

機関番号：34304

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20500606

研究課題名(和文) 受動喫煙による肺免疫系への影響と肺癌発生の関係について

研究課題名(英文) The relation between effect of passive smoking on immune system in the lung and lung carcinogenesis

研究代表者

竹内 実 (TAKEUCHI MINORU)

京都産業大学・総合生命科学部・教授

研究者番号：70257773

研究成果の概要(和文)：副流煙曝露により、肺胞マクロファージ(AM)が肺内に吸入された副流煙粒子を貪食し、過剰な活性酸素種を産生し、産生された活性酸素種によりAMのDNAの損傷が誘導され、オプソニンと細菌認識レセプターの減少を引き起こし、AMの貪食機能の低下が認められ、抗腫瘍性サイトカインのであるTNF- $\alpha$ のmRNAの発現低下も引き起こされたことから、受動喫煙によるAMの免疫機能の低下は、肺癌発生前に密接に関係していることを証明した。

研究成果の概要(英文)：Side-stream tobacco smoke(STS) increased the number and ROS productions of AM. Phagocytic activity, expressions of TNF- $\alpha$  mRNA and TLRs were inhibited by STS. STS induced DNA damage in AM. STS was a risk factor for DNA damage of AM and inhibited the immunological functions in AM mediated by DNA damage. The inhibition of immunological functions in AM by STS may be associated with carcinogenesis in the lung.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,400,000	720,000	3,120,000
2009年度	800,000	240,000	1,040,000
2010年度	500,000	150,000	650,000
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：健康・スポーツ科学・応用健康科学

キーワード：受動喫煙、副流煙、肺胞マクロファージ、免疫機能、DNA損傷、副流煙水溶性抽出物、肺癌、発癌

## 1. 研究開始当初の背景

これまで、タバコ主流煙喫煙により肺の免疫細胞である肺胞マクロファージ、NK細胞の表面抗原、サイトカインの遺伝子発現及び細胞傷害活性の低下、癌の肺転移と活性酸素の産生が促進されることをマウス、ヒトについて検討してきた。また、マウスに一定量のタバコ主流煙を喫煙させた後、肺上皮組織と免疫細胞を採取し、DNAを抽出し、DNA損傷をコメット法、8-OHdGを測定し、またCGH法を

用いて、タバコ喫煙により肺胞マクロファージからの活性酸素の産生が促進されることから、喫煙による肺上皮組織及び免疫細胞のDNA損傷が誘導され、肺胞マクロファージの染色体異常が引き起こされることを解明し、タバコ喫煙が健康に及ぼす影響を明らかにしてきた。しかし、特に受動喫煙による健康への影響については、国内・国外ともに科学的な詳細な分子レベルでの解明はされておらず、また非喫煙者での肺癌の発生の関係と

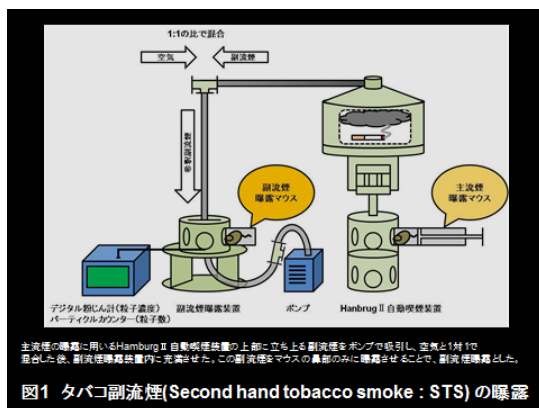
受動喫煙についても解明されていないのが現状である。そこで、タバコ主流煙の研究成果を踏まえて、受動喫煙による健康への影響を解明することは大変意義があると考え、受動喫煙すなわちタバコ副流煙の肺免疫機能への影響と肺癌発生との関係について着目した。

## 2. 研究の目的

受動喫煙による健康への影響は重要な社会問題である。しかし、受動喫煙による実験科学的な研究は非常に少ない。特に、受動喫煙による肺の免疫で重要な役割をしている肺胞マクロファージの染色体異常、遺伝子損傷への影響に焦点を絞った研究は国内、国外ともにされていない。本研究は、受動喫煙・タバコ副流煙自動喫煙設備を作成し、マウスにタバコ副流煙を一定量均一に吸入させ、受動喫煙による影響を正確に客観的に評価出来る系を用いて、受動喫煙による肺胞マクロファージの染色体異常、遺伝子損傷への影響を研究し、どの染色体のどの部位、どの遺伝子に異常及び損傷が認められるのかを特定するとともに、受動喫煙により喫煙関連疾患発症の予防に役立つことが目的である。

## 3. 研究の方法

本研究のために作製したタバコ副流煙自動曝露装置を用いて、C57BL/6、雌、8週齢マウスに一定量、一定期間（10日間、1ヶ月、6ヶ月、12ヶ月）、モニターNo.2リファレンスタバコの副流煙を受動喫煙させた（図1）。



受動喫煙後、肺胞マクロファージを BAL により回収し、気管支肺胞洗浄液を 1000rpm、10分遠心後、上清を除去し、RPMI1640 で懸濁して肺胞マクロファージ細胞浮遊液を調整した。肺胞マクロファージ浮遊液を一定濃度に調整後、サイトスピン標本作製し、メイ・ギムザ染色を行い、細胞分画成分を測定した。調整した肺胞マクロファージ浮遊液の一定濃度を FACS で Dot plot 解析し、細胞サイズ (FSH) と細胞内構造の緻密さ (SSC) により、肺胞マクロファージが受動喫煙によるタバコ

副流煙に曝露されているか否かを正確に評価する。同時に種々の肺胞マクロファージの細胞表面抗原の発現についても、それらの抗原に対するモノクローナル抗体を使用し、受動喫煙による影響を検討した。採取した肺胞マクロファージを培養し、IL-1 $\beta$  mRNA 遺伝子発現への受動喫煙による影響を LPS 刺激により検討する。24 時間培養後、肺胞マクロファージ回収し、RNA を抽出後、RT-PCR により IL-1 $\beta$  mRNA 発現を検討し、非喫煙群と比較した。非喫煙、受動喫煙マウスを麻酔死させ、肺組織を摘出し、肺組織をハサミで細切後、DNA 抽出試薬を加え、組織より DNA を抽出し、同様に肺を取り出し、気管支及び肺上皮組織を分離後、上記と同様の操作により肺上皮組織から DNA を抽出する。同時に肺組織切片を作成し、インサイツハイブリダイゼーション法により組織内の癌遺伝子の発現を検出し、同時に肺組織切片の病理組織検査を行い、受動喫煙による肺癌発生過程を調べた。採取した採取した肺胞マクロファージの DNA 損傷の程度は、コメット法によりアガロースゲルに肺胞マクロファージを包埋し、アルカリ処理後電気泳動し、サイバークリーンで染色し、DNA 損傷により断片化した細胞の核が水星のごとく帯状になった泳動パターンを検出し、染色された泳動パターンにより、個々の細胞について 50 コの細胞のテールの長さを測定し、テールの長さをイメージプラスで解析し、肺胞マクロファージの受動喫煙による DNA 損傷の程度を評価し、非喫煙マウスの肺胞マクロファージと比較する。肺上皮細胞についても、同様にコメット法により、個々の細胞レベルで DNA 損傷の程度を測定し受動喫煙による DNA 損傷の影響を評価した。採取した一部の受動喫煙マウスの肺胞マクロファージについては、活性酸素の産生細胞の比率を O<sub>2</sub> の産生は HE を使い、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> の産生は DCFH-DA を用い反応させ、それぞれの活性酸素産生細胞を FACS により解析し測定し、非喫煙マウスの肺胞マクロファージについても同様に活性酸素の産生細胞の比率を測定し、受動喫煙による活性酸素の産生への影響を評価し、DNA 損傷を引き起こしている肺胞マクロファージの関係を評価した。これらの結果をもとに受動喫煙が、肺胞マクロファージの活性酸素産生を増強し、産生増強された活性酸素により肺胞マクロファージ、肺上皮細胞、肺組織の DNA 損傷を引き起こし、どの染色体、遺伝子への影響があるのかを総合的に評価し、肺癌発生との関係を評価した。

## 4. 研究成果

### (1) タバコ 1 本分の副流煙の粒子数と濃度

今回吸入させたタバコ 1 本分の副流煙中に含まれる粒子の直径は 0.1 $\mu$ m~1.0 $\mu$ m で、粒子数は直径 0.1 $\mu$ m の粒子 434, 421 $\pm$ 90, 467

×104 個/m<sup>3</sup>(mean±S. D.)、直径 0.2 μm の粒子 93,620±31,984×104 個/m<sup>3</sup>、直径 0.3 μm の粒子 14,012±7,161×104 個/m<sup>3</sup>、直径 0.4 μm の粒子 4,609±3,067×104 個/m<sup>3</sup>、直径 0.5 μm の粒子 955±741×104 個/m<sup>3</sup>、直径 0.7 μm の粒子 24±26×104 個/m<sup>3</sup>、直径 1.0 μm の粒子 1±1×104 個/m<sup>3</sup> で、直径 0.1 μm の粒子が最も多く、全体の 78.9%を占めていた。また、副流煙曝露装置内のタバコ 1 本分の副流煙濃度は、57.8±6.3mg/m<sup>3</sup>(mean±S. D.)で、一定の濃度であった。なお、副流煙曝露の指標として測定した COHb 濃度は、非喫煙 (NS) 群 0.9±1.1(mean±S. D.)、副流煙 (STS) 群 34.4±2.2 で、有意な (p<0.001) 増加が認められ、マウスが副流煙を吸入していることが確認された (図 2)。

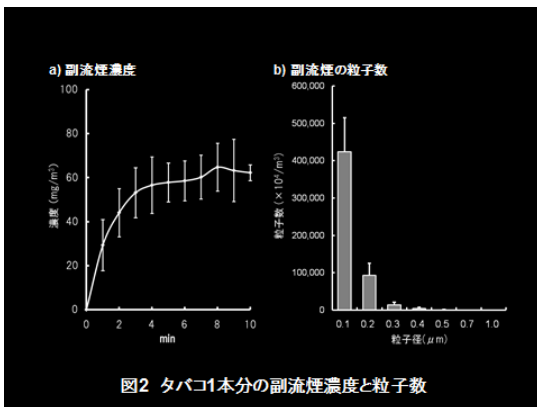


図2 タバコ1本分の副流煙濃度と粒子数

### (2) 副流煙による AM の総細胞数と細胞形態

BAL により回収された AM の総細胞数は、NS 群 1.04±0.15×10<sup>5</sup> 個/匹 (mean±S. D.)、STS 群 1.60±0.24×10<sup>5</sup> 個/匹であり、有意な (p<0.001) 増加が認められた。AM の形態は、Dot Plots 解析により、NS 群で FSC 値 250-700、SSC 値 100-300、STS 群で FSC 値 200-800、SSC 値 100-500 であり、STS 群で FSC 値 SSC 値ともに増加し、曝露による AM の大型化、細胞内部構造の複雑化が認められ、STS 群は NS 群と比較して、AM の細胞質内に空胞形成が認められ、また電子顕微鏡による AM の細胞形態は、NS 群で表面に皺が認められたが、STS 群では皺が収縮し、大型化していることが認められた (図 3)。

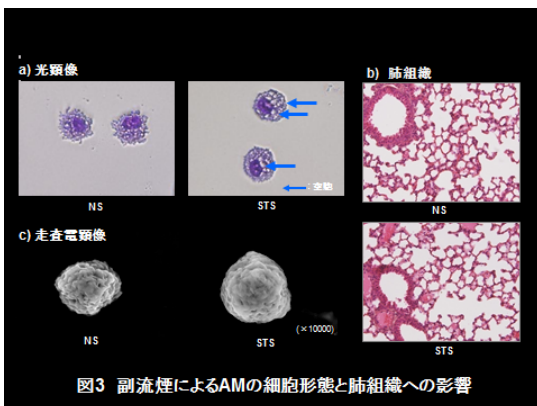


図3 副流煙によるAMの細胞形態と肺組織への影響

### (3) 副流煙による AM の活性酸素種産生と DNA 損傷

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 産生細胞比率は、NS 群で 26.8±5.5 (mean±S. D.)、STS 群で 47.2±7.2 であり、有意に (p<0.01) 増加し、O<sub>2</sub><sup>-</sup> 産生細胞比率は、NS 群で 32.7±10.7 (mean±S. D.)、STS 群で 51.4±10.3 であり、有意に (p<0.001) 増加した。DNA 損傷は、NS 群で Tail Length 28.84±10.41 (mean±S. D.)、STS 群で 42.16±2.55 であり、有意に (p<0.05) 増加し、Tail Moment も NS 群で 0.10±0.03 (mean±S. D.)、STS 群で 0.19±0.06 であり、曝露により有意な DNA 損傷が認められた (図 4)。また副流煙抽出物、タバコ葉抽出物により濃度依存的に DNA 損傷が誘導された。

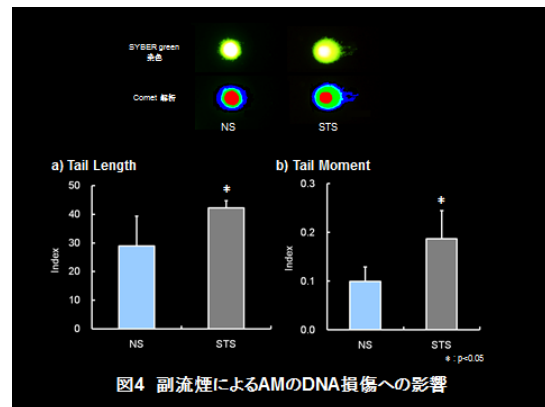


図4 副流煙によるAMのDNA損傷への影響

### (4) 副流煙による AM の食食活性への影響

AM の食食活性は、NS 群 36.92±4.46 (mean±S. D.)、STS 群 30.88±3.70 で、曝露により有意に (p<0.05) 減少し、副流煙曝露による AM の食食活性の低下が認められた。食食された蛍光標識粒子は、AM の細胞質内に分散して取り込まれ、また取り込まれた粒子が凝集して観察された。しかし、取り込まれた粒子数及び細胞内動態には、NS 群と STS 群に差は認められなかった (図 5)。

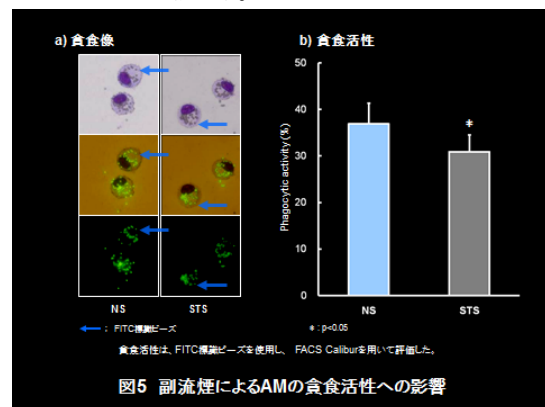


図5 副流煙によるAMの食食活性への影響

### (5) 副流煙による AM の表面分子の発現

AM の食食活性に関与する細胞表面分子である CD11b 抗原陽性比率 (%) は、NS 群 23.05±4.23 (mean±S. D.)、STS 群 9.66±3.57 で、

有意な ( $p < 0.001$ ) 減少が認められたが、CD16 抗原陽性比率 (%) は、NS 群  $60.39 \pm 6.30$ 、STS 群  $57.02 \pm 17.64$  で、有意な差は認められなかった。また、AM の細菌及び細菌由来物質の認識に関与する細胞表面分子である TLR-2 抗原陽性比率 (%) は、NS 群  $53.93 \pm 5.93$  (mean  $\pm$  S.D.)、STS 群  $39.61 \pm 14.23$  で、有意な ( $p < 0.05$ ) 減少が認められ、TLR-4 抗原陽性比率 (%) においても NS 群  $35.23 \pm 5.89$ 、STS 群  $15.10 \pm 5.85$  で、有意な ( $p < 0.01$ ) 減少が認められた。

(6) 副流煙による AM のサイトカイン mRNA の発現と肺癌細胞に対する抗腫瘍活性

AM の TNF- $\alpha$  mRNA の発現比率 (TNF- $\alpha$  /  $\beta$ -actin) は、NS 群  $0.527 \pm 0.052$  (mean  $\pm$  S.D.)、STS 群  $0.502 \pm 0.070$  で、曝露により有意な ( $p < 0.01$ ) 減少が認められたが、IL-1 $\beta$  mRNA の発現比率 (IL-1 $\beta$  /  $\beta$ -actin) は、NS 群  $1.116 \pm 0.084$  (mean  $\pm$  S.D.)、STS 群  $1.078 \pm 0.075$  で有意な差は認められず、TGF- $\beta$  mRNA の発現比率 (TGF- $\beta$  /  $\beta$ -actin) も差が認められなかった。また、副流煙により in vitro 系で AM の肺癌細胞増殖に対する抗腫瘍活性の抑制が認められた (図 6、7)。

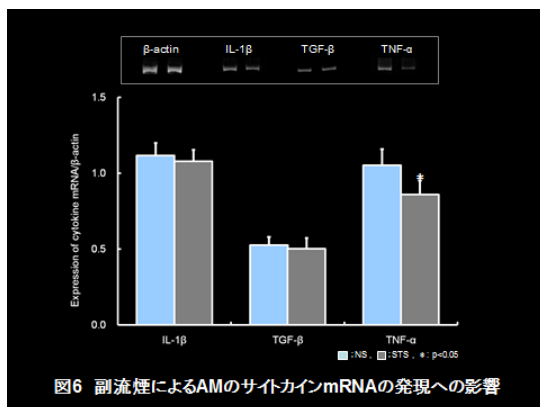


図6 副流煙によるAMのサイトカインmRNAの発現への影響

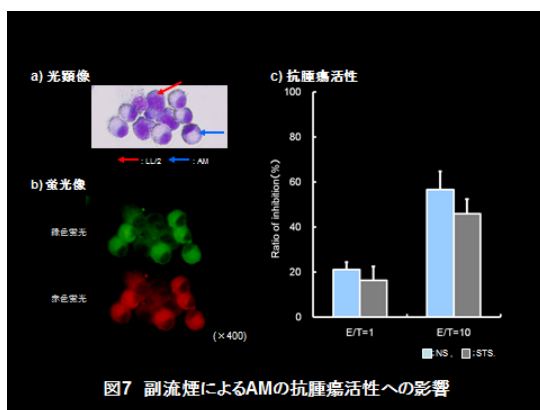


図7 副流煙によるAMの抗腫瘍活性への影響

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕 (計 11 件)

- ① Miyahara, Emiko; Nishie, Makiko; Takumi, Shota; Miyahara, Hiroaki; Nishi, Junichiro; Yoshiie, Kiyotaka; Oda, Hiroshi; Takeuchi, Minoru; Komatsu, Masaharu; Aoyama, Kohji; Horiuchi, Masahisa; Takeuchi, Toru. Environmental mutagens may be implicated in emergence of drug-resistant microorganisms. FEMS Microbiology Letters, In press. 査読有
- ② Koichiro Yoshimoto, Tsunao Kishida, Hiroshi Nakano, Masahiro Matsui, Masaharu Shin-Ya, Taketoshi Shimada, Shigeru Nakai, Jiro Imanishi, Minoru Takeuchi, Yasuo Hisa and Osamu Mazda. Interleukin-28B acts synergistically with cisplatin to suppress the growth of head and neck squamous cell carcinoma. Journal of Immunotherapy. 34(2):139-48, 2011. 査読有
- ③ Fukuda M, Kobayashi K, Hirono Y, Miyagawa M, Ishida T, Ejiogu EC, Sawai M, Pinkerton KE, Takeuchi M. Jungle honey enhances immune function and antitumor activity. Evid Based Complement Alternat Med. In press. 査読有
- ④ Mayuko Miyagawa, Miki Fukuda, Yuriko Hirono, Ayaka Kawazoe, Eri Shigeyoshi, Masaaki Sakura, Toru Takeuchi, Osamu Mazda, Kent E. Pinkerton and Minoru Takeuchi, Effect of Jungle honey on chemotactic activity of neutrophils. Journal of ApiProduct and ApiMedical Science. 2(4):149-154, 2010. 査読有
- ⑤ 廣野由里子、竹内実 タバコ主流煙による肺胞マクロファージのDNA損傷の誘導とアポトーシスの制御 京都産業大学論集、自然科学系列、第39号、2010年3月発行 63-93、査読有
- ⑥ Fukuda M, Kobayashi K, Hirono Y, Miyagawa M, Ishida T, Ejiogu EC, Sawai M, Pinkerton KE, Takeuchi M. Jungle Honey Enhances Immune Function and Antitumor Activity. Evid Based Complement Alternat Med. Jan 12, 2009. 査読有
- ⑦ Ishida T, Hirono Y, Yoshikawa K, Hutei Y, Miyagawa M, Sakaguchi I, Pinkerton KE, Takeuchi M. Inhibition of immunological function mediated DNA damage of alveolar macrophages caused by cigarette smoke in mice. Inhal Toxicol. Dec;21(14):1229-35, 2009. 査読有

- ⑧ Izumo K, Horiuchi M, Komatsu M, Aoyama K, Bandow K, Matsuguchi T, Takeuchi M, Takeuchi T. Dehydroepiandrosterone increased oxidative stress in a human cell line during differentiation. *Free Radic Res.* Oct;43(10):922-31. 2009. 査読有
- ⑨ Ishida T, Pinkerton KE, Takeuchi M. Alveolar macrophage from cigarette smoke-exposed mice inhibits B lymphocyte proliferation stimulated with LPS. *Respiration.* 77(1):91-5. 2009. 査読有
- ⑩ 福田美樹、宮川真由子、竹内実 ジャングルハニーによる免疫機能への影響と抗腫瘍作用 京都産業大学論集、自然科学系列、第38号、2009年3月発行 95-118、査読有
- ⑪ Bei Yu, Urmila P. Kodavanti, Minoru Takeuchi, Hanspeter Witschi and Kent E. Pinkerton. Acute Tobacco Smoke-Induced Airways Inflammation in Spontaneously Hypertensive Rats. *Inhalation toxicology* ,20:623-633. 2008. 査読有

[学会発表] (計 24 件)

- ① Minoru Takeuchi, Shinichi Inoue, Yuriko Hirono, Mayuko Miyagawa, Osamu Mazda, Sonoko Nagai, Toru Takeuchi, K.E. Pinkerton. Effect of Environmental Tobacco Smoke Exposure to Alveolar Macrophage Associated with Innate Immunity in the Lung. 6th World Congress on Pediatric Critical Care, Sydney, 13 - 17 March 2011
- ② 川添彩香、重吉瑛里、佐倉正明、廣野由里子、宮川真由子、竹内実 LPS 経鼻投与による肺炎症の誘導と好中球機能について 第 60 回日本アレルギー学会秋季学術大会、東京、2010 年 11 月 25-27 日
- ③ 宮川真由子、川添彩香、重吉瑛里、廣野由里子、佐倉正明、竹内実 アガリクス茸熱水抽出液による好中球の走化活性とその有効成分 第 60 回日本アレルギー学会秋季学術大会、東京、2010 年 11 月 25-27 日
- ④ 重吉瑛里、川添彩香、廣野由里子、宮川真由子、佐倉正明、竹内実 蜂蜜による抗体産生機能への影響 第 60 回日本アレルギー学会秋季学術大会、東京、2010 年 11 月 25-27 日
- ⑤ 廣野由里子、宮川真由子、佐倉正明、川添彩香、重吉瑛里、稲賀すみれ、松田修、長井苑子、竹内実 タバコ主流煙による肺胞マクロファージの DNA 損傷とその修復 第 60 回日本アレルギー学会秋季学術大会、東京、2010 年 11 月 25-27 日
- ⑥ Mayuko Miyagawa, Ayaka Kawazoe, Eri Shigeyosi, Yuriko Hirono, Sakura Masaaki, Toru Takeuchi, K.E. Pinkerton and Minoru Takeuchi Induction of neutrophils in LL/2 tumor bearing mice, 第 69 回日本癌学会学術総会、大阪、2010 年 9 月 22-24 日
- ⑦ Mayuko Miyagawa, Ayaka Kawazoe, Eri Shigeyosi, Yuriko Hirono, Sakura Masaaki, Toru Takeuchi, K.E. Pinkerton and Minoru Takeuchi Hot water extract of *Agaricus blazei Murill* (ABM) prevents the ageing process by activation of neutrophil functions, The 1st International Congress on Controversies in Longevity, Health and Aging, Barcelona, Spain, 24-27th June 2010
- ⑧ Yuriko Hirono, Shinichi Inoue, Mayuko Miyagawa, Takahiro Ishida, Masaaki Sakura, Sumire Inaga, Osamu Mazda, Sonoko Nagai, Toru Takeuchi, K.E. Pinkerton and Minoru Takeuchi Cigarette Smoke Induces DNA Damage but not Apoptosis in Alveolar Macrophages. ATS 2010 International Conference, New Orleans, Louisiana, 14-19th May 2010.
- ⑨ Minoru TAKEUCHI, Effects of jungle honey on immune functions and anti-tumor activity, 2nd ICMUH, Kota Bharu, 14th Jan 2010
- ⑩ M Miyagawa, Y Hirono, S Inoue, T Ishida, M Sakura, Y Hoshishima, T Takeuchi, KE Pinkerton, M Takeuchi EFFECT OF HOT WATER EXTRACT FROM *AGARICUS BLAZEI MURILL* ON IMMUNE FUNCTIONS, XXI World Allergy Congress, Buenos Aires, Argentina, 6-10th December 2009
- ⑪ Shinichi Inoue, Yuriko Hirono, Mayuko Miyagawa, Takahiro Ishida, Osamu Mazda, Sonoko Nagai, Toru Takeuchi, K.E. Pinkerton and Minoru Takeuchi Effect of Side-stream Tobacco Smoke on DNA Damage in Alveolar Macrophage. 第 68 回日本癌学会学術総会、横浜、2009 年 10 月 1-3 日
- ⑫ Mayuko Miyagawa, Shinichi Inoue, Hirono Yuriko, Takahiro Ishida, Masaaki Sakura, Toru Takeuchi, Yuichi Hoshishima, Kent E. Pinkerton, Minoru Takeuchi The mechanism of anti-tumor activity in induced immune cells by

- hot water extract from *Agaricus blazei* Murill. 第 68 回 日本癌学会学術総会、横浜、2009 年 10 月 1-3 日
- ⑬ Yuriko Hirono, Shinichi Inoue, Mayuko Miyagawa, Takahiro Ishida, Sumire Inaga, Tomonori Naguro, Osamu Mazda, Sonoko Nagai, Toru Takeuchi, K.E. Pinkerton and Minoru Takeuchi Repair of DNA Damage in Alveolar Macrophages Induced by Cigarette Smoke Exposure. 第 68 回 日本癌学会学術総会、横浜、2009 年 10 月 1-3 日
- ⑭ M Takeuchi, Y Hirono, M Miyagawa, S Inoue, T Ishida, S Nagai and K E Pinkerton The mechanism of inhibition of immune function in Alveolar Macrophage (AM) by smoking. 第 49 回 日本呼吸器学会学術講演会、2009 年 6 月 12-14 日
- ⑮ A. Ross, M.S, K.E. Pinkerton, Ph.D., M. Takeuchi, D.V.M Neonatal Murine Sensitivity to Influenza Infection Is Enhanced by Perinatal Exposure to Environmental Tobacco Smoke. ATS 2009 International Conference, San Diego, California, 15-20th May 2009.
- ⑯ M Takeuchi, Y Hirono, M Miyagawa, S Inoue, T Ishida, S Inaga, T Naguro, T Takeuchi, S Nagai and K E pinkerton Inhibition of immunological functions in alveolar macrophages (AM) related with DNA damage by cigarette tobacco smoke exposure. ATS 2009 International Conference, San Diego, California, 15-20th May 2009.
- ⑰ 井上 慎一、廣野由里子、宮川真由子、石田喬裕、松田修、長井苑子、竹内亨、K.E.Pinkerton、竹内実 副流煙による肺胞マクロファージの DNA 損傷への影響 第 38 回 日本免疫学会総会学術集会、京都、2008 年 12 月 1-3 日
- ⑱ HIRONO Yuriko, INOUE Shinichi, MIYAGAWA Mayuko, MAZDA Osamu, NAGAI Sonoko, TAKEUCHI Toru, PINKERTON K.E, TAKEUCHI Minoru Cigarette smoke induced DNA damage, but not apoptosis of alveolar macrophages. 第 38 回 日本免疫学会総会学術集会、京都、2008 年 12 月 1-3 日
- ⑲ Mayuko Miyagawa, Yuriko Hirono, Shinich Inoue, Takahiro Ishida, Osamu Mazda, Toru Takeuchi, K.E. Pinkerton and Minoru Takeuchi Effect of hot water extract from *Agaricus blazei* Murill on chemotaxis of neutrophils. 第 38 回 日本免疫学会総会学術集会、京都、2008 年 12 月 1-3 日
- ⑳ Hirono Yuriko, Inoue Shinichi, Miyagawa Mayuko, Asada Hidetsugu, Mazda Osamu, Nagai Sonoko, Takeuchi Toru, Pinkerton K.E, Takeuchi Minoru Cigarette smoke induces DNA damage and inhibition of apoptosis in alveolar macrophages. 第 67 回 日本癌学会学術総会、名古屋、2008 年 10 月 28-30 日
- 21 Mayuko Miyagawa, Yuriko Hirono, Shinich Inoue, Hidetugu Asada, Osamu Mazda, Toru Takeuchi, K.E. Pinkerton and Minoru Takeuchi. Effect of hot water extract from *Agaricus blazei* Murill on immune functions and anti-tumor activity. 第 67 回 日本癌学会学術総会、名古屋、2008 年 10 月 28-30 日
- 22 竹内実、石田喬裕、廣野由里子、小林健悟、宮川真由子、井上慎一、竹内亨、Kent E. Pinkerton タバコ主流煙による肺胞マクロファージ機能の抑制機構について 第 146 回 日本獣医学会学術集会、宮崎、2008 年 9 月 24-26 日
- 23 廣野由里子、小林健悟、福田美樹、宮川真由子、松田修、浅田秀基、長井苑子、竹内亨、K. E. Pinkerton、竹内実 喫煙による肺胞マクロファージの DNA 損傷の誘導とアポトーシスの抑制 第 48 回 日本呼吸器学会、神戸、2008 年 6 月 15-17 日
- 24 M. Takeuchi, K. Kobayashi, Y. Hirono, S. Nagai and K.E. Pinkerton Cigarette Smoke Inhibits Antibody Production-Associated with Alveolar Macrophage. ATS 2008 International Conference, Tronto, Canada, 16-21st May 2008
- [その他]  
ホームページ等  
<http://www.cc.kyoto-su.ac.jp/~mtakex/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

竹内 実 (TAKEUCHI MINORU)

京都産業大学・総合生命科学部・教授

研究者番号：70257773

### (2) 研究分担者

( )

研究者番号：

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：