

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、 γ -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。ラットを用いた28日間反復経口投与試験を実施し、膀胱発がん物質を含む65物質について検討した結果、 γ -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。加えて、「膀胱における γ -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)を厚生労働省を通じて提出した。また、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等60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、予測モデルで肝発がん性を予測させた。その結果、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年度から令和元年度にかけて、膀胱発がん物質35種および非膀胱発がん物質30種について、ラット28日間反復投与試験を実施し、 γ -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するために、 γ -H2AXの陽性率と用量相関性について検討した（国立衛研/豊田、大阪市立大/鈴木）。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、平成29年度から30年度にかけて、遺伝毒性肝発がん物質23種及び37種類のそれ以外の化合物（非遺伝毒性肝発がん物質、肝以外の発がん物質、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。令和元年度には、これまでに偽陰性となった6化学物質に対して、投与用量を上げて検証した(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. γ -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、8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)、2-Nitrosotoluene (2-NT)、*m*-Cresidine (*m*-Cre)、Sulfasalazine (SSZ)、膀胱発がんプロモーター物質1種：Sodium L-ascorbate (Na-AsA)及び非膀胱発がん物質6種：2-Nitropropane (2-NP)、Ethinamide (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行った。

大阪市立大担当分として、10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)、*N*-Butyl-*N*-(3-carboxypropyl)nitrosamine (BCPN)、1-Naphtyl-*N*-methylcarbamate (Carbaryl)、Tributyl phosphate (TBP)、Pioglitazone (PGZ)、Sodium arsenite (NaAsO₂)、膀胱発がんプロモーター物質1種：Saccharin sodium salt dihydrate (Na-Sac)及び非膀胱発がん物質4種：4-Nitroquinoline 1-oxide (4NQO)、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行った。

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 γ -H2AX形成を検討した。

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)

平成29年度から30年度には、遺伝毒性肝発がん物質を含めた種々の化学物質合計60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。投与濃度は各物質LD50の1/3とした。令和元年度は、前年度までに偽陰性となった遺伝毒性肝発がん物質6種について、投与濃度を各物質LD50の1/2および2/3に設定し行った。

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の大きさに2スライス切り出し、それぞれ1mLのRNAlater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°Cで一晩保管後、-80°C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°C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。

3. DNAアダクトーム解析による遺伝毒性評価(鰐淵、戸塚)

平成29年度から令和元年度にかけて、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(σ -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), Ethinamide (ETH), Theophylline (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チ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. γ -H2AX を用いた膀胱発がんリスク評価法の確立 (豊田、鈴木)

平成 29 年度から令和元年度までの実験により、膀胱粘膜上皮における γ -H2AX 形成を免疫組織化学的に検討した結果、膀胱発がん物質 18 物質中 14 物質で有意に増加した。一方で、非膀胱発がん物質 10 物質ではいずれも対照群と有意な差は認められなかった。

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、 γ -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、 γ -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 1)。

平成 30 年度に、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 γ -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 2)。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 γ -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。そこで令和元年度には、非膀胱発がん物質での検討を増やすとともに、遺伝毒性膀胱発がん物質 BBN および非遺伝毒性膀胱発がん物質メラミンを用いて用量相関性を検討した。

BBN・メラミンの複数用量による検討では、4 週時点で、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 γ -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。

		ラット膀胱に対する発がん性	
		+	-
膀胱上皮における γ -H2AX 形成	+	29 2-NA, 2-AAF, BCPN, BBN, o-Anisidine, DHPN, EHPN, APNH, p-Cre, COP, PEITC, DMAB, CPA, 2-NT, o-Toluidine, BOP, DBI, MNU, TBP, Carbaryl, Melamine, Uracil, NTA, ADBAQ, PNC, AUDA, SOPP, NDPA, iAs(III)	0
	-	6 ANP, NMOR, DMA, m-Cre, SSZ, PGZ	30 DMN, 2,4-Xylydine, PhIP, DMBA, Glycidol, MNNG, 2-NP, 4NQO, ENU, DMH, DEN, DMB, TBPP, KBrO ₃ , AA, p-Toluidine, 2,6-DAT, 5-FU, 6-MP, Aniline, d-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 1. γ -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

OECD TEST GUIDELINES PROGRAMME
Standard Project Submission Form

If you require further information please contact the OECD Secretariat
Return completed forms to:
Anne Gourmelon (anne.gourmelon@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 γ -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

Country/Organisation:	Japan
Agency/ministry/Other:	National Institute of Health Sciences, NIHS / Ministry of Health, Labour and Welfare, MHLW
Mail Address:	NIHS: 3-25-26 Tonomachi, Kawasaki-ku, Kawasaki 210-9501, Japan/ MHLW: 1-2-2 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8916, Japan
Phone/fax:	NIHS: (phone) +81-44-270-6651, (fax) +81-44-270-6655/ MHLW: (phone) +81-3-3595-2298
Email:	NIHS: h.yoda@nihs.go.jp MHLW: tsukano-masasaki12@mhlw.go.jp

図 2. 既存の OECD テストガイドライン (TG 407) に、 γ -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)

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。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。

平成 29 年度は、全ての遺伝毒性肝発がん物質 (11 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 20 物質のうち、Ethionamide

を除く 19 物質で陰性判定が得られた（特異度 95%）。平成 30 年度は、遺伝毒性肝発がん物質 12 物質のうち、6 物質について陽性判定が得られ（感度 46%）、その他の全ての物質（17 物質）で陰性判定が得られた（特異度 100%）。令和元年度では、偽陰性であった 6 物質のうち、Hydrazine sulfate については、LD50 の 1/2 および 2/3 投与量で、Dichloroacetic acid については LD50 の 2/3 投与量で、陽性となった。

以上より、検討した 60 物質での結果は、感度 82.6%(19/23) (表 1)、特異度 97.3%(36/37) (表 2) となった。

表 1. 遺伝毒性肝発がん物質の判定結果

被検物質	判定結果	正否
2-Nitropropane (2-NP) (陽性対照物質)	Positive	○
N-Nitrosodiethylamine (NDEA)	Positive	○
Nitrosoheptamethylenimine (NHMI)	Positive	○
N-Nitrosodiethanolamine (NDELA)	Positive	○
N-Nitrosoethylmethylamine (DEMA)	Positive	○
Nitrosodibutylamine (DBA)	Positive	○
N-Nitrosopyrrolidine (NPNR)	Positive	○
3'-Methyl-4-dimethylaminoazobenzene (DMAB)	Positive	○
o-Aminoazotoluene (AAT)	Positive	○
N-Nitrosodimethylamine (DMN)	Positive	○
4,4'-Thiodianiline (TDA)	Positive	○
Benzidine (BZ)	Negative	×
Auramine-O (AO)	Positive	○
Hydrazine (HZ)	Negative	×
4,4'-Oxydianiline (4,4'-ODA)	Negative	×
Monocrotaline (MCT)	Positive	○
4,4'-Methylene-bis(2-chloro-aniline) (MBOCA)	Positive	○
Tris-(1,3-dichloro-2-propyl)phos-phate (TDCPP)	Positive	○
Retrorsine (RTS)	Positive	○
Vinyl bromide (VB)	Negative	×
Dichloroacetic acid (DCA)	Positive	○
Hydrazine sulfate (HS)	Positive	○
Acid Red 26 (AR-26)	Positive	○

3. DNA アダクトーム解析による遺伝毒性評価（縋淵、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 3 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 3 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. その他の物質の判定結果

被検物質	判定結果	正否
Ames(-)/肝発がん性(+)		
Phenobarbital (PB)	Negative	○
Hexachlorobenzene (HCB)	Negative	○
Carbon tetrachloride (CCL4)	Negative	○
Gemfibrozil (GFZ)	Negative	○
Ethinylestradiol (EE)	Negative	○
Coumarin	Negative	○
Ames(+)/肝以外の臓器発がん性(+)		
Cyclophosphamide (CPA)	Negative	○
Nitrofurantoin (NFT)	Negative	○
Phenacetin (PCT)	Negative	○
Ethylene thiourea (ETU)	Negative	○
Ames(+)/発がん性(-)		
2,4-Dinitrotoluene (DNT)	Negative	○
Isoniazid (INH)	Negative	○
Ames(-) 肝以外の臓器発がん性(+)		
Indomethacin (IM)	Negative	○
Phenylbutazone (PhB)	Negative	○
Butylated hydroxyanisole (BHA)	Negative	○
Methimazole (MTZ)	Negative	○
Sulfasalazine (SS)	Negative	○
Ames(-)/発がん性(-)		
Diazepam (DZP)	Negative	○
Disulfiram (DSF)	Negative	○
Phenytoin (PHE)	Negative	○
Rotenone (ROT)	Negative	○
Tolbutamide (TLB)	Negative	○
Aspirin (ASA)	Negative	○
Triamterene (TRI)	Negative	○
Promethazine (PMZ)	Negative	○
Sulindac (SUL)	Negative	○
Tetracycline (TC)	Negative	○
Ethionamide (ETH)	Positive	×
Theophylline (TEO)	Negative	○
Caffeine (CAF)	Negative	○
Chloramphenicol (CMP)	Negative	○
Allyl alcohol (AA)	Negative	○
Furosemide (FUR)	Negative	○
Chlorpheniramine (CHL)	Negative	○
Chlorpropamide (CPP)	Negative	○
Methyldopa (MDP)	Negative	○

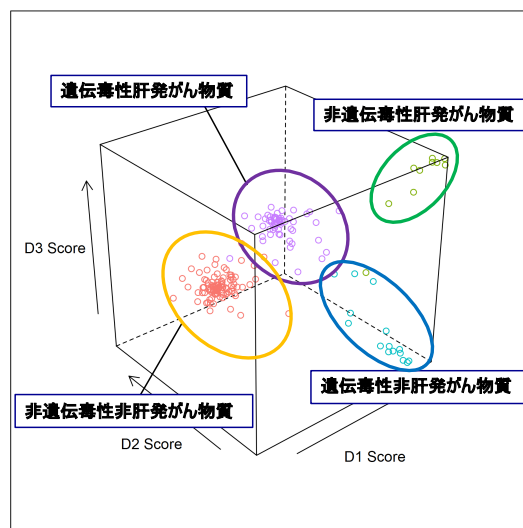


図 3. 遺伝毒性肝発がん物質/遺伝毒性非肝発がん物質/非遺伝毒性肝発がん物質/非遺伝毒性非肝発がん物質の肝臓における DNA 損傷性の評価(LDA 解析による)

表 3. DNA アダクトーム解析による**遺伝毒性/肝発がん性**評価

		解析結果			
		+/+	+/-	-/+	-/-
実際の分類	+/+	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、 γ -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 γ -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 γ -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・機関からレビューコメントを頂いた。令和元年度に、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 γ -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、 γ -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、平成 29 年度から 30 年度に合計 60 物質の検証を行い、遺伝毒性肝発がん物質を、感度 73.9% (17/23) および特異度 97.3% (36/37) で検出することが出来た。令和元年度には、偽陰性となった 6 物質について投与濃度を上げて検証した結果、2 物質については陽性と判定された。これまでに取得した 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。

E. 結論

本研究の結果から、 γ -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 γ -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- 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; 850–851: 503148.
 - 7) Teramoto A, Tsukamoto T, Yamada A, Kiriya 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, Yukimatsu 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. PITX1 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. NCL1, 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 γ -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 γ -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.
- 36) Okuno T, Kakehashi A, Ishii N, Fujioka M, Gi M, Wanibuchi H. mTOR Activation in Liver Tumors Is Associated with Metabolic Syndrome and Non-Alcoholic Steatohepatitis in Both Mouse Models and Humans. *Cancers (Basel).* 2018; 10: 465.
- 37) Gi M, Fujioka M, Yamano S, Kakehashi A, Oishi Y, Okuno T, Yukimatsu N, Yamaguchi T, Tago Y, Kitano M, Hayashi SM, Wanibuchi H. Chronic dietary toxicity and carcinogenicity studies of dammar resin in F344 rats. *Arch Toxicol.* 2018; 92: 3565-83.
- 38) Gi M, Fujioka M, Kakehashi A, Okuno T, Masumura K, Nohmi T, Matsumoto M, Omori M, Wanibuchi H, Fukushima S. In vivo positive mutagenicity of 1,4-dioxane and quantitative analysis of its mutagenicity and carcinogenicity in rats. *Arch Toxicol.* 2018; 92: 3207-21.

- 39) Fukushima S, Gi M, Fujioka M, Kakehashi A, Wanibuchi H, Matsumoto M. Quantitative Approaches to Assess Key Carcinogenic Events of Genotoxic Carcinogens. *Toxicol Res.* 2018; 34: 291-6.
- 40) Shimizu Y, Tamada S, Kato M, Takeyama Y, Fujioka M, Kakehashi A, Nakatani T, Wanibuchi H, Gi M. Steroid sulfatase promotes invasion through epithelial-mesenchymal transition and predicts the progression of bladder cancer. *Exp Ther Med.* 2018; 16: 4463-70.
- 41) Oikawa D, Shiota M, Tokunaga F, Wanibuchi H. Generation of Rat Monoclonal Antibodies Specific for DZIP3. *Monoclon Antib Immunodiagn Immunother.* 2018; 37: 153-7.
- 42) Oikawa D, Shiota M, Goto E, Komakura K, Wanibuchi H, Tokunaga F. Generation of Rat Monoclonal Antibodies Against a Deubiquitinase, Ovarian Tumor Domain-Containing Protein 1. *Monoclon Antib Immunodiagn Immunother.* 2018; 37: 180-4.
- 43) Kitajima S, Lee KL, Fujioka M, Sun W, You J, Chia GS, Wanibuchi H, Tomita S, Araki M, Kato H, Poellinger L. Hypoxia-inducible factor-2 alpha up-regulates CD70 under hypoxia and enhances anchorage-independent growth and aggressiveness in cancer cells. *Oncotarget.* 2018; 9: 19123-35.
- 44) Takeshita S, Yamashita Y, Shiomi K, Suzuki N, Yoshida J, Naiki-Ito A, Suzuki S, Akatsuka S, Toyokuni S, Takahashi T, Mase S, Arakawa A, Sugiura-Ogasawara M, Takahashi S. Expression of P-REX2a is associated with poor prognosis in endometrial malignancies. *Oncotarget.* 2018; 9: 24778-86.
- 45) Suzuki S, Kato H, Fuji S, Naiki T, Naiki-Ito A, Yamashita Y, Takahashi S. Early detection of prostate carcinogens by immunohistochemistry of HMGB2. *J Toxicol Sci.* 2018; 43: 359-67.
- 46) Suzuki S, Cohen SM, Arnold LL, Kato H, Fuji S, Pennington KL, Nagayasu Y, Naiki-Ito A, Yamashita Y, Takahashi S. Orally administered nicotine effects on rat urinary bladder proliferation and carcinogenesis. *Toxicology.* 2018; 398-399: 31-40.
- 47) Naiki T, Naiki-Ito A, Iida K, Etani T, Kato H, Suzuki S, Yamashita Y, Kawai N, Yasui T, Takahashi S. GPX2 promotes development of bladder cancer with squamous cell differentiation through the control of apoptosis. *Oncotarget.* 2018; 9: 15847-59.
- 48) Kuno T, Kato H, Naiki-Ito A, Suzuki S, Tanaka T, Takahashi S, Mori H. Preventive Effects of Fermented Brown Rice and Rice Bran on Spontaneous Lymphomagenesis in AKR/NSlc Female Mice. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2018; 19: 3217-23.
- 49) Ito Y, Naiki-Ito A, Kato H, Suzuki S, Kuno T, Ishiguro Y, Takahashi S, 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: 13859-69.
- 50) Hayashi Y, Nishiyama T, Nakatochi M, Suzuki S, Takahashi S, Sugiura-Ogasawara M. Association of genetic variants of PD1 with recurrent pregnancy loss. *Reprod Med Biol.* 2018; 17: 195-202.
- 51) Toyoda T, Cho YM, Akagi J, Mizuta Y, Matsushita K, Nishikawa A, Imaida K, Ogawa K. A 13-week subchronic toxicity study of acetaminophen using an obese rat model. *J Toxicol Sci.* 2018; 43: 423-33.
- 52) Tanoue Y, Toyoda T, Sun J, Mustofa MK, Tateishi C, Endo S, Motoyama N, Araki K, Wu D, Okuno Y, Tsukamoto T, Takeya M, Ihn H, Vaziri C, Tateishi S. Differential roles of Rad18 and Chk2 in genome maintenance and skin carcinogenesis following UV exposure. *J Invest Dermatol.* 2018; 138: 2550-7.
- 53) Matsushita K, Toyoda T, Morikawa T, Takahashi M, Inoue K, Ogawa K. A 13-week subchronic toxicity study of 2-ethylbutanal in F344 rats. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2018; 100: 118-26.
- 54) Akagi J, Cho YM, Mizuta Y, Toyoda T, Ogawa K. Subchronic toxicity evaluation of 5-hexenyl isothiocyanate, a nature identical flavoring substance from *Wasabia japonica*, in F344/DuCrj rats. *Food Chem Toxicol.* 2018; 122: 80-6.
- 55) Furihata C, Toyoda T, Ogawa K, Suzuki T. Using RNA-Seq with 11 marker genes to evaluate 1,4-dioxane compared with typical genotoxic and non-genotoxic rat hepatocarcinogens. *Mutat Res.* 2018; 834: 51-5.
- 56) 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 norharman derivatives obtained from *o*-toluidine and aniline. *J Appl Toxicol.* 2018; 38: 537-43.
- 57) Cho YM, Mizuta Y, Akagi J, Toyoda T, Sone M, Ogawa K. Size-dependent acute toxicity of silver nanoparticles in mice. *J Toxicol Pathol.* 2018; 31: 73-80.
- 58) 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.* 2018; 111: 295-301.
- 59) Yokohira M, Yamakawa K, Nakano-Narusawa Y, Hashimoto N, Kanie S, Yoshida S, Imaida K., Characteristics of surfactant proteins in tumorigenic and inflammatory lung lesions in rodents. *J. Toxicol. Pathol.* 2018; 31(4): 231-240.
- 60) 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.* 2018, 38: 537-543.
- 61) 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.
- 62) 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: 3095-102.
- 63) 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.* 2017; 108, 331-337.
- 64) 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.* 2017; 69, 1-7.
- 65) 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.* 2017; 30, 39-45.
- 66) 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.* 2017; 18.
- 67) 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, 2017; 187-197.
- 68) 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.* 2017; 42, 475-483.
- 69) 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.
- 70) 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, 2017; pii: E1801.
- 71) 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: 544-50.
- 72) Akagi J, Yokoi M, Cho YM, Toyoda T, Ohmori H, Hanaoka F, Ogawa K. Hypersensitivity of mouse embryonic fibroblast cells defective for DNA polymerases η , ι and κ to various genotoxic compounds: Its potential for application in chemical genotoxic screening. *DNA Repair.* 2017; 61: 76-85.
- 73) 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.* 2017; 108: 316-21.
- 74) Kanie S, Yokohira M, Yamakawa K, Nakano-Narusawa Y, Yoshida S, Hashimoto N, Imaida K. Suppressive effects of the expectorant drug ambroxol hydrochloride on quartz-induced lung inflammation in F344 rats. *J. Toxicol. Pathol.* 2017; 30(2): 153-159.
- 75) 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.* 2017; 69(8): 637-642.
- 76) 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.
- 77) 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.

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 σ -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 γ -H2AX formation in the rat urinary bladder induced by aromatic amines with structures similar to that of σ -toluidine. 59th Annual Meeting of the Society of Toxicology, Anaheim (2020 年 3 月)
- 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. 腎発がん物質早期検出指標としての γ -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 γ -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 年 3 月)
- 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. 肝発がん物質投与ラット肝臓における γ -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管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) 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)
- 14) 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)
- 15) Gi M. Novel *in vivo* Bioassays for Prediction of Chemical Carcinogenicity, The 3th Chinese Pharmaceutical Association-Society of Toxicologic pathology (CPA-STP) Meeting, Shu Zhou, China (2019 年 11 月)
- 16) 鰐淵英機、魏民、梯アンナ、鈴木周五. ジフェニルアルシン酸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)
- 17) 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)
- 18) 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)
- 19) 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)
- 20) 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酸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)
- 21) 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- σ -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)
- 22) 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)
- 23) 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)
- 24) 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)
- 25) 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)
- 26) 梯アンナ、石井真美、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)
- 27) 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)
- 28) 魏民、藤岡正喜、行松直、奥野高裕、山口貴嗣、梯アンナ、鰐淵英機. BBN誘発マウス膀胱がんモデルにおけるAcetazolamideの予防効果の検討. 第35回日本毒性病理学会総会及び学術集会、東京都 (2019年2月)
- 29) 梯アンナ、石井真美、奥野高裕、多胡善幸、藤岡正喜、魏民、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組織のメタボローム解析. 第35回日本毒性病理学会総会及び学術集会、東京都 (2019年2月)
- 30) 藤岡正喜、魏民、奥野高裕、行松直、梯アンナ、大石裕司、鰐淵英機. 有機ヒ素化合物Dimethylarsinic acidの経胎盤ばく露によるマウス肺発がん過程におけるヒストン修飾異常. 第35回日本毒性病理学会総会及び学術集会、東京都 (2019年2月)
- 31) 奥野高裕、行松直、魏民、藤岡正喜、梯アンナ、鰐淵英機. 職業性膀胱癌に関わるヒト膀胱癌の特徴と実験病理学的解析. 第18回分子予防環境医学研究会大会、愛知県 (2019年1月)
- 32) 行松直、奥野高裕、魏民、藤岡正喜、梯アンナ、鰐淵英機. o-Acetoacetotoluidideによる膀胱に対する毒性、発がんプロモーション作用の検討. 第35回日本毒性病理学会総会及び学術集会、東京都 (2019年1月)
- 33) 山口貴嗣、魏民、藤岡正喜、梯アンナ、鰐淵英機. ジフェニルアルシン酸のF344ラットにおける慢性毒性試験及び発がん性試験. 第35回日本毒性病理学会総会及び学術集会、東京都 (2019年1月)
- 34) 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 γ -H2AX形成. 第78回日本癌学会学術総会、京都 (2019年9月)
- 35) 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. γ -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)
- 36) 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)
- 37) 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-クレジンの遺伝毒性をFFPE-RNA-Seqで評価. ACEM/JEMS 2019、東京 (2019年11月)
- 38) 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)
- 39) 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 γ -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)
- 40) 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 α -ナフトフラボン併用投与による腫瘍形成におけるPol κ 欠損の影響. 第78回日本癌学会学術総会、京都 (2019年9月)
- 41) 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)
- 42) 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)
- 43) 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)
- 44) 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)
- 45) Cho YM, Akagi J, Mizuta Y, Ide T, Toyoda T, Ogawa K. Effects of antioxidant and inhibitor of γ -glutamylcysteine synthetase on acute toxicity of silver nanoparticles intraperitoneally administered in BALB/c mice. IUTOX 15th International Congress of Toxicology, Honolulu (2019.7)
- 46) 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総会、札幌 (2019年6月)
- 47) 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)
- 48) 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)
- 49) 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 γ -H2AX形成及び膀胱がん幹細胞マーカー発現の経時的変化. 第46回日本毒性学会学術年会、徳島 (2019

- 年 6 月)
- 50) 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-(1-メントキン) 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)
 - 51) 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)
 - 52) 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 年 5 月)
 - 53) 野村祐介、藤澤彩乃、松下幸平、豊田武士、福井千恵、森下裕貴、小川久美子、鄭雄一、中村義一、齋島由二. RNA アプタマーを利用した機能性医療材料開発. 日本薬学会第 139 年会、千葉 (2019 年 3 月)
 - 54) Cho YM, Akagi J, Mizuta Y, Toyoda T, Ogawa K. Effects of N-acetyl-L-cysteine on acute toxicity of silver nanoparticles intraperitoneally administered in BALB/c mice. 58th Annual Meeting of the Society of Toxicology, Baltimore (2019 年 3 月)
 - 55) 豊田武士、山田貴宣、松下幸平、森川朋美、小川久美子. 膀胱発がん物質投与初期における遺伝子発現解析および新規膀胱発がんマーカーの探索. 第 35 回日本毒性病理学会総会及び学術集会、東京 (2019 年 2 月)
 - 56) 松下幸平、豊田武士、山田貴宣、森川朋美、小川久美子. 1,3-Dichloro-2-propanol の F344 ラットを用いた 28 日間反復強制経口投与による毒性プロファイルの検索. 第 35 回日本毒性病理学会総会及び学術集会、東京 (2019 年 2 月)
 - 57) 山田貴宣、豊田武士、松下幸平、森川朋美、小川久美子. 膀胱発がん物質投与による γ -H2AX 形成の用量相関性及び経時的変化. 第 35 回日本毒性病理学会総会及び学術集会、東京 (2019 年 2 月)
 - 58) 赤木純一、曹永晩、豊田武士、横井雅幸、花岡文雄、大森治夫、小川久美子. C57BL/6J 野生型および Pol κ 欠損マウスにおけるベンゾ[a]ピレンおよび α -ナフトフラボン併用投与の効果. 第 35 回日本毒性病理学会総会及び学術集会、東京 (2019 年 1 月)
 - 59) 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抗酸化剤の影響. 第 35 回日本毒性病理学会総会及び学術集会、東京 (2019 年 1 月)
 - 60) 鈴木周五、加藤寛之、内木綾、山下依子、高橋智. ラット膀胱発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)
 - 61) 鈴木周五、加藤寛之、不二哲、内木綾、高橋智、ラット膀胱発がんに対するニコチンの影響. 第 35 回日本毒性病理学会総会および学術集会、東京 (2019 年 1 月)
 - 62) 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)
 - 63) 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)
 - 64) Totsuka Y. Exploration of Esophageal Cancer Etiology using DNA Adductome Analysis, 6th ACEM-48th JEMS、東京 (2019 年 11 月)
 - 65) 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)
 - 66) 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)
 - 67) Totsuka Y. How Adductomics Can Inform Cancer Etiology, Mutgraph meeting, リヨン (2019 年 7 月)
 - 68) 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)
 - 69) Totsuka Y. Exploration of Esophageal Cancer Etiology using Comprehensive DNA Adduct Analysis (DNA Adductome Analysis) 2nd Hebei International Forum on Theory and Oractice of Cancer Prevention and Control、石家庄 (2019 年 7 月)
 - 70) 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)
 - 71) 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)
 - 72) 藤岡正喜、魏民、奥野高裕、行松直、大石裕司、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. 日本毒性学会生体金属部会主催メタルバイオサイエンス研究会 2018、宮城 (2018 年 11 月)
 - 73) 藤岡正喜、魏民、奥野高裕、行松直、大石裕司、梯アンナ、鰐淵英機. 有機ヒ素化合物 Dimethylarsinic acid のマウス経胎盤ばく露による発がん機序の検討. 第 77 回日本癌学会学術総会、大阪 (2018 年 9 月)
 - 74) 奥野高裕、行松直、藤岡正喜、梯アンナ、魏民、鰐

- 淵英機. Acetoaceto-*o*-toluidide はラット膀胱上皮細胞の増殖と DNA 傷害を誘発する. 第 77 回日本癌学会学術総会、大阪 (2018 年 9 月)
- 75) 梯アンナ、石井真美、奥野高裕、藤岡正喜、多胡善幸、魏民、鰐淵英機. メタボリックシンドロームモデル TSOD マウスにおける NASH 肝臓組織及び腫瘍のメタボローム解析. 第 77 回日本癌学会学術総会、大阪 (2018 年 9 月)
- 76) 魏民、藤岡正喜、奥野高裕、行松直、山口貴嗣、梯アンナ、鰐淵英機. ラットにおける 1,4-dioxane の変異原性と発がん性の定量的解析. 第 77 回日本癌学会学術総会、大阪 (2018 年 9 月)
- 77) 鰐淵英機、魏民、藤岡正喜、梯アンナ、奥野高裕. 環境化学物質による発がん細胞傷害・修復の破綻. 第 107 回日本病理学会総会、北海道 (2018 年 6 月) (ワークショップ)
- 78) 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 (NASH) の肝細胞と肝がんにおけるプロテオーム解析. 第 107 回日本病理学会総会、北海道 (2018 年 6 月)
- 79) 奥野高裕、石井真美、梯アンナ、魏民、鰐淵英機. NASH 由来の肝細胞癌における mTOR の活性化. 第 107 回日本病理学会総会、北海道 (2018 年 6 月)
- 80) 魏民、藤岡正喜、梯アンナ、奥野高裕、鰐淵英機. 職業性胆管がんにおける疫学および動物モデルでの知見. 第 25 回日本がん予防学会学術総会、香川 (2018 年 6 月)
- 81) 行松直、奥野高裕、魏民、藤岡正喜、梯アンナ、鰐淵英機. *o*-Acetoacetotoluidide による膀胱に対する毒性の検討. 第 33 回発癌病理研究会、静岡 (2018 年 8 月)
- 82) 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)
- 83) 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)
- 84) 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)
- 85) 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)
- 86) 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)
- 87) 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*-Acetoacetotoluidide (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)
- 88) Tajima Y, Toyoda T, Hirayama Y, Hashidume T, Matsushita K, Yamada T, Ogawa K, Watanabe K, Totsuka Y, Wakabayashi K, Miyoshi N. Metabolomics and DNA adductome analysis of urinary bladder carcinogen *o*-toluidine. The 23rd Shizuoka Forum on Health and Longevity, Shizuoka (2018 年 11 月)
- 89) Tajima Y, Toyoda T, Hirayama Y, Hashidume T, Matsushita K, Yamada T, Ogawa K, Watanabe K, Totsuka Y, Wakabayashi K, Miyoshi N. Metabolomics and DNA adductome analysis of urinary bladder carcinogen *o*-toluidine. The 4th International Conference on Pharma-food General Information, Shizuoka (2018 年 11 月)
- 90) Akagi J, Cho YM, Toyoda T, Mizuta Y, Yokoi M, Hanaoka F, Ohmori H, Ogawa K. Benzo[a]pyrene-induced tumorigenesis in Pol κ -knockout mice. 3R&3C Symposium, Kanazawa (2018 年 11 月)
- 91) 野村祐介、藤澤彩乃、松下幸平、豊田武士、福井千恵、森下裕貴、小川久美子、鄭雄一、中村義一、齋島由二. RNA アプタマーを用いた新規骨再生用材料の *in vivo* 性能評価. 第 40 回日本バイオマテリアル学会大会、神戸 (2018 年 11 月)
- 92) 野村幸世、豊田武士、菅原寧彦. 胃癌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 22 回日本肝臓学会大会、神戸 (2018 年 11 月)
- 93) 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 の代謝物分析と DNA 付加体. 日本環境変異原学会第 47 回大会、京都 (2018 年 11 月)
- 94) 降旗千恵、豊田武士、小川久美子、鈴木孝昌. RNA-Seq による 1,4-ジオキサン (DO) のラット肝臓における遺伝子発現プロファイル: 遺伝毒性および非遺伝毒性肝発がん物質との比較. 日本環境変異原学会第 47 回大会、京都 (2018 年 11 月)
- 95) 豊田武士、山田貴宣、三好規之、小川久美子. 芳香族アミン誘発ラット膀胱発がん過程の初期段階における遺伝子発現動態. 第 77 回日本癌学会学術総会、大阪 (2018 年 9 月)
- 96) 山田貴宣、豊田武士、小川久美子. 幹細胞マーカー免疫染色による膀胱発がん物質の早期検出. 第 77 回日本癌学会学術総会、大阪 (2018 年 9 月)
- 97) 保田智彦、吉田寛、内田英二、豊田武士、瀬戸泰之、野村幸世. MEK 阻害剤によるヘリコバクター・ピロリ菌感染スナネズミ胃粘膜の回復. 第 77 回日本癌学会学術総会、大阪 (2018 年 9 月)
- 98) 保田智彦、Qing Yang、豊田武士、Eunyoung Choi、内田英二、吉田寛、瀬戸泰之、James R. Goldenring、野村幸世. MEK 阻害剤 Selumetinib による *H. pylori* 感染スナネズミ胃粘膜における化生粘膜の回復. 第 27 回消化器疾患病態治療研究会、高知 (2018 年 9 月)
- 99) Cho YM, Akagi J, Mizuta Y, Toyoda T, Tamehiro N, Kimura Y, Adachi R, Ogawa K. Dose-dependent

- sensitization effects of transcutaneously exposed acid-hydrolyzed wheat protein. 16th European Congress of Toxicologic Pathology, Brussels (2018年9月)
- 100) 豊田武士、山田貴宣、鈴木周五、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. γ -H2AX を指標とした化学物質の膀胱発がん性早期検出系の開発. 第33回発癌病理研究会、御殿場 (2018年8月)
- 101) 三好規之、田島悠也、豊田武士、戸塚ゆ加里、松下幸平、小川久美子、若林敬二. 芳香族アミン類の代謝物分析とDNA付加体. 第33回発癌病理研究会、御殿場 (2018年8月)
- 102) 豊田武士、松下幸平、森川朋美、山田貴宣、小川久美子. 膀胱発がん性芳香族アミンの短期投与によるラット膀胱粘膜遺伝子発現動態への影響. 第45回日本毒性学会学術年会、大阪 (2018年7月)
- 103) 曹永晩、赤木純一、水田保子、豊田武士、小川久美子. コレラトキシン及びコレラトキシンBサブユニットの経皮曝露感作性試験におけるアジュバントとしての可能性. 第45回日本毒性学会学術年会、大阪 (2018年7月)
- 104) 山田貴宣、豊田武士、曾根瑞季、鈴木周五、松下幸平、森川朋美、小川久美子. γ -H2AX を指標とした膀胱発がん性の早期予測—追加の化学物質による検証—. 第45回日本毒性学会学術年会、大阪 (2018年7月)
- 105) 豊田武士、戸塚ゆ加里、松下幸平、森川朋美、山田貴宣、三好規之、若林敬二、小川久美子. 膀胱がんリスク因子としてのノルハルマン代謝物：ラットを用いた検討. がん予防学術大会2018高松、高松 (2018年6月)
- 106) Nomura S, Yasuda T, Yang Q, Toyoda T, Choi E, Uchida E, Seto Y, Goldenring JR. Amelioration of metaplasia and re-emergence of normal gastric lineages after treatment of *H. pylori* infected gerbils with a MEK inhibitor. Digestive Disease Week 2018, Washington (2018年6月)
- 107) 森川朋美、松下幸平、豊田武士、山田貴宣、高橋美和、井上薫、小川久美子. ラットを用いた2-エチルブタナールの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24回総会・学術大会、東京 (2018年5月)
- 108) 野村幸世、豊田武士、大津洋、石橋祐子、愛甲丞、長田梨比人、市田晃彦、菅原寧彦、國土典弘、瀬戸泰之. 胃癌、膵癌、乳癌早期発見バイオマーカーとしての血清TFF3とその起源の解明. 第118回日本外科学会定期学術集会、東京 (2018年4月)
- 109) 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 κ の寄与の解析. 日本薬学会第138年会、金沢 (2018年3月)
- 110) Toyoda T, Matsushita K, Morikawa T, Yamada T, Miyoshi N, Ogawa K. γ -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年3月)
- 111) 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年3月)
- 112) 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. γ -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)
- 113) 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)
- 114) 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)
- 115) 鈴木周五、加藤寛之、内木綾、山下依子、高橋智、ラット膀胱発がんに対するニコチンの影響. 第77回日本癌学会学術総会、大阪 (2018年9月)
- 116) 鈴木周五、加藤寛之、内木綾、山下依子、高橋智、ラット膀胱発がんに対するニコチンの影響. 第107回日本病理学会総会、札幌 (2018年6月)
- 117) 鈴木周五、内木綾、加藤寛之、高橋智、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、沖縄 (2018年1月)
- 118) 戸塚ゆ加里、佐藤春菜、松田知成、加藤護、アスマ・エルザワハリ、遠藤治. 全ゲノム解析データを用い、化学物質のヒト発がんへの関与を明らかにする. 第47回日本環境変異原学会、京都 (2018年11月)
- 119) 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47回日本環境変異原学会、京都 (2018年11月)
- 120) 前迫侑也、椎崎一宏、高村岳樹、戸塚ゆ加里. 職業性胆管がん発生に関与する1,2-ジクロロプロパンのDNA付加体の網羅的な解析(アダクトーム解析). 第47回日本環境変異原学会、京都 (2018年11月)
- 121) 神尾翔真、渡邊昌俊、椎崎一宏、戸塚ゆ加里. ナノマテリアルの表面修飾が及ぼす遺伝毒性への影響. 第47回日本環境変異原学会、京都 (2018年11月)
- 122) 斎藤春吾、渡邊昌俊、戸塚ゆ加里. ナノマテリアル毒性評価のための組織切片担体を用いたシステムの確立. 第47回日本環境変異原学会、京都 (2018年11月)

- 123) 石野孔祐、前迫侑也、内藤善哉、戸塚ゆ加里。質量分析データに基づく DNA 付加体データベースの整備。第 47 回日本環境変異原学会、京都 (2018 年 11 月)
- 124) 戸塚ゆ加里、秋場望、佐藤春菜、前迫有也、松田知成、加藤護、アスマ・エルザワハリ、十時泰、柴田龍弘、中釜斉。全ゲノム解析データを用い、化学物質のヒト発がんへの関与を明らかにする。第 33 回発がん病理研究会、御殿場 (2018 年 8 月)
- 125) Totsuka Y, Matsuda T, Kato M, Elzawahry A, Totoki Y, Shibata T, Nakagama H. Whole genome sequencing analysis elucidates the interaction between environmental factors and causes of human cancer. 第 77 回日本癌学会総会、大阪 (2018 年 9 月)
- 126) 斎藤春五、高橋沙奈衣、新田見 匡、戸塚ゆ加里、中川泰久、渡邊昌俊。ナノマテリアル毒性評価のための組織切片担体を用いたシステムの確立。第 77 回日本癌学会総会、大阪 (2018 年 9 月)
- 127) 高橋沙奈衣、斎藤春五、新田見匡、戸塚ゆ加里、中川泰久、渡邊昌俊。Fe³O₄ ナノ粒子の曝露された癌細胞における microRNAs のプロファイリングについて (II)。第 77 回日本癌学会総会、大阪 (2018 年 9 月)
- 128) 三好規之、田島悠也、豊田武士、戸塚ゆ加里、松下幸平、小川久美子、若林敬二。芳香族アミン類の代謝物分析と DNA 付加体。第 33 回発がん病理研究会、御殿場 (2018 年 8 月)
- 129) 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)
- 130) 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 γ -H2AX を用いた胃発がん物質の短期同定、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)
- 131) 塚本徹哉、寺本篤司、桐山諭和、山田あゆみ、フラインチューニングした Deep Convolutional Neural Networks によるヒト肺癌細胞像の自動分類。第 107 回日本病理学会総会、札幌 (2018 年 6 月)
- 132) 横平政直。肺過形成性病変の発癌リスク評価における napsin A の発現と予防作用検出の試み、第 25 回日本がん予防学会総会、高松 (2018 年 6 月)
- 133) 横平政直。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 (The Role of Surfactant proteins and the Application for Assessment of the risk of Carcinogenesis)。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)
- 134) 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)
- 135) 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)
- 136) 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)
- 137) 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 誘発マウス膀胱発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)
- 138) 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)
- 139) 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)
- 140) 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)
- 141) 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)
- 142) 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)
- 143) 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)
- 144) 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 κ の寄与。第 40 回日本分子生物学会年会、神戸 (2017 年 12 月)
- 145) 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 年 11 月)
- 146) 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)
- 147) 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)
- 148) 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 γ 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)

- 149) 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 γ H2AX発現. 第44回日本毒性学会学術年会、横浜(2017年7月)
- 150) 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)
- 151) 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)
- 152) 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)
- 153) 鈴木周五、加藤寛之、不二哲、内木綾、山下依子、久野壽也、高橋智、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、横浜(2017年9月)
- 154) 鈴木周五、加藤寛之、内木綾、山下依子、久野壽也、高橋智、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、東京(2017年4月)
- 155) 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)
- 156) 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)
- 157) 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)
- 158) 秋場望、佐藤春菜、松田知成、遠藤治、稲葉一穂、戸塚ゆ加里. 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)
- 159) 神尾翔真、斎藤春吾、渡邊昌俊、椎崎一宏、戸塚ゆ加里. 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)
- 160) Totsuka Y. Adductomics IWGT 2017、東京(2017年11月)
- 161) 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)
- 162) 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)
- 163) 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)
- 164) 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)
- 165) 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)

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