

平成18年度

政策創薬総合研究
重点研究報告書（Ⅱ）

平成18年度

政策創薬総合研究

重点研究報告書（Ⅱ）

目 次

KH51039	臍帯血移植患者へのドナーリンパ球輸注療法 (DLI) の実用化	藤原成悦	589
KH51041	C型肝炎ウイルスの感染・複製系の確立とその応用による抗ウイルス療法の開発	脇田隆宇	636
KH51042	個体特性に着目した食品成分の骨粗鬆症に対する予防効果に関する研究	石見佳子	656
KH51043	食品からの食中毒起因菌の高感度迅速検出法の開発とリスクマネージメントへの応用	山本茂貴	671
KH51044	食品添加物等の新機能性に関する研究	広瀬雅雄	680
KH51045	新規ミスマッチDNA特異的修飾試薬を用いた全ゲノムからの既知および未知の生活習慣病関連遺伝子のSNPs検出システムの開発	池田康行	691
KH51046	気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 重症化機序の分子細胞システムとしての理解に基づく新たな制御方法の確立に関する研究	松本健治	707
KH51048	新しい粘膜アジュバントおよび粘膜ワクチンの開発に関する研究	長谷川秀樹	720
KH51049	バイオテクノロジーによるワクチンの創製と改良技術の開発	松浦善治	728
KH51050	可溶性ウイルス受容体等を利用した抗ウイルス剤の開発に関する研究	田口文広	740
KH51051	ワクチン創生の新テクノロジーと新規ワクチンの開発	小島朝人	761
KH51052	脂質輸送を制御する生活習慣病予防薬開発のための基礎的研究	最上知子	772
KH51054	核酸封入ナノカプセルによるウイルス消毒薬、抗ウイルス薬の創薬に関する研究	武田直和	783
KH51055	siRNA発現ライブラリーによる新興・再興感染症の原因ウイルスの複製に必須な遺伝子の検索および創薬への応用	森川 茂	795
KH51057	血管新生の制御による虚血系疾患治療薬の開発に関する基礎的研究	新見伸吾	814
KH51058	天然抗酸化剤を利用した創薬化学	福原 潔	826
KH51102	内因性幹細胞の動員、生着、心筋分化による重症心不全・再生療法の確立	長谷川浩二	836
KH61059	幹細胞等を用いた細胞組織医療機器の開発と評価技術の標準化	土屋利江	839
KH61060	新しい修飾技術を用いた再生医療用生物由来素材の開発	岸田晶夫	919
KH61061	霊長類ES細胞の無フィーダー、無血清培養を用いた新しい未分化維持増殖培養法と血液細胞分化制御系の開発	湯尾 明	939
KH71063	臓器移植患者の小腸及び肝組織を用いた遺伝子機能解析に基づくテラーメイド免疫抑制療法の確立に関する研究	乾 賢一	951
KH71064	ヒト細胞を供給源とした再生医療の早期実現化を目指す有効性、安全性の検証システムの確立	梅澤明弘	966

KH71066	創薬基盤としての公共的ヒト組織バンクを中心とした肝組織・細胞の研究利用システムの構築	絵野沢 伸 …… 979
KH71068	ヒト型遺伝毒性試験系の開発とそのバリデーション	本間正充 …… 1000
KH71069	高機能保持ヒト肝細胞組込型細胞チップとナノセンサーによる新薬開発における薬物動態・毒性を評価する新規バイオセンサーの開発	永森 静志 …… 1021
KH71070	ケミカルゲノミクスによる難治固形癌に有効な主要抗癌剤の薬効貢献分子の探索と発見された分子を標的とする次世代抗癌剤の開発	西尾和人 …… 1042
KH71071	外科手術摘出ヒト組織を用いたオーダーメイド医療の研究と遺伝多型を考慮したヒト肝細胞の代謝研究への応用に関する研究	大野 泰雄 …… 1054
KH72077	ヒト胎盤組織を用いた薬物の胎児移行性及び胎児毒性の定量的評価	澤田 康文 …… 1070
KHB1201	タンパクリン酸化酵素SIKの糖・脂質代謝における役割と創薬標的評価系の開発	竹森 洋 …… 1080
KHB1202	家族性黄斑変性カニクイザルを用いた加齢黄斑変性の新規治療及び予防薬の開発	寺尾 恵治 …… 1086
KHC1203	弱毒性ウイルスワクチンの品質向上、生産性向上に関する研究	大隈 邦夫 …… 1090
KHC1204	チオレドキシシンなど抗酸化反応性活性酸素種処理分子の高発現を促す新しい健康増進医薬の開発	井上 達 …… 1096
KHC2206	腹膜癒着予防剤の開発と応用	土肥多恵子 …… 1106
KHD1205	ヒト乾燥羊膜の機能再生医療材料への実用化に関する研究	阿久津英憲 …… 1111
KHD2207	ヒト由来細胞・組織バンクの活用拡大のためのシステム構築と研究資源の高度化に関する研究	後藤 雄一 …… 1115

チオレドキシンなど抗酸化反応性活性酸素種処理分子 の高発現を促す新しい健康増進医薬の開発

所 属 国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター
研究者 井上 達

研究要旨 抗酸化反応性活性酸素種消去分子（チオレドキシンなど）に関連する生体異物各種相互作用や、誘導物質の誘導機構に関する基盤的研究と、食品等に対する測定系の構築やバイオマーカーの探索を含む個別課題の開発研究を進め、健康寿命の延伸に資する創薬・健康増進食品の開発を目指して当該年度課題を実施した。

分担研究者

- (1) 京都大学ウイルス研究所 淀井淳司
- (2) レドックス・バイオサイエンス株式会社 村田一夫
- (3) 常盤薬品工業株式会社 開発研究所 森岡恒男
- (4) 三光純薬株式会社 研究開発部 山田雄二
- (5) 日本トリム 樺山 繁

A. 研究目的

高齢化社会への移行に伴い、脳虚血障害、糖尿病などの生活習慣病を持っている人口が増加しており、これからの社会には、高齢者がよりよい健康を保ち、社会活動を行うことがいっそう必要である。生活習慣病や老化には酸化ストレスが関与していることが知られている。内因性の抗酸化物質を誘導することにより、これらの病気や老化の進行をできるだけ遅らせることが期待される。本研究では、そうした視点から、抗がん性、抗老化作用で知られる酸化的ストレス応答性活性酸素種消去分子群、とくにチオレドキシン類の高発現を促す物質を探索するためのチオレドキシン誘導機構の解析研究並びに、チオレドキシン類誘導過程における生体異物各種相互作用に関する基盤研究と、誘導物質のスクリーニング、バイオマーカーの確立と測定系並びに機能評価系などの応用研究開発の両面から研究をすすめ、身体の活性を惹起し、身体・皮膚の老化を予防し、健康寿命の延伸に資する医薬品開発や健康増進食品の開発することを目的としている。尚、対応する生体の遺伝子解析をすすめるニュートリジノミクスによる遺伝子プロファイリングの探索とそのデータベース化も補助金型基盤研究として同時に推進する。

具体的な研究課題としては、創薬課題基盤研究では、第一にチオレドキシンなど抗酸化的活性酸素種消去分子の作用過程における生体異物相互作用について、個々の分子レベルの研究（特に微量金属の挙動解析）、細胞生物反応レベルでの研究（特にマクロファージなど試験管内培養細胞試験）、及び個体レベルでの研究（特に活性酸素種消去関連遺伝子改変動物における挙動研究）を国立医薬品食品衛生研究所（衛研）受託研究として実施する。創薬課題基盤研究の第二としては、本研究に傾注されるチオレドキシン誘導物質の探索研究との表裏一体の関係をもって誘導機構を解析する基盤研究を実施する（誘導機構研究）。他方、個別課題開発研究としては、誘導物質のスクリーニング系を開発する立場から化合物や天然物質抽出由来の化合物のin vitro試験管内暴露系によるスクリーニング（ライブラリー・スクリーニング）、抗酸化分子の発現を促す抽出成分や候補物質の有効性開発（有効性研究）、チオレドキシンの遺伝子発現誘導性を有する候補物質のスクリーニングに関連して対応するバイオマーカーの検索と測定系の開発を進める研究（バイオマーカーと測定系開発）、種々の評価エンドポイントを用いた抗酸化分子の総合機能評価法の開発（評価法開発）の4課題を計画し、加えて、補助金型によるモデル化学物質に対する生体反応としての発現遺伝子のグローバルプロファイリングの採取（ニュートリジノミクス）を実施し、もって総合的に新しい健康増進医薬の開発へと結実させる計画である。

これらの課題は、高齢化社会への移行に伴い、がん化と老年病のリスクの増大、脳虚血障害、糖尿病などの生

活習慣病保持者の増加を迎え、高齢者がより健康を保ち社会活動を行うことができるよう、疾病予防体制の確立と健康作りを目指す政策的対応が求められているなかで、内因性の抗酸化物質の誘導を促す医薬・食品・飲料水などの開発を目指しこれに貢献することの期待されるものである。

その結果、抗悪性腫瘍薬、循環器医薬、呼吸器などの抗炎症性医薬をはじめ、個別治療薬としての成果への期待と共に、抗老化作用・抗酸化的ストレス作用を基礎とした健康増進一般医薬、更に健康食品や飲料水、あるいは、そうした効果を反映した新しい化粧品の開発の展望につながることを期待される。

尚、補助金型で推進するニュートリジノミクスでは、チオレドキシンの遺伝子欠損動物や過剰発現動物における種々の酸化的ストレス対照物質の投与後のプロファイリングと対比しつつ、候補物質の発現遺伝子データベースを構築し、比較検討することにより、薬物創生研究のメカニズム解明への展望を同時に切り開き、ペプチドミミック創薬等への展望をも切り開くことの期待されるものである。

B. 研究方法

各研究課題の研究遂行方法としては、創薬課題基盤研究として、チオレドキシシなど抗酸化的活性酸素種消去分子の作用過程における関連微量元素の挙動解析及び関連分子高発現性食品や化学物質の探索と応用（衛研受託研究）と、チオレドキシシ誘導物質の解析（誘導機構研究）の2点を設定し、個別課題開発研究としては、チオレドキシシ誘導物質のスクリーニング（ライブラリー・スクリーニング）、抗酸化分子高発現を促す新しい健康増進食品の開発（有効性研究）、抗酸化分子関連の新規バイオマーカーに対する測定系の開発（バイオマーカーと測定系開発）、抗酸化分子の機能性評価法の開発（評価法開発）の4課題を設定し、それぞれ分担協力の下に、以下の要領で研究を行った。

1. 創薬課題基盤研究

当研究課題としては、衛研受託研究と、京都大学ウイルス研究所 淀井研究室における補助金型研究による誘導機構研究、さらに補助金型で施行されるニュートリジノミクス研究の3課題から成る。

1 衛研受託研究 衛研受託研究では、チオレドキシシなど抗酸化的活性酸素種消去分子の作用過程における関連微量元素の挙動解析及び関連分子高発

現性食品や化学物質の探索と応用の課題の一環として、まず1-1. 研究対象物質となるモデル物質の選定に引き続き、1-2. 分子レベル、特に微量元素の挙動に関する研究、1-3. 細胞生物学的レベルでの取り組み、1-4. 個体レベルでの研究の4課題を設定した。即ち、その概要は以下の通り。

- 1-1 モデル候補物質の選定：抗酸化性の期待される種々の物質及び毒性参照物質としての化学物質、抗酸化参照物質としての化粧品、等を選定し、レドックス・バイオサイエンス社の開発した酵母アッセイ系などスクリーニング系を用いて、モデルとなりうる候補物質を選定し、必要に応じて次年度以降の研究に取り組むこととした。
- 1-2 分子レベルでの研究：HPLC/HR-ICP-MS法を用いて、肝・骨髄などより蛋白を分離し、結合した微量元素をオンラインで検出する際のバックグラウンドの低減化を検討することとした。また、ジスルフィド還元酵素の挙動を解析するため硫黄 (S) やセレン (Se) レベルでの検出を行う。即ち、HPLC/HR-ICP-MS法により、分離した蛋白質に結合した微量元素をオンラインで検出可能とする。試料としては酸化ストレスに対して弱いとされる骨髄細胞を対象として用い、同一タンパク質ながら金属の有無によって立体構造の異なるものの分離検討を行うこととした。
- 1-3 細胞生物学的レベルでの研究：ラット好塩基球白血病細胞（肥満細胞）に陽性対照物質（di-t-HQ、DNCEBなど）を投与し、脱顆粒の指標物質（ β -hexosaminidase）を測定する系を用いた（in vitro分析法の検証）。また、膜の一方の面に正常ヒト皮膚線維芽細胞を播種し、他の面にヒト表皮角化細胞を播種し、11-13日間培養を行う三次元培養ヒト皮膚モデルという新しい細胞培養技術を用いて、ヒト皮膚モデルを構築し、その妥当性を検討することとした。
- 1-4 個体レベルでの研究：酸化的ストレスの生体異物応答を個体レベルでの明らかにすることを目的として、チオレドキシシ（TRX）に注目し、このものの過剰発現（Tg）やノックアウト（KO）、それぞれの実験動物を導入し、まず自然状態におけるそれらの成育経過など、基礎的実験条件の採取をおこなうこととした。尚、実験動物は、いずれも淀井教授の下で作成され、衛研に供与されたものであり、C57BL/6背景で作成され、当所にて20代以上にわたって系統

維持をしているヒトTRX-Tgマウス、及び129系統で作成された後、当所にて20代以上にわたってC57BL/6背景に戻し交配して系統維持しているTRX-KOマウス（ヘテロ欠失：ホモ欠失マウスは胎生致死）を用いることとした。さらに、TRX-Tgマウスの定常状態での遺伝子発現を野生型のそれと比較することで見出される差異が、本研究課題におけるバイオマーカーの可能性があることを意図して、AffymetrixのMouse Genome 430 2.0 Array (45,101プローブセット)を用いた網羅的遺伝子発現解析を行うこととした。

- 2 **誘導機構研究** TRX誘導物質の誘導機構解析のため、TRX関連分子の遺伝子改変動物の作成を行った。また、漢方薬や植物などの抽出成分についてTRXの遺伝子発現誘導活性を指標に誘導成分を抽出することとした。即ち、①チオレドキシンの病態、特に消化器、呼吸器疾患における防護作用の検討を行うこととした。②チオレドキシシシンや関連分子のノックダウンによる遺伝子の発現変動のジェノミック解析を行い、チオレドキシシシンがどのような分子や生命現象の制御を行っているかを検討した。③医薬品ライブラリー、漢方薬や植物などの抽出成分についてTRXの遺伝子発現誘導活性を指標にスクリーニングを開始し、候補物質についてTRX誘導効果および有効性を検討することとした。
- 3 **ニュートリジノミクス研究** ニュートリジノミクス (NGX) の探索に先立って、種々の遺伝子用量のTRX遺伝子改変動物を用いた定常状態におけるグローバル遺伝子発現のプロファイリングを整備することとした。TRX-KOマウス及び過剰発現マウス、それぞれのヘミアリル変異マウスを各3匹、またこれと同腹の野生型マウスをそれぞれ3匹ずつ、計12匹の大腿骨から別個に採取した骨髓細胞を用いて検索を行った。即ち、それぞれの検体から抽出した総RNAを鋳型として2本鎖cDNAを合成し、さらにこれを鋳型にビオチンラベルcRNAを合成、断片化を行い、Gene chipにハイブリダイゼーションさせて解析した。Chipは、AffymetrixのMouse Genome 430 2.0 Array (45,000プローブセット)を用い、Affymetrix GCS/FSにて測定することとした。

II. 個別課題開発研究

個別課題開発研究としては、チオレドキシシシン誘導物質のスクリーニング（ライブラリー・スクリーニング）、抗

酸化分子高発現を促す新しい健康増進食品の開発（有効性研究）、抗酸化分子関連の新規バイオマーカーに対する測定系の開発（バイオマーカーと測定系開発）、抗酸化分子の機能性評価法の開発（評価法開発）の4課題を設定した。即ち、その概要は、以下の通り。

- 1 **ライブラリー・スクリーニング** 医薬品のライブラリーをスクリーニングしてTRXの誘導物質を探索することとした。即ち、化合物や天然物質抽出物のソースから、チオレドキシシシン発現誘導活性を指標にした *in vitro* スクリーニング系によるチオレドキシシシン誘導物質の探索を行った。スクリーニングされたチオレドキシシシン誘導物質候補は、培養細胞、実験動物への投与実験によってその有効性評価を検討することとした。また、様々な病態におけるチオレドキシシシン高発現の意義についても検討を進めた。
- 2 **有効性研究** 食品（植物、動物など）およびその抽出物や成分について、抗酸化分子の遺伝子発現誘導活性を指標にスクリーニングを行うこととした。即ち、食品として産業上利用することができるチオレドキシシシン高発現原料の候補を探索した。初年度においては、広く情報収集しスクリーニング候補となる原材料の選定に努めることに加え、チオレドキシシシン高発現時の有用性、および、チオレドキシシシン高発現系のスクリーニング方法について具体的な知見を得ることに重点をおくこととした。評価方法としては、チオレドキシシシンおよびその誘導による抗酸化など保健機能に関わる評価を *in vitro* 試験で検討し、また、定法に従ったチオレドキシシシン測定方法を細胞培養系で利用した。
- 3 **バイオマーカー・測定系開発** バイオマーカー探索と測定系構築の準備の一環としてTRXの遺伝子発現誘導活性を有する候補物質のスクリーニングに関連して、対応するバイオマーカー検索に関する情報交換と測定系構築の検討を行うこととした。即ち、チオレドキシシシンの遺伝子発現誘導活性を有する候補物質のスクリーニングに関連して、対応するバイオマーカー検索に関する情報交換と測定系構築の準備を進めた。その一環として、現在酵素免疫測定法 (ELISA) で測定されているチオレドキシシシンについて、測定時間の短縮と自動化が可能な電気化学発光法 (ECL) による測定を進めた。
- 4 **評価法開発** 各種臓器由来モデルシステムを利用して抗酸化分子、物質や成分の機能成分の評価法の開発を行うこととした。即ち、活性酸素除去作用お

よびDNA酸化損傷保護作用のあることが知られている当社（日本トリム社）電解還元水と、チオレドキシンの抗酸化分子あるいはその活性誘導物質による、細胞レベルでの作用比較、相乗効果比較を、酸化ストレス化における活性酸素種（ROS）の消去能、DNA酸化損傷度、細胞死などを指標に行う。尚、ここで用いる電解還元水は、その活性酸素除去作用およびDNA酸化損傷保護作用から、糖尿病誘発物質であるアロキサンの膵臓β細胞損傷の保護効果、血液透析誘発性赤血球機能低下抑制などに効果があることをこれまで報告しており、また活性酸素消去能をもつ白金ナノ粒子を添加すると、その作用が増強し、細胞のがん化を抑制することも明らかにしてきた。

（倫理面への配慮）

本研究では、野生型並びに人為的に遺伝子改変を施した動物を使用することによって、酸化的ストレスに対する生体影響を的確かつ他では得られない方法を駆使することで研究の目的を達成することを計画している。従ってここで用いられる実験動物の取り扱いについては、世界保健機関で動物を用いる生物医学研究のための国際指針を設け、これらに配慮するに至った動物愛護の問題に端を発して、動物の福祉の観点から必要な、動物の不安や苦痛の排除もしくは低減など、格段の配慮に努めることを要請されるに至った世界的背景に鑑みて、これを当申請者グループの研究にも全面的に取り入れて研究を推進することが求められている。こうした視点は、かねてより厚生労働省の努力を傾けている課題でもあり、その構成研究機関としての国立医薬品食品衛生研究所としての責任の上からも、本研究参加機関の各研究者にその理解と遵守を求めていくことが重要と考え、必要な小委員会の設置と定められた動物実験指針に基づいた研究遂行の趣旨説明などを実施し、もって動物実験に関する倫理面への配慮に努める方針をもって研究を実施した。

C. 研究結果

各研究課題について、それぞれ分担協力の下に研究を進め、以下の結果を得た。

I. 創業課題基盤研究

1 衛生受託研究 以下の4課題について検討し、以下の成果を得た。

1-1 モデル候補物質の選定：抗酸化性の期待される種々

の物質及び毒性参照物質としての化学物質、抗酸化参照物質としての化粧品、等を選定し、さらにレドックス・バイオサイエンス社の開発した酵母アッセイ系などスクリーニング系を用いて、モデルとなりうる候補物質を選定、必要に応じて次年度以降の研究に取り込むこととした。さしあたり物質の選定が進むまでの間、モデル物質として、スルフォラファン（CAS No. 4478-93-7）、ベラニルベラニルアセトン（CAS No. 6809-52-5）、並びにヘミン（CAS No. 16009-13-5）をスクリーニング対象に加え、以降の研究の参照物質とすることとした。選定したスルフォラファンは、入手の上、希望分担研究者への配分体制を準備した。

1-2 分子レベルでの研究：とりあげた当研究課題を通じての金属酵素の役割に関する研究では、HPLC/HR-ICP-MS法を用いて、肝・骨髄などより蛋白を分離し、結合した微量元素をオンラインで検出する際のバックグラウンドの低減化を検討することとした。また、ジスルフィド還元酵素の挙動を解析するため硫黄（S）やセレン（Se）レベルでの検出を行うこととした。即ち、骨髄細胞ホモジナイズ上清をHPLC/HR-ICP-MS法により、分析したところ、Cu、Znが同時に検出されるピークとそれ以外にZnのピークが数本ピークが検出された。この他、Mnのピークも数本見られた。また骨髄細胞中には他の臓器に比し低分子量のS含有化合物が多いことが示された。

1-3 細胞生物学的レベルでの研究：ラット好塩基球白血病細胞（肥満細胞）によるアレルギー検出指標の試験計研究では、陽性対照物質としてdi-t-HQ、DNCBなどを投与し、脱顆粒の指標物質（β-hexosaminidase）を測定することとした（in vitro分析法の検証）。また、三次元培養ヒト皮膚モデル（膜の一方の面に正常ヒト皮膚繊維芽細胞を播種し、他の面にヒト表皮角化

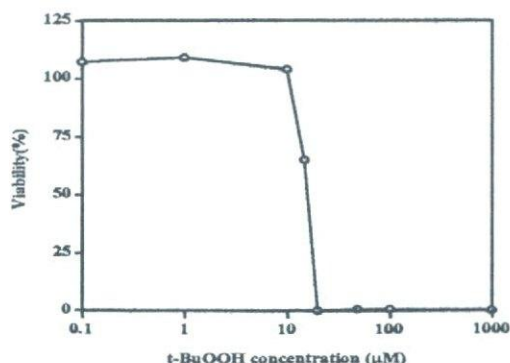


図1 Effect of t-BuOOH on viability of RBL-2H3 cells. (Data are means of 4-6 data.)

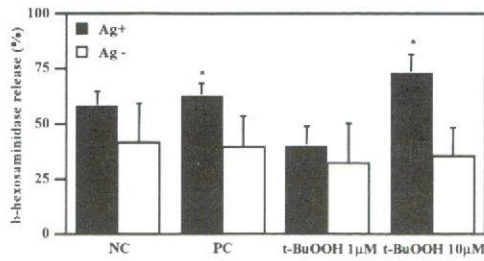


図2 Effect of t-BuOOH on β -hexosaminidase release from RBL-2H3 cells. (Data are means \pm s.d. [n=3-5]. Significantly different from Ag- group, *P<0.05)

細胞を播種し、11-13日間培養を行う) という新しい細胞培養技術を用いてヒト皮膚モデルを構築し、その妥当性を検討することとした。即ち、RBL-2H3細胞に対するt-BuOOHの細胞毒性を検討した結果、10 μ Mまでは細胞毒性を示さなかったが、15 μ Mでは65%の生存率を示し、20 μ M以上では生存率はほぼ0%だった(図1)。IC50値は約16 μ Mであった。更に β -hexosaminidase放出量を測定した結果、t-BuOOH 1 μ Mの添加ではネガティブコントロール及び抗原非添加時に比べて顕著な放出量の増加を示さなかったが、t-BuOOH 10 μ Mの添加では放出量が73%と、抗原非添加時(35%)に比べて有意な放出量の増加を示し、ネガティブコントロール(58%)に比べても増加する傾向を示した(図2)。なお、LDHアッセイの結果、ネガティブ及びポジティブコントロール、t-BuOOH処理群のいずれも細胞毒性を示さなかった。

- 14 個体レベルでの研究: チオレドキシン (TRX) 過剰発現 (Tg) マウスの無処置の生存曲線は図3の通りで野生型に較べて寿命の延伸が認められた、また、その造血幹細胞における基本パラメーターは表1の通りであった。このTRX-Tgマウスの定常状態での遺伝子発現を野生型のそれと比較することで見出される差異が、本研究課題におけるバイオマーカーの可能性のあることを意図して、各遺伝型3匹の骨髓細胞由来のmRNAを用いた網羅的遺伝子発現解析を行った。得られた発現強度を主要因解析した結果、遺伝型によって分離する要因を見出すことができた (component #3: eigenvalue 0.879)。この要因に寄与率の高い遺伝子として240プローブセットを抽出した。また、3匹ずつの発現強度データによるt検定を行い、遺伝型による有意差 (P<0.05) の見られた遺伝子として2,261プローブセットを抽出した。

表1 TRX-Tgマウスの造血幹・前駆細胞数

	(mean \pm s.d. \cdot 100/femur)	
	Wild-type	TRX-Tg
CFU-S-13*	346 \pm 4.25	285 \pm 4.41
CFU-S-9*	43.5 \pm 6.99	35.2 \pm 4.45
CFU-GM*	444.9 \pm 10.8	399.5 \pm 34.8
CFU-E*	572.7 \pm 51.4	486.5 \pm 18.7

*: p<0.05 between wild-type and TRX-Tg

CFU-S: colony forming unit in spleen

CFU-GM: colony forming unit- granulocyte-macrophage

CFU-E: colony forming unit-erythroid

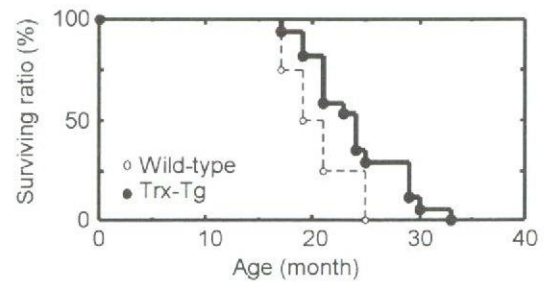


図3 TRX-Tg mice exhibit extended life span due to possible attenuation of oxidative stress.

これら抽出した遺伝子リストは、Gene Ontology (GO) 解析により、酸化的ストレス関連分子を含むカテゴリーに特徴がみられた。

- 2 誘導機構研究 TRX誘導物質の誘導機構解析のため、TRX関連分子の遺伝子改変動物の作成を行う。また、漢方薬や植物などの抽出成分についてTRXの遺伝子発現誘導活性を指標に誘導成分を抽出する。即ち、衛研受託研究では、以下の4課題について検討した。即ち、①チオレドキシンのトランスジェニックマウスを用いた研究より、チオレドキシンは潰瘍性大腸炎、慢性膀胱炎、喫煙に伴う全身障害、網膜障害に対する防御作用があることを明らかにした。②チオレドキシンのノックダウンによりG0/G1期での細胞周期停止が起り、その機構は蛋白質レベルでp21の発現量亢進とcyclin D1の発現抑制によることを明らかにした。さらに、抗癌剤シスプラチンによる細胞死を増強することを明らかにした。また、TBP-2トランスジェニックマウスにおいて、チオレドキシンのインシュリン還元活性が低下していることを明らかにした。③植物に含有される成分について市販薬品を中心にチオレドキシンの遺伝子発現誘導活性を指標にスクリーニングを開始した。発現変動解析、傷害防護試験や動物での発現誘

導の実験系を構築した。有効性の評価のために、これらの誘導候補物質の前投与により、四塩化炭素やチオアセタミドによる肝障害への軽減作用について評価する実験系を作成した。

- 3 **ニュートリジノミクス研究** ニュートリジノミクス (NGX) の探索に先立って、個体差や週齢差などに起因するグローバル遺伝子発現プロファイリングや、種々の遺伝子用量のTRX遺伝子改変動物を用いた定常状態におけるグローバル遺伝子発現のプロファイリングの整備を進めた。

II. 個別課題開発研究

- 1 **ライブラリー・スクリーニング** 医薬品のライブラリーをスクリーニングすることでTRXの誘導物質の探索を進めた。即ち、①市販品を中心にした植物に含有される成分について、市販薬品を中心に選択し、K562細胞およびHepG2細胞を用い、チオレドキシンの遺伝子発現誘導活性を指標にしてスクリーニングを行った。また、四塩化炭素やチオアセタミドによる肝傷害モデルに対して誘導候補物質の前投与を行い、傷害軽減作用を評価する系を構築した。②チオレドキシンの酸化ストレス関連疾患、炎症疾患の病態における意義を詳しく検討するために、潰瘍性大腸炎モデル、および慢性膵臓炎モデルなどの酸化ストレス疾患モデルを用い、チオレドキシンの過剰発現マウスにおける病態を検討し、チオレドキシンの高発現がこれらの炎症病態を防護できることを明らかにした。また、その炎症防護機構において、炎症性サイトカインの一種であるmacrophage inhibitory factor (MIF)の発現とチオレドキシンの関連を明らかにした。(京都大学ウイルス研究所と共同) ③マウスを用いたタバコ喫煙暴露による肺ならびに全身の炎症モデルを構築し、チオレドキシンの防護作用があることを検証した。(京大呼吸器内科との共同研究)
- 2 **有効性研究** 食品(植物、動物など)およびその抽出物や成分について、抗酸化分子の遺伝子発現誘導活性を指標としてスクリーニングを進めた。即ち、TRX誘導物質としては、当研究班の京都大学教授・淀井博士らの研究成果により、テルペノイドのゲラニルゲラニルアセトン、イソチオシアナートのスルフォラファン、ポルフィリン誘導体のヘミン、サイトカインの神経成長因子(NGF)や腫瘍壊死因子(TNF-

α)などの生体物質が知られている。特にスルフォラファンの発見は、野菜に含まれるファイトケミカルの新しい機能として食品への応用の期待が大きい。チオレドキシンの誘導物質、さらに候補物質とを比較し、チオレドキシンの誘導による抗酸化作用や抗老化作用などの有用性、および、チオレドキシンの誘導物質のスクリーニング方法の妥当性を*in vitro*試験で検討した。細胞実験系では、皮膚の細胞に関連した評価系について検討した。同時に、知財、薬事、販売面などの調査を平行して進め、植物、動物、微生物などの食品素材を原料候補として選定するための検討を開始した。

- 3 **バイオマーカー・測定系開発** バイオマーカー探索と測定系構築の準備の一環としてTRXの遺伝子発現誘導活性を有する候補物質のスクリーニングに関連して、対応するバイオマーカー探索に関する情報交換と測定系構築の検討を行う。即ち、抗酸化分子関連の新規バイオマーカーに対する測定系の開発をめざし、チオレドキシンの遺伝子発現誘導活性を有する候補物質のスクリーニングに関連して、対応するバイオマーカー探索に関する情報交換と測定系構築の準備をおこなった。測定系構築の一環として、現在ELISA法で測定されているチオレドキシンの場合、ECL法を利用した測定検討を開始し、測定時間の短縮と自動化について予備検討を開始した。
- 4 **評価法開発** 各種臓器由来モデルシステムを利用して抗酸化分子、物質や成分の機能成分の評価法の開発を進めた。即ち、チオレドキシンの誘導作用が知られているゲラニルゲラニルアセトン、スルフォラファンと、電解還元水との作用比較、あるいは相乗効果の有無などを、過酸化水素による酸化ストレス下でのROS産生、DNA損傷(当社関連会社のもつ遺伝子変異検出キットによる)、培養細胞における細胞死などを指標として、同一評価系にて評価する為の検討を進めた。

D. 考察

I. 創薬課題基盤研究

以下3課題について前項Cに述べたような成果をみた。その個々の考察については、次の通りである。

- 1 **衛研受託研究** 以下の4課題に取り組み、前項Cにお

けるような成果を得た。個々の課題に関する考察点は、以下の通り。

- 1-1 モデル候補物質の選定：課題で徹底したモデルの選定は進行中であり、さしあたりスルフォラファンによるモデル実験を推進することにとどまった。これは、本研究班の設立が第二・四半期半ばに達していたため、第一回の研究打ち合わせ会が、ほぼ年度の半ばと成ったことに起因しており、本件のみならず、他の課題も含めて、研究推進のテンポが大きく遅延したとは必ずしも考えていない。年度末には成果の発表・交流会も行われ、ここでの再確認も行われたので、新年度以降、着実な進展が期待される。
- 1-2 分子レベルでの研究：とりあげた研究課題を通じての金属酵素の役割に関する研究で、HPLC/HR-ICP-MAS (MS法) を用いて、肝・骨髄などより蛋白を抽出して結合した微量金属をオンラインで検出する際のバックグラウンド低減化の検討は、時間的制約にもかかわらず、計画通り進展した点が評価される。当課題から、本研究における個別物質の挙動に伴って有用な情報を提供するものとの初歩的データが得られた点を多としたい。
- 1-3 細胞生物学的レベルでの研究：t-BuOOH は水溶性の過酸化剤であることから、t-BuOOH 15 μ M以上で細胞毒性が見られたのは、t-BuOOHが細胞膜を過酸化したことによると思われる。t-BuOOH 10 μ M添加時で β -hexosaminidase放出量の増加が見られたことから、t-BuOOHは細胞毒性を示さない濃度で β -hexosaminidase放出量の増加を示すことが明らかとなった。これより、被験物質をあらかじめ添加した後、細胞毒性を示さない濃度のt-BuOOHを暴露してt-BuOOHによる β -hexosaminidase放出の防御効果を評価すれば、抗酸化反応性分子の高発現を促す化学物質のスクリーニング法になり得ると考えられた。以上の結果よりRBL-2H3細胞を用い、酸化ストレスとしてt-BuOOHを添加して β -hexosaminidase放出量を指標とする方法がスクリーニング法の候補の一つとして有用であることが示唆された。
- 1-4 個体レベルでの研究：マイクロアレイ解析によりTRX-Tgと野生型とをきりわける遺伝子候補として、PCA解析によって240プローブセット、発現強度データの検体により2,261プローブセットを抽出した。これらの遺伝子の変動のうち、既知の酸化的ストレス変動遺伝子の動きの確認もさることながら、ESTなど、機能が未確認の遺伝子の、これとリンク

した変動を抽出することは重要な意味をもちつつも、現段階で、これをunsupervisedに抽出する方法において問題点がある。SPSS法やautoclass法などを駆使することによって、この点での技術的前進を図ることが重要と考えられた。

- 2 誘導機構研究 これまでの検討で、チオレドキシンは長寿、脳梗塞巣の縮小、腎臓の虚血再灌流障害の緩和、肺傷害の軽減、化学物質に対する傷害の軽減、糖尿病や様々の病態モデルでの障害の減少を示してきたが、今回さらに潰瘍性大腸炎、慢性膵炎、喫煙に伴う全身障害、網膜障害に対する防御作用があることを明らかにすることができた。チオレドキシンの高発現によるこれらの防御作用は、チオレドキシンの抗酸化作用が主体と考えられていたが、今回の潰瘍性大腸炎での結果のように炎症の軽減およびmacrophage inhibitory factor (MIF)の発現との関連による機構の可能性もあり、その詳細については今後さらに検討を進める必要がある。また、チオレドキシノックダウン細胞では、細胞周期停止が起こり、チオレドキシンは細胞周期制御に重要であることを明らかにした。今後、cyclin D1の発現制御についての分子機構の解明を進めたい。さらに、チオレドキシンのnegative regulatorとして報告を行っているthioredoxin binding protein-2 (TBP-2)について、チオレドキシノックダウン細胞では、チオレドキシノックダウンによる相互作用による制御が生理的のどのようにより有意づけられるかを検証していきたい。また、チオレドキシンの誘導には、antioxidant responsive element (ARE)を介した機構が重要であると考えられる。転写因子Nrf2とその相互作用する分子Keap1による調節が誘導物質によるシグナルの受容を行っていると考えられているが、植物に含有される成分について市販薬品を中心にチオレドキシンの遺伝子発現誘導活性を指標にスクリーニングをすすめた候補物質から、そのシグナル受容の分子機構を改めて検証し、解析を進めていきたい。
- 3 ニュートリジノミクス研究 ニュートリジノミクスは、摂取される食品が消化吸收され、生体に取り込まれる過程での生体異物相互作用を、transcriptomicsを手法として、遺伝子の発現プロファイリングをもって理解しようとする新しい生体異物反応学である。これによって、2000年前後から例えば従来生体に好ましい影響が（特に東洋人の間で）信じられてきた大豆イソフラボンの作用に（高

用量に限られる影響の様ではあるが) 様々の生体障害作用があることが見出されてきた。こうした、いわゆるvegetarian mother症候群と呼ばれる小児の性器奇形やひいては精巣がんにつながるリスクはほとんど知られていなかったものであり、ここにこの手法に期待されるものがある (Wetherill et al. 2005, Strom et al. 1999)。本研究課題で、ニュートリジノミクスを取り上げる重要な視点は、従って、大豆イソフラボンのマイクロアレイプロファイリングに無批判に有用性を求めてきた一部のニュートリジノミクス研究者の取ってきた方法に陥らず、チオレドキシンの欠失状態や過剰発現状態の動物の反応性を比較しながら、対象食品との生体応答に注目することにある。当該の動物、被検物質などは、ほぼ取りそろえられ、次年度より検討が始められる見通しである。

II. 個別課題開発研究

1 **ライブラリー・スクリーニング** これまで、チオレドキシシ高発現マウスを用いた研究で、長寿、脳梗塞の縮小、腎臓の虚血再灌流障害軽減、急性肺障害の軽減、化学物質による傷害の軽減、インフルエンザウイルス感染への抵抗性、糖尿病モデル等疾患モデルでの障害軽減など、チオレドキシシが様々な酸化ストレスに関係する病態に防御作用を示すことが示されてきた。一方、チオレドキシシタンパクを投与することによっても、白血球浸潤阻害による急性肺障害、心筋炎等に対する有効性が示されている。潰瘍性大腸炎、や喫煙曝露モデルにおける結果のように、チオレドキシシが炎症性サイトカインMIFとの関連が示され、チオレドキシシの病態への有効性については、抗酸化作用のみならず、抗炎症作用のメカニズムも詳細に検討する必要があると考えている。共同で研究を行っている京都大学ウイルス研究所の分担研究では、チオレドキシシの機能解析も詳細に検討が進んでおり、医薬品開発上のターゲッティングにも重要な検討である。

生体内のチオレドキシシを高める方法として、投与あるいは摂取して安全なチオレドキシシ誘導物質の探索は有力な手段である。誘導物質の探索には、ソースを合理的に選択することが重要であり、ゲラニルゲラニルアセトンやスルフォラファンなどの既知物質やpreliminaryな候補物質から、共通する化合物の骨格や活性部位を予測し、絞り込みを効

率的に行う必要があると考えている。

- 2 **有効性研究** 知財や生産性を考慮し、産業上利用できる候補素材を選定中である。スクリーニングや有効性の評価としては、真皮繊維芽細胞など皮膚細胞を用いたチオレドキシシ発現量の定量を評価系として有望視している。当社グループ企業の株式会社ノエビアでは、動物組織や酵母などから抽出したチオレドキシシを皮膚に塗布した際、その抗酸化能によって表皮角質層の酸化ストレスが緩和されることを示し、成果を化粧品に応用し製造販売した実績がある。一方、A領域紫外線 (UV-A : 波長315~400nm) は表皮を通過し、真皮繊維芽細胞のDNAを損傷するが、チオレドキシシがこれを防御することも知られている。チオレドキシシ誘導物質の経口摂取では、生体利用率を高く設計できれば、皮膚の内側から真皮における有効性が期待できる。チオレドキシシ誘導物質を外用する場合、チオレドキシシ塗布に比較して、表皮のより深部におけるチオレドキシシの有効性が期待できるだろう。
- 3 **バイオマーカー・測定系開発** 現在、酵素免疫測定法 (ELISA) で測定されているチオレドキシシについて、短時間で自動測定可能な電気化学発光法 (ECL) の予備的検討を進めているが、本法によりハイスループットな測定系を構築し、新規バイオマーカーの測定に利用していきたい。
- 4 **評価法開発** 酸化ストレスが老化、がん、生活習慣病等、様々な病態に関連することは明らかであり、高齢化社会において、抗酸化ストレスメカニズムによる新たな健康増進医薬品あるいはこれらの酸化ストレス疾患を予防あるいは共存していくための機能性食品や機能性化粧品などの開発は期待が大きい。当社が開発してきた電解還元水は、生活の基本である水を高機能化したものであり、本プロジェクトで研究される新たな抗酸化分子との相乗作用が大いに期待される。また、分担研究者間で確立してきた評価系を相互利用することで、新しい作用機序の解明にも繋がると考えている。

E 結論

創薬課題基盤研究として、チオレドキシシなど抗酸化活性酸素種消去分子の作用過程における関連微量元素の挙動解析及び関連分子高発現性食品や化学物質の探索

と応用 (衛研受託研究)、チオレドキシシ誘導物質の解析 (誘導機構研究)、並びに、ニュートリジノミクスの3点を設定し、個別課題開発研究としては、チオレドキシシ誘導物質のスクリーニング (ライブラリー・スクリーニング)、抗酸化分子高発現を促す新しい健康増進食品の開発 (有効性研究)、抗酸化分子関連の新規バイオマーカーに対する測定系の開発 (バイオマーカーと測定系開発)、抗酸化分子の機能性評価法の開発 (評価法開発) の4課題を設定し、それぞれ分担協力の下に研究を行った。

F. 研究発表

1. 論文発表

原著

- (1) Hirabayashi Y., Inoue T. (2007). "Implications of hemopoietic progenitor cell kinetics and experimental leukemogenesis: Relevance to Gompertzian mortality as possible hematotoxicological endpoint." *Exp Hematol* **35**(4 Suppl 1): 125-33.
- (2) Arai R. J., Masutani H., Yodoi J., Debbas V., Laurindo F. R., Stern A., Monteiro H. P. (2006). "Nitric oxide induces thioredoxin-1 nuclear translocation: possible association with the p21Ras survival pathway." *Biochem Biophys Res Commun* **348**(4): 1254-60.
- (3) Inomata Y., Nakamura H., Tanito M., Teratani A., Kawaji T., Kondo N., Yodoi J., Tanihara H. (2006). "Thioredoxin inhibits NMDA-induced neurotoxicity in the rat retina." *J Neurochem* **98**(2): 372-85.
- (4) Kanda M., Ihara Y., Murata H., Urata Y., Kono T., Yodoi J., Seto S., Yano K., Kondo T. (2006). "Glutaredoxin modulates platelet-derived growth factor-dependent cell signaling by regulating the redox status of low molecular weight protein-tyrosine phosphatase." *J Biol Chem* **281**(39): 28518-28.
- (5) Kondo N., Nakamura H., Masutani H., Yodoi J. (2006). "Redox regulation of human thioredoxin network." *Antioxid Redox Signal* **8**(9-10): 1881-90.
- (6) Li G. X., Hirabayashi Y., Yoon B. I., Kawasaki Y., Tsuboi I., Kodama Y., Kurokawa Y., Yodoi J., Kanno J., Inoue T. (2006). "Thioredoxin overexpression in mice, model of attenuation of oxidative stress, prevents benzene-induced hemato-lymphoid toxicity and thymic lymphoma." *Exp Hematol* **34**(12): 1687-97.
- (7) Liu H., Zhang H., Iles K. E., Rinna A., Merrill G., Yodoi J., Torres M., Forman H. J. (2006). "The ADP-stimulated NADPH oxidase activates the ASK-1/MKK4/JNK pathway in alveolar macrophages." *Free Radic Res* **40**(8): 865-74.
- (8) Nakamura H., Masutani H., Yodoi J. (2006). "Extracellular thioredoxin and thioredoxin-binding protein 2 in control of cancer." *Semin Cancer Biol* **16**(6): 444-51.
- (9) Ohashi S., Nishio A., Nakamura H., Asada M., Tamaki H., Kawasaki K., Fukui T., Yodoi J., Chiba T. (2006). "Overexpression of redox-active protein thioredoxin-1 prevents development of chronic pancreatitis in mice." *Antioxid Redox Signal* **8**(9-10): 1835-45.
- (10) Ohashi S., Nishio A., Nakamura H., Kido M., Kiriya K., Asada M., Tamaki H., Fukui T., Kawasaki K., Watanabe N., Yodoi J., Okazaki K., Chiba T. (2006). "Clinical significance of serum thioredoxin 1 levels in patients with acute pancreatitis." *Pancreas* **32**(3): 264-70.
- (11) Sato A., Hara T., Nakamura H., Kato N., Hoshino Y., Kondo N., Mishima M., Yodoi J. (2006). "Thioredoxin-1 suppresses systemic inflammatory responses against cigarette smoking." *Antioxid Redox Signal* **8**(9-10): 1891-6.
- (12) Tamaki H., Nakamura H., Nishio A., Nakase H., Ueno S., Uza N., Kido M., Inoue S., Mikami S., Asada M., Kiriya K., Kitamura H., Ohashi S., Fukui T., Kawasaki K., Matsuura M., Ishii Y., Okazaki K., Yodoi J., Chiba T. (2006). "Human thioredoxin-1 ameliorates experimental murine colitis in association with suppressed macrophage inhibitory factor production." *Gastroenterology* **131**(4): 1110-21.
- (13) Wang D., Masutani H., Yodoi J. (2006). "Are the properties of mitochondrial membranes redox regulated?" *IUBMB Life* **58**(11): 670-3.
- (14) Yamada T., Iwasaki Y., Nagata K., Fushiki S., Nakamura H., Marunaka Y., Yodoi J. (2006). "Thioredoxin-1 protects against hyperoxia-induced apoptosis in cells of the alveolar walls." *Pulm Pharmacol Ther*.
- (15) Yoshida K., Hirabayashi Y., Watanabe F., Sado T., Inoue T. (2006). "Caloric restriction prevents radiation-induced myeloid leukemia in C3H/HeMs mice and inversely increases incidence of tumor-free death: implications in changes in number of hemopoietic progenitor cells." *Exp Hematol* **34**(3): 274-83.
- (16) Yoshida T., Kondo N., Oka S., Ahsan M. K., Hara T., Masutani H., Nakamura H., Yodoi J. (2006). "Thioredoxin-binding protein-2 (TBP-2): its potential roles in the aging process." *Biofactors* **27**(1-4): 47-51.

総説

- (1) 井上 達 (2006) 新しい視点から見たトキシコロジー—発生・成長・老化— *J Toxicol Sci.* **31**, app 69-73.
- (2) 平林容子, 井上 達 (2006) 老化と生体異物応答 基礎老化研究 **30**(4), 9-15.

2. 学会発表

- (1) Noriko Kato, Aoi Son, Michika Mochizuki, Norihiko Kondo, Akira Mitsui and Junji Yodoi Thioredoxin (TRX) regulates pro-inflammatory responses by direct interaction with macrophage migration inhibitory factor (MIF) 第36回日本免疫学会 (2006.12.11-13)
- (2) 淀井淳司, 吉田徹, 三井彰, 岡新一, 中村肇, 増谷弘: チオレドキシシ及びその結合蛋白質 TBP-2・ストレス応答から老化現象まで 日本分子生物学会 2006 フォーラム (2006.12.6-8)
- (3) 平林容子, 尹 秉一, 李 光勳, 藤井義明, 児玉幸夫, 菅野 純, 井上 達: アリールハイドロカーボン受容

体: 癌抑制遺伝子モデル. 第23回日本疾患モデル学会 (2006.11.30)

- (4) 淀井淳司, 加藤紀子, 孫安生, 原富次郎, 近藤則彦, 三井彰: MIF レドックス制御を介したチオレドキシ (TRX) による抗炎症作用 第3回 酸化ストレスと肝研究会 (2006.11.25)
- (5) Hirabayashi Y, Yoon BI, Tsuboi I, Kodama Y, Kanno J, Inoue T. Cx32 in steady-state hematopoiesis and leukemogenesis. International Conference: Physiological and Pathological Importance of Gap Junctions (2006.11.20)
- (6) Inoue T: Effect of endocrine disruptors on health: possible underlying mechanistic background of low-dose and synergistic actions. Weybridge+10 Workshop "Impacts of Endocrine Disruptors (2006. 11.10)
- (7) Hirabayashi Y, Yoon BI, Li GX, Fujii-Kuriyama Y, Kaneko T, Kanno J, Inoue T. Xenobiotic response gene, aryl hydrocarbon receptor (AhR), plays a tumor suppressive function: an early onset and higher incidence of spontaneous tumor-/leukemogenicity and a consequent shortened lifespan in the AhR knockout mouse. AACR Special Conference in Cancer Research "Mouse Models of Cancer" (2006.10.26)
- (8) Yodoi J, Oxygen and Redox Signaling, The Oxygen Club of Greater Washington, D.C.(19th Annual Conference), Bethesda, USA, October 12-13, 2006
- (9) Yodoi J, The involvement of thioredoxin and its binding protein on oxidative stress and the aging, 5th European Congress of Biogerontology, Istanbul, Turkey, September 16-20, 2006
- (10) Hirabayashi Y, Yoon BI, Li GX, Fujii-Kuriyama Y, Kaneko T, Kanno J, Inoue T. Tumor suppressor function of aryl hydrocarbon receptor (AhR): early onsets of spontaneous lymphoma and hepatoma, and resulting shortened life span observed in AhR deficient mice. 26th International Symposium on Halogenated Environmental Organic Pollutants and POPs (Dioxin 2006) (2006.8.22)
- (11) Yodoi J, Mitsui A., Kato N., Son A., Hara T., Bizen A., Tamaki, H. and Kondo N. Redox regulation of inflammatory responses; Co-production of MIF/GIF and TRX1/ADF. 13th Binnial Congress Society for Free Radical Research, Davos, Switzerland, August 15-19, 2006.
- (12) Yodoi J, Redox regulation by thioredoxin and its related protein. The 13th East Asia Joint Symposium on Biomedical Research: From Genes to Therapeutics. Seoul, Korea, July 17-21, 2006.
- (13) 平林容子, 尹 秉一, 李 光勲, 藤井義明, 金子豊蔵, 菅野 純, 井上 達: ベンゼンの毒性は、骨髄特異的異物代謝によって引き起こされる. 第33回日本トキシコロジー学会学術年会 (2006.7.5)
- (14) 井上 達: 教育講演 EL2 新しい視点から見たトキシコロジー: 発生・成長・老化 第33回日本トキシコロジー学会学術年会 (2006.7.4)
- (15) Hirabayashi Y, Yoon BI, Li GX, Fujii-Kuriyama Y, Kaneko T, Kanno J, Inoue T. Possible stem cell-specific

xenobiotic metabolism in the bone marrow. International Society of Stem Cell Research 4th ISSCR Annual Meeting (2006.6.30)

- (16) 吉田和子, 平林容子, 井上 達: カロリー制限による放射線誘発骨髄性白血病の減少と標的細胞 (造血幹細胞) の動態. 日本基礎老化学会第29回大会 (2006.6.15)
- (17) Inoue T, Yoon BI, Igarashi K, Kanno J, Yodoi J, Hirabayashi Y Global Gene-Expression Profiling of Steady-State Mice Carrying A Graded Dosage of Trx-Gene Elucidate Major Principal Gene-Component for the ROS-removal and for Trx-Dependent Anti-Oxidative Stress. 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology (2006.6.23)
- (18) Hirabayashi Y, Yoon BI, Tsuboi I, Huo Y, Kodama Y, Ott T, Kanno J, Trosko JE, Inoue T. Connexin 32 is expressed in the hemopoietic progenitor cells and regulates the steady-state hematopoiesis. 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology (2006.6.22)
- (19) Inoue T: Summary and Future Directions "Regulation of hematopoiesis". Pathophysiology & Molecular Biology of Hematopoiesis, Malignancy & Radiation Response "International Symposium in Memory of Eugene P. Cronkite, M.D." (2006.5.12)
- (20) 井上 達, 松下智哉, 五十嵐勝秀, 菅野 純, 平林容子: 一般講演「造血器・リンパ節・脾臓6」DNA マイクロアレイによる放射線照射後の特異的遺伝子発現プロファイルの探索. 第95回日本病理学会総会 (2006.4.29)
- (21) 平林容子, 尹 秉一, 李 光勲, 藤井義明, 金子豊蔵, 菅野 純, 井上 達: 一般講演「造血器・リンパ節・脾臓6」アリアルハイドロカーボン受容体の造血細胞での特異的な発現とベンゼンの造血障害における役割. 第95回日本病理学会総会 (2006.4.29)
- (22) Yodoi J, Thioredoxin and related molecules – basic science and clinical applications, 2006 Spring symposium of Korean Society of Medical Biochemistry and Molecular Biology, Seoul, Korea, April 27, 2006

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当しない

2. 実用新案登録

該当しない

3. その他

該当しない

平成18年度
政策創薬総合研究
重点研究報告書(Ⅱ)

平成19年7月31日発行

発行 財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団
〒103-0001 東京都中央区日本橋小伝馬町13番4号
共同ビル (小伝馬町駅前) 4F
電話 03(3663)8641 FAX 03(3663)0448

印刷 株式会社 ソーラン社