

研究課題名：香料等の遺伝毒性・発がん性短・中期包括的試験法の開発と、その標準的安全性評価法の確立に関する研究

研究代表者： 本間正充 国立医薬品食品衛生研究所 副所長

研究要旨

本研究では、香料化学物質の安全性を *in silico*、*in vitro*、*in vivo* で階層的に評価する評価系を構築し、食品香料の効率的かつ信頼性の高い安全性評価の推進に資することを目的とする。また、マウスオルガノイド系を用いる遺伝毒性・発がん性短中期試験法としての条件設定を行い、多施設で実施可能な標準法の確立を目指す。

I. 標準的安全性評価法の確立に関する研究

QSAR による予測が困難であったフラン類、チオエーテル類、チオール類について Ames 試験を実施し、新たな Ames 試験結果を加えた新規香料エームス試験データベース（490 化合物）を完成させた。本データベースは香料の変異原性の予測に特化したローカル QSAR モデルの開発に有用であると考えられる。Ames 試験結果が QSAR 結果と異なる 3 物質について、ヒト培養細胞を用いたチミジンキナーゼ遺伝子 (*TK*) 変異試験を実施した。DNA 初期損傷と遺伝子突然変異の量的相関を明らかにするため、*gpt delta* マウスを用いたアクリルアミドの飲水投与実験を実施した結果、投与群の肝臓で *gpt* 突然変異体頻度は有意に増加したが用量依存性は明確でなかった。香料の安全性評価における一般毒性・遺伝毒性・発がん性短期包括試験の有用性を検討するため *acetamide* の包括的評価を実施した。F344 *gpt delta* ラットに *acetamide* を 13 週間混餌投与した結果、無毒性量は 0.625%（394 mg/kg 体重/日に相当）であった。肝臓において *gpt* および *Spi* 変異体頻度の変化は認められず、*acetamide* の肝発がん突然変異誘発性の関与は乏しいことが明らかになった。また、3-acetyl-2,5-dimethylfuran を被験物質として遺伝毒性・発がん性短・中期包括的試験を実施するための用量設定試験を実施した。F344 ラットに 3-acetyl-2,5-dimethylfuran を 28 日間投与した結果、最高用量 540 mg/kg/day 投与群では顕著な体重増加抑制が認められたことから、本試験の最高用量を 300 mg/kg/day に設定した。

II. オルガノイドを用いる評価系の確立に関する研究

オルガノイドは常温輸送が可能なことを確認し、遺伝毒性については、陽性対照物質の濃度に対応した *gpt* 遺伝子の変異頻度上昇傾向を認めた。発がん性についてはマウス系統差を検討し、陽性対照物質への感受性が *rasH2* マウス由来オルガノイドに比し *Trp53* ヘテロノックアウトマウスあるいは *LSL-Kras^{G12D}* マウス由来オルガノイドで高いことが示された。動物モデルで低感受性の胃発がんについては、*Pik3ca* 活性化変異と *Trp53* 欠失の組合せによるオルガノイドの造腫瘍性を確認した。

研究分担者

安井 学	国立医薬品食品衛生研究所 変異遺伝部 室長
増村健一	国立医薬品食品衛生研究所 変異遺伝部 室長
石井雄二	国立医薬品食品衛生研究所 病理部 室長
高須伸二	国立医薬品食品衛生研究所 病理部 主任研究官
小川久美子	国立医薬品食品衛生研究所 病理部 部長
西川秋佳	国立医薬品食品衛生研究所 病理部 客員研究員
今井俊夫	国立がん研究センター・研究所 動物実験部門長
落合雅子	国立がん研究センター・研究所 動物実験部門 外来研究員
戸塚ゆ加里	国立がん研究センター・研究所 発がん・予防研究分野 ユニット長
三好規之	静岡県立大学 食品栄養科学部 准教授
筆宝義隆	千葉県がんセンター・研究所 発がん制御研究部長
平田暁大	岐阜大学 研究推進・社会連携機構 助教

A. 研究目的

本研究では、香料化学物質の安全性を *in silico*、*in vitro*、*in vivo* で階層的に評価する評価系を構築し、食品香料の効率的且つ信頼性の高い安全性評価の推進に資することを目的とする。QSAR (*in silico*)、Ames 試験、TK6 試験 (*in vitro*)、一般毒性・遺伝毒性・発がん性短期包括試験法 (*in vivo*) を階層的に組み合わせることにより、遺伝毒性及び発がん性を包括的に評価することが可能だけでなく、各階層の結果から発がんに対する遺伝毒性の寄与や、そのメカニズムを解析する。遺伝毒性が疑われる香料については *in vivo* 試験

(一般毒性・遺伝毒性・発がん性短期包括試験) や肝臓または腎臓を標的とする遺伝毒性・発がん性中期包括試験による評価を行う。また、マウスオルガノイド系を用いる遺伝毒性・発がん性短中期試験法としての条件設定を行い、多施設で実施可能な標準法の確立を目指す。更に、従来の動物モデルでは腫瘍性病変が発生しづらい胃由来のオルガノイドに対する化学物質の反応性解析法の確立を目的とし技術基盤を構築する。

本研究班は上記の目的を達成するため、以下の研究に取り組んだ。

I. 標準的安全性評価法の確立に関する研究

1) QSAR と Ames 試験による香料の遺伝毒性評価に関する研究 (本間) :

QSAR 予測が困難と考えられるフラン類、チオエーテル類、チオール類について Ames 試験を実施し、予測のためのケミカルスペースの拡大を行う。また、これまで報告されてきた香料の Ames 試験データベースを精査し、また最近実施された Ames 試験結果をデータベースに取り込むことにより、データベースの拡大と堅牢化をおこなうことを目的とする。

2) QSAR 試験、Ames 試験、哺乳類細胞を用いる遺伝子変異試験から得られる変異原性の比較 (安井) :

Derek Nexus と Case Ultra モデルの QSAR 結果が互いに異なる、或いは実際の Ames 試験結果がそれらの QSAR 結果と異なる 3 物質について、上位試験であるヒト培養細胞を用いるチミジンキナーゼ遺伝子 (TK) 変異試験を実施することによって、*in silico* の QSAR と細菌を用いる Ames 試験の両結果と比較し、TK 変異試験の有用性を明らかにすることを目的とする。

3) AOP と定量的評価を取り入れた遺伝毒性発がんリスク評価法の精緻化 (増村) :

OECD が提唱する「化学物質と生体の相互作用から個体での毒性発現までのメカニズムを関連づけて説明する手法 (AOP)」を取り入れた遺伝毒性発がんリスク評価法の精緻化を目指す。分子的初期イベントである DNA 初期損傷 (DNA 付加

体形成)とこれに続くキーイベントである遺伝子突然変異誘発に関して、*in vivo*における量的相関を明らかにする。既存の *gpt delta* ラット試験系のコストが高い欠点を改善するため、レポーター遺伝子の回収効率を高めた新規 *gpt delta* ラットの作出と評価を行う。

4) Acetamide の一般毒性・遺伝毒性・発がん性短期包括試験法による評価 (石井、高須、西川、小川) :

本研究では、香料の迅速かつ包括的な安全性評価のため、これまでに構築したレポーター遺伝子導入動物 *gpt delta* ラットを用いた一般毒性・遺伝毒性・発がん性包括試験の有用性を検討する。食品香料として用いられていた acetamide はラット肝発がん性を有するが、その機序は未だ明らかになっていない。そこで本研究では、*gpt delta* ラットを用いた acetamide の包括的評価を実施した。平成 30 年度は用量設定試験の後、本試験として雄性 6 週令の *gpt delta* ラットに acetamide を 0.625, 1.25 および 2.5% の濃度で 13 週間混餌投与し、血液学的検査および血清生化学検査を実施した。本年度は、全身諸臓器の病理組織学的検査と遺伝毒性評価を実施した。

5) 肝又は腎遺伝毒性・発がん性中期包括試験法による香料等の評価 (高須、石井、西川、小川) :

食品香料化学物質の安全性を *in silico*, *in vitro*, *in vivo* で階層的に評価する評価系を構築することを目的に、*in silico* 解析結果から遺伝毒性が疑われる化合物を対象として、*in vivo* での遺伝毒性・発がん性を検討する。*in silico* 解析結果から遺伝毒性が疑われる化合物としてリストアップされた 10 候補化合物のうち、げっ歯類において肝発がん性を示すことが知られるフラン環を基本骨格とする香気成分である 3-acetyl-2,5-dimethylfuran を被験物質として、今年度は遺伝毒性・発がん性短・中期包括的試験を実施するための用量設定試験を実施した。

II. オルガノイドを用いる評価系の確立に関する研究 (今井、落合、戸塚、三好、筆宝、平田)

我々はこれまでに、レポーター遺伝子導入マウスから 3 次元培養法により調製したオルガノイド系を用いることで既知の遺伝毒性物質の検出が可能で、がん関連遺伝子改変マウスの正常組織から調製したオルガノイド系につき、既知の発がん物質が造腫瘍性あるいは上皮細胞の重層化/異型性/浸潤性を指標とする腫瘍化を示す変化を誘導することを見出した。本研究では、マウスオルガノイド系を用いる遺伝毒性・発がん性短中期試験法としての条件設定を行い、多施設で実施可能な標準法の確立を目指す。更に、従来動物モデルでは腫瘍性病変が発生しづらい胃由来のオルガノイドに対する化学物質の反応性解析法の確立を目的とし技術基盤を構築する。

B. 研究方法

I. 標準的安全性評価法の確立に関する研究

1) QSAR と Ames 試験による香料の遺伝毒性評価に関する研究 (本間) :

以下のフラン化合物①、チオエーテル②、チオール化合物③の Ames 試験を実施した。

- ① 4,5-Dihydro-2,5-dimethyl-4-oxofuran-3-yl butyrate (Cas# 114099-96-6)
- ② 2,4,4-trimethyl-1,3-oxathiane (Cas# 72472-02-7)
- ③ 2-methyl-2-butanethiol (Cas# 1679-09-0)

2) QSAR 試験、Ames 試験、哺乳類細胞を用いる遺伝子変異試験から得られる変異原性の比較 (安井) :

以下の 3 種のフラン化合物の TK 変異試験を実施した。TK 変異試験は、OECD ガイドライン (TG490) に従って行った。使用する被験物質は、非代謝活性化条件下において Ames 試験陽性になるため、代謝活性化条件下の試験は行わなかった。

- ① 3-Acetyl-2,5-dimethylfuran (Cas; 10599-70-9)
- ② 4-Acetoxy-2,5-dimethyl-3(2H)-furanone (Cas; 4166-20-5)
- ③ 2,5-Dimethyl-4-methoxy-3(2H)-furanone (Cas; 4077-47-8)

3) AOP と定量的評価を取り入れた遺伝毒性発が

んリスク評価法の精緻化 (増村) :

雄 *gpt delta* マウスに AA を 300, 100, 30 ppm の用量で 28 日間飲水投与し、最終投与 3 日後と 100 日後に組織を採取した。肝臓の *gpt* 遺伝子突然変異体頻度を測定し用量反応データを得た。 λ EG10 DNA をゲノムに導入したトランスジェニックラットを作出し、 λ EG10 をホモに持った新規 *gpt delta* ラット (Wistar Hannover 系) の候補ラインについて、肝臓 DNA を抽出してレポーター遺伝子の回収効率を測定した。

4) Acetamide の一般毒性・遺伝毒性・発がん性短期包括試験法による評価 (石井、高須、西川、小川) :

Acetamide を 0.625, 1.25 および 2.5% の濃度で 13 週間混餌投与した 6 週齢の雄性 F344 系 *gpt delta* ラットについて、全身諸臓器の病理組織学的検索と発がん標的臓器である肝臓について *gpt* assay および Spi assay による変異原性評価を実施した。

5) 肝又は腎遺伝毒性・発がん性中期包括試験法による香料等の評価 (高須、石井、西川、小川) :

6 週齢の雄性 F344 ラットに 3-acetyl-2,5-dimethylfuran を 60, 180 又は 540 mg/kg の濃度で 1 日 1 回 28 日間強制経口投与した。投与終了後、イソフルラン麻酔下で採血後、血清生化学的検査を実施した。剖検時に肝臓、腎臓、脾臓、肺、消化管および鼻腔を摘出し、肝臓、腎臓、脾臓及び肺に関しては、重量の測定を行った。さらに、摘出した臓器・組織について病理組織学的検査を実施した。

II. オルガノイドを用いる評価系の確立に関する研究 (今井、落合、戸塚、三好、筆宝、平田)

遺伝毒性については *gpt delta* マウス由来の肺オルガノイドに対し、低濃度・高濃度のアクリルアミド (AA) で処置した。発がん性については *rasH2* と *non-Tg* マウス由来の肺および肝臓 (胆管) からオルガノイドを調製し、メタンスルホン酸エチル (EMS)、アクリルアミド (AA) およびジエチルニトロソアミン (DEN)、陰性対照と

して安息香酸ナトリウム (SB) の低・高濃度で処置し、ヌードマウス皮下に移植して評価した。オルガノイドは、基幹機関で調製したものを常温で各分担機関に送付した。胃については、*Pik3ca* 活性化変異/*Trp53* 欠失、*Apc* 欠失/*Trp53* 欠失などの影響を解析した。

