

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
令和5年度 分担研究報告書

ナノマテリアルの有害性評価を迅速化・高度化する
短期経気管肺内噴霧暴露評価系および *in vitro* 予測手法の開発（23KD1002）

分担研究課題名：カーボンナノチューブの肺・胸膜有害性の比較と有害性指標の検索

研究代表者 内木 綾 名古屋市立大学大学院医学研究科 准教授

研究要旨

化学物質のナノサイズ化により、機能や特性が飛躍的に向上することから、ナノマテリアル(NM)の新素材としての使用や生産が増大する一方で、吸入暴露による毒性影響が懸念される。カーボンナノチューブ(CNT)のような不溶性繊維状 NM は、長期間体内に蓄積され持続的な炎症を誘発する。従って NM の吸入暴露による実用的な健康影響評価手法の開発は極めて重要である。申請者らはこれまでに、大規模施設と高額費用を要する吸入暴露試験を代替しうる NM の有害性試験法として、簡便な経気管肺内噴霧投与(TIPS)法を用いた試験デザインを開発し、吸入暴露試験で発がん性が見出された多層 CNT(MWCNT)-7 を含めた4種のMWCNTについて、肺・胸膜中皮における障害性と発がん性を明らかにした。さらに R2-5 年度厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）においては、発がん性陽性 MWCNT では、活性化マクロファージ(M ϕ)によるケモカイン、活性酸素種(ROS)の産生と、肺胞上皮の増殖活性・酸化的 DNA 損傷の促進を投与後早期に検出し、CNT 毒性の Adverse Outcome Pathway (AOP)と期待される。本研究では、TIPS 投与により発がん性が未知の単層 CNT (SWCNT) の肺・胸腔中皮発がん性の有無を明らかにし、発がん性の有無や程度を規定する毒性機序を詳細に解明する。それにより求められた CNT の AOP を、吸入暴露試験に代替しうるナノマテリアルの健康影響評価試験法の考案に活用することを目的とする。

肺発がん陽性対照である多層 CNTs (MWCNT-7、MWCNT-N)と、SWCNT の TIPS 投与(0.1 または 0.5 mg/rat)による肺腫瘍性病変と増殖、酸化的 DNA 損傷について、亜急性(4週)、亜慢性(13週)、慢性(52週)、発がん(104週)期のサンプルを解析した。さらに、発がん性陽性(MWCNT-B, DWCNT)、陰性(CNH)を被験CNTとして追加し、亜急性期の遺伝子変化と発がん性の関連について、RNA シーケンシング (RNA-seq)で解析した。

その結果、MWCNTs、SWCNT により、投与4週後から肺胞上皮の増殖(Ki67)、*Ccl*種の mRNA 発現は有意に増加した。104週における肺胞上皮腺癌の発生は、MWCNT-N、SWCNT、MWCNT-7 群で観察された。胸膜中皮腫の発生は、MWCNTs で認めた。さらに亜急性期の RNA-seq 解析による発がん性陽性、陰性 CNT の比較では、発がん性陽性群において複数の炎症関連パスウェイが抽出された。

以上より、増殖、酸化的 DNA 損傷やケモカイン発現などの毒性所見は CNT の AOP の Key Event (KE)と考えられ、発がん機序への関与と発がん性短期予測指標への応用の可能性が示唆された。

A. 研究目的

生活環境には様々な化学物質が存在し、経気道的に体内に取り込まれる物質は多い。ナノマテリアルの一種で、炭素原子より構成されるカーボンナノチューブ(CNT)は難分解性であり、体内蓄積による持続的生体反応により肺胞上皮や中皮に毒性および発がん性を誘発する。そのため、吸入暴露による実用的な健康影響評価手法を開発することは極めて重要である。OECD では、CNT を含むナノマテリアルの健康影響評価手法として吸入暴露試験を求めている。しかし、吸入暴露試験施設の稼働には高額な費用を要するため、今までに1物質(MWCNT-7)が日本バイオアッセイ研究センター(JBRC)で試験されたのみである。申請者らはこれまでに、ナノサイズの繊維・粒子体の有害性試験法として、簡便な経気管肺内噴霧投与法(TIPS法)を用いた試験デザインを開発し、4種のMWCNTについて肺と胸膜中皮における障害性と発がん性を明らかにしてきた。さらに R2-5 年度厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）においては、発がん性陽性 MWCNT では、活性化マクロファージ(M ϕ)によるケモカイン、活

性酸素種(ROS)の産生と、肺胞上皮の増殖活性・酸化的 DNA 損傷の促進を投与後早期に検出し、CNT 毒性の Adverse Outcome Pathway (AOP)として期待される。

本研究では、TIPS 投与により発がん性が未知の単層 CNT (SWCNT) の肺・胸腔中皮発がん性の有無を明らかにし、発がん性の有無や程度を規定する毒性機序を詳細に解明する。それにより、これまでに得られた CNT の AOP の高精度化や新規 AOP の樹立を試み、吸入暴露試験に代替しうるナノマテリアルの健康影響評価試験法の考案に活用することを目的とする。

本年度は、多層 CNTs (MWCNT-7、MWCNT-N)と SWCNT の TIPS 投与後、発がん期(104週)における肺と胸膜中皮の発がん性について解析し、亜急性期(4週)における酸化的 DNA 損傷、増殖活性や遺伝子発現変化との関連を解析する。これにより CNT の AOP を構築し、有害性評価指標として応用可能で信頼の高いものを選出することを目標とし、*in vitro* 試験法を含む短期・簡便な試験法における評価指標に利用できる成果体を得ることも目指す。

B. 研究方法

(1) *In vivo* 実験：TIPS投与によるCNT負荷試験と有害性の解析

MWCNT-7、MWCNT-NとSWCNTは、PFポリマー分散液に懸濁し、肺内噴霧ゾンデにより経気道的に投与する。12週齢雄性F344ラットに、イソフルラン深麻酔下にて、それぞれ合計投与量が0.1あるいは0.5mg/ラットとなるように8回TIPS投与する。対照群として、無処置 (No treatment) およびPFポリマー液投与 (対照、vehicle) 群を設ける。以後無処置にて、投与終了後4週、13週、52週、および104週に剖検する。4週、13週は高用量のみで、以降の52週および104週は低と高用量を観察する (1CNTにつき77匹設定：4週(10匹)、13週(7匹)、52週(10匹×2)、104週(20匹×2)。剖検時に胸腔内RPMI-640培地注入により胸腔洗浄液を採取し、遠心分離して炎症細胞やタンパク質 (総タンパク、アルブミン) 解析に供する。イソフルラン深麻酔下に大動脈より採血屠殺する。右肺は4%緩衝パラホルムアルデヒドを気管より注入し、パラフィン包埋を用いて、増殖活性 (抗Ki67抗体、Abcam) の程度について免疫組織学的に解析する。52週以降では、肺及び胸膜中皮の腫瘍性病変についても定量解析する。左肺は凍結し、RNA抽出 (ISOGEN、ニッポンジーン) と定量的RT-PCRにより*Cc1*種、*I1*種や*Tn f-α*等の炎症性サイトカイン発現を定量する。

(2) *In vivo* 実験：TIPS投与によるCNT負荷試験と亜急性期遺伝子変化の解析

(1) *In vivo*試験と同様の方法で、発がん性陽性 (MWCNT-7, MWCNT-N, MWCNT-B, DWCNT)、陰性 (CNH)、未知 (SWCNT) を被験CNTとしてTIPS投与し、4週後に肺組織を採取、凍結保存し、NGSを用いたRNAシーケンシング (RNA-seq) 解析 (マクロジェン) に用いる。CNTにより変化するトランスクリプトームについて、GO解析、パスウェイ解析を行う。

(3) *In vitro* 実験：Mφ細胞を用いたCNTによる毒性の解析

マウスMφ細胞 (RAW264.7) に、CNTsを投与し (25-100 μg/ml) 48時間培養する。マウスMφ細胞の細胞生存率 (WST-1、ロッシュ)、産生される炎症性サイトカイン (定量的RT-PCR) を定量する (内木)。

(倫理面の配慮)

動物実験については、平成18年4月28日環境省告示第88号「実験動物の飼養及び保管並びに苦痛の軽減に関する基準」に従った。本研究では、薬物投与を行い、その変化を検証するとともに、動物を安楽死させて組織を摘出し、標本作製に用いた。実験の範囲を研究目的に必要な最小限度として、動物の福祉に十分配慮した。今回行った動物実験は全て、名古屋市立大学内の医学研究科実験動物研究教育センターのコンベンショナルエリアあるいはSPFエリアで行い、当該施設の動物実験指針に基づいた、倫理審査および遺伝子組み換え実験の審査を受け、承認されたうえで実施しており (医動20-028、医動23-047)、当施設での動物実験規程を遵守し、生命の尊厳に十分配慮した方法で動物実験を行う。

C. 研究結果

(1) *In vivo* 実験：CNTによる肺・中皮有害性の解析

(1)-1. CNTによる臓器重量の変化

104週の剖検時、体重および肝、腎、心、脾の重量に群間差は認めなかった。肺重量は、無処置 (No treatment) 群 (絶対重量 1.5 ± 0.5 g) と対照 (vehicle) 群 (1.5 ± 0.1 g) で差は見られなかった。また、対照群と比較して、MWCNT-7 (低用量群 1.5 ± 0.1 g)、MWCNT-N (低用量群 1.8 ± 0.5 g、高用量群 1.9 ± 0.1 g)、SWCNT (低用量群 1.6 ± 0.3 g、高用量群 2.4 ± 0.7 g、 $P < 0.001$) で増加傾向を認め、SWCNT高用量群で有意に増加した。なお、MWCNT-7高用量群では、52週剖検以降全例が中皮腫発症で途中死亡したため、104週の解析は不能であった。

(1)-2. CNTによる肺有害性の解析

4、13、52週において、増殖活性について定量解析を行った。比較のために4週、52週の結果とともに提示する。肺胞上皮細胞におけるKi67陽性細胞率は、対照群と比較してMWCNT-7、MWCNT-N投与群において有意に上昇し、SWCNTにおいても有意に増加した (図1)。

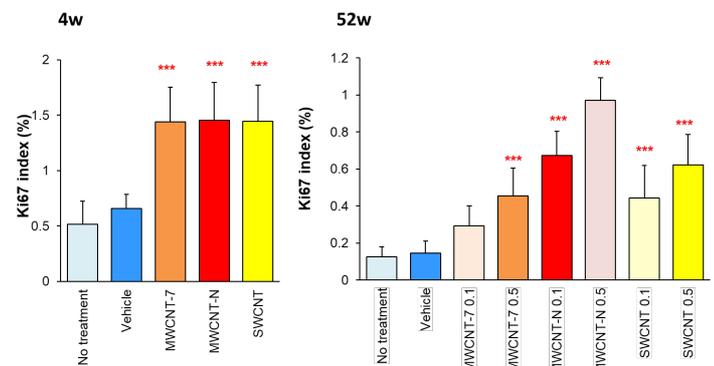


図1. CNT投与による肺胞上皮増殖活性の変化 (Ki67免疫染色)、*** $P < 0.001$ vs Vehicle.

(1)-3. CNTによる胸膜中皮有害性の解析

52週に採取した胸腔洗浄液や心組織を用いて、胸膜中皮細胞の有害性を解析した。胸腔洗浄液中の総タンパクおよびアルブミン値は、対照群と比較して、MWCNT-7高用量群で上昇し、総タンパクにおいて有意な変化を示した (図2)。心膜中皮細胞におけるKi67標識率は、対照群と比較してMWCNT-7、MWCNT-N投与群で有意に上昇し、SWCNTでは明らかな変化は見られなかった (図3)。

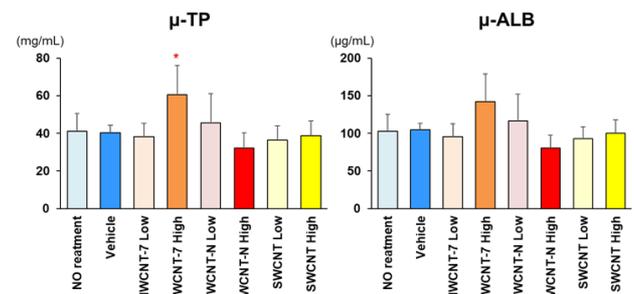


図2. CNT投与による胸腔洗浄液中総タンパクとアルブミン値の変化、* $P < 0.05$ vs Vehicle.

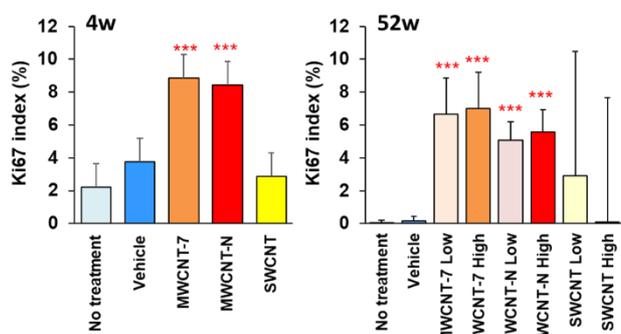


図3. CNT投与による心膜中皮細胞増殖活性の変化 (Ki67免疫染色)、***P < 0.001 vs Vehicle

(1)-4. 肺および胸膜中皮における増殖性病変の定量

104週における肺胞上皮過形成の発生頻度は、無処置群 (1/17匹)、対照群 (3/18匹)、MWCNT-7低用量群 (0/19匹)、MWCNT-7高用量群 (1/21匹)、MWCNT-N低用量群 (7/18匹)、MWCNT-N高用量群 (6/19匹)、SWCNT低用量群 (3/18匹)、SWCNT高用量群 (3/17匹) であった。肺胞上皮腺腫の発生頻度は、無処置群 (0/17匹)、対照群 (0/18匹)、MWCNT-7低用量群 (0/19匹)、MWCNT-7高用量群 (1/21匹)、MWCNT-N低用量群 (3/18匹)、MWCNT-N高用量群 (3/19匹)、SWCNT低用量群 (2/18匹)、SWCNT高用量群 (0/17匹) であった。肺胞上皮腺癌の発生頻度は、無処置群 (0/17匹)、対照群 (1/18匹)、MWCNT-7低用量群 (0/19匹)、MWCNT-7高用量群 (1/21匹)、MWCNT-N低用量群 (1/18匹)、MWCNT-N高用量群 (6/19匹、P<0.05)、SWCNT低用量群 (0/18匹)、SWCNT高用量群 (11/17匹、P<0.001) で、MWCNT-NとSWCNTの高用量群で有意な上昇を認めた。

胸膜中皮腫の発生は、無処置群 (0/17匹)、対照群 (0/18匹)、MWCNT-7低用量群 (4/19匹)、MWCNT-7高用量群 (20/21匹、P<0.001)、MWCNT-N 低用量群 (1/18匹)、MWCNT-N 高用量群 (8/19匹、P<0.001)、SWCNT低用量群 (1/18匹)、SWCNT高用量群 (1/17匹) で、MWCNT-7とMWCNT-Nの高用量群で有意な上昇を認めた。

(1)-5. 肺におけるサイトカインmRNA発現の定量

4、13、52週における肺のケモカインおよびサイトカイン mRNA 発現レベルを定量 RT-PCR により解析した。いずれも同様の傾向で、4週の結果を示す (図4)。CNTs 投与による遺伝子発現の増加傾向は見られ、肺発がん感受性の高いと考えられる MWCNT-N は、*Ccl2*、*Ccl3*、*Ccl9*、*Tnf-α* および *Il-1β* で有意に上昇した。SWCNT では *Ccl2*、*Ccl3* で有意に上昇し、肺発がん性と相関を示した。

(1)-6. 肺における遺伝子発現解析

TIPS 投与後4週の肺凍結サンプルを用いた RNA-seq 解析により、CNT により変動する遺伝子群を解析した。その結果、対照群と比較して MWCNTs で2倍以上に有意に上昇する遺伝子を586個、低下する遺伝子を150個得た。有意な変化が見られるパスウェイとして、Mφ由来のケモカイン、サイトカイン遺伝子、細胞周期関連遺伝子群が検出された。

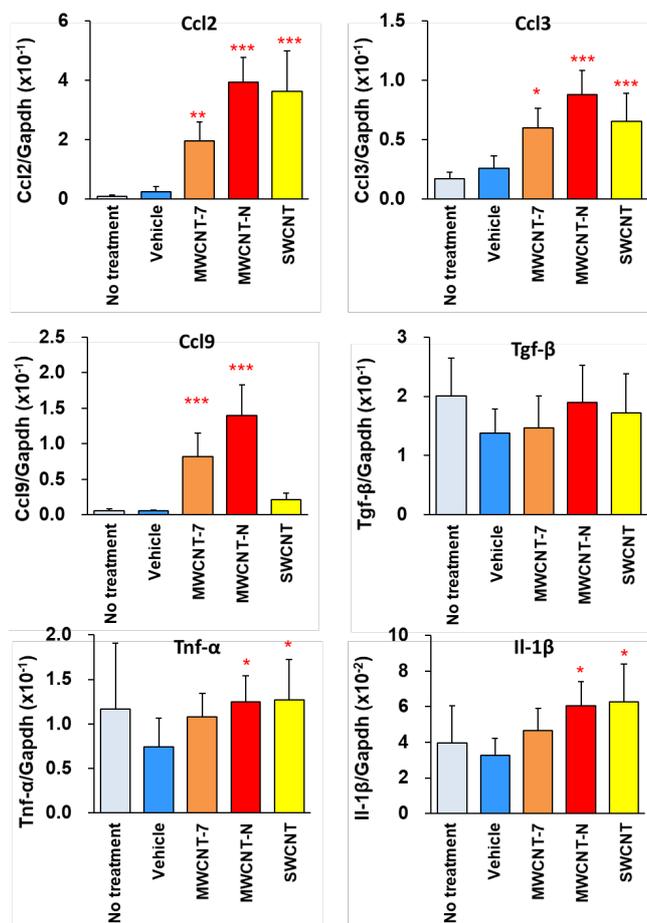


図4. CNT投与による肺サイトカインmRNA発現量の変化、4週 (定量RT-PCR)、**P < 0.01、***P < 0.001 vs Vehicle.

(2) In vivo 実験：CNTによる亜急性期遺伝子変化の解析

TIPS 投与後4週の肺凍結サンプルを用いた RNA-seq 解析により、実験(1)より発がん性の違いをもつCNTをさらに追加し、変動遺伝子を解析した。その結果、発がん陰性CNTと比較して、陽性CNTsで2倍以上に有意に上昇する遺伝子を75個、低下する遺伝子を27個得た。有意な変化が見られるパスウェイとして、ケモカイン、サイトカイン遺伝子などの炎症関連因子が検出された (図5、6)。

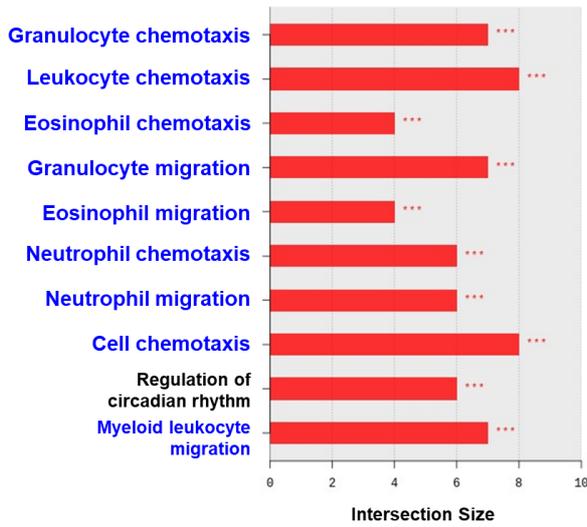


図5. CNT投与によるRNAシーケンシング解析、GOエンリッチメント解析 (Biological Function)、4週、***P < 0.001 vs Negative.

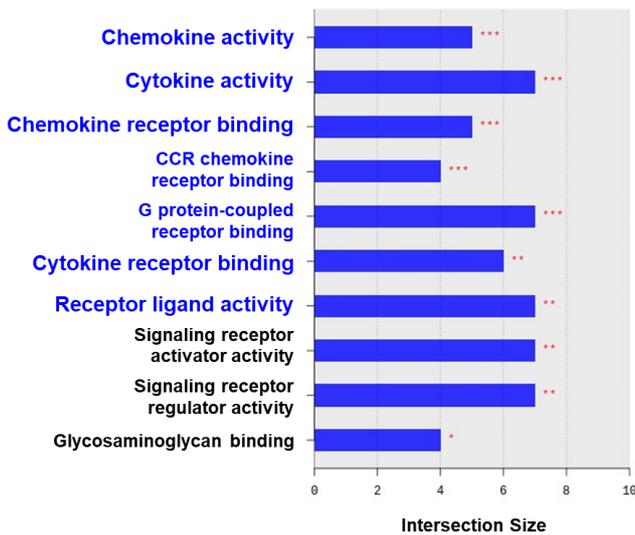


図6. CNT投与によるRNAシーケンシング解析、GOエンリッチメント解析 (Molecular Function)、4週、***P < 0.001 vs Negative.

(3) In vitro実験：Mφ細胞と肺オルガノイドを用いたCNTによる毒性の解析

マウスMφ細胞 (RAW264.7) にCNTsを投与し、細胞生存率を定量した。細胞生存率は各CNTs投与により有意に低下した (図7)。In vivo試験においてCNTs投与により発現高値を認めた*Ccl2*のmRNA発現レベルを定量RT-PCRにより解析した。In vitroにおいても、CNTs投与によりいずれも有意な発現上昇を認め、in vivoと類似した発現パターンと発がん性との相関を示した (図8)。

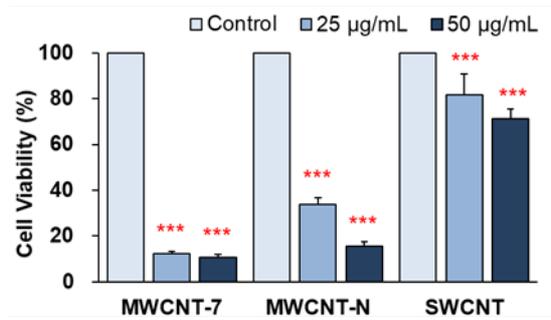


図7. CNT投与によるマウスMφ細胞 (RAW264.7) の細胞生存率の変化 (WST-1アッセイ)、***P < 0.001 vs Control.

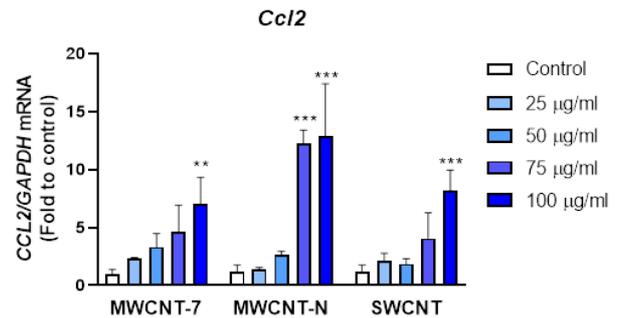


図8. CNT投与によるマウスMφ細胞 (RAW264.7) の*Ccl2*発現の変化 (定量RT-PCR)、**P < 0.01、***P < 0.001 vs Control.

D. 考察

TIPS法は、大規模な吸入暴露施設を必要とせず、ナノマテリアルの肺、中皮毒性の評価が可能であり、2年間発がん性試験により複数のMWCNTsの発がん性が明らかになってきた。このことからTIPS法による投与手法と解析法を固定化することにより、得られた有害性指標を健康影響評価法の迅速化に活用することが可能になると考えられる。すなわち、安定した投与、解析手法により経時的に観察しCNTの有害性を正確に捉えることにより、CNTのAOPや発がん性に特異的で、有害性の評価指標として有用な遺伝子変化および遺伝子変異の抽出や毒性発現機構の解明が期待できる。

今年度は、発がん性未知のSWCNTと、陽性対照のMWCNT-7、MWCNT-Nを同条件でTIPS投与することにより、層数、鉄含有量、形状などのCNTの物性の差異と肺、中皮に対する有害性の関連を明らかにすることとした。その結果、陽性対照のMWCNT-NおよびMWCNT-7に加えて、SWCNTでは中皮に対する発がん性は陰性であったものの、肺発がん性陽性であることが新たに明らかになった (非公開データ)。肺胞上皮および中皮における細胞増殖活性とDNA損傷の増加がいずれの実験期間においても検出され、増殖活性マーカー (Ki67)の定量結果は、発がん性と相関しており、腫瘍発生前の短期試験によるCNTの有害性指標として有用である可能性が示唆された。遺伝子発現レベルでは、TIPS投与後早期およびin vitro系においてケモカイン、特に*Ccl2*種の発現変化が発がん性と相関する可能性が明らかになってきており、CNTのAOPとして重要かつ簡便なCNT有害性検出

指標となりうることが示唆された。

E. 結論

肺がん陽性対照である多層CNTs (MWCNT-7、MWCNT-N) と、未知のSWCNTのTIPS投与(0.1または0.5 mg/rat)による肺腫瘍性病変と増殖、酸化的DNA損傷について、亜急性(4週)、亜慢性(13週)、慢性(52週)、発がん(104週)期のサンプルを解析した。さらに、発がん性陽性(MWCNT-B, DWCNT)、陰性(CNH)を被験CNTとして追加し、亜急性期の遺伝子変化と発がん性の関連について、RNA-seqで解析した。その結果、MWCNT-7、MWCNT-Nに加えてSWCNTの肺発がん性が明らかになる一方で、SWCNTによる中皮発がん性は認めなかった。TIPS投与後早期に、肺胞上皮における増殖活性、DNA損傷レベルとケモカイン発現の上昇を認めたことから、CNTの発がん機序にDNA損傷による細胞増殖の活性化が関与していると考えられる。*In vitro*試験では、Mφにおける酸化的ストレスやサイトカイン発現等、*in vivo*試験と同様にCNTにより変動する指標が得られており、今後は引き続き肺オルガノイドを用いて同様の解析をする。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Hori Y, Naitoh I, **Naiki-Ito A**, Kawai T, Yoshida M, Kato A, Kachi K, Sahashi H, Adachi A, Toyohara T, Kito Y, Yamamoto T, Takahashi S, Kataoka H. Incidence of pancreatic injury and pancreatitis in patients treated with immune checkpoint inhibitors. Clin Transl Gastroenterol. 2023, in press.
2. Nagai T, Kawai N, Gonda M, Iida K, Etani T, Kobayashi D, Naiki T, **Naiki-Ito A**, Ando R, Yamaguchi S, Sugahara Y, Ueno S, Tsutsumiuchi K, Imae T, Yasui T. Role of HIKESHI on Hyperthermia for Castration-Resistant Prostate Cancer and Application of a Novel Magnetic Nanoparticle with Carbon Nanohorn for Magnetic Hyperthermia. Pharmaceutics. 15:626, 2023.
3. Yamamoto Y, Hotta Y, Tomita N, **Naiki-Ito A**, Kitagawa A, Kuboshiki U, Hagita T, Noda M, Sanagawa A, Kataoka T, Kondo M, Furukawa-Hibi Y, Takahashi S, Kimura K. Changes in zinc and manganese concentrations in cisplatin-induced acute kidney injury. Biochem Biophys Rep. 33:101422, 2023.
4. Tomita N, Hotta Y, Ito H, **Naiki-Ito A**, Matsuta K, Yamamoto Y, Ohashi K, Hayakawa T, Sanagawa A, Horita Y, Kondo M, Kataoka T, Takahashi S, Sobue K, Kimura K. High preoperative serum strontium increase the risk of acute kidney injury after cardiopulmonary bypass. Clin Exp Nephrol. 27:382-391, 2023.
5. Kachi K, Naitoh I, Ban T, Hayashi K, Yoshida M, Hori Y, Natsume M, Kato A, Kito Y, Saito K, Matsuo Y, Kato H, **Naiki-Ito A**, Takahashi S, Notohara K, Kataoka H. A Case of Concomitant Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and Type 1 Autoimmune Pancreatitis: A Potential Issue in the Diagnosis of Carcinoma by Endoscopic Ultrasound-guided Fine-needle Biopsy. Intern Med. 62:545-551, 2023.

2. 学会発表

1. **内木綾**、高橋智. モデル動物と臨床検体を用いた前立腺・肝発がんメカニズムの解析と予防研究、第113回日本病理学会総会(2024年3月、名古屋)
2. 加藤寛之、佐藤元紀、**内木綾**、小村理行、稲熊真悟、高橋智. プロテームによる膵炎発症膵癌における初期変化の解析、第113回日本病理学会総会(2024年3月、名古屋)
3. 稲熊真悟、王程博、小村理行、加藤寛之、**内木綾**、高橋智. CD70およびPD-L1は協調的に腫瘍浸潤・免疫逃避を促進し悪性胸膜中皮腫の予後を予測する、第113回日本病理学会総会(2024年3月、名古屋)
4. **内木綾**、加藤寛之、小村理行、**津田洋幸**、高橋智. 非アルコール性脂肪肝炎および肝線維化に対するlactoferrinの抑制効果、第40回日本毒性病理学会(2024年1月、品川区)
5. Xiaochen Kuang, **Aya Naiki-Ito**, Masayuki Komura, Hiroyuki Kato, Satoru Takahashi. Angiotensin-II receptor blocker suppresses liver injury and fibrosis in rat non-alcoholic steatohepatitis model, 第40回日本毒性病理学会ワークショップ(2024年1月、品川区)
6. 加藤寛之、**内木綾**、小村理行、高橋智. マウス膵炎モデルを用いたプロテオーム解析による膵発癌メカニズムの検討、第40回日本毒性病理学会(2024年1月、品川区)
7. **内木綾**、加藤寛之、小村理行、高橋智. 非アルコール性脂肪肝炎および肝発がんに対するlactoferrinの化学予防効果の検討、第30回日本がん予防学術大会(2023年9月、石川)
8. **内木綾**、加藤寛之、**梯アテナ**、**津田洋幸**、高橋智. 多層カーボンナノチューブとフラーレンウィスカーの肺発がん性の解析、第82回日本癌学会学術総会(2023年9月、横浜)
9. **内木綾**、加藤寛之、**梯アテナ**、**津田洋幸**、高橋智. 多層カーボンナノチューブとフラーレンウィスカーの肺発がん性の解析、第82回日本癌学会学術総会(2023年9月、横浜)
10. Xiaochen Kuang, **Aya Naiki-Ito**, Masayuki Komura, Hiroyuki Kato, Satoru Takahashi. Chemopreventive effects of angiotensin-II receptor blocker on rat non-alcoholic steatohepatitis and carcinogenesis, 第82回日本癌学会学術総会(2023年9月、横浜)
11. 稲熊真悟、上木あかね、Chengbo Wang、小村理行、加藤寛之、**内木綾**、高橋智. CD70 およびPD-L1 は協調的に腫瘍浸潤・免疫逃避を促進し悪性胸膜中皮腫患者の予後を悪化させる、第82回日本癌学会学術総会(2023年9月、横浜)
12. Sheema Asraful Nahar, **Aya Naiki-Ito**, **Anna Kakehashi**, Hiroyuki Kato, **Hiroyuki Tsuda**, Satoru Takahashi. Evaluation of lung and mesothelial carcinogenicity of single-walled carbon nanotube in male Fischer 344 rats, 第82回日本癌学会学術総会(2023年9月、横浜)

13. 加藤寛之、内木綾、稲熊真悟、小村理行、高橋智. 膵癌における 5-FU と luteolin の併用投与効果の検討, 第 82 回日本癌学会学術総会 (2023 年 9 月、横浜)
14. 小村理行、加藤寛之、内木綾、稲熊真悟、高橋智. 腫瘍細胞および間質細胞に発現するテトラスパニンが乳癌の予後を予測する, 第 82 回日本癌学会学術総会 (2023 年 9 月、横浜)
15. 内木綾、加藤寛之、小村理行、稲熊真悟、高橋智. 非アルコール性脂肪肝炎および肝線維化に対する lactoferrin の抑制効果, 第 112 回日本病理学会総会 (2023 年 4 月、下関)
16. 加藤寛之、内木綾、小村理行、稲熊真悟、高橋智. 膵癌における Dihydropyrimidine Dehydrogenase (DPYD)発現の意義, 第 112 回日本病理学会総会 (2023 年 4 月、下関)
17. 稲熊真悟、上木あかね、小村理行、加藤寛之、内木綾、高橋智. PD-L1 陽性大腸癌細胞は幹細胞様表現型を示し、特徴的な遺伝子発現、高悪性形質を示す, 第112回日本病理学会総会 (2023 年4月、下関)

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。