

厚生労働行政推進調査事業費（化学物質リスク研究事業）
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）

令和2年度 分担研究報告書

分担研究課題：「化学物質の反復曝露による毒性発現のエピジェネティクス機構解析」

研究分担者 北嶋 聡 国立医薬品食品衛生研究所 毒性部 部長
研究協力者 小野 竜一 国立医薬品食品衛生研究所 毒性部 第5室 室長

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。特に先行研究（平成24～29年度）で実施した Percellome 法*を基盤とした「新型」反復曝露実験**により、化学物質の反復投与による生体影響のデータベース構築が進みつつある。単回投与のデータベースと共にこれを利用すれば、現在は長い時間と多額の費用を要している長期反復曝露の毒性評価を大幅に効率化できる可能性が高い。

本分担研究では、反復投与時の過渡反応を修飾する基線反応の成立には、当該遺伝子のヒストン修飾や DNA メチル化等の遺伝子発現修飾機構（所謂 Epigenetics）が関わる可能性が指摘されることから、次世代シーケンサーを利用し、反復経口投与した際の肝サンプルについてヒストン修飾や DNA メチル化状態を網羅的に検討することを目的とする。先行研究での検討では DNA メチル化状態よりも、ヒストンのメチル化・アセチル化状態に影響している可能性が強く示唆されたことから、この網羅的解析を中心に検討する。

令和2年度は、令和元年度までの ChIP-Seq 解析で認められた化学物質の反復投与によるヒストン修飾の変化に、実験に使用した溶媒の反復投与がどのように且つ、どの程度影響しているか、について網羅的に評価するために、使用した溶媒の一種である「コーンオイル」のみを反復投与した際のマウス肝のエピジェネティクス測定を実施・解析し、比較検討した。具体的には、クロマチン免疫沈降アッセイ（ChIP）と次世代シーケンサーを組み合わせたクロマチン免疫沈降シーケンス法（ChIP-Seq）を利用して、コーンオイルを14日間反復投与した際のマウス肝サンプルにおけるヒストン修飾を網羅的に解析し、検討した。ChIP アッセイの際の抗体は、以下の4種、すなわち抗 H3K4me3、抗 H3K27me3、抗 H3K27Ac、及び抗 H3K9me3 抗体を用いた。

解析の結果、四塩化炭素の反復投与の際に認められたヒストン修飾の変化の多くは、コーンオイル（溶媒）の反復投与の影響ではないことが明らかとなった。一方、コーンオイルの反復投与においても、ヒストン修飾の変化が起こる領域が同様に単離されたことから、本溶媒による影響も確実に存在することも明らかとなった。今後は、コーンオイル以外の溶媒についての検討も加える予定である。

(*) mRNA発現値を細胞1個当たりのコピー数として絶対定量する方法。

(**) 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。

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・拡充しつつ、代表的物質についての DNA メチル化及びヒストン修飾情報を加え、反復曝露のネットワーク解析、及び、その予測評価技術を開発する。ここにインフォマティクス専門家によるシステムトキシコロジーの概念を融合し、反復曝露にも対応する網羅的有害性予測体系の構築を進める。

本分担研究では、反復投与時の過渡反応を修飾する基線反応の成立には、当該遺伝子のヒストン修飾や DNA メチル化等の遺伝子発現修飾機構（所謂 Epigenetics）が関わる可能性が指摘される事から、次世代シーケンサーを利用し、反復経口投与した際の肝サンプルについてヒストン修飾や DNA メチル化状態を網羅的に検討することを目的とする。令和 2 年度は、令和元年度までの ChIP-Seq 解析で認められた化学物質の反復投与によるヒストン修飾の変化に、実験に使用した溶媒の反復投与がどのように且つ、どの程度影響しているか、について網羅的に評価するために、使用した溶媒の一種である「コーンオイル」のみを反復投与した際のマウス肝のエピジェネティクス測定を実施・解析し、比較検討した

B. 研究方法

●次世代シーケンサーを用いたクロマチン免疫沈降シーケンス法（ChIP-Seq）

溶媒として使用しているコーンオイル（C8267、Sigma-Aldrich）を 14 日間反復投与した後、コーンオイルを投与し 2 時間後のマウス肝のヒストンのメチル化およびアセチル化を比較検証し、反復曝露によるクロマチン修飾の変化を明らかにする。各マウス肝（30 μ g）を材料として、1）4 μ l（30 μ g）の抗ヒストン H3K4me3 抗体（Active Motif, cat # 39159）（H3K4me3：転写活性化に働くヒストン H3 のリジン 4 トリメチル化）、2）4 μ l（30 μ g）の H3K27Ac3 抗体（Active Motif, cat # 39133）（H3K27Ac3：転写活性化に働くヒストン H3 リジン 27 のアセチル化）、3）4 μ l（30 μ g）の H3K27me3 抗体（Active Motif, cat # 39155）（H3K27me3：転写抑制に働くヒストン H3 リジン 27 のトリメチル化）、4）5 μ l（30 μ g）の H3K9me3 抗体（Active Motif, cat # 39161）（H3K9me3：転写抑制に働くヒストン H3 リジン 9 のトリメチル化）、および Input（抗体無しコントロール）を用いてクロマチン免疫沈降（ChIP）を行った。その際、サンプル間の補正を行うために、Drosophila のクロマチンが spike in として添加されている。ChIP 後の DNA は、それぞれの抗体に対する既知の陽性コントロールおよび陰性コントロールを qPCR により定量し、そのクロマチン免疫沈降の有効性の定量を行う。

クロマチン免疫沈降の有効性の確認ができた ChIP DNA より次世代シーケンサー解析用のライブラリを作成し、75 bp のシングルリードで網羅的シーケンス解析を行った。シーケンス結果は、マウス標準ゲノム(mm10)に対してマッピング後に in silico で 200 bp まで各リードを延長し、SICER アルゴリズムを用いてピークコール（ピーク検出）を行う。SICER アルゴリズムは default のパラメータ（p=1e-7（narrow peak）, p=1e-1（broad peak））を用いる。各サンプル

は、Drosophila DNA 断片のリード数により補正を行う。

倫理面への配慮

動物実験の計画及び実施に際しては、科学的及び動物愛護的配慮を十分行い、所属の研究機関が定める動物実験に関する指針のある場合は、その指針を遵守している。(国立医薬品食品衛生研究所・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

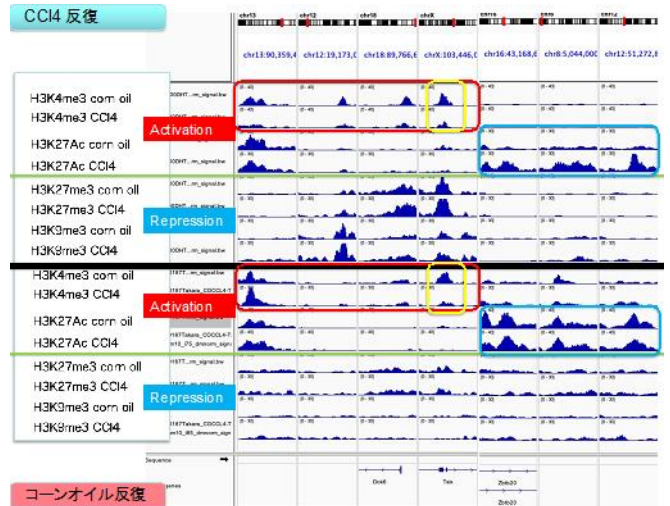
反復曝露時の過渡反応を修飾する基線反応の成立には、当該遺伝子のヒストン修飾等の遺伝子発現修飾機構(所謂エピジェネティクス)が関わる可能性が指摘される事から、本分担研究では次世代シーケンサを利用し、反復経口投与した際の肝サンプルについてエピジェネティックな変化を網羅的に検討する。

今までに延べ30件の新型反復曝露実験を行い本年度データベース化するが、これを利用して全データを横断的に解析する際、より純粋に試験化学物質の曝露影響を評価するため、溶媒影響の詳細を明らかにしておく必要があると考えられる。今回は脂溶性の化学物質を投与する際に溶媒として使用するコーンオイル自体の反復曝露影響について解析した。我々の先行研究である四塩化炭素の反復投与によるヒストン修飾への影響を解析した際には、溶媒として、コーンオイルを使用していたことから、得られた結果の比較検討を行った。

その結果、四塩化炭素の反復投与により見られていたヒストン修飾の変化の多くは、コーンオイルの反復投与では見られないことから、溶媒の反復投与

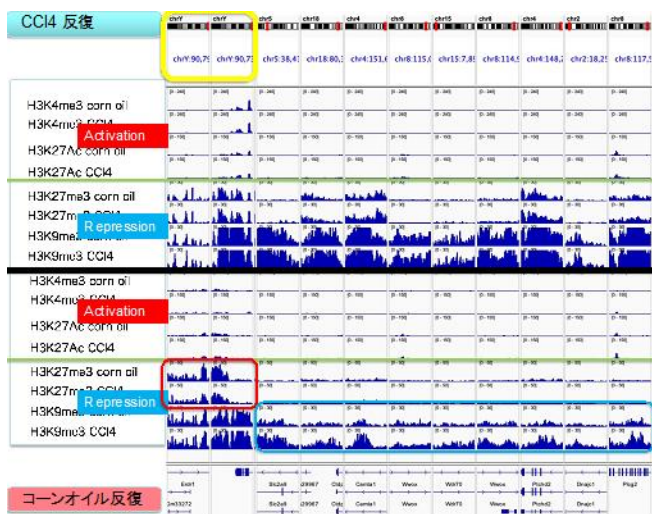
による影響ではなく、四塩化炭素そのものの反復投与の影響によると結論できた。

しかし、コーンオイルの反復投与によって、四塩化炭素の反復投与と同じ挙動を示す領域も存在する。これは、コーンオイルの反復投与による影響を見ていたと結論できる。



図：四塩化炭素の反復投与によって、ヒストン修飾が抑制される領域(赤枠)および亢進する領域(青枠)は、コーンオイルの反復投与によっても変化しないことから、これらの原因は四塩化炭素の反復投与影響と結論できる。しかし、黄色枠の領域では、コーンオイルの反復投与によっても同じ挙動を示すので、溶媒影響であると結論できる。

また、四塩化炭素の反復投与では差が顕著ではなかったが、コーンオイルの反復投与を行うことで、コーンオイルの反復投与影響が起こる領域が多く存在することもわかった。



図：コーンオイルの反復投与によって、H3K9me3の亢進する領域が顕著となった（青枠部分）。赤枠部分を含め、明らかな溶媒影響を示す領域も存在する。

D. 考察

令和2年度は、脂溶性の化学物質を投与する際、溶媒として使用するコーンオイルを14日間反復曝露した際の肝サンプルのChIP-Seq解析により有意な変化を示すヒストン修飾部位を抽出し、コーンオイルを溶媒とした四塩化炭素の反復曝露実験でのChIP-Seq解析結果と比較することで、純粋に基線反応の成立に関わる分子機序の解析を行った。四塩化炭素の反復投与の際に認められたヒストン修飾変化の多くが、溶媒影響ではなく、四塩化炭素の反復投与が原因であることが明らかになった。

しかし、コーンオイルの反復投与によって、四塩化炭素の反復投与と同じヒストン修飾変化の挙動を示す領域も存在することから、コーンオイル（溶媒）による影響も確かに存在することが明らかとなった。

加えて、コーンオイルの反復投与で顕著なヒストン修飾変化が起こる領域が明らかになった。コーンオイルは、脂溶性の化学物質であり、その反復投与によって、脂質代謝に異常が起こる可能性が想定されるため、今後、この面からの解析を検討する。

E. 結論

本研究は、ほぼ計画通りに進捗した。

ChIP-Seqにより、溶媒として用いるコーンオイル自体の反復投与により有意な変化を示すヒストン修飾部位を抽出し、コーンオイルを溶媒として使用した新型反復曝露実験及びChIP-Seq解析を行った化学物質である四塩化炭素のそれと比較解析した。その結果、純粋に化学物質のみの反復曝露によるヒストン修飾変化を確認できた他、コーンオイル（溶媒）の反復曝露による影響として、H3K9me3の亢進が起こる領域が存在することを明らかにした。

今後は、反復曝露によるエピジェネティックな変化を試験化学物質と溶媒に分解して純粋な変動遺伝子のみによるシグナル解析、或いはコーンオイル以外の溶媒についての検討も加える予定である。

F. 研究発表（3年間分）

1. 論文発表

●令和2年度

(1) 登田 美桜、北嶋 聡、マリンバイオトキシナーフグ毒のリスク評価についてー、中毒研究(Jpn. J. Clin. Toxicol.) 2020, 34, 58-62

(2) Ryuichi Ono, Yusuke Yoshioka, Yusuke Furukawa, Mie Naruse, Makiko Kuwagata, Takahiro Ochiya, Satoshi Kitajima, Yoko Hirabayashi: Novel hepatotoxicity biomarkers of extracellular vesicle (EV)-associated miRNAs induced by CCl4. Toxicol Rep. 2020; 7: 685-692. [DOI 10.1016/j.toxrep.2020.05.002].

(2) Hirokatsu Saito, Kenshiro Hara, Satoshi Kitajima, Kentaro Tanemura: Effect of Vitamin E deficiency on spermatogenesis in mice and its similarity to aging. Reproductive Toxicology 2020; 98: 225-232.

[DOI: 10.1016/j.reprotox.2020.10.003].

Toxicol Sci 2018, 5: 167-170 [DOI: 10.2131/fts.5.167]

(3) 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 2020, 15(7): e0233755.

[DOI: 10.1371/journal.pone.0233755]

(4) Osorio, R. S. A., Nyström-Persson, J. T., Nojima, Y., Kosugi, Y., Mizuguchi, K., & Natsume-Kitatani, Y. Panomicon: A web-based environment for interactive, visual analysis of multi-omics data. Heliyon, 2020, 6(8), e04618. [DOI: 10.1016/j.heliyon.2020.e04618]

●令和元年度

(6) 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 13, 56. pii: mol.119.117333. [DOI: 10.1124/mol.119.117333]

(7) 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

(8) Mishima M, Hoffmann D, Ichihara G, Kitajima S, Shibutani M, Furukawa S, Hirose A., Derivation of acceptable daily exposure value for alanine, N,N-bis(carboxymethyl)-, trisodium salt. Fund

2. 学会発表

●令和 2 年度

(1) 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.

(2) 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

(3) 高橋 祐次、種村 健太郎、相崎 健一、北嶋 聡、急性毒性試験の近代化によるテトロドトキシンの中枢影響評価、第47回日本毒性学会学術年会(2020.6.29.) オンライン

(4) 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

(5) 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

(6) 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

⑦ 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

⑧ 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

(9) 大久保 佑亮、嘉本 海大、高橋 祐次、北嶋 聡、太田 裕貴、覚醒下非拘束ラットから血中酸素飽和度・心拍数・呼吸数を計測可能なウェアラブルパルスオキシメーターの開発、第47回日本毒性学会学術年会(2020.6.30.) オンライン

⑩ 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

(11) Toshime Igarashi, Yukuto Yasuhiko, Ryuichi Ono, Erika Tachihara, Yu Takahashi, Makiko Kuwagata, Satoshi Kitajima、CRISPR/Cas9システムを用いたマウス受精卵のゲノム編集におけるオンターゲットの多様な非意図的変異、第47回日本毒性学会学術年会(2020.6.29.) オンライン

(12) 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

(13) 五十嵐智女、安彦行人、小野竜一、高橋雄、栞形麻樹子、北嶋聡、CRISPR/Cas9のゲノム編集によるノックインマウス作製時に認められたオンターゲットの多様な非意図的変異、日本食品衛生学会創立60周年記念第116回学術講演会(2020.11.24.)、オンライン

⑭ 北嶋 聡、食品トキシコゲノミクスと毒性予測、第18回食品安全フォーラム(2020.11.27.)

●令和元年度

⑮ 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.

(16) 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.

⑰ 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

⑱ 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.

(19) 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

(20) 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

(21) 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

(22) 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.

(23) 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

(24) 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

(25) 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

(26) 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.)

(27) 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

⑳ 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
に一、第45回日本毒性学会学術年会(2018.7.19.)

㉑ 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.)

㉒ Jun Kanno, Satoshi Kitajima, Ryuichi Ono,
Ken-ichi Aisaki, Percellome Toxicogenomics Proje
ct: Newly Designed Repeated Dose Study, the 54t
h Congress of the European Societies of Toxicolo
gy (EUROTOX 2018), (2018.9.2-5) Brussels, Belg
ium

㉓ Takashi Yamada, Mariko Matsumoto, Satoshi
Kitajima, Ken-ichi Aisaki, Jun Kanno, Akihiko H
irose, Category Assessment of Repeated-dose Hepa
totoxicity of Phenolic Benzotriazoles for OECD I
ATA Case Studies Project in 2016, the 54th Cong
ress of the European Societies of Toxicology (EU
ROTOX 2018), (2018.9.2-5) Brussels, Belgium

㉔ Takeshi Hase, Samik Ghosh, Ken-ichi Aisaki,
Satoshi Kitajima, Jun Kanno, and Hiroaki Kitano.
DToX: Deep neural network-based computation
al framework to analyze omics data in Toxicology.
OPENTOX ASIA 2018, Asahi Seimei Otemachi
Building, Tokyo, May 25, 2018.

㉕ Natsume-Kitatani Y., Aisaki K., Kitajima S.,
Ghosh S., Kitano H., Mizuguchi K., Kanno J. “P
ercellome meets Garuda: toxicogenomics approach
to evaluate the toxicity of valproic acid” AsiaTo
x 2018, (2018.6.18, Thailand), (Poster)

㉖ Natsume-Kitatani Y., Aisaki K., Kitajima S.,
Ghosh S., Kitano H., Mizuguchi K., Kanno J. “I
nferred role of crosstalk between PPARα and ER
signaling pathways in the toxicity of valproic aci
d: systems toxicology approach” ISMB 2018, (201
8.7.7, USA), (Poster)

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし