

令和 2 年 6 月 18 日現在

機関番号：13401

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2017～2019

課題番号：17K19806

研究課題名（和文）喫煙に起因する低体重出生のリスクを予測するマイクロRNAの探索と役割の解明

研究課題名（英文）Exploration of microRNA to evaluate the risk of low birth weight associated with maternal smoking

研究代表者

平工 雄介（Hiraku, Yusuke）

福井大学・学術研究院医学系部門・教授

研究者番号：30324510

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：近年、我が国では低出生体重児の割合が増加しており、母親の喫煙は重要な原因である。胎児期の発育遅延は成人期の生活習慣病の危険因子である。マイクロRNA(miRNA)は標的遺伝子の発現を抑制してヒト疾患に関与する。本研究では、出生コホートに参加した妊娠女性の血漿中のmiRNAを網羅的に解析した。その結果、喫煙習慣により有意に発現量が変動するmiRNAは見当たらなかったが、児の出生時体重と発現量が相関するmiRNAを3種類見いだした。これらのmiRNAは、児の低体重出生と将来の生活習慣病のリスクを予測するバイオマーカーになる可能性が考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果は、妊娠女性の血液中のmiRNAに着目することにより、従来の発想と異なるエピゲノム変化に基づいた疾病のリスク評価に資する知見を得た点で学術的意義がある。また、本研究で見いだしたmiRNAは、環境因子に起因する疾病のリスクを予測するバイオマーカーとしての可能性が期待され、その成果をヒト集団に還元して出生前の時期を含むライフコース医学を創成し、母子保健に寄与できるという点で社会的意義がある。

研究成果の概要（英文）：The proportion of births with low body weight has been increasing in recent years in Japan, and maternal smoking is one of the most important causes. Previous epidemiological studies have demonstrated that fetal growth retardation is a risk factor of a number of chronic diseases, such as diabetes and heart diseases, in later life. In this study, we performed comprehensive microRNA (miRNA) analysis in the plasma of pregnant women using microarrays, and investigated the association with maternal smoking and the correlation with birth body weight. Although no miRNAs were found to be affected by maternal smoking, the levels of three miRNAs were significantly correlated with birth body weight. These results raise a possibility that these miRNAs can be used to evaluate the risk of low birth body weight and future risk of chronic diseases.

研究分野：衛生学、公衆衛生学、環境医学

キーワード：喫煙 低体重出生 マイクロRNA リスク評価 慢性疾患 DOHaD

1. 研究開始当初の背景

近年、我が国では低出生体重児(2,500 g 以下)が増加している。経済協力開発機構(OECD)のデータ(OECD Health Statistics)によれば、2011 年の我が国の低出生体重児は出生数の 9.6 %を占める。出生時低体重の原因としては、母親のやせ、有害化学物質の曝露、喫煙などが重要である。英国の Barker らによる疫学研究では、出生時の体重が少ない群では、成長後の高血圧、冠動脈疾患、糖尿病の罹患率が有意に増加することが報告されている(Barker, *J Intern Med* 2007 他)。これらの研究成果から、胎児期における低栄養や発育遅延が成人期の慢性疾患の危険因子になるという DOHaD (Developmental Origins of Health and Disease, 成人病胎児起源説)の概念が提唱されている。研究分担者の岸らは北海道の母子を対象とした大規模な出生コホート(北海道スタディ)を立ち上げ、妊娠中に喫煙した女性では非喫煙者に比べて児の出生時体重が有意に少なくなると報告した(Sasaki *et al. Mol Hum Reprod* 2006 他)。

マイクロ RNA(miRNA)とは 22 塩基前後の短い RNA であり、標的遺伝子のメッセンジャー RNA(mRNA)に結合してその発現を抑制し、様々な疾患に関与する。miRNA は生体内のあらゆる組織や体液に存在する。特に血液中の miRNA は種々のヒト疾患のバイオマーカーとして、近年注目されている。その理由として、1)低侵襲で試料を採取可能である、2)血清・血漿を室温放置や凍結融解しても miRNA は比較的安定である(Mitchell *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 2008 他)、3)少量の試料でも網羅的かつ定量的な解析が可能である、4)疾病の予防・治療の標的分子となりうる、という点が挙げられる。

miRNA の発現は化学物質などの環境因子による影響を受ける。喫煙の miRNA 発現への影響に関する分子疫学研究として、以下の知見がある。喫煙者の母親の胎盤では非喫煙者に比して miR-16、miR-21 および miR-146a の発現量が有意に減少し、子宮内で炎症反応を誘導して胎児発育に悪影響をもたらす可能性が示唆されている(Maccani *et al. Epigenetics* 2010)。miRNA と胎児発育に関連する研究では、胎盤中の miR-210 の発現量が児の出生時体重と有意に逆相関するという報告がある(Lee *et al. Am J Pathol* 2011)。しかし、miRNA の胎児発育における役割や環境因子の影響に関する論文は数が少なく、母子保健領域で miRNA を疾病のリスク評価に応用する道筋は立っていない。

2. 研究の目的

本研究では、研究分担者(北海道大学・岸)が主宰する出生コホート(北海道スタディ)に参加した妊娠女性の血漿中に存在する miRNA を網羅的に解析することにより、喫煙習慣や児の出生時体重と関連する miRNA を見だし、低体重出生や成長後の生活習慣病のリスクを予測するバイオマーカー候補を探索する。さらに、探索した miRNA の医学・生物学的意義を明らかにしてその成果をヒト集団に還元し、従来の発想と異なるエピゲノム変化に基づいたリスク評価法を開発することにより、出生前の時期を含むライフコース医学を創成して、母子保健に寄与することを本研究の目的とする。

3. 研究の方法

本研究では、北海道スタディに参加した妊娠後期女性より既に取得を受けている既存試料(血漿)、臨床情報(児の出生時体重など)および生活習慣などに関するアンケート調査のデータを利用した。対象者は妊娠中に喫煙を継続していた 8 名(喫煙群)と喫煙をしなかった 8 名(非喫煙群)の計 16 名である。研究代表者(福井大学・平工)は北海道大学より、上記の匿名化された試料およびデータの提供を受けて解析を行った。本研究の内容は、北海道大学環境健康科学研究教育センター倫理審査委員会、三重大学大学院医学系研究科・医学部研究倫理審査委員会および福井大学医学系研究倫理審査委員会にて承認を受けている。研究代表者は研究期間中の 2018 年に三重大学から福井大学に異動したため、両方の研究機関による承認を受けている。

血漿中の miRNA 発現の網羅的解析は以下の方法で行った。研究方法の概略を図 1 に示す。血漿から市販キット (mirVana™ PARIS, Ambion 製)で全 RNA を抽出した。RNA を蛍光色素 Cy3 で標識および精製して、miRNA 発現用マイクロアレイ (Agilent Technologies 製)にハイブリダイズ

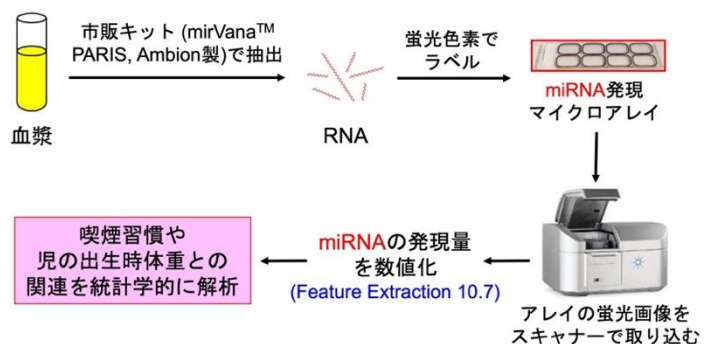


図 1 研究方法の概略

した。専用スキャナー(Agilent Technologies 製)でマイクロアレイの画像を取り込み、画像処理ソフトウェア Feature Extraction (version 10.7)により各 miRNA の発現量を数値化した。その結果をもとに統計解析ソフト SPSS を用いて、喫煙習慣により発現量が有意に変動する miRNA、および児の出生時体重と有意に発現量が相関する miRNA について解析した。

4. 研究成果

本研究の対象者の属性について表 1 に示す。年齢は非喫煙群の方が喫煙群より有意に高かった($p < 0.05$, Student's t-test)。Body mass index (BMI)、在胎週数および児の出生時体重については、両群間に有意差を認めなかった。

マイクロアレイ解析で対象者の血漿中に存在する miRNA を網羅的に解析した結果、非喫煙群あるいは喫煙群の少なくとも一方の群の過半数で検出された miRNA は全部で 22 種類であった。

非喫煙群と喫煙群の間で有意に発現量が変動する miRNA について、Student's t-test および Mann-Whitney U により検討したところ、発現量に有意差がある miRNA は認められなかった。児の出生時体重と血漿 miRNA の発現量との相関を統計学的に解析したところ、Pearson の積率相関分析では、miR-1246 ($R=0.585$, $p=0.017$)のみが出生時体重と有意な正の相関を示した。Spearman の順位相関分析では、miR-1225 ($R=0.550$, $p=0.027$)、miR-1246 ($R=0.665$, $p=0.005$)、miR-1268 ($R=0.656$, $p=0.006$)の 3 種類の miRNA が出生時体重と有意な正の相関を示した(表 2)。出生時体重と各 miRNA の発現量との関係を示す散布図は図 2 の通りである。

	妊娠中の喫煙習慣		p
	なし	あり	
人数	8	8	
年齢	33.8 ± 3.9	28.5 ± 4.9	*0.038
BMI	22.7 ± 3.8	20.7 ± 2.4	0.218
妊娠中喫煙(本/日)	-	6.2 ± 4.3	
在胎週数(週)	39.4 ± 1.2	39.5 ± 0.9	0.897
児の出生時体重(g)	3153 ± 367	3157 ± 379	0.980

* $p < 0.05$ (Student's t-test)

表 1 対象者の属性

	Pearson		Spearman	
	R	p	R	p
miR-1225	0.423	0.102	0.550	*0.027
miR-1246	0.585	*0.017	0.665	**0.005
miR-1268	0.331	0.210	0.656	**0.006

miRNA の発現量はマイクロアレイのシグナル強度の \log_2 に換算。
* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

表 2 血漿miRNA発現量と児の出生時体重との相関

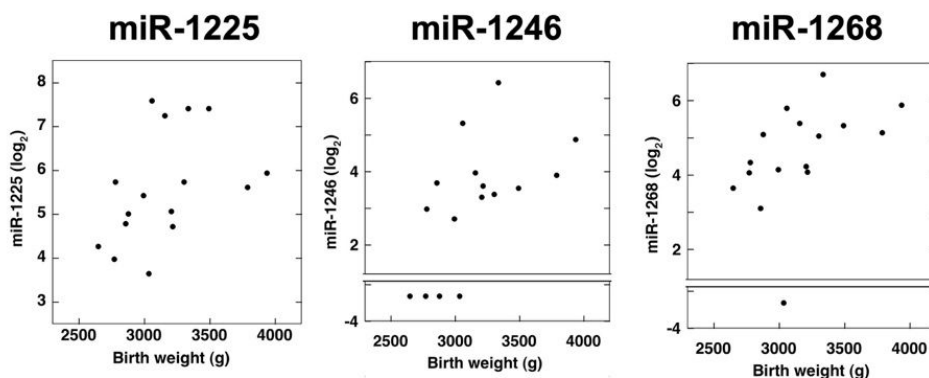


図 2 児の出生時体重と血漿miRNA発現量の散布図

これらの miRNA の発現量を確認するためにリアルタイム PCR を行ったが、マイクロアレイの結果と一致する結果が得られなかった。その理由としては、対象者の採血を行う際に抗凝固剤としてヘパリンを使用しており、ヘパリンが PCR における増幅反応を阻害するためと考えられた。今後の課題として、採血時に使用する抗凝固剤および血漿以外の試料の利用などについて検討することが必要と考えられた。

本研究で出生時体重と正の相関を示した miRNA について、医学的・生物学的意義に関連する文献は以下の通りである。なお、これらの miRNA と出生時体重との関連に関する論文はこれまで見当たらない。

(miR-1225)

- ・ JAK1 を制御して膀胱癌細胞のアポトーシスを抑制する(Zhong *et al.* Cell Cycle 2019)。
- ・ 細胞周期を停止させて喉頭癌細胞の増殖と生存を抑制する(Sun *et al.* Biol Chem 2019)。

(miR-1246)

・羊水上皮細胞由来のエクソソームに含まれる miR-1246 は卵巣の顆粒膜細胞のアポトーシスを抑制し、卵巣機能の回復に寄与する(マウスと培養細胞を用いた実験、早発卵巣不全との関わり) (Zhang *et al. Mol Ther Nucleic Acids* 2019)。

・栄養膜細胞の分化の過程で発現が誘導され、低酸素条件下では発現が抑制される。重症な子癩前症患者の胎盤の絨毛組織では、健康人に比して発現量が有意に低下する(Muralimanoharan *et al. Endocrinology* 2018)。

(miR-1268)

・妊娠糖尿病患者の末梢血単核球では、1型や2型糖尿病より発現量が増加する(Collares *et al. BMC Res Notes* 2013)。

以上の通り、miR-1246 については、卵巣や胎盤の発達を誘導することで女性の生殖機能や胎児の発達に関わる可能性を示す知見が得られており、本研究の結果に矛盾しないと考えられる。miR-1225 についてはがんの制御に関わる論文が多いが、母子保健領域の報告は見当たらない。miR-1268 については、上記の文献以外の報告がほとんどない。胎児の発育に関連する miRNA に関する知見は少しずつ蓄積されているが、未だ統一した見解が得られていないのが現状である。

本研究の結果から、生体試料中の miRNA を低出生体重のリスク評価に資するバイオマーカーとして応用できる可能性が期待されるが、実用化されるには今後さらなる知見を蓄積していくことが必要と考えられる。

また、研究分担者の岸らのグループは、北海道スタディで得たデータを用いた疫学研究により、受動喫煙を含む母親の喫煙により、在胎不当過小児(SGA, small-for-gestational-age)のリスクが有意に増加すること(Kobayashi *et al. BMJ Open* 2019)、および児の学童期以前の注意欠陥多動性障害(ADHD)のリスクが高まる可能性(Minatoya *et al. Environ Health Prev Med* 2019)を明らかにしている。今後は母親の受動喫煙の胎児への影響に注目した分子疫学研究の推進が望まれる。

また本課題に関連して、研究代表者は環境因子(環境・産業化学物質)による miRNA 発現について、実験動物の試料を用いて以下の成果を明らかにしている。

(1) 石綿曝露マウスの肺組織における miRNA と標的遺伝子の発現：石綿(アスベスト)は吸入曝露を受けたヒトに肺がんおよび悪性中皮腫をもたらす。石綿(クリソタイルおよびクロシドライト)を気管内投与したマウスの肺組織における miRNA の発現について、マイクロアレイによる網羅的解析を行った。その結果、クリソタイルのみで有意に変動した miRNA は9種類、クロシドライトのみで変動したのは1種類、両者で変動したのは4種類であった。遺伝子発現マイクロアレイとデータベース解析の結果から、石綿により有意に発現量が増加した miR-21 は、がん抑制遺伝子 *Pcd4* および *Reck* を標的として発現を抑制すると推測された。*Pcd4* の発現量は、リアルタイム PCR では石綿により有意に減少しなかったが、ウェスタンブロットングおよび免疫組織染色では、その発現量はクリソタイルにより有意に減少しており、miR-21 による制御を蛋白レベルで受けていると考えられた。*Reck* の発現量は、リアルタイム PCR および免疫組織染色の結果、クリソタイルにより有意に減少した。以上の結果から、miRNA とこれらの標的遺伝子産物は、石綿発がんのリスク評価指標や疾病の予防・治療の標的になる可能性が考えられる(論文投稿中)。

(2) インジウム曝露ラットの肺組織における miRNA と標的遺伝子の発現：インジウム化合物は曝露を受けた労働者に間質性肺炎をもたらす、実験動物では肺がんを起こす。本研究では酸化インジウム(In_2O_3)とインジウム・スズ酸化物(ITO)を気管内投与したラットの肺組織における miRNA の発現をマイクロアレイで網羅的に解析した。その結果、 In_2O_3 あるいは ITO の投与により両者で2倍以上有意に変動した miRNA がそれぞれ10種類および36種類認められた。両者で変動が見られたのは7種類(すべて増加)であった。そのうち、ヒト肺がん組織で正常組織より発現量が増加するとの報告がある miR-21 と miR-183 に注目して検討を行った。データベース解析と文献検索により、これらの miRNA の標的遺伝子候補であり、かつ発がんや臓器の線維化を抑制するとの報告がある遺伝子を10種類列挙した。リアルタイム PCR の結果から、miR-21 の発現量と逆相関したのは *Hpgd* (prostaglandin dehydrogenase、炎症と発がんに関わるプロスタグランジン E2 の分解酵素)、miR-183 の発現量と逆相関したのは *Fst* (follistatin、臓器の線維化に関わる activin の活性および肺がん細胞の転移を抑制する)と *Lphn1* (latrophilin-1、肺癌患者の生存率を増加させる)であった。以上の結果から、miR-21 は炎症反応を増悪させ、miR-183 は線維化やがんの進展を促進することでインジウムによる疾病に寄与する可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計20件（うち査読付論文 20件／うち国際共著 5件／うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Sawa S, Hashizume K, Abe T, Kusaka Y, Fukazawa Y, Hiraku Y, Hagihara A	4. 巻 -
2. 論文標題 Pathway linking physical activity, sleep duration, and breakfast consumption with the physical/psychosocial health of schoolchildren	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Child Health Care	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） 10.1177/1367493519891019	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 He F, Ma N, Midorikawa K, Hiraku Y, Oikawa S, Mo Y, Zhang Z, Takeuchi K, Murata M	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 Mizutani H, Hayashi Y, Hashimoto M, Imai M, Ichimaru Y, Kitamura Y, Ikemura K, Miyazawa D, Ohta K, Ikeda Y, Maeda T, Yoshikawa M, Hiraku Y, Kawanishi S	4. 巻 39
2. 論文標題 Oxidative DNA Damage and Apoptosis Induced by Acliarubicin, an Anthracycline: Role of Hydrogen Peroxide and Copper	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Anticancer Res	6. 最初と最後の頁 3443-3451
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.21873/anticancerres.13490	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 Minatoya M, Araki A, Itoh S, Yamazaki K, Kobayashi S, Miyashita C, Sasaki S, Kishi R	4. 巻 24
2. 論文標題 Prenatal tobacco exposure and ADHD symptoms at pre-school age: the Hokkaido Study on Environment and Children's Health	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Environ Health Prev Med	6. 最初と最後の頁 74
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12199-019-0834-4	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 Kobayashi S, Sata F, Hanaoka T, Braimoh TS, Ito K, Tamura N, Araki A, Itoh S, Miyashita C, Kishi R	4. 巻 9
2. 論文標題 Association between maternal passive smoking and increased risk of delivering small-for-gestational-age infants at full-term using plasma cotinine levels from The Hokkaido Study: a prospective birth cohort	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMJ Open	6. 最初と最後の頁 e023200
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bmjopen-2018-023200	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 Mori Y, Kato S, Fujisawa Y, Ohnishi S, Hiraku Y, Kawanishi S, Murata M, Oikawa S.	4. 巻 53
2. 論文標題 Mechanisms of DNA damage induced by morin, an inhibitor of amyloid beta-peptide aggregation.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Free Radic Res	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 N, Ma N, Thanan R, Pinlaor S, Ungarreevittaya P, Midorikawa K, Hiraku Y, Oikawa S, Kawanishi S, Murata M.	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 Inflamm	6. 最初と最後の頁 4867234
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 Mizutani H, Nishimoto A, Hotta S, Ikemura K, Imai M, Miyazawa D, Ohta K, Ikeda Y, Maeda T, Yoshikawa M, Hiraku Y, Kawanishi S.	4. 巻 38
2. 論文標題 Oxidative DNA damage induced by pirarubicin, an anthracycline anticancer agent, in the presence of copper(II).	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Anticancer Res	6. 最初と最後の頁 2643-2648
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.12506	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 Kitamura Y, Kojima M, Kurosawa T, Sasaki R, Ichihara S, Hiraku Y, Tomimoto H, Murata M, Oikawa S.	4. 巻 392
2. 論文標題 Proteomic profiling of exosomal proteins for blood-based biomarkers in Parkinson's Disease.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neuroscience	6. 最初と最後の頁 121-128
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuroscience.2018.09.017	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 He F, Ma N, Midorikawa K, Hiraku Y, Oikawa S, Zhang Z, Huang G, Takeuchi K, Murata M.	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 該当する

1. 著者名 平工雄介	4. 巻 73
2. 論文標題 環境因子とマイクロRNA : DOHaD研究への応用と展望	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本衛生学雑誌	6. 最初と最後の頁 105-109
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1265/jjh.73.105	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 Nitratative 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 -

1. 著者名 Ohnishi S, Hiraku Y, Hasegawa K, Hirakawa K, Oikawa S, Murata M, Kawanishi S	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 Hou B, Ishinaga H, Midorikawa K, Nakamura S, Hiraku Y, Oikawa S, Ma N, Takeuchi K, Murata M	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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hiraku Y, Nishikawa Y, Ma N, Afroz T, Mizobuchi K, Ishiyama R, Matsunaga Y, Ichinose T, Kawanishi S, Murata M	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 W, Mo Y, Wang S, Midorikawa K, Ma N, Hiraku Y, Oikawa S, Huang G, Zhang Z, Murata M, Takeuchi K	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 489
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 該当する

1. 著者名 Zhao W, Ma N, Wang S, Mo Y, Zhang Z, Huang G, Midorikawa K, Hiraku Y, Oikawa S, Murata M, Takeuchi K	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 88
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 Nosaka T, Naito T, Hiramatsu K, Ohtani M, Nemoto T, Marusawa H, Ma N, Hiraku Y, Kawanishi S, Yamashita T, Kaneko S, Nakamoto Y	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 e0185442
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 Mizutani H, Hotta S, Nishimoto A, Ikemura K, Miyazawa D, Ikeda Y, Maeda T, Yoshikawa M, Hiraku Y, Kawanishi S	4. 巻 37
2. 論文標題 Pirarubicin, an anthracycline anticancer agent, induces apoptosis through generation of hydrogen peroxide	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Anticancer Res.	6. 最初と最後の頁 6063-6069
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.12054	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 S, Ohnishi S, Ma N, Hiraku Y, Murata M	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
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 -

〔学会発表〕 計21件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Sharif Ahmed、小林果、Tahmina Afroz、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 平工雄介
2. 発表標題 環境発がんにおける酸化・ニトロ化DNA損傷
3. 学会等名 第51回藤田学園医学会シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 平工雄介
2. 発表標題 環境因子によるマイクロRNAの発現変動：DOHaD研究への応用と展望
3. 学会等名 第13回DOHaD疫学セミナー（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 平工雄介、村田真理子
2. 発表標題 インジウム化合物によるヒト肺上皮細胞におけるニトロ化DNA損傷
3. 学会等名 第92回日本産業衛生学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 平工雄介
2. 発表標題 (若手自由集会、日本医学会連合加盟学会連携フォーラム) タイ肝吸虫感染による胆管癌の予防を目指した国際共同研究
3. 学会等名 第89回日本衛生学会学術総会 (招待講演)
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 Nitratative DNA damage in lung epithelial cells exposed to particulate and soluble indium compounds (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 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 水谷秀樹、橋本未耶美、平工雄介、川西正祐
2. 発表標題 抗がん性抗生物質アクラルピシンによる酸化的DNA損傷と細胞死
3. 学会等名 日本酸化ストレス学会東海支部第7回学術集会
4. 発表年 2019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 平工雄介、村田真理子
2. 発表標題 石綿曝露マウスの肺組織におけるマイクロRNAと標的遺伝子発現の解析
3. 学会等名 第91回日本産業衛生学会
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 Sharif Ahmed, Tahmina Afroz, 馬寧、川西正祐、村田真理子、平工雄介
2. 発表標題 Nitritive DNA damage in lung epithelial cells exposed to indium compounds
3. 学会等名 第88回日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Feng He、馬寧、翠川薫、平工雄介、及川伸二、村田真理子
2. 発表標題 Taurine inhibits proliferation and colony formation in nasopharyngeal carcinoma cells
3. 学会等名 第88回日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yifei Xu、馬寧、翠川薫、平工雄介、及川伸二、村田真理子
2. 発表標題 Novel epigenetic markers for Epstein-Barr virus-associated nasopharyngeal carcinoma
3. 学会等名 第88回日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nattawan Suwannakul, 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 Expression of a novel cancer stem cell biomarker, CD44 variant 9, in human cholangiocarcinoma
3. 学会等名 第88回日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 平工雄介、山本雅人、中谷穂、小林真悠、田中昭代、平田美由紀、村田真理子
2. 発表標題 インジウム曝露ラット肺における炎症関連分子S100蛋白とリポカリン2の解析
3. 学会等名 日本産業衛生学会東海地方会学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Sharif Ahmed, Tahmina Afroz、馬寧、及川伸二、川西正祐、村田真理子、平工雄介
2. 発表標題 Nitritive DNA damage in cultured cells exposed to indium compounds
3. 学会等名 第63回東海公衆衛生学会学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 平工雄介、田中昭代、平田美由紀、村田真理子
2. 発表標題 インジウム曝露ラット肺における炎症関連分子の解析(優秀演題賞)
3. 学会等名 第90回日本産業衛生学会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

福井大学医学部 環境保健学分野 https://www.med.u-fukui.ac.jp/laboratory/environmental/
--

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	岸 玲子 (Kishi Reiko) (80112449)	北海道大学・環境健康科学研究教育センター・センター特別 招へい教授 (10101)	
研究分担者	佐田 文宏 (Sata Fumihiko) (90187154)	中央大学・保健センター・嘱託職員 (32641)	