

令和 2 年 5 月 28 日現在

機関番号：34104

研究種目：基盤研究(B) (海外学術調査)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04654

研究課題名(和文)肝吸虫による胆管癌についてのメコン川流域と中国西江流域の分子疫学的比較研究

研究課題名(英文)A comparative molecular epidemiology study of carcinogenicity on the liver fluke infection in the Xijiang (China) and Mekong river (Thailand)

研究代表者

有馬 寧 (Arima, Yasushi)

鈴鹿医療科学大学・医療科学研究科・教授

研究者番号：30263015

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、胆管癌患者の手術検体において、DNA損傷塩基である8-ニトログアニン、炎症関連分子(HMGB1, S100, COX-2)、幹細胞マーカー(CD44v9, EPCAM, SOX9)発現の解析を行った。中国で肝吸虫経口感染動物モデルを作成し、感染による発癌過程との関連性炎症因子および予後因子としての役割について解析を行った。CCA細胞を用いて、CD44v9および関連分子の発現レベルを、RT-qPCRおよび免疫細胞化学染色を通じて定量した。ヌードマウス異種移植片により評価し、CD44v9サイレンシングはアポトーシスの誘導および細胞周期の阻止によるCCA細胞増殖の抑制が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、慢性感染に伴う炎症の発がんへの関与が世界的な注目を集めており、感染症は全世界の発がん要因の約25%を占めると推定される。寄生虫感染症は、世界中で数億人が罹患している重要な健康問題である。本研究の成果として、メコン川流域のOV肝吸虫と中国西江流域のCS肝吸虫における胆管癌発症の関連性炎症因子を明らかにした。炎症におけるがん幹細胞バイオマーカーの発現が重要であり、診断マーカーとしての可能性を示した。肝吸虫の胆管癌発症の機序や生活習慣におけるリスク因子を比較解析した結果は、広汎な感染・炎症関連発がんに共通する機構解明や予防対策への応用が期待できる。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study is to explore diagnostic bio-markers for liver fluke related cholangiocarcinoma in Thailand and China, and aims to apply them to fieldwork screening studies. In surgical specimens, 8-nitroguanine, inflammatory-related molecules (HMGB1, S100, COX-2, IL-6), stem cell markers (CD44v9, EPCAM, expression such as SOX9) was significantly increased. We created an animal model for liver fluke infected in China, and analyzed the role as an inflammatory factor and prognostic factor associated with the carcinogenic process caused by liver fluke infection. The expression level of CD44v9 and related molecules were quantified by RT-qPCR and immunocytochemical staining in culture CCA cell line. CD44v9 downregulation inhibited CCA tumor growth in mouse xenografts. CD44v9 silencing suppressed the CCA cell proliferation by induction of apoptosis and cell cycle arrest.

研究分野：分子病理学

キーワード：炎症関連発がん 肝内胆管がん 肝吸虫 寄生虫感染 がん幹細胞 HMGB1 SOX9 8-nitroguanine

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

近年、慢性感染に伴う炎症の発がんへの関与が世界的な注目を集めており、国際がん研究機関 (IARC) の報告では、感染症は全世界の発がん要因の約 25% を占めると推定される。寄生虫感染症は、世界中で数億人が罹患している重要な健康問題である。IARC が「Group 1 ヒトに発がん性あり」と分類している寄生虫は、胆管癌をもたらす「タイ肝吸虫 *Opisthorchis viverrini* (OV)」、肝吸虫 *Clonorchis sinensis* (CS)」および膀胱癌をもたらす「ビルハルツ住血吸虫 *Schistosoma haematobium* (SH)」の 3 種である。OV と CS はどちらも淡水魚を中間宿主とし、魚の生食によりヒトに感染して胆管内に寄生する。発がん機序は類似すると予測できるが、比較研究の報告は全くない。川魚を生で食べる習慣があるタイ東北部やラオス中南部にかけてのメコン川流域は、OV 感染率が高く、胆管癌の多発地域である。タイ市街地では衛生教育により OV 感染率が低下してきているが、依然として胆管癌は多発しており、感染回避や駆虫対策に加えて新たな対策の確立が急務である。またラオスでは現状調査や衛生教育が不十分な地域が多く、本格的な調査を行い、対策を充実させることが必要である。一方、2009 年に発がん性が Group1 に評価された CS は、日本も含めたベトナム以北の東アジア広域で感染が見られるが、感染例の 85% が中国である。中国最大の高感染域である西江流域において調査研究を行い、感染と胆管癌の相関状況やリスク因子を明らかにする必要がある。

## 2. 研究の目的

アジアには胆管癌をもたらす寄生虫として、肝吸虫 *Clonorchis sinensis* (CS) とその亜属でメコン川流域のタイ東北部に流行地があるタイ肝吸虫 *Opisthorchis viverrini* (OV) がある。我々は OV 感染による炎症を介した酸化・ニトロ化 DNA 損傷とそれに起因する胆管癌発症の機序を解明し、リスク指標として新規タンパク質マーカーの特定に成功した。本研究では、OV 感染についてメコン川流域のラオスでの疫学調査を進めるとともに、中国西江流域における CS 流行地における胆管癌発症の状況を明らかにし、DNA 損傷やタンパク質マーカーを用いて検討し、新規マーカーの臨床への応用をめざす。さらに、OV と CS について癌発症の機序や生活習慣におけるリスク因子を比較解析し、広汎な感染・炎症関連発がんに共通する機構解明や予防対策に繋げることを目的とする。

## 3. 研究の方法

タイと中国で肝吸虫関連肝内胆管癌患者の生体試料収集を行った。インフォームドコンセントを得て、タイおよび中国の肝吸虫患者から手術検体を採取した。DNA 損傷塩基である 8-ニトログアニン、炎症関連分子 (HMGB1, S100, COX-2, IL-6 など)、幹細胞マーカー (CD44v9, EPCAM, SOX9 など) を解析した。また、正常な胆管細胞 (MMNK1) および CCA 細胞 (KKU213) を用いて、CD44v9 および関連分子の発現レベルを、RT-qPCR および免疫細胞化学 (ICC) 染色を通じて定量した。中国において現地調査を行い、西江流域の淡水魚から得た CS 幼生のメタセルカリアを SD ラットに経口感染 CS 肝吸虫動物モデルを作成し、CS 感染による発癌過程との関連性炎症因子および予後因子としての役割の解析を行った。

## 4. 研究成果

### (1) タイの肝吸虫 (OV) と中国の肝吸虫 (CS) の肝内胆管癌における新規バイオマーカーの解析

タイの肝吸虫 (OV) と中国の肝吸虫 (CS) の肝内胆管癌患者手術検体から採取した病理組織において、有意に差がある新規がん幹細胞バイオマーカー CD44v9 の発現を見出した。CS 関連発がん 91 症例の中には肝癌合併慢性 B 型肝炎症例が多く、胆管癌の発症は 2 割程度であった。OV 関連肝内胆管癌患者の検体は 78 症例を収集した。これらの検体から OV と CS に関連する胆管癌の新規がん幹細胞マーカーの検索を行った。OV、特に CS 関連胆管癌細胞において、局在と強い発現がみられるがん幹細胞マーカー CD44v9 を確認した。

タイ肝吸虫感染関連胆管癌 33 例患者、散発性胆管癌 98 例患者、正常肝臓 21 例の病理組織において、がん幹細胞マーカー CD44v9 を免疫組織染色法により検出した。CD44v9 は正常胆管細胞では染色性を示さなかったが、胆管癌組織においては散発性胆管癌、タイ肝吸虫感染胆管癌ともに陽性であった。タイ肝吸虫感染胆管癌においては散発性に比べ有意に高い CD44v9 陽性率であった。より強い炎症が幹細胞を誘導する可能性が示された。さらに、タイ肝吸虫感染胆管癌は

散発性に比べ有意に高い CD44v9 の発現を確認した。炎症を促進する RAGE (receptor for advanced glycation end product) のリガンドのひとつである S100P および 炎症などで誘導され、プロスタグランジンを合成して炎症を促進する COX-2 との関連を調べた。その結果、両者とも CD44v9 の発現と有意な正の相関が認められた。すなわち、CD44v9 は胆管癌の新規のがん幹細胞マーカー候補であり、炎症が重要な因子であることが示唆された(Mediators of Inflammation. 2018)。

中国西江流域肝吸虫(CS)感染関連胆管癌 32 例患者の病理組織において、CD44v9、SOX9 および炎症誘発性サイトカイン HMGB1 を免疫組織染色法により検出した。CD44v9 は胆管癌組織において、CS 肝吸虫感染胆管癌胆は高い CD44v9 陽性率であった。SOX9、HMGB1 は CS 感染関連胆管癌細胞において強い肝吸虫染色性であった。CS 感染により強い炎症が幹細胞および炎症性サイトカインを誘導する可能性が示された。また、CS 関連胆管癌細胞ではより強い 8-ニトログアニンの陽性発現であった。今までの OV 研究結果を踏まえて、CS 関連胆管癌細胞にニトロ化 DNA 損傷、炎症バイオマーカーなどの増強を確認した。慢性的な酸化・ニトロ化ストレスが胆管細胞の DNA 損傷を起こし、幹細胞における遺伝子損傷が発がんの分子機構の一端を担うことが示唆された(第 78 回日本癌学会学術総会、2019 年 9 月)。

## (2) CS 感染ラットモデルの作成

また、CS は中国において現地調査を行い、西江流域の淡水魚から得た CS 幼生のメタセルカリアを SD ラットに経口感染させることに成功した。CS 感染肝臓において感染させた各時期に CS の寄生を確認し、HMGB1、CK19、SOX9 などの発現を解析している。SOX9、HMGB1 はラット肝臓において、CS 感染後 45 日から異常に増生した胆管上皮細胞に強い発現が確認された。肝吸虫感染による胆管細胞は、幹細胞マーカーである CD44v9、CK19、および DNA 損傷塩基である 8-oxodG と 8-ニトログアニンの局在が一致していることを示した。CS 感染ラットモデルの肝臓において感染後 45 日から、CK19 陽性発現胆管細胞は増え、また、感染後 90 日から異常に増殖した胆管上皮細胞に EPCAM、SOX9、HMGB1 の強い発現が観察された。RT-qPCR の検出では、炎症因子である COX-2、IL-6、IL-10 はコントロール組と比べ有意に高いことが確認された(第 78 回日本癌学会学術総会、2019 年 9 月)。

## (3) ヒト胆管癌由来培養細胞におけるがん幹細胞バイオマーカーの解析

正常な胆管細胞(MMNK1)および CCA 細胞(KKU213)を用いて、CD44v9 および関連分子の発現レベルを、RT-qPCR および免疫細胞化学(ICC)染色を通じて定量した。その生物学的機能を評価するために、siRNA トランスフェクションを用いた CD44v9(エキソン 13)のサイレンシングを行い、MTT アッセイによる細胞増殖、細胞遊離、トランスウェル法による細胞遊走と浸潤を評価し、フローサイトメトリーによる細胞周期解析を行った。生体内腫瘍の増殖をヌードマウス異種移植片により評価し、免疫組織細胞化学染色を用いて組織学的および分子変化を解析した。CD44v9 サイレンシングは、アポトーシスおよび細胞周期停止の誘導による CCA 細胞増殖を抑制した。CD44v9 siRNA 処理 CCA 細胞におけるその遊走および浸潤が減少した。CD44v9 ダウンレギュレーションは、マウス異種移植片における CCA 腫瘍の増殖を阻害した。IHC 分析は、コラーゲン沈着による結合組織の増加や CD44v9 サイレンシングによるヒアルロン酸合成の減少など、異種移植片組織の組織学的変化を確認した。In vitro および in vivo 実験共に CD44v9 のノックダウンは E カドヘリンを増加させ、ビメンチン(Vimentin)発現レベルを低下させ、EMT 調節を含む腫瘍抑制効果を示した(第 90 回日本衛生学会総会、2020 年 3 月)(Frontiers in Cell and Developmental Biology. 2020)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計25件（うち査読付論文 25件／うち国際共著 7件／うちオープンアクセス 15件）

1. 著者名 Zhang Jie, Qi Ya-Peng, Ma Ning, Lu Fei, Gong Weng-Feng, Chen Bin, Ma Liang, Zhong Jian-Hong, Xiang Bang-De, Li Le-Qun	4. 巻 11
2. 論文標題 Overexpression of Epcam and CD133 Correlates with Poor Prognosis in Dual-phenotype Hepatocellular Carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 3400 ~ 3406
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7150/jca.41090	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 Xu Y, Zhao W, Mo Y, Ma N, Midorikawa K, Kobayashi H, Hiraku Y, Oikawa S, Zhang Z, Huang G, Takeuchi K, Murata M.	4. 巻 Epub ahead of prin
2. 論文標題 Combination of RER and ZNF671 methylation rates in ccfDNA: a novel biomarker for screening of nasopharyngeal carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Sci.	6. 最初と最後の頁 Printing
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14431	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 He Feng, Ma Ning, Midorikawa Kaoru, Hiraku Yusuke, Oikawa Shinji, Mo Yingxi, Zhang Zhe, Takeuchi Kazuhiko, Murata Mariko	4. 巻 1155
2. 論文標題 Anti-Cancer Mechanisms of Taurine in Human Nasopharyngeal Carcinoma Cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Adv Exp Med Biol.	6. 最初と最後の頁 533 ~ 541
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-981-13-8023-5_49	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 Ma Ning, Kato Toshihiro, Isogai Tamami, Gu Yeunhwa, Yamashita Takenori	4. 巻 1155
2. 論文標題 The Potential Effects of Taurine in Mitigation of Radiation Nephropathy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Adv Exp Med Biol.	6. 最初と最後の頁 497 ~ 505
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-981-13-8023-5_46	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 Yamashita Takenori, Kato Toshihiro, Isogai Tamami, Gu Yeunhwa, Ma Ning	4. 巻 1155
2. 論文標題 Protective Effects of Taurine on the Radiation Exposure Induced Cellular Damages in the Mouse Intestine	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Adv Exp Med Biol.	6. 最初と最後の頁 443 ~ 450
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-981-13-8023-5_41	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 Ohtsuki Makoto, Nishimura Akinobu, Kato Toshihiro, Wakasugi Yusuke, Nagao-Nishiwaki Rie, Shibata Tomiko, Okada Hiromi, Ohkubo Takeshi, Ma Ning	4. 巻 1155
2. 論文標題 Relationships Between the Purposes of Taurine-Contained Nutritional Drink Intake and Lifestyle Habits: A Cross-Sectional Survey of Workers in Japan	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Adv Exp Med Biol.	6. 最初と最後の頁 313 ~ 321
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-981-13-8023-5_30	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 Suwannakul Nattawan, Ma Ning, Thanan Raynoo, Pinlaor Somchai, Ungarreevittaya Piti, Midorikawa Kaoru, Hiraku Yusuke, Oikawa Shinji, Kawanishi Shosuke, Murata Mariko	4. 巻 2018
2. 論文標題 Overexpression of CD44 Variant 9: A Novel Cancer Stem Cell Marker in Human Cholangiocarcinoma in Relation to Inflammation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Mediators of Inflammation	6. 最初と最後の頁 1 ~ 8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2018/4867234	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 He Feng, Ma Ning, Midorikawa Kaoru, Hiraku Yusuke, Oikawa Shinji, Zhang Zhe, Huang Guangwu, Takeuchi Kazuhiko, Murata Mariko	4. 巻 50
2. 論文標題 Taurine exhibits an apoptosis-inducing effect on human nasopharyngeal carcinoma cells through PTEN/Akt pathways in vitro	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Amino Acids	6. 最初と最後の頁 1749 ~ 1758
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00726-018-2651-2	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 該当する

1. 著者名 Tachibana Ryota, Umekawa Takashi, Yoshikawa Kento, Owa Takao, Magawa Shoichi, Furuhashi Fumi, Tsuji Makoto, Maki Shintaro, Shimada Kyoko, Kaneda Michiko K., Nii Masafumi, Tanaka Hiroaki, Tanaka Kayo, Kamimoto Yuki, Kondo Eiji, Kato Ineko, Ikemura Kenji, Okuda Masahiro, Ma Ning et al.	4. 巻 9
2. 論文標題 Tadalafil treatment in mice for preeclampsia with fetal growth restriction has neuro-benefic effects in offspring through modulating prenatal hypoxic conditions	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	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) 10.1038/s41598-018-36084-x	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 山下剛範、加藤俊宏、磯貝珠美、具然和、有馬寧	4. 巻 4
2. 論文標題 放射線誘発細胞損傷とタウリン	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Taurine Research	6. 最初と最後の頁 32 ~ 34
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 加藤俊宏、山下剛範、伊藤崇志、有馬寧	4. 巻 4
2. 論文標題 タウリントランスポーターノックアウトマウスにおける骨微細構造の検討	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Taurine Research	6. 最初と最後の頁 38 ~ 40
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Hou Bo, Ishinaga Hajime, Midorikawa Kaoru, Nakamura Satoshi, Hiraku Yusuke, Oikawa Shinji, Ma Ning, Takeuchi Kazuhiko, Murata Mariko	4. 巻 9
2. 論文標題 Let-7c inhibits migration and epithelial to mesenchymal transition in head and neck squamous cell carcinoma by targeting IGF1R and HMGA2	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 8927 ~ 8940
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.23826	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 Hata Yukiko, Ma Ning, Yoneda Misao, Morimoto Satoru, Okano Hideyuki, Murayama Shigeo, Kawanishi Shosuke, Kuzuhara Shigeki, Kokubo Yasumasa	4. 巻 11
2. 論文標題 Nitratative Stress and Tau Accumulation in Amyotrophic Lateral Sclerosis/Parkinsonism-Dementia Complex (ALS/PDC) in the Kii Peninsula, Japan	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Front Neurosci.	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) 10.3389/fnins.2017.00751	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 Yoshikawa Kento, Umekawa Takashi, Maki Shintaro, Kubo Michiko, Nii Masafumi, Tanaka Kayo, Tanaka Hiroaki, Osato Kazuhiro, Kamimoto Yuki, Kondo Eiji, Ikemura Kenji, Okuda Masahiro, Katayama Kan, Miyoshi Takekazu, Hosoda Hiroshi, Ma Ning, Yoshida Toshimichi, Ikeda Tomoaki	4. 巻 31
2. 論文標題 Tadalafil Improves L-NG-Nitroarginine Methyl Ester-Induced Preeclampsia With Fetal Growth Restriction-Like Symptoms in Pregnant Mice	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Am J Hypertens.	6. 最初と最後の頁 89 ~ 96
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ajh/hpx130	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 Nosaka Takuto, Naito Tatsushi, Hiramatsu Katsushi, Ohtani Masahiro, Nemoto Tomoyuki, Marusawa Hiroyuki, Ma Ning, Hiraku Yusuke, Kawanishi Shosuke, Yamashita Taro, Kaneko Shuichi, Nakamoto Yasunari	4. 巻 12
2. 論文標題 Gene expression profiling of hepatocarcinogenesis in a mouse model of chronic hepatitis B	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLoS One	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) 10.1371/journal.pone.0185442	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 Yamashita Takenori, Kato Toshihiro, Tunekawa Masahiro, Gu Yeunhwa, Wang Shumin, Ma Ning	4. 巻 975
2. 論文標題 Effect of Radiation on the Expression of Taurine Transporter in the Intestine of Mouse	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Adv Exp Med Biol	6. 最初と最後の頁 729 ~ 740
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-94-024-1079-2_57	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 Kato Toshihiro, Tsunekawa Masahiro, Wang Shumin, Yamashita Takenori, Ma Ning	4. 巻 975
2. 論文標題 Effect of Taurine on iNOS-Mediated DNA Damage in Drug-Induced Renal Injury	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Adv Exp Med Biol	6. 最初と最後の頁 717 ~ 727
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-94-024-1079-2_56	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 Tsunekawa Masahiro, Wang Shumin, Kato Toshihiro, Yamashita Takenori, Ma Ning	4. 巻 975
2. 論文標題 Taurine Administration Mitigates Cisplatin Induced Acute Nephrotoxicity by Decreasing DNA Damage and Inflammation: An Immunocytochemical Study	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Adv Exp Med Biol	6. 最初と最後の頁 703 ~ 716
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-94-024-1079-2_55	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 Kawanishi Shosuke, Ohnishi Shiho, Ma Ning, Hiraku Yusuke, Murata Mariko	4. 巻 18
2. 論文標題 Crosstalk between DNA Damage and Inflammation in the Multiple Steps of Carcinogenesis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 1808 ~ 1808
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms18081808	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 Zhao Weilin, Mo Yingxi, Wang Shumin, Midorikawa Kaoru, Ma Ning, Hiraku Yusuke, Oikawa Shinji, Huang Guangwu, Zhang Zhe, Murata Mariko, Takeuchi Kazuhiko	4. 巻 17
2. 論文標題 Quantitation of DNA methylation in Epstein-Barr virus-associated nasopharyngeal carcinoma by bisulfite amplicon sequencing	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 BMC Cancer	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) 10.1186/s12885-017-3482-3	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 Zhao Weilin, Ma Ning, Wang Shumin, Mo Yingxi, Zhang Zhe, Huang Guangwu, Midorikawa Kaoru, Hiraku Yusuke, Oikawa Shinji, Murata Mariko, Takeuchi Kazuhiko	4. 巻 36
2. 論文標題 REG suppresses cell proliferation, migration and angiogenesis through ERK/NF- B signaling pathway in nasopharyngeal carcinoma	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Exp Clin Cancer Res.	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) 10.1186/s13046-017-0554-9	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 Zhao Weilin, Ma Ning, Wang Shumin, Mo Yingxi, Zhang Zhe, Huang Guangwu, Midorikawa Kaoru, Hiraku Yusuke, Oikawa Shinji, Murata Mariko, Takeuchi Kazuhiko	4. 巻 36
2. 論文標題 Erratum to: REG suppresses cell proliferation, migration and angiogenesis through ERK/NF- B signaling pathway in nasopharyngeal carcinoma	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Experimental & Clinical Cancer Research	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) 10.1186/s13046-017-0565-6	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 Hiraku Yusuke, Nishikawa Yoshihiro, Ma Ning, Afroz Tahmina, Mizobuchi Kosuke, Ishiyama Ryo, Matsunaga Yuta, Ichinose Takamichi, Kawanishi Shosuke, Murata Mariko	4. 巻 818
2. 論文標題 Nitratative DNA damage induced by carbon-black nanoparticles in macrophages and lung epithelial cells	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Mutat Res.	6. 最初と最後の頁 7~16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mrgentox.2017.04.002	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 Kawanishi Shosuke, Ohnishi Shiho, Ma Ning, Hiraku Yusuke, Oikawa Shinji, Murata Mariko	4. 巻 38
2. 論文標題 Nitratative and oxidative DNA damage in infection-related carcinogenesis in relation to cancer stem cells	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Genes Environ.	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) 10.1186/s41021-016-0055-7	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 Afroz T, Hiraku Y, Ma N, Ahmed S, Oikawa S, Kawanishi S, Murata M.	4. 巻 60
2. 論文標題 Nitrativ DNA damage in cultured macrophages exposed to indium oxide.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Occup Health.	6. 最初と最後の頁 148 ~ 155
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1539/joh.17-0146-0A	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40件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 Sharif Ahmed, 小林果, Tahmina Afroz, 有馬寧, 及川伸二, 川西正祐, 村田真理子, 平工雄介.
2. 発表標題 インジウム化合物に曝露した肺上皮細胞における炎症反応を介したニトロ化DNA損傷.
3. 学会等名 第90回日本衛生学会総会、岩手県民情報交流センター アイーナ (岩手県盛岡市)、2020年3月26-28日
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Feng He, Ning Ma, Kaoru Midorikawa, Hatasu Kobayashi, Shinji Oikawa, Zhe Zhang, Guangwu Huang, Kazuhiko Takeuchi, Mariko Murata.
2. 発表標題 Relationship between stem cell marker CD44v9 and inflammation-related DNA damage in nasopharyngeal carcinoma.
3. 学会等名 第90回日本衛生学会総会、岩手県民情報交流センター アイーナ (岩手県盛岡市)、2020年3月26-28日
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yifei Xu, Ning Ma, Kaoru Midorikawa, Yusuke Hiraku, Hatasu Kobayashi, Shinji Oikawa, Yingxi Mo, Zhe Zhang, Guangwu Huang, Kazuhiko Takeuchi, Mariko Murata.
2. 発表標題 DNA methylation biomarkers for nasopharyngeal carcinoma.
3. 学会等名 第90回日本衛生学会総会、岩手県民情報交流センター アイーナ (岩手県盛岡市)、2020年3月26-28日
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 王 桂鳳、有馬寧、何 峰、川西 正祐、小林果、及川伸二、村田 真理子.
2. 発表標題 潰瘍性大腸炎-大腸がんモデルマウスに対するタウリンの抗がん作用.
3. 学会等名 第90回日本衛生学会総会、岩手県民情報交流センター アイーナ (岩手県盛岡市)、2020年3月26-28日
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Nattawan Suwannakul, Kaoru Midorikawa, Shinji Oikawa, Hatasu Kobayashi, Ning Ma, Shosuke Kawanishi, Mariko Murata.
2. 発表標題 Roles of CD44 variant 9 in human cholangiocarcinoma cell progression.
3. 学会等名 第90回日本衛生学会総会、岩手県民情報交流センター アイーナ (岩手県盛岡市)、2020年3月26-28日
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yapeng Qi, Junwen Hu, Jiaho Liang, Bangde Xiang, Ning Ma
2. 発表標題 Effect of Clonorchis sinensis on occurrednce of cholangiocarcinoma induced by DEN in SD rats
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会、京都、2019年9月26日 ~ 28日
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大西志保、馬寧、村田真理子、川西正祐
2. 発表標題 放射線によるエストロゲン依存性乳癌誘発ラットにおける炎症関連発がん機構
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会、京都、2019年9月26日 ~ 28日
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nattawan Suwannkul, Kaoru Midorikawa, Shinji Oikawa, Hatasu Kobayashi, Ning Ma, Shosuke Kawanishi, Mariko Murata
2. 発表標題 Effects of CD44v9 knockdown on tumor progression of human cholangiocarcinoma cells
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会、京都、2019年9月26日～28日
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 徐軼菲、馬寧、翠川薫、平工雄介、小林果、及川伸二、莫穎禧、張哲、黄光武、竹内万彦、村田真理子
2. 発表標題 上咽頭癌のエピゲノムバイオマーカーの探索
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会、京都、2019年9月26日～28日
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 何峰、馬寧、翠川薫、及川伸二、小林果、張哲、黄光武、竹内万彦、村田真理子
2. 発表標題 上咽頭癌におけるGDF10による上皮間葉転換の抑制
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会、京都、2019年9月26日～28日
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sharif Ahmed, Tahmina Afroz, 馬寧、川西正祐、村田真理子、平工雄介
2. 発表標題 肺上皮細胞における粒子状および水溶性インジウム化合物によるニトロ化DNA損傷
3. 学会等名 第89回日本衛生学会学術総会、名古屋、2019年2月1日～3日
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Feng He, Ning Ma, Kaoru Midorikawa, Yusuke Hiraku, Shinji Oikawa, Kazuhiko Takeuchi, Mariko Murata
2. 発表標題 Taurine induces Apoptosis in Human Nasopharyngeal Carcinoma Cells through PTEN-mediated inhibition of Akt pathway in Vitro.
3. 学会等名 The 21st International Taurine Meeting、中国瀋陽・大連、2018年5月20日~26日(国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Feng He, Ning Ma, Kaoru Midorikawa, Yusuke Hiraku, Shinji Oikawa, Zhe Zhang, Guangwu Huang, Kazuhiko Takeuchi, Mariko Murata
2. 発表標題 GDF10 is a candidate tumor suppressor gene inactivated by promoter hypermethylation in human nasopharyngeal carcinoma
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会、大阪、2018年9月27日～29日
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nattawan Suwannakul, Ning Ma, Raynoo Thanan, Somchai Pinlaor, Kaoru Midorikawa, Yusuke Hiraku, Shinji Oikawa, Shosuke Kawanishi, Mariko Murata
2. 発表標題 A novel cancer stem cell biomarker CD44v9 in liver fluke-related cholangiocarcinoma
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会、大阪、2018年9月27日～29日
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yifei Xu, Ning Ma, Kaoru Midorikawa, Yusuke Hiraku, Shinji Oikawa, Zhe Zhang, Guangwu Huang, Kazuhiko Takeuchi, Mariko Murata
2. 発表標題 DNA methylation in circulating cell-free DNA of nasopharyngeal carcinoma
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会、大阪、2018年9月27日～29日
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大西志保、馬寧、村田真理子、平工雄介、川西正祐
2. 発表標題 膀胱がんにおける炎症関連DNA損傷とがん幹細胞
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会、大阪、2018年9月27日～29日
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yifei Xu, Ning Ma, Kaoru Midorikawa, Yusuke Hiraku, Shinji Oikawa, Mariko Murata
2. 発表標題 RERG hypermethylation in circulating cell-free DNA of nasopharyngeal carcinoma: a potential hematological marker for screening
3. 学会等名 第89回日本衛生学会学術総会、名古屋、2019年2月1日～3日
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nattawan Suwannakul, Ning Ma, Kaoru Midorikawa, Shinji Oikawa, Shosuke Kawanishi, Mariko Murata
2. 発表標題 Predominant expression levels of CD44 variants in cholangiocarcinoma cell line
3. 学会等名 第89回日本衛生学会学術総会、名古屋、2019年2月1日～3日
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Feng He, Ning Ma, Kaoru Midorikawa, Yusuke Hiraku, Shinji Oikawa, Kazuhiko Takeuchi, Mariko Murata
2. 発表標題 Taurine exhibits an anti-proliferation effect on human nasopharyngeal carcinoma cells in vivo
3. 学会等名 第89回日本衛生学会学術総会、名古屋、2019年2月1日～3日
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大西志保, 馬寧, 村田真理子, 川西正祐
2. 発表標題 放射線によるエストロゲン依存性乳癌誘発ラットにおける炎症関連DNA損傷とHMGB1の役割
3. 学会等名 日本薬学会第139年会, 千葉, 2019年3.月20日 ~ 23日
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 加藤俊宏, 山下剛範, 伊藤崇志, 有馬寧
2. 発表標題 タウリントランスporterノックアウトマウスにおける血清骨代謝マーカーの検討
3. 学会等名 第5回国際タウリン研究会日本部会, 福井県あわら市, 2019年3月4日 ~ 5日
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ning Ma, Feng He, Kaoru Midorikawa, Shiho Ohnishi, Shosuke Kawanishi, Mariko Murata
2. 発表標題 Taurine inhibits proliferation and colony formation in nasopharyngeal carcinoma cells
3. 学会等名 第5回国際タウリン研究会日本部会, 福井県あわら市, 2019年3月4日 ~ 5日
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山下剛範, 加藤俊宏, 具然和, 有馬寧
2. 発表標題 タウリンの放射線誘発性細胞損傷緩和効果
3. 学会等名 第5回国際タウリン研究会日本部会, 福井県あわら市, 2019年3月4日 ~ 5日
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ning Ma, Takenori Yamashita, Toshihiro Kato, Tamami Isogai, Yeunhwa Gu
2. 発表標題 Effects of taurine on the expression of taurine and taurine transporter in the kidney of mouse with radiation exposure
3. 学会等名 The 21st International Taurine Meeting, 瀋陽・大連、2018年5月20日～26日（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Makoto Ohtsuki, Akinobu Nishimura, Toshihiro Kato, Yuske Wakasugi, Rie Nagao-Nishiwaki, Takeshi Ohkubo, Ning Ma
2. 発表標題 Purpose of consuming an energy drink containing taurine for Japanese employees
3. 学会等名 The 21st International Taurine Meeting, 瀋陽・大連、2018年5月20日～26日（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 16.Toshihiro Kato, Takenori Yamashita, Takashi Ito, Akinobu Nishimura, Aki Hukuda, Ko Kato, Ning Ma
2. 発表標題 Characterization of bone morphology in taurine transporter knockout mice
3. 学会等名 The 21st International Taurine Meeting, 瀋陽・大連、2018年5月20日～26日（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 17.Takenori Yamashita, Toshihiro Kato, Tamami Isogai, Yeunhwa Gu, Ning Ma
2. 発表標題 Effects of the different radiation dose levels on the expression of taurine transporter in the small intestine of mouse
3. 学会等名 The 21st International Taurine Meeting, 瀋陽・大連、2018年5月20日～26日（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 アームド シャリフ、アフロズ タハミナ、馬 寧、川西正祐、村田真理子、平工雄介
2. 発表標題 インジウム化合物に曝露した肺上皮細胞におけるニトロ化DNA損傷
3. 学会等名 第88回日本衛生学会学術総会 東京工科大学 2018年3月22～24日
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大西志保、馬 寧、村田真理子、平工雄介、及川伸二、川西正祐
2. 発表標題 膀胱がん患者組織における炎症関連因子とDNA損傷
3. 学会等名 第88回日本衛生学会学術総会 東京工科大学 2018年3月22～24日
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 徐鞅菲、馬 寧、翠川薫、平工雄介、及川伸二、村田真理子
2. 発表標題 Epstein-Barrウイルス関連上咽頭癌における新規エピゲノムマーカー
3. 学会等名 第88回日本衛生学会学術総会 東京工科大学 2018年3月22～24日
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 スワナクル ナタワン、馬 寧、翠川薫、平工雄介、及川伸二、川西正祐、村田真理子
2. 発表標題 胆管癌における新規がん幹細胞マーカーCD44v9の発現
3. 学会等名 第88回日本衛生学会学術総会 東京工科大学 2018年3月22～24日
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 何 峰、馬 寧、翠川薫、平工雄介、及川伸二、村田真理子
2. 発表標題 タウリンは上咽頭癌細胞の増殖とコロニー形成を抑制する
3. 学会等名 第88回日本衛生学会学術総会 東京工科大学 2018年3月22～24日
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 加藤俊宏、山下剛範、伊藤崇志、馬 寧
2. 発表標題 タウリントランスporterノックアウトマウスにおける破骨細胞活性の観察
3. 学会等名 第4回国際タウリン研究会 2018年3月3～4日 熊本 くまもと県民交流館パレア
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山下剛範、加藤俊宏、具然和、磯貝珠美、馬 寧
2. 発表標題 放射線暴露線量の違いはタウリン局在にどのような変化をもたらすのか
3. 学会等名 第4回国際タウリン研究会 2018年3月3～4日 熊本 くまもと県民交流館パレア
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大西志保、馬寧、村田真理子、平工雄介、及川伸二、川西正祐
2. 発表標題 膀胱がん患者組織における炎症関連DNA損傷とCOX2
3. 学会等名 日本薬学会第138年会（金沢） 2018年3月25-28日
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 川崎安都紗、木村公一、舟橋耕平、小野鮎子、玉川夏希、伊藤崇志、馬 寧、村上茂
2. 発表標題 ストレプトゾトシン誘発糖尿病マウスにおけるタウリンの糖代謝に対する作用
3. 学会等名 第4回国際タウリン研究会 2018年3月3～4日 熊本 くまもと県民交流館パレア
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 趙蔚林、馬 寧、翠川薫、莫穎禧、張哲、黄光武、竹内万彦、平工雄介、及川伸二、村田真理子
2. 発表標題 上咽頭癌においてREGR1はERK/NF-kB/MMPs経路を阻害して細胞増殖と血管新生を抑制する
3. 学会等名 第76回日本癌学会 横浜 パシフィコ横浜 2017年9月28～30日
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 何 峰、翠川薫、平工雄介、及川伸二、馬 寧、竹内万彦、平工雄介、及川伸二、村田真理子
2. 発表標題 上咽頭癌細胞におけるタウリンの腫瘍増殖抑制効果
3. 学会等名 第76回日本癌学会 横浜 パシフィコ横浜 2017年9月28～30日
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 大西志保、馬 寧、村田真理子、平工雄介、及川伸二、川西正祐
2. 発表標題 ビルハルツ住血吸虫がもたらす膀胱がんにおける炎症関連DNA損傷とCOX-2の役割
3. 学会等名 第76回日本癌学会 横浜 パシフィコ横浜 2017年9月28～30日
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 大西志保、馬寧、村田真理子、平工雄介、川西正祐
2. 発表標題 がん発生・悪性化における炎症関連DNA損傷と抗炎症薬の作用機序
3. 学会等名 第17回分子予防環境医学研究会 三重大学医学部附属病院ホール2018年2月2～3日
4. 発表年 2017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	村田 真理子 (Murata Mariko)  (10171141)	三重大学・医学系研究科・教授  (14101)	
研究分担者	川西 正祐 (Kawanishi Shosuke)  (10025637)	鈴鹿医療科学大学・薬学部・教授  (34104)	
研究分担者	大西 志保 (Ohnishi Shiho)  (80511914)	鈴鹿医療科学大学・薬学部・助教  (34104)	
研究分担者	栃谷 史郎 (Tochitani Shiro)  (90418591)	鈴鹿医療科学大学・保健衛生学部・准教授  (34104)	