

令和 5 年 6 月 2 日現在

機関番号：24405

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K10431

研究課題名(和文)芳香族アミン誘発膀胱癌の遺伝子発現異常から考えるヒト膀胱癌発症機序解明と治療戦略

研究課題名(英文)Aromatic amine induced urinary bladder carcinogenesis and its abnormal gene expression

研究代表者

鰐淵 英機 (Wanibuchi, Hideki)

大阪公立大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：90220970

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)：ラットに芳香族アミン曝露実験を行った結果、o-toluidineとacetoaceto-o-toluidide、aceto-o-toluidideが膀胱に増殖性病変を誘発した。その増殖性病変で発現変化を認めた遺伝子群は、「がん」や「細胞増殖」などに関連し、TP53の不安定化に関わる報告を認めた。また、芳香族アミン誘発職業性膀胱癌の遺伝子変異を一般の膀胱癌と比較した結果、職業性特異的変異の存在かつTP53遺伝子の変異頻度が高い傾向を示した。これらの成果は芳香族アミン曝露によるヒト職業性膀胱癌の発症機序を解明するとともに、治療戦略の開発に役立つ可能性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

芳香族アミン曝露により発生した職業性膀胱癌において、一般の非喫煙者由来の膀胱癌よりもTP53遺伝子の変異割合が高い傾向を示し、芳香族アミンによる特異的な変異が存在する可能性とともに、癌抑制遺伝子TP53の変異を介した発がん機序が重要であることが示唆された。また、動物実験を介したOTD関連芳香族アミンによる膀胱癌発症機序が、職業性膀胱癌発症機序解明及び治療戦略の開発に役立つ可能性を示した。

研究成果の概要(英文)：Our studies demonstrated that acetoaceto-o-toluidide, aceto-o-toluidide, and o-toluidine can induce proliferative lesions in the bladders of male F344 rats. Analysis of genes exhibiting common aberrant expression in the bladder following the administration of these aromatic amines revealed that these genes predominantly are cancer-related genes, including genes that contribute to TP53 instability. Additionally, we detected higher mutation frequencies of the TP53 gene in occupational bladder cancers compared to sporadic bladder cancers, underlining the pivotal role of TP53 mutation in occupational bladder cancers. Notably, we observed a higher number of gene mutations per case in both types of bladder cancers, suggesting that exposure to aromatic amines may induce distinct mutation patterns. Our findings provides novel insights into the mechanisms of occupational bladder cancers, thereby will promote the development of therapeutic strategies.

研究分野：衛生学および公衆衛生学分野関連:実験系を含む

キーワード：芳香族アミン 職業性膀胱癌 遺伝子発現異常 膀胱癌治療戦略

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

膀胱癌は世界で9番目に有病率が高い癌腫と推定されており、世界で年間15万人が膀胱癌を原因として死亡していると推定されている。また膀胱癌は、非浸潤性乳頭状の組織型が多いが、浸潤性膀胱癌に進展すると予後が悪いことが知られており、有効な化学療法が少なく新規の抗がん剤開発を含めた治療戦略が待たれている。

膀胱癌の主要な発症リスクの一つとして、タバコ(喫煙)が挙げられる。タバコ煙中にはニコチンやタールの他に4-aminobiphenylやo-toluidine(OTD)などの芳香族アミン類を含めた発がん物質が含まれていることが知られている。また、芳香族アミン類による職業性膀胱癌の発症は以前より知られているが、その詳細な発症機序は明らかでない点が多い。これらの報告から、膀胱癌の原因としてタバコを含めた環境中の芳香族アミン類の曝露が想定される。

2. 研究の目的

芳香族アミン類投与ラット膀胱の遺伝子発現異常を解析し、膀胱癌発生に至る細胞増殖カスケードに係るメカニズムを解明する。さらに、芳香族アミン類を取り扱っていた従業員において発症した膀胱癌の遺伝子異常を次世代シーケンサーで解析することで、ヒト膀胱癌治療戦略に資することを目的とする。

