

別添 3

I. 総括研究報告書

平成31年度総括研究報告書

シックハウス(室内空気汚染)対策に関する研究

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

研究代表者 北嶋 聡

国立医薬品食品衛生研究所・安全性生物試験研究センター・毒性部・部長

研究要旨

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

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

平成31年度(今年度)は予定通り、TPD(指針値(案):8.5ppb)について、SHレベル(0, 8.5, 27及び85ppb)での22時間/日×7日間反復吸入ばく露を実施し(北嶋)、成熟期マウス海馬において神経活動の指標となるImmediate early gene(IEG)の発現の抑制が、指針値(案)レベルの濃度から、先行研究でばく露したSH化学物質と比較し、有意に弱く観測され(菅野)、この物質についても海馬神経活動の抑制を示唆する所見が得られた。この抑制は、ばく露終了24時間後でも回復が遅れた。この海馬に対する影響の有害性を実証するため、成熟期マウスに、指針値(案)の10倍濃度のTPDを反復吸入ばく露(7日間)し(北嶋)情動認知行動実験を実施(種村)した結果、情動認知行動異常は認められなかったが、この理由として、TPDの場合、成熟期マウス海馬において神経活動の指標となるIEGの発現抑制の程度が弱いためである事が考えられた。

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

加えてTPMを対象とし0.3ppm(指針値(案)の10倍濃度)、幼若期(2週齢)マウスに22時間/日×7日間反復吸入ばく露を実施し、成熟後(12週齢)に情動認知行動解析を検討した結果、音-連想記憶の有意な低下が認められた。すなわち、遅発性に学習記憶障害が認められ、生後脳発達への有害性が示唆された。

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

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

A. 研究目的

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

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

〔必要性〕従来の吸入毒性試験の有害性

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

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

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

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

B. 研究方法

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

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

計画通りに平成 31 年度（今年度）は TPD について、成熟期マウスに S H レベルでの 22 時間/日×7 日間反復吸入ばく露実験を実施し、遺伝子発現変動解析 (Percellome 法) および情動認知行動解析について検討した。以下に実験方法の概要を示す。

トキシコゲノミクスのための吸入ばく露実験：雄性マウス（成熟期[12 週齢]）を対象とし、生活ばく露モデルであり、先行研究でのばく露条件である 22 時間/日×7 日間反復ばく露実験（4 用量、16 群構成、各群 3 匹）（22、70、166、190 時間後に観測）を実施する。採取臓器は、肺・肝・脳 4 部位（海馬、皮質、脳幹、小脳）とする。解析結果に応じて、2 時間単回ばく露実験（2、4、8、24 時間後に観測）を実施する。2, 2, 4-トリメチル-1, 3-ペンタンジオールジイソブチレート（TPD）（2, 2, 4-Trimethyl-1, 3-pentanediol Diisobutyrate; 分子量：286.41、CAS No. 6846-50-0、密度（20℃）0.95 g/ml）は、東京化成 1 級 (EP) グレードを使用した（ロット番号：4G6PD、カタログ番号：T0997、純度 99.0%、東京化成工業株式会社）。ガスの発生方法は、予備実験の検討結果を基に、バブリングし気化させる方法により行った。吸入チャンバー内の被験物質の濃度検知は、捕集管を用いる方法（固相吸着-溶媒抽出法）により、溶媒は二硫化炭素（和光純薬工業株式会社、作業環境測定用）を使用し、ガスクロマトグラフ (Agilent Technologies 社製 5890A あるいは 7890A) を用いて測定した。

海馬、肺、肝の遺伝子発現データの取得と連関解析：吸入ばく露後、得られたマウスの海馬を含む脳 4 部位、肺及び肝の mRNA サンプルにつき、当方が開発した Percellome 手法（遺伝子発現値の絶対化手

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

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

（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

C-1：S H レベルの極低濃度吸入ばく露実験の実施（北嶋）：

平成 31 年度（今年度）は、TPD（指針値（案）：8.5 ppb）について、目標通りに S H レベルでの極低濃度下（0、8.5、27 及び 85 ppb）でのトキシコゲノミクスの為の 22 時間/日×7 日間反復吸入ばく露試験（4 用量、16 群構成、各群 3 匹）を実施した。その結果、TPD の目標ばく露濃度（8.5、27 及び 85 ppb）に対して、それぞれ 8.5、2.67 及び 81.7 ppb（それぞれ目標濃度に対して、100、98.8 及び 96.1%）と、いずれの場合も 96~100% の濃度でマウスに安定して吸入ばく露することができた。他方、情動認知行動解析のための吸入ばく露実験においては、TPD の目標ばく露濃度（0、85 ppb）（85 ppm は指針値の 10 倍濃度）に対して、83.9±5.3 ppb

と、目標濃度に対し 99%の濃度でばく露できた。

平成 31 年度は指針値の 10 倍濃度 TPM の幼若期ばく露も実施し、目標濃度 0.3 ppm に対して、 0.32 ± 0.07 ppm (107 %)と概ね目標濃度で吸入ばく露できた。

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

TPD (指針値(案) : 85 ppb) を対象とした極低濃度 (0, 8.5, 27 及び 85 ppb) 下、22 時間/日×7 日間反復吸入ばく露 (4 用量、各群 3 匹、[ばく露 22、70、166、199 時間後に観測(ばく露 190 時間後はばく露休止 24 時間後にあたる)]) を実施し、網羅的に遺伝子発現を解析した。

海馬では、神経活動の指標となる Immediate early gene (IEG) の発現の抑制が、指針値(案)レベルの濃度から、先行研究でばく露した SH 化学物質(ホルムアルデヒド、キシレン、パラジクロロベンゼン及び 2E1H)と比較し、有意に弱く観測され、この物質についても海馬神経活動の抑制を示唆する所見が得られた。この抑制は、ばく露終了 24 時間後でも回復が遅れた。具体的には、IEG 遺伝子の内、ばく露 166 時間後に、低・中・高濃度ともに有意に抑制が認められた遺伝子は Fos、Dusp1、Nr4a1 及び Junb 遺伝子のみであった。ばく露休止後の IEG 遺伝子発現のリバウンド現象はばく露 24 時間後に、上記のいずれの IEG 遺伝子においても有意な変動は認められなかった。

また平成 29 年度実施の 2E1H の吸入ばく露に際し、先行研究における SH 関連物質の場合と同様に、Cyr61 遺伝子の有意な発現増加を見出し、肺における生体防御の発動を示唆する影響を捕捉できたものとする。

C-3: 吸入ばく露影響の情動認知行動解析と神経科学的物証の収集(種村) :

平成 31 年度は TPD を対象とし、TPD (0, 85 ppb) (85 ppb は指針値の 10 倍濃度)、22 時間/日×7 日間反復吸入ばく露を成熟期マウスに実施し(2 用量、6 群構成、各群 8 匹)、

情動認知行動を 3 種類の試験により解析した結果、ばく露終了日の時点(急性影響の検討)並びに、ばく露 3 日後での解析(遅発性影響の検討)共に、全ての試験項目で対照群と有意な差は認められず、情動認知行動異常は認められなかった。

加えて TPM を対象とし 0.3 ppm (指針値(案)の 10 倍濃度)、幼若期 (2 週齢) マウスに 22 時間/日×7 日間反復吸入ばく露を実施し、成熟後 (12 週齢) に情動認知行動解析を検討した結果、音-連想記憶の有意な低下が認められた。すなわち、遅発性に学習記憶障害が認められ、生後脳発達への有害性が示唆された。

D. 考察

以上の通り、第 20 回「シックハウス(室内空気汚染)問題に関する検討会」(平成 28 年 10 月 26 日)が掲げた物質の中で高濃度・高頻度で検出された 3 物質、2E1H、TPM、及び TPD に対し、本評価系を適用し、①低濃度吸入時の、肺、肝、海馬の遺伝子発現データを取得、解析し、②情動認知行動解析と神経科学的所見による中枢影響、及び、③肺、肝、海馬の毒性連関性を確認し、この 3 物質が SH の誘因となるか否かの質的情報、及び、濃度指針値の適切な設定に利用可能な量的情報を得られるかを検討するという目的に向け、計画通りに、平成 31 年度(今年度)は TPD (指針値(案) : 8.5 ppb) について、SH レベル (0, 8.5, 27 及び 85 ppb) での 22 時間/日×7 日間反復吸入ばく露試験を実施した。

遺伝子発現変動解析の結果、成熟期マウス海馬において神経活動の指標となる IEG の発現の抑制が、指針値(案)レベルの濃度から、先行研究でばく露した SH 化学物質と比較し、有意に弱く観測され、この物質についても海馬神経活動の抑制を示唆する所見が得られた。この抑制は、ばく露終了 24 時間後でも回復が遅れた。

IEG 遺伝子の発現制御、Saha ら (Nat Neurosci 14(7) : 848-856, 2011) は、ラット初代培養神経細胞を用いて、IEG の遺伝子の発現は、Po1 II に結合する 4 つのサブユニット (NELF-A, NELF-B, NELF-C/D and

NELF-E) の複合体である Negative elongation factor (NELF)によって制御されると報告している。しかし本解析結果では、この NELF のサブユニットの各遺伝子の顕著な発現変動は認められなかった。

この IEG の抑制機序として、先行研究では、6 時間/日×7 日間反復ばく露時の肝・肺の連関解析において、化学構造の異なる 5 物質 (ホルムアルデヒド、キシレン、パラジクロロベンゼン、テトラデカン及びアセトアルデヒド) に共通して発現増加が認められ、また *in silico* でのプロモーター解析 (Upstream analysis、Ingenuity Pathways Analysis)にて IEG の転写を調節し得る *I11β* 遺伝子を候補分子として報告し、肺或いは肝からの二次的シグナルとして *IL-1β* が海馬に働き IEG の発現を抑制するという可能性を示唆した。この事は、肝および肺に対しての毒性を示唆する遺伝子発現変動が明らかとならないレベルの濃度ばく露が、肝あるいは肺からのシグナル分子の放出を惹起し遠隔に位置する海馬の機能に影響を与える「シグナルを介した毒性」が捉えられたものと考察する。

他方、この海馬に対する影響の有害性を実証するため、成熟期マウスに、指針値(案)の 10 倍濃度の TPD を反復吸入ばく露 (7 日間)し情動認知行動実験を実施した結果、情動認知行動異常は認められなかったが、この理由として、TPD の場合、成熟期マウス海馬において神経活動の指標となる IEG の発現抑制の程度が弱いためである事が考えられた。

加えて TPM を対象とし (指針値(案)の 10 倍濃度)、幼若期 (2 週齢) マウスに 22 時間/日×7 日間反復吸入ばく露を実施し、成熟後 (12 週齢) に情動認知行動解析を検討した結果、音-連想記憶の有意な低下が認められた。すなわち、遅発性に学習記憶障害が認められ、生後脳発達への有害性が示唆された。今後、TPD についても、この遅発影響の検討を行う予定である。

E. 結論

このように、第 20 回「検討会」が掲げた物質の中で高濃度・高頻度で検出された 3

物質の内、TPD について指針値レベルでの 22 時間/日×7 日間反復吸入ばく露により、先行研究で SH 化学物質を 7 日間反復ばく露の際の海馬における遺伝子発現解析時と比較し、有意に弱く観測され、成熟期マウス海馬における IEG の発現が減少したことから、指針値レベルの濃度でも神経活動の弱い抑制が示唆された。さらに、この遺伝子発現解析から予見された情動認知行動の異常を確認すべく、指針値 (案) の 10 倍程度の濃度での成熟期マウスへの 7 日間反復ばく露後の情動認知行動解析を実施した結果、情動認知行動異常は認められなかったが、この理由として、TPD の場合、成熟期マウス海馬において神経活動の指標となる IEG の発現抑制の程度が弱いためである事が考えられた。

加えて、神経機能を修飾する化学物質による幼若期ばく露が、成熟期に遅発性の情動認知行動異常を誘発する知見を別途得ており、指針値(案)の 10 倍濃度の TPM について、幼若期ばく露後、成熟期に解析を検討した結果、遅発性に学習記憶障害が認められ、生後脳発達への有害性が示唆された。

また平成 29 年度実施の 2E1H の吸入ばく露に際し、先行研究における SH 関連物質の場合と同様に、*Cyr61* 遺伝子の有意な発現増加を見出し、肺における生体防御の発動を示唆する影響を捕捉できたものと考えられる。

本年度、計画通りに、本研究成果により、TPD が SH の誘因となるか否かの質的情報、及び、濃度指針値の適切な設定に利用可能な量的情報を示唆するものと考えられる。

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

F. 研究発表

1. 論文発表 (抜粋)

Ono R, Yasuhiko Y, Aisaki K, Kitajima S, Kanno J, Yoko H.: Exosome-mediated horizontal gene transfer occurs in double-strand break repair during genome editing. *Commun Biol* 2, Article number: 57, 2019.

- Kobayashi K, Kuze J, Abe S, Takehara S, Minegishi G, Igarashi K, Kitajima S, Kanno J, Yamamoto T, Oshimura M, Kazuki Y.: CYP3A4 Induction in the Liver and Intestine of Pregnane X Receptor/CYP3A-Humanized Mice: Approaches by Mass Spectrometry Imaging and Portal Blood Analysis. *Mol Pharmacol*, 96(5): 600–608, 2019.
- Abdelgied M, El-Gazzar AM, Alexander DB, Alexander WT, Numano T, Iigou M, Naiki-Ito A, Takase H, Abdou KA, Hirose A, Taquahashi Y, Kanno J, Abdelhamid M, Tsuda H, Takahashi S. (2019) Pulmonary and pleural toxicity of potassium octatitanate fibers, rutile titanium dioxide nanoparticles, and MWCNT-7 in male Fischer 344 rats. *Arch Toxicol*. 2019 Feb 13. doi: 10.1007/s00204-019-02410-z.
- Yamashita S, Kogasaka Y, Hiradate Y, Tanemura K, Sendai Y. Suppression of mosaic mutation by co-delivery of CRISPR associated protein 9 and three-primerepair exonuclease 2 into porcine zygotes via electroporation. *J Reprod Dev*. 2019 Nov 24. doi: 10.1262/jrd.2019-088. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31761839.
- Saito H, Hara K, Tominaga T, Nakashima K, Tanemura K. Early-life exposure to low levels of permethrin exerts impairments in learning and memory with the effects on neuronal and glial population in adult male mice. *J Appl Toxicol*. 2019 Dec;39(12):1651–1662. doi: 10.1002/jat.3882. Epub 2019 Aug 15. PubMed PMID: 31415104.
- Goto M, Saito H, Hiradate Y, Hara K, Tanemura K. Differences in resistance against osmotic challenge among C57BL/6, DBA/2 and their hybrid mice metaphase II (MII) stage oocytes. *Zygote*. 2019 Aug;27(4):250–254. doi: 10.1017/S0967199418000370. Epub 2019 Aug 9. PubMed PMID: 31397238.
- Kanamori M, Oikawa K, Tanemura K, Hara K. Mammalian germ cell migration during development, growth, and homeostasis. *Reprod Med Biol*. 2019 Jun 9;18(3):247–255. doi: 10.1002/rmb2.12283. eCollection 2019 Jul. Review. PubMed PMID: 31312103; PubMed Central PMCID: PMC6613016.
- Kurata S, Hiradate Y, Umezu K, Hara K, Tanemura K. Capacitation of mouse sperm is modulated by gamma-aminobutyric acid (GABA) concentration. *J Reprod Dev*. 2019 Aug 9;65(4):327–334. doi: 10.1262/jrd.2019-008. Epub 2019 Jun 10. PubMed PMID: 31178551; PubMed Central PMCID: PMC6708848.
- Umezu K, Yajima R, Hiradate Y, Yanai R, Numabe T, Hara K, Oikawa T, Tanemura K. Improvement in blastocyst quality by neurotensin signaling via its receptors in bovine spermatozoa during in vitro fertilization. *J Reprod Dev*. 2019 Apr 12;65(2):147–153. doi: 10.1262/jrd.2018-147. Epub 2019 Jan 19. PubMed PMID: 30662011; PubMed Central PMCID: PMC6473113.
2. 学会発表 (抜粋)
 ○北嶋 聡、シックハウス(室内空気汚染)対策に関する研究-シックハウス症候群レベルの室内揮発性有機化合物の吸入暴露の際の海馬Percellomeトキシコゲノミクスによる中枢影響予測-、環境科学会 2019 年会 (2019.9.13.)
- 北嶋聡, 近藤一成: ゲノム編集技術応用食品の現状と課題、日本食品化学学会 第 35 回食品化学シンポジウム (2019.11.8)
- 登田美桜, 北嶋聡、フグ毒として知られるテトロドトキシンのリスク評価に関する国際的動向-マウスユニットと急性参照用量-、第 46 回日本毒性学会学術年会 (2019.6.26)

R. Ono, Y. Yasuhiko, K. Aisaki, S. Kitajima, J. Kanno, Y. Hirabayashi., Exosome-mediated horizontal gene transfer: a possible new risk for genome editing. EUROTOX 2019(55th Congress of the European Societies of Toxicology) (2019.9.9), Helsinki, Finland, Poster

Jun Kanno, Analysis of the effect of epigenetic modification on gene expression by the newly designed repeated dose study - progress report of the Percellome Project. Gordon Research Conference: Cellular and Molecular Mechanisms of Toxicity (2019.8.11-16), Proctor Academy, NH, USA, Poster

Jun Kanno, Ken-ichi Aisaki, Satoshi Kitajima, Kentaro Tanemura., The Concept of "Signal Toxicity" for the Mechanistic Analysis of So-Called Low Dose Effect and Delayed Effect after Perinatal Exposure. 第15回国際毒性学会 (ICT XV) (2019.7.17), Hawaii, USA, Poster

Yayoi Natsume-Kitatani, Ken-ichi Aisaki, Satoshi Kitajima, Samik Ghosh, Hiroaki Kitano, Kenji Mizuguchi, Jun Kanno., Cross Talks among PPAR α , SREBP, and ER Signaling Pathways in the Side Effect of Valproic Acid. 第15回国際毒性学会 (ICT XV) (2019.7.16), Hawaii, USA, Poster

菅野純, 幹細胞分化から見る子どもの毒性学: シグナル毒性としての中樞神経影響の評価の現状 「シグナル毒性」の概念と子どもの毒性学. 第46回日本毒性学会学術年会, (2019.6.28), 徳島, シンポジウム, 口演

種村健太郎, 北嶋聡, 菅野純, 幹細胞分化から見る子どもの毒性学: シグナル毒性としての中樞神経影響の評価の現状 低用量化学物質の周産期ばく露による情動認知行動毒性~子どもの毒性学に向けた評価系開発の現在~. 第46回日本毒性学会学術年会, (2019.6.28), 徳島, シンポジウム, 口演

菅野純, 北嶋聡, 相崎健一, 小野竜一, エピジェネティクス解析と人工知能による毒性オミクスの展開 Percellome トキシコゲノミクスのエピジェネティクス基盤 - 「新型」反復曝露試験の解析-. 第46回日本毒性学会学術年会, (2019.6.28), 徳島, シン

ポジウム, 口演

夏目やよい, 相崎健一, 北嶋聡, Samik GOSH, 北野宏明, 水口賢司, 菅野純, エピジェネティクス解析と人工知能による毒性オミクスの展開 Garuda プラットフォームによる多角的毒性予測. 第46回日本毒性学会学術年会, (2019.6.28), 徳島, シンポジウム, 口演

小野竜一, 相崎健一, 北嶋聡, 菅野純, 毒性エピゲノミクスの新潮流 Percellome プロジェクトから見えてきたエピジェネティクス影響. 第46回日本毒性学会学術年会, (2019.6.27), 徳島, シンポジウム, 口演

J. Kanno, K. Aisaki, R. Ono, S. Kitajima. Comprehensive Histone, DNA Methylation, and mRNA Expression Analysis of Murine Liver Repeated Exposure to Chemicals: Percellome Project Update. Society of Toxicology (SOT) 59th Annual Meeting (SOT2020), Anaheim, USA, ePoster.

Hirokatsu Saito, Kenshiro Hara, Takashi Tominaga, Kinichi Nakashima, Kentaro Tanemura 「Early-life exposure to low levels of permethrin exerts impairments in learning and memory associated with glial cell disturbance in adult male mice」 the 15th IUTOX International Congress of Toxicology (ICTXV) (2019.7.15-18)

種村健太郎, 北嶋聡, 菅野純 「発生期マウスへの神経シグナル異常による成熟後の神経行動毒性発現~海産毒による異常誘発モデルとしての検討~」 第46回日本毒性学会学術年会 (2019.6.26-28)

種村健太郎, 北嶋聡, 菅野純, 低用量化学物質の周産期ばく露による情動認知行動毒性~子どもの毒性学に向けた評価系開発の現在~ 第46回日本毒性学会学術年会 (2019.6.28)

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし