

21 分指-1-② 環境化学発がん物質の曝露評価法の開発と発がんリスク評価に関する研究

大島 寛史 静岡県立大学食品栄養科学部

研究の分類・属性

基礎系

研究の概要

本研究班では、ヒト発がんの原因の解明とがんの一次予防のために、未知発がん物質を含む環境および内因生発がん物質へのヒトの曝露の評価法を開発し、発がんリスクの科学的な評価を行うことを目的として、研究を行ってきた。その成果として、環境中や内因性の発がん物質-DNA付加体を網羅的に分析するLC/MS/MS法を開発した。本方法を用いて、ヒト正常組織や固形腫瘍中のDNA付加体の網羅的解析を行ったところ、既知及び未知の付加体を含む非常に多くの付加体の存在することが明らかになった。特に、肺がん患者の肺組織や胃がん手術検体のDNA試料からは、過酸化脂質由来の付加体が高濃度に検出され、慢性炎症によるDNA損傷ががんの原因として重要であることが示唆された。一方、過酸化脂質-DNA付加体の修復機構についてはほとんど解明されていないので、代表的な過酸化脂質-DNA付加体を含むオリゴヌクレオチドを合成し、塩基除去修復酵素やその遺伝子変異体酵素を用いるアッセイ系を構築し、修復効果を調べたところ、変異体のいくつかは修復活性を喪失していることが明らかになった。これらより、発がん物質への曝露とその付加体修復能における個体差と発がんリスクに関する基礎データを得ることができた。さらに、食習慣、肥満、慢性炎症および酸化ストレスと発がんの関連を評価する方法として、新たに過酸化脂質やアルデヒド類とタンパク質の付加体を定量する高感度分析法を開発した。特に、アルコール代謝物であるアセトアルデヒドとタンパク質との反応で生成する付加体は、アルコール摂取と発がんの関連を調べる有効なバイオマーカーとなり得ることを示した。さらに、尿中に排泄された酸化DNA損傷塩基の分析法や免疫組織化学的な酸化・ニトロ化DNA損傷塩基の解析法を開発し、感染や石綿曝露による炎症や酸化ストレス性DNA損傷と発がんリスクを評価するための方法として使用できることを確立した。また、最近、増加傾向にある乳がん、子宮体がんなどと女性ホルモン曝露の関連を評価する方法として、尿中に排泄された女性ホルモン(エストロゲン)-DNA付加体をLC/MS/MSで分析する方法を開発し、ヒトでのパイロット研究に応用して、基礎データを収集した。同様に、環境要因を考慮した症例対照研究において、子宮体がんなどの発がんリスクとDNA損傷修復酵素、ホルモン代謝関連遺伝子などの遺伝子多型との関連について研究し、いくつかの遺伝子多型と子宮体がんリスクとの間に有意な関連を示す新知見を得た。今後さらに、ヒト生体試料から高濃度に検出されている未知のDNA付加体の構造決定、発がん物質への曝露源の同定、付加体の修復機構、付加体のタイプや存在量と遺伝要因や発がんリスクとの関連などについて詳細に検討していく必要がある。

研究経費

年度	
平成21年度	15,299千円
平成22年度	15,160千円
平成23年度	9,328千円

研究班の組織

大島 寛史	静岡県立大学食品栄養科学部/大学院 生活健康科学研究科・教授	脂質、アルコールおよびホルモン代謝物による DNA・タンパク質付加体の検出法開発と応用
梶村 春彦	浜松医科大学・病理学・教授	DNA付加体に関する検討および環境要因への 遺伝的感受性に関する検討

内田 浩二	名古屋大学大学院生命農学研究科・食品機能化学 (名古屋大学) ・教授	有毒アルデヒドタンパク質付加体の解析・評価法の確立
河井 一明	産業医科大学・産業生態科学研究所・職業性腫瘍学・准教授	酸化的DNA損傷
平工 雄介	三重大学大学院医学系研究科 環境社会医学講座環境分子医学分野・講師	環境因子による酸化・ニトロ化DNA損傷の解析および発がんリスク評価への応用
松尾 恵太郎	愛知県がんセンター研究所・疫学・予防部・室長	子宮体がん罹患リスクに対する遺伝的要因と変容可能曝露因子の関連の検討
戸塚 ゆ加里*	(独) 国立がん研究センター研究所 発がんシステム	ヒト発がんに係る曝露マーカーの網羅的検索

※平成23年4月1日～平成24年3月31日

研究の目的と到達目標及び実績要点

全期間

(目的と到達目標) :

本件究の目的は、ヒト発がんの原因の解明とがんの一次予防のために、未知発がん物質を含む環境および内因生発がん物質へのヒトの曝露の評価法を開発し、発がんリスクの科学的な評価を行うことである。標的臓器あるいは、尿、血液などの生体試料中の発がん物質と DNA、RNA およびタンパク質との付加体や曝露を反映する遺伝子やタンパク質の発現・修飾をバイオマーカーとして測定し、発がん物質への曝露評価に用いる。そのため、これら付加体を高感度、特異的に分析する方法の開発を行い、ヒトでのパイロット研究に応用して、付加体のバイオマーカーとしての有効性について検討する。さらに、がん分子疫学研究において、曝露マーカー量と生活習慣、環境要因、遺伝的背景や発がんリスクとの関連等について検討を行う。

(研究終了時点の実績要点)

本研究班では、発がん物質と DNA やタンパク質などの付加体を分析するための機器分析法や免疫法の開発をおこなってきた。これらの方法を用いて、ヒトの生体試料中において、多数の発がん物質付加体の存在すること、感染や炎症部位において活性酸素や窒素酸化物による DNA 損傷が高濃度に存在することなどを明らかにしてきた (Chou et al., 2010; Hiraku Y. 2010)。

LC/MS/MS 法を用いて、環境中や内因性の発がん物質-DNA 付加体を網羅的に分析する方法を開発した。本方法では、既知及び未知の発がん物質-DNA 付加体の分子量、存在量、極性などの情報が得られる。本方法を用いて、浜松医大において収集されたヒト組織や固形腫瘍から抽出した DNA 試料中の DNA 付加体の網羅的解析を行ったところ、未知の付加体を含む非常に多くの付加体の存在することが明らかになった。特に、肺がん患者の肺組織や胃がん手術検体の DNA 試料からは、過酸化脂質由来の付加体が高濃度に検出され、慢性炎症による DNA 損傷ががんの原因として重要であることが示唆された。存在量の多い付加体として、4-oxo-2-hexenal (4-OHE)-dA, 4-OHE-dC, 4-OHE-5-methyl-dC, heptanoetheno-dC, heptanoetheno-dA などが検出され、検体によっては、酸化的 DNA 損傷マーカー 8-オキソ-dG よりもはるかに高い値を示した。一方、胃がん発生率が非常に高い中国廬江県と対照として浜松医大で収集された胃がん手術検体について、発がん物質-DNA 付加体を網羅的に分析したところ、炎症に由来する DNA 付加体は総じて浜松医大試料においてレベルが高く、廬江県試料からは、高分子の未知付加体が多く検出された。これらの結果は、我が国では炎症が、一方、中国廬江県では未知の高分子発がん物質による付加体形成が胃発がんに関与している可能性を示唆している。現在、この方法を用いて、発がんリスクが上昇することが知られている糖尿病などの疾病患者からの DNA 付加体の分析を行っている。

食習慣、肥満、慢性炎症および酸化ストレスと発がんの関連を評価する方法として、過酸化脂質やアルデヒド類とタンパク質の付加体を定量する高感度分析法を開発した。タンパク質は、生体内において普遍的かつ多量に存在するので、発がん物質-タンパク質付加体は、有効なバイオマーカーとなりうる。そこで、特に、発がん性の報告されているアル

デヒド化合物（アクロレイン、クロトンアルデヒド、グリオキサールなど）について、タンパク質との付加体の構造を解析し、それを認識する抗体の作成を行った。また、アルコール代謝物であるアセトアルデヒドとタンパク質との反応で生成する付加体（*N*^ε-エチルリジン）は、アルコール摂取と発がんの関連を調べる有効なバイオマーカーとなり得ることを示した。

酸化ストレスによる発がんリスクを解析する方法として、免疫組織学的な酸化・ニトロ化DNA損傷塩基の検出法や尿中に排泄された酸化DNA損傷塩基の分析法を開発した。これらを用いて、ヒトパピローマウイルス（HPV）感染による子宮頸部異形成、エプスタイン-バー（EB）ウイルス感染による咽頭炎及び上咽頭がんや石綿曝露による炎症や酸化ストレス性DNA損傷のリスク評価法に使用できることを確立した。特に8-ニトログアニンの生成は、異形成の悪性度やがん患者の予後との間に相関が見られ、また、いずれの場合にも、病変部位に特異的であり、前がん病変から発がんに至る過程を反映するという極めて興味深い知見が得られた。さらに、尿中の8-オキソグアニンや8-オキソ-dGの自動分析法を開発し、マウスやヒトの臓器DNA、血清、尿の分析に応用した。代表的な酸化ストレス発生源であるX線を全身照射したマウスの臓器中の8-オキソ-dGや尿、血清中の8-オキソグアニン量は、照射線量依存的に増加した。これらの結果は、尿や血清中の8-オキソグアニン量が、福島原子力発電所の事故にともなう放射線曝露による酸化的DNA損傷のバイオマーカーとして利用できる可能性を示唆している。

また、最近、増加傾向にある乳がんと女性ホルモン曝露の関連を評価する方法として、尿中に排泄された女性ホルモン（エストロゲン）-DNA付加体をLC/MS/MSで分析する方法を開発し、乳がんの分子疫学研究に応用できるかどうか、先行実験を開始している。また、環境要因を考慮した症例対照研究において、DNA損傷修復酵素、ホルモン代謝関連遺伝子などの遺伝子多型と子宮体がんなどの発がんリスクの関連について研究し、特に、閉経後エストロゲン産生に関わるアロマターゼをコードする遺伝子 *CYP19A1* の遺伝子多型と肥満状況との交互作用について、統計的に有意ないくつかのSNPが見出され、閉経後の肥満に伴い皮下脂肪組織中のアロマターゼの活性あるいは発現が閉経後の子宮体がんのリスクを上昇させる可能性を示唆する結果を得た。また、DNA塩基除去修復に関与するXRCC-1上の二つの遺伝子多型（rs1799782, rs25487）が子宮体がんリスクと有意な関連を示すことを明らかにした。

一方、上述したように、ヒトの組織から抽出したDNA試料中に、過酸化脂質-DNA付加体が高濃度に存在していることが明らかになったが、その修復機構についてはほとんど解明されていない。そこで、Heptanone-etheno-dC、Heptanone-etheno-dGなどの付加体を含む20bpオリゴヌクレオチドを合成し、10種の塩基除去修復酵素（OGG1, NTH1, MUTYHなど）を用いるアッセイ系を構築した。さらに、MUTYHについては塩基除去修復遺伝子の変異体酵素15種類を作成し、それらの修復効果を調べたところ、変異体のいくつかは修復活性を喪失していることが明らかになった。これらより、発がん物質への曝露とその付加体修復能における個体差と発がんリスクに関する基礎データを得ることができた。

研究方法

本研究班では、（1）新規バイオマーカー探索とそのバイオマーカーの高感度・特異的分析法の開発を担当するグループ【大島、内田、河井、松田知成（京都大学、班長協力者）】と（2）開発したバイオマーカー分析法を臨床あるいは疫学研究からのヒト生体試料に応用するグループ（梶村、平工、松尾、戸塚）から成り、二つのグループがお互いに連携をとりながら、研究を進めてきた。

本年度は、浜松医大において収集されたヒト固形腫瘍から抽出したDNA試料を用いて、DNA付加体の網羅的解析を継続して行った。また、これまでに、胃がんの高発生地域である日本と中国廬江県の胃がん手術検体DNAから、数多くの付加体を検出したので、本年度は、主要な付加体についてその構造解析を試みた。DNA付加体の構造が明らかになったものについては、その付加体を含むオリゴヌクレオチドを合成し、それを修復する酵素活性の測定法を確立し、修復酵素遺伝子多型と発がんの関連などについての研究に応用した（梶村、松田）。

また、昨年度までに、食習慣や肥満と発がんリスクとの関連を研究する方法の開発として、不飽和脂肪酸由来の過酸化脂質とDNAとの付加体の分析法を確立し、動物モデルを用いて、肥満・糖尿病と関連した付加体の存在について検討した。（戸塚、河井、松田）。

一方、過酸化脂質由来のアルデヒド類とタンパク質との反応で生じる付加体について、本年度は、主として、ヒドロペルオキシド構造を有する過酸化脂質とタンパク質の反応について検討し、修飾体の構造解析、モノクローナル抗体の作成、LC-MS/MSを用いた高感度検出法を開発した（内田）。

また、感染・炎症に関連した発がん物質の曝露マーカーとして、活性酸素・窒素種によって修飾される核酸塩基（8-オキソ-dG、8-ニトログアニンなど）を免疫組織化学及び分析化学の方法を用いて定量した（河井、平工）。本年度は、昨年度から継続して、アスベスト曝露による悪性中皮腫や肺癌、タイ東北部のタイ肝吸虫感染による肝内胆管癌、中国東南部のEBウイルス感染による上咽頭癌などの感染・炎症関連がんと修飾核酸塩基の存在量との関連について検討した。

DNA損傷塩基の定量を行う生体試料として、各数十例の組織（生検標本、手術標本、剖検標本）、血液、尿の供与を用いた。また、損傷塩基の生成過程に関わる分子（NO合成酵素など）の発現との関連について解析し、DNA損傷と各患者の癌のステージや生存期間に関する臨床データや発がん物質の曝露歴との関連について解析した（平工）。さらに、電気化学検出器-HPLC法によって、動物ならびにヒト組織・尿中の8-オキソ-dGや8-オキソグアニンを分析し、酸化的DNA損傷と発がんとの関連を解析した。また、エピジェネティック発がん機構の一つとして、環境化学物質によるDNAのメチル化やアルコール代謝物によるがん関連タンパク質の修飾について解析した（河井、大島、松田）。

愛知県がんセンター大規模病院疫学研究に参加し、子宮体癌と診断された患者と非がん対照者を用い症例対照研究を実施した。測定項目は、IGF-1を含めたホルモン代謝関連酵素遺伝子、DNA修復酵素遺伝子の遺伝子多型、質問票調査による女性関連要因ならびにそれを修飾する生活習慣とした。要因の寄与をロジスティック回帰分析によるオッズ比にて評価を行った（松尾）。また、昨年度、乳がんや前立腺がん発症リスクのバイオマーカーとして、尿中に排泄された女性ホルモン-DNA付加体の分析法を確立した。本年度は、この方法を、乳がん患者から採取した尿の分析に応用し、付加体量と女性関連要因ならびにそれを修飾する生活習慣との関連について解析している（大島、松尾）。

上記の結果を総合し、DNA損傷塩基をバイオマーカーとする炎症や生活習慣と関連するがんのリスク評価法と曝露評価法を確立する。

研究成果と考察

当研究班は、LC/MS/MS法を用いて、環境中や内因性の発がん物質-DNA付加体を網羅的に分析する方法の開発を行い、それをヒト各種臓器から抽出したDNAの付加体分析に応用し、ヒトDNAには未知のものを含めて非常に多くの付加体の存在することを明らかにしてきた。この発がん物質-DNA付加体の網羅的分析法は、国際的にも高く評価されており、今後世界の多くの研究機関で利用されていくと予想される。特に、ヒト肺や胃組織のDNA試料からは、過酸化脂質由来の付加体が高濃度に検出され、慢性炎症によるDNA損傷ががんの原因として重要であることが示唆された。一方、過酸化脂質-DNA付加体の修復機構についてはほとんど解明されていない。そこで、これらの付加体の修復機構について検討を行うため、過酸化脂質-DNA付加体を含む20bpオリゴヌクレオチドを合成し、塩基除去修復酵素（OGG1, NTH1, MUTYHなど）による修復能について検討した。また、MUTYHについては塩基除去修復遺伝子の変異体酵素15種類を作成し、それらの修復効果を調べたところ、変異体のいくつかは修復活性を喪失していることが明らかになった。これらより、発がん物質への曝露とその付加体修復能における個体差と発がんリスクに関する基礎データを得ることができた。

食習慣や肥満と発がんリスクとの関連を研究する方法の開発として、過酸化脂質とタンパク質の付加体を、高感度検出する方法を確立した。さらにこれらの方法を用い、LDLリポタンパク質の酸化にともない過酸化脂質-タンパク質の付加体付の生成が増加することを明らかにした。酸化ストレスに関連した発がんリスク評価のバイオマーカーとして測定できる可能性がある。また、アルコール代謝物であるアセトアルデヒドとタンパク質との反応で生成する付加体（N^ε-エチルリジン）は、アルコール摂取と発がんの関連を調べる有効なバイオマーカーとなり得ることを示した。

一方、感染や石綿曝露による慢性炎症と発がんの関連を研究するバイオマーカーとして、ヒト核酸中において生成する酸化・ニトロ化DNA損傷塩基を免疫組織学的手法により解析した。酸化・ニトロ化DNA損傷塩基の存在は、感染により生じた炎症疾患部位や石綿曝露されたヒト肺組織において検出され、炎症の程度や曝露石綿量とDNA損傷の間に、有意な相関性が認められ、酸化・ニトロ化DNA損傷が、感染や石綿の曝露による発がんリスク指標として分析できる可能性を示した。

さらに、尿中の8-オキソグアニンや8-オキソ-dGの自動分析法を開発した。マウスやヒトの臓器DNA、血清、尿の分析に応用したところ、代表的な酸化ストレス発生源であるX線を全身照射したマウスの臓器中の8-オキソ-dGや尿、血清中の8-オキソグアニン量は、照射線量依存的に増加した。これらの結果は、尿や血清中の8-オキソグアニン量を、福島原子力発電所の事故にともなう放射線曝露による酸化的DNA損傷のバイオマーカーとして分析できる可能性を示唆している。

近年我が国においても乳がんや前立腺がんは増加傾向にあるが、その原因、理由については明らかでない。食生活の西洋化によるホルモンバランスの変化などが原因候補として挙げられている。女性ホルモンエストロゲンの代謝物であるカテコールエストロゲンはDNAと反応して付加体を生成し、突然変異を誘発する。そこで、特に変異原性の高い3,4-カテコールエストロゲン-アデニン付加体の分析法を確立し、ヒト尿試料の分析に用いた。現在、ヒトでのパイロット研究において、尿中付加体量と生活習慣や遺伝的要因との関連についての基礎研究を行っている。また、エストロゲンへの曝露との関連が示唆されている子宮体がんについて、症例-対照研究により、閉経後エストロゲン産生に関わるアロマターゼをコードする遺伝子CYP19A1の遺伝子多型と肥満状況との交互作用について検討したところ、統計的に有意ないくつかのSNPが見出され、閉経後の肥満に伴い皮下脂肪組織中のアロマターゼの活性あるいは発現が閉経後の子宮体がんのリスク

を上昇させる可能性を示唆する結果を得た。同様に、DNA 塩基除去修復に関与する XRCC-1 上の二つの遺伝子多型 (rs1799782, rs25487) が子宮体がんリスクと有意な関連を示すことを明らかにした。

今後さらに、ヒト生体試料から高濃度に検出されている未知の DNA 付加体の構造決定、発がん物質への曝露源の同定、付加体の修復機構、付加体のタイプや存在量と遺伝要因や発がんリスクとの関連などについて詳細に検討していく必要がある。

この研究において開発した発がん物質へのヒトの曝露評価法は、ヒトにおける発がんリスクの評価に応用できるだけでなく、がんの化学予防の有効性を評価するための中間指標としても使用できる可能性があり、がん予防戦略の基礎的知見を得るために広範囲に応用できるものと考えられる。また、得られた曝露データは、有害環境因子への曝露の予防や低減のための基準作りなどに関わる行政施策に利用でき、医療行政、産業衛生、保健教育、国際協力など多くの分野において非常に大きな貢献ができるものとする。

倫理面への配慮

ヒト生体試料を分析する研究、遺伝子解析研究、および疫学研究などヒトでの研究については、指針に従って、各所属施設の倫理委員会などの承認を受けて行う。参加個人に対しては、研究の目的や個人情報保護が保護されること、協力を拒否しても病院における診療に不利益がないこと、いつでも参加をとりやめることができることなどを説明して、参加を強制することのないように留意する。研究参加の同意として、文書にて同意をとり本人の署名を求める。試料の分析やデータ解析には、個人情報の管理に留意を払い、連結不可能匿名化のもとで行う。動物実験を実施する場合には、各施設の動物委員会の承認を得て、その指針に沿って行う。

本研究に関連する、本研究期間中の主な発表論文等

(雑誌論文)

2009 年度 (平成 21 年度)

1. Tomono, S., Miyoshi, N., Sato, K., Ohba, Y., and Ohshima, H. (2009) Formation of cholesterol ozonolysis products through an ozone-free mechanism mediated by the myeloperoxidase-H₂O₂-chloride system. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **383**, 222-227.
2. Yamada, H., Shinmura, K., Yamamura, Y., Kurachi, K., Nakamura, T., Tsuneyoshi, T., Yokota, N., Maekawa, M., and Sugimura, H. (2009) Identification and characterization of a novel germline p53 mutation in a patient with glioblastoma and colon cancer. *Int. J. Cancer*, **125**, 973-976.
3. Yamada, H., Shinmura, K., Goto, M., Iwaizumi, M., Konno, H., Kataoka, H., Yamada, M., Ozawa, T., Tsuneyoshi, T., Tanioka, F., and Sugimura, H. (2009) Absence of germline mono-allelic promoter hypermethylation of the CDH1 gene in gastric cancer patients. *Mol. Cancer*, **8**, 63.
4. Takai, T., Kanaoka, S., Yoshida, K., Hamaya, Y., Ikuma, M., Miura, N., Sugimura, H., Kajimura, M., and Hishida, A. (2009) Fecal cyclooxygenase 2 plus matrix metalloproteinase 7 mRNA assays as a marker for colorectal cancer screening. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, **18**, 1888-1893.
5. Suzuki, M., Nagura, K., Igarashi, H., Tao, H., Midorikawa, Y., Kitayama, Y., and Sugimura, H. (2009) Copy number estimation algorithms and fluorescence in situ hybridization to describe copy number alterations in human tumors. *Pathol. Int.*, **59**, 218-228.
6. Seike, M., Goto, A., Okano, T., Bowman, E.D., Schetter, A.J., Horikawa, I., Mathe, E.A., Jen, J., Yang, P., Sugimura, H., Gemma, A., Kudoh, S., Croce, C.M., and Harris, C.C. (2009) MiR-21 is an EGFR-regulated anti-apoptotic factor in lung cancer in never-smokers. *Proc. Natl. Acad. Sci. US A*, **106**, 12085-12090.
7. Okudela, K., Yazawa, T., Woo, T., Sakaeda, M., Ishii, J., Mitsui, H., Shimoyamada, H., Sato, H., Tajiri, M., Ogawa, N., Masuda, M., Takahashi, T., Sugimura, H., and Kitamura, H. (2009) Down-Regulation of DUSP6 Expression in Lung Cancer --Its Mechanism and Potential Role in Carcinogenesis. *Am. J. Pathol.*, **175**, 867-881.
8. Okudela, K., Yazawa, T., Suzuki, T., Sugimura, H., and Kitamura, H. (2009) Role of 3'-phosphoinositides in oncogenic KRAS-induced modulation of shape and motility of airway epithelial cells. *Pathol. Int.*, **59**, 28-37.
9. Okudela, K., Yazawa, T., Ishii, J., Woo, T., Mitsui, H., Bunai, T., Sakaeda, M., Shimoyamada, H., Sato,

- H., Tajiri, M., Ogawa, N., Masuda, M., Sugimura, H., and Kitamura, H. (2009) Down-Regulation of FXYD3 Expression in Human Lung Cancers. Its Mechanism and Potential Role in Carcinogenesis. *Am. J. Pathol.*, **175**, 2646-2656.
10. Midorikawa, Y., Yamamoto, S., Tsuji, S., Kamimura, N., Ishikawa, S., Igarashi, H., Makuuchi, M., Kokudo, N., Sugimura, H., and Aburatani, H. (2009) Allelic imbalances and homozygous deletion on 8p23.2 for stepwise progression of hepatocarcinogenesis. *Hepatology*, **49**, 513-522.
 11. Iwaizumi, M., Shinmura, K., Mori, H., Yamada, H., Suzuki, M., Kitayama, Y., Igarashi, H., Nakamura, T., Suzuki, H., Watanabe, Y., Hishida, A., Ikuma, M., and Sugimura, H. (2009) Human Sgol downregulation leads to chromosomal instability in colorectal cancer. *Gut*, **58**, 249-260.
 12. Goto, M., Shinmura, K., Igarashi, H., Kobayashi, M., Konno, H., Yamada, H., Iwaizumi, M., Kageyama, S., Tsuneyoshi, T., Tsugane, S., and Sugimura, H. (2009) Altered expression of the human base excision repair gene NTH1 in gastric cancer. *Carcinogenesis*, **30**, 1345-1352.
 13. Dong, Y., Wang, J., Sheng, Z., Li, G., Ma, H., Wang, X., Zhang, R., Lu, G., Hu, Q., Sugimura, H., and Zhou, X., Downregulation of EphA1 in colorectal carcinomas correlates with invasion and metastasis. *Mod. Pathol.*, **22**, 151-160.
 14. Akagawa, M., Suyama, K., and Uchida, K. (2009) Fluorescent detection of Faminoadipic and Flutamic semialdehydes in oxidized proteins. *Free Radic. Biol. Med.*, **46**, 701-706.
 15. Shimozu, Y., Shibata, T., Ojika, M., and Uchida, K. (2009) Identification of advanced reaction products originating from the initial 4-oxo-2-nonenal-cysteine Michael adducts. *Chem. Res. Toxicol.*, **22**, 957-964.
 16. Gentile, F., Pizzimenti, S., Arcaro, A., Pettazzoni, P., Minelli, R., D'Angelo, D. Mamone, G., Ferranti, P., Toaldo, C., Cetrangolo, G., Formisano, S., Dianzani, M.U., Uchida, K., Dianzani, C., and Barrera, G. (2009) Exposure of HL-60 human leukaemic cells to 4-hydroxynonenal promotes the formation of adduct(s) with alpha-enolase devoid of plasminogen binding activity. *Biochem. J.*, **422**, 285-294.
 17. Iuchi, Y., Okada, F., Takamiya, R., Kibe, N., Tsunoda, S., Nakajima, O., Toyoda, K., Nagae, R., Suematsu, M., Soga, T., Uchida, K., and Fujii, J. (2009) Rescue of anemia and autoimmune responses in *SOD1*-deficient mice by transgenic expression of human *SOD1* in erythrocytes. *Biochem. J.*, **422**, 313-320.
 18. Wakita, C., Maeshima, T., Yamazaki, A., Shibata, T., Ito, S., Akagawa, M., Ojika, M., Yodoi, J., and Uchida, K. (2009) Stereochemical configuration of 4-hydroxy-2-nonenal-cysteine adducts and their stereoselective formation in a redox-regulated protein. *J. Biol. Chem.*, **284**, 28810-28822.
 19. Ishii, T., Ishikawa, M., Miyoshi, N., Yasunaga, M., Akagawa, M., Uchida, K., and Nakamura, Y. (2009) Catechol type polyphenol is a potential modifier of protein sulfhydryls: development and application of a new probe for understanding the dietary polyphenol actions. *Chem. Res. Toxicol.*, **22**, 1689-1698.
 20. Shibata, N., Toi, S., Shibata, T., Uchida, K., Itabe, H., Sawada, T., Kawamata, T., Okada, Y., Uchiyama, S., and Kobayashi, M. (2009) Immunohistochemical detection of 13(R)-hydroxyoctadecadienoic acid in atherosclerotic plaques of human carotid arteries using a novel specific antibody. *Acta Histochem. Cytochem.*, **42**, 197-203.
 21. Naito, Y., Takagi, T., Oya-Ito, T., Okada, H., Suzuki, T., Hirata, I., Hirai, M., Uchiyama, K., Handa, O., Uchida, K., and Yoshikawa, T. (2009) Impaired gastric ulcer healing in diabetic mice: role of methylglyoxal. *J. Physiol. Pharmacol.*, **60**, 123-130.
 22. Tamae K., Kawai K., Yamasaki S., Kawanami K., Ikeda M., Takahashi K., Miyamoto T., Kato N., and Kasai H. (2009) Effect of age, smoking and other lifestyle factors on urinary 7-methylguanine and 8-hydroxydeoxyguanosine. *Cancer Sci.* **100**:715-721.
 23. Kasai H., and Kawai K. (2009) DNA methylation at the C-5 position of cytosine by methyl radicals: a possible role for epigenetic change during carcinogenesis by environmental agents. *Chem. Res. Toxicol.*, **22**, 984-989.
 24. Pinlaor, S., Yongvanit, P., Prakobwong, S., Kaewsamut, B., Khoontawad, J., Pinlaor, P., and Hiraku, Y. (2009) Curcumin reduces oxidative and nitrative DNA damage through balancing of oxidant-antioxidant status in hamsters infected with *Opisthorchis viverrini*, *Mol. Nutr. Food Res.*, **53**, 1316-1328.
 25. Pinlaor, S., Prakobwong, S., Boonmars, T., Wongkham, C., Pinlaor, P., and Hiraku, Y. (2009) Effect of praziquantel treatment on the expression of matrix metalloproteinases in relation to tissue resorption during fibrosis in hamsters with acute and chronic *Opisthorchis viverrini* infection, *Acta Trop.*, **111**, 181-191.
 26. Prakobwong, S., Pinlaor, S., Yongvanit, P., Sithithaworn, P., Pairojku, C., and Hiraku, Y. (2009) Time profiles of the expression of metalloproteinases, tissue inhibitors of metalloproteases, cytokines and

collagens in hamsters infected with *Opisthorchis viverrini* with special reference to peribiliary fibrosis and liver injury, *Int. J. Parasitol.*, **39**, 825-835.

27. Oikawa, S., Yamada, T., Minohata, T., Kobayashi, H., Furukawa, A., Tada-Oikawa, S., Hiraku, Y., Murata, M., Kikuchi, M., and Yamashima, T. (2009) Proteomic identification of carbonylated proteins in the monkey hippocampus after ischemia-reperfusion, *Free Radic. Biol. Med.*, **46**, 1472-1477.
28. Kobayashi, H., Fukuhara, K., Tada-Oikawa, S., Yada, Y., Hiraku, Y., Murata, M., and Oikawa, S. (2009) The mechanisms of oxidative DNA damage and apoptosis induced by norsalsolinol, an endogenous tetrahydroisoquinoline derivative associated with Parkinson's disease, *J. Neurochem.*, **108**, 397-407.
29. Kidokoro, K., Ino, K., Hirose, K., Kajiyama, H., Hosono, S., Suzuki, T., Kawase, T., Hiraki, A., Hamajima N., Tanaka, H., Tajima, K., Kikkawa, F., and Matsuo, K. (2009) *J. Hum. Genet.*, **54**, 78-85.

2010年度 (平成22年度)

30. Ohshima H. and Miyoshi N., (2010) Commentary, Ingested Nitrate and Nitrite: Beneficial to Human Health? *Genes Environm.*, **32**, 43-52.
31. Lai Y.L., Aoyama S., Nagai R., Miyoshi N., and Ohshima H. (2010) Inhibition of L-arginine metabolizing enzymes by L-arginine-derived advanced glycation end products. *J. Clin. Biochem. Nutr.*, **46**, 177-185.
32. Nishino, M., Sugimoto, M., Kodaira, C., Yamade, M., Shirai, N., Ikuma, M., Tanaka, T., Sugimura, H., Hishida, A., and Furuta, T. (2010) Relationship between low-dose aspirin-induced gastric mucosal injury and intragastric pH in healthy volunteers. *Dig. Dis. Sci.*, **55**, 1627-1636.
33. Wang, J., Dong, Y., Wang, X., Ma, H., Sheng, Z., Li, G., Lu, G., Sugimura, H., and Zhou, X. (2010) Expression of EphA1 in gastric carcinomas is associated with metastasis and survival. *Oncol. Rep.*, **24**, 1577-1584.
34. Tsuboi, M., Mori, H., Bunai, T., Kageyama, S., Suzuki, M., Okudela, K., Takamochi, K., Ogawa, H., Niwa, H., Shinmura, K., and Sugimura, H. (2010) Secreted form of EphA7 in lung cancer. *Int. J. Oncol.*, **36**, 635-640.
35. Toyoshima, M., Chida, K., Kono, M., Kaida, Y., Nakamura, Y., Suda, T., and Sugimura, H., (2010) IgG4-related lung disease in a worker occupationally exposed to asbestos. *Intern. Med.*, **49**, 1175-1178.
36. Tao, H., Shinmura, K., Yamada, H., Maekawa, M., Osawa, S., Takayanagi, Y., Okamoto, K., Terai, T., Mori, H., Nakamura, T., and Sugimura, H. (2010) Identification of 5 novel germline APC mutations and characterization of clinical phenotypes in Japanese patients with classical and attenuated familial adenomatous polyposis. *BMC Res. Notes*, **3**, 305.
37. Sugimura, H., Wang, J.D., Mori, H., Tsuboi, M., Nagura, K., Igarashi, H., Tao, H., Nakamura, R., Natsume, H., Kahyo, T., Shinmura, K., Konno, H., Hamaya, Y., Kanaoka, S., Kataoka, H., and Zhou, X.J. (2010) EPH-EPHRIN in human gastrointestinal cancers. *World J. Gastrointest. Oncol.*, **2**, 421-428.
38. Sugimura, H., Mori, H., Nagura, K., Kiyose, S., Hong, T., Isozaki, M., Igarashi, H., Shinmura, K., Hasegawa, A., Kitayama, Y., and Tanioka, F. (2010) Fluorescence in situ hybridization analysis with a tissue microarray: 'FISH and chips' analysis of pathology archives. *Pathol. Int.*, **60**, 543-550.
39. Sugimoto, M., Nishino, M., Kodaira, C., Yamade, M., Ikuma, M., Tanaka, T., Sugimura, H., Hishida, A., and Furuta, T. (2010) Esophageal mucosal injury with low-dose aspirin and its prevention by rabeprazole. *J. Clin. Pharmacol.*, **50**, 320-330.
40. Shinmura, K., Kageyama, S., Igarashi, H., Kamo, T., Mochizuki, T., Suzuki, K., Takahashi, M., Niwa, H., Ogawa, H., and Sugimura, H. (2010) EML4-ALK fusion transcripts in immunohistochemically ALK-positive non-small cell lung carcinomas. *Exp. Ther. Med.*, **1**, 271-275.
41. Sato, N., Kageyama, S., Chen, R., Suzuki, M., Tanioka, F., Kamo, T., Shinmura, K., Nozawa, A., and Sugimura, H. (2010) Association between neurexin 1 (NRXN1) polymorphisms and the smoking behavior of elderly Japanese. *Psychiatr. Genet.*, **20**, 135-136.
42. Sato, N., Kageyama, S., Chen, R., Suzuki, M., Mori, H., Tanioka, F., Yamada, H., Kamo, T., Tao, H., Shinmura, K., Nozawa, A., and Sugimura, H. (2010) Association between neuropeptide Y receptor 2 polymorphism and the smoking behavior of elderly Japanese. *J. Hum. Genet.*, **55**, 755-760.
43. Morita, Y., Ikegami, K., Goto-Inoue, N., Hayasaka, T., Zaima, N., Tanaka, H., Uehara, T., Setoguchi, T., Sakaguchi, T., Igarashi, H., Sugimura, H., Setou, M., and Konno, H. (2010) Imaging mass spectrometry of gastric carcinoma in formalin-fixed paraffin-embedded tissue microarray. *Cancer Sci.*, **101**, 267-273.
44. Kawahara, N., Sugimura, H., Nakagawara, A., Masui, T., Miyake, J., Akiyama, M., Wahid, I.A., Hao, X., and Akaza, H. (2010) The 6th Asia cancer forum: what should we do to place cancer on the global health agenda?

- Sharing information leads to human security. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, **41**, 723-729.
45. Goto, M., Shinmura, K., Tao, H., Tsugane, S., and Sugimura, H. (2010) Three novel NEIL1 promoter polymorphisms in gastric cancer patients. *World J. Gastrointest. Oncol.*, **2**, 117-120.
 46. Goto, M., Shinmura, K., Nakabeppu, Y., Tao, H., Yamada, H., Tsuneyoshi, T., and Sugimura, H. (2010) Adenine DNA glycosylase activity of 14 Human MutY homolog (MUTYH) variant proteins found in patients with colorectal polyposis and cancer. *Hum. Mutat.*, **31**, E1861-E1874.
 47. Chou, P.H., Kageyama, S., Matsuda, S., Kanemoto, K., Sasada, Y., Oka, M., Shinmura, K., Mori, H., Kawai, K., Kasai, H., Sugimura, H., and Matsuda, T. (2010) Detection of lipid peroxidation-induced DNA adducts caused by 4-oxo-2(E)-nonenal and 4-oxo-2(E)-hexenal in human autopsy tissues. *Chem. Res. Toxicol.*, **23**, 1442-1448.
 48. Akieda-Asai, S., Zaima, N., Ikegami, K., Kahyo, T., Yao, I., Hatanaka, T., Iemura, S., Sugiyama, R., Yokozeki, T., Eishi, Y., Koike, M., Ikeda, K., Chiba, T., Yamaza, H., Shimokawa, I., Song, S.Y., Matsuno, A., Mizutani, A., Sawabe, M., Chao, M.V., Tanaka, M., Kanaho, Y., Natsume, T., Sugimura, H., Date, Y., McBurney, M.W., Guarente, L., and Setou, M. (2010) SIRT1 regulates thyroid-stimulating hormone release by enhancing PIP5Kgamma activity through deacetylation of specific lysine residues in mammals. *PLoS One*, **5**, e11755.
 49. Yamaguchi, S., Aldini, G., Ito, S., Morishita, N., Shibata, T., Vistoli, G., Carini, M., and Uchida, K. (2010) $[^3\text{H}]$ Prostaglandin J₂ as a product and ligand of human serum albumin: Formation of an unusual covalent adduct at His146. *J. Am. Chem. Soc.*, **132**, 824-832.
 50. Bair III, W.B., Cabello, C.M., Uchida, K., Bause, A.S., and Wondrak, G.T. (2010) GLO1 overexpression in Human Malignant Melanoma. *Melanoma Res.*, **20**, 85-96.
 51. Iuchi, Y., Kibe, N., Tsunoda, S., Suzuki, S., Mikami, T., Okada, F., Uchida, K., and Fujii, J. (2010) Implication of oxidative stress as a cause of autoimmune hemolytic anemia in NZB mice. *Free Radic. Biol. Med.*, **48**, 935-944.
 52. Zhang, H.X., Tanji, K., Yoshida, H., Hayakari, M., Shibata, T., Mori, F., Uchida, K., and Wakabayashi, K. (2010) Alteration of biochemical and pathological properties of TDP-43 protein by a lipid mediator, 15-deoxy- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandin J₂. *Ex. Neurol.*, **222**, 296-303.
 53. Bresgen, N., Jaksch, H., Lacher, H., Ohlenschläger, I., Uchida, K., and Eckl, P. M. (2010) Iron mediated oxidative stress plays an essential role in ferritin induced cell death. *Free Radic. Biol. Med.*, **48**, 1347-1357.
 54. Custovic, Z., Zarkovic, K., Cindric, M., Cipak, A., Jurkovic, I., Sonicki, Z., Uchida, K., and Zarkovic, N. (2010) Lipid peroxidation product acrolein as a predictive biomarker of prostate carcinoma relapse after radical surgery. *Free Radic. Res*, **44**, 497-504.
 55. Ishino, K., Wakita, C., Shibata, T., Toyokuni, S., Machida, S., Matsuda, S., Matsuda, T., and Uchida, K. (2010) Lipid peroxidation generates a body odor component trans-2-nonenal covalently bound to protein in vivo. *J. Biol. Chem.*, **285**, 15302-15313.
 56. Nishida, M., Suda, R., Nagamatsu, Y., Tanabe, S., Onohara, N., Nakaya, M., Kanaho, Y., Shibata, T., Uchida, K., Sumimoto, H., Sato, Y., and Kurose, H. (2010) Pertussis toxin upregulates angiotensin type 1 receptors through Toll-like receptor 4-mediated Rac activation. *J. Biol. Chem.*, **285**, 15268-15277.
 57. Lamore, S. D., Azimian, S., Horn, D., Anglin, B. L., Uchida, K., Cabello, C. M., and Wondrak, G. T. (2010) The malondialdehyde-derived fluorophore DHP-lysine is a potent sensitizer of UVA-induced photooxidative stress in human skin cells. *J. Photochem. Photobiol. B*, **101**, 251-264.
 58. Siems, W., Crifo, C., Capuozzo, E., Uchida, K., Grune, T., and Salerno, C. (2010) Metabolism of 4-hydroxy-2-nonenal in human polymorphonuclear leukocytes. *Arch. Biochem. Biophys.*, **503**, 248-252.
 59. Otaki, N., Chikazawa, M., Nagae, R., Shimozu, Y., Shibata, T., Ito, S., Takasaki, Y., Fujii, J., and Uchida, K. (2010) Identification of a lipid peroxidation product as the source of oxidation-specific epitopes recognized by anti-DNA autoantibodies. *J. Biol. Chem.*, **285**, 33834-33842.
 60. Yong, P. H., Zong, H., Medina, R., Limb, A., Uchida, K., Stitt, A., and Curtis, T. (2010) Evidence supporting a role for N ϵ -(3-formyl-3,4-dehydropiperidino)lysine accumulation in Müller glia dysfunction and death in diabetic retinopathy. *Mol. Vision*, **16**, 2524-2538.
 61. Kawai, K., Li, Y.S., Song, M.F. and Kasai, H. (2010) DNA methylation by dimethyl sulfoxide and methionine sulfoxide triggered by hydroxyl radical and implications for epigenetic modifications. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **20**, 260-265, 2010

62. Kawai, K., Chou, P.H., Matsuda, T., Inoue, M., Aaltonen, K., Savela, K., Takahashi, Y., Nakamura, H., Kimura, T., Watanabe, T., Sawa, R., Dobashi, K., Li, Y.S., and Kasai, H. (2010) DNA modifications by the omega-3 lipid peroxidation-derived mutagen 4-oxo-2-hexenal in vitro and their analysis in mouse and human DNA. *Chem. Res. Toxicol.*, **23**, 630-636.
63. Hori, A., Mizoue, T., Kasai, H., Kawai, K., Matsushita, Y., Nanri, A., Sato, M., Ohta, M. (2010) Body iron store as a predictor of oxidative DNA damage in healthy men and women. *Cancer Sci.*, **101**, 517-522.
64. Chou, PH., Kageyama, S., Matsuda, S., Kanemoto, K., Sasada, Y., Oka, M., Shinmura, K., Mori, H., Kawai, K., Kasai, H., Sugimura, H., and Matsuda, T. (2010) Detection of lipid peroxidation-induced DNA adducts caused by 4-oxo-2(E)-nonenal and 4-oxo-2(E)-hexenal in human autopsy tissues. *Chemical research in toxicology* ., **23** ,1442-1448,
65. Hiraku, Y., Kawanishi, S., Ichinose, T., and Murata, M. (2010) The role of iNOS-mediated DNA damage in infection- and asbestos-induced carcinogenesis, *Ann. NY Acad. Sci.*, **1203**, 15-22.
66. Hiraku, Y. (2010) Formation of 8-nitroguanine, a nitritative DNA lesion, in inflammation-related carcinogenesis and its significance, *Environ. Health Prev. Med.*, **15**, 63-72.
67. Prakobwong, S., Yongvanit, P., Hiraku, Y., Pairojkul, C., Sithithaworn, P., Pinlaor, P., and Pinlaor, S. (2010) Involvement of MMP-9 in peribiliary fibrosis and cholangiocarcinogenesis via Rac1-dependent DNA damage in a hamster model, *Int. J. Cancer*, **127**, 2576-2587.
68. Laothong, U., Pinlaor, P., Hiraku, Y., Boonsiri, P., Prakobwong, S., Khoontawad, J., and Pinlaor, S. (2010) Protective effect of melatonin against *Opisthorchis viverrini*-induced oxidative and nitrosative DNA damage and liver injury in hamsters, *J. Pineal. Res.*, **49**, 271-282.
69. Pinlaor, S., Prakobwong, S., Hiraku, Y., Pinlaor, P., Laothong, U., and Yongvanit, P. (2010) Reduction of periductal fibrosis in liver fluke-infected hamsters after long-term curcumin treatment, *Eur. J. Pharmacol.*, **638**, 134-141.
70. Furukawa, A., Oikawa, S., Harada, K., Sugiyama, H., Hiraku, Y., Murata, M., Shimada, A., and Kawanishi, S., Oxidatively generated DNA damage induced by 3-amino-5-mercapto-1,2,4-triazole, a metabolite of carcinogenic amitrole, *Mutat. Res.*, **694**, 7-12.
71. Watanabe, C., Egami, T., Midorikawa, K., Hiraku, Y., Oikawa, S., Kawanishi, S., and Murata, M. (2010) DNA damage and estrogenic activity induced by the environmental pollutant 2-nitrotoluene and its metabolite, *Environ. Health Prev. Med.* **15**, 319-326.
72. Hosono, S., Kawase, T., Matsuo, K., Watanabe, M., Kajiyama, H., Hirose, K., Suzuki, T., Kidokoro, K., Ito H, Nakanishi, T., Yatabe, Y., Hamajima, N., Kikkawa, F., Tajima, K., and Tanaka, H. (2010) HLA-A alleles and the risk of cervical squamous cell carcinoma in Japanese women. *J. Epidemiol.*, **20**, 295-301.
73. Hosono, S., Matsuo, K., Kajiyama, H., Hirose, K., Suzuki, T., Kawase, T., Kidokoro, K., Nakanishi, T., Hamajima, N., Kikkawa, F., Tajima, K., and Tanaka, H. (2010) Association between dietary calcium and vitamin D intake and cervical carcinogenesis among Japanese women. *Eur. J. Clin. Nutr.*, **64**, 400-409.

2011年度 (平成23年度)

74. Mabuchi, R., Kurita, A., Miyoshi, N., Yokoyama, A., Furuta, T., Goda, T., Suwa, Y., Kan, T., Amagai, T., and Ohshima, H. (2010) Analysis of *N*^ε-ethyllysine in human plasma proteins by gas chromatography-negative ion chemical ionization / mass spectrometry as a biomarker for exposure to acetaldehyde and alcohol. *Alcohol. Clin. Ex. Res.*, in press.
75. Lai, Y.L., Tomono, S., Miyoshi, N., and Ohshima, H. (2011) Inhibition of endothelial- and neuronal-type, but not inducible-type, nitric oxide synthase by the oxidized cholesterol metabolite secosterol aldehyde: Implications for vascular and neurodegenerative diseases. *J. Clin. Biochem. Nutr.*, in press.
76. Tomono, S., Miyoshi, N., Ito, M., Higashi, T., and Ohshima, H. (2011) A highly sensitive LC-ESI-MS/MS method for the quantification of cholesterol ozonolysis products secosterol-A and secosterol-B after derivatization with 2-hydrazino-1-methylpyridine. *J. Chromatogr. B*, (2011) **879**, 2802-2808.
77. Miyoshi, N., Wakao, Y., Tomono, S., Tatemichi, M., Yano, T., and Ohshima H. (2011) The enhancement of the oral bioavailability of γ -tocotrienol in mice by γ -cyclodextrin inclusion. *J. Nutr. Biochem.*, **22**, 1121-1126.

78. Tomono, S., Miyoshi, N., Shiokawa, H., Iwabuchi, T., Aratani, Y., Higashi, T., Nukaya, H., and Ohshima H. (2011) Formation of cholesterol ozonolysis products in vitro and in vivo through a myeloperoxidase-dependent pathway. *J. Lipid Res.*, **52**, 87–97.
79. Miyoshi, N., Nagasawa, T., Mabuchi, R., Yasui, Y., Wakabayashi, K., Tanaka, T., and Ohshima, H. (2011) Chemoprevention of azoxymethane/dextran sodium sulfate-induced mouse colon carcinogenesis by freeze-dried yam *sanyaku* and its constituent diosgenin. *Cancer Prev. Res.*, **4**, 924–934.
80. Nishino, M., Sugimoto, M., Kodaira, C., Yamade, M., Uotani, T., Shirai, N., Ikuma, M., Tanaka, T., Sugimura, H., Hishida, A., and Furuta, T. (2011) Preventive effects of lansoprazole and famotidine on gastric mucosal injury induced by low-dose aspirin in *Helicobacter pylori*-negative healthy volunteers. *J. Clin. Pharmacol.*, **51**, 1079–86.
81. Shinmura, K., Tao, H., Nagura, K., Goto, M., Matsuura, S., Mochizuki, T., Suzuki, K., Tanahashi, M., Niwa, H., Ogawa, H., and Sugimura, H. (2011) Suppression of hydroxyurea-induced centrosome amplification by NORE1A and down-regulation of NORE1A mRNA expression in non-small cell lung carcinoma. *Lung Cancer*, **71**, 19–27.
82. Yamada, H., Shinmura, K., Ito, H., Kasami, M., Sasaki, N., Shima, H., Ikeda, M., Tao, H., Goto, M., Ozawa, T., Tsuneyoshi, T., Tanioka, F., and Sugimura, H. (2011) Germline alterations of the CDH1 gene in familial gastric cancer in the Japanese population. *Cancer Sci.*, **102**, 1782–1788.
83. Tamaki, Y., Honda, M., Muroi, Y., Arai, T., Sugimura, H., Matsubara, Y., Kanno, S., Ishikawa, M., Hirasawa, N., and Hiratsuka, M. (2011) Novel Single Nucleotide Polymorphism of the CYP2A13 gene in Japanese individuals. *Drug Metab. Pharmacokinet.*, **26**, 544–547.
84. Tamaki, Y., Arai, T., Sugimura, H., Sasaki, T., Honda, M., Muroi, Y., Matsubara, Y., Kanno, S., Ishikawa, M., Hirasawa, N., and Hiratsuka, M. (2011) Association between Cancer risk and drug metabolizing enzyme gene (CYP2A6, CYP2A13, CYP4B1, SULT1A1, GSTM1, and GSTT1) polymorphisms in Japanese cases of lung cancer. *Drug Metab. Pharmacokinet.*, **26**, 516–522.
85. Sugimura, H., Tao, H., Suzuki, M., Mori, H., Tsuboi, M., Matsuura, S., Goto, M., Shinmura, K., Ozawa, T., Tanioka, F., Sato, N., Matsushima, Y., Kageyama, S., Funai, K., Chou, P.H., and Matsuda, T. (2011) Genetic susceptibility to lung cancer. *Front. Biosci. (Schol Ed)*, **3**, 1463–1477.
86. Shinmura, K., Igarashi, H., Goto, M., Tao, H., Yamada, H., Matsuura, S., Tajima, M., Matsuda, T., Yamane, A., Funai, K., Tanahashi, M., Niwa, H., Ogawa, H., and Sugimura, H. (2011) Aberrant expression and mutation-inducing activity of AID in human lung cancer. *Ann. Surg. Oncol.*, **18**, 2084–2092.
87. Shinmura, K., Goto, M., Suzuki, M., Tao, H., Yamada, H., Igarashi, H., Matsuura, S., Maeda, M., Konno, H., Matsuda, T., and Sugimura, H. (2011) Reduced expression of MUTYH with suppressive activity against mutations caused by 8-hydroxyguanine is a novel predictor of a poor prognosis in human gastric cancer. *J. Pathol.*, **225**, 414–423.
88. Setoguchi, T., Kikuchi, H., Yamamoto, M., Baba, M., Ohta, M., Kamiya, K., Tanaka, T., Baba, S., Goto-Inoue, N., Setou, M., Sasaki, T., Mori, H., Sugimura, H., and Konno, H. (2011) Microarray analysis identifies versican and CD9 as potent prognostic markers in gastric gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Sci.*, **102**, 883–889.
89. Saeki, N., Saito, A., Choi, I.J., Matsuo, K., Ohnami, S., Totsuka, H., Chiku, S., Kuchiba, A., Lee, Y.S., Yoon, K.A., Kook, M.C., Park, S.R., Kim, Y.W., Tanaka, H., Tajima, K., Hirose, H., Tanioka, F., Matsuno, Y., Sugimura, H., Kato, S., Nakamura, T., Nishina, T., Yasui, W., Aoyagi, K., Sasaki, H., Yanagihara, K., Katai, H., Shimoda, T., Yoshida, T., Nakamura, Y., Hirohashi, S., and Sakamoto, H. (2011) A functional SNP in MUC1, at chromosome 1q22, determines susceptibility to diffuse-type gastric cancer Short title: MUC1 is a gastric cancer susceptibility gene. *Gastroenterology*, **140**, 892–902.
90. Kawahara, N., Sugimura, H., Nakagawara, A., Masui, T., Miyake, J., Akiyama, M., Wahid, I.A., Hao, X., and Akaza, H. (2011) The 6th Asia Cancer Forum: What should we do to place cancer on the global health agenda? Sharing information leads to human security. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, in press.
91. Kawahara, N., Roh, J.K., Akaza, H., Inoue, H., Shibuya, K., Iwasaki, M., Tsuji, T., Nishiyama, M., Nakagawara, A., Watanabe, K., Nozaki, S., Inoue, M., Sugimura, H., Miyake, J., and Li, F. (2011) The 7th Asia Cancer Forum: From the perspective of human security, How can we collaborate as Asians in order to place cancer on the global health agenda? How can we fill in the gaps that exist among us? *Jpn. J. Clin. Oncol.*, in press.

92. Kahyo, T., Iwaizumi, M., Shinmura, K., Matsuura, S., Nakamura, T., Watanabe, Y., Yamada, H., and Sugimura, H. (2011) A novel tumor-derived SGOL1 variant causes abnormal mitosis and unstable chromatid cohesion. *Oncogene*, **30**, 4453–4463.
93. Ikematsu, Y., Tamura, H., Nakata, Y., Hayashi, T., Kanai, T., Hirayama, K., Mori, H., Ozawa, T., Hasegawa, S., Okawada, T., Kageyama, S., Sugimura, H., and Nishiwaki, Y. (2011) Metachronous multiple adenocarcinomas of the pancreas. *Int. J. Clin. Oncol.*, in press.
94. Funai, K., Sugimura, H., Morita, T., Shundo, Y., Shimizu, K., and Shiiya, N. (2011) Lymphatic vessel invasion is a significant prognostic indicator in stage IA lung adenocarcinoma. *Ann. Surg. Oncol.*, in press.
95. Bouguerne, B., Belkheiri, N., Bedos-Belval, F., Vindis, C., Uchida, K., Duran, H., Grazide, M. H., Baltas, M., Salvayre, R., and Nègre-Salvayre, A. (2011) Antiatherogenic effect of bisvanillyl-hydralazone, a new hydralazine derivative with antioxidant, carbonyl scavenger and antiapoptotic properties. *Antioxid. Redox Signal.*, **14**, 2093–2106.
96. Curtis, T. M., Hamilton, R., Yong, P.-H., McVicar, C. M., Berner, A., Pringle, R., Uchida, K., Nagai, R., Brockbank, S., and Stitt, A. W. (2011) Müller glial dysfunction during diabetic retinopathy in rats is linked to accumulation of advanced glycation end-products (AGEs) and advanced lipoxidation end-products (ALEs). *Diabetologia*, **54**, 690–698.
97. Wakita, C., Honda, K., Shibata, T., Akagawa, M., and Uchida, K. (2011) A method for detection of 4-hydroxy-2-nonenal adducts in proteins. *Free Radi. Biol. Med.*, **51**, 1–4.
98. Shibata, T., Shimozu, Y., Wakita, C., Shibata, N., Kobayashi, M., Machida, S., Kato, R., Itabe, H., Zhu, X., Sayre, L. M., and Uchida, K. (2011) Lipid peroxidation modification of protein generates N-ε-(4-oxononanyl)lysine as a pro-inflammatory ligand. *J. Biol. Chem.*, **286**, 9943–9957.
99. Toyama, T., Shinkai, Y., Yasutake, A., Uchida, K., Yamamoto, M., and Kumagai, Y. (2011) Isothiocyanates reduce mercury accumulation via an Nrf2-dependent mechanism during exposure of mice to methylmercury. *Environ. Health Perspect.*, **119**, 1117–1122.
100. Shimozu, Y., Hirano, K., Shibata, T., Shibata, N., and Uchida, K. (2011) 4-Hydroperoxy-2-nonenal is not just an intermediate, but a reactive molecule that covalently modifies proteins to generate unique intramolecular oxidation products. *J. Biol. Chem.*, **286**, 29313–29324.
101. Pettazoni, P., Ciamporcerio, E., Medana, C., Pizzimenti, S., Dal Bello, F., Toaldo, C., Minero, V. G., Minelli, R., Uchida, K., Dianzani, M. U., Pili, R., and Barrera, G. (2011) Nuclear factor erythroid-2 related factor-2 (NRF2) activity controls 4-hydroxynonenal (HNE) metabolism and activity in prostate cancer cells. *Free Radic. Biol. Med.*, **51**, 1610–1618.
102. Shibata, T., Kimura, Y., Mukai, A., Mori, H., Ito, S., Asaka, Y., Oe, S., Tanaka, H., Takahashi, T., and Uchida, K. (2011) Transthiocarbamylation of proteins by thiolated isothiocyanates. *J. Biol. Chem.*, **286**, 42150–42161.
103. Jaganjac, M., Prah, I. O., Cipak, A., Cindric, M., Mrakovcic, L., Tatzber, F., Ilincic, P., Rukavina, V., Spehar, B., Vukovic, J. P., Telen, S., Uchida, K., Lulic, Z., and Zarkovic, N. (2011) Effects of bioreactive acrolein from automotive exhaust gases on human cells *in vitro*. *Environ. Toxicol.*, Mar 3. doi: 10.1002/tox.20683.
104. Kasai, H., Kawai, K., and Li, Y. S. (2011) DNA methylation at the C-5 position of cytosine by a methyl radical: A link between environmental agents and epigenetic change. *Genes Environ.*, **33**, 61–65.
105. Prakobwong, S., Charoensuk, L., Hiraku, Y., Pinlaor, P., Pairojkul, C., Mairiang, E., Sithithaworn, P., Yongvanit, P., Khuntikeo, N., and Pinlaor, S. (2011) Plasma hydroxyproline, MMP-7 and collagen I as novel predictive risk markers of hepatobiliary disease-associated cholangiocarcinoma, *Int. J. Cancer*; in press.
106. Guo, F., Ma, N., Horibe, Y., Kawanishi, S., Murata, M., and Hiraku, Y. (2012) Nitritative DNA damage induced

- by multi-walled carbon nanotube via endocytosis in human lung epithelial cells. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **260**, 183-192.
107. Prakobwong, S., Pinlaor, P., Charoensuk, L., Khoontawad, J., Yongvanit, P., Hiraku, Y., and Pinlaor, S. (2012) The liver fluke *Opisthorchis viverrini* expresses nitric oxide synthase but not gelatinases, *Parasitol. Int.* **61**, 112-117
 108. Prakobwong, S., Khoontawad, J., Yongvanit, P., Pairojkul, C., Hiraku, Y., Sithithaworn, P., Pinlaor, P., Aggarwal, B.B., and Pinlaor, S. (2011) Curcumin decreases cholangiocarcinogenesis in hamsters by suppressing inflammation-mediated molecular events related to multistep carcinogenesis, *Int. J. Cancer* **129**, 88-100.
 109. Charoensuk, L., Pinlaor, P., Prakobwong, S., Hiraku, Y., Laothong, U., Ruangjirachuporn, W., Yongvanit, P., and Pinlaor, S. (2011) Curcumin induces a nuclear factor-erythroid 2-related factor 2-driven response against oxidative and nitrative stress after praziquantel treatment in liver fluke-infected hamsters, *Int. J. Parasitol.*, **41**, 615-626.
 110. Ma, N., Thanan, R., Kobayashi, H., Hammam, O., Wishahi, M., Leithy, T.E., Hiraku, Y., Amro, E.K., Oikawa, S., Ohnishi, S., Murata, M., and Kawanishi, S. (2011) Nitrative DNA damage and Oct3/4 expression in urinary bladder cancer with Schistosoma haematobium infection, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **414**, 344-349.
 111. Ohnishi, S., Saito, H., Suzuki, N., Ma, N., Hiraku, Y., Murata, M., and Kawanishi, S. (2011) Nitrative and oxidative DNA damage caused by K-ras mutation in mice, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **413**, 236-240.
 112. Hosono, S., Matsuo, K., Hirose, K., Ito, H., Suzuki, T., Kawase, T., Watanabe, M., Nakanishi, T., Tajima, K., and Tanaka, H. (2011) Weight gain during adulthood and body weight at age 20 are associated with the risk of endometrial cancer in Japanese women. *J. Epidemiol.* **21**, 466-473.
 113. Hosono, S., Matsuo, K., Ito, H., Watanabe, M., Hirose, K., Nakanishi, T., Tajima, K., Tanaka, H. (2011) Interaction between CYP19A1 polymorphisms and body mass index in the risk of endometrial cancer in postmenopausal Japanese women. *Asian Pac J Cancer Preve.* **12**, 2747-2752
 114. Matsubara, S., Takasu, S., Tsukamoto, T., Mutoh, M., Masuda, S., Sugimura, T., Wakabayashi, K. and Totsuka, Y. (2012) Induction of Glandular Stomach Cancers in Helicobacter pylori-infected Mongolian Gerbils by 1-Nitrosoindole-3-acetonitrile. *Int J Cancer*, **130**, 259-266.
 115. Kato, T., Totsuka, Y., Hasei, T., Watanabe, T., Wakabayashi, K., Kinai, N., and Masuda, S. (2012) In vivo examination of the genotoxicity of the urban air and surface soil pollutant, 3,6-dinitrobenzo[e]pyrene, with intraperitoneal and intratracheal administration. *Environ., Mutagen.*, in press.
 116. Kato, T., Totsuka, Y., Ishino, K., Matsumoto, Y., Tada, Y., Nakae, D., Goto, S., Masuda, S., Ogo, S., Kawanishi, M., Yagi, T., Matsuda, T., Watanabe, M. and Wakabayashi, K. (2012) Genotoxicity of multi-walled carbon nanotubes in both in vitro and in vivo assay systems. *Nanotoxicology.* in press.

(学会発表)

2009年度 (平成21年度)

1. 三好規之、安井由美子、若尾陽平、鈴木あずさ、田中卓二、大島寛史：「ヤムイモ」(山薬) およびその含有成分ジオスゲニンによる大腸がん発がんの予防：第16回日本がん予防学会 (がん予防大会2009) (愛知) 6月
2. Mabuchi, R., Kurita, A., Miyoshi, N., Kan, T., Amagai, T., Hiroshi Ohshima：Quantitative analysis of N^ε-ethyllysine in human plasma proteins by NCI-GC/MS as a biomarker for acetaldehyde exposure.：10th International Conference on Environmental Mutagens(Firenze, Italy) 8月
3. 馬淵良太、栗田亜也、鈴木あずさ、三好規之、菅 敏幸、雨谷敬史、大島寛史：アセトアルデヒド曝露マーカーとしてのヒト血漿タンパク質中の N^ε-エチルリジンの NCI-GC/MS による分析：日本環境変異原学会第38回大会 (静岡) 11月
4. 鈴木あずさ、馬淵良太、伴野勸、栗田亜也、三好規之、大島寛史：アセトアルデヒド曝露マーカーとしての核酸付加体の分析、日本環境変異原学会第38回大会 (静岡) 11月
5. 栗田亜也、馬淵良太、鈴木あずさ、三好規之、大島寛史：アセトアルデヒド曝露マーカーとしての N^ε-ethyllysine を認識するモノクローナル抗体の作製とその応用：日本環境変異原学会第38回大会 (静岡) 11月
6. 後藤正憲、新村和也、五十嵐久喜、山田英孝、岩泉守哉、影山信二、今野弘之、小林実夏、常吉俊宏、津金昌一郎、梶村春彦：胃がんのヒト塩基除去修復遺伝子NTH1の発現異常：がん予防大会2009 (愛知) 6月

7. 後藤正憲、新村和也、五十嵐久喜、今野弘之、山田英孝、岩泉守哉、小林実夏、常吉俊宏、津金昌一郎、梶村春彦: Altered expression of the human base excision repair gene *NTH1* in gastric cancer. : 第68回 日本癌学会学術総会 (横浜) 10月
8. 河井一明、李 云善、宋 明芬、葛西 宏 : メチルラジカルによるシトシン5位のメチル化 : 環境化学物質によるエピジェネティック変化をともなう発がん機構の可能性 : 日本環境変異原学会第38回大会 (静岡) 11月
9. Kasai, H., Kawai, K. : DNA methylation at the C-5 position of cytosine by chemical reactions: a possible rofor epigenetic change during carcinogenesis by environmental agents. :10th International Conference on Environmental Mutagens(Firenze, Itaiy) 8月
10. Kawai, K., Song, M-F., Li, Y-S., Ootsuyama, Y., Kasai, H., Ohta, M., Eguchi, Y., Yamato H., Matsumoto, Y., Yoshida, R., Ogawa, Y. : Urea, the most abundant component in urine, cross-reacts with a commercial 8-hydroxydeoxyguanosine ELISA kit: 10th International Conference on Environmental Mutagens(Firenze, Itaiy) 8月
11. 河井一明、葛西宏 :新規変異原物質4-oxo-2-hexenal のヒト肺組織中DNA 付加体の検出:第82回日本産業衛生学会 (福岡) 5月
12. Hiraku, Y., Kawanishi, S., Ichinose, T., Murata, M.: The role of iNOS-mediated DNA damage in inflammation-related carcinogenesis. : 4th International Conference on Oxidative/Nitrosative Stress and Disease(New York, USA) (2009) (招待講演)

2010年度 (平成22年度)

13. 長澤友樹、馬淵良太、三好規之、田中卓二、大島寛史:ヤムイモ成分による大腸がんの化学予防、第17回日本がん予防学会 (札幌) 7月
14. 鈴木啓子、三好規之、糠谷東雄、大島寛史:アセトアルデヒドを消去する食品及び食品成分の探索:第54回日本食品科学工学会: (東京) 9月
15. Miyoshi, N., Nagasawa, T., Yasui, Y., Tanaka, T. and Ohshima, H. : Yams and its constituent diosgenin suppress azoxymethane/dextran sodium sulfate-induced colon cancer in mice (ヤム類およびヤムイモ成分ジオスゲニン は AOM/DSS 誘発マウス大腸発がんを抑制する) : 第69回日本癌学会(大阪)9月
16. 戸井口恭子、三好規之、東達也、糠谷東雄、高橋智、若林敬二、大島寛史 : 乳がんのリスクマーカーとしての尿中カテコールエストロゲン-DNA 付加体の分析 : 日本環境変異原学会第39回大会 (つくば) 11月
17. 後藤正憲、新村和也、今野弘之、梶村春彦: Altered expression and the missense polymorphism of the human base excision repair gene *NTH1* in gastric cancer. 第101回 米国癌研究会議 (AACR) 4月
18. Kawai, K., Song, M-F., Li, Y-S. and Kasai, H. : Metal nanoparticle-induced genotoxicity and oxidative stress in mice . : 2nd Asian Conference on Environmental Mutagens (Pattaya, Thailand) 12月
19. Kawai, K., Li, Y-S., Song, M-F. and Kasai, H. : DNA methylation by methionine sulfoxide triggered by hydroxyl radical and implications for epigenetic modifications. :第69回日本癌学会学術総会 (大阪) 9月
20. Kawai, K., Li, Y-S., Kasai, H., Morimoto, Y., Myojo, T., Ogami, A., Oyabu, T. and Shimada, M., Wang, W-N., Yamamoto, K., Fujita, K., Endoh, S., Uchida, K., Kobayashi, N., Nakanishi, J., and Tanaka, I. : Effects of nanoparticles on urinary 8-OH-dG in rats. : Nanotoxicology 2010 Edinburgh: (UK) 6月
21. 河井一明、李云善、宋明芬、葛西宏 : メチルラジカルによるシトシン5位のメチル化 : 環境化学物質によるエピジェネティック変化との関連 : 第63回日本酸化ストレス学会 (横浜) 6月
22. 河井一明、李 云善、宋 明芬、葛西 宏 : 産業化学物質によるシトシンのメチル化とエピジェネティクス : 第83回日本産業衛生学会 (福井) 5月
23. Hiraku, Y. : The role of nitrate DNA damage in inflammation-related carcinogenesis: International Symposium on Biodynamics in Host Defense (Tsu, Mie, Japan) (招待講演)

2011年度 (平成23年度)

24. 長澤友樹、三好規之、田中卓二、武藤倫弘、若林敬二、大島寛史 : 肥満マウス KK-Ay における山薬およびジオスゲニンの aberrant crypt foci 形成抑制 : 第18回日本がん予防学会 (京都) 6月
25. 三好規之、長澤友樹、浅井奈津子、田中卓二、若林敬二、大島寛史 : ヤムイモ (山薬) およびその有効成分ジオスゲニンによる大腸発がんの化学予防、発がん病理研究会、2011. 8. 29-31. 北海道
26. 山田雄司、栗田亜也、馬淵良太、伴野勸、三好規之、大島寛史 : ヒト肝がん細胞 HepG2 における Hep27 タンパク質

のアセトアルデヒド修飾、第84回日本生化学会：(京都) 9月

27. 後藤正憲、新村和也、中別府雄作、陶弘、山田英孝、常吉俊宏、梶村春彦：大腸ポリポーシスと大腸がんの患者で見つかった14種のMUTYH変異型タンパク質の活性と局在の評価。がん予防大会2011 (京都) 6月
28. 後藤正憲、新村和也、中別府雄作、陶弘、山田英孝、常吉俊宏、梶村春彦：The activity and localization of 14 MUTYH variant proteins found in patients with colorectal polyposis and cancer.：第70回 日本癌学会学術総会 (名古屋) 10月
29. Kawai, K., Li, Y-S., Song, M-F., Kakehashi, A., Wanibuchi, H., Ootsuyama A. and Kasai, H. : Methionine sulfoxide stimulates liver carcinogenesis in NASH mice -the role of free radical-mediated CpG methylation. 第70回 日本癌学会学術総会 (名古屋) 10月
30. 河井一明、李云善、葛西宏：低線量放射線によるDNA損傷8-OHdG生成と閾値：放射線影響学会第54回大会 (神戸) 11月
31. 河井一明、葛西宏：酸化ストレスマーカー8-OHdG、8-OH-Gua、8-OHGuoの分析に関する最近の進歩：日本環境変異原学会第40回大会 (東京) 11月
32. Hiraku, Y. : The role of nitritative DNA damage in inflammation-related carcinogenesis: International Symposium on Biodynamics in Host Defense (Tsu, Mie, Japan) (招待講演)
33. Hosono, S., Matsuo, K., Ito, H. et al. : Polymorphisms in DNA repair genes are associated with endometrial cancer risk among Japanese women. : The 102th Annual Meeting of American Association of Cancer Research, (Orlando, FL.) April Abstract# 5618.
34. 戸塚ゆ加里 他：トリプトファンとグルコースのメイラード反応で生成されるアミノベンゾアゼピノキノリノンの遺伝毒性、第70回 日本癌学会総会 (名古屋) 10月
35. 大塚久美、戸塚ゆ加里 他：トリプトファンとグルコースのメイラード反応生成物アミノベンゾアゼピノキノリン誘導体のin vivo変異原性：第40回 日本環境変異原学会 (東京) 11月

(書籍)

2009年度 (平成21年度)

1. Ohshima, H., Miyoshi, N., et al. (2009): Inflammation Induced Carcinogenesis and Chemoprevention. Chemoprevention of Cancer and DNA Damage by Dietary Factors, *WILEY-BLACKWELL*, p.145-152 (2009)
2. Hiraku, Y. and Kawanishi, S. (2009) Immunohistochemical analysis of 8-nitroguanine, a nitritative DNA lesion, in relation to inflammation-associated carcinogenesis, *Methods Mol. Biol.*, **512**, 3-13.

2010年度 (平成22年度)

3. Hiraku, Y., and Kawanishi, S. (2010) Prognostic significance of nitritative DNA damage in infection- and inflammation-related carcinogenesis, In: *Nitric Oxide and Cancer: Prognosis, Prevention and Therapy*, Bonavida, B., p. 341-360, Springer, New York.

2011年度 (平成23年度)

4. 大島寛史、三好規之ら：抗ストレス食品の生化学評価、*抗ストレス食品の開発と展望II*, p. 41-47 (2012)
5. Hiraku, Y. (2012) Role of chronic inflammation and resulting DNA damage in cervical carcinogenesis induced by human papillomavirus, In: *Human Papillomavirus and Related Diseases - From Bench to Bedside - Research aspects*. Broeck, D.V. (ed.) p. 359-382, InTech, Rijeka, Croatia
6. Ma, N., Murata, M., Ohnishi, S., Thanan, R., Hiraku, Y. and Kawanishi, S. : 8-Nitroguanine: A potential biomarker to evaluate the risk of inflammation-related carcinogenesis. In: *Biomarker*. Khan, T.K. (ed.) InTech, Rijeka, Croatia (in press)