

Table 1 Average Food and Water Consumptions and Total intake of Dammar Resin

Dammar Resin (%)	No.	Food consumption (g/rat/day)	Total intake of Dammar Resin	Water intake (ml/rat/day)
0.00	14	13.63 ± 0.52	0	21.09 ± 1.37
0.03	15	13.75 ± 0.34	0.75 ± 0.02226	23.14 ± 0.57*
2.00	15	12.90 ± 0.48*	46.45 ± 1.76976	20.41 ± 1.35

*: p<0.05 vs 0%(control) group

Table 2 Hematological Data

Item	Damar Resion (%)		
	0.00 (N=14)	0.03 (N=14)	2.00 (N=14)
RBC ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	946 \pm 16	953 \pm 15	930 \pm 19 *
Hb (g/dL)	15.8 \pm 0.3	15.7 \pm 0.3	15.6 \pm 0.2
Ht (%)	48.9 \pm 1.6	47.5 \pm 1.0 *	47.5 \pm 1.1 *
MCV (fL)	51.7 \pm 1.0	50.0 \pm 0.9 *	51.1 \pm 0.8
MCH (pg)	16.9 \pm 0.4	16.6 \pm 0.5	17.0 \pm 0.0
MCHC (g/dL)	32.4 \pm 0.9	32.9 \pm 0.6	32.9 \pm 0.3
PLT ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	54.3 \pm 5.8	53.2 \pm 7.9	59.0 \pm 6.3
WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	48.4 \pm 8.4	50.9 \pm 7.3	41.1 \pm 6.8 *

*: vs 0% (control) group (p<0.05)

Table 3 Serum Biochemical Data

Item	Dammar Resion (%)		
	0.00 (N=14)	0.03 (N=14)	2.00 (N=15)
TP (g/dL)	6.8 ± 0.2	6.6 ± 0.3	7.2 ± 0.2 *
Alb (g/dL)	4.5 ± 0.1	4.4 ± 0.1	4.8 ± 0.1 *
A/G	2.0 ± 0.1	2.0 ± 0.1	2.0 ± 0.1
T-Bil (mg/dL)	0.05 ± 0.01	0.05 ± 0.01	0.03 ± 0.01*
T-Cho (mg/dL)	61.9 ± 3.5	65.1 ± 8.1	79.1 ± 7.1 *
GLU (mg/dL)	160 ± 16	192 ± 29 *	154 ± 14
TG (mg/dL)	177.6 ± 40.1	165.2 ± 36.0	97.7 ± 24.7 *
BUN (mg/dL)	25.0 ± 0.8	26.8 ± 1.8 *	26.9 ± 1.1 *
Cre (mg/dL)	0.39 ± 0.02	0.37 ± 0.03	0.35 ± 0.01 *
Ca (mg/dL)	10.5 ± 0.2	10.3 ± 0.2 *	10.6 ± 0.2
IP (mg/dL)	4.4 ± 0.5	4.9 ± 0.4	4.3 ± 0.5
PL (mg/dL)	119 ± 9.0	124 ± 12.0	125 ± 10.9
Na (mEQ/L)	141 ± 1.7	140 ± 1.5	140 ± 1.0
Cl (mEQ/L)	104.4 ± 1.5	99.0 ± 23.9	105.8 ± 1.3
K (mEQ/L)	5.0 ± 0.4	5.2 ± 1.2	5.7 ± 0.4 *
AST (IU/L)	123.1 ± 21.9	122.4 ± 30.2	67.0 ± 8.8 *
ALT (IU/L)	85.4 ± 12.0	83.3 ± 19.7	49.9 ± 5.3 *
ALP (IU/L)	388.4 ± 34.7	356.9 ± 33.5	358.6 ± 34.6
γ-GTP (IU/L)	< 3	< 3	< 3

* : vs 0% (control) group (p<0.05)

Table 4 Organs Weights

Organs	Dammam Resion (%)		
	0.00 N=14 (adrenals;N=13)	0.03 N=15	2.00 N=15
Absolute (g)			
Brain	1.94 ± 0.05	1.99 ± 0.08	1.94 ± 0.07
Thymus	0.12 ± 0.04	0.11 ± 0.04	0.14 ± 0.04
Lungs	1.29 ± 0.13	1.36 ± 0.13	1.20 ± 0.08
Heart	0.93 ± 0.06	0.97 ± 0.07	0.90 ± 0.06
Spleen	0.69 ± 0.04	0.70 ± 0.05	0.64 ± 0.05 *
Liver	8.66 ± 0.63	9.11 ± 0.47	9.56 ± 0.54 *
Adrenals	0.04 ± 0.00	0.05 ± 0.01	0.05 ± 0.01
Kidneys	2.10 ± 0.16	2.14 ± 0.15	2.07 ± 0.22
Testes	2.70 ± 0.16	2.69 ± 0.28	2.83 ± 0.19
Salivary glands	0.58 ± 0.09	0.62 ± 0.05	0.54 ± 0.04
Relative(g/100g B.W.)			
Brain	0.52 ± 0.03	0.51 ± 0.02	0.56 ± 0.02 *
Thymus	0.03 ± 0.01	0.03 ± 0.01	0.04 ± 0.01
Lungs	0.34 ± 0.03	0.35 ± 0.03	0.35 ± 0.02
Heart	0.25 ± 0.01	0.25 ± 0.01	0.26 ± 0.01
Spleen	0.19 ± 0.01	0.18 ± 0.01	0.19 ± 0.01
Liver	2.31 ± 0.07	2.33 ± 0.08	2.77 ± 0.10 *
Adrenals	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.02 ± 0.00 *
Kidneys	0.56 ± 0.03	0.55 ± 0.03	0.60 ± 0.07
Testes	0.72 ± 0.04	0.69 ± 0.08	0.82 ± 0.05 *
Salivary glands	0.16 ± 0.02	0.16 ± 0.01	0.16 ± 0.01

* : vs. 0% (control) group (p<0.05)

Table 5 GST-P Positive Foci in the Liver

Dammar Resion (%)	GST-P Positive Foci (>100µm)		
	No.	No./cm ²	Area(mm ² /cm ²)
0.00	14	1.706 ± 0.903	0.086 ± 0.044
0.03	15	2.147 ± 2.585	0.115 ± 0.098
2.00	15	5.232 ± 3.128 *	0.281 ± 0.193 *

* : vs. 0% (control) group (p<0.01)

Table 6 Incidences of Histopathological Findings in the Liver

	Dammer Resin (%)		
	0.00 (N=14)	0.03 (N=15)	2.00 (N=15)
Foci (area) of cellular alteration	13	15	14
Carcinoma, hepatocellular	0	0	1
Cellular infiltration, lymphocyte /minimal	0	3	1
Cyst, biliary /slight	0	0	1
Cystic degeneration /slight	0	0	1
Fatty change /slight	0	2	0

Table 7 Incidences, Total number and Multiplicity of Lesions in the Thyroid

	Dammer Resin (%)		
	0.00 (N=14)	0.03 (N=15)	2.00 (N=15)
Hyperplasia, C-cell	Incidence	1	0
Hyperplasia, follicular cell	Incidence	12	15
	Total No.	41	58
	Multiplicity ^a	2.9±1.7	3.9±2.6
Adenoma, follicular cell	Incidence	12	13
	Total No.	53	54
	Multiplicity ^a	3.8±3.4	3.6±2.4
Carcinoma, follicular cell	Incidence	8	8
	Total No.	10	15
	Multiplicity ^a	0.7±0.7	1.0±1.3
Adenoma or carcinoma, follicular cell	Total No.	63	69
	Multiplicity ^a	4.5±3.6	4.6±2.8
			3.5±3.3

^a: Average number of lesions ± SD.

厚生労働科学研究費補助金(食品の安心・安全確保推進研究事業)
食品添加物等における遺伝毒性・発がん性の短期包括的試験法の開発に関する研究
平成 22 年度分担研究報告書

遺伝子のメチル化異常に関する研究

分担研究者：辻内 俊文 近畿大学工学部生命科学科 准教授

研究要旨

本研究では、既存添加物の一つであるダンマル樹脂による発がん機構を遺伝子レベルで明らかにするために、ラットにダンマル樹脂を投与して誘発した肝細胞癌を用い、methylation-specific PCR 法にて p16 遺伝子 DNA メチル化状態を検索した。また、PCR-SSCP 法を用いて p53・b-catenin・Ki-ras 遺伝子点突然変異の解析も行った。その結果、p16 遺伝子 5' 上流領域における DNA メチル化状態はいずれの肝細胞癌においても低メチル化状態であった。p53・b-catenin 遺伝子はそれぞれ 5 例中 1 例の肝細胞癌において点突然変異が検出された。一方、Ki-ras 遺伝子はいずれの肝細胞癌においても点突然変異は検出されなかった。本研究結果より、ダンマル樹脂によるラット肝細胞癌発生に DNA メチル化異常の関与は乏しく点突然変異など genetic な異常が重要な役割を演じることが示唆された。

A. 研究目的

遺伝子プロモーター領域 CpG 部位における DNA メチル化は重要な遺伝子発現調整機構のひとつである。近年、種々のがん細胞において DNA メチル化異常によるがん抑制遺伝子不活化が報告され、がんの発生・進展・増殖に深く関与することが示唆されている。本研究では、既存添加物の一つであるダンマル樹脂の肝細胞癌発生機構を遺伝子レベルで明らかにするために、ラットにダンマル樹脂を投与して誘発した肝細胞癌における DNA メチル化異常について解析した。さらに今年度は、p53・b-catenin・Ki-ras 遺伝子点突然変異の解析も行った。

B. 研究方法

<材料>

大阪市立大学より供与を受けた、ダンマル樹脂で誘発したラット肝細胞癌 5 例（ホルマリン固定パラフィン切片）を用いて、micro dissection 法より genomic DNA を抽出し DNA メチル化ならびに点突然変異の解析を行った。

<遺伝子解析>

抽出した genomic DNA にバイサルファイト処理を施し、それを鋳型としてメチル化用プライマーおよび非メチル化用プライマーの組み合わせによる methylation-specific PCR 法を用いて p16 遺伝子 5' 上流領域の DNA メチル化状態を検索した。さらに、p53・b-catenin・Ki-ras 遺伝子点突然変異の解析には、genomic DNA を鋳型として PCR-SSCP 法を用い、電気泳動後のゲル中において移動度の異なるバンドから DNA を抽出し、PCR 法

にて再増幅し、DNA シークエンスにて点突然変異パターンを解析した。

C. 研究結果

p16 遺伝子 5' 上流領域における DNA メチル化状態は 5 例の肝細胞癌いずれにおいても、正常肝組織と同様に低メチル化状態であった。p53 遺伝子点突然変異は、5 例中 1 例の肝細胞癌において検出され codon 285 の GAA → AAA (Glu → Lys) へのアミノ酸置換を伴う変異であることがわかった。また、b-catenin 遺伝子も 5 例中 1 例の肝細胞癌において codon 14 の ATG → ATA (Met → Ile) への変異が検出された。一方、Ki-ras 遺伝子はいずれの肝細胞癌においても点突然変異は検出されなかった。

D. 考察

前年度の研究では、ダンマル樹脂によって誘発されたラット肝細胞癌において E-cadherin 遺伝子 DNA メチル化異常は見られないことを明らかにした。今回、同モデルで誘発したラット肝細胞癌において p16 遺伝子 5' 上流領域の DNA メチル化異常は検出されなかった。一方、p53・b-catenin 遺伝子に点突然変異が見られることより、ダンマル樹脂によるラット肝細胞癌発生に点突然変異を含めた genetic な異常が重要であることが判明した。これまでに、ヒト肝細胞癌を用いた研究では、E-cadherin 遺伝子の DNA 高メチル化状態が高頻度に報告され肝細胞癌発生に epigenetic な異常の関与が考えられていることから、ダンマル樹脂によるラット肝発がん機構にはヒト肝細胞癌の発生とは異なる genetic な pathway が存在する

ことが示唆された

E. 結論

ダンマル樹脂によるラット肝細胞癌発生に、DNAメチル化異常の関与は乏しく、p53・b-catenin遺伝子点突然変異などgeneticな異常が重要であることが判明した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Wakabayashi N, Tsujino M, Tajiri M, Taki M, Koshino A, Ikeda H, Fukushima N, Tsujiuchi T. No mutations of lysophosphatidic acid receptor genes in lung adenocarcinomas induced by N-nitrosobis(2-hydroxypropyl)amine in rats. *J Toxicol Pathol*, 23, 63-63, 2010.

Tajiri M, Wakabayashi N, Tsujino M, Fujii M, Okabe K, Honoki K, Tsujiuchi T. Alterations of LKB1 gene in lung adenocarcinomas induced by N-nitrosobis(2-hydroxypropyl)amine in rats. *Pathobiology*, 77, 225-229, 2010.

Honoki K, Fujii H, Kubo A, Kido A, Mori T, Tanaka Y, Tsujiuchi T. Possible involvement of stem-like populations with elevated ALDH1 in sarcomas for chemotherapeutic drug resistance. *Oncol Rep*, 24, 501-505, 2010.

Tsujino M, Fujii M, Okabe K, Mori T, Tsujiuchi T. Differential expressions and DNA methylation patterns of lysophosphatidic acid receptor genes in human colon cancer cells. *Virchows Arch*, 457, 669-676, 2010.

Okabe K, Hayashi M, Fujii M, Honoki K, Mori T, Fukushima N, Tsujiuchi T. Mutations of lysophosphatidic acid receptor genes in human osteosarcoma cells. *Pathobiology*, 77, 278-282, 2010.

Okabe K, Hayashi M, Wakabayashi N, Yamawaki Y, Teranishi M, Fukushima N, Tsujiuchi T. Differential expressions and DNA methylation patterns of lysophosphatidic acid receptor genes in mouse tumor cells. *Pathobiology*, 77, 278-282, 2010.

Wakabayashi N, Okabe K, Hayashi M, Honoki K, Tsujiuchi T. Mutations and aberrant transcriptions of Stkl1 (Lkb1) gene in rat liver tumors. *Anticancer Res*, 31, 543-547, 2011.

Hayashi M, Okabe K, Yamawaki Y, Teranishi M, Honoki K, Mori T, Fukushima N, Tsujiuchi T. Loss of lysophosphatidic acid receptor-3 enhances cell migration in rat lung tumor cells. *Bioch Bioph Res Com*, 405, 450-454, 2011.

Okabe K, Hayashi M, Yoshida I, Nishimura K, Fukushima N, Tsujiuchi T. Distinct DNA methylation patterns of lysophosphatidic acid receptor genes during rat hepatocarcinogenesis induced by a choline deficient L-amino acid defined diet. *Arch Toxicol*, in press, 2011.

Okabe K, Hayashi M, Yamawaki Y, Teranishi M, Honoki K, Mori T, Fukushima N, Tsujiuchi T. Possible involvement of lysophosphatidic acid receptor-5 gene in the acquisition of growth advantage of rat tumor cells. *Mol Carcinog*, in press, 2011.

2. 学会発表

岡部恭子、藤井美奈子、林麻衣、西村和樹、朴木寛弥、辻内俊文：コリン欠乏アミノ酸食によるラット肝発がん過程におけるLpa3遺伝子DNAメチル化異常。第69回日本癌学会総会，9月22日-24日，大阪，2010（日本癌学会誌P-0171，p.113）

藤井美奈子、岡部恭子、山脇靖奈、吉田唯真、朴木寛弥、辻内俊文：ニトロソ化合物によるラット肺・肝がん発生におけるLpa5遺伝子発現異常。第69回日本癌学会総会，9月22日-24日，大阪，2010（日本癌学会誌P-0172，p.113）

朴木寛弥、藤井宏真、藤間保晶、森俊雄、城戸頭、辻内俊文：間葉系幹細胞はラット肉腫モデルにおいて腫瘍細胞の早期正着および転移巣形成を促進する。第69回日本癌学会総会，9月22日-24日，大阪，2010（日本癌学会誌P-1201，p.290）

岡部恭子、福嶋伸之、辻内俊文：ニトロソ化合物によるラット肺・肝がん発生におけるLPA受容体遺伝子異常の関与。第69回日本癌学会総会，1月

27日-28日, 大阪, 2011(日本毒性病理学会誌P-064,
p. 120)

H. 知的所有権の取得状況

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

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Doi, K., Sakai, K., Tanaka, R., Toma, K., Yamaguchi, T., <u>Wei, M.</u> , Fukushima, S. and <u>Wanibuchi, H.</u>	Chemopreventive effects of 13alpha,14alpha-epoxy-3beta-methoxyserratane-2 1beta-ol (PJJ-34), a serratane-type triterpenoid, in a rat multi-organ carcinogenesis bioassay.	Cancer Lett,	289	161-169	2010
Suzuki, S., Arnold, L. L., Pennington, K. L., Kakiuchi-Kiyota, S., <u>Wei, M.</u> , <u>Wanibuchi, H.</u> and Cohen, S. M.	Effects of pioglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist, on the urine and urothelium of the rat.	Toxicol Sci,	113	349-357	2010
Takahashi, Y., Hara, Y., Imanaka, M., <u>Wanibuchi,</u> <u>H.</u> , Tanaka, K., Ishikawa, T., Mori, S. and Fukusato, T.	No inhibitory effects of (-)-epigallocatechin gallate and lycopene on spontaneous hepatotumorigenesis in C3H/HeN mice.	Fukushima J. Med. Sci.	56	17-27	2010
Fukushima, S., <u>Wei, M.</u> , Kakehashi, A. and <u>Wanibuchi, H.</u>	Thresholds for genotoxic carcinogens: Evidence from mechanism-based carcinogenicity studies.	Cancer Risk Assessment	8	207-221	2010
Tago, Y., <u>Wei, M.</u> , Ishii, N., Kakehashi, A. and <u>Wanibuchi, H.</u>	Evaluation of the subchronic toxicity of dietary administered <i>Equisetum arvense</i> in F344 rats.	J Toxicol. Pathol.	23	245-251	2010
<u>Wei, M.</u> , <u>Wanibuchi H.</u> , Nakae D, Tsuda H, Takahashi H, Hirose M, Totsuka M, Tatematsu M, Fukushima S.	Low-dose carcinogenicity of 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline in rats: Evidence for the existence of no-effect levels and a mechanism involving p21Cip/WAF1.	Cancer Sci.	102	88-94	2011
Kakehashi, A., Ishii, N., Shibata, T., <u>Wei, M.</u> , Okazaki, E., Tachibana, T., Fukushima, S. and <u>Wanibuchi, H.</u>	Mitochondrial prohibitins and septin 9 are implicated in the onset of rat hepatocarcinogenesis.	Toxicol. Sci.	119	61-72	2011
Chusiri, Y., Wongpoomchai, R., Kakehashi, A., <u>Wei, M.</u> , <u>Wanibuchi, H.</u> , Vinitketkumnuan, U. and Fukushima, S.	Non-genotoxic mode of action and possible threshold for hepatocarcinogenicity of Kojic acid in F344 rats.	Food Chem Toxicol	49	471-476	2011
Hoshi, H., Sawada, T., Uchida, M., Saito, H., Iijima, H., Toda-Agetsuma, M., Wada, T., Yamazoe, S.,	Tumor-associated MUC5AC stimulates in vivo tumorigenicity of human pancreatic cancer.	International journal of oncology	38	619-627	2011

Tanaka, H., Kimura, K., Kakehashi, A., <u>Wei, M.</u> , Hirakawa, K. and <u>Wanibuchi, H.</u>					
Ishii, N., <u>Wei, M.</u> , Kakehashi, A., Doi, K., Yamano, S., Inaba, M. and <u>Wanibuchi, H.</u>	Enhanced urinary bladder, liver and colon carcinogenesis in Zucker diabetic fatty rats in a multi-organ carcinogenesis: Evidence for mechanisms involving activation of PI3K signaling and impairment of p53 on urinary bladder carcinogenesis.	J Toxicol Pathol.	24	1-12	2011
Yachida S, <u>Imaida K.</u> , Yokohira M, Hashimoto N, Suzuki S, Okano K, Wakabayashi H, Maeta H, Suzuki Y.	Jun activation domain binding protein 1 is overexpressed from the very early stages of hepatocarcinogenesis.	Surgical Oncol.	17	3386-3393	2010
Kohno M, Haramoto M, Nakajima O, Yang L, Hinotsu S, Yokohira M, <u>Imaida K.</u> , Kawakami K.	Antedrug budesonide by intrapulmonary treatment attenuates bleomycin-induced lung injury in rats with minimal systemic adverse effects.	Biol. Pharm. Bull.	33	1206-1211	2010
<u>Imaida K.</u> , Yokohira M, Hashimoto N, Kuno T.	Risk analysis of environmental chemicals on lung carcinogenesis.	Asian Pacific J Cancer Prev	11	9-12	2010
Yokohira M, Hashimoto N, Yamakawa K, Suzuki S, Saoo K, Kuno T, <u>Imaida K.</u>	Potassium octatitanate fibers (TISMO) induce pleural mesothelial cell reactions with iron accumulation in female A/J mice.	Oncol. Lett.	1	273-278	2010
Tsuda H, Futakuchi M, Fukamachi K, Shirai T, <u>Imaida K.</u> , Fukushima S, Tatematsu M, Furukawa F, Tamano S, Ito N.	A medium-term, rapid rat bioassay model for the detection of carcinogenic potential of chemicals.	Toxicol Pathol.	38	182-187	2010
Kuno T, Hirose Y, Yamada Y, <u>Imaida K.</u> , Tatematsu K, Mori Y, Mori H.	Chemoprevention of 1,2-dimethylhydrazine-induced colonic preneoplastic lesions in Fischer rats by 6-methylsulfinylhexyl isothiocyanate, a wasabi derivative.	Oncology Letters	1	273-278	2010
Yamakawa K, Kuno T, Hashimoto N, Yokohira M, Suzuki S, Nakano Y, Saoo K, <u>Imaida, K.</u>	Molecular analysis of carcinogen induced rodent lung tumors-Involvement of microRNA expression and Kras or EGFR mutation.	Molecular Medicine Reports	3	141-147	2010
Takeuchi H, Saoo K, Yamakawa K, Matsuda Y, Yokohira M, Zeng Y, Kuno T, Totsuka Y, Takahashi M, Wakabayashi K and <u>Imaida K.</u>	Tumorigenesis of 2-Amino-3,8-dimethylimidazo[4,5-f]quinoxaline (MeIQx), but not enhancing effects of concomitant high fat diet, on lung carcinogenesis in female A/J mice.	Oncol. Lett.	1	137-142	2010
Suzuki S, Yokohira M,	Different threshold levels for	Molecular	3	301-307	2010

Hashimoto N, Saoo K, Matsuda Y, Yamakawa K, Nakano Y, Kuno T, <u>Imaida K.</u>	2-amino-3,8-dimethylimidazo-[4,5-f]quinoxaline (MeIQx) initiation of lung and colon carcinogenesis and the effects of an additional initiation by 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK) in A/J mice.	Medicine Reports			
Yokohira M, Hashimoto N, Yamakawa K, Saoo K, Kuno T, <u>Imaida K.</u>	Lack of promoting effects from physical pulmonary collapse in a female A/J mouse lung tumor initiated with 4-(methyl-nitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK) with remarkable mesothelial cell reactions in the thoracic cavity by the polymer. Exp.	Toxicol. Pathol.	63	181-185	2011
Wakabayashi N, Tsujino M, Tajiri M, Taki M, Koshino A, Ikeda H, Fukushima N, <u>Tsujiuchi T.</u>	No mutations of lysophosphatidic acid receptor genes in lung adenocarcinomas induced by N-nitrosobis(2-hydroxypropyl)amine in rats.	J Toxicol Pathol	23	63-63	2010
Tajiri M, Wakabayashi N, Tsujino M, Fujii M, Okabe K, Honoki K, <u>Tsujiuchi T.</u>	Alterations of LKB1 gene in lung adenocarcinomas induced by N-nitrosobis(2-hydroxypropyl)amine in rats.	Pathobiology	77	225-229	2010
Honoki K, Fujii H, Kubo A, Kido A, Mori T, Tanaka Y, <u>Tsujiuchi T.</u>	Possible involvement of stem-like populations with elevated ALDH1 in sarcomas for chemotherapeutic drug resistance.	Oncol Rep	24	501-505	2010
Tsujino M, Fujii M, Okabe K, Mori T, <u>Tsujiuchi T.</u>	Differential expressions and DNA methylation patterns of lysophosphatidic acid receptor genes in human colon cancer cells.	Virchows Arch	457	669-676	2010
Okabe K, Hayashi M, Fujii M, Honoki K, Mori T, Fukushima N, <u>Tsujiuchi T.</u>	Mutations of lysophosphatidic acid receptor genes in human osteosarcoma cells. 0	Pathobiology	77	278-282	2010
Wakabayashi N, Okabe K, Hayashi M, Honoki K, <u>Tsujiuchi T.</u>	Mutations and aberrant transcriptions of Stk11 (Lkb1) gene in rat liver tumors.	Anticancer Res	31	543-547	2011
Hayashi M, Okabe K, Yamawaki Y, Teranishi M, Honoki K, Mori T, Fukushima N, <u>Tsujiuchi T.</u>	Loss of lysophosphatidic acid receptor-3 enhances cell migration in rat lung tumor cells.	Bioch Bioph Res Com	405	450-454	2011
Okabe K, Hayashi M, Yoshida I, Nishimura K, Fukushima N, <u>Tsujiuchi T.</u>	Distinct DNA methylation patterns of lysophosphatidic acid receptor genes during rat hepatocarcinogenesis induced by a choline deficient L-amino acid defined diet.	Arch Toxicol		in press	2011
Okabe K, Hayashi M, Yamawaki Y, Teranishi	Possible involvement of lysophosphatidic acid receptor-5 gene in the aquisition of growth	Mol Carcinog		in press	2011

M, Honoki K, Mori T, Fukushima N, <u>Tsujiuchi</u> <u>T.</u>	advantage of rat tumor cells.				
--	-------------------------------	--	--	--	--

