

平成21年 6月 5日現在

研究種目：基盤研究（C）  
 研究期間：2006～2008  
 課題番号：18510066  
 研究課題名（和文） アリールハイドロカーボン受容体の造血前駆細胞における生物作用と毒性発現機構  
 研究課題名（英文） Biological function of aryl hydrocarbon receptors in the hematopoietic progenitor cells with respect to a possible toxicologic mechanism  
 研究代表者  
 井上 達（INOUE, TOHRU）  
 国立医薬品食品衛生研究所・安全性生物試験研究センター・センター長  
 研究者番号：50100110

## 研究成果の概要：

骨髄では、アリールハイドロカーボン受容体(AhR)が、造血前駆細胞特異的に発現しており、同時に個々に特異的に発現する cytochrome p450 2E1 (CYP2E1) の関与が、ベンゼンの毒性発現機構をなしている。これに基づいて、ベンゼンの影響を参照しつつ、①AhRが分子進化に果たした役割、②AhRの造血前駆細胞の細胞周期制御に対する役割、及び③その異物相互作用の上での役割の3点を明らかにした。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
18年度	1,300,000	0	1,300,000
19年度	1,200,000	0	1,200,000
20年度	1,100,000	0	1,100,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	0	3,600,000

## 研究分野：複合新領域

科研費の分科・細目：環境学・放射線・化学物質影響科学

キーワード： Ah 受容体、造血幹細胞、遺伝子改変動物、細胞周期、CYP2E1、  
 Ah 受容体ノックアウトマウス、ベンゼン、ベンゼン代謝物

## 1. 研究開始当初の背景

本研究は、もっとも単純な芳香族炭化水素であるベンゼンが、アリールハイドロカーボン受容体 (AhR) を介して、造血障害などの生体異物応答を惹き起こすことを当研究者らが見出したことによって始まった (Yoon et al. *Toxicol Sci* **70**:150-156,2002)。その後の研究によって、ベンゼンのAhRとの相互作用に関する研究からは、これまで知られていなかった事実が、大別して、「異物代謝

cytochrome p450 2E1 (CYP2E1) の骨髄における特異的な役割」の面と、「AhRシグナルによる未分化な造血前駆細胞分画の維持・保守に関わる発生物学的機能」の面の両面から明らかになった。前者からは、造血前駆細胞特異的な骨髄におけるCYP2E1の機能発現の重要性 (Hirabayashi et al. *Organohalogen Compounds* **70**:497-500,2005) が浮かび上がってきたし、後者からは、造血前駆細胞の維持・分化に関わって

血球の分化系列とAhRの発現との関連 ( Hirabayashi et al. *Organohalogen Compounds* 64:270-273,2003) が浮かび上がってきた。

申請者らはこれらの成果に基づいて、次のような視点に立って引き続きこの基盤研究を推進しようとしてきた。即ち、ネマトーダ以降の生物に確認されるAhRは、化学物質センサー(化学受容体)として外界異物に応答し、他方でその解毒へのシグナル伝達を司る酵素誘導の役割をとると同時に、幹細胞を含む未分化細胞群を維持し、再生への足がかりを確保する役割を担っているものと理解される。こうした考え方は、これまでの当申請者らの研究によって明らかになりつつある実験的事実を基礎として導き出されているが、同時に本研究を更に遂行してゆく上での仮説にとどまる。

これに加えてこれまで行った予備的検討結果で示唆的に明らかになった点としては、①AhR-ノックアウト(KO)マウスにおける肝でのベンゼンによるCYP2E1の発現誘導の抑制は限定的で、ベンゼンの毒性の解除を十分に説明しえなかったこと(Yoon et al. 2002)、②ベンゼン暴露後の野生型(Wt)マウスの骨髄におけるマイクロアレイの検討結果によればCYP2E1の発現が誘導されること、③また文献的に、造血幹細胞特異的遺伝子プロファイルには、CYP2E1が含まれていること、④さらにCYP2E1のKO動物におけるベンゼン毒性の消去が知られており、⑤AhR-KOに対するWt骨髄再建の系でのベンゼン毒性については逆に(まだ結果が明らかではないながら試行的に観察したWtマウスに対するAhR-KOによる骨髄再建系では)ベンゼン毒性が殆ど解消したこと、などの諸点がある。さらに当研究者らは、すでに予備的検討の中で、チオレドキシソノ過剰発現マウスやKOマウスでのベンゼンの造血毒性の発現の修飾所見ならびにその際のAhRの発現の変動から示唆される、ベンゼンの造血毒性に関わる酸化ストレスと、CYP2E1を含むベンゼン代謝酵素系の発現に関わる、チオレドキシソノの発現制御の系の存在に注目している。

従って、以上から仮説される事柄は、ベンゼンの造血毒性・血液毒性は、肝臓における代謝と骨髄そのものにおける代謝の双方によって支配されており、また、造血幹細胞の分化の度合いによって受ける障害の強さが異なっているものと予想されること、更にこれらの系にAhRと相互作用をする酸化ストレス応答分子、ひいてはチオレドキシソノ

どの酸化ストレス消去系のシグナルネットワークが関わっているものと予想されることなどの諸点である。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、酸化ストレス応答と異物代謝のつながりが示唆された点を手がかりとして、ベンゼンとAhRの生体異物相互作用の分子基盤を明確にしつつ、もってこの系を、環境における化学物質影響研究のモデルとして他のカテゴリーへの応用基盤を提供することにある。即ち、1)ベンゼン代謝酵素系CYP2E1の臓器特異的な発現と機能、2)造血幹細胞特異的生体異物相互作用の検討及び、3)AhRやARNTなどにはじまり酸化ストレスの消去に預かるAhR原性シグナルの種々の遺伝子による発現動態の制御、の各方面から併行して研究を進めた。

## 3. 研究の方法

ベンゼン及び曝露プロトコル:ベンゼン(CAS. No. 71-43-2, MW 78.11(和光純薬))は、コーンオイルにて希釈し、150mg/BwKg(吸収率・呼吸量などによる換算で、300 ppm、6時間の吸入曝露に相当)を一日1回、5日/週、強制経口投与した。5回の強制経口投与直後、2週間都合10回の強制経口投与直後、並びに、10回の投与後、3日目の回復期にそれぞれ被検マウスを屠殺し、以下の検討に供した。

実験動物: C57BL/6背景の野生型(Wt)とAhR-ノックアウト(KO)マウス(筑波大・藤井義明教授由来:所内規定に則ってC57BL/6への戻し交配・系統維持を行っており、現在継代22世代)とを比較して実験をデザインした。また必要に応じて、同じく所属機関にて自繁・系統維持を行っているコネクシン32(Cx32)KOマウス(Nelles et al. 1996)、チオレドキシソノ(Trx)過剰発現(Tg)マウス及び、ヘテロKOマウス(ホモKOは胎生致死)(共に、京大・淀井淳司教授由来)、p53-KOマウス(理研神戸・相澤慎一博士由来)なども用いた。

骨髄再建マウスの作成: WtとAhR-KOマウスのそれぞれに致死線量放射線照射を施し、これをWtもしくはAhR-KOマウスの骨髄細胞を移植することで骨髄再建したクロスマツチ再建マウス群を作成する。骨髄再建からの回復をまって、移植4週間後から、ベンゼン曝露プロトコルに従って投与を開始した。

末梢血・骨髄細胞指標:末梢血は、深麻酔下で眼窩採血にて採取した。骨髄細胞は、大腿骨の骨髄細胞を、2 mLの培養液で、27 G針を使って洗浄採取した。各分画毎の細胞数及び

各種血液パラメーターは、Sysmex K-4500 によって計測した。

造血幹・前駆細胞数の計測：脾コロニー形成細胞の計測 (Till & McCulloch, 1961)：致死線量の照射をしたマウスに被検骨髄細胞を移入し、9もしくは13日後に脾臓に形成されるコロニー数を計測した。培養性コロニー形成細胞の計測：0.8%メチルセルロースによる半固形培地に、10 ng/mLのマウス顆粒球マクロファージ刺激因子 (GM-CSF) を添加し、5% CO<sub>2</sub>、37 °Cにて7日間培養後に形成されたコロニー数を計測した。

造血幹・前駆細胞の分画採取：造血幹・前駆細胞は、分化抗原 (Lineage) 陰性、c-kit陽性 stem cell antigen (SCA-1) 陽性のLKS分画を対象とした。骨髄細胞から密度勾配法により単核球を分取し、免疫磁気ビーズ (BD™ IMag Mouse Hematopoietic Progenitor Cell Enrichment set) を用いてLineage陰性分画を採取した後、セルソータにて、LKS分画を得た。

定量PCR：肝、骨髄細胞、造血幹・前駆細胞などから定法に従ってRNAを抽出し、逆転写をおこなったのち、特異的プライマー及びプローブ (Super oxide dismutase (SOD) 1, SOD2, Trx, AhR, CYP2E1 など) を用い、Applied Biosystems 7900 Sequence Detection Systemにて定量PCRを行った。解析は、Sequence Detection System, version 2.0にて行い、 $2^{-\Delta Ct} = 2^{-(Ct \text{ rRNA} - Ct \text{ Signal})}$ の式を用いて補正した値を使用した。

細胞内活性酸素種 (ROS) 量の計測：細胞内ROSの指標として、2', 7'- dichlorodihydrofluorescein diacetate (DCFH-DA)をあらかじめ取り込んだ細胞が、細胞内ROS量を反映して生成するDCFの蛍光強度を用い、セルソータにて計測した。

#### 4. 研究成果

個別の研究成果の概要は以下の通りである。

##### 1) ベンゼン代謝酵素系 CYP2E1 の臓器特異的な発現と機能

既報のとおり、AhR-KO マウスではベンゼンを介した造血障害が認められない。この現象の臓器特異的な発現機構を明らかにするために、骨髄と肝等に分別して観察する骨髄移植系をデザインすることにより、ベンゼン毒性を観察し、骨髄のベンゼン誘発造血障害が、骨髄、特に骨髄造血前駆細胞の AhR に依存し、末梢血のベンゼン誘発造血障害が、肝等、骨髄以外の組織における AhR に分別的に依

存していることを示唆する結果を得た。更に、KO マウスへの野生型マウス骨髄細胞の移植により、ベンゼン曝露では、分化型造血細胞に限局した血液障害が認められ、これに対する裏実験の結果も得られたので、分化型血球の障害が AhR を介さない、おそらく肝における CYP2E1 による直接的な臓器特異的な障害性と考えられることを初めて見出す結果となったものと考ええる。

尚、肝を想定する CYP2E1 の発現は、致死線量を照射した骨髄移植系で野生型を受け手とした移植では認められるものの、KO マウスを受け手とした移植では低下しており、更に、移植骨髄の遺伝型の如何によらず、いずれの系でもベンゼンによる発現誘導は認められなかった。従って、これは cyp の誘導が肝障害によって阻害されたものと想定された。

##### 2) 造血幹細胞特異的な生体異物相互作用の検討

既に明らかにしてきたように AhR は未熟細胞に高発現し、それらの cell cycle を抑制的に制御すると想定すべき蓋然性が種々浮かび上がっている。これに対して、未熟造血幹細胞分画の酸化ストレス下における発現遺伝子の解析が本研究課題でも掲げた主要課題となっている。

AhR 欠失 (KO) マウスでの未分化造血幹細胞 (LKS (Lin<sup>-</sup>c-kit<sup>+</sup>SCA-1<sup>+</sup>)) 分画は、野生型のそれよりも小さい。これは体重あたりに換算しても同様で、AhR による LKS 分画の未熟性 (dormancy) の維持仮説を支持する。この関係は、野生型の LKS 分画の DCFH-DA 色素の蛍光強度の過酸化水素

(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) 曝露による増加、KO マウスの LKS 分画の H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 非曝露状態での野生型マウスより明瞭な増加と、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 曝露状態での更に顕著な増加として観察され、AhR の酸化ストレス消去への貢献と符合していた。興味深いことに、LK<sup>dull</sup>S (Lin<sup>-</sup>c-kit<sup>dull</sup>SCA-1<sup>+</sup>) 分画でも、野生型で H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 曝露により蛍光強度の上昇が認められるが、他方 KO マウスでは、非曝露では野生型のそれに留まったものの、曝露下ではより顕著な蛍光強度の増加が認められた。これは、AhR が LKS 分画並びに LK<sup>dull</sup>S 分画で、より顕著な酸化ストレス消去への役割を果たしていることを示唆している。

尚、AhR の造血幹細胞特異的な生物機能については、①AhR が分子進化に果たした役割、②AhR の造血前駆細胞の細胞周期制御に対する役割、及び③その異物相互作用の上での

役割の3点に要約して専門誌にまとめた  
(*Biochem Pharmacol.*, 2009)。

### 3) 酸化ストレスの消去に預かる AhR 原性シグナルの発現動態の検討

酸化ストレスの消去に関わる抗酸化酵素の Trx や SOD は、その発現調節領域に抗酸化応答配列 (ARE) とともに、異物応答配列 (XRE) を持つことが知られているため、定常状態での AhR-KO マウスの発現レベルの低下を想定して、これらの発現量を定量 PCR で測定し、肝臓でこれらの遺伝子の発現レベルが野生型より低いことを確認した。また骨髄細胞では、Oxidation resistance gene 1 (Orx1) の発現の AhR-KO マウスでの有意な低下が観察され、ROS 消去因子の発現低下による、AhR-KO マウスでの酸化ストレスの消去の不全状態が明らかとなった。尚、Orx1 は、ROS によって引き起こされる DNA 障害の緩和因子として、酵母からヒトまで保存されていることが知られる。AhR による制御の詳細は不明であり、今後の検討課題と考えられる。

### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 15 件)

Hirabayashi Y, Inoue T. 2009. Aryl hydrocarbon receptor biology and xenobiotic responses in hematopoietic progenitor cells. *Biochem Pharmacol* **77**:521-35

Hirabayashi Y, Tsuboi I, (6名省略)、Inoue T. 2009. Comparison of murine gene expression profiles between spontaneous and radiation-induced myelogenous leukemias: Stochastic and probabilistic expression variances in the former vs radiation-specific expression commonalities in the latter. *Exp Hematol* **37**:195-205

Hirabayashi Y, Yoon BI, (4名省略)、Inoue T. 2008. AhR-mediated benzene-induced hematopoietic toxicities: differential toxicities between one from AhR in the hematopoietic stem cells for the bone marrow and the other from possible hepatic- AhR for the peripheral blood. *Organohalogen Compounds* **70**:287-290

Hirabayashi Y, Yoon BI, (4名省略)、Inoue T. 2008. Benzene-induced hematopoietic toxicity transmitted by AhR in wild-type mouse and nullified by repopulation with AhR-deficient bone marrow cells: time after benzene treatment and recovery. *Chemosphere* **73**:S290-4

Hirabayashi Y, Inoue T. 2007. Implications of hemopoietic progenitor cell kinetics and experimental leukemogenesis: Relevance to

Gompertzian mortality as possible hematotoxicological endpoint. *Exp Hematol* **35**:125-33

Hirabayashi Y, Yoon BI, Tsuboi I, (5名省略)、Inoue T. 2007. Membrane Channel Connexin 32 Maintains Lin(-)/c-kit (+) Hematopoietic Progenitor Cell Compartment: Analysis of the Cell Cycle. *J Membr Biol* **217**:105-113

Hirabayashi Y, Yoon BI, Tsuboi I, (5名省略)、Inoue T. 2007. Protective role of connexin 32 in steady-state hematopoiesis, regeneration state, and leukemogenesis. *Exp Biol Med (Maywood)* **232**:700-12

Hirabayashi Y, Yoon BI, (3名省略)、Inoue T. 2007. Aryl hydrocarbon receptor suppresses spontaneous neoplasms and extends life span: possible mechanism implied by hematopoietic stem cell kinetics. *Organohalogen Compounds* **69**:357-361

Yoshida K, Hirabayashi Y, (4名省略)、Inoue T. 2007. p53 (TRP53) deficiency-mediated antiapoptosis escape after 5 Gy X irradiation still induces stem cell leukemia in C3H/He mice: comparison between whole-body assay and bone marrow transplantation (BMT) assay. *Radiat Res* **167**:703-10

Hirabayashi Y, Yoon BI, (4名省略)、Inoue T. 2006. Tumor suppressor function of aryl hydrocarbon receptor (AhR): early onsets of spontaneous lymphoma and hepatoma, and resulting shortened life span observed in AhR deficient mice. *Organohalogen Compounds* **68**:556-559

Li GX, Hirabayashi Y, Yoon BI, Kawasaki Y, Tsuboi I, (4名省略)、Inoue T. 2006. Thioredoxin overexpression in mice, model of attenuation of oxidative stress, prevents benzene-induced hemato-lymphoid toxicity and thymic lymphoma. *Exp Hematol* **34**:1687-97

Yoshida K, Hirabayashi Y, (2名省略)、Inoue T. 2006. Caloric restriction prevents radiation-induced myeloid leukemia in C3H/HeMs mice and inversely increases incidence of tumor-free death: implications in changes in number of hemopoietic progenitor cells. *Exp Hematol* **34**:274-83

Corvi R, (11名省略)、Inoue T, (10名省略)、Schechtman LM. (2006). Meeting report: Validation of toxicogenomics-based test systems: ECVAM-ICCVAM/NICEATM considerations for regulatory use. *Environ Health Perspect* **114**, 420-9.

井上 達. 新しい視点からみたトキシコロジー—発生・成長・老化—. *The Journal of Toxicological Sciences.* 31(5): app. 69-73, 2006.

平林容子、井上達. 老化と生体異物. 基礎老化研究. 30(4): 9-15, 2006.

[学会発表] (計31件)

Hirabayashi Y, Yoon BI, Tsuboi I, (2名省略)、Inoue T: Benzene-inhalation enhanced the incidence of hematopoietic neoplasms in p53-deficient mice with respect to strain-differences between C57BL/6 and C3H/He. Society of Toxicology 47<sup>th</sup> Annual Meeting & ToxExpo (2008.3.16) [Seattle WA]

平林容子、尹秉一、(3名省略)、井上達: チオレドキシシン (Trx) 遺伝子改変 (ノックアウト及び過剰発現) マウスにおける異物相互作用. 第70回日本血液学会総会 (2008.10.11) [京都]

井上達、尹秉一、(3名省略)、平林容子: ベンゼンの造血障害発現機構: 多環芳香族炭化水素受容体の関与と骨髄特異的異物代謝 続報. 第70回日本血液学会総会 (2008.10.12) [京都]

Inoue T, Hirabayashi Y: Gompertzian expression of the life span: Toxicological ultimate risk for xenobiotic responses. The 45<sup>th</sup> Congress of the European Societies of Toxicology (2008.10.6) [Athens, Greece]

Hirabayashi Y, Yoon BI, (4名省略)、Inoue T: AhR-mediated benzene-induced hematopoietic toxicities: Differential toxicities between one from AhR in the hematopoietic stem cells for the bone marrow and the other from possible hepatic-AhR for the peripheral blood. 28<sup>th</sup> International Symposium on Halogenated Environmental Organic Pollutants and POPs (Dioxin 2008) (2008.8.19) [Birmingham, UK]

Hirabayashi Y, Yoon BI, (4名省略)、Inoue T: Benzene-induced hematopoietic impairment is mediated by aryl hydrocarbon receptor (AhR) function compartmentalized in the bone marrow. The 37<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting (2008.7.9) [Boston, MA]

平林容子、李光勲、尹秉一、(4名省略)、井上達: アリールハイドロカーボン受容体の生物学とトキシコロジー. 第35回日本トキシコロジー学会学術年会 (2008.6.26) [東京]

平林容子、李光勲、尹秉一、(3名省略)、井上達: 一般口演「血液2」ベンゼン誘発白血病の分子機構: チオレドキシシン過剰発現によるROS消去と白血病の抑制. 第97回日本病理学会総会(2008.5.16) [金沢]

Hirabayashi Y, Yoon BI, Tsuboi I, (2名省略)、Inoue T: Role of Cx32 in steady-state hematopoiesis and leukemogenesis: study in the Cx32-knockout mice. Society of Toxicology 47<sup>th</sup> Annual Meeting & ToxExpo (2008.3.16) [Seattle, WA]

井上達、平林容子: ゴンパーツ函数を指標とした生体異物相互作用の加齢に及ぼす影響. 第30回日本分子生物学会年会・第80回日本生化学会大会合同大会 (2007.12.14) [横浜]

井上達: 基調講演 海外における化学物質の内分泌かく乱作用に関する取り組み WHO/IPCSの取り組み. 化学物質の環境リスクに関する国際シンポジウム 化学物質の内分泌かく乱作用について~10年間のあゆみ~ (2007.12.9) [大宮]

Inoue T: Attenuation of oxidative stress in the Trx-overexpression mice: Study on benzene induced hemopoietic malignancies. The 4<sup>th</sup> Meeting of International REDOX Network (2007.11.2) [Jeju Island, Korea]

井上達、尹秉一、(3名省略)、平林容子: ベンゼンの造血障害発現機構: 多環芳香族炭化水素受容体の関与と骨髄特異的異物代謝の関与の役割について. 第69回日本血液学会総会 (2007.10.11) [横浜]

平林容子、尹秉一、(5名省略)、井上達: Hemopoietic progenitors express aryl hydrocarbon receptors that suppress the cell cycle, thereby restoring their stemness. 第66回日本癌学会総会 (2007.10.3) [横浜]

井上達、尹秉一、(5名省略)、平林容子: AhR, a suppressor gene: mice with low AhR or KO exhibit a shortened lifespan with early onset of spontaneous neoplasms. 第66回日本癌学会総会 (2007.10.3) [横浜]

Hirabayashi Y, Yoon BI, (3名省略)、Inoue T: Aryl hydrocarbon receptor suppresses spontaneous neoplasms and extends life span: possible mechanism implied by hematopoietic stem cell kinetics. 27<sup>th</sup> International Symposium on Halogenated Environmental Organic Pollutants and POPs (Dioxin 2007) (2007.9.4) [Tokyo]

Hirabayashi Y, Yoon BI, Tsuboi I, (5名省略)、Inoue T: A new toxicological biomarker, connexin 32, in the hematopoietic stem cells: the deficiency induced a prolongation of chemical damage and an increased incidence of leukemogenesis. International Congress of Toxicology XI (2007. 7.18) [Montréal, Canada]

井上達、平林容子: 話題提供「老化と環境化学物質生体応答」日本基礎老化学会第30回大会 (2007.6.22) [札幌]

Hirabayashi Y, (5名省略)、Inoue T: Aryl hydrocarbon receptor (AhR): dual functions, one for tumor promotion through drug metabolism and the other for tumor suppression. Society of Toxicology 46<sup>th</sup> Annual Meeting & ToxExpo (2007.3.27) [Charlotte, NC]

平林容子、(4名省略)、井上達: 一般口演「腫

瘍3」芳香族炭化水素受容体(AhR)の細胞周期抑制を介した腫瘍サプレッサー機能. 第96回日本病理学会総会(2007.3.14) [大阪]

平林容子、(5名省略)、井上 達: アリールハイドロカーボン受容体: 癌抑制遺伝子モデル. 第23回日本疾患モデル学会 (2006.11.30) [伊香保]

Inoue T: Effect of endocrine disruptors on health: possible underlying mechanistic background of low-dose and synergistic actions. Weybridge+10 Workshop “Impacts of Endocrine Disruptors (2006. 11.10) [Helsinki, Finland]

Hirabayashi Y、(5名省略)、Inoue T: Xenobiotic response gene, aryl hydrocarbon receptor (AhR), plays a tumor suppressive function: an early onset and higher incidence of spontaneous tumori-/leukemogenicity and a consequent shortened lifespan in the AhR knockout mouse. An AACR Special Conference in Cancer Research “Mouse Models of Cancer” (2006.10.26) [Boston, MA]

Hirabayashi Y、Yoon BI、(4名省略)、Inoue T: Tumor suppressor function of aryl hydrocarbon receptor (AhR): early onsets of spontaneous lymphoma and hepatoma, and resulting shortened life span observed in AhR deficient mice. 26<sup>th</sup> International Symposium on Halogenated Environmental Organic Pollutants and POPs (Dioxin 2006) (2006.8.22) [Oslo, Norway]

平林容子、尹 秉一、(4名省略)、井上 達: ベンゼンの毒性は、骨髄特異的異物代謝によって引き起こされる. 第33回日本トキシコロジー学会学術年会 (2006.7.5) [名古屋]

井上 達: 教育講演EL2 新しい視点から見たトキシコロジー: 発生・成長・老化. 第33回日本トキシコロジー学会学術年会 (2006.7.4) [名古屋]

Hirabayashi Y、Yoon BI、(4名省略)、Inoue T: Possible stem cell-specific xenobiotic metabolism in the bone marrow. International Society of Stem Cell Research 4<sup>th</sup> ISSCR Annual Meeting (2006.6.30) [Toronto, Canada]

Inoue T、Yoon BI、(3名省略)、Hirabayashi Y: Global Gene-Expression Profiling of Steady-State Mice Carrying A Graded Dosage of Trx-Gene Elucidate Major Principal Gene-Component for the ROS-removal and for Trx-Dependent Anti-Oxidative Stress. 20<sup>th</sup> IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology (2006.6.23) [Kyoto]

Inoue T: Summary and Future Directions “Regulation of hematopoiesis”. Pathophysiology & Molecular Biology of Hematopoiesis, Malignancy & Radiation Response “International Symposium in Memory of Eugene P. Cronkite, M.D.” (2006.5.12) [Upton, NY]

平林容子、尹 秉一、(4名省略)、井上 達: 一般口演「造血器・リンパ節・脾臓6」アリールハイドロカーボン受容体の造血細胞での特異な発現とベンゼンの造血障害における役割. 第95回日本病理学会総会 (2006.4.29) [東京]

Hirabayashi Y、Yoon BI、(4名省略)、Inoue T: AhR mediated hematotoxicity is induced at the site of bone marrow where consequent CYP2E1-derived benzene metabolites locally induce their toxicity. Society of Toxicology 45<sup>th</sup> Annual Meeting & ToxExpo (2006.3.6) [San Diego, CA]

[図書] (計 2件)

Hirabayashi Y、Inoue T. (2008) Principles of data-mining in toxicogenomics. In *Toxicogenomics: A Powerful Tool for Toxicity Assessment* (S. C. Sahu, Ed.), pp. 57-84. John Wiley & Sons, Ltd., Hoboken, NJ

井上 達. (2007) 新しい視点からみたトキシコロジー-発生・成長・老化-. In *トキシコロジーの到達点と新しい展望-多様性科学としてのトキシコロジー-* (堀井郁夫編), pp. 15-48. 第33回日本トキシコロジー学会学術年会, 名古屋.

[産業財産権]

○取得状況 (計 1件)

産業財産権の名称: 発がんプロモーター作用の測定法

発明者: 佐井君江、菅野 純、井上 達  
権利者: 国立医薬品食品衛生研究所所長  
産業財産権の種類、番号: 特許第 4171796  
取得年月日: 平成 20 年 8 月 22 日

国内・外国の別: 国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

井上 達 (INOUE, TOHRU)

国立医薬品食品衛生研究所・安全性生物試験研究センター・センター長

研究者番号: 5 8 1 0 0 1 1 0

(2) 研究分担者

平林容子 (HIRABAYASHI, YOKO)

国立医薬品食品衛生研究所・安全性生物試験研究センター毒性部・室長

研究者番号: 3 0 2 9 1 1 1 5

壺井 功 (TSUBOI, ISAO)

日本大学・医学部・講師

研究者番号: 3 0 3 5 0 0 2 8

(3) 研究協力者

尹 秉一 (YOON, BYUNG-IL)

韓国江原大学校・獣医学部・准教授