

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

研究代表者： 本間正充 国立医薬品食品衛生研究所 副所長

## 研究要旨

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

## I. 標準的安全性評価法の確立に関する研究

406 物質からなる香料 Ames 試験データベースを完成させるとともに、香料に特化して開発したローカル QSAR モデル (Star Drop) について、学習データの追加等を行い、バージョンアップさせた。他の商業 QSAR モデル (Derek Nexus 及び CASE Ultra) よりも優れたパフォーマンスを示した当該ローカル QSAR モデルは、香料の変異原性の予測に有効である可能性が示された。突然変異試験で相反する結果 (Ames 試験で陽性、げっ歯類発がん性試験で陰性の結果) を持つ 10 種類の化学物質をヒトリンパ芽球 TK6 細胞によるチミジンキナーゼ遺伝子突然変異試験で調べた結果、2 物質が総合判定で陰性であった。トキシコプロテオミクスと組み合わせる TK6 アッセイは、24 時間処理の *in vitro* 特異的反応によって引き起こされた偽陽性の結果を解釈するのに役立つ可能性があり、Ames 試験の偽陽性の減少をもたらすと考えられた。アクリルアミド (AA) をモデル化合物として *gpt delta* マウスを用いたトランスジェニック遺伝子突然変異試験 (TGR 試験) を行った。DNA 付加体形成と遺伝子突然変異誘発が定性的に相関しつつも用量反応性は異なる特徴を示した。AA 発がんのメカニズムは特定の DNA 付加体による遺伝毒性 MoA のみでは十分説明できない可能性が示唆された。レポーター遺伝子の回収効率が高い新規 *gpt delta* ラットは *in vivo* 遺伝子突然変異試験に有用であることが示唆された。香料の安全性評価における *gpt delta* ラットを用いた一般毒性・遺伝毒性・発がん性短期包括試験の有用性を検討するため、acetamide の評価を実施した。GST-P 陽性細胞巢の数及び面積の増加は発がん用量と一致し、本法が発がん性評価に有用であることが確認された。また、肝臓小核試験では発がん用量から小核の形成が認められ、acetamide の発がん性に染色体異常が寄与することを明らかにした。これらの結果は標準プロトコールである 4 週間投与と一致したことから、肝臓小核試験は包括試験への組み込みが可能な有用な手法と考えられた。In silico 解析結果から遺伝毒性が疑われる化合物として 3-acetyl-2,5-dimethylfuran の *in vivo* 遺伝毒性・発がん性を検討した。F344 *gpt delta* ラットに本剤を 0, 30 または 300 mg/kg/day の用量で 13 週間強制経口投与し、一般毒性ならびに肝臓の遺伝毒性・発がん性を検索した。その結果、一般毒性に関しては体重、鼻腔、肝臓及び脂質代謝に影響

を与える可能性が示唆された。遺伝毒性に関して、肝臓の *gpt* 変異体頻度は有意な高値を示したことから、ラット肝臓において変異原性を示すことが明らかとなった。発がん性に関しては、肝前がん病変である GST-P 陽性細胞巢の有意な増加が認められたことから、ラット肝発がん性を有する可能性が示された。また、本試験法は *in silico* 解析結果から遺伝毒性が疑われる化合物について、*in vivo* での遺伝毒性や発がん性を検証するための有益なモデルであると考えられた。

## II. オルガノイドを用いる評価系の確立に関する研究

オルガノイドの施設間輸送については、凍結輸送が安定的であることを確認した。遺伝毒性については、陽性対照物質による変異スペクトルが *in vivo* 試験の結果と矛盾しないことを確認した。発がん性についてはマウス系統差を検討し、肝臓（胆管）オルガノイドでは、陽性対照物質への感受性が *Trp53* ヘテロノックアウトまたは野生型マウスで高かった。動物モデルで低感受性の胃発がんについては、がん関連遺伝子変異と陽性対照物質の組合せによるオルガノイドの発がん促進を確認した。

## 研究分担者

杉山 圭一	国立医薬品食品衛生研究所 変異遺伝部 部長
安井 学	国立医薬品食品衛生研究所 変異遺伝部 室長
増村健一	国立医薬品食品衛生研究所 変異遺伝部 室長
石井雄二	国立医薬品食品衛生研究所 病理部 室長
高須伸二	国立医薬品食品衛生研究所 病理部 主任研究官
小川久美子	国立医薬品食品衛生研究所 病理部 部長
西川秋佳	国立医薬品食品衛生研究所 病理部 客員研究員
今井俊夫	国立がん研究センター・研究所 動物実験部門長
落合雅子	静岡県立大学 客員共同研究員
戸塚ゆ加里	国立がん研究センター・研究所 がんモデル開発部門ユニット長
三好規之	静岡県立大学 食品栄養科学部 准教授
筆宝義隆	千葉県がんセンター・研究所 発がん制御研究部長
平田暁大	岐阜大学 応用生物化学科 助教

### A. 研究目的

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

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

本研究班は上記の目的を達成するため、以下の研究に取り組んだ。

#### I. 標準的安全性評価法の確立に関する研究

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

今年度は新たに追加実施した分も加え、国衛研変異遺伝部が実施した香料の Ames 試験結果をまとめ、データを再評価して、小野らの香料 Ames 試験データベースの更新と堅牢化を図ることとした。また、国衛研変異遺伝部にて取得した香料の Ames 試験結果を追加学習データとして取り入れ、StarDrop QSAR モデルをバージョンアップすると同時に、更新した上記の香料 Ames 試験データベースに対する予測性能を代表的な商業 QSAR モデルと比較することも目的とした。

##### 2) Ames 試験陽性のフォローアップのためのヒト TK6 細胞を用いた TK 遺伝子突然変異アッセイを使用した証拠の重みアプローチ (安井) :

細菌を用いる復帰突然変異試験 (Ames 試験) と哺乳類の発がん性試験の間で矛盾する結果は、代謝、ゲノム構造、および DNA 修復システムによる種の違いが原因である可能性がある。本研究では、OECD ガイドライン TG490 で確立されたヒトリンパ芽球 TK6 細胞を用いるチミジンキナーゼ遺伝子突然変異試験 (TK6 アッセイ) を使用して、突然変異試験で相反する結果 (Ames 試験で陽性、げっ歯類発がん性試験で陰性の結果) を持つ 10 種類の化学物質を調べ、フォローアップ試験としての TK6 アッセイの有用性を明らかに

することを目的とする。

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

OECD が提唱する「化学物質と生体の相互作用から個体での毒性発現までのメカニズムを関連づけて説明する手法 (AOP)」を取り入れた遺伝毒性発がんリスク評価法の精緻化を目指す。分子的初期イベントである DNA 初期損傷 (DNA 付加体形成) とこれに続くキーイベントである遺伝子突然変異誘発に関して、*in vivo* における量的相関性を調べる。既存の *gpt delta* ラット試験系のコストが高い欠点を改善するため、レポーター遺伝子の回収効率を高めた新規 *gpt delta* ラットの作出と評価を行う。

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

レポーター遺伝子導入動物を用いた一般毒性・遺伝毒性・発がん性短期包括試験による acetamide の評価を行うことで、本法の有用性を検討した。また、新たに *in vivo* での染色体異常を検出する肝臓小核試験を実施し、その有用性を検討した。

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

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

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

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

## **B. 研究方法**

### I. 標準的安全性評価法の確立に関する研究

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

Ames 試験を実施するとともに、香料の Ames 試験データベースの拡充と堅牢化を進めた。また、QSAR の統合ソフトであり、構成するモジュールの一つである Auto-Modeller™を用いて、機械学習による独自の統計ベース QSAR モデルを開発した。

#### 2) Ames 試験陽性のフォローアップのためのヒト TK6 細胞を用いた TK 遺伝子突然変異アッセイを使用した証拠の重みアプローチ (安井) :

日本の 10 研究所との共同研究で、Ames 試験陽性である 10 個の非発がん性化学物質を用いて、TK6 アッセイを実施した。アッセイは、短時間処理 (ラット肝臓 S9 の存在下および非存在下で 4 時間) および連続処理 (S9 の非存在下で 24 時間) の処理方法で実施された。さらに、トキシコプロテオミクス分析と TK6 アッセイの統合を検討した。

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

雄 *gpt delta* マウスに AA を 28 日間飲水投与して最終投与 3 日後に組織を採取した。肝臓、肺、

精巢の DNA 付加体量と *gpt* 遺伝子突然変異体頻度を測定して用量反応データを取得し、ベンチマークドーズ法により PoD を算出した。 $\lambda$  EG10 をホモに持った新規 *gpt delta* ラット (Wistar Hannover) に BaP, ENU を投与し、突然変異頻度の測定と変異スペクトルの解析を行った。

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

Acetamide を 0.6、1.25 及び 2.5% の濃度で 13 週間混餌投与した F344 系 *gpt delta* ラットについて、免疫組織化学染色法による GST-P 陽性細胞巢の検索により肝発がん性評価を実施した。また、遺伝毒性評価として発がん標的臓器である肝臓について小核試験を実施した。さらに、肝臓小核試験の標準プロトコールに従い、acetamide を F344 ラットに 0.6、1.25 及び 2.5% の濃度で 4 週間混餌投与し肝臓及び骨髄小核試験を実施した。検出された大型の小核について FISH 法による染色体の検索を実施した。

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

6 週齢の雄性 F344 *gpt delta* ラットに 3-acetyl-2,5-dimethylfuran を 0、30 または 300 mg/kg の用量で 1 日 1 回 13 週間強制経口投与し、一般毒性評価ならびに肝臓を対象とした遺伝毒性・発がん性の検索を実施した。遺伝毒性評価では肝臓について *gpt assay* による検索を、発がん性評価では肝前がん病変マーカーである GST-P 陽性細胞巢の免疫組織化学染色法による検索を実施した。

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

オルガノイドは、基幹機関で調製したものを各分担研究者に送付した。遺伝毒性については *gpt delta* マウス由来の肺オルガノイドを用いて、アクリルアミド (AA) による変異頻度の上昇に対する変異スペクトルの解析を行った。発がん性については C57BL 背景の *Trp53* ホモ/ヘテロ欠失

と野生型マウスの肺および肝臓 (胆管) からオルガノイドを調製し、メチルニトロソ尿素 (MNU) とアセトアミドの低・高濃度で処置し、ヌードマウス皮下に移植して病理組織学的に評価した。胃については、*Trp53* 欠失、*Trp53/Apc* 二重欠失オルガノイドに対する 7,12-ジメチルメنز[a]アントラセン (DMBA) の影響を解析した。

(倫理面への配慮)

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

## C. 研究結果

### I. 標準的安全性評価法の確立に関する研究

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

香料の Ames 試験データベースに関しては、各種データベースについて内容を精査した上でキュレーションを行なった。香料に特化した StarDrop QSAR モデルのバージョンアップ及び他の商業 QSAR モデルとの予測性能の比較に関しては、開発したローカル QSAR モデル (Star Drop) は他の商業 QSAR モデル (Derek Nexus 及び CASE Ultra) よりも感度・特異度・正確度のいずれにおいても優れたパフォーマンスを示すことを明らかにした。

#### 2) Ames 試験陽性のフォローアップのためのヒト TK6 細胞を用いた TK 遺伝子突然変異アッセイを使用した証拠の重みアプローチ (安井) :

10 物質中 2 物質が総合判定で陰性であった (フォローアップ試験として 20% 有効)。8 つの陽性物質のうち 3 つは、S9 無しの同一の処理条件にもかかわらず、興味深いことに短時間処理後に陰性、24 時間処理後に陽性であった。そこで、その

うちの1物質である4-ニトロアントラニル酸で処理されたTK6細胞のトキシコプロテオミクスを行い、試験結果の解釈を考察した。24時間処理後に発現差のあるタンパク質群（DEP）を使用した生物情報分析は、*in vitro* 特異的酸化ストレスがTK6アッセイにおける偽陽性応答に関与していることを示した。

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

DNA付加体量は用量依存的に直線的な増加を示した。変異頻度は陰性対照群と比較して有意に増加したが、100, 300 ppm投与群では頭打ちの傾向を示した。BMD信頼区間（BMDL-BMDU）は付加体量、変異頻度、発がん概ね重なっていたが、変異頻度についてはBMDL値が極端に低くPoDの妥当性には疑問がある。新規*gpt delta rat (homo)*にBaPとENUを投与し、*gpt*突然変異体頻度の有意な増加と、特徴的な塩基置換変異の誘発を確認した。トランスジーンλEG10がラット1番染色体にマルチコピーで導入されていることを示した。

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

肝臓におけるGST-P陽性細胞巢の数及び面積は発がん用量の1.25%から有意に増加した。肝臓小核試験の結果、主核の1/4以下の通常の小核に加え、1/2～1/4程の大型の小核が検出され、どちらも1.25%から有意に増加した。肝臓小核試験の標準プロトコールである4週間投与における肝臓小核試験でも同様の傾向が認められ、骨髄小核試験は陰性だった。なお、小核の頻度は13週間投与に比して4週間投与のラットで高値を示した。FISH法による検索の結果、大型の小核に染色体が含まれることを確認した。

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

300 mg/kg/day投与群において投与1週目から2週目に鼻出血がみられ、全試験期間を通じて統計学的に有意な体重増加抑制が認められた。血清生

化学検査の結果、30 mg/kg/day以上の投与群において総蛋白、トリグリセリド、総コレステロール、リン脂質の有意な低値が認められた。300 mg/kg/day投与群の肝臓の絶対および相対重量はいずれも有意な高値を示し、病理組織学的には小葉中心性肝細胞肥大、鼻腔嗅上皮の変性/壊死および呼吸上皮化生が認められた。300 mg/kg/day投与群の*gpt*変異体頻度は対照群に比して有意な高値を示した。また、300 mg/kg/day投与群のGST-P陽性細胞巢の数および面積において有意な増加が認められた。

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

オルガノイドの凍結輸送が安定的であることを確認した。遺伝毒性については、*gpt delta*マウス由来の肺オルガノイドに誘発されたAAの変異スペクトルが*in vivo*試験の結果と矛盾しないことを示した。発がん性に対する高感受性を期待した*Trp53*ホモ欠失マウス由来のオルガノイドでは、MNU、アセトアミドともに影響を示さず、野生型と*Trp53*ヘテロ欠失マウス由来の特に肝臓（胆管）オルガノイドを用いることで、ヌードマウス皮下にて発がん性を示す上皮細胞の重層化/浸潤性/異型性（一部微小がん）が誘発された。胃オルガノイドでは、*Trp53/Apc*二重欠失オルガノイドにDMBAを組合せることで発がんを促進した。

## D. 考 察

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

今後、開発したモデルが示す偽陰性予測物質と偽陽性予測物質に関するデータを取り込むことで、StarDrop QSARモデルの特異性が向上する可能性がある。このような予測性能向上への取り組みを継続することによって、実試験実施と遜色ない結果予測が可能になると考えられる。

酸化ストレスは、*in vitro*での特異的な遺伝毒性メカニズムのひとつと考えられる。一般的

に、*in vivo*での哺乳動物組織は、培養中の細胞よりも優れた抗酸化防御を示す可能性が高い。このような場合、活性酸素種の生成を介して遺伝毒性を誘発する化学物質は、DNAに直接損傷を与えるが、閾値があると予想される (Kirkland *et al.*, *Mutagenesis* 22, 161-75 (2007))。本研究で見出された酸化ストレスに関与する DEP は、同様に矛盾する試験結果を持つ他の化学物質で、DEP が観察されるかどうかを確認するために、さらなる研究解析が必要である。同じ特徴が観察された場合、これらのタンパク質 (または遺伝子) または活性酸素種の定量化は、作用機序 (MOA) の観点から *in vitro*での特異的陽性結果を識別するための有望な解決策を提供できると考えられる。

遺伝毒性発がん AOP において、DNA 付加体形成と遺伝子突然変異誘発が定性的に相関する一方で、用量反応性が異なる特徴を示す場合があることが示唆された。一方で、発がん標的組織において用量依存的な発がんがみられることから、AA 発がんのメカニズムは特定の DNA 付加体による遺伝毒性 MoA のみでは十分説明できない可能性が示唆された。λ EG10 がホモに導入された新規 *gpt delta* ラット (homo) は変異原が誘発する点突然変異の検出が可能であり *in vivo* 遺伝子突然変異試験に有用であることが示唆された。

一般毒性・遺伝毒性・発がん性短期包括試験による acetamide の評価において、GST-P 陽性細胞巢の数及び面積の増加は発がん用量と一致したことから、本法が包括試験における肝発がん性評価に有効であることを確認した。肝臓小核試験の結果から、acetamide は肝臓において選択的に染色体異常を引き起こす異数性誘発物質と考えられ、その染色体異常が肝発がんに寄与していると考えられた。一方、投与期間の延長によりわずかに検出感度の低下が認められたものの、肝臓小核試験の包括試験への組み込みは可能と考えられた。

3-acetyl-2,5-dimethylfuran については、一般

毒性検索の結果、300 mg/kg/day 投与群において鼻出血、鼻腔嗅上皮の変性、呼吸上皮化が認められたことから、高用量において鼻腔嗅上皮を毒性標的とすることが明らかとなった。また、肝重量増加および小葉中心性肝細胞肥大が認められ、血清中のトリグリセリド、総コレステロール、リン脂質は用量依存的に低下したことから、肝臓および脂質代謝に影響を与える可能性が考えられた。遺伝毒性に関して、肝臓における *gpt* 変異体頻度は有意な高値を示したことから、ラット肝臓において変異原性を示すことが明らかとなった。さらに、GST-P 陽性細胞巢の有意な増加が認められたことから、肝発がん性を有する可能性が示された。また、本試験法は遺伝毒性が疑われる化合物について *in vivo* で検証するための有益なモデルであると考えられた。

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

オルガノイド系を用いる試験系は、基幹施設でのバンク化と多施設への安定的輸送により普及可能であると考えられた。*gpt delta* マウス由来のオルガノイドは、既存の *in vitro* 試験法を補完する発がん性予測試験に適用可能であることが示唆された。発がん性試験法としての条件設定に関して、肝臓 (胆管) オルガノイドは、*Trp53* ヘテロノックアウトまたは野生型マウスで高感受性であったが、肺オルガノイドについてはマウスの背景系統についての課題が残った。動物モデルで低感受性の胃発がんについては、がん関連遺伝子変異と陽性対照物質の組合せによるオルガノイドの発がん促進を確認し、その有用性が示された。

## **E. 結 論**

### I. 標準的安全性評価法の確立に関する研究

香料 Ames 試験データベースを構築しつつ、商業モデルよりも優れた予測性を示す可能性のあるローカル QSAR モデルを開発した。プロテオミク

ス技術と TK6 アッセイの統合は、24 時間処理特異的な陽性における結果の解釈に寄与する可能性があり、Ames 試験のフォローアップにおいて偽陽性をさらに減少させることにつながると考えられた。AA 投与 *gpt delta* マウスの肝臓における *gpt* 突然変異体頻度は有意に増加したが、DNA 付加体量および発がんとの用量相関性は異なり、AA 発がんメカニズムは特定の DNA 付加体による遺伝毒性 MoA のみでは十分説明できない可能性が示唆された。TGR 試験の効率化のため、従来の系統と比べてレポーター遺伝子回収効率が高い新規 *gpt delta* ラット (homo) を作出し、*in vivo* 遺伝毒性試験に有用であることを示した。Acetamide の肝発がん性には、肝臓選択的に生じる染色体異常が寄与すると考えられた。また、包括試験により化学物質の発がん性評価も可能であることを確認した。さらに、肝臓小核試験の包括試験への組み込みは、*in vivo* における変異原性に加え染色体異常の評価を可能にする有用な手段と考えられた。3-acetyl-2,5-dimethylfuran の *in vivo* 遺伝毒性・発がん性を検討した結果、一般毒性に関しては体重、鼻腔、肝臓及び脂質代謝に影響を与える可能性が示唆された。遺伝毒性に関して、ラット肝臓において変異原性を示すことが明らかとなった。肝前がん病変である GST-P 陽性細胞巢の有意な増加が認められたことから、ラット肝発がん性を有する可能性が示された。

## II. オルガノイドを用いる評価系の確立に関する研究

オルガノイドの施設間輸送については、凍結輸送が安定的であることを確認した。遺伝毒性については、陽性対照物質による変異スペクトルが *in vivo* 試験の結果と矛盾しないことを確認した。発がん性についてはマウス系統差を検討し、肝臓 (胆管) オルガノイドでは、陽性対照物質への感受性が *Trp53* ヘテロノックアウトまたは野生型マウスで高かった。動物モデルで低感受性の胃発がんについては、がん関連遺伝子変異と陽性対照物質の組合せによるオルガノイドの発がん促進を確認した。

## F. 健康危機情報

なし

## G. 研究発表

### 誌上発表

1. Honma M, Kitazawa A, Kasamatsu T, Sugiyama KI. Screening for Ames mutagenicity of food flavor chemicals by (quantitative) structure-activity relationship. *Genes and Environment* 2020 42:32.
2. Kasamatsu T, Kitazawa A, Tajima S, Kaneko M, Sugiyama KI, Yamada M, Yasui M, Masumura K, Horibata K, Honma M. Development of a new quantitative structure-activity relationship model for predicting Ames mutagenicity of food flavor chemicals using StarDrop™ Auto-Modeller™. *Genes and Environment* 2021 43:16.
3. Yasui M, Fukuda T, Ukai A, Maniwa J, Imamura T, Hashizume T, Yamamoto H, Shibuya K, Narumi K, Fujiishi Y, Okada E, Fujishima S, Yamamoto M, Otani N, Nakamura M, Nishimura R, Ueda M, Mishima M, Matsuzaki K, Takeiri A, Tanaka K, Okada Y, Nakagawa M, Hamada S, Kajikawa A, Honda H, Adachi J, Misaki K, Ogawa K, Honma M. ; Weight of evidence approach using a TK gene mutation assay with human TK6 cells for follow-up of positive results in Ames tests: a collaborative study by MMS/JEMS. *Genes Environ.* 43(1):7 (2021).
4. Masumura K, Yatagai F, Ochiai M, Nakagama H, Nohmi T. Effects of the *scid* mutation on X-ray-induced deletions in the brain and spleen of *gpt delta* mice. *Genes*



- Environ. 2020;42:19.
5. Chen R, You X, Cao Y, Masumura K, Ando T, Hamada S, Horibata K, Wan J, Xi J, Zhang X, Honma M, Luan Y. Benchmark dose analysis of multiple genotoxicity endpoints in *gpt* delta mice exposed to aristolochic acid I. *Mutagenesis*. 2020;geaa034.
  6. Ishii Y, Takasu S, Grúz P, Masumura K, Ogawa K, Nohmi T, Umemura T. The role of DNA polymerase  $\zeta$  in benzo[*a*]pyrene-induced mutagenesis in the mouse lung. *Mutagenesis*. 2021;geab007.
  7. Hagio S, Tsuji N, Furukawa S, Takeuchi K, Hayashi S, Kuroda Y, Honma M, Masumura K. Effect of sampling time on somatic and germ cell mutations induced by acrylamide in *gpt* delta mice. *Genes Environ*. 2021;43:4.
  8. Nakamura K, Ishii Y, Takasu S, Nohmi T, Shibutani M, Ogawa K. Lack of *in vivo* mutagenicity of acetamide in a 13-week comprehensive toxicity study using F344 *gpt* delta rats. *Toxicol. Sci.* 177, 431-440 (2020).
  9. Matsuura, T., Maru, Y., Izumiya, M., Hoshi, D., Kato, S., Ochiai, M., Hori, M., Yamamoto, S., Tasuno, K., Imai, T., Aburatani, H., Nakajima, A., Hippo, Y.: Organoid-based *ex vivo* reconstitution of *Kras*-driven pancreatic ductal carcinogenesis. *Carcinogenesis* 41, 490-501 (2020)
  10. Naruse, M., Masui, R., Ochiai, M., Maru, Y., Hippo, Y., Imai, T. An organoid-based carcinogenesis model induced by *in vitro* chemical treatment. *Carcinogenesis* 41, 1444-1453 (2020)
  11. Naruse, M., Ochiai, M., Sekine, S., Taniguchi, H., Yoshida, T., Ichikawa, H., Sakamoto, H., Kubo, T., Matsumoto, K., Ochiai, A., Imai, T. Re-expression of *REG* family and *DUOXs* genes in CRC organoids by co-culturing with CAFs. *Sci. Rep.* 11:2077 (2021)
  12. Yagishita, S., Kato, K., Takahashi, M., Imai, T., Yatabe, Y., Kuwata, T., Suzuki, M., Ochiai, A., Ohtsu, A., Shimada, K., Nishida, T., Hamada, A., Mano, H. Characterization of the large-scale Japanese patient-derived xenograft (J-PDX) library. *Cancer Sci.* (In press)
  13. Lu KT, Yamamoto T, McDonald D, Li W, Tan M, Moi ML, Park EC, Yoshimatsu K, Ricciardone M, Hildesheim A, Totsuka Y, Nanbo A, Putcharoen O, Suwanpimolkul G, Jantarabenjakul W, Paitoonpong L, Handley G, K. Bernabe G, Noda M, Sonoda M, Brennan P, Griffin DE, Kurane I. (2021) U.S.-Japan cooperative medical sciences program: 22nd International Conference on Emerging Infectious Diseases in the Pacific Rim, *Virology*, 555, 71-77.
  14. Totsuka Y, Watanabe M, Lin Y. (2021) New horizons of DNA adductome for exploring environmental causes of cancer. *Cancer Sci.*, 112, 7-15.
  15. Totsuka Y, Maesako Y, Ono H, Nagai M, Kato M, Gi M, Wanibuchi H, Fukushima S, Shiizaki S, Nakagama H. (2020) 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.
  16. Tajima Y, Toyoda T, Hirayama Y, Matsushita K, Yamada T, Ogawa K, Watanabe K, Takamura-Enya T, Totsuka Y, Wakabayashi K, Miyoshi N. (2020) Novel

- o-Toluidine Metabolite in Rat Urine Associated with Urinary Bladder Carcinogenesis. *Chem Res Toxicol.* 33, 1907-1914.
17. Kawanishi M, Yoneda R, Totsuka Y, Yagi T. (2020) Genotoxicity of micro- and nano-particles of kaolin in human primary dermal keratinocytes and fibroblasts. *Genes Environ.* 42, 16.
  18. Mimaki S, Watanabe M, Kinoshita M, Yamashita R, Haeno H, Takemura S, Tanaka S, Marubashi S, Totsuka Y, Shibata T, Nakagama H, Ochiai A, Nakamori S, Kubo S, Tsuchihara K. (2020) Multifocal origin of occupational cholangiocarcinoma revealed by comparison of multilesion mutational profiles. *Carcinogenesis.* 41, 368-376.
  19. Zhou T, Hirayama Y, Tsunematsu Y, Suzuki N, Tanaka S, Uchiyama N, Goda Y, Yoshikawa Y, Iwashita Y, Sato M, Miyoshi N, Mutoh M, Ishikawa H, Sugimura H, Wakabayashi K, Watanabe K. Isolation of new colibactin metabolites from wild-type *Escherichia coli* and *in situ* trapping of a mature colibactin derivative. *J. Am. Chem. Soc.*, (2021) in press.
  20. Matsuyama H, Tanaka W, Miyoshi N, Miyazaki T, Michimoto H, Sakakibara H. Beneficial effects of the consumption of sun-dried radishes (*Raphanus sativus* cv. YR-Hyuga-Risou) on dyslipidemia in apolipoprotein E-deficient mice. *J. Food Biochem.*, (2021) in press.
  21. Kobayashi T, Toyoda T, Tajima Y, Kishimoto S, Tsunematsu Y, Sato M, Matsushita K, Yamada T, Shimamura Y, Masuda S, Ochiai M, Ogawa K, Watanabe K, Takamura T, Totsuka Y, Wakabayashi K, Miyoshi N. *o*-anisidine dimer, 2-methoxy-*N*-(2-methoxyphenyl) benzene-1,4-diamine, in rat urine associated with urinary bladder carcinogenesis. *Chem. Res. Toxicol.*, (2021) 34, 912-919.
  22. Numata M, Hirano A, Yamamoto Y, Yasuda M, Miura N, Sayama K, Shibata MA, Asai T, Oku N, Miyoshi N, Shimoi K. Metastasis of breast cancer promoted by circadian rhythm disruption due to light/dark shift and its prevention by dietary quercetin in mice. *J. Circadian Rhythms*, (2021) 19, 1-13.
  23. Yamamoto S, Kato S, Senoo N, Miyoshi N, Morita A, Miura S. The difference of phosphatidylcholine profile and identification of characteristic phosphatidylcholine molecules in meat animal species and meat cut locations. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, (2021) in press.
  24. Hayakawa S, Ohishi T, Miyoshi N, Oishi Y, Nakamura Y, Isemura M. Anti-cancer Effects of Green Tea Epigallocatechin-3-gallate and Coffee Chlorogenic Acid. (Review) *Molecules*, (2020) 25, 4553.
  25. Watanabe D, Murakami H, Ohno H, Tanisawa K, Konishi K, Tsunematsu Y, Sato M, Miyoshi N, Wakabayashi K, Watanabe K, Miyachi M. Association between dietary intake and the prevalence of tumorigenic bacteria in the gut microbiota of middle-aged Japanese adults. *Sci. Rep.*, (2020) 10, 15221.
  26. Kato Y, Kishi Y, Okano Y, Kawai M, Shismizu M, Suga N, Yakemoto C, Kato M, Nagata A, Miyoshi N. Methylglyoxal binds to amines in honey matrix and 2'-methoxyacetophenone is released in

- gaseous form into headspace on heating of manuka honey. *Food Chemistry*, (2020) 337, 127789.
27. Senoo N, Miyoshi N, Kobayashi E, Morita A, Tanihata J, Takeda S, Miura S. Glycerophospholipid profile alterations are associated with murine muscle-wasting phenotype. *Muscle Nerve.*, (2020) 62, 413-418.
  28. Miyoshi N, Tanabe H, Suzuki T, Saeki K, Hara Y. Applications of a standardized green tea catechin preparation for viral warts and human papilloma virus-related and unrelated cancers. (Review) *Molecules*, (2020) 25, 2588.
  29. Yoshikawa Y, Tsunematsu Y, Matsuzaki N, Hirayama Y, Higashiguchi F, Sato M, Iwashita Y, Miyoshi N, Mutoh M, Ishikawa H, Sugimura H, Wakabayashi K, Watanabe K. Characterization of colibactin-producing *Escherichia coli* isolated from Japanese patients with colorectal cancer. *Jpn. J. Infect. Dis.*, (2020) 73, 437-442.
  30. Tajima Y, Toyoda T, Hirayama Y, Matsushita K, Yamada T, Ogawa K, Watanabe K, Takamura T, Totsuka Y, Wakabayashi K, Miyoshi N. Novel *o*-toluidine metabolite in rat urine associated with urinary bladder carcinogenesis. *Chem. Res. Toxicol.*, (2020) 33, 1907-1914.
  31. Sanada S, Suzuki T, Nagata A, Hashidume T, Yoshikawa Y, Miyoshi N. Intestinal microbial metabolite stercobilin involvement in the chronic inflammation of *ob/ob* mice. *Sci. Rep.*, (2020) 10, 6479.
  32. Shimba Y, Katayama K, Miyoshi N, Ikeda M, Morita A, Miura S.  $\beta$ -aminoisobutyric acid suppresses atherosclerosis in apolipoprotein E-knockout mice. *Biol. Pharm. Bull.*, (2020) 43, 1016-1019.
  33. Matsuzaki K, Iwai K, Yoshikawa Y, Shimamura Y, Miyoshi N, Hiramoto S, Asada K, Fukutomi R, Su H, Ohashi N. Wheat bran intake enhances to secrete bacteria-binding IgA into a lumen of the intestinal tract by the increment of short chain fatty acid production through the modulation of gut microbiota. *Nat. Prod. Commun.*, (2020) 15, 1934578X2091779.
  34. Uchikawa M, Kato M, Nagata A, Sanada S, Yoshikawa Y, Tsunematsu Y, Sato M, Suzuki T, Hashidume T, Watanabe K, Yoshikawa Y, Miyoshi N. Elevated levels of proinflammatory volatile metabolites in feces of high fat diet fed KK-Ay mice. *Sci. Rep.*, (2020) 10, 5681.
  35. Kawanishi M, Shimohara C, Oda Y, Hisatomi Y, Tsunematsu Y, Sato M, Hirayama Y, Miyoshi N, Iwashita Y, Yoshikawa Y, Sugimura H, Mutoh M, Ishikawa H, Wakabayashi K, Yagi T, Watanabe K. Genotyping of a gene cluster for production of colibactin and *in vitro* genotoxicity analysis of *Escherichia coli* strains obtained from the Japan Collection of Microorganisms. *Genes and Environment*, (2020) 42, 11.
  36. Sarmale-Murga C, Akaoka F, Sato M, Takanishi J, Mino T, Miyoshi N, Watanabe K. A new class of dimeric product isolated from the fungus *Chaetomium globosum*: Evaluation of chemical structure and biological activity. *J. Antibiot. (Tokyo)*, (2020) 73, 320-323.
  37. Kondo T, Saigo S, Ugawa S, Kato M, Yoshikawa Y, Miyoshi N, Tanabe K. Prebiotic effect of fructooligosaccharides on the inner ear of DBA/2J mice with

- early-onset progressive hearing loss. *J. Nutr. Biochem.*, (2020) 75, 108247.
38. Ebisawa K, Sugiyama T, Itami M, Maru Y, Hippo Y, Tanaka N. A case of cervical clear cell carcinoma with serous component. *J Obstet Gynaecol Res.* 2021 doi: 10.1111/jog.14794. Epub ahead of print. PMID: 33870616.
  39. Kato S, Fushimi K, Yabuki Y, Maru Y, Hasegawa S, Matsuura T, Kurotaki D, Suzuki A, Kobayashi N, Yoneda M, Higurashi T, Enaka M, Tamura T, Hippo Y\*, Nakajima A. Precision modeling of gall bladder cancer patients in mice based on orthotopic implantation of organoid-derived tumor buds. *Oncogenesis* 10:33. 2021
  40. Arioka Y, Hirata A, Kushima I, Aleksic B, Mori D, Ozaki N. Characterization of a schizophrenia patient with a rare *RELN* deletion by combining genomic and patient-derived cell analyses. *Schizophrenia Res.* 216:511-515, 2020
  41. Ishida K, Tomita H, Kanayama T, Noguchi K, Niwa A, Kawaguchi M, Miyai M, Matsuo M, Imaizumi Y, Nakashima T, Kato K, Hatano Y, Hirata A, Okada H, Shibata T, Hara A. Specific deletion of p16<sup>INK4a</sup> with retention of p19<sup>ARF</sup> enhances the development of invasive oral squamous cell carcinoma. *Am. J. Pathol.* 190: 1332-1342, 2020
  42. Tashita C, Hoshi M, Hirata A, Kubo H, Nakamoto K, Hattori T, Yamamoto Y, Tomita H, Hara A, and Saito K. Kynurenine Plays an Immunosuppressive Role in 2,4,6-Trinitrobenzene Sulfate-Induced Colitis in Mice. *World J. Gastroenterol.* 7;26(9):918-932. 2020
  43. Kurihara T, Hirata A, Yamaguchi T, Okada H, Kameda M, Sakai H, Haridy M, Yanai T. Avipoxvirus infection in two captive Japanese cormorants (*Phalacrocorax capillatus*). *J. Vet. Med. Sci.* 82(6) :817-822, 2020
  44. Yamazaki A, Nakamura T, Miyabe-Nishiwaki T, Hirata A, Inoue R, Kobayashi K, Miyazaki Y, Hamasaki Y, Ishigami A, Nagata N, Kaneko A, Koizumi M, Ohta H, Okano HJ, Murata T. The production profile of lipid metabolites in urine of marmoset with wasting syndrome. *PLoS One* 15(6): e0234634, 2020
  45. Yoshizaki K, Hirata A, Nishii N, Kawabe M, Goto M, Mori T, and Sakai H. Familial Adenomatous Polyposis in Dogs: Hereditary Gastrointestinal Polyposis in Jack Russell Terriers with Germline *APC* Mutations. *Carcinogenesis*, 42(1), 70-79, 2021
  46. Miyai M, Kanayama T, Hyodo F, Kinoshita T, Ishihara T, Okada H, Suzuki H, Takashima S, Wu Z, Hatano Y, Egashira Y, Enomoto Y, Nakayama N, Soeda A, Yano H, Hirata A, Niwa M, Sugie S, Mori T, Maekawa Y, Iwama T, Matsuo M, Hara A, Tomita H. Glucose transporter Glut1 controls diffuse invasion phenotype with perineuronal satellitosis in diffuse glioma microenvironment. *Neurooncol.* Adv.3(1):1-15, 2021
  47. Yoshizaki K, Hirata A, Matsushita H, Nishii N, Kawabe M, Mori T, and Sakai H. PCR-based Genotyping Assays to Detect Germline *APC* Variant Associated with Hereditary Gastrointestinal Polyposis in Jack Russell Terriers. *BMC Vet. Res.* 17(1):32, 2021
  48. Tomita H, Tanaka K, Hirata A, Okada H, Imai H, Shirakami Y, Onishi K, Sugie S,

- Aoki H, Hatano Y, Noguchi K, Kanayama T, Niwa A, Suzui N, Miyazaki T, Tanaka T, Akiyama H, Shimizu M, Yoshida K, and Hara A. Inhibition of FGF10–ERK signal activation suppresses intraductal papillary neoplasm of the bile duct and its associated carcinomas. *Cell Rep.* 34(8):108772, 2021
49. Goto M, Hirata A, Murakami M, Minami N, and Sakai H. What's your diagnosis? Subcutaneous mass on the head of a dog. *Vet. Clin. Pathol.* in press.

#### 学会発表

1. 本間正充：生活環境で極低レベルで摂取する遺伝毒性発がん物質の安全性評価と管理、日本環境変異原学会第49回大会（2020.11）
2. 安井 学, 鶴飼明子, 本田大士, 山田雅巳, 鈴木孝昌; ヒト肝及びラット肝 S9 の比較プロテオーム解析. 日本環境変異原学会第49回大会(2020.11.27)
3. 福田隆之, 鶴飼明子, 西村諒一, 中村真生, 佐々 彰, 安井 学; TK6細胞を用いた *in vitro* 小核試験結果におけるMGMT 遺伝子発現の役割. 日本環境変異原学会第49回大会(2020.11.27)
4. 増村健一, 安東朋子, 鶴飼明子, 藤原聖, 横瀬重雄, 高木久宜, 能美健彦, 本間正充：遺伝子突然変異試験において高いレポーター遺伝子回収効率を実現する新規 *gpt delta* ラット. 第79回日本癌学会学術総会(2020.10)
5. 増村健一, 安東朋子, 石井雄二, 杉山圭一, 本間正充：アクリルアミド投与 *gpt delta* マウスを用いた DNA 付加体と点突然変異の用量相関に関する研究. 日本環境変異原学会第49回大会（2020.11）
6. 中村賢志, 石井雄二, 木島綾希, 高須伸二, 能美健彦, 渋谷 淳, 小川久美子「Acetamide のラット肝発がん過程における染色体異常及び DNA 損傷の関与」第47回日本毒性学会学術年会（2020年6月）
7. 中村賢志, 石井雄二, 木島綾希, 高須伸二, 能美健彦, 渋谷 淳, 小川久美子「染色体異常により誘発される小核形成を介した acetamide の肝発がん機序の検討」日本環境変異原学会第49回大会（2020年11月）
8. 中村賢志, 石井雄二, 高須伸二, 能美健彦, 渋谷 淳, 小川久美子「染色体異常を起点とする acetamide の肝発がん機序の検討」第37回日本毒性病理学会学術集会（2021年2月）
9. 今井俊夫, 町田雪乃, 成瀬美衣：マウス正常乳腺組織由来オルガノイドの特性. 第37回日本毒性病理学会学術総会（2021年1月）
10. 小宮雅美, 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79回日本癌学会学術総会（2020年10月）
11. 成瀬美衣, 落合雅子, 落合淳志, 今井俊夫：大腸がんオルガノイドと CAF の共培養により REG family や dual oxidase genes の遺伝子発現が誘導される. 第79回日本癌学会学術総会（2020年10月）
12. 戸塚ゆ加里: NGS によるノンバイアスな変異解析の現状と将来展望 第47回日本毒性学会学術年会シンポジウム(2020年6月)
13. 戸塚ゆ加里: 集学的アプローチによるがんの要因解明と予防研究への展望 がん予防学術大会(2020年9月)
14. 戸塚ゆ加里: Prospects for elucidating the cancer etiology and prevention by multidisciplinary approach 第79回癌学会（2020年10月）
15. 戸塚ゆ加里: 集学的アプローチによりがんの要因を解明する 第2回 三陸包括的緩和医療研究会(2020年10月)
16. 戸塚ゆ加里: 集学的アプローチによるがんの要因解明と予防研究への展望 第49回 環境変異原学会(2020年9月)
17. 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 第37回 日本毒性病

理学会(2021年1月)

18. 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 第12回 JBFシンポジウム(2021年3月)
19. 市田日和、梅林脩平、赤堀拓、妹尾奈波、佐藤友紀、三好規之、吉田卓矢、守田昭仁、杉浦悠毅、井上菜穂子、川名裕己、青木淳賢、藤井宣晴、眞鍋康子、亀井康富、三浦進司: LPGAT1 が筋線維タイプにおけるリン脂質クオリティと機能の相違を生み出す、第62回日本脂質生化学会(東京)、2020年5/14-15
20. 小林琢磨、田島悠也、豊田武士、岸本真治、松下幸平、山田貴宣、小川久美子、渡辺賢二、高村岳樹、戸塚ゆ加里、若林敬二、三好規之:  $\alpha$ -Anisidine 曝露ラット尿中代謝物の探索、日本環境変異原学会 第49回大会(沼津・オンライン)、2020年11/26-27
21. 植嶋亜衣、久富優太、小田美光、恒松雄太、佐藤道大、平山裕一郎、三好規之、岩下雄二、吉川悠子、梶村春彦、戸塚ゆ加里、八木孝司、若林敬二、渡辺賢二、川西優喜: 日本人 大腸がん患者から単離したコリバクチン産生大腸菌による小核誘導と遺伝毒性機構の解析、日本環境変異原学会 第49回大会(沼津・オンライン)、2020年11/26-27
22. 川西優喜、小田美光、久富優太、植嶋亜衣、恒松雄太、佐藤道大、平山裕一郎、三好規之、岩下雄二、吉川悠子、梶村春彦、戸塚ゆ加里、八木孝司、若林敬二、渡辺賢二: 腸内細菌が産生する変異原物質コリバクチン、日本環境変異原学会 第49回大会(沼津・オンライン)、2020年11/26-27
23. 松山弘希、田中航、三好規之、宮崎達雄、道本英之、榊原啓之: 天日干しおよび生ダイコン摂取の血中トリグセド低下効果、JSOFF(宮崎・オンライン)、2020年11/28-29
24. 小林琢磨、塩地雄大、吉田卓矢、小田切友佳、笹田達也、三好規之: スピルリナ摂取ラットにおけるタンパク質消化吸収・生体利用解析、日本農芸化学会 2021(仙台・オンライン)、2021年3/18-21
25. 松田真弥、恒松雄太、尾形勇二、蜂矢 志保実、岸本真治、三好規之、渡辺賢二: ヒト培養細胞を宿主とした抗生物質の生産、日本農芸化学会 2021(仙台・オンライン)、2021年3/18-21
26. 丸喜明、筆宝義隆: 婦人科がん研究における患者由来オルガノイドの活用、第24回日本がん分子標的治療学会(オンライン)2020年10月6-8日【ベストポスター賞】
27. 筆宝義隆: オルガノイド培養技術の婦人科がん領域への応用、第21回日本再生医療学会総会(オンライン)2021年3月11-13日
28. 筆宝義隆、丸喜明、田中尚武: 患者由来オルガノイドの婦人科正常組織および腫瘍性病変の研究への利用、第79回日本癌学会学術総会(広島)2020年10月1-3日
29. 丸喜明、筆宝義隆: オルガノイド発がんモデルが明らかにする子宮内膜の発がんおよび転移促進的な遺伝学的相互作用、第79回日本癌学会学術総会(オンライン)2020年10月1-3日
30. 筆宝義隆: オルガノイドを用いた ex vivo 発がんモデルの確立とがん予防への応用、第27回日本がん予防学会総会(オンライン)2020年9月15-16日
31. 筆宝義隆: マウスおよび患者由来のがんオルガノイドモデル確立と創薬への応用、日本学術会議シンポジウム(オンライン)「創薬を加速させる革新的な細胞・臓器・個体モデル」、2021年1月18日
32. 筆宝義隆: 3次元オルガノイド培養を用いたがんの本態解明と個別化医療・創薬への応用、(株)情報機構 細胞培養セミナー(オンライン)2020年12月3日
33. 筆宝義隆: 婦人科領域における患者由来オルガノイド研究の新展開、第4回患者由来がんモデル講演会(オンライン)2020年10月29-30日
34. 星 大輔、喜多 絵美里、丸 喜明、筆宝 義隆: ヒト膵腺房細胞癌株の樹立と解析患者由来がんモデル講演会(オンライン)2020年10月29-30

日

35. 入澤祐太、平田暁大、酒井洋樹、今井俊夫:アクリルアミド暴露後の肺オルガノイドの病理組織学的変化. 第 37 回日本毒性病理学会 (2021 年 1 月)

**H. 知的財産権の出願・登録状況**

特になし