

基盤研究施設 (分子細胞生物学)

教授：馬目 佳信	分子細胞生物学, 分子診断・治療学
教授：坪田 昭人	肝臓病学
教授：岩本 武夫	生化学・分子生物物理
教授：立花 利公	微細形態学
講師：池田 恵一	分子細胞生物学・内分泌学
講師：藤岡 宏樹	分析化学

教育・研究概要

I. テモゾロミドの脳腫瘍細胞のメタルプロテナーゼへの影響

悪性神経膠腫や神経膠芽腫は予後が悪く難治性であるため手術療法とともに補助療法として放射線療法や化学療法が併用される。この際、抗悪性腫瘍薬としてテモゾロミドが標準的に用いられているが脳腫瘍の浸潤能への影響が懸念される。すなわちテモゾロミドはDNAのメチル化を介して細胞の増殖を抑制するが、EGR-1やNF- κ Bなどの転写因子を一時的に活性化するためこれらによって発現の影響を受けるMMP-9など細胞の基底膜タンパクを分解して浸潤に影響を与えるタンパクの発現を増強する可能性がある。そこで治療量のテモゾロミドが基底膜へ影響を及ぼすMMP2とMMP9の遺伝子転写量、タンパク活性について測定した。その結果、薬剤の酵素活性については遺伝子のメチル化によるタンパクの発現低下や転写因子の増強にも関わらず酵素活性の上昇などMMPの作用に影響を与えないことが明らかになった。これにより改めて治療量でのテモゾロミドではMMP活性の亢進による浸潤への影響の可能性が少ないことやテモゾロミドとMMP阻害薬の併用療法の有用性が示された。

II. 温度応答性磁気ナノビーズの利用による甲状腺乳頭がん診断法の開発

外科学講座 武山 浩教授により開発された甲状腺乳頭がんに対するモノクローナル抗体が認識する抗原は甲状腺乳頭がんで高頻度に発現する。本研究では抗体を用いて温度応答性磁気ナノビーズを利用し、簡便、迅速に甲状腺乳頭がん抗原を血液から検出するシステムの開発を行った。抗体を結合させたこの温度応答性磁気ナノビーズは下限臨界溶解温度以下の温度では分散して磁気ビーズとしては機能しないが、37度などLCST以上の温度では相変化を起こしてマグネットと磁気応答させることができた。

抗原をこのビーズと反応させることにより捕捉することが可能で、酵素抗体法およびイムノプロット法で反応性を確認した。

III. ヒト化肝臓キメラマウスと肝炎ウイルス感染モデルの作製

超免疫不全マウスにヒト肝細胞を移植した動物モデルを用いて、肝炎ウイルス感染モデルを作製してきた。このモデルを用いて新規薬物の抗ウイルス効果、ウイルス排除後の肝細胞内小器官の微細構造の検討等の研究を進めている。

IV. 肝細胞内におけるATP7Bの局在

Wilson病を引き起こす原因であるATP7Bの肝細胞内蛋白局在は、長い間議論されており、未だ確定した結論に至っていない。本研究はスペイン・バルセロナ大学との共同で数年来にわたり本学が補佐してきた独自性の高い研究である。

V. 酸化ストレス誘導性肝腫瘍原性遺伝子に関する機能解析

持続的な酸化ストレス状態で自然発症する肝腫瘍原性動物モデルを用いて、慢性肝障害からの肝発癌過程における酸化ストレス誘導性肝腫瘍原性遺伝子を網羅的・包括的遺伝子発現解析により明らかにしてきた。その遺伝子の機能解析を行っている。

VI. C型慢性肝炎の治療におけるSNPsと耐性ウイルス

C型慢性肝炎の直接作用型抗ウイルス剤における血中薬物濃度と一塩基多型の関連性と薬剤性肝障害・治療効果を検討している。また薬剤耐性ウイルスの解析も行っている。

VII. 肝癌治療に影響を及ぼす血中microRNA

実際の肝癌治療例の血中microRNAと治療効果・予後の検討を行っている。

VIII. LC-MSボトムアップ並びにトップダウン法によるプロテオミクスの最適化

プロテオミクスの解析は現在LC-MSボトムアップ法やトップダウン法で測定し、強力なバイオインフォマティクスツールを用いて行われる。1. ボトムアップ法では、制限酵素消化されたペプチドの精密質量とフラグメントパターンをMS/MS測定する。これらのデータ情報を基にデータベース検索し、個々のペプチドを含むタンパク質を同定している。

癌組織と周辺部組織のキャラクタリゼーションやタンパク質の動的状態の差次的発現解析でその威力を発揮している。本施設ではLC分離条件の最適化やマトリックス効果を利用したナノブスターによりイオン化効率を高め高感度測定が可能になった。現在 nanoLC-MS/MS ルーチン分析で 100amol のタンパク質の同定が可能である。2. トップダウン法では、従来のボトムアップで困難な生物学的情報や翻訳後修飾（リン酸化、糖鎖結合、薬剤等）などの知見を得られる。近年質量分析の進歩にも関わらずインタクトプロテインや高分子の検出・解析は困難である。現在の研究の大半は高純度化精製タンパク質をMSに導入し測定する直接注入法やウエスタンブロットなどの免疫親和性を利用したバイオアッセイにより行われている。最適化したLC-高分解能精密質量分析装置（Maxis3G）で多価分子イオンを検出し Maximum Entropy Deconvoluted アルゴリズムで解析すると高分子インタクトプロテイン並びに修飾糖鎖、薬剤情報が簡単に得られるようになった。

IX. ミニブタ胎仔の歯芽から誘導された胎生期エナメル芽細胞株の分離と特徴

エナメル質は完全に形成され、歯が萌出するとエナメル芽細胞が失われてしまうため、再生できない。齧歯類の歯は、エナメル芽細胞が絶え間なく成長しているため、エナメル質生成の機構を研究するには有用であった。しかしヒトのような高等哺乳類は、歯の成長がなく、より忠実な研究のためには、ヒトに似ている大型動物由来の細胞、今回はミニブタ胎仔の胚性エナメル上皮由来上皮細胞を分離した。歯乳頭由来の間葉組織から除去された脱落大白歯の移植片培養と歯芽内側の細胞を初代培養として用いた。細胞集団を分離するために、細胞釣り（cell fishing）と呼ばれる独自の細胞分離技術を実施した。分離された細胞は、エナメル質およびプロテイナーゼの適切な遺伝子/タンパク質発現、豊富なグリコゲンプール、および分泌性粒状物質を有するという、明らかな胚性エナメル芽細胞の特性を示した。それらは連続的に数回継代培養することができ、現在も維持されている。この細胞集団は、安定した細胞株の樹立を容易にし、有益かつ実用的な知見をもたらすエナメル芽細胞の表現型および機能的挙動を示してくれる。in vitro エナメル形成の解析は、エナメル質欠損を回復するための新しい歯科治療としての「バイオエナメル」工学にとって重要である。

X. Urcortin (Ucn) III による高血糖下の膵β細胞からのインスリン分泌の制御

corticotropin-releasing hormone のファミリーペプチドである Ucn についてその細胞保護作用を末梢の細胞にて検討している。現在は、膵細胞株である MIN6 細胞と Ucn III を用いて、高血糖状態でのインスリン分泌に対する作用を指標にして高血糖負荷状態の膵臓に対する作用を検討している。これまでに Ucn III は、軽度高血糖領域に対してはインスリン分泌を促進させる働きをしているものの、高度高血糖領域（グルコース濃度 9 g/L [“血糖値” 900mg/dl]）においては逆にインスリン分泌に対して抑制的に作用することを明らかにした。このことを確認するためにグルコース濃度 1 g/L と 9 g/L の培養系に Ucn III を添加したものとしないものとで電顕標本を作製し、微細形態学的に検討した。その結果、グルコース濃度 1 g/L の系では、Ucn III 添加により明らかな変化は認められなかったもののグルコース濃度 9 g/L の系では、有芯顆粒の相対的な減少を認め、前回の結果を裏付けるものとなった。

XI. センサーを使った揮発成分の判別

本研究は、センサー装置に標品を使った香り表現の学習を行い、香りを客観的に数値化するシステムの開発を目的としている。センサーは、香り全体の特徴を捉えることができることから、現行の GC や GC/MS とは異なる視点から解析を行うことができ、食品の風味表現、及び医療分野における揮発性バイオマーカーのパターン判別に役立つ可能性がある。これらの目的を達成するため、センサー装置に香り標品を使ったトレーニングを行い、本年度は 600 種類以上の成分を含むコーヒーをテストサンプルとして、保温時における経時変化の特徴を表現させるアルゴリズムの構築に取り組んだ。この結果、経時的に果実様の香りが増加することを見出した。コーヒーは長時間の保温によって、有機酸が生成されて来ることが知られており、これらの成分が果実用の香りに影響を与えている可能性が考えられた。このように、多くの種類の揮発成分を含むサンプルにおいても、センサーを使うことで簡便かつ客観的に香りの変化を表現、判別できることが示唆された。

「点検・評価」

1. 施設

総合医科学研究センターが改組され研究支援部門として基盤研究施設（分子遺伝学）と本研究施設である基盤研究施設（分子細胞生物学）が発足したが、

3年目である本年度の登録者は160人（うち医師・研究者141人）、受託件数は微細形態学研究関197件、生化学関連3件であった。機器・利用法についての学内セミナーをLSM880共焦点レーザー顕微鏡4回、Imaris 8（画像解析ソフト）2回行った。LSM880共焦点レーザー顕微鏡については説明会のビデオを撮影し、初めて使用する研究者にはまずこのビデオを見ていただき、それでも分からない部分についてスタッフが説明するなど新しい取り組みを始めた。その他新規技術の機器の説明会並びにデモンストレーションを5件行い、従来になく技術を学内に紹介した。

当施設では今年度から施設内にサーバーを設置し、データベースを整備することによって、学内のイントラネットに繋がっているパソコンから研究機器の予約ができるようにした。これにより得られたデータをサーバーにアップロード、その後各自のパソコンにダウンロードできるようにした。これにより保守の終了したウィンドウズXPにのみ対応している大型研究機器で得られたデータもネットを通して正規に活用できるようになった。

本施設は登録により本学の教職員は自由に施設を利用することができる。また登録しなくても本施設では電子顕微鏡撮影など微細形態学関連や質量分析など生化学関連の測定を行っている。本研究施設は大学院の講義（形態学、バイオインフォマティクス）や学部実習を行っているため、大学院生、若い先生方に多く利用されている。精密な調整が必要な機器が多いが今年度も稼働を中止した機械はなかった。

2. 研究

本年度は脳神経外科学講座からの大学院生が脳腫瘍の化学療法剤の浸潤関連タンパクへの影響を調べまた外科学講座で開発された抗体を利用した抗原検出システムを開発した。またB型肝炎ウイルスに対する創薬や抗ウイルス剤投与後の肝発癌の病態解明を行っている。このように学内での研究の連携を心がけている。特に基礎における病態解明と臨床における治療および治療戦略の構築を橋渡しするtranslational researchを念頭に置き、基礎・臨床を通じた研究全体を支援・包括する“Middle Man”の役割を意識している。研究成果は学会・論文発表を通じて積極的に対外へ発信し、また、他学や他施設との共同研究を通じて若手の医師や研究者の育成を行っており他施設にも次世代を担う有望な若手・中堅が育っている。

記載以外にも、スローロリスのゲノム解析は種や

個体識別など東南アジアでの絶滅危惧種の違法取引を抑制させる効果があるため研究を行いミャンマーで会議を主催するなど国際的な社会貢献に努めている。

3. 教育

本年度、教育に関して学部および大学院共に積極的に参加した。医学科では2年生のコース基礎医科学Ⅰの「細胞から個体へ実習」、コース基礎医科学Ⅱの講義（感覚器系ユニット、内分泌系ユニット、泌尿器系ユニット）および形態系実習（組織）、3年生のコース臨床基礎医学の免疫と生体防御、ウイルスと感染の講義や免疫学実習を担当し、医学英語専門文献抄読、症候学演習のモデュレーション、テュートリアルや研究室配属（参加者8名）などの双方向の教育に積極的に参加している。大学院（医学研究科博士課程）では微細形態学（参加者22名）やバイオインフォマティクス（参加者15名）など共通カリキュラムの演習を担当している。看護学科についても2年生に対して免疫学を全て担当、慈恵柏看護専門学校についても薬理学を担当した。

研究業績

I. 原著論文

- Hirabayashi T, Takahashi H¹, Watanabe M¹ (¹Nippon Dent Univ), Tachibana T. Establishment and characterization of a squamous cell carcinoma cell line, designated hZK-1, derived from a metastatic lymph node tumor of the tongue. *Human Cell* 2017 Mar 4. [Epub ahead of print]
- Inoue T¹, Hmwe SS², Shimada N (Ootakanomori Hosp), Kato K (Shin-Matsudo Central Hosp), Ide T³, Torimura T³ (³Kurume Univ Sch Med), Kumada T⁴, Toyoda H⁴ (⁴Ogaki Municipal Hosp), Tsubota A, Takaguchi K (Kagawa Prefectural Central Hosp), Wakita T² (²Nati Inst Infectious Diseases), Tanaka Y¹ (¹Nagoya City Univ). Clinical significance of two real-time PCR assays for chronic hepatitis C patients receiving protease inhibitor-based therapy. *PLoS One* 2017; 12(1): e0170667.
- Kato K¹, Abe H¹, Ika M¹, Yonezawa T¹, Sato Y¹, Hanawa N¹, Shimizu S¹, Endo S¹, Matsuo R¹ (¹Shinmatsudo Central Hosp), Tsubota A. C-arm cone beam computed tomography guidance for radiofrequency ablation in hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2017; 92(3): 142-52.
- Furihata T¹, Morio H¹, Zhu M¹, Suzuki Y¹, Ide H¹, Tsubota A, Fu Z¹, Anzai N¹, Chiba K¹ (¹Chiba Univ). Human organic anion transporter 2 is an

- entecavir, but not tenofovir, transporter. *Drug Metab Pharmacokinet* 2017; 32(1) : 116-9.
- 5) Fujioka K, Iwamoto T, Shima H¹, Tomaru K, Saito H, Ohtsuka M¹, Yoshidome A¹, Kawamura Y¹ (¹Sharp), Manome Y. The powdering process with a set of ceramic mills for green tea promoted catechin extraction and ROS inhibition effect. *Molecules* 2016; 21(4) : 474.
- 6) Altinel K¹, Hashimoto K¹, Wei Y², Neuveut C², Gupta I¹, Suzuki AM¹, Dos Santos A³, Moreau P², Xia T², Kojima S¹, Kato S¹, Takikawa Y (Iwate Med Univ), Hidaka I (Yamaguchi Univ), Shimizu M (Gifu Univ), Matsuura T, Tsubota A, Ikeda H (Tokyo Univ), Nagoshi S (Saitama Med Univ), Suzuki H¹, Michel ML² (²Institut Pasteur), Samuel D³, Buendia MA³, Faivre J³ (³Paul-Brousse Hosp), Carninci P¹ (¹RIKEN). Single-nucleotide resolution mapping of hepatitis B virus promoters in infected human livers and hepatocellular carcinoma. *J Virol* 2016; 90(23) : 10811-22.
- 7) Kinoshita C, Nagano T, Seki N, Tomita Y, Sugita T, Aida Y, Itagaki M, Satoh K, Sutoh S, Abe H, Tsubota A, Aizawa Y. Hepatitis C virus G1b infection decreases the number of small low-density lipoprotein particles. *World J Gastroenterol* 2016; 22(29) : 6716-25.
- 8) Okubo T¹, Atsukawa M¹, Tsubota A, Shimada N (Ootakanomori Hosp), Abe H (Shinmatsudo Central Hosp), Yoshizawa K (Machida Municipal Hosp), Arai T¹, Nakagawa A¹, Itokawa N¹, Kondo C¹, Aizawa Y, Iwakiri K¹ (¹Nippon Med Sch). Association between vitamin D deficiency and pre-existing resistance-associated hepatitis C virus NS5A variants. *Hepato Res* 2016 Aug 2. [Epub ahead of print]
- 9) Shigetani Y, Wakamatsu Y (Tohoku Univ), Tachibana T, Okabe M. Conversion of neural plate explants to pre-placodal ectoderm-like tissue in vitro. *Biochem Biophys Res Com* 2016; 477(4) : 807-13.
- 10) Nakagawa A¹, Atsukawa M¹, Tsubota A, Kondo C¹, Okubo T¹, Arai T¹, Itokawa N¹, Narahara Y¹, Iwakiri K¹ (¹Nippon Med Sch). Usefulness of portal vein pressure for predicting the effects of tolvaptan in cirrhotic patients. *World J Gastroenterol* 2016; 22(21) : 5104-13.
- 11) Iio E¹, Shimada N (Ootakanomori Hosp), Abe H, Atsukawa M (Nippon Med Sch), Yoshizawa K (Machida Municipal Hosp), Takaguchi K (Kagawa Prefectural Central Hosp), Eguchi Y (Saga Univ), Nomura H (Shin-Kokura Hosp), Kuramitsu T (Kuri-
- matsu Clin), Kang JH², Matsui T² (²Teine Kei-jinkai Hosp), Hirashima N (Nagoya Med Ctr), Tsubota A, Kusakabe A (Nagoya Red Cross Hosp), Hasegawa I (Chukyo Hosp), Miyaki T (Toyokawa City Hosp), Shinkai N¹, Fujiwara K¹, Nojiri S¹ (¹Nagoya City Univ), Tanaka Y¹ (¹Nagoya City Univ). Efficacy of daclatasvir/asunaprevir according to resistance-associated variants in chronic hepatitis C with genotype 1. *J Gastroenterol* 2017; 52(1) : 94-103.
- 12) Itokawa N¹, Atsukawa M¹, Tsubota A, Okubo T¹, Arai T¹, Nakagawa A¹, Kondo C¹, Iwakiri K¹ (¹Nippon Med Sch). Effects of sorafenib combined with low-dose interferon therapy for advanced hepatocellular carcinoma: a pilot study. *Int J Clin Oncol* 2016; 21(4) : 676-83.
- 13) Ikeda K, Tojo K, Manome Y. Expression and potent actions of Urocortins and related peptides in cancer therapy. *Intern Med Rev (Wash D C)* 2016; 2(9).
- 14) 池田恵一, 馬目佳信, 東條克能. ニコチンの心筋細胞に対する Urocortin I の抗酸化作用の検討. *ACTH RELATED PEPTIDES* 2016; 27 : 2-4.

Ⅲ. 学会発表

- 1) 馬目佳信, 藤岡宏樹, 池田恵一, 武山 浩, 山下友里, 高山勝好, 小林行治. 甲状腺乳頭がんのスクリーニングのためのイムノクロマトキットの制作. *Conference for Biosignal and Medicine (CBSM)*. 日田, 9月.
- 2) 藤岡宏樹, 岩本武雄, 志摩秀和¹, 都丸慶子, 斉藤英希, 大塚雅生¹, 吉留彰宏¹, 川村有里¹ (¹シャープ), 馬目佳信. 茶白型ミルによる緑茶カテキンの抽出促進効果. 第10回日本ポリフェノール学会学術集会. 東京, 8月.
- 3) 立花利公, 斉藤英希, 菊地恵美, 竹村友希. 固定・脱水・包埋法の基礎. 第27回電顕サマースクール 2016. 京都, 7月.
- 4) 立花利公, 橋本尚詞, 河邊友範 (東京医薬専門学校), 日下部守昭 (東京大). 新たな運動失調マウス系の特徴と確立. 日本顕微鏡学会第72回学術講演会. 仙台, 6月.
- 5) 中原 貴¹, 富永徳子¹, 豊村順子¹, 立花利公, 井出吉昭¹, 石川 博¹ (¹日本歯科大). ミニブタ胎仔乳白歯由来の胎生期エナメル芽細胞株の分離と同定. 平成28年度日本歯科大学歯学会大会・総会. 東京, 6月.
- 6) 山岡龍平, 馬目佳信. 匿名化情報のみを利用したストレストテスト. 第89回日本産業衛生学会. 福島, 5月.

- 7) 青柳東代, 飯島尋子, 渡士幸一, 鈴木亮介, 政木隆博, 坂巻有里子, 市野瀬志津子, 坪田昭人, 和氣健二郎, 脇田隆字, 相崎英樹. HCV に対する抗ウイルス治療後, SVR 後の肝細胞の超微細構造の変化. 第26回抗ウイルス療法学会総会. 名古屋, 5月.
- 8) 加藤慶三, 安部 宏, 井家麻紀子, 清水晶平, 佐藤祥之, 望月 司, 埜 紀子, 米澤 健, 遠藤慎治, 松尾亮太, 坪田昭人. Genotype 1 C 型慢性肝炎に対するダクラタスビル・アスナプレビルの初期治療反応と抗ウイルス効果の関係. 第52回日本肝臓学会総会. 千葉, 5月.
- 9) 近藤千紗, 厚川正則, 島田紀朋, 加藤慶三, 安部 宏, 大久保知美, 新井泰央, 中川 愛, 糸川典夫, 坪田昭人, 相澤良夫, 岩切勝彦. 実臨床における Genotype 2 の C 型慢性肝炎患者に対するソホスブビル, リバビリン併用療法の治療成績. 第52回日本肝臓学会総会. 千葉, 5月.
- 10) 相崎英樹, 青柳東代, 飯島尋子, 松田麻未, 渡士幸一, 鈴木亮介, 政木隆博, 酒巻有里子, 市野瀬志津子, 坪田昭人, 和氣健二郎, 脇田隆字. HCV に対する抗ウイルス治療後, SVR 後の肝細胞の超微細構造の変化. 第12回広島肝臓プロジェクト研究センターシンポジウム. 広島, 6月.
- 11) 相崎英樹, 飯島尋子, 青柳東代, 松田麻未, 渡士幸一, 鈴木亮介, 政木隆博, 藤井さやか, 會澤信弘, 三又絢子, 酒巻有里子, 市野瀬志津子, 坪田昭人, 和氣健二郎, 脇田隆字. C 型肝炎ウイルス治療後ウイルス学的著効症例の肝細胞の超微細構造の観察. 第23回肝細胞研究会. 大阪, 7月.
- 12) Aoyagi H, Iijima H, Puig-Basagoiti F, Xin Z, Kao YT, Hossam GE, Zaitso T, Matsuda M, Watashi K, Suzuki R, Masaki T, Tsubota A, Mimata A, Sakamaki Y, Ichinose S, Wake K, Wakita T, Aizaki H. Ultrastructure of liver cells in chronic hepatitis C patients who achieve a sustained virological response. The 15th Awaji International Forum on Infection and Immunity. Awaji, Sept.
- 13) 新井泰央, 厚川正則, 大久保知美, 中川 愛, 糸川典夫, 近藤千紗, 加藤慶三, 坪田昭人, 岩切勝彦. 本邦における NAFLD 患者と血清ビタミン D 代謝. 第20回日本肝臓学会大会. 神戸, 11月.
- 14) 厚川正則, 島田紀朋, 大久保知美, 安部 宏, 加藤慶三, 三上 繁, 坪田昭人, 池上 正, 中願寺義通, 岩切勝彦. C 型肝炎における背景因子の特徴による薬剤選択. 第20回日本肝臓学会大会. 神戸, 11月.
- 15) Arai T, Atsukawa M, Ikegami T, Mikami S, Shimada N, Tsubota A, Kato K, Abe H, Okubo T, Nakagawa A, Itokawa N, Kondo C, Iwakiri K. Efficacy and safety of ombitasvir/ritonavir/paritaprevir combination therapy for genotype 1b chronic hepatitis C patients complicated with chronic kidney disease. AASLD 2016 (The Liver Meeting 2016, the 67th Conference of American Association for the Study of Liver Diseases). Boston, Nov.
- 16) 青柳東代, 飯島尋子, 松田麻未, 渡士幸一, 鈴木亮介, 政木隆博, 坪田昭人, 和氣健二郎, 脇田隆字, 相崎英樹. HCV に対する抗ウイルス治療後, SVR 後の肝細胞の超微細構造の変化. 第41回日本肝臓学会東部会. 東京, 12月.
- 17) Aoyagi H, Iijima H, Puig-Basagoiti F, Xin Z, Kao YT, Hossam GE, Zaitso T, Matsuda M, Watashi K, Suzuki R, Masaki T, Shimada N, Kato K, Tsubota A, Mimata A, Sakamaki Y, Ichinose S, Wake K, Wakita T, Aizaki H. Ultrastructure of hepatocytes in chronic hepatitis C patients who achieve a sustained virological response. APASL Annual Meeting 2017 (The 26th Conference of Asian Pacific Association for the Study of the Liver). Shanghai, Feb.
- 18) 池田恵一, 馬目佳信, 東條克能. HL-1 心筋細胞における Urocortin の norepinephrine による発現調節について. 第89回日本内分泌学会学術総会. 京都, 4月.
- 19) Ikeda K, Manome Y, Tojo K. Pharmacological effects of Urocortin (Ucn) on nicotine-induced oxidative stress to cardiomyocytes. ECE 2016 (The 18th European Congress of Endocrinology). Munich, May.