(倫理面への配慮)

動物実験の実施に際しては、各研究施設の規定に従って動物実験倫理委員会の承認を得た後に実施し、実験動物に対する動物愛護に関して十分配慮して行った。また、遺伝子組換え実験については、遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律等、遺伝子組換え生物等の第二種使用等に当たって執るべき拡散防止措置等を定める法令に則り、機関承認を得た後に実施した。

C. 研究結果

I. 標準的安全性評価法の確立に関する研究

1) QSAR と Ames 試験による香料の遺伝毒性評価に関する研究 (本間) :

フラン化合物①は陽性、チオエーテル化合物②、チオール化合物③は陰性を示した。既存の香料データベース (367 化合物) を再評価し、試験結果に疑義がある 7 化合物の Ames 変異原性結果を確定した。また、新規の Ames 試験結果を取り込んだ 490 化合物からなる香料 Ames 試験データベースを作成した。

2) QSAR 試験、Ames 試験、哺乳類細胞を用いる遺伝子変異試験から得られる変異原性の比較 (安井) :

TK 変異試験は、Ames 試験と QSAR 試験の陽性物質 (3-Acetyl-2,5-dimethylfuran) に対して陽性と判定した。また、TK 変異試験は、Ames 試験と QSAR 試験 (Case Ultra) の陰性物質 (2,5-Dimethyl-4-methoxy-3(2H)-furanone) に対して陰性と判定した。4-Acetoxy-2,5-dimethyl-3(2H)-furanone の結果は、統計解析では陽性だが、TK 変異頻度データを詳細にみると未処理群の変異頻度が背景データよ

りも低いことと用量依存性が無かったことから総合的判断として陰性と判定した。

3) AOP と定量的評価を取り入れた遺伝毒性発がんリスク評価法の精緻化 (増村) :

AA 投与群の肝臓における *gpt* 突然変異体頻度は陰性対照群と比較して有意に増加した。変異体頻度は 30 ppm 群で有意に増加したが高用量では頭打ちとなる用量反応曲線を示した。新規 *gpt delta* ラット候補ラインのレポーター遺伝子回収効率を測定した。 λ EG10 遺伝子のゲノムへの導入が PCR で確認された個体から交配によって導入遺伝子をホモに持つ系統を作出し、候補 2 系統について、肝臓 DNA を用いて *in vitro* パッケージングを行った。既存の *gpt delta* ラットと比較して、ライン 1 では約 3 倍、ライン 2 では約 5 倍高い回収効率を得られた。

4) Acetamide の一般毒性・遺伝毒性・発がん性短期包括試験法による評価 (石井、高須、西川、小川) :

全身諸臓器の病理組織学的検査の結果、肝臓では 1.25% から肝細胞の空胞化、有糸分裂像の増加、単細胞壊死、好塩基性の細胞質内封入体、核の大小不同、オーバルセル過形成及び変異肝細胞巢が認められた。脾臓では、2.5% において赤芽球の減少が認められた。また、種々の臓器で病理所見が散見されたが、いずれも統計学的に有意ではなく、自然発生性の変化と考えられた。遺伝毒性評価の結果、いずれの投与群においても *gpt* 及び *Spi* 変異体頻度の有意な変化は認められなかった。また、*gpt* 遺伝子の変異スペクトラム解析においても、acetamide に投与による変異パターンの変化は認められなかった。

5) 肝又は腎遺伝毒性・発がん性中期包括試験法による香料等の評価 (高須、石井、西川、小川) :

540 mg/kg/day 投与群の全例で投与 1 週目から鼻出血及び紅涙が認められたが、症状は投与 3 週目以降には観察されなかった。540 mg/kg/day 投与群において、投与 1 週目から投与終了時まで統計学的に有意な体重増加抑制が認められた。臓器重量測定の結果、540 mg/kg/day 投与群の肝臓、

腎臓、肺及び脾臓の相対重量は統計学的に有意な高値を示した。血清生化学的検査の結果、60 mg/kg/day 以上の投与群において、アルブミン/グロブリン比の上昇、グルコース、トリグリセリド、BUN 及びクレアチニンの低下が認められた。病理組織学的検査の結果、540 mg/kg/day 投与群の全例において鼻腔嗅上皮の壊死が認められた。

II. オルガノイドを用いる評価系の確立に関する研究 (今井、落合、戸塚、三好、筆宝、平田)

遺伝毒性については、AA の濃度に対応して *gpt* 遺伝子の変異頻度が上昇する傾向がみられた。発がん性については、*rasH2* マウス由来肺および肝臓 (胆管) オルガノイドの EMS 高濃度処置群、肺オルガノイドの AA 高濃度処置群で発がん性を示す上皮細胞の重層化/浸潤性が 1/4~2/4 の頻度でみられたが有意差はなかった。肺オルガノイドに対する AA の影響として、ヌードマウスに移植する前のオルガノイドに形態変化が確認できる可能性が示された。以上、オルガノイドは常温輸送が可能なことを確認し、各研究分担者にて実験を進めた。胃オルガノイドでは *Pik3ca* 活性化変異と *Trp53* 欠失の組合せで強い造腫瘍性が、*Apc* 欠失と *Trp53* 欠失の組合せで弱いながら発がん作用がみられた。

D. 考 察

I. 標準的安全性評価法の確立に関する研究 (本間、安井、増村、石井、高須、西川、小川)

香料 Ames 試験データベースを作成した。本データベースは信頼性が高く、香料の変異原性の予測に特化したローカル QSAR モデルの開発に有用であると考えられる。

TK 変異試験は、精度が良く信頼性の高い試験であること、そして QSAR 試験の Case Ultra モデルの結果と最も一致することが分かった。

AA 投与マウスの肝臓において DNA 付加体量が投与量に依存して増加するのに対して、遺伝子突然変異の頻度は高用量域で頭打ちの用量反応性を示すことが示唆された。遺伝毒性発がん AOP

において、分子的初期イベント（DNA 付加体形成）と下流のキーイベント（遺伝子突然変異誘発）が定性的に相関する一方で、異なる用量反応性を示す場合があることが示唆された。新規の λ EG10 ホモ化 *gpt delta* ラットは既存のヘテロ F344 系統と比較してレポーター遺伝子回収効率が高く TGR 試験の効率化が期待できる。

acetamide の包括的評価においては、血清生化学検査の肝毒性パラメーターとともに、肝臓では 1.25% から肝傷害性の変化が観察され、2.5% ではそれらの程度及び頻度が増加した。核成分に由来する細胞質内封入体も 1.25% から認められ、同群では有糸分裂像の増加および核の大小不同が認められたことから、有糸分裂異常に関連した変化と考えられた。脾臓で認められた赤芽球の減少は、血液学的検査における赤血球系パラメーターの変動に関連した変化と考えられた。なお、0.625% においてこれらの変化は認められなかったことから、本試験における無毒性量は 0.625% (394 mg/kg 体重/日に相当) と考えられた。また、遺伝毒性評価の結果、*acetamide* のラット肝発がんにおける突然変異誘発性の関与は乏しいと考えられた。

3-acetyl-2,5-dimethylfuran については、540 mg/kg/day 投与群では有意な体重増加抑制が認められ、投与終了時では対照群に比して約 30% 減少したことから、この用量では投与を継続できないと判断し、本試験の最高用量は 300 mg/kg/day に設定した。また、540 mg/kg/day 投与群の全例で鼻出血が認められ、病理組織学的検査で鼻腔上皮の壊死が認められたことから、3-acetyl-2,5-dimethylfuran は、高用量では鼻腔粘膜を毒性標的とする可能性が示唆された。一方、血清生化学的検査の結果、複数の検査項目で統計学的に有意な変化が認められたが、鼻腔粘膜以外の臓器で毒性影響を示す病理組織学的変化がみられなかったことから、より長期間の試験での毒性影響を検討する必要があると考えられた。

II. オルガノイドを用いる評価系の確立に関する

研究（今井、落合、戸塚、三好、筆宝、平田）

gpt delta マウス由来のオルガノイドを用いる遺伝毒性試験法については、臓器毎、更に変異パターンについてもマウスを用いた既報との比較解析を継続する。マウスオルガノイド系を用いる発がん性試験法としての条件設定に関して、平成 30 年度の結果との統合評価により被験物質によるマウス系統差があることが示され、幅広い被験物質に感受性を示すマウス系統の選択を継続する必要がある。また、ヌードマウスに移植する前のオルガノイドの形態変化をエンドポイントとした発がん性評価の可能性を示した。来年度は引き続き、従来の動物モデルでは検出が難しいとされる胃発がんなどを含めて遺伝毒性・発がん性が検出可能な短中期試験法としての検討を継続する。

E. 結論

I. 標準的安全性評価法の確立に関する研究

QSAR による予測が困難であったフラン類、チオエーテル類、チオール類について Ames 試験を実施し、新たな Ames 試験結果を加えた新規香料エームス試験データベース（490 化合物）を完成させた。本データベースは香料の変異原性の予測に特化したローカル QSAR モデルの開発に有用であると考えられる。Ames 試験結果が QSAR 結果と異なる 3 物質について、ヒト培養細胞を用いたチミジンキナーゼ遺伝子 (*TK*) 変異試験を実施した。得られたデータは、QSAR 予測性の向上、および専門家判断のための重要な遺伝毒性評価データとして資すると考えられる。DNA 初期損傷と遺伝子突然変異の量的相関を明らかにするため、*gpt delta* マウスを用いたアクリルアミドの飲水投与実験を実施した結果、投与群の肝臓で *gpt* 突然変異体頻度は有意に増加したが用量依存性は明確でなかった。レポーター遺伝子の回収効率が低い新規 *gpt delta* ラット系統は TGR 試験の効率化に寄与すると考えられた。F344 *gpt delta* ラットに *acetamide* を 13 週間混餌投与した結果、無毒性量は 0.625% (394 mg/kg 体重/日に相当) であった。肝臓において *gpt* および *Spi* 変異体頻

度の変化は認められず、acetamide の肝発がんに突然変異誘発性の関与は乏しいことが明らかになった。また、3-acetyl-2,5-dimethylfuran を被験物質として遺伝毒性・発がん性短・中期包括的試験を実施するための用量設定試験を実施し、本試験の最高用量を 300 mg/kg/day に設定した。

II. オルガノイドを用いる評価系の確立に関する研究

オルガノイドは常温輸送が可能なことを確認し、遺伝毒性については、陽性対照物質の濃度に対応した *gpt* 遺伝子の変異頻度上昇傾向を認めた。発がん性についてはマウス系統差を検討し、陽性対照物質への感受性が *rasH2* マウス由来オルガノイドに比し *Trp53* ヘテロノックアウトマウスあるいは *LSL-KrasG12D* マウス由来オルガノイドで高いことが示された。動物モデルで低感受性の胃発がんについては、*Pik3ca* 活性化変異と *Trp53* 欠失の組合せによるオルガノイドの造腫瘍性を確認した。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

誌上発表

1. 本間正充；医薬品中の変異原性不純物の安全性評価と管理—ICH-M7を踏まえた遺伝毒性物質の許容値の設定に関する科学—
PHARM TECH JAPAN 35(8), 1461-1469, 2019.
2. 本間正充；食品中に混在する微量な化学物質の安全性評価 一定量の構造活性相関 (QSAR) による変異原性化学物質の同定—
日本包装学会誌 29 (1), 27-42, 2020
3. 本間正充；化学物質の遺伝毒性評価と定量的構造相関 ((Q) SAR) ポリ衛協会報 65, 5-25, 2019
4. 本間正充；毒性試験の未来を考える — (定量的) 構造活性相関による化学物質の変異原

性評価 — 国立医薬品食品衛生研究所報告 137, 20-31, 2019

5. Hasselgren C, Ahlberg E, Akahori Y, Amberg A, Anger LT, Atienzar F, Auerbach S, Beilke L, Bellion P, Benigni R, Bercu J, Booth ED, Bower D, Brigo A, Cammerer Z, Cronin MTD, Crooks I, Cross KP, Custer L, Dobo K, Doktorova T, Faulkner D, Ford KA, Fortin MC, Frericks M, Gad-McDonald SE, Gellatly N, Gerets H, Gervais V, Glowienke S, Van Gompel J, Harvey JS, Hillegass J, Honma M, Hsieh JH, Hsu CW, Barton-Maclaren TS, Johnson C, Jolly R, Jones D, Kemper R, Kenyon MO, Kruhlak NL, Kulkarni SA, Kümmerer K, Leavitt P, Masten S, Miller S, Moudgal C, Muster W, Paulino A, Lo Piparo E, Powley M, Quigley DP, Reddy MV, Richarz AN, Schilter B, Snyder RD, Stavitskaya L, Stidl R, Szabo DT, Teasdale A, Tice RR, Trejo-Martin A, Vuorinen A, Wall BA, Watts P, White AT, Wichard J, Witt KL, Woolley A, Woolley D, Zwickl C, Myatt GJ. Genetic toxicology in silico protocol. Regul Toxicol Pharmacol. 2019 Oct; 107:104403. doi: 10.1016/j.yrtph.2019.104403. Epub 2019 Jun 11. PubMed PMID: 31195068.
6. Petko I, Petkov, Chanita Kuseva, Stefan Kotov, Masamitsu Honma, Airi Kitazawa, Sunil Kulkarni, Terry W. Schultz, Ovanes G. Mekenyan. Procedure for toxicological predictions based on mechanistic weight of evidences: Application to Ames mutagenicity. Computational Toxicology 12, 2019; doi.org/10.1016/J.COMTOX.2017.02.004.
7. Sassa A, Fukuda T, Ukai A, Nakamura M, Takabe M, Takamura-Enya T, Honma M, Yasui M. Comparative study of cytotoxic effects induced

- by environmental genotoxins using XPC- and CSB-deficient human lymphoblastoid TK6 cells. *Genes Environ.* 41 :15 (2019). doi: 10.1186/s41021-019-0130-y.
8. Aoki Y, Matsumoto M, Matsumoto M, Masumura K, Nohmi T. Mutant frequency is not increased in mice orally exposed to sodium dichromate. *Food Safety.* 2019;7:2–10.
 9. Gi M, Fujioka M, Totsuka Y, Matsumoto M, Masumura K, Kakehashi A, Yamaguchi T, Fukushima S, Wanibuchi H. Quantitative analysis of mutagenicity and carcinogenicity of 2-amino-3-methylimidazo[4,5-*f*]quinoline in F344 *gpt* delta transgenic rats. *Mutagenesis.* 2019;34:279-287.
 10. Lynch AM, Eastmond D, Elhajouji A, Froetschl R, Kirsch-Volders M, Marchetti F, Masumura K, Pacchierotti F, Schuler M, Tweats D. Targets and mechanisms of chemically induced aneuploidy. Part 1 of the report of the 2017 IWGT workgroup on assessing the risk of aneugens for carcinogenesis and hereditary diseases. *Mutat Res.* 2019;847:403025.
 11. Pacchierotti F, Masumura K, Eastmond D, Elhajouji A, Froetschl R, Kirsch-Volders M, Lynch AM, Schuler M, Tweats D, Marchetti F. Chemically induced aneuploidy in germ cells. Part II of the report of the 2017 IWGT workgroup on assessing the risk of aneugens for carcinogenesis and hereditary diseases. *Mutat Res.* 2019 Nov;848:403023.
 12. T Tweats D, Eastmond DA, Lynch AM, Elhajouji A, Froetschl R, Kirsch-Volders M, Marchetti F, Masumura K, Pacchierotti F, Schuler M. Role of aneuploidy in the carcinogenic process: Part 3 of the report of the 2017 IWGT workgroup on assessing the risk of aneugens for carcinogenesis and hereditary diseases. *Mutat Res.* 2019;847:403032.
 13. Hori H, Shimoyoshi S, Tanaka S, Momonami A, Masumura K, Yamada M, Fujii W, Kitagawa Y, Hayashi M. Multiple-endpoint genotoxicity assay for colon carcinogen 1,2-dimethylhydrazine. *Mutat Res.* 2020;849:503130.
 14. Aoki Y, Taniguchi Y, Matsumoto M, Matsumoto M, Ohno M, Masumura K, Sasaki S, Tsuzuki T, Yamamoto M, Nohmi T. Oxidative-stress-driven in vivo mutagenesis induced by oral administration of potassium bromate in the small intestines of *gpt* delta mice. *Mutat Res.* 2020;850-851:503136.
 15. Machida, Y., Sudo, Y., Uchiya, N., Imai, T.: Increased susceptibility to mammary carcinogenesis and an opposite trend in endometrium in *Trp53* heterozygous knockout female mice by back-crossing the BALB/c strain onto the background C3H strain. *J. Toxicol. Pathol.* 32, 197-203 (2019)
 16. Matsuura, T., Maru, Y., Izumiya, M., Hoshi, D., Kato, S., Ochiai, M., Hori, M., Yamamoto, S., Tasuno, K., Imai, T., Aburatani, H., Nakajima, A., Hippo, Y.: Organoid-based ex vivo reconstitution of Kras-driven pancreatic ductal carcinogenesis. *Carcinogenesis* doi: 10.1093/carcin/bgz122 (2019)
 17. Moro, H., Hattori, N., Nakamura, Y., Kimura, K., Imai, T., Maeda, M., Yashiro, M., Ushijima, T. Epigenetic priming sensitizes gastric cancer cells to irinotecan and cisplatin by restoring multiple pathways. *Gastric Cancer* 23, 116-117

- (2020)
18. Naruse, M., Masui, R., Ochiai, M., Maru, Y., Hippo, Y., Imai, T. An organoid-based carcinogenesis model induced by *in vitro* chemical treatment. *Carcinogenesis* doi: 10.1093/carcin/bgaa011 (In press)
 19. Ochiai M, Yoshihara Y, Maru Y, Matsuura T, Izumiya M, Imai T, Hippo Y. Kras-driven heterotopic tumor development from hepatobiliary organoids. *Carcinogenesis*. 40:1142-1152. doi: 10.1093/carcin/bgz024 (2019)
 20. Totsuka Y, Wakabayashi K. Biological significance of aminophenyl- β -carboline derivatives formed from co-mutagenic action of β -carbolines and aromatic amines and its effect on tumorigenesis in humans: A review., *Mutation Res*, 2020, Feb - Mar;850-851:503148.
 21. Dertinger SD, Totsuka Y, Bielas JH, Doherty AT, Kleinjans J, Honma M, Marchetti F, Schuler MJ, Thybaud V, White P, Yauk CL. High Information Content Assays for Genetic Toxicology Testing: A Report of the International Workshops on Genotoxicity Testing (IWGT). *Mutation Res*. 2019 Nov;847:403022.
 22. Totsuka Y, Lin Y, He Y, Ishino K, Sato H, Kato M, Nagai M, Elzawahry A, Totoki Y, Nakamura H, Hosoda F, Shibata T, Matsuda T, Matsushima Y, Song G, Meng F, Li D, Liu J, Qiao Y, Wei W, Inoue M, Kikuchi S, Nakagama H, Shan B. DNA Adductome Analysis Identifies N-Nitrosopiperidine Involved in the Etiology of Esophageal Cancer in Cixian, China. *Chem Res Toxicol*. 2019 Aug 19; 32 (8): 1515-1527.
 23. Mimaki S, Watanabe M, Kinoshita M, Yamashita R, Haeno H, Takemura S, Tanaka S, Marubashi S, Totsuka Y, Shibata T, Nakagama H, Ochiai A, Nakamori S, Kubo S, Tsuchihara K. Multifocal origin of occupational cholangiocarcinoma revealed by comparison of multilesion mutational profiles. *Carcinogenesis*. 2019 Jun 20. doi: 10.1093/carcin/bgz120
 24. Sanada S, Suzuki T, Nagata A, Hashidume T, Yoshikawa Y, Miyoshi N. Intestinal microbial metabolite stercobilin involvement in the chronic inflammation of *ob/ob* mice. *Sci. Rep.*, (2020) 10, 6479.
 25. Shimba Y, Katayama K, Miyoshi N, Ikeda M, Morita A, Miura S. β -aminoisobutyric acid suppresses atherosclerosis in apolipoprotein E-knockout mice. *Biol. Pharm. Bull.*, (2020) in press
 26. Matsuzaki K, Iwai K, Yoshikawa Y, Shimamura Y, Miyoshi N, Hiramoto S, Asada K, Fukutomi R, Su H, Ohashi N. Wheat bran intake enhances to secrete bacteria-binding IgA into a lumen of the intestinal tract by the increment of short chain fatty acid production through the modulation of gut microbiota. *Nat. Prod. Commun.* (2020) in press
 27. Uchikawa M, Kato M, Nagata A, Sanada S, Yoshikawa Y, Tsunematsu Y, Sato M, Suzuki T, Hashidume T, Watanabe K, Yoshikawa Y, Miyoshi N. Elevated levels of proinflammatory volatile metabolites in feces of high fat diet fed KK-*A^y* mice. *Sci. Rep.*, (2020) 10, 5681.
 28. Kawanishi M, Shimohara C, Oda Y, Hisatomi Y, Tsunematsu Y, Sato M, Hirayama Y, Miyoshi N, Iwashita Y, Yoshikawa Y, Sugimura H, Mutoh M, Ishikawa H, Wakabayashi K, Yagi T, Watanabe K. Genotyping of a gene cluster

- for production of colibactin and in vitro genotoxicity analysis of *Escherichia coli* strains obtained from the Japan Collection of Microorganisms. *Genes and Environment*, (2020) 42, 11.
29. Sarmales-Murga C, Akaoka F, Sato M, Takanishi J, Mino T, Miyoshi N, Watanabe K. Novel class of dimeric product isolated from the fungus *Chaetomium globosum*: Evaluation of chemical structure and biological activity. *J. Antibiot. (Tokyo)*, (2020) 73, 320-323.
 30. Kondo T, Saigo S, Ugawa S, Kato M, Yoshikawa Y, Miyoshi N, Tanabe K. Prebiotic effect of fructooligosaccharides on the inner ear of DBA/2J mice with early-onset progressive hearing loss. *J Nutr Biochem.*, (2020) 75, 108247.
 31. Kawanishi M, Hisatomi Y, Oda Y, Shimohara C, Tsunematsu Y, Sato M, Hirayama Y, Miyoshi N, Iwashita Y, Yoshikawa Y, Sugimura H, Mutoh M, Ishikawa H, Wakabayashi K, Yagi T, Watanabe K. In vitro genotoxicity analyses of colibactin-producing *E. coli* isolated from a Japanese colorectal cancer patient. *J Toxicol Sci.*, (2019) 44, 871-876.
 32. Hirayama Y, Tsunematsu Y, Yoshikawa Y, Tamafune R, Matsuzaki N, Iwashita Y, Ohnishi I, Tanioka F, Sato M, Miyoshi N, Mutoh M, Ishikawa H, Sugimura H, Wakabayashi K, Watanabe K. Activity-based probe for screening of high-colibactin producers from clinical samples. *Org Lett.*, (2019) 21, 4490-4494.
 33. Shimba Y, Togawa H, Senoo N, Ikeda M, Miyoshi N, Morita A, Miura S. Skeletal muscle-specific PGC-1 α overexpression suppresses atherosclerosis in apolipoprotein E-knockout mice. *Sci. Rep.*, (2019) 9, 4077.
 34. Toyoda T, Matsushita K, Morikawa T, Yamada T, Miyoshi N, Ogawa K. Distinct differences in the mechanisms of mucosal damage and γ -H2AX formation in the rat urinary bladder treated with o-toluidine and o-anisidine. *Arch. of Toxicol.*, (2019) 93, 753-764.
 35. Maru Y, Kawata A, Taguchi A, Ishii Y, Baba S, Mori M, Nagamatsu T, Oda K, Kukimoto I, Osuga Y, Fujii T, Hippo Y. Establishment and molecular phenotyping of organoids from the squamocolumnar junction region of the uterine cervix. *Cancers*. 12(3), 694. doi.org/10.3390/cancers12030694. 2020
 36. Maru Y, Tanaka N, Ebisawa K, Odaka A, Sugiyama T, Itami M, Hippo Y. Establishment and characterization of patient-derived organoids from a young patient with cervical clear cell carcinoma. *Cancer Sci.* 110 (9); 2992-3005. 2019
 37. Maru Y, Hippo Y. Current status of patient-derived ovarian cancer models. *Cells*. 8(5). pii: E505. doi: 10.3390/cells8050505. 2019
 38. Maru Y, Tanaka N, Itami M, Hippo Y. Efficient use of patient-derived organoids as a preclinical model for gynecologic tumors. *Gynecol. Oncology*. 154(1): 189-198, 2019 doi: 10.1016/j.ygyno.2019.05.005
 39. Maru Y, Onuma K, Ochiai M, Imai T, Hippo Y. Shortcuts to intestinal carcinogenesis by genetic engineering in organoid. *Cancer Sci.* 110: 858-866, 2019
 40. Hirata A, Hatano Y, Niwa M, Hara A, and Tomita H. Heterogeneity in Colorectal Cancer Stem Cells. *Cancer Prev. Res.* 12(7), 413-420, 2019.

41. Hirata A, Miyamoto Y, Kaneko A, Sakai H, Yoshizaki K, Yanai T, Miyabe-Nishiwaki T, and Suzuki J. Hepatic Neuroendocrine Carcinoma in a Japanese Macaques (*Macaca fuscata*). *J. Med. Primatol.*, 48(2), 137-40, 2019.
42. Hirata A, Kaneko A, Sakai H, Nakamura S, Yanai T, Miyabe-Nishiwaki T, Suzuki J. T-cell/Histiocyte-rich Large B-cell Lymphoma of the Larynx in a Juvenile Japanese Macaque (*Macaca fuscata*). *J. Comp. Pathol.* 169, 1-4, 2019
43. Kanayama T, Tomita H, Binh NH, Hatano Y, Aoki H, Okada H, Hirata A, Fujihara Y, Kunisada T, and Hara A. Characterization of a BAC transgenic mouse expressing *Krt19*-driven iCre recombinase in its digestive organs. *PLoS One* 14(8):e0220818. 2019
44. Goto M, Hirata A, Murakami M, and Sakai H. Trimer of tumor necrosis factor-related apoptosis inducing ligand induces apoptosis in canine mammary tumor cells. *J. Vet. Med. Sci.* 81(12), 1791-1803, 2019
45. Arioka Y, Hirata A, Kushima I, Aleksic B, Mori D, Ozaki N. Characterization of a schizophrenia patient with a rare *RELN* deletion by combining genomic and patient-derived cell analyses. *Schizophrenia Res. in press.*
46. Nakashima T, Kato K, Hatano Y, Hirata A, Okada H, Shibata T, Hara A. Specific deletion of p16^{INK4a} with retention of p19^{ARF} enhances the development of invasive oral squamous cell carcinoma. *Am. J. Pathol. in press.*
47. Tashita C, Hoshi M, Hirata A, Kubo H, Nakamoto K, Hattori T, Yamamoto Y, Tomita H, Hara A, and Saito K. Kynurenine Plays an Immunosuppressive Role in 2,4,6-Trinitrobenzene Sulfate-Induced Colitis in Mice. *World J. Gastroenterol.* 26(9):918-932. 2020
48. Kurihara T, Hirata A, Yamaguchi T, Okada H, Kameda M, Sakai H, Haridy M, Yanai T. Avipoxvirus infection in two captive Japanese cormorants (*Phalacrocorax capillatus*). *J. Vet. Med. Sci. in press.*

学会発表

- Honma M., Improvement of Quantitative Structure Activity Relationship (QSAR) Tools for Predicting Ames Mutagenicity. 第47回欧州環境変異ゲノム学会 2019年19-23日、フランス、レンヌ
- 本間正充; ICH-M7(医薬品中のDNA反応性不純物の評価と管理)に関するガイドライン、第74回MMS研究会定例会、6月14日、京都
- 本間正充; 重大な発がん性物質は変異原性物質である。変異原性物質は *in silico* で予測できる。従って、発がん性物質は *in silico* で予測できる。第46回日本毒性学会学術年会、6月26-28日、徳島
- Honma M., Ames/QSAR International Challenge Project. 第6回アジア環境変異原学会、第48回日本環境変異原学会、11月18-20日、東京
- 安井学, 福田隆之, 鶴飼明子, 馬庭二郎, 山本春菜, 今村匡志, 藤島沙織, 大谷尚子, 成見香瑞範, 松崎香織, 岡田祐樹, 中川宗洋, 上田摩弥, 三崎健太郎, 足立淳, 小川久美子, 本間正充: Ames陽性を示す10化学物質のフォローアップに関するTK遺伝子変異試験の有用性の検討: MMS共同研究の報告. アジア環境変異原学会第6回大会/日本環境変異原学会第48回大会合同大会(2019.11.18)
- 竹入章, 松崎香織, 田中健司, 小川久美子, 安井学, 本間正充, 三島雅之: TK6細胞におけ

- る γ H2AX 評価は Ames 試験陽性の初期フォローアップとして有用である: MMS 共同研究追加項目. アジア環境変異原学会第 6 回大会/日本環境変異原学会第 48 回大会合同大会 (2019.11.20)
7. 山本美佳, 大谷尚子, 安井学, 小川久美子, 本間正充: Ames 試験陽性のフォローアップとしての *in vitro* Comet assay の有用性の検討: MMS 共同研究オプション試験. アジア環境変異原学会第 6 回大会/日本環境変異原学会第 48 回大会合同大会 (2019.11.18)
 8. Masumura K, Ando T, Ishii Y, Honma M: Dose response of DNA adduct formation and gene mutation induced by acrylamide in *gpt delta* mice. 50th annual meeting of Environmental Mutagenesis and Genomics Society (EMGS) (2019.09)
 9. Masumura K, Ando T, Toyoda-Hokaiwado N, Ukai A, Nohmi T, Honma M: Analyses of ENU-induced germ cell mutations in male mice and inherited germline mutations in the offspring. The 47th annual meeting of the European Environmental Mutagenesis and Genomics Society (EEMGS) (2019.05)
 10. Masumura K, Ando T, Ukai A, Fujiwara S, Suzuki T, Yokose S, Takagi H, Nohmi T, Honma M: New strain of *gpt delta* transgenic rat is homozygous for transgene and highly improved packaging efficiency. The Joint Meeting of the 6th Asian Congress on Environmental Mutagens (ACEM) and the 48th Annual Meeting of the Japanese Environmental Mutagen Society (JEMS) (2019.11)
 11. 増村健一: Detection of *de novo* germline mutations in the offspring of mutagen-exposed male mice by whole exome/genome sequencing. 日本放射線影響学会第 62 回大会 (2019.11)
 12. 中村賢志, 木島綾希, 高須伸二, 能美健彦, 石井雄二, 小川久美子「レポーター遺伝子導入動物を用いた包括的毒性試験法による acetamide の評価」第 5 回次世代を担う若手のためのレギュラトリーサイエンスフォーラム (2019 年 9 月)
 13. 中村賢志, 石井雄二, 木島綾希, 高須伸二, 能美健彦, 渋谷 淳, 小川久美子「*gpt delta* ラットを用いた acetamide のラット肝発がんメカニズムに関する検討」第 36 回日本毒性病理学会学術集会 (2020 年 2 月)
 14. 今井俊夫, 増井亮一, 中西もも, 中西るり, 町田雪乃, 成瀬美衣: BALB/c 背景 p53(+/-) マウス乳腺オルガノイドに対する DMBA の発がん作用. 第 66 回日本実験動物学会総会 (2019 年 5 月、福岡)
 15. Imai T, Masui R, Nakanishi R, Machida Y, Ochiai M, Naruse M: *In vitro* treatment of DMBA to murine mammary tissue-derived organoids induced adenocarcinomas/squamous cell carcinomas after their subcutaneous injection to nude mice. EuroTox 2019 (2019 年 9 月、ヘルシンキ)
 16. 今井俊夫, 町田雪乃, 落合雅子, 成瀬美衣: DMBA の *in vitro* 処置により誘発されたマウス乳がんの遺伝子変異解析. 第 78 回日本癌学会学術総会 (2019 年 9 月、京都)
 17. Totsuka Y, Exploration of Esophageal Cancer Etiology using DNA Adductome Analysis, 6th ACEM-48th JEMS (東京、2019 年 11 月)
 18. Iwamura K, Shimada H, Matsuda T, Kato M, Elzawahry A, Nagai M, Endo O, Totsuka Y., Whole genome sequencing analysis elucidates the association between environmental factors and human cancer development. 6th ACEM-48th JEMS (東京、2019 年 11 月)
 19. Ono H, Nagai M, Narushima D, Hamamoto R, Totsuka Y, Kato M. Detection of DNA adducts by nanopore sequencing using

- deep learning. 6th ACEM-48th JEMS (東京、2019年11月)
20. Totsuka Y, Whole genome sequencing analysis elucidates the association between environmental factors and human cancer development, 日本癌学会学術総会シンポジウム. (京都、2019年9月)
 21. Totsuka Y, Exploration of Esophageal Cancer Etiology using Comprehensive DNA Adduct Analysis (DNA Adductome Analysis) 2nd Hebei International Forum on Theory and Practice of Cancer Prevention and Control (石家庄、2019年7月)
 22. Totsuka Y, How Adductomics Can Inform Cancer Etiology, Mutgraph meeting (リヨン、2019年7月)
 23. 戸塚ゆ加里 ナノマテリアルの遺伝毒性評価の動向 —JRC 会議に参加して— MMS 定例会 (京都、2019年6月)
 24. 戸塚ゆ加里 発がん性評価法としての DNA アダクトーム解析の展望 日本毒性学会シンポジウム (徳島、2019年6月)
 25. 加藤麻衣、橋詰力、庄司豊、庄司(加藤)久美子、五十嵐美樹、早川清雄、吉川悠子、三好規之: NASH - 肝発がんモデルマウス糞便中揮発性化合物の分析、第73回日本栄養・食糧学会大会 (静岡)、2019年5/17-19
 26. 加藤麻衣、橋詰力、庄司豊、庄司(加藤)久美子、五十嵐美樹、早川清雄、吉川悠子、三好規之: NASH - 肝発がんモデルマウスの糞便中揮発性化合物による発がんバイオマーカー探索、第26回日本がん予防学会(札幌)、2019年 6/28-29
 27. 田島悠也、豊田武士、平山裕一郎、橋詰力、松下幸平、小川久美子、渡辺賢二、戸塚ゆ加里、若林敬二、三好規之: メタボローム解析による膀胱発がん性芳香族アミン化合物の活性代謝物の解明、第26回日本がん予防学会(札幌)、2019年6/28-29
 28. 恒松雄太、吉川悠子、三好規之、武藤倫弘、山地太樹、張萌琳、岩崎基、松田尚久、細見晃司、國澤純、若林敬二、石川秀樹、渡辺賢二: 大腸発がんリスク因子コリバクチンの生産性を制御する要因の解明、第26回日本がん予防学会(札幌)、2019年6/28-29
 29. 佐藤道大、平山裕一郎、恒松雄太、東口ふみ、吉川悠子、三好規之、岩下雄二、梶村春彦、若林敬二、武藤倫弘、石川秀樹、渡辺賢二: 遺伝毒性物質コリバクチン生産菌の高感度多検体検出法の確立、第26回日本がん予防学会(札幌)、2019年6/28-29
 30. 吉川悠子、平山裕一郎、松崎信生、東口ふみ、恒松雄太、佐藤道大、三好規之、岩下雄二、梶村春彦、若林敬二、武藤倫弘、石川秀樹、渡辺賢二: 大腸がん患者から分離した遺伝毒性物質コリバクチン合成遺伝子陽性大腸菌の解析、第26回日本がん予防学会(札幌)、2019年6/28-29
 31. 渡辺賢二、恒松雄太、平山裕一郎、東口ふみ、佐藤道大、吉川悠子、三好規之、岩下雄二、梶村春彦、武藤倫弘、石川秀樹、若林敬二: 大腸がんリスク因子コリバクチン産生菌の増殖抑制を目的としたパイロット介入試験、第26回日本がん予防学会(札幌)、2019年6/28-29
 32. Yuya Tajima, Takeshi Toyoda, Yuichiro Hirayama, Tsutomu Hashidume, Kohei Matsushita, Kumiko Ogawa, Kenji Watanabe, Yukari Totsuka, Keiji Wakabayashi, Noriyuki Miyoshi: Analysis of urinary bladder carcinogen o-toluidne metabolites forming DNA adduct, ACEM/JEMS2019 (Tokyo)、2019/11/18-20
 33. Ai Ueshima, Yuuta Hisatomi, Yoshimitsu Oda, Yuta Tsunematsu, Michio Sato, Yuichiro Hirayama, Noriyuki Miyoshi, Yuji Iwashita, Yuko Yoshikawa, Haruhiko Sugimura, Takashi Yagi, Keiji Wakabayashi, Kenji Watanabe, Masanobu

- Kawanishi : Genotoxicity of colibactin-producing *E. coli* isolated from Japanese colorectal cancer patient, ACEM/JEMS2019 (Tokyo)、2019/11/18-20
34. Mai Kato, Tsutomu Hashidume, Yutaka Shoji, Kumiko Shoji, Miki Igarashi, Sumio Hayakawa, Yuko Yoshikawa, Noriyuki Miyoshi : Analysis of fecal gaseous metabolites in NASH-hepatocellular carcinoma model mice, ICoFF2019 (Kobe)、2019/12/1-5
35. 丸喜明、筆宝義隆 (口演) : 患者由来婦人科がん検体からのオルガノイド培養. 第 37 回日本ヒト細胞学会学術集会 2019 年 10 月 (東京)
36. 丸喜明、筆宝義隆 (シンポジウム) : オルガノイドを用いた婦人科がんの統合的研究. 第 78 回日本癌学会学術総会 (京都) 2019 年 9 月
37. 吉原靖典、丸喜明、筆宝義隆 (英語口演) : マウスオルガノイドを用いた胃発がんモデルの確立. 第 78 回日本癌学会学術総会 (京都) 2019 年 9 月
38. 丸喜明、筆宝義隆 (示説) : 患者由来卵巣がんからのオルガノイド培養. 第 61 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会 (新潟) 2019 年 7 月
39. 丸喜明、筆宝義隆 (示説) : 正常子宮内膜オルガノイドへの遺伝子導入による高転移性がん細胞の直接誘導. 第 28 回日本がん転移学会学術集会・総会 (鹿児島) 2019 年 7 月
40. 丸喜明、筆宝義隆 (示説) オルガノイド培養を用いた婦人科腫瘍の統合的研究 第 108 回日本病理学会総会 (東京) 2019 年 5 月
41. 筆宝義隆 (シンポジウム) : マウスオルガノイドを用いた臓器横断的 *ex vivo* 発がんモデルの確立. 第 32 回モロシヌス研究会 (千葉) 2019 年 7 月
42. 丸喜明、筆宝義隆 (口演) : Establishment of Cell-based Carcinogenesis Models with Genetic Reconstitution of Murine Gastric Organoids. 第 34 回発癌病理研究会 (鳥羽) 2019 年 8 月
43. 丸喜明、筆宝義隆 (口演) : オルガノイドを

用いた婦人科がんの統合的研究. 第 1 回日本癌学会若手の会 (熱海) 2020 年 2 月

44. 入澤祐太、平田暁大、酒井洋樹、今井俊夫 : マウス正常組織由来オルガノイドの施設間輸送の最適条件の検討. 第 36 回日本毒性病理学会 (2020 年 2 月、東京)

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし