

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年6月10日現在

機関番号：34104  
 研究種目：基盤研究（B）海外学術調査  
 研究期間：2010～2012  
 課題番号：22406006  
 研究課題名（和文）中国山西省におけるヒ素発がんの臨床疫学的研究および発がん・悪性化のリスク評価  
 研究課題名（英文）A molecular epidemiological study to explore arsenic relation carcinogenesis and malignant progression in an arsenic endemic rural region in Shanxi province of China  
 研究代表者  
 馬 寧 (Ma Ning) 鈴鹿医療科学大学・保健衛生学部・教授  
 研究者番号：30263015

### 研究成果の概要（和文）：

中国山西省において慢性ヒ素曝露により皮膚色素脱失・沈着および角化などが観察された患者では、血液中に酸化的 DNA 損傷マーカー(8-OHdG)を確認し、皮膚異常と関連性が高いことを明らかにした。ヒト正常皮膚由来の細胞株(HaCaT)を低濃度のヒ素に曝露しながら長期間培養すると、DNA 損傷マーカー(8-ニトログアニン)およびがん幹細胞マーカー(CD44v6)が発現し、腫瘍を形成する能力を獲得した。

### 研究成果の概要（英文）：

We demonstrated that 8-OHdG was generated in polymorphonuclear leukocytes (PMN). The 8-OHdG in PMN was observed in all investigated populations, while it was frequently found along with the elevated amounts of cell debris in individuals with skin lesion including hypopigmentation and keratosis in arsenic exposed participants of Shanxi province, China. After the human skin cell line (HaCaT) was exposed to an environmentally relevant level of arsenic 0.05 ppm for about 4 months, we determined the 8-nitroguanine and cancer stem cell marker CD44v6 in the acquired cancer phenotype. Treated cells with arsenic became apparently tumorigenic, that pathological studies of xenograft tumor in nude mice showed highly undifferentiated tumors.

### 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	5,400,000	1,620,000	7,020,000
2011年度	4,100,000	1,230,000	5,330,000
2012年度	4,700,000	1,410,000	6,110,000
年度			
年度			
総計	14,200,000	4,260,000	18,460,000

研究分野：医歯薬学 A

科研費の分科・細目：人体病理学

キーワード：ヒ素・発がん・臨床疫学・がん幹細胞・ニトロ化ストレス・HaCaT細胞・バイオマーカー・リスク評価

### 1. 研究開始当初の背景

ヒ素およびヒ素化合物は国際がん研究機関 (IARC) によって「ヒトに発がん性あり

(Group1)」と評価されている。地下地層にヒ素が含まれる地域は世界各地に点在し、ヒ素の自然環境汚染・ヒトへの健康影響が深刻である。ヒ素汚染地下水を飲用する地域の住民には慢性ヒ素中毒がみられ、ヒ素暴露歴10年以上の人の80%以上で皮膚病理変化が確認されている。しかし、全員がヒ素汚染地下水を飲用しているにもかかわらず、一部の人が多彩な内臓癌を発生し、特に肝癌、膵臓癌、膀胱癌、食道癌の発生をみることから、地下水中ヒ素濃度だけでリスク評価を行うことは困難である。

我々は感染・炎症関連発がん過程において活性酸素/窒素種によるDNA塩基損傷8-ヒドロキシデオキシグアノシン(8-OHdG)や8-ニトログアニンが共通の分子機構として重要であることを多数報告してきた。これまでに成果を上げてきた炎症関連DNA損傷マーカーとがん幹細胞を併せて検討し、環境要因の解析を加味することで、酸化・ニトロ化DNA損傷をバイオマーカーとして利用し、炎症関連発がんリスクおよび治療効果を評価することが可能と考えた。また自己再生能力を持つ幹細胞・前駆細胞におけるDNA損傷は発がんおよびがん幹細胞の形成に重大な影響を及ぼすことから、癌の予防戦略に幹細胞におけるDNA損傷の解析が不可欠である。

以上から、がん幹細胞マーカーを含め、ヒ素の発がん過程で誘導される特異マーカーを探索し、炎症関連DNA損傷マーカーの8-ニトログアニンと組み合わせ、感染・炎症による発がんリスク評価に有用なバイオマーカー診断法の開発ができると考えた。

