

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 4 月 8 日現在

機関番号：32723

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K19859

研究課題名（和文）化学物質の個別化リスク評価法の開発：人工カクテル異物代謝酵素を用いる戦略

研究課題名（英文）Development of individualized risk evaluation method for chemicals: strategy using artificial xenobiotic-metabolizing enzymes

研究代表者

埴岡 伸光 (Hanioka, Nobumitsu)

横浜薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：70228518

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,900,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、個人の体質を考慮した生活環境中の化学物質のリスク評価法を開発することを目的として、抗酸化作用やエストロゲン作用を有するイソフラボン（ダイゼインおよびその活性代謝物のS-エクオール）をモデル化学物質に用いて、それらのグルクロン酸抱合反応の検討を行った。異物代謝酵素源としてヒト、サル、イヌ、ラットおよびマウスの肝臓および小腸のミクロゾーム画分を用いた。ダイゼインのグルクロン酸抱合反応に関与するUDP-グルクロン酸転移酵素（UGT）の分子種の機能および臓器分布性は、動物種間で大きく異なることが示唆され、その種差はヒトにおける異物代謝の個人差を推定できる重要な情報となることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

医薬品開発における前臨床試験では、実験動物ならびにヒト由来の組織および細胞を用いて候補化合物の薬理作用や薬物動態などが調べられている。しかし、農薬や産業用物質などの一般化学物質においてはヒトにそのリスクに外挿できるリスク評価系が確立されていないのが現状である。

本研究は生命科学分野の最先端の知見および手法を駆使して遂行し、さらに複合汚染のメカニズムおよびリスク評価法の開発もせんとするものである。本研究の成果は、環境衛生科学分野の基礎・応用研究に新しい展開をもたらすとともに、国民の安心・安全の担保および生活の質向上のための行政ニーズにも貢献するものである。

研究成果の概要（英文）：The aim of this study was to develop the personalized risk assessment method for xenobiotics such as endocrine-disruptors substances. The hepatic and intestinal glucuronidation of daidzein and S-equol in humans, monkeys, dogs, rats, and mice was examined in an in vitro system using microsomal fractions. Daidzein glucuronidation activities of were monkeys >> rats > humans > mice for liver microsomes, and rats > monkeys > humans > mice for intestinal microsomes, respectively. S-equol glucuronidation activities were rats > monkeys > mice > dogs > humans for liver microsomes, and rats > mice > dogs > monkeys > humans for intestinal microsomes, respectively. These findings demonstrated that the metabolic abilities of UGT enzymes toward daidzein and S-equol in the liver and intestines markedly differed among humans, monkeys, rats, and mice, and this study will aid in the assessment of the safety and toxicity of xenobiotics in the environment.

研究分野：衛生薬学

キーワード：生活環境化学物質 人工異物代謝酵素 個別化リスク評価

1. 研究開始当初の背景

ヒトの生活環境中には医薬品や農薬などの多くの化学物質が存在する。これら化学物質は、文明社会に貢献しているが、ヒトを含む生態系に健康影響の不安や公害などを引き起こしていることも事実である。ヒトは、生体異物である化学物質から防御するための「異物代謝酵素」を獲得している。異物代謝酵素は、主に肝臓や小腸に発現し、その発現および機能は、生理的、遺伝的および環境的要因により大きく変動する。そのため、生体異物に対する生体応答感受性に顕著な個人差が生じる。

異物代謝酵素の生理的要因および環境的要因が与える影響は、国内外で発現に関する網羅的解析のみならずメカニズム解明が加速的に行われている。また、異物代謝酵素には遺伝子多型が存在する。医療の分野では、「オーダメド医療」を目指した異物代謝酵素の遺伝子多型に関する研究が国内外で精力的に行われている。一方、農薬や環境化学物質の安全性・毒性評価は、実験動物(マウス、ラット、イヌおよびサルなど)を用いた試験に基づいて行われているのが現状である。これら化学物質の代謝に関与する異物代謝酵素の遺伝子多型と機能変動の研究を世界に先駆けて遂行し、現在も新知見を継続的に報告している(Hanioka et al. *Xenobiotica* 2003; Hanioka et al. *Arch Toxicol* 2017 他)。

2. 研究の目的

本研究は、個人の体質を考慮した生活環境中の化学物質のリスク評価法を開発することを目的とした。その目的を達成するために、モデル化学物質として、抗酸化作用とともにエストロゲン作用を示すイソフラボンのダイゼインおよびその活性代謝物の *S*-エクオールを用い、ヒト、サル、ラットおよびマウスの肝臓および小腸マイクロゾームのダイゼインの 7 位あるいは 4'位の水酸基に対するグルクロン酸抱合活性を測定した。得られた結果(種差)から、個人の体質を考慮した生活環境中の化学物質のリスク評価法を構築するためのヒトの異物代謝能の個人差を推定した。

3. 研究の方法

(1) ダイゼインのグルクロン酸抱合活性の測定

ダイゼインのグルクロン酸抱合活性は、50 mM Tris-HCl 緩衝液(pH 7.4)中にダイゼイン(1.0–200 μ M)、肝臓あるいは小腸マイクロゾーム、アラメチシン(10 μ g/mL)、MgCl₂(10 mM)および UDPGA(2000 μ M)を含む反応液(200 μ L)を 37°C、2 分間のプレインキュベーション後、UDPGA を添加して 37°C でインキュベートした。肝臓マイクロゾームのタンパク質濃度は、ヒトでは 100 μ g/protein、サルでは 20 μ g/protein、ラットおよびマウスでは 50 μ g/protein とし、小腸マイクロゾームのタンパク質濃度は、ヒト、ラットおよびマウスでは 100 μ g/protein、サルでは 50 μ g/protein とした。肝臓マイクロゾームのインキュベーション時間は、ヒト、ラットおよびマウスでは 20 分間、サルでは 5 分間とし、小腸マイクロゾームのインキュベーション時間は、いずれの動物種も 20 分間とした。反応の停止は、5%リン酸/アセトニトリル(50:50, v/v)を 200 μ L 添加することによって行った。反応液に内部標準物質として、4,4'-ビフェニルジオール(2000 pmol)を添加した後、12,000 \times g、4°Cで 20 分間遠心し、上清を PTFE 膜(孔径 0.45 μ m)で濾過した。その濾液 10 μ L を HPLC に付し、ダイゼインの 7-および 4'-グルクロニドを定量した。ダイゼインは、メタノール/ジメチルスルホキシド(50:50)に溶解し、この反応溶媒濃度は、1%とした。HPLC 条件は、下記のように設定した。カラム: Inertsil ODS-SP(5 μ m, 3.0 mm i.d. \times 150 mm); 検出: UV 254 nm; 移動相: 0.1%リン酸/アセトニトリル/メタノール(80:13/7, v/v/v); 流速 0.5 mL/min; カラム温度: 40°C。

(2) *S*-エクオールのグルクロン酸抱合活性の測定

S-エクオールのグルクロン酸抱合活性は、50 mM Tris-HCl 緩衝液(pH 7.4)中に *S*-エクオール(0.2–200 μ M)、肝臓あるいは小腸マイクロゾーム、アラメチシン(10 μ g/mL)、MgCl₂(10 mM)および UDPGA(2000 μ M)を含む反応液(200 μ L)を 37°C、2 分間のプレインキュベーション後、UDPGA を添加して 37°C でインキュベートした。肝臓マイクロゾームのタンパク質濃度は、ヒトおよびイヌでは 50 μ g/protein、サル、ラットおよびマウスでは 25 μ g/protein とし、小腸マイクロゾームのタンパク質濃度は、ヒト、サル、イヌおよびマウスでは 50 μ g/protein、ラットでは 25 μ g/protein とした。肝臓マイクロゾームのインキュベーション時間は、ヒトでは 10 分間、サル、イヌ、ラットおよびマウスでは 5 分間とし、小腸マイクロゾームのインキュベーション時間は、ヒトおよびイヌでは 20 分間、サルおよびマウスでは 10 分間、ラットでは 5 分間とした。反応の停止は、アセトニトリルを 200 μ L 添加することによって行った。反応液に内部標準物質として、ダイゼイン(1000 pmol)を添加した後、12,000 \times g、4°Cで 20 分間遠心し、上清を PTFE 膜(孔径 0.45 μ m)で濾過した。その濾液 10 μ L を HPLC に付し、*S*-エクオールの 7-および 4'-グルクロニドを定量した。*S*-エクオールは、メタノールに溶解し、この反応溶媒濃度は、1%とした。HPLC 条件は、下記のように設定した。カラム: Inertsil ODS-SP(5 μ m, 3.0 mm i.d. \times 150 mm); 検出: UV 200 nm; 移動相: 0.1%リン酸/アセトニトリル/メタノール(82:18, v/v); 流速 0.6 mL/min; カラム温度: 40°C。

4. 研究成果

(1) ダイゼインのグルクロン酸抱合反応

ヒト、サル、ラットおよびマウスの肝臓および小腸マイクロゾームによるダイゼインのグルクロン酸抱合反応の速度論的解析を行った。Eadie-Hofstee プロットを作成して、それぞれの速度論的パラメーターを算出した(表 1 および 2)。ヒト肝臓マイクロゾームによる 7-グルクロン酸抱合反応は、Michaelis-Menten モデル

に従った。 K_m 、 V_{max} および CL_{int} 値は、それぞれ 19.0 μM 、3.38 nmol/min/mg protein および 178 $\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg protein}$ であった。サルおよびマウス肝臓マイクロゾームにおいても Michaelis-Menten モデルの速度論的プロファイルを示した。ラット肝臓マイクロゾームでは非定型の速度論的プロファイルを示した。動物種間の CL_{int} 値を比較すると、サル(49) ラット(53) > ヒト(1.0) > マウス(0.7) であった。ヒト肝臓マイクロゾームによる 4'-グルクロン酸抱合反応は、7-グルクロン酸抱合反応と同様に Michaelis-Menten モデルに従い、 K_m 、 V_{max} および CL_{int} 値は、それぞれ 79.7 μM 、0.88 nmol/min/mg protein および 11.1 $\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg protein}$ であった。ラットおよびマウス肝臓マイクロゾームにおいても Michaelis-Menten モデルの速度論的プロファイルを示した。サル肝臓マイクロゾームでは、2 相性を示唆する biphasic モデルに従った。動物種間の CL_{int} 値を比較すると、サル(4.0) > マウス(1.0) ヒト(1.0) > ラット(1.0) であった。

ヒト小腸マイクロゾームによる 7-グルクロン酸抱合反応は、Michaelis-Menten モデルに従った。 K_m 、 V_{max} および CL_{int} 値は、それぞれ 12.8 μM 、1.79 nmol/min/mg protein, and 141 $\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg protein}$ であった。サルおよびラット肝臓マイクロゾームでは Michaelis-Menten モデル、マウス肝臓マイクロゾームでは biphasic モデルに従った。動物種間の CL_{int} 値を比較すると、ラット(2.4) サル(2.2) > ヒト(1.0) マウス(0.7) であった。小腸マイクロゾームによる 4'-グルクロン酸抱合反応は、いずれの動物種においても Michaelis-Menten モデルに従った。ヒト小腸マイクロゾームの K_m 、 V_{max} および CL_{int} 値は、それぞれ 13.8 μM 、1.07 nmol/min/mg protein, and 77.5 $\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg protein}$ であった。 CL_{int} 値を比較すると、ヒト(1.0) サル(0.08) マウス(0.07) > ラット(0.05) であった。

これらの結果より、ダイゼインのグルクロン酸抱合反応に関与する UGT の分子種の機能および臓器分布性は、動物種間で大きく異なることが示唆された。

表 1. 肝臓マイクロゾームによるダイゼインのグルクロン酸抱合反応

	K_m (μM)	V_{max} (nmol/min/mg protein)	CL_{int} ($\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg protein}$)	Kinetic model	R^2
7-Glucuronidation					
Human	19.0 \pm 1.7	3.38 \pm 0.23	178 \pm 12	Michaelis-Menten	0.991 \pm 0.005
Monkey	4.37 \pm 0.14	37.1 \pm 1.5	8510 \pm 590	Michaelis-Menten	0.978 \pm 0.002
Rat	2.89 \pm 0.54	2.67 \pm 0.15	944 \pm 177	Atypical	0.810 \pm 0.004
Mouse	103 \pm 10	12.8 \pm 1.0	124 \pm 11	Michaelis-Menten	0.994 \pm 0.006
4'-Glucuronidation					
Human	79.7 \pm 9.3	0.883 \pm 0.98	11.1 \pm 0.3	Michaelis-Menten	0.996 \pm 0.003
Monkey				Biphasic	0.995 \pm 0.002
High-affinity phase	4.19 \pm 1.20	0.181 \pm 0.018	44.6 \pm 7.4		
Low-affinity phase	70.2 \pm 7.9	0.841 \pm 0.136	39.2 \pm 1.7		
Rat	176 \pm 25	0.836 \pm 0.080	4.76 \pm 0.36	Michaelis-Menten	0.998 \pm 0.001
Mouse	117 \pm 10	1.31 \pm 0.11	11.2 \pm 0.4	Michaelis-Menten	0.994 \pm 0.004

Each value represents the mean \pm SD of three separate experiments.

表 2. 小腸マイクロゾームによるダイゼインのグルクロン酸抱合反応

	K_m (μM)	V_{max} (nmol/min/mg protein)	CL_{int} ($\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg protein}$)	Kinetic model	R^2
7-Glucuronidation					
Human	12.8 \pm 1.3	1.79 \pm 0.06	141 \pm 15	Michaelis-Menten	0.984 \pm 0.005
Monkey	20.9 \pm 2.6	6.47 \pm 0.58	310 \pm 16	Michaelis-Menten	0.993 \pm 0.002
Rat	11.7 \pm 0.7	3.87 \pm 0.02	332 \pm 18	Michaelis-Menten	0.989 \pm 0.003
Mouse				Biphasic	0.988 \pm 0.004
High-affinity phase	7.17 \pm 1.54	0.806 \pm 0.096	114 \pm 13		
Low-affinity phase	99.4 \pm 6.5	3.37 \pm 0.17	34.0 \pm 1.6		
4'-Glucuronidation					
Human	13.8 \pm 1.3	1.07 \pm 0.04	77.5 \pm 5.5	Michaelis-Menten	0.986 \pm 0.004
Monkey	84.6 \pm 4.3	0.499 \pm 0.023	5.90 \pm 0.16	Michaelis-Menten	0.991 \pm 0.005
Rat	147 \pm 35	0.592 \pm 0.089	4.09 \pm 0.33	Michaelis-Menten	0.994 \pm 0.005
Mouse	89.2 \pm 4.9	0.472 \pm 0.011	5.30 \pm 0.32	Michaelis-Menten	0.987 \pm 0.003

Each value represents the mean \pm SD of three separate experiments.

(2) S-エクオールのグルクロン酸抱合反応

ヒト、サル、イヌ、ラットおよびマウスの肝臓および小腸マイクロゾームによる S-エクオールのグルクロン酸抱合反応の速度論的解析を行った。Eadie-Hofstee プロットを作成して、それぞれの速度論的パラメータを算出した(表 3 および 4)。ヒト肝臓マイクロゾームによる 7-および 4'-グルクロン酸抱合反応は、Michaelis-Menten モデルに従った。 K_m 、 V_{max} および CL_{int} 値は、7-グルクロン酸抱合反応ではそれぞれ 14.0 μM 、7.24 nmol/min/mg protein および 0.52 mL/min/mg protein、4'-グルクロン酸抱合反応ではそれぞれ 21.5 μM 、1.15 nmol/min/mg protein および 0.05 mL/min/mg protein であった。サルおよびラット肝臓マイクロゾームの 7-および 4'-グルクロン酸抱合反応も Michaelis-Menten モデルの速度論的プロファイルを示した。イヌ肝臓マイクロゾームによる 7-および 4'-グルクロン酸抱合反応は、2 相性を示唆する biphasic モデルに従った。マウス肝臓マイクロゾームでは、7-グルクロン酸抱合反応は biphasic モデル、4'-グルクロン酸抱合反応は Michaelis-Menten モデルの速度論的プロファイルであった。動物種間の CL_{int} 値を比較すると、ラット(7.6) > サル(5.8) > マウス(4.9) > イヌ(2.8) > ヒト(1.0) であった。

ヒト小腸マイクロゾームによる 7-および 4'-グルクロン酸抱合反応は、Michaelis-Menten モデルに従った。 K_m 、 V_{max} および CL_{int} 値は、7-グルクロン酸抱合反応ではそれぞれ 7.54 μM 、1.82 nmol/min/mg protein および 0.24 mL/min/mg protein、4'-グルクロン酸抱合反応ではそれぞれ 10.2 μM 、0.37 nmol/min/mg

protein および 0.04 mL/min/mg protein であった。サル、イヌおよびラット肝臓マイクロゾームの 7-および 4'-グルクロン酸抱合反応も Michaelis-Menten モデルの速度論的プロファイルを示した。一方、マウス肝臓マイクロゾームによる 7-および 4'-グルクロン酸抱合反応は、biphasic モデルに従った。動物種間の CL_{int} 値を比較すると、ラット(9.8) > マウス(2.8) > イヌ(1.3) サル(1.2) > ヒト(1.0) であった。

これらの結果より、S-エクオールのグルクロン酸抱合反応に関する UGT の分子種の機能および臓器分布性は、動物種間で大きく異なることが示唆された。

表3. 肝臓マイクロゾームによる S-エクオールのグルクロン酸抱合反

	K_m (μM)	V_{max} (nmol/min/mg protein)	CL_{int} (mL/min/mg protein)	Kinetic model
7-Glucuronidation				
Human	14.0 ± 1.7	7.24 ± 0.53	0.52 ± 0.02	Michaelis-Menten
Monkey	8.41 ± 0.78	26.5 ± 2.1	3.15 ± 0.05	Michaelis-Menten
Dog				Biphasic
High-affinity phase	0.46 ± 0.13	0.38 ± 0.08	0.84 ± 0.15	
Low-affinity phase	52.5 ± 6.6	25.5 ± 1.1	0.49 ± 0.04	
Rat	7.50 ± 0.86	12.1 ± 1.6	1.60 ± 0.04	Michaelis-Menten
Mouse	17.1 ± 0.88	38.6 ± 1.4	2.25 ± 0.15	Michaelis-Menten
4'-Glucuronidation				
Human	21.5 ± 3.8	1.15 ± 0.15	0.05 ± 0.00	Michaelis-Menten
Monkey	22.6 ± 4.4	2.88 ± 0.63	0.13 ± 0.01	Michaelis-Menten
Dog				Biphasic
High-affinity phase	0.62 ± 0.14	0.13 ± 0.01	0.22 ± 0.04	
Low-affinity phase	56.1 ± 13.2	3.61 ± 0.45	0.07 ± 0.01	
Rat	13.7 ± 1.9	37.6 ± 4.1	2.76 ± 0.11	Michaelis-Menten
Mouse				Biphasic
High-affinity phase	9.74 ± 1.41	3.50 ± 0.35	0.36 ± 0.03	
Low-affinity phase	120 ± 37	19.6 ± 6.2	0.16 ± 0.01	

Each value represents the mean ± SD of three separate experiments.

表4. 小腸マイクロゾームによる S-エクオールのグルクロン酸抱合反

	K_m (μM)	V_{max} (nmol/min/mg protein)	CL_{int} (mL/min/mg protein)	Kinetic model
7-Glucuronidation				
Human	7.54 ± 0.13	1.82 ± 0.03	0.24 ± 0.01	Michaelis-Menten
Monkey	20.3 ± 2.0	6.51 ± 0.34	0.32 ± 0.02	Michaelis-Menten
Dog	3.41 ± 0.06	0.73 ± 0.03	0.21 ± 0.01	Michaelis-Menten
Rat	10.1 ± 0.7	4.86 ± 0.51	0.48 ± 0.02	Michaelis-Menten
Mouse				Biphasic
High-affinity phase	8.82 ± 0.40	4.92 ± 0.14	0.56 ± 0.01	
Low-affinity phase	211 ± 51	13.4 ± 2.4	0.07 ± 0.01	
4'-Glucuronidation				
Human	10.2 ± 0.2	0.37 ± 0.01	0.04 ± 0.00	Michaelis-Menten
Monkey	21.0 ± 3.2	0.39 ± 0.02	0.02 ± 0.00	Michaelis-Menten
Dog	2.21 ± 0.07	0.34 ± 0.01	0.15 ± 0.00	Michaelis-Menten
Rat	14.9 ± 0.6	32.9 ± 3.3	2.20 ± 0.13	Michaelis-Menten
Mouse				Biphasic
High-affinity phase	9.43 ± 1.59	0.93 ± 0.11	0.10 ± 0.01	
Low-affinity phase	193 ± 46	12.0 ± 1.8	0.06 ± 0.01	

Each value represents the mean ± SD of three separate experiments.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Hanioka N, Isobe T, Ohkawara S, Ochi S, Tanaka-Kagawa T, Jinno H	4. 巻 54
2. 論文標題 Hydrolysis of di(2-ethylhexyl) phthalate in humans, monkeys, dogs, rats, and mice: an in vitro analysis using liver and intestinal microsomes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Toxicol In Vitro	6. 最初と最後の頁 237-242
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.tiv.2018.10.006	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Isobe T, Ohkawara S, Ochi S, Tanaka-Kagawa T, Hanioka N	4. 巻 131
2. 論文標題 S-equiol glucuronidation in liver and intestinal microsomes of humans, monkeys, dogs, rats, and mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Food Chem Toxicol	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.fct.2019.05.050	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Isobe T, Ohkawara S, Ochi S, Tanaka-Kagawa T, Jinno H, Hanioka N	4. 巻 111
2. 論文標題 Naringenin glucuronidation in liver and intestine microsomes of humans, monkeys, rats, and mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Food Chem Toxicol	6. 最初と最後の頁 417-422
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.fct.2017.11.057	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hanioka N, Ohkawara S, Isobe T, Ochi S, Tanaka-Kagawa T, Jinno H	4. 巻 92
2. 論文標題 Regioselective glucuronidation of daidzein in liver and intestinal microsomes of humans, monkeys, rats, and mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Arch Toxicol	6. 最初と最後の頁 2809-2817
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00204-018-2265-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hanioka N, Isobe T, Tanaka-Kagawa T, Ohkawara S.	4. 巻 50
2. 論文標題 Wogonin glucuronidation in liver and intestinal microsomes of humans, monkeys, dogs, rats, and mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Xenobiotica	6. 最初と最後の頁 906-912
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/00498254.2020.1725180	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計17件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 磯部隆史, 大河原晋, 香川 (田中) 聡子, 神野透人, 埴岡伸光
2. 発表標題 ヒトの肝臓、小腸および肺における2,2,4-トリメチル-1,3-ペンタンジオールジイソブチラートの加水分解反応：マイクロゾーム画分を用いるin vitro解析
3. 学会等名 フォーラム2019：衛生薬学・環境トキシコロジー
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 奥村紗希, 磯部隆史, 大河原晋, 香川 (田中) 聡子, 神野透人, 埴岡伸光
2. 発表標題 ヒト肺マイクロゾームにおける吸入ステロイド薬の加水分解反応に対する2,2,4-トリメチル-1,3-ペンタンジオールジイソブチラートの影響
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中村美沙樹, 米田紗英, 渡辺紗羅, 塩飽力也, 松本准, 藤吉正哉, 有吉範高, 埴岡伸光, 須野学
2. 発表標題 UGT1A8遺伝子におけるメチル化DNA検出方法の確立
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤崎那菜, 柳田邦臣, 磯部隆史, 大河原晋, 越智定幸, 小藤恭子, 村田慶史, 埴岡伸光
2. 発表標題 河川における汚染化学物質の吸着除去を目指した高分子ゲルビーズの開発
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 門松隆夫, 大河原晋, 磯部隆史, 香川(田中) 聡子, 金谷貴行, 羽田紀康, 大塚功, 埴岡伸光
2. 発表標題 Hirsutella rhossiliensis糖脂質合成類縁体によるTHP-1細胞のLPS誘導性炎症メディエーター産生の抑制
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 香川(田中) 聡子, 大河原 晋, 百井 夢子, 磯部 隆史, 青木 明, 植田 康次, 岡本 誉士典, 越智 定幸, 埴岡 伸光, 神野 透人
2. 発表標題 室内環境化学物質による侵害刺激の相乗作用
3. 学会等名 第45回日本毒性学会学術年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 青木 明, 河合 龍也, 岡本 誉士典, 植田 康次, 磯部 隆史, 大河原 晋, 埴岡 伸光, 香川(田中) 聡子, 神野 透人
2. 発表標題 ゲノム編集技術を用いたIL-8 GFP assayの開発
3. 学会等名 第45回日本毒性学会学術年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大河原 晋, 今田 翔子, 礒部 隆史, 埴岡 伸光, 神野 透人, 金谷 貴行, 羽田 紀康, 大塚 功, 香川(田中) 聡子
2. 発表標題 Aspergillus fumigatus由来糖脂質による炎症性サイトカン由来糖脂質による炎症性サイトカン由来糖脂質による炎症性サイトカン産生
3. 学会等名 フォーラム2018: 衛生薬学・環境トキシコロジー
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 香川(田中) 聡子, 斎藤 育江, 酒井 信夫, 河上 強志, 田原 麻衣子, 上村 仁, 千葉 真弘, 武内 伸治, 大貫 文, 大泉 詩織, 礒部 隆史, 越智 定幸, 大河原 晋, 五十嵐 良明, 埴岡 伸光, 神野 透人
2. 発表標題 室内空气中Dibutyl phthalateおよびDi(2-ethylhexyl)標準試験法の構築と妥当性評価
3. 学会等名 フォーラム2018: 衛生薬学・環境トキシコロジー
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大河原 晋, 浦田 葉月, 今田 翔子, 礒部 隆史, 埴岡 伸光, 神野 透人, 金谷 貴行, 羽田 紀康, 大塚 功, 香川(田中) 聡子
2. 発表標題 線虫捕食糸状菌Hirsutella rhossiliensis由来糖脂質によるサイトカイン産生
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小林 秀平, 礒部 隆史, 大河原 晋, 加藤 輝隆, 香川(田中) 聡子, 神野 透人, 埴岡 伸光
2. 発表標題 ヒト肝ミクロームにおける降圧薬エナラプリルの加水分解反応に対する2,2,4-トリメチル-1,3-ペンタンジオール ジイソブチラートの影響
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 磯部 隆史, 片岡 祐太, 村上 雄大, 加藤 輝隆, 越智 定幸, 埴岡 伸光
2. 発表標題 ビリルビン濃度で薬物放出量が変化するアルギン酸ゲルビーズの調製条件に関する検討
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森 葉子, 土屋 萌英里, 青木 明, 岡本 誉士典, 植田 康次, 磯部 隆史, 大河原 晋, 香川(田中) 聡子, 埴岡伸光, 神野 透人
2. 発表標題 消化管内分泌細胞に発現する苦味受容体およびG タンパク質の解析
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 金澤希, 大橋和幸, 尾前悠斤, 大河原晋, 森葉子, 磯部隆史, 越智定幸, 埴岡伸光, 神野透人, 香川(田中) 聡子
2. 発表標題 ヒト気道および肺組織におけるTRPイオンチャネルの発現個体差
3. 学会等名 第46回日本毒性学会学術年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 近藤彩乃, 秋山希, 長奈都美, 三浦伸彦, 河村伊久雄, 森葉子, 永井萌子, 磯部隆史, 大河原晋, 埴岡伸光, 神野透人, 香川(田中)聡子
2. 発表標題 気道過敏性関連遺伝子のヒト気管及び肺における発現個体差
3. 学会等名 第47回日本毒性学会学術年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 長奈都美, 近藤綾乃, 秋山希, 河村伊久雄, 三浦伸彦, 森葉子, 永井萌子, 磯部隆史, 大河原晋, 埴岡伸光, 神野透人, 香川(田中)聡子
2. 発表標題 ヒト気管および肺組織における気道過敏性関連分子の mRNA 発現個体差
3. 学会等名 フォーラム2020: 衛生薬学・環境トキシコロジー
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 森葉子, 青木明, 岡本誉士典, 磯部隆史, 埴岡伸光, 大河原晋, 香川(田中)聡子, 神野透人
2. 発表標題 Ethyl Ferulate によって惹起される消化管内分泌細胞のCa ²⁺ およびリン酸化シグナル伝達に関する研究
3. 学会等名 フォーラム2020: 衛生薬学・環境トキシコロジー
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	大河原 晋 (Ohkawara Susumu) (20409387)	横浜薬科大学・薬学部・准教授 (32723)	
研究分担者	磯部 隆史 (Isobe Takashi) (30440530)	横浜薬科大学・薬学部・准教授 (32723)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------