

令和 4 年 6 月 6 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K07509

研究課題名(和文) 肝細胞と星細胞の相互作用がもたらすNASH病態ダイナミクス

研究課題名(英文) Interaction between hepatocytes and stellate cells in NASH

研究代表者

内木 綾 (Naiki-Ito, Aya)

名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・准教授

研究者番号：20509236

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：肝細胞ギャップ結合タンパクであるconnexin 32をドミナントネガティブに阻害し、細胞間コミュニケーション能が低下したトランスジェニックラットに、high fat dietとdimethylnitrosamineを投与し、NASH、線維化や前癌病変とともに、インスリン抵抗性を誘導するモデルを確立した。TNF- $\alpha$ 、Tgf- $\beta$  1、NF- $\kappa$ BやJNKシグナルによる肝星細胞の活性化が病態の進行に関与しており、それらの活性化を抑制する物質を投与すると、NASHや線維化が抑制されることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、ヒトのNASHで頻りに併発するメタボリックシンドロームや肝線維症を随伴するNASHモデルを樹立した。このモデルを用いて、NASHに対する効果とそのメカニズムの検証が可能であることが明らかとなり、NASHの化学予防研究に有用なツールとなりえる。

研究成果の概要(英文)：Transgenic rats with dominant negative mutant of connexin 32, a hepatocyte gap junction protein, and dysfunction of gap-junctional intercellular communication, were treated with a high fat diet and dimethylnitrosamine to establish a model for induction of NASH, fibrosis, as well as insulin resistance. TNF- $\alpha$ , Tgf- $\beta$  1, NF- $\kappa$ B and JNK signaling was involved in the activation of hepatic stellate cells and NASH progression. Intake of chemicals inhibiting those signaling was found to have an inhibitory effect on NASH and fibrosis.

研究分野：実験病理学

キーワード：細胞間コミュニケーション 疾患モデル 肝線維化

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

NASHはメタボリックシンドロームで発症する肝病変で、脂肪蓄積、肝細胞死や炎症を生じ、肝硬変や肝癌へ進展する。近年ライフスタイルの欧米化により、NASHの発症率が急増しているため、肝癌予防を考える上で重要な疾患と位置づけられている。NASHの発症や進展には、酸化ストレス、細胞死や代謝の制御異常が関与することが知られている。

ギャップ結合は、connexin (Cx)タンパクから構成され、低分子物質の交換により隣接細胞と連絡する。この機構は gap junctional intercellular communication (GJIC)と呼ばれ、生体恒常性に重要な役割を演じる。肝細胞ではCx32がGJICを形成し、細胞増殖やアポトーシスに関わる。私たちは最近、我々は肝で発現しているCx32のドミナントネガティブトランスジェニック (Cx32 Tg)ラットを用いて、methionine-choline deficient (MCD) 飼料によりNASHを誘導し、肝細胞GJICの機能低下により酸化ストレス蓄積や炎症性サイトカイン発現が亢進し、肝星細胞の活性化を介してNASH、線維化や発癌が促進することを解明した。非肝細胞であるマクロファージ (M )や肝星細胞は、それぞれサイトカイン分泌や肝線維化に関わるため、肝細胞と非肝細胞によるコミュニケーションが存在し、NASHの進展に関与する可能性が考えられる。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、NASHを進展させる、肝細胞GJIC異常による肝星細胞の活性化機序を解明することである。MCD飼料誘発NASHモデルは、ヒト症例で見られるNASHの組織学的特徴を模倣するため、被験物質の薬効を組織学的に検証するためによく使用されるが、肥満やインスリン抵抗性などのメタボリックシンドロームは伴わず、代謝的な側面を反映しないという欠点をもつ。そこで本研究では、高脂肪食 (high fat diet, HFD)によりメタボリックシンドロームを誘発しつつ、肝障害や線維化を誘導する効果を持つ dimethylnitrosamine (DMN)をCx32 Tgあるいは野生型 (Wt)ラットに投与することにより、より適切なNASHモデルが作れないか検討した。またこのモデルにおけるNASH進展機序を阻害する物質を投与することにより、NASHの進展が予防できるかどうかを検討することとした。

### 3. 研究の方法

#### (1) 動物の繁殖

本研究で用いるCx32 Tgラットは、自家繁殖により得た。Cx32 Tg雄ラットとWt雌ラットの交配により出生した雄に対して、PCRによりCx32 TgとWtラットにジェノタイプし、両者を実験に使用した。すべての動物実験は、本学医学研究科動物実験施設SPFにて行った。

#### (2) 動物実験プロトコール

8週齢雄性Cx32 Tg、野生型 (Wt)ラットに、HFD (n=15)あるいはコントロール飼料(n=10)投与し、5週間からはさらにそれぞれにDMNを2週間毎に1回、計6回腹腔内投与した。DMN投与量はそれぞれ15mg/kg (1、2回目)、10mg/kg (3、4回目)、5mg/kg (5、6回目)とした。剖検では肝を含む主要臓器と血清を採取した。

#### (3) NASHの組織学的定量解析

肝組織における脂肪変性、炎症、肝細胞障害および線維化の程度と肝前癌病変の評価を行った。肝組織をホルマリン固定後、HE染色標本およびAZAN染色標本 (膠原線維染色) を作製し、脂肪変性と炎症細胞浸潤の指標となるNAFLD activity score; NAS指標や線維化の程度を組織学的に定量した。肝前癌病変は、GST-P免疫染色による陽性細胞巢の数(/cm<sup>2</sup>)および面積 (mm<sup>2</sup>/cm<sup>2</sup>)を蛍光顕微鏡BZ-9000 (キーエンス) にて定量化した。

#### (4) NASHにおけるメタボリックシンドローム因子の解析

体重、肝・内臓脂肪重量を測定した。また血清を用いて、肝逸脱酵素、脂質値、血糖値、血中インスリン値、インスリン抵抗性(HOMA-IR)を測定した。

#### (5) NASHにおける炎症性サイトカインの定量と細胞シグナルの解析

肝における炎症性サイトカインのmRNA発現量を定量RT-PCRにより確認した。NF-κBやJNKシグナルのタンパク質発現をウエスタンブロットにより解析した。

#### (6) 血清エクソソームにおけるmicroRNA発現の解析

血清からエクソソームを単離し、microRNAを抽出した。マイクロアレイにより、エクソソーム由来miRNA発現について群間比較を行った。

#### (7) NASHに対するラクトフェリンの化学予防効果の解析

これまでに、(MCD) 飼料によりCx32 Tgに誘導したNASHを解析した結果、NF-κB、JNKシグナルの活性化がNASHの進行や線維化に関わることがわかってきた。ラクトフェリンは、抗酸化作用、NF-κBシグナル抑制作用が報告されており、NASHに対する抑制作用が期待されるがこれまでに報告はなされていない。そこでHFDとDMNの投与によりNASHを誘導したCx32 Tgラットに対して、ラクトフェリンを飲水投与 (100、500 mg/kg/day) し、その効果を検討した。Control群 (n=15)、ラクトフェリン投与群 (n=16)とした。

### 4. 研究成果

#### (1) HFDおよびDMN投与によるCx32 TgラットにおけるNASHの誘導 (図1)

肝には脂肪変性、小葉炎症や肝細胞風船様腫大が誘導され、Wtラットと比較してCx32 Tgで有意な進行を認めた。その結果、脂肪変性、炎症と肝細胞障害の程度を表すNASは、Cx32 TgラットでWtラットと比較して有意な上昇を示した。

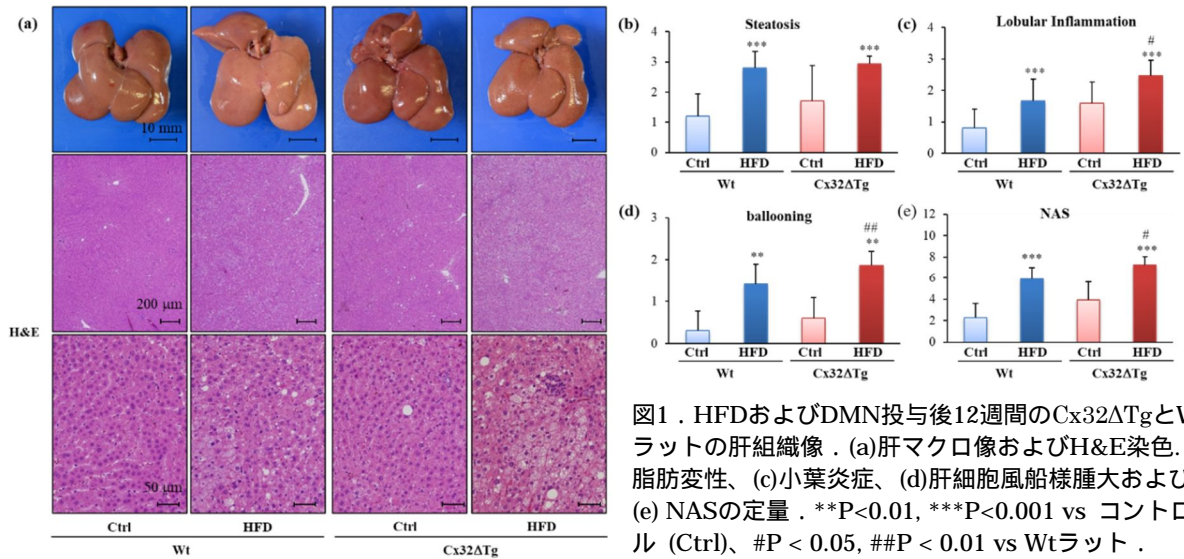


図1 . HFDおよびDMN投与後12週間のCx32ΔTgとWtラットの肝組織像 . (a)肝マクロ像およびH&E染色. (b)脂肪変性、(c)小葉炎症、(d)肝細胞風船様腫大および(e) NASの定量 . \*\*P<0.01, \*\*\*P<0.001 vs コントロール (Ctrl)、#P<0.05, ##P<0.01 vs Wtラット .