## 2. 研究の目的

中国や東南アジア、メキシコなどの一部地域でのヒ素汚染地下水の飲用による中毒は深刻である。ヒ素汚染による最大の健康問題は、多彩な炎症疾患やがんの多発であるが、ヒ素中毒では炎症をとまなうことから、本研究ではヒ素汚染地域の患者の臨床試料およびヒト皮膚細胞株を用いて、ヒ素による炎症と発がん、特に悪性化の機構を明らかにし、予後因子を把握し、治療に役立てることを目指す。また、炎症に関連して生じるDNA損傷塩基の8-ニトログアニンを解析し、ヒ素中毒がん患者の予後との関連を明らかにし、予後マーカーとして臨床診断と治療への応用を目指す。

## 3. 研究の方法

調査研究実施国・地域

現地調査は、中国山西省において地下水のヒ素汚染がみられる地域にて行った。疫学調査および生体試料収集は、山西医科大学予防医学学院を拠点とし、山西医科大学のPei教授(毒理学講座主任)の協力を得て行った。解析は鈴鹿医療科学大学で行った。

### (1) ヒ素曝露状況に関する試料収集

該当地域住民を対象に、生活環境・居住歴・職歴に関するアンケートを行い、各家庭にある飲用井戸水を採集した。またヒ素以外の発がんリスクとして飲酒・喫煙歴などに関するアンケートも併せて行った。

### (2) ヒ素関連疾患患者の生体試料収集

インフォームド・コンセントの得られたヒ素汚染地域住民を対象とし、現地医院の協力を得て皮膚検診を行い、臨床試料(血液・尿)および臨床データを得た。

### (3) ヒ素濃度測定および中毒状況の診断

持ち帰った血液・尿・飲用水は、病理染色・生化学分析・原子吸光分析を行い、ヒ素曝露・中毒状況の解析を行った。8-ニトログアニンおよび酸化的DNA損傷の指標である8-OHdGの抗体などを用いて、患者生体試料の染色・測定を行い、DNA損傷を解析した。

### (4) 培養細胞・マウスのヒ素曝露影響解析

ヒト正常上皮由来の不活化細胞株HaCaTを、ヒ素を微量に含む培地中で長期培養し、ヒ素曝露による形質変化を解析した。また形質転換がみられた細胞をヌードマウスの皮下に移植し、腫瘍形成能を解析した。

### (5) 皮膚癌標本におけるがん幹細胞の同定

各種がん幹細胞マーカーの候補の抗体を用いて蛍光免疫二重染色を行い、標本組織中のがん幹細胞の局在を解析した。8-ニトログアニン・8-OHdGの局在と比較解析した。

## 4. 研究成果

対象地域では汲み上げた井戸水の泥残渣を取り除くために、第一の水瓶に井戸水を蓄えて約一日かけて沈殿させ、上清を第二の水瓶に移してさらに約一日かけて沈殿させ、第二の上清を第三の水瓶に移して飲用に用いている(図1)。



図1. 井戸水の浄水に用いる水瓶の写真。

対象地域の住民190名から尿・血液を採取し、8-OHdGを測定し、皮膚病理変化および生活習慣（喫煙、飲酒、職歴、外出習慣など）との関係を解析した。8-OHdG量と皮膚病理変化の程度および尿中・飲用地下水中のヒ素濃度との関係を解析した。その結果、長期低濃度ヒ素曝露群（汚染地域に長期間居住し、出稼ぎなど対象地域外への外出が少ない住民）では、尿中のヒ素濃度と8-OHdG量が高いことが明らかになった。皮膚色素脱失・沈着および角化（図2）など病理変化が観察されたヒ素曝露患者では、尿中8-OHdG量が正常対照群の約2.8倍の高値であった。また、末梢血塗抹標本では多核白血球の核に8-OHdGの強い免疫陽性反応を確認し（図3）、皮膚の病理損傷程度との関連性が高いことが明らかになった（*Toxicology and Applied Pharmacology*, 266: 143-149, 2013）。



図2. 慢性ヒ素曝露住民にみられる角化症。

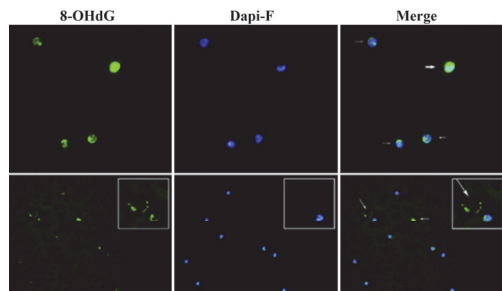


図3. 皮膚病理変化が観察されたヒ素曝露患者の末梢血における多核白血球。青色が核、緑色が8-OHdG陽性部分。

ヒト表皮角化細胞由来HaCaT細胞を、ヒ素0.05ppmを含む培地中で18週間以上培養し、経時的に8-ニトログアニンおよびがん幹細胞マーカーの免疫染色を行った。その結果、各時期の一部のヒ素曝露皮膚細胞において8-ニトログアニンの生成を認めた。またヒ素含有培地中で長期培養した細胞をヌードマウスの皮下に接種したところ、腫瘍を発生し、ヒ素曝露による形質転換で腫瘍形成能を獲得することが明らかになった。

ヒ素に長期曝露したHaCaT細胞をFACS法、増殖曲線、ソフトアガーコロニー形成法、により解析した。また同細胞およびヌードマウスに接種後発生した腫瘍組織について、幹細胞マーカー、がん抑制遺伝子p53、転写因子NF- $\kappa$ Bの発現をウェスタンブロット、免疫染色により解析した。

その結果、HaCaT細胞はヒ素含有培地中で長期培養することにより、細胞周期がG2/MとS期にシフトし、細胞増殖が促進することが分かった。さらにソフトアガーにおけるコロニー形成率の上昇がみられ、足場依存性を失って悪性の傾向を示すことが分かった。またコロニー形成率の上昇と相関して、がん幹細胞マーカーであるCD44v6の発現が上昇していた。このヒ素処理細胞を移植したヌードマウスの腫瘍組織では、p53、NF- $\kappa$ BおよびCD44v6の発現が高かった。NF- $\kappa$ Bの発現誘導を介したCD44v6の発現が、ヒ素発がん重要な役割を果たす可能性が示唆された（*European Journal of Histochemistry* 57:e1, 2013）。

一方で、ヒ素曝露ヒト皮膚細胞においてがん幹細胞の増殖やがん抑制遺伝子が多く見いだされることを明らかにした。さらに癌組織の8-ニトログアニンの蓄積がみられる部位で、がん幹細胞マーカーを見いだした。今後は、これらをバイオマーカーとし、DNA損傷マーカーである8-ニトログアニンを組み合わせて解析することにより、慢性的な低濃度のヒ素曝露による皮膚癌発症の高精度なリスク評価を行い、がん予防・診断法の確立をめざす。

#### 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23件）

- ① Pei Q, Ma N, Zhang J, Xu W, Li Y, Ma Z, Li Y, Tian F, Zhang W, Mu J, Li Y, Wang D, Liu H, Yang M, Ma C, Yun F. Oxidative DNA damage of peripheral blood polymorphonuclear leukocytes, selectively induced by chronic arsenic exposure, is associated with extent of arsenic-related skin lesions. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2013; Jan 1; 266(1):143-149 査読あり DOI: 10.1016/j.taap.2012.10.031.
- ② Huang S, Guo S, Guo F, Yang Q, Xiao X, Murata M, Ohnishi S, Kawanishi S, Ma N: CD44v6 expression in human skin keratinocytes as a possible mechanism for carcinogenesis associated with chronic

- arsenic exposure. *European Journal of Histochemistry*. 2013; Jan 14;57(1):e1. 査読あり DOI: 10.4081/ejh.2013.e1.
- ③ Murabayashi N, Sugiyama T, Zhang L, Kamimoto Y, Umekawa T, Ma N, Sagawa N. Maternal high-fat diets cause insulin resistance through inflammatory changes in fetal adipose tissue. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013; S0301-2115(13)00089-4. 査読あり DOI: 10.1016/j.ejogrb.
- ④ Sugiura H, Shinya S, Okita S, Kato T, Naka T, Kawanishi S, Ohnishi S, Oshida Y, Ma N: Protection by taurine against iNOS-dependent DNA damage in heavily exercised skeletal muscle by inhibition of the NF-kappaB signaling pathway. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2013;775:237-246. 査読あり DOI: 10.1007/978-1-4614-6130-2\_20.
- ⑤ Murata M, Thanan R, Ma N, Kawanishi S: Role of nitrative and oxidative DNA damage in inflammation-related carcinogenesis. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. 2012; 2012:623019. 査読あり DOI: 10.1155/2012/623019.
- ⑥ Mo Y, Midorikawa K, Zhang Z, Zhou X, Ma N, Huang G, Hiraku Y, Oikawa S, Murata M. Promoter hypermethylation of Ras-related GTPase gene RRAD inactivates a tumor suppressor function in nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Letter*. 2012; 323(2):147-54. 査読あり DOI: 10.1016/j.canlet.2012.03.042.
- ⑦ Guo F, Ma N, Horibe Y, Kawanishi S, Murata M, Hiraku Y. Nitrative DNA damage induced by multi-walled carbon nanotube via endocytosis in human lung epithelial cells. *Toxicol Appl. Pharmacol*. 2012; 260(2):183-192. 査読あり DOI: 10.1016/j.taap.2012.02.010.
- ⑧ Thanan R, Oikawa S, Yongvanit P, Hiraku Y, Ma N, Pinlaor S, Pairojkul C, Wongkham C, Sripa B, Khuntikeo N, Kawanishi S, Murata M. Inflammation-induced protein carbonylation contributes to poor prognosis for cholangiocarcinoma. *Free Radic Biol Med*. 2012; 52(8):1465-1472. 査読あり DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.01.01
- ⑨ Thanan R, Murata M, Ma N, Hammam O, Wishahi M, El Leithy T, Hiraku Y, Oikawa S, Kawanishi S. Nuclear localization of COX-2 in relation to the expression of stemness markers in urinary bladder cancer. *Mediators Inflamm*. 2012;165879. 査読あり DOI: 10.1155/2012/165879.
- ⑩ Thanan R, Ma N, Iijima K, Abe Y, Koike T, Shimosegawa T, Pinlaor S, Hiraku Y, Oikawa S, Murata M, Kawanishi S. Proton pump inhibitors suppress iNOS-dependent DNA damage in Barrett's esophagus by increasing Mn-SOD expression. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012; 421(2):280-285. 査読あり 10.1016/j.bbrc.2012.03.152
- ⑪ Liu S, Piao F, Sun X, Bai L, Peng Y, Zhong Y, Ma N, Sun W. Arsenic-induced inhibition of hippocampal neurogenesis and its reversibility. *Neurotoxicology*. 2012; 33;1033-1039. 査読あり DOI: 10.1016/j.neuro.2012.04.020
- ⑫ Ma N, Thanan R, Kobayashi H, Hammam O, Wishahi M, Leithy TE, Hiraku Y, Amro EK, Oikawa S, Ohnishi S, Murata M, Kawanishi S. Nitrative DNA damage and Oct3/4 expression in urinary bladder cancer with Schistosoma haematobium infection. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011;414(2):344-349. 査読あり DOI: 10.1016/j.bbrc.2011.09.073.
- ⑬ Ohnishi S, Saito H, Suzuki N, Ma N, Hiraku Y, Murata M, Kawanishi S. Nitrative and oxidative DNA damage caused by K-ras mutation in mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011; 23;413(2):236-240. 査読あり DOI: 10.1016/j.bbrc.2011.08.076.
- ⑭ Ding X, Ma N, Nagahama M, Yamada K, Semba R. Localization of D-serine and serine racemase in neurons and neuroglia in mouse brain. *Neurol Sci*. 2011; 32(2):263-267. 査読あり DOI: 10.1007/s10072-010-0422-2.
- ⑮ Sasoh M, Ma N, Matsubara H, Matsunaga K, Uji Y. Distribution of D-aspartate-immunopositive cells in the ganglion cell layer of adult rat retina. *Ophthalmic Res*. 2011; 46(1):13-18. 査読あり DOI: 10.1159/000321944.
- ⑯ Zhang L, Sugiyama T, Murabayashi N, Umekawa T, Ma N, Kamimoto Y, Ogawa Y, Sagawa N. The inflammatory changes of adipose tissue in late pregnant mice. *J Mol Endocrinol*. 2011; 30;47(2):157-165. 査読あり DOI: 10.1530/JME-11-0030.
- ⑰ Huang Y, Zhang B, Ma N, Murata M, Tang A, Huang G. Nitrative and oxidative DNA damage as potential survival biomarkers for nasopharyngeal carcinoma. *Medical Oncology*. 2011; 28(1):377-384. 査読あり DOI: 10.1007/s12032-010-9434-2.
- ⑱ Ma N, Sasoh M, Kawanishi S, Sugiura H, Piao F. Protection effect of taurine on nitrosative stress in the mice brain with chronic exposure to arsenic. *Journal of Biological Science*. 2010; 17:S1-7. 査読あり DOI: 10.1016/j.bbrc.2011.09.073.
- ⑲ Wang S, Xiao X, Zhou X, Huang T, Du C, Yu N, Mo Y, Lin L, Zhang J, Ma N, Murata M,

- Huang G, Zhang Z. TFPI-2 is a putative tumor suppressor gene frequently inactivated by promoter hypermethylation in nasopharyngeal carcinoma. *BMC Cancer*. 2010;10:617. 査読あり DOI: 10.1186/1471-2407-10-617.
- ⑳ Torii M, Wang L, Ma N, Saito K, Hori T, Sato-Ueshima M, Koyama Y, Nishikawa H, Katayama N, Mizoguchi A, Shiku H, Yodoi J, Kuribayashi K, Kato T. Thioredoxin suppresses airway inflammation independently of systemic Th1/Th2 immune modulation. *European Journal of Immunology*. 2010; 40(3):787-796. 査読あり DOI: 10.1002/eji.200939724.
- ㉑ Kamimoto Y, Sugiyama T, Kihira T, Murabayashi N, Umekawa T, Nagao K, Ma N, Toyoda N, Yodoi J, Sagawa N. Transgenic mice overproducing human thioredoxin-1, an antioxidative and anti-apoptotic protein, prevents diabetic embryopathy. *Diabetologia*. 2010; 53(9):2046-2055. 査読あり DOI: 10.1007/s00125-010-1784-y.
- ㉒ Wang L, Saito K, Toda M, Hori T, Torii M, Ma N, Katayama N, Shiku H, Kuribayashi K, Kato T. UV irradiation after immunization induces type 1 regulatory T cells that suppress Th2-type immune responses via secretion of IL-10. *Immunobiology*. 2010; 215(2):124-132. 査読あり DOI: 10.1016/j.imbio.2009.01.013.
- ㉓ Zhang E, Jiang B, Yokochi A, Maruyama J, Mitani Y, Ma N, Maruyama K. Effect of all-trans-retinoic acid on the development of chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Circulation Journal*. 2010; 74(8):1696-1703. 査読あり DOI: 10.1253/circj.CJ-10-0097.
- [学会発表] (計 25 件)
- ① Ning Ma, Shiwen Huang, Feiye Guo, Qiaoying Yang, Shongchao Guo, Mariko Mariko, Shosuke Kawanishi. Arsenic-induced nitrate DNA damage in human HaCaT keratinocytes. Seventh International Conference on the Biology, Chemistry and Therapeutic Application of Nitric Oxide, 2012 年 7 月 22-26 日, Edinburgh, Scotland
- ② Feiye Guo, Ning Ma, Shosuke Kawanishi, Mariko Murata, Yusuke Hiraku, Nitrate DNA damage in human lung epithelial cells treated with multi-walled carbon nanotube. Seventh International Conference on the Biology, Chemistry and Therapeutic Application of Nitric Oxide, 2012 年 7 月 2-2-26 日, Edinburgh, Scotland
- ③ Ying Mo, Ning Ma, Shumin Wang, Zhe Zhang, Ying Xie, Guangwu Huang, Kaoru Midorikawa, Yusuke Hiraku, Shinji Oikawa, Shosuke Kawanishi, Mariko Murata, Cytosine methylation in EBV-mediated nasopharyngeal carcinoma in relation to nitrate stress. Seventh International Conference on the Biology, Chemistry and Therapeutic Application of Nitric Oxide, 2012 年 7 月 22-26 日, Edinburgh, Scotland
- ④ 大西志保, 馬寧, 小野田真, 村田真理子, 川西正祐, ラットのエストロゲン依存性放射線誘発乳癌におけるニトロ化 DNA 損傷と幹細胞マーカー. 日本環境変異原学会 第 41 回大会 JEMS2012, 2012 年 11 月 29-30 日, 静岡市
- ⑤ 王淑民, 莫穎禧, 翠川薫, 張哲, 黄光武, 馬寧, 平工雄介, 及川伸二, 村田真理子, 上咽頭癌における microRNA の調節異常の検討. 日本環境変異原学会 第 41 回大会 JEMS2012, 2012 年 11 月 29-30 日, 静岡市
- ⑥ 大西志保, 馬寧, 黄世文, 郭松超, 郭菲燁, 村田真理子, 川西正祐, ヒト皮膚細胞におけるヒ素曝露による CD44v6 発現誘導と腫瘍形成. 第 83 回日本衛生学会学術総会, 2013 年 3 月 24-26 日, 金沢
- ⑦ Feiye Guo, 馬寧, 川西正祐, 村田真理子, 平工雄介, 多層カーボンナノチューブによる細胞内ニトロ化 DNA 損傷:酸化 DNA 損傷との比較. 第 83 回日本衛生学会学術総会, 2013 年 3 月 24-26 日, 金沢
- ⑧ 平工雄介, 馬寧, 川西正祐, 村田真理子, ヒト肺における石綿線維量と酸化・ニトロ化 DNA 損傷との関係. 第 71 回日本癌学会学術総会, 2012 年 9 月 19-21 日, 札幌市
- ⑨ Feiye Guo, 馬寧, 川西正祐, 村田真理子, 平工雄介, 線維長の異なる多層カーボンナノチューブによる細胞内 DNA 損傷. 第 71 回日本癌学会学術総会, 2012 年 9 月 19-21 日, 札幌市
- ⑩ タナン レイヌー, 馬寧, 平工雄介, 及川伸二, 村田真理子, 川西正祐, プロトンポンプ阻害剤による Mn-SOD 発現上昇を介したバレット食道 DNA 病変の抑制. 第 71 回日本癌学会学術総会, 2012 年 9 月 19-21 日, 札幌市
- ⑪ 大西志保, 馬寧, 小野田真, 村田真理子, 川西正祐, 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ニトロ化 DNA 損傷と癌幹細胞マーカー. 第 71 回日本癌学会学術総会, 2012 年 9 月 19-21 日, 札幌市
- ⑫ 王淑民, 馬寧, 川西正祐, 平工雄介, 及川伸二, 謝螢, 張哲, 黄光武, 村田真理子, 上咽頭癌間質における alpha-smooth muscle actin の発現と SDF-1 との関連性.



- 第 71 回日本癌学会学術総会, 2012 年 9 月 19-21 日, 札幌市
- ⑬ 馬寧, 大西志保, 平工雄介, 錦織千佳子, 川西正祐, 紫外線誘発皮膚癌のモデルマウスにおける 8-ニトログアニン生成. 第 33 回日本光医学・光生物学会, 2011 年 7 月 22-23 日, 大阪
- ⑭ 平工雄介, 酒井潔, 柴田英治, 上島通浩, 久永直見, 馬寧, 川西正祐, 村田真理子, ヒト肺組織における石綿線維量と DNA 損傷との関係. 第 82 回日本衛生学会学術総会, 2011 年 3 月 24-26 日, 京都
- ⑮ 莫穎禧, 翠川薫, 張哲, 黄光武, 馬寧, 平工雄介, 及川伸二, 村田真理子, 癌抑制機能を有する RRAD 遺伝子の上咽頭癌におけるメチル化異常. 第 82 回日本衛生学会学術総会, 2011 年 3 月 24-26 日, 京都
- ⑯ グオフェイイェ, 馬寧, 川西正祐, 村田真理子, 平工雄介, 多層カーボンナノチューブによる細胞内ニトロ化 DNA 損傷: 線維長との関連. 第 82 回日本衛生学会学術総会, 2011 年 3 月 24-26 日, 京都
- ⑰ Raynoo Thanan, Mariko Murata, Ning Ma, Yusuke Hiraku, Shinji Oikawa, Shosuke Kawanishi, Parasite infection induces oxidative/nitrative DNA damage in stem-like cells in relation to carcinogenesis. 第 70 回日本癌学会学術総会, 2011 年 10 月 3-5 日, 名古屋市
- ⑱ Feiye Guo, Ning Ma, Shosuke Kawanishi, Mariko Murata, Yusuke Hiraku, Nitrative DNA damage in multi-wall carbon nanotube-treated human lung epithelial cells. 第 70 回日本癌学会学術総会, 2011 年 10 月 3-5 日, 名古屋市
- ⑲ Sugiura H, Okita S, Kato T, Naka T, Kawanishi S, Oshida Y, Ma N, Effects of taurine on iNOS-dependent DNA damage in heavy exercise skeletal muscle by inhibiting NF-kB signaling pathway. 18<sup>th</sup> International Taurine Meeting, 2012 年 4 月 9-13 日, モロッコ国マラケシュ市
- ⑳ Shosuke Kawanishi, N Ma, M Onoda, H Inano, S Ohnishi, M Murata, Role of mutagenic 8-nitroguanine in estrogen-dependent radiation-induced mammary tumorigenesis of rats. 14<sup>th</sup> International Congress of Radiation Research. 2011 年 8 月 28 日-9 月 1 日, ポーランド国ワルシャワ市
- ㉑ 郭霏燁, 馬寧, 川西正祐, 村田真理子, 平工雄介, ヒト肺上皮細胞における多層カーボンナノチューブによる 8-ニトログアニン生成. 第 81 回日本衛生学会学術総会, 2011 年 3 月 25-28 日, 東京
- ㉒ 西川嘉広, 馬寧, 川西正祐, 村田真理子, 平工雄介, ヒト肺上皮細胞におけるカーボンブラックによる 8-ニトログアニン生成. 第 81 回日本衛生学会学術総会, 2011 年 3 月 25-28 日, 東京
- ㉓ 平工雄介, 馬寧, 川西正祐, 村田真理子, ナノ素材による DNA 損傷: カーボンブラック処理細胞における 8-ニトログアニンの生成. 第 69 回日本癌学会学術総会, 2010 年 9 月 22-24 日, 大阪
- ㉔ Feiye Guo, Ning Ma, Shosuke Kawanishi, Mariko Murata, Yusuke Hiraku, Nitrative DNA damage induced by multi-wall carbon nanotube in human lung epithelial cells. 第 39 回日本環境変異原学会, 2010 年 11 月 16-17 日, つくば市
- ㉕ Yoshihiro Nishikawa, Ning Ma, Shosuke Kawanishi, Mariko Murata, Yusuke Hiraku, Nitrative DNA damage induced by carbon black in human lung epithelial cells. 第 39 回日本環境変異原学会, 2010 年 11 月 16-17 日, つくば市

[図書] (計 1 件)

- ① Ma N, Murata M, Ohnishi S, Thanan R, Hiraku Y, Kawanishi S: 8-Nitroguanine: a potential biomarker to evaluate the risk of inflammation-related carcinogenesis. 2012, 4. Biomarker. (Editor: Tapan Khan. INTECH Publisher, 201-224.

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

馬寧 (MA NING)

鈴鹿医療科学大学・保健衛生学部・教授  
研究者番号: 30263015

### (2) 研究分担者

川西正祐 (KAWANISHI SHOSUKE)

鈴鹿医療科学大学・薬学部・教授  
研究者番号: 10025637

### (3) 研究分担者

井上純子 (INOUE SUMIKO)

鈴鹿医療科学大学・薬学部・准教授  
研究者番号: 20378657

### (4) 研究分担者

大西志保 (OHNISHI SHIHO)

鈴鹿医療科学大学・薬学部・助手  
研究者番号: 80511914

### (5) 研究分担者

村田真理子 (MURATA MARIKO)

三重大学・医学研究科・教授  
研究者番号: 10171141

(H24 のみ)