

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）  
総合分担研究報告書

化審法における監視化学物質・優先評価化学物質の長期毒性評価スキームの創出に関する研究  
(20KD1002)

分担研究項目：遺伝子セットを用いた非遺伝毒性肝発がん物質短期検出法の確立

研究分担者 加藤 寛之 名古屋市立大学大学院医学研究科実験病態病理学 講師

## 研究要旨

本研究では化学物質の標的となる臓器の大半は肝臓であることに着目し、肝発がん性を短期で高精度に検証できるシステムを確立するとともに、「優先評価化学物質」についての発がん性評価を実施した。令和2-4年度において非遺伝性肝発がん物質としてDecabromo-diphenyl oxide (decaBDE)、dl-Ethionine (DL-ET)、Doxylamine succinate (DOX)、Methapyrilene hydrochloride (MPH)、Bis(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP)の5種、優先評価化学物質としてNitrobenzene (NB)とDimethyl Terephthalate (DMT)の2種、非発がん物質としてHexachlorophene (HCP)の1種を検討した。令和2-3年度にかけてはDL-ET、DOX、HCPについて投与方法を摂餌投与から強制胃内投与に変更し、令和4年度にはDEHPを3段階の濃度を設定し、低濃度における検出力を検討した。28日間投与後の肝を用いた遺伝子発現変化による肝発がん性予測は、従来の106遺伝子モデルにおける正答率は50% (4/8物質)を示し、新規に構築した14遺伝子モデル・高感受性モデルにおいては徐々に感度は上昇したものの、特異度の低下がみられ、それぞれ正答した物質が異なるものの正答率は50% (4/8物質)であった。投与経路を摂餌から強制胃内投与にすることにより、DOXは14遺伝子・高感受性モデルで検出可能となったが共同施設全体での変化はあまり見られなかった。DEHPに関しては、いずれのモデルでも低濃度から検出可能であることを示し、判定に利用した遺伝子発現量は濃度依存性に変化した。共同施設と既存の結果と併せ、感度と特異度の両者を高く維持するモデル作成が望まれたため、令和4年度には新たに機序別統合モデルを作成し、全体で感度64%、特異度94%、正答率82%とモデルの改善を行い高精度のモデルが開発できたと考えられる。

## A. 研究目的

化審法の規制区分「監視化学物質」及び「優先評価化学物質」には、スクリーニング毒性試験の結果から健康影響の懸念が評価されているものの、慢性毒性や発がん性が不明の物質が多く存在する。しかし、それらの物質を全て長期試験により検討することは、莫大な費用や時間等を必要とするため困難である。

本研究では化学物質の標的となる臓器の大半は肝臓であることに着目し、肝発がん性を短期で高精度に検証できるシステムの確立を目指す。平成29年度～令和元年度「化学物質の有害性評価の迅速化・高精度化・標準化に関する研究」(鰐淵班)では、遺伝毒性肝発がん物質を対象として抽出した10遺伝子の発現をRT-PCRにより定量化することで、60被験物質(肝発がん物質23物質)における発がん性の検出は感度82.6%、特異度97.3%であった。本研究は非遺伝毒性肝発がん物質の検出を目的とし、Open TG-GATESにおける15種類の非遺伝毒性肝発がん物質をそれぞれ投与した肝臓マイクロアレイの結果から構築した発がん物質検出のための106遺伝子による評価系を用いて、その有用性について検討する。さらに令和3年に再度、遺伝子構築を見直し再構築した14遺伝子モデルや14遺伝子モデルにおいて低用量においても判定を陽性とする高感受性モデルを構築し検討した。