(2) HFD および DMN 投与による Cx32 Tg ラットにおける肝線維化の誘導 ( 図 2 )

AZAN 染色にて肝線維化の程度を定量した。HFD 群では、門脈間あるいは門脈 - 小葉間中心間に架橋性線維化を形成し、肝硬変様の像も観察された。また AZAN 陽性領域および α-SMA 陽性領域の面積率は、Cx32 Tg ラットで Wt ラットと比較して有意に増加し、HFD 投与によりさらに促進された。

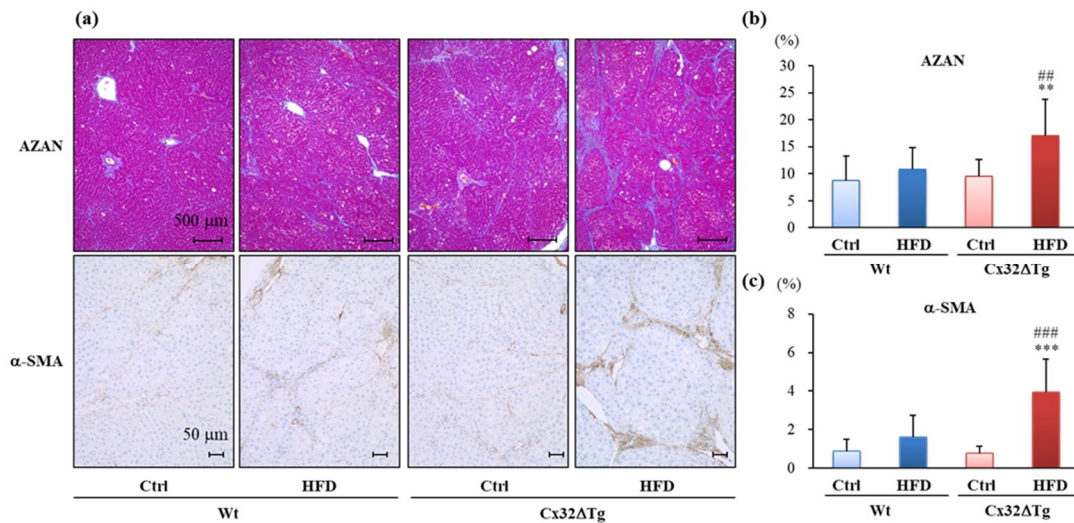


図2 . HFDおよびDMN投与後12週間のCx32ΔTgおよびWtラットの肝線維化 . (a-c)AZAN (a,b)、α-SMA免疫染色 (a,c) . \*\*P<0.01, \*\*\*P<0.001 vs コントロール (Ctrl)、##P<0.01, ###P<0.001 vs Wtラット .

(3) HFD および DMN 投与による Cx32 Tg ラットにおける肝前癌病変の誘導 ( 図 3 )

GST-P 陽性細胞巢の数は、Cx32 Tg、Wt ラットとも HFD 投与により有意に増加し、前者のほうが多かった。面積は Cx32 Tg ラットのみ HFD により増加した。

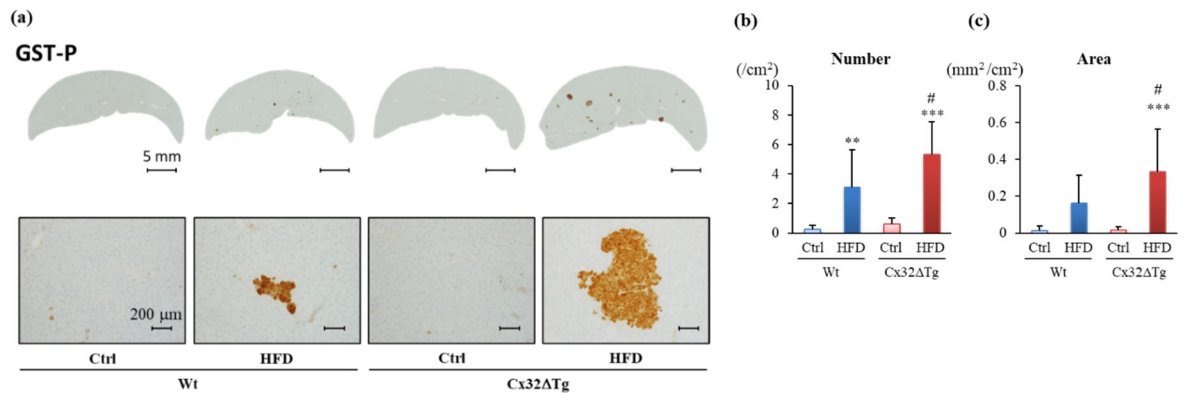


図3 . Cx32ΔTgおよびWtラットにおけるGST-P陽性細胞巢発生数と面積 . (a)GST-P免疫染色、(b,c)GST-P陽性細胞巢の数(b)と面積(c) . \*\*P<0.01, \*\*\*P<0.001 vs コントロール (Ctrl)、#P<0.05 vs Wtラット .

(4) HFD および DMN 投与によるメタボリックシンドローム因子の変化 (表 1, 2)

体重、肝および内臓脂肪重量は、いずれのジェノタイプにおいても HFD 投与群で有意に増加し、ジェノタイプによる差は見られなかった (表 1)。

表 1. Cx32 Tg ラットおよび Wt ラットにおける体重と臓器重量。

	No. of rats	Body (g)	Liver		Kidney		Fat	
			Absolute (g)	Relative (%)	Absolute (g)	Relative (%)	Absolute (g)	Relative (%)
Wt-Control	10	516.5 ± 45.4	10.33 ± 1.38	1.99 ± 0.11	2.38 ± 0.19	0.46 ± 0.03	11.07 ± 3.10	2.12 ± 0.44
Wt-HFD	15	572.6 ± 39.5**	11.55 ± 1.18*	2.02 ± 0.12**	2.47 ± 0.16	0.43 ± 0.03	15.76 ± 3.30**	2.73 ± 0.43**
Cx32ΔTg+Control	10	526.6 ± 44.9	10.51 ± 1.40	1.99 ± 0.12	2.43 ± 0.20	0.46 ± 0.04	11.00 ± 3.83	2.05 ± 0.57
Cx32ΔTg-HFD	15	581.4 ± 54.2*	12.31 ± 1.69*	2.13 ± 0.21**	2.58 ± 0.16	0.45 ± 0.03	15.91 ± 3.13**	2.71 ± 0.36**

\*P<0.05, \*\*P<0.01 vs コントロール

血液生化学検査では、Cx32 Tg ラット、Wt ラットともに HFD 投与による総蛋白、アルブミン値の低下、肝逸脱酵素 AST, ALT の上昇を認め、肝逸脱酵素は Cx32 Tg ラットにおいて有意に高値を示した。また、血糖とインスリン値は Cx32 Tg ラットでのみ HFD 投与により上昇し、それにより HOMA-IR が著高を示した (表 2)。

表 2. Cx32 Tg ラットおよび Wt ラットにおける血液生化学検査所見。

	No. of rats	TP (g/dl)	Alb (g/dl)	T-chol (mg/dl)	LDL (mg/dl)	HDL (mg/dl)	AST (U/l)	ALT (U/l)	ALP (U/l)
Wt-Control	10	6.3 ± 0.2	4.1 ± 0.2	61.8 ± 7.5	8.8 ± 1.4	32.4 ± 4.7	71.7 ± 15.1	33.3 ± 4.0	309.7 ± 65.0
Wt-HFD	15	6.0 ± 0.2**	3.9 ± 0.2**	62.2 ± 8.8	9.3 ± 2.0	35.5 ± 6.7	78.9 ± 13.7	52.0 ± 9.3***	357.0 ± 101.2
Cx32ΔTg+Control	10	6.2 ± 0.3	4.0 ± 0.2	64.5 ± 12.4	10.2 ± 2.9	32.9 ± 6.9	74.9 ± 13.8	35.5 ± 6.2	471.3 ± 403.8
Cx32ΔTg-HFD	15	5.9 ± 0.2**	3.7 ± 0.2**	66.3 ± 13.5	11.7 ± 3.6 <sup>#</sup>	36.2 ± 7.7	102.5 ± 25.5***,##	64.4 ± 15.0***,#	528.1 ± 140.4

	No. of rats	BS (mg/dl)	Insulin (μU/ml)	HOMA-IR
Wt-Control	10	136.7 ± 21.4	21.4 ± 13.3	7.5 ± 5.1
Wt-HFD	15	159.3 ± 15.6	24.5 ± 9.6	9.8 ± 4.0
Cx32ΔTg+Control	10	137.0 ± 16.5	15.6 ± 4.6	5.4 ± 2.1
Cx32ΔTg-HFD	15	162.3 ± 24.8*	44.3 ± 25.8***,##	18.7 ± 13.0***,##

\*P<0.05, \*\*P<0.01, \*\*\*P<0.001 vs コントロール (Ctrl)、#P < 0.05, ##P < 0.01 vs Wtラット。

(5) HFDおよびDMN投与による炎症性サイトカインの定量と細胞シグナルの変化 (図 4)

定量的RT-PCRにおいて、Tnf-α、Il-1βとIl-6のmRNA発現はCx32TgラットでのみHFDにより有意に上昇し、Ifn-γ、Tgf-β1、Il-18、Timp1、Timp2とCol1a1はCx32 Tg、WtラットともにHFDにより有意に上昇した。これらのサイトカインの発現レベルは、Cx32Tg-HFD群において、Wt-HFD群と比較して有意に高かった。ウエスタンブロット解析により、Cx32Tg-HFD群においてNF-κBおよびJNKシグナルのリン酸化タンパク質の発現上昇が認められた。

