

厚生労働科学研究費補助金(労働安全衛生総合研究事業、H29～31年度)

分担研究総括報告書

芳香族アミン類取扱い作業等、経皮曝露を伴う健康リスク評価のあり方の検討

研究分担者 甲田茂樹 (独)労働者健康安全機構労働安全衛生総合研究所 所長代理

研究分担者 王 瑞生 (独)労働者健康安全機構労働安全衛生総合研究所 部長

研究要旨

職業性膀胱がんの発生現場で使用されたオルト-トルイジン、パラ-トルイジン、アニリン、2,4-ジメチルアニリン、オルト-アニシジンなどの芳香族アミン類の経皮吸収に関する情報、特に定量的評価に関する知見は不足しており、またこれら物質のばく露評価において、尿中のどの物質をどのようなタイミングでバイオマーカーとして分析すればよいのかよく分かっていない。本研究を通じて、我々は、簡便かつ定性・定量的にこれらの物質を含む産業化学物質の皮膚透過性を評価できる可能性がある評価法として、3次元培養ヒト皮膚に着目した検討を実施し、その基礎的評価法モデルを確立した。本モデルにおいて現場で使用されていた芳香族アミン類5種の皮膚透過性を評価したところ、いずれも皮膚透過性がよく知られているジメチルホルムアミドの皮膚透過速度よりも5倍程度速いであろうことが示され、芳香族アミン類5種の皮膚透過性は概して高いことが明らかになった。また、動物(ラット)経皮ばく露においてオルト-トルイジンの体内動態・代謝を検討した結果、オルト-トルイジンはばく露後、速やかに経皮吸収され、腎臓を経由して膀胱等に高濃度で移行し、8時間以内に投与量の大部分が尿中へと排出されることが判明した。尿中代謝物の分析では、ばく露したオルト-トルイジンの約50%が代謝され、その代謝物は主にヒドロキシル化や硫酸抱合物であり、比較的長時間にわたって膀胱内に存在することを明らかにした。さらに芳香族アミン類取り扱い作業者の生物学的モニタリング指標の開発では、LC/MS/MS法を用いた芳香族アミン類、及びその代謝物の分析条件を確立するとともに、作業者の尿サンプルの分析を実施し、各物質のばく露マーカーの選択に有用な情報を得ることができた。本研究で実施してきた、「芳香族アミン類の皮膚透過性評価モデルの開発」、「発がん性やばく露評価に必要な代謝・体内動態の解明」、「生物学的モニタリング用の尿中バイオマーカー開発」の一連の検討で得られた知見は、芳香族アミン類の経皮ばく露によるリスク評価を実施するための重要な基盤情報となると考えられる。

研究協力者

小野真理子、豊岡達士、柳場由絵、小林健一、須田 恵

福井県にある化学工場で、オルト-トルイジン(OT)をはじめとした芳香族アミンを取り扱う作業に従事していた複数名の労働者が膀胱がんを発症した事案において、労働安全衛生総合研究所が現地調査を行った結果、OTの気中濃度と作業者の尿中OT濃度に大きな乖離があることが認められた<sup>1)</sup>。このことは、作業場における芳香族アミン類の気中濃度が許容濃度以下であっても、芳香族アミン類が経皮吸収され、重大な健康影響が発生しうることを意味するものである。一方で、芳香族アミン類の皮膚吸収性の評価法、代謝・体内動態、生物学的モニタリング手法に関する一連の知見は現状不足しており、これら知見を実験的に蓄積し、産業化学物質の経皮ばく露リスク評価システムを考案していくことが喫緊の課題である。

本分担研究では、以下大きく3点について検討を実施した。(1) ヒト3次元培養皮膚モデルを用いた産業化学物質の皮膚透過性評価システムの構築に関する検討:簡便な経皮透過性評価モデルを確立し、定性及び定量的に産業化学物質の経皮吸収性の評価を行う。(2) 実験動物を用いた経皮ばく露と体内動態・代謝に関する検討:実験動物を用いて、芳香族アミン類の経皮ばく露後における体内動態を解析し、生体影響指標、及びばく露評価指標の確立に必要なデータを収集する。(3) 生物学的モニタリング指標の開発に関する検討:動物実験、及び現場で採取した尿サンプルを用いて、芳香族アミン

類やその代謝物の分析条件を検討し、生物学的モニタリングの指標の確立に必要な情報を収集する。

これらの検討を通して、芳香族アミン類を含む産業化学物質の経皮ばく露リスク評価に資する知見を蓄積することを本研究の目的とした。

以下三つのサブテーマ:(1)ヒト3次元培養皮膚モデルを用いた産業化学物質の皮膚透過性評価システムの構築に関する検討 (2)実験動物を用いた経皮暴露と体内動態・代謝に関する検討 (3)生物学的モニタリング指標の開発に関する検討、それぞれについて報告する。なお、本研究で実施した動物実験は労働安全衛生総合研究所の動物実験委員会の承認を受けて、また、作業者の尿試料の解析は労働安全衛生総合研究所の研究倫理審査委員会の承認を受けて行った。

#### 参考文献

1)独立行政法人労働者健康安全機構労働安全衛生総合研究所. 災害調査報告書 A-2015-07:福井県内の化学工場で発生した膀胱がんに関する災害調査. (<http://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-11305000-Roudoukijunkyokuanzeneseibu-Kagakubushitsutaisakuka/0000126164.pdf>)

# 1. ヒト3次元培養皮膚モデルを用いた産業化学物質の皮膚透過性評価システムの構築に関する検討

ヒト3次元培養皮膚モデルは、ヒト皮膚に類似した構造をしており、基底層・有棘層・顆粒層・角質層を有するものである。図1に示すように、ヒト3次元培養皮膚が入った培養カップ(ドナー)をPBSで満たされたボトル(レセプター)に挿入、放射性<sup>14</sup>CラベルされたOT、PT(パラトルイジン)、ANL(アニリン)、DMA(2,4-ジメチルアニリン)、ANS(アニシジン)を0.1・Ci(3700Bq)添加した後、経時的にレセプターボトルのPBSをサンプリングし、液体シンチレーションカウンター(LSC)でβ線カウントし透過量を定量した。なお、本実験では皮膚透過性が低いことが知られているトリチウムチミジン(3H-T)をネガティブコントロール、皮膚透過性が高いことが知られているジメチルホルムアミド(DMF)をポジティブコントロールとして同様の実験をした。また、各物質の添加量(約10・M)では細胞毒性がないことを確認している。図2に示すように、各種芳香族アミン5種は添加後8時間以降いずれも

