

機関番号：12601  
 研究種目：基盤研究（B）  
 研究期間：2008 ～ 2010  
 課題番号：20380168  
 研究課題名（和文） 環境汚染物質の胎児期曝露による生後発癌リスクとそのエピジェネティック分子機構  
 研究課題名（英文） Postnatal carcinogenic risks of fetal stage exposure to environmental pollutants and its epigenetic molecular mechanism  
 研究代表者  
 大迫 誠一郎（OHSAKO SEIICHIROH）  
 東京大学・大学院医学系研究科・准教授  
 研究者番号：00274837

## 研究成果の概要（和文）：

胎生期の環境因子が子どもやさらには成人してからの健康に与える影響が懸念されている。胎生期にダイオキシンに曝露され生まれた実験動物では、ベンツピレンなどの変異原物質による成熟後の化学発癌感受性が高まる。本研究ではマウスを用いて、変異原物質の代謝活性化を司る酵素 CYP1A1 遺伝子における DNA メチル化などのエピジェネティックメモリーが、周産期のダイオキシン曝露で変化すること、およびその分子機構の一部を明らかにした。

## 研究成果の概要（英文）：

Recently much attention is focused to the hypothesis that the fetal stage environments can influence health and disease after birth. Laboratory animals exposed to dioxin in the fetal stage are prone to cancer when they are administered carcinogens such as benzo[a]pyrene in adulthood. In the present study using mice, we demonstrated that the epigenetic memory including DNA methylation of the gene for CYP1A1 enzyme responsible for metabolic activation of carcinogens was altered by perinatal exposure to dioxin and revealed a part of molecular mechanism causing this alteration.

## 交付決定額

(金額単位：円)

|        | 直接経費       | 間接経費      | 合計         |
|--------|------------|-----------|------------|
| 2008年度 | 6,200,000  | 1,860,000 | 8,060,000  |
| 2009年度 | 4,200,000  | 1,260,000 | 5,460,000  |
| 2010年度 | 4,200,000  | 1,260,000 | 5,460,000  |
| 年度     |            |           |            |
| 年度     |            |           |            |
| 総計     | 14,600,000 | 4,380,000 | 18,980,000 |

## 研究分野：農学

科研費の分科・細目：畜産学・獣医学・応用獣医学

キーワード：有害化学物質、ゲノム、発生・分化、環境、薬剤反応性

## 1. 研究開始当初の背景

1997年国際発癌研究機関（IARC）はダイオキシン（TCDD）をグループ1の発癌性物質に分類することを決定した。しかし、過去の動物実験によるダイオキシン類の発癌試験では、なおこの物質が発癌性物質であるのかに關

して疑問を残す報告が少なくない。実際、TCDDや他の高TEFダイオキシン類自体に変異原性はなく、発癌プロモーション活性についても、依然、研究者の間では議論が分かれている。TCDDはアリアルハイドロカーボン受容体（AhR）の活性化後、酸化酵素であるCYP1A1遺伝子を強く転写誘導する。種々の変異原物

質（ベンツピレン（BaP）やジメチルベンゾアントラセン（DMBA）もまた AhR に結合することで CYP1A1 を誘導し、自身の誘導した CYP1A1 によってエポキシ体に変換され DNA 上でグアニシアダクトを形成する。これらの知見から、環境中におけるダイオキシン類と変異原物質の複合曝露では、ダイオキシン類は変異原物質の発癌作用を増強させるはずであるとの予想が容易に付く。だがラットに対する TCDD と DMBA 複合曝露実験では、明らかに TCDD による乳腺腫瘍プロパゲーションの抑制データがある (Holcomb and Safe, *Cancer Let* 82, 43-47, 1994)。また TCDD 長期慢性曝露実験でも、乳腺腫瘍のみならず子宮癌、膵臓アデノーマの自然発生を抑制する結果が提示されている (Kociba *et al.*, *Toxicol Appl Pharmacol* 46, 279-303, 1978)。

ところが一方、胎仔期に TCDD 曝露された個体が成熟後に DMBA を曝露された場合、対照群より高い頻度で乳癌が発生する (Brown *et al.*, *Carcinogenesis* 19, 1623-1629, 1998)。同様の結果は PCB126 の低用量胎仔期曝露によって生まれた個体の DMBA 誘発発癌実験でも再現されている (Muto *et al.*, *J Toxicol Pathol* 14, 213-224, 2001; Wakui *et al.*, *Toxicol Appl Pharmacol* 210, 200-211, 2006)。これらのデータを総括すると、成熟個体へのダイオキシン曝露は変異原物質による発癌に対して抑制的に働き、逆に胎仔期に曝露した場合は生後の発癌性物質に対する感受性を増大させるものと思われる。TCDD による化学発癌感受性の上昇は、発生過程で何らかの機構により刷り込まれた個体の変調が原因であることを示している。

このような背景から研究代表者は、胎仔期に TCDD 曝露された C57BL/6J マウスの成熟後に再び TCDD を投与し、肝臓内の遺伝子発現の変動を経時的に観察する実験を行った。その結果、成熟後に再度 TCDD を投与すると胎仔期曝露群の CYP1A1 誘導率のほうが高くなり、プロモーター領域のメチル化状態を調べたところ胎仔期 TCDD 曝露群のほうが高メチル化傾向にあることがわかった。このことから、胎仔期曝露群ではエピジェネティックな変調により CYP1A1 の誘導率変化にともない変異原物質のエポキシ体形成さらには DNA アダクト形成を助長するために発癌感受性が亢進するとの仮説を得た。

また研究代表者は、多系統マウスを用いた TCDD による肝臓内誘導遺伝子の網羅的解析で、薬物代謝酵素第 2 相酵素である GST ファミリーの多数が BALB マウスで特異的に上昇することを見出した (Wu *et al.*, *J Appl Toxicol* 28, 724-733, 2008)。第 2 相酵素は転写調節因子 Nrf2 が新電子性化合物により活性化して誘導され、Nrf2 ノックアウトマウスの研究より第 2 相酵素誘導消失は BaP によ

る胃癌発生を促進する (Ramos-Gomez *et al.*, *Proc Natl Acad Sci USA* 98, 3410-3415, 2001)。そこで、BALB マウスと GSTs 誘導のかからない C3H を用い、BaP 投与による肝臓内 BaP-DNA アダクトの形成を比較しところ、BALB マウスのアダクト形成率が低いことを見出した (Wu *et al.*, *J Appl Toxicol* 28, 724-733, 2008)。すなわち、ダイオキシンならびに変異原物質曝露後の生体反応においては、第 1 相酵素の誘導レベルと第 2 相酵素の誘導レベルのバランスが、化学発癌感受性を考える上においては重要であると思われる。

## 2. 研究の目的

本研究では、ダイオキシンと変異原物質の複合曝露による発癌リスクに関して、主に胎仔期ダイオキシン曝露によって感受性を高めてしまう現象の発生的機構をエピジェネティックな解析を用いて検討した。また化学発癌感受性修飾遺伝子の単離の目的で、変異原物質に対する発癌感受性の異なる 2 系統マウスを用いた試験を実施した。

## 3. 研究の方法

(1) C57BL/6J マウスを用いた胎仔期 TCDD 曝露と変異原物質投与実験：近交系マウス C57BL/6J の妊娠 12.5 日齢にビークル (4% ノン/コーンオイル) または TCDD (3 $\mu$ g/kg) を胃ゾンデを用いて単回経口投与した。妊娠母体数は、ビークル投与群 8 腹、胎仔期 TCDD 投与群 12 腹を準備した。生まれた雌産仔、に 60 日齢から BaP を投与した。また、未処理雌マウスも同様に日本クレアより 8 週齢で 25 匹購入し、生後 60 日から BaP 投与路開始した。BaP はコーンオイルを溶媒としてソニケーションにより溶解し、5 mg/ml として、1 mg/body/回の用量で、週 2 回合計 8 回、デイスポーザブル胃ゾンデを用いて生後 84 日まで連続経口投与した。その後 40 週齢まで飼育し、全個体を解剖、前胃、肺、肝臓の病理学的解析をマクロレベル、PCNA ラベリングを用い病理組織化学レベルで観察した。また、BaP 投与後の肝臓内 DNA アダクト形成率をポストラベリング法で測定した。

(2) 胎仔期 TCDD 曝露による CYP1A1 ゲノムのエピジェネティック修飾に関する解析：研究代表者はすでに上記 (1) と同一の TCDD 投与系で作出した雌マウスを用い、成熟後 (120 日齢) に再び TCDD を投与した場合、CYP1A1 の肝臓内における誘導性に有意な差があること、すなわち胎仔期曝露群の誘導のほうにより持続するという基礎データを得ている。また、TCDD 曝露群、非曝露群で CYP1A1 遺伝子上流配列のメチル化ステータスを比較検

討したところ、XRE 近傍の CpG が曝露群で低メチル化していることを見出している。そこでこの低メチル化 CpG が CYP1A1 の誘導性上昇に関与しているか、メチル化シトシン合成 DNA を使用した合成レポーターコンストラクトをヘパトーマ細胞に安定導入することにより直接的証明を試みた。初期計画に準じて、マウスヘパトーマ細胞 (Hepalclc7) にメチル化 CpG を持ったレポーターコンストラクトの遺伝子導入実験を行い、非メチル化レポーターコンストラクトとの比較実験を実施した。コンストラクト作成には、シトシンメチル化合成オリゴ DNA によるレポーターベクター全長 PCR 法を独自開発した (図 1A)。シトシンメチル化合成オリゴ DNA には動物実験で観察された CYP1A1 遺伝子プロモーターのホットスポット 1 カ所メチル化したもの (SM) およびその近傍にあるもう 1 カ所をともにメチル化したもの (DM)、および非メチル (UM) の計 3 種を準備し、3 種のコンストラクトを作成した。これらを遺伝子導入後 TCDD 曝露した。また、安定株を選択して TCDD 曝露も行った。さらにこれらの株から DNA を採取して導入したコンストラクトの CpG メチル化状態も測定した。

(3) CYP1A1 プロモーターのヒストン修飾に関する解析： 発見した CYP1A1 プロモーター領域の CpG 低メチル化とともにヒストンの修飾に変化がないか検討するため ChIP アッセイで検討した。胎仔期 TCDD 曝露および非曝露マウスの肝臓を生後 120 日齢で摘出し 1%ホルムアルデヒドで固定した。ダウンスホモジナイザーでホモジナイズし、ライシス液を加え超音波破碎を行った。7 種のヒストン修飾抗体 (抗アセチル化 H3、抗アセチル化 H4、抗アセチル化 H3K9、抗メチル化 H3K4、抗メチル化 H3K9、抗メチル化 H3K27、抗メチル化 H4K20) を用いて免疫沈降して定量 PCR で DNA 量を測定した。

(4) CYP1A1 プロモーター上における DNA 低メチル化が起きる時期決定： 発見した CYP1A1 低メチル化 CpG が発生過程のどの時期に生じるのか、妊娠 12.5 日の TCDD 曝露後の胎仔、新生仔、未成熟仔の肝臓における CpG ホットスポットの経時的変化を観察した。

(5) CYP1A1 プロモーター上の DNA 低メチル化が起きる分子機構に関する解析： 胎仔期 TCDD 曝露による CYP1A1 低メチル化がどのような分子機構で生じるのか検討するため、生後 1 日、2 日ならびに 3 日の肝臓サンプルを用いて DNA メチルトランスフェラーゼ (Dnmts) のうち Dnmt1, Dnmt3a, Dnmt3b の CYP1A1 プロモーターに対する結合を ChIP アッセイで検討した。

