

図1 加熱によるAAm生成率変化  
A 溶液フライ系(フライ時間 1 min)、B 非水分オープン系

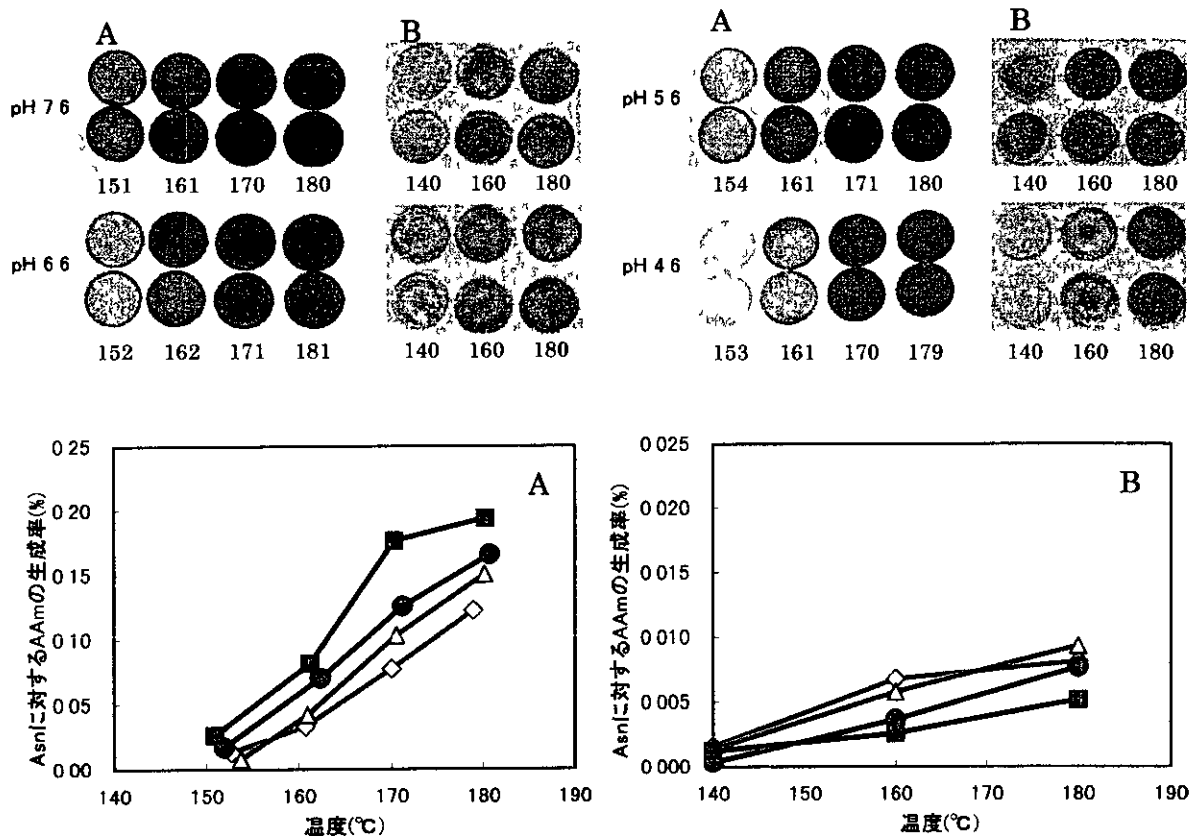


図2 pHによるAAm生成率変化  
A 溶液フライ系(フライ時間 1 min)、B 非水分オープン系  
■ pH 7.6    ● pH 6.6    ▲ pH 5.6    ◇ pH 4.6

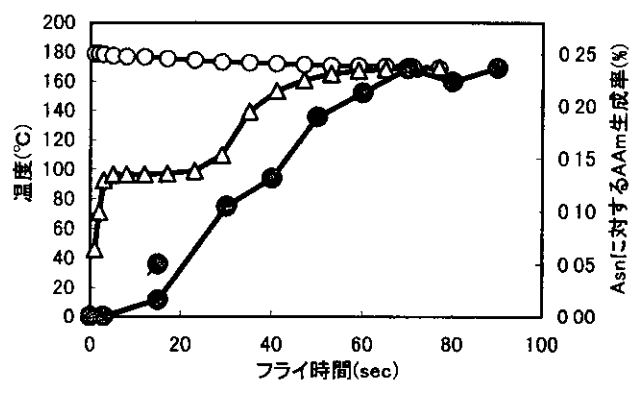
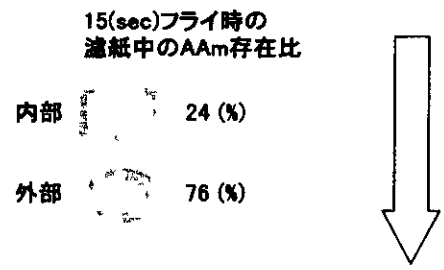
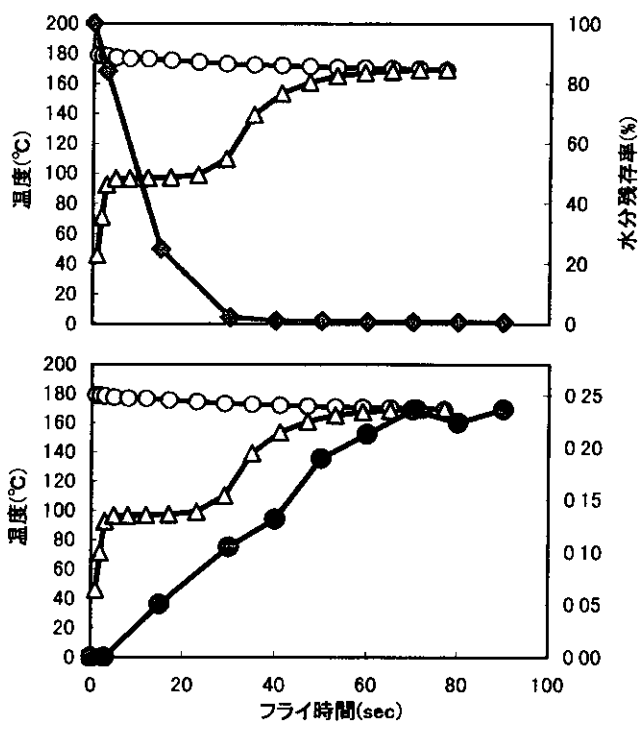
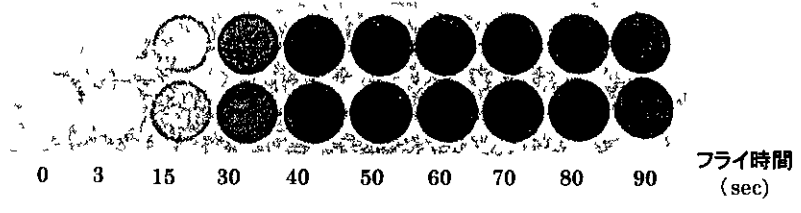


図3 フライ過程 によるAAm生成率  
フライ温度 180 °C

- 油の温度(°C)
- △ 揚げ種中温度(°C)
- ◆ 水分残存率(%)
- Asnに対するAAm生成率(%)

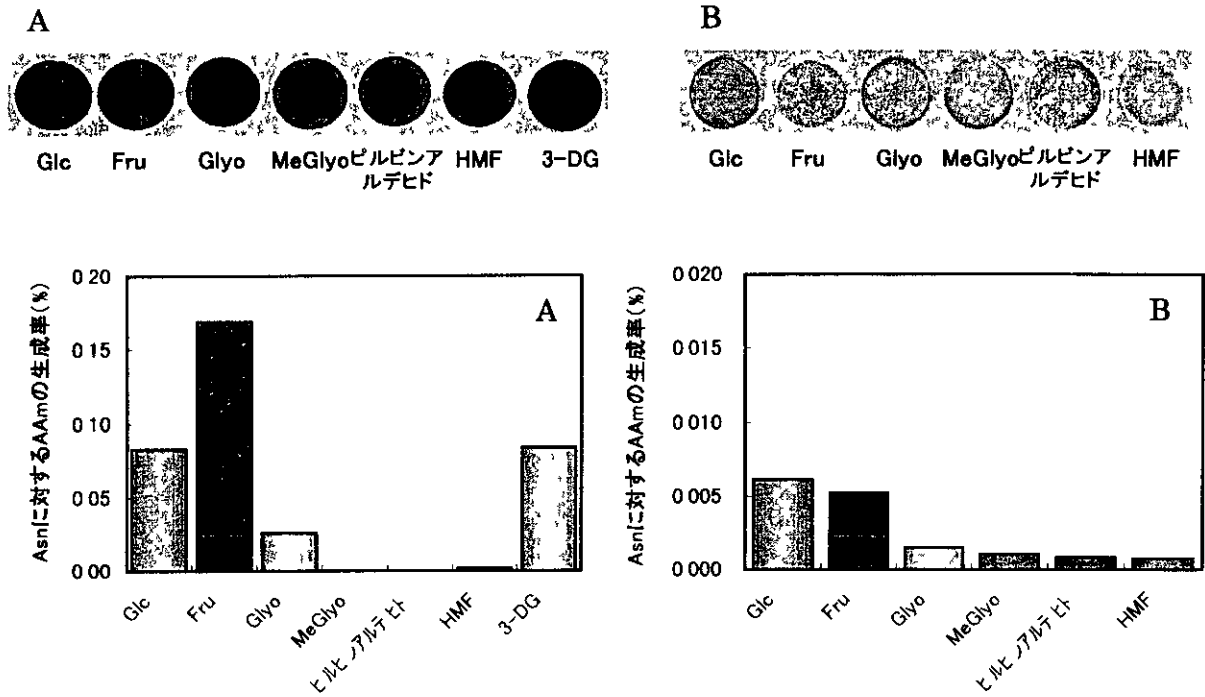


図4 カルボニル化合物による影響  
 A 溶液フライ系(フライ時間 1 min、フライ温度 180 °C)、B 非水分オープン系(オープン温度 160 °C)

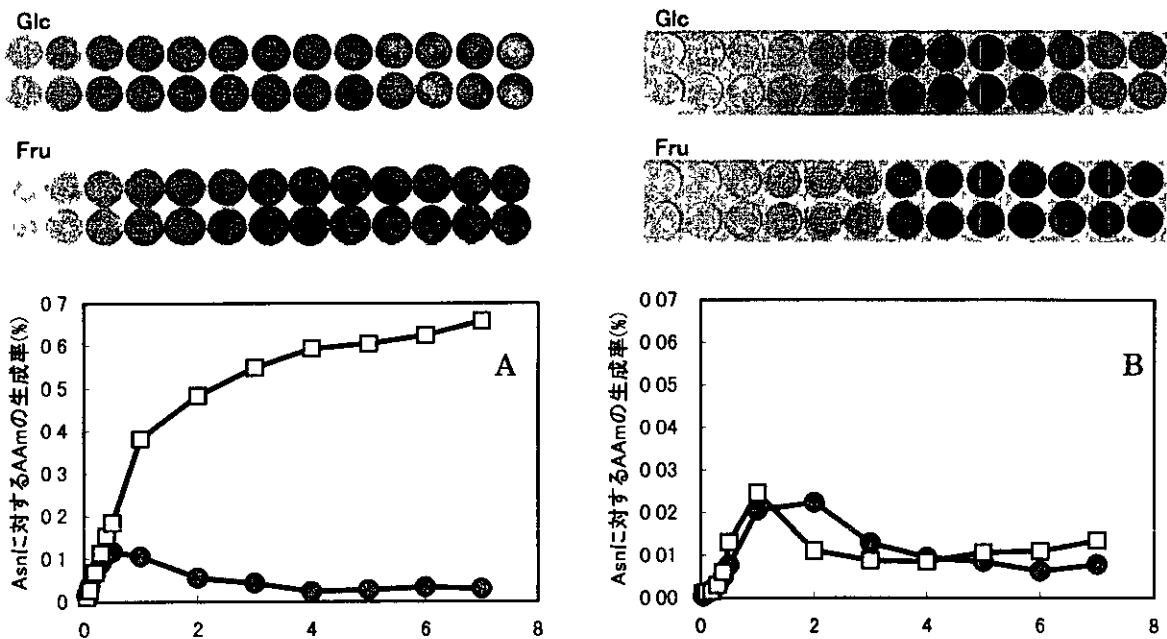


図5 Glc、Fru濃度による生成率の比較  
 A 溶液フライ系(フライ時間 1 min、フライ温度 180 °C)、B 非水分オープン系(オープン温度 160 °C)

● Glc □ Fru

表1 水分・油分を除いたジャガイモ 100 g当たりの遊離アミノ酸量及びその組成

	FAA含有量(mg)	FAA組成(%)
Asn	544	30.5
Gln	366	20.5
Glu	169	9.5
Asp	128	7.2
Arg	106	5.9
Val	68	3.8
Lys	67	3.7
Tyr	48	2.7
His	41	2.3
Phe	40	2.3
Thr	38	2.2
Met	35	1.9
Ile	33	1.8
Ser	32	1.8
Trp	25	1.4
Ala	18	1.0
Pro	11	0.6
Leu	9	0.5
Gly	8	0.4
CysCys	0	0.0
合計	1786	100.0

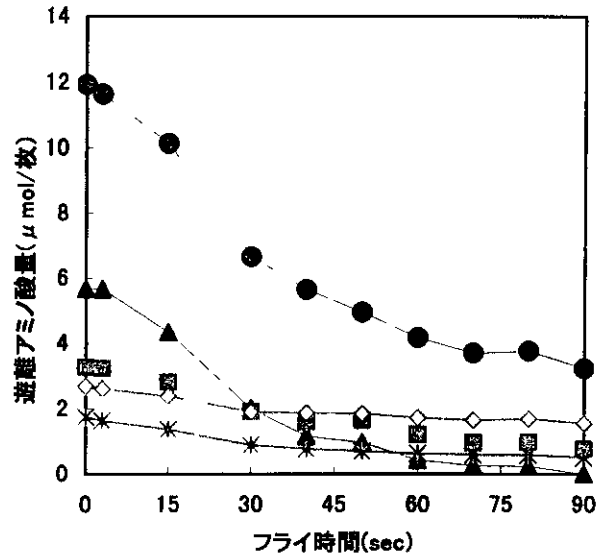


図6 フライ時間による遊離アミノ酸残存量  
フライ温度 180 °C

● Asn ▲ Gln ■ Glu  
◇ Asp \* Arg

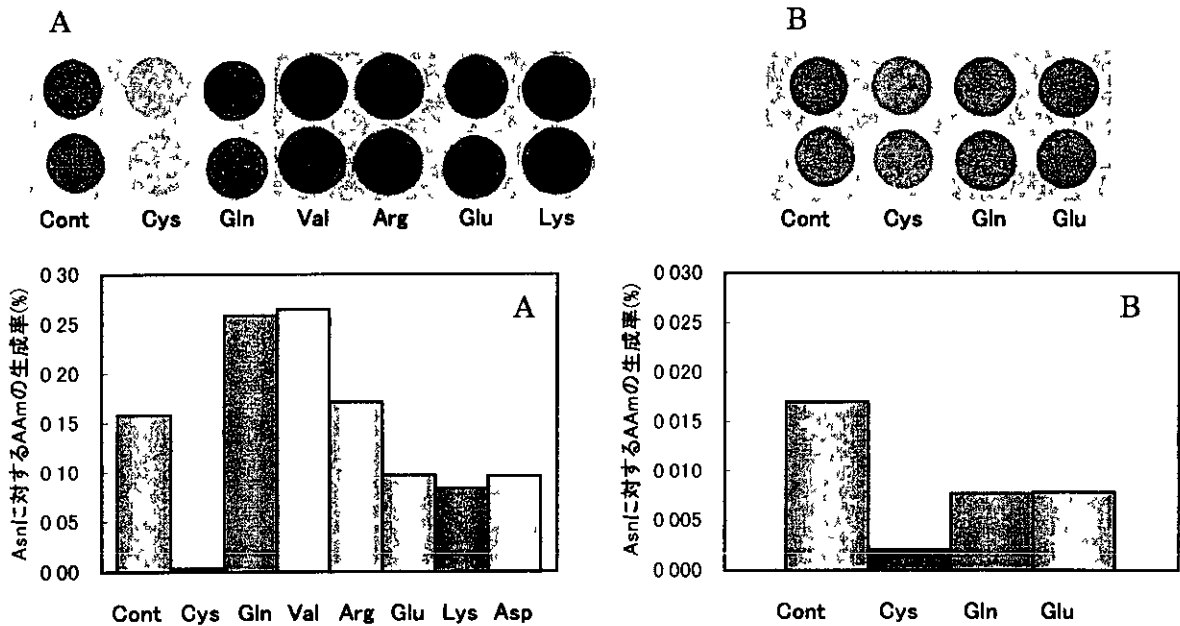


図7 AAm生成に及ぼす種々のアミノ酸の影響

A 溶液フライ系(フライ時間 1 min、フライ温度 180 °C)、B 非水分オープン系(オープン温度 160 °C)

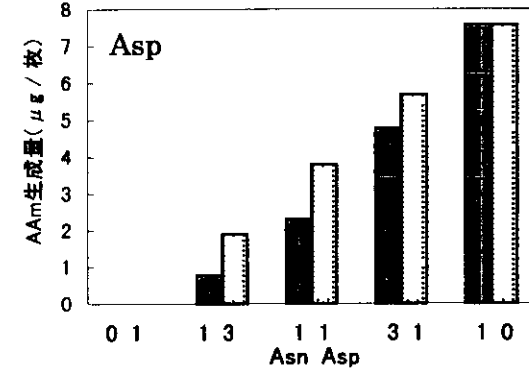
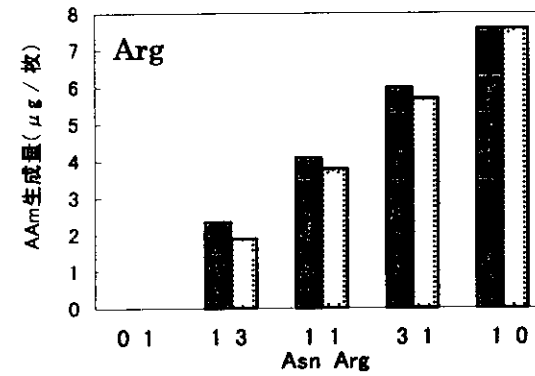
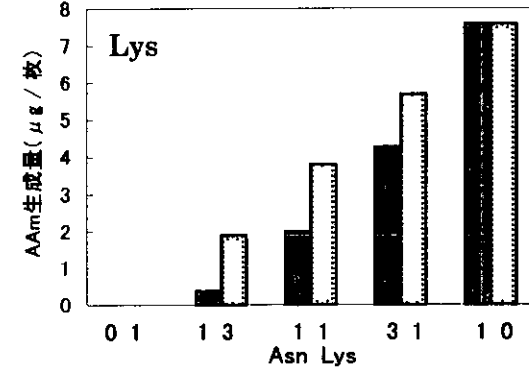
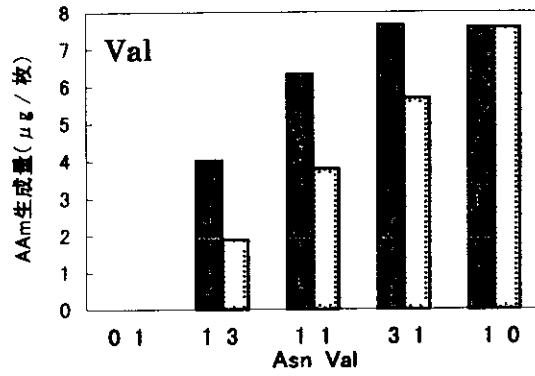
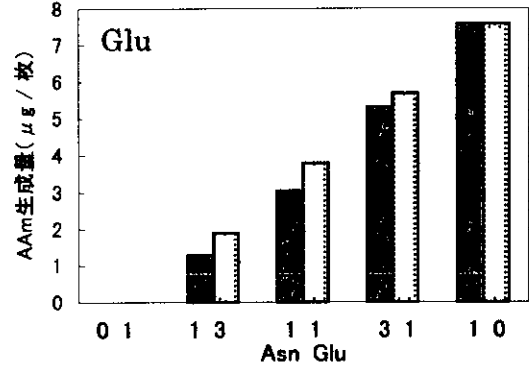
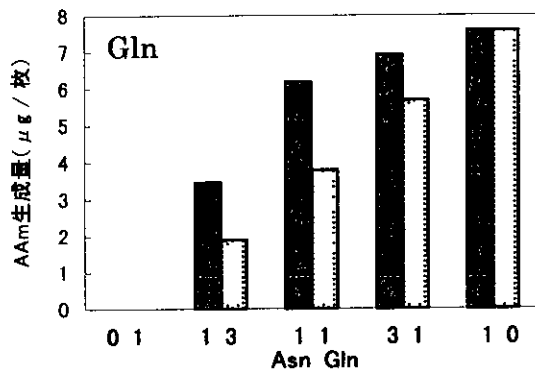


図8 AAm生成に及ぼす種々のアミノ酸添加量の影響(溶液フライ系)

フライ時間 1 min, フライ温度 180 °C

■ 実測値、□ AsnとGlc反応時の理論値

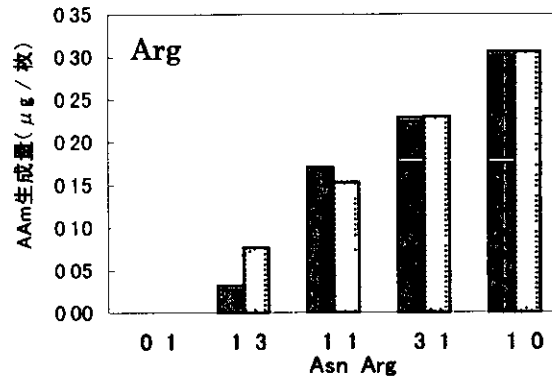
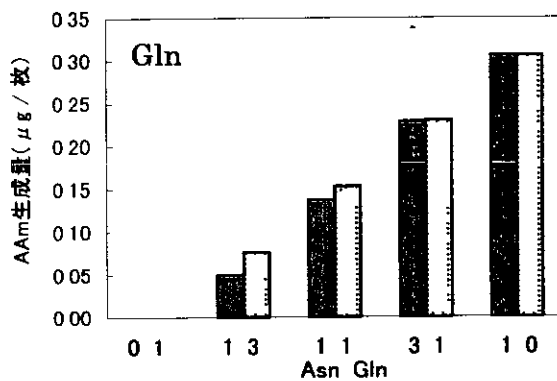


図9 AAm生成に及ぼすにおける種々のアミノ酸添加量の影響(非水分オープン系)

オープン温度 160 °C

■ 実測値、□ AsnとGlc反応時の理論値



厚生労働科学研究補助金（医薬安全総合研究事業）  
分担研究報告書

アクリルアミトの生成抑制及び毒性抑制に関する研究  
「アクリルアミトの代謝と毒性抑制に関する研究」

分担研究者 大野泰雄 国立医薬品食品衛生研究所  
安全性生物試験研究センター 薬理部  
(協力研究者 紅林秀雄 (同上))

研究要旨

肝細胞におけるアクリルアミト代謝物の分析法を確立した。ラット肝細胞における毒性代謝物と推定されているエポキント体（グリンダミト）の生成はアクリルアミトの減少と対応しており、グリシダミトか主代謝物であると思われた。また、アセトン処理ラット肝細胞ではクリンダミト生成が多く、CYP2E1により代謝されていると考えられた。アクリルアミト処置により細胞内毒性防御物質である還元型 GSH 量が減少した。また、この減少はN-アセチルシステイン添加により抑制された。

A 研究目的

アクリルアミト（別名 アクリル酸アミト 構造式  $H_2C=CHCONH_2$ ）の生体内運命については、実験動物において、経口吸収は良好であり、経皮吸収も報告されている。ラットに放射性同位元素で標識した本物質を静脈内あるいは経口投与した実験結果から、本物質は吸収された後、全身へ速やかに分布することか示されている。経口投与では、24時間以内に投与量の53-56%、7日以内に65-85%が排泄される。その大部分が尿中排泄であり、糞中排泄は7日後で約6%と報告されている（IPCS 1985, IARC 1994）。

ラットにおける主要な尿中代謝物はグルタチオンとの抱合により生じるメルカプソール酸体であるか、一部はチトクローム P-450 によってエポキントであるグリンダミト（glycidamide）へ代謝された後に排泄されることか報告されている。グリシダミトは加水分解された後、グルタチオン抱合によるメルカプソール酸抱合体あるいはクリセルアミト

として尿中排泄される（IPCS 1985, IARC 1994）。

アクリルアミトとエポキント代謝物であるグリンダミトは組織中のタンパク質や核酸と共有結合することか示されている。いずれもヘモクロヒンと結合するか、DNA 付加体はクリンダミトのみによって生じるとされる。

今回、アクリルアミトの毒性本体とも考えられるその代謝物であるグリンダミトの生成をラットの遊離肝細胞系で確認すると同時にアクリルアミトの細胞毒性との関連性を検討することとした。即ち、アクリルアミトの代謝活性体とも考えられるエポキント代謝物であるクリンダミトの生成と細胞内のグルタチオン(GSH)量の影響を中心に毒性抑制との関係を検討した。

B 研究方法

ラットの遊離肝細胞は未処理ないし飲料水として0.1%アセトン水を5日間投与した雄性SD系ラットよりコラケナーセ環硫法を用いて調製したものをを用いた。細胞培養溶液( $10^6$  cell/ml)はアクリル

アミト 0, 0.03, 0.1, 0.3, 1 或いは 3mM 含む Krebs-Ringer-HEPES 緩衝液 (pH=7.4), 総量 10mL 中, 37°C で 0, 1, 2, 4, 6 時間インキュベート後, その 1mL を採取し, その遠心上清を HPLC (UV 検出器) を用いて分析した。その溶出溶媒は 10% MeOH, 0.5 mL/min とし, プレカラムとして capcell pak MF ( $\phi$  4.6mm x 50mm) 本カラムとして Inertsil ODS-3 ( $\phi$  4.6mm x 150mm)、ないしはプレカラムとして GF-310 4B ( $\phi$  4.6mm x 50mm)、本カラムとして Hypercarb ( $\phi$  4.6mm x 100mm) を用いた。また, この毒性指標の一つとしては, 細胞懸濁液をアクリルアミドとともに 0, 1, 2, 4, 6 時間インキュベート後に 1mL 採取し, 遠心後, 細胞画分のグルタチオン (GSH) 含量を o-phthalaldehyde を用いた蛍光法で測定した。また, 0, 1, 2, 4, 6 時間インキュベート後, その細胞懸濁液 25  $\mu$ L を採取し, その細胞内外の乳酸デヒドロゲナーゼ活性を測定し (LDH 法), 細胞死の指標とした。また, 細胞培養液中へ N-アセチルンステイン等を添加してその影響を観察した。

### C 研究結果

アクリルアミドおよびグリタミドの標品を用いて HPLC (UV 検出器) での分析を検討した結果, 溶出溶媒を 10% MeOH, 0.5 mL/min とし, プレカラムとして capcell pak MF ( $\phi$  4.6mm x 50mm) 本カラムとして Inertsil ODS-3 ( $\phi$  4.6mm x 150mm)、ないしはそれぞれ GF-310 4B ( $\phi$  4.6mm x 50mm) および Hypercarb ( $\phi$  4.6mm x 100mm) を用いた場合のいずれも UV195-200nm で比較的高感度で検出されることか判明した (Fig 1)。

しかし, 細胞培養液で検討した場合, 前者のカラム組み合わせでは妨害ピークが大きかったことから, 妨害ピークのより少ない後者のカラムの組み合わせを用いて分析するこ

ととした (Fig 2)。なお, 測定感度はクリンタミドかアクリルアミドより 10 倍以上低いことか判明した。

アクリルアミドをラット遊離肝細胞系を用いて 6 時間までインキュベートした場合, アクリルアミド高濃度域では HPLC 上でそのピークの減少または観察できなかったか, クリタミドの生成か認められ, この GA ピークの生成はほぼ 2 時間まで直線性か認められた (Fig 3 & 4)。一方, アセトン水を投与したラットより調製した遊離肝細胞では未処理ラットのものより 3-4 倍高い活性が見られ, その増減が顕著であった (Fig 5)。またアクリルアミド低濃度域では HPLC 上でそのピークの減少と同時にグリタミドの生成か認められた (Fig 6)。

また, 蛍光法による細胞内の GSH 含量の変化を検討した。アクリルアミド低濃度域では GSH 含量の減少はコントロールと差が認められなかった (Fig 7 & 8)。一方, アクリルアミド高濃度域ではその GSH 含量の減少はコントロールでの減少量より顕著に観察され, アクリルアミドによる影響が見られた。また, この時培地中への N-アセチルンステイン添加することにより細胞内の GSH 含量の減少が顕著に抑制されることか判明した (Fig 9)。この培地中 N-アセチルンステインが細胞内に取り込まれ GSH 生成の原料として働いたものと考えられた。

また, LDH 法による細胞死の変動を観測した (Fig 10 & 11)。未処理ラットおよびアセトン処理したラット遊離肝細胞でインキュベーションによる生細胞の減少かいずれの条件下でも観察されたか, アクリルアミドの濃度ゼロ時のコントロールの場合との差が認められなかった。即ち細胞死の変動はアクリルアミドの濃度の変化 (0-3 mM) や N-ア



セチルンステイン等の併加による影響が認められなかった。

#### D 考察

アクリルアミトは吸収された後に全身に分布し、一部はエポキシトであるグリシタミトへ代謝された後、いずれもクルタチオン抱合によって解毒され尿中排泄される。本物質はヘモクロヒンをはじめ、細胞骨格に関わるタンパク質や精子プロタミンなどと特異的に結合する。神経毒性は神経系タンパク質との結合や酵素阻害によって生じることが示されている (IARC 1994)。また、グリシタミトは共有結合によってDNA付加体を形成する。

今回ラットの遊離肝細胞系を用いてアクリルアミトと6時間までインキュベートし、HPLC上でグリシタミトの生成が認められた。また、未処理ラットの遊離肝細胞よりアセトノ水を投与しチトクロームP-450 (cyp2E1)を誘導したラットの遊離肝細胞ではグリシタミトの生成が3-4倍と高い活性が確認され、これは、従来言われているアクリルアミトはチトクロームP-450 (cyp2E1)によってエポキシトであるグリシタミトへ代謝されるという報告 (Susan et al 1999)と一致した。

アクリルアミトにより肝細胞内のGSH含量は、1-3mMという高濃度域ではコントロールの減少量より顕著に減少し、影響が見られた。この濃度域はアクリルアミトがラット全身に一様に分布したとした仮定したときの、ラットでの急性毒性の経口LD50値の124-251 mg/kgに匹敵し興味深い。また、この時併加したN-アセチルンステインは細胞内に取り込まれGSHの原料として働きGSH含量の減少を抑制したものと考えられる。一方、漏出LDHを指標とするLDH法によりアクリルアミトによる遊離肝細胞の生細胞率

の減少、即ち細胞死を観測したか、対照群との差が認められなかった。これらの結果はアクリルアミト単独では急性の肝細胞毒性は無いと考えられることを示している。しかし、肝臓か局所的に高濃度に曝された場合や細胞内GSHにより毒性発現が抑えられているアセトアミノフェンなどの薬物との併用によりこれらの毒性が増強される可能性があることを示唆している。GSH低下抑制作用のあるN-アセチルンステイン等併加はこのような相互作用による障害を抑制すると思われる。

#### E 結論

アクリルアミトからエポキシトであるグリシタミトへの代謝はチトクロームP-450 (cyp2E1)によると考えを指示する結果が得られた。

アクリルアミトの代謝活性体とも考えられるエポキシト代謝物のグリシタミトの生成や細胞内GSH量の減少は、肝細胞死につながるほど強く無い。

アクリルアミトによる細胞内GSH含量低下作用は、GSH存在下で解毒される薬物の解毒を抑制する可能性がある。N-アセチルンステイン併加はこのGSHの減少を抑制すると考えられる。

#### F 健康危険情報

なし

#### G 研究発表

##### 1 論文発表 (2002年度)

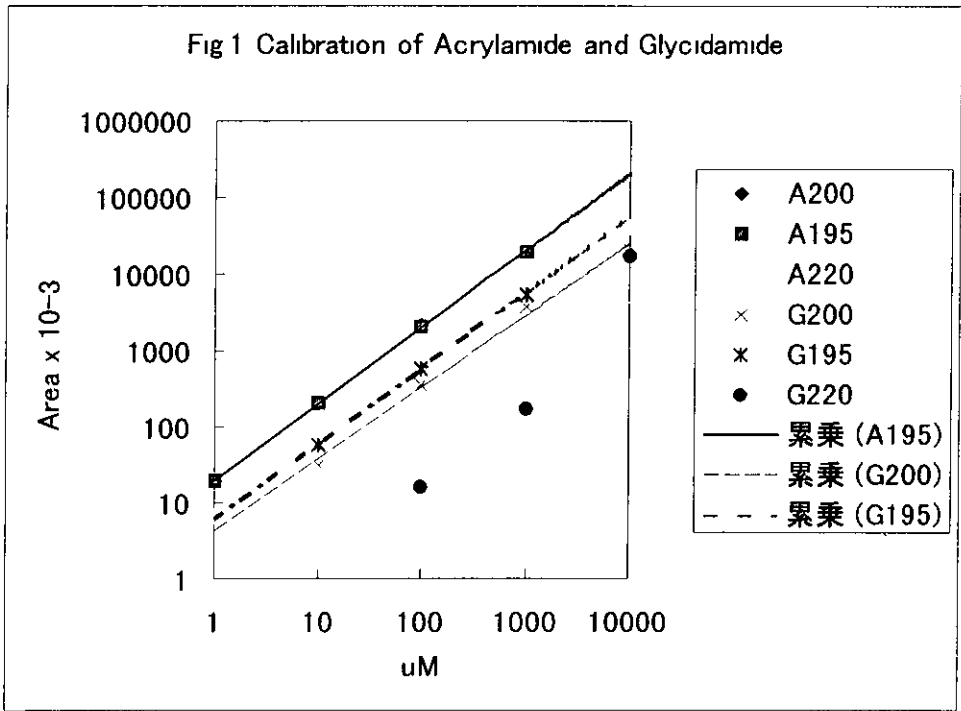
なし

##### 2 学会発表

なし

#### H 知的財産権の出願・登録状況

なし



**Fig 2 Chromatogram of glycidamide and acrylamide from cell incubation on HPLC**

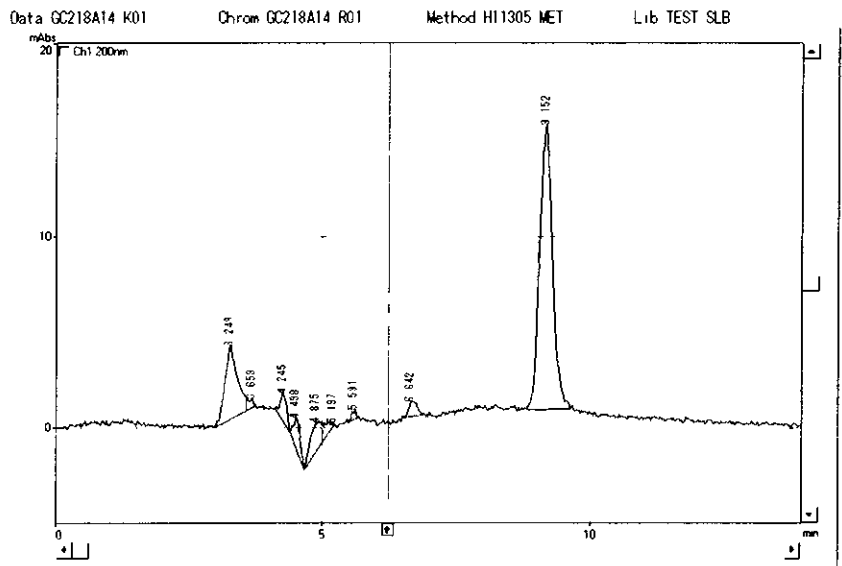


Fig 3 Time course of acrylamide by incubation in rat hepatocytes

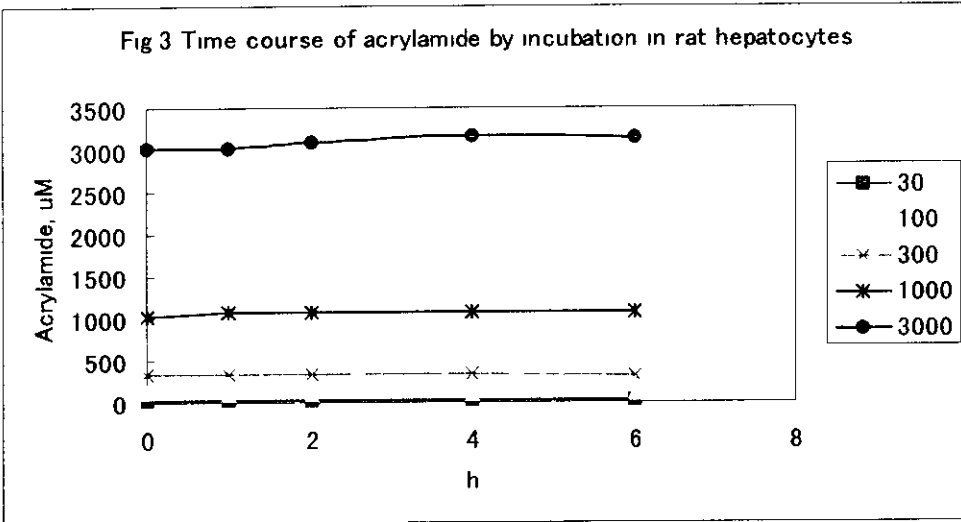


Fig 4 Formation of glycidamide from acrylamide in rat hepatocytes

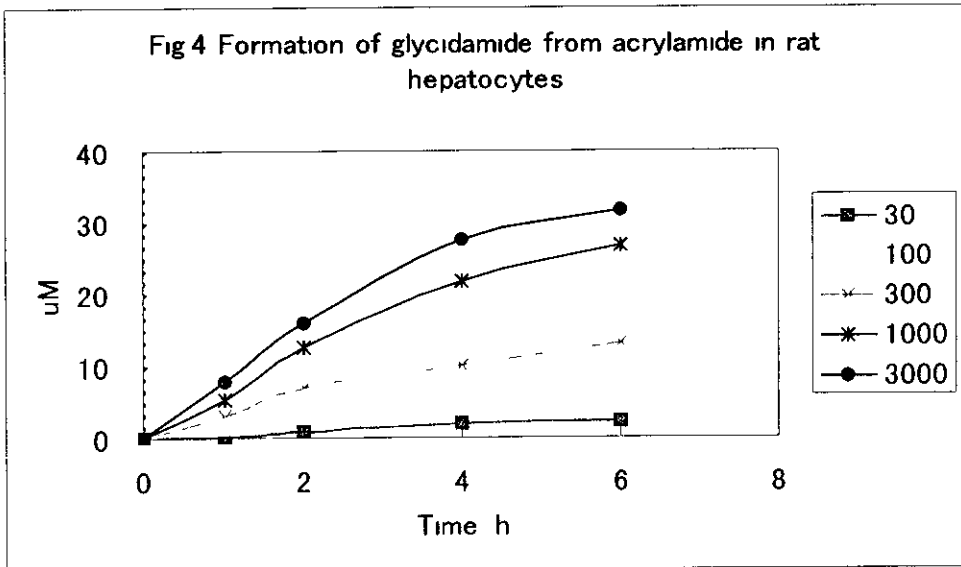


Fig 5 Formation of glycidamide from acrylamide in hepatocytes of acetone-treated rats

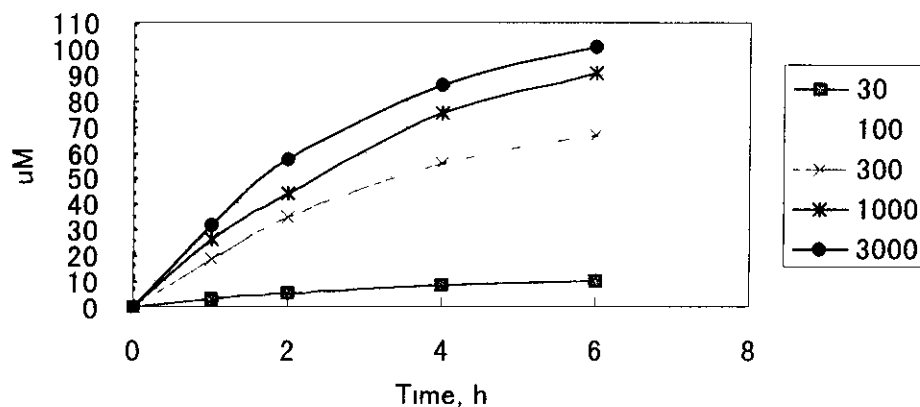


Fig 6 Metabolism of acrylamide by incubation in hepatocytes of acetone-treated rats

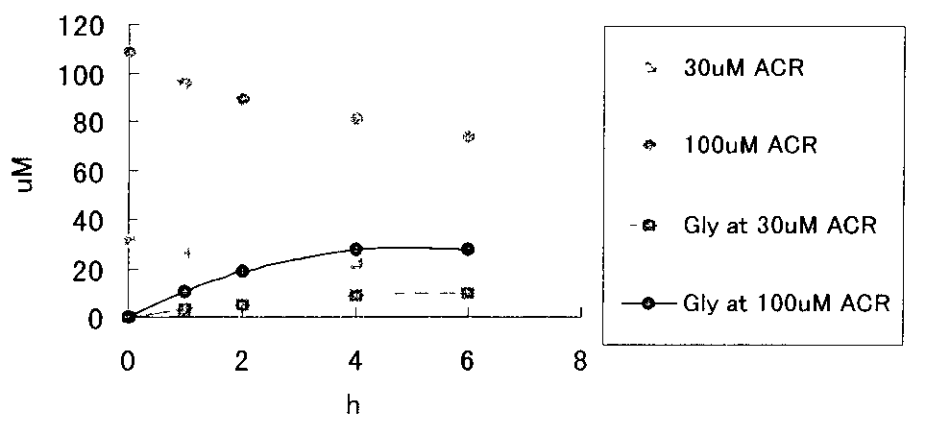


Fig 7 Time course of GSH conc in rat hepatocytes by incubation with acrylamide

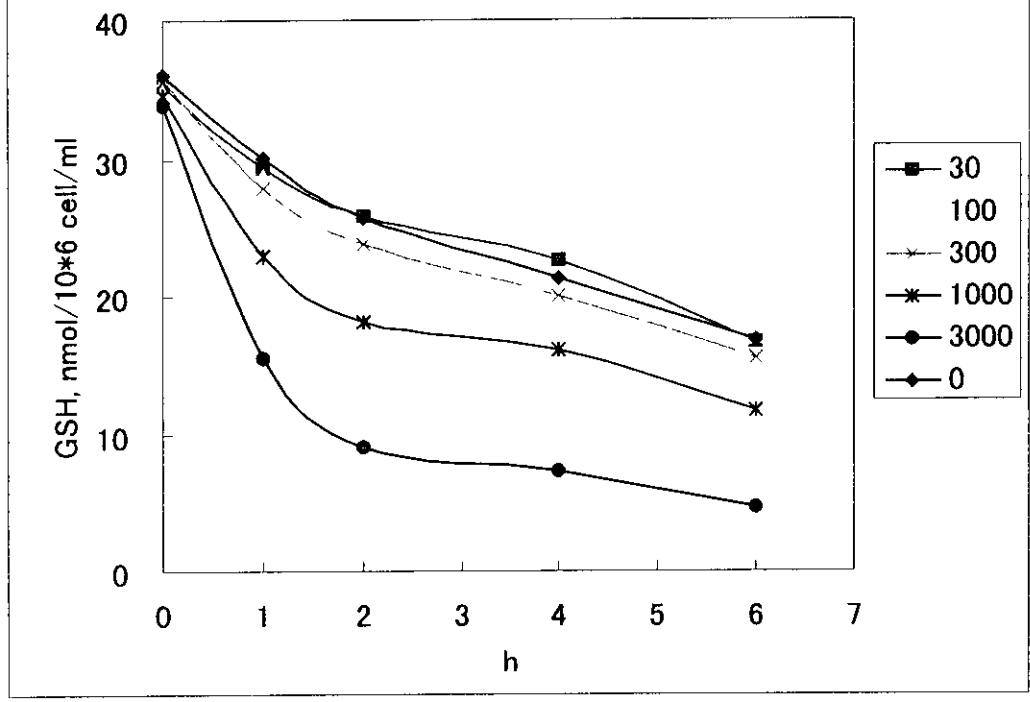


Fig 8 Time course of GSH conc in the hepatocytes from acetone-treated rats by incubation with acrylamide

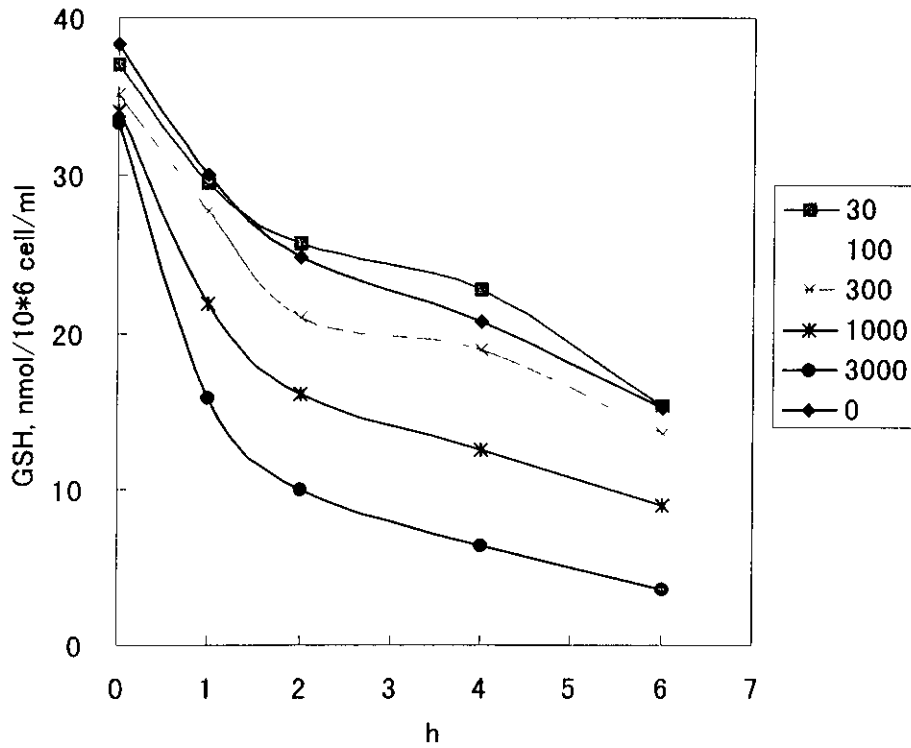


Fig 9 Effect of N-Ac-Cystein on GSH conc in the hepatocytes of untreated rats by incubation with acrylamide

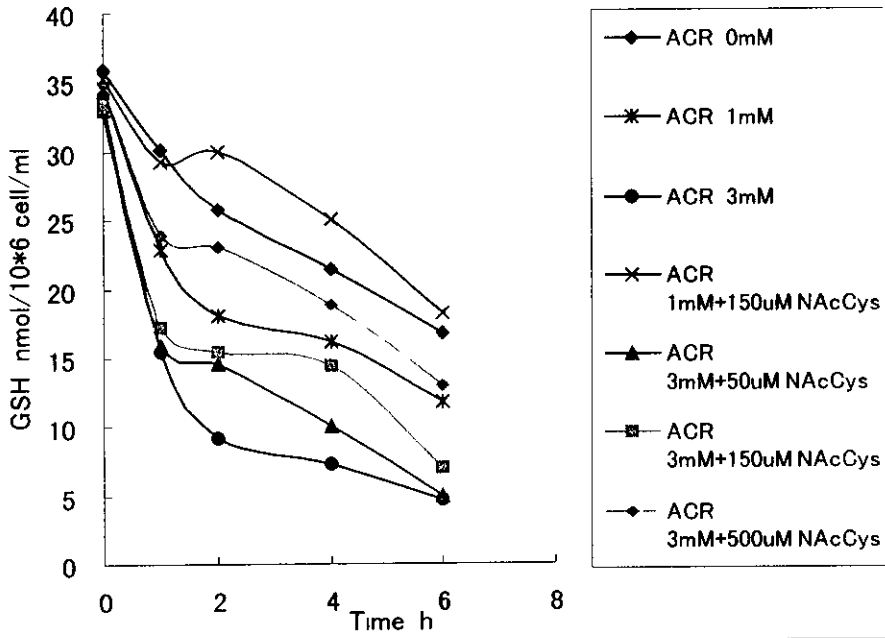


Fig 10 Time course of live hepatocytes from untreated rats by incubation with acrylamide

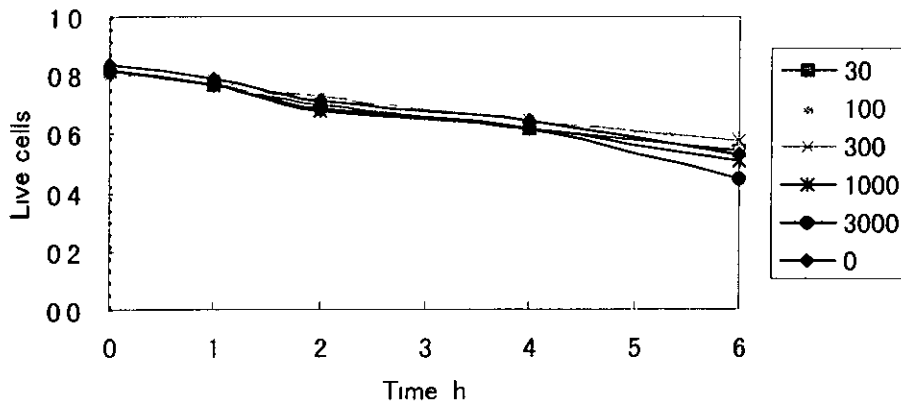
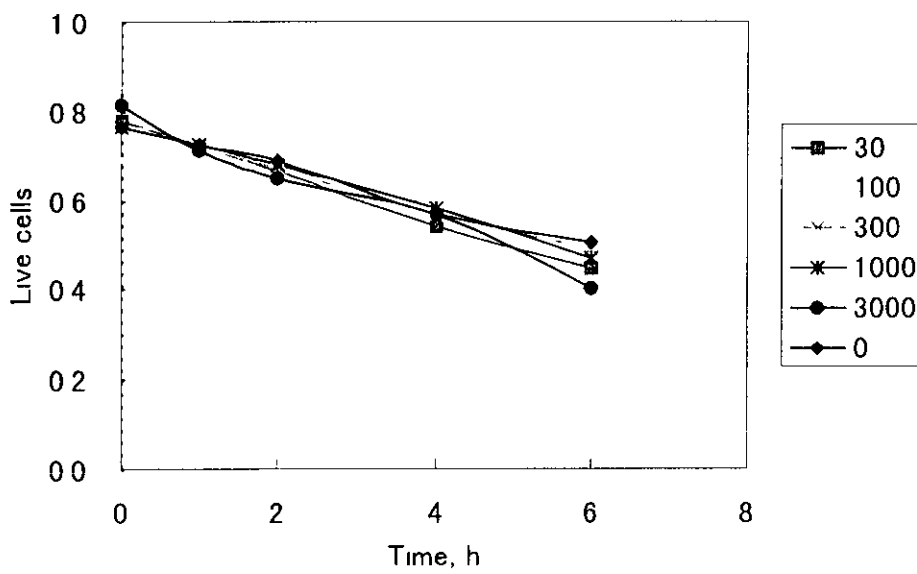


Fig 11 Time course of live hepatocytes from acetone-treated rats by incubation with acrylamide





厚生労働科学研究費補助金

(食品安全性確保研究事業 アクリルアミトの生成抑制及び毒性抑制に関する研究)

分担研究報告書

アクリルアミトの遺伝毒性抑制に関する研究

分担研究者 本間正充 国立医薬品食品衛生研究所 変異遺伝部第一室 室長

研究要旨

食品の安全性において問題となっているアクリルアミトについて、ヒト細胞、ヒト代謝系を基礎とする、マルチエントポイントからなる遺伝毒性試験系によって検討し、アクリルアミトの遺伝毒性の程度と、その特徴を明らかにした。アクリルアミトは塩基対置換などの点突然変異よりもむしろ、染色体レベルの大きな欠失などを引き起こす、いわゆる clastogen の性質を持つものと考えられた。また、代謝活性化系により遺伝毒性の増強が認められたことから、遺伝毒性の一部は代謝物によるものと予想された。

A 研究目的

アクリルアミト (AA) 1950 年代より工業生産されている。重合によりケル状のポリアクリルアミトとなることから、この性質を利用して水処理凝集剤、土壌凝固剤、粘着テープの材料、モルタル剤などに用いられてきた。日常の生活において工業製品としての AA を暴露する可能性は極めて低く、その生産や使用に携わる労働者に関しては皮膚からの吸収や、吸気によって慢性的に暴露する可能性がある。発がん性、遺伝毒性を含む生体影響に関しては EC/USEPA のワークシヨップで論議されてきており、遺伝毒性のワークグループは 1994 年に AA の遺伝毒性に関するレビューを行っている。

これまでの知見によると、AA はハクテリアを用いた遺伝子突然変異試験 (エームス試験) ではすべて陰性を示し、真核生物を

用いたほとんどの試験系では *in vitro*、*in vivo* 試験とも陽性結果が得られている。特に、染色体異常誘発性、DNA 損傷性が明らかであることから AA は染色体異常誘発物質 (Clastogen) と考えられている。特筆すべき点としては、優性致死試験結果をはじめ、生殖細胞に対する染色体異常誘発性が示されていることである。一方、IARC での発がん性の評価では AA はヒトでの発がん性の証拠は不十分であるものの、ラット、マウスにおいて発がん性が認められることからグループ 2A にランクされている。

2002 年の 3 月にスウェーデンの研究者より、一部の食品の高温調理により AA が自然発生することか報告され、工業労働者だけでなく一般消費者まで日常的に AA に暴露されている可能性が指摘された。これを受け、現在 FAO/WHO の専門家会議において食品中からの AA を摂取量できるだけ減らすような方向で対策を進めている。本研究ではこのような状況の下、AA による遺

伝毒性誘発機構を解明し、その対抗する有効な抑制手段を見るけることを目的とする。

本年度は、AA による遺伝毒性の誘発機構を明らかにするために、以下の 3 点を中心に研究を行った。

ヒトリンパ芽球細胞株を用いて、遺伝子突然変異試験、小核試験、コメット試験を行い、*in vitro* での遺伝毒性誘発性を明らかにする。

ラットおよびヒト S9 を試験系に加え、薬物代謝による遺伝毒性への影響を検討する。

突然変異体のクローニングし、遺伝子解析の結果から突然変異誘発のメカニズムを明らかにする。

## B 研究方法

### 1) ヒト細胞試験系

ヒトリンパ芽球細胞株 TK6 および、WTK-1 を用いた。両細胞は同一由来細胞株であるか、WTK-1 は p53 遺伝子に突然変異を持つ p53 変異細胞である。また、両細胞ともチミンキナーゼ (TK) 遺伝子カヘテロであるため、この遺伝子をターゲットした、遺伝子突然変異試験が可能である。

対数増殖期にある細胞を、AA で 4 時間処理し、細胞毒性 (Relative Survival, RS)、DNA 損傷性 (コメット試験) を評価した。その 48 時間後に、小核試験による染色体異常誘発性を、72 時間後に TK 試験による遺伝子突然変異誘発性を評価した。

### 2) ヒト代謝系

WTK-1 細胞を用いた試験系には活性化

の異なる 2 種類のラット肝臓由来 S9、および 2 種類のヒト肝臓由来 S9 を加え、代謝活性化による AA の遺伝毒性を評価した。なお、ヒト S9 は非営利団体である Human and Animal Bridges (HAB) より、研究目的で供与されたものである。

### 2) 突然変異体の遺伝子解析

AA によって誘発された TK 遺伝子突然変異体 44 種、および自然誘発突然変異体 56 種をクローニングし、定法に従い DNA を抽出した。TK 遺伝子のエクソン 4 とエクソン 7 の多型性部位を、コントロールである  $\beta$  クロヒン部位と共に定量的 PCR を行い、GeneScan 解析により LOH 型突然変異の有無と、タイプを同定した。

### (倫理面への配慮)

本研究で使用したヒト肝臓由来 S9 は非営利団体である Human and Animal Bridges (HAB) より、研究目的で供与されたものであり、倫理上問題はない。また、全ての実験は本研究所倫理規定に準拠して行った。

## C 研究結果

### 1) ヒト細胞に対する AA の遺伝毒性 (図 1)

TK6、WTK-1 細胞とも、AA は 1mg/ml までの濃度で、用量依存的に細胞毒性を示し、それに対応して、遺伝子突然変異、小核頻度の誘発が認められた。最大突然変異誘発率は 7~8 倍、最大小核誘発率は 3 倍程度で両細胞に違いは認められなかったか、細胞毒性に関しては WTK-1 が若干抵抗性を示した。

## 2) 薬物代謝による影響 (図2)

WTK-1 細胞の試験系については2つのラット肝臓由来 S9 (induced rat S9 および、normal rat S9) と、ヒト肝臓由来 S9 (HLS-059 および、pooled S9) を加え試験を行った。このうち、rat induced S9 と、ヒト HLS-059 は薬物代謝活性が高い薬剤誘導型 S9 である。遺伝子突然変異、小核誘発、コメントとも S9 の添加により遺伝毒性の増強が観察されたか、S9 間の効果性に関しては、はっきりとした結論は得られなかった。ただし、遺伝子突然変異と小核に関してはヒト pooled S9 が最も効果的であった。

## 3) AA によって誘発される遺伝子突然変異の特徴 (表1, 図3)

自然誘発、および AA 誘発によって得られた TK 変異体の遺伝子解析の結果を表1に示す。TK 変異体は増殖の早い NG (normal growth) 変異体と、増殖の遅い SG (slow growth) 変異体に分類できる。SG 変異体のすべては LOH 型変異を示すことが知られている。解析結果と SG 変異体の比から得られた、TK 突然変異の変異スペクトルを図3に示す。AA は全てのタイプの突然変異を誘発するか、特にヘミ型 LOH を顕著に誘発することかわかった。

## D 考察

AA は TK6、WTK-1 の両細胞において用量依存的に遺伝子突然変異と、小核の誘発を示したことから、in vitro において明らかに遺伝毒性を有する。TK6 細胞における突然変異頻度を2倍増加させる濃度は 800ug/ml と計算され、これは強変異原物

質である MNNG の2万倍、MMS の800倍に相当する。現在、食品中のモノクロタリン (コンフリーに含まれるアルカロイドの一種)、コウシ酸 (天然食品添加物) などについても遺伝毒性や、発がん性が懸念されているか、それらの値は 2000ug/ml と計算され、分子量を考慮すると、ほぼ同程度の遺伝毒性物質と考えることかできる。また、遺伝毒性試験は通常 5000ug/ml もしくは 10mM の低い方を最高濃度にする事となっているか、この場合 AA の最高試験の濃度は 710ug/ml (10mM) となるか、この濃度までの突然変異、小核誘発率遺伝毒性は低い。異常のことを考慮すると、AA による遺伝毒性の程度は極めて弱いものと判断される。

AA による遺伝毒性はラット、もしくはヒト肝臓由来 S9 の添加により増強されたことから、遺伝毒性の一部は代謝物によりものと予想された。AA は薬物代謝により、エポキシ環をもつクリシタミト (GA) に変換されるものと考えられている。GA は構造的にも強い遺伝毒性を持つことか予想され、実際 GA はエームス試験でも陽性を示す。このことから、GA が遺伝毒性の原因とも考えられる。しかしながら、この反応に関係する代謝酵素である CYP2E1 は、S9 調製後は急速に失活することか知られており、S9 の系で AA と GA の遺伝毒性に対する寄与率を推定することは困難である。ヒト型 CYP2E1 を介した薬物代謝の系による AA の遺伝毒性の系と、GA そのもののヒト細胞に対する遺伝毒性の評価が必要と考えられる。

TK 変異体の遺伝子解析の結果、AA は点突然変異よりもむしろ、染色体レベルの

大きな欠失などを主とする遺伝的変化を引き起こすことか予想された。このことは、従来 AA かエームス陰性であるのにもかかわらず、強い染色体異常誘発性を持つことを説明するものである。AA の示した変異スペクトルは、放射線によって引き起こされる突然変異のそれとよく似ていたことから、AA は放射線のように DNA の 2 本鎖切断を誘発するのかもしれない。DNA 2 本鎖切断による細胞死や修復には p53 遺伝子か関与しており、p53 の低レベルの発現は、その後を大きな DNA 損傷に有利に働くことか知られている (適応応答)。このことか証明されれば、低レベルの AA や、他の弱い変異原物質の暴露か、その後の AA による遺伝毒性の誘発に大して抑制的に働くかもしれない。今後、p53 を解する適応応答について研究を進めるべきと考えられた。

## E 結論

ヒト培養細胞に対してアクリルアミトは明らかに遺伝毒性を示すか、その程度は低い。

・アクリルアミトの遺伝毒性は S9、特にヒト S9 によって、わすかであるか増強されたことから、遺伝毒性の一部は代謝物によるものと予想される。

アクリルアミトは塩基対置換などの点突然変異よりもむしろ、染色体レベルの大きな欠失などを主として引き起こすものと考えられる。

## F 研究発表

### 1 論文発表

Moore, M , Honma, M , Clements, J , Bolcsfoldi, G, Cifone, M Delongchamp, R , Fellow, M , Gollapudi, B , Jenkinson, P , Kirby, P , Kirchner, S , Muster, W , Myher, B , O'Donovan, M , Oliver, J , Omori, T , Oudelhkim, M , Pant, K , Preston, R , Riach, C , San, R , Stankowski, F Thakur, A , Wakuri, S , and Yoshimura, I Mouse lymphoma thymidine kinase gene mutation assay International workgroup report-Plymoth, UK 2002 *Mutat Res* , 540, 127-140 (2003)

Honma, M , Izumi, M , Sakuraba, M , Tadokoro, S , Sakamoto, H , Wang, W , Yatagai, F , and Hayashi, M Deletion, rearrangement, and gene conversion, the genetic consequences of chromosomal double-strand breaks in human cells *Environ Mol Mutagen* , 42, 288-298 (2003)

Wang, W , Seki, M , Otsuki, M , Tada, S , Takao N , Yamamoto, K , Hayashi, M , Honma, M and Enomoto, T The absence of a functional relationship between ATM and BLM, the components of BASC, in DT40 cells *Biochem Biophys Acta* (in press)

Zhan L, Sakamoto H, Sakuraba M, Wu de S, Zhang LS, Suzuki T, Hayashi M, Honma M , Genotoxicity of microcystin-LR in human lymphoblastoid TK6 cells *Mutat Res* , 557, 1-6 (2004)

## 2 学会発表

M Honma, T Kato, F Yatagai, M Hayashi