図1. 培養ヒト3次元皮膚モデルを使用した皮膚透過性試験法の概略

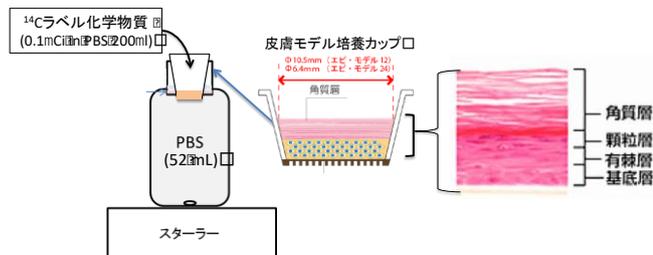


図2. 各種芳香族アミンの皮膚透過性試験

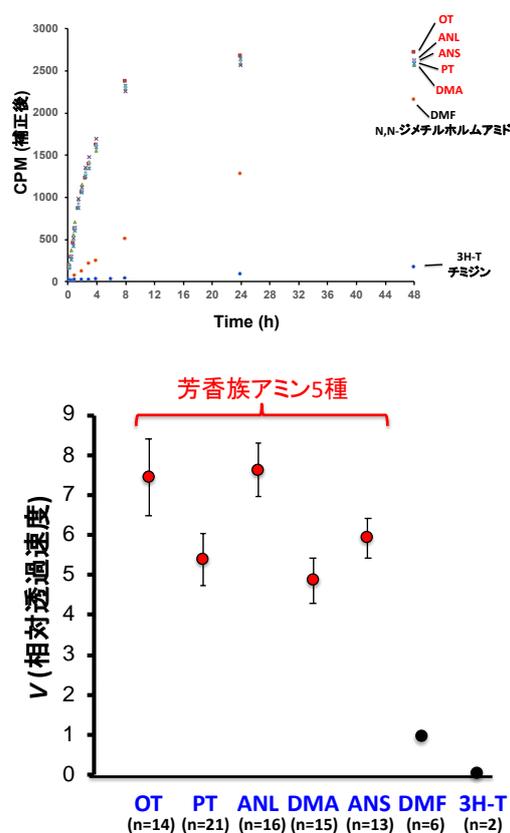


図2. 各種芳香族アミンの相対透過速度

LSCによるβ線カウント数がほぼプラトーに達しており、8時間までに添加量のほぼ全量が透過していることが明らかとなった。一方で、高い皮膚透過性がこれまでの研究で認められているDMFについては、確かにヒト3次元培養皮膚を透過しているものの、その速度は芳香族アミン類5種と比べると遅いものであった。また、ネガティブコントロールであるトリチウムチミジンは、培養ヒト3次元モデルを使用した本研究においても、ほとんど透過が観察されなかった。

次に、β線カウント数増加の直線性が高い、作用2時間後までにおいて、各種芳香族アミンの初期透過速度に違い

があるのかを直線性が高い2時間までの各時間におけるβ線カウント数のプロットを1次関数で近似し、その傾きをもって相対的に評価した。図3に示すとおり、芳香族アミン類5種は、DMFと比べて5-7倍程度透過速度が速いことが示唆された。また、芳香族アミン類5種について、その透過速度は各物質で

異なる可能性があるが、これについては、さらなる検証が必要である。

他方、三次元ヒト培養皮膚を用いた皮膚透過性評価法をより強固にするために、三次元ヒト培養皮膚の物質透過に関する特性を詳細に把握するための補強的検討を実施した。放射性<sup>14</sup>Cラベルしたアニリン(ANL)を用い、皮膚透過率に対する作用濃度依存性、及び、滴下量依存性等を検討し、滴下溶液の量(体積)は、透過率に大きく影響すること、実験条件として、三次元皮膚に対して、被験物質を含む溶液が薄く行き渡る状態がよいこと等、より適切に物質皮膚の透過性を評価できる条件を見出した(詳細は令和元年度分担報告書参照)。

これら検討を通じ、培養ヒト3次元皮膚モデルを用いた評価系は、皮膚高透過性物質の選別等、スクリーニング目的で広く産業化学物質に応用できる可能性があると考えられた。

## 2. 実験動物を用いたオルトトルイジンの経皮ばく露と体内動態・代謝に関する検討

職業性膀胱がんの発生現場で使用されていた芳香族アミン類の一つであるオルトトルイジン(OT)について、OTの経皮ばく露方法の確立、ばく露後の体内動態、尿・血中におけるOT、及びその代謝物の分析条件の検討、膀胱等特定組織における遺伝毒性の検討等を実施し、OTの経皮吸収性、及びその影響を解明するとともに、他の芳香族アミン類にも応用できる動物経皮ばく露モデルの確立を目指し種々の検討を行なった。

経皮ばく露方法は試行錯誤を経てリント布貼付方として確立し、最終的に次のように、OTを経皮ばく露した。図4に示すように、雄性Crl:CD(SD)ラット(8週齢)の背部を剪毛および剃毛、アセトンにより脱脂し、ここに、PBS(4mL)で希釈



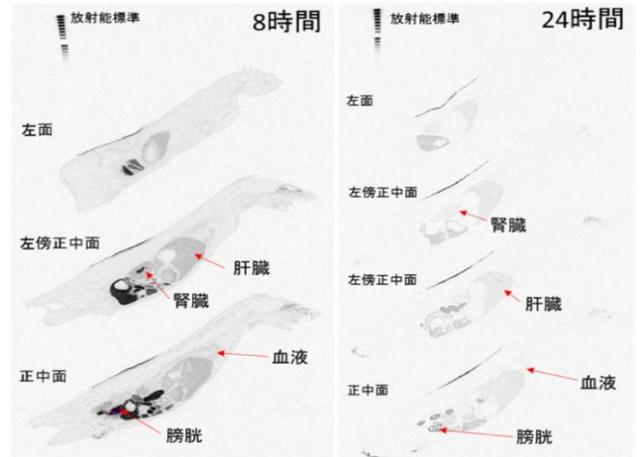
図4. リント布貼付経皮ばく露法  
(麻酔下)



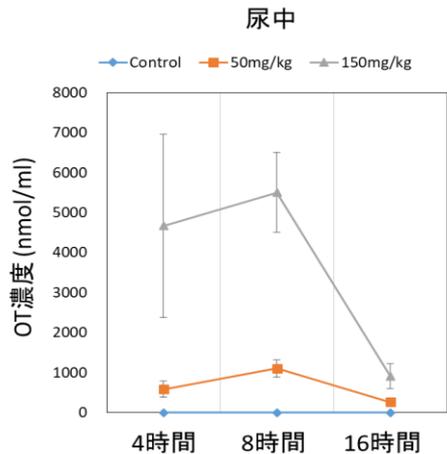
OT (450mg/kg)を塗布したリント布(3cmx3cm)を、イソフルラン麻酔下で非吸収性粘着シートにより貼付した(適用部位の四隅にフェルトペンで印を記した)。その上からプラスチックフィルムで胴体を巻き、リント布の上部にあたる位置に緩衝材(4cmx5cm)を貼り付けた。さらにその上から伸縮包帯で胴体を巻き、固定した。対照群には同量のPBSを同様に適用した。処置後の動物は代謝ケージに個飼し(図5)、投与16時間後に、血液、肝臓、尿管、膀胱、適用部位(皮膚)を採材した。尿は採材時に膀胱から穿刺し採取した。なお、本方法による経皮ばく露では、16時間後に至るまで、リント布が印を記した四隅の位置に固定されていた。

採材した血液、肝臓、尿管、膀胱、皮膚、採材時に膀胱から穿刺し採取した尿中のOT、及びその代謝物である2-アミノ-m-クレゾール(2AMC)を解析した。ここで、2AMCを解析対象としたのは、我々の先行研究で、2AMCがヒト肝、及び膀胱上皮培養細胞で強いDNA損傷性を示すことを見出していたからである。血液中および投与部位(皮膚)におけるOT濃度(未代謝体)のピークは4時

間であり、16時間後には対照群と変わ



らない程度まで減少した。一方、尿中OT濃度は8時間をピークとし、16時間



後に

は対照群と変わらない程度まで減少した(図6)。また、2AMCについても同様の傾向が観察された。これら結

図5. 経皮ばく露後の代謝ケージに個飼したラット

図6. OT塗布後の尿中における濃度の経時的変化

果より、OTは経皮ばく露後、速やかに経皮吸収され、投与後4時間から8

時間までに投与した OT の大部分が尿中へと排泄されることが明らかとなった。したがって、実際の労働者において、OT のばく露濃度を反映させた適切な生物学的モニタリングを実施するには、作業終了後比較的早いタイミングでの採尿が必要となるであろうと考えられた。

次に放射性同位元素 ( $^{14}\text{C}$ ) で標識した OT を用い、全身オートラジオグラフィ法により、OT の吸収と分布を確認した。雄性 Crl:CD(SD)ラット(7 週齢)を用い、前述のリント布貼付法に準じて  $^{14}\text{C}$ OT(50mg/1.30MBq/4ml/kg) を経皮ばく露した (ばく露時間:8 時間、24 時間)。ただし、本検討では、 $^{14}\text{C}$ OT の体内動態をより明確に把握するために、ばく露部位の皮膚をテープストリッピング法により損傷皮膚にして検討している。リント布貼したラットは代謝ケージに收容し、採尿期間は投与開始後 0~4 時間、4~8 時間、8~24 時間の 3 時点とした。ばく露終了後、全身オートラジオルミノグラムを作成した。

ばく露後 8 時間で腎臓、膀胱等に放射活性が高く、 $^{14}\text{C}$ OT がこれら臓器に移行していることが確認された(図 7)。一方、投与後 24 時間では 8 時間に比べると各臓器の分布濃度が減少していた。尿中排泄率からも投与後 0~8 時間の間で投与した OT 濃度の 76% が排泄されていた(表 1)。これらの結果から、OT は投与後、速やかに経皮吸収され、腎臓(腎盂)、膀胱等に高濃度で移行すること、また、8 時間以内に投与量の大部分が尿中へと排泄されることが明らかとなった。

続いて、正常皮膚(テープストリッピングをしない)のラットにおいて、 $^{14}\text{C}$ OT (50mg/712kBq/4ml/kg) を同様にリント布貼付法により経皮ばく露し、その体内動態・代謝について検討した。

図 7. 雄ラットにおける $^{14}\text{C}$ OT 単回経皮ばく露後の全身オートラジオグラム

表 1. 非絶食下の雄ラットにおける $^{14}\text{C}$ OT 単回経皮投与後の尿中排泄率

採取期間 (h)	(% of dose)	
	区間排泄率	累積排泄率
0~4	35	35
4~8	41	76
8~24	8.3	84.3

ばく露後 8 時間後では腎臓、膀胱、24 時間後では膀胱で高い放射能濃度が観察された(表 2)。また、正常皮膚ラットでは投与後から 24 時間で投与量の 81.3% が排泄されていた。

表 2. ラットにおける $^{14}\text{C}$ OT 経皮ばく露後の組織中放射能濃度

組織	濃度 ( $\mu\text{g eq./g}$ )	
	8 h	24 h
血液	BLQ	BLQ
肝臓	12.324	BLQ
腎臓	80.180	BLQ
膀胱	28.639	12.374

BLQ: BLQ: 定量下限未満

ばく露後 24 時間までの尿を収集し、ラジオクロマトグラフィー (LC/MS)法により代謝物の解析を行なった。OT の代謝物として、ヒドロキシル化、硫酸抱合の OT が 44.8%、アセチル化、ヒドロキシル化、硫酸抱合、グルクロン酸抱合の

OT が 4.8%、アセチル化、ヒドロキシル化、グルクロン酸抱合の OT が 2.2%、未変化 OT は 33.7% 検出された。

OT はばく露後 24 時間以内に投与量の約 80% が排泄されており、蓄積性は少ないことが推察された。また、尿中代謝物の解析から、オルトトルイジンの約 50% は代謝物として排泄され、約 45% がヒドロキシル化、硫酸抱合として検出されていることから、オルトトルイジンの代謝にはヒドロキシル化や硫酸抱合による代謝の寄与が大きいと推測された。この実験から、OT は投与後速やかに腎臓や膀胱へと移行し、臓器蓄積性は少ないであろうことが明らかになった。一方、膀胱では、24 時間後においても、OT 及びそのヒドロキシル化体や硫酸抱合体代謝物が検出され、他の組織に比べ、比較的長時間、膀胱内に留まる可能性が示唆された。

他方、我々は培養膀胱細胞を用いた検討において、OT 代謝物の中でも 2AMC が特に強い DNA 損傷性を示すことを既に明らかにしており、ラットにおいて OT を皮下投与した後 16 時間時点で、その 2AMC が膀胱内に高濃度で存在し、実際にその膀胱内で DNA 損傷が誘発されていることを明らかにしている (データ示さず)。

### 3. 生物学的モニタリング指標の開発に関する検討

芳香族アミン類及びその代謝物の分析条件の検討では、OT 及び文献に記述されていた入手可能な OT の代謝物 Anthranilic acid; ATA, N-Acetyl-o-

toluidine; NAOTD, 4-Amino-m-cresol; 4AMC, 2-Amino-m-cresol; 2AMC, 2,2'-Azoxytoluene; AZT 等について、NIOSH のメソッド 8317 で記述される定量範囲 (1.4-1200 ng/mL = 0.013-11.199 nmol/mL) をクリアできる分析条件を LC/MS/MS で検討した。さらに、実際の生体試料への応用として、OT を投与したマウスの血液、肝臓及び尿を用いて分析法の確認を行った。その結果、結果、分析アプリケーションの組成を水、アセトニトリル、ギ酸にすることで、OT の溶出、感度ともに十分な分析結果が得られた。また、尿の分析についてはダイレクト注入やアセトニトリル、アセトン水 (アセトン 80%)、メタノール抽出などを検討し、それぞれの条件下での回収率を求めた。血液、肝臓などの生体試料については PCA による除タンパク及び炭酸カリウムによる中和で、回収率を改善することも判明した。本検討で LC/MS/MS 法を用いて、生体試料中の OT やその代謝物の測定について、入手可能な 11 物質に関しては 1 物質を除き、残りすべての物質を分離分析できるようになった。個別の代謝物 (4AMC) の測定は生体試料中の他の物質の影響を受けることが見られたが、血液処理の条件を改良することにより改善された。代謝物の抱合体 (硫酸抱合体やグルクロン酸抱合体) については、市販の標準物質はないため、加水分解等の分析方法で検討する必要がある。以上種々の検討から、LC/MS/MS 法を用いて OT やその代謝物の分析条件を確立した。

動物実験で確立した解析方法を基に、作業員尿における芳香族アミン類およびその代謝物の測定方法を検討した。OTを含む数種類の芳香族アミン類を複合曝露する可能性のある工場で働く作業員12名と事務員1名から尿を解析サンプルとした(36検体)。

LC/MS/MSにおける測定物質は、5種類 OT、ANL、DMA、ANS、PTの芳香族アミン類(未代謝体)、およびこれらの代謝物の内、硫酸抱合やグルクロン酸抱合がされていない遊離の物質31種類に加え、タバコに含まれる2-ナフチルアミンと4-アミノビフェニル等、計34種類とした。

尿試料を二つに分け、分析する34種類の標準物質の混合液(アセトニトリルに溶解)を添加した尿試料と、アセトニトリルだけを添加した尿試料のそれぞれの濃度を測定した。添加した標準物質で算出したイオン化率を用いて、アセトニトリルを添加した試料中の各物質の含有量を求めた。その結果、OT(未代謝体)は1名(初日朝の時点の尿サンプル)を除き、すべての作業員尿から検出された。また、OTの代謝物も検出された。未代謝のPTはほとんどの検体で検出されなかったが、PTの代謝物の可能性が高い物質がすべての検体から検出された。ANL、ANS、DMA、及びこれらの代謝物はすべての検体から検出された。また、代謝物は朝の尿に比べ夕方方の尿で高くなる傾向が観察された。

作業員尿の分析では、尿中のOT(未代謝体)と比較して尿中のOT代謝物

量は微量であるため、ばく露を評価するには未代謝体のOTを測定することが重要と考えられる。一方で、我々のこれまでの研究で、強いDNA損傷性が示唆されたOT代謝物の一つである2-アミノ-m-クレゾール(2AMC)が作業員尿でも検出可能であったことから、OTばく露影響指標として尿中2AMC濃度を測定することも意義が大きいと考えられた。DMAについては、尿中のDMA代謝物ではなく、ばく露評価には未代謝体のDMAを指標とすることが望ましいと結論された。しかし、DMAの代謝過程でDNA損傷を示す報告があることから、今後、代謝とDNA損傷性の観点からさらなる検討が必要である。ANLについては未代謝体に比べ代謝物の方が安定的に検出されていたことから、これらの代謝物は、ばく露評価に有用な指標となることが示唆された。

作業環境中の濃度の低減化から芳香族アミン類やその代謝物による生物学的モニタリングにはLC/MS/MSによる分析が妥当であると考え、分析上問題となるマトリックス効果を排除する方法を検討し、その開発した分析方法がヒトの尿試料の分析に十分耐えられるかどうかを確認した(測定法の信頼性を担保するために、測定値の変動を把握する必要がある)。この解析では、新たに採取した現場作業員の尿を用い、芳香族アミン類取り扱い作業員の尿合計49サンプル(17試料は採取から11、12、15か月目、32試料は採取後1、3、5か月目)について、各試料とも分析する時期をずらして計3回の分析を実施

し、測定値の変動係数(CV 値)が機器による誤差範囲内に収まるか否かを確認した。その結果、作業者の尿では OT の添加回収率が 21-83%となり、尿におけるマトリックス効果による変動は非常に大きいことが示された。

OT の濃度カテゴリを測定下限値-測定下限値×5未満(変動誤差の期待値 25-9%: ベースラインの変動誤差と機器への注入誤差の和を変動誤差の期待値とする)と測定下限値×5以上(変動誤差の期待値 9%以内)とに分け、各試料の CV 値の平均を求めると、前者が 17.2%、後者が 7.4%となり、変動誤差は期待値通りであった。

GC/MS や UV 等で分析する場合に、内部標準を用いずに外部標準で分析を行う際には、プールされた標準尿を使用して一律の回収率補正をすることが多いが、LC/MS/MSを使用する場合、尿ごとの回収率の変動が大きすぎるため、標準尿を用いた一律の回収率補正は推定ばく露量の過小評価に繋がる可能性が示唆された。その点、我々が今回実施した方法は変動誤差が期待値の範囲内であったので、生物学的モニタリングに十分堪え得ると考えられた。変動誤差が期待値の範囲内ということは 1-5 か月の間 OT は安定であることを示唆しているものと考えられた。(貯蔵用の OT のアセトニトリル溶液は 2 年安定)。また、動物実験の加水分解尿試料の結果から、16 時間後に 4AMC や 2AMC の遊離体が増加していることが示めされ、尿路系で OT が代謝されている可能性が示唆された。

## 研究業績

### 論文発表:

1. Qi Y, Toyooka T, Kashiwagi H, Yanagiba Y, Ohta H, Koda S, Wang RS (2018) 2,4-Dimethylaniline generates phosphorylated histone H2AX in human urothelial and hepatic cells through reactive oxygen species produced by cytochrome P450 2E1. Arch Toxicol. 92, 3093-3101.
2. Qi Y, Toyooka T, Nie J, Ohta H, Koda S and Wang RS (2020) Comparative  $\gamma$ -H2AX analysis for assessment of the genotoxicity of six aromatic amines implicated in bladder cancer in human urothelial cell line. Toxicology In Vitro (in press) <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2020.104880>
3. 豊岡達士, 祁 永剛, 王 瑞生, 甲田茂樹 (2019) 3,3'-ジクロロ-4,4'-ジアミノフェニルメタン及びその類似化学構造を有する産業化学物質の DNA 損傷性に関する研究. 労働安全衛生研究. 12 巻 2 号, p113-118.
4. 小林健一, 柳場由絵 (2019) 産業化学物質のマウス経皮ばく露方法の検討. 労働安全衛生研究. 12 巻 3 号, p195-198.

### 学会発表:

1. 柳場由絵, 須田 恵, 豊岡達士, 小

- 林健一, 王 瑞生, 甲田茂樹(2017) o-トルイジンの代謝経路および代謝酵素に関する検討. 第44回産業中毒・生物学的モニタリング研究会, 抄録集, p23.
2. 須田 恵, 柳場由絵, 小林健一, 祁永剛, 豊岡達士, 王 瑞生, 甲田茂樹(2017) 血液、組織、尿中の芳香族アミン類の分析方法の開発-1. 第44回産業中毒・生物学的モニタリング研究会, 抄録集, p24.
  3. 豊岡達士, 柳場由絵, 小林健一, 須田 恵, 王 瑞生, 甲田茂樹(2017) 三次元ヒト皮膚モデルを用いた芳香族アミン類の皮膚透過性に関する検討. 第44回産業中毒・生物学的モニタリング研究会, 抄録集, p26.
  4. 豊岡 達士, Yonggang QI, 柳場 由絵, 伊吹 裕子, 太田 久吉, Rui-Sheng WANG (2017) 芳香族アミン5種によるヒト膀胱細胞におけるヒストン H2AX リン酸化誘導に関する研究, 第46回日本環境変異原学会, 抄録集, p24.
  5. Yukie Yanagiba, Kenichi Kobayashi, Megumi Suda, Tatsushi Toyooka, Shigeki Koda, Rui-Sheng Wang (2018) Whole body autoradiography and urinary excretion of ortho-toluidine after percutaneous administration to rats. 2018 International Meeting on 22nd MDO and 33rd JSSX, Book of Abstracts, p408.
  6. 豊岡達士, 祁 永剛, 柳場由絵, 太田久吉, 王 瑞生, 甲田茂樹(2018) 職業性膀胱がん発生現場で使用されていた芳香族アミン6種のDNA損傷性およびDNA損傷誘導メカニズムの検討. 第45回日本毒性学会, 要旨集 p102.
  7. 須田 恵, 柳場由絵, 小林健一, 祁永剛, 豊岡達士, 王 瑞生, 甲田茂樹(2018) o-トルイジン単回経口投与時の尿中代謝物濃度の経時的变化. 第91回日本産業衛生学会, 産業衛生学雑誌 60(Suppl.), 419.
  8. 小林健一, 柳場由絵, 須田 恵, 豊岡達士, 王 瑞生, 甲田茂樹(2018) ラットへのオルトトルイジン経皮投与後の代謝及び遺伝毒性作用の検討. 第45回日本毒性学会, 要旨集 p102.
  9. 柳場由絵, 小林健一, 須田 恵, 豊岡達士, 王 瑞生, 甲田茂樹(2018) ラット膀胱における ortho-Toluidine 皮下投与後の  $\gamma$ -H2AX の生成および強い遺伝毒性を有する可能性のある尿代謝産物の同定. 第46回産業中毒・生物学的モニタリング研究会, 要旨集 p27.
  10. 須田 恵, 柳場由絵, 小林健一, 豊岡達士, 王 瑞生, 甲田茂樹(2018) オルトトルイジンのラットへの経皮投与後の体内動態. 第46回産業中毒・生物学的モニタリング研究会, 要旨集, p26.
  11. 須田 恵, 柳場由絵, 豊岡達士, 王 瑞生, 甲田茂樹(2019) オルトトルイジン作業者の尿中芳香族アミン類とその代謝物の分析. 第92回日

- 本産業衛生学会, 産業衛生学雑誌 61 (Suppl.), p330. N-G29-10 2019年5月
12. 柳場由絵, 小林健一, 豊岡達士, 祁永剛, 須田恵, 王瑞生 甲田茂樹, (2019) 2,4-ジメチルアニリンの経皮吸収、体内分布及び DNA 損傷性についての検討. 第46回日本毒性学会 要旨集 p305. 2019年7月
  13. 柏木裕呂樹, 豊岡達士, 王 瑞生, 甲田茂樹 (2019) オルトトルイジン及び 4-クロロオルトトルイジンのDNA損傷性に関する比較検討. 第47回産業中毒・生物学的モニタリング研究会. 要旨集 p16. 2019年10月
  14. 豊岡達士, 柏木裕呂樹, 柳場由絵, 祁 永剛, 王 瑞生, 甲田茂樹 (2019) ヒト三次元培養皮膚を用いた芳香族アミン類の皮膚透過性に関する研究. 第47回産業中毒・生物学的モニタリング研究会. 要旨集 p17. 2019年10月
  15. 王 瑞生, 祁 永剛, 豊岡達士, 甲田茂樹 (2019) 膀胱発がんに寄与する可能性がある芳香族アミン類等の遺伝毒性に関する検討. 第47回産業中毒・生物学的モニタリング研究会. 要旨集 p15. 2019年10月
  16. Rui-Sheng Wang, Tatsushi Toyooka, Yonggang Qi, Yukie Yanagiba, and Megumi Suda (2019) 2,4-Dimethylaniline May Contribute to the Occurrence of Bladder Cancer among Workers in a Chemical Factory. 55th Eurotox Congress, Toxicology Letters, 314S1, S230.
  17. Yonggang Qi, Tatsushi Toyooka, Hyogo Horiguchi, Shigeki Koda, Rui-Sheng Wang (2019) Comparative g-H2AX analysis for assessment of the genotoxicity of four chemicals implicated in bladder cancer. The 6th Asian Congress on Environmental Mutagen and the 48th Annual Meeting of the Japanese Environmental Mutagen Society, Abstract p.192.
  18. Yukie Yanagiba, Kenich Kobayashi, Megumi Suda, Tatsushi Toyooka, Shigeki Koda and Rui-Sheng Wang (2019) Tissue distribution and excretion of ortho-toluidine after percutaneous administration to rats. 8th Occupational and Environmental