(6) 化学発癌感受性修飾遺伝子の単離 (BALB/c と C3H マウスを用いた TCDD-BaP 複合曝露による発癌感受性の比較解析)： 近交系マウス BALB/c と C3H は AhR ゲノタイプが同一であり、TCDD 単独曝露による CYP ファミリーの誘導レベルも同一である。研究代表者は BALB/c と C3H の TCDD 短期間曝露実験において、GST 遺伝子ファミリーの多くが C3H では変動しないが BALB/c では用量依存的に上昇すること、ならびに BALB/c は BaP 曝露による肝臓内 DNA アダクトの形成が C3H より低いこともポストラベリグ法で確認した (Wu *et al.*, *J Appl Toxicol* 28, 724-733, 2008)。この GSTs の BALB/c 特異的誘導が発癌感受性を低下させるのではないかとこの仮説を検証するため、BALB/c と C3H を用いて、TCDD 単独あるいは TCDD と BaP を用いた複合曝露を行い、遺伝学的手解析により感受性遺伝子の同定を試みる。

#### 4. 研究成果

(1) C57BL/6J マウスを用いた胎仔期 TCDD 曝露と変異原物質投与実験： 妊娠マウスに TCDD (3µg/kg) を経口投与、雌産仔が 60 日齢に到達した時点で BaP を連続投与 (2 回/週、計 4 週) した。病理解剖を実施したところ、BaP を投与した個体すべてにおいて前胃の過形成が認められた。これらの過形成は組織学的に PCNA 強陽性であった。胎仔期 TCDD 処理と対照群との比較したところ、TCDD 処理群の形成率のほうが高いことがわかった。また、他の実験群で準備した個体に BaP を単回投与して 48 時間後の前胃と肝臓の DNA と採取し、P32 ポストラベル用による DNA アダクト形成率を比較したところ、TCDD 処理群の形成率のほうが高いことがわかった。

(2) 胎仔期 TCDD 曝露による CYP1A1 ゲノムのエピジェネティック修飾に関する解析： まず、一過性導入ではこの新しい人口レポーターでも十分な誘導が確認できたが、メチル化による変化は認められなかった。しかし、この遺伝子導入細胞を G418 でセレクションし、安定細胞集団を得た後、再び TCDD 曝露実験を実施したところ、UM の誘導に比べて SM および DM の誘導率が低下することが確認できた (図 1B)。これらの細胞のゲノム DNA を回収し、導入した遺伝子のメチル化を測定したところ、SM および DM のメチル化レベルが高いことが確認できた (図 1C)。これらの結果は、今回我々が明らかにした TCDD の胎仔期曝露による CpG メチル化低下ホットスポットは、そのメチル化により遺伝子の転写を抑制的に働くことを示している。すなわち、動物への TCDD 再投与による誘導率の上昇にこの

ホットスポットが関与することを証明できたと言える。さらに一過性導入では差がなかったが、安定導入にして初めて差が現れたのは、このメチル化がシスエレメントとして転写制御タンパクの結合に関与しているのではなく、たぶんクロマチン構造の決定に関与していることを示唆しているものと思われる。

従来、レポーターコンストラクトにメチル基を挿入し、その転写に及ぼす効果を観察する方法として、解析対象のプロモーターDNAを精製して、メチル化修飾酵素である SssI 等を作用させ、通常のリシフェラーゼ発現カセットにライゲーションする方法が一般的である。しかし、今回研究対象とした CYP1A1 プロモーターは典型的 CpG アイランドを形成しており、このような方法ではあらゆるシスエレメントに存在する CpG をメチル化してしまうことが想定される。ピンポイントで候補となる CpG のみをメチル化する方法として合成メチルトシンプライマーを用いた PCR 産物を作り出すことに成功した。使用したポリメラーゼは近年 TaKaRa で開発されたハイファイデリティの PrimeSCRIPT を使用した。このようにして作成した PCR 産物でも十分なリシフェラーゼの発現とさらにはリガンドによる誘導を再現する事ができた。

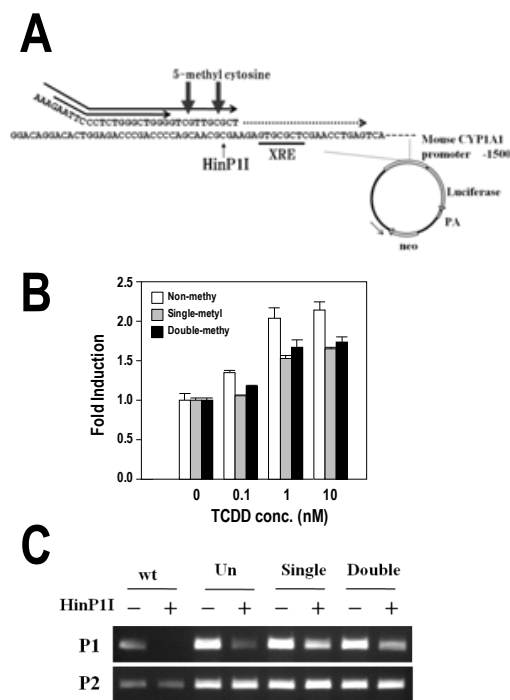


図 1. CYP1A1 メチル化ホットスポットのヘパトーマを用いた機能解析

(3) CYP1A1 プロモーターのヒストン修飾に関する解析：胎生期に TCDD に曝露されたマウスが生後 120 日齢になった時点で肝臓を採

取し、ChIP assay を用いて CYP1A1 プロモーター領域のヒストン修飾について解析を行った。-500 bp CpG 周辺について解析したところ、ヒストン H3 及び H4 のアセチル化が約 2 倍に増加していた (図 2)。ヒストン H3K9 のメチル化は 1/2 以下に減少していた。ヒストン H3K4 のメチル化には差がなかった。ヒストン H3K9 のメチル化は全体的に減少していた。

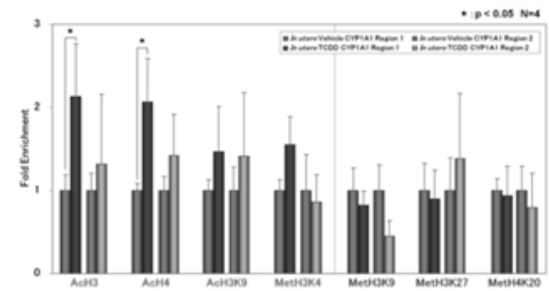


図 2. CYP1A1 ヒストン修飾の ChIP アッセイ

(4) CYP1A1 プロモーター上における DNA 低メチル化が起きる時期の決定：発見した CYP1A1 低メチル化 CpG が発生過程のどの時期に生じるのか、E12.5 の TCDD 曝露後の胎仔、新生仔、未成熟仔の経時的観察を行ったところ、肝臓における低メチル化は雌雄ともに生後 1 日目までは対照群と同じであったが、生後 8 日目で顕著な差が認められるようになることから、生後数日の間に低メチル化の臨界期があることが示唆された。

(5) CYP1A1 プロモーター上の DNA 低メチル化が起きる分子機構に関する解析：生後数日の間に低メチル化の臨界期があることから、生後 1 日、2 日ならびに 3 日の肝臓サンプルを用いて 3 種の DNA メチルトランスフェラーゼ (Dnmt1, Dnmt3a, Dnmt3b) の CYP1A1 プロモーターに対する結合を ChIP アッセイで検討した。その結果、すべての生後ステージ、3 種のタンパクすべてにおいて、TCDD 投与群のほうが CYP1A1 プロモーターに対する結合が弱まる事が判明した。低メチル化は TCDD による Dnmt ファミリーの結合減弱が原因と推察された。

(6) 化学発癌感受性修飾遺伝子の単離 (BALB/c と C3H マウスを用いた TCDD-BaP 複合曝露による発癌感受性の比較解析)：変異原物質投与実験には至らなかった。

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 10 件)

1. Ohsako S. Perinatal exposure to environmental chemicals induces epigenomic changes in offspring. *Genes Environ* (査読有) (掲載確定 (印刷中))
2. Alam MS., Ohsako S., Tay TW., Tsunekawa N., Kanai N., and Kurohmaru M. Di(n-butyl) phthalate induces vimentin filaments disruption in rat Sertoli cells: A possible relation with spermatogenic cell apoptosis. *Anatomia Histologia Embryologia* (査読有) 39, 189-193, (2010)
3. Ohsako S., Fukuzawa N., Ishimura R., Kawakami T., Wu Q., Nagano R., Zaha H., Sone H., Yonemoto J., and Tohyama C. Comparative contribution of the aryl hydrocarbon receptor gene to perinatal stage development and dioxin-induced toxicity between the urogenital complex and testis in the mouse. *Biol Reprod* (査読有) 82, 636-643, (2010)
4. Alam MS., Ohsako S., Matsuwaki T., Zhu XB., Tsunekawa N., Kanai Y., Sone H., Tohyama C., and Kurohmaru M. Induction of spermatogenic cell apoptosis in prepubertal rat testes irrespective of testicular steroidogenesis: A possible estrogenic effect of di(n-butyl) phthalate. *Reproduction* (査読有) 139, 427-437, (2010)
5. Sone H, Okura M, Zaha H, Fujibuchi W, Taniguchi T, Akanuma H, Nagano R, Ohsako S. and Yonemoto J. Profiles of Chemical Effects on Cells (pCEC): a toxicogenomics database with a toxicoinformatics system for risk evaluation and toxicity prediction of environmental chemicals. *J Toxicol Sci* (査読有) 35, 115-123, (2010)
6. Ishihara K, Ohsako S., Tasaka K, Harayama H, Miyake M, Warita K, Tanida T, Mitsuhashi T, Nanmori T, Tabuchi Y, Yokoyama T, Kitagawa H, and Hoshi N. When does the sex ratio of offspring of the paternal 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) exposure decrease: In the spermatozoa stage or at fertilization? *Reprod Toxicol* (査読有) 29, 68-73, (2010)
7. Kawakami T, Ito T, Ohsako S., Shiizaki K, Murakami Y, Hirowatarid K, Sato M, and Tohyama C. Possible Involvement of arylhydrocarbon receptor variants in TCDD-induced thymic atrophy and XRE-dependent transcriptional activity in Wistar Hannover GALAS rats. *J Toxicol Sci* (査読有) 34, 209-220, (2009)
8. Ishimura R, Kawakami T, Ohsako S., and Tohyama C. Dioxin-induced toxicity on vascular remodeling of the placenta. *Biochemical Pharmacol* (査読有) 77, 660-669, (2009)
9. Shiizaki K, Ohsako S., Kawanishi M, and Yagi T. Omeprazole alleviates benzo[a]-pyrene cytotoxicity by inhibition of CYP1A1 activity in human and mouse hepatoma cells. *Basic Clinical Pharmacol Toxicol* (査読有) 103, 468-475, (2008)
10. Wu Q., Suzuki J. S., Zaha H., Lin T-M., Peterson R. E., Tohyama C., and Ohsako S. Differences in gene expression and benzo[a]-pyrene-induced DNA adduct formation in the liver of three strains of female mice with identical AhRb2 genotype treated with 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin and/or benzo [a]pyrene. *J Appl Toxicol* (査読有) 28, 724-733, (2008)

[学会発表] (計 8 件) (招待講演のみ)

1. 大迫誠一郎. ダイオキシンの胎生期曝露による生後の化学発癌感受性亢進とエピゲノム変化. 第 38 回日本環境変異原学会、シンポジウム「エピジェネティクス—環境変異原研究の新しい展開—」、2009 年 11 月 27 日、清水テルサ、静岡
2. Ohsako S. Perinatal exposure to dioxins alters the epigenomic program that influences the susceptibility to carcinogens exposed in adulthood. Horiba Conference/CDBIM Symposium, 21<sup>st</sup> Century Advances in the Molecular Toxicology of Environmental Chemicals and Pathogenesis of Disease, 2009 年 10 月 27 日、東京大学、東京
3. 大迫誠一郎. ダイオキシンの胎生期曝露による肝臓エピゲノム変化. 第 82 回日本生化学会、シンポジウム「化学物質による遺伝子修飾と毒性発現」、2009 年 10 月 24 日、神戸国際センター、神戸
4. 大迫誠一郎. 環境汚染物質の胎生期曝露影響は生後の肝臓においてエピジェネティックメモリーとして残る. 第 3 回日本エピジェネティクス研究会、2009 年 5 月 23 日、一ツ橋学術総合センター、東京

5. 大迫誠一郎. 環境汚染物質の胎児期曝露によるゲノムのエピジェネティックな変化. 第79回日本衛生学会. エピジェネティク研究会シンポジウム, 2009年3月31日、北里大学、東京
6. 大迫誠一郎. 環境汚染化学物質の胎児期曝露によるエピジェネティックな変化. 第52回日本薬学会関東支部会、シンポジウム「環境化学物質の新たな分子標的」、2008年10月4日、東京理科大学、千葉
7. 大迫誠一郎. 胎生期ダイオキシン曝露により生じる生後発達の不可逆的变化について. 第48回日本先天異常学会、2008年6月29日、聖路加看護大学、東京
8. 大迫誠一郎・菅井恵津子・阪田佳紀・松田佳奈・吉岡亘・掛山正心・遠山千春. ダイオキシンの胎児曝露による遺伝子メチル化の変異. 第35回日本トキシコロジー学会、2008年6月28日、オリンピックセンター、東京
9. 大迫誠一郎. 胎児期ダイオキシン曝露による生後の組織内ゲノムメチル化の変動. 第19回環境ホルモン学会講演会、2008年、6月10日、江戸東京博物館、東京

[図書] (計4件)

1. 大迫誠一郎. エピジェネティクスと環境医学. 分子予防環境医学. (松島・酒井・遠山ら編)本の泉社. 各論Ⅲ-4, pp568-575, (2010)
2. Sone H, Imanishi S, Akanuma H, Nagano R, Fukuda T, Ohsako S. Gene expression signatures of environmental chemicals in cancer and in developmental disorders. In “The roles of free radicals in biology and medicine”, MEDIMOND SRL Publ., 45-52, (2009)
3. 大迫誠一郎. プログラムされる“病”の新たな仮説—環境化学物質による代謝系遺伝子の次世代エピゲノム変化. 科学 79(9), 984-988, (2009)
4. Sone H, Miyabara Y, Fukuda T, Okura M, Ohsako S, Yonemoto J. Does maternal exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) induce glutathione S-transferase-positive hepatic foci in adult rats?, In: Morita M. ed., Persistent organic Pollutants (POPS) Research in Asia, 257-261, (2008)

[産業財産権]

出願状況 (計1件)

名称: CpG メチル化頻度の変動をゲノムワイドに比較解析するためのDNA試料作成方法  
 発明者: 大迫誠一郎、栗田尚佳  
 権利者: 東京大学  
 種類: 米国仮出願.  
 番号: 出願番号: 61/309971  
 出願年月日: 2010  
 国内外の別: 国外

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大迫誠一郎 (OHSAKO SEIICHIROH)  
 東京大学・大学院医学系研究科・准教授  
 研究者番号: 00274837

(2) 研究分担者

宮原裕一 (MIYABARA YUICHI)  
 信州大学・山岳科学総合研究所・准教授  
 研究者番号: 80311330

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

武田真記夫 (TAKEDA MAKIO)  
 残留農薬研究所・毒性部・室長