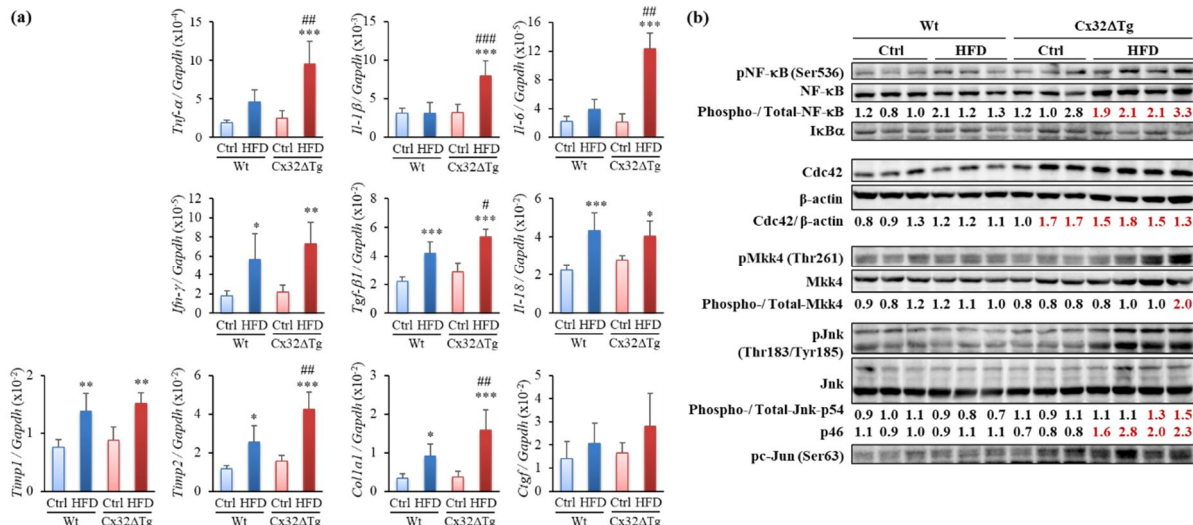


図4. Cx32ΔTgラットおよびWtラットにおける炎症性サイトカインmRNA発現とNF-κB, JNKシグナルタンパク質の発現. (a)定量的RT-PCR, (b)ウエスタンブロット. \*P<0.05, \*\*P<0.01, \*\*\*P<0.001 vs コントロール (Ctrl)、#P < 0.05, ##P < 0.01, ###P < 0.001 vs Wtラット.

(6) HFD および DMN 投与による血清中エクソソーム microRNA 発現の変化

血清エクソソームから microRNA を抽出し、マイクロアレイにより発現比較を行った。特に各種解析で有意な差が見られた Tg-HFD 群と Tg-Ctrl 群との比較では、前者で発現が2倍以上上昇した microRNA が 52 個、2倍以上発現が低下したものが 51 個認められた。

(7) NASH に対するラクトフェリンによる化学予防効果 (図 5)

肝の脂肪沈着、小葉の炎症、風船状腫大などの NASH の組織学的特徴や、架橋を伴う線維化は、ラクトフェリンの投与により、高用量、低用量ともに有意に改善した。また NASH に伴う炎症性サイトカイン mRNA (Tnf-α、Il-1β、Il18、Il6、Tgf-β1、Timp2、Colla1)の高発現や、NF-κB シグナルの活性化は、ラクトフェリン投与群において抑制された。

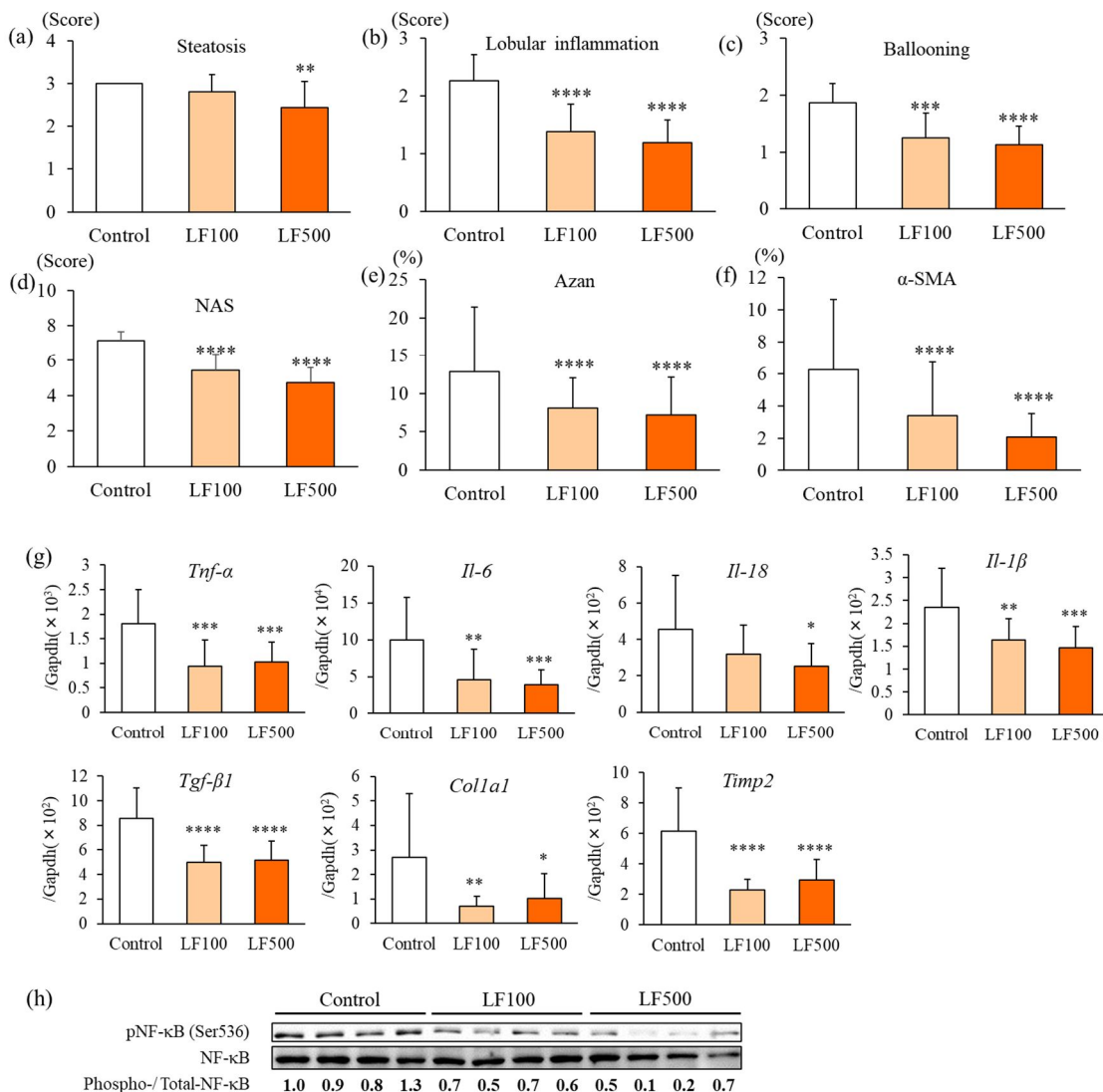


図5. Cx32ΔTg-HFD-DMNモデルにおけるラクトフェリンによるNASH化学予防効果. (a)脂肪変性、(b)小葉炎症、(c)肝細胞風船様腫大、(d) NAS、(e) AZANおよび(f)α-SMA免疫染色の定量. (g)定量的RT-PCR、(h)ウエスタンブロット. \*P<0.05, \*\*P<0.01, \*\*\*P<0.001, \*\*\*\*P<0.0001 vs コントロール.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 18件 / うち国際共著 4件 / うちオープンアクセス 16件）

1. 著者名 Naiki-Ito Aya	4. 巻 156
2. 論文標題 The roles of gap junctional intercellular communication in non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and liver fibrosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Folia Pharmacologica Japonica	6. 最初と最後の頁 152 ~ 156
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1254/fpj.20100	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kachi Kenta, Kato Hiroyuki, Naiki-Ito Aya, Komura Masayuki, Nagano-Matsuo Aya, Naitoh Itaru, Hayashi Kazuki, Kataoka Hiromi, Inaguma Shingo, Takahashi Satoru	4. 巻 22
2. 論文標題 Anti-Allergic Drug Suppressed Pancreatic Carcinogenesis via Down-Regulation of Cellular Proliferation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 7444 ~ 7444
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22147444	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Subhawa Subhawati, Naiki-Ito Aya, Kato Hiroyuki, Naiki Taku, Komura Masayuki, Nagano-Matsuo Aya, Yeewa Ratchana, Inaguma Shingo, Chewonarin Teera, Banjerdpongchai Ratana, Takahashi Satoru	4. 巻 13
2. 論文標題 Suppressive Effect and Molecular Mechanism of Houttuynia cordata Thunb. Extract against Prostate Carcinogenesis and Castration-Resistant Prostate Cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 3403 ~ 3403
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers13143403	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Aoyama Yoshinaga, Naiki-Ito Aya, Xiaochen Kuang, Komura Masayuki, Kato Hiroyuki, Nagayasu Yuko, Inaguma Shingo, Tsuda Hiroyuki, Tomita Mamoru, Matsuo Yoichi, Takiguchi Shuji, Takahashi Satoru	4. 巻 14
2. 論文標題 Lactoferrin Prevents Hepatic Injury and Fibrosis via the Inhibition of NF- $\kappa$ B Signaling in a Rat Non-Alcoholic Steatohepatitis Model	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 42 ~ 42
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu14010042	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tasaki Yoshihiko, Suzuki Miho, Katsushima Keisuke, Shinjo Keiko, Iijima Kenta, Murofushi Yoshiteru, Naiki-Ito Aya, Hayashi Kazuki, Qiu Chenjie, Takahashi Akiko, Tanaka Yoko, Kawaguchi Tokuichi, Sugawara Minoru, Kataoka Tomoya, Naito Mitsuru, Miyata Kanjiro, Kataoka Kazunori, Noda Tetsuo, Gao Wentao, Kondo Yutaka	4. 巻 81
2. 論文標題 Cancer-Specific Targeting of Taurine-Upregulated Gene 1 Enhances the Effects of Chemotherapy in Pancreatic Cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Research	6. 最初と最後の頁 1654 ~ 1666
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/0008-5472.CAN-20-3021	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kato Hiroyuki, Naiki-Ito Aya, Suzuki Shugo, Inaguma Shingo, Komura Masayuki, Nakao Kenju, Naiki Taku, Kachi Kenta, Kato Akihisa, Matsuo Yoichi, Takahashi Satoru	4. 巻 in press
2. 論文標題 DPYD, down-regulated by the potentially chemopreventive agent luteolin, interacts with STAT3 in pancreatic cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Carcinogenesis	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/carcin/bgab017	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Suzuki Shugo, Gi Min, Toyoda Takeshi, Kato Hiroyuki, Naiki-Ito Aya, Kakehashi Anna, Ogawa Kumiko, Takahashi Satoru, Wanibuchi Hideki	4. 巻 33
2. 論文標題 Role of -H2AX as a biomarker for detection of bladder carcinogens in F344 rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Toxicologic Pathology	6. 最初と最後の頁 279 ~ 285
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1293/tox.2020-0038	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Suzuki Shugo, Cohen Samuel M., Arnold Lora L., Pennington Karen L., Gi Min, Kato Hiroyuki, Naiki Taku, Naiki-Ito Aya, Wanibuchi Hideki, Takahashi Satoru	4. 巻 336
2. 論文標題 Cell proliferation of rat bladder urothelium induced by nicotine is suppressed by the NADPH oxidase inhibitor, apocynin	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Toxicology Letters	6. 最初と最後の頁 32 ~ 38
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.toxlet.2020.11.005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Saleh Dina Mourad, Alexander William T., Numano Takamasa, Ahmed Omnia Hosny Mohamed, Gunasekaran Sivagami, Alexander David B., Abdelgied Mohamed, El-Gazzar Ahmed M., Takase Hiroshi, Xu Jiegou, Naiki-Ito Aya, Takahashi Satoru, Hirose Akihiko, Ohnishi Makoto, Kanno Jun, Tsuda Hiroyuki	4. 巻 17
2. 論文標題 Comparative carcinogenicity study of a thick, straight-type and a thin, tangled-type multi-walled carbon nanotube administered by intra-tracheal instillation in the rat	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Particle and Fibre Toxicology	6. 最初と最後の頁 48
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12989-020-00382-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Naiki-Ito Aya, Kato Hiroyuki, Naiki Taku, Yeewa Ranchana, Aoyama Yoshinaga, Nagayasu Yuko, Suzuki Shugo, Inaguma Shingo, Takahashi Satoru	4. 巻 94
2. 論文標題 A novel model of non-alcoholic steatohepatitis with fibrosis and carcinogenesis in connexin 32 dominant-negative transgenic rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Archives of Toxicology	6. 最初と最後の頁 4085 ~ 4097
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00204-020-02873-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Kato Hiroyuki, Naiki Ito Aya, Yamada Takehiro, Suzuki Shugo, Yamashita Yoriko, Inaguma Shingo, Kondo Naoto, Wanifuchi Endo Yumi, Toyama Tatsuya, Takahashi Satoru	4. 巻 70
2. 論文標題 The standard form of CD44 as a marker for invasion of encapsulated papillary carcinoma of the breast	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pathology International	6. 最初と最後の頁 835 ~ 843
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/pin.13001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Mapoung Sariya, Suzuki Shugo, Fuji Satoshi, Naiki-Ito Aya, Kato Hiroyuki, Yodkeeree Supachai, Sakorn Natee, Ovattarnporn Chitchamai, Takahashi Satoru, Limtrakul (Dejkriengkraikul) Pornngarm	4. 巻 25
2. 論文標題 Dehydrozingerone, a Curcumin Analog, as a Potential Anti-Prostate Cancer Inhibitor In Vitro and In Vivo	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 2737 ~ 2737
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules25122737	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する



1. 著者名 Nozaki Satoshi, Naiki Taku, Naiki Ito Aya, Iwatsuki Shoichiro, Takeda Tomoki, Etani Toshiki, Nagai Takashi, Iida Keitaro, Kato Hiroyuki, Suzuki Takayoshi, Takahashi Satoru, Umemoto Yukihiro, Yasui Takahiro	4. 巻 8
2. 論文標題 Selective lysine specific demethylase 1 inhibitor, NCL1, could cause testicular toxicity via the regulation of apoptosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Andrology	6. 最初と最後の頁 1895 ~ 1906
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/andr.12846	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yeewa Ranchana, Naiki-Ito Aya, Naiki Taku, Kato Hiroyuki, Suzuki Shugo, Chewonarin Teera, Takahashi Satoru	4. 巻 12
2. 論文標題 Hexane Insoluble Fraction from Purple Rice Extract Retards Carcinogenesis and Castration-Resistant Cancer Growth of Prostate Through Suppression of Androgen Receptor Mediated Cell Proliferation and Metabolism	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 558 ~ 558
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu12020558	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Iida Keitaro, Naiki Taku, Naiki Ito Aya, Suzuki Shugo, Kato Hiroyuki, Nozaki Satoshi, Nagai Takashi, Etani Toshiki, Nagayasu Yuko, Ando Ryosuke, Kawai Noriyasu, Yasui Takahiro, Takahashi Satoru	4. 巻 111
2. 論文標題 Luteolin suppresses bladder cancer growth via regulation of mechanistic target of rapamycin pathway	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1165 ~ 1179
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14334	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Naiki-Ito Aya, Naiki Taku, Kato Hiroyuki, Iida Keitaro, Etani Toshiki, Nagayasu Yuko, Suzuki Shugo, Yamashita Yoriko, Inaguma Shingo, Onishi Masaya, Tanaka Yasuhito, Yasui Takahiro, Takahashi Satoru	4. 巻 in press
2. 論文標題 Recruitment of miR-8080 by luteolin inhibits androgen receptor splice variant 7 expression in castration-resistant prostate cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Carcinogenesis	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/carcin/bgz193	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Suzuki Shugo, Cohen Samuel M., Arnold Lora L., Pennington Karen L., Kato Hiroyuki, Naiki Taku, Naiki-Ito Aya, Yamashita Yoriko, Takahashi Satoru	4. 巻 429
2. 論文標題 Cotinine, a major nicotine metabolite, induces cell proliferation on urothelium in vitro and in vivo	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Toxicology	6. 最初と最後の頁 152325 ~ 152325
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tox.2019.152325	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Abdelgied Mohamed, El-Gazzar Ahmed M., Alexander William T., Numano Takamasa, Iigou Masaaki, Naiki-Ito Aya, Takase Hiroshi, Hirose Akihiko, Taquahashi Yuhji, Kanno Jun, Abdelhamid Mona, Abdou Khaled Abbas, Takahashi Satoru, Alexander David B., Tsuda Hiroyuki	4. 巻 16
2. 論文標題 Carcinogenic effect of potassium octatitanate (POT) fibers in the lung and pleura of male Fischer 344 rats after intrapulmonary administration	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Particle and Fibre Toxicology	6. 最初と最後の頁 34
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12989-019-0316-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Numano Takamasa, Higuchi Hitomi, Alexander David B., Alexander William T., Abdelgied Mohamed, El Gazzar Ahmed M., Saleh Dina, Takase Hiroshi, Hirose Akihiko, Naiki Ito Aya, Suzuki Shugo, Takahashi Satoru, Tsuda Hiroyuki	4. 巻 110
2. 論文標題 MWCNT 7 administered to the lung by intratracheal instillation induces development of pleural mesothelioma in F344 rats	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 2485 ~ 2492
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14121	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計13件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 内木綾
2. 発表標題 非アルコール性脂肪肝炎・肝線維症に対する細胞間コミュニケーションの役割と予防剤の探索
3. 学会等名 第99回日本生理学会大会シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 内木綾、加藤寛之、小村理行、高橋智
2. 発表標題 非アルコール性脂肪肝炎に対する紫米抽出物の化学予防効果
3. 学会等名 第38回日本毒性病理学会・1回アジア毒性病理学連盟学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 内木綾、加藤寛之、小村理行、稲熊真悟、高橋智
2. 発表標題 非アルコール性脂肪肝炎および肝線維化に対する紫米抽出物の抑制効果、第110回日本病理学会
3. 学会等名 第110回日本病理学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Aya Naiki-Ito, Ranchana Yeewa, Hiroyuki Kato, Teera Chewonarin, Satoru Takahashi
2. 発表標題 Chemopreventive effect of purple rice extract on rat non-alcoholic steatohepatitis and hepatocarcinogenesis
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 内木綾、加藤寛之、稲熊真悟、山下依子、高橋智
2. 発表標題 MiR-8080はandrogen receptorスプライスバリエーションの発現低下により去勢抵抗性前立腺癌を抑制する
3. 学会等名 第109回日本病理学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Aya Naiki-Ito, Hiroyuki Kato, Taku Naiki, Satoru Takahashi
2. 発表標題 Cancer chemoprevention by antioxidant luteolin
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 内木綾
2. 発表標題 酸化ストレスから見た発癌機序の分子病理学的解析と臨床応用への試み
3. 学会等名 第66回日本病理学会秋期特別総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 内木綾、加藤寛之、小村理行、高橋智
2. 発表標題 LuteolinはmTORシグナルとp21発現の制御により膀胱がんを抑制する
3. 学会等名 第37回日本毒性病理学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 内木綾、加藤寛之、鈴木周五、高橋智
2. 発表標題 LuteolinはRNAサイレンシングによるAR-V7制御により去勢抵抗性前立腺癌を抑制する
3. 学会等名 第26回日本がん予防学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 内木 綾、加藤 寛之、山下 依子、高橋 智
2. 発表標題 MiR-8080はandrogen receptorスプライスバリエーションの発現低下により去勢抵抗性前立腺癌を抑制する
3. 学会等名 第108回日本病理学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 内木 綾、内木 拓、加藤 寛之、山下 依子、高橋 智
2. 発表標題 Luteolinの去勢抵抗性前立腺癌に対する抑制効果とandrogen receptor splice variantの役割
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 内木 綾、加藤 寛之、鈴木 周五、高橋 智
2. 発表標題 去勢抵抗性前立腺癌におけるandrogen receptor splice variantの役割とmicroRNAによる制御機構
3. 学会等名 第36回日本毒性病理学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 内木 綾
2. 発表標題 非アルコール性脂肪肝炎・肝線維症に対する細胞間コミュニケーションの役割と予防剤の探索
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会（招待講演）
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	野尻 俊輔 (Nojiri Shunsuke)  (50381843)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・教授  (23903)	
研究分担者	高橋 智 (Takahashi Satoru)  (60254281)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・教授  (23903)	
研究分担者	加藤 寛之 (Kato Hiroyuki)  (80791293)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・講師  (23903)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関		
タイ	チェンマイ大学		