

平成 30 年 5 月 9 日現在

機関番号：14101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H04784

研究課題名(和文) 粒子状物質による炎症とマイクロRNA発現のクロストークの解明とリスク評価への応用

研究課題名(英文) Crosstalk of inflammatory responses and microRNA expression induced by particulate matters and application for risk assessment

研究代表者

平工 雄介(Hiraku, Yusuke)

三重大学・医学系研究科・講師

研究者番号：30324510

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,700,000円

研究成果の概要(和文)：粒子状物質は呼吸器に蓄積して慢性炎症を惹起し、発がんや線維化を起こす。本課題では、粒子状物質を気管内投与した実験動物の肺組織における炎症関連分子とマイクロRNA(miRNA)発現との相互作用を検討した。インジウム化合物に曝露したラットの肺組織ではmiR-21の発現量が増加し、プロスタグランジンE2分解酵素の発現を抑制して炎症反応を促進する可能性を示した。インジウム曝露ラットの血清における炎症性サイトカインの増加には、肺組織におけるmiRNAの発現抑制が関わる可能性が示唆された。これらのmiRNAと炎症関連分子は、粒子状物質の曝露を受けた個人のリスク評価指標として応用できる可能性が考えられる。

研究成果の概要(英文)：Particulate matters are accumulated in the respiratory systems by inhalation exposure and induce chronic inflammation, leading to carcinogenesis and fibrosis. To clarify the mechanism of diseases caused by these materials, we examined the association of inflammatory responses and the expression of microRNA (miRNA). In lung tissues of indium-exposed rats, miR-21 expression was predicted to target prostaglandin dehydrogenase, leading to augmentation of inflammatory responses. In the sera of indium-exposed rats, several inflammatory cytokines were upregulated and supposed to involve downregulation of miRNAs in lung tissues. These results raise a possibility that these miRNAs and related inflammatory molecules can be potential biomarkers to evaluate the risk of individuals exposed to harmful particulate matters.

研究分野：衛生学

キーワード：粒子状物質 炎症 マイクロRNA 石綿 発がん リスク評価

1. 研究開始当初の背景

産業現場や一般環境中に存在する粒子状物質は経気道曝露により呼吸器に蓄積し、慢性炎症を惹起して発がんや線維化などの健康障害を起こす。石綿(アスベスト)は肺癌、悪性中皮腫、石綿肺を起こし、産業医学や環境医学分野における重要な問題となっている。最近ではナノ素材が工業や医療などの分野に応用されているが、カーボンブラックやカーボンナノチューブは、実験動物でそれぞれ肺癌や悪性中皮腫を起こす。テレビや携帯電話の液晶画面などに使用されるインジウム化合物は、曝露を受けた労働者に間質性肺炎を起こす。実験動物では、インジウム化合物は経気道曝露により肺腫瘍を起こす。

呼吸器に蓄積した粒子状物質は、炎症細胞や上皮細胞でのサイトカインや活性酸素・窒素種の産生などを誘導し、持続的な炎症反応を惹起する。炎症は発がんや肺線維化などの疾病における初期のイベントとして関与するが、その分子機構には不明な点が多い。また、粒子状物質の曝露を受けた個人のリスク評価指標は確立されていない。

慢性炎症条件下では、炎症細胞などから産生された活性酸素・窒素種を介した DNA 損傷と突然変異による遺伝子の塩基配列(ゲノム)の変化に加えて、DNA メチル化やマイクロ RNA(miRNA)の発現変動が誘導され、塩基配列の変化を伴わないエピゲノムの変化も起こる。miRNA とは、標的遺伝子のメッセンジャー RNA(mRNA)に結合してその発現を抑制する 22 塩基前後の RNA であり、様々な疾患や生命現象に関与する。miRNA の発現はサイトカインや活性酸素・窒素種などにより誘導される。また miRNA はサイトカイン産生などを抑制して炎症反応のフィードバックに関わる一方、発がんや線維化に関わる遺伝子の発現を制御する。したがって、miRNA は炎症性シグナルと相互に制御し合い(クロストーク)、疾病発症の鍵を握る分子であると考えられる。また miRNA は低侵襲で得られる血液などに存在し、種々の疾患のバイオマーカーおよび予防や治療の標的分子として期待されている。miRNA は環境医学や産業医学の分野においても、環境因子に起因する疾病のリスクを予測するバイオマーカーとして応用できる可能性が期待される。

2. 研究の目的

本課題では、石綿やインジウム化合物などの粒子状物質に経気道曝露した実験動物の肺組織における miRNA および炎症関連分子の遺伝子発現について、マイクロアレイを用いた網羅的解析を行う。さらに、本課題で新規に導入したサスペンションアレイシステムを用いて、血清中の炎症性サイトカインを一斉分析し、肺組織の miRNA 発現との関連について考察する。これらの研究を通じて、

炎症と miRNA のクロストークおよび疾病における役割を明らかにするとともに、これらの分子が粒子状物質に曝露した個人のリスクを評価するバイオマーカーとして応用できる可能性を探索する。

3. 研究の方法

(1) 石綿曝露マウスの肺組織における miRNA 発現と標的遺伝子の探索: ICR マウス(オス、6 週齢)に 0.05 % (v/v) Tween 80 で懸濁した石綿(UICC クリソタイルあるいはクロシドライト、0.05 or 0.2 mg/回)を 1 週間間隔で 4 回気管内投与し、最終投与の翌日に肺組織を摘出した。肺組織から市販キット(Ambion 製)で抽出した RNA を蛍光色素で標識し、miRNA および遺伝子発現用マイクロアレイにハイブリダイズして専用スキャナー(Agilent Technologies 製)で画像を取り込んだ。画像処理ソフトウェアとデータ解析ソフトウェアを用いて、石綿曝露により発現量が有意に増減する miRNA と遺伝子を列挙した。miRNA の標的遺伝子候補については、1)国際的データベース miRBase, TargetScan, PicTar の全てに収録されている、2)遺伝子発現マイクロアレイで発現量が対照群に比して有意に 2 倍以上増減する、3)当該 miRNA と逆の変動を示す、という条件を全て満たすものを列挙した。以上の条件に合致する miRNA と標的遺伝子候補の発現量をリアルタイム PCR やウェスタンブロットティングで解析し、マイクロアレイ解析の結果と比較した。標的遺伝子産物の発現部位については、肺組織のパラフィン切片を作成して蛍光免疫組織染色により解析した。

(2) インジウム化合物曝露ラットの肺組織における miRNA 発現と標的遺伝子の探索: 酸化インジウム(In_2O_3)あるいはインジウム・スズ酸化物(ITO)の微粒子を蒸留水で懸濁し、週 2 回、計 5 回(インジウム量に換算して 10 mg/kg/回)、Wister ラット(オス、8 週齢)に気管内投与した。その後動物を最長 12 週間飼育して肺組織を摘出した。上記(1)の石綿曝露マウスと同様の方法で肺組織より全 RNA を抽出し、マイクロアレイによる miRNA と遺伝子の網羅的解析を行った。miRNA の標的遺伝子候補については、データベース(miRBase あるいは TargetScan)に収録されており、上記(1)の石綿曝露マウスの場合と同様の条件を満たす遺伝子を列挙した。さらに遺伝子発現マイクロアレイで発現量が有意に上昇した遺伝子のうち、炎症性疾患や発がんに関わるとの報告がある炎症関連分子 *Lcn2* (lipocalin-2)および *S100* ファミリー蛋白(特に *S100a8* と *S100a9*)の発現についても、リアルタイム PCR、ウェスタンブロットティング、蛍光免疫組織染色により解析した。

(3) インジウム曝露ラット血清中のサイト

カインの同時一斉分析：上記(2)の実験でインジウム化合物に曝露させたラットの血清を得て、本課題で導入した Bio-Plex サスペンションアレイシステム(Bio-Rad 製)を用いて、24種類のサイトカインの同時一斉分析を行った。インジウム曝露により発現量が有意に変動したサイトカイン類について、上記(2)の肺組織における遺伝子発現のマイクロアレイ解析の結果と比較した。さらにデータベース解析(TargetScan)から、サイトカインの発現制御に関わる可能性のある miRNA を探索した。

(4) 粒子状物質に曝露した培養細胞における DNA 損傷機構の解析：インジウム化合物(酸化インジウムおよび ITO のナノ粒子、塩化インジウム)、多層カーボンナノチューブ(MWCNT)あるいはカーボンブラックを細胞培地(5%胎児ウシ血清含有 DMEM)に懸濁し、マウスマクロファージ RAW264.7 細胞あるいはヒト肺上皮由来の A549 細胞に添加して、一定時間 37 °C で培養した。炎症条件下で生じる DNA 損傷塩基 8-ニトログアニン(8-NitroG)の生成については、我々が独自に作成した抗体を用いて免疫細胞染色で解析した。8-NitroG 生成の分子機構を解析するため、リソソームに存在する Toll 様受容体(TLR) 9 の発現を抑制する siRNA、あるいはその活性化に関わる核蛋白 HMGB1(high-mobility group box 1) やその受容体 RAGE(receptor for advanced glycation end products)に対する抗体で細胞を前処理し、8-nitroG 生成の抑制効果を検討した。

4. 研究成果

(1) 石綿曝露マウスの肺組織における miRNA と標的遺伝子の発現：石綿を気管内投与したマウスの肺組織における miRNA の発現をマイクロアレイで網羅的に解析した結果、クリソタイルあるいはクロシドライトで 2 倍以上有意に変動した miRNA が 14 種存在した(ANOVA + Tukey's test, $p < 0.05$)。遺伝子発現マイクロアレイ解析では、クリソタイルとクロシドライトでそれぞれ 921 種(569 種増加、352 種減少)および 473 種(206 種増加、267 種減少)の遺伝子の発現量が 2 倍以上有意に変動した(ANOVA + Tukey's test, $p < 0.05$)。有意に発現量が変動した miRNA と標的遺伝子候補の組み合わせは、miR-21(*Pdcd4*, *Reck*)、miR-133a(*Gdnf*)、miR-449(*Lef1*) (括弧内は標的遺伝子候補)であった。miRNA と標的遺伝子候補の発現量をリアルタイム PCR で解析した結果、miR-21 と *Pdcd4* の発現量は相関を示さなかったが、それ以外の組み合わせでは有意な逆相関を示した(Pearson's correlation test, $p < 0.01$)。

miR-21 は肺癌を含む種々の腫瘍の発生に関わる可能性がこれまで報告されている。また、*Pdcd4*(programmed cell death 4)と *Reck*(reversion-inducing-cysteine-rich protein with

kazal motifs)はいずれも miR-21 により直接発現が制御されるがん抑制遺伝子である。*PDCD4* は、mRNA から蛋白への翻訳および転写因子の活性化を阻害してがんの進展を抑制する(*Oncogene* 2001)。*RECK* は、マトリクスメタロプロテアーゼ(MMP)-9 に結合して、細胞外マトリクス蛋白の分解を阻害し、がんの浸潤や転移を抑制する(*PNAS* 1998)。これらの遺伝子の発現をウェスタンブロットティングと蛍光免疫組織染色で解析した結果、クリソタイルにより有意に *PDCD4* と *RECK* の発現量が減少した。クロシドライトの曝露により、これらの分子の発現量は減少する傾向を認められたが、統計学的な有意差は認められなかった。以上の結果から、miRNA と標的遺伝子産物は石綿発がんのリスク評価指標や疾病の予防・治療の標的になる可能性が考えられる。

(2) インジウム曝露ラットの肺組織における miRNA と標的遺伝子の発現：インジウム化合物を気管内投与して 12 週間後のラットの肺組織における miRNA と遺伝子の発現をマイクロアレイで網羅的に解析した。その結果、 In_2O_3 あるいは ITO の投与により 2 倍以上有意に変動した miRNA がそれぞれ 10 種(すべて増加)および 36 種(16 種増加、20 種減少)認められた(ANOVA + Tukey's test, $p < 0.05$)。両者で変動が見られたのは 7 種(すべて増加)であった。そのうち、ヒト肺癌組織で正常組織より有意に発現量が増加するとの報告がある(*Int J Cancer* 2013) miR-21 と miR-183 に注目して検討を行った。遺伝子発現マイクロアレイ解析では、 In_2O_3 と ITO でそれぞれ 345 種(259 種増加、86 種減少)および 986 種(712 種増加、274 種減少)の遺伝子が 2 倍以上有意に変動した(ANOVA + Tukey's test, $p < 0.05$)。

データベース解析と文献検索により、これらの miRNA の標的遺伝子候補であり、かつ発がんや臓器の線維化を抑制するとの報告がある遺伝子を 10 種列挙した。リアルタイム PCR の結果から、miR-21 の発現量と逆相関したのは *Hpgd*、miR-183 の発現量と逆相関したのは *Fst* と *Lphn1* であった。*Hpgd*(prostaglandin dehydrogenase)は、炎症と発がんに関わるプロスタグランジン E2 の分解酵素であり、miR-21 による発現制御を受ける(*Mol Cancer Res* 2014)。*Fst*(follistatin)は、臓器の線維化に関わる activin の活性を抑制し(*Am J Resp Crit Care Med* 2005)、肺癌細胞の転移を抑制する(*Clin Cancer Res* 2008)との報告がある。*Lphn1*(latrophilin-1)は肺癌患者の生存率を増加させる(*Clin Cancer Res* 2009)という報告がある。以上の結果から、miR-21 は炎症反応を増悪させ、miR-183 は線維化やがんの進展を促進することで疾病に寄与する可能性が示唆された。

(3) インジウム曝露ラットの血清サイトカインの同時一斉分析と肺組織の miRNA 発現

との関連：ITO に曝露したラットの血清中の 24 種類のサイトカインについて、Bio-Plex サスペンションアレイシステムを用いて同時一斉分析を行った。その結果、ITO 曝露により 4 種のサイトカイン(IL-1 α , IL-6, IFN- γ , CXCL1)の濃度が有意に増加していた。肺組織における遺伝子発現のマイクロアレイ解析では、CXCL1 の発現量が有意に増加していた。miRNA 発現のマイクロアレイ解析とデータベース解析の結果から、ITO による CXCL1 の発現誘導には複数の miRNA の発現抑制が関与する可能性が示唆された。

(4)インジウム曝露ラットの肺組織における炎症関連分子の解析:インジウム化合物を投与したラットの肺組織における遺伝子発現のマイクロアレイ解析において、対照群に比して有意に発現量が増加した炎症関連分子は *Lcn2*(In₂O₃: 49.4 倍; ITO: 91.8 倍)、*S100a9*(In₂O₃: 30.2 倍; ITO: 46.5 倍)、*S100a8*(In₂O₃: 11.5 倍; ITO: 22.0 倍)などであった。*Lcn2*, *S100a8* および *S100a9* の発現量をリアルタイム PCR で解析した結果、インジウム曝露後 0 週から 12 週にわたり、いずれも対照群に比して有意な発現量の増加を認められた。ウェスタンブロッティングでは S100A9 の発現量がインジウム曝露により有意に増加した。免疫組織染色では、インジウム化合物の曝露により、S100A8 および S100A9 の発現が肺胞上皮細胞や炎症細胞で顕著に認められた。LCN2 の発現は気道上皮細胞で主に認められた。

(5) 粒子状物質に曝露した培養細胞における炎症反応と DNA 損傷の分子機構の解明: MWCNT に曝露したヒト肺胞上皮由来の A549 細胞で、炎症条件下で生じる DNA 損傷塩基 8-nitroG が生成されることを明らかにした。その過程には、MWCNT による細胞傷害により核蛋白 HMGB1 と DNA が細胞外に放出され、複合体を形成して近傍細胞の表面の受容体 RAGE に結合し、リソソーム内の TLR9 に CpG DNA が認識されて、NO 産生などの炎症反応および 8-nitroG 生成をもたらすと考えられた。この成果により、我々は粒子状物質による遺伝毒性および発がんの新たな分子機構を提唱した(*Part. Fibre Toxicol.* 2016)。また、カーボンブラックおよび In₂O₃ のナノ粒子に曝露した RAW264.7 細胞および A549 細胞でも 8-nitroG が生成されることを明らかにした(*Mutat. Res.* 2017; *J. Occup. Health* 2018)。

5 . 主な発表論文等

(研究代表者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 23 件)

1. Afroz T, Hiraku Y, Ma N, Ahmed S, Oikawa S, Kawanishi S, Murata M. Nitrate DNA damage in cultured macrophages exposed to

indium oxide. *J. Occup. Health* **60**: 148-155 (2018) (査読有), 10.1539/joh.17-0146-OA

2. Ohnishi S, Hiraku Y, Hasegawa K, Hirakawa K, Oikawa S, Murata M, Kawanishi S. Mechanism of oxidative DNA damage induced by metabolites of carcinogenic naphthalene. *Mutat. Res.* **827**: 42-49 (2018) (査読有), 10.1016/j.mrgentox.2018.01.005
3. Hou B, Ishinaga H, Midorikawa K, Nakamura S, Hiraku Y, Oikawa S, Ma N, Takeuchi K, Murata M. Let-7c inhibits migration and epithelial-mesenchymal transition in head and neck squamous cell carcinoma by targeting IGF1R and HMGA2. *Oncotarget* **9**: 8927-8940 (2018) (査読有), 10.18632/oncotarget.23826
4. Hiraku Y, Nishikawa Y, Ma N, Afroz T, Mizobuchi K, Ishiyama R, Matsunaga Y, Ichinose T, Kawanishi S, Murata M. Nitrate DNA damage induced by carbon-black nanoparticles in macrophages and lung epithelial cells. *Mutat. Res.* **818**: 7-16 (2017) (査読有), 10.1016/j.mrgentox.2017.04.002
5. Kawanishi S, Ohnishi S, Ma N, Hiraku Y, Oikawa S, Murata M. Nitrate and oxidative DNA damage in infection-related carcinogenesis in relation to cancer stem cells. *Genes Environ.* **38**: 26 (2017) (査読有), 10.1186/s41021-016-0055-7
6. Kawanishi S, Ohnishi S, Ma N, Hiraku Y, Murata M. Crosstalk between DNA damage and inflammation in the multiple steps of carcinogenesis. *Int. J. Mol. Sci.* **18**: (2017) (査読有), 10.3390/ijms18081808
7. Hiraku Y, Guo F, Ma N, Yamada T, Wang S, Kawanishi S, Murata M. Multi-walled carbon nanotube induces nitrate DNA damage in human lung epithelial cells via HMGB1-RAGE interaction and Toll-like receptor 9 activation. *Part. Fibre Toxicol.* **13**: 16 (2016) (査読有), 10.1186/s12989-016-0127-7
8. Nakano M, Tanaka A, Hirata M, Kumazoe H, Wakamatsu K, Kamada D, Omae K. An advanced case of indium lung disease with progressive emphysema. *J. Occup. Health* **58**: 477-481 (2016) (査読有), 10.1539/joh.16-0076-CS
9. Ichihara S, Li W, Omura S, Fujitani Y, Liu Y, Wang Q, Hiraku Y, Hisanaga N, Wakai K, Ding X, Kobayashi T, Ichihara G. Exposure assessment and heart rate variability monitoring in workers handling titanium dioxide particles-a pilot study. *J. Nanopart. Res.* **18**: 52 (2016) (査読有), 10.1007/s11051-016-3340-2
10. Wang S, Mo Y, Midorikawa K, Zhang Z, Huang G, Ma N, Zhao W, Hiraku Y, Oikawa S, Murata M. The potent tumor suppressor miR-497 inhibits cancer phenotypes in

nasopharyngeal carcinoma by targeting ANLN and HSPA4L. *Oncotarget* **6**: 35893-35907 (2015) (査読有), 10.18632/oncotarget.5651

11. Nakano M, Tanaka A, Hirata M, Iwasawa S, Omae K. Pulmonary effects in workers exposed to indium metal: A cross-sectional study. *J. Occup. Health* **57**: 346-352 (2015) (査読有), 10.1539/joh.14-0262-OA
12. Hou B, Ishinaga H, Midorikawa K, Shah SA, Nakamura S, Hiraku Y, Oikawa S, Murata M, Takeuchi K. Circulating microRNAs as novel prognosis biomarkers for head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Biol. Ther.* **16**: 1042-1046 (2015) (査読有), 10.1080/15384047.2015.1045692

[学会発表](計 34 件)

1. Sharif Ahmed, Tahmina Afroz, 馬寧, 川西正祐, 村田真理子, 平工雄介, Nitrate DNA damage in lung epithelial cells exposed to indium compounds (インジウム化合物に曝露した肺上皮細胞におけるニトロ化 DNA 損傷), 第 88 回日本衛生学会学術総会、東京工科大学蒲田キャンパス(東京都大田区)、2018 年 3 月 22~24 日
2. 平工雄介, 山本雅人, 中谷穂, 小林真悠, 田中昭代, 平田美由紀, 村田真理子, インジウム曝露ラット肺における炎症関連分子 S100 蛋白とリポカリン 2 の解析、日本産業衛生学会東海地方会学会、名古屋市立大学大学院医学研究科(名古屋市)、2017 年 11 月 11 日
3. Sharif Ahmed, Tahmina Afroz, 馬寧, 及川伸二, 川西正祐, 村田真理子, 平工雄介, Nitrate DNA damage in cultured cells exposed to indium compounds, 第 63 回東海公衆衛生学会学術大会、三重大学(津市)、2017 年 7 月 15 日
4. 平工雄介, 田中昭代, 平田美由紀, 村田真理子, インジウム曝露ラット肺における炎症関連分子の解析、第 90 回日本産業衛生学会、東京ビッグサイト TFT ビル(東京都江東区)、2017 年 5 月 11~13 日
5. 平工雄介, 田中昭代, 平田美由紀, 村田真理子, インジウム曝露ラット肺における遺伝子発現の網羅的解析、第 87 回日本衛生学会学術総会、フェニックス・シーガイア・リゾート(宮崎市)、2017 年 3 月 26~28 日
6. 平工雄介, Tahmina Afroz, 馬寧, 川西正祐, 村田真理子, インジウム化合物に曝露した培養細胞におけるニトロ化 DNA 損傷、日本産業衛生学会東海地方会学会、浜松医科大学(浜松市)、2016 年 11 月 12 日
7. Yusuke Hiraku, Feiye Guo, Ning Ma, Tatsuhiko Yamada, Shumin Wang, Shosuke Kawanishi, Mariko Murata, Nitrate DNA

damage induced by multi-walled carbon nanotube in human lung epithelial cells via HMGB1-RAGE interaction and Toll-like receptor 9 activation, 11th International Particle Toxicology Conference, Biopolis Matrix, Singapore, 2016 年 9 月 26~30 日

8. 平工雄介, 繊維・粒子状物質による炎症と遺伝子損傷: 発がんリスク評価と予防を目指して、第 5 回ナノカーボンバイオシンポジウム、北海道立道民活動センターかでの 2・7(札幌市)、2016 年 9 月 6 日
9. 平工雄介, 酒井潔, 柴田英治, 上島通浩, 久永直見, 村田真理子, ヒト肺組織における石綿繊維量とニトロ化 DNA 損傷との関連、第 62 回東海公衆衛生学会学術大会、穂の国とよはし芸術劇場プラット(豊橋市)、2016 年 7 月 16 日
10. 平工雄介, 田中昭代, 平田美由紀, 村田真理子, インジウム曝露ラット肺におけるマイクロ RNA と標的遺伝子の発現解析、第 89 回日本産業衛生学会、福島市音楽堂(福島市)、2016 年 5 月 24~27 日
11. 平工雄介, シンポジウム「出生前から生涯にわたる健康を守るための概念 DOHaD の実証研究 up-to-date」: 環境因子とマイクロ RNA: DOHaD 研究への応用と展望、第 86 回日本衛生学会学術総会、旭川市民文化会館(旭川市)、2016 年 5 月 11~13 日
12. 平工雄介, 田中昭代, 平田美由紀, 村田真理子, インジウム曝露ラット肺におけるマイクロ RNA 発現の網羅的解析と標的遺伝子の探索、第 86 回日本衛生学会学術総会、旭川市民文化会館(旭川市)、2016 年 5 月 11~13 日
13. Tahmina Afroz, 馬寧, 川西正祐, 村田真理子, 平工雄介, インジウム化合物で処理したマクロファージ培養細胞におけるニトロ化 DNA 損傷、第 86 回日本衛生学会学術総会、旭川市民文化会館(旭川市)、2016 年 5 月 11~13 日
14. 平工雄介, 黒澤長之, 田中昭代, 平田美由紀, 村田真理子, インジウム曝露ラット肺におけるマイクロ RNA 発現の解析と標的遺伝子の探索、日本産業衛生学会東海地方会学会、名古屋大学医学部(名古屋市)、2015 年 11 月 14 日
15. 平工雄介, 馬寧, 王淑民, 川西正祐, 村田真理子, 多層カーボンナノチューブで処理した肺上皮細胞におけるニトロ化 DNA 損傷: Toll 様受容体 9 の役割、第 74 回日本癌学会学術総会、名古屋国際会議場(名古屋市)、2015 年 10 月 8~10 日
16. 平工雄介, 田中昭代, 平田美由紀, 村田真理子, インジウム曝露ラット肺におけるマイクロ RNA 発現の網羅的解析、第 88 回日本産業衛生学会、グランフロント大阪(大阪市)、2015 年 5 月 13~16 日

[その他]

ホームページ
三重大学大学院医学系研究科環境分子医学
分野: <http://www.medic.mie-u.ac.jp/eiseigaku/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

平工 雄介 (HIRAKU YUSUKE)
三重大学・大学院医学系研究科・講師
研究者番号: 30324510

(2) 連携研究者

大前 和幸 (OMAE KAZUYUKI)
慶應義塾大学・名誉教授
研究者番号: 60118924

田中 昭代 (TANAKA AKIYO)
九州大学・医学研究院・講師
研究者番号: 10136484