

かった。

### 3. マウス肺扁平上皮がんの前がん病変マーカーの開発

肺扁平上皮がんモデルにおけるさらなる発がん機序解明のため、発がん過程早期に認められた気管支肺胞幹細胞 (BASC) における既知肺幹細胞マーカーにおける遺伝子発現量解析および遺伝子発現における網羅的解析を行った。サンプリングとして、前年度同様フローサイトメトリーを用いて BASC が豊富に存在することが知られている  $Sca-1^{pos}CD31^{neg}Pecam^{neg}$  の分画において溶媒対照群および NTCU 投与群それぞれから分取した。既知遺伝子として、今回は *Sca1*, *CD133*, *CD44*, *c-kit*, *c-myc* および *klf4* に着目し、検討した結果、いずれのマーカーにおいても NTCU 投与群において、溶媒対照群と比較し増加を認めた (図 1)。特に、*c-kit* および *c-myc* においては、それぞれ約 40 倍および 10 倍と顕著に高い値を示した。これらのことから、NTCU 投与により増加した  $Sca-1^{pos}CD31^{neg}Pecam^{neg}$  分画での幹細胞マーカーの発現増加が認められた。

さらに、マイクロアレイ法を用いて網羅的遺伝子発現解析を行い、IPA ソフトウェアを用いて種々の signaling pathway を検討した結果、ERK MAPK (図 2A), PI3K/Akt (図 2B), PI3K Akt (図 2C) および TGF beta signaling pathway (図 2D) の関連遺伝子における発現上昇が認められた。

### 4. 膀胱発がん性を検索できる早期前がん病変マーカーの開発

[実験 1] マイクロアレイ解析の結果、BBN 誘発膀胱がん と DMA 誘発膀胱がん で共通に発現量が 2 倍以上の差を示した遺伝子が 139 種類認められた (図 3)。これらのうち、過剰発現量上位 10 遺伝子) と Ingenuity パスウェイ解析によりがん発生に重要な役割を担っていると思われる 13 遺伝子 (3 遺伝子が共通であった) (図 4, 5)、合計 20 遺伝子を膀胱発がん早期検出マーカー候補として選抜した。

[実験 2] 実験 1 で選抜した 20 遺伝子の発現量を検討した結果、BBN 投与 2 週から連続して発現量が有意に上昇した 12 種類の遺伝子を同定した (図 5)。これらの遺伝子を膀胱がん早期検出マーカー候補遺伝子とした。

[実験 3 および 4] 12 種類の遺伝子のうち 2 種類 (Oncomodulin (OCM)、MMP3) の mRNA 発現量は無処置膀胱粘膜に比較して全ての発がん物質において有意に増加した (図 6)。一方、すべての膀胱発がん促進物質では OCM の有意な増加が認められたが、MMP3 の異常発現は認められなかった (図 7)。さらに、非膀胱発がん物質である DEN (肝発がん物質)、ENEN (腎発がん物質) および DMH (大腸発がん物質) をそれぞれ 4 週間投与した膀胱粘膜における OCM と MMP3 の mRNA 発現量を検索したところ、MMP3 の発現量は ENEN および DMH の投与により有意に増加したが、OCM の発現量はいずれの投与群においても有意な変動はみられなかった (図 8)。

## 5. 1,4-ジオキサンのF344ラットにおける肝発がん性の検討

剖検時における最終体重、肝臓重量、試験期間中の1,4-ジオキサンの1日平均摂取量およびトータル摂取量およびGST-P様細胞巢の数をTable 2に示す。最終体重について、無処置群と比較して1,4-ジオキサン5000 ppm投与群で有意な減少がみられ、肝臓の絶対、相対重量については有意な変化はみられなかった。また、肝臓の前がん病変マーカーであるGST-P陽性細胞巢(2 cell以上)の単位面積あたりの数について定量的評価を行った結果、無処置群と比較して200 ppm投与群より有意な増加が認められた。また、細胞増殖能の指標であるBrdUの標識率について定量的評価を行った結果、5000 ppm投与群で有意な増加がみられ、またそのほかの用量についても増加傾向を示した(図9)。

## 6. 1,4-ジオキサンのgpt delta F344ラットにおける肝発がん性および変異原性の検討

[一般状態]

飼育期間中における体重、摂餌量および飲水量について1,4-ジオキサン投与による有意な差はみられなかった。剖検時における最終体重、肝臓・腎臓・脾臓の絶対・相対重量についてTable 3に示す。最終体重、肝臓・腎臓・脾臓の絶対・相対重量について無処置群と比較して有意な変化はみられなかった。

[GST-P陽性細胞巢の評価]

肝臓の前がん病変マーカーであるGST-P陽性細胞巢(2 cell以上)の1スライドあたりの数について定量的評価を行った結果、無処置群と比較して有意な差はみられなかった(Table 4)。

[*in vivo*変異原性の解析]

点突然変異頻度を評価するgptアッセイの結果をTable 5に示す。変異体頻度が無処置群では $8.0 \pm 3.2 (\times 10^{-6})$ 、0.2 ppm投与群では $11.1 \pm 8.1 (\times 10^{-6})$ 、2.0 ppm投与群では $7.5 \pm 3.2 (\times 10^{-6})$ 、20 ppm投与群では $9.8 \pm 7.5 (\times 10^{-6})$ であった。変異体頻度は、無処置群と比較して、有意な差はみられなかった。

また、gpt遺伝子の変異スペクトラをTable 6に示す。各変異頻度について、Transition変化であるG:C to A:T変化は無処置群では $1.7 \pm 1.2 (\times 10^{-6})$ 、0.2 ppm投与群では $2.2 \pm 2.5 (\times 10^{-6})$ 、2.0 ppm投与群では $3.0 \pm 1.4 (\times 10^{-6})$ 、20 ppm投与群では $3.3 \pm 2.7 (\times 10^{-6})$ 、A:T to G:C変化は無処置群では $0.2 \pm 0.5 (\times 10^{-6})$ 、0.2 ppm投与群では $1.7 \pm 2.2 (\times 10^{-6})$ 、2.0 ppm投与群では $1.0 \pm 0.9 (\times 10^{-6})$ 、20 ppm投与群では0であった。また、Transversion変化であるG:C to T:A変化は無処置群では $0.5 \pm 0.7 (\times 10^{-6})$ 、0.2 ppm投与群では $0.6 \pm 0.9 (\times 10^{-6})$ 、2.0 ppm投与群では $0.5 \pm 0.7 (\times 10^{-6})$ 、20 ppm投与群では $1.2 \pm 1.1 (\times 10^{-6})$ 、G:C to C:G変化は無処置群では $0.3 \pm 0.7$

