

バイタルサインの統合的評価をエンドポイントとした新規急性経口投与毒性試験方法の開発  
-統計学による半数致死量から診断学による概略の致死量への転換-(19KD1002)  
分担研究報告書

分担研究課題 急性毒性試験における遺伝子発現変動解析

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:	栗形麻樹子	国立医薬品食品衛生研究所	毒性部 室長
研究協力者:	齊藤洋克	国立医薬品食品衛生研究所	毒性部
研究協力者:	森田紘一	国立医薬品食品衛生研究所	毒性部
研究協力者:	辻昌貴	国立医薬品食品衛生研究所	毒性部
研究協力者:	森山紀子	国立医薬品食品衛生研究所	毒性部

### 研究要旨

本分担研究では、急性毒性発現時の海馬、肺、肝の遺伝子発現データを取得し、その臓器連関解析を実施した。具体的には、被験物質を単回経口投与後、得られたマウスの海馬を含む脳4部位、肺及び肝の mRNA サンプルにつき、当方が開発した Percellome 手法(遺伝子発現値の絶対化手法)を適用した網羅的遺伝子発現解析を行った。再現性、感度、用量相関性、全遺伝子発現の網羅性を考慮し Affymetrix 社 GeneChip、Mouse Genome 430 2.0 を使用した。4用量、4時点の遺伝子発現情報を既に開発済みの波面解析等を用いた教師無しクラスタリング解析を行い、多臓器連関及びインフォマティクス解析の開発を進めた。

H31/R 元年度は、被験物質としてモデル物質として、フグ毒として知られるテトロドトキシン(Tetrodotoxin, TTX)を選択し、雄性マウスに単回経口投与した際の「海馬」における網羅的な遺伝子発現変動解析について検討した。金属製胃ゾンデを用いて強制経口投与し、投与後の時間4点(投与2、4、8及び24時間後)、投与用量各300、100、30、0 µg/kg(溶媒:0.1%酢酸を含む0.5%MC、pH3.5)の4点からなる計16群、各群3匹、合計48匹のマウスについて解析を行った。なお用量設定に際しては、TTXのマウス経口LD<sub>50</sub>値が334 µg/kg (RTECS 情報)であったことから、最高用量を700 µg/kgとし3段階の用量(700、500、300 µg/kg、及び溶媒対照)を設定し、予備試験を実施した。12週齢の雄性C57BL/6Jマウスを用い、各群3匹に単回経口投与した。その結果、700 µg/kg群では全例、500 µg/kg群では2例に死亡が認められたが、300 µg/kg投与群では死亡例はみられなかった。この結果から、24時間無作用量であった300 µg/kgを最高用量をとし、公比 $\sqrt{10}$ で除して300、100、30 µg/kgの投与用量を設定した。脳のなかで、背景データが多く揃っている「海馬」における網羅的遺伝子発現変動解析をおこなった結果、ストレス関連遺伝子(Sgk1 遺伝子など)の発現増加が目立ち、他方、Na<sup>+</sup>チャンネルなど TTX が直接関与することが示唆されるシグナルネットワーク関連遺伝子の発現変動は認められなかった。この事は、海馬に対して TTX が直接作用するわけではなく、ストレス応答に絡むサイトカインや糖質コルチコイドなどのような二次的シグナルが海馬に働き、その結果、TTX の急性参照用量設定のための報告にあるように、apathy(無関心)といった中枢影響が誘発されている事が示唆された。

R2 年度は、上述した二次的シグナル候補物質を探索するために、海馬とは別に、「肝」における解析を検討し、多臓器連関解析を実施することとした。現時点での解析の結果、発現変動する遺伝子群の上流には、ストレス応答に絡むデキサメタゾンあるいはグルココルチコイド受容体(NR3C1)やサイトカインであるIL1BやTNFが調節因子として抽出されてきた。グルココルチコイド、TNFが存在するのは、海馬での解析と同様であったが、興味深いことに、糖新生に係る多くの遺伝子の発現増加が認められ、毒性予測として、血糖値が上昇するものと

考えられた。また二次的シグナル候補物質として、サイトカインである IL1B や TNF が示唆された。R3 年度は、4,4'-Dihydroxybiphenyl (CAS No: 92-88-6) をモデル化合物として選択し、用量設定実験 (0、62.5、125、250、500 mg/kg) を実施した。その結果、125 mg/kg 以上で腎が硬く、表面が粗造を呈した、250 mg/kg 以上で体重抑制、500mg/kg で腎重量増加がみられた。この結果を基に、最高用量を 70 mg/kg とし、以下、20、7、0 mg/kg (溶媒:0.5%MC) の用量で本実験を実施しサンプリングまでを実施した。現在、網羅的遺伝子発現解析を実施している。

## A. 研究目的

本研究の目的は、ヒトの安全性確保に主眼を置いた上で、Reduction と Refinement により動物福祉の課題を解決する新規急性経口投与毒性試験方法の開発である。現在、急性毒性において使用されているエンドポイントを「死亡」からより精緻な「複数のバイタルサイン」に置き換え、化学物質の毒性強度の指標を「統計学」を背景とした「半数致死量 (LD<sub>50</sub>)」から「診断学」を基盤にした「概略の致死量」へ転換を図る。一般状態、心電、心拍、血圧、体温、呼吸、脳波などの「バイタルサイン」を指標とした更なる動物数の削減とヒトの安全性確保の向上を可能とする「新規急性経口投与毒性試験方法」が、近年の IT デバイスの小型化と新素材センサーの出現により開発可能となった。具体的には1匹の実験動物から多項目に亘るバイタルサイン(VS)を取得することにより毒性徴候を精緻に解析・定量化し、計算科学によって化学物質の急性毒性の強度と毒性標的の合理的判定基準を作成し、ヒトが急性曝露された際の危険度をより正確に予測する事を可能とする。これにより、毒物及び劇物取締法の指定に関して、中毒事象を含むより現実に想定される事故等に即した規制が可能となる。言い換えると、ヒトの急性中毒患者が救急外来で受ける諸検査に該当する所見を1匹の実験動物から取得する試験法の開発である。本研究は二つの大きな柱からなる。第一の柱は、「今までの情報や経験から選択した VS の諸項目の、急性毒性指標としての妥当性、再現性、信頼性、を確認する研究」である。これには、①急性毒性発現における遺伝子発現変動解析、②急性毒性試験における行動解析の二つを分担研究課題として設定した。第二の柱は、「選択した VS の諸項目を正確に、実験動物から測定するためのデバイスの改良」である。これには、③新素材を用いたバイタルサインセンサーの開発、④バイタルサインの統合的解析方法(ソフトウェア)の開発を分担研究課題として設定した。

本分担研究では、第一の柱の①急性毒性発現における遺伝子発現変動解析を扱う。

## B. 研究方法

計画通りに、H31/R 元年度(初年度)は、モデル物質として、フグ毒として知られるテトロドトキシン (Tetrodotoxin, TTX) を選択し、雄性マウスに単回経口投与した際の、「海馬」における網羅的な遺伝子発現変動解析について検討した。また R2 年度は、海馬とは別に、「肝」における解析を検討し、多臓器連関解析を実施することにより、昨年度の解析により想定された二次的シグナル候補物質を探索することとした。

以下に実験方法の概要を示す。遺伝子発現変動解析は、独自の遺伝子発現値の絶対化手法である Percellome 法(Kanno J et al., BMC Genomics 7 64 2006)を用いた。

