

2. 疲労及び疲労感の分子・神経メカニズムの解明
2.2. 疲労生体信号と神経・免疫・内分泌関連の調整
2.2.4. 活性酸素代謝とレドックス制御系の役割解析

大阪市立大学大学院医学研究科 生化学分子病態学
井上正康 佐藤英介 笠原恵美子

(1) 要約

急性及び慢性の疲労病態における酸化ストレスの関与を明らかにするために、トレッドミル及び水浸ケージで飼育した疲労ラットの体内抗酸化物質レベル及びその代謝動態を解析した。

トレッドミルによる疲労負荷ラットでは、血中のグルタチオンおよび脳脊髄液中のアスコルビン酸濃度が有意に変化することが判明した。この所見は、疲労病態に両抗酸化物質の代謝が大きく関与している事を示唆する。また、DNA アレイを用いた解析により、両疲労負荷ラットにおいて特に腎での遺伝子発現が激的に抑制されることが判明した。この際、約 10%近い遺伝子の発現が低下することから、強度の疲労では腎の代謝が激変していることが示唆された。

(2) 研究目的

生体は生命維持に莫大なエネルギーを必要とし、このために多量の酸素を消費している。この酸素の数%は平時でも中間生成物である活性酸素種 ($^1\text{O}_2$, O^{2-} , H_2O_2 , $\cdot\text{OH}$ など) となっている。これらの活性酸素種に対し、生体内には種々の抗酸化酵素や抗酸化物質が存在し、活性酸素代謝を安全に制御している。グルタチオンの代謝は、臓器内サイクルに加え肝腎を中心とする臓器間サイクルを形成し、細胞内外のグルタチオンレベルやレドックス状態を一定に保持している。生体内の酸化(物質)と還元(物質)のレドックスバランスが活性酸素優位になった状態を酸化ストレスと呼ぶが、これが生体の抗酸化代謝を変化させ、生理機能制御や病態発現に深く関与している。

これら分子群のクロストークにより様々な生理的および病理的過程が制御されているため、そのバランスが崩れると様々な病態を誘起し、疲労病態もその中に含まれる。特に、酸化ストレスの強度が生体応答能力の限界を越えると、循環代謝系を中心に大きな歪みが生じる。多くの活性酸素種は不安定なために生体レベルで定量評価することは困難であるが、それらの反応に共役する抗酸化分子群の動的変化は酸化スト

レスの実体を把握するためのマーカーになりうる。疲労研究では、活動負荷や、ストレスによる代謝的な歪み、その中枢性検知機構、及び末梢応答病態の解明が重要であり、以下の点を解析し、これらに関連する問題の解決を目指す。

1) 急性及び慢性疲労ラットにおける生化学的パラメータの検討：活性酸素代謝産物とその関連抗酸化物質（グルタチオン、アスコルビン酸など）の体内動態を明らかにする。

2) 急性及び慢性疲労ラットにおける遺伝子発現：DNA マクロアレイを用い、疲労により脳、肝、腎などで変動する遺伝子発現動態の変化を解析する。

(3) 研究方法

1) 動物

8-9 週齢 Wistar 雄ラット用い、自由摂食下で実験を行った。

2) 疲労負荷条件

a) 円型トレッドミル(OSAKA MICRO SYSTEM)を用いて 1.2 m/min の速度でラットを 18 時間、および 48 時間走行させ、血液、脳脊髄液、および各臓器を採取して解析した。

b) ラットを床敷き飼育ケージの代わりに 1.5 cm水深ケージで 5 日間飼育した。

3) 疲労度測定

ロータロッド (MK-660A 室町機械株式会社) を 3-12 rpm で回転させ、ラットがロータ上から落下するまでの滞在時間を測定して疲労度の指標とした。

サンプル処理

エーテル麻酔下にマウスの腹大動脈よりヘパリン採血した後、4 週間の生食で臓器を灌流した。血液は採血後直ちに 4℃、15,000 rpm で遠心し、プラズマを分離後に最終濃度 5% の TCA で酸処理した。各臓器は採取後直ちに最終濃度 5% の TCA でホモジナイズし 4℃、10,000 rpm で 30 分遠心後、上清を採取して測定に用いた。

総グルタチオン量 (GSH + GSSG) の測定

Tietze と Ellman らの酵素リサイクリング方法により組織サンプル中の総グルタチオン量を測定した。NADPH とグルタチオンレダクターゼ存在下に GSH と GSSG のリサイクリング法により DTNB から TNB の生成速度を 412 nm の吸光度変化により検出した。

アスコルビン酸の測定

VX-ODS カラムを用いた HPLC により化学検出器 (L-ECD-6A (Shimadzu)) で還元型アスコルビン酸を測定した。

mRNA 発現の解析

上記 a) 及び b) ラットより脳、肝、腎を直ちに採取し、液体窒素で凍結後 RNA を抽出してクオンテック アトラスラット DNA アレイ 1.2 で遺伝子発現状態を解析した。

(4) 研究成果の内容

1) トレッドミル負荷後の疲労度

トレッドミル中で 1.2 m/min の速度で 18 時間および 48 時間走行させたラットの疲労強度をロータロッドで測定した。解析の結果、コントロール群と比較し、実験群のドラム上滞在時間は有意な変化を示した (Fig. 1)。特に、ドラムの回転速度を上げると、滞在時間は有意に低下した。

2) 抗酸化物質濃度

コントロール群に比べ、疲労負荷群では肝臓中の SH 濃度が有意に低下した。また、血漿中のグルタチオン濃度は顕著な一過性低下を示した。また、脳脊髄液 (CSF) 中のアスコルビン酸濃度も疲労負荷ラットでは著明な一過性低下を示した。一方、脳や肝のグルタチオンとアスコルビン酸のレベルは 2 群間で有意な差は見られなかった (Fig. 2, 3, 4)。

3) 遺伝子発現

トレッドミル疲労負荷ラット (Running 48 h) ではコントロールラットに比べ、腎臓の遺伝子の約 10% の発現が強く抑制されていた。一方、脳や肝では著明に変動する遺伝子は 1% 以下であった (Fig. 5)。また、水浸ケージラット (Water-stress 5 days) でもトレッドミル疲労負荷ラット同様に腎臓で発現が抑制される遺伝子が多く、これら違ったモデルの疲労負荷ラット間において、同様の遺伝子群の変化が認められた (Fig. 6)。一方、脳においてはこれらの疲労負荷ラット間において 5 つの共通遺伝子の変動が認められたが、その発現の増減は逆の様相を示した (Fig. 7)。今後、変化している遺伝子群の機能単位の解析を行う予定である。

(5) 考察

GSH は、グルタチオンペルオキシダーゼ (GPx) の存在下に過酸化水素 (H₂O₂) や過酸化水素 (H₂O₂) を還元処理するのみならずフリーラジカル (FR) と直接反応することにより酸化ストレスから生体を防御している。このため、生体に酸化ストレスが負荷されると、グルタチオン代謝動態が変動して生体のレドックス状態を正常に維持するように働く。逆に、グルタチオン代謝制御能が不十分であれば、酸化ストレスにより様々な病態が誘起される。

好氣的生物では活性酸素種が常に産生されているので、酸化ストレスが誘起されやすい。そのため、種々の病態時に組織や細胞を活性酸素ストレスから保護する上で、肝腎を中心とするグルタチオン代謝サイクルはきわめて重要である。

チオール代謝系に影響する諸因子は、レドックス変化を介して生体にさまざまな代謝変化を誘起する。グルタチオンやシステインを含む低分子チオールは、さまざまな酵素や受容体の活性、ホルモン作用、細胞内シグナル伝達、遺伝子発現、細胞増殖分化などに関与する。酸化還元状態の変化が S H / S S 変換を介して細胞の代謝を制御していることも知られている。特に活性反応中心に遊離 S H 基あるいはジスルフィド基を有する酵素群では、G S H / G S S G の存在比の変化やチオレドキシンの動態により、その活性が強く影響される。

今回用いた不眠運動ストレス負荷ラットにおいては、ロータロッドの回転数を低速から高速に変化させたところ、疲労度の指標であるドラム上の滞在時間がコントロール群に比べ低下した。異なる回転数の負荷が神経系へ与える影響は不明であるが、今後、他のストレス強度測定系の結果と合わせて解析することにより、更に詳しく様相を明らかにする予定である。

今回実施したストレス負荷ラットでは血中のグルタチオンおよび脳脊髄液中のアスコルビン酸濃度が有意に変化することより、疲労病態時には両抗酸化物質の代謝が大きく変動している事が示唆された。

一方、DNA アレイの結果より、脳や肝に比べ腎臓では数多くの遺伝子群の発現が強く抑制されることが観察された。また、水浸ケージで飼育した疲労ラットにおいても同様に、腎臓で遺伝子発現が強く抑制されていた。これら異なる負荷の疲労病態においても共通の遺伝子発現や代謝動態が強く影響されることが示唆された。今後、変動する遺伝子群の同定とその生物学的な意義を更に詳しく検討することで疲労病態の背景で共通に変動する分子を明らかにすることが可能であろう。

(6) 研究成果

原著論文

- M. Kashiba, E. Kasahara, K. C. Chien, M. Inoue : Fates and vascular action of s-nitrosoglutathione and related compounds in the circulation. *Archives of Biochemistry & Biophysics* 363: 213-218, 1999
- A.Kashiwagi, H. Hanada, M. Yabuki, T. Kanno, R. Ishisaka, J. Sasaki, M. Inoue, K. Utsumi : Thyroxine enhancement and the role of reactive oxygen species in tadpole tail apoptosis. *Free Radical Biology & Med.* 26: 1001-1009, 1999
- Y. Takehara, H. Nakahara, S. Okada, K. Yamaoka, K. Hamazaki, A. Yamazato, M. Inoue, K. Utsumi : Oxygen concentration regulates NO-dependent relaxation of aortic smooth muscles. *Free Rad. Res.* 30(): 287-294, 1999 •
- I. Imada, E. F. Sato, M. Miyamoto, Y. Ichimori, Y. Minamiyama, R. Konaka, M. Inoue : Analysis of reactive oxygen species generated by neutrophils using a chemiluminescence probe L-012. *Analytical Biochemistry* 271: 53-58, 1999
- Y. Minamiyama, S. Takemura, T. Akiyama, S. Imaoka, M. Inoue, Y. Funae, S. Okada : Isoforms of cytochrome P450 on organic nitrate-derived nitric oxide release in human heart vessels. *FEBS Letters* 452: 165-169, 1999
- S. Takemura, Y. Minamiyama, S. Imaoka, Y. Funae, K. Hirohashi, M. Inoue, H. Kinoshita : Hepatic cytochrome P450 is directly inactivated by nitric oxide, not by inflammatory cytokines, in the early phase of endotoxemia. *J. of Hepatology* 30: 1035-1044, 1999
- M. Inoue, M. Nishikawa, E. F. Sato, K. Matsuno, J. Sasaki : Synthesis of superoxide dismutase derivative that specifically accumulates in renal proximal tubule cells. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 368: 354-360, 1999
- R. Konaka, E. Kasahara, W.C. Dunlap, Y. Yamamoto, K. Chien, M. Inoue : Irradiation of titanium dioxide generates both singlet oxygen and superoxide anion. *Free Radical Biol. & Med.* 27: 294-300, 1999
- M. Inoue, M. Nishikawa, E. F. Sato, P. AH-Mee, M. Kashiba, Y. Takehara, K. Utsumi : Cross-talk of NO, superoxide and molecular oxygen, A majesty of aerobic life. *Free Rad. Res.* 31: 251-260, 1999
- O. Pechanova, M. Kashiba, M. Inoue : Role of glutathione in stabilization of nitric oxide during hypertension developed by inhibition of nitric oxide synthase in rat. *Jap J Pharmacol* 81(223-229): , 1999
- T. Takehara, H. Nakahara, S. Okada, K. Hamazaki, A. Yamazato, M. Inoue, K. Utsumi :

Oxygen concentration regulates NO-dependent relaxation of aortic smooth muscles. *Free Radical Research* 30: 287-294, 1999

• M. Inoue, M. Nishikawa, E. Kasahara, E. Sato : Role of superoxide, NO and oxygen in the regulation of energy metabolism and suppression of senile diseases. *Mechanisms of Aging and Development* 111: 89-95, 1999

• I. Imada, E. F. Sato, M. Miyamoto, Y. Ichimori, Y. Minamiyama, R. Konaka, M. Inoue : Analysis of reactive oxygen species generated by neutrophils using a chemiluminescence probe L-012. *Analytical Biochemistry* 271: 53-58, 1999

• M. Tsuchiya, A. Asada, K. Maeda, Y. Ueda, E. Sato, M. Shindo, M. Inoue : Propofol versus midazolam regarding their antioxidant activities. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 163: 1-6, 2000

• C. Sakata, H. Tanaka, S. Takemura, K. Hirohashi, Y. Minamiyama, A. Nakamura, M. Inoue, H. Kinoshita : Post-ischemic intraportal adenosine administration protects against reperfusion injury of canine liver. *J. Hepatobiliary Pancreat Surg*, in press: , 2000

• M. Kashiba, M. Inoue : Nitric oxide-independent effects of nitric oxide donors on energy metabolism in erythrocytes. *Biochemical Pharmacology* 59: 557-561, 2000

• Y. Takada, E. Sato, T. Nakajima, M. Hosono, M. Tsumura, M. Inoue, R. Yamada : Granulocyte-colony stimulating factor enhances anti-tumour effect of hyperthermia. *Int. J. Hyperthermia* 16: 275-286, 2000

• K. Suzumura, E. Kasahara, Y. Ohnishi, K. C. Chien, M. Inoue : Fluvastatin normalizes the decreased turnovers of glutathione and ascorbic acid in Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 27: 709-714, 2000

• K. Suzumura, E. Kasahara, Yi Wang, K. C. Chien, M. Inoue : Decreased turnovers of glutathione and ascorbic acid in Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 46: 205-209, 2000

• A. Nakamura, A. M. Park, K. Nagata, E. Sato, M. Kashiba, T. Tamura, M. Inoue : Oxidative cellular damage associated with transformation of helicobacter pylori from a bacillary to a coccoid form. *Free Radical Biology Medicine* 28: 1611-1618, 2000

• M. Tsuchiya, H. Tokai, Y. Takehara, Y. Haraguchi, A. Asada, K. Utsumi, M. Inoue : Interrelation between oxygen tension and nitric oxide in the respiratory system. *Am J Respir Crit Care Med* 162: 1257-1261, 2000

• S. Takemura, Y. Minamiyama, M. Inoue, S. Kubo, K. Hirohashi, H. Kinoshita : Nitric oxide synthase inhibitor increases hepatic injury with formation of oxidative DNA damage and

microcirculatory disturbance in endotoxemic rats *Hepato-Gastroenterology* 47: 1364-1370, 2000

• A.Nakamura, A.Park, K.Nagata, E.F.Sato, M.Kashiba, T.Tamura, and M.Inoue : Oxidative cellular damage associated with transformation of helicobacter pylori from a bacillary to a coccoid form *Free Radical Biology & Medicine* 28: 1611-1618, 2000

• M. Kashiba, J. Oka, R. Ichikawa, A. Kageyama, T. Inayama, H. Kageyama, T. Ishikawa, M. Nishikimi, M. Inoue, S. Inoue : Impaired reductive regeneration of ascorbic acid in the Goto-Kakizaki diabetic rat. *Biochem. J.* 351: 313-318, 2001

• M. Tomita, E. Sato, M. Nishikawa, Y. Yamano, M. Inoue : Nitric oxide regulates mitochondrial respiration and functions of articular chondrocytes. *Arthritis & Rheumatism*, 44: 96-104, 2001

• M. Tsuchiya, A. Asada, K. Maeda, Y. Ueda, E. Sato, M. Shindo, M. Inoue : Propofol versus midazolam regarding their antioxidant activities. *Am J Respir Crit Care Med* 163: 1-6, 2001

• M.Nishikawa, H.Nagatomi, Bao-Jun Cang, E.Sato, and M.Inoue : Targeting Superoxide Dismutase to Renal Proximal Tubule Cells Inhibits Mitochondrial Injury and Renal Dysfunction Induced by Cisplatin *Archives of Biochemistry and Biophysics* 387(1): 78-84, 2001

• M.Nishikawa, S.Nishiguchi, S.Shiomi, A.Tamori, N.Koh T.Takeda, S.Kubo, K.Hirohashi, E.Sato, and M.Inoue : Somatic Mutation of Mitochondrial DNA in Cancerous and Noncancerous Liver Tissue in Individuals with Hepatocellular Carcinoma *CANCER RESEARCH* 61: 1843-1845, 2001

• M.Inoue, E.Sato, A.Park, N.Nshikawa, E.Kasahara, M.Miyoshi, A.Ochi and K.Utumi : Cross-Talk Between NO and Oxyradicals, a Supesystem that Regulates Enegy Metabolism and Survival of Animals *Free Red.Res* 33: 757-770, 2001

• A.Nishikimi, Y.Kira, E.Kasahawa, E.Sato, T.Kanno, K.Utumi, M.Inoue : Tributyltin interacts With mitochondria and induces cytochrome c release *Biochem J* 356: 621-626, 2001

• K.Katsuragi, S.Takemura, Y.Minamiyama, H.Tanaka, M.Inoue H.Kinoshita : Combined use of adenosine and amrinone inhibits reperfusion injury of rat liver *Pathophysiology* 8: 29-34, 2001

• T.Furuno, T.Kanno, K.Arita, M.Asami, T.Utsumi, Y.Doi, M.Inoue, K.Utsumi : Roles of long chain fatty acidis and carnitine in mitochondrial membrane permeability transition *Biochem Pharmacol* 62: 1037-1046, 2001

• H.Ohnaka, K.Ukita, S.Yamamasu, M.Inue, M.Imanaka, O.Ishiko, and S.Ogita : Effects of

Cocaine and Ethanol on Mouse Fetuses Osaka City Med.J. 47: 83-93, 2001

• Y.Wang, M.Kashiba, E.Kasahara, M.Tsuchiya, E.F.Sato, K.Utumi and M.Inoue : Metabolic cooperation of Ascorbic Acid and Glutathione in Normal and Vitamin C-deficient ODS Rats
Physiol.Chem.Phys.&Med.NMR 33: 29-39, 2001

• Y.Minamiyama, S.Imaoka, S.Takemura, S.Okada, M.Inoue, and Y.Funae : Escape from tolerance of organic nitrate by induction of cytochrome P450
Free Radical Biology & Medicine 31: 1498-1508, 2001

英文著書

• Utsumi, K., Takehara, Y., Inai, Y., Yabuki, M., Kanno, T., Nishikawa, M., Sato, E.F., Inoue, M. : Oxygen-dependent regulation of biological functions by nitric oxide. Understanding the Process of Aging: 57-71, 1999

• Inoue, M., Nishikawa, M., Sato, E. F., Kasahara, E., Chien, K.C., Miyoshi, M., Takehara, Y., Utsumi, K. : Role of cross-talk of nitric oxide, superoxide, and molecular oxygen in the regulation of gastrointestinal functions and enteric bacteria. 17: 3-11, 1999

• K. Suzumura, E. Kasahara, K. C. Chien, M. Inoue : Turnover of glutathione and ascorbic acid is suppressed in hyperlipidemic rabbits. Lipoprotein Metabolism and Atherogenesis: 160-162, 2000

• Y. Yamamoto, N. Imai, R. Mashima, R. Konaka, M. Inoue, W. C. Dunlap : Singlet oxygen from irradiated titanium dioxide and zinc oxide. 319: 29-37, 2000

• M. Inoue, E. Sato : A supersystem driven by NO and oxyradicals determines energy metabolism and survival of animals. 16: 7-10, 2000

• I.Imada, E.F.Sato, Y.Kira, Y.Minamiyama, Y.Ichimori, S.Honda, and M.Inoue : Analysis of neutrophil-derived reactive oxygen species using a highly sensitive chemiluminescence probe L012
Bioluminescence Chemiluminescence: 415-419, 2000

• M.Nishikawa, S. Nishiguchi, S.Shiomi, A.Tamori, N.Koh, T.Takeda, S.Kubo, K.Hirohashi, H.Kinoshita, E.Sato, and M. Inoue : Somatic Mutation of Mitochondrial DNA in Cancerous and Noncancerous Liver Tissue in Individuals with Hepatocellular Carcinoma: 1843-1845, 2001

• M.Inoue: PROTECTIVE MECHANISMS AGAINST REACTIVE OXYGEN SPECIES LIVER : 281-290, 2001

• T.Furuno, T.Kanno, K.Arita, M. Asami T. Utsumi, Y.Doi M.Inoue, K. Utsumi : Roles of long chain fatty acids and carnitine in mitochondrial membrane permeability transition
Biochemical pharmacology 62: 1-10, 2001

総説

- ・ 井上正康 : 活性酸素と生命潮流 老年消化器病 11: 257-262, 1999
- ・ 井上正康, 中野修治, 近藤宇史 : フリーラジカルと疾患 現代医療 31: 2422-2432, 1999
- ・ 井上正康, 西川学 : 活性酸素と NO—その生理機能と病理機能— 医学のあゆみ 190: 902-907, 1999
- ・ 今田伊助, 佐藤英介, 井上正康 : 生体における活性酸素・フリーラジカルの産生と消去 化学と生物 37: 411-419, 1999
- ・ 南山幸子, 竹村茂一, 今岡進, 葛城邦浩, 井上正康 : 一酸化窒素 (NO) による肝ミクロゾームチトクローム P450 の修飾機構 薬理と治療 27: 37-42, 1999
竹村茂一, 坂田親治, 葛城邦浩, 木下博明, 南山幸子, 井上正康
- ・ : 敗血症時の肝チトクローム P450 の変化とその意義 薬理と治療 27: 31-35, 1999
- ・ 南山幸子, 笠原恵美子, 今田伊助, 井上正康 : 細胞内活性酸素測定の問題点 炎症と免疫 8: 119-125, 2000
- ・ 西口修平, 康典利, 井上正康 : 高齢者肝細胞癌のマネジメント 老年消化器病 2: 61-64, 2000
- ・ 前田憲作 朴雅美 井上正康 : 生体内における酸化ストレスとその防御系 血压 別冊 8(5): 453-458, 2001
- ・ 吉良幸美 井上正康 : 生体とフリーラジカル CLINICAL NEUROSCIENCE 別冊 19(5): 520-523, 2001
- ・ 笠原恵美子 井上正康 : 老化と機序と運動 臨床スポーツ医学 別冊 18(2): 226-232, 2001
- ・ 南山幸子 竹村茂一 井上正康 : 肝と活性酸素 現代医療 33(9): 58-63, 2001
- ・ 西川学, 井上正康 : 炎症性腸疾患における活性酸素の役割 臨床免疫 36(3): 385-389, 2001

口頭発表

・国内

招待講演

井上正康、西川学、三好真美、朴 雅美、佐藤英介、内海耕慥

活性酸素 NO 系のスーパーシステムと生体防御

第 74 回日本生化学会、2001 年 10 月、京都

西川学、西口修平、常 宝君、佐藤英介、井上正康

ウイルス性肝炎の肝発癌過程におけるミトコンドリア遺伝子変異

第 74 回日本生化学会、2001 年 10 月、京都

加柴美里、笠原恵美子、岡純、梅垣敬三、井上正康、末松誠

血流空間の酸化還元動態調節と白血球—内皮細胞相互作用：新規アスコルビン酸欠乏動物を用いた解析

第 74 回日本生化学会、2001 年 10 月、京都

佐藤英介、山本祐司、樋口允子、井上正康

NO の消化器内細菌に対する影響と感染防御

第 72 回日本生化学会、1999 年 10 月、横浜

井上正康、笠原恵美子、佐藤英介

酸化ストレスと疲労

第 5 回慢性疲労症候群 (CFS) 研究会、2000 年 2 月、大阪

応募・主催講演等 58 件

・海外

招待講演

EF Sato, Y Yamamoto, H Higuchi, M Inoue

S. mutans that generates the superoxide radical is resistant to nitric oxide

SFRRRI 2000, Kyoto, Japan, October, 2000

M Inoue, M Nishikawa, AM Park, EF Sato, K Utsumi

Cross-Talk of nitric oxide, superoxide and molecular oxygen, A majesty aerobic life

SFRRRI 2000, Kyoto, Japan, October, 2000

T Kanno, K Arita, T Utsumi, T Furuno, T Yoshioka, M Inoue, K Utsumi

Mitochondrial membrane permeability transition and its sensitivity to L-carnitine

SFRRRI 2000, Kyoto, Japan, October, 2000

K Kashiba, J Oka, E Kasahara, T Inayama, T Ishikawa, M Nishikimi, M Inoue, S Inoue

Ascorbic acid metabolism is impaired in streptozotocin-induced diabetic rat

SFRRRI 2000, Kyoto, Japan, October, 2000

M Inoue, AM Park, M Miyoshi, M Nishikawa, EF Sato

Cross-Talk of nitric oxide, superoxide and oxygen constitutes, A supersystem for the disease mechanism against pathogens

The second International Symposium on Natural Antioxidants: Molecular Mechanisms and Health effects, Beijing, China, June, 2001

応募・主催講演等 12 件