

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
平成 29 年度総括研究報告書

化学物質の有害性評価の迅速化・高度化・標準化に関する研究（H29-化学-一般-001）

研究代表者 鰐淵 英機 大阪市立大学大学院医学研究科 分子病理学 教授

研究要旨

本研究は化学物質の有害性評価の迅速化・高度化・標準化を可能とする評価モデルの構築を目的とし、-H2AX を用いた短期膀胱発がんリスク評価法の確立および遺伝毒性肝発がん物質短期検出モデルの有用性の検証を行った。-H2AX を用いた短期膀胱発がんリスク評価法では、膀胱発がん物質 10 種類について、ラットを用いた 28 日間反復経口投与試験を実施した。膀胱粘膜上皮における -H2AX 形成を免疫組織化学的に検討した結果、10 物質中 9 物質で有意に増加した。一方で、Ki67 発現の有意な増加は 10 物質中 7 物質で認められた。遺伝毒性肝発がん物質短期検出モデルの有用性の検証では、遺伝毒性肝発がん物質を含めた種々の化学物質 30 物質についてラット単回投与を行い、投与 24 時間後の肝臓におけるマーカー遺伝子（10 遺伝子）の発現データを qPCR で取得し、我々が構築した遺伝毒性肝発がん物質検出モデルを用いて肝発がん性を予測した。その結果、全ての遺伝毒性肝発がん物質（9 物質）について陽性判定が得られ（感度 100%）、その他の 21 物質中 19 物質で陰性判定が得られた（特異度 90.5%）。さらに、網羅的な DNA 付加体解析法を用いた化学物質の DNA 損傷性評価では、遺伝毒性肝発がん物質 4 種類と遺伝毒性陰性の非発がん物質 7 種類を投与したラット肝臓における DNA 付加体を網羅的に解析した結果、コントロール、非遺伝毒性発がん物質、非遺伝毒性非発がん物質の 3 つのグループに分離できた。以上の結果から、-H2AX の膀胱発がん性早期検出マーカーとして有用性が示唆された。また、本肝発がん性予測モデルは遺伝毒性肝発がん物質を高い精度で検出できる可能性が示唆された。

研究分担者

豊田武士	国立医薬品食品衛生研究所病理部 室長
鈴木周五	名古屋市立大学病理学 講師
塚本徹哉	藤田保健衛生大学 病理学 准教授
横平政直	香川大学医学部 腫瘍病理学 准教授
魏 民	大阪市立大学 分子病理学 准教授
戸塚ゆ加里	国立がん研究センター研究所 ユニット長

A. 研究目的

生活環境を取り巻く化学物質の発がん性を迅速に、かつ高精度に検証できるシステムの確立は、社会的にも経済的にも非常に重要であり、システムで得られた結果は国民生活の安全・安心を保障する重要な基盤となる。本研究では化学物質の発がん性評価の迅速化・高精度化・標準化を目的に、平成23年度～28年度「化学物質の安全性と発がん性リスク評価としての短・中期バイオアッセイ系の開発に関する研究」（吉見班）で蓄積してきた病理組織発がんマーカー及び試験法をより一層発展・高精度化し、高精度発がん評価モデルとして確立する。さらに国際的に認知させる必要があるため、それらの発がん性評価法のOECDテストガイドライン化を目指すことが重要である。そこで、本申請研究においては、OECDテストガイドライン化の成立を最終目的として、6研究施設による協同体制にて下記に記す三つの研究を実施する。第一に、膀胱を標的とする発がん物質を用いた28日間反復投与試験及び

大腸を標的とする発がん物質を用いた90日間反復投与試験を実施し、病理組織発がんマーカーを用いた大腸及び膀胱発がんリスク評価法を確立する。第二に、これまで開発した遺伝子セットを用いた遺伝毒性肝発がん物質短期検出モデルの有用性をより一層検証し、確立する。第三に、上記の試料を用いてDNA付加体を網羅的に解析しカタログ化する方法（アダクトーム解析）による化学物質のDNA損傷を指標とした遺伝毒性評価法を開発する。本研究の意義は、成果となる発がん性評価法及びガイドラインが、化学物質の有害性評価において汎用的に用いられかつ厚生労働行政施策の科学的基盤となることであり、得られた発がん性に関する情報は厚生労働行政施策への活用が非常に期待できる。また、得られる成果は国内のみならず、化学物質の安全性評価に係る国際的な試験法やガイドライン等への活用も期待される。

平成 29 年度は、膀胱発がん物質 10 種類（国立衛研/豊田、名古屋市立大/鈴木）についてラット 28 日間反復投与試験を実施し、-H2AX の膀胱発がん性早期検出指標としての有用性を検証した。また、我々が構築した遺伝子セットを用いた遺伝毒性肝発がん物質短期検出モデルを確立するために、9 種類の遺伝毒性肝発がん物質及び 21 種類のそれ以外の化合物（非遺伝毒性肝発がん物質、肝以外の遺伝毒性および非遺伝毒性発がん物質、非遺伝毒性非発がん物質）について、ラット単回投与試験を行い、得られた遺伝子発現データを予測モデルに入力し、判定を行った（大阪市立大/鰐淵・魏、

香川大/横平、藤田保健衛生大/塚本)。さらに、DNA アダクトーム解析を用いて化学物質の DNA 損傷を指標とした安全性評価法を確立するために、遺伝毒性肝発がん物質短期検出モデルで得られた肝臓組織を用いて化学物質の投与に相関する付加体群について検討した(国立がん研究センター/戸塚、大阪市立大/鰐淵)。

B. 研究方法

1. -H2AX を用いた膀胱発がんリスク評価法の確立(豊田、鈴木)

国立衛研担当分として、5種類の膀胱発がん物質：4-Amino-2-nitrophenol (ANP)、Disperse blue 1 (DB1)、*N*-Bis(2-hydroxypropyl)nitrosamine (DHPN)、*N*-Ethyl-*N*-(4-hydroxybutyl)nitrosamine (EHBN)、Cyclophosphamide monohydrate (CPA)を、6週齢の雄 F344 ラットに 28 日間投与した。

名古屋大担当分として、5種類の膀胱発がん物質：1-Amino-2,4-dibromoanthraquinone (ADBAQ)、

Phenacetin (PNC)、*N*-Nitrosodiphenylamine (NDPA)、Sodium *o*-phenylphenol (SOPP)、11-Aminoundecanoic acid (AUDA)を、6週齢の雄 F344 ラットに 28 日間投与した。

各物質の投与濃度/経路は、報告されている発がん性試験の方法に基づき、0.25% ANP 混餌、0.5% DB1 混餌、0.2% DHPN 飲水、0.042% EHBN 飲水、2.5 mg/kg/day CPA 強制経口、1% ADBAQ 混餌、0.5% PNC 混餌、0.4% NDPA 混餌、2% SOP 混餌、1.5% AUDA 混餌投与した。膀胱の採材は、先行研究で作成した多施設での共通臓器処理マニュアルに従った。膀胱のホルマリン固定パラフィン包埋標本を作製し、免疫組織化学的手法により -H2AX 形成/Ki67 発現解析を実施した。

2. 遺伝子セットを用いた遺伝毒性肝発がん物質短期検出モデルの確立(鰐淵、魏、横平、塚本)

遺伝毒性肝発がん物質を含めた種々の化学物質 31 種類について、ラット単回強制胃内投与試験を行った。動物試験は 3 施設(香川大・藤田保健衛生大・大阪市立大)で行われた。実験動物は 6 週齢の雄 SD ラットを用いた。動物試験プロトコルは事前に共有・配布し、プロトコルに従い試験を実施した。被験物質と投与濃度(各物質の LD50 の 1/3)表 1 の通りである。

被験物質投与後 24 時間後に剖検を行った。肝臓を摘出し、RNA 抽出用として、外側左葉(LL)を摘出後、下端辺縁部を約 2cm × 0.5cm の大きさで 2 スライス切り出し、それぞれ 1mL の RNeasy lysis buffer が入った 1.5mL チューブへ移した(合計 2 本、そのうち 1 本は、他施設でのバリデーション用)。1.5mL チューブを 4℃ で一晩保管後、-80℃ へ長期保管した。凍結保存サンプル用として、外側左葉の上半分を 1.5mL チューブ 2 本分採取し、液体窒素により凍結後、-80℃ 凍結保管した(一本は DNA adduct 解析用)。ホルマリン固定用サンプルとして、外側左葉の下半分、内側右葉(RM)及び右葉尾部(R2)から計 3 スライス切り出し、カセットにおいて 10%ホルマリンにて固定した。

遺伝子発現については、リアルタイム PCR にてデータを取得した。リアルタイム RT-PCR は施設共通のプロトコルに従って行った。肝臓からの total RNA 抽出と cDNA の合成はそれぞれ RNeasy mini kit (キアゲン)と Super Script VI VIL0 Master Mix (Invitrogen) のキットを使用した。

各施設で得られた遺伝子発現データを我々が構築した遺伝毒性肝発がん物質検出モデル(サポートベクターマシンのような数理工学的アルゴリズムによるモデル)に入力し、判定を行った。

3. DNA アダクトーム解析による遺伝毒性評価(鰐淵、戸塚)

遺伝毒性肝発がん物質短期検出モデルで得られた遺伝毒性肝発がん物質 4 種類(2-Nitropropane, 2-NP; *o*-Aminoazotoluene (AAT); Dimethylnitrosamine, DMN; 4,4-Thiodianiline, TDA)と遺伝毒性陰性の非発がん物質 7 種類(Diazepam, DZP; Disulfiram, DSF; Phenytoin, PHE; Rotenone, ROT; Tolbutamide, TLB; Aspirin, ASA; Triamterene, TRI)を投与したラット肝臓よりゲノム DNA を抽出し、アダクトーム法のサンプルとした。DNA 分解酵素で消化したのちに LC-Q-ToFMS で解析し、化学物質の投与に相関する付加体群のスクリーニングを行った。得られた質量数から、DNA 損傷のより詳細な解析やスクリーニングされた付加体群の化学物質による差異について検討した。

(倫理面への配慮)

各施設の動物実験委員会から動物実験の許可を得、動物実験指針を遵守して行い、動物愛護に十分に配慮した。

C. 研究結果

1. -H2AX を用いた膀胱発がんリスク評価法の確立(豊田、鈴木)

膀胱粘膜上皮における -H2AX 形成を免疫組織化学的に検討した結果、10 物質中 9 物質(DB1、DHPN、EHBN、CPA、ADBAQ、PNC、NDPA、SOPP 及び AUDA)で有意に増加した。ANP 投与群では、-H2AX 形成の増加はみられなかった。細胞増殖マーカーである Ki67 についても同様の検索を行った。その結果、DHPN、EHBN、CPA、SOPP、ADBAQ、PNC 及び AUDA 投与群において陽性細胞の割合が有意に増加した一方、ANP、DB1 及び NDPA 投与群では増加は認められなかった。

2. 遺伝子セットを用いた遺伝毒性肝発がん物質短期検出モデルの確立(鰐淵、魏、横平、塚本)

各施設で取得した遺伝子発現データを構築済の遺伝毒性肝発がん物質検出モデルに入力し、遺伝毒性肝発がん性の陽性または陰性の判定を行った(表 1)。本モデルでは、遺伝毒性肝発がん物質を「陽性」、その他の物質(非遺伝毒性肝発がん物質、肝以外の発がん物質、非発がん物質)を「陰性」と判定する。その結果、全ての遺伝毒性肝発がん物質(9 物質)について陽性判定が得られ(感度 100%)、遺伝毒性陰性の非発がん物質

21 物質のうち、ethionamide と Monocrotaline を除く 19 物質で陰性判定が得られた（特異度 90.5%）。

3. DNA アダクトーム解析による遺伝毒性評価（鰐淵、戸塚）

遺伝毒性肝発がん物質（4 物質）と遺伝毒性陰性の非発がん物質（7 物質）から得られたデータをそれぞれ別々に主成分解析した結果、両者ともコントロールと分離されてはいるものの、非遺伝毒性非肝発がん物質ではあまりコントロールとの距離が離れていないことから、コントロールとの差があまり大きくないことが予想された。一方、遺伝毒性肝発がん物質ではコントロールとの距離も大きく離れており、その差が大きいことが予測された。DNA アダクトーム解析による遺伝毒性の予測に応用できる可能性が示唆された。

表 1 遺伝毒性肝発がん物質検出モデルを用いた判定結果

	被検物質	投与量 (mg/kg)	判定結果
Ames(+) 肝発がん物質	2-Nitropropane (2-NP)(陽性対照物質)	240	Positive
	o-Aminoazotoluene (AAT)	500	Positive
	N-Nitrosodimethylamine (DMN)	10	Positive
	4,4'-Thiodianiline (TDA)	300	Positive
	Nitrosodibutylamine (DBA)	400	Positive
	N-Nitrosopyrrolidine (NPYR)	300	Positive
	3'-Methyl-4-dimethylaminoazobenzene (DMAB)	500	Positive
	N-Nitrosodiethylamine (NDEA)	70	Positive
	N-Nitrosodiethanolamine (NDELA)	2000	Positive
	N-Nitrosoethylmethylamine (DEMA)	30	Positive
	Ames(-) 臓器発がん性 (-)	Diazepam (DZP)	80
Disulfiram (DSF)		170	Negative
Phenytoin (PHE)		550	Negative
Rotenone (ROT)		20	Negative
Tolbutamide (TLB)		830	Negative
Aspirin (ASA)		70	Negative
Triamterene (TRI)		130	Negative
Promethazine (PMZ)		190	Negative
Sulindac (SUL)		90	Negative
Tetracycline (TC)		270	Negative
Ethionamide (ETH)		440	Positive
Theophylline (TEO)		80	Negative
Caffeine (CAF)		60	Negative
Chloramphenicol (CMP)		830	Negative
非遺伝毒性肝 発がん物質	Monocrotaline (MCT)	20	Positive
	Phenobarbital (PB)	50	Negative
Ames(+)	Cyclophosphamide (CPA)	30	Negative
肝以外の臓器 発がん性	Nitrofurantoin (NFT)	200	Negative
	Phenacetin (PCT)	550	Negative
Ames(-) 肝以外の臓器	Indomethacin (IM)	1	Negative
	Phenylbutazone (PhB)	80	Negative

D. 考察

本研究で検討した 10 種の膀胱発がん物質のうち、ANP を除く 9 物質で有意に増加した。ANP による -H2AX 形成検出には、より高濃度あるいは長期間の投与が必要と考えられた。一方で、Ki67 発現の有意な増加は 10 物質中 7 物質で認められた。H2AX は Ki67 よりも感度が高い結果を示せた。平成 30 年度以降は、新たな膀胱発がん物質及び膀胱を標的としない遺伝毒性発がん物質を用いた検討を行うとともに、OECD テストガイドライン化に関して必要な対応を実施する予定である。

遺伝毒性肝発がん物質検出モデルの検証では、遺伝毒性陰性の非発がん物質 ethionamide が遺伝毒性物質として判定されたが、*in vitro* 遺伝毒性試験では毒性を引き起こす用量で遺伝毒性陽性であったと報告がある (Kirkland et. al., 2016)。今回の投与量は LD50

の 1/3 量という高い投与量であったため、ethionamide が遺伝毒性作用に関連する遺伝子の変動を惹起したと推測される。Monocrotaline は非遺伝毒性肝発がん物質であったが、陽性との判定であったため、今後更なる検討が必要と考えられた。その他の被験物質については誤りなく判定されており、本遺伝毒性肝発がん物質検出モデルを用いた判定方法は遺伝毒性発がん物質の検出に有用と期待される。

E. 結論

-H2AX の膀胱発がん性早期検出マーカーとして有用性が示唆された。また、我々が構築した遺伝子セットを用いた肝発がん性予測モデルは遺伝毒性肝発がん物質を高い精度で検出できる可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tachibana H, Gi M, Kato M, Yamano S, Fujioka M, Kakehashi A, Hirayama Y, Koyama Y, Tamada S, Nakatani T, Wanibuchi H. Carbonic anhydrase 2 is a novel invasion-associated factor in urinary bladder cancers. *Cancer Sci*, 108, 331-337, 2017.
- 2) Yamaguchi T, Gi M, Yamano S, Fujioka M, Tatsumi K, Kawachi S, Ishii N, Doi K, Kakehashi A, Wanibuchi H. A chronic toxicity study of diphenylarsinic acid in F344 rats in drinking water for 52 weeks. *Exp Toxicol Pathol*. 69, 1-7, 2017.
- 3) Ishii N, Gi M, Fujioka M, Yamano S, Okumura M, Kakehashi A, Wanibuchi H. Diphenylarsinic acid exerts promotion effects on hepatobiliary carcinogenesis in a rat medium-term multiorgan carcinogenicity bioassay. *J Toxicol Pathol*. 30, 39-45, 2017.
- 4) Kakehashi A, Stefanov VE, Ishii N, Okuno T, Fujii H, Kawai K, Kawada N, Wanibuchi H. Proteome Characteristics of Non-Alcoholic Steatohepatitis Liver Tissue and Associated Hepatocellular Carcinomas. *Int J Mol Sci*. 18, 2017.
- 5) Doi K, Fujioka M, Sokuza Y, Ohnishi M, Gi M, Takeshita M, Kumada K, Kakehashi A, Wanibuchi H. Chemopreventive Action by Ethanol-extracted Brazilian Green Propolis on Post-initiation Phase of Inflammation-associated Rat Colon Tumorigenesis. *In Vivo*. 31, 187-197, 2017.
- 6) Yamaguchi T, Gi M, Fujioka M, Doi K, Okuno T, Kakehashi A, Wanibuchi H. A carcinogenicity study of diphenylarsinic acid in F344 rats in drinking water for 104 weeks. *J Toxicol Sci*. 42, 475-483, 2017.
- 7) Kakehashi A, Ishii N, Okuno T, Fujioka M, Gi M, Fukushima S, Wanibuchi H. Progression of Hepatic Adenoma to Carcinoma in *Ogg1* Mutant Mice Induced by Phenobarbital. *Oxid Med Cell*

- Longev. 2017:8541064, 2017.
- 8) Kakehashi A, Ishii N, Okuno T, Fujioka M, Gi M, Wanibuchi H. Enhanced Susceptibility of Ogg1 Mutant Mice to Multiorgan Carcinogenesis. *Int J Mol Sci*. 18, pii: E1801, 2017.
 - 9) Akagi J, Yokoi M, Cho YM, Toyoda T, Ohmori H, Hanaoka F, Ogawa K. Hypersensitivity of mouse embryonic fibroblast cells defective for DNA polymerases β and γ to various genotoxic compounds: Its potential for application in chemical genotoxic screening. *DNA Repair*, 61: 76-85, 2017.
 - 10) Takeshima H, Niwa T, Toyoda T, Wakabayashi M, Yamashita S, Ushijima T. The degree of methylation burden is determined by the exposure period to carcinogenic factors. *Cancer Sci*, 108: 316-21, 2017.
 - 11) Yokohira M, Nakano-Narusawa Y, Yamakawa K, Hashimoto N, Yoshida S, Kanie S, Imaida K. Validating the use of napsin A as a marker for identifying tumorigenic potential of lung bronchiolo-alveolar hyperplasia in rodents. *Exp. Toxicol. Pathol.*, 69(8): 637-642, 2017.
 - 12) Tsukamoto T, Nakagawa M, Kiriyama Y, Toyoda T, Cao X. Prevention of gastric cancer: Eradication of *Helicobacter pylori* and beyond. *Int J Mol Sci*, 18: 1699, 2017.
 - 13) Tsukamoto, T, Nakagawa, M, Kiriyama, Y, Toyoda, T, Cao, X. Prevention of Gastric Cancer: Eradication of Helicobacter Pylori and Beyond. *Int J Mol Sci* 18, E1699, 2017.
 - 14) Tahara, S, Tahara, T, Tsukamoto, T, Horiguchi, N, Kawamura, T, Okubo, M, Ishizuka, T, Nagasaka, M, Nakagawa, Y, Shibata, T, Kuroda, M, Ohmiya, N. Morphologic characterization of residual DNA methylation in the gastric mucosa after Helicobacter pylori eradication. *Cancer Med* 6: 1730-1737, 2017.
 - 15) Fuji, S., Suzuki, S., Naiki-Ito, A., Kato, H., Hayakawa, M., Yamashita, Y., Kuno, T., Takahashi, S.: The NADPH oxidase inhibitor apocynin suppresses preneoplastic liver foci of rats. *Toxicol Pathol*, (2017) 45:544-550.
 - 16) Kataoka, H., Miura, Y., Kawaguchi, M., Suzuki, S., Okamoto, Y., Ozeki, K., Shimura, T., Mizoshita, T., Kubota, E., Tanida, S., Takahashi, S., Asai, K., Joh, T.: Expression and subcellular localization of AT motif binding factor 1 in colon tumours. *Mol Med Rep*, (2017) 16:3095-3102.
 - 17) Toyoda T, Totsuka Y, Matsushita K, Morikawa T, Miyoshi N, Wakabayashi K, Ogawa K. γ -H2AX formation in the urinary bladder of rats treated with two nonharman derivatives obtained from o-toluidine and aniline. *Journal of Applied Toxicology*, 2017, Nov 16.
 - 18) Akiba N, Shiizaki K, Matsushima Y, Endo O, Inaba K, Totsuka Y. Influence of GSH S-transferase on the mutagenicity induced by dichloromethane and 1,2-dichloropropane. *Mutagenesis*, 2017, 32:455-462.
 - 19) Kato T, Toyooka T, Ibuki Y, Masuda S, Watanabe M, Totsuka Y. Effect of Physicochemical Character Differences on the Genotoxic Potency of Kaolin. *Genes Environ.*, 2017, 39:12.
 - 20) Toyoda T, Totsuka Y, Matsushita K, Morikawa T, Miyoshi N, Wakabayashi K, Ogawa K. γ -H2AX formation in the urinary bladder of rats treated with two nonharman derivatives obtained from o-toluidine and aniline. *J Appl Toxicol*, 38: 537-43, 2018.
 - 21) Cho YM, Mizuta Y, Akagi J, Toyoda T, Sone M, Ogawa K. Size-dependent acute toxicity of silver nanoparticles in mice. *J Toxicol Pathol*, 31: 73-80, 2018.
 - 22) Hirata T, Cho YM, Suzuki I, Toyoda T, Akagi J, Nakamura Y, Numasawa S, Ogawa K. 4-Methylthio-3-butenyl isothiocyanate mediates nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 activation by regulating reactive oxygen species production in human esophageal epithelial cells. *Food Chem Toxicol*, 111: 295-301, 2018.
 - 23) Suzuki, S., Cohen, S. M., Arnold, L. L., Kato, H., Fuji, S., Pennington, K. L., Nagayasu, Y., Naiki-Ito, A., Yamashita, Y., and Takahashi, S.: Orally administered nicotine effects on rat urinary bladder proliferation and carcinogenesis. *Toxicology* (2018) 398-399:31-40.
 - 24) Ito, Y., Naiki-Ito, A., Kato, H., Suzuki, S., Kuno, T., Ishiguro, Y., Takahashi, S., and Uemura, H.: Chemopreventive effects of angiotensin II receptor type 2 agonist on prostate carcinogenesis by the down-regulation of the androgen receptor. *Oncotarget* (2018) 9(17):13859-13869.
 - 25) Suzuki, S., Kato, H., Fuji, S., Kaiki, T., Naiki-Ito, A., Yamashita, Y., and Takahashi, S.: Early detection of prostate carcinogens by immunohistochemistry of HMGB2. *J. Toxicol. Sci.* (2018) in press.
 - 26) Fukai, E, Sato, H, Watanabe, M, Nakae, D, Totsuka, Y, Establishment of an in vivo simulating co-culture assay platform for genotoxicity of multi-walled carbon nanotubes. *Cancer Sci.*, 2018, 109, 1024-1031.
- 2.学会発表
- 1) 鰐淵英機. 実験的アプローチを用いたヒ素発がん性の証明とその機序の解明. 第106回日本病理学会総会、東京(2017年4月)

- 2) 鰐淵英機、魏 民、藤岡正喜、梯アンナ：ヒ素の発がんリスク評価．第 44 回日本毒性学会学術年会、神奈川（2017 年 7 月）
- 3) 藤岡正喜、魏 民、河内聡子、梯アンナ、鰐淵英機．1,2-ジクロロプロパンおよびジクロロメタン複合曝露によるマウス肝臓への影響．第 44 回日本毒性学会学術年会、神奈川（2017 年 7 月）
- 4) 奥野高裕、梯アンナ、石井真美、藤岡正喜、魏 民、鰐淵英機．NASH モデルマウスを用いた肝細胞癌の発がんメカニズム解析．第 32 回発癌病理研究会、滋賀（2017 年 8 月）
- 5) 香山侑弘、魏 民、藤岡正喜、熊田賢次、奥野高裕、梯アンナ、鰐淵英機．BBN 誘発マウス膀胱がんにおける Ink4a/Arf の役割の検討．第 76 回日本癌学会学術総会、神奈川（2017 年 9 月）
- 6) 魏 民、藤岡正喜、梯アンナ、奥野高裕、香山侑弘、熊田賢次、鰐淵英機．BBN 誘発マウス膀胱がんモデルにおける Acetazolamide の抑制効果の検討．第 76 回日本癌学会学術総会、神奈川（2017 年 9 月）
- 7) 藤岡正喜、魏 民、熊田賢次、奥野高裕、梯アンナ、鰐淵英機．CD1 マウスにおけるジメチルアルシン酸(DMA)の胎児期ばく露による発がん性．第 76 回日本癌学会学術総会、神奈川（2017 年 9 月）
- 8) 梯アンナ、石井真美、藤岡正喜、魏 民、鰐淵英機．非アルコール性脂肪肝炎の肝臓組織や肝臓癌におけるプロテオーム解析．第 76 回日本癌学会学術総会、神奈川（2017 年 9 月）
- 9) 鰐淵英機．芳香族アミンによる膀胱癌の臨床病理学的研究と AAOT の毒性、発がん性評価．第 45 回産業中毒・生物学的モニタリング研究会、山形（2017 年 10 月）
- 10) 藤岡正喜、魏 民、奥野高裕、熊田賢次、梯アンナ、大石裕司、鰐淵英機．マウス経胎盤ばく露による有機ヒ素化合物 Dimethylarsinic acid の発がん性およびその機序．第 23 回ヒ素シンポジウム、茨城（2017 年 12 月）
- 11) 赤木純一、曹永晩、豊田武士、水田保子、横井雅幸、花岡文雄、大森治夫、小川久美子．ベンゾ[a]ピレン混餌投与によるマウス前胃腫瘍発生に対する Pol Ⅰ の寄与．第 40 回日本分子生物学会年会、神戸、2017 年 12 月 7 日
- 12) Tajima Y, Toyoda T, Matsushita K, Hashidume T, Wakabayashi K, Miyoshi N. Analysis of genotoxic activities of urinary bladder carcinogenic aromatic amines. 12th International Conference on Environmental Mutagens, Incheon, 2017.11.15
- 13) 降旗千恵、鈴木孝昌、豊田武士、小川久美子．次世代シーケンス-Targeted mRNA Sequencing によるトキシコゲノミクス指標遺伝子の検証．日本環境変異原学会第 46 回大会、東京、2017 年 11 月 7 日
- 14) 小川久美子、曹永晩、石井雄二、豊田武士．病理からみた遺伝毒性．日本環境変異原学会第 46 回大会、東京、2017 年 11 月 7 日
- 15) 豊田武士、三好規之、小川久美子．o-トルイジンおよび o-アニシジンはラット膀胱粘膜に H2AX 形成を誘導する．第 76 回日本癌学会学術総会、横浜、2017 年 9 月 29 日
- 16) 豊田武士、松下幸平、森川朋美、小川久美子．芳香族アミン投与ラット膀胱粘膜における H2AX 発現．第 44 回日本毒性学会学術年会、横浜、2017 年 7 月 12 日
- 17) 曹永晩、赤木純一、水田保子、豊田武士、小川久美子．サイズによって異なるナノ銀の急性毒性．第 44 回日本毒性学会学術年会、横浜、2017 年 7 月 12 日
- 18) 野村幸世、豊田武士、長田梨比人、市田晃彦、大津洋、石橋祐子、愛甲丞、菅原寧彦、國土典弘、瀬戸泰之．胃癌、膵癌早期発見バイオマーカーとしての血清 TFF3 の起源とその上昇機序の解明．第 26 回日本癌病態治療研究会、横浜、2017 年 6 月 2 日
- 19) 竹島秀幸、丹羽透、豊田武士、山下聡、牛島俊和．組織におけるエピゲノム傷害の程度は、発がん要因への曝露期間により決まる．第 11 回日本エピジェネティクス研究会年会、東京、2017 年 5 月 23 日
- 20) 鈴木周五、他、前立腺発がん物質早期検出のための分子マーカーおよびラットモデルの確立、第 106 回日本病理学会総会、2017 年 4 月、東京．
- 21) 鈴木周五、他、前立腺発がん物質早期検出のための分子マーカーおよびラットモデルの確立、第 76 回日本癌学会学術総会、2017 年 9 月、横浜．
- 22) 戸塚ゆ加里：DNA 付加体形成と突然変異誘発 第 44 回日本毒性学会（横浜 2017 年 7 月）
- 23) Totsuka Y, Lin Y, He Y, Sato H, Matsuda T, Matsushima Y, Kato M, Elzawahry A, Totoki Y, Shibata T, Shan B, Nakagama H: Exploration of esophageal cancer etiology using comprehensive DNA adduct analysis (DNA adductome analysis) EEMGS (ノースカロライナ、2017 年 9 月)
- 24) Totsuka Y : Exploration of cancer etiology using genome analysis and comprehensive DNA adduct analysis 第 76 回日本癌学会学術総会（横浜 2017 年 9 月）
- 25) 今井俊夫、落合雅子、成瀬美衣、松浦哲也、戸塚ゆ加里、筆宝義隆：マウス正常上皮の 3 次元培養系を用いる化学発がん家庭の早期変化検出系 第 76 回日本癌学会学術総会（横浜 2017 年 9 月）
- 26) 佐藤 春菜、落合雅子、今井俊夫、戸塚ゆ加里：マウス正常組織由来オルガノイドを用いた遺伝毒性解析法の構築 第 46 回日本環境変異原学会（東京、2017 年 11 月）
- 27) 前迫裕也、善家 茜、アスマ エルザワハリ、古川英作、加藤 護、白石航也、河野隆志、椎崎一宏、戸塚ゆ加里：次世代シーケンサーと DNA アダクトーム解析の統合による発がん要因の探索 第 46 回日本環境変異原学会（東京、2017 年 11 月）
- 28) 秋場 望、佐藤春菜、松田知成、遠藤 治、稲葉

- 一穂、戸塚ゆかり：モデル生物を用いた化学物質により誘発される変異シグネチャーの解析 第46回日本環境変異原学会（東京、2017年11月）
- 29) 神尾翔真、斎藤春吾、渡邊昌俊、椎崎一宏、戸塚ゆかり：生体を模倣したナノマテリアルの新規毒性評価システムの確立 第46回日本環境変異原学会（東京、2017年11月）
- 30) Totsuka Y：Adductomics IWGT 2017（東京、2017年11月）
- 31) Totsuka Y, Lin Y, He Y, Sato H, Matsuda T, Matsushima Y, Kato M, Elzawahry A, Totoki Y, Shibata T, Shan B, Nakagama H: Exploration of esophageal cancer etiology using DNA adductome analysis ¹²th ICEM-⁵th ACEM（仁川、2017年11月）
- 32) Totsuka Y：Exploration of cancer etiology using genome analysis and comprehensive DNA adduct analysis. International Conference on Environmental Health and Environmental-related Cancer Prevention 2017（つくば、2017年12月）
- 33) 魏 民、藤岡正喜、梯アンナ、鰐淵英機．遺伝毒性肝発がん物質超短期検出法の開発．第34回日本毒性病理学会総会及び学術集会、沖縄（2018年1月）
- 34) 奥野高裕、石井真美、梯アンナ、藤岡正喜、魏 民、鰐淵英機．2つのNASHモデルマウスにおける病理組織学的所見の違い．第34回日本毒性病理学会総会及び学術集会、沖縄（2018年1月）
- 35) 藤岡正喜、魏 民、奥野高裕、熊田賢次、梯アンナ、大石裕司、鰐淵英機．マウス経胎盤ばく露による有機ヒ素化合物Dimethylarsinic acidの発がん性およびその機序．第34回日本毒性病理学会総会及び学術集会、沖縄（2018年1月）
- 36) 梯アンナ、奥野高裕、藤岡正喜、魏 民、鰐淵英機．NASHの肝臓組織や肝臓癌におけるプロテオーム解析．第34回日本毒性病理学会総会及び学術集会、沖縄（2018年1月）
- 37) 熊田賢次、奥野高裕、魏 民、藤岡正喜、行松 直、梯アンナ、鰐淵英機．O-Acetoacetoluidide(AAOT)の毒性影響の検討．第34回日本毒性病理学会総会及び学術集会、沖縄（2018年1月）
- 38) 熊田賢次、藤岡正喜、魏 民、大石裕司、奥野高裕、梯アンナ、鰐淵英機．マウス経胎盤ばく露による有機ヒ素化合物Dimethylarsinic acidの発がん性およびその機序．第17回分子予防環境医学研究会、三重（2018年2月）
- 39) 赤木純一、曹永晩、豊田武士、水田保子、横井雅幸、大森治夫、花岡文雄、小川久美子．ベンゾ[a]ピレン誘発発がんに対するPol の寄与の解析．日本薬学会第138年会、金沢、2018年3月26日
- 40) Toyoda T, Matsushita K, Morikawa T, Yamada T, Miyoshi N, Ogawa K. -H2AX formation induced by the bladder-carcinogenic aromatic amines *o*-toluidine and *o*-anisidine in the urinary bladder of rats. 57th Annual Meeting of the Society of Toxicology, San Antonio, 2018.3.13
- 41) Cho YM, Akagi J, Mizuta Y, Toyoda T, Ogawa K. Adjuvant effects of transcutaneously exposed cholera toxin and its B sub-unit. 57th Annual Meeting of the Society of Toxicology, San Antonio, 2018.3.12
- 42) 豊田武士、松下幸平、曹永晩、赤木純一、曾根瑞季、西川秋佳、小川久美子．-H2AX免疫染色による膀胱発がんリスク早期検出法の開発．第34回日本毒性病理学会総会及び学術集会、那覇、2018年1月25日
- 43) 曹永晩、水田保子、赤木純一、豊田武士、小川久美子．経皮曝露感作性試験におけるコレラトキシン及びコレラトキシンBサブユニットのアジュバント作用．第34回日本毒性病理学会総会及び学術集会、那覇、2018年1月26日
- 44) 山田貴宣、松下幸平、豊田武士、森川朋美、高橋美和、井上薫、小川久美子．ラットを用いたバニリンプロピレングリコールアセタール（バニリンPGA）の90日間亜慢性反復経口投与毒性試験．第34回日本毒性病理学会総会及び学術集会、那覇、2018年1月25日
- 45) 肺胞サーファクタントの役割と発癌リスク評価への応用、横平政直、第34回日本毒性病理学会総会及び学術集会（日本毒性病理学会、沖縄、2018.01
- 46) 岡部麻子、桐山諭和、鈴木周五、櫻井浩平、高橋智、塚本徹哉、DNA二重鎖切断マーカー-H2AXを用いた胃発がん物質の短期同定、日本毒性病理学会、2018年1月（沖縄）
- 47) 鈴木周五、他、前立腺発がん物質の早期検出モデルの確立、第34回日本毒性病理学会総会および学術集会、2018年1月、沖縄。
- 48) Totsuka Y：Exploration of cancer etiology using genome analysis and comprehensive DNA adduct analysis. 18th All India Congress of Cytology and Genetics（コルカタ、2018年1月）

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし