

## 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指し、 $\gamma$ -H2AXを用いた短期膀胱発がんリスク評価法の確立及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。「膀胱における $\gamma$ -H2AX免疫染色」を、28日間反復経口投与毒性試験に対する既存のOECDテストガイドライン（TG 407）に、オプションとして追加する改定案（Standard Project Submission Form; SPSF）に対して、OECD加盟国・機関からのレビューコメントを頂き、非発がん物質の評価が不足していること、 $\gamma$ -H2AXの用量相関性が不明であることを指摘された。そのため本年度は、 $\gamma$ -H2AXを用いた短期膀胱発がんリスク評価法では、膀胱非発がん物質を中心に10物質について、ラットを用いた28日間反復経口投与試験を実施した。これまでに蓄積された65物質のデータを総合すると、 $\gamma$ -H2AX免疫染色によって化学物質のラット膀胱に対する発がん性を、感度82.9%（29/35）及び特異度100%（30/30）と、高い精度で予測できることが示された。また、遺伝毒性及び非遺伝毒性膀胱発がん物質2種を用いて、 $\gamma$ -H2AX形成が明瞭な用量相関性を示すことを確認した。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、これまでの検討で偽陰性となった6物質について濃度を上げて検討した結果、6物質のうち2物質が陽性となった。これまでに取得した60物質のデータを総合すると、我々が構築した遺伝子セットを用いた予測モデルは遺伝毒性肝発がん物質を、感度82.6%（19/23）及び特異度97.3%（36/37）と、高い精度で検出できる可能性が示唆された。さらに、遺伝毒性肝発がん物質短期検出モデルで用いた29物質の肝組織を用いたDNAアダクトーム解析による評価を行った結果、主成分分析により遺伝毒性及び肝発がん物質の分類が明瞭に出来た。また、毒性予測モデルを作成し検討した結果、遺伝毒性については感度100%（11/11）及び特異度88.9%（16/18）、肝発がん性については感度90.0%（9/10）及び特異度100%（19/19）と高い予測性を示した。

## 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 大阪市立大学 分子病理学 准教授  
塚本徹哉 藤田医科大学 病理診断学 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 環境リスク評価学 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。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および試験法をより一層高精度化し、確立する必要がある。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

イン化の成立を目指して、6研究施設による協同体制にて下記の研究を実施する。膀胱を標的とする発がん物質を用いた28日間反復投与試験を実施し、病理組織発がんマーカーを用いた膀胱発がんリスク評価法を確立する。また、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。さらに、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およびガイドラインが、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。

2019年度は、OECDからの評価結果に対応するために、非膀胱発がん物質での検討として、膀胱発がん物質2種類および非膀胱発がん物質8種類（国立衛研/豊田、大阪市立大/鈴木）についてラット28日間反復投与試験を実施し、 $\gamma$ -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、OECDからの評価結果に対応として、 $\gamma$ -H2AXの陽性率と用量相関性について検

討した。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の有用性の検証では、前年度までの結果の中で偽陰性物質 6 種類に着目し、より投与濃度を上げることで陽性となるか検証した（大阪市立大/鰐淵・魏、香川大/横平、藤田医科大/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. $\gamma$ -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、非膀胱発がん物質 5 種：Ethionamide (ETP)、2,6-Diaminotoluene (2,6-DAT)、5-Fluorouracil (5-FU)、6-Mercaptopurine (6-MP)、Ampicillin (AMP) を、6 週齢の雄 F344 ラットに 28 日間経口投与した。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、0.3% ETP、0.1% 2,6-DAT、0.01% 6-MP 混餌、0.0125% 5-FU 飲水投与、1 g/kg AMP 強制胃内投与した。

大阪市立大担当分として、膀胱発がん物質 2 種：Pioglitazone (PGZ)、Sodium arsenite (NaAsO<sub>2</sub>)、非膀胱発がん物質 3 種：Rosiglitazone (RGZ)、1-Nitropropane (1-NP)、8-Hydroxyquinoline (8-HQ) 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、16 mg/kg PGZ、50 mg/kg RGZ、45 mg/kg 1-NP 強制胃内投与、173 ppm NaAsO<sub>2</sub>、0.3% 8-HQ 混餌投与した。

用量相関性の検討として、6 週齢の雄 F344 ラットに遺伝毒性膀胱発がん物質である *N*-butyl-*N*-(4-hydroxybutyl)nitrosamine (BBN) または非遺伝毒性膀胱発がん物質であるメラミンをそれぞれ 0, 0.0001, 0.001, 0.01, 0.02, 0.05% (飲水) および 0, 0.3, 1, 3% (混餌) の用量で 2 日または 4 週間投与した。

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  $\gamma$ -H2AX 形成を実施した。

### 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）

偽陰性となった遺伝毒性肝発がん物質 6 種（表 1）（Benzidine (BZ), Hydrazine (HZ), 4,4'-Oxydianiline (4,4'-ODA), Dichloroacetic acid (DCA), Vinyl bromide (VB), Hydrazine sulfate (HS)) について、ラット単回強制胃内投与試験を行った。投与濃度（各物質の LD50 の 1/2 および 1/3）を用いた。動物試験は 3 施設（香川大・藤田医科大・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。動物試験プロトコールは事前に共有・配布し、プロトコールに従って試験を実施した。

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 reagent 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)および右葉尾部(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ールに従って行った。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による数理的アルゴリズムによるモデル）に入力し、判定を行った。

表 1 令和元年度に検討した遺伝毒性肝発がん物質

被験物質	TD50	投与量		判定結果	正否
	(mg/kg/day)	(mg/kg)	Dose/LD50		
Benzidine (BZ)	1.73	150	1/2	Negative	×
		210	2/3	Negative	×
Hydrazine (HZ)	0.613	30	1/2	Negative	×
		40	2/3	Negative	×
4,4'-Oxydianiline (4,4'-ODA)	9.51	360	1/2	Negative	×
		480	2/3	Negative	×
Vinyl bromide (VB)	18.5	250	1/2	Negative	×
		330	2/3	Negative	×
Dichloroacetic acid (DCA)	161	1410	1/2	Negative	×
		1880	2/3	Positive	○
Hydrazine sulfate (HS)	40.8	300	1/2	Positive	○
		400	2/3	Positive	○

### 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の検証試験で遺伝毒性肝発がん物質 8 種

(*o*-Aminoazotoluene (AAT), Dimethylnitrosamine (DMN), 4,4'-Thiodianiline (TDA), *N*-Nitrosodiethylamine (NDEA), *N*-Nitrosodiethanolamine (NDELA), *N*-Nitrosoethylmethylamine (NEMA), Nitrosodibutylamine (NB), *N*-Nitrosopyrrolidine (NNP))、遺伝毒性非肝発がん物質 3 種 (Cyclophosphamide (CPA), Nitrofurantoin (NFT), Phenacetin (PCT))、非遺伝毒性肝発がん物質 2 種 (Monocrotaline (MCT), Phenobarbital (PB))、非遺伝毒性非肝発がん物質 16 種 (Diazepam (DZP), Disulfiram (DSF), Phenytoin (PHE), Rotenone (ROT), Tolbutamide (TLB), Aspirin (ASA), Triamterene (TRI), Indomethacin (IM), Phenylbutazone (PhB), Promethazine (PMZ), Sulindac (SUL), Tetracycline (TC), Ethionamide (ETH), Theophy

lline (TEO), Caffeine (CAF), Chloramphenicol (CMP)) を投与したラット肝臓より DNA を抽出した。DNA を抽出後、DNaseI、ヌクレアーゼ P1、アルカリホスファターゼ、ホスホジエステラーゼによりモノデオキシリボヌクレオシドに消化した後、LC-TOF MS に供し DNA 付加体の網羅解析を行った。なお、コントロールとして 0.5%メチルセルロースを用いた。得られたデータは SCIEX 社が提供するバイオインフォマティクス解析ソフトウェアを用い、デオキシリボヌクレオシドに特徴的なニュートラルロス (-116.04736) および各種核酸に特異的なニュートラルロス (-152.0572; dG, -136.0623; dA, -112.0511; dC, -127.0508; dT) を生じたピークを選択的に抽出することで、ノイズなどを抽出しないように系をデザインした。得られたデータを線形判別分析 (LDA) により解析した。

次に、得られたデータから、対照群である 2-NP および MC を除いた、146 サンプルのデータを用いた。各曝露群について、全データの 3/4 を訓練データに、残りの 1/4 をテストデータに、それぞれ分配し、機械学習の訓練データおよびテストデータの作成を行った。遺伝毒性、肝発がん性、遺伝毒性/肝発がん性を付加体から予測するモデルを、教師あり機械学習手法を用いて試作した。学習アルゴリズムとしては、ランダムフォレストを使用した。

(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. $\gamma$ -H2AX を用いた膀胱発がんリスク評価法の確立 (豊田、鈴木)

化学物質の膀胱発がん性早期検出を目的とした「膀胱における  $\gamma$ -H2AX 免疫染色」を、28 日間反復経口投与毒性試験に対する既存の OECD テストガイドライン (TG 407) に、オプションとして追加する改定案を厚生労働省を通じて提出した (図 1)。その結果、OECD 加盟国・機関からのレビューコメントとして、非膀胱発がん物質での検討数および  $\gamma$ -H2AX 陽性率の用量相関性への懸念を受け、その対応が必要となった。

そこで今年度の成果として、膀胱粘膜上皮細胞における  $\gamma$ -H2AX 形成を免疫組織化学的に検索した結果、膀胱発がん物質 NaAsO<sub>2</sub> で陽性率の有意な増加が認められた一方で、PGZ では差がなかった。非膀胱発がん物質 8 種については、対照群と差がなかった。

これまでに行った計 65 物質について、遺伝毒性膀胱発がん物質 22 種、非遺伝毒性膀胱発がん物質 13 種のうち、それぞれ 20 種および 9 種の投与群において、 $\gamma$ -H2AX 陽性率の検討により検出可能であった。膀胱を標的としない発がん物質および非発がん物質については、検索した 30 種すべてが陰性であった。以上より、 $\gamma$ -H2AX 陽性率を指標とした膀胱発がん物質検出の感度は 82.9% (29/35)、特異度は 100% (30/30) であった (図 2)。

**OECD TEST GUIDELINES PROGRAMME**  
**Standard Project Submission Form**

If you require further information please contact the OECD Secretariat  
Return completed forms to:  
Anne Goumion (anne.goumion@oecd.org)  
and Christina Quaglio (christina.quaglio@oecd.org)

---

**PROJECT TITLE**

Update of the repeated dose oral toxicity/28-day study (OECD TG 407) with optional inclusion of immunohistochemistry for  $\gamma$ -H2AX in the urinary bladder

---

**SUBMITTED BY (Country / European Commission / Secretariat)**

Japan

---

**DATE OF SUBMISSION TO THE SECRETARIAT**

31 October 2018

---

**DETAILS OF LEAD COUNTRY/CONSORTIUM**

<b>Country / Organisation:</b>	Japan
<b>Agency/Ministry/Other:</b>	National Institute of Health Sciences, NIHS / Ministry of Health, Labour and Welfare, MHLW
<b>Mail Address:</b>	NIHS: 3-25-26 Tonomachi, Kawasaki-ku, Kawasaki 210-9501, Japan MHLW: 1-2-2 Kasumigasaka, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8916, Japan
<b>Phone/fax:</b>	NIHS: (phone) +81-44-270-6651, (fax) +81-44-270-6655/ MHLW: (phone) +81-3-3535-2298
<b>Email:</b>	NIHS: ttoyoda@nihs.go.jp MHLW: tsukano-masaaki12@mhlw.go.jp

図 1. 既存の OECD テストガイドライン (TG 407) に、 $\gamma$ -H2AX 免疫染色による膀胱発がん性早期検出法の追加を提案する SPSF (表紙) (厚生労働省を通じて提出)