( $\times 10^{-6}$ )、0.2 ppm 投与群では  $0.2 \pm 0.5$  ( $\times 10^{-6}$ )、2.0 ppm 投与群では  $0.8 \pm 0.7$  ( $\times 10^{-6}$ )、20 ppm 投与群では  $0.4 \pm 0.6$  ( $\times 10^{-6}$ )、A:T to T:A 変化は無処置群では  $0.2 \pm 0.7$  ( $\times 10^{-6}$ )、0.2 ppm 投与群では  $0$ 、2.0 ppm 投与群では  $0.3 \pm 0.7$  ( $\times 10^{-6}$ )、20 ppm 投与群では  $0$ 、A:T to C:G 変化は無処置群では  $1.1 \pm 1.0$  ( $\times 10^{-6}$ )、0.2 ppm 投与群では  $0.2 \pm 0.5$  ( $\times 10^{-6}$ )、2.0 ppm 投与群では  $0.2 \pm 0.5$  ( $\times 10^{-6}$ )、20 ppm 投与群では  $0.2 \pm 0.4$  ( $\times 10^{-6}$ ) であった。deletion において、1bp 欠失変化は無処置群では  $0.9 \pm 0.9$  ( $\times 10^{-6}$ )、0.2 ppm 投与群では  $1.0 \pm 1.3$  ( $\times 10^{-6}$ )、2.0 ppm 投与群では  $0.2 \pm 0.5$  ( $\times 10^{-6}$ )、20 ppm 投与群では  $0.4 \pm 0.6$  ( $\times 10^{-6}$ )、2bp 以上の欠失変化は無処置群では  $0$ 、0.2 ppm 投与群では  $0$ 、2.0 ppm 投与群では  $0$ 、20 ppm 投与群では  $0$  であった。Insertion 変異は無処置群では  $0.3 \pm 0.7$  ( $\times 10^{-6}$ )、0.2 ppm 投与群では  $0$ 、2.0 ppm 投与群では  $0$ 、20 ppm 投与群では  $0.2 \pm 0.4$  ( $\times 10^{-6}$ ) であった。また、モノクローナル変異を除いた総変異頻度は無処置群では  $5.2 \pm 1.1$  ( $\times 10^{-6}$ )、0.2 ppm 投与群では  $5.2 \pm 2.1$  ( $\times 10^{-6}$ )、2.0 ppm 投与群では  $5.8 \pm 1.1$  ( $\times 10^{-6}$ )、20 ppm 投与群では  $5.4 \pm 0.8$  ( $\times 10^{-6}$ ) であった。*gpt* 遺伝子の各変異スペクトラムにおける変異頻度は無処置群と比較して、有意な差はみられなかった。

欠失変異を検出する Spi<sup>-</sup>アッセイの結果を Table 7 に示す。変異体頻度は無処置群では  $4.4 \pm 3.4$  ( $\times 10^{-6}$ )、0.2 ppm

投与群では  $4.6 \pm 1.9$  ( $\times 10^{-6}$ )、2.0 ppm 投与群では  $4.9 \pm 2.1$  ( $\times 10^{-6}$ )、20 ppm 投与群では  $4.4 \pm 1.7$  ( $\times 10^{-6}$ ) であった。変異体頻度は、無処置群と比較して、有意な差はみられなかった。

## 7. エピジェネティック異常を誘発する化学物質の検出法の開発

マイクロアレイによる網羅的発現量解析の結果、ダンマル樹脂投与によって発現量比(log 比)が2倍以上および以下のものを Table 8 に示した。また、IPA softwear によって cancer relate gene において発現減少がみられた 19 遺伝子を DNA メチル化異常候補遺伝子として選定した (Table 9)。ダンマル樹脂投与による酸化ストレスの評価のために 8OHdG を測定した結果、無処置群と比較してダンマル樹脂投与による有意な変化はみられなかった (図 10)。また、qPCR 法による CYP 関連遺伝子の定量的発現量解析を行った結果、無処置群と比較して *cypl1a1*, *2b1*, *2e1*, *3a2*, *3a3* で有意な発現上昇がみられた (図 11)。また、マイクロアレイ解析において log 比 2 倍差のなかにはないものの、de novo メチル化関連遺伝子である *dnmt3b* およびヒストン脱アセチル化酵素 *hdac* がダンマル樹脂投与群で発現減少がみられたため、*dnmt1*, *3a*, *3b* および *hdac1*, *2*, *3* について qPCR 法にて遺伝子発現量を評価した結果、*dnmt1*, *hdac1*, *2* で減少傾向が、*dnmt3b* で有意な減少がみられた (図 12)。IPA softwear を用いた遺伝子パスウェイ解析の結果、異物代謝酵素誘導系、

PXR/RXR activation および Aryl hydrocarbon receptor (AhR) 誘導系が有意に誘導されていることが示された(図13)。

#### D. 考察

今回新たに開発した微量試料 DNA 抽出法によってその収量は *gpt* アッセイを行う上で必要な最低量を十分に満たし、またパッケージング反応を阻害する物質の混入もみられず、形質転換フェージの総数は 250,000 程度得られた。*gpt* アッセイ、Spi<sup>-</sup>アッセイに最低限必要な形質転換フェージ数(200,000)を上回る形質転換フェージが得られたため、本抽出法は微量試料における変異原性の評価を行うことが可能であることが確認できた。さらに、今回開発した DNA 抽出法の有用性を評価するため、各種被験物質を用いて甲状腺および膀胱粘膜における *in vivo* 変異原性の解析を行い、これまでに明らかでなかったコウジ酸の甲状腺における変異原性およびプロポリスの膀胱における変異原性を明らかにし、その有用性を確認することができた(魏分担報告書参照)。

腎発がんの前がん病変マーカーの開発試験で着目した S100A11 は、カルシウムバインディングプロテインの 1 種であり、細胞周期の調節や分化等細胞の発達に関与することが報告されている。さらに、前立腺を始め、種々の癌においてその異常発現が報告されており、細胞増殖の亢進に関与するとの報告がある。本実験では、S100A11 が前がん病変で発現上昇した

際に尿中に流出する可能性を考え、本マーカーが非侵襲的に尿を用いて発がん性を検出できる尿中マーカーとしての有用性を検討した。結果は対照群の尿と比較し、腎細胞腫瘍担がん動物の尿で発現に差を認めなかったため、尿中マーカーとしては適さないことが示唆された。

マウス肺扁平上皮がんの早期検出マーカーの実験では、発がん過程早期に気管支肺胞幹細胞 (BASC) の増生が関与することを明らかにしてきたが、本年度では遺伝子発現に着目し、Sca1, CD133, CD44, c-kit, c-myc および klf4 について検討した。いずれのマーカーにおいても既知肺幹細胞マーカーとして知られており、幹細胞能の亢進を検討するうえで有用なマーカーである。結果より特に顕著に発現上昇を示したマーカーとして、c-kit および c-myc が同定された。そのため、肺扁平上皮がんの発がん性の検討に有用である可能性が考えられた。また、マイクロアレイ解析の結果から IPA ソフトウェアを用いて、発現変動を示した遺伝子がどの signaling pathway に属するかを検討した。その結果、ERK MAPK, p38 MAP, PI3K/Akt および TGF beta signaling pathway の関連する遺伝子が多数同定され、多くの遺伝子で発現上昇していた。NTCU 投与群の BASC における細胞増殖能の増加や、幹細胞能の亢進においてこれらの signaling pathway の関与が示唆された。以上より、さらなる発がん機序解明がなされた。

膀胱発がんの早期前がん病変マーカー

の開発試験では、BBN および DMA 誘発膀胱がんサンプルと、様々の膀胱発がん物質、膀胱発がん促進物質および非膀胱発がん物質をそれぞれ 4 週投与したラット膀胱粘膜サンプルにおける mRNA 発現を検索した結果、OCM) と MMP3 両者ともすべての膀胱発がん物質で誘発した膀胱病変において共通に過剰発現を示した。さらに、OCM だけがすべての膀胱発がん促進物質における膀胱粘膜サンプルでの過剰発現を認めた。加えて、すべての非膀胱発がん物質では OCM の異常発現は認められなかった。以上より、OCM と MMP3 を組み合わせて使用することにより、化学物質の膀胱発がん性を予測できる可能性が強く示唆された。

*gpt delta F344* ラットにおける 1,4-ジオキサンの低用量域における *in vivo* 変異原性および肝発がん性の検討において、肝臓の前がん病変マーカーである GST-P 陽性細胞巣について評価した結果、無処置群と比較して有意な変化はみられなかった。また、*in vivo* 変異原性について評価した結果、*gpt* アッセイ、Spi<sup>-</sup>アッセイともに変異頻度の有意な変化はみられなかった。さらに *gpt* 遺伝子の変異スペクトラムについても 1,4-ジオキサン投与群特異的な変化はみられなかった。以上の結果から、今回のような低用量域では 1,4-ジオキサンが *in vivo* 変異原性および肝発がん性を示さないことが明らかとなった。1,4-ジオキサンの発がん性および変異原性には閾値が存在することが強く示唆された。

非遺伝毒性ラット肝発がん物質であるダンマル樹脂の発がんメカニズムについて種々の検討を行った。体内に取り込まれた異物が肝臓において、肝臓の第 I 相代謝系である CYP1 ファミリーを介して代謝される過程で酸化ストレスが生じることが知られており、また生じた酸化的ストレスはラット肝発がんの原因となることが知られている。酸化的ストレスの指標である 8OHdG について検討した結果、ダンマル樹脂投与による有意な変化はみられなかった。また、P450 関連遺伝子について検討した結果、*cy1a1* の発現がダンマル樹脂投与群で有意に上昇していることが qPCR、マイクロアレイ双方で確認できた。また、IPA software によるパスウェイ解析によってダンマル樹脂投与群で異物代謝誘導系、PXR/RXR activation および AhR 関連誘導系が誘導されていることが有意に示され、qPCR 法の結果においても *cy1a1*, 3a2, 3a3 の発現上昇がみられることから、ダンマル樹脂による発がんメカニズムには異物代謝誘導系の異常が関与している可能性が示唆された。AhR は環境汚染物質等の異物に対して反応する核内転写因子であり、ベンゾ [a] ピレン及び 3-メチルコラントレンに代表される多環性芳香族炭化水素化合物 TCDD に代表されるハロゲン化芳香族炭化水素化合物をリガンドとし、異物の代謝及び毒性の発生に関与する。AhR は、環境因子等の刺激により細胞質から核内へ移行し、核内で AhR nuclear translocator (Arnt) と結合することで転写活性を示す。また、

AhR の転写活性化が Dioxin による発がん性及び発がん促進作用に深く関与しているという報告があり、AhR が発がんを促進させる因子として考えられている。ゆえに、ダンマル樹脂投与による AhR パスウェイの活性化は、肝発がんに関与している可能性があると考えられた。PXR は生体異物を認識し異物代謝に関与する遺伝子の発現を調節する核内受容体として知られており、同様に異物代謝に関与する遺伝子として CAR が知られている。PXR および CAR はそれぞれ RXR とヘテロ二量体を形成し、標的遺伝子の 5' 上流に位置する応答配列に結合して転写を誘導する。CAR、PXR それぞれの活性因子であるフェノバルビタールや PCN は、マウスやラットの肝臓で薬物代謝酵素 CYP2B、CYP3A を誘導することが知られており、今回の qPCR の結果と符合する。また、CAR の活性化因子の慢性的な暴露により、野生型のマウスでは肝がんが増加するのに対し、CAR 欠損マウスではそのような増加はみられないことから、ダンマル樹脂投与による CAR および PXR の核内転写活性が肝発がんに関与していることが示唆された。今後 AhR、CAR および PXR のタンパクレベルでの発現および発現の局在、核内転写活性などについて検討する必要がある。一般的に遺伝子が転写されている領域のヒストンのアセチル化率は非常に高く、逆にヘテロクロマチンなどの遺伝子が不活化状態の領域のヒストンは脱アセチル化されており、ヒストンのアセチル化/脱アセチル化の状態はヒストンアセチル化

酵素および脱アセチル化酵素 (HDAC) によって可逆的に制御されている。IPA software の up-stream analysis によって、ヒストン脱アセチル化酵素である Hdac の発現減少が IPA によって有意に予測されたため、エピジェネティック修飾機構の異常を疑い、qPCR 法で Hdac および DNA メチル化に関与する Dnmt の発現について解析した。その結果、Hdac1, 2 および Dnmt1 では減少傾向がみられ、ダンマル樹脂がクラス I の HDAC 阻害剤と同様の作用を有する可能性が示唆された。また de novo メチル化を行う Dnmt3b の有意な発現減少がみられた。腫瘍と DNA メチル化異常の関連は、古くはメチル化シトシンの含有量の検討より、腫瘍では一般に DNA は低メチル化状態にあることがわかってきた。がん細胞における DNA メチル化は、ゲノム全体の低メチル化状態と特定の遺伝子の CpG アイランドにおける高メチル化が特徴であり、正常細胞とは異なった状態となっている。したがって、de novo メチル化酵素である Dnmt3b の有意な発現減少は新規 DNA メチル化の発生を抑制することで、ゲノム全体を低メチル化させて発がんに関与する可能性が示唆された。以上のことから、ヒストン修飾や DNA メチル化によって本来発現が抑制されるべき遺伝子の発現誘導が起きていることが示唆され、がん遺伝子の過剰な発現誘導が起きている可能性が考えられる。DNA メチル化異常候補遺伝子として選定した 19 遺伝子のメチル化状態およびゲノム全体のメチル化率について今後検

討する予定である。

## E. 結論

抽出過程でサンプルロスが少なく、また形質転換を阻害する化学物質の混入のないDNA抽出法の開発に成功した。また、微小組織における変異原性解析において、新規 DNA 抽出法の有用性を確認することができた(魏分担報告書参照)。膀胱粘膜や甲状腺のような微量組織においても変異原性の解析が可能になったことにより我々が開発した *gpt delta* ラットを用いた発がん性・遺伝毒性の短期包括的評価モデルに本改良 DNA 抽出法を導入することによって、採取の容易な肝臓や腎臓だけでなく、微小組織の変異原性を評価することが可能となり、さらに我々のモデルの汎用性を高めることができた。

異型尿管細管から腎腫瘍にかけて高発現が認められた新規前がん病変バイオマーカーである S100A11 については、組織マーカーとしては有用であるが、尿中マーカーとしては適さないことが示唆された。

扁平上皮がん発がん機序の解析では、発がん過程早期において気管支肺胞幹細胞(BASC)の関与を明らかとしてきたが、遺伝子発現解析より NTCU 投与群の BASC 領域にて、Scal, CD133, CD44, c-kit, c-myc 及び klf4 等幹細胞マーカーの発現上昇が認められた。さらに、マイクロアレイ解析の結果より、ERK MAPK, p38 MAP, PI3K/Akt および TGF beta signaling pathway の関連遺伝子における発現上昇が認められた。これらのことより、発が

ん機序に即した分子生物学的に意義を有するマーカー開発を行う可能性を示した。

OCM と MMP3 は膀胱がん性の早期検出マーカーとして有用であるから、これらを利用することにより、膀胱発がん物質検出のスクリーニングシステム確立に有用であると考えられた。

*gpt delta* F344 ラットを用いた低用量域における評価で、1,4-ジオキサンの変異原性および肝発がん性には閾値が存在することが明らかとなった。今回得られた知見は、1,4-ジオキサンのリスク評価に寄与できるものと考えられる。

ダンマル樹脂による肝発がん機序には酸化ストレスの関与はほとんどみられないものの、異物代謝酵素誘導系や芳香族炭化水素受容体誘導系の関与が疑われ、シトクロム P450 による水酸化で発がん性が生じている可能性が示唆された。また、ヒストン脱アセチル化酵素、DNA メチル基転移酵素がダンマル樹脂投与によって発現減少がみられたことから、エピジェネティック修飾機構の異常が示唆された。今後、ゲノム全体のメチル化率の変動を評価し、がん関連遺伝子の発現パラメータを明らかにする必要がある。今回得られた研究成果はダンマル樹脂のような変異原性を有さないものの、発がん性を有する化学物質の発がんメカニズムの解析における基礎データの蓄積に寄与する。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Kato M, Wei M, Yamano S, Kakehashi

- A, Tamada S, Nakatani T, Wanibuchi H. DDX39 acts as a suppressor of invasion for bladder cancer. *Cancer Sci*, 103, 1363-1369, 2012.
2. Wei M, Kakehashi A, Yamano S, Tamano S, Shirai T, Wanibuchi H, Fukushima S. Lack of Hepatocarcinogenicity of Combinations of Low Doses of 2-amino-3, 8-dimethylimidazo [4,5-f]quinoxaline and Diethylnitrosamine in Rats: Indication for the Existence of a Threshold for Genotoxic Carcinogens. *J Toxicol Pathol*, 25, 209-214, 2012.
  3. Xie XL, Wei M, Yunoki T, Kakehashi A, Yamano S, Kato M, Wanibuchi H. Long-term treatment with l-isoleucine or l-leucine in AIN-93G diet has promoting effects on rat bladder carcinogenesis. *Food Chem Toxicol*, 50, 3934-3940, 2012.
  4. Xie XL, Wei M, Kakehashi A, Yamano S, Okabe K, Tajiri M, Wanibuchi H. Dammar resin, a non-mutagen, inducts oxidative stress and metabolic enzymes in the liver of *gpt* delta transgenic mouse which is different from a mutagen, 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoxaline. *Mutat Res*, 748, 29-35, 2012.
  5. Punvittayagul C, Pompimon W, Wanibuchi H, Fukushima S, Wongpoomchai R. Effects of pinocembrin on the initiation and promotion stages of rat hepatocarcinogenesis. *Asian Pac J Cancer Prev*, 13, 2257-2261, 2012.
  6. Chung K, Nishiyama N, Wanibuchi H, Yamano S, Hanada S, Wei M, Suehiro S, Kakehashi A. AGR2 as a potential biomarker of human lung adenocarcinoma. *Osaka City Med J*, 58, 13-24, 2012.
  7. 山野荘太郎、魏 民、加藤 実、鰐 淵英機. 第 2 節 膀胱がんモデル動物. *Animal models 疾患モデルの作成と利用 : がん*, 560-568, エル・アイ・シー, 2012.
  8. 加藤 実、魏 民、鰐 淵英機. 尿路上皮腫瘍の遺伝子異常と予後との関連. *腫瘍病理識別診断アトラス腎盂・尿管・膀胱癌*, 237-244, 文光堂, 2012.
  9. 鰐 淵英機、山野荘太郎、魏 民. 第 5 回肺がんモデル. *細胞工学*, 31, 1384-1389, 学研メディカル秀潤社, 2012.
  10. Kawai K, Li YS, Song MF, Ootsuyama Y, Kakehashi A, Wanibuchi H, Ootsuyama A, Norimura T, Kasai H. Methionine sulfoxide stimulates hepatocarcinogenesis in non-alcoholic steatohepatitis (NASH) mouse: Possible role of



- free radical-mediated DNA methylation. *Gene and Environment*, 34, 123-128, 2012.
11. Fukushima S, Wei M, Kakehashi A, Wanibuchi H. Threshold for genotoxic carcinogens: The central concern in carcinogenic risk assessment. *Gene and Environment*, 34, 153-156, 2012.
  12. Hoshi H, Sawada T, Uchida M, Iijima H, Kimura K, Hirakawa K, Wanibuchi H. MUC5AC protects pancreatic cancer cells from TRAIL-induced death pathways. *Int J Oncol*, 42, 887-893, 2013.
  13. Toba S, Tamura Y, Kumamoto K, Yamada M, Takao K, Hattori S, Miyakawa T, Kataoka Y, Azuma M, Hayasaka K, Amamoto M, Tominaga K, Wynshaw-Boris A, Wanibuchi H, Oka Y, Sato M, Kato M, Hirotsune S. Post-natal treatment by a blood-brain-barrier permeable calpain inhibitor, SNJ1945 rescued defective function in lissencephaly. *Sci Rep*, 3, 1224, 2013.
  14. Yabushita S, Fukamachi K, Kikuchi F, Ozaki M, Miyata K, Sukata T, Deguchi Y, Tanaka H, Kakehashi A, Kawamura S, Uwagawa S, Wanibuchi H, Suzui M, Alexander DB, Tsuda H. Twenty-one proteins up-regulated in human H-ras oncogene transgenic rat pancreas cancers are up-regulated in human pancreas cancer. *Pancreas*, 42, 1034-1039, 2013.
  15. Xie XL, Kakehashi A, Wei M, Yamano S, Takeshita M, Yunoki T, Wanibuchi H. l-Leucine and l-isoleucine enhance growth of BBN-induced urothelial tumors in the rat bladder by modulating expression of amino acid transporters and tumorigenesis-associated genes. *Food Chem Toxicol*, 59, 137-144, 2013.
  16. Hanada S, Nishiyama N, Mizuguchi S, Yamano S, Kakehashi A, Wei M, Inoue H, Komatsu H, Chung K, Suehiro S, Wanibuchi H. Clinicopathological significance of combined analysis of cytokeratin19 expression and preoperative serum CYFRA21-1 levels in human lung squamous cell carcinoma. *Osaka City Med J*, 59, 35-44, 2013.
  17. Komatsu H, Kakehashi A, Nishiyama N, Izumi N, Mizuguchi S, Yamano S, Inoue H, Hanada S, Chung K, Wei M, Suehiro S, Wanibuchi H. Complexin-2 (CPLX2) as a potential prognostic biomarker in human lung high grade neuroendocrine tumors. *Cancer Biomark*, 13, 171-180, 2013.

18. Wei M, Yamada T, Yamano S, Kato M, Kakehashi A, Fujioka M, Tago Y, Kitano M, Wanibuchi H. Diphenylarsinic acid, a chemical warfare-related neurotoxicant, promotes liver carcinogenesis via activation of aryl hydrocarbon receptor signaling and consequent induction of oxidative DNA damage in rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, 273, 1-9, 2013.
19. Kakehashi A, Hagiwara A, Imai N, Nagano K, Nishimaki F, Banton M, Wei M, Fukushima S, Wanibuchi H. Mode of action of ethyl tertiary-butyl ether hepatotumorigenicity in the rat: Evidence for a role of oxidative stress via activation of CAR, PXR and PPAR signaling pathways. *Toxicol Appl Pharmacol*, 273, 390-400, 2013.
20. Tago Y, Yamano S, Wei M, Kakehashi A, Kitano M, Fujioka M, Ishii N, Wanibuchi H. Novel medium-term carcinogenesis model for lung squamous cell carcinoma induced by N-nitroso-tris-chloroethylurea in mice. *Cancer Sci*, 104, 1560-1566, 2013.
21. Hanada S, Kakehashi A, Nishiyama N, Wei M, Yamano S, Chung K, Komatsu H, Inoue H, Suehiro S, Wanibuchi H. Myristoylated alanine-rich C-kinase substrate as a prognostic biomarker in human primary lung squamous cell carcinoma. *Cancer Biomark*, 13, 289-298, 2013.
22. Takahashi K, Tanaka M, Inagaki A, Wanibuchi H, Izumi Y, Miura K, Nagayama K, Shiota M, Iwao H. Establishment of a 5-fluorouracil-resistant triple-negative breast cancer cell line. *Int J Oncol*, 43, 1985-1991, 2013.
23. Kakehashi A, Wei M, Fukushima S, Wanibuchi H. Oxidative stress in the carcinogenicity of chemical carcinogens. *Cancers*, 5, 1332-1354, 2013.
24. Kato M, Wei M, Yamano S, Fujioka M, Kakehashi A, Wanibuchi H. Evaluation of the modifying effect of inhalation of mainstream cigarette smoke on mouse bladder carcinogenesis. *J Toxicol Pathol*, 26, 447-451, 2013.
25. Takada J, Hoshi M, Oebisu N, Ieguchi M, Kakehashi A, Wanibuchi H, Nakamura H. A Comparative Study of Clinicopathological Features Between Simple Bone Cysts of the Calcaneus and the Long Bone. *Foot Ankle Int*, 35, 374-382, 2014.
26. Sano S, Izumi Y, Yamaguchi T, Yamazaki T, Tanaka M, Shiota M,

- Osada-Oka M, Nakamura Y, Wei M, Wanibuchi H, Iwao H, Yoshiyama M. Lipid synthesis is promoted by hypoxic adipocyte-derived exosomes in 3T3-L1 cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 445, 327-333, 2014.
27. 藤岡正喜、山野荘太郎、魏 民、鰐 渕英機. 免疫組織染色の定量法. 細胞工学, 学研メディカル秀潤社, 33(3), 316-322, 2014.
28. Tanaka M, Mun S, Harada A, Ohkawa Y, Inagaki A, Sano S, Takahashi K, Izumi Y, Osada-Oka M, Wanibuchi H, Yamagata M, Yukimura T, Miura K, Shiota M, Iwao H. Hsc70 contributes to cancer cell survival by preventing Rab1A degradation under stress conditions. *PLoS One*, 9, e96785, 2014.
29. Yamada T, Wei M, Toyoda T, Yamano S, Wanibuchi H. Inhibitory effect of raphanobrassica on *Helicobacter pylori*-induced gastritis in Mongolian gerbils. *Food Chem Toxicol*, 70, 107-113, 2014.
30. Tago Y, Fujii T, Wada J, Kato M, Wei M, Wanibuchi H, Kitano M. Genotoxicity and subacute toxicity studies of a new astaxanthin-containing *Phaffia rhodozyma* extract. *J Toxicol Sci*, 39, 373-382, 2014.
31. Kakehashi A, Kato A, Ishii N, Wei M, Morimura K, Fukushima S, Wanibuchi H. Valerian inhibits rat hepatocarcinogenesis by activating GABA(A) receptor-mediated signaling. *PLoS One*, 9, e113610, 2014.
32. Tanaka M, Yamaguchi M, Shiota M, Kawamoto Y, Takahashi K, Inagaki A, Osada-Oka M, Harada A, Wanibuchi H, Izumi Y, Miura K, Iwao H, Ohkawa Y. Establishment of neutralizing rat monoclonal antibodies for fibroblast growth factor-2. *Monoclon Antib Immunodiagn Immunother.* 33, 261-269, 2014.
33. Morisaki T, Yashiro M, Kakehashi A, Inagaki A, Kinoshita H, Fukuoka T, Kasashima H, Masuda G, Sakurai K, Kubo N, Muguruma K, Ohira M, Wanibuchi H, Hirakawa K. Comparative proteomics analysis of gastric cancer stem cells. *PLoS One.* 9(11):e110736. 2014.
34. Wakui S, Mutou T, Takahashi H, Ikegami M, Wanibuchi H, Fukushima S. Vascular endothelial growth factor mRNA levels as a biomarker for short-term N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine-induced rat bladder carcinogenesis bioassay. *J Appl*

- Toxicol, 35, 181-190, 2015.
35. Izumi Y, Yamaguchi T, Yamazaki T, Yamashita N, Nakamura Y, Shiota M, Tanaka M, Sano S, Osada-Oka M, Shimada K, Wanibuchi H, Miura K, Yoshiyama M, Iwao H. Percutaneous Carbon Dioxide Treatment using a Gas Mist Generator Enhances the Collateral Blood Flow in the Ischemic Hindlimb. *J Atheroscler Thromb*, 22, 38-51, 2015.
  36. Kuwae Y, Kakehashi A, Wakasa K, Wei M, Yamano S, Ishii N, Ohsawa M, Wanibuchi H. Paraneoplastic M<sub>1</sub> Antigen-Like 1 as a Potential Prognostic Biomarker in Human Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Pancreas*, 44, 106-115, 2015.
  37. Wei M, Xie Xiao-Li, Yamano S, Kakehashi A, Wanibuchi H. Isoleucine, leucine and their role in experimental models of bladder carcinogenesis. *Branched Chain Amino Acids in Clinical Nutrition*, Vol 1, 253-260, 2015.
  38. Gi M, Fujioka M, Yamano S, Shimomura E, Ishii N, Kakehashi A, Takeshita M, Wanibuchi H. Determination of Hepatotoxicity and Its Underlying Metabolic Basis of 1,2-dichloropropane in Male Syrian Hamsters and B6C3F1 Mice. *Toxicol Sci*, 2015 (in press).
2. 学会発表
    1. 梯アンナ、謝 曉利、山野莊太郎、魏 民、鰐渕英機：ヒト肝臓癌のプロテオーム解析を用いた新規バイオマーカー候補分子の検討. 第101回日本病理学会総会, 東京 (2012年4月)
    2. Okabe K, Yamano S, Wei M, Kato M, Fujioka M, Xie X, Wanibuchi H. Identification of novel biomarkers of rat renal carcinogenesis. Society of Toxicologic Pathology 31<sup>st</sup> Annual Symposium, Boston(2012年6月)
    3. Wanibuchi H, Wei M, Kakehashi A, Yamano S: Animal model for arsenic carcinogen. The 6th International Congress of Asian Society of Toxicology, 仙台 (2012年7月)
    4. 藤岡正喜、魏 民、山野莊太郎、岡部恭子、奥村真衣、鰐渕英機：*gpt delta* ラットを用いた遺伝毒性・発がん性の包括的リスク評価モデルの確立. 第27回発癌病理研究会, 伊豆 (2012年8月)
    5. 鰐渕英機：*gpt delta* ラットを用いた遺伝毒性・発がん性の包括的リスク評価モデルの確立. 第6回応用トキシコロジーリカレント講座, 大阪 (2012年9月)
    6. 田中昌子、高橋克之、鰐渕英機、塩田正之：癌のストレス応答を標的とした Hsc70 クライアントタンパク質のプロテオーム解析. 第71回日本癌

- 学会学術総会，札幌（2012年9月）
7. 高橋克之、田中昌子、鰐淵英機、塩田正之：抗癌剤耐性胃癌細胞を用いた Hsp72 クライアントタンパク質のプロテオーム解析. 第 71 回日本癌学会学術総会，札幌（2012年9月）
  8. 山野莊太郎、魏 民、田尻正喜、梯アンナ、岡部恭子、奥村真衣、多胡善幸、鰐淵英機：マウス肺扁平上皮癌の発がん過程早期における気管支肺胞幹細胞の関与. 第 71 回日本癌学会学術総会，札幌（2012年9月）
  9. 藤岡正喜、魏 民、山野莊太郎、岡部恭子、奥村真衣、武下正憲、鰐淵英機：*gpt delta* ラットを用いた膀胱粘膜における *in vivo* 変異原性の評価法の確立. 第 71 回日本癌学会学術総会，札幌（2012年9月）
  10. 森崎珠美、八代正和、梯アンナ、福岡達成、青松直撥、長谷川毅、平川俊基、久保尚士、田中浩明、六車一哉、大平雅一、鰐淵英機、平川弘聖：癌幹細胞様 SP 細胞と低酸素細胞のプロテオーム解析. 第 71 回日本癌学会学術総会，札幌（2012年9月）
  11. 小松弘明、西山典利、山野莊太郎、花田庄司、井上英俊、梯アンナ、魏民、鰐淵英機：プロテオーム解析による新規肺神経内分泌癌のバイオマーカー検索. 第 71 回日本癌学会学術総会，札幌（2012年9月）
  12. 桑江優子、梯アンナ、魏 民、若狭研一、鰐淵英機：FFPE 標本を用いたヒト浸潤性膵管癌のプロテオーム解析. 第 71 回日本癌学会学術総会，札幌（2012年9月）
  13. 岡部恭子、山野莊太郎、魏 民、加藤 実、田尻正喜、謝 暁利、鰐淵英機：マウス肺発がん過程におけるロサルタンの修飾作用の検討. 第 71 回日本癌学会学術総会，札幌（2012年9月）
  14. 梯アンナ、桑江優子、山野莊太郎、魏 民、謝 暁利、若狭研一、鰐淵英機：ヒト幹細胞癌における特異的候補分子のピンポイントターゲティング. 第 71 回日本癌学会学術総会，札幌（2012年9月）
  15. 加藤 実、魏 民、田尻正喜、山野莊太郎、梯アンナ、仲谷達也、鰐淵英機：Steroid Sulfatase は膀胱癌の予後予測因子である. 第 71 回日本癌学会学術総会，札幌（2012年9月）
  16. 魏 民、山野莊太郎、加藤 実、梯アンナ、神吉将之、謝 暁利、鰐淵英機：BBN 誘発マウス膀胱発がん過程におけるがん幹細胞関連タンパク質の発現. 第 71 回日本癌学会学術総会，札幌（2012年9月）
  17. 塩田正之、田中昌子、高橋克之、鰐淵英機：新規 FGF-2 機能阻害抗体による内皮細胞の生存抑制効果. 第 71 回日本癌学会学術総会，札幌（2012年9月）
  18. 鰐淵英機：膀胱癌の発症・進展におけるリスクファクターと機序. 第 246 回日本泌尿器科学会東北地方会，福島（2012年9月）

19. 魏 民、山野莊太郎、加藤 実、藤岡正喜、梯アンナ、神吉将之、鰐淵英機：膀胱発がん物質の早期検出 microRNA マーカーの検討. 第 29 回日本毒性病理学会総会及び学術集会, つくば (2013 年 1 月)
20. 神吉将之、魏 民、梯アンナ、山野莊太郎、鰐淵英機：ラットにおける非遺伝毒性肝発がん物質と毒性フェノタイプを予測できる遺伝子マーカーセットの探索. 第 29 回日本毒性病理学会総会及び学術集会, つくば (2013 年 1 月)
21. 奥村真衣、魏 民、山野莊太郎、藤岡正喜、多胡善幸、北野光昭、鰐淵英機：*gpt delta* ラットを用いた 2-AAF の肝発がん性および変異原性の包括的評価モデルの検討. 第 29 回日本毒性病理学会総会及び学術集会, つくば (2013 年 1 月)
22. 山野莊太郎、魏 民、藤岡正喜、梯アンナ、岡部恭子、武下正憲、鰐淵英機：マウス肺扁平上皮癌モデルにおける気管支肺胞幹細胞の cancer initiating cell としての可能性. 第 29 回日本毒性病理学会総会及び学術集会, つくば (2013 年 2 月)
23. 梯アンナ、萩原昭裕、今井則夫、魏 民、長野嘉介、福島昭治、鰐淵英機：ラットにおける 2-エトキシ-2-メチルプロパンの肝臓発腫瘍性機序の解明. 第 29 回日本毒性病理学会総会及び学術集会, つくば (2013 年 1 月)
24. 岡部恭子、山野莊太郎、魏 民、藤岡正喜、謝 暁利、串田昌彦、鰐淵英機：マウス肺発がん過程におけるロサルタンの修飾作用の検討. 第 29 回日本毒性病理学会総会及び学術集会, つくば (2013 年 1 月)
25. 藤岡正喜、魏 民、山野莊太郎、岡部恭子、福永賢輝、謝 暁利、鰐淵英機：ラット膀胱発がん物質 DMA(V) の *in vivo* 変異原性の検討. 第 29 回日本毒性病理学会総会及び学術集会, つくば (2013 年 2 月)
26. 山野莊太郎、鰐淵英機：NASH-肝細胞癌発症 STAM マウスにおける病態評価. 第 12 回分子予防環境医学研究会, つくば (2013 年 2 月)
27. 鰐淵英機：肺発がんモデルにおける組織幹細胞の役割. 平成 24 年度個体レベルでのがん研究支援活動ワークショップ, 大津 (2013 年 2 月)
28. 魏 民、山野莊太郎、加藤 実、梯アンナ、鰐淵英機：膀胱発がん物質の早期検出 microRNA マーカーの検討. 平成 24 年度個体レベルでのがん研究支援活動ワークショップ, 大津 (2013 年 2 月)
29. 山野莊太郎、岡部恭子、梯アンナ、魏 民、鰐淵英機：ラット腎発がんにおける NADPH oxidase 阻害による効果. 平成 24 年度個体レベルでのがん研究支援活動ワークショップ, 大津 (2013 年 2 月)
30. Yamano S, Wei M, Fujioka M, Kakehashi A, Wanibuchi H: Establishment of a novel mice

- model for lung squamous cell carcinoma. 9th AACR-JCA Joint Conference, Maui, HI (2013年2月)
31. Kakehashi A, Hagiwara A, Imai N, Doi Y, Nagano K, Banton M, Nishimaki F, Wanibuchi H, Fukushima S: Ethyl *Tertiary*-Butyl Ether induces oxidative stress and 8-OHdG formation in the liver of F344 rats via activation of CAR, PXR and PPAR nuclear receptors. The 52nd Annual Meeting of the Society of Toxicology, San Antonio, Texas (2013年3月)
  32. 鰐渕英機 : 膀胱癌の病理診断の基礎知識. 第101回泌尿器科学会総会「卒後教育プログラム」, 札幌 (2013年4月)
  33. Nakatani S, Ishimura E, Mori K, Wanibuchi H, Inaba M. Nephronectin is a novel protein associated with diabetic nephropathy. the 50th ERA-EDTA Congress, Istanbul, Turkey (2013年5月)
  34. 鰐渕英機、桑江優子、魏 民、若狭研一、梯アンナ : ヒト肝細胞癌における特異的候補分子の機能解析. 第102回日本病理学会総会, 札幌 (2013年6月)
  35. 鰐渕英機、魏 民、梯アンナ、山野莊太郎、藤岡正喜 : ヒ素発がん性の機序の解明. 第20回日本がん予防学会, 東京 (2013年7月)
  36. 梯アンナ、萩原昭裕、今井則夫、長野嘉介、西牧富久美、魏 民、福島昭治、鰐渕英機 : ラットにおける2-エトキシ-2-メチルプロパンの肝臓発腫瘍性機序の解明. 第28回発癌病理研究会, 沖縄県南城市 (2013年8月)
  37. Okumura M, Wei M, Yamano S, Fujioka M, Kakehashi A, Wanibuchi H. Oncomodulin is a novel early marker of urinary bladder carcinogenesis in F344 rats. The European Cancer Congress 2013, Amsterdam, the Netherlands (2013年9~10月)
  38. 魏 民、山野莊太郎、藤岡正喜、加藤 実、武下正憲、梯アンナ、鰐渕英機 : 1, 2-ジクロロプロパンのマウスおよびハムスターの肝臓における代謝および毒性発現機序の検討. 第72回日本癌学会学術総会, 横浜 (2013年10月)
  39. 藤岡正喜、魏 民、山野莊太郎、奥村真衣、下村衣里、梯アンナ、鰐渕英機 : *gpt delta* ラットを用いたDMA(V), iAs(III)の変異原性および遺伝子変化の検討. 第72回日本癌学会学術総会, 横浜 (2013年10月)
  40. 梯アンナ、桑江優子、加藤 実、山野莊太郎、神吉将之、魏 民、若狭研一、鰐渕英機 : ヒト肝細胞癌における新規特異的候補分子ターゲットの機能解析. 第72回日本癌学会学術総会, 横浜 (2013年10月)
  41. 山野莊太郎、魏 民、藤岡正喜、多

- 胡善幸、北野光昭、三島胡桃、鰐淵英機：内因性 NADPH オキシダーゼインヒビターであるアポサイニンがラット腎臓がんにおいて発がん抑制作用を有する。第 72 回日本癌学会学術総会，横浜（2013 年 10 月）
42. 奥村真衣、藤岡正喜、山野荘太郎、梯アンナ、魏 民、鰐淵英機：ラット中期多臓器発がん性試験法を用いた DPAA(diphenyl arsenic acid)の発がん修飾作用の検討。第 72 回日本癌学会学術総会，横浜（2013 年 10 月）
43. 鰐淵英機、奥村真衣、藤岡正喜、魏 民：多臓器発がん性試験法を用いたラットにおけるジフェニルアルシンの発がん性の検討。第 19 回ヒ素シンポジウム，福岡（2013 年 11 月）
44. Yamano S, Wei M, Wanibuchi H. Cancer initiating cell of lung squamous cell carcinoma in mice might be derived from of the bronchiolar alveolar stem cell. 第 18 回日韓がんワークショップ，岐阜（2013 年 11 月）
45. 魏 民、山野荘太郎、藤岡正喜、梯アンナ、下村衣里、神吉将之、鰐淵英機：シリアンハムスターにおける 1, 2 - dichloropropan の強制経口投与による肝毒性とその発現機序の検討。第 30 回日本毒性病理学会総会および学術集会，徳島（2014 年 1 月）
46. 梯アンナ、石井真美、藤岡正喜、魏 民、鰐淵英機：肝臓がんにおける LC-Ms/Ms 及び *in vitro* 機能解析を用いた新規特異的候補分子の検討。第 30 回日本毒性病理学会総会および学術集会徳島（2014 年 1 月）
47. 山野荘太郎、尾崎清和、武田周二、串田昌彦、井澤武史、山手丈至、平田暁大、藤岡正喜、魏 民、鰐淵英機：EHEN 投与ラットの前腸由来臓器への分化多能性を示す肝芽腫の一例。第 30 回日本毒性病理学会総会および学術集会，徳島（2014 年 1 月）
48. 藤岡正喜、魏 民、山野荘太郎、下村衣里、三島胡桃、福永賢輝、鰐淵英機：ラット膀胱におけるプロポリスの発がん促進作用及びその機序の検討。第 30 回日本毒性病理学会総会および学術集会，徳島（2014 年 1 月）
49. 奥村真衣、藤岡正喜、魏 民、山野荘太郎、三島胡桃、多胡善幸、鰐淵英機：ラット中期多臓器発がんモデルを用いた DPAA(diphenyl arsenic acid)の発がん修飾作用の検討。第 30 回日本毒性病理学会総会および学術集会，徳島（2014 年 1 月）
50. 三島胡桃、山野荘太郎、藤岡正喜、魏 民、北野光昭、鰐淵英機：EHEN 誘発ラット腎臓がんにおいて内因性 NADPH oxidase 阻害剤 apocynin は抑制作用を有する。第 30 回日本毒性病理学会総会および学術集会，徳島（2014 年 1 月）
51. 下村衣里、藤岡正喜、魏 民、山野荘太郎、梯アンナ、串田昌彦、鰐淵英機：DMA<sup>v</sup>および iAs<sup>III</sup>ラット膀胱、



- 肝臓における変異原性の解析. 第 30 回日本毒性病理学会総会および学術集会, 徳島 (2014 年 1 月)
52. 梯アンナ、魏 民、福島昭治、鰐渕英機 : ラット肝発がんにおける Valerian の予防効果. 第 13 回分子予防環境医学研究会, 和歌山 (2014 年 1~2 月)
53. 三島胡桃、山野荘太郎、藤岡正喜、魏 民、鰐渕英機 : EHEN 誘発ラット腎発がんにおいて内因性 NADPH oxidase 阻害剤 apocynin は抑制作用を有する. 第 13 回分子予防環境医学研究会, 和歌山 (2014 年 1~2 月)
54. Wei M, Yamano S, Fujioka M, Kakehashi A, Wanibuchi H : Diphenylarsinic acid, a chemical warfare-related neurotoxicant, promotes liver carcinogenesis via activation of aryl hydrocarbon receptor signaling and consequent induction of oxidative DNA damage in rats. 平成 25 年度個体レベルでのがん研究支援活動ワークショップ, 大津 (2014 年 2 月)
55. 山野荘太郎、三島胡桃、藤岡正喜、魏 民、鰐渕英機 : ラット腎発がんにおける NADPH oxidase (NOX) の役割. 平成 25 年度個体レベルでのがん研究支援活動ワークショップ, 大津 (2014 年 2 月)
56. 山野荘太郎、魏 民、藤岡正喜、鰐渕英機 : マウス肺扁平上皮癌において気管支肺胞幹細胞がオリジンである可能性. 第 103 回日本病理学会総会, 広島 (2014 年 4 月)
57. 梯アンナ、桑江優子、石井真美、魏 民、鰐渕英機 : ヒト肝細胞癌における LC-MS/MS 及び *in vitro* 機能解析を用いた新規特異的候補分子ターゲットの検討. 第 103 回日本病理学会総会, 広島 (2014 年 4 月)
58. 三島胡桃、山野荘太郎、藤岡正喜、魏 民、鰐渕英機 : EHEN 誘発ラット腎発がんにおいて内因性 NADPH oxidase 阻害剤 apocynin は抑制作用を有する. 第 103 回日本病理学会総会, 広島 (2014 年 4 月)
59. 福島昭治、魏 民、梯アンナ、鰐渕英機 : 化学発がん物質のリスク評価における閾値問題. 第 41 回日本毒性学会学術年会, 神戸 (2014 年 7 月)
60. 石井真美、梯アンナ、魏 民、佐谷秀行、鰐渕英機 : ヒト肝細胞癌組織における癌幹細胞マーカーとしての CD44v9 の検討. 第 11 回日本病理学会カンファレンス, 神戸 (2014 年 8 月)
61. 下村衣里、魏 民、藤岡正喜、山野荘太郎、梯アンナ、三島胡桃、鰐渕英機 : ハムスター BOP 二段階胆膵管発がんモデルを用いた 1,2-dichloropropane の発がん修飾作用の検討. 第 29 回発癌病理研究会, いわき (2014 年 9 月)
62. 三島胡桃、山野荘太郎、藤岡正喜、魏 民、下村衣里、鰐渕英機 : EHEN 誘発ラット腎発がんにおける発がん

- 機序の解明 PI3K/Akt/mTOR signaling pathway 及び NADPH oxidase の役割. 第 29 回発癌病理研究会, いわき (2014 年 9 月)
63. 山野荘太郎、三島胡桃、藤岡正喜、魏 民、鰐淵英機：腎発がんモデルを用いた発がん機構の解明及び転移モデルへの応用. 平成 26 年度がん若手研究者ワークショップ, 茅野 (2014 年 9 月)
64. 魏 民、下村衣里、藤岡正喜、山野荘太郎、梯アンナ、石井真美、武下正憲、房 赫、鰐淵英機：ハムスター化学発がんモデルを用いた 1,2-dichloropropane の発がん修飾作用の検討. 第 73 回日本癌学会学術総会, 横浜 (2014 年 9 月)
65. 石井真美、梯アンナ、桑江優子、大澤政彦、魏 民、鰐淵英機：ヒト NASH 肝細胞癌におけるプロテオーム解析を用いた分枝メカニズムの検討. 第 73 回日本癌学会学術総会, 横浜 (2014 年 9 月)
66. 藤岡正喜、魏 民、山野荘太郎、梯アンナ、石井真美、下村衣里、三島胡桃、房 赫、鰐淵英機：gpt delta ラットを用いた 2-AAF の肝発がん性および変異原性の包括的評価モデルの検討. 第 73 回日本癌学会学術総会, 横浜 (2014 年 9 月)
67. 梯アンナ、石井真美、桑江優子、房赫、藤岡正喜、魏 民、鰐淵英機：ヒト肝細胞癌における新治療ターゲットの検索：CNPY2 及び CACHD1. 第 73 回日本癌学会学術総会, 横浜 (2014 年 9 月)
68. Yamano S, Wei M, Fujioka M, Wanibuchi H, Cancer initiating cekk of lung squamous cell carcinoma in mice might be cerived from the bronchiolar alveolar stem cell. 39<sup>th</sup> EAMO Congress, Madrid, Spain (2014. Sep)
69. 鰐淵英機、魏 民：ヒ素の発がん機序の解明. 第 60 回日本病理学会秋期特別総会, 浦添 (2014 年 11 月)
70. 下村衣里、魏 民、藤岡正喜、山野荘太郎、梯アンナ、鰐淵英機：ハムスターBOP 二段階膀胱管発がんモデルを用いた 1,2-dichloropropane (1,2-DCP) の発がん修飾作用の検討. 第 31 回日本毒性病理学会学術総会及び学術集会, 東京 (2015 年 1 月)
71. Anna Kakehashi, Naomi Ishii, Min Gi, Masaki Fujioka, Hideki Wanibuchi, CNPY2 and CACHD1 as novel molecular markers of hepatocellular carcinoma. 第 31 回日本毒性病理学会学術総会及び学術集会, 東京 (2015 年 1 月)
72. 藤岡正喜、魏 民、山野荘太郎、下村衣里、三島胡桃、鰐淵英機：非遺伝毒性肝発がん物質ダンマル樹脂の発がんメカニズムの検討. 第 31 回日本毒性病理学会学術総会及び学術集会, 東京 (2015 年 1 月)
73. 三島胡桃、山野荘太郎、魏 民、鰐

74. 鰐英機：ラット同所同種移植による新規腎癌肺転移モデルの確立及び評価. 第31回日本毒性病理学会学術総会及び学術集会, 東京 (2015年1月)
75. 山野荘太郎、三島胡桃、山田健二、平山幸良、藤岡正喜、魏 民、鰐英機：腎発がんモデルを用いた発がん機構の解明及び転移モデルへの応用. 平成26年度「個体レベルでのがん研究支援活動」ワークショップ, 大津 (2015年2月)
76. 平山幸良、山野荘太郎、山田健二、藤岡正喜、魏 民、三島胡桃、鰐英機：肝微小環境が及ぼす転移性腎癌への影響. 平成26年度「個体レベルでのがん研究支援活動」ワークショップ, 大津 (2015年2月)
77. 三島胡桃、山野荘太郎、山田健二、藤岡正喜、魏 民、鰐英機：腎細胞癌肺転移新規モデルの構築及び評価. 第14回分子予防環境医学研究会, 大阪 (2015年2月)
78. 下村衣里、魏 民、藤岡正喜、山野荘太郎、梯アンナ、鰐英機：1, 2-DCP投与によるハムスターおよびマウスの肝毒性メカニズムの検討. 第14回分子予防環境医学研究会, 大阪 (2015年2月)

## G. 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

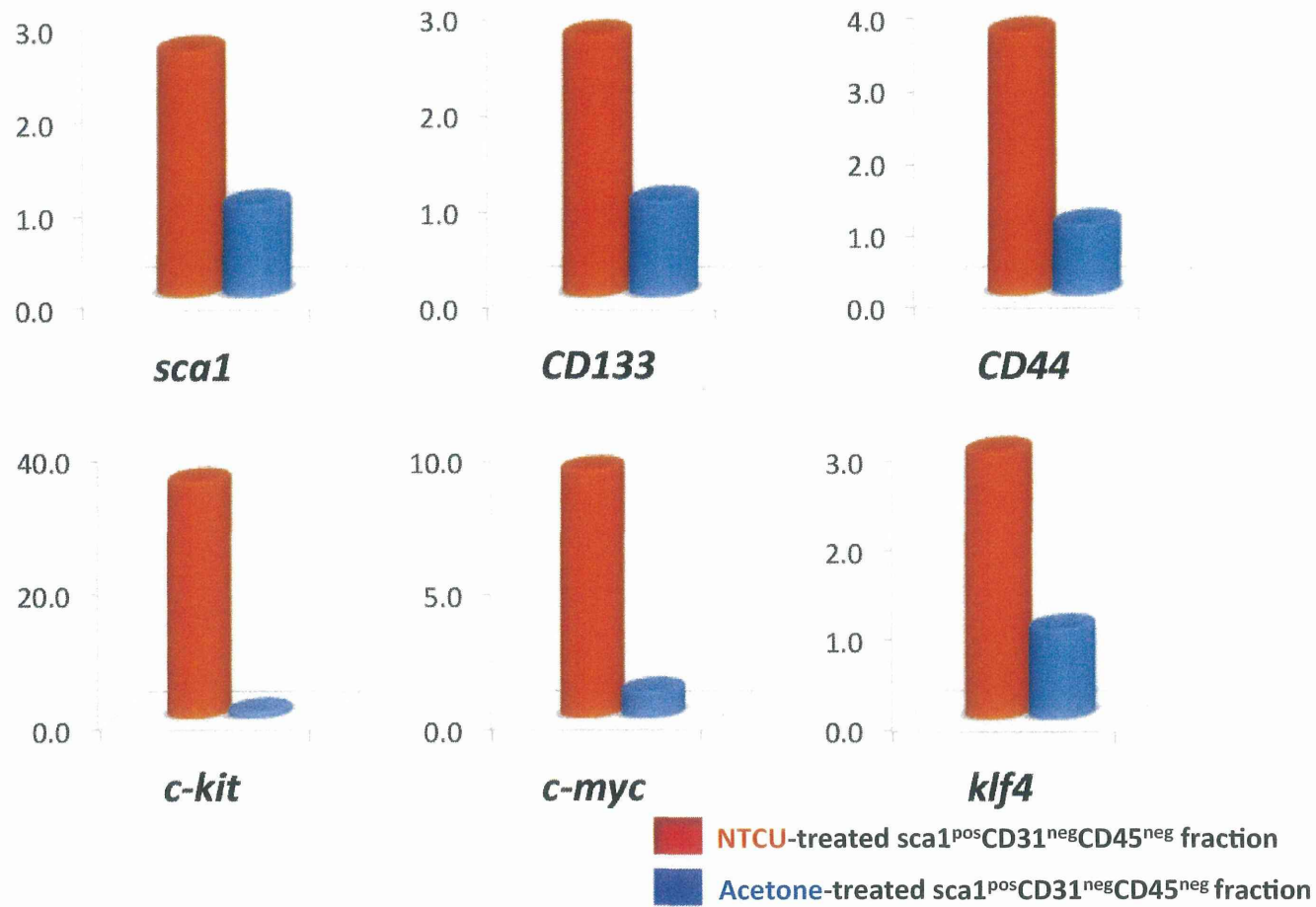


図1. 既知肺幹細胞マーカーにおける遺伝子発現量解析