### B-1 トキシコゲノミクス

雄性マウス(成熟期[12 週齢])を対象とし、被験物質を、金属製胃ゾンデ (KN-348、夏目製作所) を用いて強制経口投与し、投与後の時間 4 点(投与 2、4、8 及び 24 時間後)、投与用量各 300、100、30、0 µg/kg (溶媒:0.1%酢酸を含む 0.5%MC、pH3.5) の 4 点からなる計 16 群、各群 3 匹、合計 48 匹のマウス各臓器について解析を行った。採取臓器は、海馬を含む脳 4 部位(海馬、皮質、脳幹、小脳)、肺及び肝とする。マウス各組織を採取後すみやかに RNA later (Ambion 社) の入った RNA 用サンプルチューブ (キアゲン社) に採取し、4℃で一晩浸漬し、RNase を不活化した。

得られたマウスの海馬を含む脳 4 部位、肺及び肝の mRNA サンプルにつき Percellome を適用した網羅的遺伝子発現解析を行った。再現性、感度、用量相関性、全遺伝子発現の網羅性を考慮し Affymetrix 社 GeneChip、Mouse Genome 430 2.0 を使用した。4 用量、4 時点の遺伝子発現情報を既に開発済みの波面解析等を用いた教師無しクラ

スタリング解析、次いで多臓器連関及びインフォマテイクス解析を行った。

### **B-2 被検物質**

H31/R 元年度は、モデル物質として、フグ毒としてしられるテトロドトキシン(TTX、生化学用、分子量 319.27、CAS No. 4368-28-9、富士フイルム和光純薬(株))を使用した。

### **B-3 用量設定実験**

TTX のマウス経口 LD50 値が 334 µg/kg (RTECS 情報)であったことから、最高用量を 700 µg/kg とし 3 段階の用量(700、500、00 µg/kg、及び溶媒対照)を設定し、予備試験を実施した。12 週齢の雄性 C57BL/6J マウスを用い、各群 3 匹に単回経口投与した。その結果、700 µg/kg 群では全例、500 µg/kg 群では 2 例に死亡が認められたが、300 µg/kg 投与群では死亡例はみられなかった。この結果から、24 時間無作用量であった 300 µg/kg を最高用量とし、公比 $\sqrt{10}$  で除して 300、100、30 µg/kg の投与用量を設定した

### **B-4 統計処理**

溶媒群と投与群の間の有意差の検定を Student の t 検定をおこない P 値が 0.05 未満の場合を有意と判定した。実験データは、平均値±標準偏差(SD)にて示した。

### **B-5 各遺伝子の発現変動の表示方法**

実験結果における各遺伝子の発現変動を、各遺伝子につき濃度依存性、経時変化、遺伝子発現量についての 3 次元グラフとして示した。具体的には、縦軸(Z 軸)に絶対値化した(細胞 1 個あたりのコピー数)mRNA の発現量を取り、X、Y 軸にはそれぞれ、投与用量とサンプリング時間を取り、各条件の n=3 の平均値曲面で表示した。この平均曲面の上下に標準偏差をしめした。

### **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、下記、所属の研究機関が定める動物実験に関する規定、指針を遵守した。「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. 研究結果及び考察**

### **C-1 TTX をマウスに単回強制経口投与した際の海馬における網羅的遺伝子発現変動解析:**

解析ソフト RSort を利用し、遺伝子の発現変動が有意(t 検定での時点毎に溶媒対照との間で P 値< 0.05)で、発現変動の最高値のコピー数が 2 以上という条件で遺伝子を粗抽出した。その結果、発現が増加する遺伝子 286 プロブセット(ps)が粗抽出され、このうち目視による確認により生物学的な変化が示唆されたものとして 121 ps が抽出された。また発現が減少する遺伝子としては 508 ps が粗抽出され、目視による確認にて生物学的な変化が示唆されたものは抽出されなかった。

増加分 121 ps について検討した結果、神経系の有害事象との関連を示唆するシグナルネットワークとして、ストレス応答遺伝子が見出せた。

次いで、発現増加が認められる遺伝子の発現調節因子の探索の為に、プロモーター解析 (in silico) を、IPA における Upstream Analysis を用いて検討した結果、ストレス応答に絡むデキサメタゾンあるいは TNF が調節因子として抽出されてきた。したがって、海馬における細胞に対してストレス応答が誘発されていることが明らかとなった。

他方、興味深いことに Na<sup>+</sup>チャネルなど TTX が直接関与することが示唆されるシグナルネットワーク関連遺伝子の発現変動は認められないことが明らかとなった。この事は、TTX が血液脳関門を通過できないことを示しているものと考えられる。

近年、二枚貝から TTX が検出され、EU において貝類の TTX のリスク評価が行われ、TTX のリスクは国際的に注目されるようになってきている。欧州食品安全機関(EFSA)が取りまとめた報告書では、既往知見であるヒトに対する最低致死用量が 2 mg であることに疑問が示された。その一方で、マウス腹腔内投与毒性における半数致死量(LD<sub>50</sub>)を 9~12.5 µg/kg、経口投与における LD<sub>50</sub>を 232~532 µg/kg と推定し、また「単回経口投与の際の apathy という一般状態変化を指標」とした急性参照用量(ARfD)を 0.25 µg/kgBW と導出し、貝類を 400g 喫食した場合のヒトに対し有害な影響をもたらさない貝肉中の含有量を 44 µgTTX 等量/kg 貝肉と推定している。ARfD とは、ヒトが、ある物質を 24 時間以内に経口摂取した場合

に、健康に悪影響を示さないと推定される一日当たりの摂取量である。

したがって、げっ歯類において単回経口投与した TTX が apathy を誘発することから、中枢にはたらくことが明らかとなってきているが、TTX が血液脳関門を通過できないことから、この分子機序は不明である。

我々の海馬における網羅的遺伝子発現変動解析の結果からは、海馬に対して TTX が直接作用するわけではなく、ストレス応答に絡むサイトカインや糖質コルチコイドなどのような二次的シグナルが海馬に働き、その結果、TTX の急性参照用量設定のための報告にあるように、apathy といった中枢影響が誘発されている事が示唆された。そこで今後、二次的シグナル候補物質を探索するために、海馬とは別に、肝における解析を検討し、多臓器関連解析を実施することとした。

#### C-2: TTX をマウスに単回強制経口投与した際の「肝」における網羅的遺伝子発現変動解析:

解析ソフト RSort を利用し、遺伝子の発現変動が有意 (t 検定での時点毎に溶媒対照との間で P 値 < 0.05) で、発現変動の最高値のコピー数が 2 以上という条件で遺伝子を粗抽出した。その結果、発現が増加する遺伝子 1,893 プローブセット(ps) が粗抽出され、このうち目視による確認により生物学的な変化が示唆されたものとして 750 ps が抽出された。また発現が減少する遺伝子としては 352 ps が粗抽出され、目視による確認により生物学的な変化が示唆されたものは抽出されものとして 27ps が抽出された。

増加分 750ps について検討した結果、有害事象との関連を示唆するシグナルネットワークとして、ストレス応答遺伝子やサイトカイン関連遺伝子が見出せた。ストレス応答遺伝子は海馬の際でも認められた。

この内、顕著な発現変動が認められた遺伝子は、Nfkbia (nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B cells inhibitor, alpha)、Sgk1 (serum/glucocorticoid regulated kinase 1)、Mt1 (metallothionein 1) 及び、Gadd45g (growth arrest and DNA-damage-inducible 45 gamma) の 4 種であった。

次いで、発現増加が認められる遺伝子の発現調節因子の探索の為に、プロモーター解析 (in silico) を、IPA における Upstream Analysis を用いて検討した結果、ストレス応答に絡むデキサメタゾンあるいは

グルココルチコイド受容体(NR3C1)やサイトカインである IL1B や TNF が調節因子として抽出されてきた。したがって、肝における細胞に対してストレス応答が誘発されていることが明らかとなった。

IL1B は別の研究班での先行研究により、海馬に対して神経伝達抑制作用を有する可能性を示唆するデータを得ており、このことから、IL1B や TNF といった肝由来のサイトカインが海馬に働く二次的シグナル候補物質であることが示唆された。

肝機能への影響などについてさらに詳細な解析を進めたところ、糖新生に係るシグナルネットワークが見出された。すなわち「PGC-1→Foxo1→ HNF4→ G6pc→Pck1」というシグナルネットワークである。したがって毒性予測として、TTX の単回経口投与により、血糖値が上昇するものと考えられる。

R3 年度は、毒性発現に肝臓での代謝が大きいと考えられる 4,4'-Dihydroxybiphenyl (CAS No: 92-88-6) をモデル化合物として選択し、用量設定実験 (0、62.5、125、250、500 mg/kg) を実施した。その結果、125 mg/kg 以上で腎が硬く、表面が粗造を呈した、250 mg/kg 以上で体重抑制、500mg/kg で腎重量増加がみられた。この結果を基に、最高用量を 70 mg/kg とし、以下、20、7、0 mg/kg (溶媒:0.5%MC) の用量で本実験を実施しサンプリングまでを実施した。現在、網羅的遺伝子発現解析を実施している。

#### D. 結論

H31/R 元年度は、モデル物質としてフグ毒として知られる TTX を選択し、雄性マウスに単回経口投与した際の「海馬」における網羅的な遺伝子発現変動解析について検討した。この理由は、脳の内、背景データが多く揃っている部位が海馬であるためである。解析の結果、ストレス関連遺伝子 (Sgk1 遺伝子など) の発現増加が目立ち、他方、Na<sup>+</sup>チャネルなど TTX が直接関与することが示唆されるシグナルネットワーク関連遺伝子の発現変動は認められなかった。この事は、海馬に対して TTX が直接作用するわけではなく、ストレス応答に絡むサイトカインや糖質コルチコイドなどのような二次的シグナルが海馬に働き、その結果、TTX の急性参照用量設定のための報告にあるように、apathy といった中枢影響が誘発されている事が示唆された。

そこで R2 年度は、この二次的シグナル候補物質

を探索するために、海馬とは別に、「肝」における解析を検討し、また多臓器連関解析を実施することとした。解析の結果、発現変動する遺伝子群の上流には、ストレス応答に絡むデキサメタゾンあるいはグルココルチコイド受容体(NR3C1)やサイトカインであるIL1BやTNFが調節因子として抽出されてきた。

興味深いことに、ストレス応答関連遺伝子やサイトカイン遺伝子に加えて、糖新生に係る多くの遺伝子の発現増加が認められた。したがって毒性予測として、TTXの単回経口投与により、血糖値が上昇するものと考えられた。

## E. 健康危機情報

なし

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

Taquahashi Y, Tsuruoka S, Morita K, Tsuji M, Suga K, Aisaki K and Kitajima S, A novel high-purity carbon-nanotube yarn electrode used to obtain biopotential measurements in small animals: flexible, wearable, less invasive, and gel-free operation, *Fundam Toxicol, Sci.* 2022, 9(1),17-21  
doi.org/10.2131/fts.9.17

Taquahashi Y, Saito H, Kuwagata M, Kitajima S, Development of an inhalation exposure system of a pressurized metered-dose inhaler (pMDI) formulation for small experimental animals, *Fundam Toxicol, Sci.* 2021,8(6),169-175, doi.:10.2131/fts.8.169

Makiko Kuwagata, Takuro Hasegawa, Hiromasa Takashima, Makiko Shimizu, Satoshi Kitajima, Hiroshi Yamazaki: Pharmacokinetics of primary metabolites 5-hydroxythalidomide and 5'-hydroxythalidomide formed after oral administration of thalidomide in the rabbit, a thalidomide-sensitive species. *J Toxicol Sci.* 2021; 46: 553-560. [doi.org/10.2131/jts.46.553]

Toshime Igarashi, Yukuto Yasuhiko, Ryuichi Ono, Erika Tachihara, Miki Uchiyama, Atsuya Takagi, Yu Takahashi, Makiko Kuwagata, Satoshi Kitajima: Diverse unintended on-target mutations induced by zygote genome-editing using CRISPR/Cas9 system. *Fundam. Toxicol. Sci.* 2021; 8: 161-167. [doi.org/10.2131/fts.8.161]

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 CC14. *Toxicol Rep.* 2020; 7: 685-692. [doi 10.1016/j.toxrep.2020.05.002].

Richard Nock, Natalia Polouliakh, Frank Nielsen, Keigo Oka, Carlin R Connell, Cedric Heimhofer, Kazuhiro Shibana, Samik Ghosh, Ken-Ichi Aisaki, Satoshi Kitajima, Jun Kanno, Taketo Akama, Hiroaki Kitano: 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]

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].

登田美桜、北嶋 聡、シリーズ: 日本毒性学会との連携 マリンバイオトキシン; フグ毒のリスク評価について、*中毒研究(Jpn. J. Clin. Toxicol.)* 2021; 34: 58-62. [ISSN: 0914-3777]

Kobayashi K, Kuze J, Abe S, Takehara S, Minegishi G, Igarashi K, Kitajima S, Kanno J, Yamamoto T, Oshimura M, Kazuki Y.: CYP3A4 Induction in the Liver and Intestine of Pregnane X Receptor/CYP3A-Humanized Mice: Approaches by Mass Spectrometry Imaging and Portal Blood Analysis. *Mol Pharmacol*, 96(5): 600-608, 2019.

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

北嶋 聡、エディトリアル: ドーピングの中毒学・毒性学—序文—、*中毒研究(Jpn. J. Clin. Toxicol.)* 32: 373-374.2019.

### 2. 学会発表

登田 美桜、北嶋 聡、フグ毒として知られるテトロドトキシンのリスク評価に関する国際的動向—マウスユニットと急性参照用量—、第46回日本毒性学会学術年会(2019.6.26.)徳島

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

小野 竜一、相崎 健一、北嶋聡、菅野 純、Percellome プロジェクトから見えてきたエピジェネテ

イクス影響、第 46 回日本毒性学会学術年会 (2019.6.26.) 徳島

菅野 純, 北嶋 聡, 相崎 健一, 小野 竜一、  
Percellome トキシコゲノミクスのエピジェネティクス基盤 —「新型」反復曝露試験の解析—、第 46 回日本毒性学会学術年会 (2019.6.28.) 徳島

夏目 やよい, 相崎 健一, 北嶋 聡, Samik GOSH, 北野 宏明, 水口 賢司, 菅野 純, Garuda プラットフォームによる多角的毒性予測、第 46 回日本毒性学会学術年会 (2019.6.28.) 徳島

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

Yayoi Natsume-Kitatani, Ken-ichi Aisaki, Satoshi Kitajima, Samik Ghosh, Hiroaki Kitano, Kenji Mizuguchi, Jun Kanno, Cross Talks among PPARα, SREBP, and ER Signaling Pathways in the Side Effect of Valproic Acid, IUTOX 15th International Congress of Toxicology (ICT 2019) (2019.7.16.) ハワイ

Ryuichi Ono, Yusuke Yoshioka, Yusuke Furukawa, Takahiro Ochiya, Satoshi Kitajima, Yoko Hirabayashi, Evaluation of Exosomes as Toxic Biomarkers, IUTOX 15th International Congress of Toxicology (ICT 2019) (2019.7.17.) ハワイ

Jun Kanno, Ken-ichi Aisaki, Satoshi Kitajima, Kentaro Tanemura, The Concept of “Signal Toxicity” for the Mechanistic Analysis of So-Called Low Dose Effect and Delayed Effect after Perinatal Exposure., IUTOX 15th International Congress of Toxicology (ICT 2019) (2019.7.17.) ハワイ

北嶋 聡、シックハウス(室内空気汚染)対策に関する研究-シックハウス症候群レベルの室内揮発性有機化合物の吸入曝露の際の海馬 Percellome トキシコゲノミクスによる中枢影響予測-、環境科学会 2019 年会(2019.9.13.)名古屋

北嶋 聡、近藤一成、ゲノム編集技術応用食品の現状と課題、日本食品化学学会 第35回食品化学シンポジウム(2019.11.8.) 東京

Ono R, Yasuhiko Y, Aisaki KI, Kitajima S, Kanno J, Hirabayashi Y: Horizontal gene transfer mediated by exosomes: a possible new risk for genome editing, Keystone Symposia Conference: Engineering the Genome (2020.2.10) on-line

Kanno J, Aisaki KI, Ono R, Kitajima S :

Comprehensive Histone, DNA Methylation, and mRNA Expression Analysis of Murine Liver Repeated Exposure to Chemicals: Percellome Project Update, 59th Annual Meeting of the Society of Toxicology (2020.3.15) on-line

Ono R, Yoshioka Y, Furukawa Y, Ochiya T, Kitajima S, Hirabayashi Y: Evaluation of extracellular vesicles (EVs) as toxic biomarkers in mouse, 59th Annual Meeting of Society of Toxicology (2020.3.15) on-line

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

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

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

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

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

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

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

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

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の開発、第 47 回日本毒性学会学術年会(2020.6.30.) オンライン

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

原唯香、平舘裕希、原健士朗、北嶋聡、菅野純、種村健太郎、エストロジェン受容体  $\alpha$  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

五十嵐智女、安彦行人、小野竜一、高橋雄、栗形麻樹子、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

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.)

北嶋 聡、シックハウス(室内空気汚染)対策に関する研究一極低濃度吸入曝露の際のマウス海馬 Percellome トキシコゲノミクスによる中枢影響予測一、令和 2 年度化学物質の安全管理に関するシンポジウム (2021.2.4.) オンライン

夏目 やよい、相崎 健一、北嶋 聡、Samik GHOSH、北野 宏明、水口 賢司、菅野 純、PPAR $\alpha$  リガンドの比較毒性オミクス、第 48 回 日本毒性学会学術年会(2021.7.7)

菅野 純、相崎 健一、小野 竜一、北嶋 聡、毒性 Omics と AI による慢性毒性予測、第 48 回 日本毒性学会学術年会(2021.7.7)

相崎 健一、小野 竜一、菅野 純、北嶋 聡、トランスクリプトミクスから見た発癌物質の特性、第 48 回 日本毒性学会学術年会 (2021.7.8)

菅野 純、高木 篤也、相崎 健一、北嶋 聡、異物発癌に関わるトランスクリプトミクス特性、第 48 回 日本毒性学会学術年会 (2021.7.8)

菅野 純、北嶋 聡、相崎 健一、齊藤 洋克、種村健太郎、肺の遺伝子発現応答と毒性機序予測解析、第 48 回 日本毒性学会学術年会 (2021.7.9)

J. Kanno, K.I.Aisaki, R.Ono, S.Kitajima, Analysis of murine liver mRNA expression, DNA methylation, and histone after repeated exposure to chemicals, EUROTOX2021(2021.9.29)

Taquahashi Y, Yamamoto E, makiko Kuwagata M, Saito H and Kitajima S, Development of an inhalation exposure system of a pressurized metered-dose inhaler formulation for small experimental animal and visualizing the spatial localization of an inhalant in rat lungs by mass spectrometry imaging, The 37th Annual Meeting of KSOT/KEMS, Invited (2021.11.2)

## G. 知的財産所有権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし