

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遺伝毒性肝発がん物質超短期検出法の確立

研究分担者 魏 民 大阪公立大学大学院医学研究科 環境リスク評価学 准教授

研究要旨

本研究では化学物質による毒性や発がん性の標的臓器の大半は肝臓であることに着目し、「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」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った。まずは、「監視化学物質」及び「優先評価化学物質」を含む6化学物質を用いたラット単回投与を行い、投与24時間後の肝臓におけるマーカー遺伝子（10遺伝子）の発現データをqPCRで取得し、我々が構築した遺伝毒性肝発がん物質検出モデル（検出モデル-1）を用いて肝発がん性を予測した。その結果、「陽性」と判定されたものは、2遺伝毒性肝発がん物質であった。しかし、「優先評価化学物質」の1物質を含めた3遺伝毒性肝発がん物質は「陰性」と判定された。これまでに検討した69物質に対して、検出モデル-1は遺伝毒性肝発がん物質を、感度83%、特異度95%、正答率90%の精度で検出できた。次に、さらなる精度向上のため、偽陰性になった遺伝毒性肝発がん物質についても検出できる補完モデル（検出モデル-2）の開発を行った。これまでに検出モデル-1を用いた検討において偽陰性となった遺伝毒性肝発がん物質の5種類について検出モデル-2を用いて検討した結果、上述の5つの遺伝毒性発がん物質のうち4つが「陽性」と判定された。さらに、検出モデル-1と検出モデル-2を組み合わせることで、遺伝毒性肝発がん物質を感度97%及び特異度95%の精度で検出可能であることが明らかになった。以上より、我々が2つの遺伝子セットを用いた遺伝毒性肝発がん物質短期検出モデルを組み合わせることで、遺伝毒性肝発がん物質を極めて高い精度で検出できる可能性が示唆された。

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」（サポートベクターマシンによる数理的アルゴリズムによるモデル）は正答率が9割を超える高精度試験系であるが、本研究で「監視化学物質」及び「優先評価化学物質」を含め化学物質数を増やし、より信頼性の高い評価法へと発展させる。加えて「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」のOECDテストガイドライン化を目指す。

本研究の特色は、化学物質の発がん性を迅速に検出

できる評価法を構築することにある。多数の化学物質を同時に評価することにより、評価法の標準化を推進し、国際動向を見据えたOECDテストガイドライン化を目指すことが本研究の独創的な点である。

令和2年度は、既知遺伝毒性発がん物質、「監視化学物質」及び「優先評価化学物質」6物質について検討した。令和3年度は、前年度の検討において、陰性と判定された遺伝毒性陽性であるが発がん性不明の「監視化学物質」及び偽陰性となった遺伝毒性肝発がん物質について投与用量を上げて検討した。令和4年度は、これまでのモデルを用いた検討において、偽陰性となった遺伝毒性肝発がん物質について、新たな肝発がん検出モデルを作成し検討した。

B. 研究方法

1. 実験1（令和2年度）

6週齢の雄SDラットを8群に分け、被験物質の単回強制胃内投与試験を行った。被験物質に関する情報と投与濃度は表1に示す。判定対象物質として、優先評価化学物質1種（*o*-phenylenediamine (OPD))、監視対象化学物質1種（Disperse Blue 134 (DB-134))を、既知の遺伝毒性肝発がん物質4種（Safrole; 2-Nitrofluorene (2-NF); 2-Aminoanthraquinone (2-AAQ); 1-Amino-2,4-dibromoanthraquinone (ADBAQ))の合計6物質を用いた。また、溶媒対照群（対照群）として0.5% Methyl cellulose (MC) 投与群、および陽性対照群として2-Nitropropane (2-NP) 投与群を設けた。

得られた遺伝子発現データをこれまでに構築した遺伝毒性肝発がん物質検出モデル(検出モデル-1)に入力し、判定を行った。

表 1. 令和 2 年度に検討した遺伝毒性肝発がん物質(検出モデル-1)

投与物質	分類	LD50 (mg/kg)	投与量 (mg/kg)	判定	正否
0.5% Methyl cellulose (MC)	溶媒 (陰性対照物質)				
2-Nitropropane (2-NP)	遺伝毒性陽性 肝発がん物質 (陽性対照物質)	720	240#	陽性	○
o-phenylenediamine (OPD) 優先評価化学物質	遺伝毒性陽性 肝発がん物質	510	170#	陰性	×
Disperse Blue 134 (DB-134) 監視対象化学物質	遺伝毒性陽性 「発がん性不明」	「不明」	1000*	陰性	
Safrole	遺伝毒性陽性 肝発がん物質	1950	650#	陰性	×
2-Nitrofluorene (2-NF)	遺伝毒性陽性 肝発がん物質	「不明」	1000*	陽性	○
2-Aminoanthraquinone (2-AAQ)	遺伝毒性陽性 肝発がん物質	>3200	1000*	陽性	○
1-Amino-2,4-dibromoanthraquinone (ADBAQ)	遺伝毒性陽性 肝発がん物質	「不明」	1000*	陰性	×

LD50の1/3に相当する用量。
*入手可能な情報に参考にして、1日単回投与試験での致死量は1000 mg/kgより低い可能性が高いと推定した。

2. 実験 2 (令和 3 年度)

6 週齢の雄 SD ラットを 7 群に分け、被験物質の単回強制胃内投与試験を行った。被験物質を表 2 に記す。令和 2 年度に、陰性と判定された 4 物質(監視対象化学物質である DB-134)、優先評価化学物質である OPD、既知の遺伝毒性肝発がん物質である Safrole 及び ADBAQ を用いた。DB-134 及び ADBAQ の投与用量を令和 2 年度の 1000 mg/kg から OECD TG420 急性経口毒性試験において定められている最高用量の 2000 mg/kg に上げた。OPD の投与用量を令和 2 年度の 170 mg/kg (1/3 of LD50) から 340 mg/kg (2/3 of LD50) 及び 510 mg/kg (LD50) に、Safrole の投与用量を令和 2 年度の 650 mg/kg (1/3 of LD50) から 1300 mg/kg (2/3 of LD50) と 1950 mg/kg (LD50) にそれぞれ上げた。なお、溶媒対照群(対照群)として 0.5% MC 投与群を設けた。

得られた遺伝子発現データを検出モデル-1 に入力し、判定を行った。

表 2. 令和 3 年度に検討した遺伝毒性肝発がん物質(検出モデル-1)

投与物質	分類	LD50 (mg/kg)	投与用量 (mg/kg)
DB-134 監視化学物質	遺伝毒性+ 「発がん性不明」	不明	2000*
OPD 優先評価化学物質	遺伝毒性+ 肝発がん物質	510	340# 510###
Safrole	遺伝毒性+ 肝発がん物質	1950	1300# 1950###
ADBAQ	遺伝毒性+ 肝発がん物質	不明	2000*
0.5% MC	溶媒 (陰性対照物質)		

*OECD TG420急性経口毒性試験において定められている最高用量
#LD50の1/3に相当する用量
###LD50に相当する用量

3. 実験 3 (令和 4 年度)

新たな遺伝毒性肝発がん物質検出モデル作成に用い

た物質を表 3 に記す。これまでにを行った 6 週齢の雄 SD ラットに被験物質の単回強制胃内投与試験で採取した肝組織から RNA を抽出・精製し、GeneChip Clariom D Assay (Rat) 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、優先評価化学物質である OPD、既知の遺伝毒性肝発がん物質である ADBAQ において対照群と 2 倍以上発現差がある共通遺伝子であるとともに、陰性対照である carbon tetrachloride (CCL4) で発現変動が異なる遺伝子を選出した。選出遺伝子の発現変動を基に、OPD および ADBAQ を陽性、CCL4 および平成 30 年度および令和 3 年度の対照群を陰性とする教師セットを用いて、サポートベクターマシンによる数理的アルゴリズムによる新たな遺伝毒性肝発がん物質の検出モデル(検出モデル-2)を作成した。

表 3. 令和 4 年度に検討した遺伝毒性肝発がん物質(検出モデル-2)

被験物質	分類	LD50 (mg/kg)	LD50 (mg/kg)	投与量 (mg/kg)	判定結果 (新モデル)	正否
2-Nitropropane (2-NP)	遺伝毒性 肝発がん物質	不明	不明	240	陰性	不正解
Vinyl bromide (VB)	遺伝毒性 肝発がん物質	18.5	500	170	陽性	正解
CCL4	非遺伝毒性 肝発がん物質	27.8	2350	780	陰性	正解
Disperse Blue 134 (DB-134)	遺伝毒性 「発がん性不明」	不明	不明	2000*	陰性	不明
o-phenylenediamine (OPD)	遺伝毒性 肝発がん物質	不明	510	510	陽性	正解
Safrole	遺伝毒性 肝発がん物質	441	1950	1950	陽性	正解
1-Amino-2,4-dibromoanthraquinone (ADBAQ)	遺伝毒性 肝発がん物質	46	不明	2000*	陽性	正解
4,4'-Diaminodiphenyl ether (ODA)	遺伝毒性 肝発がん物質	9.51	725	480	陰性	不正解

*OECD TG420 急性経口毒性試験において定められる最高用量

新たに作成した検出モデル-2 に、2-NP、Vinyl bromide (VB)、OPD、4,4'-Diaminodiphenyl ether (ODA)、DB-134 及び Safrole の遺伝子発現結果を入力し、判定を行った。

4. RNA 抽出及び遺伝子発現解析

被験物質投与後 24 時間後に剖検を行った。肝臓を摘出し、RNA 抽出用として、外側左葉(LL)を摘出後、下端辺縁部を約 2cm×0.5cm の大きさで 2 スライス切り出し、それぞれ 1mL の RNAlater が入った 1.5mL チューブへ移した(合計 2 本)。1.5mL チューブを 4°C で一晩保管後、-80°C で長期保管した。凍結保存サンプル用として、外側左葉の上半分を 1.5mL チューブ 2 本分採取し、液体窒素により凍結後、-80°C で凍結保管した(1 本は DNA adduct 解析用)。ホルマリン固定用サンプルとして、外側左葉の下半分、内側右葉(RM)及び右葉尾部(R2)から計 3 スライス切り出し、カセットに入れ 10%ホルマリンにて固定した。

遺伝子発現については、リアルタイム PCR (qPCR) にてデータを取得した。肝臓からの total RNA 抽出と cDNA の合成はそれぞれ RNeasy mini kit (キアゲン) と Super Script VI VIL0 Mast Mix (Thermo Fisher Scientific) を使用した。

(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て、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

1. 実験1 (令和2年度)

qPCRで取得した遺伝子発現データを構築済の遺伝毒性肝発がん物質検出モデル-1に入力し、遺伝毒性肝発がん性の陽性または陰性の判定を行った(表1)。本モデルでは、遺伝毒性ラット肝発がん物質を「陽性」、その他の物質を「陰性」と判定する。その結果、「陽性」と判定されたものは、遺伝毒性肝発がん物質である2物質(2-NF, 2-AAQ)であった。しかし、それ以外の3遺伝毒性肝発がん物質は「陰性」と判定された。遺伝毒性陽性で発がん性不明であるDB-134は「陰性」と判定された。

2. 実験2 (令和3年度)

取得した遺伝子発現データを検出モデル-1に入力し、遺伝毒性肝発がん性の陽性または陰性の判定を行った(表2)。その結果、本年度に検討した4物質(DB-134、OPD、Safrole及びADBAQ)はすべて「陰性」と判定された。

3. 実験3 (令和4年度)

網羅的遺伝子発現解析で取得した遺伝子発現データを新規の遺伝毒性肝発がん物質検出モデル-2に入力し、遺伝毒性肝発がん性の陽性または陰性の判定を行った(表3)。その結果、VB及びSafroleが陽性と判定された。教師セットとして用いたOPD及びDBAQに合わせて、5つの遺伝毒性発がん物質のうち4つが陽性(OPD、ADBAQ、VB及びSafrole)となる新しい遺伝子セットによるモデル-2が確立できた。一方、2NP、ODA、及びDB-134は陰性と判定された。

D. 考察

我々が構築した検出モデル-1は遺伝毒性肝発がん物質を、感度83%、特異度95%、正答率90%の精度で検出できることが示された。一方、遺伝毒性肝発がん物質であるOPD、Safrole及びADBAQが2000 mg/kgあるいはLD50用量においても、「陰性」と判定されたことから、検出モデル-1の検出力に限界がある可能性が示された。

新たに作成した検出モデル-2において、これまでに検出モデル-1を用いた検討において、偽陰性となった5つの遺伝毒性発がん物質のうち4つが陽性となったことから、これまでに偽陰性となった遺伝毒性発がん物質には共通した発がん機序が存在する可能性が見られた。加えて、今までの検出モデル-1で陽性対照群として用いてきた2-NPが陰性となったことから既存のモデルとは異なる発がん機序である可能性を示した。

また、遺伝毒性陽性で発がん性不明の「監視化学物質」DB-134はいずれのモデルにおいても「陰性」と判定されたことから、遺伝毒性非肝発がん物質である可能性が示唆された。

これまでに検討した69物質に対して、我々の開発した2つの検出モデルを組み合わせて用いることで、遺伝毒性肝発がん物質を感度97%及び特異度95%と、高い精度で検出可能であることが明らかになった。

E. 結論

我々が遺伝子セットを用いた遺伝毒性肝発がん物質短期検出モデル-1およびモデル-2を組み合わせて用いることで、遺伝毒性肝発がん物質を極めて高い精度で検出できる可能性が示唆された。

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. *Journal of Toxicologic Pathology.* 2022; 35: 247-54.
- 4) Oikawa D, Gi M, Kosako H, Shimizu K, Takahashi H, Shiota M, Hosomi S, Komakura K, Wanibuchi H, Tsuruta D, Sawasaki T, Tokunaga F. OTUD1 deubiquitinase regulates NF-kappaB- and KEAP1-mediated inflammatory responses and reactive oxygen species-associated cell death pathways. *Cell Death Dis.* 2022; 13: 694.
- 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) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) Totsuka Y, Maesako Y, Ono H, Nagai M, Kato M, Gi M, Wanibuchi H, Fukushima S, Shiizaki K, Nakagama H. 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*. 2020; 96: 180-7.
 - 11) Takeyama Y, Kato M, Tamada S, Azuma Y, Shimizu Y, Iguchi T, Yamasaki T, Gi M, Wanibuchi H, Nakatani T. Myeloid-derived suppressor cells are essential partners for immune checkpoint inhibitors in the treatment of cisplatin-resistant bladder cancer. *Cancer Lett*. 2020; 479: 89-99.
 - 12) 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.
 - 13) 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.
 - 14) 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) 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)
 - 2) 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)
 - 3) 鰐淵英機、魏民. 職業曝露によるがん発生の要因解明と予防研究への展開. 第 27 回がん予防学会総会、Web開催 (2020年9月)
 - 4) 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)
 - 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) 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 (2021年1月)
 - 7) 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)
 - 8) 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)
 - 9) 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)
 - 10) 藤岡正喜、梯アンナ、魏民、鰐淵英機. アグリコン型イソフラボンによるホルモン活性がDonryuラットにおける乳がんおよび子宮内膜がんの発生を促進する. 日本食品化学学会第27回総会・学術大会、Web開催 (2021年6月)
 - 11) 梯アンナ、藤岡正喜、魏民、鰐淵英機. Pueraria mirificaのエストロゲン作用によるDonryuラットにおける乳がんの発生. 日本食品化学学会第27回総会・学術大会、Web開催 (2021年6月)
 - 12) 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)
 - 13) 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)
 - 14) 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)
 - 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) 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)
- 19) 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)
- 20) 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)
- 21) 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)
- 22) 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)
- 23) 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)
- 24) 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)
- 25) 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)
- 26) 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)
- 27) 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)
- 28) 小宮雅美、鈴木周五、魏民、鰐淵英機、戸塚ゆ加里. 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)
- 29) 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)
- 30) 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)
- 31) 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)
- 32) 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)
- 33) 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)
- 34) 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)
- 35) 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)
- 36) 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)
- 37) 道場彩乃、魏民、櫻井映子、寺本 篤司、桐山諭和、山田 勢至、鰐淵英機、塚本徹哉. γ H2AXとKi-67を用いた遺伝毒性肝発がん物質の早期検出: 機械学習による自動判定の試み. 第39回日本毒性病理学会総会、東京 (2023年1月)
- 38) 山本与毅、魏民、鈴木周五、藤岡正喜、Arpamas Vachiraarunwong、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)
- 39) Arpamas Vachiraarunwong, 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)
- 40) 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. ヒト浸潤性膵管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)
- 41) 藤岡正喜、魏民、鈴木周五、芝野佳奈、Guiyu Qiu、Arpamas Vachiraarunwong、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 Vachiraarunwong、Pharapirom Aroonrat、Guiyu Qiu、鈴木周五、鰐淵英機. ヒト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. 知的所有権の取得状況

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