

令和 3 年 6 月 18 日現在

機関番号：13401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H03038

研究課題名(和文) 粒子状物質による健康影響におけるDAMPの役割の解明とリスク評価法の開発

研究課題名(英文) Clarification of the role of DAMP in health effects caused by particulate matters and risk assessment

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) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：粒子状物質は呼吸器で慢性炎症を起こし、線維化や発がんをもたらす。DAMPとは傷害を受けた細胞から放出され、炎症反応を惹起する物質の総称であり、核蛋白HMGB1やS100蛋白などを含む。本研究では、インジウム化合物に曝露したヒト肺上皮細胞からHMGB1が放出され、近傍の細胞で炎症反応を誘導してDNA損傷を起こす機構を解明した。インジウム化合物を気管内投与したラットの肺ではS100蛋白の発現が劇的に増加した。インジウム曝露作業員の血清インジウムと間質性肺炎の指標KL-6は長期にわたり高値であり、将来肺癌の発生が懸念される。DAMPは粒子状物質による疾患のリスク評価に応用できる可能性が期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、我々の実験研究により報告した粒子状物質による健康障害の新規分子機構に基づき、炎症反応に重要な役割を果たすDAMPに注目して、従来と全く異なる発想に基づくバイオマーカーの開発を目指す点に学術的意義および社会的意義がある。また、基礎研究および疫学研究の成果を基盤として、ヒト集団における産業化学物質による健康影響のリスク評価に発展させ、労働者の健康管理に寄与する点に創造性がある。

研究成果の概要(英文)：Particulate matters are accumulated in the respiratory systems by inhalation exposure and induce chronic inflammation, leading to carcinogenesis and fibrosis. DAMPs include molecules that are released from damaged cells to mediate inflammatory responses, such as HMGB1 and S100 family proteins. This study provided a new mechanism by which indium compounds induce DNA damage in human lung epithelial cells via the release of HMGB1 from exposed cells and inflammatory responses in neighboring cells. In lung tissues of indium-exposed rats, the expression levels of S100 family proteins were dramatically elevated. In workers with past indium exposure, serum indium and KL-6 levels remain to be high, raising concerns about the risk of lung carcinogenesis in the future. DAMP, including HMGB1 and S100 family proteins, may be used for evaluation of the risk of diseases caused by particulate matters.

研究分野：衛生学、公衆衛生学、環境医学、産業医学

キーワード：粒子状物質 炎症 DAMP インジウム リスク評価

1. 研究開始当初の背景

粒子状物質とは、産業現場や一般環境の大気中に浮遊する微小な固体である。粒子状物質は吸入曝露により肺に蓄積し、慢性的な炎症反応を惹起してがんや線維化などの疾病をもたらす。炎症反応には、炎症細胞や上皮細胞におけるサイトカインや活性酸素・窒素種の産生などが含まれる。石綿(アスベスト)は肺癌や悪性中皮腫を起こす。ナノ素材として産業応用されているカーボンブラックやカーボンナノチューブは、実験動物でそれぞれ肺癌や中皮腫を起こす。レアメタルの一種であるインジウムは、テレビや携帯電話の液晶パネルなどに使用される。研究分担者の田中と中野らは、インジウム化合物の曝露を受けた労働者に間質性肺炎を起こすことを症例報告と疫学研究で明らかにした。動物実験では、リン化インジウムとインジウム・スズ酸化物(ITO)が吸入曝露により肺癌を起こすことが報告されており、国際がん研究機関(IARC)のワーキンググループは、ITO がヒトに発がん性を有する可能性がある(Group 2B)と評価している。しかし、粒子状物質が炎症反応をもたらす、がんや線維化などの疾病をもたらす分子機構には不明な点が多く、またこれらの物質に曝露した個人のリスク評価指標は確立されていない。

DAMP(Damage-Associated Molecular Pattern)とは、傷害を受けた細胞や死細胞から放出され、炎症反応を惹起する物質の総称である。DAMP には核蛋白の HMGB1(high-mobility group box 1)、S100 蛋白質ファミリー、DNA などが含まれる。研究代表者らは、培養細胞を用いた実験で、カーボンナノチューブが肺上皮細胞を傷害して核蛋白 HMGB1 と DNA が放出され、近傍の細胞に作用して炎症反応を誘導するという、化学物質による健康障害の新たなメカニズムを提唱した(Hiraku Y *et al. Part Fibre Toxicol* 2016)。しかし、粒子状物質の曝露を受けた個体における DAMP の健康障害における役割は不明である。これらの知見から、我々は「DAMP は粒子状物質に起因する呼吸器疾患の病態にどのような役割を果たすか」、また「DAMP は粒子状物質の曝露を受けた個人の健康影響のリスク評価に資するバイオマーカーになりうるか」という学問的問いを得るに至った。

2. 研究の目的

本研究では、粒子状物質に曝露した培養細胞や動物を用いた実験研究を行う。培養細胞を用いた実験では、レアメタルとしてインジウム化合物の DNA 損傷性を明らかにする。DNA 損傷性は、炎症条件下で生成される 8-ニトログアニン(8-NitroG)を指標とし、その過程における DAMP の役割を明らかにして発がんの分子機構を解明する。動物実験では、インジウム化合物を気管内投与した動物の肺組織における遺伝子発現を網羅的に解析し、DAMP (特に HMGB1 や S100 蛋白質ファミリー)の呼吸器疾患における役割を考察する。さらに、インジウム化合物に曝露した作業者を対象としたコホート研究を行い、血清などの生体試料におけるインジウム濃度や間質性肺炎の指標 KL-6 の年次推移の解析や、肺癌などの疾病の新規発生について観察研究を行う。以上の研究成果に基づき、粒子状物質に曝露した個人の健康影響リスクを評価する方法の確立を目指す。

3. 研究の方法

(1) インジウム化合物に曝露した培養細胞における DNA 損傷機構の解析

種々のインジウム化合物[酸化インジウム(In_2O_3)ナノ粒子、ITO ナノ粒子、塩化インジウム(InCl_3)]を細胞培地(5%胎児ウシ血清含有 DMEM)に懸濁し、ヒト肺胞上皮細胞由来の A549 細胞に添加して、一定時間 37°C で培養した。DNA 損傷塩基 8-NitroG の生成については、我々が独自に作成した抗体を用いて蛍光免疫細胞染色で解析した。染色強度については、蛍光顕微鏡で撮影した画像を画像解析ソフト ImageJ により定量的に解析した。インジウム化合物による 8-NitroG 生成の分子機構を解析するため、一酸化窒素(NO)合成酵素(iNOS)の阻害剤、エンドサイトーシス阻害剤、および HMGB1、RAGE(receptor for advanced glycation end products、細胞膜に存在する HMGB1 などの受容体)、Toll-like receptor 9(TLR9、リソソーム膜に存在する)の発現を抑制する siRNA や抗体で細胞を前処理し、8-NitroG 生成の抑制効果を検討した。

(2) インジウム化合物曝露ラットの肺組織における遺伝子発現の解析

In_2O_3 あるいは ITO の微粒子を蒸留水で懸濁し、週 2 回、計 5 回(インジウム量に換算して 10 mg/kg/回) Wister ラット(オス、8 週齢)に気管内投与した。動物は投与終了後 12 週間まで飼育して肺組織を摘出した。肺組織から市販キット(Ambion 製)で抽出した RNA を蛍光色素で標識し、マイクロアレイにハイブリダイズして専用スキャナー(Agilent Technologies 製)で画像を取り込んだ。画像処理ソフトウェアとデータ解析ソフトウェアを用いて、インジウム曝露により発現量が対照群に比して統計学的に有意に増減する遺伝子を列挙した。これらの遺伝子のうち、DAMP を含む炎症関連分子についてリアルタイム PCR による発現量の定量を行い、マイク

ロアレイ解析と同様の結果が得られるかを確認した。遺伝子発現の蛋白レベルの解析はウェスタンブロッティングで行った。肺組織における遺伝子発現の局在は、肺組織のパラフィン切片を作成して蛍光免疫組織染色により解析した。

(3) インジウム曝露作業者のコホート研究

インジウム化合物の曝露歴を有する作業者を対象として、曝露歴、呼吸器系の自覚症状、生活習慣（喫煙歴など）を聴取する。対象者の生体試料（血清、全血、尿、毛髪）を採取し、インジウム濃度と間質性肺炎の指標 KL-6 を定量する。生体試料中のインジウム量は誘導結合プラズマ質量分析法(ICP-MS)で定量する。長期にわたり経過観察しているインジウム曝露作業者については、これらの指標の年次推移を解析する。上記のヒトを対象とする研究については、福井大学医学系研究倫理審査委員会（承認番号 20190041, 20200029）および研究分担者の所属機関において承認を受けており、対象者からは書面同意を取得している。

(4) 石綿曝露マウスの肺におけるマイクロRNA 発現解析と標的遺伝子の探索

マイクロRNA(miRNA)とは、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する短いRNAであり、発がんや線維化の様々な疾患や生命現象に関与する。本研究では、ICR マウス（オス、6週齢）に0.05%(v/v) Tween 80 で懸濁した石綿（UICC クリソタイルあるいはクロシドライト、0.05 or 0.2 mg/回）を1週間間隔で4回気管内投与し、最終投与の翌日に肺組織を摘出した。肺組織から抽出したRNAを蛍光色素で標識して、miRNA および遺伝子発現のマイクロアレイ解析を行い、石綿曝露により発現量が有意に増減するmiRNAと遺伝子を列挙した。miRNAの標的遺伝子候補は、国際的データベース(miRBase, TargetScan, PicTar)を用いて探索した。標的遺伝子候補の発現変動については、ウェスタンブロッティングおよび蛍光免疫組織染色により解析した。病理組織学的所見は肺組織のヘマトキシリン・エオジン(HE)染色およびマッソン・トリクローム染色で観察し、標的遺伝子産物の発現部位と比較検討した。

4. 研究成果

(1) インジウム曝露細胞におけるDNA損傷機構の解明

ヒト肺胞上皮由来のA549細胞をインジウム化合物(In_2O_3 、ITO、 InCl_3)に曝露したところ、いずれの化合物も極めて低濃度(5 ng/ml)で有意にDNA損傷塩基8-NitroGの生成が増加した。8-NitroGの生成はiNOS阻害剤1400W、エンドサイトーシス阻害剤(methyl- β -cyclodextrin, monodansylcadaverine, cytochalasin D)、およびHMGB1、RAGE、TLR9の発現を抑制するsiRNAや抗体の前処理により抑制された。以上の結果から、DNA損傷の過程には、曝露を受けた細胞からHMGB1が放出され、近傍の細胞膜上のRAGEと結合してリソソームに取り込まれてTLR9を活性化し、NO産生を誘導するシグナル伝達機構が関与することを明らかにした。また、これらの現象は粒子状物質の In_2O_3 やITOに限らず、水溶性の InCl_3 にも起こっていることから、DAMPを介した炎症反応が広範な化学物質の毒性発現に関与する可能性が示唆された(Ahmed S *et al. Sci. Rep.* 2020)。

(2) インジウム曝露ラットの肺組織におけるDAMPの発現

In_2O_3 およびITOを気管内投与したラットの肺組織における遺伝子発現についてマイクロアレイ解析を行った結果、対照群に比して有意かつ顕著に発現量が増加した炎症関連分子は*Lcn2*、*S100a9*、*S100a8*などであった。これらの遺伝子の発現量をリアルタイムPCRで解析した結果、インジウム曝露後0週から12週にわたり、いずれも対照群に比して有意な発現量の増加を認め、マイクロアレイ解析と同様の結果を得た。LCN2発現の蛋白レベルの解析では、免疫組織染色では対照群とインジウム曝露群で気道上皮細胞において発現を認められたが、染色性に明瞭な差を認めなかった。ウェスタンブロッティングでは、対照群と曝露群の間に明らかな発現量の差を認めなかった。*S100A9*と*S100A8*については、免疫組織染色では対照群でほとんど発現を認めなかったが、曝露群で肺胞上皮細胞や炎症細胞で顕著な発現を認めた。以上の結果から、*S100*蛋白質ファミリーはインジウム化合物による呼吸器疾患に関与し、リスク評価指標として応用できる可能性が示唆された（論文作成中）。

(3) インジウム曝露作業者の生体試料分析と観察研究

研究代表者らは、長期にわたり経過観察しているインジウム曝露作業者から、血液（血清、全血）、尿、毛髪を定期的に採取して、インジウム濃度および間質性肺炎の指標である血清KL-6を定量した。その結果、生体試料中のインジウム濃度および血清KL-6の数値は、曝露後経年的に減少しているが、最近2~3年は横ばい傾向であった。近年の血清インジウム濃度は、日本産業衛生学会が定める生物学的許容値(3 $\mu\text{g/l}$)より依然高値である（論文作成中）。

研究分担者らは、インジウム曝露作業者の観察期間中に新たな肺癌症例が発生したことを報告した。報告時点では、インジウム曝露により肺癌の罹患率が統計的に有意に増加するとは言えない状況であるが、ヒトへの発がん性の可能性は否定できないことから、今後さらなる経過観察が重要と考えられる(Nakano M *et al. J. Occup. Health* 2019)。また研究分担者らは、曝露作業者の血清インジウム濃度と肺組織の湿重量当たりインジウム量との相関を解析した。その結果、両

者が極めて高い正の相関を示したことから、血清インジウム濃度は肺におけるインジウムの蓄積量を推定する指標となる可能性が考えられる(Hirata M *et al. J. Occup. Health* 2021)。

(4) 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抑制

石綿を気管内投与したマウスの肺組織における miRNA の発現をマイクロアレイで網羅的に解析した結果、クリソタイルあるいはクロシドライトで 2 倍以上統計学的に有意に変動する miRNA が 14 種存在した。データベース解析の結果から、有意に発現量が増加した miRNA のうち、miR-21 はがん抑制遺伝子 *Pdcd4* および *Reck* の発現を抑制すると考えられた。PDCD4 は、mRNA から蛋白への翻訳および転写因子の活性化を阻害してがんの進展を抑制する。RECK はマトリクスメタロプロテアーゼ(MMP)-9 に結合して細胞外マトリクス蛋白の分解を阻害し、がんの浸潤や転移を抑制する。これらの遺伝子の発現をウェスタンブロットティングと蛍光免疫組織染色で解析した結果、クリソタイルにより有意に PDCD4 と RECK の発現量が減少した。対照群では PDCD4 と RECK は気道および肺胞上皮で発現するが、曝露群ではその発現が肺組織全体で低下していた。クロシドライトの曝露でもこれらの分子の発現量が減少する傾向を認めたと、統計学的な有意差を認めなかった。HE 染色およびマッソン・トリクローム染色を行った結果、石綿曝露を受けた肺組織における線維化などの病理組織学的変化は一部に留まっており、PDCD4 と RECK の発現抑制はこれらの変化に先駆けて起こると考えられた。miRNA と標的遺伝子産物は石綿による疾患のリスク評価指標や予防・治療の標的になる可能性が考えられる(論文投稿中)

< 引用文献 >

1. Hiraku Y, Guo F, Ma N, Yamada T, Wang S, Kawanishi S, Murata M. Multi-walled carbon nanotube induces nitrate DNA damage in human lung epithelial cells via HMGB1-RAGE interaction and Toll-like receptor 9 activation. *Part. Fibre Toxicol.* **13**: 16 (2016)
2. Ahmed S, Kobayashi H, Afroz T, Ma N, Oikawa S, Kawanishi S, Murata M, Hiraku Y. Nitrate DNA damage in lung epithelial cells exposed to indium nanoparticles and indium ions. *Sci. Rep.* **10**: 10741 (2020)
3. Nakano M, Omae K, Tanaka A, Hirata M. Possibility of lung cancer risk in indium-exposed workers: An 11-year multicenter cohort study. *J. Occup. Health* **61**: 251-256 (2019)
4. Hirata M, Nakano M, Tanaka A, Omae K. Indium concentration in serum is an excellent predictor for assessing accumulated indium concentration in the lungs. *J. Occup. Health* **63**: e12207 (2021)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 17件／うち国際共著 6件／うちオープンアクセス 11件）

1. 著者名 Li YL, Zhou DJ, Cui ZG, Sun L, Feng QW, Zakki SA, Hiraku Y, Wu CA, Inadera H	4. 巻 26
2. 論文標題 The molecular mechanism of a novel derivative of BT0-956 induced apoptosis in human myelomonocytic lymphoma cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Apoptosis	6. 最初と最後の頁 219 ~ 231
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10495-021-01664-2	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 Hirata M, Nakano M, Tanaka A, Omae K	4. 巻 63
2. 論文標題 Indium concentration in serum is an excellent predictor for assessing accumulated indium concentration in the lungs	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Occup Health	6. 最初と最後の頁 e12207
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/1348-9585.12207	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 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 111
2. 論文標題 Combination of RERG and ZNF671 methylation rates in circulating cell-free DNA: 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 2536 ~ 2545
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 Mizutani H, Shiga C, Imai M, Ikemura K, Kitamura Y, Ohta K, Miyazawa D, Sakanashi M, Tahira T, Maeda T, Hiraku Y, Kawanishi S	4. 巻 40
2. 論文標題 Idarubicin, an Anthracycline, Induces Oxidative DNA Damage in the Presence of Copper (II)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Anticancer Res	6. 最初と最後の頁 5399 ~ 5404
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.14548	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 Ahmed S, Kobayashi H, Afroz T, Ma N, Oikawa S, Kawanishi S, Murata M, Hiraku Y.	4. 巻 10
2. 論文標題 Nitrativ DNA damage in lung epithelial cells exposed to indium nanoparticles and indium ions.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 10741
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-67488-3.	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 Nakano M, Hirata M, Hamasaki M, Tanaka A, Nagata A, Kumazoe H, Wakamatsu K, Shiraishi T, Omae K	4. 巻 62
2. 論文標題 Indium kinetics in an indium exposed worker before and after bilateral lung transplantation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Occup Health	6. 最初と最後の頁 e12165
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/1348-9585.12165	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 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 aclarubicin, 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/anticanres.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 Nakano M, Omae K, Tanaka A, Hirata M.	4. 巻 61
2. 論文標題 Possibility of lung cancer risk in indium exposed workers: An 11 year multicenter cohort study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Occup Health	6. 最初と最後の頁 251 ~ 256
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/1348-9585.12050	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 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

〔学会発表〕 計18件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Mengling Li, Qianwen Feng, Yulin Li, Shahbaz Ahmad Zakki, Yusuke Hiraku, Zheng-Guo Cui, Hidekuni Inadera
2. 発表標題 SIRT3/SOD2の阻害を介したメラトニンによるシコニン誘発癌細胞死の増強
3. 学会等名 第91回日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Zheng-Guo Cui, Shahbaz Ahmad Zakki, Mengling Li, Qianwen Feng, Yulin Li, Yusuke Hiraku, Hidekuni Inadera
2. 発表標題 Melatonin sensitizes phenylarsine oxide via induction of apoptosis and results in strong anticancer potential
3. 学会等名 第91回日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Naw Awm JP, Taro Tamura, Yukinori Kusaka, Yusuke Hiraku, Narufumi Suganuma
2. 発表標題 Study on the application of ILO International Classification of Radiographs of Pneumoconioses among physicians from Asian countries
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 宇野友康、田村太郎、日下幸則、金山ひとみ、平工雄介
2. 発表標題 ベトナム炭鉱労働者のじん肺についての一年間の追跡調査
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 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
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、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 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（若手自由集会、日本医学会連合加盟学会連携フォーラム）
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 Nitritive 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ジンによる酸化的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

〔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	田中 昭代 (Tanaka Akiyo) (10136484)	九州大学・医学研究院・講師 (17102)	
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	中野 真規子 (Nakano Makiko) (70384906)	慶應義塾大学・医学部(信濃町)・講師 (32612)	

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