

厚生労働科学研究費補助金研究報告書
化学物質リスク研究事業

気管内投与による化学物質の有害作用とくに発癌性の効率的評

価手法の開発に関する研究

: 迅速化かつ国際化に向けてに関する研究

平成31年度 ～ 令和3年度

総合研究報告書

研究代表者 津田 洋幸

令和4年（2022年）5月

目 次

I. 総合研究報告書	1
気管内投与による化学物質の有害作用とくに発癌性の効率的評価手法の開発に関する研究 ：迅速化かつ国際化に向けてに関する研究 津田 洋幸	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	13

平成31年度～令和3年度
厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
総合研究報告書

気管内投与による化学物質の有害作用とくに発癌性の効率的評価手法の開発に関する研究
：迅速化かつ国際化に向けてに関する研究

研究代表者 津田 洋幸 名古屋市立大学津田特任教授研究室 特任教授

研究要旨

毒物及び劇物取締法（毒劇法）指定化合物の吸入曝露毒性評価には高額な費用が要求されるために、実際の曝露とは異なる経口・皮膚塗布・腹腔内投与等で代替されている。本研究の目的は、従来の吸入曝露試験に代わり得る簡便な気管内投与法を開発して、事業場等における吸入曝露における安全基準に用いることのできる簡便で信頼性の高い新規の毒性評価法を開発して OECD テストガイドラインへの採択を目指すことにある。代表者らは今までにラットを用いた経気管肺内噴霧投与（TIPS）による試験法を開発し、MWCNT-7 を含む多層（MWCNT）～2層（DWCNT）までのカーボンナノチューブ（CNT）およびチタン酸カリウム線維等の毒性および肺と胸膜中皮における発がん性を世界に先駆けて明らかにし、この分野のトップジャーナル（Particle and Fibre Toxicology, IF 8～9）に採択されてきた。

本研究は、*in vitro* 試験法と TIPS 法を組み併せて毒物劇物の有害性評価に適用できる簡便で安価な評価試験法として発展させようとするものである。この方法の開発段階において日本バイオアッセイ研究センター（JBRC）にて短期吸入曝露試験が実施された 1,4-dioxane（化学工業溶剤・生物難分解性）をモデル物質として選び、*in vitro* における Neutral Red 試験から得られた A549 肺がん細胞に対する LD50 データを、TIPS 法に応用して（3 時間に 0, 1, 2, 3 時の 4 回）投与後 2 週間までの LD50 値を得た。その結果、本法で 1,4-dioxane の LD50 値は 1300mg～1560mg/kg の範囲にあり、これは JBRC における通常の吸入曝露試験の LC50 値 1600mg/kg に近似する値であった。この手法の妥当性と普遍化を目指して現在までに 13 種の物質について以下のデータを得た。（1～4 はその値の既知の値の倍数値）。

R1 年度には 1) 1,4-ジオキサン：1、R2-3 度には、2) ポリアクリル酸ナトリウム：1、3) エチレングリコールモノエチルエーテルアセテート：1、4) グリシドール：1.7～2.4、5) アセチルアセトン：2.0～3.6、6) *N,N*-ジメチルアセトアミド：1.9～3.8、7) *N,N*-ジメチルホルムアミド：3.0～3.9、8) グリシルメサクリレート：4、9) アクロレイン：1、10) キシレン：2、11) 1,2-ジクロロエタン：1、12) キノリン：4 以上、13) *t*-ブチルアルコール：3 以下、であった。11 物質は既存の吸入曝露 LC50 値の 4 倍以内（異なった施設における試験結果との差異範囲）、2 物質は近似値であった。これは 4 時間吸入曝露試験における結果の施設間の差異の範囲であるに収まる。以上の 13 物質の結果から、本法は吸入曝露法 LC50 の近接値が TIPS 短期投与法にて得られることが示された。

以上から、OECD テストガイドライン等の LC50(4h) と、得られた TIPS LD50 の比較において、13 物質中 11 種に既存データの 4 倍以内であった。使用ラット数は 1 物質について 40～50 匹程度であり、世界で求められている動物数の削減方針に叶うものである。

伴野 勸 愛知医科大学医学部・感染・免疫学講座・助教
魏 民 大阪市立大学大学院医学研究科・環境リスク評価学・准教授
内木 綾 名古屋市立大学大学院医学研究科実験病態病理学分野 准教授
大西 誠 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・試験管理部・分析室技術専門役

A. 研究目的

空気中の化学物質は不可避免的に肺から体内に取り込まれるため、事業場等の環境における気中物質の安

全性の評価と管理は重要である。しかしながら、わが国でも「毒物及び劇物取締法」（毒劇法）によって指定された大多数の化合物の毒性評価は、経口投与・皮膚塗布・腹腔内投与法等で代替されていて、本来の吸入曝露のリスク評価が実施されていないものが多数ある。また、国際的にも GHS (Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals) に記載されている物質にも吸入曝露試験が実施されているものは少ない。その理由は、吸入曝露試験には大規模な専用施設と高額な稼働費用が要求されるためである。

本研究の目的は、吸入曝露試験の絶対的不足を補う

目的で、実施容易な肺内投与法を開発して国内外において標準的試験法としての採用を提案することにある。申請者はラットにおける気管内投与法によって、直径がナノサイズの炭素線維・金属線維や粒子の障害性について「経気管肺内噴霧投与法(TIPS法)」を開発し、世界に先駆けて4種の壁層数の異なった形状のカーボンナノチューブとチタン酸カリウムの肺または胸膜中皮における発がん性を見出し、吸入曝露試験に代わる TIPS 投与の有用性を国内外に示してきた。これは、OECD TEST GUIDELINE: DRAFT GUIDANCE DOCUMENT ON INHALATION TOXICITY TESTING #39 (p59)に引用され、また Archives of Toxicology, Particle and Fibre Toxicology、Particle and Fibre Toxicology) 等の高い IF ジャーナルに掲載されて、TIPS法の有用性と実用性は世界に認められつつある。実施あたって技術的な考慮からまず液状物質、固形体等を検体として選び、主に日本バイオアッセイ研究センター(JBRC)にて吸入曝露試験においてLC50の得られている物質(GHSの呼吸器毒性ラベルの付いている物質が多い)について、そのTIPS投与による評価方法の妥当性について検討した。また毒性発現機序として機序として酸化ストレス惹起によって生じる脂質過酸化 DNA 付加体の炎症誘導の有無についてマクロファージによる IL-6 産生によって評価した。

さらに検体に曝露された A549 細胞についてマイクロアレイ法を用いた遺伝子発現解析を実施し、その肺毒性の発現機序の検討を行った。現在、いくつかの部室について遺伝子解析が実施中であるが、本研究より、化学物質の吸入曝露による肺毒性の発現機序の解明に寄与するデータを得ることが期待されている。

B. 研究方法

投与物質の検定

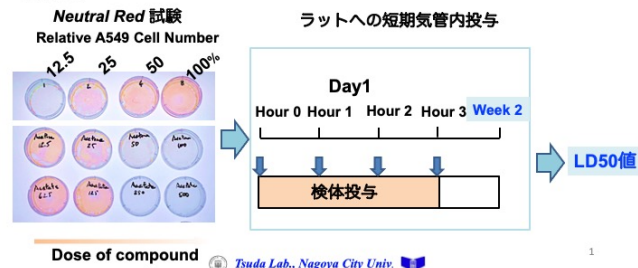
本研究に用いた各化学物質の持つ特有の物理化学的及び化学構造の特性を明確にするために、各物質の赤外分光分析を行い、動物に投与した化学物質のキャラクター化を実施した。各物質をミニ油圧プレス(株式会社STジャパン181-1410)によりKBrカッティングシートにより測定用錠剤を作成し、赤外分光分析(梶島津製作所IR Affinity-1)により4000~400cm⁻¹(0.00025cm~0.0025cm)の範囲で赤外吸収スペクトルを測定し、各化学物質特有の官能基の吸収バンドから各化学物質の特定を行った。

図1：試験物質の検定例

図1 試験法の構成(In vivo と In vitro 結合試験)

1) Neutral red cytotoxicity assay
培養液中の検体投与量 (mg/ml) のLD50用量 (mg/L) をラットにおけるTIPDS用量の下限値として以下の実験を行う。
Repetto, G. et al., Neutral red uptake assay for the estimation of cell viability/cytotoxicity. Nature Protocols, 7, 1125, 2000

2) ラットにおいて、短時間に3~4回とのTIPS投与を行い、2週後のD50値を求める。



試験法

① in vitro Neutral Red 毒性試験

検体に曝露された A549 細胞の Neutral red の取り込の計測による LD50 を求めた。この試験は急性経口毒性試験における動物使用数を削減するように改良された代替法として、OECD から固定用量法(TG420)、急性毒性等級法(TG423)等が経口投与代替法(候補)として推奨されている(図1)。

具体的には、Neutral redの肺がん細胞への取り込み率毒性評価の指標とする用量設定試験ではこの in vitro 暫定LD50を挟む約5~6段階の用量にて1投与群5~10匹にてLD値を求めた。

条件は：細胞は肺胞上皮由来がんA549細胞

250,000/dish をRPMI10%FBS培養液にて培養し、その中に検体(LD50価の0.1~10倍)を加えNeutral red 0.033mg/mL加えてその濃度によってA549細胞の50%致死用量を探索する方法(図2のAとB)で。それぞれに「もつづいて、体重当たりの用量(群)を決めた(図2のC)。

