

図8 幼若雌ラットに対する2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD)/TCD-furan (TCDF)の投与用量 (TEQ) と影響との回帰グラフ

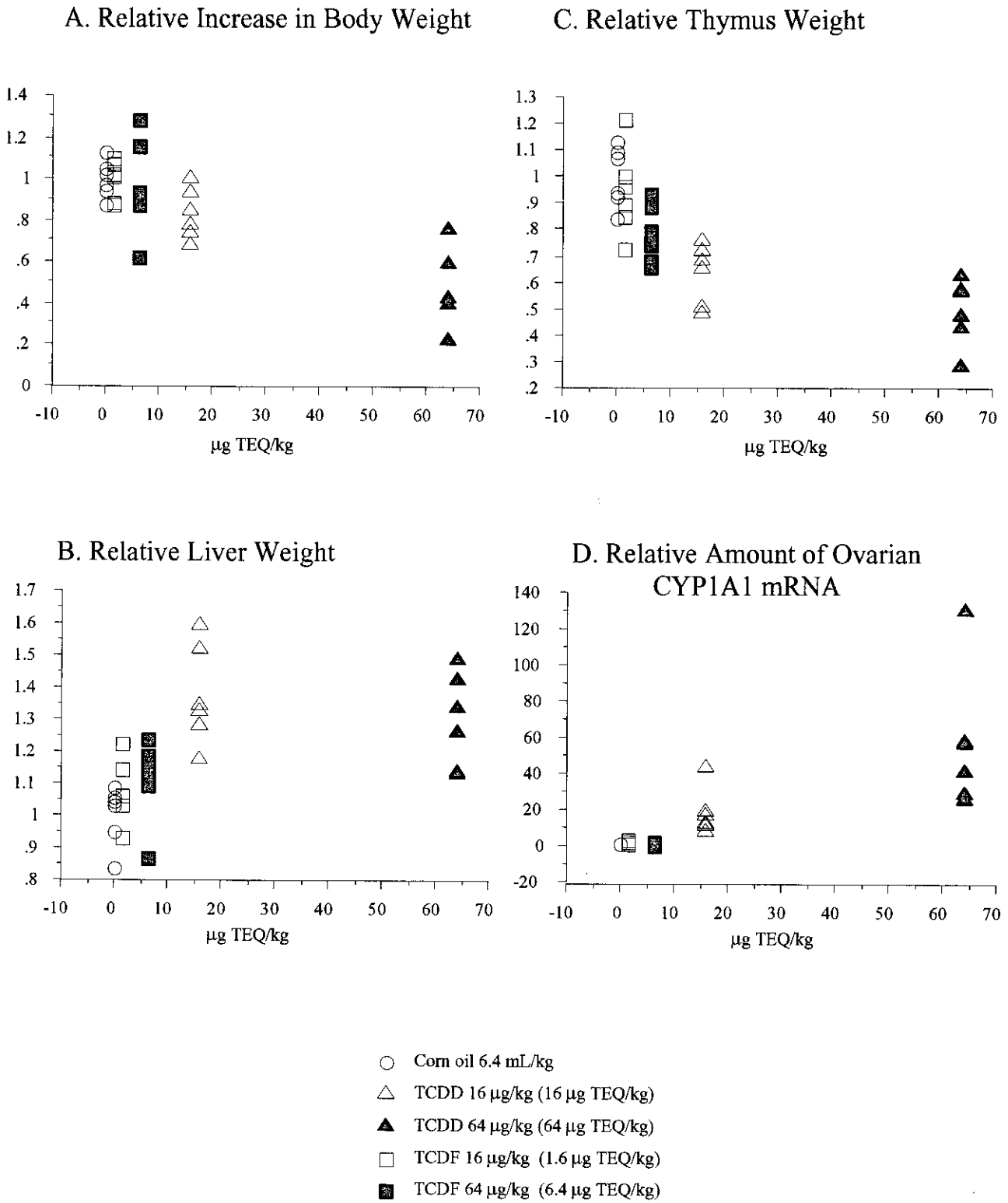
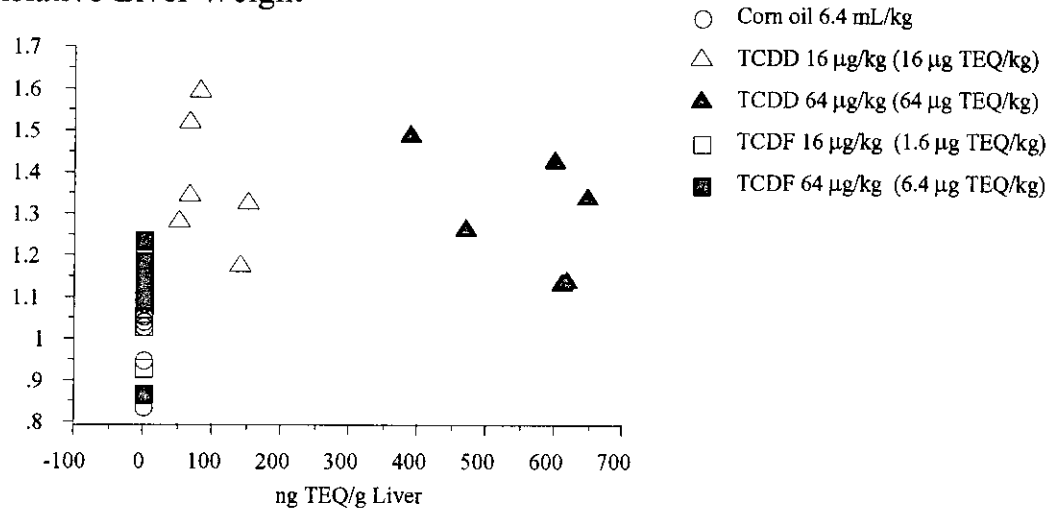
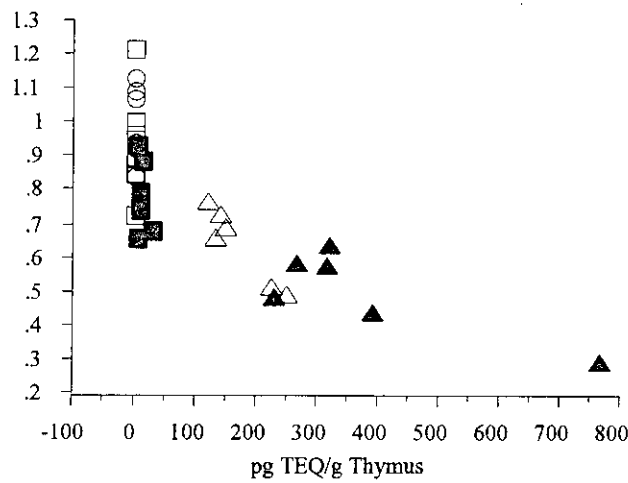


図9 幼若雌ラットに対する2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD)/TCD-furan (TCDF) の投与後におけるこれらの濃度 (TEQ) と影響との回帰グラフ

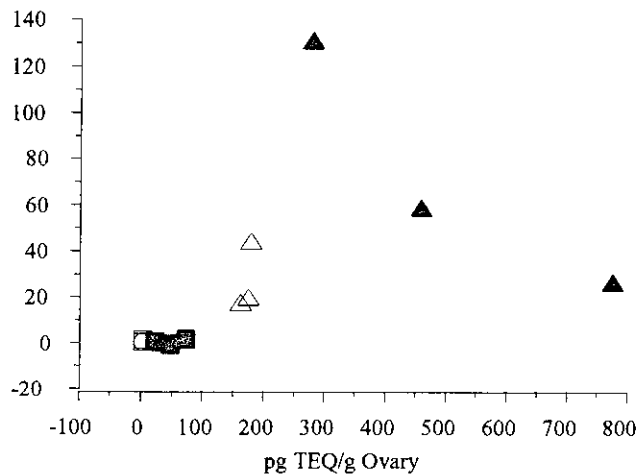
A. Relative Liver Weight



B. Relative Thymus Weight



C. Relative Amounts of Ovarian CYP1A1 mRNA



平成15年度 厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
分担研究報告書

ダイオキシン類のリスクコミュニケーション

井上 達 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長

本研究は、ダイオキシン類の生体作用、作用機構、などの研究成果を通じて生体障害性などに関するリスクコミュニケーションをはかる際の、必要な用件の整理等について、背景データと進捗しつつある政策などとの関連を中心に具体的方策を検討することが目的である。本年度は、化学物質安全評価における毒性病理と作用機序研究の国際動向について調査した。

A. 研究目的

本研究は、ダイオキシン類の生体作用、作用機構、などの研究成果を通じて生体障害性などに関するリスクコミュニケーションをはかる際の、必要な用件の整理等について、背景データと進捗しつつある政策などとの関連を中心に具体的方策を検討することが目的である。

B. 研究方法

本年度は、最近の国際機関や各国政府機関で行われていたダイオキシン類の健康リスク評価の状況をうけて、化学物質安全評価における毒性病理と作用機序研究の動向について調査した。

C, D. 研究結果と考察

米国ニューヨーク州のニューヨーク医科大学にて開かれた、化学物質安全アセスメント：毒性病理特異性に発癌性に関する研究検討会に出席した。内容に関しては、化学物質のリスクアセスメント全般にわたるものであり、化学発がんの閾値問題、最新のマイクロアレイ等の遺伝子解析のリスクアセスメントへの応用、受容体原性の発がん、ホルモンを介した卵巣発がん機構等、いずれもダイオキシンのリスクアセスメントに関連する課題について論議を行った。マイクロアレイゲノム解析による今後のダイオキシンのメカニズムの解明研究する手法でも、低用量や閾値などの問題と関連しており、今後のリスクアセスメントの問題とつながっていく。今後も、引き続き、国際的な視野に立ち、科学的認識に基づいた研究交流、科学的情

報の行政への反響等を継続していくことの重要性が認識された。

F. 研究発表

1. 論文発表

原著

Yoon, B.I., G.X. Li, K. Kitada, Y. Kawasaki, K. Igarashi, Y. Kodama, T. Inoue, K. Kobayashi, J. Kanno, D.Y. Kim, T. Inoue and Y. Hirabayashi (2003). Mechanisms of benzene-induced hematotoxicity and leukemogenicity: cDNA microarray analyses using mouse bone marrow tissue. *Environ Health Perspect* 111:1411-20.

Hirabayashi, Y., K. Yoshida, S. Aizawa, Y. Kodama, J. Kanno, Y. Kurokawa, I. Yoshimura and T. Inoue (2003). Evaluation of nonthreshold leukemogenic response to methyl nitrosourea in p53-deficient C3H/He mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 190:251-61.

Tanaka, M., Y. Hirabayashi, T. Sekiguchi, T. Inoue, M. Katsuki and A. Miyajima (2003). Targeted disruption of oncostatin M receptor results in altered hematopoiesis. *Blood* 102: 3154-62.

Takahashi, Y., T. Inoue, A. Gossler and Y. Saga (2003). Feedback loops comprising Dll1, Dll3 and Mesp2, and differential involvement of Psen1 are essential for rostrocaudal patterning of somites. *Development* 130: 4259-68.

著書・総説など

Inoue, T. Introduction: Toxicogenomics - a New Paradigm of Toxicology. In: T. Inoue and W. D. Pennie (eds.), Toxicogenomics, pp. 3-11. Tokyo: Springer-Verlag Tokyo, 2003.

Hirabayashi Y, Yoon BI, Kawasaki Y, Li GX, Kanno J, and Inoue T. On the Mechanistic Differences of Benzene-induced Leukemogenesis between Wild type and p53 Knockout Mice. In: K. Tanaka, T. Takabatake, K. Fujikawa, T. Matsumoto, and F. Sato (eds.), Molecular Mechanisms for Radiation-induced Cellular Response and Cancer Development, pp. 110-116. Aomori: Institute for Environmental Sciences, 2003.

2. 学会発表

Hirabayashi Y, Li GX, Yoon BI, Kawasaki Y, Kodama Y, Yodoi J, Kanno J, Inoue T. Leukemia-Prevention in vivo-Model: Attenuation of Spontaneous and Benzene-Induced Thymic Lymphoma by Absorption of Reactive Oxygen Species (ROS) using Thioredoxin Over-Expression Mouse. 6th Joint conference of the American Association for Cancer Research and the Japanese Cancer Association Advances in Cancer Research: Molecular and Cellular Biology, Genomics and Proteomics, Targeted Therapeutics, Novel Clinical Trials, Molecular and Genetic Epidemiology / Prevention (2004.1.28) [Waikoloa, HI, (Conference proceedings, pp158, 2004)]

Hirabayashi Y, Li GX, Yoon BI, Kawasaki Y, Kodama Y, Kaneko T, Yodoi J, Kanno J, Inoue T. Prevention of benzene-induced leukemogenesis by Trx/ADF requires of p53-expression. The 45th Annual Meeting of the American Society of Hematology (2003.12.8) [San Diego, CA, (Blood 102 (11): pp829a, 2003)]

Inoue T: The Next Step of the TOXICIGENOMICS-From forward to reverse, a predicting genomics - Toxicogenomics International Forum (2003.10.13) [Seoul

Korea, (Meeting abstract p6-7, 2003)]

l Yoon BI, Li GX, Kitada K, Kawasaki Y, Igarashi K, Kodama Y, Inoue T, Kobayashi K, Kanno J, Kim DY, Inoue T, Hirabayashi Y: Exploration of the hematotoxic mechanism of benzene based on the cDNA microarray analyses in the mouse bone marrow tissue. Toxicogenomics International Forum 2003 (2003.10.9) [Tokyo, (Meeting abstract, p89-90, 2003)]

Inoue T: Mechanisms of benzene-induced hematotoxicity and leukemogenicity: cDNA microarray analyses using mouse bone marrow tissue. A symposium in Honor of Wagner BM, MD at New York Medical College, Chemical Safety Assessment: Contributions of Toxicological Pathology and Mechanistic Investigations ㄗ, (2003.9.23) [Valhalla, NY]

Hirabayashi Y, Li GX, Yoon BI, Fujii-Kuriyama Y, Kaneko T, Kanno J, Inoue T: AhR suppresses hemopoiesis during steady state but accelerates cell cycle as an early response: a study of AhR-knockout mice. DIOXIN 2003 (2003.8.26) [Boston, MA, (Organohalogen Compounds 64:270-273, 2003)]

Hirabayashi Y, Yoon BI, Kitada K, Kawasaki Y, Igarashi K, Kodama Y, Li GX, Kanno J, Kim DY, Inoue T: cDNA microarray analysis addressing the mechanisms of benzene-induced epigenetic and genotoxic changes. Gordon Research Conference on Toxicogenomics (2003.6.25) [Lewiston, ME]

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

無し

2. 実用新案登録

無し

3. その他

無し

平成14年度 厚生労働科学研究費補助金 (化学物質リスク研究事業)
分担研究報告書

ダイオキシン類の毒性学的研究における国際動向に関する研究

広瀬 明彦 国立医薬品食品衛生研究所・総合評価研究室

研究要旨

ダイオキシン類による子宮内膜症等の健康影響のリスク評価を行うためには、国内のみならず国際的な動向の最新情報を収集する必要がある。特に、混合物であるダイオキシン類による健康影響を評価するためには、相対的な毒性指標であるTEF (Toxicity equivalent factor) を中心としたリスク評価を行う必要がある。本研究は、海外における最新のダイオキシン類の汚染・暴露状況や健康影響に関する研究の進展状況に関する情報を収集するため、本年度は、米国のボストン開かれた Dioxin' 2003 で得られたリスク評価上有用な知見についてまとめた。

A. 研究方法

未だ評価の確定していない子宮内膜症等の健康影響のリスク評価を確実なものにするためには、国際的な動向の最新情報を収集する必要がある。特に、混合物暴露を受けるダイオキシン類に関しては、その相対的毒性強度の指標であるTEFを中心にリスク評価を行う必要がある。本研究は、海外における最新のダイオキシン類の汚染・暴露状況や健康影響に関する研究の進展状況に関する情報を収集することを目的とする。特にダイオキシン類による子宮内膜症や胎児期・授乳期暴露による次世代への健康影響に対する研究や、Ah レセプターを介した毒性発現メカニズムに関する情報を収集する。

B. 研究方法

本年度は、米国のボストンで開かれた 23th International Symposium on

Halogenated Environmental Organic Pollutants and Persistent Organic Pollutants (POPs) : Dioxin' 2003 における最新のダイオキシン類の汚染・暴露状況や健康影響に関する研究の進展状況に関する情報を収集した。

C. 研究結果と考察

本シンポジウムのセッションは、Sampling and Sample Preparation、Quality Control and Quality Assurance、Applications of Calux Bioassay、Rapid Screening Methods Chromatography and Mass Spectrometry Techniques、PCDD/F Gas Monitors for Combustion Systems、Brominated Flame Retardants、POPs in the Arctic and Antarctic、Environmental Transport & Fate、Atmospheric Transport & Fate/Levels in Air、Levels in Sediments & Aquatic Environments; Marine Mammals、Emerging POPs、Levels of POPs Other Than Dioxins/PCBs、Site

Assessment and General Environmental Levels, Sources & Emissions; Combustion, Formation, Destruction & Remediation, Fundamental Properties & Transformations of POPs, PCBs/Patterns of Exposure, Human Levels & Exposure, Vietnam Studies, Toxicity Studies Using Rats & Mice, Ecotoxicology, Toxicology, the Ah Receptor, Human Effects, Epidemiology, Toxicity Factors, Risk and Policy のセッションに分けられ、それぞれにおいて口頭発表とポスター発表が行われた。本シンポジウムでは、ダイオキシン類を含めた有機化学汚染物質に対して、分析法や生成分解過程、汚染状況、毒性、毒性発現機序、疫学調査、リスクアセスメント・マネージメントと幅広い研究分野における成果の発表やディスカッションが行われ、特に、ダイオキシンの毒性発現メカニズムや TEF を用いたリスク評価に関して、以下の内容に関する発表が行われた。

“ Toxicity Studies Using Rats & Mice ” セッション

—経胎盤及び授乳中の TCDD 反復投与による骨形成に及ぼす影響—

ダイオキシンの急性毒性に対する抵抗が種によって著しく異なる場合であっても、骨の発育欠陥は同様の曝露レベルで大部分の動物において生じ、ダイオキシン類に対して感受性の高い新しいエンドポイントであ

ることが示されている。ヒトの骨に対するダイオキシン類の影響は報告されていないが、母乳経路によるダイオキシン類のバックグラウンド曝露量が高いグループで、母乳期間と歯の鉱質化不足との間に相関関係が示されたという報告もある。本研究では、臼歯の発生障害に対して感受性の高い WLC ラット（急性毒性に耐性の Han/Wistar と高感受性の Long-Evans ラットの異系交配によって得られた）を用いて、発生の異なったステージにおける感受性について、検討した。その結果、この実験での最初の曝露である妊娠 11 日目が最も骨の発生に影響を与えていることが明らかとなった。(Miettinen et al., 2003)

“Toxicology, the Ah Receptor”セッション

—CA-AHR トランスジェニックマウス—
—持続的活性化 AH レセプターの影響のモデル—

Ah レセプターへのダイオキシン類の結合は、様々な毒性を引き起こすための最初で且つ必要なこと減少であると考えられている。この考えの基に、TEF の概念が降案されているが、TEF 値は必ずしもクリティカルな影響だけを基に決められているわけではなく限界があることが知られ

ている。この問題を解決するため、あるいはダイオキシン様 PCB などの TEF の妥当性を検証するために、毒性発現のメカニズムを解明することは重要なことである。そのため、恒常的に活性化している Ah レセプターを導入したトランスジェニックマウスを作成した。その結果、Ah レセプターはほとんどの臓器で発現しており、いくつかのダイオキシン類による影響を自然に発現することが明らかとなった。この CA-AhR トランスジェニックマウスは、発生初期から低レベルで Ah レセプターが活性化しており、低用量でのダイオキシン類による発生初期からの影響を調べるには、良いモデルになることが示された (Anderson et al., 2003)

ーダイオキシンは前立腺発症障害をエストロゲンおよびアンドロゲン作用システムと相互作用するー

ラットにおける精巣からのテストステロン分泌は、妊娠 15 日から始まり、前立腺の発生に必要であり、さらに、通常の外生殖器の発達にはテストステロンをデヒドロテストステロンに代謝する 5- α -DHT 5 α -DHT の発現も必要である。ラットの胎児への TCDD 暴露は前立腺発達に影響を与えるが、この影響は体循環するアンドロゲンレベルとは関連しないことが知られており、分泌される

テストステロンやその代謝物による 2 次的影響というよりは、TCDD による直接的なメカニズムが関与していることが示唆されている。一方、胎児の前立腺の発生には、エストロゲンによるアンドロゲンレセプター増加を伴う細胞のアンドロゲン感受性の増加が関係していることも示唆されている。そこで、化学物質によるホルモンかく乱を調べるために、マウスの胎児の泌尿生殖洞の間葉細胞の初代培養系を開発した。その結果、細胞の増殖はエストラジオールの微細な増加に反応し、アンドロゲンレセプター mRNA の発現を誘導した。他の研究では、TCDD はいくつかの組織でエストロゲン作用を阻害し、妊娠ラットへの TCDD 投与は両側が雌の雄胎児での血清エストラジオールレベルを減少させることが報告されている。これらのことから、TCDD による前立性発生阻害に関する作用の一部は、エストロゲン依存的アンドロゲンレセプターの感受性低下によって引き起こされていることが示唆される。(Richter & vom Saal, 2003)

“Toxicity Factor”セッション

ーPCB の REP 因子を評価する上での試験サンプル化合物の不純物の影響ー

1998年にWHOは、ダイオキシン類およびダイオキシン様PCBに対して、利用できる最新のデータを用い、エキスパートによる科学的判断に基づき各物質に対する推奨できるTEFを設定した。このアプローチに対して批判の一つは、特定の物質に対するREPの範囲の幅が極めて広いことが上げられる。たとえば、PCB77に対して得られたTCDDに対するREPは、免疫毒性に対する0.000003から酵素誘導に対する0.14まで5桁もの幅があるが、その他の物質に対してはおおむね2桁以内に収まっている。これらの変動の原因には、エンドポイントの違いや動物種差などの違いによる感受性や、投与デザインを含めた体内動態の違いによりもたらされると考えられるが、さらなる因子として、試験物質中の不純物が与える影響も考慮する必要がある。特にTEF値の極めて低い物質にとっては、TEF値の高い物質のコンタミは、無視できないものとなる。いくつかのPCB77やPCB118 (TEF値: 0.0001)を用いた実験では、その純度が98%以上であるにもかかわらず、0.035~0.8%のPCB126 (TEF値: 0.1)の混入が示唆され、予想されるよりも高いREP値を示している。多くのPCDDやPCDF類は、少なくともTCDDの100分の1程度のTEFであり、十分な純度(98~99%)があれば、汚染の影

響は少ないが、TCDDより1万以上倍もTEF値が低い物質にとっては、たとえ1%以下であっても、高いTEF値のダイオキシン類の混入は大きな影響を結果にもたらし、REP値の大きな変動を理解する手助けとなることが示された。(DeVito et al., 2003)

—PCB混合物のTEF力価の経験的評価—

米国EPAは、20年以上もの間、保守的な実験動物データとPCBに特異的なデータを使用して、PCBの発がん性評価をしてきた。1996年には、PCBのリスク評価のために、ヒトおよび実験動物の全てのデータをレビューして、発がん発症係数(CSF: Cancer Slope Factor)の範囲を算出した。この範囲の上限は、 2 (mg/kg)^{-1} で、それは以前使われてきたものより低いものであった。この評価では、全てのPCBがそのその評価の対象とされた。この中には、ダイオキシン類および非ダイオキシン様PCBを含んだものである。一方、1991年にEPAはダイオキシンおよびダイオキシン様化合物の再評価を開始し、2000年には最終ドラフトが公表されたが、評価はまだ続いている。ダイオキシン類の再評価ではTEFの概念が用いられ、209のPCB同族体の内12のPCBについてTEFが割り当てられている。この12のPCBに対するTEFはin

vitro および in vivo の様々なデータが使用されているが、そのほとんどが非発がんエンドポイントである。そこで、PCB 混合物の発がん性評価への TEQ 法の適用性を検討するために組成のわかっている 4 種の PCB 混合物での 2 年間の SD ラットを用いた発がん性試験を評価した。その結果、TEQ を用いて算出した 4 種の PCB の CSF は 24 倍もの幅あると同時に、TCDD を基にして得られた CSF とも一致しなかった。これらのことは、TEF 法の限界を示すと共に、PCB 混合物の発がん性評価に対しては TEQ 法は必ずしも適切な方法でないことが示唆された (Keenan et al., 2003)

E. 参考文献

Michael DeVito, Nigel Walker, and Linda S. Birnbaum. The influence of chemical impurity on estimating relative potency factors for pcbs. *Organohalogen Compounds* (2003) 65

Hanna M. Miettinen, Pasi Pulkkinen, Timo Jämsä, Jouko Tuomisto, Juha Tuukkanen, Matti Viluksela. In utero and lactational tcdd exposure affects rat bone development. *Organohalogen Compounds* (2003) 64

Patrik Andersson, Sara Brunnberg, Jacqueline McGuire, Lorenz Poellinger, Annika Hanberg. The

transgenic ca-ahr mouse – a model for studies of the consequences of a continuously activated ah receptor. *Organohalogen Compounds* (2003) 65

Russell Keenan, Jane Hamblen, Jay Silkworth, Michael Gray, Patrick Gwinn, Stephen Hamilton. An empirical evaluation of the potency of dioxin toxic equivalents (teqs) in several pcb mixtures. *Organohalogen Compounds* (2003) 65

Catherine A. Richter and Frederick S. vom Saal. Dioxin interacts with estrogen and androgen response systems to disrupt prostate development *Organohalogen Compounds* (2003) 65

F. 研究発表

広瀬明彦、江馬 眞、鎌田栄一、小泉睦子、長谷川隆一 (2003) ビスフェノールAの内分泌かく乱作用のヒトへの健康影響評価. 日本食品化学学会誌 10: 1-12.

Ema, -M; Harazono, -A; Hirose, -A; Kamata, -E (2003) Protective effects of progesterone on implantation failure induced by dibutyltin dichloride in rats. *Toxicol. Lett.* 143: 233-238.

Ema, M. and Miyawaki, E., Hirose, A.,

Kamata, E. (2003). Decreased anogenital distance and increased incidence of undescended testes in fetuses of rats given monobutyl phthalate, a major metabolite of

butyl benzyl phthalate. *Reprod. Toxicol.*, 17, 407-412 (2003).

G. 知的所有権の取得状況
なし

ダイオキシン様毒性物質の試験スキームの開発に関する基礎的研究

高木篤也・菅野 純 国立医薬品食品衛生研究所 毒性部

研究要旨

ダイオキシン類化合物の TEF が、その算定根拠となる観測項目に大きく依存し、時にはその順位が大きく入れ替わることが分子毒性学的に明確になってきたことから、多数の項目に対応するスクリーニングの試験法スキームを構築する必要性の検討を開始する。スキームの構築要素として内分泌かく乱化学物質の試験スキームを手本に、コンピューターによるバーチャルスクリーニング手法、ダイオキシン類検出のための *in vitro*、*in vivo* テストについての情報収集、調査・検討を行う。

A. 研究目的

AhR 作動性化学物質をスクリーニングし、その有害性を同定するスキームの整備とそれに用いる手法を開発するために必要があると考える。そこで、必要な手技の情報の収集ならびに基礎的な検討を行い、それらの有用性・問題点を明らかにすることは、リスク評価に重要であり、その基礎となる信頼性の高いスクリーニング手法の開発の概要を確立することが期待される

B. 研究方法

- 1) 既に存在する内分泌かく乱化学物質試験スキームを解析し、ダイオキシン独自、あるいは、内分泌かく乱化学物質のためのスキームを「受容体原性毒性試験スキーム」として拡張、一本化するかを検討した。
- 2) virtual screening 系の情報収集を行った。
- 3) *in vitro* 試験系の利用可能なものを検討した。
- 4) *in vivo* 試験系の利用可能なものを検討した。

D. 研究結果

- 1) 既に存在する内分泌かく乱化学物質試験スキームを解析し、ダイオキシン独自、あるいは、内分泌かく乱化学物質のためのスキームを「受容体原性毒性試験スキーム」として拡張、一本化するかを検討した。
- 2) virtual screening 系の情報収集を行った。現在、直ちに利用可能な適切な系は存在しないことが判明した。
- 3) *in vitro* 試験系として、リガンド検出系としては Arnt に対する抗体を利用した ELISA 測定法がある。Calux 法、酵母、CHO 細胞などを用いたレポーターアッセイが利用可能である。
- 4) *in vivo* 試験系としては、従来どおりの暴露-cyp1a1 誘導(酵素活性測定を含む)の系等が研究レベルで実施されている。体系化された、あるいはガイドライン化されたものは今のところ存在しない。

D. 考察

本研究は、本班研究の成果を元に、今後の対応への可能な範囲での包括的指針の提案を目的に、

最終年度に行ったものである。受容体原性毒性評価を包括的に支援する試験スキームを、現存する「内分泌かく乱化学物質試験スキーム」を元に拡張することが、もっとも適切であることが考えられた。これにより、最近話題となっているエストロゲン受容体シグナル伝達系と、ダイオキシン受容体シグナル伝達系とのクロストーク問題も包含して扱い得る柔軟性を付加できる利点があると考ええる。

E. 結論

各種の受容体を介したシグナル伝達系とそれらの複雑なクロストークを介する受容体原性としての包括的なスキームが必要であり、そのためには「内分泌かく乱化学物質試験スキーム」を元にダイオキシンを組み込んだ拡張作業が、もっとも適切な手段であると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

○Kanno J, Onyon L, Peddada S, Ashby J, Jacob E, Owens W. The OECD program to validate the rat uterotrophic bioassay. Phase 2: coded single-dose studies. *Environ Health Perspect.* 2003 Sep;111 (12):1550-8.

○Kanno J, Onyon L, Peddada S, Ashby J, Jacob E, Owens W. The OECD program to validate the rat uterotrophic bioassay. Phase 2: dose-response studies. *Environ Health Perspect.* 2003 Sep;111(12):1530-49.

Yoon BL, Li GX, Kitada K, Kawasaki Y, Igarashi K, Kodama Y, Inoue T, Kobayashi K, Kanno J, Kim DY, Inoue T, Hirabayashi Y. Mechanisms of benzene-induced hematotoxicity and leukemogenicity: cDNA microarray analyses using mouse bone marrow tissue. *Environ Health Perspect.* 2003 Aug;111(11):1411-20.

○Matsunaga N, Kanno J, Yoshimura I A statistical method for judging synergism: Application to an endocrine disruptor animal experiment- Synergism in endocrine disruptor studies, *Environmetrics* 2003, Volume 14, Issue 2, : 213-222

○Kanno J, Reverse toxicology as a future predictive toxicology, T. Inoue, W.D. Pennie Eds, *Toxicogenomics*, pp.213-218, Springer-Verlag Tokyo, 2002

○Yoon BI, Hirabayashi Y, Kawasaki Y, Kodama Y, Kaneko T, Kanno J, Kim DY, Fujii-Kuriyama Y, Inoue T. Aryl hydrocarbon receptor mediates benzene-induced hematotoxicity. *Toxicol Sci.* 2002 Nov;70(1):150-6.

Utsuyama M, Kanno J, Inoue T, Hirokawa K. Age/sex dependent and non-monotonous dose-response effect of diethylstilbestrol on the immune functions in mice. *Toxicol Lett.* 2002 Sep 5;135(1-2):145-53.

高木篤也、ヒト全MHC遺伝子導入マウス、ヒト型モデル動物、pp79-82、井上達、野田哲生、野本明男編集、シュプリンガーフェアラーク社、2002.

Haraguchi S., Kitajima S., Takagi A., Takeda H., Inoue T. and Saga Y., Transcriptional regulation of *Mespl* and *Mesp2* genes: differential usage of enhancers during development. *Mechanisms of Development*, 108 59-69, 2001.

2. 学会発表

菅野 純「分子標的」と「全遺伝子トキシコゲノミクス」、がん分子標的治療研究会

菅野 純、「トキシコゲノミクスの現状」、第30回トキシコロジー学会学術年会ワークショップ「プロテオミクスとトキシコゲノミクスの現状

と問題点

菅野 純、「トキシコゲノミクスの新展開」、第
26 回日本学術会議トキシコロジー研究連絡委
員会シンポジウム

Jun Kanno, Toxicogenomics -A phenotype
independent approach-, Annual Meeting of
Korean Society of Toxicology, Oct 30, 2003,
Seoul, Korea

菅野純、「IGS ラットを用いたトキシコゲノミ
クス」、CD(SD) IGS 研究会/研究集会

Jun Kanno “Focusing on Toxicogenomics
Research” The 3rd International Congress
of Asian Society of Toxicology :
ASIATOX III February 1-6, 2004, Bangkok /
Chiang Mai, Thailand

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

別添 6.

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
安田峯生、隅田寛、井上尚彦、佐藤利夫	マウス胎児における外脳誘発による口蓋裂の予防	河合幹、夏目長門（監修）	口唇口蓋裂における基礎研究と予防の現状	丸善	日本	2004	231-236
矢守隆夫	がん細胞パネル-抗がん剤探索およびポストゲノム研究における活用	有吉寛、上田龍二、西條長宏、峠哲哉、福岡正博	臨床腫瘍学	癌と化学療法社	日本	2003	196-202
高木篤也、北嶋聡、相賀裕美子	ヒト全 MHC 遺伝子導入マウス-染色体導入法によるヒト型モデル	井上達、野田哲生、野本明男	ヒト型モデル動物	シュプリンガーフェアラーク	日本	2002	79-82
Kanno I	Reverse toxicology as a future predictive toxicology	Inoue T, Pnnie WD	Toxicogenomics	Springer-Verlag	日本	2002	213-218
Inoue T	Introduction :Toxicogenomics-a New Paradigm of Toxicology	Inoue T, Pnnie WD	Toxicogenomics	Springer-Verlag	日本	2002	3-11

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Emm M, Harazono A, Fujii S, Kawashima K,	Evaluation of developmental toxicity of β -thujaplicin (hinokitiol) following oral administration during organogenesis in rats	Food Chem. Toxicol.	42	465-470	2004
Bai, J., Kitabatake, M., Toyozumi, K., Fu, L., Zhang, S., Dai, J., Sakai, J., Hirose, K., Yamori, T., Tomida, A., Tsuruo, T., and Ando, M.	Production of Biologically Active Taxoids by a Callus Culture of <i>Taxus cuspidata</i>	J Nat Prod.	67	58-63	2004
Hama, K., Aoki, J., Fukaya, M., Kishi, Y., Sakai, T., Suzuki, R., Ohta, H., Yamori, T., Watanabe, M., Chun, J., and Arai, H.	Lysophosphatidic acid and autotaxin stimulate cell motility of neoplastic and non-neoplastic cells through LPA1	J Biol Chem	279	17634-17639	2004

Rengifo-Cam, W., Konishi, A., Morishita, N., Matsuoka, H., <u>Yamori, T.</u> , Nada, S., and Okada, M.	Csk defines the ability of integrin-mediated cell adhesion and migration in human colon cancer cells: implication for a potential role in cancer metastasis	Oncogene	23	289-297	2004
Manabu Nukaya, Yoshiki Takahashi, Frank J. Gonzalez and <u>Tetsuya</u> <u>Kamataki.</u>	Aryl Hydrocarbon Receptor-mediated Suppression of GH Receptor and Janus Kinase 2 Expression in Mice	FEBS Letter	558	96-100	2004
<u>Makoto Ema</u> , Akira Harazono, <u>Akihiko</u> <u>Hirose</u> , Eiichi Kamata	Protective effects of progesterone on implantation failure induced by dibutyltin dichloride in rats	Toxicol Lett.	143	233-238	2003
<u>Makoto Ema</u> , Emiko Miyawaki, <u>Akihiko</u> <u>Hirose</u> , Eiichi Kamata	Decreased anogenital distance and increased incidence of underscended testes in fetuses of rats given monobenzyl phthalate, a major metabolite of butyl benzyl phthalate	Reprod. Toxicol.	17	407-412	2003

Akira Harazono, <u>Makoto Ema</u>	Suppression of decidual cell response induced by dibutyltin dichloride in pseudopregnant rats: as a cause of early embryonic loss	Reprod. Toxicol	17	393-399	2003
Iku Yasuda, <u>Mineo</u> <u>Yasuda</u> , Hiroshi Sumida, Hideshi Tsusaki,, Minoru Inouye Kazuhiro Tsuga and Yasumasa <u>Akagawa</u>	Effect of <i>in utero</i> lactational exposure to 2,3,7,8- tetrachlorodibenzo-p-dioxin on tooth development in rhesus monkeys	Organohalogen Compounds	64	431-434	2003

Hiroshi Sumida, Hidesi Tsusaki, Minoru Inouye and <u>Mineo Yasuda</u>	Renal fibrosis induced by in utero and lactational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in rhesus monkeys	Organohalogen Compounds	64	374-377	2003
<u>Kanno J.</u> , Onyon L, Peddada S, Ashby J, Jacob E, Owens W.	The OECD program to validate the rat uterotrophic bioassay. Phase 2: coded single-dose studies.	Environ Health Perspect.	12	1550-1558	2003
<u>Kanno J.</u> , Onyon L, Peddada S, Ashby J, Jacob E, Owens W.	The OECD program to validate the rat uterotrophic bioassay. Phase 2: dose-response studies.	Environ Health Perspect.	12	1530-1549	2003
Yoon BL, Li GX, Kitada K, Kawasaki Y, Igarashi K, Kodama Y, Inoue T, Kobayashi K, <u>Kanno J.</u> , <u>Kim DY</u> , <u>Inoue T</u> , Hirabayashi Y.	Mechanisms of benzene-induced hematotoxicity and leukemogenicity: cDNA microarray analyses using mouse bone marrow tissue.	Environ Health Perspect.	11	1411-1420	2003
矢守隆夫	Cancer Cell Informatics による制癌剤のスクリーニング	Surgery Frontier	10	304-312	2003
亘慎吾, 矢守隆夫	遺伝子発現情報を用いた抗がん剤感受性予測	血液、腫瘍科	47	575-581	2003
亘慎吾, 矢守隆夫	がん化学療法感受性と遺伝子発現	分子細胞治療	2	378-384	2003
矢守隆夫	癌細胞パネルインフォーマティクス-分子標的治療薬探索と感受性診断への応用	Drug Delivery System	18	385-393	2003
矢守隆夫	抗がん剤スクリーニングの変遷	化学療法の領域	19、S1	16-21	2003
Mashino, T., Nishikawa, D., Takahashi, K., Usui, N., <u>Yamori T.</u> , Seki, M., Endo, T., and Mochizuki, M	Antibacterial and antiproliferative activity of cationic fullerene derivatives	Bioorg Med Chem Lett	13	4395-4397	2003
Dan, S., Shirakawa, M., Mukai, Y., Yoshida, Y., Yamazaki, K., Kawaguchi, T., Matsuura, M., Nakamura, Y., and <u>Yamori, T.</u>	Identification of candidate predictive markers of anticancer drug sensitivity using a panel of human cancer cell lines	Cancer Sci	94	1074-1082	2003
Tanabe, M., Izumi, H., Ise, T., Higuchi, S., <u>Yamori, T.</u> , Yasumoto, K., and Kohno, K	Activating transcription factor 4 increases the cisplatin resistance of human cancer cell lines	Cancer Res	63	8592-8595	2003
Shiwa, M., Nishimura, Y., Wakatabe, R., Fukawa, A., Arikuni, H., Ota, H., Kato, Y., and <u>Yamori, T.</u>	Rapid discovery and identification of a tissue-specific tumor biomarker from 39 human cancer cell lines using the SELDI ProteinChip platform	Biochem Biophys Res Commun	309	18-25	2003

Matsuda, M., <u>Yamori, T.</u> , Naitoh, M., and Okutani, K	Structural revision of sulfated polysaccharide B-1 isolated from a marine Pseudomonas species and its cytotoxic activity against human cancer cell lines	Mar Biotechnol (NY).	5	13-19	2003
Umemura, K., Yanase, K., Suzuki, M., Okutani, K., <u>Yamori, T.</u> , and Andoh, T	Inhibition of DNA topoisomerases I and II, and growth inhibition of human cancer cell lines by a marine microalgal polysaccharide	Biochem Pharmacol.	66	481-487	2003
Suzuki, M., Watanabe, K., Fujiwara, S., Kurasawa, T., Wakabayashi, T., Tsuzuki, M., Iguchi, K., and <u>Yamori, T.</u>	Isolation of Peridinin-Related Norcarotenoids with Cell Growth-Inhibitory Activity from the Cultured Dinoflagellate of Symbiodinium sp., a Symbiont of the Okinawan Soft Coral Clavularia viridis, and Analysis of Fatty Acids of the Dinoflagellate	Chem Pharm Bull (Tokyo).	51	724-727	2003
<u>Yamori, T</u>	Panel of human cancer cell lines provides valuable database for drug discovery and bioinformatics	Cancer Chemother Pharmacol.	52 suppl. 1	74-79	2003
Yang, L., Mashima, T., Sato, S., Mochizuki, M., Sakamoto, H., <u>Yamori, T.</u> , Oh- Hara, T., and Tsuruo, T.	Predominant suppression of apoptosome by inhibitor of apoptosis protein in non-small cell lung cancer H460 cells: therapeutic effect of a novel polyarginine-conjugated Smac peptide	Cancer Res	63	831-837	2003
Fumiaki Ohtake, Ken-ichi Takeyama, Takahiro Matsumoto, Hirochika Kitagawa, Yasuji Yamamoto, Keiko Nohara, Chiharu Tohyama, Andree Krust, Junsei Mimura, Pierre Chambon, Junn Yanagisawa, <u>Yoshiaki Fujii-</u> <u>Kuriyama</u> and Shigeaki Kato	Modulation of oestrogen receptor signaling by association with the activated dioxin receptor	Nature	423	545-550	2003

Takashi Miriguch, Hozumi Motohashi, Tomonori Hosoya, Osamu Nakajima, Satoru Takahashi, Seiichiroh Ohsako, Yasunobu Aoki, Noriko Nishimura, Chiharu Tohyama, _ <u>Yoshiaki Fujii-</u> <u>Kuriyama</u> and Masayuki Yamamoto	Distinct response to dioxin in an arylhydrocarbon receptor (AHR)-humanized mouse	Proc. Natl. Acad. Sci.	100	5652-5657	2003
Shuhei Noda, Nobuhiko Harada, Azumi Hida, _ <u>Yoshiaki Fujii-</u> <u>Kuriyama</u> , Hozumi Motohashi and Masayuki Yamamoto	Gene expression of detoxifying enzymes in AhR and Nrf2 compound null mutant mouse	Biochem. Biophys. Res. Commun.	303	105-111	2003
Yasuo Kikuchi, Shizue Ohsawa, Junse Mimura, Masatugu Ema, chikahisa Takasaki, Kazuhiro Sogawa and <u>Yoshiaki Fujii-</u> <u>Kuriyama</u>	Heterodimers of bHLH-PAS protein fragments derived from AhR, AhRR and Arnt prepared by co-expression in <i>Escherichia coli</i> : chareacterization of theirDNA binding activity and preparation of a DNA complex	J. Biochem	134	83-90	2003

Kenji Toide, Hiroshi Yamazaki, Rikako Nagashima, Keisuke Itoh, Shunsuke Iwano, Yoshiki Takahashi, Shaw Watanabe and <u>Tetsuya Kamataki</u>	Aryl hydrocarbon hydroxylase represents CYP1B1, and not CYP1A1, in human freshly isolated white cells: Trimodal distribution of Japanese population according to induction of CYP1B1 mRNA by environmental dioxins	<i>Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev</i>	12	219-222	2003
M. Shirota, S. Soda, C. Kato, S. Asai, M. Sato, R. Ohta, G. Watanabe, K. Taya and K. Shirota	Effects of reduction of the number of primordial follicles on follicular development to achieve puberty in female rats	Reproduction	125	85-94	2003
Hirabayashi, Y., K. Yoshida, S. Aizawa, Y. Kodama, <u>J. Kanno</u> , Y. Kurokawa, I. Yoshimura and <u>T. Inoue</u>	Evaluation of nonthreshold leukemogenic response to methyl nitrosourea in p53-deficient C3H/He mice.	Toxicol Appl Pharmacol	190	251-261	2003
<u>広瀬明彦、江馬眞、</u> <u>鎌田栄一、小泉睦</u> <u>子、長谷川隆一</u>	ビスフェノール A の内分泌かく乱作用のヒトへの健康影響評価	日本食品化学会学会誌	10	1-12	2003

20031310

以降は雑誌/図書等に掲載された論文となりますので、
「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。