast (MEF) cells with bafilomycin A1, a compound blocking fusion between autophagosome and lysosome, suppressed 6-OHDA-induced DJ-1 secretion, suggesting that the fusion of autophagosome with lysosome was essential for DJ-1 secretion. We further demonstrated that 6-OHDA-induced DJ-1 secretion was suppressed when Sec22b, a vesicle trafficking SNARE, was knocked down in MEF cells, implying the involvement of Sec22b in the fusion of DJ-1-containing autophagic vacuole with the plasma membrane. Collectively, these results suggest that DJ-1 is secreted using autophagic vacuole as a transporter in which Sec22b might play an important role in fusing transporter membrane and plasma membrane by forming trans-SNARE complexes.

P5-03

タモキシフェンによる *Gcn1* コンディショナルノックアウトマウスの表現型解析

○葛西 秋宅、劉 君、多田羅 洋太、三村 純正、伊東 健
弘前大学 大学院医学研究科 分子生体防御学講座

真核生物に広く保存される *Gcn1* はリボソームおよびプロテインキナーゼ *Gcn2* と結合し、アミノ酸飢餓に応答した翻訳抑制およびアミノ酸合成促進に必須の因子である。我々は *Gcn1* ノックアウトマウスを作製し、*Gcn1* エクソン2の欠失が胎生致死となること、また、*Gcn2* との結合に必要なRWD結合ドメインを欠失した変異 *Gcn1* マウスが胎児期の成長遅延を示し出生後死亡することを明らかにした。これらの重篤な表現型は *Gcn2* ノックアウトマウスでは報告されていないことから、*Gcn1* はアミノ酸飢餓による *Gcn2* 活性化のほか、生体内で重要な機能を持つことが示唆された。マウス成獣における *Gcn1* の生理的機能を明らかにするため、*Gcn1* 遺伝子のエクソン2をloxP配列で挟んだfloxedマウスと、タモキシフェン誘導性Creリコンビナーゼを発現するマウスを掛け合わせ、タモキシフェン投与により *Gcn1* コンディショナルノックアウト (CKO) マウスを作製した。タモキシフェン投与により *Gcn1* CKOマウスにおいて一過的な体重減少が見られ、肝臓および白色脂肪組織の重量減少と血糖値低下を伴うことが見いだされた。また、回復後に再度タモキシフェンを投与することで *Gcn1* CKOマウスにおいて体重減少が見られることから、*Gcn1* がタモキシフェン毒性を抑制することが示唆された。

P5-04

マウスシュワン細胞 IMS32 における 25-hydroxycholesterol による Ferroptosis 誘導機構の解析

○岩垣 あなん、浦野 泰臣、野口 範子
同志社大学大学院生命医科学研究科システム生命科学研究室

本研究では、酵素的に産生される Oxysterol のうち、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 患者の脳脊髄液中や脊髄において増加し、運動ニューロンに細胞死を誘導することが報告されている 25-Hydroxycholesterol (25-OHC) に着目した。また、ALS 発症において、運動ニューロンの変性に加え、ミエリン形成細胞の変性と脱髄が、ALS 患者や ALS モデルマウスの脊髄で見られることが報告されている。そこで、ミエリン形成細胞であるマウスシュワン細胞 IMS32 に対して 25-OHC がどのような影響を及ぼすのかを明確にすることを目的とした。25-OHC は IMS32 細胞に濃度依存的に細胞死を誘導した。アポトーシスマーカーである Caspase-3 の弱い活性が認められたが、全 Caspase 阻害剤 Z-VAD の効果は部分的であった。一方、抗酸化物質である α -Tocopherol と α -Tocotrienol、フェロトーシス阻害剤である Ferrostatin-1、鉄キレート剤である Deferoxamine によって 25-OHC 誘導性細胞死は顕著に抑制された。過酸化脂質検出試薬である Liperfluorin によって染色した結果、25-OHC で刺激した細胞は脂質過酸化が亢進していた。また、25-OHC で刺激した細胞では、抗酸化酵素である Glutathione peroxidase (GPx) 4 の発現が抑制されることがわかった。以上より、シュワン細胞において、25-OHC はフェロトーシスを主とする細胞死を誘導することが示唆された。

P5-05

SH-SY5Y細胞が分泌する肝細胞の Selenoprotein P 発現を抑制する因子に関する研究

○下村 加誉子、三田 雄一郎、野口 範子
同志社大学大学院 生命医科学研究科 システム生命科学研究室

【目的】 Selenoprotein P (SeP) はSe運搬タンパク質として研究されてきたが、2型糖尿病を悪化させることが明らかになり、新たな治療標的として注目されている。SePの制御機構としてL-ISTが存在する。L-ISTは、当研究室で発見したnoncoding RNAでSePの翻訳を抑制する。本研究では、細胞から分泌される物質が肝細胞におけるSePやL-ISTの発現に与える影響を検証した。

【結果】 L-ISTを発現する神経芽腫由来SH-SY5Y細胞とL-ISTを発現しない腎臓癌由来HEK293細胞培養上清 (SH-CM、HEK-CM) で、SePを発現する肝癌由来HepG2細胞を24時間培養し、HepG2細胞のSePタンパク質とL-IST発現の変化を解析した。その結果、DMEM/F12 (D/F) に比べSH-CMでのみ細胞内SePタンパク質が減少した。また、L-ISTはSH-CMによって有意に減少した。次に、細胞中のRNAやタンパク質などを他の細胞に輸送することが報告されているエキソソームとの関連を検討した。D/FとSH-CMそれぞれを超遠心法でエキソソーム画分とエキソソーム画分除去培地に分けた。エキソソーム画分を交換した培地も作成した。これらの培地でHepG2細胞を24時間培養し、SePタンパク質量の変化を解析した。その結果、SH-CMからエキソソームを除去した場合にもSeP量が減少した。

【結言】 SH-SY5Y細胞が分泌する物質がSeP発現を抑制することが分かった。しかし、その機構にL-ISTやSH-SY5Y細胞由来のエキソソームは関連していない可能性が示唆された。

P5-06

中性アミノ酸輸送体 LAT1 阻害剤 JPH203 によるがん放射線増感効果の評価とメカニズムの解明

○房 知輝¹⁾、小林 翔²⁾、伊藤 恒賢¹⁾、中島 修³⁾、藤井 順逸²⁾
1) 山形大学 医学部 メディカルサイエンス推進研究所 動物実験センター
2) 山形大学大学院 医学系研究科 生化学・分子生物学講座
3) 山形大学 医学部 メディカルサイエンス推進研究所 遺伝子実験センター

JPH203はジェイファーマ株式会社で開発された中性アミノ酸輸送体L-type amino acid transporter 1 (LAT1) 特異的阻害剤である。LAT1はNa⁺非依存性にフェニルアラニンやロイシンなどの中性アミノ酸の細胞内への取込みに働いており、その発現量が様々ながんで特異的に増加していることから、その阻害剤であるJPH203は有望な抗がん剤として期待される。LAT1を通じ細胞内に取り込まれた中性アミノ酸はMTORシグナルの増強ならびにTCA回路の中間代謝産物へと変換されてエネルギー代謝に利用され、がん細胞の生存に重要な役割を担うと考えられる。これまでJPH203と放射線を併用したがん研究はないことから、本研究ではJPH203ががん細胞の放射線感受性に与える影響を評価した。また、そのメカニズムをエネルギー代謝、MTORシグナルならびに細胞老化の観点から検討した。

使用細胞はヒト肺腺がん由来A549細胞およびヒト膵臓がん由来Mia Paca2細胞を用いた。放射線感受性の評価はコロニー形成法を用いた。JPH203によるLAT1阻害効果を確認するため、細胞内アミノ酸量はLC-MSを用いて測定した。細胞内ATP量はATP-Luciferase法を用いて測定した。MTOR活性およびp21発現量はウエスタンブロット法により評価した。細胞老化はSA-βgal染色により評価した。これらの検討から、JPH203によるLAT1阻害がX線照射後のMTOR活性を抑制することで細胞老化を誘起する結果が示唆されたので、本発表でこれを紹介する。

P5-07

リソソームにおける脂質過酸化反応がフェロトーシス誘導を亢進する

○齋元 祐真^{1,2)}、日下部 大樹^{1,2)}、松岡 悠太^{1,2)}、山田 健一^{1,2)}

1)九州大学大学院薬学研究院

2)AMED-CREST

【目的】 フェロトーシスは、鉄依存的な脂質過酸化反応（LPO）に制御される新規細胞死機構である。本細胞死進行過程では、細胞膜やミトコンドリア、小胞体など様々な細胞小器官においてLPOが生じるが、どの部位のLPOが細胞死を誘導するかは未だ不明であった。一方、近年我々が開発した蛍光プローブNBD-Penは、LPO反応中間体として生成する脂質ラジカルを選択的に捕捉することで蛍光発光する。そこで本研究では、NBD-Penを用い、フェロトーシス誘導に関与するLPOの蛍光イメージングを目的とした。

【結果・考察】 非小細胞肺癌細胞株Calu-1に、フェロトーシス誘導剤（FIN）とNBD-Penを併用処理し、MTT assayにより細胞毒性を評価した。NBD-Penは、FIN添加により誘導された細胞死を抑制したことから、フェロトーシス誘導に関与するLPOを捉えていることが示唆された。そこで本条件下で、共焦点レーザー顕微鏡を用いた蛍光イメージングを行ったところ、リソソーム内において、NBD-Penに由来する蛍光発光が観測された。加えて、これらLPOは、細胞死に先行してリソソーム膜を破壊し、細胞質全体への遊離鉄放出を促すことが明らかとなった。以上より、リソソームにおけるLPOがフェロトーシス誘導の引き金となる可能性を見出した。

P5-08

NO合成酵素およびNADPHオキシダーゼによる超硫黄種活性化機構の解明

○高田 剛¹⁾、井田 智章¹⁾、松永 哲郎¹⁾、守田 匡伸¹⁾、Jung Minkyung¹⁾、土屋 幸弘²⁾、渡邊 泰男²⁾、本橋 ほづみ³⁾、住本 英樹⁴⁾、赤池 孝章¹⁾

1)東北大学大学院 医学系研究科 環境医学分野

2)昭和薬科大学 薬学部 薬理学研究室

3)東北大学 加齢医学研究所 遺伝子発現制御分野

4)九州大学大学院 医学研究院 生化学分野

【目的】 NO合成酵素（NOS）やNADPHオキシダーゼ（Nox）は、NADPHから供給された電子を用いてNOや活性酸素種（ROS）を生成する。我々は最近、システインパースルフィドなどの超硫黄分子が電子供与体および受容体として機能することを見出した。これは、硫黄がNOSやNoxの電子伝達において酸素の代わりに電子受容体として機能する可能性を示唆している。本研究ではNOSおよびNoxによる超硫黄種活性化機構の解明を目指した。

【結果・考察】 iNOSおよびNox4の過剰発現細胞に酸化型グルタチオントリスルフィド（GSSSG）を処置し、硫黄代謝物の網羅的プロファイリングを行ったところ、システインパースルフィド（CysSSH）、グルタチオンハイドロパースルフィド（GSSH）、グルタチオンハイドロトリスルフィド（GSSSH）の有意な増加が観察された。in vitroにおいて、組換えnNOS、eNOSおよびiNOSをGSSSGと反応させたところ、NADPHの消費と共にGSSSGは完全に代謝され、GSSH、GSSSHが産生された。この反応は、NO産生に必須であるhemeおよびCaMに結合しないnNOS変異体においても観察されている。本研究により、NOSおよびNoxはNADPHから受け取った電子を用いて超硫黄を還元・酸化により再活性化している可能性が示された。

P5-09

鉄欠乏状態における Redox cycling quinone: DMNQ による細胞傷害

○吉原 大作、藤原 範子、江口 裕伸、崎山 晴彦、
鈴木 敬一郎
兵庫医科大学

【目的】鉄は生体にとって必須の金属であり、細胞内において抗酸化酵素や薬物代謝酵素などに利用されている。そのため、鉄欠乏が抗酸化能低下や酸化ストレス亢進の原因となる可能性がある。しかしながら、鉄欠乏と酸化ストレスとの関係については未解明な部分が多い。本研究では、活性酸素種（ROS）発生剤である2,3-dimethoxy-1,4-naphthoquinone (DMNQ) によって誘導される酸化ストレスや細胞傷害が、鉄欠乏状態においてどの様に変化するのかを解析した。

【方法】HEK293A細胞およびHepG2細胞を、鉄キレート剤Deferiprone (DFP) を添加した培地で培養して、鉄欠乏状態を誘導した。これらの細胞に、DMNQによる刺激を行って、ROSおよび細胞生存率の測定を行った。

【結果】鉄欠乏を誘導したHEK293A細胞では、DMNQより発生するROSが増加し、細胞生存率が顕著に低下した。一方で、HepG2細胞では、鉄欠乏を誘導してもDMNQによるROS産生の増大はみられなかった。

【総括】HEK293A細胞では、鉄欠乏状態によって、DMNQによって引き起こされる酸化ストレスが亢進することが示唆された。DMNQはRedox cycling quinoneであり、細胞内で還元酵素による電子付加を受けて毒性を発揮することが報告されていることから、これに関わる分子群への鉄欠乏による影響について検討中である。

P5-10

硫化水素により引き起こされる細胞内銅輸送の破綻

○原 宏和、安田 名保美、後藤 紀香、神谷 哲朗、
足立 哲夫
岐阜薬科大学

【目的】銅（Cu）は必須微量元素であるが、過剰なCuは細胞毒性を示すことから、その細胞内動態はCuトランスポーターなどにより厳密に制御されている。実際、脳内のCu恒常性破綻は神経変性疾患の発症に深く関与している。硫化水素（H₂S）は神経伝達調節因子としての作用を有しているが、H₂Sが神経細胞のCu動態に及ぼす影響については不明である。本研究では、細胞内Cu動態に対するH₂Sの影響をヒト神経芽細胞腫SH-SY5Y細胞を用いて検討した。

【方法】H₂SドナーとしてNaHSを使用した。細胞傷害性はMTT法、各種遺伝子の発現はreal-time RT-PCR法、各種タンパク質量はWestern blotting法にて評価した。細胞内Cu量は原子吸光分析法により測定した。

【結果および考察】CuSO₄曝露により惹起される神経細胞傷害はNaHS存在下で増強された。CuSO₄とNaHSの同時処理（Cu/NaHS）により細胞内Cu量は著しく増大した。Cu/NaHSはCu排出トランスポーターATP7Aタンパク質量を著しく低下させたが、Cu取り込みトランスポーターCTR1およびCuシャペロンAtox1のタンパク質量に変化は認められなかった。リソソーム阻害剤bafilomycin A1やプロテアソーム阻害剤MG132は、Cu/NaHSによるATP7Aタンパク量の減少を抑制したことから、ATP7Aタンパク質の分解が促進していると推察された。以上の結果から、H₂Sは神経細胞におけるATP7Aを介したCu輸送を破綻させることで、神経細胞のCu毒性を増強させると考えられた。

P5-11

ラドン吸入によるDNA酸化損傷の抑制効果に関する検討

○片岡 隆浩¹⁾、神崎 訓枝²⁾、迫田 晃弘²⁾、
首藤 妃奈¹⁾、矢野 準喜¹⁾、直江 翔太¹⁾、
田中 裕史²⁾、花元 克巳¹⁾、寺東 宏明³⁾、
光延 文裕⁴⁾、山岡 聖典¹⁾

1) 岡山大学 大学院保健学研究科

2) 日本原子力研究開発機構 人形峠環境技術センター

3) 岡山大学 自然生命科学研究支援センター

4) 岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科

我々は今までに、マウス諸臓器においてラドン吸入によりsuperoxide dismutase (SOD) 活性などが増加(抗酸化機能が亢進)することで酸化ストレスが抑制されることを報告してきた。しかし、この現象が生じるラドン吸入条件下でのDNAの酸化損傷に関する研究報告はない。このため本研究では、ラドン吸入が諸臓器中のDNAの酸化損傷に及ぼす影響について検討した。すなわち、マウスにバックグラウンドレベル (sham (対照))、2 kBq/m³または20 kBq/m³のラドンを1・3・10日間、マトリックス的に吸入させた。各吸入終了直後に炭酸ガスの過剰吸入により安楽死させ、脳・腎臓・小腸を摘出し、試料に供した。その結果、例えばDNA酸化損傷の指標となる8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) に関して、腎臓中ではいずれの吸入条件下で、脳中では20kBq/m³のラドンを3または10日吸入した場合に両者有意に減少し、小腸中では2kBq/m³の場合に減少傾向にあることが明らかにできた。以上などの所見より、ラドン吸入がDNAの酸化損傷を抑制することが示唆できた。本報告では、ラドン吸入がDNAの酸化損傷修復タンパクや抗酸化物質・酵素に及ぼす効果の結果についても言及する。

P5-12

心因性ストレスが酸化ストレスと抗酸化能に及ぼす影響

○李 相潤¹⁾、板垣 篤典¹⁾、小松 杏衣²⁾

1) 青森県立保健大学理学療法学科

2) 特定非営利活動法人 六ヶ所村スポーツ協会

【目的】 本研究では成長ステージが異なる生体の酸化ストレスと抗酸化能にPsychogenic stress (PS) が及ぼす影響について検討した。

【方法】 実験動物はweaning stage (WS)、growth stage (GS)、adult stage (AS) のWistar系雄ラットを用いて、各ステージ別に無作為にC群とPS群に分類した。PSは拘束と水浸を用いて毎日同時刻に1回、3時間、4週間行った。ストレスの影響を検討するために実験前と終了後はderivatives of reactive oxygen metabolites (d-ROMs) とBiological Antioxidant Potential (BAP) を測定した。解析には対応のあるt検定と多重比較を行い、統計学的な有意水準はp<0.05とした。

【結果】 d-ROMはWSのC群とPS群がともに上昇し、GSとASではPS群のみ有意に上昇した(何れもp<0.001)。一方、BAPはWSとGSのそれぞれのC群とPS群が有意に上昇し(何れもp<0.05)、ASではPS群のみ有意に上昇した(p<0.001)。

【考察】 PSに影響を受ける酸化ストレスと抗酸化能は成長ステージの状況によって異なることが示唆された。とくに酸化ストレスが抗酸化能より変動率が高く、ホルモン分泌などの臓器の発達が未熟な生体ではより影響が大きい可能性が考えられた。

P6-01

抗酸化酵素機能を有する金属-有機構造体

○中原 寛樹¹⁾、岡村 麻実¹⁾、野村 章子²⁾、
小寺 政人^{1,2)}、人見 穰^{1,2)}

1) 同志社大学大学院理工学研究科

2) 同志社大学ナノ・バイオサイエンス研究センター

【目的】 SODやカタラーゼのように活性酸素を消去する抗酸化酵素を投与すると、酸化ストレスを低減できることが報告されている。しかし、これらの酵素は熱安定性が低いことや、プロテアーゼによる加水分解を受けるために使用に制限がある。本研究では、亜鉛イオンがイミダゾレートアニオンによって架橋された構造を有する金属-有機構造体 (MOF) である ZIF-8 の亜鉛イオンを銅イオンにより置換することで、Cu/Zn SOD の活性部位構造を模倣し、SOD 活性を有する粒子を合成することを目指した。

【方法】 任意の比率の酢酸銅と硝酸亜鉛を含むメタノール溶液と 2-メチルイミダゾールのメタノール溶液を 50 度で攪拌静置し、6 時間後、濾過により生成した固体を回収した。SEM、XRD により ZIF-8 微粒子の合成を確認した。また、銅イオンへ置換率を、ICP-AES により評価した。次に、キサントリン/キサントリンオキシダーゼを用いるチトクロム c 還元法により SOD 活性を評価した。

【結果】 銅イオンと亜鉛イオンの仕込み比と近い割合で銅イオンを含む ZIF-8 粒子 (Cu-doped ZIF-8) が合成できることが判明した。また、Cu-doped ZIF-8 は、ZIF-8 に比べ優位に高い SOD 活性を有することを見出した。

【結論】 極めて容易な手法により、Cu/Zn SOD の活性部位構造と SOD 活性を示す微粒子の合成に成功した。

P6-02

エダラボンと一重項酸素との反応メカニズムおよびその反応生成物

○雨倉 咲希子、塩澤 恭平、霧生 千紘、山本 順寛、
藤沢 章雄

東京工科大学 応用生物学部

【目的】 エダラボン (3-メチル-1-フェニル-5-ピラゾロン) は脳梗塞や筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の対処薬であり、その作用機序はこれらの病態で発生する活性酸素種を補足・消去することと予想される。近年、生体内での一重項酸素 ($^1\text{O}_2$) の発生が注目されていることから、エダラボンの $^1\text{O}_2$ との反応メカニズムおよびその反応生成物を検討した。

【実験】 $^1\text{O}_2$ との反応性を尿酸 (UA)、ヒスチジン (His)、トリプトファン (Trp)、ならびにメチオニン (Met) と比較した。次に異なる pH のエダラボン溶液を光酸化し、反応速度の pH 依存性を検討した。さらに、その反応生成物を飛行時間型質量分析計で分析した。

【結果と考察】 エダラボンの $^1\text{O}_2$ に対する反応性は UA、His、Trp、および Met よりも高く、その反応速度定数は $10^8 \sim 10^9 \text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$ 程度と見積られた。また、酸化生成物は水の存在下で生成し、(Z)-2-oxo-3-(2-phenylhydrazono) butanoic acid (OPB) と同定された。さらに、エダラボンの反応性には pH 依存性が見られ、pH 7.0 付近で急激に増加した。これらの実験結果から、エダラボンはアニオン化によるピラゾリン環の電子密度の上昇により $^1\text{O}_2$ との反応性が増加し、中間体として生成した 4,5-ジオキセタンへの水の求核反応により OPB が生成することが示唆された。

P6-03

抗酸化物質ケルセチンの放射線増感作用の分子機構の解析

○黒沢 綾^{1,2)}、鳥海 一也³⁾、染谷 柚月³⁾、
武田 茂樹¹⁾

1) 群馬大学 大学院理工学府 分子科学部門

2) 群馬大学 食健康科学教育研究センター

3) 群馬大学 理工学部 化学・生物化学科

フラボノイドの一種であるケルセチンはKeap1-Nrf2システムを介した抗酸化作用に加え、放射線増感作用をはじめとする多彩な生理活性を有する。しかし、ケルセチンの放射線増感作用の分子機構は十分に明らかとなっていない。電離放射線の標的はDNAであることから、我々はケルセチン自身もゲノム切断やその修復の阻害に関わるのではないかと考えた。そこで独自に開発したアッセイ系を用いてケルセチンによるゲノム切断能を評価したところ、ケルセチンにはDNA二本鎖切断を誘発する作用があること示唆するデータを得た。また、ゲルシフトアッセイの結果から、ケルセチンは間接的にDNA二本鎖切断の誘発に関わることも示唆された。他方、X線や γ 線といった電離放射線では、放射線が直接細胞内物質に作用する直接効果よりも水分子の励起を介して細胞内物質に作用する間接効果の方が高く寄与する。ケルセチンの抗酸化作用は放射線防護作用としてはたらくことから、ゲノム切断作用との関係を明らかにするため、HeLa細胞を様々な濃度のケルセチンで予め処理した後、過酸化水素を含む培地で培養し、生存率の変化を調べた。その結果、ケルセチンが抗酸化作用やDNA二本鎖切断を誘発する濃度に大きな差はなく、これらの作用が拮抗している可能性がわかった。

P6-04

高脂肪食摂取による認識機能障害の誘引とトコトリエノールによるその予防に関する検討

○加藤 優吾、福井 浩二

芝浦工業大学大学院 理工学研究科 機能制御システム専攻

【目的】近年、肥満が認識機能障害を誘引することが報告されている。その詳細なメカニズムは不明であるが、肥満が誘引する疾患の多くは酸化ストレスと強い関連があることから、肥満は脳の酸化を亢進することで認識機能に影響を与えると考えた。また、その際、トコトリエノール（T3s）のような抗酸化物質を用いれば、予防が可能ではないかと着想した。さらに、T3sには神経保護作用が報告されているため、その点を含めて検討した。

【方法・結果】C57BL/6マウスに高脂肪食と同時にT3sを与えて、水迷路、Y字迷路、ロータロッド、オープンフィールドなどの行動試験を実施した。その結果、高脂肪食による認識機能の低下は確認できなかったが、T3sは有意に認識機能を変動させた。さらに行動試験終了後、脳内で酸化度合い、抗酸化防御機構、神経栄養因子のタンパク質レベルでの発現を測定した。高脂肪食摂取による脳の酸化亢進および、抗酸化防御機構に変化はなかった。

【総括】今回の条件では、高脂肪食摂取による認識機能および、脳酸化度合いなどに有意差はなかった。しかし、トコトリエノールの摂取は、認識機能を変動させる可能性が示唆された。現在、実験条件や酸化の指標、標的タンパク質などを再考し、検討を継続している。本発表では、上記の詳細な結果を発表したい。

P6-05

ヘム鉄添加時における分極マクロファージの鉄代謝動態

○茅野 健志¹⁾、岡 真優子¹⁾、竹村 茂一²⁾、
平山 佑³⁾、中澤 秀子³⁾、南山 幸子¹⁾

1) 京都府立大学大学院 生命環境科学研究科 応用生命科学専攻

2) 大阪市立大学 医学部

3) 岐阜薬科大学

【目的】 肝線維化部におけるマクロファージ (M ϕ) の分布は、抗炎症性のM2>炎症性のM1の表現型を示すことが知られている。また、線維化部における鉄の沈着は一部のM ϕ と共局在しているが、そのM ϕ の表現型についての明確な報告はない。鉄過剰M ϕ はラジカル産生による核酸やタンパク質の傷害に関わり病態悪化が懸念される。そこで、各表現型M ϕ のヘム鉄過剰における鉄代謝関連タンパク質発現と鉄動態を解析した。

【方法】 ラット骨髄由来細胞をM ϕ に分化させた未刺激M ϕ (M0) をM1およびM2様M ϕ に分極させ、各濃度のヘム鉄 (Hemin) 存在下で6h培養後、ウェスタンブロット法で各タンパク質の発現を解析した。また、細胞内二価鉄をSiRhoNOXで染色、観察した。

【結果・考察】 HeminはM ϕ の分極自体に影響を及ぼさなかった。鉄貯蔵に関与するFerritinおよび遊離鉄産生に関与するHeme Oxygenase-1 (HO-1) 発現はM1>M2>M0であり、Heminは、M0およびM2でのHO-1発現を増大させた。鉄放出に関与するFerroportin発現はM2>M1>M0であり、HeminによりM2で著しく増加した。M ϕ 内の二価鉄の蛍光強度はHeminによりM0、M1で増強した。以上より、M0ではヘム鉄の吸収分解の亢進、M1では鉄貯蔵、M2では鉄のリサイクリング促進が示唆された。線維化部では、M1またはM2 M ϕ による鉄由来ラジカルが周辺の肝細胞に酸化ストレスを与え、肝線維化病態の進展に関与する可能性が示された。

P6-06

尿酸に注目したヤマトシロアリ長寿命の解析

○梶原 由貴¹⁾、中筋 勇希¹⁾、木村 洋貴¹⁾、
有本 隼人¹⁾、田崎 英祐²⁾、井内 良仁¹⁾

1) 山口大学大学院 創成科学研究科 農学系専攻 生命科学コース

2) 京都大学大学院 農学研究科 応用生物科学専攻

昆虫は、そのほとんどの寿命が数週間~1年未満という短寿命である一方で、シロアリに代表される社会性昆虫の生殖虫は十数年から数十年という驚異的な“超長寿命”を誇る。この超長寿命を実現しているシロアリの生存戦略を探り、ヒトの老化抑制・健康寿命延長につながるような知見を得ることを目的とする。これまでに我々はヤマトシロアリ *Reticulitermes speratus* の主要な抗酸化物質と推測される尿酸に着目し、ヤマトシロアリの尿酸が長寿命の一因になる可能性を示した。今回、巢外での飼育によってヤマトシロアリが体内に尿酸を蓄積する仕組みを解明するために、尿酸の合成に関与する遺伝子発現量や体内の尿酸蓄積量の差を比較した。その結果、ヤマトシロアリはグルコースの合成を促進する糖新生経路、ペントースリン酸経路 (PPP)、プリン代謝経路に関わる酵素の遺伝子発現を上昇させて尿酸の合成を促進し、尿酸を体内に蓄積させたことがわかった。

P6-07

C2C12細胞におけるサクラケムシ糞茶の分化促進作用と代謝活性化作用

○高橋 有志^{1,2)}、吉田 泉¹⁾、藤田 和弘¹⁾、五十嵐 友二¹⁾、井内 良仁²⁾

1) 一般財団法人日本食品分析センター

2) 山口大学創成科学研究科

【目的】 高齢化社会においてロコモティブシンドローム（運動器の障害のために移動機能の低下をきたした状態）は大きな問題となっている。その要因の一つとして筋肉量の低下があり、筋肉の維持は健康な生活を送るために必要不可欠である。我々は昆虫食のなかで桜葉を食するため美味であるサクラケムシ（larvae of *Phalera flavescens*）の糞をお茶として利用できると考え、その筋肉増加作用について検討を行った。

【方法と結果】 サクラケムシ糞の熱水抽出液を糞茶（PT）とした。C2C12細胞をオーバーコンフルエント状態にして、分化培地に交換し筋繊維へと分化させた際に各濃度のPTを添加した。添加2日後の細胞について筋管細胞への分化と代謝に関連する遺伝子の発現量を調べた。添加3日後の細胞について、ミオシン抗体を用いて免疫染色を行い、筋繊維の数及び太さを調べた。PTの添加により筋細胞分化の制御因子であるMyoD及びMyogの発現量が濃度依存的に増加した。筋管細胞の太さについては0.2mg/mLのPTの添加で約40%太くなることを確認した。エネルギー代謝に関連する遺伝子の発現量を調べたところPGC1 α 、TFAM及びSDHA、BCAT及びBCKDHが濃度依存的に増加した。PTはPGC1 α を刺激しBCAA代謝、電子伝達系を介してミトコンドリアを活性化したと考えられた。これらの結果からサクラケムシの糞茶には筋肉増加作用と代謝活性化作用があり抗ロコモ効果が期待できることが示唆された。

P6-08

ヒト皮膚表皮細胞 HaCaT における cumene hydroperoxide 誘導性細胞傷害に対するスチルベン誘導体の防御効果

○齋藤 靖和¹⁾、脇田 有瑛¹⁾、山口 諒子¹⁾、金輪 静夏¹⁾、野原 鞠¹⁾、濱田 博喜²⁾

1) 県立広島大学 生命環境学部 生命科学科

2) 岡山理科大学理学部臨床生命科学科

【目的】 スチルベン骨格を有するレスベラトロールやその類縁体は、抗酸化作用、抗炎症作用など、その多彩な作用が注目されている。本研究では、ヒト皮膚表皮細胞（HaCaT）におけるCumene hydroperoxide（Cum-OOH）およびhydrogen peroxide（H₂O₂）誘導性細胞傷害に対するスチルベン誘導体の効果について検討した。

【方法】 HaCaT細胞におけるCum-OOH、H₂O₂誘導性細胞傷害に対するレスベラトロール、ピセイド、レスベラトロール多糖体、オキシレスベラトロール、プテロスチルベン、プテロスチルベン三糖体、プテロスチルベン多糖体、グネトール、ピセアタンノールの防御効果をWST-1法により評価した。また、脂質過酸化に対する抑制効果を過酸化脂質検出プローブLiperfluoで評価した。

【結果・考察】 Cum-OOH誘導性細胞傷害に対し、グネトール以外のスチルベン誘導体で有意な細胞傷害抑制効果が認められた。一方、H₂O₂に対する細胞傷害抑制効果はいずれのスチルベン誘導体でも認められなかった。最も高い効果を示したのはピセアタンノールであり、細胞生存率の低下を顕著に抑制すると共に、細胞膜の脂質過酸化を有意に抑制した。以上の結果より、ピセアタンノールは他のスチルベン誘導体と比べ、Cum-OOH誘導性細胞傷害抑制効果が高く、脂質過酸化抑制を介した細胞傷害防御効果を有していることが明らかとなった。

P6-09

黄ニラ抽出物の細胞内グルタチオン上昇作用 およびそのメカニズムの解析

○川上 賀代子¹⁾、守谷 智恵¹⁾、畑中 唯史²⁾、
坪井 誠二¹⁾

1) 就実大学 薬学部

2) 岡山県農林水産総合センター 生物科学研究所

【目的】酸化ストレスは、糖尿病、動脈硬化など様々な疾病の発症や増悪化に関っており、生体内の抗酸化物質であるグルタチオン量を上昇させることは、酸化ストレスが関与する疾病の治療や予防に有効であることが期待される。我々は、岡山県の特産品である黄ニラに細胞内グルタチオン上昇作用があることを見出した。本研究では、黄ニラ抽出物の細胞内グルタチオン上昇作用およびそのメカニズムについて検討した。

【方法】黄ニラは50%エタノールで抽出し、凍結乾燥後試料とした。ヒト肝臓がん由来HepG2細胞を48時間培養後、黄ニラ抽出物を添加し24時間培養後に細胞を回収した。細胞内グルタチオン量はDTNB法、タンパク質発現はウエスタンブロッティングを用いて測定した。細胞傷害抑制効果は、黄ニラ抽出物を添加した培地で細胞を24時間培養後、過酸化水素で24時間処理しMTT法を用いて評価した。

【結果】黄ニラ抽出物をHepG2細胞にあらかじめ添加すると、過酸化水素による細胞傷害は濃度依存的に抑制された。抗酸化に関わるHO-1やxCTの発現は8時間以降に上昇していた。これらの転写制御に関わるNrf2の核内タンパク量は3時間以降で上昇していた。グルタチオン上昇作用に対するキナーゼ阻害剤の影響からERKが一部関与していることが考えられた。以上の結果から、黄ニラ抽出物はNrf2経路を活性化することにより細胞傷害抑制効果を示すことが示唆された。

P6-10

アスタキサンチン含有リポソーム製剤による ドライアイ抑制効果の検討

○小暮 健太郎¹⁾、下川 達張²⁾、福田 達也¹⁾

1) 徳島大学大学院医歯薬学研究部

2) 興和株式会社富士研究所

【目的】ドライアイは、涙液の過度な蒸散に伴う乾燥ストレスや高浸透圧ストレスによる酸化ストレス誘導が原因であると考えられており、世界中に多くの患者が存在する。我々は、抗酸化物質アスタキサンチン(Asx)を含有するリポソーム製剤に着目し、ドライアイに対する抑制効果を検討した。

【方法】脂質膜水和法によりAsx含有リポソーム製剤を調製し、エクストルーダーによって粒子径を調整した。in vitroドライアイモデルは、正常ヒト角膜上皮HCE細胞を用い、培地除去による乾燥処理により作成した。in vivoドライモデルは、SDラットの眼窩外涙腺摘出後、一定期間飼育することによって作成した。各ドライアイモデルにおける遺伝子発現変動は、定量的PCRによって評価した。

【結果】in vitroドライアイモデルにおいて、乾燥ストレスによる細胞内活性酸素量の増加と、老化関連因子(p21、p53、p16)の遺伝子発現亢進が確認されたが、これらはAsx含有リポソーム製剤処理により抑制された。特に、正電荷リポソーム製剤が中性リポソーム製剤よりも高い抑制効果を示した。また、in vivoラットドライアイモデルにおいて、点状表層角膜症の悪化に伴う老化関連因子の遺伝子発現亢進が認められた。Asx含有リポソームは、in vitro同様にこれらの障害を抑制することが明らかとなった。

【結論】抗酸化物質Asx含有リポソーム製剤は、酸化ストレスが原因となるドライアイ治療に有効であることが示唆された。

P6-11

転写因子 ChREBP は褐色脂肪組織でカルジオリピン合成に関与する

○崎山 晴彦、リラン、江口 裕伸、吉原 大作、
藤原 範子、鈴木 敬一郎
兵庫医科大学 生化学講座

【目的】 転写因子 ChREBP (Carbohydrate Response Element Binding Protein) は、糖・脂質代謝に関わる酵素群を正に制御する転写因子である。特に肝臓においてピルビン酸キナーゼ (L-PK) や、アセチル CoA カルボキシラーゼ (ACC)、脂肪酸合成酵素 (FAS) の発現を制御していることが知られている。ChREBPの肝臓での役割は多くの研究がなされているが、その他の臓器では不明な点が残されている。本研究では、脂肪組織における新たな機能を検討する為に、ChREBP欠損 (KO) マウスの褐色脂肪での解析を行うこととした。

【方法】 マウスより褐色脂肪組織をサンプリングし、HE染色や電子顕微鏡により形態的に組織を観察した。ミトコンドリアの融合や分裂に関わる因子、その他タンパク質の発現量をウエスタンブロット法とリアルタイムPCR法により測定した。脂肪酸の濃度は質量分析により解析した。

【結果・考察】 KOマウスの褐色脂肪組織ミトコンドリアではクリステが消失していることが分かった。原因として、クリステ形成に重要な役割を果たすカルジオリピンの量が低下していることを見出した。カルジオリピンの構造には脂肪酸が含まれており、KOマウスではChREBP欠損によりFASが発現しておらず、脂肪酸濃度が低下していたからである。これより、ChREBPのミトコンドリア機能に対する役割が見込まれる。

P6-12

水溶液中における 2,2-ジフェニル-1-ピクリルヒドラジル (DPPH) ラジカルの反応性に対する pH の影響

○中西 郁夫¹⁾、荘司 好美¹⁾、大久保 敬^{1,2,3)}、
小澤 俊彦⁴⁾、福住 俊一⁵⁾、松本 謙一郎¹⁾
1) 国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構
2) 大阪大学高等共創研究院
3) 大阪大学先導的学際研究機構
4) 日本薬科大学
5) 名城大学理工学研究科

2,2-ジフェニル-1-ピクリルヒドラジル (DPPH) ラジカルは活性酸素ラジカルのモデルとして抗酸化物質の活性評価に頻用されてきた (Blois MS. *Nature* 1958; 181: 1199)。しかし、DPPHラジカルは水に不溶なため水溶液中で用いるにはアルコールなどの共溶媒が必要となり、pHの制御が困難であった。我々は以前に、 β -シクロデキストリンを用いてDPPHラジカルの水溶化に成功した (*Chem Commun* 2015; 51: 8311)。本研究では、リン酸緩衝液中、水溶性抗酸化物質とDPPHラジカルとの反応に対するpHの影響を速度論的に検討した。

リン酸緩衝液 (0.05 M, pH 7.0) 中、25°Cで、DPPHラジカルにアスコルビン酸を加えると、DPPHラジカルによる527 nmの吸収が減少した。527 nmの吸光度の経時変化をユニソクRSP-1000-02NM型ストップフロー分光測定装置で追跡し、アスコルビン酸によるDPPHラジカル消去の二次反応速度定数 (k_H) を決定した (*J Clin Biochem Nutr* 2021; 68: 116)。 k_H 値はpHの上昇に伴って増大した。アスコルビン酸の代わりに水溶性ビタミンE誘導体Troloxや (+)-カテキン、カフェイン酸を用いた場合にも、 k_H 値に対して同様のpH依存性が観測された。以上の結果から、 k_H 値に対するpHの影響はDPPHラジカルの反応性によるものと考えられる。水溶性DPPHラジカルの酸化還元電位に対するpHの影響についてもALS-630A電気化学アナライザーを用いたサイクリックボルタンメトリーにより検討したので併せて報告する。

P7-01

大腸炎モデルマウスにおけるセロトニン酸化物 Tryptamine-4,5-dione の定量と局在性解析

○菅 尚子¹⁾、村上 明^{2,3)}、有満 秀幸^{2,3)}、
塩竈 和也⁴⁾、田中 更沙^{2,3)}、伊藤 美紀子^{2,3)}、
加藤 陽二^{2,3)}

1) 甲南女子大学 人間科学部

2) 兵庫県立大学 環境人間学部

3) 兵庫県立大学 先端食科学研究センター

4) 藤田医科大学 医療科学部

【目的】 大腸炎患者の腸粘膜では酸化ストレスが亢進する。セロトニンは好中球Myeloperoxidase (MPO) によりTryptamine-4,5-dione (TD) に酸化されるため、大腸炎患者の腸におけるTDの生成が予想される。本研究では、デキストラン硫酸ナトリウム (DSS) 誘発性大腸炎モデルマウスを用いて、大腸におけるTDの存在と炎症時におけるTD量の変化を質量分析 (LC-MS/MS) および免疫組織化学染色によって明らかにすることを目的とした。

【方法】 雌性ICRマウスに5%DSS溶液を7日間自由飲水させ、大腸炎を誘発した。解剖したマウスの大腸粘膜に*o*-フェニレンジアミンを加えて誘導体化し、LC-MS/MSにより遊離TDを定量した。また、マウスの大腸のホルマリン固定パラフィン切片を用いて、TD付加タンパク質、ハロゲン化タンパク質およびMPOに対する抗体で免疫組織化学染色を行い、各種マーカーの局在性について比較検討した。

【結果・結論】 DSS群では顕著な炎症状態が認められ、コントロール群と比較して遊離TD量が2.6倍程度増加した。TD付加タンパク質はDSS群の粘膜損傷部位において陽性シグナルが認められた。加えて、ハロゲン化タンパク質やMPOの陽性シグナルは、TD付加タンパク質の周辺で観察された。本研究により腸管におけるTDの存在を初めて確認し、局在性の解析からTDの一部はMPOにより生じる可能性が示唆された。

P7-02

光誘発性網膜障害における脂質過酸化反応抑制剤の網膜保護効果

○城臺 更¹⁾、森 亮太¹⁾、中英人¹⁾、石田 南人¹⁾、
進藤 早紀¹⁾、海津 幸子²⁾、谷戸 正樹²⁾、
松岡 悠太^{1,3)}、山田 健一^{1,3)}

1) 九州大学 大学院 薬学府

2) 島根大学 医学部

3) AMED-CREST

【目的】 萎縮型加齢黄斑変性症 (d-AMD) は網膜細胞の死滅を特徴とするが、現時点で有効な治療法はない。近年、このd-AMDの治療ターゲットのひとつとして補体が注目されている。ここで、網膜における補体系活性化に脂質過酸化反応 (LPO) の関与が報告されている。事実、d-AMD患者の網膜中ではLPO産物が顕著に蓄積している。一方、米国における大規模臨床試験において、抗酸化作用を有するルテインなどの摂取がAMDの進行を有意に抑制することも報告された。そこで本研究では、LPOが補体系活性化ならびに網膜障害の原因となりうるのか、当研究室で新たに見出したLPO抑制剤 (化合物X) を用いて検討することを目的とした。

【方法】 光誘発性網膜障害モデルマウスは、BALB/cマウスに白色光を照射することで作製した。化合物Xは、照射30分前に経口投与した。光照射終了1日後、7日後の各群マウスにおける各種因子の変動を、Dot Blot法、PCR法、外顆粒層の厚みを測定することで評価した。

【結果・考察】 化合物Xの投与は、光照射7日後における外顆粒層の減少を抑制した。また光照射により増加したLPO産物は、化合物Xにより抑制された。さらに、光照射で増加した各補体因子発現量は化合物Xにより有意に減少した。以上より、LPOが本疾患モデル動物における網膜障害を誘発するターゲットとなること、また化合物Xは既承認薬であることから、ドラッグリポジショニングの候補化合物になり得ることが分かった。

P7-03

マウス熱中症モデルを用いた熱中症後の長期的な神経傷害と酸化ストレスの検討

○宮本 和幸^{1,2)}、大滝 博和²⁾、柳沢 薫^{1,2)}、
山荷 大貴^{1,2)}、中村 元保^{1,2)}、鈴木 恵輔^{1,2)}、
本田 一穂²⁾、土肥 謙二^{1,2)}

1) 昭和大学 医学部 救急災害医学講座

2) 昭和大学 医学部 解剖学講座 顕微解剖学部門

【はじめに】小脳のPrukinje細胞は熱に弱い。熱中症では急性期の死亡の他、遅発性神経傷害による後遺症が問題となるがその機序についてはよくわかっていない。

【方法】マウス（C57BL/6J）を用いて熱中症モデルを作成した。対照群として暑熱暴露をおこなわない同週齢の動物を用いた。熱中症から1、3、9週間後に小脳を摘出し、Calbindin抗体を用いたPrukinje細胞数の定量、Postsynaptic density protein 95 (PSD-95)、Synaptophysin (Syn) 抗体を用いたシナプス前部・後部の変化を2群で比較した。また、Nitrotyrosine抗体を用いた免疫染色をおこないPrukinje細胞における酸化ストレスを比較した。さらに、Elisaをおこない小脳における熱中症後1、3週の炎症性サイトカイン（TNF α 、IL-6）を定量した。

【結果】熱中症後Prukinje細胞数は1、3、9週で対照群と比較し有意に低下していた。NTは熱中症後1週間で最も強く発現し、TNF- α は対照群と比較し1週間で有意に上昇した。一方、PSD95、Synは熱中症後3週間でもっとも発現が低下していた。

【結論】熱中症後の1週間後の小脳における酸化ストレス、炎症性サイトカインの上昇が熱中症後3週間のシナプス傷害に関与している可能性が示唆された。

P7-04

下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチド（PACAP）の熱暴露ストレスに対する効果

○鈴木 恵輔^{1,2)}、大滝 博和¹⁾、宮本 和幸²⁾、
山荷 大貴^{1,2)}、吉川 輝³⁾、中村 元保^{1,2)}、
柳沢 薫^{1,2)}、本田 一穂¹⁾、土肥 謙二²⁾

1) 昭和大学・医学部・顕微解剖学

2) 昭和大学・医学部・救急災害医学

3) 昭和大学・医学部・生体調節機能学

熱中症は近年の温暖化の影響により世界的な問題となっている。熱中症は高温多湿の環境下で高体温や脱水等による電解質異常を引き起こす惹起される全身性炎症性疾患であり、その場合によって死に至る。下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチド（Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide, PACAP）は下垂体から発見された神経ペプチドで組織障害保護や酸化ストレス低下することが知られている。近年PACAPは熱感受性ニューロンにおいて体温調節に関わることも指摘されているが熱中症の際の役割は不明である。本研究はPACAP遺伝子欠損（KO）マウスの暑熱暴露に対する影響を調べた。PACAP KOおよびその野生型（WT）マウスは3時間の脱水の後に温度 $36\pm 2^{\circ}\text{C}$ 、湿度99%の熱中症チャンバーにいれ、暑熱暴露した。最初に暴露時間による死亡率を調べた。その後1時間の暴露直後に採血および組織採取を行った。熱暴露後の生存率はPACAP KOマウスが野生型マウスより有意に高かった。さらに暑熱暴露直後の肝障害や腎障害などの組織障害もまたPACAP KOマウスが野生型マウスと比べて有意に軽減していた。これまでPACAPは組織保護に働くと考えられてきたが熱暴露刺激後、PACAP KOマウスの方が熱障害に強いことが見出された。これらの検証のためにPACAPの熱感受性と体温調節の関係を、現在検討している。

P7-05

原発開放隅角緑内障患者における全身抗酸化能と網膜血管径の関連

○高柳 佑士、高井 保幸、海津 幸子、谷戸 正樹
島根大学医学部附属病院

【目的】 緑内障の病態には網膜血管径の狭細化が関係しているとされているが、全身の酸化ストレスと網膜血管径の関係については未だ明らかにされていない。今回我々は原発開放隅角緑内障患者における血清酸化ストレスマーカーと網膜血管径の関係について検討したので報告する。

【対象と方法】 島根大学医学部附属病院で全身酸化ストレスマーカー測定および眼底写真撮影を施行した原発開放隅角緑内障（POAG）患者66人66眼（平均年齢65.4±11.7歳、男性37人、女性29人）および白内障患者20人20眼（平均年齢69.4±9.0歳、男性7人、女性13人）を対象とした。フリーラジカル解析装置（FREE Carpe Diem）を用いて血清中の脂質過酸化物量（dROM）、鉄還元能（BAP）、チオール抗酸化能（SH）を測定し、網膜動脈血管径（CRAE）、網膜静脈血管径（CRVE）を算出したうえで、各因子の相関を調べた。

【結果】 POAG患者では白内障患者と比較して有意にCRAE（ $p < 0.0001$ ）、CRVE（ $p < 0.0001$ ）、血清BAP値（ $p = 0.0419$ ）が低値であった。また、BAPはCRAE（ $\rho = 0.2148$, $p = 0.0471$ ）と収縮期血圧（ $\rho = -0.2431$, $p = 0.0241$ ）に有意な相関を認めた。多変量解析では年齢、最高矯正視力、BAP値がCRAEおよびCRVEの独立寄与因子であった。

【結語】 POAG患者において全身抗酸化能の低下は眼圧非依存性の網膜血管狭細化と関連する。

P7-06

FOXO1による抗酸化酵素SOD3発現誘導と乳がん細胞浸潤との関連性

○神谷 哲朗、山口 雄史、原 宏和、足立 哲夫
岐阜薬科大学 臨床薬剤学

【目的】 抗酸化酵素superoxide dismutase 3（SOD3）は細胞外に局在するSODアイソザイムであり、その発現増大はがん細胞の転移を抑制する。一方で、SOD3はMEK/ERK経路などの活性化を介して細胞増殖にも関与することが報告されており、SOD3の生理機能には議論の余地がある。本研究では、がん間質マクロファージ（THP-1細胞）およびヒト乳がん細胞株（MDA-MB-231細胞およびMCF7細胞）におけるSOD3発現制御機構の解明とともに、がん細胞浸潤へ及ぼすSOD3の影響を転写因子FOXO1に着目し検証した。

【方法】 mRNAおよびタンパク質発現はreal time RT-PCR法およびWB法により解析した。SOD3プロモーター領域におけるFOXO1の結合はChIP法により解析した。MDA-MB-231細胞の細胞浸潤はmigration assayにより評価した。

【結果と考察】 THP-1細胞をマクロファージへ分化させたところ、SOD3の発現増大とともにFOXO1の核移行が認められた。また、FOXO1はSOD3プロモーター領域に結合すること、FOXO1のノックダウンはSOD3発現を有意に低下させることを見出した。転移性の高いMDA-MB-231細胞のSOD3発現は、転移性の低いMCF7細胞より高値を示した。MDA-MB-231細胞においても、FOXO1のノックダウンはSOD3発現の低下をもたらすとともに、細胞浸潤を低下させた。また、SOD3のノックダウンも細胞浸潤を部分的に抑制した。以上より、FOXO1によるSOD3の発現増大は、乳がん細胞の浸潤に部分的に関与すると考えられた。

P7-07

Peroxiredoxin 4 improved aging-related delayed wound healing in mice

○山田 壮亮¹⁾、山口 礼門^{1,2)}、韓 佳¹⁾、郭 金¹⁾

1) 金沢医科大学 臨床病理学

2) 金沢医科大学 皮膚科学

Aging-related delayed wound healing is an issue of concern worldwide. Oxidative stress is involved in wound healing. Antioxidative enzymes have various roles in this process. Peroxiredoxin 4 (PRDX4), a member of the PRDX family, is upregulated after injury. To investigate the effects of PRDX4 on aging-related wound healing, we subjected C57BL/6J (wild-type [WT]), human PRDX4-transgenic (hPRDX4+/+), PRDX4-knockout (PRDX4-/y) mice of three age groups (young, adult and aged) to skin wound formation. The overexpression of PRDX4 accelerated wound healing in adult and aged mice, but not young mice. Aged hPRDX4+/+ mice showed reduced oxidative stress and inflammation, lower numbers of neutrophils, increased macrophage infiltration, increased angiogenesis, and increased growth factor levels. The granulation tissue of adult and aged hPRDX4+/+ mice was richer in fibroblasts in comparison to matched WT mice. PRDX4 deficiency was associated with mortality in adult and aged mice. PRDX4 is essential for wound healing and can improve the healing process from multiple aspects, suggesting that it may be very beneficial to wound treatment, especially for the elderly.

P7-08

血管特異的アクアポリン1 (AQP1) 遺伝子導入マウスは熱暴露後の肝障害が増加する。

○大滝 博和¹⁾、宮本 和幸²⁾、鈴木 恵輔^{1,2)}、中村 元保^{1,2)}、山荷 大貴^{1,2)}、若山 吉弘^{1,4)}、宮崎 拓郎³⁾、土肥 謙二²⁾、本田 一穂¹⁾、荒田 悟^{5,6,7)}

1) 昭和大学・医学部・顕微解剖学

2) 昭和大学・医学部・救急災害医学

3) 昭和大学・医学部・生化学

4) 若山クリニック

5) 昭和大学・富士吉田教育部・生化学

6) 昭和大学・遺伝子組換え実験室

7) 昭和大学・動物実験施設

熱中症患者は近年の猛暑により増加している。熱中症は高温多湿における、血中の電解質異常により惹起される。そして全身性の炎症を伴い場合によっては死に至る。アクアポリン1 (AQP1) は細胞膜に存在する水チャネルであり、浸透圧の変化により働く。しかし熱中症の際の役割は不明である。本研究はAQP1を血管に高発現した遺伝子改変マウス (Tie2-Cre/LNL-AQP1 transgenic; AQP1 tg) を用い、暑熱暴露への影響を調べた。AQP1 tgはTie2-Cre TgとCAG-LNL (STOP) -AQP1 Tgの交配により作成し、評価は血管にAQP1を発現しない脳を用いた。脱水3時間後の約10か月齢のマウスを41°Cの恒温槽内のプラスチック容器 (湿度≥99%) に入れ、1時間暴露した。24時間後、動物は麻酔下にて採血および還流固定を行った。脳の解析によりAQP1 tgが血管特異的に発現することを認めた。熱中症後、体重、浸透圧および電解質は違いがなかった。しかし、AQP1 tgは血清LDHが有意に高く、ALTおよびASTも増加傾向を示した。肝組織を観察したところ白血球の増加や幹細胞の核の萎縮・濃染などの炎症像を認めた。また肝血管のニトロクロシン陽性反応が高かった。肝のAQP1陽性反応は血管内皮に認められたが、AQP1 tgとwtに違いを認めなかった。しかし、AQP1 tgは血管に接着するIba1陽性細胞が有意に多かった。この増加は脳や腎臓において認められずAQP1 tgにおける肝障害との関連が示唆される。

P7-09

ゲフィチニブによる炎症性副作用発症の新たなメカニズムの解明

○松沢 厚、関口 雄斗、鍵 智裕、永沼 理央、
平田 祐介、野口 拓也
東北大学 大学院薬学研究科 衛生化学分野

【目的】 上皮成長因子受容体 (EGFR) のチロシンキナーゼ阻害剤であるゲフィチニブ (GF) は、EGFR遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌に対して高い有効性を示す痛治療薬である。一方で、GFは致死性の間質性肺炎を発症させることがあり、これがGF投薬時の重大な問題となっている。しかし、その発症機構は不明のままである。そこで本研究では、GFによる炎症性副作用発症メカニズムの解明を目的に研究を行った。

【方法】 マクロファージを用い、GFが炎症を惹起する分子機構を細胞レベルで解析した。また、GF誘導性肺炎モデルマウスを作製し、個体レベルでの解析も行った。

【結果】 GFは酸化ストレスを介して、重要な炎症誘導分子であるNLRP3インフラマソームとPARP-1という2つの標的を活性化することで過剰な炎症反応を引き起こすことが判明した。また、マウスにおけるGF誘導性肺炎がNLRP3インフラマソームの阻害剤で強く抑制されたことから、GFによるNLRP3インフラマソームの活性化が間質性肺炎発症のトリガーであると考えられた。さらにGFは、PARP-1の過剰活性化を介して炎症増幅因子HMGB1の細胞内からの放出を促進しており、HMGB1を起点とした新たな炎症惹起機構が解明された。

【結論】 以上の結果から、酸化ストレスを介した「NLRP3インフラマソーム活性化」と「PARP-1の過剰活性化」という全く異なる2つのメカニズムによる相乗的な炎症反応が、GFによる炎症性副作用の発症原因であると考えられた。

P7-10

抗酸化発酵食品 AOB による NAFLD 予防機能_腸管バリア障害と慢性炎症に着目して

○津野 航¹⁾、有吉 孝仁¹⁾、大倉 朋子¹⁾、
三宅 歩実³⁾、豊田 博²⁾、渡邊 律子²⁾、
高山 房子^{1,3)}

1) 岡山大学 薬学部 健康機能解析学
2) 岡山協立病院病理部
3) 岡山大学大学院医歯薬総合研究科

【目的】 腸管バリア機能の低下は、メタボリック症候群 (MS) 基盤疾病の発症進展要因としても最近問題視されている。腸管上皮は経口的に摂取した成分やその消化物と直接接触する器官であり、MS基盤疾病に対する栄養吸収制御のみならず、加齢による粘膜萎縮に対する緩和、延いては全身拡散炎症の元から鎮火など、機能性食品による制御標的として高効率かつ最適である。これまで、MS肝表現型疾患 非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) ラットによる研究で、病態進展に果たす酸化ストレス-慢性炎症の共増幅の重大性とその遮断が予防・治療に有効なことを明らかにしており、発酵加工製造の生物学的抗酸化機能食品AOBには優れた予防効果が期待できる。そこで、本研究は、非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) に対するAOBの有効性と効果強化を意図した解明を腸管に注目して図った。

【方法】 NAFLD病態Wistar系雄性ラットに対する被験剤投与は混餌により施した。実験的飼養期間完了後、麻酔下採取の臓器および血液試料を解析実験に供した。

【結果】 高脂肪・高脂肪摂餌による腸管炎症状態が病理組織学的に実証された。またNAFLDにおいて惹起された腸内細菌叢の変容、腸管バリア機能の低下、エンドトキシン血中レベル上昇をAOBと併用剤は是正した。

【結論】 高脂肪・高糖食習慣による腸管上皮の変化が誘因となるMS基盤疾病への発酵・生物学的抗酸化機能食の有効性を明らかにできた。

P7-11

肝細胞癌に対するフェロトーシスと微小環境との関連

○伊藤 心二、吉住 朋晴、森永 哲成、伊勢田 憲史、
富山 貴央、島垣 智成、王 歆林、栗原 健、
長尾 吉泰、戸島 剛男、原田 昇、森 正樹
九州大学大学院 消化器・総合外科

【目的】 近年、新たな細胞死としてフェロトーシスが注目を集めている。シスチン・グルタミン酸交換輸送体であるxCTがフェロトーシスを抑制する働きがあるが、肝細胞癌における意義や微小環境との関係については明らかではない。

【方法】 肝細胞癌に対して肝切除術を施行した304例を対象とし、切除標本のパラフィン包埋切片を用いて抗xCT、CD8抗体を使用した免疫組織化学染色を施行した。xCT発現と臨床病理学因子および予後との検討、CD8陽性T細胞との関連について検討した。

【結果】 xCT高発現群は低発現群と比較して、腫瘍径が大きく、低分化型が多く、組織学的肝内転移が多かった。背景肝や肝機能因子には両群間で差は認めなかった。xCT高発現群は無再発生存および全生存において予後不良であった。多変量解析においてxCT高発現は再発および生存における独立した予後不良因子であった。公共データベース（TCGA）においても同様にxCT高発現は全生存において予後不良であった。腫瘍深部へのCD8陽性T細胞の浸潤は、xCT高発現症例においてxCT低発現症例と比較して有意に少なかった。

【結論】 フォロフェロトーシス抑制関連蛋白xCT発現は肝細胞癌の悪性度に関与し、独立した予後因子であった。フェロトーシス回避と腫瘍免疫との関連が示唆された。

著者索引 (五十音順)

発表演者：太字

B

BIPLAB KUMAR DASH **P5-02**

F

Farina Mohamad Yusoff On1-3

Farina Yusoff YIAAn-3, On1-1, On1-2

J

Jung Minkyung P1-06, P5-08

L

Lee Ruda P2-07

Lemasters John J. P3-10, P3-11

M

Mujagic Arnela Os4-3

N

Nguyen Vu Thanh Os3-6

あ

相原 尚之 Os1-3, Os1-4

青柳 一正 Os4-1

赤池 孝章 **JS-1**, On1-5, On2-2, On2-5, On2-6, P1-02, P1-04, P1-06, P3-07, P4-03, P5-08

赤塚 慎也 YIAAs-1

秋本 大輔 Os4-3

浅尾 裕信 YIAAs-1

浅野 晏菜 P2-08

アジズール ラハマ **P1-02**

芦葉 恵介 P3-06

足立 哲夫 P5-10, P7-06

阿部 紫生 P3-03

阿部 高明 Os4-6

阿部 真紗美 **P4-04**

天野 俊康 **Sn1-3**

雨倉 咲希子 **P6-02**

荒木 笙馬 **P1-01**, P1-03

荒田 悟 P7-08

有坂 亮汰 Ss2-1

有満 秀幸 P7-01

有本 隼人 P6-06

有吉 孝仁 P7-10

安西 和紀 **P2-08**

い

飯田 未歩 P2-01

飯塚 裕貴 Os2-3, P3-05

井内 良仁 P4-06, P6-06, P6-07

家田 直弥 JS-2, Os2-4, Os3-4,

P3-12

NOSJ特, Os1-1

P6-07

P4-12

Os2-2

池崎 かおり Os2-6

石川 栄一 Os4-3

石川 剛 Os4-4

石田 南人 P7-02

石山 仁 P2-08

和泉 自泰 P4-01

伊勢川 裕二 Os2-7

伊勢田 憲史 **Os2-2**, P7-11

P1-04, **P1-06**, P3-07,

P4-03, P5-08

板垣 篤典 P5-12

板倉 正典 Ss2-2

市川 寛 P2-02

一條 貞満 On1-4

一村 義信 YIAAs-2

伊東 健 P5-03

伊藤 心二 Os2-2, **P7-11**

P5-06

伊藤 恒賢 **P4-13**

伊藤 紘 P7-01

伊藤 美紀子 Os4-4

伊藤 義人 On2-3

糸谷 茉友子 Os1-5, Os3-3

稲波 修 P3-08, P3-09

犬飼 修太郎 **Ss2-5**

井上 飛鳥 P1-04

居原 秀 **Ss1-1**

今井 浩孝 On2-4

今村 武史 YIAAs-2

今村 理世 **P5-04**

岩垣 あなん P4-10

岩佐 良

う

上田 宏 **Ss2-1**

上野 恵美 P2-09

内田 浩二 Ss2-1, Ss2-2, YIAAn-1

P2-05

内田 徹郎 Os4-4

内山 和彦 Os1-5

内山 淳平 P3-04

梅田 知伸 P5-02, P5-04

浦野 泰臣

え

江口 裕伸 **P4-11**, P5-09, P6-11

江崎 茜 **P3-08**

遠藤 力斗 Os1-3

お

及川 伸二 P4-10

王 歆林 P7-11

大浦 翔子 Sn3-4

大江 知之 YIAAs-2

大金 賢治 Os3-1

大喜多 守 On2-3

大久保 敬 P6-12

大倉 朋子 P7-10

大滝 博和 P7-03, P7-04, **P7-08**

大藤 つぶら **P2-01**

大和田 滋 Os4-1

岡 真優子 P6-05

岡田 茂 P3-09

岡部 隆義 YIAAs-2

岡村 麻実 P6-01

岡本 瑞穂 **Os2-3**, Os3-2, P3-03,

P3-05

小川 幸大 **Ss3-5**

奥村 宣明 Os3-5

奥村 学 **P2-12**

奥山 大智 P2-06

小倉 次郎 **P4-09**

小倉 真由子 P2-06

尾崎 知美 **P4-06**

小澤 俊彦 P6-12

小野 勝彦 On1-5, **On2-2**,

On2-5, On2-6, P1-02

か

海津 幸子 Os4-5, P7-02, P7-05

鍵 智裕 P7-09

葛西 秋宅 **P5-03**

P1-04

梶川 正人 YIAAn-3, On1-1,

On1-2, **On1-3**

Os2-3, Os3-2, P2-13,

P3-03, P3-05

柏原 直樹 YIAAn-2

梶原 由貴 **P6-06**

P3-02, **P5-11**

堅田 和弘 Os4-4

片山 一朗 P2-01

勝田 奈那 Os2-1

加藤 紗優里 Os2-1

加藤 真介 P3-04

加藤 信哉 P4-10

加藤 優吾 P3-01, **P6-04**

加藤 陽二 P4-12, P7-01
 角谷 裕之 YIAAn-2
 金井 浩 On1-4
 金輪 静夏 P6-08
 加太 英明 P3-08
 鎌田 和浩 Os4-4
 釜谷 春香 P3-09
 上家 潤一 Os1-3, Os1-4
 上條 竜太郎 Os2-6, P4-05
 神谷 哲朗 P5-10, P7-06
 茅野 健志 P6-05
 唐澤 直義 Ss1-3
 川上 賀代子 P6-09
 川上 浩良 P3-06
 川口 充康 Os2-4, Os3-4, P3-12
 川西 正祐 P4-10
 川原 正博 共催シンポ
 韓 一鳴 On1-1
 神崎 訓枝 P3-02, P5-11

き

菊地 翼 Sn3-4
 岸 康二郎 P1-03
 岸 拓弥 Sn2-1
 岸 文雄 P3-10, P3-11
 岸本 真治 YIAAn-3, On1-1, On1-2, On1-3
 北口 哲也 Ss2-1
 北谷 佳那恵 P2-13
 北村 紗枝 Os2-4
 城所 研吾 YIAAn-2
 木下 浩作 P2-04
 キム アラム Os4-2
 木村 洋貴 P6-06
 霧生 千紘 P6-02

く

郭 金 P7-07
 日下部 大樹 P5-07
 熊谷 直哉 YIAAs-2
 栗原 健 Os2-2, P7-11
 栗間 昭宏 P2-12
 黒川 宏美 Ss3-4
 黒沢 綾 P6-03
 黒田 吉則 P2-05

こ

小板橋 紀通 Sn2-2
 神戸 茂雄 Sn3-4
 黄堂 泰昌 P3-08
 小暮 健太郎 P6-10
 小島 宏建 YIAAs-2
 小寺 政人 P6-01

後藤 紀香 P5-10
 小林 翔 Os3-5, P4-08, P5-06
 小林 果 P4-10
 小林 麻己人 Os3-6
 小林 正樹 P2-06
 小林 芳子 P3-04
 小松 杏衣 P5-12
 小松 知子 P2-10, P2-11
 小松 雅明 YIAAs-2
 小室 茉莉子 Os1-3
 近藤 恵 YIAAn-2
 今野 博行 Os3-5
 紺野 雄大 P3-10, P3-11

さ

齋藤 晃一 P2-08
 齋藤 耕太 Os3-1
 斉藤 真一 YIAAs-1
 齋藤 靖和 P6-08
 齋藤 芳郎 JS-5, Os1-2, P5-01
 齋元 祐真 P5-07
 崎山 晴彦 P4-11, P5-09, P6-11
 櫻井 淳 P2-04
 櫻井 康博 P2-12
 迫田 晃弘 P3-02, P5-11
 笹 清人 Os2-6, P4-05
 佐々木 恭 P3-10, P3-11
 佐々木 環 YIAAn-2
 佐藤 恵美子 Ss3-2, Os4-6
 佐藤 潔 P3-06
 佐藤 拓巳 Os1-4
 佐藤 直 P2-06
 佐藤 英世 Os3-5
 澤 智裕 On1-5, On2-2, On2-5, On2-6, P1-02, P2-07
 澤野 達哉 On2-4

し

塩竈 和也 P7-01
 塩澤 恭平 P6-02
 七里 元督 Os2-7
 志波 智生 On1-5
 芝田 孝一 P2-01
 柴田 貴広 Ss2-1, YIAAn-1
 島垣 智成 Os2-2, P7-11
 清水 教一 共催シンポ
 志村 甫 P2-08
 下川 達張 P6-10
 下川 宏明 JS-6, Sn3-4, On1-4
 下田 翔 P1-04
 下村 加誉子 P5-05
 シャスニ バビータ Os4-2
 朱 浩 P2-03

首藤 妃奈 P5-11
 荘司 好美 P2-09, P6-12
 城臺 更 P7-02
 ジョン ミンキョン P3-07, P4-03
 代田 達夫 Os2-6
 白戸 崇 Sn3-4
 進藤 早紀 P7-02
 進藤 智彦 Sn3-4, On1-4

す

隨念 克也 P2-08
 菅 尚子 P7-01
 須賀 祐輔 Os2-3, P3-05
 菅谷 武史 Os4-4
 須川 日加里 Os2-1
 菅原 響介 Os3-2
 杉浦 悠毅 Ss2-4
 杉本 葵 P4-12
 鈴木 敬一郎 P4-11, P5-09, P6-11
 鈴木 恵輔 P7-03, P7-04, P7-08
 鈴木 武人 Os1-4
 鈴木 秀和 モーニング, Os3-7
 鈴木 利美奈 Os1-4
 須田 彬 Sn3-4
 住本 英樹 P5-08

せ

関口 雄斗 P7-09

そ

宋 文群 P2-10, P2-11
 宗 茉里恵 P4-04
 袖岡 幹子 Os3-1
 染谷 柚月 P6-03

た

高井 保幸 Os4-5, P7-05
 高永甲 有司 On1-2, On1-3
 高尾 敏文 Os3-5
 高木 智久 Os1-1, Os2-5, Os4-4
 高木 悠名 P2-02
 高木 博史 On2-1
 高城 徳子 P2-08
 高田 剛 P1-06, P3-07, P4-03, P5-08
 高辻 諒 P2-12
 高橋 恭子 YIAAs-2
 高橋 潤 Sn3-4
 高橋 信行 Os4-6
 高橋 政友 P4-01
 高橋 将文 Ss1-3
 高橋 有志 P6-07
 高柳 佑士 Os4-5, P7-05

高山 峻 Os4-4
 高山 房子 P3-08, P3-09, P7-10
 竹内 光 Os3-2
 竹腰 進 P2-13
 武田 茂樹 P6-03
 武田 裕司 YIAs-1
 竹野 幸夫 **Sn1-2**
 竹村 茂一 P6-05
 竹本 奈央 On2-3
 田崎 英祐 P6-06
 田嶋 邦彦 P2-12
 多田 美香 **P2-06**
 多田羅 洋太 P5-03
 舘野 浩章 Os1-1
 田中 敦 P3-10, P3-11
 田中 更沙 P7-01
 田中 誠太郎 **Os2-1**
 田中 月佳 Os3-2
 田中 智弘 P3-07
 田中 裕史 P3-02, P5-11
 田中 元博 **Os2-6**
 田中 裕人 Os3-2
 谷戸 正樹 **Os4-5**, P7-02, P7-05
 種村 篤 P2-01
 玉置 隼也 Os3-6
 田村 朋則 P2-03
 田村 磨聖 **Ss3-6**
 田和 正志 **Sn3-3**, On2-3
 俵積田 晃成 P4-06
 丹野 春樹 P2-04

ち

張 田力 On1-5, On2-2,
On2-5, On2-6, P1-02,
 P2-07

つ

津川 仁 **Os3-7**
 土田 和徳 P2-08
 土屋 幸弘 P1-01, **P1-03**, P5-08
 津々木 博康 On1-5, On2-2, On2-5,
On2-6, P1-02, P2-07
 堤 良平 Os1-2, P5-01
 津野 航 **P7-10**
 坪井 誠二 P6-09

て

出坂 夏美 **Os2-5**
 寺東 宏明 P5-11

と

董 金華 Ss2-1
 富樫 整 P2-05

戸島 剛男 Os2-2, P7-11
 戸田 真司 P2-10, P2-11
 闌闌 孝介 **Ss1-2**, Os3-1
 土肥 謙二 P7-03, P7-04, P7-08
 富永 悠幹 Os2-1
 富山 貴央 Os2-2, P7-11
 富山 博史 **Sn1-1**
 外山 喬士 Os1-2
 豊國 伸哉 **Ss1-5**, YIAs-1
 戸由 菜月 P3-10, **P3-11**
 豊田 博 P3-08, P3-09, P7-10
 鳥海 一也 P6-03

な

内藤 裕二 Os1-1, Os2-5, Os4-4
 直江 翔太 P5-11
 中 英人 **P4-01**, P7-02
 中井 信吾 P2-05
 永井 美芽 Os2-1
 永井 竜児 Os2-1
 中尾 周平 Os3-1
 長尾 吉泰 Os2-2, P7-11
 長岡 敬太 Os3-5
 中川 恵輔 **On2-3**
 中川 秀彦 **JS-2**, Os2-4, Os3-4,
 P3-12
 長崎 幸夫 **Os4-2**, Os4-3
 中澤 秀子 P6-05
 中島 歩 YIAn-3, On1-3
 中島 修 P5-06
 中嶋 雄哉 **Os3-4**
 長洲 一 YIAn-2
 中筋 勇希 P6-06
 永瀬 翠 P2-04
 中田 貴史 **On1-4**
 中西 郁夫 P2-09, **P6-12**
 永沼 理央 P7-09
 永根 大幹 Os1-3, Os1-4, **Os1-5**
 中野 由紀子 YIAn-3, On1-1, On1-2
 長野 哲雄 YIAs-2
 長野 由美子 Os4-1
 中原 寛樹 **P6-01**
 中村 朱里 Os2-3, Os3-2, P2-13,
 P3-03, P3-05
 中村 孝司 Os1-3
 中村 つかさ P3-01
 中村 元保 P7-03, P7-04, P7-08
 中村 祐輝 P3-04
 那須野 亮 **Sn3-1**, On2-1

に

新留 琢郎 On1-5, P2-07
 西川 仁美 Os2-5
 西川 美宇 P4-12

西澤 弘成 NOSJ特
 西田 基宏 **JS-4**, YIAn-1, P1-04,
 P3-07
 仁科 惣治 P3-10, P3-11
 西宮 健介 Sn3-4
 西村 明幸 YIAn-1
 西村 明 P1-04, P3-07
 西山 成 **スポンサード**, **On2-4**
 西山 和宏 **YIAn-1**
 西山 知里 **P4-07**
 新田 友香 **P3-04**
 丹羽 智瑛 Os1-3, Os1-5

の

野口 拓也 P7-09
 野口 範子 P5-02, P5-04, P5-05
 野原 鞠 P6-08
 野村 章子 P6-01

は

芳賀 和幸 P2-05
 朴 俊泰 Ss2-1
 橋本 悠 YIAn-3, On1-1,
 On1-2, On1-3

長谷見 文 P1-01
 畑中 唯史 P6-09
 畑中 美博 P2-12
 花岡 健二郎 On1-5
 花元 克巳 P5-11
 濱田 博喜 P6-08
 浜地 格 P2-03
 林 久実子 P4-06
 原 宏和 **P5-10**, P7-06
 原 裕一 P3-10, P3-11
 原島 秀吉 Os1-3
 原田 陸 **P3-03**
 原田 彩花 **P2-07**
 原田 崇弘 YIAn-3, On1-1,
 On1-2, On1-3

原田 昇 Os2-2, P7-11
 春田 史織 **P2-10**, P2-11
 韓 一鳴 On1-3
 韓 佳 Os3-5, P7-07
 伴 郁穂 Os2-1
 馬場 健史 P4-01

ひ

東 幸仁 Sn2-3, YIAn-3,
 On1-1, On1-2, On1-3
 東村 泰希 Os1-1, Os2-5
 東山 りつ子 Os3-3
 人見 穰 P6-01
 日野 啓輔 P3-10, P3-11
 平井 泰子 Os1-1, Os4-4

平田 祐介 P7-09
平山 暁 **Os4-1**, Os4-3, P2-10
平山 佑 P6-05
蛭田 紗生 Os2-3, **P3-05**

ふ

フェリシアーノ チト Os4-2
福居 顕文 Os4-4
福井 浩二 **S**学術, P3-01, P4-02, P6-04
福住 俊一 P6-12
福田 達也 P6-10
福富 阿子 P2-08
藤井 順逸 **S**学会, YIAs-1, Os3-5, P4-08, P5-06
藤沢 章雄 Os2-3, Os3-2, P2-01, P2-04, P2-13, P3-03, P3-05, P4-07, P6-02
藤田 和弘 P6-07
藤原 由理 P3-09
藤本 政毅 **Os3-3**
藤原 範子 P4-11, P5-09, P6-11
古川 良明 **共催シンポ**

へ

辺 麗せん Os3-6

ほ

房 知輝 **P5-06**
細尾 久幸 Os4-3
堀内 悠世 **P5-01**
堀尾 侑加 Os2-7
本田 一穂 P7-03, P7-04, P7-08
本間 拓二郎 **YIAs-1**, Os3-5, **P4-08**

ま

前田 彩樺 **P2-13**
牧野 那奈 P2-02
増野 匡彦 YIAs-2
松井 裕史 **Ss3-1**, Os4-3
松浦 由佳 On2-3
松岡 悠太 **Ss2-3**, Os3-1, P4-01, P4-04, P5-07, P7-02
松崎 秀夫 Os4-1
松沢 厚 **P7-09**
松澤 泰志 **Sn3-2**
松永 和人 **Sn1-4**
松永 哲郎 **P1-04**, P1-06, P3-07, P4-03, P5-08
松原 彩 **P2-04**
松丸 祐司 Os4-3
松村 靖夫 On2-3
松本 謙一郎 **P2-09**, P6-12
松本 光代 NOSJ特

眞野 成康 P4-09
丸島 愛樹 **Os4-3**
丸橋 達也 **Sn2-3**, YIAn-3, On1-1, **On1-2**, On1-3
万倉 三正 P3-08

み

三島 英換 Os4-6
水島 かつら Os1-1, Os2-5, Os4-4
溝渕 亜矢 On1-1
三田 雄一郎 P5-05
光延 文裕 P5-11
南山 幸子 P2-02, P6-05
三村 純正 P5-03
三宅 歩実 P7-10
宮崎 拓郎 P7-08
宮野 佳 P1-02
宮本 和幸 **P7-03**, P7-04, P7-08
宮本 貴祥 Os1-3
宮本 実奈 P4-06
宮本 洋一 Os2-6, P4-05

む

武藤 哲彦 Os1-1
村上 明 P7-01
村田 真理子 P4-10
村松 諒 P4-07

も

本橋 ほづみ **JS-3**, P1-04, P1-06, P3-07, P5-08
森 正樹 Os2-2, P7-11
森 有利絵 P4-10
森 亮太 P7-02
守田 匡伸 P1-04, P1-06, **P3-07**, P4-03, P5-08
守谷 智恵 P6-09
森永 哲成 Os2-2, P7-11
門間 雄斗 On1-4

や

安井 博宣 Os3-3
安田 聡 Sn3-4, On1-4
安田 大輔 **YIAs-2**
安田 名保美 P5-10
柳沢 薫 P7-03
柳澤 薫 P7-04
篠取 いずみ P3-10, P3-11
矢野 準喜 P5-11
八尋 錦之助 On2-6, P2-07
山内 明 P1-02
山岡 聖典 P3-02, P5-11
山荷 大貴 P7-03, P7-04, P7-08

山口 順子 P2-04
山口 浩明 P4-09
山口 雄史 P7-06
山口 良文 **Ss1-4**
山口 諒子 P6-08
山口 礼門 P7-07
山崎 秀雄 **P1-05**
山路 貴之 **YIAn-3**, On1-1, On1-2, On1-3
山下 淳 **P2-05**
山下 晃矢 Os3-3
山下 匡 Os1-3, Os1-4, Os1-5
山田 篤 Os2-6
山田 健一 Ss2-3, Os3-1, P4-01, P4-04, P5-07, P7-02
山田 壮亮 Os3-5, **P7-07**
山田 直也 **Ss1-3**
山本 雅之 **SFRRJ特**, YIAs-2
山本 順寛 Os2-3, Os3-2, P2-01, P2-04, P2-13, P3-03, P3-05, P4-07, P6-02

よ

叶 心瑩 **Os1-2**
横山 滉介 P2-10, P2-11
吉岡 奈津子 On2-1
吉川 輝 P7-04
吉川 雄樹 **On2-1**
吉住 朋晴 Os2-2, P7-11
吉田 泉 P6-07
吉田 逸平 YIAs-2
吉富 徹 **Ss3-3**
吉原 大作 P4-11, **P5-09**, P6-11
吉村 健太郎 Os2-6, P4-05
米澤 明莉 **Os1-1**
米元 千秋 Os4-2

ら

ラフマン アサダ On2-4

り

李 相潤 **P5-12**
李 昌一 P2-10, P2-11
リ ラン P6-11
林 世映 **Ss2-2**
劉 娛宏 **P4-02**
劉 君 P5-03

ろ

ロイド ラドック P4-09

わ

若山 吉弘 P7-08

脇田 有瑛	P6-08
涌澤 充	P3-01
和田 佳久	YIAAn-2
渡邊 真哉	Os4-3
渡邊 大介	P2-08
渡辺 真由	Os4-6
渡邊 泰男	P1-01, P1-03, P5-08
渡邊 律子	P3-08, P3-09, P7-10
王 歆林	Os2-2

協賛一覧

スポンサードセミナー企業名（50音順）

第一三共株式会社

田辺三菱製薬株式会社

ミヤリサン製薬株式会社

広告掲載企業名（50音順）

アステラス製薬株式会社

協和発酵バイオ株式会社

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

バイオリサーチセンター株式会社

寄附

広島大学医学部医学科広仁会

広島大学循環器内科同門会

広島大学第一内科同門会

関連学会情報 (日本酸化ストレス学会)

■ The SFRR-E 2021 annual meeting

Date: June 15-18, 2021

Venue: Virtual meeting from Belgrade, Serbia

Further information: www.sfrre2021belgrade.rs

■ 28th Annual Meeting of the Society for Redox Biology & Medicine

Date: November 17-20, 2021

Venue: Savannah, GA, USA

Further information: <https://sfrbm.org>

■ 第 75 回日本酸化ストレス学会学術集会

会 期：2022（令和 4）年 5 月 25 日（水）～ 26 日（木）（予定）

会 場：つくば国際会議場（茨城県つくば市）

<https://www.epochal.or.jp/ja/>

会 長：松井裕史（筑波大学医学医療系 消化器内科 講師）

■ The 10th Biennial Meeting of Society for Free Radical Research-Asia (SFRR-Asia 2021):

Date: 2022 年 11 月～ 12 月頃（2021 年 5 月より延期）（予定）

Venue: 韓国 大邱（予定）

President: Young-Joon Surh (Seoul National University)

■ 10th Joint Meeting of Society for Free Radical Research Australasia and Japan (SFRR A+J 2021)

会 期：2021 年 11 月（予定）Local の FAOBMB との Joint Meeting

会 場：ニュージーランド（予定）

一般社団法人日本酸化ストレス学会 役員一覧

(2021年4月現在)

理事長

内藤 裕二 京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科

副理事長

赤池 孝章 東北大学大学院医学系研究科環境医学分野

理事

赤池 孝章 東北大学大学院医学系研究科環境医学分野
 芦田 均 神戸大学大学院農学研究科生命機能科学専攻
 応用生命化学講座
 足立 哲夫 岐阜薬科大学臨床薬剤学研究室
 安西 和紀 日本薬科大学分子機能科学分野
 市川 寛 同志社大学生命医科学部医生命システム学科
 伊東 健 弘前大学大学院医学研究科分子生体防御学講座
 稲波 修 北海道大学大学院獣医学研究科応用獣医学講座
 放射線学教室
 犬童 寛子 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科腫瘍学講座
 熊谷 嘉人 筑波大学医学医療系
 佐藤 英介 鈴鹿医療科学大学薬学部医化学研究室
 下川 宏明 国際医療福祉大学大学院医学系研究科
 鈴木 秀和 東海大学医学部医学科内科学系消化器内科学
 寺尾 純二 甲南女子大学医療栄養学部
 土肥 謙二 昭和大学医学部救急・災害医学講座
 豊國 伸哉 名古屋大学大学院医学系研究科病理病態学講座
 生体反応病理学
 内藤 裕二 京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科
 中川 秀彦 名古屋市立大学大学院薬学研究科薬化学分野
 長崎 幸夫 筑波大学数理物質系
 西田 基宏 九州大学大学院薬学研究院創薬育薬研究施設統合括室
 野口 範子 同志社大学生命医科学部医生命システム学科
 半田 修 川崎医科大学消化管内科学
 平山 暁 筑波技術大学東西医学統合医療センター
 藤井 順逸 山形大学大学院医学系研究科生命環境医学専攻
 生化学・分子生物学
 増野 匡彦 慶應義塾大学薬学部
 松浦 達也 鳥取大学医学部病態解析医学講座生化学分野
 南山 幸子 京都府立大学大学院生命環境科学研究科
 山本 順寛 日本コエンザイムQ協会
 李 昌一 神奈川歯科大学大学院横須賀・湘南地域災害歯科
 医療学研究センター・ESR 研究室

監事

松井 裕史 筑波大学大学院人間総合科学研究科
 消化器病態制御学 (以上 29 名)

監事

岡田 茂 認定 NPO 日本・ミャンマー医療人育成支援協会
 理事長
 小澤 俊彦 日本薬科大学客員教授

庶務幹事

半田 修 川崎医科大学

会計幹事

寺尾 純二 甲南女子大学医療栄養学部

名誉理事長

吉川 敏一 (財)ルイ・パストゥール研究所理事長

名誉会員

井上 正康 健康科学研究所
 内海 英雄 静岡県立大学薬学部客員教授
 浦野 四郎 芝浦工業大学 (名誉教授)
 大石 誠子 公益財団法人応用生化学研究所
 大澤 俊彦 愛知学院大学心身科学部健康栄養学科
 大和田 滋 あさおクリニック
 岡田 茂 認定 NPO 日本・ミャンマー医療人育成支援協会
 理事長
 小澤 高将 パイオ医学研究所
 小澤 俊彦 日本薬科大学客員教授
 川西 正祐 鈴鹿医療科学大学薬学部
 桑原 幹典 北海道大学 (名誉教授)
 河野 雅弘 東京工業大学生命理工学院浦池研究室
 近藤 元治 千春会ハイパーサーミアクリニック
 嵯峨井 勝 つくば健康生活研究所
 末松 誠 慶應義塾大学
 谷口 直之 大阪国際がんセンター研究所糖鎖オンコロジー部
 二木 鋭雄 産業技術総合研究所
 平井 俊策 老年病研究所附属病院 (名誉院長)
 福澤 健治 徳島大学 (名誉教授)
 牧野 圭祐 京都高度技術研究所
 美濃 眞 医療法人清惠会病院
 宮田 直樹 名古屋市立大学 創薬基盤科学研究所 (名誉教授)
 森 昭胤 岡山大学 (名誉教授)

(以上 23 名)

功労会員

青柳 一正 筑波技術大学保健科学部附属東西医学統合医療
 センター
 阿部 皓一 三菱ケミカルフーズ株式会社
 牛島 義雄 藍野加齢医学研究所
 大澤 仲昭 藤田保健衛生大学医学部化学教室
 好次 肇 京都大学 (名誉教授)・福井県立大学 (名誉教授)
 大東 肇 山形大学 (名誉教授)
 尾形 健明 公益財団法人応用生化学研究所
 幸村 定昭 名城大学薬学部 (名誉教授)
 小嶋 仲夫 奈良女子大学 (名誉教授)
 小城 勝相 昭和大学顕微解剖学
 斎藤 衛郎
 佐藤 和恵
 佐野 満昭
 高橋 和彦 大阪医科大学小児科学教室
 玉井 浩 血管科学研究会 (在東京事務所)
 秦 茂哉 東北公益文科大学 公益学部公益学科 (名誉教授)
 平松 緑
 平光 忠久 NDT 研究所・徳島大学 (名誉教授)・新潟薬科大学
 堀 均 尚生会西出病院内科
 湯川 進 小野田赤十字病院循環器内科
 和田 一成 (以上 21 名)

代議員

青井 涉 京都府立大学大学院生命環境科学研究科
 赤池 孝章 東北大学大学院医学系研究科環境医学分野
 赤塚 慎也 名古屋大学大学院医学系研究科 病理病態学講座
 生体反応病理学
 芦田 均 神戸大学大学院農学研究科生命機能科学専攻
 応用生命化学講座
 足立 哲夫 岐阜薬科大学臨床薬剤学研究室
 安西 和紀 日本薬科大学分子機能科学分野
 井内 良仁 山口大学大学院創成科学研究科農学系学域

石川 剛	京都府立医大消化器内科	樋口 恒彦	名古屋市立大学大学院薬学研究所 精密有機反応学分野
板部 洋之	昭和大学薬学部生体分子薬学講座生物化学部門	平山 暁	筑波技術大学東西医学統合医療センター
市川 寛	同志社大学生命医科学部医生命システム学科	福井 浩二	芝浦工業大学システム理工学部生命科学科 分子細胞生物学研究室
伊東 健	弘前大学大学院医学研究科分子生体防御学講座	福原 潔	昭和大学薬学部創薬分子薬学講座薬品製造化学部門
伊藤 紘	鹿児島大学歯学総合研究科先進治療科学専攻 腫瘍学講座顎顔面放射線学分野	藤井 順逸	山形大学大学院医学系研究科生命環境医学専攻 生化学・分子生物学
稲波 修	北海道大学大学院獣医学研究院応用獣医学講座 放射線学教室	藤沢 章雄	東京工科大学応用生物学部
居原 秀	大阪府立大学理学部生物科学	藤田 洋史	岡山大学医学部細胞組織学
今井 浩孝	北里大学薬学部衛生化学教室	増野 匡彦	慶應義塾大学薬学部
犬童 寛子	鹿児島大学大学院歯学総合研究科腫瘍学講座	松井 裕史	筑波大学大学院人間総合科学研究科 消化器病態制御学
内山 和彦	京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科	松浦 達也	鳥取大学医学部病態解析医学講座生化学分野
及川 伸二	三重大学大学院医学研究科環境社会医学講座 環境分子食品	松郷 誠一	金沢大学ベンチャービジネスラボラトリー (VBL) 生体計測制御研究室
大野 彰子	国立医薬品食品衛生研究所安全性予測評価部	松本謙一郎	国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構 量子医学・医療部門放射線医学総合研究所 放射線 障害治療研究部障害分子機構解析研究グループ
岡崎 泰昌	名古屋大学大学院医学系研究科生体反応病理学	松本 重清	大分大学医学部麻酔科
荻野 景規	高知大学医学部環境医学講座	南山 幸子	京都府立大学大学院生命環境科学研究科
荻野 哲也	岡山県立大学保健福祉学部看護学科	宮本 洋一	昭和大学歯学部口腔生化学講座
越阪部奈緒美	芝浦工業大学システム理工学部 生命科学科食品栄養学教室	村上 明	兵庫県立大学環境人間学部食環境栄養課程 フードホルミシス研究室
加柴 美里	東京工科大学応用生物学部 / 教養学環	本橋ほづみ	東北大学加齢医学研究所遺伝子発現制御分野
堅田 和弘	京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科	安井 裕之	京都薬科大学代謝分析学分野
加藤 陽二	兵庫県立大学環境人間学部	谷中 昭典	筑波大学医学医療系臨床医学域 (筑波大学附属病院日立社会連携教育研究センター (消化器内科))
鎌田 和浩	京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科	山岡 聖典	岡山大学大学院保健学研究科
神谷 哲朗	岐阜薬科大学医療薬剤学大講座臨床薬剤学研究室	山田 健一	九州大学大学院薬学研究院
河井 一明	産業医科大学産業生態科学研究科職業性腫瘍学	山本 順寛	日本コエンザイムQ協会
熊谷 嘉人	筑波大学医学医療系	吉田 康一	LG Japan Lab 株式会社
小暮健太郎	徳島大学大学院歯学薬学研究部衛生薬学分野	芳野 恭士	国立沼津工業高等専門学校物質工学科
斎藤 芳郎	東北大学大学院薬学研究科生体防御薬学分野	李 昌一	神奈川歯科大学大学院横須賀・湘南地域災害歯科 医療学研究センター・ESR 研究室
佐藤 英介	鈴鹿医療科学大学薬学部医学化学研究室		
澤 智裕	熊本大学大学院生命科学研究部微生物学分野		
七里 元督	国立研究開発法人産業技術総合研究所 バイオメディカル研究部門		
下川 宏明	国際医療福祉大学大学院医学系研究科		
鈴木敬一郎	兵庫医科大学生化学講座		
鈴木 秀和	東海大学医学部医学科内科学系消化器内科学		
高木 智久	京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科		
高波 嘉一	大妻女子大学家政学部食物学科		
高山 房子	岡山大学大学院歯学総合研究科 先端薬物療法開発学講座臨床薬学分野		
瀧谷 公隆	大阪医科大学医学教育センター		
竹腰 進	東海大学医学部基盤医学系生体防御学		
竹下 啓蔵	崇城大学薬学部分析化学研究室		
竹村 茂一	大阪市立大学大学院医学研究科肝胆膵外科学		
多田 美香	東北工業大学工学部環境応用化学科		
谷戸 正樹	島根大学医学部眼科学講座		
寺尾 純二	甲南女子大学医療栄養学部		
富樫 整	山形大学保健管理センター		
土肥 謙二	昭和大学医学部救急・災害医学講座		
豊國 伸哉	名古屋大学大学院医学系研究科病理病態学講座 生体反応病理学		
内藤 裕二	京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科		
永井 竜児	東海大学農学部バイオサイエンス学科 食品生体調節学		
中川 秀彦	名古屋市立大学大学院薬学研究所薬化学分野		
長崎 幸夫	筑波大学数理物質系		
中曾 一裕	鳥取大学医学部病態解析医学講座 統合分子医化学分野		
中西 郁夫	国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構 量子医学・医療部門放射線医学総合研究所 放射線 障害治療研究部障害分子機構解析研究グループ		
中西 孝子	昭和大学キャリア支援室		
長野由美子	筑波技術大学		
西田 基宏	九州大学大学院薬学研究院創薬育薬研究施設統括室		
野口 範子	同志社大学生命医科学部医生命システム学科		
原 宏和	岐阜薬科大学臨床薬剤学研究室		
半田 修	川崎医科大学消化管内科学		
東村 泰希	石川県立大学生物資源環境学部食品科学科 食品基礎系食品生化学		

(以上 89 名)

一般社団法人日本酸化ストレス学会 歴代会長一覧

回	氏名	所属	会場	会期
第61回	吉川 敏一	京都府立医科大学大学院医学研究科免疫内科学 教授	国立京都国際会館・京都	2008.6.19-20
第62回	内海 英雄	九州大学大学院薬学研究院 教授	九州大学医学部百年講堂・福岡	2009.6.11-12
第63回	小澤 俊彦	横浜薬科大学 教授	神奈川県民ホール・神奈川	2010.6.24-25
第64回	河野 雅弘	東京工業大学大学院生命理工学研究科 教授 (東北大学未来科学技術研究センター)	ルスツリゾートホテル& コンベンション・北海道	2011.7.2-3
第65回	寺尾 純二	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 教授	徳島県郷土文化会館・あわぎんホール・徳島	2012.6.7-8
第66回	豊國 伸哉	名古屋大学大学院医学系研究科 教授	ウインク愛知・愛知	2013.6.13-14
第67回	野口 範子	同志社大学生命医科学研究科 教授	同志社大学良心館・京都	2014.9.4-5
第68回	馬嶋 秀行	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 教授	かごしま県民交流センター・鹿児島	2015.6.11-12
第69回	赤池 孝章	東北大学大学院医学系研究科 教授	仙台国際センター・宮城	2016.8.30-31
第70回	長崎 幸夫	筑波大学数理解物質系 教授	つくば国際会議場・茨城	2017.6.28-29
第71回	内藤 裕二	京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科 准教授	京都ホテルオークラ・京都	2018.5.17-18
第72回	稲波 修	北海道大学大学院獣医学研究科応用獣医学講座 教授	北海道立道民活動センター かでる2・7	2019.6.27-28
第73回	松浦 達也	鳥取大学医学部医学科病態解析医学講座生化学分野 教授	米子コンベンションセンター	2020.10.6-7
第74回	藤井 順逸	山形大学大学院医学系研究科生化学分子生物学 教授	Live-Web 開催	2021.5.19-20

一般社団法人日本酸化ストレス学会 歴代各賞受賞者一覧

	受賞年	受賞者名	受賞者所属	場所・会期
学 会 賞	2008年	長野 哲雄	東京大学大学院薬学系研究科 教授	京 都 (第61回)
	2009年	河野 雅弘	東北大学 未来科学技術共同研究センター 教授	博 多 (第62回)
	2010年	末松 誠	慶應義塾大学医学部医化学教室 教授	横 浜 (第63回)
	2011年	宮田 直樹	名古屋市立大学薬学部 教授	北海道 (第64回)
	2012年	安西 和紀	日本薬科大学 教授	徳 島 (第65回)
	2013年	馬嶋 秀行	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 教授	名古屋 (第66回)
	2014年	赤池 孝章	東北大学大学院医学系研究科 教授	京 都 (第67回)
	2015年	山本 順寛	東京工科大学応用生物学部 教授	鹿児島 (第68回)
	2016年	内藤 裕二	京都府立医科大学大学院医学研究科准教授	仙 台 (第69回)
	2017年	浦野 泰照	東京大学大学院薬学系研究科・医学系研究科	筑 波 (第70回)
	2018年	今井 浩孝	北里大学薬学部衛生化学	京 都 (第71回)
	2019年	下川 宏明	東北大学大学院医学系研究科	札 幌 (第72回)
学 術 賞	2020年	藤井 順逸	山形大学大学院医学系研究科	米子 (WEB) (第73回)
	2008年	今井 浩孝	北里大学薬学部衛生化学	京 都 (第61回)
	2009年	豊國 伸哉	名古屋大学大学院医学系研究科 教授	博 多 (第62回)
	2010年	李 昌一	神奈川歯科大学歯学部生体管理医学講座教授	横 浜 (第63回)
	2011年	鈴木 秀和	慶應義塾大学医学部内科学 (消化器)	北海道 (第64回)
		板部 洋之	昭和大学薬学部生物化学教室	
	2012年	吉田 康一	独立行政法人産業技術総合研究所健康工学研究部門	徳 島 (第65回)
	2013年	半田 修	京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科	名古屋 (第66回)
		永井 竜児	東海大学農学部バイオサイエンス学科	
	2014年	加藤 陽二	兵庫県立大学環境人間学部	京 都 (第67回)
		中川 秀彦	名古屋市立大学大学院薬学研究科	
	2015年	高木 智久	京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科	鹿児島 (第68回)
	土肥 謙二	東京慈恵会医科大学 救急医学講座		
2016年	山田 健一	九州大学大学院薬学研究院 教授	仙 台 (第69回)	
	平山 暁	国立大学法人筑波技術大学保健科学部 教授		
2017年	澤 智裕	熊本大学大学院生命科学研究部微生物学分野 教授	筑 波 (第70回)	
	松本謙一郎	量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所		
2018年	西田 基宏	自然科学研究機構生理学研究所	京 都 (第71回)	
	斎藤 芳郎	同志社大学生命医科学部		
2019年	中西 郁夫	立研究開発法人量子科学技術研究開発機構放射線医学総合研究所	札 幌 (第72回)	
2020年	福井 浩二	芝浦工業大学システム理工学部生命科学科	米子 (WEB) (第73回)	

	受賞年	受賞者名	受賞者所属	場所・会期
学術奨励賞	2008年	藤原 範子 小島 宏建 永井 竜児 柴田 貴広	兵庫医科大学 化学講座 東京大学生物機能制御化合物ライブラリー機構 熊本大学大学院医学薬学研究部病態生化学分野 名古屋大学大学院生命農学研究科	京 都 (第61回)
	2009年	井手 友美 津川 仁	九州大学循環器内科 慶應義塾大学医学部・内科学(消化器)上部消化管疾患研究室	博 多 (第62回)
	2010年	石原 康宏 都築 毅 山田 健一	徳島文理大学 香川薬学部 薬理学講座 東北大学大学院農学研究科・生体分子機能学分野 九州大学大学院薬学研究院・機能分子解析学	横 浜 (第63回)
	2011年	岡崎 泰昌 七里 元督 吉富 徹	名古屋大学生体反応病理学 独立行政法人 産業技術総合研究所 筑波大学数理物質科学研究科	北海道 (第64回)
	2012年	神谷 哲朗 御簾 博文 斎藤 芳郎	岐阜薬科大学臨床薬理学 金沢大学医薬保健研究域医学系恒常性制御学 同志社大学生命医科学部 医生命システム学科	徳 島 (第65回)
	2013年	大和真由実 家田 直弥	九州大学 レドックスナビ研究拠点 名古屋市立大学大学院薬学研究科	名古屋 (第66回)
	2014年	石井 恭正 高宮 里奈	東海大学医学部分子生命科学 札幌医科大学医学部医化学講座	京 都 (第67回)
	2015年	松村有里子 坂本 太郎 東村 泰希	東京工業大学大学院 生命理工学研究科 北里大学 薬学部 衛生化学教室 京都府立医科大学 大学院医学研究科生体食品機能学講座	鹿児島 (第68回)
	2016年	井田 智章 佐藤恵美子	東北大学大学院医学系研究科環境保健医学分野 東北大学大学院薬学研究科 臨床薬学分野	仙 台 (第69回)
	2017年	平山 祐 Vong Binh Long	岐阜薬科大学薬化学研究室 筑波大学	筑 波 (第70回)
	2018年	山田 勇磨 永根 大幹 黒川 宏美	北海道大学 大学院薬学研究院 麻布大学 獣医学部 生化学研究室 筑波大学医学医療系	京 都 (第71回)
2019年	三田雄一郎 岡 真優子 平田 祐介	同志社大学 生命医科学部 京都府立大学大学院生命環境科学研究科 東北大学 大学院薬学研究科	札 幌 (第72回)	
				* 2020年：選考なし
八木記念学術奨励賞 ※ 2011年設立	2011年	多田 美香	東北工業大学 工学部 共通教育センター理数教育部	北海道 (第64回)
	2012年	吉田 彩佳	神奈川歯科大学生体管理医学講座薬理学	徳 島 (第65回)
	2013年	長野由美子	筑波大学消化器内科	名古屋 (第66回)
	2014年	山下 享子	名古屋大学大学院医学系研究科	京 都 (第67回)
	2015年	岡崎 泰昌	名古屋大学大学院医学系研究科	鹿児島 (第68回)
	2016年	斎藤 梨絵	筑波大学	仙 台 (第69回)
	2017年	小川 幸大 石原 康宏	量子科学技術研究開発機構 / 東邦大 広島大学	筑 波 (第70回)
	2018年	飯田沙也加	東京工科大学大学院バイオニクス専攻	京 都 (第71回)
	2019年	寺崎 正彦	筑波大学大学院消化器内科	札 幌 (第72回)
	2020年	佐藤康太郎 後田ちひろ	名古屋大学大学院 京都府立医科大学大学院(現) 十文字学園女子大学	米子 (WEB) (第73回)
	High Citation Award ※ 2017年設立	2017年	犬童 寛子 岡崎 泰昌	鹿児島大学 名古屋大学
2018年		犬童 寛子 平 りさ 安藤 朗	鹿児島大学 滋賀医科大学	京 都 (第71回)
2019年		平山 佑 安藤 朗	岐阜薬科大学 創薬化学大講座 滋賀医科大学	筑 波 (第70回)
2020年		内藤 裕二 高木 智久	京都府立医科大学消化器内科 京都府立医科大学消化器内科	米子 (WEB) (第73回)
2021年		浅田 浩二 森 昭胤	京都大学名誉教授 岡山大学名誉教授	徳 島 (第65回)
功 労 賞	2015年	二木 鋭雄 大石 誠子	産業技術総合研究所健康工学研究センター客員研究員 公益財団法人 応用生化学研究所	鹿児島 (第68回)
	2016年	岡田 茂	認定NPO 日本・ミャンマー医療人育成支援協会	仙 台 (第69回)
				(2021年3月現在)

一般社団法人日本酸化ストレス学会 定款

第1章 総則

(名称)

第1条 当法人は、一般社団法人日本酸化ストレス学会と称し、英文では、Society for Free Radical Research Japan(略称 SFRR Japan)と表示する。

(主たる事務所)

第2条 当法人は、主たる事務所を 京都市 に置く。

第2章 目的及び事業

(目的)

第3条 当法人は、酸素由来の活性種や各種フリーラジカルによる酸化ストレスに関する研究の進歩・発展に寄与することを目的として、会員相互並びに関連機関との連絡を維持し、本専門研究分野の知識の交流を図る。

(組織、位置付け)

第4条 当法人は、当法人の目的に賛同する研究者をもって組織し、SFRR International(Society for Free Radical Research International)並びにSFRR Asia(Society for Free Radical Research Asia)の日本支部として位置付ける。

(事業)

第5条 当法人は、第3条の目的を達成するため、次の事業を行う。
(1) 学術集会の開催
(2) 研究の奨励及び研究事業の表彰
(3) 会報/機関誌等の刊行
(4) 国内外の関連学術団体との連携及び提携に関する事業
(5) その他、当法人の目的達成に必要な事業

(公告)

第6条 当法人の公告は、電子公告により行う。
2 事故その他やむを得ない事由によって前項の電子公告をすることができない場合は、官報に掲載する方法による。

第3章 会員及び代議員

(法人の構成員)

第7条 当法人に、次の会員を置く。
(1) 正会員 当法人の目的に賛同して入会した個人
(2) 学生会員 当法人の目的に賛同して入会した学生
(3) 名誉会員 当法人の発展に顕著な貢献のあった者で、理事会において承認された個人
(4) 功労会員 当法人の発展に功労のあった者で、理事会において承認された個人
(5) 賛助会員 当法人の事業を援助するために入会した個人又は団体

(代議員)

第8条 当法人に代議員を置く。
2 当法人は、前項の代議員をもって一般社団法人及び一般財団法人に関する法律（以下、「法人法」という。）上の社員とする。
3 代議員は、正会員の中から選ばれることを要する。
4 代議員を選出するため、正会員による代議員選挙を行う。代議員選挙を行うために必要な規程は理事会において定める。
5 理事又は理事会は、代議員を選出することはできない。
6 第4項の代議員選挙において、正会員は他の正会員と等しく代議員を選挙する権利を有する。
7 代議員の任期は、選任された年の定時代議員総会の終結の時から選任後2年以内に終了する事業年度のうち最終のものに関する定時代議員総会の終結の時までとする。ただし、代議員が代議員総会決議取り消しの訴え、解散の訴え、責任追及の訴え及び役員解任の訴えを提起している場合（責任追及の訴えの提起の請求をしている場合を含む。）には、当該訴訟が終結するまでの間、当該代議員は代議員たる地位を失わない。ただし、当該代議員は、役員選任及び解任定款変更についての議決権を有しないこととする。
8 正会員は、法人法に規定された次に掲げる代議員の権利を、代議員と同様に当法人に対して行使することができる。
(1) 法人法第14条第2項の権利(定款の閲覧等)
(2) 法人法第32条第2項の権利(代議員名簿の閲覧等)
(3) 法人法第57条第4項の権利(代議員総会の議事録の閲覧等)
(4) 法人法第50条第6項の権利(代議員の代理権証明書面等の閲覧等)

(5) 法人法第51条第4項及び第52条第5項の権利(議決権行使記録の閲覧等)

(6) 法人法第129条第3項の権利(計算書類等の閲覧等)

(7) 法人法第229条第2項の権利(清算法人の貸借対照表等の閲覧等)

(8) 法人法第246条第3項、第250条第3項及び第256条第3項の権利(合併契約等の閲覧等)

(入会)

第9条 当法人の目的に賛同し、会員として入会しようとするものは、当該年度の会費を添えて当法人所定の様式により申込みを行うものとする。

(会費)

第10条 会員は、細則において各種会員の別に応じて定める会費を支払う義務を負う。

2 納付された会費は、理由の如何を問わず返還しない。

(任意退会)

第11条 会員は、当法人所定の様式による退会届を提出することにより、任意にいつでも退会することができる。

(会員の除名)

第12条 会員が次のいずれかに該当するに至ったときは、代議員総会の決議によって当該会員を除名することができる。

(1) 本定款その他の規則等に違反したとき。

(2) 当法人の名誉を毀損し、又は目的に反する行為をしたとき。

(3) その他除名すべき正当な事由があるとき。

2 前項の規定により会員を除名しようとする場合は、当該会員に対し、当該総会の日から1週間前までにその旨を通知し、かつ、総会において弁明する機会を与えなければならない。

3 第1項の規定により解任が決議されたときには、当該会員にその旨を通知する。

(会員資格の喪失)

第13条 前2条の場合のほか、会員は、次のいずれかに該当するに至ったときは、その資格を喪失する。

(1) 総代議員の同意があったとき。

(2) 当該会員が死亡し、又は当該団体が解散したとき。

(3) 第10条の支払い義務を2年以上履行しなかった場合において、期限を定めて催告してもなお履行しなかったとき。

(代議員の解任)

第14条 代議員が次の各号の一に該当する場合には、代議員総会の決議により、これを解任することができる。

(1) 本定款その他の規則等に違反したとき。

(2) 当法人の名誉を毀損し、又は目的に反する行為をしたとき。

(3) その他解任すべき正当な事由があるとき。

2 前項の規定により代議員を解任しようとする場合は、当該代議員に対し、当該総会の日から1週間前までにその旨を通知し、かつ、総会において弁明する機会を与えなければならない。

3 第1項の規定により解任が決議されたときには、当該代議員にその旨を通知する。

(代議員の資格の喪失)

第15条 代議員である正会員が、第12条の規定により除名されたとき、又は、第13条の規定により会員資格を喪失したときは、代議員の資格を喪失するものとする。

第4章 代議員総会

(構成)

第16条 代議員総会は、すべての代議員をもって構成する。

2 前項の代議員総会をもって法人法上の社員総会とする。

(権限)

第17条 代議員総会は、次の事項について決議する。

(1) 会員及び代議員の除名

(2) 理事及び監事の選任又は解任

(3) 理事及び監事の報酬等の額

(4) 貸借対照表及び損益計算書(正味財産増減計算書)の承認

(5) 定款の変更

(6) 解散及び残余財産の処分

(7) 理事会において代議員総会に付議した事項

(8) その他代議員総会で決議するものとして法令又は本定款で定める事項

(開催)

第18条 代議員総会は、定時代議員総会及び臨時代議員総会とし、定時代議員総会は、毎事業年度の終了後3ヵ月以内に開催し、臨時代議員総会は、その必要がある場合に随時開催する。

(招集)

第19条 代議員総会は、法令に別段の定めがある場合を除き、理事会の決議に基づき、理事長が招集する。
2 代議員総会を招集するときは、会議の日時、場所、目的及び審議事項を記載した書面又は電磁的方法をもって代議員総会の日の2週間前までに通知をしなければならない。

(議長)

第20条 代議員総会の議長は、理事長がこれに当たる。理事長に事故又は支障があるときは、理事会においてあらかじめ定めた順序により、他の理事がこれに当たる。

(議決権)

第21条 代議員は、代議員総会において各1個の議決権を有する。

(決議の方法)

第22条 代議員総会の決議は、法令又はこの定款に別段の定めがある場合を除き、総代議員の議決権の過半数を有する代議員が出席し、出席した当該代議員の議決権の過半数をもってこれを行う。
2 前項の規定にかかわらず、次の決議は、総代議員の半数以上であって、総代議員の議決権の3分の2以上に当たる多数をもって行う。
(1) 会員及び代議員の除名
(2) 監事の解任
(3) 定款の変更
(4) 解散及び残余財産の処分
(5) その他法令又はこの定款で定められた事項

(議決権の代理及び書面又は電磁的方法による決議)

第23条 代議員総会に出席できない代議員は、他の代議員を代理人として代議員総会の議決権を行使することができる。この場合において、当該代議員は、あらかじめ、代理権を証明する書面を提出し、又は電磁的方法により提供しなければならない。
2 代議員総会の決議について、書面により議決権を行使することができるとしたときは、代議員は、議決権行使書面を所定の方法により提出しなければならない。
3 代議員総会の決議について、電磁的方法により議決権を行使することができるとしたときは、代議員は、議決権行使書面に記載すべき事項を、電磁的方法により提供しなければならない。
4 前3項の場合における前条の規定の適用については、その代議員は出席したものとみなす。

(決議・報告の省略)

第24条 理事又は代議員が、代議員総会の決議の目的である事項について提案した場合において、その提案について、代議員の全員が書面又は電磁的記録により同意の意思表示をしたときは、その提案を可決する旨の代議員総会の決議があったものとみなす。
2 理事が代議員の全員に対して代議員総会に報告すべき事項を通知した場合において、その事項を代議員総会に報告することを要しないことについて、代議員の全員が書面又は電磁的記録により同意の意思表示をしたときは、その事項の代議員総会への報告があったものとみなす。

(議事録)

第25条 代議員総会の議事については、法令で定めるところにより、議事録を作成する。
2 理事長(理事長が欠席の場合は、出席した理事1名)は、前項の議事録に記名押印し、代議員総会の日から10年間主たる事務所に備え置く。

第5章 役員

(役員)

第26条 当法人に、次の役員を置く。
(1) 理事 20名以上40名以内
(2) 監事 2名以内
2 理事のうち、1名を理事長とし、理事長をもって法人法上の代表理事とする。
3 理事のうち、1名を副理事長とする。

(役員を選任)

第27条 理事及び監事は、代議員総会の決議によって原則として代議員の中から選任する。ただし、必要があるときは、代議員以外の者から選任することを妨げない。
2 理事長及び副理事長は、理事会の決議によって理事の中から選定する。

3 各理事について、当該理事及びその配偶者又は3親等内の親族(これらの者に準ずるものとして当該理事と政令で定める特別の関係にある者を含む。)の合計数は、理事の総数の3分の1を超えてはならない。監事についても同様とする。

(理事の職務及び権限)

第28条 理事は、理事会を構成し、法令及びこの定款の定めるところにより、職務を執行する。
2 理事長は、毎事業年度ごとに4ヵ月を超える間隔で2回以上、自己の職務の執行の状況を理事会に報告しなければならない。

(監事の職務及び権限)

第29条 監事は、当法人の理事の職務の執行及び財産の状況を監査し、法令の定めるところにより、監査報告を作成する。
2 監事は、いつでも、理事及び使用人に対して事業の報告を求め、当法人の業務及び財産の状況の調査をすることができる。
3 監事は、理事会に出席して、意見を述べることができる。

(役員任期)

第30条 理事の任期は、選任後2年以内に終了する事業年度のうち最終のものに関する定時代議員総会の終結の時までとする。
2 監事の任期は、選任後2年以内に終了する事業年度のうち最終のものに関する定時代議員総会の終結の時までとする。
3 補欠として、又は増員により選任された理事又は監事の任期は、前任者の任期の満了する時までとする。
4 理事若しくは監事が欠けた場合又は第26条第1項で定める理事若しくは監事の員数が欠けた場合には、任期の満了又は辞任により退任した理事又は監事は、新たに選任された者が就任するまで、なお理事又は監事としての権利義務を有する。

(役員解任)

第31条 理事及び監事は、代議員総会の決議によって解任することができる。ただし、監事を解任する決議は、総代議員の半数以上であって、総代議員の議決権の3分の2以上に当たる多数をもって行わなければならない。

(報酬等)

第32条 理事及び監事は、原則、無報酬とする。ただし、職務の執行に要した費用については、代議員総会において別に定める総額の範囲内で、代議員総会において別に定める報酬等の支給の基準に従って算定した額を、報酬等として支給することができる。

(役員責任の一部免除又は限定)

第33条 当法人は、理事又は監事の法人法第111条第1項の賠償責任について、法令の定める要件を満たす場合には、理事会の決議によって、賠償責任額から法令で定める最低責任限度額を控除して得た額を限度として、免除することができる。

第6章 理事会

(構成)

第34条 当法人に、理事会を置く。
2 理事会は、すべての理事をもって構成する。

(権限)

第35条 理事会は、この定款に別に定めるもののほか、次の職務を行う。
(1) 業務執行の決定
(2) 理事の職務の執行の監督
(3) 理事長及び副理事長の選定及び解職
(4) 代議員総会の開催の日時及び場所並びに代議員総会の目的である事項の決定
(5) 細則、規則、規程等の制定、変更及び廃止

(招集)

第36条 理事会は、理事長が招集する。
2 理事長が欠けたとき、又は理事長に事故があるときは、副理事長が理事会を招集する。
3 理事会を招集する者は、理事会の日時、場所、目的、その他必要な事項を記載した書面又は電磁的方法をもって、理事会の日の1週間前までに各理事及び各監事に対してその通知を発しなければならない。
4 理事及び監事の全員の同意があるときは、招集の手続を経ることなく理事会を開催することができる。

(議長)

第37条 理事会の議長は、理事長がこれに当たる。理事長が欠けたとき、又は理事長に事故があるときは、副理事長がこれに当たる。

(決議)

第38条 理事会の決議は、決議について特別の利害関係を有する理事を除く理事の過半数が出席し、その過半数をもって行う。

(決議の省略)

第39条 理事が、理事会の決議の目的である事項について提案した場合において、その提案について、議決に加わることができる理事の全員が書面又は電磁的記録により同意の意思表示をしたときは、その提案を可決する旨の理事会の決議があったものとみなす。ただし、監事が異議を述べたときは、この限りでない。

(議事録)

第40条 理事会の議事については、法令で定めるところにより議事録を作成する。
2 出席した理事長(理事長が欠席の場合は、出席した理事の全員)及び出席した監事は、前項の議事録に、署名若しくは記名押印又は電子署名をし、理事会の日から10年間主たる事務所に備え置く。

第7章 資産及び会計

(事業年度)

第41条 当法人の事業年度は、毎年4月1日から翌年3月31日までの年1期とする。

(事業報告及び決算)

第42条 当法人の事業報告及び決算については、毎事業年度終了後、理事長が次の書類を作成し、監事の監査を受けた上で、理事会の承認を経て、定時代議員総会に提出し、第1号及び第2号の書類(第2号の附属明細書を除く)についてはその内容を報告し、第3号から第6号までの書類(第5号の附属明細書を除く)については承認を受けなければならない。

- (1)事業報告
 - (2)事業報告の附属明細書
 - (3)貸借対照表
 - (4)損益計算書(正味財産増減計算書)
 - (5)貸借対照表及び損益計算書(正味財産増減計算書)の附属明細書
 - (6)財産目録
- 2 前項の書類を主たる事務所に5年間備え置くとともに、定款、代議員名簿を主たる事務所に備え置き、一般の閲覧に供するものとする。

(事業計画及び予算)

第43条 当法人の事業計画及び収支予算書については、毎事業年度の開始の前日までに、理事長が作成し、理事会の決を経て、直近の代議員総会に報告するものとする。これを変更する場合も、同様とする。
2 前項の規定にかかわらず、やむを得ない理由により予算が成立しないときは、理事長は、理事会の決議に基づき、予算成立の日まで前年度の予算に準じて収入を得、又は支出することができる。
3 前項の収入支出は、新たに成立した予算の収入支出とみなす。

(剰余金の不分配)

第44条 当法人は、剰余金の分配を行わない。

第8章 基金

(基金の拠出等)

第45条 当法人は、基金を引き受ける者の募集をすることができる。
2 拠出された基金は、当法人が解散するまで返還しない。
3 基金の返還の手続については、法人法第236条の規定に従い、基金の返還を行う場所及び方法その他の必要な事項を清算人において別に定めるものとする。

第9章 定款の変更及び解散等

(定款の変更)

第46条 この定款は、代議員総会における、総代議員の半数以上であって、総代議員の議決権の3分の2以上に当たる多数の決議によって変更することができる。

(解散)

第47条 当法人は、法人法第148条第4号から第7号までに規定する事由によるほか、代議員総会における、総代議員の半数以上であって、総代議員の議決権の3分の2以上に当たる多数の決議により解散することができる。

(残余財産の帰属)

第48条 当法人が清算をする場合において有する残余財産は、代議員総会の決議を経て、公益社団法人及び公益財団法人の認定等に関する法律第5条第17号に掲げる法人又は国若しくは地方公共団体に贈与するものとする。

第10章 事務局

(事務局)

第49条 当法人に事務局を置く。事務局の組織及び運営に関して必要な事項は理事会で定める。
2 当法人の事務を処理するため、必要に応じ、理事会の承認を得て、当法人の会員以外の第三者に、事務処理を委託することができる。

第11章 附則

(最初の事業年度)

第50条 当法人の最初の事業年度は、当法人の成立の日から平成31年3月31日までとする。

(設立時の役員等)

第51条 当法人の設立時理事、設立時代代表理事及び設立時監事は、次に掲げる者とする。

設立時代代表理事(理事長)	豊國 伸哉
設立時理事(副理事長)	内藤 裕二
設立時理事	赤池 孝章
設立時理事	芦田 均
設立時理事	足立 哲夫
設立時理事	安西 和紀
設立時理事	市川 寛
設立時理事	稲波 修
設立時理事	金沢 和樹
設立時理事	木村 博人
設立時理事	佐藤 英介
設立時理事	下川 宏明
設立時理事	寺尾 純二
設立時理事	中川 秀彦
設立時理事	長崎 幸夫
設立時理事	長野 哲雄
設立時理事	野口 範子
設立時理事	平山 暁
設立時理事	藤井 順逸
設立時理事	増野 匡彦
設立時理事	馬嶋 秀行
設立時理事	松井 裕史
設立時理事	松浦 達也
設立時理事	山本 順寛
設立時理事	李 昌一
設立時監事	岡田 茂
設立時監事	小澤 俊彦

(設立時社員の氏名又は名称及び住所)

第52条 設立時社員の氏名又は名称及び住所は、次のとおりである。
住所 (個人情報のため不掲載)
設立時社員 豊國 伸哉
住所 (個人情報のため不掲載)
設立時社員 内藤 裕二

(最初の会員及び代議員)

第53条 従来の任意団体「日本酸化ストレス学会」の会員は、本定款の規定にかかわらず、法人成立の日をもって、この法人の会員となる。会費は、従前の団体に納めた会費をもって充当する。但し、法人成立までにこの法人の会員とならない旨の意思表示をしたものを除く。
2 この定款の施行後最初の代議員は、任意団体「日本酸化ストレス学会」において評議員として選任されたものとする。

(法令の準拠)

第54条 本定款に定めのない事項は、すべて法人法その他の法令に従う。

日本 NO 学会 役員構成

理事長

上原 孝 岡山大・薬

副理事長

平田 健一 神戸大・医

理事

赤池 孝章 東北大・医
 足立 健 防衛医大
 一ノ瀬正和 東北大・医
 上原 孝 岡山大・薬
 浦野 泰照 東京大・薬
 岡田 大助 北理大・医
 岡田 太 鳥取大・医
 小倉 勤 北陸大
 香月 博志 熊本大・生命科学
 川北 一人 名古屋大・生命農学
 熊谷 嘉人 筑波大・医
 佐田 政隆 徳島大・医
 澤 智裕 熊本大・医
 下川 宏明 東北大・医
 鈴木敬一郎 兵庫医大
 筒井 正人 琉球大・医
 内藤 裕二 京都府立医大
 西田 基宏 九州大・薬
 西山 成 香川大・医
 野出 孝一 佐賀大・医
 東 幸仁 広島大・医
 平田 健一 神戸大・医
 平田 恭信 東京通信病院
 福本 義弘 久留米大・医
 本橋 ほづみ 東北大・加齢研
 山崎 秀雄 琉球大・理
 渡邊 泰男 昭和薬科大
 渡邊 裕司 浜松医大

(以上 28 名)

評議員

青木 浩樹 久留米大・医
 五十嵐淳介 森ノ宮医療大
 磯部 健一 修文大・医
 居原 秀 大阪府大・理
 内田 義之 さんくりにつく
 荻野 景規 高知大・医
 小澤 俊彦 日本薬科大
 小坂橋紀通 群馬大・医
 後藤 知己 熊本大・教育
 小林 直彦 小林内科クリニック
 佐々木健一郎 久留米大・医
 佐藤 公雄 東北大・医
 清水 逸平 新潟大・医
 高木 博史 奈良先端科学技術大
 高橋 潤 東北大・医
 立道 昌幸 東海大・医
 田原 宣広 久留米大・医
 土屋 幸弘 昭和薬科大
 林 登志雄 名古屋大・医
 藤井 順逸 山形大・医
 松本 明郎 東邦大・医

的場 哲哉 九州大・医
 丸橋 達也 広島大・医
 丸山 一男 三重大・医
 安田 浩康 八乙女駅前内科小児科クリニック
 矢田 豊隆 川崎医療福祉大
 李 昌一 神奈川歯大
 若林 一郎 兵庫医大

(以上 28 名)

企画委員

一ノ瀬正和 東北大・医
 小倉 勤 北陸大
 鈴木敬一郎 兵庫医科大
 林 登志雄 名古屋大・医
 藤井 順逸 山形大・医

(以上 5 名)

監事

澤 智裕 熊本大・医
 西田 基宏 九州大・薬

(以上 2 名)

顧問

内海 英雄 静岡県立大・薬
 川西 正祐 鈴鹿医療科学大・薬
 小坂 博昭 香川大・医
 藤田 雄三 前倉敷中央病院

(以上 4 名)

名誉会員

江角 浩安 東京理科大
 岡村 富夫 滋賀医大
 末松 誠 慶應大・医
 谷口 直之 大阪国際がんセンター
 戸田 昇 滋賀医大
 長野 哲雄 東京大
 野村 靖幸 久留米大・医
 平田結喜緒 兵庫県予防医学協会
 福永 浩司 東北大・薬
 堀 正二 大阪国際がんセンター
 前田 浩 バイオダイナミックス研究所
 吉川 敏一 (財)ルイ・パストゥール研究所
 米谷 隆 ペンシルバニア大

(以上 13 名)

庶務幹事

高杉 展正 岡山大・薬

YIA 審査委員

上原 孝 岡山大・薬
 岡田 太 鳥取大・医
 筒井 正人 琉球大・医
 西山 成 香川大・医
 渡邊 泰男 昭和薬科大

(以上 5 名)

日本NO学会 歴代会長一覧

- 第1回日本NO学会学術集会
2001年5/26(土)～27(日) アクロス福岡
会長：竹下 彰 (九州大学)
- 第2回日本NO学会学術集会
2002年5/24(金)～25(土) 砂防会館
会長：長野 哲雄 (東京大学)
- 第3回日本NO学会学術集会
2003年5/29(木)～30(金) ホテル日航熊本
会長：前田 浩 (熊本大学)
- 第4回日本NO学会学術集会・第3回国際NO学会
2004年5/24(月)～28(金) なら100年会館/奈良県新公会堂/三井ガーデンホテル奈良
会長：谷口 直之 (大阪大学)
- 第5回日本NO学会学術集会
2005年4/27(水)～28(木) 北海道大学学術交流会館
会長：野村 靖幸 (北海道大学)
- 第6回日本NO学会学術集会
2006年5/25(木)～26(金) シェーンバッハ・サボー
会長：平田 結喜緒 (東京医科歯科大学)
- 第7回日本NO学会学術集会
2007年5/17(木)～18(金) ピアザ淡海
会長：岡村 富夫 (滋賀医科大学)
- 第8回日本NO学会学術集会
2008年5/9(金)～10(土) 仙台国際センター
会長：下川 宏明 (東北大学)
- 第9回日本NO学会学術集会
2009年5/8(金)～9(土) グランシップ
会長：大島 寛史 (静岡県立大学)
- 第10回日本NO学会学術集会・第6回国際NO学会
2010年6/14(月)～18(金) 国立京都国際会館
 - ・第10回日本NO学会学術集会
会長：一ノ瀬 正和 (和歌山県立医科大学)
 - ・第6回国際NO学会
会長：赤池 孝章 (熊本大学)
- 第11回日本NO学会学術集会
2011年5/13(金)～14(土) 昭和薬科大学
会長：渡邊 泰男 (昭和薬科大学)
- 第12回日本NO学会学術集会
2012年6/29(金)～30(土) 神戸国際会議場
会長：平田 健一 (神戸大学)
- 第13回日本NO学会学術集会
2013年6/28(金)～29(土) 沖縄県医師会館
会長：筒井 正人 (琉球大学)
- 第14回日本NO学会学術集会
2014年5/16(金)～17(土) ホテルニューオータニ佐賀
会長：野出 孝一 (佐賀大学)
- 第15回日本NO学会学術集会
2015年6/26(金)～27(土) 千里ライフサイエンスセンター
会長：鈴木 敬一郎 (兵庫医科大学)

- 第16回日本NO学会学術集会・第9回国際NO学会
2016年5/20(金)～22(日) 仙台国際センター
 - ・第16回日本NO学会学術集会
会長：福永 浩司 (東北大学)
 - ・第9回国際NO学会
会長：下川 宏明 (東北大学)

- 第17回日本NO学会学術集会
2017年5/19(金)～20(日) 阿波観光ホテル
会長：佐田 政隆 (徳島大学)

- 第18回日本NO学会学術集会(第71回日本酸化ストレス学会学術集会 合同学術集会)
2018年5/17(木)～18(金) 京都ホテルオークラ
会長：上原 孝 (岡山大学)

- 第19回日本NO学会学術集会
2019年6/13(木)～14(金) 久留米シティプラザ
会長：福本 義弘 (久留米大学)

- 第20回日本NO学会学術集会(第73回日本酸化ストレス学会学術集会 合同学術集会)
2020年10/6(火)～7(水) 米子コンベンションセンター
会長：岡田 太 (鳥取大学)

- 第21回日本NO学会学術集会(第74回日本酸化ストレス学会学術集会 合同学術集会)
2021年5/19(水)～20(木) Live-Web開催
会長：東 幸仁 (広島大学)

日本NO学会 会則

第1章 総則

- 第1条** 本会は日本NO学会(NO Society of Japan: NOSJ)と称する。
- 第2条** 本会は一酸化窒素(nitric oxide, NO)の化学・生物学・医学・薬学、その他ライフサイエンス全般に関する研究の発展を図り、会員相互の連絡および関連機関との連絡を保ち、広く知識の交流を求めることをもって目的とする。
- 第3条** 本会は前条の目的を達成するために学術集会、講演会、刊行物の発行などの事業を行う。
- 第4条** 本会の会務に関する事務処理を行うために事務局を置く。事務局は、議事録の作成、連絡業務、会計業務等、本会の円滑なる運営に関する業務を行う。

第2章 会員

- 第5条** 本会は次の5種類の会員を以て組織する。
- (1)正会員(維持会員)
 - (2)学生会員
 - (3)賛助会員
 - (4)上級会員
 - (5)名誉会員
- 第6条** 本会の会員になるには会員の種類に応じて次の資格条件を有しなければならないものとする。
- (1)正会員 NOもしくは関連分野の研究者、技術者、およびそれらの関係者で、年額3,000円の会費を納入する者。また、正会員のなかに維持会員を設け、当該会員は細則に別に定める会費を納める。尚、本会の役員は、維持会員として本会の活動・運営に寄与するものとする
 - (2)学生会員 大学(短期大学および高等専門学校を含む)もしくは大学院の学生で、維持会員のいない研究室に在籍してNOもしくは関連分野の研究に参画している者で、年額1,000円の会費を納入する者。
 - (3)賛助会員 会の目的に賛同して事業を後援する個人もしくは団体・法人等で、1口以上(1口年額50,000円)を納入する者。
 - (4)上級会員 本会活動分野の退職研究者で、年額2,000円を納入する者。
 - (5)名誉会員 本会の発展に特に功労があって、理事会で名誉会員とする決議がなされ、本人の承諾があった者。
- 第7条** 本会に入会する者は、所定の手続きを経て事務局に申し込むものとする。原則として、会費を2年以上滞納した者は退会とみなす。

第3章 学術集会

- 第8条** 本会は学術集会を定期的に開催し、年会会長が召集する。
- 第9条** 学術集会の運営は理事会・評議員会がこれを年会会長に委嘱する。
- 第10条** 企画委員および庶務幹事は年会会長を補佐し学術集会の準備、実施、報告を行う。
- 第11条** 学術集会の時期、開催地、会議等は年会会長が定め、理事会・評議員会で承認を受け決定される。

第4章 役員

- 第12条** 本会は次の役員を置く。
- | | |
|-------------|------|
| 1. 理事長、副理事長 | 各1名 |
| 2. 理事 | 約20名 |
| 3. 顧問 | 若干名 |
| 4. 評議員 | 約50名 |
| 5. 企画委員 | 約10名 |
| 6. 監事 | 2名 |
| 7. 年会会長 | 1名 |
| 8. 庶務幹事 | 1名 |
- 第13条** 本会役員は次の各項によって選任される。
1. 理事長および副理事長は評議員会によって選任される。
 2. 理事は評議員の中から評議員会の承認を得て選任される。顧問は会員の中から理事会の承認を得て選任される。
 3. 評議員は正会員の中から理事会の承認を得て選任される。
 4. 企画委員は評議員の中から理事会の承認を得て選任される。
 5. 監事は理事会によって選任される。
 6. 庶務幹事は、評議員の中から理事会の承認を得て選任される。

7. 年会会長は理事会によって選任される。
8. 年会会長の任期は1年、その他の役員の任期は2年とし、再任を妨げないものとする。

- 第14条** 本会の役員は次の職務を行う。
1. 理事長は本会を代表し評議員会を主宰するとともに、本会の会務を統括する。
 2. 副理事長は理事長を補佐し、理事長が欠員になったとき、あるいは不測の事態により職務を執行できない場合、理事長の職務を代行する。
 3. 理事・評議員は理事長を補佐し会務を行う。
 4. 顧問は会の運営に対して助言を与える。
 5. 企画委員は学術集会、講演会、刊行物発行などの企画を行い、これを理事会もしくは評議員会に提案する。
 6. 監事は本会の会計および会務を監査する。
 7. 年会会長は定期学術集会を主宰する。
 8. 庶務幹事は会計ならびにその他の連絡業務等、事務局の運営を統括する。また、学術集会その他の事業終了後会計報告を行い、会計監査を受け、評議員会に報告する。
- 第15条** 本会役員の報酬は無報酬とする。

第5章 理事会・評議員会・企画委員会

- 第16条** 本会は、本会の会務を行うために、次の会議を置く。
1. 理事会・評議員会
 2. 企画委員会
- 第17条** 理事会・評議員会および企画委員会は次の規定に従って行う。
1. 理事会は、理事によって構成される。評議員会は評議員と監事によって構成される。
 2. 定期理事会・評議員会は、定期的かつ必要に応じて理事長が召集する。
 3. 理事会は、過半数の出席がなければ開会することができない。理事会の議事は過半数の同意をもって決する。ただし、理事会に出席できない理事はあらかじめ通知された事項について書面をもって決議に加わることができる。
 4. 評議員会は、過半数の出席がなければ開会することができない。ただし、議決権を議長に委任することができる。
 5. 理事会および評議員会の議長は理事長または副理事長が行う。
 6. 企画委員会は、企画委員によって構成され、必要に応じて理事長あるいは年会会長が召集する。
 7. 庶務幹事は、議事録作成のため、理事会・評議員会および企画委員会に出席することができる。

第6章 会計

- 第18条** 本会の経費は、正会員(維持会員)会費、学生会員会費、賛助会員費、上級会員費、寄付金、その他の収入をもってこれにあてる。
- 第19条** 各年度の収支決算は庶務幹事がこれを作成し、監事の監査を受け、理事会の承認を得て、毎年評議員会において報告する。
- 第20条** 本会の事業年度は、毎年1月1日より12月31日とする。

第7章 会則の変更

- 第21条** 本会の運営に必要な細則は評議員会にて別に定めることができる。
- 第22条** 本会会則の変更は評議員会の承認を受けなければならない。

付 則

1. 本会会則は、平成12年5月20日よりこれを施行する。
2. 本会の事務局は、岡山県岡山市北区津島中1-1-1(〒700-8530)岡山大学大学院医歯薬学総合研究科(薬学系)薬効解析学内に置く。

日本NO学会 細則

第1章 会員

第1条 入会希望者は本会所定の入会申込書に必要事項を記入し申し込むものとする。学生会員の場合は正会員1名の紹介を要する。学生会員は学籍を離れた年の次年度より正会員に移行するものとする。

第2条 正会員、学生会員は、会費払い込み確認日をもって正式に会員となり、NO学会年会において研究発表を行うことができる。

第3条 維持会員は、各自の研究室においてNOの研究に従事する研究者および技術者(学生を含める)を申告し、その人員に応じて、5,000円(1名)、10,000円(2～5名)より15,000円(6～10名)、20,000円(11～15名)、25,000円(16～20名)、30,000円(21名以上)を上限とする会費を納める。尚、維持会員により登録された者は、本会会員の資格を有するものとする。

第4条 名誉会員は当該会計年度で65才以上の者で次の資格を有する者とする。

- (1) 理事長経験者。
- (2) 年会会長経験者で理事経験者。
- (3) 年会と同等以上のNO関連学術会議の主催経験者。
- (4) その他理事会が特に認めた者。

第2章 役員

第5条 理事・評議員の選任に関して、その年の会計年度において65才を越えた者、あるいは、それぞれの研究機関において現職を退いた者には、原則として理事・評議員の資格はないものとする。

第3章 会計

第6条 会員は会費として毎年1年分を全納するものとする。名誉会員および顧問は会費を納めなくてもよい。

第7条 寄付の申出のあったときは理事会の議を経てこれを受領することができる。



ひらめき、挑戦、未来が変わる

最先端の発酵技術がつくる、ヘルスサイエンス

自然の恵みを、人々の健康と豊かさのために。

私たちは、これからの安心・安全・高品質を見すえ、
グローバルヘルスをリードする技術と、大胆な発想で
食から医にわたる領域に、イノベーションを創出します。



協和発酵バイオ株式会社

<http://www.kyowahakko-bio.co.jp>

Value through Innovation



人々のより良い健康のために

ベーリンガーインゲルハイムは、株式を公開しない企業形態の特色を生かし、長期的な視点で、医薬品の研究開発、製造、販売を中心に事業を世界に展開している製薬企業です。

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

本社 / 〒141-6017 東京都品川区大崎2-1-1 ThinkPark Tower
<https://www.boehringer-ingelheim.jp>



まだないくすりを
創るしごと。

世界には、まだ治せない病気があります。

世界には、まだ治せない病気とたたかう人たちがいます。

明日を変える一錠を創る。

アステラスの、しごとです。

明日は変えられる。



www.astellas.com/jp/

アステラス製薬株式会社

eDAQ USB-isoPod

小型で溶存酸素・一酸化窒素を測定できます！



電気化学反応で溶液の
パラメータを測定

- 溶液 pH
- 溶存酸素 dO₂
- 一酸化窒素 NO

電気化学反応なのでリアルタイムの変化を観測！



バイオリサーチセンター株式会社 eDAQ 事業部

〒461-0001 名古屋市東区泉2丁目28-24 (東和高岳ビル4F)
TEL (052)932-6421 FAX (052)932-6755
<http://www.edaq.jp>