

I. 総括研究報告書

厚生労働科学研究補助金（化学物質リスク研究事業）
平成30年度総括研究報告書

シックハウス(室内空気汚染)対策に関する研究
-「シックハウス(室内空気汚染)問題に関する検討会」が新たに指摘した室内汚染化学物質の、ヒトばく露濃度におけるハザード評価研究- (H29-化学-一般-005)

研究代表者 北嶋 聡

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・毒性部・部長

研究要旨

人のシックハウス症候群（SH）の原因物質として、平成14年「厚生労働省シックハウス問題に関する検討会」により13物質が、守るべき指針値と共に掲げられた。この指針値と、通常実施する吸入毒性試験で得られる無毒性量（病理組織学的な病変に基づく）を比較すると、両者には概ね1,000倍程度の乖離があることから、SHに関して毒性試験情報を人へ外挿することの困難さが行政施策上、問題とされてきた。これに対応すべく、先行研究にてガス体11物質を指針値レベルでマウスに7日間吸入ばく露し、肺、肝の遺伝子発現変動を高精度に測定し、そのプロファイルを分析した(Percellome法)。うち、構造骨格の異なる3物質について、海馬の遺伝子発現変動、及び、情動認知行動を観測した。その結果、3物質が共通して神経活動の抑制を示唆する変動を誘発すること、及び、それを裏付ける情動認知行動の異常が確認され、その分子機序に関わる共通因子が推定された。

本研究は第20回「シックハウス(室内空気汚染)問題に関する検討会」(平成28年10月26日)が掲げた物質の中で高濃度・高頻度で検出された3物質、2-エチル-1-ヘキサノール(2E1H)、2,2,4-トリメチル-1,3-ペンタンジオールモノイソブチレート(TPM)、及び2,2,4-トリメチル-1,3-ペンタンジオールジイソブチレート(TPD)に対し、上記評価系を適用し、①低濃度吸入時の、肺、肝、海馬の遺伝子発現データを取得、解析し、②情動認知行動解析と神経科学的所見による中枢影響、及び、③肺、肝、海馬の毒性関連性を確認する。更に、先に解析した11物質との異同(ハザード同定・予測)及び、用量相関性を検討し、この3物質がSHの誘因となるか否かの質的情報、及び、濃度指針値の適切な設定に利用可能な量的情報を得られるかを検討する。更に、Percellomeデータベースに登録された約150の化学物質との照合により、ハザード同定・予測の範囲と精度を確保する。

平成30年度(今年度)は昨年度検討した2E1Hに続き予定通り、TPM(指針値(案):0.03ppm)について、SHレベル(0, 0.03, 0.1, 0.30ppm)での22時間/日×7日間反復吸入ばく露を実施し(北嶋)、成熟期マウス海馬において神経活動の指標となるImmediate early gene(IEG)の発現の抑制が、指針値(案)レベルの濃度から、先行研究でばく露したSH化学物質と同程度に観測され(菅野)、この物質についても海馬神経活動の抑制を示唆する所見が得られた。この抑制は、ばく露終了24時間後には回復していた。この海馬に対する影響の有害性を実証するため、成熟期マウスに、指針値(案)の10倍濃度のTPMを反復吸入ばく露(7日間)し(北嶋)情動認知行動実験を実施(種村)した結果、空間-連想記憶及び音-連想記憶の低下が認められ、ばく露3日後ではこれらの低下は回復し、可逆的であることが示唆された。これにより、海馬に対する有害性が実証され、かつ、遺伝子発現変動データがこの異常に対する予見性を持つことを確認したものとする。神経機能を修飾する化学物質による幼若期ばく露が成熟期に遅発性の情動認知行動異常を誘発する知見を別途得ており、幼若期マウスについても指針値(案)の10倍濃度のTPMの反復吸入ばく露(7日間)を実施した。成熟後、情動認知行動実験を実施する、すなわち遅発影響の検討を行う予定である。

本年度、計画通りに、本研究成果により、2E1HがSHの誘因となるか否かの質的情報、及び、濃度指針値の適切な設定に利用可能な量的情報を提供できたものとする。

本法は、短期小規模試験に遺伝子発現解析を組み合わせ、既に構築したデータベースとの照合により格段に高いスループット性を発揮するものであり、シックハウス対策に寄与することが期待される。

研究分担者
種村健太郎 東北大学大学院 農学研究科
動物生殖科学分野 教授
菅野 純 独立行政法人 労働者健康安全
機構・日本バイオアッセイ研究
センター 所長

A. 研究目的

〔背景〕人のシックハウス症候群（SH）の原因物質として、平成14年「厚生労働省シックハウス問題に関する検討会」により13物質が、守るべき指針値と共に掲げられた。この指針値と、通常実施する吸入毒性試験で得られる無毒性量（病理組織学的な病変に基づく）を比較すると、両者には概ね1,000倍程度の乖離があることから、SHに関して毒性試験情報を人へ外挿することの困難さが行政施策上、問題とされてきた。これに対応すべく、先行研究にてガス体11物質を指針値レベルでマウスに7日間吸入ばく露し、肺、肝の遺伝子発現変動を高精度に測定し分析した（Percellome法）。うち、構造骨格の異なる3物質について、海馬の遺伝子発現変動、及び、情動認知行動を観測した。その結果、3物質が共通して神経活動の抑制を示唆する変動を誘発すること、及び、それを裏付ける情動認知行動の異常が確認され、その分子機序に関わる共通因子が推定された。

〔目的〕本研究は第20回「シックハウス（室内空気汚染）問題に関する検討会」（平成28年10月26日）が掲げた物質の中で高濃度・高頻度で検出された3物質、2-エチル-1-ヘキサノール（2E1H）、2,2,4-トリメチル-1,3-ペンタンジオールモノイソブチレート（TPM）、及び2,2,4-トリメチル-1,3-ペンタンジオールジイソブチレート（TPD）に対し、上記評価系を適用し、①低濃度吸入時の、肺、肝、海馬の遺伝子発現データを取得、解析し、②情動認知行動解析と神経科学的所見による中枢影響、及び、③肺、肝、海馬の毒性関連性を確認し、この3物質がSHの誘因となるか否かの質的情報、及び、濃度指針値の適切な設定に利用可能な量的情報を得られるかを検討する。

〔必要性〕従来の吸入毒性試験の有害性

判定の根拠は病理組織学的所見に求められるが、SHレベルのばく露の際には、ほとんど組織学的変化が観測されないため、有害性の検証に対応していなかった。

〔特色・独創的な点〕本研究が用いるPercellome法は、細胞一個当たりの遺伝子発現量の絶対値を比較するもので、脳・肺・肝のデータを直接比較する事が可能であるという特徴を有する。「不定愁訴」を含む多臓器への影響を、その発現機構から包括的、定量的に捕捉する点が独創的である。

〔期待される効果〕本研究により、第20回「検討会」が掲げた物質の中で高濃度・高頻度で検出された3物質が、SHの誘因となるか否かの質的情報について明らかになる事が期待され、また濃度指針値の適切な設定に利用可能な量的情報を提供する事が出来るものとする。この際、Percellomeデータベースに登録された約150の化学物質との照合を行い、分子機構解析により、ハザード同定・予測の範囲と精度を確保する。

本評価法は、短期、小規模動物試験に遺伝子発現解析を組み合わせ、既に構築したデータベースとの照合により格段に高いスループット性を発揮するものであり、シックハウス対策に寄与することが期待される。

B. 研究方法

第20回「検討会」が掲げた物質の中で高濃度・高頻度で検出された3物質を主対象に、SHレベルでのばく露（マウス成熟期及び幼若期）後の高精度な情動認知行動解析の実施と神経科学的所見による中枢影響の確認を行う。神経機能を修飾する化学物質による幼若期ばく露が、成熟期に遅発性の情動認知行動異常を誘発する知見を別途得ており、本研究でも遅発影響の検討を行う。これと並行し、同一個体の海馬、肺、肝の遺伝子発現データを取得、解析し、これらの毒性関連性を確認する。Percellomeデータベースに登録された約150の化学物質との照合を行い、ハザード同定・予測の範囲と精度を確保する。そこで研究班を次の3つの分担課題によって構成し研究を開始した。すなわち、シックハウス症候群レベルの極低

濃度吸入ばく露実験の実施と研究の総括（北嶋）、吸入ばく露影響の情動認知行動解析と神経科学的物証の収集（種村）、吸入ばく露影響のハザード評価のための脳を含む網羅的遺伝子発現解析、多臓器連関、インフォマティクス解析の開発（菅野）。

計画通りに平成 30 年度（今年度）は TPM について、成熟期マウスに SH レベルでの 22 時間/日×7 日間反復吸入ばく露実験を実施し、遺伝子発現変動解析(Percellome 法) および情動認知行動解析について検討した。以下に実験方法の概要を示す。

トキシコゲノミクスのための吸入ばく露実験：雄性マウス（成熟期[12 週齢]）を対象とし、生活ばく露モデルであり、先行研究でのばく露条件である 22 時間/日×7 日間反復ばく露実験(4 用量、16 群構成、各群 3 匹)

(22、70、166、190 時間後に観測)を実施する。採取臓器は、肺・肝・脳 4 部位（海馬、皮質、脳幹、小脳）とする。解析結果に応じて、2 時間単回ばく露実験（2、4、8、24 時間後に観測）を実施する。2,2,4-トリメチル-1,3-ペンタンジオールモノイソブチレート (TPM) (2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol monoisobutyrate; 分子量：216.32、CAS No. 25265-77-4、密度 (20°C) 0.95 g/ml) は特級グレードを使用した（ロット番号：S09A045、カタログ番号：581-60401、純度 99.0%、富士フイルム和光純薬工業 [製造元：Alfa Aesar 社]）。ガスの発生方法は、予備実験の検討結果を基に、バブリングし気化させる方法により行った。吸入チャンバー内の被験物質の濃度検知は、捕集管を用いる方法（固相吸着-溶媒抽出法）により、溶媒は二硫化炭素（和光純薬工業株式会社、作業環境測定用）を使用し、ガスクロマトグラフ（Agilent Technologies 社製 5890A）を用いて測定した。

海馬、肺、肝の遺伝子発現データの取得と連関解析：吸入ばく露後、得られたマウスの海馬を含む脳 4 部位、肺及び肝の mRNA サンプルにつき、当方が開発した Percellome 手法（遺伝子発現値の絶対化手法）を適用した網羅的遺伝子発現解析を行った。再現性、感

度、用量相関性、全遺伝子発現の網羅性を考慮し Affymetrix 社 GeneChip、Mouse Genome 430 2.0 を使用する。4 用量、4 時点の遺伝子発現情報を既に開発済みの波面解析等を用いた教師無しクラスタリング解析を行い、多臓器連関及びインフォマティクス解析の開発を進める。

吸入ばく露影響の情動認知行動解析と神経科学的物証の収集：雄性マウス（成熟期[12 週齢]及び幼若期[2 週齢]）を対象とした 22 時間/日×7 日間反復ばく露試験（2 用量、6 群構成、各群 8 匹）を実施し、ばく露終了日（急性影響の検討）及びばく露 3 日後（遅発性影響の検討）に、オープンフィールド試験、明暗往來試験、条件付け学習記憶試験等からなる行動解析バッテリー試験を高精度に実施すると共に、組織化学解析・タンパク発現解析により神経科学的所見による中枢影響の確認を行う。

（倫理面への配慮）

動物実験の計画及び実施に際しては、科学的及び動物愛護的配慮を十分行い、所属の研究機関が定める動物実験に関する規定、指針を遵守した。

C. 研究結果

C-1：SH レベルの極低濃度吸入ばく露実験の実施（北嶋）：

平成 30 年度（今年度）は、TPM（指針値（案）：0.03 ppm）について、目標通りに SH レベルでの極低濃度下(0.03、0.10 及び 0.30 ppm)でのトキシコゲノミクスの為の 22 時間/日×7 日間反復吸入ばく露試験(4 用量、16 群構成、各群 3 匹)を実施した。その結果、TPM の目標ばく露濃度 (0.03、0.10 及び 0.30 ppm) に対して、それぞれ 0.030、0.093 及び 0.295 ppm（それぞれ目標濃度に対して、99.3、93.0 及び 98.3%）と、いずれの場合も 93~99%の濃度でマウスに安定して吸入ばく露することができた。他方、情動認知行動解析のための吸入ばく露実験においては、TPM の目標ばく露濃度 (0、0.3 ppm) (0.3 ppm は指針値の 10 倍濃度) に対して、成熟期の場合は 0.35±0.09 ppm、幼若期の

場合は 0.32 ± 0.07 ppm と、目標濃度に対しそれぞれ 116.7% および 106.7% の濃度でばく露できた。

C-2：吸入ばく露影響のハザード評価のための脳を含む網羅的遺伝子発現解析、多臓器連関、インフォマティクス解析の開発（菅野）：

TPM（指針値(案)：0.03 ppm）を対象とした極低濃度（0、0.03、0.1、0.30 ppm）下、22 時間/日×7 日間反復吸入ばく露（4 用量、各群 3 匹、[ばく露 22、70、166、199 時間後に観測（ばく露 190 時間後はばく露休止 24 時間後にあたる）]）を実施し、網羅的に遺伝子発現を解析した。

海馬では、神経活動の指標となる Immediate early gene（IEG）の発現の抑制が、指針値(案)レベルの濃度から、先行研究でばく露した SH 化学物質（ホルムアルデヒド、キシレン、パラジクロロベンゼン及び 2E1H）と同程度に観測され、この物質についても海馬神経活動の抑制を示唆する所見が得られた。この抑制は、ばく露終了 24 時間後には回復していた。具体的には、IEG 遺伝子の内、Arc、Fos、Dusp1、Nr4a1、Junb 及び Egr4 遺伝子の有意な発現減少が認められた。ばく露休止後の IEG 遺伝子発現のリバウンド現象はばく露 24 時間後に、上記のいずれの IEG 遺伝子においても有意な変動は認められなかった。

C-3：吸入ばく露影響の情動認知行動解析と神経科学的物証の収集（種村）：

平成 30 年度は TPM を対象とし、TPM（0、0.3 ppm）（0.3 ppm は指針値の 10 倍濃度）、22 時間/日×7 日間反復吸入ばく露を成熟期マウスに実施し（2 用量、6 群構成、各群 8 匹）、情動認知行動を 3 種類の試験により解析した結果、ばく露終了日の時点（急性影響の検討）では、オープンフィールド試験では対照群と比較し有意な変化は認められなかったが、明暗往来試験では、初往来時間の有意な抑制が、また、条件付け学習記憶試験においては、空間-連想記憶及び音-連想記憶の有意な低下が認められた。一方、ばく露 3 日後での解析では（遅発性影響の検討）、全

ての試験項目で対照群と有意な差は認められず、これらの低下は回復し、可逆的であることが示唆された。

D. 考察

以上の通り、第 20 回「シックハウス（室内空気汚染）問題に関する検討会」（平成 28 年 10 月 26 日）が掲げた物質の中で高濃度・高頻度で検出された 3 物質、2E1H、TPM、及び TPD に対し、本評価系を適用し、①低濃度吸入時の、肺、肝、海馬の遺伝子発現データを取得、解析し、②情動認知行動解析と神経科学的所見による中枢影響、及び、③肺、肝、海馬の毒性連関性を確認し、この 3 物質が SH の誘因となるか否かの質的情報、及び、濃度指針値の適切な設定に利用可能な量的情報を得られるかを検討するという目的に向け、計画通りに、平成 30 年度（今年度）は TPM（指針値(案)：0.03 ppm）について、SH レベル（0、0.03、0.1、0.30 ppm）での 22 時間/日×7 日間反復吸入ばく露試験を実施した。

遺伝子発現変動解析の結果、成熟期マウス海馬において神経活動の指標となる IEG の発現の抑制が、指針値(案)レベルの濃度から、先行研究でばく露した SH 化学物質と同程度に観測され、この物質についても海馬神経活動の抑制を示唆する所見が得られた。この抑制は、ばく露終了 24 時間後には回復していた。

IEG 遺伝子の発現制御、Saha ら（Nat Neurosci 14(7)：848-856, 2011）は、ラット初代培養神経細胞を用いて、IEG の遺伝子の発現は、PoI II に結合する 4 つのサブユニット（NELF-A, NELF-B, NELF-C/D and NELF-E）の複合体である Negative elongation factor（NELF）によって制御されると報告している。しかし本解析結果では、この NELF のサブユニットの各遺伝子の顕著な発現変動は認められなかった。

この IEG の抑制機序として、先行研究では、6 時間/日×7 日間反復ばく露時の肝・肺の連関解析において、化学構造の異なる 5 物質（ホルムアルデヒド、キシレン、パラジクロロベンゼン、テトラデカン及びアセトアルデヒド）に共通して発現増加が認め

られ、また *in silico* でのプロモーター解析 (Upstream analysis、Ingenuity Pathways Analysis) にて IEG の転写を調節し得る *I11β* 遺伝子を候補分子として報告し、肺或いは肝からの二次的シグナルとして *IL-1β* が海馬に働き IEG の発現を抑制するという可能性を示唆した。この事は、肝および肺に対しての毒性を示唆する遺伝子発現変動が明らかとならないレベルの濃度ばく露が、肝あるいは肺からのシグナル分子の放出を惹起し遠隔に位置する海馬の機能に影響を与える「シグナルを介した毒性」が捉えられたものと考察する。

来年度、他臓器連関解析を実施する予定であり、情動認知行動異常の分子機序に関わる共通因子の追加探索を行うことで、予測性の分子基盤を堅固なものとする。

他方、この海馬に対する影響の有害性を実証するため、成熟期マウスに、指針値(案)の10倍濃度の2E1Hを反復吸入ばく露(7日間)し情動認知行動実験を実施した結果、空間-連想記憶及び音-連想記憶の低下が認められ、ばく露3日後ではこれらの低下は回復し、可逆的であることが示唆された。これにより、海馬に対する有害性が実証され、かつ、遺伝子発現変動データがこの異常に対する予見性を持つことを確認したものと考える。

神経機能を修飾する化学物質による幼若期ばく露が成熟期に遅発性の情動認知行動異常を誘発する知見を別途得ており、来年度、2E1Hについて、この遅発影響の検討を行う。

E. 結論

このように、第20回「検討会」が掲げた物質の中で高濃度・高頻度で検出された3物質の内、昨年度検討した2E1Hに続き、TPMについて指針値レベルでの22時間/日×7日間反復吸入ばく露により、先行研究でSH化学物質を7日間反復ばく露の際の海馬における遺伝子発現解析時と同様に、成熟期マウス海馬におけるIEGの発現が減少したことから、指針値レベルの濃度でも神経活動の抑制が示唆され、さらに、この遺伝子発現解析から予見された情動認知行動の異

常を確認すべく、指針値(案)の10倍程度の濃度での成熟期マウスへの7日間反復ばく露後の情動認知行動解析を実施した結果、ばく露3日後に回復する可逆性の学習記憶異常が誘発する事が明らかとなった。本年度、計画通りに、本研究結果により、TPMがSHの誘因となるか否かの質的情報、及び、濃度指針値の適切な設定に利用可能な量的情報を示唆するものと考えられる。神経機能を修飾する化学物質による幼若期ばく露が成熟期に遅発性の情動認知行動異常を誘発する知見を別途得ており、来年度、この遅発影響の検討を行う。

平成31年度(来年度)は、第20回「検討会」が掲げた物質の中で高濃度・高頻度で検出された3物質の内、2,2,4-トリメチル-1,3-ペンタンジオールジイソブチレート(TPD)つき、計画に則った同様な実験を実施、検討する予定である。

本評価法は、短期小規模動物試験に遺伝子発現解析を組み合わせ、既に構築したデータベースとの照合により格段に高いスループット性を発揮するものであり、シックハウス対策に寄与することが期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表(抜粋)

Ryuichi Ono, Yukuto Yasuhiko, Kenichi Aisaki, Satoshi Kitajima, Jun Kanno, Yoko Hirabayashi., Exosome-mediated horizontal gene transfer occurs in double-strand break repair during genome editing. *Commun Biol* 2, Article number: 57, 2019.

Mishima M, Hoffmann D, Ichihara G, Kitajima S, Shibutani M, Furukawa S, Hirose A., Derivation of acceptable daily exposure value for alanine, N,N-bis(carboxymethyl)-, trisodium salt. *Fund Toxicol Sci* 5: 167-170, 2018.

Hiradate Y, Sasaki E, Momose H, Asanuma H, Furuhashi K, Takai M, Aoshi T, Yamada H, Ishii KJ, Tanemura K, Mizukami T, Hamaguchi I. Development of screening method for intranasal influenza vaccine and adjuvant safety in preclinical study. *Biologicals*. 55: 43-52., 2018.

- Sakai K, Ideta-Otsuka M, Saito H, Hiradate Y, Hara K, Igarashi K, Tanemura K. Effects of doxorubicin on sperm DNA methylation in mouse models of testicular toxicity. *Biochem Biophys Res Commun.* 498(3): 674-679., 2018.
- Yamada K, Hiradate Y, Goto M, Nishiyama C, Hara K, Yoshida H, Tanemura K. Potassium bromate disrupts mitochondrial distribution within murine oocytes during in vitro maturation. *Reprod Med Biol.* 17(2):143-148., 2018.
- Kurita-Suzuki A, Kamo Y, Uchida C, Tanemura K, Hara K, Uchida T. Prolyl isomerase Pin1 is required sperm production by promoting mitosis progression of spermatogonial stem cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 497(1):388-393., 2018.
- Ohtani N, Suda K, Tsuji E, Tanemura K, Yokota H, Inoue H, Iwano H. Late pregnancy is vulnerable period for exposure to BPA. *J Vet Med Sci.* 30;80(3):536-543., 2018.
- Otsuka K, Yamada K, Taquahashi Y, Arakaki R, Ushio A, Saito M, Yamada A, Tsunematsu T, Kudo Y, Kanno J, Ishimaru N. Long-term polarization of alveolar macrophages to a profibrotic phenotype after inhalation exposure to multi-wall carbon nanotubes. *PLoS One.* 2018 Oct 29;13(10):e0205702.
- Liao D, Wang Q, He J, Alexander DB, Abdelgied M, El-Gazzar AM, Futakuchi M, Suzui M, Kanno J, Hirose A, Xu J, Tsuda H. Persistent Pleural Lesions and Inflammation by Pulmonary Exposure of Multiwalled Carbon Nanotubes. *Chem Res Toxicol.* 2018 Oct 15;31(10):1025-1031.
- Abdelgied M, El-Gazzar AM, Alexander DB, Alexander WT, Numano T, Iigou M, Naiki-Ito A, Takase H, Abdou KA, Hirose A, Taquahashi Y, Kanno J, Tsuda H, Takahashi S. Potassium octatitanate fibers induce persistent lung and pleural injury and are possibly carcinogenic in male Fischer 344 rats. *Cancer Sci.* 2018 Jul;109(7):2164-2177.
2. 学会発表 (抜粋)
北嶋 聡、種村 健太郎、菅野 純、シックハウス症候群レベルの室内揮発性有機化合物の吸入暴露の際の海馬Percellomeトキシコゲノミクスによる中枢影響予測と情動認知行動解析、第 45 回日本毒性学会学術年会 (2018. 7. 18.)
- Yayoi Natsume-Kitatani, Ken-ichi Aisaki, Satoshi Kitajima, Samik Ghosh, Hiroaki Kitano, Kenji Mizuguchi, Jun Kanno, Percellome meets Garuda: toxicogenomics approach to evaluate the toxicity of valproic acid, the 8th International Congress of Asian Society of Toxicology (ASAITOX2018), (2018. 6. 19) Pattaya, Thailand
- Yayoi Natsume-Kitatani, Ken-ichi Aisaki, Satoshi Kitajima, Samik Ghosh, Hiroaki Kitano, Kenji Mizuguchi, Jun Kanno, Inferred role of crosstalk between PPAR α and ER signaling pathways in the toxicity of valproic acid: systems toxicology approach, International Society for Computational Biology (ISMB) 2018, (2018. 7. 6-10) Chicago, USA
- 菅野 純、小野 竜一、相崎 健一、北嶋 聡、「新型」反復曝露試験における基線反応と過渡反応の分子メカニズム解析—ヒストン修飾を中心に—、第 45 回日本毒性学会学術年会 (2018. 7. 19.)
- 夏目やよい、相崎健一、北嶋 聡、水口賢司、菅野 純、TargetMineによる標的予測、第 45 回日本毒性学会学術年会 (2018. 7. 19.)
- Jun Kanno, Satoshi Kitajima, Ryuichi Ono, Ken-ichi Aisaki, Percellome Toxicogenomics Project: Newly Designed Repeated Dose Study, the 54th Congress of the European Societies of Toxicology (EUROTOX 2018), (2018. 9. 2-5) Brussels, Belgium
- Takashi Yamada, Mariko Matsumoto,

Satoshi Kitajima, Ken-ichi Aisaki, Jun Kanno, Akihiko Hirose, Category Assessment of Repeated-dose Hepatotoxicity of Phenolic Benzotriazoles for OECD IATA Case Studies Project in 2016, the 54th Congress of the European Societies of Toxicology (EUROTOX 2018), (2018. 9. 2-5) Brussels, Belgium

種村健太郎、「周産期における低用量化学物質暴露が引き起こす情動認知行動毒性評価系開発に関する最近の知見」第45回日本毒性学会学術年会(2018. 7. 18-20)、大阪府

齊藤洋克、原健士郎、富永貴志、中島欽一、種村健太郎、「低用量ペルメトリン早期慢性暴露によるマウス次世代雄個体行動影響」第21回環境ホルモン学会研究発表会、(2018. 12. 15-16)

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし