

厚生労働行政推進調査事業費（化学物質リスク研究事業）
令和2年度 分担研究報告書

新型毒性試験法とシステムバイオロジーとの融合による有害性予測体系の構築
（H30-化学-指定-001）

短期間「新型」反復曝露実験と単回曝露実験データベースの対比による
反復曝露毒性予測技術の開発

研究代表者：菅野 純
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
客員研究員

研究要旨

本研究は、化学物質曝露が実験動物に惹起する遺伝子発現を網羅的にネットワークとして描出する技術と、バイオインフォマティクス技術とを実用的に統合し、従来の毒性試験に不確実係数（安全係数）を組み合わせる評価手法を補強するとともに、さらに迅速、高精度、省動物を具現化した新たな有害性評価システムとして従来法を代替することを目標とする。

本分担研究では、メトトレキサート及び、サリドマイドの新型反復プロトコル*の2実験（[4+1]及び[14+1]）を実施し、遺伝子発現解析を進め、反復曝露に共通の要素と各々の化学物質に特徴的な要素を抽出した。メトトレキサートは、特に先行研究で実施した化学物質と比較すると、発現変動する遺伝子数が過渡反応、基線反応ともに少なかったが、特徴的な変化として、ヘモグロビン関連遺伝子（Hba-a1/Hba-a2、Hbb-b1/Hbb-b2 等）及びヘプチジン（Hamp2）の発現への影響が認められ、今後詳細な解析を進めるが、メトトレキサートによる酸化ストレス低下のシグナルが、ヘモグロビン合成抑制に働き、鉄欠乏状態類似の状況を誘発し、ヘプチジンの発現を代償性に誘発した可能性が指摘された。サリドマイドについては、反復曝露による2時間目のシグナル系遺伝子の過渡反応の抑制傾向及び、NRF2系を介した酸化ストレス系の基線反応の増強を確認した。なお、3年前の研究計画ではN-エチル-N-ニトロソウレア、及び、パクリタキセルの実験を予定していたが、これまでの解析結果に鑑み、細胞増殖への影響がより強い化学物質を選択した方が適切と判断したため、上記の化学物質に変更することとした。

(*) 全動物に同量の検体を反復投与し、遺伝子発現測定直前の投与時に、溶媒群、低用量群、中用量群、高用量群に分けて最終投与を一回行う。実験の反復曝露と単回曝露の回数をもとに[14+1]、[4+1]、[0+1]等と表記することとした。

A. 研究目的

本研究は、化学物質曝露が実験動物に惹起する遺伝子発現を網羅的にネットワークとして描出する技術と、バイオインフォマティクス技術とを実用的に統合し、従来の毒性試験に不確実係数(安全係数)を組み合わせた評価手法を補強するとともに、さらに迅速、高精度、省動物を具現化した新たな有害性評価システムとして従来法を代替することを目標とする。

即ち、先行研究にて構築済みの延べ8.5億遺伝子発現情報からなる高精度トキシコゲノミクスデータベースと単回曝露時の毒性ネットワーク解析技術を基盤に、これらを維持・拡充し、代表的物質について反復曝露のネットワーク解析を行って、毒性機序の解明及び、その予測評価技術を開発する。

B. 研究方法

● 試薬及び動物：

メトトレキサート (Methotrexate; 分子量：454.44、Cas No.: 59-05-2、純度>98%、富士フイルム和光純薬(株)、以下 MTX)、及びサリドマイド (Thalidomide; 分子量：258.23、Cas No.: 50-35-1、純度>99%、Carbosynth、以下 Thal) について、単回曝露の既存データの解析を進めた。単回曝露(0日間反復曝露後に単回曝露、以降、[0+1]と表記)時の MTX)及び Thal の曝露量はそれぞれ 0、100、300、1,000 mg/kg 及び、0、100、300、1,000 mg/kg である。「新型」反復曝露実験を、4日間反復曝露(4日間反復曝露後に単回曝露、以降、[4+1]と表記)のプロトコルにて実施した。MTX の4回反復投与の用量は 100mg/kg、最終の単回曝露の用量は[0+1]実験と同様に 0、100、300、1,000 mg/kg とした。Thal に関しては14回反復投与(14日間反復曝露後に単回曝露、以降、[14+1]と表記)を実施し、この際の投与用量は 700mg/kg、最終の単回曝露の用量は[0+1]実験と同様に 0、100、300、1,000 mg/kg とした。12週齢の雄性 C57BL/6J マウス(日

本チャールスリバー)を用い溶媒は MTX 及び Thal、共に 0.5%メチルセルロース (MC) (133-14255、富士フイルム和光純薬(株))水溶液とし、金属製胃ゾンデ (KN-348、夏目製作所)を用いて、プラスチック製シリンジを用いて強制経口投与を行い、最終曝露の2、4、8及び24時間後に肝を採取した。

● Total RNA の分離精製：

マウス肝組織は5mm径の生検トレパンにより3ヶ所を各々別チューブに採取した。採取後すみやかに RNA later (Ambion 社)に4°Cで一晩浸漬し、RNase を不活化した。その後、RNA 抽出操作までは-80°Cにて保存した。抽出に当たっては、RNA later を除いた後、RNeasy キット (キアゲン社)に添付される RLT buffer を添加し、ジルコニアビーズを用いて破砕液を調製した。得られた破砕液の10µLを取り、DNA 定量蛍光試薬 Picogreen を用いて DNA 含量を測定した。DNA 含量に応じ、臓器毎にあらかじめ設定した割合で Spike cocktail (Bacillus 由来 RNA 5種類濃度を変えて混合した溶液)を添加し、TRIZOL により水層を得、RN easy キットを用いて全 RNA を抽出した。100ng を電気泳動し RNA の純度及び分解の有無を検討した。

● GeneChip 解析：

全 RNA 5µg を取り、アフィメトリクス社のプロトコルに従い、T7 プロモーターが付加したオリゴ dT プライマーを用いて逆転写し cDNA を合成し、得た cDNA をもとに第二鎖を合成し、二本鎖 DNA とした。次に T7 RNA ポリメラーゼ (ENZO 社キット)を用い、ビオチン化 UTP, CTP を共存させつつ cRNA を合成した。cRNA はアフィメトリクス社キットにて精製後、300-500bp となるよう断片化し、GeneChip ターゲット液とした。GeneChip には Mouse Genome 430 2.0 (マウス)を用いた。ハイブリダイゼーションは45°C

にて 18 時間行い、バッファーによる洗浄後、phycoerythrin (PE) ラベルストレプトアビジンにて染色し、専用スキャナーでスキャンしてデータを得た。得られた肝サンプルについて、我々が開発した Percellome 手法 (遺伝子発現値の絶対量化手法) を適用した網羅的遺伝子発現解析を行った。遺伝子発現データを、我々が開発した「RSort」を用いて、網羅的に解析した。このソフトウェアは、各遺伝子 (probe set: ps) につき、用量、経時変化及び遺伝子の発現コピー数を各軸とした 3 次元グラフにおいて、発現を表す平面の凹凸を評価し、全ての ps を生物学的に有意な順に並び替えるソフトである。これにより自動抽出された ps から、さらに専門家による Visual Selection を行い、生物学的に有意と判定される変化を示した ps を厳選して解析に使用した。シグナルネットワークの探索は、Ingenuity Pathways Analysis (IPA) (Ingenuity Systems Inc.) を用いて検討した。

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指針のある場合は、その指針を遵守している。(国立医薬品食品衛生研究所は国立医薬品食品衛生研究所・動物実験委員会の制定になる国立医薬品食品衛生研究所・動物実験等の適正な実施に関する規程 (平成 27 年 4 月版))

C. 研究結果

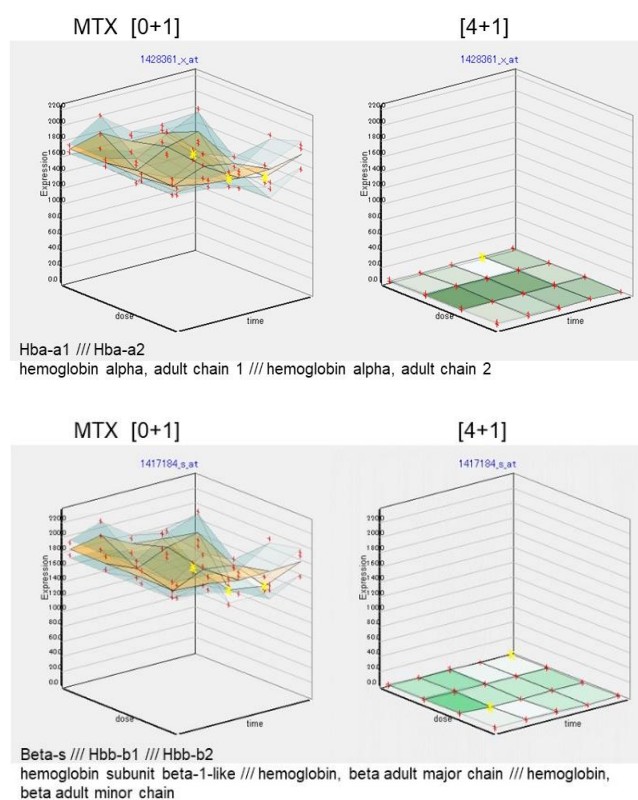
当初計画に沿って研究を行い、下記の成果を得た。

令和 2 年度は、MTX 及び、Thal を検討した。尚、最終投与後 2、4、8、24 時間の早い変動を過渡反応 (Transient Response)、反復投与で引き起こされるベースラインの上昇乃至低下の変動を基線反応 (Baseline Response) と定義し解析を実施した。

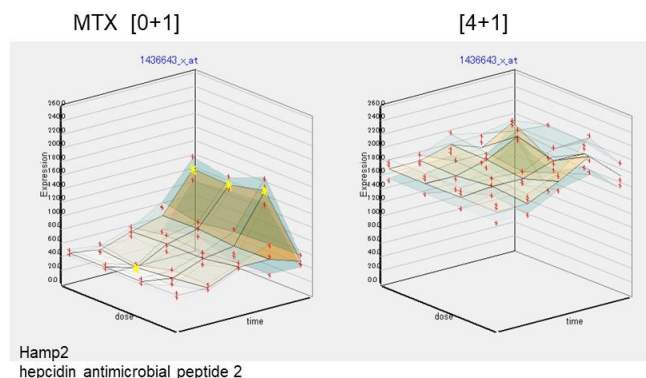
MTX の新型反復プロトコルの実験 ([4+1]) を実施し、遺伝子発現解析を進め、反復曝露に共通の要素と各々の化学物質に特徴的な要素を抽出した。MTX は、特に先行研究で実施した化学物質と比較すると、発現変動する遺伝子数が過渡反応、基線反応ともに少なかったが、特徴的な変化として、ヘモグロビン関連遺伝子 (Hba-a1/Hba-a2、Hbb-b1/Hbb-b2 等) とヘプチジン (hepcidin、Hamp2) の発現への影響が認められた。

ヘモグロビンの産生は赤血球系の細胞に限られるという定説は、2010 年ごろより変化し、肺、脳、腎、肝等の非赤血球系の組織における産生が報告される様になっており、本実験の結果は、その様な知見に合致するものであると考えられた。

本実験では、上図の様に MTX の 4 日間反復投与により、ヘモグロビン遺伝子発現が 200 コピー/細胞から、数コピー/細胞まで低下していた。



これに対し、下図の様にヘプチジンは、4日間反復投与により発現が上昇した。ヘプチジンは肝にて合



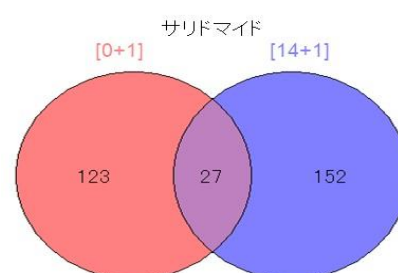
成される因子で、小腸上皮、骨髄、或いは鉄処理に当たる脾臓マクロファージなどの細胞膜上のFerroportin (Scl40A1) が鉄のトランスポーターであると同時にヘプチジンの受容体として機能し、体内の鉄の恒常性を維持する機構の中心的機能を有しているとされる。遺伝的ヘモジデロース疾患の解析によりヘプチジン欠乏状態はヘモジデロースを誘発し、過剰産生状態は、慢性炎症等に伴う状況での鉄欠乏性貧血が該当するとされている。

MTX の作用に一酸化窒素 (NO) 合成阻害が指摘されており、酸化ストレスの低下に寄与すると考えられる。他方、非アルコール性脂肪性肝炎 NASH のヒト肝における知見等から、肝においてヘモグロビン合成が酸化ストレスにより誘導され、これはエリスロポイエチン制御によらず、肝細胞内の制御によることが示唆されている。また、ヘモグロビンは酸素輸送の他、NO を結合し血中から NO を除去する NO スカベンジ作用 (一酸化炭素によりヘモグロビンから NO が放出される現象あり) が報告されている。

詳細な機構解析が必要であるが、現段階において、肝細胞内において MTX による酸化ストレス低下のシグナルが、ヘモグロビン合成抑制に働き、鉄欠乏状態類似の状況を誘発し、ヘプチジンの発現を代償性に誘発した可能性が指摘される。

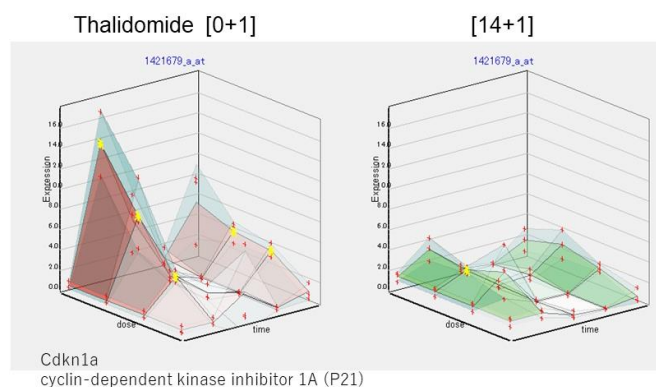
Thal の[14+1]による発現変動遺伝子の数は 179 で

あり、[0+1]の 150 に比して若干増加した。

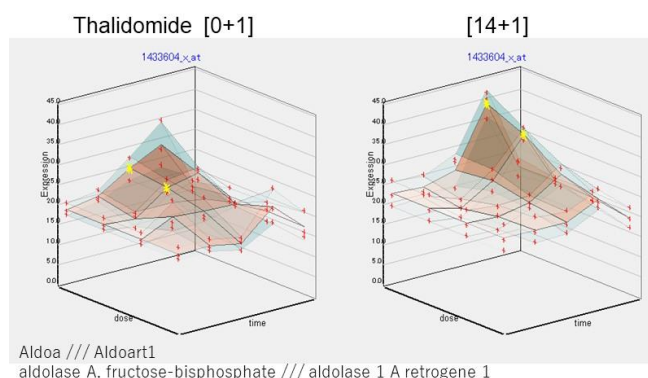


[0+1]において発現し、[14+1]において発現しなくなった遺伝子は 2 時間目に発現する遺伝子が主体であり、PXR/RXR、GR 等

の核内受容体を介して早期シグナル系の遺伝子群であった。下に Cdkn1a を示す。

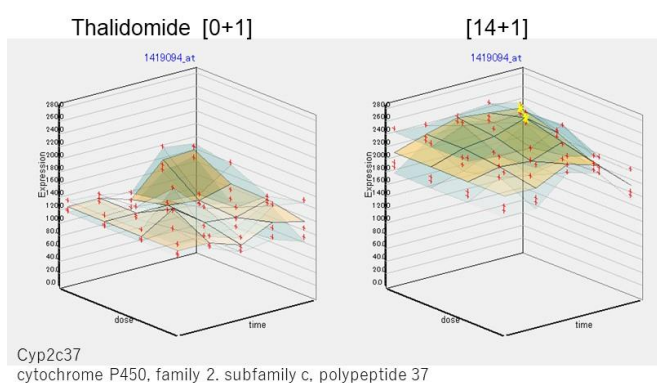
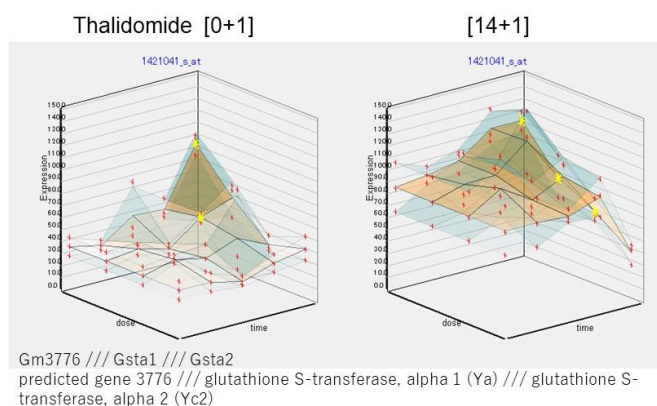


逆に[0+1]において発現しておらず、[14+1]において発現した遺伝子は 8 時間目にピークを有する遺伝子が主体であり、NRF2 を介した酸化ストレス反応系の遺伝子が増加し、フェロプトーシス等、細胞障害に関わるシグナル系の遺伝子が含まれていた。

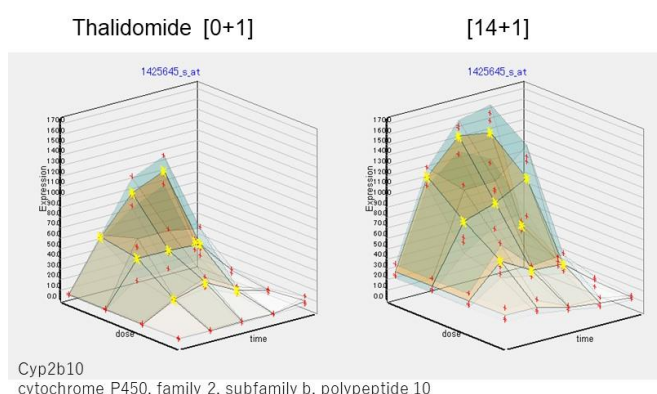


14 日間の反復投与により徐々に発現値が偏倚する基線反応の解析の結果、基線が上昇した遺伝子数は

336、下降した遺伝子数は 53 であった。上昇した遺伝子群には、グルタチオンを介した解毒、FXR/RXR 活性化、等の代謝系に関わる遺伝子が含まれていた。



下図の Cyp2b10 の様に、基線の上昇と共に、過渡反応も増強する例も見られた。



下降した遺伝子群には特徴がはっきりせず文献情報的な意味づけは困難であった。

なお、3年前の研究計画ではN-エチル-N-ニトロソウレア、及び、パクリタキセルの実験を予定していた

が、これまでの解析結果に鑑み、細胞増殖への影響がより強い化学物質を選択した方が適切と判断したため、上記の化学物質に変更することとした。

D. 考察

先行研究で実施した8物質、アセトアミノフェン、フェノバルビタールナトリウム、Thal、5-フルオロウラシル (5FU)、アセフェート (APT)、ペンタクロロフェノール (PCP)、イミダクロプリド、及び、ジエチルニトロサミン、クロルピリフォス (CPF)、5-アザシチジン (AZC) と比較すると、MTX (MTX) は、発現変動する遺伝子数が過渡反応、基線反応ともに非常に少なかったが、特徴的な変化として、ヘモグロビン関連遺伝子及び、ヘプチジンの発現への影響が認められた。この変化の分子機構の詳細な解析を進めるが、現段階において、肝細胞内において、MTXが酸化ストレスのシグナルを介して、ヘモグロビン合成抑制に働くこと、このヘモグロビン合成への影響は、鉄代謝を直接的に攪乱したのではなく、NO等の炎症メディエータ、或いは、酸化ストレスのレベルを変動させたことによる影響であることが示唆された。その際のメディエータとしてヘプチジン合成の誘導が関与していると考えられた。

本年度研究成果により、MTXについては今まで検討した化学物質には認められなかった新たな遺伝子発現ネットワークが描出された。また、解析手法やツールの利用範囲が拡充したことから、これらの結果を、先行研究のデータに対しても還元して、毒性標的とその上流ネットワークを過渡反応と基線反応の両面から更に精度よく、網羅的に解析する。既に得ている対照群動物のエピゲノム情報 (WGBSによる網羅的DNAメチル化情報、ChIP-Seqによる網羅的ヒストン修飾情報) や、エンハンサー・プロモータ領域の特性から、ヘモグロビン遺伝子の様な、クラスターとしての発現調整を受けている遺伝子群の遺伝子発現

制御機構の詳細の分析(SHOE、AGCT活用、GARUDA活用を含む)を追加して進める。Thal については、反復投与により NRF2 系などを介した酸化ストレス応答の増強、細胞・組織障害を示唆するネットワークの活性化がより明瞭となり、その上流のシグナル伝達ネットワークの詳細が、今後予定される網羅的エピジェネティクス解析により明らかにする予定である。

また、ラットのトキシコゲノミクスデータについての同様の検討も新たなツールを用いて引き続き試みる予定である。

E. 結論

本研究は、ほぼ計画通りに進捗した。今期中盤に問題となった COVID-19 による試薬等の納品遅延による影響はほぼ回復した。先行研究で実施した化学物質とは用途や性質の異なる化学物質の例として、医薬品として用いられている物質の内、作用標的が広いと考えられるものについて、本年度は解析を実施しているが、先行研究で実施した化学物質と比較すると、MTX については発現変動する遺伝子数が少ないものの、今までのデータには無い特徴的な遺伝子発現ネットワークとして、ヘモグロビン関連遺伝子及び、鉄の恒常性維持機構に関わるヘプチジンの発現への影響が認められた。詳細な解析を進めるが、現段階において、肝細胞内において MTX が酸化ストレスのシグナルを介してヘモグロビン合成の抑制に働き、NO を含む酸化ストレスの変動を介してヘプチジン遺伝子発現の誘導を来したものと考えられた。

本年度研究成果により、新たな遺伝子発現ネットワークが描出され、既に得ている対照群動物の DNA メチル化やヒストン修飾のエピゲノム情報を参照することで、ヘモグロビン遺伝子の様な遺伝子クラスター制御に関する分析も進めることが可能と

なったと考える。Thal の 14 日間反復曝露についても反復投与により NRF2 系を介した酸化ストレスの増強が明確となり、シグナル伝達の上流から下流の各種の病態予測との関係を含め、分子レベルでの解析を進める。

以上より、明瞭な毒性発現が誘発されない用量における僅か 4 日間、あるいは 14 日間の反復曝露により長期の反復毒性を推測する基礎データを取得できることが示唆されたと考える。

F. 研究発表 (3 年間分)

1. 論文発表

●令和 2 年度

(1) Nock R, Poluliakh N, Nielsen F, Oka K, Connell CR, Heimhofer C, Shibana K, Ghosh S, Aisaki K, Kitajima S, Kanno J, Akama K, Kitano H., A Geometric Clustering Tool (AGCT) to robustly unravel the inner cluster structures of time-series gene expressions. PLOS ONE 15(7): e0233755. 2020

[DOI: 10.1371/journal.pone.0233755]

●令和元年度

(2) 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 PXR/CYP3A-humanized mice: approaches by mass spectrometry imaging and portal blood analysis. Mol Pharmacol. 2019 Aug 27. pii: mol.119.117333. [DOI: 10.1124/mol.119.117333]

(3) Ono R, Yasuhiko Y, Aisaki KI, Kitajima S, Kanno J, Hirabayashi Y. Exosome-mediated horizontal gene transfer occurs in double-strand break repair during genome editing. Commun Biol. 2019, 2: 57. [DOI:10.1038/s42003-019-0300-2]

●平成 30 年度

(4) Otsuka K, Yamada K, Taquahashi Y, Arakaki R, Ushio A, Saito M, Yamada A, Tsunematsu T, Kudo Y, Kanno J, Ishimaru N. Long-term polarization of alveolar macrophages to a profibrotic phenotype after inhalation exposure to multi-wall carbon nanotubes. PLoS One. 2018, 13(10): e0205702.

[DOI: 10.1371/journal.pone.0205702]

2. 学会発表

●令和 2 年度

(1) Jun Kanno, Ken-ichi Aisaki, Ryuichi Ono and Satoshi Kitajima、Comprehensive Histone, DNA methylation, and mRNA expression analysis of murine liver repeatedly exposure to Chemicals - Percellome Project 2021 update - The SOT 60th Annual Meeting, (2021.3.), Web meeting, USA, e-poster.

(2) 菅野 純、外来性化学物質 (xenobiotics) により誘発される生体反応の分子機構解析と創薬加速 第 3 回医薬品毒性機序研究会 (2021-01-15)

(3) 菅野 純、発生発達期暴露による情動認知行動毒性の背景とその評価系に関する国際的動向. 第 47 回日本毒性学会学術年会・シンポジウム (2020.6.30)、オンライン、口演

(4) 菅野 純、シグナル毒性の概念とその拡張. 第 47 回日本毒性学会学術年会・ワークショップ (2020.7.1)、オンライン、口演

(5) 菅野 純、職場環境における化学物質の毒性発現機構の多様性と評価・管理の連関性に関する一考察、第 289 回 日本産業衛生学会 関東地方会

例会 (2020. 8.29) 、口演

(6) Jun Kanno, Ken-ichi Aisaki, Ryuichi Ono and Satoshi Kitajima、Application of PERCELLOME database as a part of big data to toxicological research: The 36th Annual Meeting of KSOT/KEMS(2020.10.2), Special lecture, Online, Oral presentation.

(7) Yuhji Taquahashi, Satoshi Yokota, Koich Morita, Masaki Tsuji, Kousuke Suga, Makiko Kuwagata, Motoki Hojyo, Akihiko Hirose, and Jun Kanno. Interim report of four-week interval intermittent inhalation study on multi-walled carbon nanotube in mice. 9th NANO Conference (2020.11.12-13) e-poster.

(8) .種村 健太郎、菅野 純、低用量化学物質の周産期暴露による情動認知行動影響解と評価系の国際標準化に向けた展開、日本学術会議公開シンポジウム「食の安全と環境ホルモン」(2020.12.5) オンライン 口演

(9) 北嶋 聡、種村 健太郎、菅野 純、室内揮発性有機化学物質の極低濃度下における吸入曝露の際のマウス中枢神経系への影響、第 47 回日本毒性学会学術年会(2020.6.30.) オンライン

(10) 種村 健太郎、佐々木 貴熙、齊藤 洋克、高橋 祐次、北嶋 聡、菅野 純、発達期マウスへのドローモイ酸投与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2～、第 47 回日本毒性学会学術年会(2020.6.29.) オンライン

(11) 齊藤 洋克、原 健士朗、富永 貴志、中島 欽一、北嶋 聡、菅野 純、種村 健太郎、低用量ペルメトリンの早期慢性ばく露による成熟後の雄マウス行動影響、第 47 回日本毒性学会学術年会

(2020.6.29.) オンライン

(12) 種村 健太郎、齊藤 洋克、古川 佑介、相崎 健一、北嶋 聡、菅野 純、低用量/低濃度化学物質の発生-発達期ばく露による情動認知行動毒性～情動認知行動毒性評価系の国際標準化に向けた対応～、第47回日本毒性学会学術年会(2020.6.30.) オンライン

(13) 菅野 純、北嶋 聡、相崎 健一、小野 竜一、Percellome Project における精度管理とその解析への影響、第47回日本毒性学会学術年会(2020.6.30.) オンライン

(14) 小野 竜一、相崎 健一、北嶋 聡、菅野 純、化学物質の反復投与によるゲノムワイドなヒストン修飾の変化、第47回日本毒性学会学術年会(2020.6.30.) オンライン

(15) 相崎 健一、長谷 武志、北嶋 聡、小野 竜一、北野 宏明、菅野 純、Current and future application of PERCELLOME database as a part of big data to toxicological research、第47回日本毒性学会学術年会(2020.7.1.) オンライン、口演

(16) 原唯香、平舘裕希、原健士朗、北嶋聡、菅野純、種村健太郎、エストロゲン受容体 α 非翻訳領域遺伝子改変マウスの学習記憶不全と遺伝子発現プロファイル解析、第113回日本繁殖生物学会大会(2020.9.25.)、オンライン

●令和元年度

(17) Kanno J, Aisaki K, Ono R, Kitajima S. 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), (2020.3.15-19) Anaheim, USA, ePoster.

(18) Ono R, Yasuhiko Y, Aisaki K, Kitajima S, Kanno J, Hirabayashi Y. 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.

(19) Ono R, Kitajima S, Aisaki K, Kanno J. Molecular Basis of the 'Baseline Response' and 'Transient Response' Observed in the Newly Designed Repeated Dose Study: Epigenetic Modifications Gordon Research Conference 2019.8.11-16, USA Massachusetts

(20) Kanno J, Aisaki K, Ono R, Kitajima S. Epigenetic Mechanism of Modification of Gene Expression Network by a Repeated Exposure to a Chemical. Society of Toxicology and Japanese Society of Toxicology Symposium: Epigenetic Modification of Chronic Pathology and Toxicology Lecturers. The SOT 58th Annual Meeting, (2019.3.12), Baltimore, USA, Invited Symposium.

(21) Natsume-Kitatani Y, Mizuguchi K, Aisaki K, Kitajima S, Ghosh S, Kitano H, Kanno J. Pentachlorophenol affects RIG-1 antiviral pathway that produces type 1 interferon at the transcriptional level ISMB/ECCB 2019 バーゼル (スイス) , 2019/07/24

(22) Natsume-Kitatani Y, Aisaki K, Kitajima S, Ghosh S, Kitano H, Mizuguchi K, Kanno J. Cross Talks among PPAR α , SREBP, and ER Signaling Pathways in the Side Effect of Valproic Acid IUTOX2019 ホノルル (ハワイ) , 2019/07/16

(23) 夏目 やよい, 相崎 健一, 北嶋 聡, Gosh Samik, 北野 宏明, 水口 賢司, 菅野 純 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 徳島, 2019/06/28

●平成 30 年度

(24) Jun Kanno, Ken-ichi Aisaki, Ryuichi Ono and Satoshi Kitajima. Epigenetic Mechanism of Modification of Gene Expression Network by a Repeated Exposure to a Chemical. Society of Toxicology and Japanese Society of Toxicology Symposium: Epigenetic Modification of Chronic Pathology and Toxicology Lecturers. The SOT 58th Annual Meeting, (2019.3.12), Baltimore, USA, Invited Symposium.

(25) Jun Kanno, Percellome Toxicogenomics Project for the prediction of acute and chronic toxicity. 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (WCP 2018 KYOTO), (2018,7,6), Kyoto, Japan, Joint Symposium between IUTOX and IUPHAR, Speaker

(26) Jun Kanno, Satoshi Kitajima, Kentaro Tanemura, Ken-ichi Aisaki, Introduction to a Concept of “Signal Toxicity” for Broader Understanding of Mechanistic Toxicology. The 8th International Congress of Asian Society of Toxicology (ASIATOX 2018), (2018.6.17), Pattaya, Thailand, KEYNOTE

(27) Ryuichi Ono, Yukuto Yasuhiko, Ken-ichi. Aisaki, Satoshi Kitajima, Jun Kanno, and Yoko Hirabayashi, DSB Repair by Capture of Unintentional Sequences, an Emerging New Possible Risk for the genome editing. The 8th International Congress of Asian Society of Toxicology (ASIATOX 2018), (2018.6.17), Pattaya, Thailand, Oral

(28) Jun Kanno, Introduction to the Concept of “Signal Toxicity”. 10th Congress of Toxicology in Developing Countries (CTDC10), (2018.4.19), Belgrade, Serbia, Plenary

(29) Satoshi Kitajima, Ken-ichi Aisaki, Jun Kanno, Percellome Project on Sick-Building-Syndrome level inhalation for the prediction of neurobehavioral toxicity. OpenTox Asia Conference 2018 (2018.5.24.) Tokyo, Japan

(30) 北嶋 聡、種村 健太郎、菅野 純、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と情動認知行動解析、第45回日本毒性学会学術年会(2018.7.18.)

(31) Yayoi Natsume-Kitatani, Ken-ichi Aisaki, Satoshi Kitajima, Samik Ghosh, Hiroaki Kitano, Kenji Mizuguchi, Jun Kanno, Inferred role of crosstalk between PPAR α and ER signaling pathways in the toxicity of valproic acid: systems toxicology approach, International Society for Computational Biology (ISMB) 2018, (2018.7.6-10) Chicago, USA

(32) 菅野 純, 小野 竜一, 相崎 健一, 北嶋 聡、「新型」反復曝露試験における基線反応と過渡反応の分子メカニズム解析—ヒストン修飾を中心に—、第45回日本毒性学会学術年会(2018.7.19.)

(33) 夏目 やよい、相崎 健一、北嶋 聡、水口 賢司、菅野 純、TargetMineによる標的予測、第45回日本毒性学会学術年会(2018.7.19.)

③④ Jun Kanno, Satoshi Kitajima, Ryuichi Ono, Ken-ichi Aisaki, Percellome Toxicogenomics Project: Newly Designed Repeated Dose Study, the 54th Congress of the European Societies of Toxicology (EUROTOX 2018), (2018.9.2-5) Brussels, Belgium

③⑤ Takashi Yamada, Mariko Matsumoto, Satoshi Kitajima, Ken-ichi Aisaki, Jun Kanno, Akihiko Hirose, Category Assessment of Repeated-dose Hepatotoxicity of Phenolic Benzotriazoles for OECD IATA Case Studies Project in 2016, the 54th Congress of the European Societies of Toxicology (EUROTOX 2018), (2018.9.2-5) Brussels, Belgium

③⑥ Takeshi Hase, Samik Ghosh, Ken-ichi Aisaki, Satoshi Kitajima, Jun Kanno, and Hiroaki Kitano. DTOX: Deep neural network-based computational framework to analyze omics data in Toxicology. OPENTOX ASIA 2018, Asahi Seimei Otemachi Building, Tokyo, May 25, 2018.

③⑦ Natsume-Kitatani Y., Aisaki K., Kitajima S., Ghosh S., Kitano H., Mizuguchi K., Kanno J. “Percellome meets Garuda: toxicogenomics approach to evaluate the toxicity of valproic acid” AsiaTox 2018, (2018.6.18, Thailand), (Poster)

③⑧ Natsume-Kitatani Y., Aisaki K., Kitajima S., Ghosh S., Kitano H., Mizuguchi K., Kanno J. “Inferred role of crosstalk between PPARα and ER signaling pathways in the toxicity of valproic acid: systems toxicology approach” ISMB 2018, (2018.7.7, USA), (Poster)

H. 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