

化審法における監視化学物質・優先評価化学物質の長期毒性評価スキームの創出に関する研究
(20KD0101)

分担研究項目：遺伝子セットを用いた非遺伝毒性肝発がん物質短期検出法の確立

研究分担者 鈴木 周五 大阪公立大学大学院医学研究科分子病理学 准教授

研究要旨

本研究は、非遺伝毒性肝発がん物質の発がん機序ごとに選出した遺伝子を組み合わせ「遺伝子セットを用いた非遺伝毒性肝発がん物質短期検出法」の有用性を検証する。令和2～4年度にかけて、非遺伝毒性肝発がん物質12種および非肝発がん物質3種を、OECDテストガイドラインのTG407：げっ歯類における28日間反復経口投与毒性試験を基に動物実験を行った。採取した肝組織からRNAを抽出、マイクロアレイ解析を行い、遺伝子セットを用いた非遺伝毒性肝発がん物質短期検出法を用いて、それぞれの物質の発がん性検出を行った。結果、従来の予測モデルで5物質が、14遺伝子モデルで7物質が、高感受性モデルでは10物質が発がん物質と判定された。一方、非肝発がん物質は予測モデルおよび14遺伝子モデルでいずれも陰性と判定されたが、高感受性モデルでは1つが陽性と判定された。以上の結果から、化審法で実施される28日間反復投与試験において摘出した肝臓から得られたRNAを用いた遺伝子セットによる肝発がん性予測モデルは、非遺伝毒性肝発がん物質の検出法として有用であることを示した。

A. 研究目的

化審法の規制区分「監視化学物質」及び「優先評価化学物質」には、スクリーニング毒性試験の結果から健康影響の懸念を評価されているものの、慢性毒性や発がん性が不明の物質が多く存在する。しかし、それらの物質を全て長期試験により検討することは、莫大な費用や時間等を必要とするため困難である。そこで、化学物質の発がん性を迅速に、かつ高精度に評価できる試験法および試験スキームの確立は、社会的にも経済的にも非常に重要であり、国民生活の安全・安心を保証する。

本研究では化学物質の標的となる臓器の大半は肝臓であることに着目し、肝発がん性を短期で高精度に検証できるシステムを確立するとともに、問題となる「監視化学物質」及び「優先評価化学物質」について発がん性評価を行う。平成29年度～令和元年度「化学物質の有害性評価の迅速化・高精度化・標準化に関する研究」（鰐淵班）で開発した「遺伝子セットを用いた遺伝毒性肝発がん物質超短期検出法」では、解決できない非遺伝毒性肝発がん物質に対する試験法確立を目指す。

非遺伝毒性肝発がん物質の発がん機序ごとに選出した遺伝子を組み合わせ「遺伝子セットを用いた非遺伝毒性肝発がん物質短期検出法」を確立したが、その検出力について動物実験を行い検証する。令和4年度は、新たに新規の非遺伝毒性肝発がん物質と、優先評価物質に属する非肝発がん物質を用いて、その検出法の有用性を検証する。

B. 研究方法

OECDテストガイドラインのTG407：げっ歯類における28日間反復経口投与毒性試験を基に動物実験を行った。6週齢SD雄ラットに被験物質を28日間投与後に屠殺剖検を行い、肝臓を採取した。肝臓からRNeasy mini kit（キアゲン）を用いてtotal RNAを抽出・精製し、microarrayを用いて網羅的遺伝子発現解析を行い、被験物質ごとの遺伝子発現変化データを取得した。得られた遺伝子発現変化のうち、以前に非遺伝毒性肝発がん物質の発がん機序ごとに選出した遺伝子を組み合わせた106遺伝子セットを用いて、非遺伝毒性肝発がん物質の検出（サポートベクターマシンの数理的アルゴリズムによるモデル）及び発がん機序に基づいた分類を行い、検出法の特異性及び感受性について検証した。加えて、より高い精度を求め開発した14遺伝子からなる新規予測モデルを用いて、検出法の特異性及び感受性について検証した。

大阪公立大担当分として、非遺伝毒性肝発がん物質合計12種：Thioacetamide (TAA; 0.5 g/kg)、11-Aminoundecanoic acid (AUDA; 15 g/kg)、di(2-Ethylhexyl)phthalate (DEHP; 12 g/kg)、Monuron (MON; 0.3%)、Mirex (MIR; 100 mg/kg)、およびSafrole (SAF; 1%→0.5%)を混餌投与した。また、Thioacetamide (TAA; 45 mg/kg)、Phenobarbital, sodium (PB; 100 mg/kg)、Methyl carbamate (MCB; 500 mg/kg)、1,4-Dioxane (1,4-D; 1000 mg/kg)、Methyleugenol (MEG; 250 mg/kg)、2-Nitrotoluene (2NT; 300 mg/kg)を強制胃内投与した。非肝発がん物質3種：Quercetin dihydrate (QDH; 50 g/kg)、優先評価物質に属するEthylene glycol (EGL; 4%)およびTerephthalic acid (TPA; 3%)を混餌投与した。

(倫理面への配慮)

大阪公立大学動物実験委員会から動物実験の許可を得、動物実験指針を遵守して行い、動物愛護に十分に配慮した。

C. 研究結果

令和2年度の実験経過中にTAA投与群において、対照群に比べ摂餌量が少なく体重増加抑制傾向が見られ、最終屠殺時には対照群に比べ有意な体重減少を認めた(表1)。また、DEHP投与群においては肝臓の絶対および相対重量いずれも対照群に比べ有意な増加を認めた(表1)。一方、AUDA群やQDH群において、体重や肝重量、摂餌・飲水量に対照群との差は見られなかった(表1)。

表1. 体重および肝重量、摂餌・飲水量

Treatment	No. of rat	Body weight (g)	Liver		Food consumption	Water consumption
			Absolute (g)	Relative (%)		
Control	4	414.6 ± 48.1	16.6 ± 3.3	4.0 ± 0.4	23.4 ± 1.4	36.8 ± 2.5
TAA	4	291.5 ± 11.4 ***	13.5 ± 1.2	4.6 ± 0.3	16.5 ± 2.2	32.9 ± 1.8
AUDA	4	401.1 ± 18.6	16.4 ± 1.6	4.1 ± 0.3	23.3 ± 1.2	39.8 ± 3.1
DEHP	4	388.8 ± 34.5	22.7 ± 3.9*	5.8 ± 0.6***	24.1 ± 1.8	38.5 ± 3.1
QDH	4	416.6 ± 32.1	16.5 ± 0.7	4.0 ± 0.3	23.8 ± 1.0	34.6 ± 1.4

*, ***, P < 0.05 and 0.001 vs Control, respectively
TAA: thiocetamide; AUDA: 11-aminoundecanoic acid; DEHP: di(2-ethylhexyl)phthalate; QDH: quercetin dihydrate

肝臓の組織学的検討した結果、TAA投与群においてZone 1で細胞質の淡明化とともに、Zone 3での肝細胞腫大と好酸性化が存在し、核小体も目立った。AUDA投与群においては、Zone 1で細胞質の淡明化が存在した。また、DEHP投与群においては、びまん性肝細胞肥大が存在した。QDH投与群では、投与群との差ははっきりしなかった(図1)。

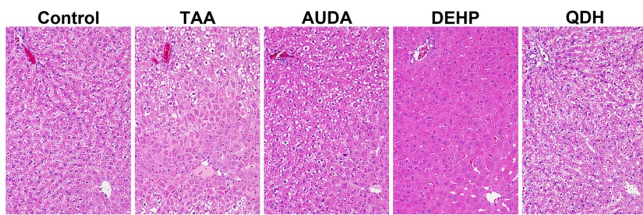


図1. 各物質を投与したラット肝組織像

令和3年度の実験経過中にTAA、MCBおよび2NT投与群において、対照群に比べ体重増加抑制傾向が見られ、最終屠殺時には対照群に比べ有意な体重減少を認めた(表2)。また、TAA、PB、1,4-Dおよび2NT投与群においては肝臓相対重量が対照群に比べ有意な増加を認めた(表2)。

表2. 体重および肝重量、摂餌・飲水量

Treatment	No. of rat	Body weight (g)	Liver		Food consumption	Water consumption
			Absolute (g)	Relative (%)		
Control	5	426.0 ± 50.5	16.6 ± 3.4	3.9 ± 0.4	20.9 ± 2.9	32.2 ± 3.5
TAA	5	318.5 ± 23.6 **	14.4 ± 1.3	4.5 ± 0.2*	16.3 ± 6.4	26.6 ± 10.2
PB	5	391.5 ± 36.1	20.4 ± 2.7	5.2 ± 0.3***	20.4 ± 7.8	28.3 ± 11.0
MCB	4	359.3 ± 34.6 *	13.7 ± 2.0	3.8 ± 0.2	18.5 ± 2.0	26.1 ± 3.7
Control	6	407.4 ± 21.1	17.1 ± 1.5	4.2 ± 0.2	20.6 ± 1.2	29.6 ± 2.1
1,4-D	5	368.7 ± 13.9	16.8 ± 1.5	4.6 ± 0.3*	17.5 ± 7.2	29.1 ± 13.3
2NT	5	346.4 ± 37.9 **	18.3 ± 2.4	5.2 ± 0.2***	17.5 ± 6.9	29.5 ± 11.6
MEG	4	386.7 ± 22.5	17.2 ± 0.9	4.5 ± 0.1	20.6 ± 1.9	32.8 ± 4.6

*, ***, P < 0.05, 0.01 and 0.001 vs Control, respectively
TAA: thiocetamide; PB: phenobarbital, sodium; MCB: methyl carbamate; 1,4-D: 1,4-Dioxane; 2NT: 2-Nitrotoluene; MEG: Methylugenol

肝臓の組織学的検討した結果、TAA、PB、1,4-Dおよび2NT投与群においてZone 3での肝細胞腫大と好酸性化が存在した。MEGにおいても、Zone 3での軽度の肝細胞腫大と好酸性化が存在した。また、TAAでは核小体も目立った。MCB投与群では、投与群との差ははっきりしなかつた(図2)。

った(図2)。

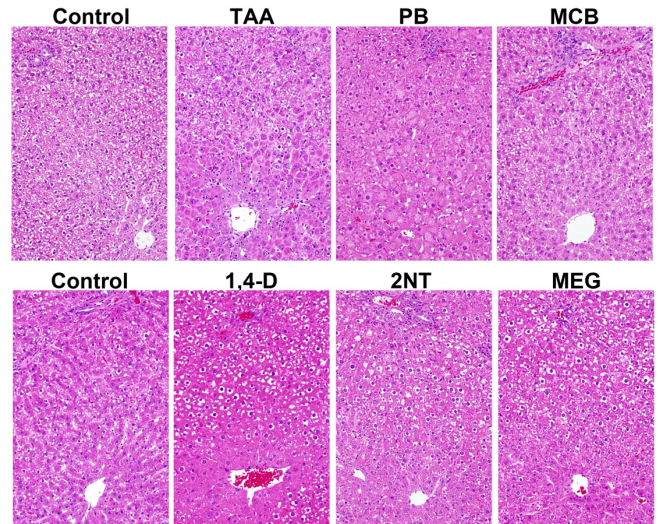


図2. 各物質を投与したラット肝組織像

令和4年度の実験開始1週間後にSAF群において体重減少を認めたため、2週目から1%から0.5%へ投与濃度を下げて実験を継続した。経過中にMONおよびSAF投与群において、対照群に比べ体重増加抑制傾向が見られ、最終屠殺時には対照群に比べ有意な体重減少を認めた(表3)。また、MON投与群において肝重量の有意な低下、MIRおよびSAF投与群においては肝臓相対重量が対照群に比べ有意な増加を認めた(表3)。

表3. 体重および肝重量、摂餌・飲水量

Treatment	No. of rat	Body weight (g)	Liver		Food consumption	Water consumption
			Absolute (g)	Relative (%)		
Control	5	407.7 ± 21.1	16.4 ± 1.6	4.0 ± 0.2	23.7 ± 1.1	40.4 ± 2.3
MON	5	308.2 ± 20.7 ***	12.7 ± 1.8**	4.1 ± 0.3	15.7 ± 3.1	32.1 ± 2.7
MIR	5	412.9 ± 23.0	18.8 ± 1.8	4.6 ± 0.3*	25.4 ± 2.3	38.4 ± 3.1
SAF	5	337.8 ± 18.5 ***	18.7 ± 1.7	5.5 ± 0.2***	19.0 ± 5.9	32.5 ± 4.6
EGL	5	419.1 ± 41.8	16.9 ± 2.1	4.0 ± 0.2	26.4 ± 3.0	49.2 ± 7.3
TPA	5	391.8 ± 13.0	15.9 ± 0.8	4.1 ± 0.2	26.0 ± 2.8	48.3 ± 4.8

*, ***, P < 0.05, 0.01 and 0.001 vs Control, respectively
MON: Monuron; MIR: Mirex; SAF: Salfrole; EGL: Ethylene glycol; TPA: Terephthalic acid

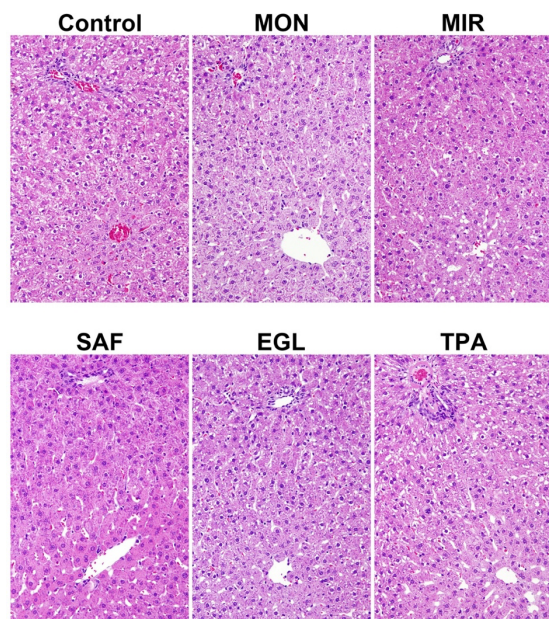


図3. 各物質を投与したラット肝組織像

肝臓の組織学的検討した結果、MIR投与群でZone 3に

において肝細胞腫大と脂肪変性が存在した。SAF投与群においてZone 3での肝細胞腫大と好酸性化が存在した。MON群においても、Zone 3での軽度の肝細胞腫大と胞体の淡明化が存在した。EGLおよびTPA投与群では、対照群との差ははっきりしなかった（図3）。

令和2～4年度に行った実験の各肝組織からRNAを抽出した結果、いずれもA260/A280が平均2以上と良い状態だった。マイクロアレイ解析を行った結果、混餌投与群において対照群に対してZ scoreが2倍以上、発現差が1.5倍以上変動した遺伝子は、TAA投与群においては上昇475、低下390、AUDA投与群では上昇132、低下240、DEHP投与群では上昇313低下239、MON投与群においては上昇361、低下309、MIR投与群では上昇343、低下210、SAF投与群では上昇386、低下397、QDH投与群では上昇191、低下157、EGL投与群では上昇266、低下283、TPA投与群では上昇362、低下331の遺伝子を認めた。強制胃内投与群において、対照群に対してZ scoreが2.0倍以上、発現差が1.5倍以上変動した遺伝子は、TAA投与群においては上昇535、低下687、PB投与群では上昇457、低下447、MCB投与群では上昇539、低下530、1,4-D投与群では上昇528、低下460、2NT投与群では上昇442、低下579、MEG投与群では上昇358、低下605の遺伝子を認めた。

各投与群における遺伝子発現データについて、構築済の非遺伝毒性肝発がん物質検出モデルに入力し、非遺伝毒性肝発がん性の陽性または陰性の判定を行った結果を表4に示す。従来の予測モデルで5物質が、14遺伝子モデルで7物質が、高感受性モデルでは10物質が発がん物質と判定された。一方、非肝発がん物質は予測モデルおよび14遺伝子モデルでいずれも陰性と判定されたが、高感受性モデルでは1つが陽性と判定された。

表4. 各物質における発がん性判定結果

年度 投与法	投与物質	略名	発がん性	従来モデル		14遺伝子モデル		高感受性モデル	
				判定	成否	判定	成否	判定	成否
令和2年 混餌	Thioacetamide	TAA	陽性	陽性	○	陽性	○	陽性	○
	di(2-Ethylhexyl)phthalate	DEHP	陽性	陰性	×	陰性	×	陰性	×
	11-Aminoundecanoic acid	AUDA	陽性	陰性	○	陰性	○	陰性	○
	Quercetin dihydrate	QDH	陰性	陰性	○	陰性	○	陰性	○
令和3年 胃内投与	Thioacetamide	TAA	陽性	陽性	○	陽性	○	陽性	○
	Phenobarbital, sodium	PB	陽性	陽性	○	陽性	○	陽性	○
	Methyl carbamate	MCB	陽性	陰性	×	陰性	×	陽性	○
	1,4-Dioxane	1,4-D	陽性	陰性	×	陰性	×	陽性	○
	Methyleugenol	MEG	陽性	陰性	×	陰性	○	陽性	○
令和4年 混餌	2-Nitrotoluene	2NT	陽性	陰性	×	陽性	○	陰性	○
	Monuron	MON	陽性	陰性	×	陰性	×	陰性	×
	Mirex	MIR	陽性	陰性	×	陰性	×	陽性	○
	Safrole	SAF	陽性	陽性	○	陽性	○	陽性	○
	Ethylene glycol	EGL	陰性	陰性	○	陰性	○	陰性	○
	Terephthalic acid	TPA	陰性	陰性	○	陰性	○	陽性	×

D. 考察

今回、いずれのモデルにおいても、がん物質として同定できたTAA、DEHP、PB、SAFは、強い肝組織像の変化が存在し、対照群との遺伝子発現が変化した遺伝子数も多く認められた。令和2年度に混餌投与で陰性となったPBが令和3年に行った強制胃内投与方法により陽性となったことから、投与濃度および投与方法について検討する必要がある。

2NTやMEGは従来の予測モデルでは陰性と判定されたものの、14遺伝子モデルにおいて陽性と判定されており、従来モデルよりも高い感度を示した。しかしながら、MCBや1,4-Dはいずれも陰性と判定された。そこで開発された高感受性モデルはいずれも陽性となり、感度の高いモデルであることが示された。一方で、非肝発がん物質3つについて従来モデルや14遺伝子モデルでは、全て陰性と判定されたものの、高感受性モデルでは1物質陽性と判定され、特異度の低下が見られた。感度および特異度いずれもより高いモデルの開発が望まれる。

E. 結論

化審法で実施される28日間反復投与試験において抽出した肝臓から得られたRNAを用いた遺伝子セットによる肝発がん性予測モデルは、非遺伝毒性肝発がん物質の検出法として有用であることを示した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamaguchi T, Gi M, Fujioka M, Suzuki S, Oishi Y, Wanibuchi H. A carcinogenicity study of diphenylarsinic acid in C57BL/6J mice in drinking water for 78 weeks. J Toxicol Pathol. 2023; 36: 123-9.
- 2) Yokota Y, Suzuki S, Gi M, Yanagiba Y, Yoneda N, Fujioka M, Kakehashi A, Koda S, Suemizu H, Wanibuchi H. o-Toluidine metabolism and effects in the urinary bladder of humanized-liver mice. Toxicology. 2023; 488: 153483.
- 3) Suzuki S, Asai K, Gi M, Kojima K, Kakehashi A, Oishi Y, Matsue T, Yukimatsu N, Hirata K, Kawaguchi T, Wanibuchi H. Response biomarkers of inhalation exposure to cigarette smoke in the mouse lung. J Toxicol Pathol. 2022; 35: 247-54.
- 4) Saleh DM, Luo S, Ahmed OHM, Alexander DB, Alexander WT, Gunasekaran S, El-Gazzar AM, Abdelgied M, Numano T, Takase H, Ohnishi M, Tomono S, Hady R, Fukamachi K, Kanno J, Hirose A, Xu J, Suzuki S, Naiki-Ito A, Takahashi S, Tsuda H. Assessment of the toxicity and carcinogenicity of double-walled carbon nanotubes in the rat lung after intratracheal instillation: a two-year study. Part Fibre Toxicol. 2022; 19: 30.
- 5) Matsue T, Gi M, Shiota M, Tachibana H, Suzuki S, Fujioka M, Kakehashi A, Yamamoto T, Kato M, Uchida J, Wanibuchi H. The carbonic anhydrase inhibitor acetazolamide inhibits urinary bladder cancers via suppression of beta-catenin signaling. Cancer Sci. 2022; 113: 2642-53.
- 6) Kondo N, Sakurai Y, Takata T, Kano K, Kume K, Maeda M, Takai N, Suzuki S, Eto F, Kikushima K, Wanibuchi H, Miyatake SI, Kajihara T, Oda S, Setou M, Aoki J, Suzuki M. Persistent elevation of lysophosphatidylcholine promotes radiation brain necrosis with microglial recruitment by P2RX4 activation. Sci Rep. 2022; 12: 8718.
- 7) Deguchi S, Tanaka H, Suzuki S, Natsuki S, Mori T, Miki Y, Yoshii M, Tamura T, Toyokawa T, Lee S, Muguruma K, Wanibuchi H, Ohira M. Clinical relevance of tertiary lymphoid structures in esophageal squamous cell carcinoma. BMC Cancer. 2022; 22: 699.
- 8) 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.* 2021; 336: 32-8.
- 9) Shimizu K, Gi M, Suzuki S, North BJ, Watahiki A, Fukumoto S, Asara JM, Tokunaga F, Wei W, Inuzuka H. Interplay between protein acetylation and ubiquitination controls MCL1 protein stability. *Cell Rep.* 2021; 37: 109988.
 - 10) Mori T, Tanaka H, Suzuki S, Deguchi S, Yamakoshi Y, Yoshii M, Miki Y, Tamura T, Toyokawa T, Lee S, Muguruma K, Wanibuchi H, Ohira M. Tertiary lymphoid structures show infiltration of effective tumor-resident T cells in gastric cancer. *Cancer Sci.* 2021; 112: 1746-57.
 - 11) Kato H, Naiki-Ito A, 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.* 2021; 42: 940-50.
 - 12) 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).* 2021; 13: 3613.
 - 13) 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).* 2021; 13: 1216.
 - 14) Iwase T, Yoshida M, Iwasaki Y, Suzuki S, Yabata H, Koizumi R, Moriyoshi H, Yazawa I. Selective extension of cerebral vascular calcification in an autopsy case of Fahr's syndrome associated with asymptomatic hypoparathyroidism. *Neuropathology.* 2021; 41: 387-95.
 - 15) Yeewa R, Naiki-Ito A, 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.* 2020; 12: 558.
 - 16) Suzuki S, Gi M, Toyoda T, Kato H, Naiki-Ito A, Kakehashi A, Ogawa K, Takahashi S, Wanibuchi H. Role of gamma-H2AX as a biomarker for detection of bladder carcinogens in F344 rats. *J Toxicol Pathol.* 2020; 33: 279-85.
 - 17) 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.* 2020; 429: 152325.
 - 18) 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.* 2020; 41: 1145-57.
 - 19) 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.* 2020; 94: 4085-97.
 - 20) 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.* 2020; 25: 2737.
 - 21) Kato H, Naiki-Ito A, Yamada T, Suzuki S, Yamashita Y, Inaguma S, Kondo N, Wanifuchi-Endo Y, Toyama T, Takahashi S. The standard form of CD44 as a marker for invasion of encapsulated papillary carcinoma of the breast. *Pathol Int.* 2020; 70: 835-43.
 - 22) 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.* 2020; 21: 7746.
 - 23) Iida K, Naiki T, Naiki-Ito A, Suzuki S, Kato H, Nozaki S, Nagai T, Etani T, Nagayasu Y, Ando R, Kawai N, Yasui T, Takahashi S. Luteolin suppresses bladder cancer growth via regulation of mechanistic target of rapamycin pathway. *Cancer Sci.* 2020; 111: 1165-79.
 - 24) 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.* 2020; 94: 927-37.
2. 学会発表
 - 1) 鈴木周五、加藤寛之、内木綾、鰐淵英機、高橋智. NADPH oxidase阻害剤apocyninによるニコチン誘

- 発ラット膀胱増殖性病変抑制効果. 第109回日本病理学会総会、Web開催 (2020年8月)
- 2) 鈴木周五、加藤寛之、内木綾、魏民、鰐淵英機、高橋智. ラット膀胱尿路上皮のニコチンによる増殖はNADPH oxidase阻害剤apocyninにより抑制される. 第79回日本癌学会学術総会、Web開催 (2020年10月)
 - 3) 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)
 - 4) 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)
 - 5) 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)
 - 6) 加藤寛之、内木綾、鈴木周五、山下依子、稲熊真悟、高橋 智. LuteolinはSTAT3経路とDPD発現を低下させ膀胱癌を抑制する. 第109回日本病理学会総会、福岡 (2020年4月)
 - 7) 鈴木周五、加藤寛之、内木綾、魏民、鰐淵英機、高橋智. NADPH oxidase 阻害剤 apocynin によるニコチン誘発ラット膀胱増殖性病変抑制効果. 第 37 回日本毒性病理学会総会、Web 開催 (2020 年 1 月)
 - 8) 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、Web 開催 (2021 年 1 月)
 - 9) 梯アンナ、鈴木周五、藤岡正喜、魏民、鰐淵英機. マウス肝発がんにおける新規マーカーとして canopy homolog 2 の解明. 第 37 回日本毒性病理学会総会、Web 開催 (2021 年 1 月)
 - 10) 鈴木周五、魏民、鰐淵英機. Luteolinによるニコチン誘発ラット膀胱増殖性病変抑制効果. 第110回日本病理学会総会、東京 (2021年4月)
 - 11) 鈴木周五、魏民、藤岡正喜、梯アンナ、鰐淵英機. 職業性ばく露を認めた芳香族アミン類による尿中代謝物と膀胱尿路上皮影響の関係. 第48回日本毒性学会学術年会、神戸 (2021年7月)
 - 12) 魏民、鈴木周五、藤岡正喜、鰐淵英機. 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)
 - 13) 藤岡正喜、魏民、鈴木周五、大石裕司、梯アンナ、鰐淵英機. 有機ヒ素化合物DPAAのマウス経胎盤曝露による次世代に対する発がん影響及びその機序の検討. 2021年度新学術領域研究「学術研究支援基盤形成【先端モデル動物支援プラットフォーム (AdAMS)】」若手支援技術講習会、Web開催 (2021年9月)
 - 14) 藤岡正喜、魏民、鈴木周五、大石裕司、山口貴嗣、松江泰佑、梯アンナ、鰐淵英機. ジフェニルアルシ
 - ン酸のマウス経胎盤ばく露による発がん性の検討. 第80回日本癌学会学術総会、横浜 (2021年9月)
 - 15) 鈴木周五、魏民、藤岡正喜、梯アンナ、鰐淵英機. 職業性ばく露芳香族アミン類による膀胱尿路上皮への影響と尿中代謝物の関係. 第80回日本癌学会学術総会、横浜 (2021年10月)
 - 16) 魏民、鈴木周五、藤岡正喜、梯アンナ、鰐淵英機. 遺伝毒性肝発がん物質超短期検出法の確立. 第80回日本癌学会学術総会、横浜 (2021年10月)
 - 17) 梯アンナ、鈴木周五、藤岡正喜、魏民、鰐淵英機. 肝発がんにおける特異的候補分子としてCNPY2の役割. 第80回日本癌学会学術総会、横浜 (2021年10月)
 - 18) 鈴木周五、魏民、藤岡正喜、梯アンナ、鰐淵英機. 職業性膀胱がん関連芳香族アミンの膀胱尿路上皮への影響及び尿中代謝物との関係. 第38回日本毒性病理学会総会・第1回アジア毒性病理学連盟学術集会、神戸 (2022年1月)
 - 19) 魏民、鈴木周五、藤岡正喜、鰐淵英機. 1,4-ジオキサンの *in vivo*変異原性及び発がん性の定量解析. 第38回日本毒性病理学会総会・第1回アジア毒性病理学連盟学術集会、神戸 (2022年1月)
 - 20) 藤岡正喜、魏民、鈴木周五、梯アンナ、大石裕司、山口貴嗣、鰐淵英機. 有機ヒ素化合物DPAAのマウス経胎盤曝露による次世代に対する発がん影響及びその機序の検討. 第38回日本毒性病理学会総会・第1回アジア毒性病理学連盟学術集会、神戸 (2022年1月)
 - 21) 西土井悠作、鈴木周五、魏民、梯アンナ、松江泰佑、鰐淵英機. 肺組織におけるタバコの短期曝露による初期反応バイオマーカーの探索. 第38回日本毒性病理学会総会・第1回アジア毒性病理学連盟学術集会、神戸 (2022年1月)
 - 22) 松江泰佑、魏民、塩田正之、鈴木周五、藤岡正喜、梯アンナ、内田潤次、鰐淵英機. 炭酸脱水素酵素阻害剤AcetazolamideのWnt/ β カテニンシグナル経路抑制を介した膀胱癌浸潤抑制効果. 第38回日本毒性病理学会総会・第1回アジア毒性病理学連盟学術集会、神戸 (2022年1月)
 - 23) 鈴木周五、魏民、藤岡正喜、梯アンナ、鰐淵英機. 職業性膀胱がん関連芳香族アミン類の尿中代謝物と膀胱尿路上皮への影響. 第111回日本病理学会総会、神戸 (2022年4月)
 - 24) 梯アンナ、鈴木周五、魏民、鰐淵英機. 肝発がんにおける新規標的分子ターゲットとしてのCanopy homolog 2の役割. 第111回日本病理学会総会、神戸 (2022年4月)
 - 25) 鈴木周五、魏民、藤岡正喜、梯アンナ、鰐淵英機. 職業性ばく露を認めた *o*-toluidine の尿中代謝物と膀胱尿路上皮への影響. 第49回日本毒性学会学術年会、札幌 (2022年7月)
 - 26) 魏民、鈴木周五、藤岡正喜、梯アンナ、鰐淵英機. 1,4-ジオキサンの肝発がん機序の解明と定量的発がんリスク評価. 第49回日本毒性学会学術年会、札幌 (2022年7月)
 - 27) 小宮雅美、鈴木周五、魏民、鰐淵英機、戸塚ゆかり. 芳香族アミンの膀胱がんメカニズムの解析. 第 29 回日本がん予防学術大会、京都 (2022 年 7 月)

- 28) 鈴木周五、魏民、藤岡正喜、梯アンナ、鰐淵英機.
芳香族アミンによる職業性膀胱がん. 第81回日本癌学会学術総会、横浜 (2022年9月)
- 29) 帯金明日香、小宮雅美、鈴木周五、魏民、鰐淵英機、戸塚ゆ加里. 職業性膀胱がん候補化学物質によるDNA付加体の網羅的解析. 第81回日本癌学会学術総会、横浜 (2022年9月)
- 30) 魏民、鈴木周五、山下聡、藤岡正喜、梯アンナ、山本与毅、邱桂ユウ、鰐淵英機. 遺伝子セットを用いた遺伝毒性肝発がん物質超短期検出法. 第81回日本癌学会学術総会、横浜 (2022年9月)
- 31) 藤岡正喜、魏民、鈴木周五、大石裕司、邱桂ユウ、梯アンナ、鰐淵英機. マウス経胎盤曝露モデルにおけるジフェニルアルシン酸(DPAA)のエピジェネティック修飾異常を介した肝発がんの亢進. 第81回日本癌学会学術総会、横浜 (2022年9月)
- 32) 藤岡正喜、魏民、鈴木周五、大石裕司、梯アンナ、邱桂鈺、芝野佳奈、鰐淵英機. マウス経胎盤ばく露による有機ヒ素化合物の発がん性およびその機序. 第35回発癌病理研究会、湯沢 (2022年11月)
- 33) 帯金明日香、小宮雅美、鈴木周五、魏民、鰐淵英機、戸塚ゆ加里. 職業性膀胱がん候補化学物質によるDNA付加体の網羅的解析. 第51回環境変異原学会、広島 (2022年11月)
- 34) 藤岡正喜、魏民、Vachiraarunwon Arpamas、鈴木周五、鰐淵英機. 無機ヒ素曝露ヒト肝マウスにおける尿中及び糞中ヒ素の化学形態別性状の解析. 第27回ヒ素シンポジウム、今治 (2022年12月)
- 35) 鈴木周五、魏民、藤岡正喜、梯アンナ、鰐淵英機. ジメチルアルシン酸による膀胱発がん機序の解明. 第27回ヒ素シンポジウム、今治 (2022年12月)
- 36) 魏民、藤岡正喜、鈴木周五、山本与毅、Vachiraarunwon Arpamas、梯アンナ、鰐淵英機. ヒ素誘発膀胱発がん過程におけるDNAメチル化異常の関与. 第27回ヒ素シンポジウム、今治 (2022年12月)
- 37) 山本与毅、魏民、鈴木周五、藤岡正喜、Arpamas Vachiraarunwon、Guiyu Qiu、芝野佳奈、清水一希、梯アンナ、鰐淵英機. ジメチルアルシン酸誘発ラット膀胱がんにおけるDNAメチル化異常. 第39回日本毒性病理学会総会、東京 (2023年1月)
- 38) Arpamas Vachiraarunwon、Min Gi、Tohru Kiyono、Shugo Suzuki、Kana Shibano、Guiyu Qiu、Pharapirom Aroonrat、Anna Kakehashi、Masaki Fujioka、Hideki Wanibuchi. Toxicities of various arsenicals on immortalized normal human bladder epithelial cells. 第39回日本毒性病理学会総会、東京 (2023年1月)
- 39) 梯アンナ、西土井悠作、Guiyu Qiu、鈴木周五、藤岡正喜、魏民、鰐淵英機. ヒト浸潤性膀胱癌の新規バイオマーカー候補の解析. 第39回日本毒性病理学会総会、東京 (2023年1月)
- 40) Guiyu Qiu、梯アンナ、鈴木周五、藤岡正喜、鰐淵英機. ヒト浸潤性膀胱癌におけるPRDX3の機能解明. 第39回日本毒性病理学会総会、東京 (2023年1月)
- 41) 藤岡正喜、魏民、鈴木周五、芝野佳奈、Guiyu Qiu、Arpamas Vachiraarunwon、Pharapirom Aroonrat、大石裕司、梯アンナ、鰐淵英機. マウス経胎盤曝露モデルにおけるジフェニルアルシン酸(DPAA)のエピジェネティック修飾異常を介した肝発がんの亢進. 第39回日本毒性病理学会総会、東京 (2023年1月)
- 42) 芝野佳奈、藤岡正喜、魏民、Arpamas Vachiraarunwon、Pharapirom Aroonrat、Guiyu Qiu、鈴木周五、鰐淵英機. ヒト化肝臓マウスにおける無機ヒ素の体内動態及び毒性. 第39回日本毒性病理学会総会、東京 (2023年1月)
- 43) 鈴木周五、魏民、藤岡正喜、梯アンナ、鰐淵英機. 職業性ばく露を認めたo-toluidineの尿中代謝物による膀胱尿路上皮への影響. 第39回日本毒性病理学会総会、東京 (2023年1月)

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし