

ット様構造を含む HUVECs の形態評価は、6 well Transwell cell culture chamber を用いて 48 時間培養後細胞を染色することによりその形状を可視化し、顕微鏡観察により行った。VEGF 濃度は、培養上清を採取後、ELISA 法を用いた Quantikine kit (R&D systems) によって定量を行った。次いで作用機序の異なるいくつかの血管新生抑制物質 (troglitazone、pentoxifylline、rapamycin、1400W など) を共培養系に作用させ、腫瘍細胞と内皮細胞間の相互作用への影響を検討した。各化合物は、腫瘍細胞や HUVECs の単培養において文献値等を参考に、それぞれの培養細胞の増殖能などを阻害せず、毒性量 (細胞を死滅させる量) を超えない濃度で作用させた。抑制効果の明らかなものについては抑制物質を作用させた腫瘍細胞及び内皮細胞のそれぞれについて、抑制物質作用後経時的に RNA 抽出を行い、microarray 法によって両細胞間の相互作用の結果生じる血管新生を抑制する遺伝子クラスターを同定した。

C. 研究結果

(1) ヒトがん由来培養細胞株及びマウスの肝臓における遺伝子発現変動の網羅的解析

C-1. TCDD 非感受性 TCDF 感受性株(A株) および TCDD 非感受性 TCDF 非感受性株(B株)における TCDD, TCDF 処理による遺伝子変化の検討

DMSO (vehicle)、TCDD、TCDF 処理した細胞株 A、B を遺伝子発現データにより階層的クラスタリングを行ったところ、Figure 1 に示すように細胞株 A 及び B は完全に二つのクラスターに分かれた。また、TCDD 及び TCDF により処理した実験サンプル同士もサブクラスターを形成した。ただし、 10^{-5} M TCDF 処理されたサンプルが細胞株 A のクラスターで一つ大きく離れていた。これは 10^{-5} M TCDF により処理した細胞株 A においては、培養時の形態観察等により細胞死が始まっていたことが示されており、この乖離の原因であると考えられた。これらのことから、遺伝子発現により2種類の細胞株の特性を分類できること、また、TCDD、TCDF による遺伝子発現の変化は、TCDF 感受性・非感受性の細胞株に関わらず多くの部分が共通していることが示唆された。

Figure 1

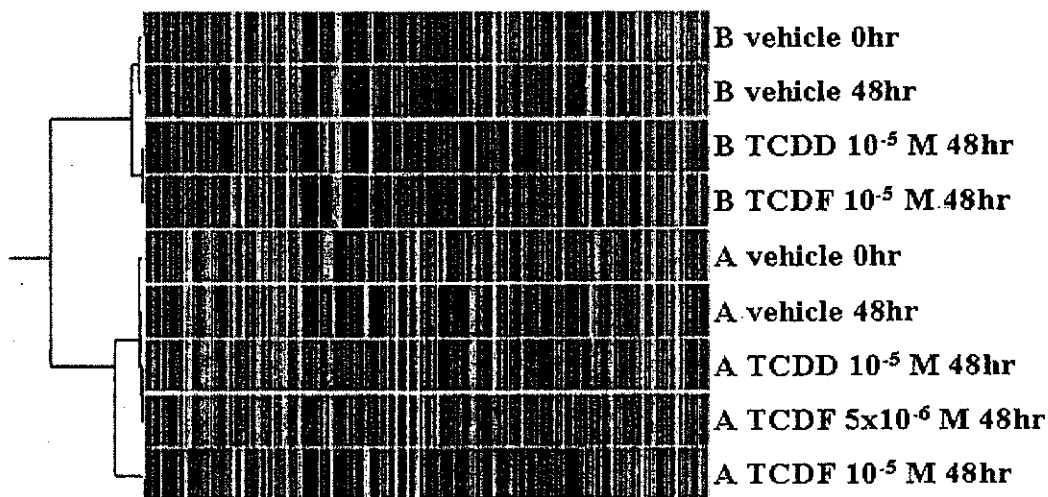
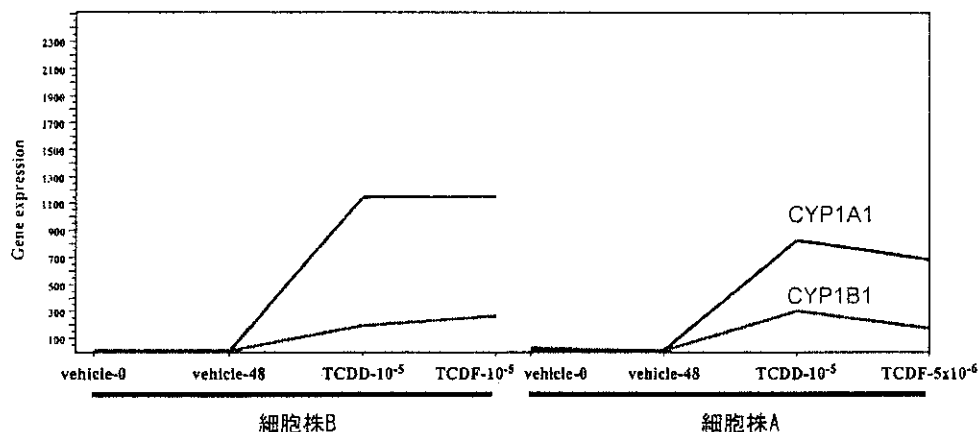


Figure 2



次に TCDD, TCDF によって発現が変化する遺伝子について検討を行った。解析対象遺伝子は 22284 遺伝子中、全ての実験サンプルにおいてデータがない、もしくは Absent である遺伝子を除いた 13393 遺伝子であった。これらの遺伝子のうち、細胞株Aにおいて TCDD 処理により2倍以上誘導された遺伝子数は 1835 遺伝子であり、TCDF により 2 倍以上誘導された遺伝子数は 1407 遺伝子であった。また、共通して誘導された遺伝子は 46 遺伝子であった。Figure 2 に示すように、細胞株Aにおいて共通して誘導される遺伝子の中にはダイオキシン類によって誘導されることが知られている遺伝子である CYP1B1 や CYP1A1 など含まれており、ヒトがん由来培養細胞株において GeneChip を用いてダイオキシン類に対する遺伝子発現変動を観察できることがわかった。また、同様に細胞株Bにおいて TCDD, TCDF によって誘導される遺伝子数はそれぞれ 136 遺伝子、756 遺伝子であり、共通して誘導される遺伝子数は 113 遺伝子であった。これらの遺伝子の中には細胞株Aと同様に CYP1A1 及び CYP1B1 が含まれていた。CYP1A1 及び CYP1B1 のように両細胞株において TCDD, TCDF 双方により誘導が確認された遺伝子数は NAD(P)H dehydrogenase、quinone 1 をコ

ードしている NQO1 遺伝子や aldehyde dehydrogenase 1A3 をコードしている ALDH1A3 遺伝子など 30 遺伝子であった。また、TCDF 感受性細胞株 A においてのみ、TCDD では誘導されないが TCDF によって誘導される遺伝子数は 553 遺伝子であり、この中には TCDF 感受性を示す要因となる遺伝子が含まれていると考えられる。さらに、細胞株 A でのみ TCDD, TCDF 双方により2倍以上誘導される superoxide dismutase 1 をコードしている SOD1 遺伝子などが確認された。

次に TCDD, TCDF によって発現が抑制される遺伝子について検討を行った。細胞株 A において、TCDD 処理によって 2 分の 1 以下に発現が抑制される遺伝子数は 121 遺伝子であり、TCDF 処理によって抑制される遺伝子数は 143 遺伝子であった。共通して抑制される遺伝子数は 17 遺伝子だった。同様に、細胞株 B において、TCDD 処理によって 2 分の 1 以下に発現が抑制される遺伝子数は 3776 遺伝子であり、TCDF 処理によって抑制される遺伝子数は 500 遺伝子であった。共通して抑制される遺伝子数は 411 遺伝子だった。細胞株 A, B 両方で TCDD, TCDF 双方によって誘導される遺伝子は complement Factor H-related protein 1 をコードしている FHR1 遺伝子及び lectin、

galactoside-binding, soluble, 2 (galectin 2) をコードしている LGALS2 遺伝子の2遺伝子であった。さらに、TCDF 感受性細胞株 A においてのみ、TCDD では抑制されないが TCDF によって抑制される遺伝子数は pleckstrin homology domain containing, family A (phosphoinositide binding specific) member 1 をコードしている PLEKHA1 や GABA(A) receptor-associated protein like 1 をコードしている GABARAPL1 をはじめとした121 遺伝子であり、この中にも TCDF 感受性を示す要因となる遺伝子が含まれている可能性があると考えられる。

C-2. C57BL/6 マウス(WT)における TCDD、TCDF 処理による遺伝発現変動の検討

DMSO (vehicle)、TCDD、TCDF 処理したマウス肝について、遺伝子発現データにより階層的クラスタリングを行った。解析対象遺伝子は、33709 遺伝子中、全ての実験サンプルにおいてデータがない、もしくは Absent である遺伝子をのぞいた 1457 遺伝子とした。TCDD、TCDF を投与したマウス同士がサブクラスターを形成した。次に遺伝子発現変動について解析した。Vehicle に対して TCDD、TCDF を投与したマウスの遺伝子発現が 2 倍以上もしくは 2 分の 1 以下に変化した遺伝子を遺伝子発現変動があった遺伝子と定義した。野生型マウスにおいて TCDD によって誘導された遺伝子数は 94 遺伝子であり、TCDF によって誘導された遺伝子数は 106 遺伝子であった。また、共通して誘導された遺伝子数は 54 遺伝子であった。これらマウスにおいて共通して誘導される遺伝子はダイオキシン類共通の効果によって起こると考えられる。このような遺伝子は flavin-containing monooxygenase 3 をコードし

ている FMO3 遺伝子など、51 遺伝子観察された。この中には、ダイオキシン類により AhR を介して誘導されることが知られている CYP1B1 遺伝子も含まれていた。

一方、TCDD によって発現が抑制された遺伝子数は 91 遺伝子であり、TCDF によって抑制された遺伝子数は 88 遺伝子であった。また、共通して抑制された遺伝子数は regulator of G-protein signalling 16 をコードしている RGS16 遺伝子、Carbonic anhydrase VIII をコードしている CARP 遺伝子など 24 遺伝子であった。

C-3. 種間(ヒト及びマウス)における遺伝子発現の共通性

C-2 での解析によって抽出された野生型 Mouse Genome MU74Av2 set において TCDD、TCDF 投与により共通して誘導された 54 遺伝子のうち作製したホモロジーテーブルにより Human Genome U133A set にもそのホモロジーのある遺伝子が乗っていたものは 23 遺伝子であった。そのうち C-1 の解析で細胞株 A においても TCDD、TCDF 処理により共通して誘導された遺伝子は 2 遺伝子であった。しかし、ホモロジーテーブルにより変換されなかった遺伝子の中にも CYP1B1 や FMO3 のようにマウス・ヒト細胞株の解析で共通して誘導される遺伝子が確認できた。このことは、種間の共通性を見るための"GeneSpring"ソフトウェアの機能は完全ではなく、新たな異なる種・アレイ間の遺伝子の比較を可能にする手法の開発が必要であることを示唆している。

(2) 血管新生抑制物質の有効性や副作用を予測する *in vitro* システムの構築に関する研究： 用いるヒト腫瘍細胞(乳がん由来の

MCF-7, 肺の腺ガン由来で SCID マウスに移植するとリンパ節に高頻度に転移する RERF-LC-KJ、膀胱移行上皮ガン由来である T24 など)と血管新生抑制物質(PPAR γ のリガンドでインスリン抵抗性改善剤の troglitazone, NF κ B activator で血流改善作用や抗炎症作用のある pentoxifylline, S6 kinase inhibitor で免疫抑制作用のある rapamycin、NOS2-specific inhibitor である 1400W など)を選定・購入した。現在は培養室の環境を整えながら、腫瘍細胞と血管内皮細胞の共培養系の確立を目指した実験を継続中である。培養細胞については、HUVECs の単培養下において、種々の増殖因子を含む増殖培地(EGM-2)で培養した時に比べ、増殖を活発にさせない血清のロットの選択を済ませ、現在はその血清を用いて腫瘍細胞の培養を開始し、一定の継代数のものを実験に供するために大量培養して液体窒素中に保存している。また、HUVECs の増殖率や形態変化、共培養することによって分泌される培地中の VEGF 濃度、血管新生に関連する各種増殖因子のレセプター蛋白の発現などを腫瘍細胞と内皮細胞間の相互作用の指標としてモニターする。細胞増殖数を測定するために、BrdU を用いた分裂細胞を検出できる系の準備を進めている。VEGF 濃度を測定するためには Quantikine kit (R&D systems)を用いた ELISA 法によって定量できる系を、血管新生に関連する各種増殖因子のレセプター蛋白の発現について Western blotting 法や ELISA 法を用いてモニターする系の準備を進めている。

D. 考察及び今後の展望

(1) ヒトがん由来培養細胞株及びマウスの肝臓における遺伝子発現変動の網羅的解析:

以上、通常の毒性試験では表現系の現れない低濃度で受容体を介したシグナル修飾を引き起こす化合物による遺伝子発現の変化を DNA chip を用いて網羅的に解析することにより、分子生物学的メカニズムに基づいた毒性評価のためのデータベースを構築することを目的として研究を進行していく上で、その部分的検証となる既知物質としてのダイオキシン類をモデルに基礎検討を行った。

ヒトがん由来培養細胞株を用い、増殖阻害という指標でダイオキシン類の毒性を評価すると、2,3,7,8-TCDD 非感受性 2,3,7,8-TCDF 感受性細胞株 A が観察された。ダイオキシン類の毒性評価として広く用いられている毒性等価係数(TEF)は 2,3,7,8-TCDD が 1、2,3,7,8-TCDF が 0.1 とされており、細胞株 A のように 2,3,7,8-TCDF の方が強い毒性を示したことは、化合物の毒性を評価する上で、評価法により毒性の現れ方は異なる事例を示している。また、ヒトがん由来培養細胞株において GeneChip を用いてダイオキシン類に対する応答を遺伝子発現変動という点から観察できることが確認された。さらに、ダイオキシン類の各内受容体である aryl hydrocarbon receptor が誘導されていた。これらの結果は、化合物の投与によって起こる生体内での遺伝子発現カスケードを、ここに示す方法を用いることで解明出来る可能性を示唆している。

我々は、以上の解析をごく限られたサンプル時点と濃度の実験で行った。このような厳しい条件にもかかわらず、ダイオキシン類によって誘導される既知遺伝子を検出することができた。今後、遺伝子発現変動のパターンにより様々な化合物を分類し評価していくためには、化合物投与による初期遺伝子発現変動や二次的な遺伝子発現変

動を検討していく必要があり、遺伝子発現を測定するタイムコースは重要であると思われる。また、化合物の濃度を変化させることで、用量依存的な遺伝子発現変化をみるのが可能になり、より正確な解析が可能になると考えられる。

このような系を用いて、各種の化合物の濃度依存的・時間依存的遺伝子発現変動パターンをデータベース化し、標準化・統計解析等の情報処理を用いた方法の応用・開発をすることにより、化合物の安全性を評価する新手法の開発を進めていく。

(2) 血管新生抑制物質の有効性や副作用を予測する *in vitro* システムの構築に関する研究：今年度は、血管新生の際に生じる腫瘍細胞と血管内皮細胞間の相互作用を *in vitro* で再構築することを目的として、幾つかの表現型の異なる腫瘍細胞と HUVECs (正常ヒト臍帯静脈血管内皮細胞) の共培養系の確立と細胞間相互作用の評価系の確立に関する実験条件の整備を図ってきた。今後は、系の確立に伴い、腫瘍細胞による血管内皮細胞の増殖至適条件を決定し、Affymetrix 社の GeneChip を用いて細胞間の相互作用に関連した遺伝子クラスターの同定を行う。さらに、その共培養系に幾つかの血管新生抑制物質を個々に曝露し、腫瘍の遺伝子発現特性に応じた血管新生抑制物質の治療選択の可能性について検討する予定である。有力な化合物については、癌浸潤モデルや遠隔転移モデルを用いて腫瘍進展抑制作用の有無及びトキシコゲノミクス手法を用いることによって腫瘍進展抑制やそれに対する修飾作用に関連する遺伝子クラスターを明ら

かにしていく予定である。

E. 結論

(1) ヒトがん由来培養細胞株及びマウスの肝臓における遺伝子発現変動の網羅的解析：ダイオキシン類の投与により発現が誘導されることが知られている遺伝子である CYP1A1、CYP1B1 の発現が、我々のマウス、ヒトがん由来培養細胞株においても TCDD、TCDF 投与により確認できた。さらに解析を行った結果、CYP1A1、CYP1B1 と同様の発現パターンを示す遺伝子として ALDH1A3、NQO1 などが共通あるいは投与化学物質依存的に抽出された。これらの結果は、遺伝子発現変動のパターンにより様々な投与化合物を分類し、評価できる可能性を示唆しているものであった。

次年度以降もこのような系を用いて、各種の化合物の濃度依存的・時間依存的遺伝子発現変動プロファイルをデータベース化し、標準化・統計解析等の情報処理を用いた方法の応用・開発をすることにより、化合物の安全性を評価する新手法の開発を進める。

(2) 血管新生抑制物質の有効性や副作用を予測する *in vitro* システムの構築に関する研究：血管新生の際に生じる腫瘍細胞と血管内皮細胞間の相互作用を *in vitro* で再構築するため、表現型の異なる腫瘍細胞と HUVECs (正常ヒト臍帯静脈血管内皮細胞) の共培養系の確立と細胞間相互作用の評価系の確立に関する実験条件の整備を図った。今後は、microarray による腫瘍細胞・血管内皮細胞間の相互作用に関連した遺伝子クラスターの同定を進め、これに関わる評価系の形成を進めると共に、腫瘍の遺伝子発現特性に応じた血

管新生抑制物質の治療選択の可能性の検討、
癌浸潤モデルや遠隔転移モデルを用いた腫
瘍進展抑制についても考察を進める。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Matsunaga N, Kanno J, Yoshimura I, A
statistical method for judging synergism:
application to an endocrine disruptor animal
experiment, *Environmetrics*, 14(2):213-222,
2003.

Utsuyama M, Kanno J, Inoue T, Hirokawa K,
Age/sex dependent and non-monotonous
dose-response effect of diethylstilbestrol on
the immune functions in mice, *Toxicol Lett.*,
135(1-2):145-53, 2002.

Kanno J, Kato H, Iwata T, Inoue T,
Phytoestrogen-low diet for endocrine
disruptor studies, *J Agri Food Chem.*, 50(13):
3883-5, 2002.

2. 学会発表

Kanno J Toxicogenomics in Pharmacology/
Physiology studies by functional genomics
technology, The 76th Annual Meeting of The
Japanese Pharmacological Society, March
24-26, 2003, Fukuoka, Japan

Kanno J Reverse toxicology and data
normalization/standardization
Toxicogenomics International Forum 2002、

Okazaki, 2002

菅野 純、内分泌攪乱化学物質とトキシコジ
ェノミクス、第 5 回日本水環境学会シンポジ
ウム、平成 14 年 9 月 26 日、東京

菅野 純、トキシコジェノミクスの展望、薬物
動態談話会特別例会、平成 14 年 10 月 4 日、
浜松

Kanno J Toxicogenomics の現状 ゲノム創薬
フォーラム ゲノム創薬へのパラダイムシフト、
平成 14 年 11 月 13 日、東京

菅野 純、創薬とトキシコゲノミクス研究戦略、
第 94 回基礎研究部総会、平成 15 年 2 月
27 日、浜松

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Arai K, Maruyama Y, Nishida M, Tanabe S, Takagahara S, Turner J. H, Kozasa T, Mori Y, Nagao T, Kurose H	Differential requirement of $G\alpha_{12}$, $G\alpha_{13}$, $G\alpha_q$ and $G\beta\gamma$ for endothelin-1-induced JNK and ERK activation	Mol. Pharmacol	63	478-488	2003
Mizukawa Y, Nishizawa T, Nagao T, Kitamura K, Urushidani T	Cellular distribution of pargolin, a chloride intracellular channel-related protein, in various tissues	American Journal of Physiology - Cell Physiology	282 (4)	C786-95	2002
Futagawa H, Takahashi H, Nagao T, Adachi-Akahane S	A carbamate-type cholinesterase inhibitor, 2-sec-butylphenyl N-methylcarbamate insecticide (BPMC) blocks L-type Ca^{2+} channel in guinea-pig ventricular myocytes	Jpn. J. Pharmacol	90	12-20	2002
Sakamoto K, Urushidani T, Nagao T	Translocation of HSP27 to sarcomere induced by ischemic preconditioning in isolated rat hearts	Biochemical & Biophysical Research Communications	269 (1)	137-42	2000
Katayama K, Ueno M, Takai H, Ejiri N, Uetsuka K, Nakayama H, Doi K	Ethylnitrosourea induces apoptosis and cell cycle arrest in the trophoblastic cells of the rat placenta	Biol.Reprod	67	431-435	2002
Ueno M, Katayama K, Nakayama H, Doi K	Mechanisms of 5-azacytidine (5-AzC)-induced toxicity in the rat foetal brain	Int.J.Exp.Pathol	83	139-150	2002
Ueno M, Nakayama H, Kajikawa S, Katayama K, Suzuki K, Doi K	Expression of ribosomal protein L4 (rpL4) during neurogenesis and 5-azacytidine (5AzC)-induced apoptotic process in the rat	Histol.Histopathol	17	789-798	2002
Katayama K, Ohtsuka R, Takai H, Nakayama H, Doi K	Expression of p53 and its transcriptional target genes mRNA in the ethylnitrosourea-induced apoptosis and cell cycle arrest in the fetal central nervous system	Histol.Histopathol	17	715-720	2002
Ejiri N, Katayama K, Yakayama H, Doi K	Expression of cytochrome P450 (CYP) isozymes in rat placenta through pregnancy	Exp.Toxicol.Pat hol.	53	387-391	2001
Katayama K, Uetsuka K, Ishigami N, Nakayama H, Doi K	Apoptotic cell death and cell proliferative activity in the rat fetal central nervous system from dams administered with ethylnitrosourea (ENU)	Histol.Histopathol	16	79-85	2001
Ishigami N, Shinozuka J, Nakayama H, Doi K	Apoptosis in mouse fetuses from dams exposed to T-2 toxin at different days of gestation	Exp.Toxicol.Pat hol	52	493-501	2001
Ichida K, Hosoyamada M, Kimura H, Takeda M, Utsunomiya Y, Hosoya T, Endou H	Urate transport via the human PAH transporter hOAT1 and its gene structure,	Kidney Internationa	163	143-155	2003
Kobayashi Y, Hirokawa N, Ohshiro N, Sekine T, Sasaki T, Tokuyama S, Endou H, Yamamoto T	Differential gene expression of organic anion transporters in male and female rats	Biochem. Biophys. Res. Comm	290	482-487	2002

Uchino H, Kanai Y, Kim D.K, Wenpe M.F, Chairoungdua A, Morimoto E, Anders M.W, <u>Endou H</u>	Transport of amino acid-related compounds mediated by L-type amino acid transporter 1 (LAT1): Insights into the mechanisms of substrate recognition	Mol. Pharmacol	61	729-737	2002
Takeda M, Khamdang S, Narikawa S, Kimura H, Kobayashi Y, Yamamoto T, Cha S.H, Sekine T, <u>Endou H</u>	Human organic anion transporters and human organic cation transporters mediate renal antiviral transport	J. Pharmacol. Exp. Ther	300 (3)	918-924	2002
Kimura H, Takeda M, Narikawa S, Enomoto A, Ichida K, <u>Endou H</u>	Human organic anion transporters and human organic cation transporters mediate renal transport of prostaglandins	J. Pharmacol. Exp. Ther	301 (1)	293-298	2002
Kojima R, Sekine T, Kawachi M, Cha S.M, Suzuki Y, <u>Endou H</u>	Immunolocalization of multispecific organic anion transporters, OAT1, OAT2 and OAT3 in rat kidney	J Am Soc Nephrol	13	848-857	2002
Takeda M, Babau E, Narikawa S, <u>Endou H</u>	Interaction of human organic anion transporters with various cephalosporin antibiotics	Eur. J. Pharmacol	438	137-142	2002
Hasegawa M, Kusuhara H, Sugiyama D, Ito K, Ueda S, <u>Endou H</u>	Sugiyama Y, Functional involvement of rat organic anion transporter 3 (rOAT3; slc 22a8) in the renal uptake of organic anions	J. Pharmacol. Exp Ther	300 (3)	746-753	2002
Nagata Y, Kusuhara H, <u>Endou H</u> , Sugiyama Y	Expression and functional characterization of rat organic anion transporter 3 (rOat3) in the choroid plexus	Mol. Pharmacol,	51 (5)	982-988	2002.
Enomoto A, Takeda M, Shimoa M, Narikawa S, Kobayashi Y, Kobayashi Y, Yamamoto T, Skine T, Cha SH, Niwa T, <u>Endou H</u>	Interaction of human organic anion transporters 2 and 4 with organic anion transport inhibitors	J. Pharmacol. Exp. Thera	301 (3)	797-802	2002
Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, Shigeta Y, Jutabha P, Cha S.H, Hosoyamada M, Takeda M, Sekine T, Igarashi T, Matsuo H, Kikuchi Y, Oda T, Ichida K, Hosoya T, Shimokata K, Niwa T, Kanai Y. and <u>Endou, H</u>	Molecular identification of a renal urate-anion exchanger that regulates blood urate levels	Nature	417 (6887)	447-452	2002
Hosoya K, Tomi M, Ohtsuki S, Takanaga H, Saeki S, Kanai Y, <u>Endou H</u> , Naito M, Tsuruo T. and Terasaki T	Enhancement of L-cystine transport activity and its relation fo xCT gene induction at the blood-brain barrier by diethyl maleate treatment	J. Pharmacol. Exp. Ther	302 (1)	225-231	2002
Kobayashi Y, Ohshiro N, Shibusawa A, Sasaki T, Tokuyama S, Sekine T, <u>Endou H</u> , Yamamoto T	Isolation, characterization and differential gene expression of mutispecific organic anion transporter 2 n mice	Mol. Pharmacol	1, 62	7-14	2002
Babu E, Takeda M, Narikawa S, Kobayashi Y, Enomoto A, Tojo A, Cha SH, Sekine T, Shkthisekaran D, <u>Endou H</u>	Role of human organic anion transporter 4 in the transport of ochratoxin A	Biochim Biophys. Acta	1590	64-75	2002
Takeda M, Khamdang S, Narikawa S, Kimura H, Hosoyamada M, Cha SH, Sekine T. and <u>Endou H</u>	Characterization of methotrexate transport and its drug interactions with human organic anion transporters	J. Pharmacol. Exp. Ther	302 (2)	666-671	2002
Enomoto A, Takeda, M, Tojo A, Sekine T, Cha SH, Khamdang S, Takayama F, Aoyama I, Nakamura S,	Role of organic anion transporters in the tubular transport of indoxyl sulfate and the induction of its nephrotoxicity	J. Am Soc Nephrol	13	1711-1720	2002

Endou H, Niwa T					
Enomoto A, Michael F, Wempe, Tsuchida H, Shin HJ, Cha SH, Anzai N, Goto A, Sakamoto A, niwa T, Kanai Y, Anders MW, Endou H	Molecular identification of a novel carnitine transporter specific of human testis	J. Biol. Chem	277 (39)	36262-36271	2002
Khamdang S, Takeda M, Noshiro R, Narikawa S, Enomoto A, Anzai N, Piyachaturawat P, Endou H	Interactions of human organic anion transporters and human organic cation transporters with nonsteroidal anti-inflammatory drugs.	J. Pharmacol Exp. Ther	303 (2)	534-539	2002
Mukobata S, Hibino T, Sugiyama A, Urano Y, Inatomi A, Kanai Y, Endou H, Tashio R	M6a acts as a nerve growth factor-gated Ca ²⁺ channel in neuronal differentiation	Biochem. Biophys. Res. Comm	297 (4)	722-728	2002
Matsuo H, Kanai Y, Kim J.Y, Chairungdua A, Kim D.K, Inatomi J, Shigeta Y, Ishimine H, Chekuntode S, Tachampa K, Choi H.W, Babu E, Fukuda J, Endou H	Identification of novel Na ⁺ -independent acidic amino acid transporter with structural similarity to the member of heterodimeric amino acid transporter family associated with unknown heavy chains	J. Biol. Chem	277 (3)	21017-21026	2002
Mutoh M, Watanabe K, Kitamura T, Shoji Y, Takahashi M., Kawamori T, Tani K, Kobayashi M, Maruyama T, Kobayashi K, Ohuchida S, Sugimoto Y, Narumiya S, Sugimura T, Wakabayashi K	Involvement of prostaglandin E receptor subtype EP ₄ in colon carcinogenesis	Cancer Res	62	28-32	2002
Kitamura T, Kawamori T, Uchiya N, Itoh M, Noda T, Matsuura M, Sugimura T, Wakabayashi K	Inhibitory effects of mofezolac, a cyclooxygenase-1 selective inhibitor, on intestinal carcinogenesis	Carcinogenesis	23	1463-1466	2002
Sasahara Y, Mutoh M, Takahashi M, Fukuda K, Tanaka, N, Sugimura T, Wakabayashi K	Suppression of promoter-dependent transcriptional activity of inducible nitric oxide synthase by sodium butyrate in colon cancer cells	Cancer Lett	177	155-161	2002
Ohe T, Takata T, Maeda Y, Totsuka Y, Hada N, Matsuoka A, Tanaka N, Wakabayashi K	Induction of sister chromatid exchanges and chromosome aberrations in cultured mammalian cells treated with aminophenylnorharman formed by norharman with aniline	Mutat. Res	515	181-188	2002
Nagao T, Yoshimura S, Totsuka Y, Wakabayashi K	Maternal and developmental toxicity in mice by aminophenylnorharman, formed from norharman and aniline	Human Exp Toxicol	21	147-151	2002
Totsuka Y, Takamura-Enya T, Kawahara N, Nishigaki R, Sugimura T, Wakabayashi K	Structure of DNA adduct formed with aminophenylnorharman, being responsible for the comutagenic action of norharman with aniline	Chem. Res. Toxicol	15	1288-1294	2002
Matsunaga N, Kanno J, Yoshimura I	A statistical method for judging synergism: application to an endocrine disruptor animal experiment	Environmetrics	14 (2)	213-222	2003
Utsuyama M, Kanno J, Inoue T, Hirokawa K	Age/sex dependent and non-monotonous dose-response effect of diethylstilbestrol on the immune functions in mice	Toxicol Lett	135 (1-2)	145-53	2002
Kanno J, Kato H, Iwata T, Inoue T	Phytoestrogen-low diet for endocrine disruptor studies	J Agri Food Chem	50 (13)	3883-5	2002

20020776

以降は雑誌/図書に掲載された論文となりますので、
P.65- P.67の「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。