

令和 2 年 6 月 4 日現在

機関番号：34104

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09168

研究課題名(和文)炎症関連DNA損傷とがん幹細胞を指標としたアスピリンの作用機序解明とがん予防

研究課題名(英文) Cancer-prevention by aspirin and the mechanism, from the viewpoint of inflammation-related DNA damage and cancer stem cell

研究代表者

大西 志保(Ohnishi, Shiho)

鈴鹿医療科学大学・薬学部・助教

研究者番号：80511914

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：炎症は極めて重要ながんリスクであり、発がんや悪性化に関与する。非ステロイド性消炎鎮痛薬(NSAIDs)のアスピリンは、疫学研究では種々のがんを抑制する可能性が示され、がん予防効果が期待されており、動物実験による証明と分子機序解明が重要な課題である。

ヒトがん患者組織標本を用いた解析から、感染による慢性炎症を介したがん患者でCOXが重要であること、感染によらないがん患者でも炎症が重要であることを明らかにした。炎症関連DNA損傷とがん幹細胞の関連を示した。大腸がんマウスを用いた実験でアスピリンによるがん抑制効果を確認することに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アスピリンは、疫学調査研究で大腸がんや乳がんなど種々のがんを抑制することが示され、がん予防効果が期待されている。しかし、アスピリンによる有効性が、統計学的に証明できないケースも多く報告されており、動物実験での有効性の証明が重要な課題であった。本研究で、マウスにおいてアスピリン投与による大腸がん抑制効果を確認できたこと、その分子機序の一端が明らかとなったことは、アスピリンによるがん化学予防薬としての可能性を検証するうえで有用な知見となることが期待される。

研究成果の概要(英文)： Inflammation is an important risk of cancer. It has been recognized to be causative and promotive of cancer. Epidemiological studies showed non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) such as aspirin decreases cancer incidence. Aspirin is expected to have chemopreventive effects on cancer. However, animal studies to confirm the efficacy of aspirin are still not enough. We have reported that 8-nitroguanine, a nitrative DNA damage, is hopeful marker for risk assessment of inflammation-related carcinogenesis. In this study, we revealed that cyclooxygenase (COX), 8-nitroguanine, and cancer-stem cells had important roles on inflammation-related carcinogenesis, by histochemical analyses using clinical cancer specimens infected both with *Schistosoma haematobium* (SH) and without SH. Furthermore, we succeeded to confirm the suppressive effect of aspirin on colorectal tumorigenesis in mice model.

研究分野：医歯薬学

キーワード：がん化学予防 炎症 アスピリン DNA損傷 8-ニトログアニン がん幹細胞

## 1. 研究開始当初の背景

がんによる死亡数は依然増加している。現在がん予防は、禁煙のような発がん要因の排除による一次予防、早期発見・早期治療による二次予防が行われている。遺伝子診断によるがん発症ハイリスク者の特定は比較的容易になってきたが、ハイリスク診断後のケアやがん治療後の再発予防のために新たな対策が切望されており、がん化学予防の実用化が重要である。

炎症は極めて重要な発がん要因であり、ヒトパピローマウイルス (HPV) による子宮頸がん、C型肝炎ウイルス (HCV) による肝がん、*Helicobacter pylori* (ピロリ菌) による胃がんなどでは、慢性感染による炎症が大きく関与する。さらに潰瘍性大腸炎などの炎症性疾患も炎症が発がんを促進する。総じて炎症が発がんに寄与する割合は、約 25% 以上と推算されており、炎症関連発がんリスクの予防法確立が急務である。

炎症部位では、炎症により傷ついた組織を修復するために細胞増殖が亢進しており、幹細胞の出現が見られ、腫瘍形成のリスクが高い。腫瘍形成が起こると炎症をともなうことから、さらに炎症細胞から活性酸素や活性窒素が生成して DNA を損傷し、遺伝子変異が蓄積する。すなわち炎症があると、正常幹細胞/前駆細胞の増殖が活性化されるとともに、炎症由来の活性種が DNA 損傷を起こすため、変異を持つ幹細胞が生成し、がん幹細胞となる可能性が高い。このように、がんの周辺では、異常活性化した炎症細胞などによる炎症性微小環境が形成され、悪性化を促進する可能性がある。

非ステロイド性消炎鎮痛薬 (NSAIDs) のアスピリンは、シクロオキシゲナーゼ (COX) を阻害し、プロスタグランジン (PG) を抑制し、抗炎症に働く。アスピリンは、多数のコホート研究から大腸がんや乳がんなど種々の固形癌で発症率低下、転移抑制、生存率上昇が報告され、無作為臨床試験でもがん予防薬としての有効性が示されている (Rothwell PM *et al. Lancet* 2012, Drew DA *et al. Nat Rev Cancer* 2016)。しかし COX 抑制からがん抑制に至る分子機序は不明である。

## 2. 研究の目的

本研究では、がん悪性化に大きく関与するがん幹細胞の、炎症とがんの相互作用における役割に注目する。炎症関連 DNA 損傷を指標にがん抑制の分子機序を解明し、アスピリンを化学予防薬として実用化する際の基盤となる知見を得ることを目的としている。

## 3. 研究の方法

### (1) 炎症関連がん患者・ハイリスク患者

ビルハルツ住血吸虫 *Schistosoma haematobium* (SH) 感染患者の膀胱組織標本については、以前の研究ですでに個人情報削除済の既存パラフィンブロック標本を、鈴鹿医療科学大学の倫理委員会の承認を得て用いた。そのほか膀胱がん患者組織の標本は、市販のヒト組織アレイを購入して用いた。

### (2) マウス大腸がん抑制実験

免疫正常マウスを、コントロール群、アスピリン投与群、発がん+水投与群、発がん+アスピリン投与群、の4群に分けた。発がん群のマウスには、発がん化学物質のアゾキシメタンを腹腔内投与した後、炎症誘発剤のデキストラン硫酸ナトリウムを含む水を自由飲水により1週間投与して大腸炎を誘発させ、大腸がんを発症させた。アスピリン投与群のマウスには、経口ゾンデを用いてアスピリン水溶液を12週間投与した。水投与群のマウスには、同様の方法でアスピリン水溶液の代わりに蒸留水を投与した。コントロール群のマウスには、何も処理をしないで飼育した。麻酔薬注射により安楽死させてから、解剖して血液と大腸を採取した。大腸は、肛門部から盲腸までの長さを測定し、腸管を切り開いて観察し、腫瘍を計数した。さらに大腸はホルマリン固定、パラフィン包埋し、薄切して組織標本作製した。動物実験は、あらかじめ鈴鹿医療科学大学動物実験倫理委員会の承認を得て、本学動物実験指針を遵守し、動物愛護に十分配慮して行った。

### (3) 組織化学的解析

組織標本はヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色を行い、顕微鏡で観察し、炎症像および病理所見を解析した。また免疫染色を行い、アスピリンの抗炎症機序に関わる COX、変異誘発性の炎症関連 DNA 損傷である 8-ニトロログアニン、酸化 DNA 損傷の 8-oxodG、幹細胞マーカーなどの発現および局在を解析した。

## 4. 研究成果

### (1) 寄生虫感染による慢性炎症を介した膀胱がんにおける COX の役割

SH 感染は膀胱がんをもたらす。その発がん機序には、発がん化学物質や外来遺伝子ではなく、感染による慢性炎症が重要な役割を果たすことが知られていることから、炎症関連がんと

して SH 感染による膀胱がんに着目した。SH 感染患者・膀胱がん患者組織の既存パラフィンブロックを用いて、免疫組織化学的手法により解析した。

SH 感染患者の膀胱がん組織では、正常組織に比べて幹細胞マーカー、nuclear factor-kappa B (NF B)、誘導型 NO 合成酵素 (iNOS)、8-ニトログアニン、8-oxodG の強い染色性が観察された。SH 感染により炎症が起こり、NF B 活性化が起こり、NO などの活性種が生成し、DNA 損傷が起こり、変異を持つ幹細胞が生じて、膀胱がんに寄与したと考えられる。がん組織ではアスピリンの抗炎症機序に関わる COX の核局在化と幹細胞マーカーの高発現がみられたことから、COX の転写因子としての活性化が、がん幹細胞生成に関与する可能性が示唆された。

#### (2) 寄生虫によらない膀胱がんにおける炎症の役割

感染がなくてもがんの部位では一般に炎症をとまなうことから、炎症はがん悪性化にも寄与すると考えられる。がん悪性化における炎症関連因子の役割を明らかにするため、寄生虫によらない膀胱がん患者を解析した。市販組織アレイを用いて免疫組織化学的に解析した結果、膀胱がん組織では正常組織に比べて、がん幹細胞マーカーや8-ニトログアニンが強く観察される傾向にあった。炎症関連因子 high mobility group box-1 protein (HMGB1) は、膀胱正常上皮組織では細胞核内で強い染色性が観察されたが、膀胱がんの病期が高いグループで有意に細胞核から細胞質へ局在が移行することが観察された。HMGB1 は細胞死にともなって放出されると炎症性応答を引き起こすことから、がんによる炎症が DNA 損傷を起こし、さらに悪性化につながる可能性が示唆された。

#### (3) 大腸がんモデルマウスにおけるアスピリンのがん予防効果

大腸がんモデルマウスにおいて、がん発症前から抗炎症薬のアスピリンを継続して飲ませた群では、アスピリンの代わりに水を飲ませた群と比較して、大腸に生じた腫瘍数が統計学的有意差をもって減少した。アスピリン投与群のマウスは、コントロール群と比べて体重増加に差異なく、健康状態に異常は観察されなかった。HE 染色して解析した結果、発がん+アスピリン投与群では、発がん+水投与群に比べて、癌化の減少傾向が確認できた。また、免疫組織化学的に解析した結果、がん部位では8-ニトログアニンが観察され、炎症による DNA 損傷の関与が示唆された(図1)。COX と iNOS が、アスピリン投与により腫瘍部位で減少することが確認された。そのほかアスピリン投与による各種マーカーの変動が確認され、興味深い知見を得ている。(論文作成中)

さらに、マウスに発がんを誘導する条件を変えて検討した結果、発がん+アスピリン投与群で、発がん+水投与群に比べ、大腸に生じた腫瘍数の減少効果がほとんど見られない条件もあった。すなわち、アスピリンががん予防に効果を発揮する場合とあまり効果を示さない場合があり、どのような発がんに効くのか詳細な検討を進めているところである。

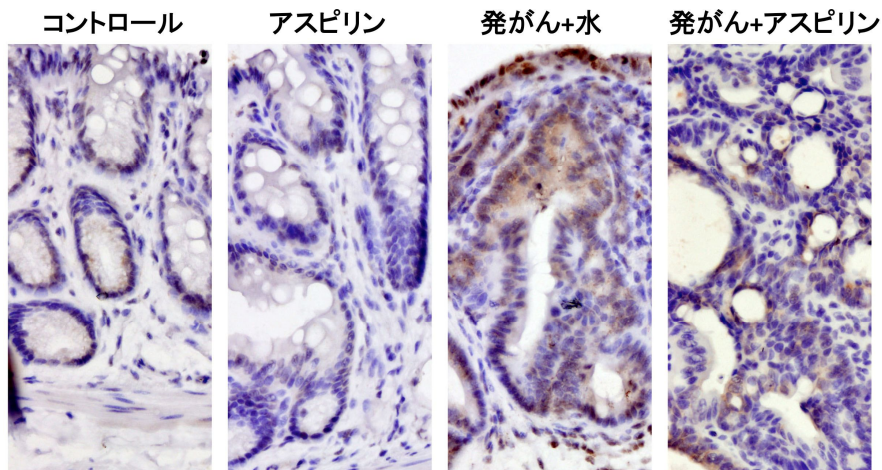


図1. マウス大腸組織における8-ニトログアニン染色像

8-ニトログアニンはDABによる茶色染色、核はヘマトキシリンによる青色染色。アスピリン投与ではコントロールと比べて差異なく、大腸組織は正常で、8-ニトログアニン染色性は弱かった。発がん+水投与では大腸がんが発生し、腫瘍部分では8-ニトログアニンが観察された。発がん+アスピリン投与では悪性度が低い傾向にあり、8-ニトログアニン染色性も減弱した。

#### (4) まとめ

以上のように、感染による慢性炎症を介したがん患者において COX が重要な役割をもつこと、感染によらないがん患者においても炎症が重要な役割をもつことが明らかになり、炎症とがん悪性度とアスピリンの抗炎症機序に関わる COX の関連が示唆された。さらにマウス実験でアスピリン投与によるがん抑制効果が確認され、その分子機序の一端が明らかとなったことは、アスピリンによるがん化学予防薬としての可能性を検証するうえで有用な知見となることが期待される。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 19件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Mori Yurie, Kato Shinya, Fujisawa Yutaka, Ohnishi Shiho, Hiraku Yusuke, Kawanishi Shosuke, Murata Mariko, Oikawa Shinji	4. 巻 53
2. 論文標題 Mechanisms of DNA damage induced by morin, an inhibitor of amyloid -peptide aggregation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Free Radical Research	6. 最初と最後の頁 115-123
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/10715762.2018.1562179	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 オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	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 Tachibana R., Umekawa T., Yoshikawa K., Owa T., Magawa S., Furuhashi F., Tsuji M., Maki S., Shimada K., Kaneda M. K., Nii M., Tanaka H., Tanaka K., Kamimoto Y., Kondo E., Kato I., Ikemura K., Okuda M., Ma Ning, 他5名	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 234
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 オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

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-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 Ohnishi Shiho, Hiraku Yusuke, Hasegawa Keishi, Hirakawa Kazutaka, Oikawa Shinji, Murata Mariko, Kawanishi Shosuke	4. 巻 827
2. 論文標題 Mechanism of oxidative DNA damage induced by metabolites of carcinogenic naphthalene	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Mutat Res.	6. 最初と最後の頁 42 ~ 49
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mrgentox.2018.01.005	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 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 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 Nitrate 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 Afroz T, Hiraku Y, Ma N, Ahmed S, Oikawa S, Kawanishi S, Murata M	4. 巻 60
2. 論文標題 Nitrate 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 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 American Journal of Hypertension	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, 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 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 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 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 RERG 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/s13046-017-0554-9	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 -

〔学会発表〕 計49件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 8件)

1. 発表者名 森 有利絵, 加藤 信哉, 藤澤 豊, 大西 志保, 小林 果, 川西 正祐, 村田 真理子, 及川 伸二
2. 発表標題 Cu(II)存在下におけるMorinによる酸化的DNA損傷機構
3. 学会等名 第72回日本酸化ストレス学会学術集会
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 森有利絵、加藤信哉、藤澤豊、大西志保、小林果、川西正祐、村田真理子、及川伸二
2. 発表標題 アミロイド 凝集阻害剤Morinにより誘導されるDNA損傷機構の解明
3. 学会等名 日本衛生学会 若手研究者 夏の集い2019
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
4. 発表年 2019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 Potential epigenetic biomarkers for nasopharyngeal carcinoma
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 Feng He, Ning Ma, Kaoru Midorikawa, Hatasu Kobayashi, Shinji Oikawa, Zhe Zhang, Guangwu Huang, Kazuhiko Takeuchi, Mariko Murata
2. 発表標題 GDF10 inhibits the epithelial-mesenchymal transition in nasopharyngeal carcinoma
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 Yapeng Qi, Junwe nHu, Jiahao Liang, Xiaoyin Hu, Bangde Xiang, Ning Ma.
2. 発表標題 Effect of clonorchis sinensis on occurence 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
4. 発表年 2019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 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
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yurie Mori, Shinya Kato, Yutaka Fujisawa, Shiho Ohnishi, Hatasu Kobayashi, Shosuke Kawanishi, Mariko Murata, Shinji Oikawa
2. 発表標題 Elucidation of oxidative DNA damage mechanisms induced by morin
3. 学会等名 ACEM/JEMS 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yurie Mori, Shinya Kato, Yutaka Fujisawa, Kazuaki Kawai, Shiho Ohnishi, Hatasu Kobayashi, Shosuke Kawanishi, Mariko Murata, Shinji Oikawa
2. 発表標題 Mechanisms of oxidative DNA damage induced by morin
3. 学会等名 9th Meeting of the Society for Free Radical Research Austrasia + Japan (国際学会)
4. 発表年 2019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 Potential role of CD44v9 on tumorigenic and redox responses in human cholangiocarcinoma
3. 学会等名 9th Meeting of the Society for Free Radical Research Austrasia + Japan (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森有利絵、加藤信哉、藤澤豊、大西志保、小林果、川西正祐、村田真理子、及川伸二
2. 発表標題 アミロイド 凝集阻害剤Morinにより誘導される酸化的DNA損傷機構
3. 学会等名 第19回分子予防環境医学研究会
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回日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2020年

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回日本衛生学会学術総会
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回日本衛生学会学術総会
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回日本衛生学会学術総会
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回日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2020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 炎症関連癌におけるニトロ化DNA損傷と内在性TLRリガンドHMGB1
3. 学会等名 第71回日本酸化ストレス学会 第18回日本NO学会合同学術集会
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
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
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
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
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 森有利絵、加藤信哉、大西志保、川西正祐、平工雄介、村田真理子、及川伸二
2. 発表標題 銅イオン及び鉄イオン存在下におけるフラボノイド類MorinによるDNA損傷機構
3. 学会等名 日本環境変異原学会第47回大会
4. 発表年 2018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 (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, 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 (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 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 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 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 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 (国際学会)
4. 発表年 2018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 膀胱がん患者組織における炎症関連DNA損傷と新規バイオマーカーHMGB1の役割
3. 学会等名 第89回日本衛生学会学術総会
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
4. 発表年 2019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
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
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
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
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
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 タウリントランスポーター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
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
4. 発表年 2019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回日本癌学会学術総会
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
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
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
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 アーメド 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
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 徐軼菲、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
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
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
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 タウリントランスポーター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
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
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
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RERGIはERK/NF- $\kappa$ B/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回日本癌学会学術総会
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回日本癌学会学術総会
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	有馬 寧  (Ma Ning)  (30263015)	鈴鹿医療科学大学・医療科学研究科・教授    (34104)	有馬寧、馬寧、Ma Ning、は同一人物。