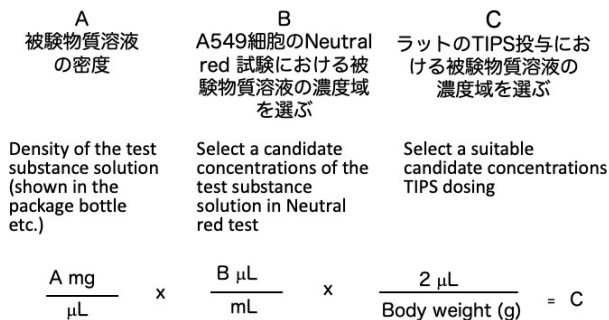
② in vivo TIPS 試験：

上記のNeutral red試験より導き出された体重あたりの投与量(図2のC)を3時間に4回(0、1、2、3時)で投与した。

投与終了後2週にて2~3匹を屠殺して、気管枝肺胞洗浄液(BALF)の炎症細胞数と血清の生化学検査も行った。また生存したラットの最高濃度投与群の2ラットは2週後に屠殺した。残りのラットは慢性毒性・発がん性の観察のためにそのまま無処置にて飼育している(図2、図3)。

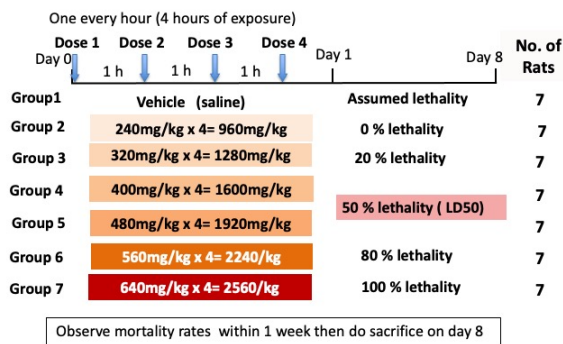
図2

TIPS用量域の設定方法 (5~6用量)
Dose setting



Tsuda Lab., Nagoya City Univ.

図3 得られたプロトコルに従って1,4-DioxeneのTIPSによるLC50値の評価をしてみた (Ex. 公差320)



参考: 吸入曝露からのLC計算値=1920=480x4mg/kg

Tsuda Lab., Nagoya City Univ.

以下に検体の用途・毒性・発がん性 (WHO国際癌研究機構・IARC の発がん性の評価) 等を示す

- 1,4-ジオキサン (報告済み) : 洗剤用品原料、溶剤、IARC Group 2B
- ポリアクリル酸ナトリウム : 水吸収樹脂
- エチレングリコールモノエチルエーテルアセテート (酢酸 2-メトキシエチル) : 塗料、インキ、血液・精巢毒性、IARC G3
- グリシドール : 天然油脂、ビニル樹脂安定剤、肝障害、IARC Group 2A
- アセチルアセトン : 接着剤原料、溶剤、吸引毒性
- N,N-ジメチルアセトアミド : 肺・気管・肝・腎・副腎・脾・睾丸障害、IARC G2B
- N,N-ジメチルホルムアミド : アクリル樹脂の合成、肝障害、IARC Group 2A
- グリシルメサクリレート : 塗料、帯電防止剤、IARC Group 2A
- アクロレイン : 医薬品等の原料、IARC Group 2A

- キシレン : 塗料等の溶剤、IARC Group 3
- 1,2-ジクロロエタン : 有機溶剤、フィルム洗浄剤 (IARC Group 2B)
- キノリン : 農薬原料、IARC Group 2B)
- n-ブチルアルコール : 溶剤

③ 毒性発現の機序解析

リノール酸由来脂質過酸化物質、HNE、acrolein、glyoxal-DNAまたは dG 付加体単体を曝露させた培養上清ではIL-6の産生は見られなかった。しかし、カチオン性脂質リポソーム製剤DOTAPと混合し、細胞内への取り込みを促進させた場合、種々のDNA付加体-DOTAPリポソームを1、10 μg/mLになるように曝露したマクロファージ培養上清中のIL-6濃度をELISA法により測定すると、DOTAP 単体、DNA-DOTAP、Glyoxal-DNA-DOTAPではIL-6の産生増強は確認することはできなかった。一方で、Positive controlであるCpG-B-ODN、リノール酸由来脂質過酸化物質-DNA付加体-DOTAP、HNE-DNA-DOTAPではIL-6産生増加を観察する。

A549細胞の遺伝子解析で半 1x10⁶個のA549細胞を30 mm dishにまき、翌日にLD50用量の被験物質を混じた培地に交換し15分間曝露後、PBSで洗浄する。A549細胞から、RNase Mini Kit (Qiagen社)を用いて、total RNAを精製・抽出した。被験物質は以下の通り: 1,4-dioxane、Acrolein、Glycidyl methacrylate及びXylene。各サンプルから得られたtotal RNAに対して、GeneChip® Clariom D Assay, Human (Affymetrix社)を用いたマイクロアレイ解析を行った。得られた遺伝子発現データについて、Ingenuity pathway analysis (IPA) software (Qiagen社)を用いて解析する。

(倫理面の配慮)

本研究における倫理面への配慮については、各班員は「動物の保護及び管理に関する法律(昭和48年10月1日、法律第105)」並びに「実験動物の飼育及び保管等に関する基準(昭和53年3月27日、総理府告示第6号)を遵守するとともに、当該法令の規程に基づく各施設の動物実験倫理委員会の審査を経た上で研究を実施した。ヒト組織から得た材料は扱っていない。

C. 研究結果

投与物質の検定

使用した検体はすべて計測した特性検査を満たすものであることが証明された。

試験結果

① *in vitro* Neutral red毒性試験

Neutral redの取り込みを指標とした結果は用量設定試験ではこの*in vitro* 暫定LD50を挟む約10段階の用量 (mg/g) にて1投与群5~10匹にてLD値 (LD50ではない) を求めた。

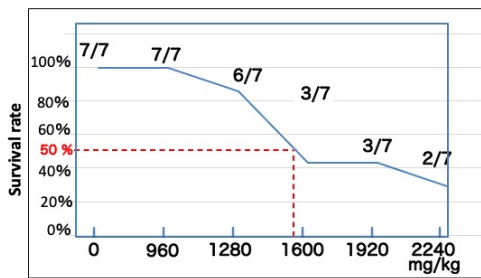
条件は：細胞は肺胞上皮由来がんA549細胞
250,000/dish をRPMI10%FBS培養液にて培養し、その中に検体 (LD50値の0.1~10倍) を加えNeutral red 0.033mg/mL加えてその濃度によってA549細胞の50%致死用量を得た。その致死用量の2倍量を最高用量群をとって、図2に示す計算式にて1回投与量を算出し、それを下記の方法にて4回投与した。

② *in vivo* TIPS 試験

投与は3時間に4回 (0、1、2、3時) で経気管肺内噴霧投与 (TIPS) する方法にて実施した。以下に13物質についての結果を示す。

1) 1,4-ジオキサン (図4)

図4 1) 1,4-ジオキサン (IARC G2B) (1,4-Dioxane)



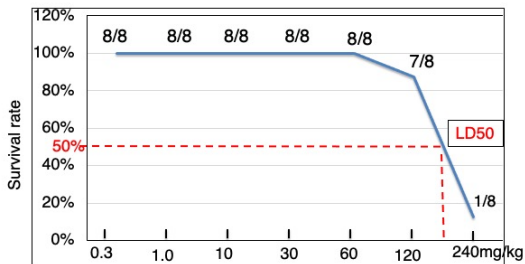
→ TIPSのLD50は1280mg/kgと1920mg/kgの間にある

Tsuda Lab., Nagoya City Univ.

TIPSのLD50は1280 (6/7) と1600 (3/7) mg/kgの間にある (吸入曝露値とほぼ一致)。

2) ポリアクリル酸ナトリウム (図5)

図5 2) ポリアクリル酸ナトリウム (Sodium polyacrylate)



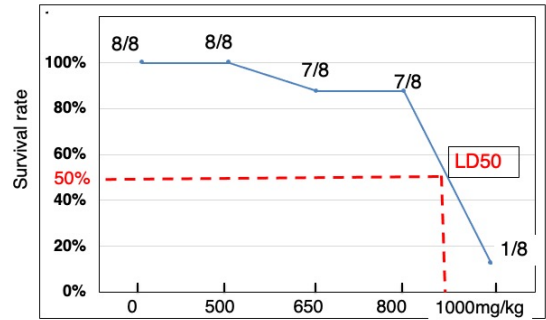
→ TIPSのLD50は120mg/kgと240mg/kgの間にある

Tsuda Lab., Nagoya City Univ.

TIPSのLD50は120 (7/8) と240 (1/8) mg/kgの間にある (吸入曝露値とほぼ一致)。

3) エチレングリコールモノエチルエーテルアセテート (酢酸2-メトキシエチル) (図6)

図6 3) エチレングリコールモノエチルエーテルアセテート(G3) (Ethleneglycol monoethyl ether acetate)



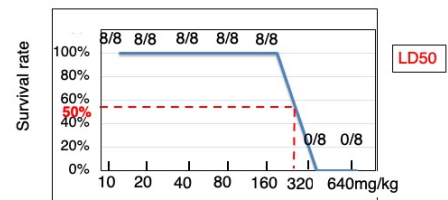
→ TIPSのLC50は800mg/kgと1000mg/kgの間にある

Tsuda Lab., Nagoya City Univ.

LD50は800 (7/8) と1000 (1/8) mg/kgの間にある (吸入曝露値とほぼ一致)。

4) グリシドール (図7)

図7 4) グリシドール(G2A) (Glycidol)



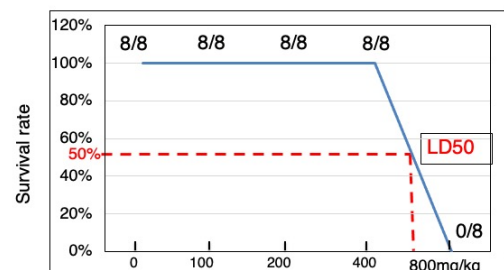
→ TIPSのLD50 TIPSは160 mg/kgと320 mg/kgの間にある

Tsuda Lab., Nagoya City Univ.

LD50は160 (8/8) と320 (0/8) mg/kgの間にある (吸入曝露試験における施設間の差異以内)。

5) アセチルアセトン (図8)

図8 5) アセチルアセトン (Acetylacetone or 2,4-pentadione)



→ TIPSのLC50は400mg/kgと800mg/kgの間にある

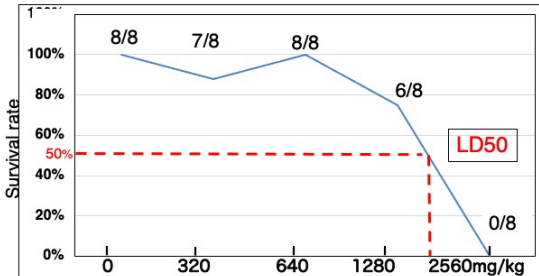
Tsuda Lab., Nagoya City Univ.

LD50は400 (8/8) と800 (0/8) mg/kgの間にある (吸入曝露試験における施設間の差異以内)。

6) *N,N*-ジメチルアセトアミド (図9)

図9

6) *N,N*-ジメチルアセトアミド (G2B)



→ TIPSのLC50は1280mg/kgと2560mg/kgの間にある

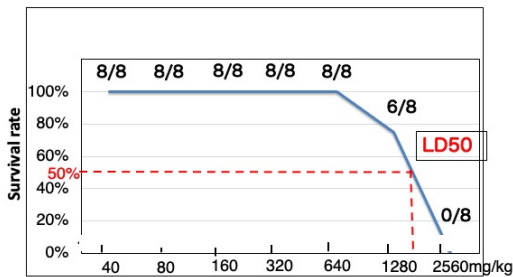
Tsuda Lab., Nagoya City Univ.

LD50は1280 (6/8) と2560 (0/8) mg/kgの間にある (吸入曝露試験における施設間の差異以内)。

7) *N,N*-ジメチルホルムアミド (図10)

図10

7) *N,N*-ジメチルホルムアミド (G2A)



→ TIPSのLC50は1280mg/kgと2560mg/kgの間にある

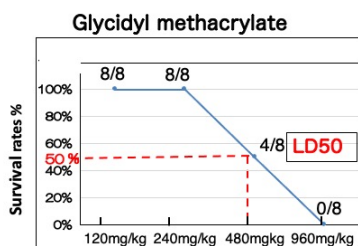
Tsuda Lab., Nagoya City Univ. 2560 10

LD50は1280 (6/8) と2560 (0/8) mg/kgの間にある (吸入曝露試験における施設間の差異以内)。

8) グリシジルメサクリレート (図11)

図11

8) グリシジルメサクリレート (G2A)



→ TIPSのLC50は240mg/kgと960mg/kgの間にある

3.4 = 13.7 mg/kg 112mg/kg 120 x 4 = 480mg/kg
Neutral red test Converted TIPS LD50
80 % survival data OECD inhalation (mg/kg)
mg/kg data LC50 mg/kg

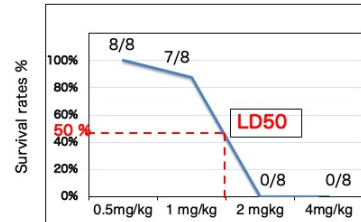
Tsuda Lab., Nagoya City Univ.

LD50は480 (4/8) mg/kgにある (吸入曝露試験における施設間の差異以内)。

9) アクロレイン (図12)

図12

9) アクロレイン (G2A)
Acrolein



→ TIPSのLC50は1mg/kgと2mg/kgの間にある

Neutral red 80 % survival data mg/kg Converted OECD inhalation data LC50 mg/kg TIPS LD50 mg/kg
< 0.176 0.9 mg/kg 1~2 mg/kg

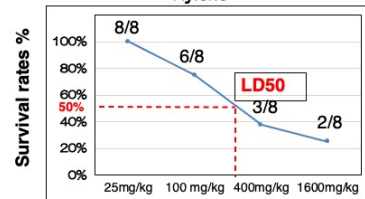
Tsuda Lab., Nagoya City Univ.

LD50は1 (7/8) と2 (0/8) mg/kgの間にある (吸入曝露値とほぼ一致)。

10) キシレン (図13)

図13

10) キシレン (G3)
Xylene



→ TIPSのLC50は100mg/kgと400mg/kgの間にある

10 X 4 = 40 mg/kg 980mg/kg or 1296mg/kg 100~400 mg/kg
Neutral red 80 % survival data mg/kg Converted OECD inhalation data LC50 mg/kg TIPS LD50 mg/kg

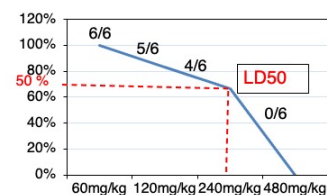
Tsuda Lab., Nagoya City Univ.

LD50は100 (6/8) と400 (3/8) mg/kgの間にある (吸入曝露試験における施設間の差異以内)。

11) 1,2-ジクロロエタン (図14)

図14

11) 1,2-ジクロロエタン (G2B)
1,2-Dichloroethane



→ TIPSのLC50は240mg/kgと480mg/kgの間にある

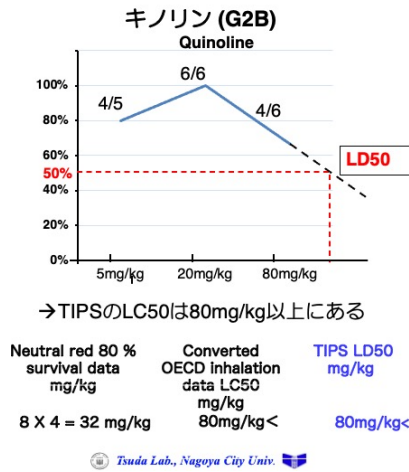
Neutral red 80 % survival data mg/kg Converted OECD Inhalation data LC50 mg/kg TIPS LD50 mg/kg
15 X 4 = 60 mg/kg 7.9mg/kg 343 mg/kg (240~480)

Tsuda Lab., Nagoya City Univ.

LD50は240 (4/6) と480 (0/6) mg/kgの間にある (吸入曝露値とほぼ一致)。

12) キノリン (図15)

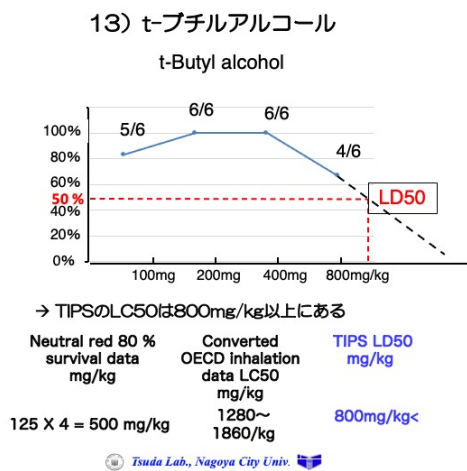
図15



LD50は480mg (4/6) 以上にある。

13) t-ブチルアルコール (図16)

図16

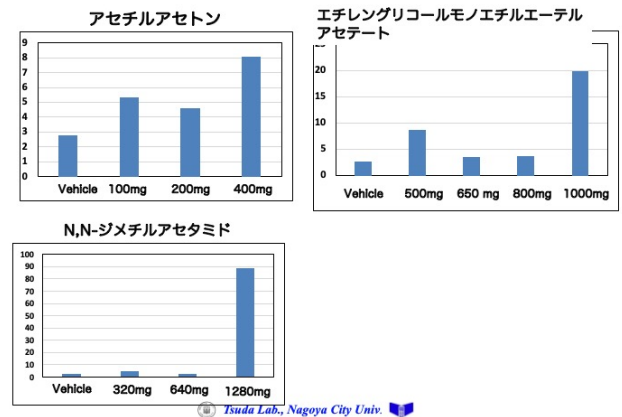


LD50は800mg/kg (4/6) 以上にある。

③ 肺の急性毒性変化

3) エチレングリコールモノエチルエーテルアセテート、5) アセチルアセトンおよび6) N,N-ジメチルアセトアミドについて残存ラットの2週生存ラットの肺胞気管支洗浄液 (BALF) の炎症細胞成分と血清について解析では、BALF WBC 数/ μ lは、最高用量において高値 (有意) であることが分かった。これもLD 50値の判定の重要なマーカーになり得ると考える。(図17: 肺胞気管支洗浄液のWBC数)

図17 気管支洗浄液中のWBC数 ($10^2/\mu$ l)



DNA 付加体の炎症誘導の解析においては、酸化ストレス惹起によって生じる脂質過酸化物質DNA付加体の炎症誘導の有無をマクロファージによるIL-6産生によって評価した結果、脂質過酸化物質DNA付加体はIL-6産生を増強することを見出した。今後、詳細な炎症誘発メカニズムの解明を試みる必要がある。

A549細胞における遺伝子発現解析が進行中である。

D. 考察

本方法のNeutral redを用いた肺細胞培養液の検体濃度から細胞のLD50値を求め、得た肺がん細胞の致死量をTIPS投与液の濃度に変換してラットのLD50値を判定する方法の目処が立った。本方法の1時間に1回(0, 1, 2, 3時間経過時)計4回投与してLD50値を得て、さらに生存ラットについては2週間の経過観察をするLD50判定は、13物質のうち11物質は従来の4時間吸入曝露試験によるLC50値の上限と下限の差異の4倍以内 (=吸入曝露試験における施設間の差異以内)であり、信頼度の高い試験法であると考えられる(表1, 2)。

以上から、同時に高額な装置と稼働費用を要する吸入曝露を必要としない、安価で実用可能な「吸入曝露」の代替でき得る方法候補として期待できることが分かった。

表1

吸入曝露のLC50 (4時間曝露値)と得られたTIPS LD50の比較

検体	既存の吸入曝露のLC50 (4時間曝露値) mg/kg*	TIPS LD50 mg/kg**	吸入曝露LC50 : TIPS LD50 (上限値の比較)
1) 1-4 ジオキサン (G2B)	1492~2216	1600~1920	1 : 1 (吸入曝露値内)
2) ポリアクリル酸ナトリウム	93.7~2466	120~240	1 : 1 (吸入曝露値内)
3) エチレングリコールモノエチルエーテルアセテート (G3)	522~1041	800~1000	1 : 1 (吸入曝露値内)
4) グリシドール (G2A)	92.4~130.7	160~320	1 : 1.7 ~ 2.4
5) アセチルアセトン	220	400~800	1 : 2.0 ~ 3.6
6) N,N-ジメチルアセトアミド (G2B)	96.12~671	1280~2560	1 : 1.9 ~ 3.8
7) N,N-ジメチルホルムアミド (G2A)	328~651 または > 254	1280~ 2560	1 : 3.0 ~ 3.9

OECD等の資料のLC50値をラットに換算して、**の値が*の表示最大値の4倍 (LC値の施設間の差異の上限) 以内に入れば TIPSの結果は妥当と考える

用を目指す。

表2

吸入暴露のLC50 (4時間暴露値)と得られたTIPS LD50の比較

検体	既存の吸入暴露のLC50 (4時間暴露値) mg/kg*	TIPS LD50 mg/kg**	吸入暴露LC50 : TIPS LD50 (上記値の比較)
8) グリシジルメサクリレート (G2A)	112	480	1 : 4
9) アクロレイン (G2A)	0.9	1~2	1 : 1 (吸入暴露値内)
10) キシレン (G3)	522~1041	100 ~400	1 : 2
11) 1,2-ジクロロエタン (G2B)	345	240~480	1 : 1 (吸入暴露値内)
12) キノリン (G2B)	25	<80	1 : ?
13) テフチアルアルコール	1280~1860	800<	1 : ?

OECD等の資料のLC50値をラットに換算して、**の値が*の表示最大値の4倍 (LC値の試験実施施設間の差異の上限) 以内入れれば TIPSの結果は妥当と考えられる

Tsuda Lab., Nagoya City Univ.

19

またこれまでに脂質過酸化分解物である活性カルボニル化合物は、アルデヒド基やケトン基を化学構造に有する事から、タンパク質のアミノ基やDNAやRNAのアミノ基と反応することで、タンパク質の機能不全、DNA損傷や突然変異誘導を惹起すること事が分かっている。本研究結果により、DNA付加体自体にも炎症反応誘導能を持つことが示唆された。一般的に細菌やミトコンドリア由来の核酸はTLR7やTLR9といった自然免疫に関わる受容体を介して炎症反応を誘導する。今後、脂質過酸化反応物由来DNA付加体についてもTLR7やTLR9との関わりについて詳細に検討する必要がある。

E. 結論

本研究では、in vitro 毒性試験における毒性評価方法として、化学物質曝露に伴う酸化ストレスに着目した。酸化ストレス惹起によって生じる脂質過酸化物DNA付加体の炎症誘導の有無をマクロファージによるIL-6産生によって評価した結果、脂質過酸化物DNA付加体はIL-6産生を増強することを見出した。今後、詳細な炎症誘発メカニズムの解明を試みる必要がある。

E. 結論

この方法によって、比較的毒性の強い物質でも首尾良く既存のJBRC等による従来の吸入曝露試験によるLC50 (4 hr)に近似する値 (吸入曝露試験のおよそ4倍以内・吸入曝露試験結果の施設間の差異の範囲) が得られることが分かった。今後Neutral Red試験の培地の検討と用量の算定方法・TIPS投与回数改良によってさらに既存のLC50値に近い値の得られる方法に発展させて、OECDガイドラインへの採

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Abdelgied M., Elgazzar AM., Alexander TW., Numano T., Iigou M., Naiki-Ito A., Takase H., Hirose A., Taquahashi Y., Kanno J., Abdelhamid, M., Khaled AA., Takahashi S., Alexander BD, Tsuda H. Carcinogenic effect of potassium octatitrate (POT) fibers in the lung and pleura of male Fischer 344 rats after intrapulmonary administration, Particle and Fibre Toxicology <https://doi.org/10.1186/s12989-019-0316-2> 16:34, 2019.
2. Tsuda, H., Alexander D. Development of intratracheal intrapulmonary of spraing (TIPS) administration as a feasible assay method for testing the toxicity and carcinogenic potential of multiwall carbon nanotubes, In Vivo Inhalation Toxicity Screening Methods for Manufactured Nanomaterials, Toru Takebayashi T., Landsiedel R., Gamo M. eds, In *Current Topics in Environmental Health and Preventive Medicine*, Springer (Springer Nature Singapore Pte Ltd), pp145-163, 2019, DOI:10.1007/978-981-13-8433-2
3. Numano T., Higuchi H., Alexander D., Alexander W., Abdelgied M., Elgazzar 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.*, 110 (8): 2485-2492, 2019
4. Fukamachi, K., Hagiwara Y., Futakuchi M., Alexander DB., Tsuda H., Suzui M. Evaluation of a biomarker for the diagnosis of pancreas cancer using animal model. *J Toxicol. Pathol.*, 32(3):135-141, 2019
5. Abdelgied M., Elgazzar AM., Alexander D., Alexander W., Numano T., Iigo M., Naiki-Ito A., Takase H., Abdou KB., Hirose A., Taquahashi Y., Kanno J., Abdelhamid M., Tsuda H., Takahashi S. Pulmonary and pleural toxicity of potassium octatitanate fibers, rutile titanium dioxide nanoparticles, and MWCNT-7 in male Fischer 344 rats, *Arch. Toxicol.*, 93(4): 909-920, 2019
6. Elgazzar AM., Abdelgied M., Alexander D., Alexander W., Numano T., Iigo M., Naiki A., Takahashi S., Takase H., Hirose A., Kanno J., Elokke OM., Nasem AM., Tsuda H. Comparative pulmonary toxicity of a DWCNT and MWCNT-7 in rats, *Arch. Toxicol.*, 93: 49-59, 2019
7. Yeewa R, Naiki-Ito A (Corresponding Author),

- Naiki T, Kato H, Suzuki S, Chewonarin T, Takahashi S. Hexane Insoluble Fraction from Purple Rice Extract Retards Carcinogenesis and Castration-Resistant Cancer Growth of Prostate Through Suppression of Androgen Receptor Mediated Cell Proliferation and Metabolism. *Nutrients*. 12: pii: E558, 2020.
8. Iida K, Naiki T, Naiki-Ito A (Corresponding Author), Suzuki S, Kato H, Nozaki S, Nagayasu Y, Nagai T, Etani T, Ando R, Kawai N, Yasui T, Takahashi S. Luteolin suppresses bladder cancer growth via regulation of mechanistic target of rapamycin (mTOR) pathway. *Cancer Sci*. 111:1165-1179, 2020.
 9. Naiki-Ito A, Naiki T, Kato H, Iida K, Etani T, Nagayasu Y, Suzuki S, Yamashita Y, Inaguma S, Onishi M, Tanaka Y, Yasui T, Takahashi S. Recruitment of miR-8080 by luteolin inhibits androgen receptor splice variant 7 expression in castration-resistant prostate cancer. *Carcinogenesis*. 41(8):1145-1157, doi: 10.1093/carcin/bgz193, 2020
 10. 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*. doi.org/10.1016/j.tox.2019.152325, 2020
 11. Suzuki S, Toyoda T, Kato H, Naiki-Ito A, Yamashita Y, Akagi J, Cho Y.M, Ogawa K, Takahashi S. Dimethylarsinic acid may promote prostate carcinogenesis in rats. *J Toxicol Pathol*. 32:73-77, 2019.
 12. 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*. 8, pii: E442, 2019.
 13. Yamazaki T., Inui Masanori., Hiemori K., Tomono S., Itoh M., Ichimonji I., Nakashima A., Takagi H., Biswas M., Izawa K., Kitaura J., Imai T., Sugiura N., Tateno H., Akashi-Takamura S. Receptor-destroying Enzyme (RDE) From *Vibrio cholerae* Modulates IgE Activity and Reduces the Initiation of Anaphylaxis. *J. Biol. Chem.*, 294 (17), 6659-6669 (2019).
 14. Hagihara M., Kuroki Y., Ariyoshi T., Higashi S., Fukuda K., Yamashita R., Matsumoto A., Mori T., Mimura K., Yamaguchi N., Okada S., Nonogaki T., Ogawa T., Iwasaki K., Tomono S., Asai N., Koizumi Y., Oka K., Yamagishi Y., Takahashi M., Mikamo H. *Clostridium Butyricum* Modulates the Microbiome to Protect Intestinal Barrier Function in Mice With Antibiotic-Induced Dysbiosis. *iScience*, 23(1):100772 (2020).
 15. Nakashima A., Tomono S., Yamazaki T., Inui M., Morita N., Ichimonji I., Takagi H., Nagaoka F., Matsumoto M., Ito Y, Yanagishita T., Miyake K., Watanabe D., Akashi-Takamura S. Phospholipase A2 From Bee Venom Increases Poly(I:C)-induced Activation in Human Keratinocytes. *Int Immunol*, dxaa005 (2020).
 16. Kurokawa Y, Fujii G, Tomono S, Miyamoto S, Hamoya T, Takahashi M, Narita T, Komiya M, Kobayashi M, Higami Y, Mutoh M. The Radical Scavenger NZ-419 Suppresses Intestinal Polyp Development in Apc-Mutant Mice. *J. Clin. Med.*, 9(1):270 (2020).
 17. Yukimatsu N, Gi M, Okuno T, Fujioka M, Suzuki S, Kakehashi A, Yanagiba Y, Suda M, Koda S, Nakatani T, and Wanibuchi H. Promotion effects of acetoaceto-o-toluidide on N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine-induced bladder carcinogenesis in rats. *Arch Toxicol*. 93: 3617-3631, 2019.
 18. Gi M, Fujioka M, Totsuka Y, Matsumoto M, Masumura K, Kakehashi A, Yamaguchi T, Fukushima S, and Wanibuchi H. Quantitative analysis of mutagenicity and carcinogenicity of 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline in F344 gpt delta transgenic rats. *Mutagenesis*. 34: 279-287. 2019.
 19. Yoshida K, Gi M, Fujioka M, Teramoto I, and Wanibuchi H. Long-term administration of excess zinc impairs learning and memory in aged mice. *J Toxicol Sci*. 44: 681-691. 2019.
 20. Yamaguchi T, Gi M, Fujioka M, Tago Y, Kakehashi A, and Wanibuchi H. A chronic toxicity study of diphenylarsinic acid in the drinking water of C57BL/6J mice for 52 weeks. *J Toxicol Pathol*. 32: 127-134. 2019.
 21. Okuno T, Gi M, Fujioka M, Yukimatu N, Kakehashi A, Takeuchi A, Endo G, Endo Y, and Wanibuchi H. Acetoaceto-o-Toluidide Enhances Cellular Proliferative Activity in the Urinary Bladder of Rats. *Toxicol Sci*. 169: 456-464. 2019.
 22. Wang Q. , Zhao Z., Alexander DB, Zhao D., Jiegou Xu, Tsuda H. Pleural translocation and lesions by pulmonary exposed multi-walled carbon nanotubes, *J. Toxic. Pathol.*, 33(3):145-151, 2020
 23. Saleh D., Alexander TW., Numano T., Ahmed M.H.O., Gunasekaran S., Alexander DB., Abdelgied M., El-gazzar AM., Takase H., Jiegou Xu., Naiki-ito A., Takashi S., Hirose A., Ohnishi M., Kanno J., Tsuda H. Comparative carcinogenicity study of a

- thick, straight-type and a thin, tangled-type multi-walled by carbon nanotube administered by intra-tracheal instillation in the rat. *Particle and Fibre Toxicology*, 17:48, 2020, <https://doi.org/10.1186/s12989-020-00382-y>
24. Sudo H., Tsuji AB., Sugyo A., Kurosawa G., Kurosawa Y., Alexander DB., Tsuda H. , Saga T., Higashi T. Radiolabeled Human Monoclonal Antibody 067-213 has the Potential for Noninvasive Quantification of CD73 Expression. *Int. J. Mol. Sci.* 21(7); 2304 2020, <https://doi.org/10.3390/ijms21072304>
 25. Kato H, Naiki-Ito A (Corresponding Author), Suzuki S, Inaguma S, Komura M, Nakao K, Naiki T, Kachi K, Kato A, Matsuo Y, Takahashi S. DPYD, down-regulated by the potentially chemopreventive agent luteolin, interacts with STAT3 in pancreatic cancer. *Carcinogenesis*. 42 (7) : 940-950, doi: 10.1093/carcin/bgab017.
 26. Suzuki S, Cohen SM, Arnold LL, Pennington KL, Gi M, Kato H, Naiki T, Naiki-Ito A, Wanibuchi H, Takahashi S. Cell proliferation of rat bladder urothelium induced by nicotine is suppressed by the NADPH oxidase inhibitor, apocynin. *Toxicol Lett*. 336:32-38, 2021.
 27. Suzuki S, Gi M, Toyoda T, Kato H, Naiki-Ito A, Kakehashi A, Ogawa K, Takahashi S, Wanibuchi H. Role of γ -H2AX as a biomarker for detection of bladder carcinogens in F344 rats. *J Toxicol Pathol*. 33(4):279-285, 2020.
 28. Tomita N, Hotta Y, Naiki-Ito A, Hirano K, Kataoka T, Maeda Y, Takahashi S, Kimura K. The phosphodiesterase 5 inhibitor tadalafil has renoprotective effects in a rat model of chronic kidney disease. *Physiol Rep*. 8(17):e14556, 2020.
 29. Naiki-Ito A, Kato H, Naiki T, Yeewa R, Aoyama Y, Nagayasu Y, Suzuki S, Inaguma S, Takahashi S. A novel model of non-alcoholic steatohepatitis with fibrosis and carcinogenesis in connexin 32 dominant-negative transgenic rats. *Arch Toxicol*. 94:4085-4097, 2020.
 30. Hotta Y, Takahashi S, Tokoro M, Naiki-Ito A, Maeda K, Kawata R, Kataoka T, Ohta Y, Hamakawa T, Takahashi S, Yasui T, Kimura K. Anagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, improved bladder function and hemodynamics in rats with bilateral internal iliac artery ligation. *Neurourol Urodyn*. 39:1922-1929, 2020.
 31. Nozaki S, Naiki T, Naiki-Ito A, Iwatsuki S, Takeda T, Etani T, Nagai T, Iida K, Kato H, Suzuki T, Takahashi S, Umemoto Y, Yasui T. Selective lysine-specific demethylase 1 inhibitor, NCL1, could cause testicular toxicity via the regulation of apoptosis. *Andrology*. 8:1895-1906, 2020.
 32. Mapoung S, Suzuki S, Fuji S, Naiki-Ito A, Kato H, Yodkeeree S, Sakorn N, Ovatlarnporn C, Takahashi S, Limtrakul Dejkriengkraikul P. Dehydrozingerone, a Curcumin Analog, as a Potential Anti-Prostate Cancer Inhibitor In Vitro and In Vivo. *Molecules*. 25:2737, 2020.
 33. Naiki-Ito A, Naiki T, Kato H, Iida K, Etani T, Nagayasu Y, Suzuki S, Yamashita Y, Inaguma S, Onishi M, Tanaka Y, Yasui T, Takahashi S. Recruitment of miR-8080 by luteolin inhibits androgen receptor splice variant 7 expression in castration-resistant prostate cancer. *Carcinogenesis*. 41:1145-1157, 2020.
 34. Yeewa R, Naiki-Ito A (Corresponding Author), Naiki T, Kato H, Suzuki S, Chewonarin T, Takahashi S. Hexane Insoluble Fraction from Purple Rice Extract Retards Carcinogenesis and Castration-Resistant Cancer Growth of Prostate Through Suppression of Androgen Receptor Mediated Cell Proliferation and Metabolism. *Nutrients*. 12: pii: E558, 2020.
 35. Iida K, Naiki T, Naiki-Ito A (Corresponding Author), Suzuki S, Kato H, Nozaki S, Nagayasu Y, Nagai T, Etani T, Ando R, Kawai N, Yasui T, Takahashi S. Luteolin suppresses bladder cancer growth via regulation of mechanistic target of rapamycin (mTOR) pathway. *Cancer Sci*. 111:1165-1179, 2020.
 36. T. Yamazaki, M. Biswas, K. Kosugi, M. Nagashima, M. Inui, S. Tomono, H. Takagi, I. Ichimonji, F. Nagaoka, A. Ainai, H. Hasegawa, J. Chiba, S. Akashi-Takamura. A Novel Gene Delivery Vector of Agonistic Anti-Radioprotective 105 Expressed on Cell Membranes Shows Adjuvant Effect for DNA Immunization Against Influenza. *Frontiers in Immunology*. 2020. eCollection 2020.
 37. Kakehashi A, Chariyakornkul, A, Suzuki S, Khuanphram N, Tatsumi K, Yamano S, Wanibuchi H. Cache Domain Containing 1 Is a Novel Marker of Non-Alcoholic Steatohepatitis-Associated Hepatocarcinogenesis. *Cancers (Basel)*. 13(6), 2021.
 38. Totsuka Y, Maesako Y, Ono H, Nagai M, Kato M, Gi M, Wanibuchi H, Fukushima S, Shiizaki K, Nakagama H. Comprehensive analysis of DNA adducts (DNA adductome analysis) in the liver of rats treated with 1,4-dioxane. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*, 96: 180-187, 2020.
 39. Takeyama Y, Kato M, Tamada S, Azuma Y, Shimizu Y, Iguchi T, Yamasaki T, Gi M, Wanibuchi H, Nakatani. T Myeloid-derived suppressor cells are essential partners for immune checkpoint inhibitors in the treatment of cisplatin-resistant bladder cancer. *Cancer Lett*, 479: 89-99, 2020.

40. Kakehashi A, Suzuki S, Ishii N, Okuno T, Kuwae Y, Fujioka M, Gi M, Stefanov V, Wanibuchi H. Accumulation of 8-hydroxydeoxyguanosine, L-arginine and Glucose Metabolites by Liver Tumor Cells Are the Important Characteristic Features of Metabolic Syndrome and Non-Alcoholic Steatohepatitis-Associated Hepatocarcinogenesis. *Int J Mol Sci*, 21, 2020.
41. 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*, 94: 927-937, 2020.
42. Tanaka H., Gunasekaran S., Saleh D., Alexander TW, Alexander DB., Ohara H., Tsuda H. Effects of oral bovine lactoferrin on a mouse model of inflammation associated colon cancer. *Biochem. Cell Biol.* 99:159-165 (2021).
43. Wang Qiqi, Wang Qiong, Zhao Z., Fan J., Qin L., Alexander DB., Tsuda H., Zhao D and Xu J. Surfactant Proteins A/D-CD14 on Alveolar Macrophages Is a Common Pathway Associated With Phagocytosis of Nanomaterials and Cytokine Production. *Frontiers in Immunology*, 12: 1-13 (2021) doi: 10.3389/fimmu.2021.758941,
44. Kobayashi A, Ito A, Shirakawa I, Tamura A, Tomono S, Shindou H, Hedde PN, Tanaka M, Tsuboi N, Ishimoto T, Akashi-Takamura S, Maruyama S, Suganami T. Dietary Supplementation with Eicosapentaenoic Acid Inhibits Plasma Cell Differentiation and Attenuates Lupus Autoimmunity. *Frontiers in Immunology*. 2021. 12:650856.
45. Ariyoshi T, Hagihara M, Tomono S, Eguchi S, Minemura A, Miura D, Oka K, Takahashi M, Yamagishi Y, Mikamo H. Clostridium butyricum MIYAIRI 588 Modifies Bacterial Composition under Antibiotic-Induced Dysbiosis for the Activation of Interactions via Lipid Metabolism between the Gut Microbiome and the Host. *Biomedicines*. 2021. 9(8):1065.
46. Shimizu K, Gi M, Suzuki S, North B J, Watahiki A, Fukumoto S, Asara J M, Tokunaga F, Wei W, Inuzuka H. Interplay between protein acetylation and ubiquitination controls MCL1 protein stability. *Cell Rep*, 37(6), 10.1016/j.celrep.2021.109, 2021.
47. Kakehashi A, Suzuki S, Shiota M, Raymo N, Gi M, Tachibana T, Stefanov V, Wanibuchi H. Canopy Homolog 2 as a Novel Molecular Target in Hepatocarcinogenesis. *Cancers (Basel)*. 13(14), 10.3390/cancers13143613, 2021.
48. Kakehashi A, Chariyakornkul A, Suzuki S, Khuanphram N, Tatsumi K, Yamano S, Fujioka M, Gi M, Wongpoomchai R, Wanibuchi H. Cache Domain Containing 1 Is a Novel Marker of Non-Alcoholic Steatohepatitis-Associated Hepatocarcinogenesis. *Cancers (Basel)*. 13 (6), 10.3390/cancers13061216, 2021.
49. Suzuki S, Cohen SM, Arnold LL, Pennington KL, Gi M, Kato H, Naiki T, Naiki-Ito A, Wanibuchi H, Takahashi S. Cell proliferation of rat bladder urothelium induced by nicotine is suppressed by the NADPH oxidase inhibitor, apocynin. *Toxicol Lett*, 336: 32-38, 202

2. 学会発表

1. Tsuda H., Demonstration of the carcinogenicity of a flexible tangled multi-walled carbon nanotube in the rat lung, AACR サテライトミーティング -Environmental Carcinogenesis: Potential Pathway to Cancer Prevention, Charlotte (USA) 2019年6月
2. 内木綾、加藤寛之、鈴木周五、山下依子、高橋智。Luteolin は RNA サイレンシングによる AR-V7 制御により去勢抵抗性前立腺癌を抑制する、第 108 回日本病理学会、千代田(2019年4月)
3. 内木綾、加藤寛之、鈴木周五、高橋智。Luteolin は RNA サイレンシングによる AR-V7 制御により去勢抵抗性前立腺癌を抑制する、第 26 回日本がん予防学会総会、札幌(2019年6月)
4. Aya Naiki-Ito, Taku Naiki, Hiroyuki Kato, Yoriko Yamashita, Satoru Takahashi. Chemotherapeutic effects of luteolin on castration-resistant prostate cancer through inhibition of androgen receptor splice variant, 第 78 回日本癌学会学術総会、京都(2019年9月)
5. 内木綾、加藤寛之、鈴木周五、高橋智。去勢抵抗性前立腺癌における androgen receptor splice variant の役割と microRNA による制御機構、第 36 回日本毒性病理学会、世田谷(2020年2月)
6. 内木綾。非アルコール性脂肪肝炎・肝線維症に対する細胞間コミュニケーションの役割と予防剤の探索、第 93 回日本薬理学会年会、横浜(2020年3月)
7. 大西誠、後藤裕子、笠井辰也、山本正弘、鈴木正明、武田知起、東久保一朗、菅野純。フィルター捕集したカーボンブラックの HPLC を用いた微量定量法の開発。第 92 回日本産業衛生学会、名古屋。令和元年5月
8. 加納浩和、笠井辰也、齋藤新、平井繁行、鈴木正明、梅田ゆみ、妹尾英樹、大西誠、竹内哲也、三角恭兵、福島昭治、菅野純。メタクリル酸ブチルのラット及びマウスへの吸入ばく露による発がん性及び慢性毒性。第 92 回日本産業衛生学会、名古屋。令和元年5月

- 生学会、名古屋. 令和元年5月
9. 大西誠、東久保一朗、後藤裕子、川本俊弘、菅野純. HPLCを用いたカーボンブラック粉塵の微量定量法の開発. 第59回日本労働衛生工学会, 福島. 令和元年11月.
 10. 伴野勸、長岡史晃、一文字功、山崎達也、乾匡範、高木秀和、伊藤誠、高村祥子。「Ceramide phosphoethanolamineによるArginase-1発現誘導」第92回日本生化学会大会、横浜、2019年9月19日
 11. Tomono S., Yamazaki T., Inui M., Akashi-Takamura S. 「Ceramide phosphoethanolamine, a sphingomyelin analog prevents NO production in bone marrow-derived macrophages」第48回日本免疫学会学術集会、浜松、2019年12月11日
 12. 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、平成31年2月.
 13. 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. 令和元年6月.
 14. 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. 令和元年9月.
 15. 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. 令和元年9月.
 16. 魏民. 機能性食品の安全性評価 第35回食品化学シンポジウム、東京. 令和元年11月.
 17. 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, 11.
 18. Saleh D., Alexander TW., T Numano T., Ahmed M.H.O., Gunasekaran S., Alexander DB., Abdelgied M., El-gazzar AM., Takase H., Naiki-ito A., Takashi S., Hirose A., Ohnishi M., Kanno J., Tsuda H. Thin-Tangled Multi Walled Carbon Nano Tubes are carcinogenic to the rat lung after administration by intra-tracheal instillation. Virtual 2021 SOT Annual Meeting & ToxExpo, March, 2021
 19. 内木綾、加藤寛之、稲熊真悟、山下依子、高橋智. MiR-8080はandrogen receptor スプライスバリエントの発現低下により去勢抵抗性前立腺癌を抑制する、第109回日本病理学会、Web開催(2020年7月)
 20. Aya Naiki-Ito, Hiroyuki Kato, Taku Naiki, Satoru Takahashi. Cancer chemoprevention by antioxidant luteolin, symposium, 第79回日本癌学会学術総会、広島(2020年10月)
 21. 内木綾. 酸化ストレスから見た発癌機序の分子病理学的解析と臨床応用への試み(A演説)、第66回日本病理学会秋期特別総会、浜松(2020年11月)
 22. 内木綾、加藤寛之、小村理行、高橋智. LuteolinはmTORシグナルとp21発現の制御により膀胱発がんを抑制する、第37回日本毒性病理学会、Web開催(2021年1月)
 23. 魏民、鈴木周五、行松直、梯アンナ、鰐淵英機. 芳香族アミン acetoaceto-*o*-toluidide のラット膀胱発がん性とその機序解明、第93回産業衛生学会、WEB開催(2020年4月)
 24. 魏民、行松直、鈴木周五、梯アンナ、鰐淵英機. ラットにおける acetoaceto-*o*-toluidide の膀胱発がん促進作用、第47回日本毒性学会学術年会、WEB開催(2020年6月)
 25. 鰐淵英機、魏民. 職業曝露によるがん発生の要因解明と予防研究への展開、第27回がん予防学会総会、WEB開催(2020年9月)
 26. Gi Min, Suzuki Shugo, Kakehashi Anna, Matsue Taisuke, Wanibuchi Hideki. Aberrant histone H3K9 methylation in lung carcinogenesis induced by transplacental organic arsenical exposure in mice、第79回日本癌学会学術総会、WEB開催(2020年10月)
 27. 魏民、鈴木周五、藤岡正喜、梯アンナ、鰐淵英機. 化審法に有用な新規化学物質の肝発がん性評価スキームの創出、第37回日本毒性病理学会総会及び学術集会、WEB開催(2021年1月)
 28. Dina Mourad Saleh, Shengyong Luo, David B. Alexander, Ahmed M. EL-Gazzar, Mohammed Abdelgaied, Omnia Hosny Mohammed, William T Alexander, Sivagami Gunasekaran, Takamasa Numano, Hiroshi Takase, Makoto Ohnishi, Satoru Takahashi, Hiroyuki Tsuda Comparative toxicity and carcinogenicity pulmonary study of double walled carbon nanotubes (DWCNT) with multi walled carbon nanotubes-7

- (MWCNTS -7) in rat model. 第48回日本毒性学会学術年会、神戸 (2021年7月)
29. Dina Mourad Saleh, Omnia Hosny Mohamed Ahmed, David B. Alexander, William T. Alexander, Sivagami Gunasekaran, Takamasa Numano, Hiroshi Takase, Makoto Ohnishi, Satoru Takahashi, Masako Yudasaka, Ryota Yuge, Hiroyuki Tsuda 気管内投与法によるカーボンナノホーン(CNH)およびカーボンナノブラシ(CNB)の肺および胸膜における短期毒性試験 日本毒性病理学会, 神戸 (2022年1月)
30. Dina Mourad Saleh, Omnia Hosny Mohamed Ahmed, David B. Alexander, William T. Alexander, Hiroshi Takase, Makoto Ohnishi, Susumu Tomono, Jun Kanno, Akihiko Hirose, Satoru Takahashi, Hiroyuki Tsuda Two-Year study for the Assessment of the carcinogenic and toxic effect of double walled carbon nanotubes in the rat lung after intratracheal instillation Society of Toxicology, San Diego (2022年3月)
31. 魏民、鈴木周五、藤岡正喜、鰐渕英機. 遺伝毒性肝発がん物質超短期検出法の確立. 第48回日本毒性学会学術年会、神戸、(2021年7月)
32. Gi Min, Suzuki Shugo, Masaki Fujioka, Kakehashi Anna, Wanibuchi Hideki. A novel gene expression based ultra-short-term rat model for predicting genotoxic hepatocarcinogens. 第80回日本癌学会学術総会、横浜、(2021年9月)

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
大学の特許として届出済み (審査中)。
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Tsuda, H., Alexander D.	Development of intratracheal intrapulmonary of spraying (TIPS) administration as a feasible assay method for testing the toxicity and carcinogenic potential of multiwall carbon nanotubes,	Takebayashi T., Landefeld R., Gamo M.	In Vivo Inhalation Toxicity Screening Methods for Manufactured Nanomaterials	Springer (Springer Nature Singapore Pte Ltd)	Singapore	2019	145-163

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Abdelgied M., Elgazzar AM., Alexander TW., Numano T., Iigou M., Naiki-Ito A., Takase H., Hirose A., Taquahashi Y., Kanno J., Abdelhamid, M., Khaled AA., Takahashi S., Alexander BD, Tsuda H.	Carcinogenic effect of potassium octatitanate (POT) fibers in the lung and pleura of male Fischer 344 rats after intrapulmonary administration	Particle and Fibre Toxicology	16	34	2019
Numano T., Higuchi H., Alexander D., Alexander W., Abdelgied M., Elgazzar 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.	110 (8)	2485-2492	2019
Fukamachi, K., Hagiwara Y., Futakuchi M., Alexander DB., Tsuda H., Suzui M.	Evaluation of a biomarker for the diagnosis of pancreatic cancer using animal model.	J Toxicol. Pathol.	32(3)	135-141	2019

Abdelgied M., Elgazzar AM., Alexander D., Alexander W., Numano T., Iigo M., Naiki-Ito A., Takase H., Abdou KB., Hirose A., Taquahashi Y., Kanno J., Abdelhamid M., Tsuda H., Takahashi S.	Pulmonary and pleural toxicity of potassium octatitanate fibers, rutile titanium dioxide nanoparticles, and MWCNT-7 in male Fischer 344 rats	Arch. Toxicol.	93(4)	909-920	2019
Elgazzar AM., Abdelgied M., Alexander D., Alexander W., Numano T., Iigo M., Naiki A., Takahashi S., Takase H., Hirose A., Kanno J., Elokle OM., Nasem AM., Tsuda H.	Comparative pulmonary toxicity of a DWCNT and MWCNT-7 in rats	Arch. Toxicol	93	49-59	2019
Yeewa R, Naiki-Ito A (Corresponding Author), Naiki T, Kato H, Suzuki S, Chewonarin T, Takahashi S.	Hexane Insoluble Fraction from Purple Rice Extract Retards Carcinogenesis and Castration-Resistant Cancer Growth of Prostate Through Suppression of Androgen Receptor Mediated Cell Proliferation and Metabolism.	Nutrients.	12	pii E 558	2020
Iida K, Naiki T, Naiki-Ito A (Corresponding Author), Suzuki S, Kato H, Nozaki S, Nagayasu Y, Nagai T, Etani T, Ando R, Kawai N, Yasui T, Takahashi S.	Luteolin suppresses bladder cancer growth via regulation of mechanistic target of rapamycin (mTOR) pathway.	Cancer Sci.	111	1165-1179	2020
Naiki-Ito A, Naiki T, Kato H, Iida K, Etani T, Nagayasu Y, Suzuki S, Yamashita Y, Inaguma S, Onishi M, Tanaka Y, Yasui T, Takahashi S.	Recruitment of miR-8080 by luteolin inhibits androgen receptor splice variant 7 expression in castration-resistant prostate cancer.	Carcinogenesis	41(8)	1145-1157 doi: 10.1093/carcin/bgz193	2020
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	429	152325 https://doi.org/10.1016/j.tox.2019.152325	2020

Suzuki S, Toyoda T, Kato H, Naiki-Ito A, Yamashita Y, Akagi J, Cho Y.M, Ogawa K, Takahashi S.	Dimethylarsinic acid may promote prostate carcinogenesis in rats.	J Toxicol Pathol.	32	73-77	2019
Etani T, Naiki T, Naiki-Ito A, Suzuki T, Iida K, Nozakura 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.	8	pii: E442	2019
Yamazaki T., Inui Masanori., Hiemori K., Tomono S., Itoh M., Ichimonji I., Nakashima A., Takagi H., Biswas M., Izawa K., Kikuta J., Imai T., Sugiura N., Tatenoko H., Akashi-Takamura S.	Receptor-destroying Enzyme (RDE) From <i>Vibrio cholerae</i> Modulates IgE Activity and Reduces the Initiation of Anaphylaxis.	J. Biol. Chem.	294 (17)	6659-6669	2019
Hagihara M., Kuraki Y., Ariyoshi T., Higashi S., Fukuda K., Yamashita R., Matsumoto A., Mori T., Mimura K., Yamaguchi N., Okada S., Nonogaki T., Ogawa T., Iwasaki K., Tomono S., Asai N., Koizumi Y., Oka K., Yamagishi Y., Takahashi M., Mikamo H.	<i>Clostridium Butyricum</i> Modulates the Microbiome to Protect Intestinal Barrier Function in Mice With Antibiotic-Induced Dysbiosis.	Science	23(1)	100772	2020
Nakashima A., Tomono S., Yamazaki T., Inui M., Morita N., Ichimonji I., Takagi H., Nagaoaka F., Matsumoto M., Ito Y, Yanagishita T., Miyake K., Watanabe D., Akashi-Takamura S.	Phospholipase A2 From Bee Venom Increases Poly(I:C)-induced Activation in Human Keratinocytes.	Int Immunol	dxaa005	doi:10.1093/intimm/dxaa005	2020

Kurokawa Y, Fujii G, Tomono S, Miyamoto S, Hamoya T, Takahashi M, Narita T, Komiya M, Kobayashi M, Higami Y, Mutoh M.	The Radical Scavenger NZ-4119 Suppresses Intestinal Polyp Development in Apc-Mutant Mice.	J. Clin. Med.	9(1)	270	2020
Yukimatsu N, Gi M, Okuno T, Fujioka M, Suzuki S, Kakehashi A, Yanagiba Y, Suda M, Koda S, Nakatani T, and Wanibuchi H.	Promotion effects of acetoacetato-toluidide on N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine-induced bladder carcinogenesis in rats.	Arch Toxicol.	93	3617-3631	2019
Gi M, Fujioka M, Totsuka Y, Matsumoto M, Masumura K, Kakehashi A, Yamaguchi T, Fukushima S, and Wanibuchi H.	Quantitative analysis of mutagenicity and carcinogenicity of 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline in F344 gpt delta transgenic rats.	Mutagenesis	34	279-287	2019
Yoshida K, Gi M, Fujioka M, Teramoto I, and Wanibuchi H.	Long-term administration of excess zinc impairs learning and memory in aged mice.	J Toxicol Sci.	44	681-691	2019
Yamaguchi T, Gi M, Fujioka M, Takeuchi Y, Kakehashi A, and Wanibuchi H.	A chronic toxicity study of diphenylarsinic acid in the drinking water of C57BL/6J mice for 52 weeks.	J Toxicol Pathol.	32	127-134	2019
Okuno T, Gi M, Fujioka M, Yukimatsu N, Kakehashi A, Takeuchi A, Endo G, Endo Y, and Wanibuchi H.	Acetoacetato-Toluidide Enhances Cellular Proliferative Activity in the Urinary Bladder of Rats.	Toxicol Sci.	169	456-464	2019
Wang Q. , Zhao Z., Alexander DB, Zhao D., Jiegou Xu, Tsuda H.	Pleural translocation and lesions by pulmonary exposed multi-walled carbon nanotubes	J. Toxic. Pathol.	33(3)	145-151	2020

Saleh D., Alexander TW., Numano T., Ahmed M.H.O., Gunasekaran S., Alexander DB., Abdelgied M., El-gazzar AM., Takase H., Jiegou Xu., Naiki-ito A., Takashi S., Hirose A., Ohnishi M., Kannno J., Tsuda H.	Comparative carcinogenicity study of a thick, straight-type and a thin, tangled-type multi-walled carbon nanotube administered by intra-tracheal instillation in the rat.	Particle and Fibre Toxicology	17	48	2020	https://doi.org/10.1186/s12989-020-00382-y
Sudo H., Tsuji AB., Sugyo A., Kurosawa G., Kurosawa Y., Alexander DB., Tsuda H., Saga T., Higashi T.	Radiolabeled Human Monoclonal Antibody 067-213 has the Potential for Noninvasive Quantification of CD73 Expression.	<i>Int. J. Mol. Sci.</i>	21(7)	2304	2020	https://doi.org/10.3390/ijms21072304
Kato H, Naiki-Ito A (Corresponding Author), Suzuki S, Inaguma S, Komura M, Nakao K, Naiki T, Kachi K, Kato A, Matsuo Y, Takahashi S.	DPYD, down-regulated by the potentially chemopreventive agent luteolin, interacts with STAT3 in pancreatic cancer.	Carcinogenesis	42 (7)	940-950	2021	doi: 10.1093/carcin/bgab017.
Suzuki S, Cohen SM, Arnold L, Pennington KL, Gi M, Kato H, Naiki T, Naiki-Ito A, Wanibuchi H, Takahashi S.	Cell proliferation of rat bladder urothelium induced by nicotine is suppressed by the NADPH oxidase inhibitor, apocynin.	Toxicol Lett.	336	32-38	2021	
Suzuki S, Gi M, Toyoda T, Kato H, Naiki-Ito A, Kakehashi A, Ogawa K, Takahashi S, Wanibuchi H.	Role of γ -H2AX as a biomarker for detection of bladder carcinogens in F344 rats.	J Toxicol Pathol.	33(4)	279-285	2020	
Tomita N, Hotta Y, Naiki-Ito A, Hirano K, Kataoka T, Maeda Y, Takahashi S, Kimura K.	The phosphodiesterase 5 inhibitor tadalafil has renoprotective effects in a rat model of chronic kidney disease.	Physiol Rep.	8(17)	e14556	2020	

Naiki-Ito A, Kato H, Naiki T, Yee wa R, Aoyama Y, Nagayasu Y, Suzuki S, Inaguma S, Takahashi S.	A novel model of non-alcoholic steatohepatitis with fibrosis and carcinogenesis in connexin 32 dominant-negative transgenic rats.	Arch Toxicol.	94	4085-4097	2020
Hotta Y, Takahashi S, Tokoro M, Naiki-Ito A, Maeda K, Kawata R, Kataoka T, Ohtani Y, Hamakawa T, Takahashi S, Yasui T, Kimura K.	Anagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, improved bladder function and hemodynamics in rats with bilateral internal iliac artery ligation.	NeuroUrol Urodyn.	39	1922-1929	2020
Nozaki S, Naiki T, Naiki-Ito A, Iwatsuki S, Takeda T, Etani T, Nagai T, Iida K, Kato H, Suzuki T, Takahashi S, Umemoto Y, Yasui T.	Selective lysine-specific demethylase 1 inhibitor, NCL1, could cause testicular toxicity via the regulation of apoptosis.	Andrology	8	1895-1906	2020
Mapoung S, Suzuki S, Fuji S, Naiki-Ito A, Kato H, Yodkeeree S, Sakorn N, Ovatlarnorn C, Takahashi S.	Limtrakul Dejkriengkraikul P. Dehydrozingerone, a Curcumin Analog, as a Potential Anti-Prostate Cancer Inhibitor In Vitro and In Vivo.	Molecules	25	2737	2020
Naiki-Ito A, Naiki T, Kato H, Iida K, Etani T, Nagayasu Y, Suzuki S, Yamashita Y, Inaguma S, Onishi M, Tanaka Y, Yasui T, Takahashi S.	Recruitment of miR-8080 by luteolin inhibits androgen receptor splice variant 7 expression in castration-resistant prostate cancer.	Carcinogenesis	41	1145-1157	2020
Yeewa R, Naiki-Ito A (Corresponding Author), Naiki T, Kato H, Suzuki S, Chewonarin T, Takahashi S.	Hexane Insoluble Fraction from Purple Rice Extract Retards Carcinogenesis and Castration-Resistant Cancer Growth of Prostate Through Suppression of Androgen Receptor Mediated Cell Proliferation and Metabolism.	Nutrients	12	pii: E558	2020

Iida K, Naiki T, Naiki-Ito A (Corresponding Author), Suzuki S, Kato H, Nozaki S, Nagayasu Y, Nagai T, Etani T, Ando R, Kawai N, Yasui T, Takahashi S.	Luteolin suppresses bladder cancer growth via regulation of mechanistic target of rapamycin (mTOR) pathway.	Cancer Sci.	111	1165-1179	2020
Yamazaki T., Biswas M., Kosugi K., Nagashima M., Inui M., Tomono S., Takagi H., Ichimonji I., Nagaoka F., Ainai A., Hasegawa H., Chiba J., Akashi-Takamura S.	A Novel Gene Delivery Vector of Agonistic Anti-Radioprotective 105 Expressed on Cell Membranes Shows Adjuvant Effect for DNA Immunization Against Influenza.	Frontiers in Immunology	11	doi: 10.3389/fimmu.2020.606518	2020
Takehashi A, Chariyakornkul, A, Suzuki S, Khuanphram N, Tatsumi K, Yamano S. Wanibuchi H.	Cache Domain Containing 1 Is a Novel Marker of Non-Alcoholic Steatohepatitis-Associated Hepatocarcinogenesis.	Cancers (Basel)	13(6)	1216	2021
Totsuka Y, Maesako Y, Ono H, Nagai M, Kato M, Goto M, Wanibuchi H, Fukushima S, Shimizu K, Nakagama H.	Comprehensive analysis of DNA adducts (DNA adductome analysis) in the liver of rats treated with 1,4-dioxane.	Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci	96	180-187	2020
Takeyama Y, Kato M, Tamada S, Aizuma Y, Shimizu Y, Iguchi T, Yamazaki T, Gi M, Wanibuchi H, Nakatani T	Myeloid-derived suppressor cells are essential partners for immune checkpoint inhibitors in the treatment of cisplatin-resistant bladder cancer.	Cancer Lett	479	89-99	2020
Takehashi A, Suzuki S, Ishii N, Okuno T, Kuwae Y, Fujioaka M, Gi M, Stefanov V, Wanibuchi H.	Accumulation of 8-hydroxydeoxyguanosine, L-arginine and Glucose Metabolites by Liver Tumor Cells Are the Important Characteristic Features of Metabolic Syndrome and Non-Alcoholic Steatohepatitis-Associated Hepatocarcinogenesis.	Int J Mol Sci	21(20)	7746	2020

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	94	927-937	2020
Tanaka H., Gunasekaran S., Saleh D., Alexander TW, Alexander DB., Ohara H., Tsuda H.	Effects of oral bovine lactoferrin on a mouse model of inflammation associated colon cancer.	Biochem. Cell Biol.	99	159-165	2021
Wang Qiqi, Wang Qiong, Zhao Z., Fan J., Qin L., Alexander DB., Tsuda H. , Zhao D and Xu J.	Surfactant Proteins A/D-CD14 on Alveolar Macrophages Is a Common Pathway Associated With Phagocytosis of Nanomaterials and Cytokine Production	Frontiers in Immunology	12	1-13 doi: 10.3389/fimmu.2021.758941	2021
Kobayashi A, Ito A, Shirakawa I, Tamura A, Tomono S , Shindou H, Heddes PN, Tanaka M, Tsuboi N, Ishimoto T, Akashi-	Dietary Supplementation with Eicosapentaenoic Acid Inhibits Plasma Cell Differentiation and Attenuates Lupus Autoimmunity.	<i>Frontiers in Immunology</i>		doi: 12:650856.	2021
Ariyoshi T, Hagiwara M, Tomono S , Eguchi S, Minemura A, Minemura D, Oka K, Takahashi M, Yamagishi Y, Mikamo H.	<i>Lostridium butyricum</i> MIYAIRI 588 Modifies Bacterial Composition under Antibiotic-Induced Dysbiosis for the Activation of Interactions via Lipid Metabolism between	<i>Biomedicines</i>	9(8)	1065	2021
Shimizu K, Gi M , Suzuki S, North B J, Watahiki A, Fukumoto S, Asara J M, Tokunaga F, Wei W, Inuzuka H.	Interplay between protein acetylation and ubiquitination controls MCL1 protein stability.	Cell Rep	37(6)	doi: 10.1016/j.cellrep.2021.109	2021
Kakehashi A, Suzuki S, Shiota M, Raymo N, Gi M , Tachibana T, Stefanov V, Wanibuchi H.	Canopy Homolog 2 as a Novel Molecular Target in Hepatocarcinogenesis.	Cancers (Basel)	13(14)	1 doi: 0.3390/cancers13143613	2021

<p>Kakehashi A, Chariyakornkul A, Suzuki S, Khuanphram N, Tatsumi K, Yamano S, Fujioka M, Gi M, Wongpoomchai R, Wanibuchi H.</p>	<p>ache Domain Containing 1 Is a Novel Marker of Non-Alcoholic Steatohepatitis-Associated Hepatocarcinogenesis.</p>	<p>Cancers (Basel)</p>	<p>13 (6)</p>	<p>doi: 10.3390/cancers13061216</p>	<p>2021</p>
<p>Suzuki S, Cohen SM, Arnold LL, Pennington KL, Gi M, Kato H, Naiki T, Naiki-Ito A, Wanibuchi H, Takahashi S.</p>	<p>Cell proliferation of rat bladder urothelium induced by nicotine is suppressed by the NADPH oxidase inhibitor, apocynin.</p>	<p>Toxicol Lett</p>	<p>336</p>	<p>32-38</p>	<p>2021</p>