## B. 研究方法

OECD テストガイドラインTG407：げっ歯類における28日間反復経口投与毒性試験を基に動物実験を行った。被検物質は令和2年度に非遺伝性肝発がん物質としてDecabromo-diphenyl oxide (decaBDE:5%)、dl-Ethionine (DL-ET:0.1%)、Doxylamine succinate (DOX:0.2%)、非発がん物質としてHexachlorophene (HCP:0.015%)を摂餌投与した。令和3年度には投与経路を摂餌投与から強制胃内投与に変更して再度DL-ET (200 mg/kg/day)、DOX (200 mg/kg/day)、HCP (20 mg/kg/day)と新規の非遺伝性肝発がん物質としてMethapyrilene hydrochloride (MPH)、優先評価化学物質としてNitrobenzene (NB)を投与した。令和4年度は濃度変化による検出力を見るためにBis(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP)を0.5%、1.5%、5.0%の3つの濃度設定で摂餌投与し、新規の優先評価化学物質としてDimethyl Terephthalate (DMT)を摂餌投与した。

いずれも6週齢SD雄ラットを各群4-6匹に分け、28日間投与実験を行い、肝臓を採取した。その後、HE染色による組織学的検討、Ki-67、GST-P免疫染色による解析を実施した。Ki-67は外側左葉における陽性率をAperio CS2 (Leica)で測定した。また、RNA laterで凍結保存した肝外側左葉の一部からmRNAを抽出し、Clariom D Assayのマイクロアレイ解析を行った。その結果を用い、以前に構築した106遺伝子モデル、再構築した14遺伝子モデル、高感受性モデルにおける肝発がん性予測を行った。

(倫理面への配慮)

動物実験は名古屋市立大学動物実験委員会及び名古屋市立大学理事長の承認を得て行った(承認番号:医動220-026、21-005、22-010)。実施は動物実験指針や3Rの原則を遵守して、動物愛護や苦痛の緩和に十分留意して実験を行った。

## C. 研究結果

実験期間中、DL-ET(200 mg/kg/day)群、MPH群、DEHP 5.0%群、NB群で有意な体重減少を認め、MPH群はday 17、28に1匹ずつ、DEHP 5.0%群はday 23に1匹死亡し、NB群はday 9にメトヘモグロビン血症がday 9に2匹にみられ day 10に1匹死亡したため、1日の休薬後半量(62.5 mg/kg/day)で投与を行った(表1)。

相対肝重量はdecaBDE群、DOX (200 mg/kg/day)群、DEHP 0.5%、1.5%、5.0%群、NB群、HCP (20 mg/kg/day)群で有意に上昇し、DEHP群では濃度依存性の変化が見られた(表1)。

表1. Control群に対する体重(%)と相対肝重量(%)

年度	投与経路	被検物質	n	平均摂取量 (mg/kg/day)	体重 (/control %)	相対肝重量 (/control %)
非遺伝性肝発がん物質						
R2	混餌	decaBDE 5%	4	3,678	102 ± 4 %	118 ± 5 % <sup>**</sup>
R2	混餌	DL-ET 0.1%	4	78	92 ± 5 %	100 ± 8 %
R3	胃内	DL-ET 200mg/kg/day	6	200	82 ± 9 % <sup>***</sup>	89 ± 6 %
R2	混餌	DOX 0.2%	4	145	101 ± 4 %	105 ± 3 %
R3	胃内	DOX 200mg/kg/day	5	200	96 ± 3 %	120 ± 9 % <sup>**</sup>
R3	胃内	MPH 100mg/kg/day	3	100	72 ± 1 % <sup>***</sup>	97 ± 6 %
R4	混餌	DEHP 0.5%	6	358	98 ± 14 %	143 ± 14 % <sup>***</sup>
R4	混餌	DEHP 1.5%	6	1,017	88 ± 6 %	173 ± 11 % <sup>***</sup>
R4	混餌	DEHP 5.0%	5	3,575	43 ± 9 % <sup>**</sup>	197 ± 16 % <sup>***</sup>
優先評価化学物質						
R3	胃内	NB 125mg/kg/day	5	125→62.5	85 ± 6 % <sup>**</sup>	129 ± 11 % <sup>***</sup>
R4	混餌	DMT 3.0%	6	2,428	91 ± 8 %	116 ± 11 %
非発がん物質						
R2	混餌	HCP 0.015%	4	11	101 ± 3 %	108 ± 8 %
R3	胃内	HCP 20mg/kg/day	5	20	89 ± 9 %	117 ± 6 % <sup>*</sup>

組織学的には相対肝重量の上昇した、decaBDE群、DOX (200 mg/kg/day)群、DEHP 0.5%、1.5%、5.0%群、NB群で中心静脈周囲の肝細胞腫大を観察し、DEHP群ではその程度は濃度依存性に強かった。その他、DL-ET (200 mg/kg/day)群にはKupffer細胞の増生が見られた。肝外側左葉におけるKi-67陽性率はMPH群で有意な上昇が見られたが、その他の群で明らかな上昇は見られず、DEHP群では陽性率の有意な低下が見られた(図1)。

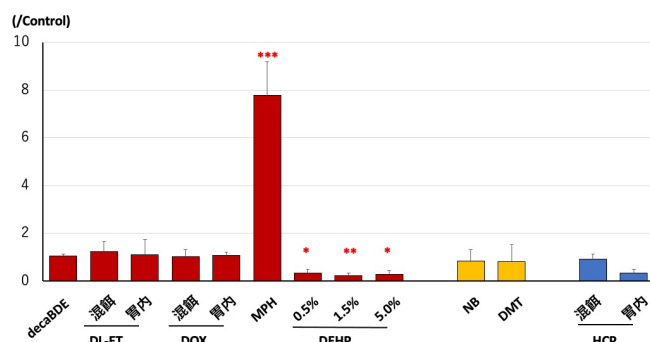


図1. Control群に対するKi-67陽性率の割合

GST-P陽性細胞の検討においてはグルタチオン抱合

などの代謝の影響でNB群やMPH群で陽性が見られたが、明らかな前癌病変と考えられるGST-P陽性細胞巢はいずれの個体にも見られなかった。

マイクロアレイデータを用いた肝発がん性予測の結果、従来の106遺伝子モデルにおける正答率は50% (4/8物質)を示した。新しく構築した14遺伝子モデルにおいてはDOXの検出が可能となったが、現在肝発がん性の確認されていない優先評価科学物質のDMTが陽性を示したため、全体としては正答率は50% (4/8物質)と変化がみられなかった。高感受性モデルに関しては、さらにDL-ETの検出が可能となったが、非発がん物質であるHCPが陽性と判定されてしまっているため、全体としては正答率は50% (4/8物質)と従来モデル、14遺伝子モデルと変化がみられなかった(表2)。

年度ごとでの比較を行うと、令和2年度で検出できなかったDOXは強制胃内投与にし、平均摂取量が145 mg/kg/dayから200 mg/kg/dayに上昇させることにより検出可能となった。

令和4年度の実験においてはDEHPは体重抑制の見られない低濃度(0.5%)から検出可能であった。遺伝子発現に関して詳細に見ていくと、その発現量がControl群 < DEHP 0.5%群 < DEHP 1.5%群 < DEHP 5.0%群と濃度依存性に上昇していく遺伝子が、14遺伝子モデルにおいては58.3%、高感受性モデルでは60%みられた。それぞれの遺伝子発現量に対して順位付け(1~4)を行って、DEHP濃度との相関性をみると、14遺伝子モデルでSpearman  $r = 0.7664$  ( $P < 0.001$ )、高感受性モデルでSpearman  $r = 0.6668$  ( $P < 0.001$ )と強い相関が観察され、濃度依存性の遺伝子発現変化がみられた。

表2. 各検出モデルの結果と成否

年度	投与経路	被検物質	106遺伝子モデル	成否	14遺伝子モデル	成否	高感受性モデル	成否
非遺伝性肝発がん物質								
R2	混餌	decaBDE 5%	陰性	×	陰性	×	陰性	×
R2	混餌	DL-ET 0.1%	陰性	×	陰性	×	陰性	×
R3	胃内	DL-ET 200mg/kg/day	陰性	×	陰性	×	陽性	○
R2	混餌	DOX 0.2%	陰性	×	陰性	×	陰性	×
R3	胃内	DOX 200mg/kg/day	陰性	×	陽性	○	陽性	○
R3	胃内	MPH 100mg/kg/day	陽性	○	陽性	○	陽性	○
R4	混餌	DEHP 0.5%	陽性	○	陽性	○	陽性	○
R4	混餌	DEHP 1.5%	陽性	○	陽性	○	陽性	○
R4	混餌	DEHP 5.0%	陽性	○	陽性	○	陽性	○
優先評価化学物質								
R3	胃内	NB 125mg/kg/day	陰性	×	陰性	×	陰性	×
R4	混餌	DMT 3.0%	陰性	○	陽性	×	陽性	×
非発がん物質								
R2	混餌	HCP 0.015%	陰性	○	陰性	○	陰性	○
R3	胃内	HCP 20mg/kg/day	陰性	○	陰性	○	陽性	×

## D. 考察

令和2年度~4年度にわたって8物質に対して、投与方法の変化や濃度変化をつけながら、非遺伝性肝発がん物質の遺伝子発現パターンを観察し、従来の106遺伝子で評価するとともに、新規で14遺伝子、高感受性モデルを構築し評価した。

感度に関しては従来モデルが33% (2/6物質)に対し、14遺伝子モデルでは50% (3/6物質)、高感受性モデルでは67% (4/6物質)と改善が見られるが、特異度が低下していたため正答率の改善はみられなかった。私たちの使用した物質内においては、著明な相対肝重量の上昇

(DHEP)や肝臓内Ki-67陽性の著明な上昇(MPH)などの明瞭な変化がみられるような物質においてはいずれのモデルでも検出可能であり、軽度の相対肝重量の変化や軽度の体重減少、軽度の組織学的変化(DL-ET, DOX)に関しては、14遺伝子モデルや高感受性モデルでの検出で検出可能であった。NBに関しては、いずれのモデルでも検出できなかったが、途中でメトヘモグロビン血症という肝病変以外により投与量を半量にせざるを得なかったため、肝発がんに必要な量の投与を確保できなかった可能性があり、慎重な判断が必要である。

モデルの検出感度に関してはDEHPにおいて低濃度(0.5%)においても検出可能であり、同濃度はFischer 344ラットを用いた103週の長期混餌投与実験で、腫瘍発生増加を認めた6,000 ppmより低い濃度であるため、DEHPにおいては長期試験と同程度の濃度で検出可能であることを示す事ができた。

投与方法に関しては、胃内投与によってDOXのみ投与濃度が145 mg/kg/dayから200 mg/kg/dayに上昇し、14遺伝子モデルや高感受性モデルで検出可能となった。私たちの実験では改善がみられたが、共同施設全体でDOXのみの変化にと留まり、投与方法による大きな違いは観察されなかった。

モデルの検討は共同施設やこれまで検討した全体での評価を要するが、概ね傾向は同様であり、従来モデル、14遺伝子モデル、高感受性モデルで感度はそれぞれ39% (14/36物質)、53% (19/36物質)、67% (24/36物質)、特異度は100% (53/53物質)、96% (51/53物質)、76% (68/89物質)となり、感度と特異度の両者を高く維持するモデル作成が望まれた。そのため、令和4年度には新たに機序別統合モデルを作成し、全体で感度64%、特異度94%、正答率82%とモデルの改善を行い高精度のモデルが開発できたと考えられる(代表者総括参照)。

## E. 結論

非遺伝毒性肝発がん物質を短期で検出するための遺伝子セットの構築は従来モデルと比較し、より精度の高いモデルを構築できたが、より精度の改善や多様な物質での検討を積み重ねる必要がある。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Wanifuchi-Endo Y, Kondo N, Dong Y, Fujita T, Asano T, Hisada T, Uemoto Y, Nishikawa S, Katagiri Y, Kato A, Terada M, Sugiura H, Okuda K, Kato H, Takahashi S, Toyama T. Discovering novel mechanisms of taxane resistance in human breast cancer by whole-exome sequencing. *Oncol Lett*. 2022; 23: 60.
- 2) Uemoto Y, Katsuta E, Kondo N, Wanifuchi-Endo Y, Fujita T, Asano T, Hisada T, Terada M, Kato A, Okuda K, Sugiura H, Komura M, Kato H, Osaga S, Takahashi S, Toyama T. Low HECTD1 mRNA expression is associated with poor prognosis and may be correlated with increased mitochondrial respiratory function

in breast cancer. *Am J Cancer Res*. 2022; 12: 1593-605.

- 3) Ozeki T, Shimura T, Ozeki T, Ebi M, Iwasaki H, Kato H, Inaguma S, Okuda Y, Katano T, Nishie H, Takahashi S, Kataoka H. The Risk Analyses of Lymph Node Metastasis and Recurrence for Submucosal Invasive Colorectal Cancer: Novel Criteria to Skip Completion Surgery. *Cancers (Basel)*. 2022; 14.
- 4) Kato A, Naitoh I, Naiki-Ito A, Hayashi K, Okumura F, Fujita Y, Sano H, Nishi Y, Miyabe K, Inoue T, Hirano A, Takada H, Yoshida M, Hori Y, Natsume M, Kato H, Takahashi S, Kataoka H. Class III beta-Tubulin Expression Is of Value in Selecting nab -Paclitaxel and Gemcitabine as First-Line Therapy in Unresectable Pancreatic Cancer. *Pancreas*. 2022; 51: 372-9.
- 5) Kato A, Kondo N, Wanifuchi-Endo Y, Fujita T, Asano T, Hisada T, Uemoto Y, Terada M, Kato H, Komura M, Okuda K, Takahashi S, Toyama T. Low TINAGL1 expression is a marker for poor prognosis in breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2022.
- 6) Kato A, Kato H, Naitoh I, Hayashi K, Yoshida M, Hori Y, Kachi K, Asano G, Sahashi H, Toyohara T, Kuno K, Kito Y, Takahashi S, Kataoka H. Use of Endoscopic Scraper and Cell Block Technique as a Replacement for Conventional Brush for Diagnosing Malignant Biliary Strictures. *Cancers (Basel)*. 2022; 14.
- 7) Hisada T, Kondo N, Wanifuchi-Endo Y, Osaga S, Fujita T, Asano T, Uemoto Y, Nishikawa S, Katagiri Y, Terada M, Kato A, Sugiura H, Okuda K, Kato H, Komura M, Morita S, Takahashi S, Toyama T. Co-expression effect of LLGL2 and SLC7A5 to predict prognosis in ERalpha-positive breast cancer. *Sci Rep*. 2022; 12: 16515.
- 8) Chlopek M, Lasota J, Thompson LDR, Szczepaniak M, Kuzniacka A, Hincza K, Kubicka K, Kaczorowski M, Newford M, Liu Y, Agaimy A, Biernat W, Durzynska M, Dziuba I, Hartmann A, Inaguma S, Izycka-Swieszewska E, Kato H, Kopczynski J, Michal M, Michal M, Peksa R, Prochorec-Sobieszek M, Starzynska A, Takahashi S, Wasag B, Kowalik A, Miettinen M. Alterations in key signaling pathways in sinonasal tract melanoma. A molecular genetics and immunohistochemical study of 90 cases and comprehensive review of the literature. *Mod Pathol*. 2022; 35: 1609-17.

- 9) Asano G, Miyabe K, Kato H, Yoshida M, Sawada T, Okamoto Y, Sahashi H, Atsuta N, Kachi K, Kato A, Jinno N, Natsume M, Hori Y, Naitoh I, Hayashi K, Matsuo Y, Takahashi S, Suzuki H, Kataoka H. Relevance of gene mutations and methylation to the growth of pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasms based on pyrosequencing. *Sci Rep.* 2022; 12: 419.
- 10) Tsuda H, Yoshida M, Akiyama F, Ohi Y, Kinowaki K, Kumaki N, Kondo Y, Saito A, Sasaki E, Nishimura R, Fujii S, Homma K, Horii R, Murata Y, Itami M, Kajita S, Kato H, Kurosumi M, Sakatani T, Shimizu S, Taniguchi K, Tamiya S, Nakamura H, Kanbayashi C, Shien T, Iwata H. Nuclear grade and comedo necrosis of ductal carcinoma in situ as histopathological eligible criteria for the Japan Clinical Oncology Group 1505 trial: an interobserver agreement study. *Jpn J Clin Oncol.* 2021; 51: 434-43.
- 11) Suzuki S, Cohen SM, Arnold LL, Pennington KL, Gi M, Kato H, Naiki T, Naiki-Ito A, Wanibuchi H, Takahashi S. Cell proliferation of rat bladder urothelium induced by nicotine is suppressed by the NADPH oxidase inhibitor, apocynin. *Toxicol Lett.* 2021; 336: 32-8.
- 12) Subhawa S, Naiki-Ito A, Kato H, Naiki T, Komura M, Nagano-Matsuo A, Yeewa R, Inaguma S, Chewonarin T, Banjerdpongchai R, Takahashi S. Suppressive Effect and Molecular Mechanism of *Houttuynia cordata* Thunb. Extract against Prostate Carcinogenesis and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Cancers (Basel).* 2021; 13.
- 13) Nishikawa S, Uemoto Y, Kim TS, Hisada T, Kondo N, Wanifuchi-Endo Y, Fujita T, Asano T, Katagiri Y, Terada M, Kato A, Dong Y, Sugiura H, Okuda K, Kato H, Osaga S, Takahashi S, Toyama T. Low RAI2 expression is a marker of poor prognosis in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2021; 187: 81-93.
- 14) Nagano-Matsuo A, Inoue S, Koshino A, Ota A, Nakao K, Komura M, Kato H, Naiki-Ito A, Watanabe K, Nagayasu Y, Hosokawa Y, Takiguchi S, Kasugai K, Kasai K, Inaguma S, Takahashi S. PBK expression predicts favorable survival in colorectal cancer patients. *Virchows Arch.* 2021; 479: 277-84.
- 15) Matsuyama N, Naiki T, Naiki-Ito A, Chaya R, Kawai T, Etani T, Nagai T, Kato H, Kubota Y, Yasui T. Novel case of androgen receptor-positive cancer of unknown primary without serum prostate-specific antigen elevation that became progression free in the long term after primary combined androgen blockade. *IJU Case Rep.* 2021; 4: 59-63.
- 16) Kato H, Naiki-Ito A, Suzuki S, Inaguma S, Komura M, Nakao K, Naiki T, Kachi K, Kato A, Matsuo Y, Takahashi S. DPYD, down-regulated by the potentially chemopreventive agent luteolin, interacts with STAT3 in pancreatic cancer. *Carcinogenesis.* 2021; 42: 940-50.
- 17) Kachi K, Kato H, Naiki-Ito A, Komura M, Nagano-Matsuo A, Naitoh I, Hayashi K, Kataoka H, Inaguma S, Takahashi S. Anti-Allergic Drug Suppressed Pancreatic Carcinogenesis via Down-Regulation of Cellular Proliferation. *Int J Mol Sci.* 2021; 22.
- 18) Isobe T, Naiki T, Naiki-Ito A, Kawai T, Etani T, Nagai T, Nozaki S, Kobayakawa Y, Iwatsuki S, Matsuyama N, Kato H, Kawai N, Yasui T. Rare case of immunoglobulin G4-related disease arising in gonadal glands with long-term remission without steroid treatment: Discussion and literature review. *IJU Case Rep.* 2021; 4: 188-91.
- 19) Aoyama Y, Naiki-Ito A, Xiaochen K, Komura M, Kato H, Nagayasu Y, Inaguma S, Tsuda H, Tomita M, Matsuo Y, Takiguchi S, Takahashi S. Lactoferrin Prevents Hepatic Injury and Fibrosis via the Inhibition of NF-kappaB Signaling in a Rat Non-Alcoholic Steatohepatitis Model. *Nutrients.* 2021; 14.
- 20) Yeewa R, Naiki-Ito A, Naiki T, Kato H, Suzuki S, Chewonarin T, Takahashi S. Hexane Insoluble Fraction from Purple Rice Extract Retards Carcinogenesis and Castration-Resistant Cancer Growth of Prostate Through Suppression of Androgen Receptor Mediated Cell Proliferation and Metabolism. *Nutrients.* 2020; 12.
- 21) Uemoto Y, Kondo N, Wanifuchi-Endo Y, Asano T, Hisada T, Nishikawa S, Katagiri Y, Terada M, Kato A, Okuda K, Sugiura H, Kato H, Takahashi S, Toyama T. Sentinel lymph node biopsy may be unnecessary for ductal carcinoma in situ of the breast that is small and diagnosed by preoperative biopsy. *Jpn J Clin Oncol.* 2020; 50: 1364-9.
- 22) Suzuki S, Gi M, Toyoda T, Kato H, Naiki-Ito A, Kakehashi A, Ogawa K, Takahashi S, Wanibuchi H. Role of gamma-H2AX as a biomarker for detection of bladder carcinogens in F344 rats. *J Toxicol Pathol.* 2020; 33: 279-85.
- 23) Suzuki S, Cohen SM, Arnold LL, Pennington KL, Kato H, Naiki T, Naiki-Ito A, Yamashita

- Y, Takahashi S. Cotinine, a major nicotine metabolite, induces cell proliferation on urothelium in vitro and in vivo. *Toxicology*. 2020; 429: 152325.
- 24) Nozaki S, Naiki T, Naiki-Ito A, Iwatsuki S, Takeda T, Etani T, Nagai T, Iida K, Kato H, Suzuki T, Takahashi S, Umemoto Y, Yasui T. Selective lysine-specific demethylase 1 inhibitor, NCL1, could cause testicular toxicity via the regulation of apoptosis. *Andrology*. 2020; 8: 1895-906.
- 25) Nakanishi H, Sawada T, Kaizaki Y, Ota R, Suzuki H, Yamamoto E, Aoki H, Eizuka M, Hasatani K, Takahashi N, Inagaki S, Ebi M, Kato H, Kubota E, Kataoka H, Takahashi S, Tokino T, Minamoto T, Sugai T, Sasaki Y. Significance of gene mutations in the Wnt signaling pathway in traditional serrated adenomas of the colon and rectum. *PLoS One*. 2020; 15: e0229262.
- 26) Naiki-Ito A, Naiki T, Kato H, Iida K, Etani T, Nagayasu Y, Suzuki S, Yamashita Y, Inaguma S, Onishi M, Tanaka Y, Yasui T, Takahashi S. Recruitment of miR-8080 by luteolin inhibits androgen receptor splice variant 7 expression in castration-resistant prostate cancer. *Carcinogenesis*. 2020; 41: 1145-57.
- 27) Naiki-Ito A, Kato H, Naiki T, Yeewa R, Aoyama Y, Nagayasu Y, Suzuki S, Inaguma S, Takahashi S. A novel model of non-alcoholic steatohepatitis with fibrosis and carcinogenesis in connexin 32 dominant-negative transgenic rats. *Arch Toxicol*. 2020; 94: 4085-97.
- 28) Mapoung S, Suzuki S, Fuji S, Naiki-Ito A, Kato H, Yodkeeree S, Sakorn N, Ovatlarnporn C, Takahashi S, Limtrakul Dejkriengkraikul P. Dehydrozingerone, a Curcumin Analog, as a Potential Anti-Prostate Cancer Inhibitor In Vitro and In Vivo. *Molecules*. 2020; 25.
- 29) Kato H, Naiki-Ito A, Yamada T, Suzuki S, Yamashita Y, Inaguma S, Kondo N, Wanifuchi-Endo Y, Toyama T, Takahashi S. The standard form of CD44 as a marker for invasion of encapsulated papillary carcinoma of the breast. *Pathol Int*. 2020; 70: 835-43.
- 30) Iida K, Naiki T, Naiki-Ito A, Suzuki S, Kato H, Nozaki S, Nagai T, Etani T, Nagayasu Y, Ando R, Kawai N, Yasui T, Takahashi S. Luteolin suppresses bladder cancer growth via regulation of mechanistic target of rapamycin pathway. *Cancer Sci*. 2020; 111: 1165-79.
2. 学会発表
- 1) 加藤寛之、内木綾、鈴木周五、山下依子、稲熊真悟、高橋智. Luteolin は STAT3 経路と DPD 発現を低下させ膵発癌を抑制する. 第 109 回日本病理学会総会、福岡 (2020 年 4 月)
  - 2) 加藤寛之、内木綾、小村理行、稲熊真悟、高橋智. Ellagic acid prevents pancreatic carcinogenesis in hamster model. 第 79 回日本癌学会学術総会、広島 (2020 年 10 月)
  - 3) 加藤寛之、内木綾、鈴木周五、高橋智. エラグ酸の膵発癌抑制効果と膵癌におけるレジスチンの効果の検討. 第 37 回日本毒性病理学会総会及び学術集会、浜松 (2021 年 1 月)
  - 4) 加藤寛之、内木綾、小村理行、高橋智. エラグ酸の膵発癌抑制効果の検討. 第 110 回日本病理学会総会、東京 (2021 年 4 月)
  - 5) 加藤寛之、内木綾. STAT3-DPYD 経路を介した Luteolin の膵癌化学予防効果の検討. 第 27 回日本食品化学学会学術大会、東京 (2021 年 6 月)
  - 6) 加藤寛之、内木綾、稲熊真悟、小村理行、高橋智. DPYD regulation in pancreatic cancer cell 第 80 回日本癌学会学術総会、横浜 (2021 年 10 月)
  - 7) 加藤寛之、内木綾、小村理行、高橋智. 膵癌における DPYD 発現の寄与と発現抑制機序の検討. 第 38 回日本毒性病理学会総会及び学術集会、神戸 (2022 年 1 月)
  - 8) 加藤寛之、小村理行、内木綾、稲熊真悟、高橋智. 全身性ヘモクロマトーシスを伴う有口赤血球症の 1 剖検例. 第 111 回日本病理学会総会、神戸 (2022 年 4 月)
  - 9) 加藤寛之、内木綾、小村理行、稲熊真悟、高橋智. DPYD and STAT3 pathways are inhibited by luteolin and show interdependent expression in pancreatic cancer. The 7th JCA-AACR Special Joint Conference、京都 (2022 年 7 月)
  - 10) 加藤寛之、内木綾、稲熊真悟、小村理行、高橋智. The role of dipyrimidine dehydrogenase in pancreatic cancer. 第 81 回日本癌学会学術総会、横浜 (2022 年 9 月)
  - 11) 加藤寛之、内木綾、小村理行、高橋智. 膵癌における Luteolin の DPYD 抑制効果の意義と 5-FU 併用投与による効果の検討. 第 39 回日本毒性病理学会総会及び学術集会、東京 (2023 年 1 月)
- G. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得  
該当なし
  2. 実用新案登録  
該当なし
  3. その他  
該当なし