職業性膀胱癌が発生した工場において用いられていた芳香族アミン類に関して、ラット毒性試験を実施しその影響を検証する。また、膀胱上皮に惹起される共通した遺伝子発現異常を解析し、その増殖シグナル系を明らかにすることにより、芳香族アミン誘発膀胱癌発生メカニズムを解明する。

また、ヒト職業性膀胱癌での事象を検討するため、実際に芳香族アミンを取り扱っていた従業員において発症した膀胱癌の遺伝子異常を次世代シーケンサーで解析し、その詳細なメカニズムを解明する。芳香族アミン類はヒト膀胱癌の原因物質として古くから知られているが、実際に芳香族アミン類曝露従業員に発生した膀胱癌の遺伝子解析が次世代シーケンサーを用いて詳細になされた報告はほとんどない。したがって、本研究は希少な研究であり、芳香族アミン類投与動物の膀胱における遺伝子発現異常も併せて検討する学術的に独創性と創造性の高い研究である。

3. 研究の方法

1) 芳香族アミン曝露による膀胱発がん機序の解明

芳香族アミン類投与ラット膀胱の遺伝子発現異常を解析し、膀胱癌発生に至る細胞増殖カスケードに係るメカニズムを解明するため、F344雄ラットを用いた4週間の芳香族アミン類短期曝露実験を行った。その際、芳香族アミン類の選定において、職業性膀胱癌の発生を認めた福井県の化学工場で用いられていた芳香族アミン類6種(aniline、p-toluidine、OTD、2,4-xylydine、o-anisidine、2-chloroaniline)に着目し、aniline、p-toluidineと、国際がん研究機関(IARC)で発がん性を認められているOTDについて検討した。また、OTDに類似した構造を有し、同化学工場で生産されているacetoaceto-o-toluidide(AAOT)について検討した。さらに、OTDを曝露したヒトの尿中や、OTDやAAOTを投与したラット尿中に存在するOTD代謝物である4-amino-m-cresol、2-amino-m-cresolおよびaceto-o-toluidide(AOTD)についても検討した。これらの芳香族アミンのうち、ラット膀胱に影響を認めた物質において共通した遺伝子発現変化を同定し、Ingenuity Pathway Analysis(IPA)Softwareを用いて膀胱発がん機序を検討した。

2) ヒト芳香族アミン膀胱癌の特徴

次世代シーケンサーを用いた膀胱がん遺伝子変異解析においては、福井県の化学工場OTDなどの芳香族アミン類を扱った従業員から発症した膀胱癌6症例の遺伝子変異について、大阪公立大学医学部附属病院の一般の膀胱癌症例とともに次世代シーケンサーデータを用いた主ながん関連50遺伝子における変異などの遺伝子配列変化について検討を行った。一般の膀胱癌については喫煙者7症例および非喫煙者9症例をそれぞれ分けて比較検討するとともに、東北大学東北メディカル・メガバンク機構に登録されている日本人に存在するSNPsを取り除き、いずれの症例も大半が腫瘍で構成されることからVariant Frequencyが10%以上存在する変異を検討することで、発症した腫瘍の性質がより反映された結果を目指した。

4. 研究成果

1) 芳香族アミン曝露による膀胱発がん機序の解明

芳香族アミンを投与したラット実験において、工場で曝露されていた4つの芳香族アミンのうち OTD および AAOT においてのみ、ラット膀胱粘膜上皮に細胞増殖を伴う過形成病変を認めた。また、OTD の尿中代謝物のうち、AOTD においてのみ細胞増殖を伴う過形成病変を認めた。そこで、上記の膀胱に増殖性病変を認めた芳香族アミン OTD、AAOT および AOTD において共通して発現変化を認めた遺伝子を選出し、その推定される機序を IPA を用いて検討した。その結果、共通遺伝子として発現上昇する遺伝子 47、発現低下する遺伝子 33 の合計 80 の遺伝子を選出された (表 1)。

それらの遺伝子が「Cancer」や「Cellular Growth and Proliferation」などのカテゴリーに属することが示され、膀胱発がんに関与する可能性が示された (表 2)。また、80 の遺伝子には、ヒト膀胱癌において進展や予後に関わり、細胞増殖や接着に関与する RRM2 や FN1 などの遺伝子や、TP53 の不安定化に関わる NQO1 が含まれていた。

表1. 各芳香族アミン投与により発現変動した遺伝子数

Treatment	Up-regulated genes	Down-regulated genes	Total genes
AAOT	309	239	548
OTD	413	428	841
AAOT	723	458	1181
All aromatic amines	47	33	80

表2. 芳香族アミン投与で変動した遺伝子の関与する疾患や機能

Diseases and Disorders	# Molecules
Organismal Injury and Abnormalities	43
Cancer	43
Skeletal and Muscular Disorders	18
Molecular and Cellular Functions	# Molecules
Drug Metabolism	11
Cellular Growth and Proliferation	24
Cellular Development	22
Physiological System Development and Function	# Molecules
Connective Tissue Development and Function	13
Tissue Development	18
Skeletal and Muscular System Development and Function	9

表3. 変動した遺伝子の関与する疾患や機能と所属する遺伝子

Categories	Diseases or Functions Annotation	Predicted Activation State	Activation z-score	Molecules
Cancer	Invasive tumor	Increased	2.765	AQP1, EIF5, FHIT, FN1, FSCN1, HPSE, KRT20, MMP13, NQO1, PDGFRA, POSTN, RGS4, RRM2, VCAN
	Advanced malignant tumor	Increased	2.586	AQP1, EIF5, FN1, FSCN1, HPSE, IGFBP4, KRT20, NQO1, PDGFRA, POSTN, RGS4, RRM2, VCAN
	Metastasis	Increased	2.586	AQP1, EIF5, FN1, FSCN1, HPSE, KRT20, NQO1, PDGFRA, POSTN, RGS4, RRM2, VCAN

2) ヒト芳香族アミン膀胱癌の特徴

次世代シーケンサーを用いた膀胱癌遺伝子変異解析においては、職業性膀胱癌及び一般の喫煙者由来の膀胱癌において、非喫煙者由来の膀胱癌よりも 1 症例あたりの遺伝子変位数が多く存在した (図 1)。

また、職業性膀胱癌および一般の喫煙者由来の膀胱癌において、非喫煙者由来の膀胱癌よりも C から T への変位数も多く存在した (表 4)。これらの結果から、職業性の芳香族アミン曝露及びタバコの煙に含まれる芳香族アミン (OTD、2-ナフチルアミン、4-アミノビフェニルなど) の曝露が関与している可能性が示された。

職業性膀胱癌において、一般の非喫煙者由来の膀胱癌よりも TP53 遺伝子の変異頻度が高い傾向を示した (図 1)。これらの結果は、職業性膀胱癌において芳香族アミンによる特異的な変異が存在する可能性とともに、癌抑制遺伝子 TP53 の変異を介した発がん機序が重要であることが示唆

図1. ヒト膀胱癌における総変異遺伝子数及びTP53遺伝子数

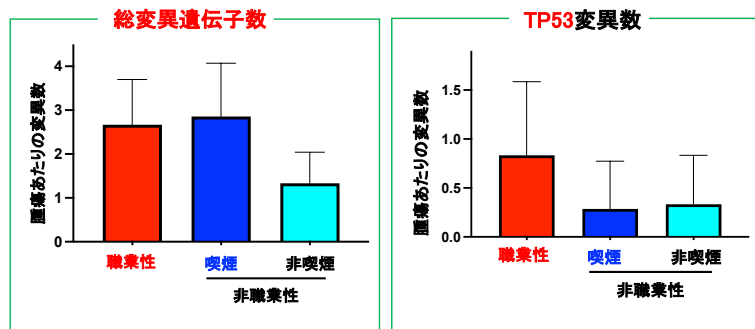


表4. 各膀胱癌での塩基置換とその頻度

塩基置換	職業性	非職業性	
		喫煙	非喫煙
A > G	0.5	0.7	0.3
A > T	0.0	0.1	0.1
C > A	0.2	0.1	0.0
C > T	1.2	1.3	0.1
C > G	0.3	0.1	0.1

された。また、ラットを用いた芳香族アミンの膀胱発がん機序として検出されたNQ01の異常発現は、職業性膀胱がんで認められたTP53変異遺伝子の増加に関与している可能性が示唆された。これらの成果は芳香族アミン曝露によるヒト職業性膀胱癌の発癌機序を解明するとともに、治療戦略の開発に役立つ可能性を示した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Mori T, Tanaka H, Suzuki S, Deguchi S, Yamakoshi Y, Yoshii M, Miki Y, Tamura T, Toyokawa T, Lee S, Muguruma K, Wanibuchi H, Ohira M.	4. 巻 112
2. 論文標題 Tertiary lymphoid structures show infiltration of effective tumor-resident T cells in gastric cancer.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Sci.	6. 最初と最後の頁 1746-1757
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/cas.14888	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 Kawata K, Baba A, Shiota M, Wanibuchi H, Baba Y.	4. 巻 170
2. 論文標題 ER membrane protein complex 1 interacts with STIM1 and regulates store-operated Ca ²⁺ entry.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Biochem	6. 最初と最後の頁 483-488
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/jb/mvab063	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 Tagami M, Kakehashi A, Sakai A, Misawa N, Katsuyama-Yoshikawa A, Wanibuchi H, Azumi A, Honda S	4. 巻 259
2. 論文標題 Expression of thrombospondin-1 in conjunctival squamous cell carcinoma is correlated to the Ki67 index and associated with progression-free survival.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol,	6. 最初と最後の頁 3127-3136
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00417-021-05236-7	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 Kakehashi A, Suzuki S, Shiota M, Raymo N, Gi M, Tachibana T, Stefanov V, Wanibuchi H.	4. 巻 13
2. 論文標題 Canopy Homolog 2 as a Novel Molecular Target in Hepatocarcinogenesis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancers (Basel).	6. 最初と最後の頁 3613
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/cancers13143613.	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 Takeyama Y, Kato M, Tamada S, Azuma Y, Shimizu Y, Iguchi T, Yamasaki T, Gi M, Wanibuchi H, Nakatani T	4. 巻 479
2. 論文標題 Myeloid-derived suppressor cells are essential partners for immune checkpoint inhibitors in the treatment of cisplatin-resistant bladder cancer.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Lett	6. 最初と最後の頁 89-99
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.canlet.2020.03.013	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 Totsuka Y, Maesako Y, Ono H, Nagai M, Kato M, Gi M, Wanibuchi H, Fukushima S, Shiizaki K, Nakagama H	4. 巻 96
2. 論文標題 Comprehensive analysis of DNA adducts (DNA adductome analysis) in the liver of rats treated with 1,4-dioxane.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci	6. 最初と最後の頁 180-187
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2183/pjab.96.015.	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 Sakai A, Tagami M, Kakehashi A, Katsuyama-Yoshikawa A, Misawa N, Wanibuchi H, Azumi A, Honda S.	4. 巻 15
2. 論文標題 Expression, intracellular localization, and mutation of EGFR in conjunctival squamous cell carcinoma and the association with prognosis and treatment.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0238120
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0238120. eCollection 2020.	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 Kakehashi A, Suzuki S, Ishii N, Okuno T, Kuwae Y, Fujioka M, Gi M, Stefanov V, Wanibuchi H.	4. 巻 21
2. 論文標題 Accumulation of 8-hydroxydeoxyguanosine, L-arginine and Glucose Metabolites by Liver Tumor Cells Are the Important Characteristic Features of Metabolic Syndrome and Non-Alcoholic Steatohepatitis-Associated Hepatocarcinogenesis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci	6. 最初と最後の頁 E7746
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21207746.	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 S, Gi M, Toyoda T, Kato H, Naiki-Ito A, Kakehashi A, Ogawa K, Takahashi S, Wanibuchi H	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 J Toxicol Pathol	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 S, Cohen SM, Arnold LL, Pennington KL, Gi M, Kato H, Naiki T, Naiki-Ito A, Wanibuchi H, Takahashi S.	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 Toxicol Lett	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 オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計28件(うち招待講演 3件/うち国際学会 7件)

1. 発表者名 鈴木周五、魏民、鰐淵英機
2. 発表標題 Luteolinによるニコチン誘発ラット膀胱増殖性病変抑制効果
3. 学会等名 第110回日本病理学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤岡正喜、梯アンナ、魏民、鰐淵英機
2. 発表標題 アグリコン型イソフラボンによるホルモン活性がDonryuラットにおける乳がんおよび子宮内膜がんの発生を促進する
3. 学会等名 日本食品化学学会第27回総会・学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 梯アンナ、藤岡正喜、魏民、鰐淵英機
2. 発表標題 Pueraria mirificaのエストロゲン作用によるDonryuラットにおける乳がんの発生
3. 学会等名 日本食品化学学会第27回総会・学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鈴木周五、魏民、藤岡正喜、梯アンナ、鰐淵英機
2. 発表標題 職業性ばく露を認めた芳香族アミン類による尿中代謝物と膀胱尿路上皮影響の関係
3. 学会等名 第48回日本毒性学会学術年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 魏民、鈴木周五、藤岡正喜、鰐淵英機
2. 発表標題 遺伝毒性肝がん物質超短期検出法の確立・第48回日本毒性学会学術年会
3. 学会等名 第48回日本毒性学会学術年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤岡正喜、魏民、鈴木周五、大石裕司、梯アンナ、鰐淵英機
2. 発表標題 有機ヒ素化合物DPAAのマウス経胎盤曝露による次世代に対する発がん影響及びその機序の検討
3. 学会等名 2021年度新学術領域研究「学術研究支援基盤形成【先端モデル動物支援プラットフォーム(AdAMS)】」若手支援技術講習会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤岡正喜、魏民、鈴木周五、大石裕司、山口貴嗣、松江泰佑、梯アンナ、鰐淵英機
2. 発表標題 ジフェニルアルシン酸のマウス経胎盤ばく露による発がん性の検討
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 魏民、鈴木周五、藤岡正喜、梯アンナ、鰐淵英機
2. 発表標題 遺伝子セットを用いた遺伝毒性肝発がん超短期検出法
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 鈴木周五、魏民、藤岡正喜、梯アンナ、鰐淵英機
2. 発表標題 職業性ばく露香族アミンによる膀胱尿路上皮への影響と尿中代謝の関係
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 梯アンナ、鈴木周五、藤岡正喜、魏民、鰐淵英機
2. 発表標題 肝発がんにおける特異的候補分子としてCNPY2の役割
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 梯アンナ、鰐淵英機
2. 発表標題 NAFLD/NASH肝発がんの促進機序への最近の洞察
3. 学会等名 第38回日本毒性病理学会総会及び学術集会・第1回アジア毒性病理学連盟学術集会（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松江泰佑、魏民、塩田正之、鈴木周五、藤岡正喜、梯アンナ、内田潤次、鰐淵英機
2. 発表標題 炭酸脱水素酵素阻害剤AcetazolamideのWnt/ カテニンシグナル経路抑制を介した膀胱癌浸潤抑制効果
3. 学会等名 第38回日本毒性病理学会総会及び学術集会・第1回アジア毒性病理学連盟学術集会（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西土井悠作、鈴木周五、魏民、梯アンナ、松江泰佑、鰐淵英機
2. 発表標題 肺組織におけるタバコの短期曝露による初期反応バイオマーカーの探索
3. 学会等名 第38回日本毒性病理学会総会及び学術集会・第1回アジア毒性病理学連盟学術集会（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤岡正喜、魏民、鈴木周五、梯アンナ、大石裕司、山口貴嗣、鰐淵英機
2. 発表標題 有機ヒ素化合物DPAAのマウス経胎盤曝露による次世代に対する発がん影響及びその機序の検討
3. 学会等名 第38回日本毒性病理学会総会及び学術集会・第1回アジア毒性病理学連盟学術集会（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 魏民、鈴木周五、藤岡正喜、梯アンナ、鰐淵英機
2. 発表標題 1,4- ジオキサンのin vivo変異原性及び発がん性の定量解析
3. 学会等名 第38回日本毒性病理学会総会及び学術集会・第1回アジア毒性病理学連盟学術集会（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山口貴嗣、魏民、藤岡正喜、鈴木周五、大石裕司、鰐淵英機
2. 発表標題 ジフェニルアルシン酸のC57BL6/Jマウスにおける慢性毒性試験及び発がん性試験
3. 学会等名 第38回日本毒性病理学会総会及び学術集会・第1回アジア毒性病理学連盟学術集会（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鈴木周五、魏民、藤岡正喜、梯アンナ、鰐淵英機
2. 発表標題 職業性膀胱がん関連芳香族アミンの膀胱尿路上皮への影響及び尿中代謝物との関係
3. 学会等名 第38回日本毒性病理学会総会及び学術集会・第1回アジア毒性病理学連盟学術集会（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 魏民、鈴木周五、行松直、梯アンナ、鰐淵英機
2. 発表標題 芳香族アミンacetoaceto-o-toluidideのラット膀胱発がん性とその機序解明
3. 学会等名 第93回日本産業衛生学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 魏民、行松直、鈴木周五、梯アンナ、鰐淵英機
2. 発表標題 ラットにおけるacetoaceto-o-toluidideの膀胱発がん促進作用
3. 学会等名 第47回日本毒性学会学術年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤岡正喜、鈴木周五、魏民、梯アンナ、大石裕司、鰐淵英機
2. 発表標題 有機ヒ素化合物ジメチルアルシン酸(DMA)はマウス経胎盤ばく露によりヒストンH3K9修飾を介した肺発がんを促進する
3. 学会等名 2020年度文部科学省新学術領域研究学術研究支援基盤形成【先端モデル動物支援プラットフォーム】若手支援技術講習会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鰐淵英機、魏民
2. 発表標題 職業曝露による発生の要因解明と予防研究への展開
3. 学会等名 がん予防学術大会2020米子（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鈴木周五、加藤寛之、内木綾、魏民、鰐淵英機、高橋智
2. 発表標題 ラット膀胱尿路上皮のニコチンによる増殖はNADPH oxidase阻害剤apocyninにより抑制される
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 魏民、鈴木周五、梯アンナ、松江泰佑、鰐淵英機
2. 発表標題 有機ヒ素化合物の経胎盤ばく露によるマウス肺発がんにおけるヒストンH3K9メチル化異常の関与
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 梯アンナ、鈴木周五、魏民、鰐淵英機
2. 発表標題 NASH肝発がんにおける特異的候補分子および新規マーカーとしてCACHD1の役割
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鰐淵英機
2. 発表標題 日本毒性病理学会のグローバル戦略
3. 学会等名 第37回日本毒性病理学会総会及び学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 魏民、鈴木周五、藤岡正喜、梯アンナ、鰐淵英機
2. 発表標題 化審法に有用な新規化学物質の肝発がん性評価スキームの創出
3. 学会等名 第37回日本毒性病理学会総会及び学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 梯アンナ、鈴木周五、藤岡正喜、魏民、鰐淵英機
2. 発表標題 マウス肝発がんにおける新規マーカーとしてcanopy homolog 2の解明
3. 学会等名 第37回日本毒性病理学会総会及び学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鈴木周五、加藤寛之、内木綾、魏民、鰐淵英機、高橋智
2. 発表標題 NADPH oxidase阻害剤apocyninによるニコチン誘発ラット膀胱増殖性病変抑制効果
3. 学会等名 第37回日本毒性病理学会総会及び学術集会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 青笹克之、鰐淵英機	4. 発行年 2021年
2. 出版社 医歯薬出版株式会社	5. 総ページ数 859
3. 書名 解明病理学 第4版 病気のメカニズムを解く	

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------