

研究課題名：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

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）は難分解性で体内に蓄積し得ることから、肺胞上皮および胸膜中皮に毒性・発がん性を誘発する可能性がある。一方、OECDが求める吸入暴露試験は施設・費用面の制約が大きく、動物使用の削減（3R）を意識した、より実用的かつ効率的な評価体系の確立が課題である。そこで本研究は、大規模吸入施設を必要としない経気管肺内噴霧投与（TIPS）法を基盤に、長期発がん性（104週）と整合する短期有害性指標および Adverse Outcome Pathway（AOP）の Key Event（KE）候補を同定し、将来的に *in vitro* 評価へ移行可能な *in vivo* 参照軸を構築することを目的とした。

本研究期間では、発がん性陽性対照である MWCNT-7、MWCNT-N と、発がん性が未知であった SWCNT を同条件で TIPS 投与し、4週、13週、52週および104週にわたり、肺・胸膜中皮の腫瘍性病変、肺胞マクロファージ集積、肺胞上皮増殖活性、DNA 損傷、酸化・炎症関連 DNA 損傷および炎症性遺伝子発現を解析した。その結果、SWCNT は肺発がん性を示す一方、本試験条件下では胸膜中皮腫誘発性は明確には支持されず、MWCNT とは異なる発がんプロファイルを示すことが明らかとなった。短期指標として、Ki67 および γ H2AX は複数 CNT で4週から上昇し13週まで持続し、腫瘍発生前段階のスクリーニング指標として有用であった。8-OHdG は MWCNT 群で上昇し、8-NG は SWCNT 群で早期から持続的に増加するなど、ROS/RNS を介する傷害様式には CNT 種間の差異が認められた。炎症性遺伝子では Ccl2/Ccl3 が複数 CNT で共通して上昇し、Il-1b/Tnfa は MWCNT-N および SWCNT など高発がん感受性群で持続的に上昇した。

さらに、発がん性陽性 CNT、発がん性陰性 CNT および化学発癌物質（DHPN/NNK）を比較対象として、投与後早期肺組織の RNA-seq 解析、GO/KEGG 解析および qRT-PCR 解析を行った。解析年度により比較対象や解析セットは異なるものの、発がん性陽性 CNT では、発がん性陰性 CNT と比較して、免疫・炎症応答、白血球の遊走・走化性、サイトカイン・ケモカインシグナル、食食ーリソソーム系など、炎症・自然免疫／異物応答に関連する経路が一貫して富化した。Spp1、Ccl2、Mmp12 等は、マクロファージを中心とした炎症性微小環境形成および組織改変を反映する候補マーカーとして抽出・検証された。

全ゲノム解析では、DHPN、NNK および CNT により誘発されたラット肺がん・中皮腫検体を用いて、体細胞変異および変異シグネチャーを解析した。その結果、DHPN/NNK 誘発肺がんではストランドバイアスを伴う変異シグネチャーが認められ、DNA 付加体形成を介した変異誘発機序が示唆された。一方、MWCNT/SWCNT 由来腫瘍では明確なストランドバイアスは認められず、CNT 発がんは DNA への直接作用のみでは説明しにくい可能性が示された。In vitro 解析では、RAW264.7 マクロファージ細胞に CNT を投与し、高濃度条件で Ccl2 発現上昇を確認した一方、陽性 CNT と陰性 CNT の識別には暴露条件や細胞系の最適化が必要であることが示された。

以上より、本研究では、TIPS 法により CNT の長期発がん性と短期 KE 候補を接続し、発がん性陽性・陰性 CNT および化学発癌物質との比較により、CNT 発がんの機序像を具体化した。特に、マクロファージ／ケモカイン系を中心とした炎症・自然免疫応答、酸化・炎症関連 DNA 損傷、組織改変は、CNT 発がん性を反映する重要な短期反応であると考えられた。本成果は、3R を意識した短期 *in vivo* 評価および *in vitro* 評価系の妥当性確認に必要な *in vivo* 参照軸を提示するものであり、ナノマテリアルのリスクアセスメント、試験法標準化、OECD TG/IATA への接続を検討する上での基盤情報として位置づけられる。

研究分担者

戸塚 ゆ加里 星薬科大学薬学部 教授
梯 アンナ 大阪公立大学大学院医学研究科
准教授
津田 洋幸 名古屋市立大学大学院医学研究科
特任教授

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種の多層(MW)CNT (MWCNT-7) が日本パイオアッセイ研究センター (JBRC) で試験されたのみである。本研究グループではこれまでに、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方法 (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R2-6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MWCNTsによる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(4週)に検出し、CNT毒性のAdverse Outcome Pathway (AOP)として期待された。さらにR6年度は、単層(SW)CNTのTIPS投与後2年間の解析により、MWCNT-7およびMWCNT-Nが肺・胸膜発がんを発生させる条件において、SWCNTが肺発がん性を有し、胸膜発がん性は有さないことを初めて明らかにするとともに、投与後4週において、MWCNTと同様のAOPが観察されることを確認した。

健康影響評価のエンドポイントとして、遺伝毒性は有用な指標となることが知られている。近年、次世代シーケンサー(NGS)によるノンバイアスかつグローバルなゲノム変異解析が進み、環境要因の暴露に固有の体細胞変異のパターン(変異シグネチャー)が存在することが明らかになってきた。さらに変異シグネチャー情報を用いることで、化学物質が誘発する毒性のAOPを得ることも可能であることが示されている。本研究では、TIPS投与により発がん性が未知のSWCNTの肺・胸膜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。これまでに得られたCNTのAOPとの相違を詳細にすることにより、AOPの高精度化や新規樹立を試み、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。

本研究期間は、MWCNTs (MWCNT-7, MWCNT-N)とSWCNTのTIPS投与後、発がん期(104週)における肺発がん性と一致する、亜急性期(4週)、亜慢性期(13週)に観察可能な有害性指標を選定するため、4、13週における各指標の経時的变化を病理学的解析、遺伝子解析により明らかにするとともに発がん性陰性物質における変動も確認する。また複数種類のCNTまたは既知の化学発癌物質による遺伝子発現変化および遺伝毒性をNGSにより解析し、変動パスウェイおよび変異シグネチャーを同定する。これらにより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やOECD TG/IATAに提案できる評価法を開発する。

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 (梯、津田、内木)

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-1640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(内木・津田)。イソフルラン深麻酔下到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、M ϕ 局在(抗CD68抗体、BIO-RAD)、増殖活性(抗Ki67抗体、Abcam)、DNA損傷(γ H2AX抗体、CST)の程度について免疫組織学的に解析する(内木)。また酸化ストレスは、酸化的DNA損傷により蓄積される8-OHdG、炎症関連DNA損傷マーカー8-nitrosoguanosine (8-NG)を指標として、ブアン固定パラフィン包埋肺標本を用いた免疫染色法(抗8-OHdGマウスモノクローナル抗体、日本老化制御研究所)、anti-8-NG rabbit polyclonal抗体(1:20, 10 μ g/ml)、KMU-P01, Cosmo Bio Co. LTD) (梯)。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による*Ccl*種、*Ii*種や*Tnf- α* 等の炎症性ケモカイン、サイトカイン発現の定量に用いる(内木)。

(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 (津田、梯、内木)

(1) *In vivo*試験と同様の方法で、肺発がん性陽性CNT (MWCNT-7, MWCNT-N, MWCNT-B, DWCNT, SWCNT)、最近長期試験において肺発がん性陰性を実証したCNT (CNH, CNB) (論文投稿中)を被験CNTとしてTIPS投与し、4週後に肺組織を採取し、免疫染色(梯)、NGSを用いたRNA-seq解析、定量的RT-PCR解析に用いる(内木)。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(内木・梯)。既知の発癌物質N-bis(2-hydroxypropyl) nitrosamine (DHPN)を4,000mg/kg、タバコ煙発癌物質4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK)を200mg/kgの用量で、1回/週にて4週間(計4回)投与し、CNTによる肺発がん機序との比較対照として用いる。

(3) *In vivo* 実験：NGSによるCNT変異シグネチャー解析 (戸塚、内木)

SWCNTおよびMWCNT-N/BをF344ラットにTIPS投与し、発生した肺がん及び中皮腫サンプルを用いてこれら化学物質に由来する変異シグネチャーの同定を試みる。変異シグネチャーの比較として、化学肺発がん物質であるDHPNおよびNNKによるラット肺がんについてもゲノム解析を実施した。中皮腫のFFPEサンプルから腫瘍部分を削り取り、中皮腫FFPEサンプルから腫瘍部分を削り取り、ゲノムDNAをtruXTRAC FFPE DNA microTUBE Kit (Covaris)を用いて抽出する。同一個体から非腫瘍部に相当する箇所も削り出し、同様にゲノムDNAを抽出する。抽出したゲノムDNAを次世代シーケンサー (NovaSeq) で全ゲノム解析を行い、腫瘍に検出される

体細胞変異の解析を行う。一方、F344ラットにMWCNT-N/Bを投与して得られた胸膜中皮腫及び肺がんは凍結サンプルよりDNAを抽出し、同様に全ゲノム解析を実施する。得られたデータから、Mutect(Ver2)、Strelka(Ver2)を用いて変異検出を行い、SigProfilerExtractor (v.1.1.3)にて解析し、変異シグネチャーの抽出を行う(戸塚)。

(4) *In vitro*実験：Mφ細胞を用いたCNTによる毒性の解析(内木)

マウスMφ細胞(RAW264.7)に、CNTsを投与し48時間培養する。マウスMφ細胞から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生で途中死亡したため、104週の解析は不能であった。

(1)-2. CNTのTIPS投与による肺・胸膜中皮発がん性と免疫細胞反応

研究期間を通じて実施したTIPS投与後2年間発がん性試験について、得られた104週解析の詳細データを含めて示す。

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高用量群群(6/19匹)、SWCNT低用量群(3/18匹)、SWCNT高用量群群(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高用量群群(3/19匹)、SWCNT低用量群(2/18匹)、SWCNT高用量群

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高用量群群(6/19匹、 $P < 0.05$)、SWCNT低用量群(0/18匹)、SWCNT高用量群群(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。肺胞上皮腺腫及び腺癌の発生頻度についても、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(2/21匹)、MWCNT-N低用量群(4/18匹)、MWCNT-N高用量群群(9/19匹、 $P < 0.01$)、SWCNT低用量群(2/18匹)、SWCNT高用量群群(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、実験開始52週以降に、MWCNT-7、MWCNT-N投与群に観察され、途中死亡例が見られた(図10)。途中死亡例および最終解剖を含めた壁側胸膜中皮腫の発生頻度は、無処置群(0/17匹)、対照群(0/18匹)、MWCNT-7低用量群(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高用量群群(7/19匹、 $P < 0.001$)、SWCNT低用量群(1/18匹)、SWCNT高用量群群(1/17匹)、臓側胸膜中皮腫の発生頻度は、無処置群(0/17匹)、対照群(0/18匹)、MWCNT-7低用量群(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(7/19匹、 $P < 0.001$)、SWCNT低用量群(0/18匹)、SWCNT高用量群(0/17匹)、総計では、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)、いずれもMWCNT-7とMWCNT-Nの高用量群で有意な上昇を認めた。

以上の発がんプロファイルの違いを踏まえ、CNT投与後の肺における沈着状況と免疫細胞の反応を検討した。4、13、52、104週の全観察期間を通じ、CD68免疫染色によりCNT投与群における肺胞Mφの集積が確認された。特にSWCNT投与群では、高度な好中球浸潤の併発が認められた(図1)。顕微鏡およびSEM観察において、MWCNTs群では肺胞Mφによる貪食像に加え、線維が細胞膜から突き刺さる「突出像」が確認された。対照的にSWCNT群では、Mφによる貪食は確認されたものの、線維は細胞内に完全に内包されており、表面への露出は明らかではなかった。また同群では、Mφの崩壊に伴いSWCNTが肺胞内へ再放出される像も観察された(図2)。

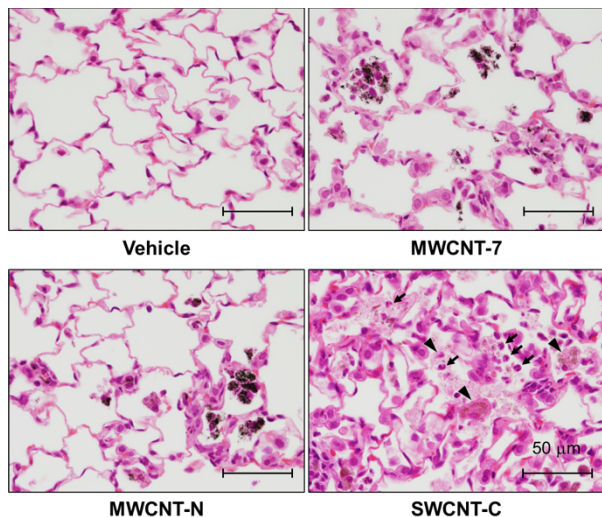


図1. 肺胞MφによるCNTの貪食とSWCNTによる好中球遊走 (HE像) .

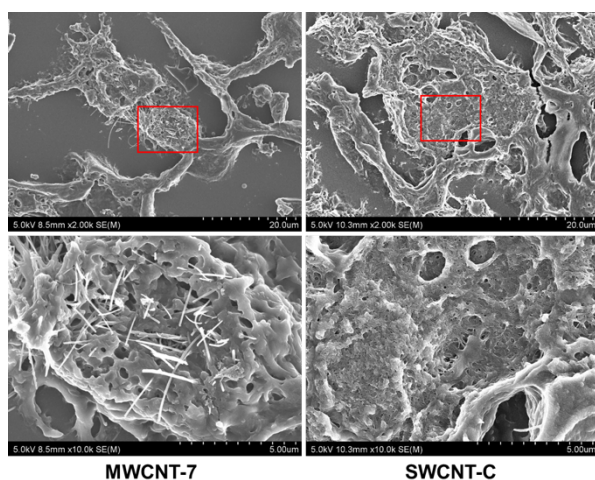


図2. 肺胞MφによるCNTの貪食 (SEM像) .

(1)-3. CNTによる肺有害性指標の動態解析 (Ki67、 γ H2AX、8-OHdG、8-NG)

増殖活性およびDNA損傷指標について4週と13週の定量的比較を行ったところ、多くの指標で4週からの変化が持続していた。Ki67および γ H2AX陽性率は、MWCNT-7、MWCNT-N、SWCNTのいずれの群においても、4週時点ですでに有意な上昇を示し、その傾向は13週まで持続した (図3、4)。酸化的DNA損傷 (8-OHdG) はMWCNT群特異的に上昇し、SWCNT群では有意な変化を認めなかった (図5)。他方、炎症関連DNA損傷 (8-NG) については、SWCNT群では4週から継続して有意に増加した一方、MWCNT群では13週に至って有意な上昇が顕在化するという経時的な差異が認められた (図6)。

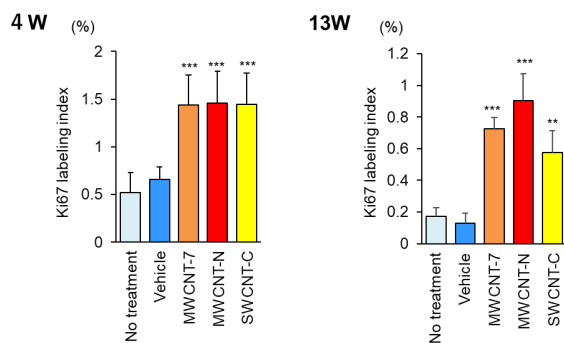


図3. CNT投与による肺胞上皮増殖活性の変化 (Ki67免疫染色)、**P < 0.01、***P < 0.001 vs Vehicle.

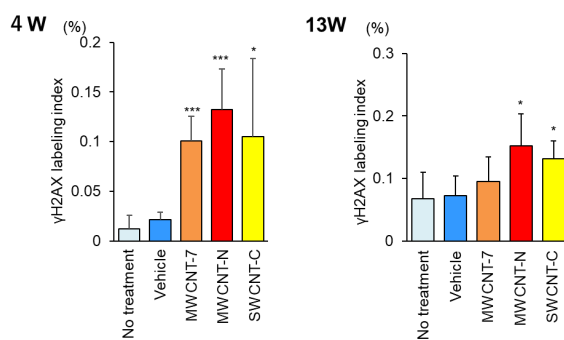


図4. CNT投与による肺胞上皮DNA損傷の変化 (γ H2AX免疫染色)、*P < 0.05、***P < 0.001 vs Vehicle.

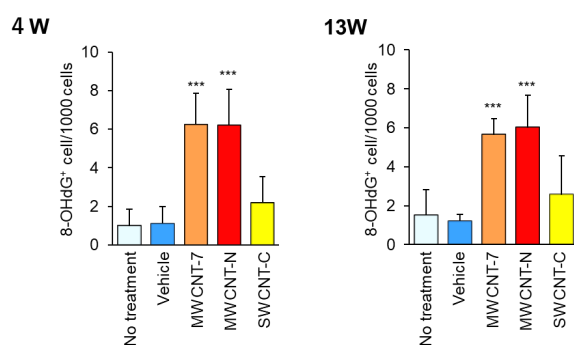


図5. CNT投与による肺胞上皮酸化的DNA損傷の変化 (8-OHdG免疫染色)、***P < 0.001 vs Vehicle

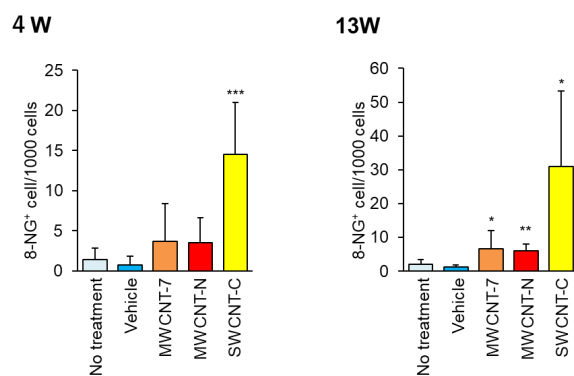


図6. CNT投与による肺胞上皮炎症関連DNA損傷の変化 (8-NG免疫染色)、*P < 0.05、**P < 0.01、***P < 0.001 vs Vehicle.

(1)-4. CNTによるケモカイン、サイトカインmRNA発現の動態解析 (定量的RT-PCR)

4および13週における肺のケモカイン、サイトカインおよび炎症関連遺伝子のmRNA発現レベルを定量RT-PCRにより解析した (図7, 8)。ケモカインCc12およびCc13の発現は、4週・13週の両時点において、MWCNT-7、MWCNT-N、SWCNTの全投与群で一貫して有意に上昇した。Cc19はMWCNTs群では両時点で、SWCNT群では13週時点では有意な上昇を示した。炎症性サイトカインについては、Il16が全投与群の4週時点で有意に上昇した。Il-1b、Tnfaは高発がん感受性であるMWCNT-NおよびSWCNT群において、4週・13週を通じて有意な上昇を認めた。すなわち、曝露早期からのCc12/Cc13の共通した上昇はCNTの発がん性の有無を鋭敏に捉えるスクリーニング指標として有用であり、さらにIl-1bやTnfa等の発現プロファイルは、MWCNT-NやSWCNTが示すより高い発がん性強度を反映する指標となり得ることが示唆された。

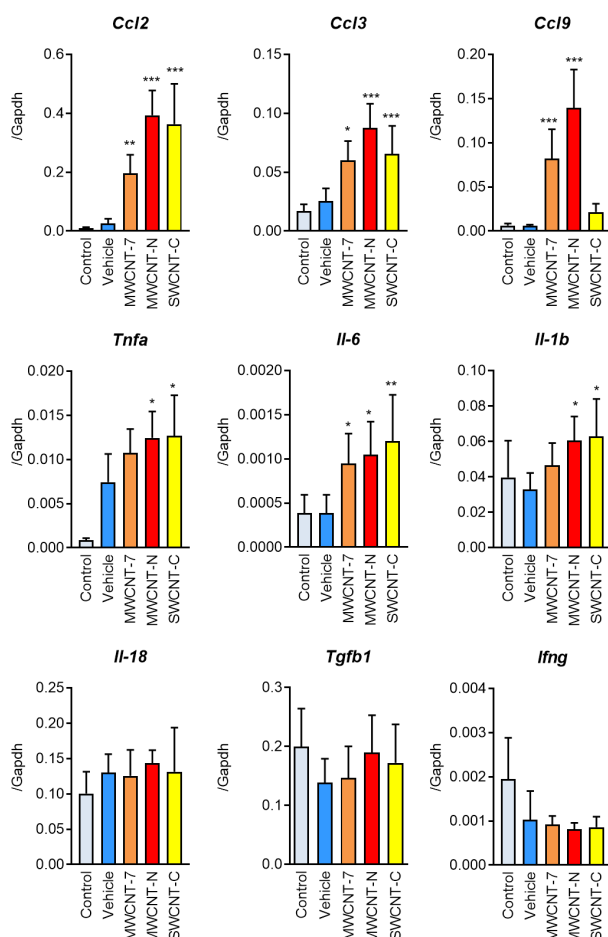


図7. CNT投与による肺サイトカインmRNA発現量の変化、4週 (定量的RT-PCR)、*P < 0.05、**P < 0.01、***P < 0.001 vs Vehicle.

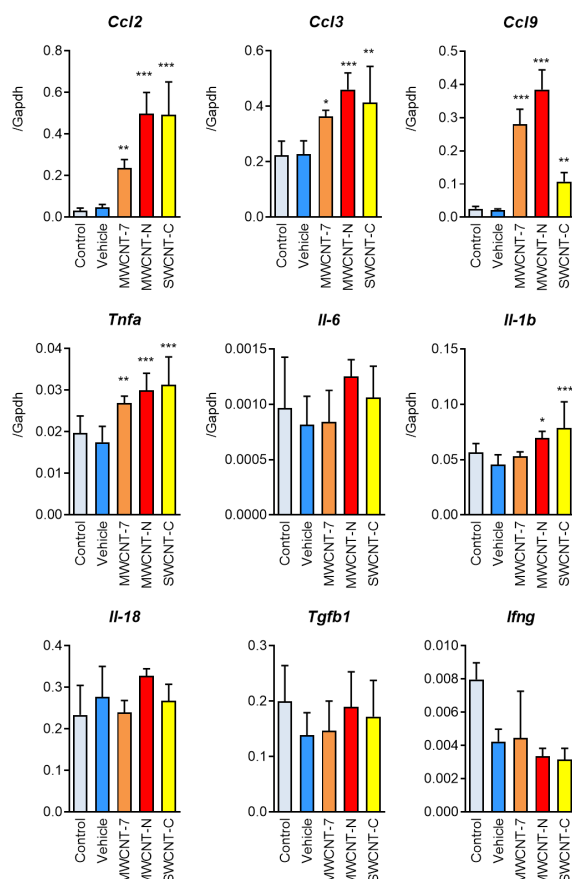


図8. CNT投与による肺サイトカインmRNA発現量の変化、13週 (定量的RT-PCR)、*P < 0.05、**P < 0.01、***P < 0.001 vs Vehicle.

(2)-1. 発がん性陰性CNTにおける肺AOPの検証 (8-OHdG、8-NG)

免疫染色による8-OHdGおよび8-NGの解析結果を図9-11に示す。ラット肺胞および気管支上皮細胞において、MWCNT-7投与群 (1 mg/rat) では投与4週後に8-OHdG陽性細胞数の顕著な上昇が認められた。肺発がん性陰性CNT (CNB, CNH) 投与群については、高用量 (1 mg/rat) において統計学的有意な上昇を認めたものの、既知の発癌性陽性CNT、MWCNT-7群と比較してその程度は低く、低用量 (0.5 mg/rat) では有意な変動は観察されなかった (図9、11)。一方、8-NGについては、MWCNT-7投与群でのみ有意な陽性細胞数の上昇が認められた。CNHおよびCNB投与群では、高用量 (1 mg/rat) であっても肺胞および気管支上皮細胞における8-NG形成レベルに変化は見られず、MWCNT-7群はこれらと比較して有意な高値を示した (図10、11)。以上の結果より、発がん性物質 (MWCNT-7) ではROSおよびRNSによるDNA損傷が確実に誘導されるのに対し、非発がん性物質ではその誘導能が限定的であることが示唆された。

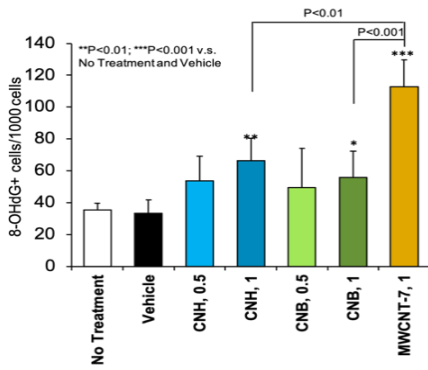


図9. 免疫染色で観察されたCNH, CNBおよびMWCNT投与6週間ラット肺上皮細胞の8-OHdG形成レベル。

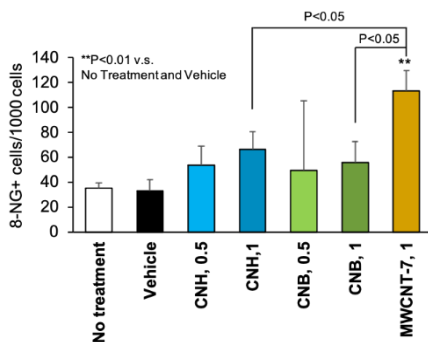


図10. 免疫染色で観察されたCNH, CNBおよびMWCNT投与6週間ラット肺上皮細胞の8-NG形成レベル。

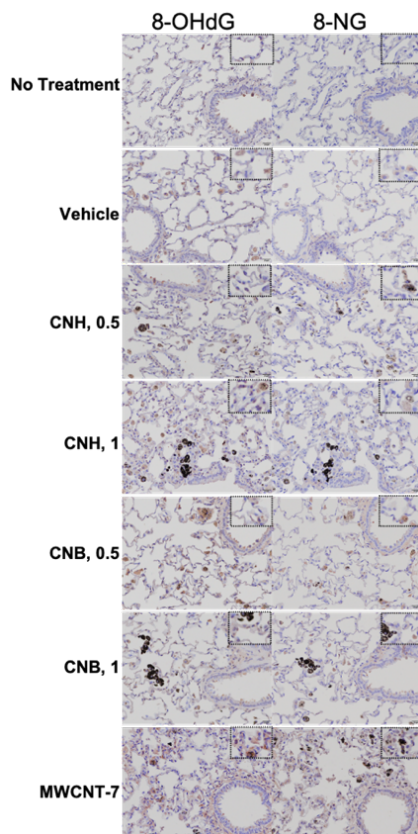


図11. 免疫染色で観察されたCNH, CNBおよびMWCNT投与6週間ラット肺上皮細胞の8-NG形成レベル。

(2)-2. 発がん性陰性CNT、既存化学発癌物質との網羅的遺伝子発現変化の比較(RNA-seq)

本研究グループの長期発がん性試験により肺腫瘍誘発性が確認されたCNTを肺発がん性陽性CNT (MWCNT-7、MWCNT-N、MWCNT-B、DWCNT、SWCNT) として用いた。また、長期試験で肺発がん性が認められていないCNT (CNH、CNB) を肺発がん性陰性CNTとして比較対象に用いた。TIPS投与後4週または化学発癌物質投与後4週の肺凍結サンプルを用いたRNA-seq解析により、発がん性陽性CNTにより変動する遺伝子群を解析した。まず発がん性陰性CNT (CNH) と比較して発がん性陽性CNT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。GO解析では、発がん性陽性CNT群で優位に変動する遺伝子セットは、免疫・炎症応答、とくに白血球の遊走・走化性に関連する機能カテゴリに強く集約された(図12, 13)。KEGG解析では、発がん性陽性CNTで補体系/凝固系およびサイトカイン・ケモカインを中心とした炎症性ネットワークが優位に富化していた。加えて、細胞骨格調節やリソソーム、酸化リン酸化などの経路も抽出され、炎症に伴う細胞機能変化・ストレス応答の関与が示唆された(図14)。GO解析とKEGG解析をまとめると、発がん性陽性CNTでは、免疫細胞の動員と炎症性シグナルの持続を基盤として、補体・凝固系を含む組織傷害・修復の反復や自然免疫の活性化が進行し、これに細胞機能・代謝の変化(細胞骨格、リソソーム、ミトコンドリア代謝など)が重なることで、腫瘍微小環境の形成や発がん過程に寄与する可能性が考えられた。

次に化学発癌物質DHPNと比較して発がん性陽性CNTで2倍以上に有意に上昇する遺伝子を701個、低下する遺伝子を95個得た。GO解析では、骨髄系・好中球などの免疫細胞の活性化と動員、受容体リガンドを介したサイトカイン/ケモカインシグナルに強く富化した。また、エンドソーム・リソソーム系、NADPHオキシダーゼ複合体、細胞外小胞が上位に抽出され、異物処理・ROS関連経路を含む炎症性微小環境形成が関与する可能性が示された。KEGG解析では、発がん性陽性CNTはDHPNと比べて、炎症性サイトカイン/ケモカイン、補体・凝固、食食リソソーム、NOD様受容体を軸とする自然免疫・異物応答型の分子経路が強く富化しており、炎症性微小環境形成、すなわち非遺伝毒性寄りのプロモーション要素がメカニズムとして示唆された。

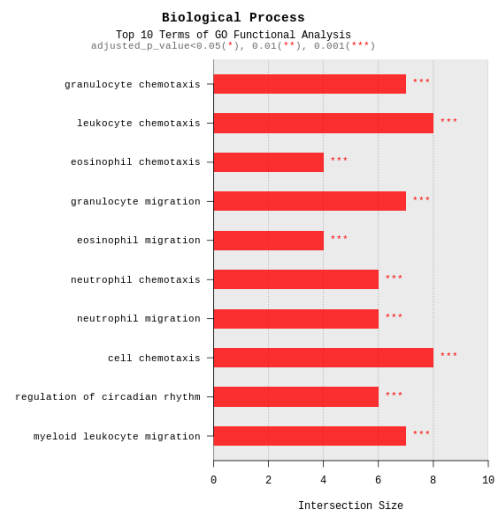


図12. CNT投与によるRNAシーケンシング解析、GOエンリッチメント解析 (Biological Function)、4週、***P < 0.001 発がん性陽性CNT vs 発がん性陰性CNT.

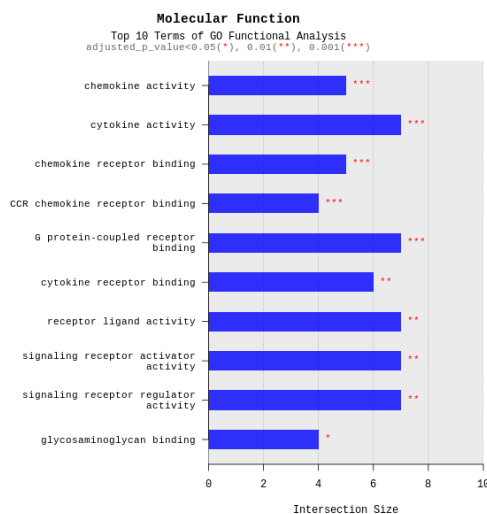


図13. CNT投与によるRNAシーケンシング解析、GOエンリッチメント解析 (Molecular Function)、4週、***P < 0.001 発がん性陽性CNT vs 発がん性陰性CNT.

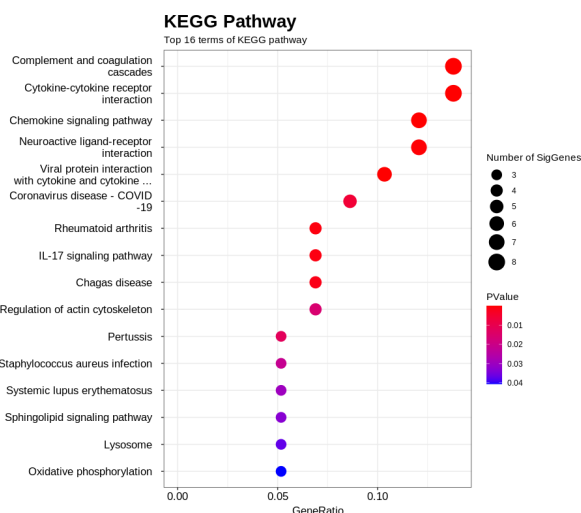


図14. CNT投与によるRNAシーケンシング解析、KEGG解析、4週、***P < 0.001 発がん性陽性CNT vs 発がん性陰性CNT.

さらにCNT発がん性予測バイオマーカー候補を得るため、発がん性陰性CNTと比較して発がん性陽性CNTで有意に上昇する上位遺伝子群を抽出した。

Transcript_ID	Gene_Symbol	Description	Positive / Negative.fc
NM_012881	Spp1	secreted phosphoprotein 1	5.705335
NM_053963	Mmp12	matrix metalloproteinase 12	5.557572
NM_001108643	Tem72	transmembrane protein 72	4.649582
NM_019224	Rgs9	regulator of G-protein signaling 9	4.033824
NM_001007612	Ccl7	C-C motif chemokine ligand 7	3.966989
NM_001012357	Ccl9	chemokine (C-C motif) ligand 9	3.706637
NM_001100990	Rspo3	Respon din 3	3.591108
NM_001107642	Tubb1	tubby like protein 1	3.435893
NM_013182	Mcsr	melanocortin 5 receptor	2.809814
NM_022214	Cxcl6	C-X-C motif chemokine ligand 6	2.773024
NM_031560	Ctsk	cathepsin K	2.748505
NM_031530	Ccl2	C-C motif chemokine ligand 2	2.742889

図15. CNT投与によるRNAシーケンシング解析、TOP高発現遺伝子、発がん性陽性CNT vs 発がん性陰性CNT.

その結果、先に示したGO/KEGG結果と整合し、発がん性陽性CNTではマクロファージマーカー (Spp1, [secreted phosphoprotein 1, NM_012881], Mmp12 [matrix metalloproteinase 12, NM_053963])、ケモカイン群 (Ccl2, Ccl7, Ccl9, Cxcl6) の発現上昇が認められ、炎症性微小環境の形成が強く誘導されることが示された。

(2)-3. 発がん性陰性CNT、既存化学発癌物質との網羅的遺伝子発現変化の比較(定量的RT-PCR)

そこで、次にSpp1、Mmp12およびCcl2遺伝子発現について、定量的RT-PCRにて確認した。その結果、発がん性陽性CNTでは Spp1、Ccl2、Mmp12発現が誘導されることが確認された。これらは陰性CNTでは相対的に弱く、またDHPNでは同等の誘導が目立たない傾向を示したことから、CNT特有の炎症性微小環境形成と組織改変を反映する発がん性予測マーカー候補として有望であると考えられた。

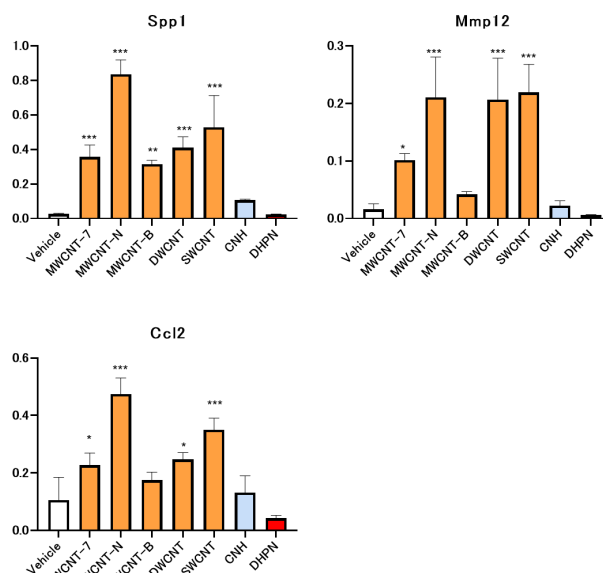


図16. 肺mRNA発現量の変化、4週 (定量RT-PCR)、*P < 0.05、**P < 0.01、***P < 0.001 vs Vehicle.

(3) In vivo 実験: NGSによるCNT誘発中皮腫の全ゲノム解析

ラットにDHPN, NNK, SWCNT, MWCNT-7/-N/-Bを投与し誘発した肺がん/中皮腫41検体 (DHPN: 12検体、NNK: 3検体、SWCNT: 7検体、MWCNT-7: 12検体、MWCNT-N: 4検体、MWCNT-B: 3検体) から抽出したDNAよりライブラリを調製し、イルミナ社のNovaSeq6000による全ゲノムシーケンシング (150bp Paired End) を行った (表1)。得られたゲノムデータを既存のラットゲノム配列 (rn6) にマップし、変異Caller (StrelkaおよびMutect 2) により体細胞変異の検出を行った。さらに、SigProfilerExtractorで一塩基置換 (SBS) 解析を実施した結果、7種類の変異シグネチャー (Rat_SBS_A~G) が同定された (図17)。また、各サンプルにおける変異数と7種類の変異シグネチャー分布について図18に示す。図18からわかるように、強力な肺発がん物質であるDHPNでは非常に多くの変異数が観察された。一方、SWCNTおよびMWCNT-7、-NまたはMWCNT-B暴露のラット中皮腫/肺腫瘍サンプルの結果で

は、検出されたSNVの数はSWCNTおよびMWCNT-7暴露群で比較的多く、MWCNT-Nまたは-B暴露では非常に少ないことがわかった。各サンプルにおけるこれら変異シグネチャーの分布割合から、SBS_A〜Cは DHPN由来、SBS_DはSWCNT/MWCNT由来、SBS_EはMWCNT-7由来、SBS_FはNNK由来、SBS_GはMWCNT-N/B由来であると推測できた。

表1 肺がん・中皮腫サンプルリスト

Chemical	Strain	Histology	Experimental Facilities	Normal
DHPN (N=12)	F344	Ad. Carcinoma (7), Adenoma (1), S. C. Carcinoma (3), Hyperplasia (2)	Dr. Tsuda Lab	Matched
NNK (N=3)	F344	Ad. Carcinoma (3)	Dr. Tsuda Lab	Matched
MWCNT-N (N=4)	F344	Mesothelioma (3), Ad. Carcinoma (1)	Dr. Tsuda Lab	Matched
MWCNT-B (N=3)	F344	Ad. Carcinoma (3)	Dr. Tsuda Lab	Matched
MWCNT-7 (N=5)	F344	Mesothelioma (3), Ad. Carcinoma (2)	Dr. Tsuda Lab	Matched
MWCNT-7 (N=7)	F344	Mesothelioma (6), Ad. Carcinoma (1)	Dr. Naiki Lab	Matched
SWCNT (N=7)	F344	Ad. Carcinoma (7)	Dr. Naiki Lab	Matched

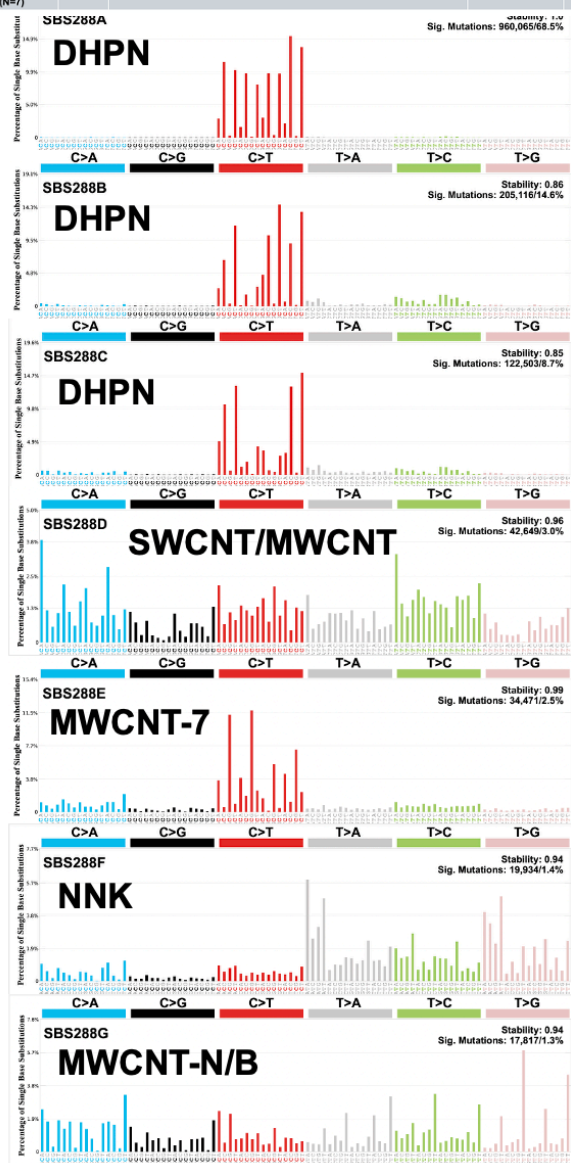


図17 ラット肺がん・中皮腫より抽出された変異シグネチャー

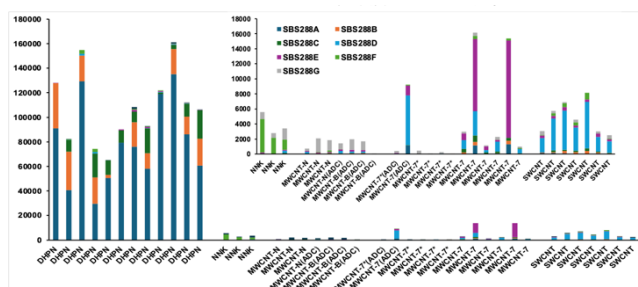


図18 サンプル毎の変異シグネチャー分布

これら変異シグネチャーと既存の変異シグネチャー (<https://cancer.sanger.ac.uk/signatures/sbs/>) との類似度について検討した結果を表2に示す。一般的に Cosine similarity は 0.85 以上で類似していると考えられていることから、DHPN 由来のシグネチャーである SBS_A〜C はいずれも SBS11 (アルキル化剤由来) と酷似していることがわかった。MWCNT-7 に由来すると思われる SBS_E は SBS1 (5-meC の自発的脱アミノ化) および SBS87 (チオプロリンによる化学療法) と類似していた。それ以外のシグネチャーはいずれも新規の変異シグネチャーである可能性が示唆された (表2)。

表2 ラット SBS シグネチャーとヒト SBS シグネチャーの類似性解析

Rat signature	Associated chemical exposure	COSMIC signature best match	Cosine similarity
RatSBS_A	DHPN	SBS11 (Alkylation)	0.99
RatSBS_B	DHPN	SBS11 (Alkylation) SBS32 (Azathioprine)	0.84 0.80
RatSBS_C	DHPN	SBS11 (Alkylation) SBS32 (Azathioprine)	0.80 0.86
RatSBS_D	SWCNT	SBS3 (Defective homologous recombination-based DNA damage repair) SBS5 (Clock like)	0.80 0.78
RatSBS_E	MWCNT-7	SBS1 (Spontaneous deamination of 5-meC) SBS87 (Thiopurine chemotherapy)	0.85 0.84
RatSBS_F	NNK	SBS85 (Indirect effects of activated-AID)	0.68
RatSBS_G	MWCNT-N/B	SBS9 (Pol eta somatic hypermutation activity) SBS40b (Unknown)	0.77 0.70

また、SBS_A (DHPN 由来) の C to T 変異、SBS_F (NNK 由来) の T to A および T to G 変異に強いストランドバイアス (転写鎖と非転写鎖で MF が異なる現象) が観察された (図19)。ストランドバイアスが観察された場合には DNA 付加体が起因となり当該変異シグネチャーを形成することなどが知られており、この情報はこれから化学発がん物質による発がんメカニズムをサポートする結果であると考えられる。さらに、SBS_F は既報の NNK による変異シグネチャーパターンとも非常に良く似ていることもわかった。

一方、MWCNT/ SWCNT 由来の変異シグネチャーではストランドバイアスが観察されず、DNA への直接的な作用を介した発がんメカニズムではないことが示唆された (図20)。

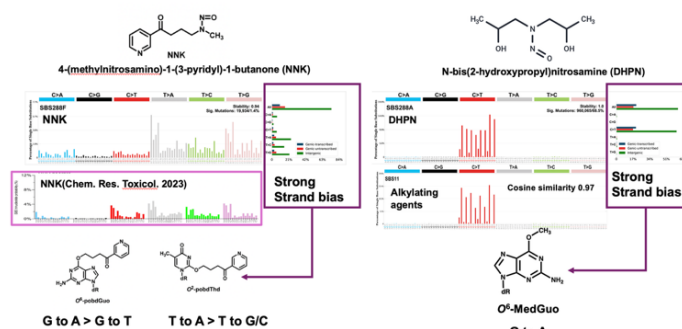


図 19 化学発がん物質によるラット肺がんの変異シグネチャー

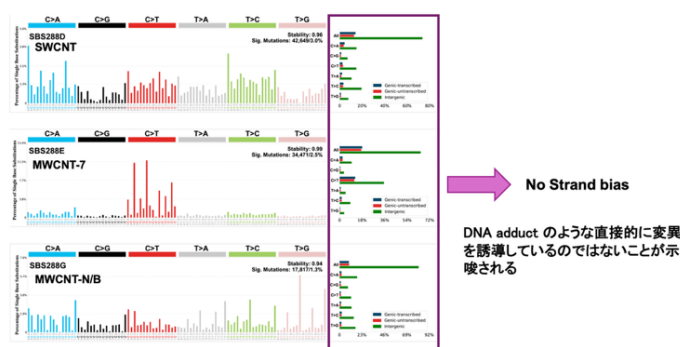


図 20 CNT によるラット肺がん/中皮腫の変異シグネチャー

(4) *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、*in vivo* 試験においてCNTs投与により発現高値を認めた *Ccl1* 種の mRNA 発現レベルを定量RT-PCRにより解析した。10 μg/ml の濃度では、肺発がん感受性の高いMWCNT-Nでは発現上昇傾向が見られたが、肺発がん性陽性 (Positive) と陰性 (Neg) で有意な変化は見られなかった (図21)。そこでMWCNT-7、MWCNT-NおよびSWCNTにおいて、さらに高濃度で投与した結果、濃度依存性に有意な *Ccl12* 発現の上昇を認めた (図22)。

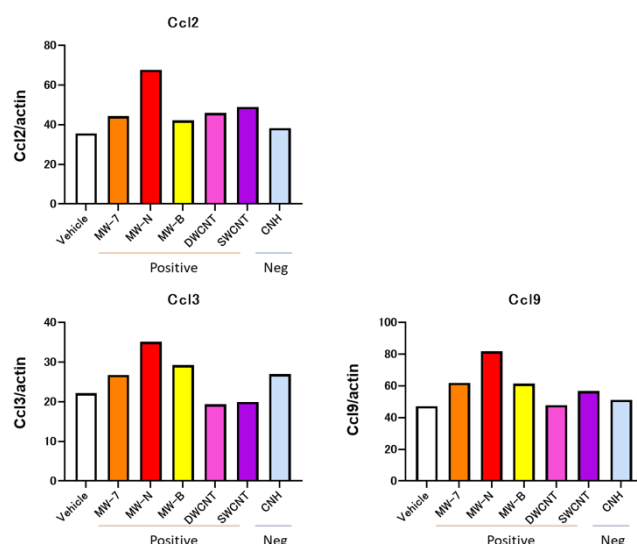


図21. CNT投与によるマウスMφ細胞 (RAW264.7) の *Ccl1* 種発現の変化 (定量RT-PCR)、**P < 0.01、***P < 0.001 vs Vehicle.

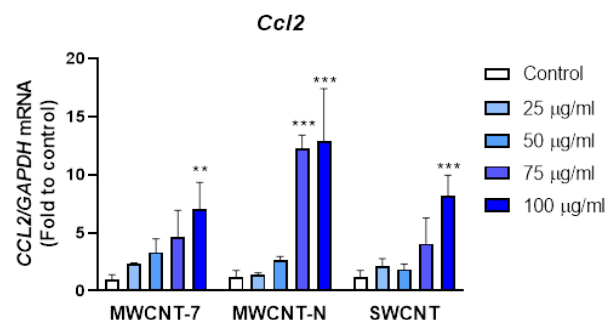


図22. CNT投与によるマウスMφ細胞 (RAW264.7) の *Ccl12* 発現の変化 (定量RT-PCR)、**P < 0.01、***P < 0.001 vs Control.

D. 考察

TIPS法は、大規模吸入暴露施設を必要とせず、ナノマテリアルの肺・胸膜中皮における毒性および発がん性評価を可能にする。複数のMWCNTで2年発がん性が示されてきた背景を踏まえると、投与・解析手順の標準化により、得られた有害性指標を迅速な健康影響評価へ展開できる可能性が高い。安定した投与手法、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。

本研究期間は、発がん性陽性対照 (MWCNT-7、MWCNT-N) と発がん性が未知であったSWCNTを同条件でTIPS投与し、2年発がん性 (104週) と整合する短期 (4週、13週) 指標の同定、および陰性CNT・化学発癌物質 (DHPN/NNK) との機序比較を進めた。その結果、SWCNTは肺発がん性が陽性である一方、中皮発がん性は明確に支持されないという発がんプロファイルが得られ、物性差に基づく標的臓器差/機序差の存在が示唆された (論文投稿中)。短期指標として、肺上皮の増殖活性 (Ki67) およびDNA損傷 (γH2AX) が、MWCNT-7、MWCNT-

N、SWCNTいずれでも4週から上昇し、13週まで持続した。したがって、増殖活性 (Ki67) およびDNA損傷 (γ H2AX) は、腫瘍発生前の短期試験における有害性スクリーニング指標として有用である可能性が高い。一方で酸化・炎症関連DNA損傷には物質差がみられた。酸化DNA損傷 (8-OHdG) はMWCNT群で上昇し、SWCNT群では有意な変動を示さなかったのに対し、炎症関連DNA損傷 (8-NG) はSWCNT群で4週から持続的に増加し、MWCNT群では13週で顕在化するなど、時間軸・傷害様式の違いが示された。これらは、CNTの発がん機序が一樣ではなく、MWCNT系では酸化ストレス (ROS)、SWCNT系では強い炎症 (RNS) を介した傷害寄りの要素が強い可能性を示す。炎症性遺伝子応答として、Cc12/Cc13は4週・13週ともに広く上昇し、さらにIl-1b、Tnfaは高い肺発がん感受性を示す群 (MWCNT-N、SWCNT) で持続的に上昇した。したがって、Cc12、Cc13はCNT曝露の早期反応を捉える共通指標となり得る一方、Il-1b、Tnfa等は発がん性強度を評価するAOPのKey Event (KE) 候補という枠組みがより明確化した。

RNA-seqに基づくGO/KEGG解析では、複数の肺発がん性陽性CNTで、サイトカイン/ケモカインシグナル、免疫細胞 (骨髄系・好中球/単球) の動員・活性化、補体系、食食-リソソーム系、NOD様受容体など、炎症・自然免疫/異物応答を中核とする経路が一貫して富化していた。これは、陽性CNTで観察された反応が単なる急性炎症ではなく、免疫細胞集積を伴う炎症の持続化と異物応答を反映している可能性を示している。これらの経路レベルの所見はqRT-PCRでも支持され、陽性CNTではSpp1およびCc12の誘導が顕著であった。Spp1およびCc12はマクロファージを中心とした炎症性微小環境形成と免疫細胞リクルートに関与することから、短期段階で観察される炎症・DNA損傷・増殖応答を、腫瘍促進に繋がり得る微小環境変化として統合的に説明し得る。さらに、RNA-seq上位遺伝子として抽出されるMmp12は、慢性炎症下でのマクロファージ活性化と細胞外基質分解に関わり、CNT曝露による反応が炎症の惹起に留まらず、組織傷害・修復の反復およびリモデリングへ波及していることを示唆する。すなわち、発がん性陽性CNTでは免疫細胞動員・炎症と組織改変が重なった微小環境変化が、腫瘍促進に関与する可能性が推察された。またDHPNとの比較では、DHPNが変異原性を基盤とするモデルであるのに対し、CNTではSpp1/Cc12/Mmp12に代表される炎症・免疫細胞動員および組織リモデリング応答が顕著であり、発癌ドライバーの相違が示唆された。したがってCNT発癌は、DNA直接損傷に起点を置く機序のみでは説明しきれず、炎症の持続化と組織傷害-修復反復を介した非遺伝毒性寄りの腫瘍促進が主要な寄与要素である可能性がある。最終目標であるナノマテリアルのリスクアセスメントにおいては、腫瘍発生に加え、Spp1/Cc12/Mmp12で捉えられる免疫細胞動員・炎症持続化・組織リモデリングをKE候補として位置づけることで、短期試験によるスクリーニングや用量反応評価へ展開できる可能性がある。

ラットにDHPN、NNK、SWCNT、MWCNT-7/-N/-Bを投与し誘発した肺がん/中皮腫41検体の全ゲノムシーケンスを行い、体細胞変異の検出を行った。さらに、SigProfilerExtractorで一塩基置換 (SBS) 解析を実施した結果、7種類の変異シグネチャー (Rat_SBS_A~G) を同定した。強力な肺発がん物質であるDHPNでは非常に多くの変異数が観察されたが、それ以外のサンプルで検出された変異は非常に少なかった。SNV数はSWCNTおよびMWCNT-7暴

露群で比較的多く、MWCNT-Nまたは-B暴露では少ない傾向が認められた。変異シグネチャーの分布割合から、SBS_A~Cは DHPN由来、SBS_DはSWCNT/MWCNT由来、SBS_EはMWCNT-7由来、SBS_FはNNK由来、SBS_GはMWCNT-N/B由来であると推測した。

NNKやDHPN誘発の肺がんでは強いストランドバイアスが観察され、それぞれのDNA付加体の変異誘発と発がんに関わることが示唆されたが、MWCNT/SWCNT由来の変異シグネチャーではストランドバイアスが観察されず、DNAへの直接的な作用を介した発がんメカニズムではないことが示唆された。さらに、シグネチャーのパターンがSWCNTとMWCNT-7で大きく異なることから、ナノマテリアル曝露における発がん機序がCNT間でも一部異なる可能性が示された。現在、これらゲノム解析データを用いて、2塩基置換 (DBS) 変異や挿入・欠失 (ID) の解析を進めており、加えて同様の構造体であるアスベストによるヒト腫瘍で報告されているような構造異常 (CV) の関与も視野に、MWCNTおよびSWCNTで同様の現象が観察されるか検討を継続する。得られるデータは発がん機序解明およびリスク評価に資する重要な情報となる。

本年度の成果は、2025年12月10日に名古屋市立大学において、班会議を実施し共有、議論した。TIPS法により長期発がん性と短期のKE候補 (増殖、DNA損傷、炎症性遺伝子応答) を対応づけし、さらに陰性物質・化学発癌物質との比較により、CNT発がんの機序像として、炎症・自然免疫/組織改変の寄与、直接遺伝毒性との差を具体化した点に意義がある。また、吸入曝露試験を代替する際に、気管内投与濃度は曝露環境濃度を反映することが重要で、本研究班のTIPS法で使用されたMWCNTの投与量は、吸入曝露試験の肺沈着量と同程度であることから、本法の結果からは一定の期待が持てる点と、再現性や実現可能性を高めていくことを確認した。

また、2025年7月9日、11月28日に国立医薬品食品衛生研究所で開催された足利班班会議に参加し (内木)、足利班および本研究班の研究結果の共有を行った。その結果、本研究班 (*in vivo*) で同定したマクロファージ/ケモカイン系マーカーが、足利班の*in vitro*系試験においても再現されることが共有され、両班連携の意義が確認された。本研究班の*in vivo*参照軸に照らした相互確認により、候補マーカーの妥当性確認と標準化・効率化に向けた論点が整理された。

E. 結論

TIPS法を用いて、CNTの長期発がん性 (104週) と腫瘍発生前段階 (4週・13週) で観察可能な指標を応用する評価枠組みを体系化した。発がん性陽性対照 (MWCNT-7、MWCNT-N) と同条件でSWCNTを評価した結果、SWCNTは肺発がん性が陽性である一方、胸膜中皮腫誘発性は明確に支持されず、CNT種 (物性) により標的臓器・機序が異なり得ることが示唆された。短期指標としてKi67および γ H2AXは複数CNTで上昇・持続し、8-OHdG (MWCNTで上昇) と8-NG (SWCNTで早期から持続増加) の差から、ROS/RNSを介する傷害様式の違いが明確となった。RNA-seqでは発がん性陽性CNTで炎症・自然免疫/異物応答経路が一貫して富化し、Spp1/Cc12/Mmp12等が候補マーカーとして抽出・検証された。全ゲノム解析ではDHPN/NNKでストランドバイアスが観察されたのに対しCNT由来では明確でなく、CNT発がんはDNA直接作用のみでは説明しにくい可能性が示唆された。以上より、長期アウトカムに裏付けられた短期KE (増殖・DNA損傷・炎症/組織改変) と候補マーカーを整理し、3Rを意識した*in vitro*評価手法の妥当性確認に必要な*in vivo*参照軸を提示した。足利班との意見交換により*in vitro-in vi*

roで共通指標が確認され、ナノマテリアルのリスクアセスメントおよびOECD TG化に資する基盤情報として位置づけられる。強力な肺発がん物質であるDHPNでは非常に多くの変異数が観察されたが、それ以外のサンプルで検出された変異は非常に少なかった。検出されたSNVの数はSWCNTおよびMWCNT-7暴露群で比較的多く、MWCNT-Nまたは-B暴露では非常に少ないことがわかった。各サンプルにおけるこれら変異シグネチャーの分布割合から、SBS_A~CはDHPN由来、SBS_DはSWCNT/MWCNT由来、SBS_EはMWCNT-7由来、SBS_FはNNK由来、SBS_GはMWCNT-N/B由来であると推測した。

NNKやDHPN誘発の肺がんでは強いストランドバイアスが観察され、それぞれのDNA付加体に変異誘発と発がんに関わることが示唆されたが、MWCNT/SWCNT由来の変異シグネチャーではストランドバイアスが観察されず、DNAへの直接的な作用を介した発がんメカニズムではないことが示唆された。

また、抽出された変異シグネチャーのパターンはSWCNTとMWCNT-7とは大きく異なっており、これらナノマテリアル暴露における発がんのメカニズムが異なることが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Shimizu N, Naiki T, **Naiki-Ito A (Corresponding)**, Sugiyama Y, Nagai T, Etani T, Morikawa T, Gonda M, Aoki M, Ishikawa D, Umemoto Y, Takahashi S, Yasui T. Establishment of a Patient - Derived Xenograft Model of a Testicular Yolk Sac Tumor. *Pathol Int.* in press.
- Gi M, Suzuki S, Saleh DM, Ahmed OHM, Alexander WT, Fujioka M, Vachiraarunwong A, Guo R, Qiu G, Noura I, **Kakehashi A**, Xie XL, Tsuruoka S, Hirose A, **Naiki-Ito A**, **Tsuda H**, Wanibuchi H. Comparative Gene Expression Analysis of Malignant Mesothelioma and Lung Adenocarcinomas Induced by Multi-Walled Carbon Nanotube-7 and Double-Walled Carbon Nanotubes in Rats: Distinct Molecular Signatures and Canonical Pathways. *Nanomaterials (Basel)*. 15(23):1806, 2025.
- Kawamura H, **Naiki-Ito A (Corresponding)**, Kuang X, Murakami A, Komura M, Suzuki T, Kato H, Nagayasu Y, Matsuura K, Fujiwara K, Kataoka H, Takahashi S. Sacubitril/Valsartan Attenuates Inflammation and Fibrosis Associated With Decreased Integrin $\alpha 8$ and Inhibits Hepatocarcinogenesis in a Rat Model of Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis. *Hepatol Res*. 2025, in press.
- Saleh DM, Ahmed OHM, Alexander DB, Alexander WT, Ogawa K, Gi M, **Naiki-Ito A**, Abdallah S, **Tsuda H**. Use of the TIPS Technique as a Possible Method of Acute Inhalation Toxicity Assessment. *J Appl Toxicol*. 2025, in press.
- Ahmed OHM, Saleh DM, Alexander WT, Takase H, Taquahashi Y, Hojo M, Maeno A, Fukamachi K, Gi M, Hirose A, Tsuruoka S, Takahashi S, **Tsuda H**, **Naiki-Ito A (Corresponding)**. Comparative Carcinogenicity of Double-Walled Carbon Nanotubes of Different Lengths Administered by Intratracheal Installation into Rat Lungs. *Nanomaterials (Basel)*. 15(18):1402, 2025.
- Odagiri K, Mimura Y, Naiki T, Tasaki Y, Sugiyama Y,

Naiki-Ito A, Etani T, Nagai T, Morikawa T, Shimizu N, Aoki M, Gonda M, Yasui T, Furukawa-Hibi Y. Efficacy and safety of anamorelin in patients with metastatic urothelial carcinoma receiving systemic chemotherapy: a randomized controlled study. *Oncologist*. 30(7):oyaf167, 2025.

- Kuang X, **Naiki-Ito A (Corresponding)**, Kawamura H, Murakami A, Komura M, Kato H, Nagayasu Y, Takahashi S. Hepatic stellate cell inhibition by angiotensin II receptor blocker mitigates liver injury and fibrosis via NF- κ B-galectin-3 suppression in a rat nonalcoholic steatohepatitis model. *Arch Toxicol*. 99(8):3393-3412, 2025.
- Naiki T, **Naiki-Ito A (Corresponding)**, Murakami A, Kato H, Sugiyama Y, Kawai T, Kato S, Etani T, Nagai T, Shimizu N, Morikawa T, Aoki M, Gonda M, Kuang X, Nagayasu Y, Hamamoto S, Yasui T, Takahashi S. Preliminary Evidence on Safety and Clinical Efficacy of Luteolin for Patients With Prostate Cancer Under Active Surveillance. *Prostate Cancer*. 2025:8165686, 2025.
- Ahmed OHM, **Naiki-Ito A**, Takahashi S, Alexander WT, Alexander DB, **Tsuda H**. A Review of the Carcinogenic Potential of Thick Rigid and Thin Flexible Multi-Walled Carbon Nanotubes in the Lung. *Nanomaterials (Basel)*. 15(3):168, 2025.
- Yanase T, Naiki T, **Naiki-Ito A**, Okawa R, Niwa S, Shimizu N, Hamamoto S, Fujii Y, Takahashi H, Yasui T. Efficacy of prostatectomy using a Retzius-sparing approach as an additional excision in anal canal carcinoma after brachytherapy for prostate adenocarcinoma. *IJU Case Rep*. 8(2):174-178, 2025.
- Naiki-Ito A**, Naiki T, Takahashi S. Exploring experimental models of prostate cancer in chemoprevention: Oxidative stress as a key pathway to translational research. *Pathol Int*. 75(3):131-144, 2025.
- Matsumoto D, Naiki T, **Naiki-Ito A**, Aoki M, Kato S, Morikawa T, Shimizu N, Gonda M, Umemoto Y, Yasui T. Efficacy of pembrolizumab plus lenvatinib as first-line treatment for metastatic renal cell carcinoma with multiple brain metastases. *IJU Case Rep*. 8(1):5-9, 2025.
- Isobe T, Naiki T, Sugiyama Y, **Naiki-Ito A**, Nagai T, Etani T, Iida K, Noda Y, Shimizu N, Aoki M, Gonda M, Morikawa T, Banno R, Kubota H, Ando R, Kawai N, Yasui T. Experience and prognostic analysis with avelumab switch maintenance treatment in metastatic urothelial carcinoma. *Oncology*. 17:1-11, 2025.
- Ishigamori R., Ohno A., Fukuhara K., Hasegawa S., **Totsuka Y**, Genotoxicity Assessment of Mesoporous Silica and Graphene Oxide in GDL1 Cells, *Genes & Environ.*, 2025 in press.
- Betsuyaku Y., Motohashi M., Sassa A., Takamura-Enya T., **Totsuka Y**, Analysis of Novel DNA Adducts Derived from Acetaldehyde, *Biomolecules*. 2025 15 (6): 878.
- Kakehashi A.**, Suzuki S., Nishidoi Y., Hagihara A., Ikenaga H., Shiota M., Qiu G., Noura I., Kuwae Y., Vachiraarunwong A., Fujioka M., Gi M., Kawada N., and Wanibuchi H. The Impact of Peroxiredoxin 3 on Molecular Testing, Diagnosis, and Prognosis in

- Human Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Cancers*, 17(13):2212, 2025.
17. Suzuki S., Gi M., Yanagiba Y., Yoneda N., Uehara S., Yokota Y., Noura I., Fujioka M., Vachiraarunwong A., **Kakehashi A.**, Koda S., Suemizu H., and Wanibuchi H. Metabolism and effects of acetoaceto-o-toluidine in the urinary bladder of humanized-liver mice. *J Toxicol Pathol*, 38:59-67, 2025.
 18. Noura I., Suzuki S., Gi M., Fujioka M., Matsue T., **Kakehashi A.**, and Wanibuchi H. Comparative analysis of the toxic effects on the mouse lung of 4 weeks exposure to the heated tobacco product Ploom TECH+ and 3R4F reference cigarettes. *J Toxicol Pathol*, 38(2): 147-154, 2025.
 19. Fujioka M., Suzuki S., Gi M., Noura, I., Vachiraarunwong, A., **Kakehashi A.**, and Wanibuchi, H. Nicotine promotes the development of invasive bladder carcinoma in rats. *J Toxicol Pathol*, 38(2):161-165, 2025.
 20. Guo R., Gi M., Kiyono T., Vachiraarunwong A., Suzuki S., Fujioka M., Qiu G., Praseatsook, K., Kawamura, Y., **Kakehashi A.**, Noura I., Xie X., and Wanibuchi, H. Construction of a Novel 3D Urinary Bladder Mucosa Model and Its Application in Toxicity Assessment of Arsenicals. *Toxics*, 13(10):828, 2025.
 21. Naiki T, **Naiki-Ito A.**, Murakami A, Kato H, Sugiyama Y, Kawai T, Kato S, Etani T, Nagai T, Shimizu N, Morikawa T, Aoki M, Gonda M, Kuang X, Nagayasu Y, Hamamoto S, Yasui T, Takahashi S. Preliminary Evidence on Safety and Clinical Efficacy of Luteolin for Patients With Prostate Cancer Under Active Surveillance. *Prostate Cancer*. 2025:8165686, 2025.
 22. Ahmed OHM, **Naiki-Ito A.**, Takahashi S, Alexander WT, Alexander DB, **Tsuda H.** A Review of the Carcinogenic Potential of Thick Rigid and Thin Flexible Multi-Walled Carbon Nanotubes in the Lung. *Nanomaterials (Basel)*. 15(3):168, 2025.
 23. **Naiki-Ito A.**, Naiki T, Takahashi S. Exploring experimental models of prostate cancer in chemoprevention: Oxidative stress as a key pathway to translational research. *Pathol Int*. 75:131-144, 2025.
 24. Matsumoto D, Naiki T, **Naiki-Ito A.**, Aoki M, Kato S, Morikawa T, Shimizu N, Gonda M, Umemoto Y, Yasui T. Efficacy of pembrolizumab plus lenvatinib as first-line treatment for metastatic renal cell carcinoma with multiple brain metastases. *IJU Case Rep*.8:5-9, 2024.
 25. Sheema A.N, **Naiki-Ito A.**, **Kakehashi A.**, Ahmed O.H.M, Alexander D.B, Alexander W.T, Numano T, Kato H, Goto Y, Takase H, Hirose A, Wakahara T, Miyazawa K, Takahashi S, **Tsuda H.** Fullerene and fullerene whisker are not carcinogenic to the lungs and pleura in rat long-term study after 2-week intra-tracheal intrapulmonary administration. *Arch Toxicol*. 98, 4143-4158, 2024.
 26. **Naiki-Ito A.**, Yeewa R, Xiaochen K, Taychaworaditsakul W, Naiki T, Kato H, Nagayasu Y, Chewonarin T, Takahashi S. Hexane insoluble fraction from purple rice extract improves steatohepatitis and fibrosis via inhibition of NF- B and JNK signaling. *Food Funct*. 15:8562-8571, 2024.
 27. Kato H, Sato M, **Naiki-Ito A.**, Inaguma S, Sano M, Komura M, Nagayasu Y, Xiaochen K, Kato A, Matsuo Y, Ijichi H, Takahashi S. The role of DPYD and the effects of DPYD suppressor luteolin combined with 5-FU in pancreatic cancer. *Cancer Med*. 13:e70124, 2024.
 28. Isobe T, Naiki T, Sugiyama Y, **Naiki-Ito A.**, Nagai T, Etani T, Iida K, Noda Y, Shimizu N, Aoki M, Gonda M, Morikawa T, Banno R, Kubota H, Ando R, Kawai N, Yasui T. Experoence and prognostic analysis with avelumab switch maintenance treatment in metastatic urothelial carcinoma. *Oncology*. 17:1-11, 2024.
 29. Hori Y, Kawai T, **Naiki-Ito A.**, Naitoh I, Kato A, Kataoka H. Asymptomatic pancreatic enlargement without pancreatic enzyme elevation: a rare case of immune checkpoint inhibitor-associated pancreatitis. *Gastroenterol Rep*. 2024: 12, goae064, 2024.
 30. 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*. 15:e00667, 2024.
 31. Morikawa T, Naiki T, Sugiyama Y, **Naiki-Ito A.**, Nagai T, Etani T, Iida K, Isobe T, Noda Y, Shimizu N, Aoki M, Gonda M, Banno R, Kubota H, Ando R, Umemoto Y, Kawai N, Yasui T. C-reactive protein is a potential prognostic marker in patient with advanced or metastatic urothelial carcinoma treated with enfortumab vedotin: A multi-center retrospective study. *Cancers*. 16:1725, 2024.
 32. Aoki M, Naiki T, **Naiki-Ito A.**, Morikawa T, Matsuyama N, Torii K, Kato T, Maruyama T, Inaguma S, Yasui T. Successful treatment with enfortumab-vedotin of metastatic signet ring cell cancer expressing nectin-4 and originating from the bladder. *IJU Case Rep*. 7:110-114, 2024.
 33. Morikawa T, Iwatsuki S, **Naiki-Ito A.**, Gonda M, Taguchi K, Naiki T, Hamamoto S, Okada A, Yasui T. Urothelial carcinoma occurring in a defunctionalized bladder after urinary diversion due to the bladder exstrophy-epispadias complex. *IJU Case Rep*. 7:101-104, 2024.
 34. Hasegawa S, Shoji Y, Kato M, Elzawahry A, Nagai M, Gi M, Suzuki S, Wanibuchi H, Mimaki S, Tsuchihara T, **Totsuka Y.** Whole genome sequencing analysis of model organisms elucidates the association between environmental factors and human cancer development. *Int J Mol Sci*. 25, 1191,2024.
 35. Watanabe K, Komiya M, Obikane A, Miyazaki T, Ishino K, Ikegami K, Hashizume H, Ishitsuka Y, Fukui T, Gi M, Suzuki S, Wanibuchi H, **Totsuka Y.** Development of a genotoxicity/carcinogenicity assessment method by DNA adductome analysis. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. Oct;899:503821. 2024.
 36. Imai T, Ishigamori R, Naruse M, Ochiai M, Maru Y, Hippo Y, **Totsuka Y.** Bridging toxicological properties of environmental chemicals between animals and humans using healthy organoid systems.

- J Toxicol Sci. 49(10):425-434, 2024.
37. Suzuki S, Gi M, Yanagiba Y, Yoneda N, Uehara S, Yokota Y, Noura I, Fujioka M, Vachiraarunwong A, **Kakehashi A**, Koda S, Suemizu H, Wanibuchi H. Metabolism and effects of acetoaceto-o-toluidine in the urinary bladder of humanized-liver mice. J Toxicol Pathol. 38(1): 59-67 2024.
 38. Noura I, Suzuki S, Gi M, Fujioka M, Matsue T, **Kakehashi A**, Wanibuchi H. Comparative analysis of the toxic effects on the mouse lung of 4 weeks exposure to the heated tobacco product Ploom TECH+ and 3R4F reference cigarettes. J Toxicol Pathol. 38(2), 147-154, 2024.
 39. Fujioka M, Suzuki S, Gi M, Noura I, Vachiraarunwong A, **Kakehashi A**, Wanibuchi H. Nicotine promotes the development of invasive bladder carcinoma in rats. J Toxicol Pathol. 38(2):161-165, 2024.
 40. Tagami M, Kasashima H, **Kakehashi A**, Yoshikawa A, Nishio M, Misawa N, Sakai A, Wanibuchi H, Yashiro M, Azumi A, Honda S. Stromal area differences with epithelial-mesenchymal transition gene changes in conjunctival and orbital mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. Front Oncol. 14:1277749, 2024.
 41. Vachiraarunwong A, Gi M, Kiyono T, Suzuki S, Fujioka M, Qiu G, Guo R, Yamamoto T, **Kakehashi A**, Shiota M, Wanibuchi H. Characterizing the toxicological responses to inorganic arsenicals and their metabolites in immortalized human bladder epithelial cells. Arch Toxicol. 98(7):1-20, 2024.
 42. Suzuki S, Gi M, Kobayashi T, Miyoshi N, Yoneda N, Uehara S, Yokota Y, Noura I, Fujioka M, Vachiraarunwong A, **Kakehashi A**, Suemizu H, Wanibuchi H. Urinary bladder carcinogenic potential of 4,4'-methylenebis (2-chloroaniline) in humanized-liver mice. Toxicol Sci. 202(2):210-219, 2024.
 43. 梯アンナ. プロポリスの抗がん作用の解明. News Letter of Cancer Prevention Society of Japan. 第115巻, pp. 3, 2024.
 44. 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.
 45. 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.
 46. 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.
 47. 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.
 48. Suzuki S, Gi M, Komiya M, Obikane A, Vachiraarunwong A, Fujioka M, Kakehashi A, **Totsuka Y**, Wanibuchi H. Evaluation of the Mechanisms Involved in the Development of Bladder Toxicity following Exposure to Occupational Bladder Cancer Causative Chemicals Using DNA Adductome Analysis. Biomolecules. 14:36, 2024.
 49. **Kakehashi A**, Suzuki S, Wanibuchi H. Recent Insights into the Biomarkers, Molecular Targets and Mechanisms of Non-Alcoholic Steatohepatitis-Driven Hepatocarcinogenesis. Cancers (Basel), 15:4566, 2023.
 50. Yamamoto T, Gi M, Yamashita S, Suzuki S, Fujioka M, Vachiraarunwong A, Guo R, Qiu G, **Kakehashi A**, Kato M, Uchida J, Wanibuchi H. DNA Methylation Aberrations in Dimethylarsinic Acid-Induced Bladder Carcinogenesis. Cancers (Basel). 15:5274, 2023.
 51. Suzuki S, Gi M, Komiya M, Obikane A, Vachiraarunwong A, Fujioka M, **Kakehashi A**, Totsuka Y, Wanibuchi H. Evaluation of the Mechanisms Involved in the Development of Bladder Toxicity following Exposure to Occupational Bladder Cancer Causative Chemicals Using DNA Adductome Analysis. Biomolecules. 14:36, 2023.
 52. Suzuki S, Gi M, Fujioka M, **Kakehashi A**, Wanibuchi H. Dimethylarsinic acid induces bladder carcinogenesis via the amphiregulin pathway. Toxicol Lett. 384:128-135, 2023.
 53. 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. 488:153483, 2023.
 54. Nota T, Kageyama K, Yamamoto A, **Kakehashi A**, Yonezawa H, Jogo A, Sohagawa E, Murai K, Ogawa S, Miki Y. Safety and Feasibility of Contrast-Enhanced Computed Tomography with a Nanoparticle Contrast Agent for Evaluation of Diethylnitrosamine-Induced Liver Tumors in a Rat Model. Acad Radiol. 30:30-39, 2023.
 55. Sultana N, Fukamachi K, Jiegou Xu, **Tsuda H**, Suzui M. mRNA expression profile of cytokines in rat primary alveolar macrophages treated with multiwalled carbon nanotube (MWCNT). Fundam Toxicol Sci. 10:27-30, 2023.
 56. Sultana N, Fukamachi K, Roy DC, Jiegou Xu, **Tsuda H**, Suzui M. mRNA expression levels of CCL4, IL6, and CXCL2 in multiwalled carbon nanotube induced lung tumors in rats. Fundam Toxicol Sci. 10:137-141, 2023.

2. 学会発表

1. 内木綾、加藤寛之、小村理行、稲熊真悟、高橋智. 前立腺癌に対するルテオリンの有効性に関する臨床的評価と miR-29 の役割、第 114 回日本病理学会総会 (2025 年 4 月、仙台)
2. 加藤寛之、内木綾、小村理行、稲熊真悟、高橋智. マウス膵炎モデルのプロテオーム解析による膵炎・膵癌における Actinin-4 発現、第 114 回日本病理学会総会 (2025 年 4 月、仙台)
3. 小村理行、加藤寛之、内木綾、稲熊真悟、高橋智. CD81 発現間質細胞は浸潤性乳癌において腫瘍抑制的な微小環境を誘導する、第 114 回日本病理学会総会 (2025 年 4 月、仙台)
4. 加藤寛之、内木綾、村上明寛、山内妙子、高橋智. 膵発癌の起点となる慢性膵炎の初期変化の解明、第 38 回発癌病理研究会 (2025 年 8 月、九十九里、千葉)
5. 内木綾、河村逸外、Kuang Xiaochen、小村理行、加藤寛之、高橋智. モデル動物で探る MASH を基盤とした肝発がんの病態と予防の可能性、シンポジウム「動物モデルから得られた貴重な知見」、第 32 回日本がん予防学会総会 (2025 年 9 月、名古屋)
6. 内木拓、三村佳久、内木綾、恵谷俊紀、永井隆、森川敏治、清水伸彦、青木マリア、権田将一、安井孝周. 全身化学療法を受ける尿路上皮癌患者へのアナモレリンの有効性と安全性の検証、第 32 回日本がん予防学会総会 (2025 年 9 月、名古屋)
7. 森川敏治、内木綾、長安祐子、石川大樹、青木マリア、権田将一、清水伸彦、永井隆、恵谷俊紀、内木拓、河合憲康、安井孝周、高橋智. ラットにおける前立腺発癌に対する高脂肪食の促進効果の解析、第 32 回日本がん予防学会総会 (2025 年 9 月、名古屋)
8. 村上明寛、内木綾、加藤寛之、高橋智. ルテオリンによる microRNA 誘導と前立腺癌抑制機構の解明、第 32 回日本がん予防学会総会 (2025 年 9 月、名古屋)
9. 内木綾、加藤寛之、梯アンナ、津田洋幸、高橋智. 単層カーボンナノチューブの肺発がん性と多層カーボンナノチューブとの比較評価、第 84 回日本癌学会学術総会 (2025 年 9 月、金沢)
10. 村上明寛、内木綾、内木拓、加藤寛之、高橋智. 前立腺癌に対するルテオリン誘導 miRNA の影響、第 84 回日本癌学会学術総会 (2025 年 9 月、金沢)
11. 小村理行、加藤寛之、内木綾、稲熊真悟、高橋智. 乳癌細胞に発現する CD63 は腫瘍抑制性マクロファージを誘導することで転移を抑制する、第 84 回日本癌学会学術総会 (2025 年 9 月、金沢)
12. 王程博、小村理行、加藤寛之、長野愛矢、内木綾、稲熊真悟、高橋智. 大腸がん腫瘍細胞およびがん関連線維芽細胞における CD99 発現とその意義、第 84 回日本癌学会学術総会 (2025 年 9 月、金沢)
13. 加藤寛之、内木綾、小村理行、稲熊真悟、高橋智. 膵炎・膵癌における Actinin-4 とリン酸化 Actinin-4(S160)発現と機能解析、第 84 回日本癌学会学術総会 (2025 年 9 月、金沢)
14. 内木綾. 病理研究者からみた癌取り扱い規約の意義と発展性、シンポジウム「必要なのか、取り扱い規約!」、第 71 回日本病理学会秋期特別総会 (2025 年 11 月、名古屋)
15. 戸塚ゆ加里、正常組織由来オルガノイドを用いた遺伝毒性評価法の開発、第 52 回日本毒性学会 (2025 年 7 月、那覇、沖縄)
16. 小畑悠樹、上原正太郎、樋口裕一郎、戸塚ゆ加里、末水洋志、In vitro 薬剤誘発性リン脂質症評価における HepaSH 細胞の有用性、第 52 回日本毒性学会 (2025 年 7 月、那覇、沖縄)
17. 宮崎飛翔、石ヶ守里加子、長谷川晋也、藤岡正喜、加藤孝一、美谷島克宏、戸塚ゆ加里、マウス肝臓由来オルガノイドを用いた新規 in vitro 毒性試験法の開発、第 38 回発癌病理研究会 (2025 年 8 月、九十九里、千葉)
18. Yukari Totsuka, Momoko Nagai, Asmaa Elzawahari, Rikako Ishigamori, Shinya Hasegawa, Mamoru Kato, Elucidating the Relationship between Environmental Factors and Human Cancer Development Using Next Generation Sequencers, EMGS2025 (2025 年 9 月、ニューヨーク、米国)
19. 戸塚ゆ加里 環境発がん因子の解明に向けた変異シグネチャーと DNA 付加体の解析、第 32 回がん予防大会 (2025 年 9 月、名古屋)
20. 小池遙己、小高和大、渋谷優空、関根 航、茅野朋子、松本真理子、藤岡正喜、鈴木周五、魏民、戸塚ゆ加里、有機フッ素化合物 (PFAS) の遺伝毒性評価 第 32 回がん予防大会 (2025 年 9 月、名古屋)
21. Yukari Totsuka, Comprehensive Insights into Environmental Carcinogenesis via DNA Adducts and Genome-wide Mutation Profiling, 第 84 回日本癌学会学術総会 (2025 年 9 月、金沢)
22. 石ヶ守里加子、大野彰子、戸塚ゆ加里、マウス肝臓由来オルガノイドを用いたアドバンスドマテリアルの遺伝毒性評価、第 84 回日本癌学会学術総会 (2025 年 9 月、金沢)
23. 長谷川晋也、渡部光一、川口駿、垣内伸之、小川誠司、吉田健一、戸塚ゆ加里、加熱タバコ製品の吸入曝露による遺伝毒性と変異スペクトラム、第 84 回日本癌学会学術総会 (2025 年 9 月、金沢)
24. Yukari Totsuka, Decoding Environmental Carcinogenesis for Cancer Prevention: Insights from DNA Adduct and Mutation Profiling, 2025 Fall International Convention of The Pharmaceutical Society of Korea (2025 年 10 月、ソウル、韓国)
25. 戸塚ゆ加里、環境要因による DNA 付加体とゲノム変異パターンを指標とした発がん要因の探索とメカニズムの解明、第 52 回産業中毒・生物学的モニタリング研究会 (2025 年 10 月、大阪)
26. 戸塚ゆ加里、次世代シーケンサー (NGS) とアダクトーム解析を用いた遺伝毒性物質の探索と

- 発がんメカニズムに関する研究、第54回日本環境変異原ゲノム学会大会 学会賞受賞講演 (2025年11月、静岡)
27. 石ケ守里加子、大野彰子、戸塚ゆ加里、マウス肝臓オルガノイドを用いたアドバンスドマテリアルの包括的毒性評価、第54回日本環境変異原ゲノム学会大会 (2025年11月、静岡)
 28. 宮崎飛翔、石ケ守里加子、長谷川晋也、藤岡 正喜、加藤孝一、美谷島克宏、戸塚ゆ加里、マウス肝臓由来オルガノイドを用いた新規遺伝毒性試験法の開発、第54回日本環境変異原ゲノム学会大会 (2025年11月、静岡)
 29. 長谷川晋也、石ケ守里加子、大野麻理奈、吉田健一、垣内伸之、渡部光一、川口駿、小川誠司、戸塚ゆ加里、ヒト胎児腎臓細胞株である 293FT 細胞を用いたError-corrected NGSによる化学物質の変異シグネチャー解析、第54回日本環境変異原ゲノム学会大会 (2025年11月、静岡)
 30. 戸塚ゆ加里、オルガノイド技術を用いた環境化学物質の影響評価、日本学術会議主催学術フォーラム (2025年12月、東京)
 31. Vachiraarunwong, A., Fujioka, M., Suzuki, S., Guo, R., Qiu, G., Kawamura, Y., Noura, I., Kakehashi, A., Gi, M., Wanibuchi, H. Comparative evaluation of inorganic arsenicals and their metabolites in immortalized human bladder epithelial cells. 第30回ヒ素シンポジウム、演題 7、大阪公立大学大学院医学研究科 (2025 年 12 月、大阪)。
 32. 鈴木周五、魏民、藤岡正喜、梯アンナ、鰐淵英機。動物モデルを用いた職業性膀胱がんの研究について。日本産業衛生学会第 52 回産業中毒・生物学的モニタリング研究会(2025 年 10 月、大阪)
 33. Vachiraarunwong, A., Suzuki, S., Fujioka, M., Guo, R., Qiu, G., Noura, I., Kawamura, Y., Kakehashi, A., Wanibuchi, H., Gi, M. Comparative hepatotoxicity of carboxylate and sulfonate per- and polyfluoroalkyl substances in immortalized human hepatocytes. 日本産業衛生学会第 52 回産業中毒・生物学的モニタリング研究会 (2025 年 10 月、大阪)
 34. 邱桂鈺、魏民、鈴木周五、藤岡正喜、梯アンナ、ワシラアルンウオン アルパマス、野浦郁恵、郭潤傑、鰐淵英機。有機ヒ素化合物ジフェニルアルシン酸の発達期ばく露によるラット海馬に及ぼす影響。メタルバイオサイエンス研究会 2025 (2025 年 10 月、東京)
 35. Kakehashi, A., Nishidoi, Y., Noura, I., Qiu, G., Vachiraarunwong, A., Fujioka, M., Gi, M., Wanibuchi, H., Suzuki, S. The Impact of Peroxiredoxin 3 on Diagnosis and Prognosis in Human Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. 第 84 回日本癌学会学術総会, P-3245 (2025 年 9 月、金沢)
 36. Noura, I., Suzuki, S., Inoue, T., Kakehashi, A., Wanibuchi, H. Role of brain abundant membrane attached signal protein 1 (BASP1) in large cell neuroendocrine carcinoma of the lung, 第 84 回日本癌学会学術総会, P-3316 (2025 年 9 月、金沢)
 37. Vachiraarunwong, A., Suzuki, S., Fujioka, M., Guo, R., Qiu, G., Noura, I., Kawamura Y., Kakehashi, A., Wanibuchi, H., Gi, M. Structure-Dependent Hepatotoxicity and Carcinogenic Potential of PFASs in Immortalized Human Liver Cell. 第 84 回日本癌学会学術総会, P-2005 (2025 年 9 月、金沢)
 38. Guo, R., Vachiraarunwong, A., Suzuki, S., Fujioka, M., Qiu, G., Kawamura, Y., Kakehashi, A., Wanibuchi, H., Gi, M. Early Gene Expression Alterations in DMH-Induced Rat Colon Carcinogenesis. 第 84 回日本癌学会学術総会, P-1009 (2025 年 9 月、金沢)
 39. Fujioka, M., Suzuki, S., Gi, M., Vachiraarunwong, A., Guo, R., Kawamura, Y., Oishi, Y., Kakehashi, A., Wanibuchi, H. Study of carcinogenesis by transplacental exposure to dimethylarsinic acid in F1 mice. 第 84 回日本癌学会学術総会, P-1037 (2025 年 9 月、金沢)
 40. Vachiraarunwong, A., Praseatsook, K., Wongpoomchai, R., Suzuki, S., Kakehashi, A., Fujioka, M., Wanibuchi, H., Yodkeree, S., Gi, M. Chemopreventive Potential of Bioactive Peptides Derived from Black Soldier Fly Larvae. P-30, 第 32 回日本がん予防学会総会(2025 年 9 月、名古屋)
梯アンナ、西土井悠作、邱桂鈺、ワチラアルンウオンアルパマス、藤岡正喜、魏民、鰐淵英機、鈴木周五、ヒト浸潤性膵管癌における新規早期診断マーカーとしての PRDX3 の検討及び発がん機序解明。P-7, 第 32 回日本がん予防学会総会 (2025 年 9 月、名古屋)
 41. 梯アンナ、ワチラアルンウオンアルパマス、藤岡正喜、魏民、鰐淵英機、鈴木周五。MAFLD/MASH 肝発がんマーカーや分子機序への最近の洞察。第 38 回発癌病理研究会、演題 2, (2025 年 8 月、千葉)
 42. Vachiraarunwong Arpamas、魏民、藤岡正喜、鈴木周五、邱桂ギョク、郭潤傑、野浦郁恵、梯アンナ、Praseatsook Kwanchanok、鰐淵 英機。ラットの急性吸入毒性を予測する新規 in vitro 毒性試験系の開発。第 52 回日本毒性学会学術年会 (2025 年 7 月沖縄)
 43. 鈴木周五、魏民、藤岡正喜、Arpamas Vachiraarunwong、梯アンナ、鰐淵英機。芳香族アミンによる職業性膀胱がん, Occupational bladder cancer associated with aromatic amines exposure. SY6-3、第 114 回日本病理学会総会、(2025 年 4 月仙台)
 44. Ahmed HM Omnia, Naiki-Ito A., Alexander DB., Takahashi S., Tsuda H. Comparative analysis of early pulmonary gene expression changes induced by carbon nanotubes and chemical carcinogens in rat lungs (第 42 回日本毒性病理学会学術集会 令和 8 年 1 月 21-22 日 名古屋)
 45. 内木綾、梯アンナ、加藤寛之、津田洋幸、高橋智。多層および単層カーボンナノチューブの肺・胸膜発がん性の比較。第 41 回日本毒性病理学会総会 (2025 年 1 月、静岡)
 46. Omnia Hosny, Dina Saleh, David Alexander, William

- Alexander, Hiroshi Takase, Akihiko Hirose, Jun Kanno, Aya Naiki-Ito, Satoru Takahashi, Masako Yudasaka, Ryota Yuge, Hirovuki Tsuda, Carbon Nano-Horns (CNH) and Carbon Nano-Brushes (CNB) do not induce lung cancer or pleural mesothelioma in the rat lung, 第 41 回日本毒性病理学会総会 (2025 年 1 月、静岡)
47. 青木マリア、内木綾、加藤寛之、内木拓、清水伸彦、恵谷俊紀、安井孝周、高橋智. 前立腺癌に対するルチンの化学予防効果の検討、第 31 回日本がん予防学会総会 (2024 年 9 月、徳島)
 48. 内木拓、内木綾、青木マリア、清水伸彦、森川敏治、権田将一、梅本幸裕、高橋智、安井孝周. 天然フラボノイドのサプリメントを用いた前立腺癌に対する進展予防研究、第 31 回日本がん予防学会総会 (2024 年 9 月、徳島)
 49. Xiaochen Kuang, 内木綾、加藤寛之、小村理行、高橋智. Chemopreventive effects of angiotensin II receptor blocker on rat non-alcoholic steatohepatitis and carcinogenesis, 第 31 回日本がん予防学会総会 (2024 年 9 月、徳島)
 50. 内木綾、内木拓、村上明寛、加藤寛之、高橋智. 前立腺癌に対するルテオリンの有効性と安全性に関する臨床的評価、第 83 回日本癌学会学術総会 (2024 年 9 月、福岡)
 51. 村上明寛、内木綾、高橋智. 前立腺癌の増殖に対するルテオリン誘導 miRNA の役割、第 83 回日本癌学会学術総会 (2024 年 9 月、福岡)
 52. 小村理行、加藤寛之、内木綾、稲熊真悟、高橋智. CD81-expressing stromal cells attract T cells into tumor microenvironment in breast cancer, 第 83 回日本癌学会学術総会 (2024 年 9 月、福岡)
 53. Xiaochen Kuang, 内木綾、小村理行、加藤寛之、高橋智. Angiotensin II receptor blocker suppresses liver fibrosis and carcinogenesis in rat non-alcoholic steatohepatitis model, 第 83 回日本癌学会学術総会 (2024 年 9 月、福岡)
 54. 稲熊真悟、小村理行、王程博、加藤寛之、内木綾、高橋智. CD70 and POSTN co-expression predicts worse clinical outcomes in patients with colorectal cancer, 第 83 回日本癌学会学術総会 (2024 年 9 月、福岡)
 55. 王程博、小村理行、加藤寛之、内木綾、稲熊真悟、高橋智. Lack of SATB2, and HNF4A expression predicts worse clinical outcome in patients with colorectal cancer, 第 83 回日本癌学会学術総会 (2024 年 9 月、福岡)
 56. 加藤寛之、内木綾、小村理行、稲熊真悟、高橋智. Phosphorylated and whole proteome analysis in pancreatitis mice model, 第 83 回日本癌学会学術総会 (2024 年 9 月、福岡)
 57. 戸塚ゆかり. マウス正常組織由来オルガノイドを用いた化学物質の遺伝毒性評価、第145年会日本薬学会 (2025年3月、福岡)
 58. 宮崎飛翔、藤岡正喜、鰐淵英機、美谷島克宏、石ヶ守里加子、加藤孝一、戸塚ゆかり. マウス肝臓由来オルガノイドを用いた新規毒性試験法の開発、第145年会日本薬学会 (2025年3月、福岡)
 59. 渡部浩平、下村航平、安藤彩花、佐藤玲香、鈴木千咲、武内まどか、三好規之、小林琢磨、戸塚ゆかり、加藤孝一、中嶋順一. 二環芳香族アミンにおける遺伝毒性評価、第145年会日本薬学会 (2025年3月、福岡)
 60. 本橋実奈、高村岳樹、佐々彰、加藤孝一、中嶋順一、戸塚ゆかり. アルコール発がんにおけるドライバーアダクトの探索と変異誘発メカニズムの解明、第145年会日本薬学会 (2025年3月、福岡)
 61. 白鳥修平、小宮雅美、魏民、鈴木周五、鰐淵英機、Jiri ZAVADIL、渡部浩平、戸塚ゆかり. 職業性胆管がん原因物質であるハロゲン系炭化水素のドライバーアダクト探索、第145年会日本薬学会 (2025年3月、福岡)
 62. 戸塚ゆかり、石ヶ守里加子、牛山明、稲葉洋平、美谷島克宏、煙山紀子. 加熱タバコ製品の吸入暴露によりマウス肺に誘導される遺伝毒性、第 53 回日本環境変異原ゲノム学会 (2024 年 12 月、岡山)
 63. 戸塚ゆかり、永井桃子、加藤護. 次世代シーケンサーにより環境要因とヒト発がんの関係を解明する、第 53 回日本環境変異原ゲノム学会 (2024 年 12 月、岡山)
 64. 石ヶ守里加子、柳澤萌、大野彰子、戸塚ゆかり. マウス肝臓オルガノイドを用いたアドバンスドナノマテリアルの毒性評価、第 53 回日本環境変異原ゲノム学会 (2024 年 12 月、岡山)
 65. 長谷川晋也、Asmaa Elzawahry、永井桃子、加藤護、魏民、鈴木周五、鰐淵英機、松田知成、戸塚ゆかり. N-ニトロソ胆汁酸抱合体の変異シグネチャーの解析、第 53 回日本環境変異原ゲノム学会 (2024 年 12 月、岡山)
 66. 渡部浩平、三好規之、戸塚ゆかり. 二環芳香族アミンにおける変異スペクトル解析、第 53 回日本環境変異原ゲノム学会 (2024 年 12 月、岡山)
 67. 戸塚ゆかり. オルガノイドを用いた遺伝毒性評価法の開発、第 85 回 MMS 秋の定例会 (2024 年 12 月、岡山)
 68. 戸塚ゆかり. DNA 付加体解析を基軸とした発がん要因およびメカニズムの解明、第 47 回日本分子生物学会年会 (2024 年 11 月、福岡)
 69. 戸塚ゆかり. 環境要因による DNA 付加体とゲノム変異パターンを指標とした発がん要因の探索、環境エピゲノミクス研究会 (EEG) 2024 秋季ネットシンポジウム (2024 年 11 月、Web 開催)
 70. 戸塚ゆかり. DNA 付加体の網羅的解析を用いた発がん要因およびメカニズムの解明、アンチエイジング研究シンポジウム (2024 年 10 月、文京区)
 71. 戸塚ゆかり、小宮雅美、煙山紀子、加藤護. Genotoxicity induced in mice lungs by inhalation exposure to heated tobacco products, 第 83 回日本

- 癌学会学術総会（2024年9月、福岡）
72. **Yukari Totsuka**. Landscape of mutational signatures observed in laboratory animal tumors induced by various carcinogens, The 8th JCA-AACR Special Joint Conference, (2024年6月、京都)
 73. **Yukari Totsuka**. New Horizons Of DNA Adductome For Exploring Environmental Causes Of Cancer, 第42回札幌国際がんシンポジウム (2024年6月、札幌)
 74. **戸塚ゆかり**. DNA付加体研究の過去・現在・未来、令和6年日本環境変異原ゲノム学会公開シンポジウム (2024年6月、港区)
 75. **Anna Kakehashi**, Yusaku Nishidoi, Guiyu Qiu, Shugo Suzuki, Ikue Noura, Vachiraarunwong Arpamas, Masaki Fujioka, Min Gi, Hideki Wanibuchi. PRDX3 as a novel biomarker of human invasive pancreatic ductal carcinoma, 第83回日本癌学会学術総会 (2024年9月、福岡)
 76. Shugo Suzuki, Min Gi, Masaki Fujioka, Arpamas Vachiraarunwong, **Anna Kakehashi**, Hideki Wanibuchi. Effects of apocynin, NADPH oxidase inhibitor, on o-toluidine-induced urinary bladder proliferation, 第83回日本癌学会学術総会 (2024年9月、福岡)
 77. Ikue Noura, Shugo Suzuki, **Anna Kakehashi**, Takeshi Inoue, Hideki Wanibuchi. Examination of new biomarker candidates for large cell neuroendocrine carcinoma of the lung, 第83回日本癌学会学術総会 (2024年9月、福岡)
 78. Arpamas Vachiraarunwong, Masaki Fujioka, Shugo Suzuki, Runjie Guo, Guiyu Qiu, Kwanchanok Praseatsook, Ikue Noura, **Anna Kakehashi**, Hideki Wanibuchi, Min Gi. Evaluation of the Hepatocarcinogenic Potential of Dimethylarsinic Acid in Humanized-Liver Mice, 第83回日本癌学会学術総会 (2024年9月、福岡)
 79. Guiyu Qiu, Min Gi, Shugo Suzuki, Masaki Fujioka, Arpamas Vachiraarunwong, Runjie Guo, **Anna Kakehashi**, Hideki Wanibuchi. Development of Rapid Models for Predicting Genotoxic Hepatocarcinogenicity in Rats, 第83回日本癌学会学術総会 (2024年9月、福岡)
 80. Runjie Guo, Min Gi, Arpamas Vachiraarunwong, Shugo Suzuki, Masaki Fujioka, Guiyu Qiu, Kwanchanok Praseatsook, **Anna Kakehashi**, Hideki Wanibuchi. Role of Oncomodulin in N-butyl- N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine-induced Rat Bladder Carcinogenesis, 第83回日本癌学会学術総会 (2024年9月、福岡)
 81. Ahmed HM Omnia, Dina M Saleh, Alexander DB, Alexander TW, Takase H, Takahashi S, Yudasaka M, Yuge R, **Tsuda H**. Assessment of Pulmonary Toxicity and Carcinogenicity of Carbon Nano-Horns (CNH) and Carbon Nano-Brushes (CNB) Using Intra Tracheal Instillation in the Rats, 第51回日本毒性学会学術年会 (2024年7月、福岡)
 82. **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)
 83. 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)
 84. 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)
 85. **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)
 86. 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)
 87. 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)
 88. **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、金沢)
 89. **内木綾**、加藤寛之、**梯アンナ**、**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)
 90. **内木綾**、加藤寛之、**梯アンナ**、**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)
 91. 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)
 92. 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)
 93. 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)
 94. 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)
 95. 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ペニン は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)
96. 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)
 97. 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)
 98. 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)
 99. 戸塚ゆ加里. 生体を模倣した in vitro 遺伝毒性評価法 日本薬学会 144 年会 (2024 年 3 月、横浜)
 100. 戸塚ゆ加里. ナノマテリアルの遺伝毒性評価とそのメカニズムの解析、日本酸化ストレス学会 (2023 年 12 月、川崎)
 101. Totsuka Y. Elucidation of driver adducts of cancer development using comprehensive analysis of DNA adducts, The 51st International Symposium of the Princess Takamatsu Cancer Research Fund (2023 年 11 月、東京)
 102. 小宮雅美、広田航太郎、山口大雅、石ヶ守里加子、稲葉洋平、戸塚ゆ加里. 加熱式タバコの遺伝毒性評価、第 52 回環境変異原学会 (2023 年 11 月、福岡)
 103. 石ヶ守里加子、澤田琉那、前嶋愛美、小宮雅美、大野彰子、戸塚ゆ加里. アドバンストナノマテリアルの in vitro 遺伝毒性評価、第 52 回環境変異原学会 (2023 年 11 月、福岡)
 104. Kohei Watanabe, Yasuyo Shimoda, Masami Sakano, Yukari Totsuka, Koichi Kato、メチルアミン・ジクロラミン由来の大腸炎関連発がんメカニズムの解明、第 52 回環境変異原学会 (2023 年 11 月、福岡)
 105. 白鳥修平、小宮雅美、魏民、鈴木周五、鰐淵英機、Jiri Zavadil、渡部浩平、戸塚ゆ加里. 職業性胆管がん原因物質であるハロゲン系炭化水素のドライバードアクト探索、第 52 回環境変異原学会 (2023 年 11 月、福岡)
 106. 本橋実奈、別役雄毅、高村岳樹、小宮雅美、佐々彰、戸塚ゆ加里. アルコール発がんにおけるドライバードアクトの探索と変異誘発メカニズムの解明、第 52 回環境変異原学会 (2023 年 11 月、福岡)
 107. Yukari Totsuka, Masami Komiya, Tomonari Matsuda, Mamoru Kato. Elucidating the Relationship between Environmental Factors and Human Cancer Development Using Next Generation Sequencers, 第 82 回日本癌学会学術総会 (2023 年 9 月、横浜)
 108. Totsuka Y. Prospects for DNA adductomics analysis, 54th EMGS (2023 年 9 月、シカゴ・米国)
 109. 小宮雅美、広田航太郎、山口大雅、石ヶ守里加子、稲葉洋平、戸塚ゆ加里. 加熱式タバコの遺伝毒性評価、がん予防学術大会 2023 (2023 年 9 月、金沢)
 110. 梯アンナ、西土井悠作、Qiu Guiyu、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明、第 113 回日本病理学会総会 (2024 年 3 月、名古屋)
 111. Qiu Guiyu、魏民、藤岡正喜、鈴木周五、梯アンナ、山本与毅、野浦郁恵、ワチラアルンウオン アルパマス、郭潤傑、鰐淵英機. ジフェニルアルシン酸 (DPAA) のラット妊娠期及び授乳期ばく露による次世代に対する発達神経毒性の検討、第 113 回日本病理学会総会 (2024 年 3 月、名古屋)
 112. 魏民、山本与毅、鈴木周五、藤岡正喜、ワチラアルンウオン アルパマス、郭潤傑、Guiyu Qiu、梯アンナ、鰐淵英機. ジメチルアルシン酸誘発ラット膀胱発がんにおける DNA メチル化異常、第 113 回日本病理学会総会 (2024 年 3 月、名古屋)
 113. 郭潤傑、魏民、ワチラアルンウオン アルパマス、藤岡正喜、鈴木周五、Guiyu Qiu、山本与毅、梯アンナ、鰐淵英機. 不死化ヒト膀胱上皮細胞を用いた三次元膀胱培養モデルの確立及びそれを用いたヒ素毒性評価、第 113 回日本病理学会総会 (2024 年 3 月、名古屋)
 114. 藤岡正喜、魏民、鈴木周五、大石裕司、ワチラアルンウオン アルパマス、邱桂ギョク、芝野佳奈、梯アンナ、鰐淵英機. ジフェニルアルシン酸の経胎盤曝露による F1 マウス肝発がん機序には DNA メチル化異常が関与する、第 113 回日本病理学会総会 (2024 年 3 月、名古屋)
 115. ワチラアルンウオン アルパマス、魏民、藤岡正喜、鈴木周五、Qiu Guiyu、郭潤傑、梯アンナ、鰐淵英機. Toxicological Assessment of Dimethylarsinic Acid Using Humanized Liver Mice Model, 第 113 回日本病理学会総会 (2024 年 3 月、名古屋)
 116. 野浦郁恵、鈴木周五、梯アンナ、魏民、藤岡正喜、ワチラアルンウオン アルパマス、井上健、鰐淵英機. 肺大細胞神経内分泌癌の新規バイオマーカー候補の検討、第 113 回日本病理学会総会 (2024 年 3 月、名古屋)
 117. 鈴木周五、魏民、藤岡正喜、Qiu Guiyu、Vachiraarunwon Arpamas、梯アンナ、鰐淵英機. NADPH 酸化酵素阻害剤 apocynin による o-toluidine 誘発ラット膀胱増殖性 病変への抑制効果、第 113 回日本病理学会総会 (2024 年 3 月、名古屋)
 118. 藤岡正喜、魏民、鈴木周五、大石裕司、梯アンナ、鰐淵英機. Diphenylarsinic acid induced transplacental liver carcinogenesis via epigenetic

alterations in F1 mice. 2023 年度文部科学省 学術
変革領域研究 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】成果発表会
(2024 年 2 月、大津)

119. 梯アンナ、西土井悠作、Guiyu Qiu, 鈴木周
五、藤岡正喜、Arpamas Vachiraarunwon, 魏
民、鰐淵 英機. ヒト浸潤性膵管癌の新規バイ
オマーカー候補の検討及び発がん機序解明、第
40 回日本毒性病理学会総会及び学術集会
(2024 年 1 月、品川区)
120. Gi M, Fujioka M, Shibano K, Qiu G,
Vachiraarunwong A, Guo R, Kakehashi A, Suzuki
S, Wanibuchi H. Development of an in vitro dosing
assay for trans-tracheal intrapulmonary spraying
administration of chemicals in rats, 第 40 回日本
毒性病理学会総会及び学術集会 (2024 年 1
月、品川区)
121. Guo R, Gi M, Kiyono T, Vachiraarunwong A,
Fujioka M, Suzuki S, Qiu G., Yamamoto T,
Kakehashi A, Wanibuchi H. Development of a
novel 3D urinary bladder mucosa model and
evaluation of assessing arsenical toxicity, 第 40 回
日本毒性病理学会総会及び学術集会 (2024 年 1
月、品川区)
122. Fujioka M, Gi M, Suzuki S, Oishi Y,
Vachiraarunwong A, Qiu G, Shibano K, Kakehashi
A, Wanibuchi H. Diphenylarsinic acid induced
transplacental liver carcinogenesis via epigenetic
changes in F1 mice, 第 40 回日本毒性病理学会総
会及び学術集会 (2024 年 1 月、品川区)
123. Qiu G, Gi M, Fujioka M, Suzuki S, Kakehashi A,
Yamamoto T, Noura I, Vachiraarunwong A, Guo R,
Wanibuchi H. Effect of diphenylarsinic acid on
hippocampal neurogenesis in SD rats, 第 40 回日
本毒性病理学会総会及び学術集会 (2024 年 1
月、品川区)
124. Vachiraarunwon Arpamas, 魏民、藤岡正喜、鈴
木周五、邱桂ギョク、郭潤傑、梯アンナ、鰐
淵英機. Evaluating hepatic metabolism and
carcinogenicity of dimethylarsinic acid using
humanized liver mice model, 第 40 回日本毒性病
理学会総会及び学術集会 (2024 年 1 月、品川
区)
125. 鈴木周五、魏民、藤岡正喜、Arpamas
Vachiraarunwon, 梯アンナ、鰐淵英機. ジメチ
ルアルシン酸の経胎盤ばく露による肝発がん
に脂質代謝異常が関与する、第 40 回日本毒性病

理学会総会及び学術集会 (2024 年 1 月、品川
区)

126. Vachiraarunwong A, Pharapirom A,
Wongpoomchai R, Gi M, Suzuki S, Kakehashi A,
Fujioka M, Wanibuchi H. Glutelin hydrolysate of
purple rice bran exhibited cancer chemopreventive
activity against liver and colon carcinogenesis, が
ん予防学術大会 2023 (2023 年 9 月、金沢)
127. 梯アンナ、西土井悠作、Qiu Guiyu, 鈴木周
五、藤岡正喜、Arpamas Vachiraarunwong、魏
民、鰐淵英機. ヒト浸潤性膵管癌の新規バイオ
マーカー候補の検討、第 82 回日本癌学会学術
総会 (2023 年 9 月、横浜)
128. Arpamas Vachiraarunwong, Min Gi, Shugo Suzuki,
Kana Shibano, Guiya Qiu, Runjie Guo, Aroonrat
Pharapirom, Anna Kakehashi, Masaki Fujioka,
Hideki Wanibuchi. Comparison of carcinogenicity
of arsenicals on immortalized human bladder
epithelial cells, 第 82 回日本癌学会学術総会
(2023 年 9 月、横浜)
129. 藤岡正喜、魏民、鈴木周五、大石裕司、ワチラ
アルンウオン アルパマス、邱桂ギョク、芝野
佳奈、梯アンナ、鰐淵英機. 有機ヒ素化合物ジ
フェニルアルシン酸経胎盤ばく露マウスにおけ
る肝発がん過程には DNA メチル化異常が関
与する、第 82 回日本癌学会学術総会 (2023
年 9 月、横浜)
130. 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の経胎盤ばく露によ
る肝発がんには脂質代謝異常が関与する、第 82
回日本癌学会学術総会 (2023 年 9 月、横浜)
131. 田上瑞記、笠島裕明、梯アンナ、吉川敦子、坂
井淳、三澤宣彦、鰐淵英機、安積淳、八代正和、
本田茂. 結膜 MALT リンパ腫と眼窩 MALT リ
ンパ腫の遺伝子発現クラスターの比較、眼科臨
床紀要会、眼科臨床紀要 (眼臨紀)、巻: 16 号:
5 ページ: 391、JST 資料番号: Z0319C 講演・
口頭 (2023 年 5 月)
132. Tsuda H. Carbon nanotubes (CNT), innovative
materials of the 21st century: carcinogenicity
evaluation of CNT with different wall structures, The
51st International Symposium of the Princess
Takamatsu Cancer Research Fund (2023年11月、東
京)

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