**ラット膀胱に対する発がん性**

		+	-
<b>膀胱上皮における <math>\gamma</math>-H2AX 形成</b>	<b>+</b>	<b>29</b> 2-NA, 2-AAF, BCPN, BBN, o-Anisidine, DHPN, EBN, APNH, p-Cre, COP, PEITC, DMAB, CPA, 2-NT, o-Toluidine, BOP, DB1, MNU, TBP, Carbaryl, Melamine, Uracil, NTA, ADBAQ, PNC, AUDA, SOPP, NDPA, iAs(III)	<b>0</b>
	<b>-</b>	<b>6</b> ANP, NMOR, DMA, m-Cre, SSZ, PGZ	<b>30</b> DMN, 2,4-Xylidine, PhIP, DMBA, Glycidol, MNNG, 2-NP, 4NQO, ENU, DMH, DEN, DMB, TBPP, KBrO <sub>3</sub> , AA, p-Toluidine, 2,6-DAT, 5-FU, 6-MP, Aniline, $\alpha$ -Limonene, DEHP, DO, TAA, CBX, AMP, ETP, 8-HQ, RGZ, 1-NP

**感度 = 82.9% (29/35)、特異度 = 100% (30/30)**

図 2.  $\gamma$ -H2AX 形成を指標としたラット膀胱発がん性の検出感度および特異度

BBN・メラミンの複数用量による検討では、4 週時点では、BBN の 0.01% 以上投与群およびメラミンの 3% 投与群で過形成等の病理組織学的変化が認められた。膀胱粘膜における  $\gamma$ -H2AX 陽性率は、BBN およびメラミン投与群で 2 日・4 週いずれの時点でも用量依存的に有意に増加した (図 3, 4)。

#### 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」、その他の物質を「陰性」と判定する。偽陰性であった 6 物質のうち、HS については、LD50 の 1/2 および 2/3 投与量で、DCA については LD50 の 2/3 投与量で、陽性となった。

60 物質での結果は、感度 82.6%(19/23)、特異度 97.3%(36/37)となった。

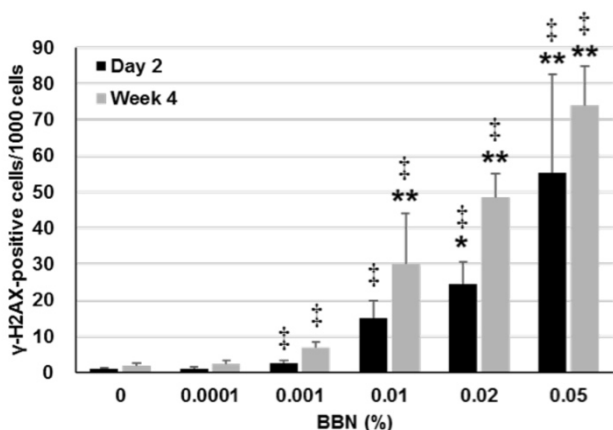


図 3. BBN 投与ラット膀胱粘膜上皮における  $\gamma$ -H2AX 陽性率。  
\*\*;  $P < 0.01$  (Dunnett 多群検定), †;  $P < 0.01$  (Janckheere 傾向検定)

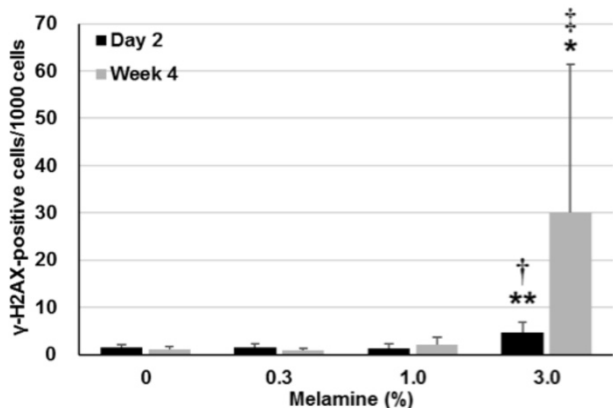


図 4. メラミン投与ラット膀胱粘膜上皮における  $\gamma$ -H2AX 陽性率。  
\*\*;  $P < 0.05/0.01$  (Dunnett 多群検定), †/‡;  $P < 0.05/0.01$  (Janckheere 傾向検定)

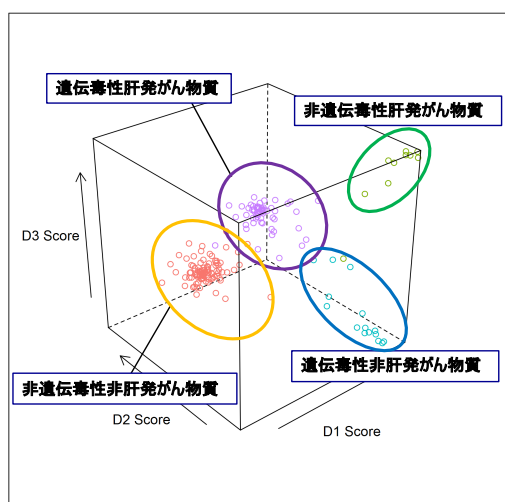


図 5. 遺伝毒性肝発がん物質/遺伝毒性非肝発がん物質/非遺伝毒性肝発がん物質/非遺伝毒性非発がん物質の肝臓における DNA 損傷性の評価(LDA 解析による)

### 3. DNA アダクトーム解析による遺伝毒性評価 (鰐淵、戸塚)

各種化学物質を投与したラット肝臓 DNA のアダクトーム解析を行なった結果を図 5 に示す。LDA 解析を行なったところ、遺伝毒性肝発がん物質、非遺伝毒性肝発がん物質、遺伝毒性非肝発がん物質、非遺伝毒性非肝発がん物質の 4 つのグループに綺麗に分離されることがわかった。

遺伝毒性について検討した結果、MCT および PB 以外は全て予測でき、感度 100% (11/11)、特異度 88.9% (16/18)の結果が得られた。また、肝発がん性の予測結果は、MCT 以外は全て予測でき、感度 90% (9/10)、特異度 100% (19/19)の結果が得られた。

遺伝毒性および肝発がん性の予測結果を、表 2 にまとめた。MCT および PB 以外は、全て予測できており、遺伝毒性および肝発がん性に高い予測性を示した

表 2. DNA アダクトーム解析による遺伝毒性/肝発がん性評価

実際の分類	解析結果			
	+/+	+/-	-/+	-/-
+/+	8	0	0	0
+/-	0	3	0	0
-/+	1	1	0	0
-/-	0	0	0	16

### D. 考察

これまでの検討結果から、 $\gamma$ -H2AX 免疫染色によって化学物質のラット膀胱に対する発がん性を、感度 82.9% (29/35) および特異度 100% (30/30) と、28 日という短期間の試験で高い精度で予測できることが示された。

「膀胱における  $\gamma$ -H2AX 免疫染色」を、28 日間反復経口投与毒性試験に対する既存の OECD テストガイドライン (TG 407) に追加する改定案 (Standard Project Submission Form; SPSF) を、平成 30 年 11 月に厚生労働省を通じて提出した。本改定案は化学物質の膀胱発がん性早期検出を目的として、膀胱を用いた  $\gamma$ -H2AX 免疫染色をオプションとして追加するものである。免疫染色は多くの研究機関で実施されている一般的な解析手法であり、既存の試験への組み込みが容易である。また、早期に発がん性を検出することで、不要な長期がん原性試験の実施を回避でき、実験動物の 3R にも貢献し得る。提出した改定案に対し、OECD 加盟国・機関から多くのレビューコメントを頂いた。今年度はこれらの指摘のうち、非発がん物質の評価が不足していることおよび  $\gamma$ -H2AX の用量相関性が不明であることへの対応を実施した。非発がん物質を中心に新たに 10 物質の検討を行い、遺伝毒性および非遺伝毒性膀胱発がん物質の代表として、それぞれ BBN およびメラミンを用いて、 $\gamma$ -H2AX 形成が明瞭な用量相関性を示すことを確認した。

遺伝毒性肝発がん物質検出モデルの検証では、偽陰性となった 6 物質のうち、HS が LD50 の 1/2 および 2/3 投与時に、DCA が LD50 の 2/3 投与時に陽性と判定された。これまで取得した 60 物質に対して、我々が構築した遺伝子セットを用いた予測モデルは遺伝毒性肝発がん物質を、感度 82.6%(19/23) および特異度 97.3%



(36/37) と、高い精度で検出できる可能性が示唆された。

29種の遺伝毒性/非遺伝毒性・肝発がん/非肝発がん物質を投与したラットの肝臓からDNAを抽出し、アダクトーム法を用いてDNA付加体の網羅解析を行なった。得られたデータを用いてLDA解析を行った。その結果、遺伝毒性肝発がん物質、非遺伝毒性肝発がん物質、遺伝毒性非肝発がん物質、非遺伝毒性非肝発がん物質の4つのグループに分離できた。アダクトームデータの一部を教師データとして化学物質の遺伝毒性/肝発がん性を予測するモデルを機械学習手法を用いて試作した。試作された遺伝毒性/肝発がん性予測モデルを用いてテストデータに対して予測を行ったところ、93%以上の正解率が得られた。予測精度をさらに向上させるためには、説明変数の加工、学習アルゴリズムの変更、チューニングなどの学習方法を改良する必要がある。さらに、訓練データの増加も必要であると思われる。特に、今回、いずれの予測モデルにおいても予測に失敗した化学物質物質 (MCT, PB) は、非遺伝毒性肝発がん物質である。この結果は、データが他の化学物質に比べ極端に少ないことが予測度を低くしている可能性を示唆している。今回、この2種しか非遺伝毒性肝発がん物質の暴露は行なっておらず、同カテゴリーのサンプルを追加することが、予測精度を上げるためにも重要であると考えられる。

## E. 結論

本研究の結果から、 $\gamma$ -H2AX免疫染色は、化学物質の膀胱発がん性早期検出マーカーとして応用できることが示された。提出したガイドライン改定案について、OECDワーキンググループ (Working Group of the National Coordinators for the Test Guidelines Programme; WNT) からの指摘に対して、検討化学物質数の増加および用量相関性を検証した。今後もコメント対応を継続し、短期試験による発がん性評価手法としての有効性を高めていく予定である。

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。今後も本試験系の限界や改良についての検証を引き続き行う必要がある。

DNAアダクトーム解析を用いて化学物質のDNA損傷を指標とした化学物質の肝発がん性・遺伝毒性への分類、遺伝毒性および肝発がん性の予測が可能となる結果を示した。各グループの予測に重要な付加体の探索を行うと同時に、更に化学物質の数を増やし、予測精度の向上について検討を行う予定である。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Suzuki S, Cohen SM, Arnold LL, Pennington KL, Kato H, Naiki T, Naiki-Ito A, Yamashita Y, Takahashi S. Cotinine, a major nicotine metabolite, induces cell proliferation on urothelium in vitro and in vivo. *Toxicology*. (In press).
- 2) Yamada T, Toyoda T, Matsushita K, Morikawa T,

- Ogawa K. Dose dependency of  $\gamma$ -H2AX formation in the rat urinary bladder treated with genotoxic and nongenotoxic bladder carcinogens. *J Appl Toxicol*. (In press).
- 3) Fujioka M, Suzuki S, Gi M, Kakehashi A, Oishi Y, Okuno T, Yukimatsu N, Wanibuchi H: Dimethylarsinic acid (DMA) enhanced lung carcinogenesis via histone H3K9 modification in a transplacental mouse model. *Arch Toxicol*. 2020; 94: 927-37.
  - 4) 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, and Tsuchihara K. Multifocal origin of occupational cholangiocarcinoma revealed by comparison of multilesion mutational profiles. *Carcinogenesis*. 2020; 41 (3): 368-376.
  - 5) Furihata C, You X, Toyoda T, Ogawa K, Suzuki T. Using FFPE RNA-Seq with 12 marker genes to evaluate genotoxic and non-genotoxic rat hepatocarcinogens. *Genes Environ*. 2020; 42: 15.
  - 6) Totsuka Y, Wakabayashi K. Biological significance of aminophenyl- $\beta$ -carboline derivatives formed from co-mutagenic action of  $\beta$ -carbolines and aromatic amines and its effect on tumorigenesis in humans: A review. *Mutation Res*. 2020; 850-851: 503148.
  - 7) Teramoto A, Tsukamoto T, Yamada A, Kiriyama Y, Imaizumi K, Saito K, Fujita H, Deep learning approach to classification of lung cytological images: Two-step training using actual and synthesized images by progressive growing of generative adversarial networks. *PLoS One*. 2020; 15: e0229951.
  - 8) Yukimatsu N, Gi M, Okuno T, Fujioka M, Suzuki S, Kakehashi A, Yanagiba Y, Suda M, Koda S, Nakatani T, Wanibuchi H. Promotion effects of acetoaceto-o-toluidide on N-butyl-N-(4-hydroxybutyl)nitrosamine-induced bladder carcinogenesis in rats. *Arch Toxicol*. 2019; 93: 3617-3631.
  - 9) Yoshida K, Gi M, Fujioka M, Teramoto I, Wanibuchi H. Long-term administration of excess zinc impairs learning and memory in aged mice. *J Toxicol Sci*. 2019; 44: 681-691.
  - 10) Yamaguchi T, Gi M, Fujioka M, Tago Y, Kakehashi A, Wanibuchi H. A chronic toxicity study of diphenylarsinic acid in the drinking water of C57BL/6J mice for 52 weeks. *J Toxicol Pathol*. 2019; 32: 127-134.
  - 11) Takakuwa T, Okuno T, Nishimoto M, Nanno S, Takeoka Y, Nakashima Y, Koh H, Nakane T, Wanibuchi H, Hino M, Nakamae H. [Refractory ascites caused by lymphatic flow disorder after

- stem cell transplantation for acute myeloid leukemia]. *Rinsho Ketsueki*. 2019; 60: 12-16.
- 12) Osawa T, Shimamura T, Saito K, Hasegawa Y, Ishii N, Nishida M, Ando R, Kondo A, Anwar M, Tsuchida R, Hino S, Sakamoto A, Igarashi K, Saitoh K, Kato K, Endo K, Yamano S, Kanki Y, Matsumura Y, Minami T, Tanaka T, Anai M, Wada Y, Wanibuchi H, Hayashi M, Hamada A, Yoshida M, Yachida S, Nakao M, Sakai J, Aburatani H, Shibuya M, Hanada K, Miyano S, Soga T, Kodama T. Phosphoethanolamine Accumulation Protects Cancer Cells under Glutamine Starvation through Downregulation of PCYT2. *Cell Rep*. 2019; 29: 89-103 e107.
  - 13) Okuno T, Yashiro M, Masuda G, Togano S, Kuroda K, Miki Y, Hirakawa K, Ohsawa M, Wanibuchi H, Ohira M. Establishment of a New Scirrhous Gastric Cancer Cell Line with FGFR2 Overexpression, OCUM-14. *Ann Surg Oncol*. 26: 2019; 1093-1102.
  - 14) Okuno T, Gi M, Fujioka M, Yukimatu N, Kakehashi A, Takeuchi A, Endo G, Endo Y, Wanibuchi H. Acetoaceto-o-Toluidide Enhances Cellular Proliferative Activity in the Urinary Bladder of Rats. *Toxicol Sci*. 2019; 169: 456-464.
  - 15) Ohira T, Kojima H, Kuroda Y, Aoki S, Inaoka D, Osaki M, Wanibuchi H, Okada F, Oshimura M, Kugoh H. PITXI protein interacts with ZCCHC10 to regulate hTERT mRNA transcription. *PLoS One*. 2019; 14: e0217605.
  - 16) 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.
  - 17) Suzuki S, Toyoda T, Kato H, Naiki-Ito A, Yamashita Y, Akagi JI, Cho YM, Ogawa K, Takahashi S. Dimethylarsinic acid may promote prostate carcinogenesis in rats. *J Toxicol Pathol*. 2019; 32: 73-7.
  - 18) Okabe A, Kiriya Y, Suzuki S, Sakurai K, Teramoto A, Kato H, Naiki-Ito A, Tahara S, Takahashi S, Kuroda M, Sugioka A, Tsukamoto T. Short-term detection of gastric genotoxicity using the DNA double-strand break marker gamma-H2AX. *J Toxicol Pathol*. 2019; 32: 91-9.
  - 19) Numano T, Higuchi H, Alexander DB, Alexander WT, Abdelgied M, El-Gazzar AM, Saleh D, Takase H, Hirose A, Naiki-Ito A, Suzuki S, Takahashi S, Tsuda H. MWCNT-7 administered to the lung by intratracheal instillation induces development of pleural mesothelioma in F344 rats. *Cancer Sci*. 2019; 110: 2485-92.
  - 20) Mapoung S, Suzuki S, Fuji S, Naiki-Ito A, Kato H, Yodkeeree S, Ovatlarnporn C, Takahashi S, Limtrakul Dejkriengkraikul P. Cyclohexanone curcumin analogs inhibit the progression of castration-resistant prostate cancer in vitro and in vivo. *Cancer Sci*. 2019; 110: 596-607.
  - 21) Kobayashi M, Inaguma S, Raffeld M, Kato H, Suzuki S, Wakasugi T, Mitsui A, Kuwabara Y, Lasota J, Ikeda H, Miettinen M, Takahashi S. Epithelioid variant of gastrointestinal stromal tumor harboring PDGFRA mutation and MLH1 gene alteration: A case report. *Pathol Int*. 2019; 69: 541-6.
  - 22) Etani T, Naiki T, Naiki-Ito A, Suzuki T, Iida K, Nozaki S, Kato H, Nagayasu Y, Suzuki S, Kawai N, Yasui T, Takahashi S. NCLI, A Highly Selective Lysine-Specific Demethylase 1 Inhibitor, Suppresses Castration-Resistant Prostate Cancer Growth via Regulation of Apoptosis and Autophagy. *J Clin Med*. 2019; 8: 442.
  - 23) Matsushita K, Toyoda T, Yamada T, Morikawa T, Ogawa K. Comprehensive expression analysis of mRNA and microRNA for investigation of compensatory mechanisms in the rat kidney after unilateral nephrectomy. *J Appl Toxicol*. 2019; 132: 110643.
  - 24) Matsushita K, Toyoda T, Morikawa T, Ogawa K. A 13-week subchronic toxicity study of vanillin propylene glycol acetal in F344 rats. *Food Chem Toxicol*. 2019; 132: 110643.
  - 25) Toyoda T, Matsushita K, Morikawa T, Yamada T, Miyoshi N, Ogawa K. Distinct differences in the mechanisms of mucosal damage and  $\gamma$ -H2AX formation in the rat urinary bladder treated with *o*-toluidine and *o*-anisidine. *Arch Toxicol*. 2019; 93: 753-62.
  - 26) Toyoda T, Cho YM, Matsushita K, Tachibana S, Senuma M, Akagi J, Ogawa K. A 13-week subchronic toxicity study of hexyl acetate in SD rats. *J Toxicol Pathol*. 2019; 32: 205-12.
  - 27) Sone M, Toyoda T, Cho YM, Akagi J, Matsushita K, Mizuta Y, Morikawa T, Nishikawa A, Ogawa K. Immunohistochemistry of  $\gamma$ -H2AX as a method of early detection of urinary bladder carcinogenicity in mice. *J Appl Toxicol*. 2019; 39: 868-76.
  - 28) Yang Q, Yasuda T, Choi E, Toyoda T, Roland JT, Uchida E, Yoshida H, Seto Y, Goldenring JR, Nomura S. MEK inhibitor reverses metaplasia and allows re-emergence of normal lineages in *Helicobacter pylori*-infected gerbils. *Gastroenterology*. 2019; 156: 577-81.
  - 29) Hirata T, Cho YM, Suzuki I, Toyoda T, Akagi J, Nakamura Y, Numasawa S, Ogawa K. 4-Methylthio-3-butenyl isothiocyanate

