

令和 4 年 5 月 16 日現在

機関番号：14101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03884

研究課題名(和文)炎症関連発がんにおけるDAMPとオートファジーの役割の解明とがん予防への応用

研究課題名(英文) Roles of DAMP and autophagy in inflammation-related carcinogenesis and its application to cancer prevention

研究代表者

村田 真理子 (MURATA, Mariko)

三重大学・医学系研究科・教授

研究者番号：10171141

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)：炎症関連発がんではDNA損傷および損傷細胞から放出される傷害関連分子パターン(DAMP)ががんの進展と炎症性微小環境の増悪に重要である。代表的なDAMPである核内タンパクHMGB1は、核内から細胞質への移行とがん遠隔転移状況が関連する可能性を肝吸虫感染胆管癌患者において示した。HMGB1阻害作用のあるグリチルリチンは潰瘍性大腸炎-大腸がんモデルマウスで大腸腫瘍数が減少し炎症関連分子が抑制された。上咽頭癌細胞のヌードマウスの皮下移植モデルにおいて、タウリンは有意に腫瘍重量を低下させ、アポトーシスとオートファジー関連分子の発現上昇が認められた。炎症関連発がんにおける化学予防剤の可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

感染や炎症は、発がん要因の約25%を占めると推察され、その機構の解明と予防方法の探索は社会的課題である。我々は、インジウム化合物による健康障害が、HMGB1-RAGE-TLR9経路を介した肺上皮での炎症とDNA損傷が関与する可能性を示した。また、HMGB1が核から細胞質へ移行する、あるいは細胞外へ放出されることが炎症を増強させ、更なる遺伝子損傷の蓄積という悪循環に陥り、がんの進展に繋がることを見出した。グリチルリチンのHMGB1阻害作用により、潰瘍性大腸炎-大腸がんモデルマウスにおいて、がんの抑制が認められたことは、炎症関連発がんにおけるHMGB1の重要性を示すものであり、学術的意義は高い。

研究成果の概要(英文)：DNA damage and damage-associated molecular patterns (DAMPs) released from damaged cells are important for inflammation-related cancer progression. We found that a representative DAMP, nuclear protein HMGB1, was associated with cancer distant metastasis status in liver fluke-infested cholangiocarcinoma patients when it translocates from the nucleus to the cytoplasm. Glycyrrhizin, an HMGB1 inhibitor, reduced the number of colorectal tumors and suppressed inflammation-related molecules in a mouse model of ulcerative colitis-colorectal cancer. In a nude mouse xenograft of subcutaneously implanted nasopharyngeal carcinoma cells, taurine significantly reduced tumor weight and increased expression of apoptosis- and autophagy-related molecules. These results suggest the potential of chemopreventive agents in inflammation-related carcinogenesis.

研究分野：環境分子医学

キーワード：がん 炎症 傷害関連分子パターン アポトーシス オートファジー DNA損傷

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

慢性炎症は発がん要因の約 25%を占める。炎症関連発がんにおいては炎症条件下で産生される活性酸素/窒素種による DNA 損傷や細胞傷害が重要である。活性酸素によって細胞内小器官に傷害が起きて、オートファジー(自食作用)により、損傷小器官を分解し、アミノ酸、脂肪酸などの再利用に働き、細胞の生き残りに働く。その一方で、自食作用が過剰になった場合は細胞死に至る。DNA 損傷した細胞は、がん抑制遺伝子 p53 などによって「死のプログラム」による細胞死であるアポトーシスが誘導される。一方、損傷を受けた細胞や壊死細胞からは傷害関連分子パターン(damage-associated molecular patterns: DAMP)が放出され、DAMP とその受容体である終末糖化産物受容体 (receptor of advanced glycation end-product: RAGE)の DAMP-RAGE 経路が活性化されると、NF- κ B やインターフェロン調節因子を核内に誘導し、IL-6 や INF- γ 、TNF- α などの炎症性サイトカイン分泌が増強され、炎症細胞の組織への遊走など慢性炎症性微小環境が成立する。炎症性サイトカインは、アポトーシスを抑制し、DNA 損傷・遺伝子変異した細胞を生き残らせ、慢性炎症環境下でがん化した細胞が生じる。腫瘍中心部では低酸素により壊死をきたし、DAMP が放出され、炎症が増強し、更なる遺伝子損傷の蓄積という悪循環がおきることによって、がんの進展に繋がる。代表的な DAMP である核内タンパク HMGB1(high mobility group box 1)は、本来あるべき核内から細胞質へ移行するとオートファジーを誘導し、壊死により細胞外に放出されると炎症の増悪に寄与する。すなわち、その局在により作用が異なる可能性がある。しかし、炎症とがん進展における DAMP、特に HMGB1 とオートファジーの役割は研究開始当初は明らかではなかった。

2. 研究の目的

炎症で傷害された細胞内小器官はオートファジーにより分解され、DNA 損傷した細胞はがん抑制遺伝子によりアポトーシスが誘導される。一方、壊死した細胞からは DAMP が放出され、炎症が増強する。炎症はアポトーシスを抑制し、DNA 損傷・遺伝子変異した細胞を生き残らせ、がん細胞が生じる。損傷細胞ではオートファジーによる細胞死に至る場合がある一方で、オートファジーはがん細胞の栄養供給に作用し、がんの増大に寄与する二面性をもつ。本研究では炎症関連発がんにおける DAMP に注目し、炎症とオートファジー・アポトーシスの関連性を検討する。また、オートファジー・アポトーシスのがん進展への機構を解明し、がん予防戦略への応用に資することを目的とする。

3. 研究の方法

(1)ヒト培養細胞を用いた炎症 in vitro モデルの作成

- ヒト培養細胞をインジウム化合物で処理した。
- ヒトがん由来細胞株を抗炎症作用物質のタウリンで処理した。
- 抗酸化酵素発現に影響する CD44 の variant である CD44v9 が高発現するヒト胆管癌由来細胞において siRNA を用い、がん進展への影響を検討した。

(2)炎症関連疾患患者組織における免疫組織化学的解析

- 肝吸虫感染胆管癌患者等の組織標本および胆管癌 tissue microarray を用い、DAMP として HMGB1、幹細胞マーカーとして SOX9 および YAP1 について免疫組織化学的解析を行い、臨床データとの関係について検討した。

(3)炎症関連がんの動物モデルにおける化学予防剤の抗がん効果の検討

- ヒト上咽頭癌培養細胞を用いたヌードマウス皮下移植モデルにおけるタウリンの効果
ヌードマウス(免疫不全マウス)の皮下に、一定数の上咽頭癌細胞を移植、一定期間観察して、腫瘍の形成を確認した。2~3 mm に腫瘍形成したところで2群に分け、タウリン 0.5%水溶液と蒸留水の2群に分けた(Day 1)。自由飲水にて観察し、腫瘍径を3日毎に計測して腫瘍容積を算出した。一定期間後(Day 13)、屠殺し、腫瘍を摘出して重量を計測した。摘出した腫瘍について、免疫組織化学染色法により関連分子について検討した。
- 潰瘍性大腸炎-大腸がんマウスモデルにおけるタウリン投与の効果
C57BL/6 マウスを用い、潰瘍性大腸炎-大腸がんマウスモデルを作成した。アゾキシメタン (AOM)を腹腔内投与し、デキストラン硫酸ナトリウム (DSS)により作成した。対照群、大腸がんモデル (CC)群およびタウリン投与(CC+Tau)群の3群を設定した。8週間の観察期間の後に、屠殺した。大腸等を採用した。腫瘍重量および関連分子を検討した。



c) 潰瘍性大腸炎-大腸がんマウスモデルにおけるグリチルリチン投与の効果

ICR マウスを用い、潰瘍性大腸炎-大腸がんマウスモデルを作成した。対照群、グリチルリチン投与(GL)群、大腸がんモデル(CC)群およびグリチルリチン投与(CC+GL)群の4群を設定した。DSS 飲水投与後、18週間の観察期間の後に、屠殺した。血液および大腸等を採取した。腫瘍重量および関連分子を検討した。



(4) 炎症関連発がん関連分子の解析

a)上記(1)~(3)で得られた細胞・組織について免疫細胞/組織化学染色法にて評価した。

i) DNA 損傷: 酸化 DNA 損傷の指標として 8-OxodG、炎症特異的 DNA 損傷として 8-Nitroguanine を免疫組織化学染色(DAB)し、顕微鏡にて解析した。

ii) DAMP: HMGB1 を免疫組織化学染色(DAB、蛍光)し、スコア化して半定量解析した。また、核染色 DAPI と比較して HMGB1 の局在について検討した。

iii) オートファジー: オートファジーマーカー(LC3B)と関連分子(Beclin 1, TFEB)について免疫組織化学染色(DAB)し、顕微鏡にて解析した。また、免疫細胞化学染色(蛍光)により、LC3B を蛍光顕微鏡で半定量解析し、LC3B 斑点は共焦点レーザー顕微鏡にて観察した。

iv) アポトーシス: アポトーシスマーカー(cleaved caspase-3, cleaved PARP)と関連分子(Bcl-xL)を観察した。

v) その他の関連分子: がん抑制遺伝子(p53, PTEN)、幹細胞マーカー(SOX9, YAP1)、タウリン、タウリントランスポーター(TAUT)、等の発現量について免疫組織化学染色法にて検討した。

b) 遺伝子発現解析

上記の細胞より、タンパクあるいは RNA を抽出し、関連遺伝子についてウェスタンブロット法でタンパク定量解析、また、mRNA 遺伝子発現をリアルタイム PCR にて解析した。

4. 研究成果

(1) インジウム化合物による HMGB1-RAGE-TLR9 経路を介した DNA 損傷

携帯電話ディスプレイの製造に使用されるインジウム化合物が間質性肺炎や肺がんを起こすことが疫学調査や動物実験で見出されている。我々はヒト肺上皮がん細胞株 A549 に酸化インジウム化合物を曝露し、ニトロ化 DNA 損傷が引き起こされることを明らかにした。さらに、siRNA を用いて HMGB1 および RAGE を発現抑制した結果、インジウム化合物による DNA 損傷が有意に抑制された。すなわち、インジウム化合物は、エンドサイトーシスにより細胞に取り込まれ、細胞傷害に至り、HMGB1 が細胞外に放出される。これが RAGE を介して TLR9 を活性化し、炎症が生じ、ニトロ化 DNA 損傷がおきたと推定された。すなわち、インジウム化合物による健康障害には、HMGB1-RAGE-TLR9 経路を介した肺上皮での炎症と DNA 損傷が関与する可能性が示唆された (Sci. Rep. 2020, 10, 10741)。

(2) 胆管癌におけるがん進展因子

a) 肝吸虫感染は炎症による胆管癌をもたらす。胆管癌の進展に CD44 variant 9 (CD44v9) の過剰発現が寄与することを見出した。ヒト胆管癌培養細胞において、CD44v9 を siRNA によりノックダウンすることでアポトーシスを誘導し、また、SOD3 および xCT 発現が低下し、抗酸化能を低減させることを見出した (Front. Cell. Dev. Biol. 2020, 8, 417)。xCT 発現の低下により、オートファジーが誘発されるという報告 (Zhang et al. Eur J Cell Biol 95 (2016) 175-181) があり、CD44v9 の高発現がオートファジーを抑制して胆管癌の進展に寄与する可能性が示唆された。

b) DAMP の 1 つである HMGB1 は細胞質においてオートファジーを促進する。また、SOX9 や YAP1 とオートファジーの関連が示唆されている。胆管癌は予後不良の悪性疾患であり、炎症・感染関連がんとして肝吸虫 *Clonorchis sinensis* (CS) 感染胆管癌を含む胆管癌の予後診断のためのツールとして、分子マーカーを検討した。我々はまず、NCBI 遺伝子発現情報のデータベースのデータセットを用いて、HMGB1、SOX9、および YAP1 の発現プロファイルを同定した。これらの 3 つの遺伝子発現は、正常組織サンプルと比較して、胆管癌サンプルで発現レベルが上昇していた。CS 感染胆管癌の病理組織標本を用いて、胆管癌組織と隣接する正常組織とのペアを免疫組織化学染色で評価した。組織全体の染色強度をスキャンし、また、核および細胞質領域での細胞内局在をスコア化した。胆管癌組織では、HMGB1、SOX9、YAP1 の強度が隣接する正常組織よりも上昇した。細胞内局在の個別スコアリングにより、HMGB1 (核)、YAP1 (核および細胞質) の発現量は、がんの進行度分類 (stage) の遠隔転移 (M) の有無で有意に異なった。さらに、核から細胞質への局在の移行パターンを "site-index" として分類した結果、HMGB1 の site-index は、腫瘍のステージと有意な相関がみられた ($r=0.441, p=0.031$)。これらの知見は、細胞質内 HMGB1 の過剰発現が CS 感染胆管癌患者におけるがん遠隔転移状況と関連する可能性が示された (Discov. Oncol. 2021;12:49)。

(3) 上咽頭癌におけるタウリンの抗腫瘍効果

感染・炎症関連発がんのひとつである Epstein-Barr ウィルスによる上咽頭癌に対し、生理活性物質であるタウリンが細胞死を誘導することを見出した。すなわち、ヒト上咽頭癌細胞をタウリンで処理すると、用量依存的にアポトーシスが誘導された。一方、正常上咽頭上皮細胞の不死化細胞株では、タウリンによるアポトーシス作用がほとんど認められなかった。がん細胞にのみ、タウリンが細胞死を誘導することができる可能性があり、がん化学予防剤としての有効性を示すものである。さらに、タウリンはがん抑制遺伝子 p53 および PTEN のタンパクレベルを有意に増加させ、アポトーシスの誘導機序として、これらの分子の寄与が示唆された (Adv. Exp. Med. Biol. 2019, 1155, 533-541)。また、オートファジーで認められるオートファゴソーム (LC3B 斑点) について共焦点レーザー顕微鏡にて観察したところ、上咽頭癌細胞株をタウリンで処理すると、有意に LC3B 斑点陽性細胞の割合が高くなった。すなわち、タウリンにより、アポトーシスのみならず、オートファジーが誘導される可能性が *in vitro* で示された。

また、上咽頭癌細胞株のヌードマウスに皮下移植モデルでは、0.5% タウリン飲水により、腫瘍容積および腫瘍重量が対照群に比べ有意に低かった。すなわち、*in vivo* においてもタウリンの抗がん作用が確認された。免疫組織染色法により、アポトーシス (cleaved caspase-3) およびオートファジー (LC3B) を検出したところ、タウリン摂取群でいずれも有意に高く、タウリンによる抗腫瘍効果にはアポトーシスおよびオートファジーの両者が関与する可能性が示された (論文投稿中)。

さらに、AOM / DSS-誘発大腸がんマウスモデルにおいてもタウリン投与により腫瘍数および大腸がん数が有意に減少した。免疫組織染色により、CC 群に比べ、CC+Tau 群で PTEN が有意に高く、タウリンによる抗がん作用にがん抑制遺伝子の誘導が寄与する可能性が示された (Oxid. Med. Cell. Longev. 2020, 2020, 7935917)。

(4) AOM / DSS-誘発大腸がんマウスモデルにおけるグリチルリチンの抗腫瘍効果

炎症関連発がんにおける DAMP の 1 つである HMGB1 に注目し、がん予防に資する方策を探索するため、HMGB1 阻害作用が報告されているグリチルリチンを用いて、潰瘍性大腸炎・大腸がんマウスモデルでの検討を行った。発がん物質 Azoxymethane (AOM) と起炎症性物質 dextran sodium sulfate (DSS) による大腸がんマウスモデルを作成し、グリチルリチンを経口投与した。対照群およびグリチルリチン投与 (GL) 群では腫瘍の発生はなく、大腸がんモデル (CC) 群に比べ、グリチルリチン投与 (CC+GL) 群で大腸腫瘍数が有意に減少した。免疫組織染色により、大腸がんにおいて HMGB1 が有意に高く、グリチルリチンがそれを抑制することが明らかになった。炎症に関連する酸化・ニトロ化 DNA 損傷である 8-OxodG と 8-Nitroguanine もグリチルリチン投与により有意に低くなった。また、CC+GL 群は CC 群に比べ、炎症関連分子 Cyclooxygenase (COX)-2 のがん組織における発現が有意に低く、炎症性サイトカインである血中 Interleukin-6 (IL-6) および tumor necrosis factor (TNF)- α も有意に低値を示しており、グリチルリチンによる抗炎症作用が認められた。さらに、がん幹細胞を誘導するという報告がある YAP1 および SOX9 の陽性細胞がグリチルリチンにより有意に抑制されることが確認された。以上より、潰瘍性大腸炎-大腸がんモデルにおいて、発がん物質 AOM による DNA 損傷に加え、DSS で生じる炎症による DNA 損傷が遺伝子変異に至り、また、細胞傷害から放出される HMGB1 が炎症を増悪させ、IL-6 や TNF- α が増加し、炎症性の微小環境ががんの進展に繋がると考えられる。グリチルリチンによる HMGB1 阻害作用が炎症の増悪サイクルを阻止することで、抗がん作用を持つことが示唆された (Int. J. Mol. Sci. 2021, 22, 2609)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 15件 / うち国際共著 10件 / うちオープンアクセス 14件）

1. 著者名 He Feng, Feng Guofei, Ma Ning, Midorikawa Kaoru, Oikawa Shinji, Kobayashi Hatasu, Zhang Zhe, Huang Guangwu, Takeuchi Kazuhiko, Murata Mariko	4. 巻 43
2. 論文標題 GDF10 inhibits cell proliferation and epithelial mesenchymal transition in nasopharyngeal carcinoma by the transforming growth factor- β /Smad and NF- κ B pathways	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Carcinogenesis	6. 最初と最後の頁 94-103
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/carcin/bgab122	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 Mori Yurie, Kobayashi Hatasu, Fujita Yoshio, Yatagawa Minami, Kato Shinya, Kawanishi Shosuke, Murata Mariko, Oikawa Shinji	4. 巻 873
2. 論文標題 Mechanism of reactive oxygen species generation and oxidative DNA damage induced by acryloylhydroxamic acid, a putative metabolite of acrylamide	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis	6. 最初と最後の頁 503420
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mrgentox.2021.503420	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 Suwannakul Nattawan, Midorikawa Kaoru, Du Chunping, Qi Ya-Peng, Zhang Jie, Xiang Bang-De, Murata Mariko, Ma Ning	4. 巻 12
2. 論文標題 Subcellular localization of HMGB1 in human cholangiocarcinoma: correlation with tumor stage	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Discover Oncology	6. 最初と最後の頁 49
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12672-021-00446-1	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 Feng Guofei, Xu Yifei, Ma Ning, Midorikawa Kaoru, Oikawa Shinji, Kobayashi Hatasu, Nakamura Satoshi, Ishinaga Hajime, Zhang Zhe, Huang Guangwu, Takeuchi Kazuhiko, Murata Mariko	4. 巻 21
2. 論文標題 Influence of Epstein-Barr virus and human papillomavirus infection on macrophage migration inhibitory factor and macrophage polarization in nasopharyngeal carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Cancer	6. 最初と最後の頁 929
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12885-021-08675-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 該当する

1. 著者名 Hiraku Yusuke, Watanabe Jun, Kaneko Akira, Ichinose Takamichi, Murata Mariko	4. 巻 63
2. 論文標題 MicroRNA expression in lung tissues of asbestos exposed mice: Upregulation of miR 21 and downregulation of tumor suppressor genes Pdc4 and Reck	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Occupational Health	6. 最初と最後の頁 e12282
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/1348-9585.12282	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 Wang Guifeng, Hiramoto Keiichi, Ma Ning, Yoshikawa Nobuji, Ohnishi Shiho, Murata Mariko, Kawanishi Shosuke	4. 巻 22
2. 論文標題 Glycyrrhizin Attenuates Carcinogenesis by Inhibiting the Inflammatory Response in a Murine Model of Colorectal Cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 2609
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22052609	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 Armarmuntree Napat, Jusakul Apinya, Sakonsinsiri Chadamas, Loilome Watcharin, Pinlaor Somchai, Ungarreevittaya Piti, Yong Chern Han, Techasen Anchalee, Imtawil Kanokwan, Kraiklang Ratthaphol, Suwannakul Nattawan, Kaewlert Waleeporn, Chaiprasert Timpika, Thanan Raynoo, Murata Mariko	4. 巻 12
2. 論文標題 Promoter hypermethylation of early B cell factor 1 (EBF1) is associated with cholangiocarcinoma progression	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 2673-2686
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7150/jca.52378	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 Mori Yurie, Oikawa Shinji, Kurimoto Shota, Kitamura Yuki, Tada-Oikawa Saeko, Kobayashi Hatasu, Yamashita Tetsumori, Murata Mariko	4. 巻 67
2. 論文標題 Proteomic analysis of the monkey hippocampus for elucidating ischemic resistance	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition	6. 最初と最後の頁 167-173
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3164/jcbrn.19-78	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 Ahmed Sharif, Kobayashi Hatasu, Afroz Tahmina, Ma Ning, Oikawa Shinji, Kawanishi Shosuke, Murata Mariko, Hiraku Yusuke	4. 巻 10
2. 論文標題 Nitratative DNA damage in lung epithelial cells exposed to indium nanoparticles and indium ions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	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 Suwannakul Nattawan, Ma Ning, Midorikawa Kaoru, Oikawa Shinji, Kobayashi Hatasu, He Feng, Kawanishi Shosuke, Murata Mariko	4. 巻 8
2. 論文標題 CD44v9 Induces Stem Cell-Like Phenotypes in Human Cholangiocarcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Cell and Developmental Biology	6. 最初と最後の頁 417
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcell.2020.00417	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 Wang Guifeng, Ma Ning, He Feng, Kawanishi Shosuke, Kobayashi Hatasu, Oikawa Shinji, Murata Mariko	4. 巻 2020
2. 論文標題 Taurine Attenuates Carcinogenicity in Ulcerative Colitis-Colorectal Cancer Mouse Model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oxidative Medicine and Cellular Longevity	6. 最初と最後の頁 7935917
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2020/7935917	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 Yifei, Zhao Weilin, Mo Yingxi, Ma Ning, Midorikawa Kaoru, Kobayashi Hatasu, Hiraku Yusuke, Oikawa Shinji, Zhang Zhe, Huang Guangwu, Takeuchi Kazuhiko, Murata Mariko	4. 巻 111
2. 論文標題 Combination of RER 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 Science	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 Kobayashi Hatasu, Murata Mariko, Kawanishi Shosuke, Oikawa Shinji	4. 巻 21
2. 論文標題 Polyphenols with Anti-Amyloid Aggregation Show Potential Risk of Toxicity Via Pro-Oxidant Properties	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 3561
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21103561	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 Ishinaga Hajime, He Feng, Hou Bo, Shah SaidAhmad, Murata Mariko, Takeuchi Kazuhiko	4. 巻 40
2. 論文標題 A longitudinal study on circulating miR-21 as a therapeutic effect marker in head and neck squamous cell carcinoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Carcinogenesis	6. 最初と最後の頁 1070-1076
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/carcin/bgz075	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 Advances in Experimental Medicine and Biology	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 村田真理子	4. 巻 46
2. 論文標題 上咽頭癌発癌機構研究の進歩	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 癌と化学療法	6. 最初と最後の頁 1120-1123
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 無
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43件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 平生祐一郎、小林果、加藤信哉、村田真理子、及川伸二
2. 発表標題 アミロイド 凝集阻害剤Myricetinによる酸化的DNA損傷機構
3. 学会等名 第92回日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岡野元彦、何峰、有馬寧、小林果、及川伸二、西村廣明、俵功、村田真理子
2. 発表標題 上咽頭癌細胞のオートファジー及びアポトーシス関連分子発現に対するタウリンの影響
3. 学会等名 第92回日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 翠川薫、ウーダボン・ラタナボン、中村哲、翠川裕、村田真理子
2. 発表標題 ラオスにおける高齢者の生活習慣病の現状について
3. 学会等名 第92回日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 王桂鳳、平本 恵一、有馬寧、大西志保、村田真理子、川西正祐
2. 発表標題 グリチルリチンによる発がん抑制に伴うマウス脾臓の免疫細胞への影響
3. 学会等名 第92回日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Sharif Ahmed, Hatasu Kobayashi, Toshiyuki Habu, Kouji H. Harada, Tohru Tezuka, Shohab Youssefian, Shinji Oikawa, Mariko Murata, Akio Koizumi
2. 発表標題 Effect of RNF213 suppression on endoplasmic reticulum stress
3. 学会等名 第92回日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Guofei Feng, Feng He, 有馬寧, 翠川薫, 及川伸二, 小林果, 竹内万彦, 村田真理子
2. 発表標題 GDF10 suppresses the progression of nasopharyngeal carcinoma by regulating TGF- β /Smad/NF- κ B axis
3. 学会等名 第92回日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 谷田川みなみ、森有利絵、小林果、藤田快男、加藤信哉、川西正祐、村田真理子、及川伸二
2. 発表標題 アクリルアミド発がん機構における酸化ストレスの役割の解明
3. 学会等名 日本酸化ストレス学会東海支部第10回記念学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Motohiko Okano, Ning Ma, Shinji Oikawa, Isao Tawara, Mariko Murata.
2. 発表標題 Taurine induces autophagy and apoptosis in human nasopharyngeal carcinoma cells in nude mouse xenograft model
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 Guifeng Wang, Yasushi Arima, Shiho Ohnishi, Mariko Murata and Shosuke Kawanishi.
2. 発表標題 Glycyrrhizin, the main component of licorice, attenuates inflammatory colorectal cancer through splenic function
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 Guofei Feng, Yifei Xu, Ning Ma, Kaoru Midorikawa, Shinji Oikawa, Kazuhiko Takeuchi, Mariko Murata.
2. 発表標題 Association of Epstein-Barr virus, human papillomavirus and MIF with macrophage polarization in nasopharyngeal carcinoma
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 Sharif Ahmed, Hatasu Kobayashi, Hiroko Okuda, Kouji H. Harada, Toshiyuki Habu, Shohab Youssefian, Shinji Oikawa, Mariko Murata, Akio Koizumi.
2. 発表標題 Rnf213抑制はオスAkitaマウスと異なりメスAkitaマウスの糖尿病を改善しない
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 森有利絵, 谷田川みなみ, 藤田快男, 加藤信哉, 小林果, 川西正祐, 村田真理子, 及川伸二
2. 発表標題 アクリルアミド代謝産物による塩基配列特異的DNA損傷機構
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 王桂鳳, 平本恵一, 有馬寧, 大西志保, 村田真理子, 川西正祐
2. 発表標題 甘草の主成分グリチルリチンはAOM+DSS誘導性大腸がんを抑制する
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 Guofei Feng, Yasushi Arima, Kaoru Midorikawa, Hatasu Kobayashi, Shinji Oikawa, Kazuhiko Takeuchi, Mariko Murata
2. 発表標題 Knockdown of transferrin receptor 1 inhibits cell proliferation in nasopharyngeal carcinoma
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 Nattawan Suwannakul, Kaoru Midorikawa, Hatasu Kobayashi, Shinji Oikawa, Yasushi Arima, Shosuke Kawanishi, Mariko Murata
2. 発表標題 Downregulation of GLUT5 suppresses cell proliferation and migration in cholangiocarcinoma cells
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 八木駿斗, 小林果, 森有利絵, 加藤信哉, 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およびDatiscetinのDNA損傷能を指標とした安全性評価
3. 学会等名 日本酸化ストレス学会東海支部第9回学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小林果, 森有利絵, 加藤信哉, 八木駿斗, 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およびDatiscetinのDNA損傷能
3. 学会等名 日本環境変異原学会第49回大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小林果, 森有利絵, 加藤信哉, 藤澤豊, 大西志保, 川西正祐, 村田真理子, 及川伸二
2. 発表標題 MorinとDatiscetinによる酸化的DNA損傷
3. 学会等名 第73回日本酸化ストレス学会学術集会
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 Fructose promotes cholangiocarcinoma cell proliferation via GLUT5 overexpression
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 Guofei Feng, Yasushi Arima, Kaoru Midorikawa, Hatasu Kobayashi, Shinji Oikawa, Kazuhiko Takeuchi, Mariko Murata
2. 発表標題 Epstein-Barr Virus and Human Papillomavirus coinfection in nasopharyngeal carcinoma by in situ hybridization
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 Yifei Xu, Weilin Zhao, Yingxi Mo, Ning Ma, Kaoru Midorikawa, Hatasu Kobayashi, Yuske Hiraku, Shinji Oikawa, Zhe Zhang, Guangwu Huang, Kazuhiko Takeuchi, Mariko Murata
2. 発表標題 A novel screening biomarker of nasopharyngeal carcinoma using plasma cell-free DNA
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 森有利絵、田中彩華、江藤瑞、藤田快男、加藤信哉、小林果、川西正祐、村田真理子、及川伸二
2. 発表標題 発がん性アクリルアミド による酸化的DNA損傷機構
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 小林果、森本貴昭、原田浩二、奥田裕子、Shohab Youssefian、及川伸二、村田真理子、小泉昭夫
2. 発表標題 RNF213調節不全は両側総頸動脈狭窄マウスモデルの脳低灌流を悪化させる
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 Guofei Feng, Yasushi Arima, Kaoru Midorikawa, Hatasu Kobayashi1, Shinji Oikawa, Kazuhiko Takeuchi, Mariko Murata
2. 発表標題 Dysregulation and clinical significance of TFRC and SLC40A1 in head and neck squamous cell 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 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 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 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 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 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 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 田中彩華、森有利絵、江藤瑞、藤田快男、加藤信哉、小林果、川西正祐、村田真理子、及川伸二
2. 発表標題 アクリルアミドの代謝産物による酸化的DNA損傷
3. 学会等名 日本酸化ストレス学会東海支部 第8回学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山路隆斗、森有利絵、森咲子、徳井麻綸佳、谷田川みなみ、小林果、山嶋哲盛、村田真理子、及川伸二
2. 発表標題 アルツハイマー型認知症への進展を予測する血漿バイオマーカーの探索
3. 学会等名 日本酸化ストレス学会東海支部 第8回学術集会
4. 発表年 2020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 SFRR (A+J), Sydney (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 SFRR (A+J), Sydney (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hatasu Kobayashi, Takaaki Morimoto, Kouji Harada, Hiroko Okuda, Shohab Youssefian, Shinji Oikawa, Mariko Murata, Akio Koizumi
2. 発表標題 RNF213 dysregulation aggravate cerebral hypoperfusion in carotid artery stenosis mouse model
3. 学会等名 9th Meeting of SFRR (A+J), Sydney (国際学会)
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 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 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 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 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 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、本城貴志、北村祐貴、山嶋哲盛、村田真理子、及川伸二
2. 発表標題 軽度認知障害段階におけるアルツハイマー型認知症の早期診断バイオマーカーの探索
3. 学会等名 第42回日本基礎老化学会大会
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

〔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	及川 伸二 (Oikawa Shinji) (10277006)	三重大学・医学系研究科・准教授 (14101)	

6. 研究組織（つづき）

	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	翠川 薫 (Midorikawa Kaoru) (20393366)	鈴鹿大学・こども教育学部・教授 (34105)	
研究分担者	有馬 寧 (Arima Yasushi) (30263015)	鈴鹿医療科学大学・医療科学研究科・教授 (34104)	

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			
中国	中国広西医科大学			
タイ	コンケン大学			