- (MTBITC) induced apoptotic cell death and G2/M cell cycle arrest via ROS production in human esophageal epithelial cancer cells. *J Toxicol Sci.* 2019; 44: 73-81.
- 30) Funahashi S, Okazaki Y, Nagai H, Chew SH, Ogawa K, Toyoda T, Cho YM, Toyokuni S. Twist1 was detected in mesenchymal cells of mammary fibroadenoma and invasive components of breast carcinoma in rats. *J Toxicol Pathol.* 2019; 32: 19-26
  - 31) Nakagawa M, Sakai Y, Kiriya Y, Tahara T, Horiguchi N, Okabe A., Tahara S, Shibata T, Ohmiya N, Kuroda M, Sugioka A, Tsukamoto T. Eradication of *Helicobacter pylori* Induces Immediate Regressive Changes in Early Gastric Adenocarcinomas. *Pathobiology.* 2019; 86: 135-144.
  - 32) Okabe A, Kiriya Y, Suzuki S, Sakurai K, Teramoto A, Kato H, Naiki-Ito A, Tahara S, Takahashi S, Kuroda M, Sugioka A, Tsukamoto T. Short-term detection of gastric genotoxicity using the DNA double-strand break marker gamma-H2AX. *J Toxicol Pathol.* 2019; 32: 91-99.
  - 33) Tahara S, Tahara T, Horiguchi N, Kato T, Shinkai Y, Yamashita H, Yamada H, Kawamura T, Terada T, Okubo M, Nagasaka M, Nakagawa Y, Shibata T, Yamada S, Urano M, Tsukamoto T, Kurahashi H, Kuroda M, Ohmiya N. DNA methylation accumulation in gastric mucosa adjacent to cancer after *Helicobacter pylori* eradication. *Int J Cancer.* 2019; 144: 80-88.
  - 34) 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; 32 (8): 1515-1527.
  - 35) 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; 847: 403022.
2. 学会発表
- 1) 魏民、梯アンナ、鈴木周五、梯アンナ、山口貴嗣、鰐淵英機. ジフェニルアルシン酸のマウス経胎盤ばく露による肝発がん作用. 第36回日本毒性病理学会総会、東京 (2020年2月)
  - 2) 梯アンナ、石井直美、魏民、鈴木周五、鰐淵英機. NASH肝臓発がんにおける新規マーカー候補分子の同定. 第36回日本毒性病理学会総会、東京 (2020年2月)
  - 3) 行松直、魏民、梯アンナ、鈴木周五、鰐淵英機. ラットにおけるBBN誘発膀胱発がんに対するo-Acetoacetotoluidideの促進効果. 第36回日本毒性病理学会総会、東京 (2020年2月)
  - 4) 豊田武士、山田貴宣、井手鉄哉、松下幸平、森川朋美、小川久美子. F344ラットの小腸に認められた神経筋血管過誤腫の一例. 第7回日本獣医病理学専門家協会学術集会、宮崎 (2020年3月)
  - 5) Toyoda T, Yamada T, Matsushita K, Morikawa T, Ogawa K. Mucosal damage and  $\gamma$ -H2AX formation in the rat urinary bladder induced by aromatic amines with structures similar to that of o-toluidine. 59th Annual Meeting of the Society of Toxicology, Anaheim (2020.3)
  - 6) 豊田武士、山田貴宣、松下幸平、赤木純一、曹永晩、森川朋美、小川久美子. 腎臓がん物質早期検出指標としての $\gamma$ -H2AXの応用可能性: 至適評価時点の検討. 第36回日本毒性病理学会総会及び学術集会、東京 (2020年2月)
  - 7) 豊田武士、山田貴宣、松下幸平、小川久美子. 病理学的手法による膀胱発がん性の早期検出および機序解明. 第2回医薬品毒性機序研究会、川崎 (2020年1月)
  - 8) Yamada T, Toyoda T, Matsushita K, Morikawa T, Ogawa K. Dose- and time-dependent formation of  $\gamma$ -H2AX, a biomarker for early detection of bladder carcinogens, and its potential role in tumorigenesis in the rat urinary bladder. 59th Annual Meeting of the Society of Toxicology, Anaheim (2020.3)
  - 9) 赤木純一、曹永晩、豊田武士、水田保子、井手鉄哉、西川秋佳、小川久美子. 肝臓がん物質投与ラット肝臓における $\gamma$ -H2AX陽性細胞率の検討. 第36回日本毒性病理学会総会及び学術集会、東京 (2020年2月)
  - 10) 松下幸平、豊田武士、山田貴宣、森川朋美、小川久美子. 急性腎障害から慢性腎臓病への進展を早期に予測する新規評価分子の探索. 第36回日本毒性病理学会総会及び学術集会、東京 (2020年2月)
  - 11) 山田貴宣、豊田武士、松下幸平、森川朋美、小川久美子. BBN誘発ラット膀胱発がん過程におけるHepatocyte growth factor (HGF)の関与. 第36回日本毒性病理学会総会及び学術集会、東京 (2020年2月)
  - 12) 松下幸平、豊田武士、山田貴宣、森川朋美、小川久美子. 慢性腎臓病における再生機構の破綻した尿細管による線維化促進メカニズムの解明. 第2回医薬品毒性機序研究会、川崎 (2020年1月)
  - 13) 梯アンナ、石井直美、奥野高裕、鰐淵英機. NASHモデルTSODマウスにおける肝臓腫瘍および肝臓のメタボローム解析. 第108回日本病理学会総会、東京 (2019年5月)
  - 14) 奥野高裕、魏民、藤岡正喜、梯アンナ、鰐淵英機. Acetoaceto-o-toluidideはラット膀胱上皮の細胞増殖を促進し、発がん促進作用を示す. 第108回

- 日本病理学会総会、東京（2019年5月）
- 15) 奥野高裕、魏民、梯アンナ、末水洋志、秦順一、鰐淵英機。アフラトキシン B1 はキメラ化したヒト化 TK-NOG マウスのヒト肝領域を特異的に障害する。第 46 回日本毒性学会学術年会、徳島（2019年6月）
  - 16) 小島肇、小川久美子、西川秋佳、若林敬二、鰐淵英機、林真、福島昭治、遠山千春。実験動物を用いた安全性・リスク評価に携わる人材育成の必要性。第 46 回日本毒性学会学術年会、徳島（2019年6月）
  - 17) 鰐淵英機、魏民。In vivo 発がん物質短・中期検出法の開発。第 46 回日本毒性学会学術年会、徳島（2019年6月）
  - 18) 鈴木周五。発がん研究及びがん予防における動物実験の役割。日本がん予防学会第 2 回認定制度セミナー、北海道（2019年6月）
  - 19) 鈴木周五、加藤寛之、内木綾、魏民、梯アンナ、高橋智、鰐淵英機。Nicotine の膀胱発がん促進効果とその機序。第 34 回発癌病理研究会、三重（2019年8月）
  - 20) 鈴木周五、加藤寛之、内木綾、山下依子、鰐淵英機、高橋智。ラット尿路上皮に対するコチニンの腫瘍促進効果。第 78 回日本癌学会学術総会、京都（2019年9月）
  - 21) 梯アンナ、石井真美、奥野高裕、魏民、鰐淵英機。非アルコール性脂肪肝炎の肝臓癌におけるアルギニン及び糖代謝産物の蓄積。第 78 回日本癌学会学術総会、京都（2019年9月）
  - 22) 鰐淵英機、魏民。芳香族アミンによる職業性膀胱がんに関する最新知見。第 78 回日本癌学会学術総会、京都（2019年9月）
  - 23) 魏民、藤岡正喜、大石裕司、鈴木周五、梯アンナ、山口貴嗣、鰐淵英機。ジフェニルアルシンの胎仔期ばく露におけるマウス肝発がん性の検討。第 78 回日本癌学会学術総会、京都（2019年9月）
  - 24) 行松直、奥野高裕、魏民、梯アンナ、鰐淵英機。ラットにおける BBN 誘発膀胱発がんに対するアセトアセト- $\alpha$ -トルイジドの促進効果。第 78 回日本癌学会学術総会、京都（2019年9月）
  - 25) 魏民、鰐淵英機。機能性食品の安全性評価。日本食品化学学会第 35 回食品化学シンポジウム、東京都（2019年11月）
  - 26) Hideki Wanibuchi。Japanese Society of Toxicologic Pathology: Current Status and Future Prospects。第 3 回中国薬学会毒性病理専門学術検討会、中華人民共和国（2019年11月）
  - 27) Min Gi。Novel in vivo Bioassays for Prediction of Chemical Carcinogenicity。第 3 回中国薬学会毒性病理専門学術検討会、中華人民共和国（2019年11月）
  - 28) 鰐淵英機、魏民、梯アンナ、鈴木周五。ジフェニルアルシンの長期毒性及びその発現機序—動物試験から得られた知見—。第 23 回ヒ素シンポジウム、群馬県、（2019年11月）
  - 29) 豊田武士、山田貴宣、小川久美子。オルト-トルイジン類似構造を有する芳香族アミンによるラット膀胱粘膜傷害および  $\gamma$ -H2AX 形成。第 78 回日本癌学会学術総会、京都（2019年9月）
  - 30) 豊田武士、山田貴宣、松下幸平、曹永晩、赤木純一、森川朋美、水田保子、西川秋佳、小川久美子。 $\gamma$ -H2AX を指標とした膀胱発がん物質早期検出法。第 46 回日本毒性学会学術年会、徳島（2019年6月）
  - 31) 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：DNA 付加体を形成する膀胱発がん性芳香族アミン *o*-toluidine 代謝物の分析、ACEM/JEMS 2019、東京（2019年11月）
  - 32) 降旗千恵、尤馨悦、豊田武士、小川久美子、鈴木孝昌。肝がん原物質 2-アセチルアミノフルオレンと *p*-クレシジンの遺伝毒性を FFPE-RNA-Seq で評価。ACEM/JEMS 2019、東京（2019年11月）
  - 33) 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。膀胱発がん性芳香族アミン *o*-toluidine の DNA 付加体および代謝物分析。第 8 回食品薬学シンポジウム、静岡（2019年10月）
  - 34) 山田貴宣、豊田武士、小川久美子。ラット膀胱発がん過程における  $\gamma$ -H2AX 及び膀胱がん幹細胞マーカー陽性細胞の役割。第 78 回日本癌学会学術総会、京都（2019年9月）
  - 35) 赤木純一、曹永晩、豊田武士、横井雅幸、花岡文雄、小川久美子。ベンゾ[*a*]ピレンおよび  $\alpha$ -ナフトフラボン併用投与による腫瘍形成における Pol  $\kappa$  欠損の影響。第 78 回日本癌学会学術総会、京都（2019年9月）
  - 36) Ogawa K, Cho YM, Ide T, Akagi J, Toyoda T, Yamashita S, Hirata T. Size-dependent toxicity of silver nanoparticles. Global Summit on Regulatory Science 2019, Ispra (2019.9)
  - 37) 曹永晩、水田保子、赤木純一、豊田武士、井手鉄哉、小川久美子。腹腔内投与銀ナノ粒子による BALB/c マウスの急性毒性における N-acetyl-l-cysteine の影響。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、東京（2019年9月）
  - 38) 曹永晩、水田保子、赤木純一、井手鉄哉、豊田武士、山下修司、平田岳史、小川久美子。腹腔内投与銀ナノ粒子による BALB/c マウスの急性毒性に関する検討。第 34 回発癌病理研究会、鳥羽（2019年8月）
  - 39) Matsushita K, Toyoda T, Morikawa T, Yamada T, Ogawa K. The toxicological profiles of 1,3-dichloro-2-propanol determined by a repeated-dose 28-day oral toxicity study in F344 rats. IUTOX 15th International Congress of Toxicology, Honolulu (2019.7)
  - 40) Cho YM, Akagi J, Mizuta Y, Ide T, Toyoda T, Ogawa K. Effects of antioxidant and inhibitor of  $\gamma$ -glutamylcysteine synthetase on acute



- toxicity of silver nanoparticles intraperitoneally administered in BALB/c mice. IUTOX 15th International Congress of Toxicology, Honolulu (2019.7)
- 41) 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癌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総会、札幌（2019年6月）
- 42) 松下幸平、豊田武士、山田貴宣、森川朋美、小川久美子。腎臓の再生尿細管及び線維化病変内の尿細管におけるSurvivin、SOX9及びCD44の発現。第46回日本毒性学会学術年会、徳島（2019年6月）
- 43) 井手鉄哉、山下修司、平田岳史、水田保子、赤木純一、豊田武士、曹永晩、小川久美子。レーザープラズマ質量分析計を用いたナノ粒子イメージングによる銀ナノ粒子の粒径依存的な肝毒性メカニズム検証の試み。第46回日本毒性学会学術年会、徳島（2019年6月）
- 44) 山田貴宣、豊田武士、松下幸平、森川朋美、小川久美子。BBN誘発ラット膀胱癌がん過程におけるγ-H2AX形成及び膀胱がん幹細胞マーカー発現の経時的变化。第46回日本毒性学会学術年会、徳島（2019年6月）
- 45) 森川朋美、豊田武士、松下幸平、山田貴宣、小川久美子。ラットを用いた2-(I-メントキシ)エタノールの90日間亜慢性反復経口投与毒性試験。日本食品化学学会第25回総会・学術大会、松本（2019年6月）
- 46) 野村幸世、豊田武士。MEK阻害剤Selumetinibによる*H. pylori*感染スナネズミ胃粘膜の化生粘膜の回復。第97回日本消化器内視鏡学会総会、東京（2019年6月）
- 47) Nomura S, Toyoda T, Ishibashi Y, Ohmoto Y, Ohtsu H, Yasuda T, Seto Y, Goldenring JR. Evaluation of serum TFF3 levels in gastric cancer patients long after gastrectomy and the origin of high serum TFF3 in gastric cancer animal models. Digestive Disease Week 2019, San Diego (2019.5)
- 48) 鈴木周五、加藤寛之、内木綾、山下依子、高橋智。ラット膀胱癌がんに対するコチニンの影響、第108回日本病理学会総会、東京（2019年5月）
- 49) 鈴木周五、加藤寛之、内木綾、鰐淵英機、高橋智。ラット尿路上皮に対するコチニンの増殖性病変促進効果、第36回日本毒性病理学会総会および学術集会、東京（2019年2月）
- 50) Totsuka Y, Exploration of Esophageal Cancer Etiology using DNA Adductome Analysis, 6th ACEM-48th JEMS 東京（2019年11月）
- 51) 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）
- 52) 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）
- 53) 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）
- 54) 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 石家荘（2019年7月）
- 55) Totsuka Y, How Adductomics Can Inform Cancer Etiology, Mutgraph meeting リヨン（2019年7月）
- 56) 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）
- 57) 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）
- 58) 塚本徹哉、寺本篤司、桐山諭和、山田あゆみ、シンポジウム 毒性病理学会からのトピックス：新しい評価法への挑戦 「人工知能を使ったヒト肺癌細胞像の自動分類」。第46回日本毒性学会学術年会、徳島（2019年6月）
- 59) 塚本徹哉、寺本篤司、桐山諭和、山田あゆみ、深層学習によるヒト肺癌細胞像自動分類：アーキテクチャーの違いと分類精度の比較、第60回日本臨床細胞学会総会（春期大会）、東京（2019年6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