

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 1 日現在

機関番号：32723

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19H04295

研究課題名(和文) 異物応答因子を基軸とする生活環境中化学物質の革新的なリスク評価システムの構築

研究課題名(英文) Construction of risk evaluation system for environmental chemicals based on the variability of xenobiotic response elements

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) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、化学物質のリスクを、異物応答因子を基軸とする評価システムを構築することを目的とした。モデル化学物質には内分泌かく乱作用を示すフタル酸ビス(2-エチルヘキシル)(DEHP)およびビスフェノールA(BPA)を用い、それらの主代謝反応の*in vitro*解析を行った。DEHPは加水分解反応、BPAはグルクロン酸抱合反応について、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によるそれぞれの代謝反応の速度論的解析を行った。いずれの化合物においても代謝プロファイルは動物種間で大きく異なり、その種差に基づいて化学物質のリスク評価システムを構築できる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

医療の分野では、テーラーメイド医療を主眼にした医薬品開発のための異物代謝酵素の遺伝子多型や発現制御メカニズムに関する研究が国内外で精力的に行われている。一方、産業用物質や農薬などの環境化学物質のリスク評価は、実験動物を用いた試験に基づいて行われているのが現状である。

本研究課題は、化学物質のリスクをこれまでの概念にとらわれずに、異物応答因子を基軸とする革新的な評価システムを構築することを目的とした。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ことが期待できる。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to construct the risk evaluation system for the environmental chemicals such as toxins and drugs. The major metabolism of di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) and bisphenol A (BPA) by the liver and small intestine of humans, monkeys, dogs, rats, and mice was examined in an *in vitro* system using microsomal fractions.

The CL<sub>int</sub> or CL<sub>max</sub> values of DEHP hydrolysis were mice > dogs > monkeys > rats > humans for liver microsomes, and mice > rats > monkeys, respectively. The CL<sub>int</sub> values of BPA glucuronidation were mice > dogs > rats > monkeys > humans for liver microsomes, and rats > mice > dogs > monkeys > humans, respectively. These findings demonstrated that the metabolic abilities of xenobiotic-metabolizing enzymes toward DEHP and BPA in the liver and intestines markedly differed among humans, monkeys, dogs, rats, and mice, and this study will help the assessment of the safety and toxicity of xenobiotics in the living environment.

研究分野：衛生薬学

キーワード：生活環境化学物質 リスク評価システム 異物応答因子 転写制御因子 異物代謝酵素

## 1. 研究開始当初の背景

ヒトを取り巻く生活環境中には産業用物質、農薬および医薬品などの多数の化学物質が存在する。我々は、これら化学物質により日常生活の利便性や健康の維持・増進の恩恵を受けている。しかし、一方で、発がん性などの様々な健康影響に不安を抱い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の毒作用から防御するための機構として異物代謝酵素を獲得している。異物代謝酵素は、肝臓や小腸をはじめとした臓器・組織に広く発現し、シトクロム P450 (CYP)、カルボキシエステラーゼ (CES) および UDP-グルクロン酸転移酵素 (UGT) は、その代表的酵素である。異物代謝酵素の発現および機能は、生理的 (病態など)、遺伝的 (遺伝子変異など) および環境的要因 (生活習慣など) により大きく変動し、化学物質に対する生体応答感受性に顕著な個人差が生じる。また、異物代謝酵素は、芳香族炭化水素受容体 (AhR)、恒常型アンドロスタン受容体 (CAR) およびプレグナン受容体 (PXR) などの転写制御因子によって発現および機能が緻密に制御されている。

医療の分野では、テーラーメイド医療を主眼にした医薬品開発のための異物代謝酵素の遺伝子多型や発現制御メカニズムに関する研究が国内外で精力的に行われている。一方、産業用物質や農薬などの環境化学物質のリスク評価は、実験動物 (マウスやラットなどの齧歯類、およびイヌやサルなどの中型動物) を用いた試験に基づいて行われているのが現状である。例えば、化学物質の環境基準値・指針値は実験動物を用いた安全性・毒性試験の結果から不確実係数 (安全係数) を用いて見積もられている。すなわち、生活環境中の夥しい種類と量の化学物質のヒトに対するリスクは、科学的根拠の無い状態で評価されているものとも言い換えられる。本研究は、化学物質のリスクをこれまでの概念にとらわれずに、異物応答因子に着目して、実験動物の情報をヒトに直接外挿できる革新的な評価システムを構築することを目指した。本研究を遂行することにより、実験動物とヒトの間の生体異物に対する感受性の種差に基づいて化学物質のリスクを包括的かつ定量的に予測・評価できるものと考えた。

## 2. 研究の目的

本研究は、化学物質のリスクを、異物応答因子を基軸とする評価システムを構築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、フタル酸ビス(2-エチルヘキシル) (DEHP) の加水分解反応およびビスフェノール A (BPA) のグルクロン酸抱合反応のヒトおよび実験動物 (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画分による *in vitro* 解析を行った。得られた結果 (代謝プロファイルの種差) から、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) DEHP の加水分解活性の測定

DEHP の加水分解活性は、50 mM Tris-HCl 緩衝液 (pH 7.4) 中に DEHP (1.0–100  $\mu$ M)、肝臓あるいは小腸マイクロゾームおよび Brij 58 (200  $\mu$ g/mL) を含む反応液 (200  $\mu$ L) を 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 50  $\mu$ g protein/mL、サルおよびラットでは 25  $\mu$ g protein/mL、イヌおよびマウスでは 10  $\mu$ g protein/mL とし、小腸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 100  $\mu$ g protein/mL、サル、ラットおよびマウスでは 50  $\mu$ g protein/mL 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、サルおよびラットでは 40 分間、イヌでは 30 分間、マウスでは 20 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、サル、イヌおよびラットでは 40 分間、マウスでは 30 分間とした。反応の停止は、アセトニトリルを 200  $\mu$ 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、フタル酸ジペンチル (500 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  $\mu$ m) で濾過した。その濾液 10  $\mu$ L を HPLC に付し、DEHP の加水分解生成物のフタル酸モノ(2-エチルヘキシル) (MEHP) を定量した。DEHP 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  $\mu$ m, 3.0 mm i.d. $\times$ 150 mm)

カラム温度: 40°C

検出: UV 225 nm

移動相: 0.1% リン酸/アセトニトリル (v/v)

0-5 分: (45:55)

5-30 分: (45:55)-(15:85)

30-40 分: (15:85)

流速: 0.6 mL/min

試料注入量: 10  $\mu$ L

### (2) BPA のグルクロン酸抱合活性の測定

BPA のグルクロン酸抱合活性は、50 mM Tris-HCl 緩衝液 (pH 7.4) 中に BPA (0.1–200  $\mu$ M)、肝臓あるいは小腸マイクロゾーム、アラメチシン (25  $\mu$ g/mL)、MgCl<sub>2</sub> (10 mM) および UDPGA (2000  $\mu$ M) を含む反応液 (200  $\mu$ L) を 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 20  $\mu$ g protein/mL、サルでは 15  $\mu$ g protein/mL、イヌでは 7.5  $\mu$ g protein/mL、ラットでは 10  $\mu$ g protein/mL、マウスでは 2.5  $\mu$ g protein/mL とし、小腸マイクロゾームのタンパク質濃

度は、ヒトでは 150  $\mu\text{g protein/mL}$ 、サルおよびイヌでは 75  $\mu\text{g protein/mL}$ 、ラットおよびマウスでは 30  $\mu\text{g protein/mL}$  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、いずれの動物種も 10 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、ヒトでは 60 分間、サルおよびイヌでは 15 分間、ラットおよびマウスでは 10 分間とした。反応の停止は、メタノールを 200  $\mu\text{L}$  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、ビスフェノール F (500 pmol) を添加した後、12,000 $\times$ g、4 $^{\circ}\text{C}$  で 20 分間遠心し、上清を PTFE 膜 (孔径 0.45  $\mu\text{m}$ ) で濾過した。その濾液 10  $\mu\text{L}$  を HPLC に付し、BPA のグルクロニドを定量した。BPA 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  $\mu\text{m}$ , 3.0 mm i.d. $\times$ 150 mm)

カラム温度：40 $^{\circ}\text{C}$

検出：蛍光 (Ex. 273 nm, Em. 308 nm)

移動相：0.1% リン酸/アセトニトリ/メタノール (72:24:4, v/v/v)

流速 0.6 mL/min

試料注入量：10  $\mu\text{L}$

#### 4. 研究成果

##### (1) DEHP の加水分解反応

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 DEHP の加水分解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)。肝臓マイクロゾームによる DEHP の加水分解反応の速度論的挙動は、ヒト、サルおよびラットでは Michaelis-Menten モデルに、イヌおよびマウスでは Hill モデルに従った。ヒトの  $K_m$ 、 $V_{max}$  および  $CL_{int}$  値は、それぞれ 14.8  $\mu\text{M}$ 、0.88 nmol/min/mg protein および 59.7  $\mu\text{L/min/mg protein}$  であった。動物種間の  $CL_{int}$  あるいは  $CL_{max}$  値を比較すると、マウス (9.3) > イヌ (5.3) > ラット (3.7) > サル (2.6) > ヒト (1.0) であった。一方、小腸マイクロゾームの DEHP に対する加水分解活性は、ヒトおよびイヌでは検出されなかった。サル、ラットおよびマウスの DEHP の加水分解反応の速度論的挙動は、いずれも Hill モデルに従い、動物種間で類似した  $S_{50}$  値を示した。しかし、 $V_{max}$  および  $CL_{max}$  値に大きな種差 (マウス > ラット > サル) が認められ、それらの値はそれぞれの動物種の肝臓マイクロゾームに比べて著しく低かった (約 5-25%)。

これらの結果より、肝臓および小腸マイクロゾームの DEHP に対する加水分解活性は、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 DEHP の加水分解反応

	$K_m$ or $S_{50}$ ( $\mu\text{M}$ )	$V_{max}$ (nmol/min/mg protein)	$n$	$CL_{int}$ or $CL_{max}$ ( $\mu\text{L/min/mg protein}$ )	Kinetic model
Human	14.8 $\pm$ 0.7	0.88 $\pm$ 0.02		59.7 $\pm$ 2.2	Michaelis-Menten
Monkey	7.46 $\pm$ 0.16	1.66 $\pm$ 0.07		222 $\pm$ 13	Michaelis-Menten
Dog	9.89 $\pm$ 0.89	5.62 $\pm$ 0.06	1.41 $\pm$ 0.11	315 $\pm$ 16	Hill
Rat	10.1 $\pm$ 0.7	1.55 $\pm$ 0.02		154 $\pm$ 10	Michaelis-Menten
Mouse	7.52 $\pm$ 0.97	7.75 $\pm$ 0.29	1.48 $\pm$ 0.12	556 $\pm$ 18	Hill

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 DEHP の加水分解反応

	$S_{50}$ ( $\mu\text{M}$ )	$V_{max}$ (nmol/min/mg protein)	$n$	$CL_{max}$ ( $\mu\text{L/min/mg protein}$ )	Kinetic model
Monkey	6.14 $\pm$ 0.64	0.09 $\pm$ 0.02	1.39 $\pm$ 0.06	7.87 $\pm$ 0.91	Hill
Rat	6.86 $\pm$ 0.38	0.39 $\pm$ 0.01	1.48 $\pm$ 0.04	30.5 $\pm$ 1.1	Hill
Mouse	9.33 $\pm$ 0.66	0.97 $\pm$ 0.04	1.37 $\pm$ 0.06	58.2 $\pm$ 2.6	Hill

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

##### (2) BPA 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 BPA 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 3 および 4)。肝臓および小腸マイクロゾームによる BPA のグルクロン酸抱合反応の速度論的挙動は、いずれの動物種においても Michaelis-Menten モデルに従った。ヒト肝臓マイクロゾームの  $K_m$ 、 $V_{max}$  および  $CL_{int}$  値は、それぞれ 7.54  $\mu\text{M}$ 、17.7 nmol/min/mg protein および 2.36 mL/min/mg protein であった。動物種間の  $CL_{int}$  値を比較すると、マウス (8.2) > イヌ (2.4) > サル (1.7) > ラット (1.5) > ヒト (1.0) であった。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 39.3  $\mu\text{M}$ 、0.65 nmol/min/mg protein および 0.02 mL/min/mg protein であった。動物種間の  $CL_{int}$  値を比較すると、ラット (34) > マウス (29) > イヌ (12) > サル (7.0) > ヒト (1.0) であった。また、肝臓マイクロゾームの小腸マイクロゾームに対する  $CL_{int}$  値の相対比も動物種間で大きく異なっていた (ヒト > マウス > サル イヌ > ラット)。

これらの結果は、BPA の代謝における肝臓および小腸に発現する UDP-グルクロン酸転移酵素の機能的役割が、ヒト、サル、イヌ、ラット、およびマウスの間で大きく異なることを示唆する

ものであり、BPA をはじめとした内分泌かく乱化学物質の毒性を評価する重要な情報となるものと思われる。

表 3. 肝臓マイクロゾームによる BPA のグルクロン酸抱合反応

	$K_m$ ( $\mu\text{M}$ )	$V_{\max}$ (nmol/min/mg protein)	$CL_{\text{int}}$ (mL/min/mg protein)
Human	7.54 $\pm$ 0.81	17.7 $\pm$ 0.6	2.36 $\pm$ 0.19
Monkey	5.02 $\pm$ 0.27	17.6 $\pm$ 0.5	3.50 $\pm$ 0.11
Dog	12.1 $\pm$ 0.9	67.2 $\pm$ 2.7	5.56 $\pm$ 0.22
Rat	11.2 $\pm$ 0.3	44.2 $\pm$ 1.3	3.95 $\pm$ 0.21
Mouse	6.01 $\pm$ 0.21	117 $\pm$ 7	19.4 $\pm$ 0.7

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

表 4. 小腸マイクロゾームによる BPA のグルクロン酸抱合反応

	$K_m$ ( $\mu\text{M}$ )	$V_{\max}$ (nmol/min/mg protein)	$CL_{\text{int}}$ (mL/min/mg protein)
Human	39.3 $\pm$ 2.2	0.65 $\pm$ 0.03	0.02 $\pm$ 0.00
Monkey	29.1 $\pm$ 1.2	4.01 $\pm$ 0.13	0.14 $\pm$ 0.01
Dog	8.36 $\pm$ 0.33	1.96 $\pm$ 0.04	0.24 $\pm$ 0.01
Rat	44.2 $\pm$ 0.4	29.7 $\pm$ 0.6	0.67 $\pm$ 0.02
Mouse	30.0 $\pm$ 1.3	17.4 $\pm$ 0.6	0.58 $\pm$ 0.04

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

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10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 Mori Y, Aoki A, Okamoto Y, Isobe T, Ohkawara S, Hanioka N, Tanaka-Kagawa T, Jinno H	4. 巻 45
2. 論文標題 Species-specific activation of transient receptor potential ankyrin 1 by phthalic acid monoesters	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biol Pharm Bull	6. 最初と最後の頁 1839-1846
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b22-00645	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 Mori Y, Aoki A, Okamoto Y, Isobe T, Ohkawara S, Hanioka N, Tanaka-Kagawa T, Jinno H	4. 巻 45
2. 論文標題 Isoform-specific quantification of human bitter taste receptor transcripts using real-time PCR analysis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biol Pharm Bull	6. 最初と最後の頁 1185-1190
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b22-00292	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, Tanaka-Kagawa T, Mori Y, Ikushiro S, Jinno H, Ohkawara S, Isobe T	4. 巻 45
2. 論文標題 Regioselective glucuronidation of flavones at C5, C7, and C4' positions in human liver and intestinal microsomes: comparison among apigenin, acacetin, and genkwanin	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biol Pharm Bull	6. 最初と最後の頁 1116-1123
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b22-00160	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 Kitaguchi T, Mizota T, Ito M, Ohno K, Kobayashi K, Ogawa I, Qiu S, Iwao T, Hanioka N, Tanaka M, Matsunaga T	4. 巻 50
2. 論文標題 Simultaneous evaluation of membrane permeability and UDP-glucuronosyltransferase-mediated metabolism of food-derived compounds using human induced pluripotent stem cell-derived small intestinal epithelial cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Drug Metab Dispos	6. 最初と最後の頁 17-23
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1124/dmd.121.000605	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, Jinno H, Ohkawara S	4. 巻 45
2. 論文標題 In vitro glucuronidation of bisphenol A in liver and intestinal microsomes: interspecies differences in humans and laboratory animals	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Drug Chem Toxicol	6. 最初と最後の頁 1565-1569
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/01480545.2020.1847133	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, Saito K, Isobe T, Ohkawara S, Jinno H, Tanaka-Kagawa T	4. 巻 42
2. 論文標題 Favipiravir biotransformation in liver cytosol: species and sex differences in humans, monkeys, rats, and mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biopharm Drug Dispos	6. 最初と最後の頁 218-225
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/bdd.2275	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 -

1. 著者名 Isobe T, Ohkawara S, Ochi S, Tanaka-Kagawa T, Hanioka N	4. 巻 131
2. 論文標題 S-equol 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 110542
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 Tanaka-Kagawa T, Saito I, Onuki A, Tahara M, Kawakami T, Sakai S, Ikarashi Y, Oizumi S, Chiba M, Uemura H, Miura N, Kawamura I, Hanioka N, Jinno H	4. 巻 2
2. 論文標題 Method validation for the determination of phthalates in indoor air by GC-MS with solid-phase adsorption/solvent extraction using octadecyl silica filter and styrene-divinylbenzene copolymer cartridge	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BPB Reports	6. 最初と最後の頁 86-90
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpbreports.2.5_86	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, 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 -

〔学会発表〕 計29件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

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 森 葉子, 永井 萌子, 河合 美樹, 大河原 晋, 磯部 隆史, 青木 明, 植田 康次, 岡本 誉士典, 埴岡 伸光, 香川 (田中) 聡子, 神野 透人
2. 発表標題 バニリンおよびその類縁化合物によるTRPA1活性化の種差に関する研究
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 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 森 葉子, 青木 明, 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 苦味物質によって惹起される消化管内分泌細胞のシグナル伝達に関する研究
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 尾前 悠斤, 金澤 希, 大橋 和幸, 三浦 伸彦, 河村 伊久雄, 森 葉子, 永井 萌子, 大河原 晋, 磯部 隆史, 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TRPA1, TRPV1, TRPM8 mRNA 発現量の個体差
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 森 葉子, 青木 明, 岡本 誉士典, 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 Ethyl Ferulateによって惹起される消化管内分泌細胞のシグナル伝達に関する研究
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糖脂質合成経路による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 大橋 和幸, 金澤 希, 尾前 悠斤, 三浦 伸彦, 河村 伊久雄, 森 葉子, 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 ヒト気道および肺上皮由来細胞株におけるTRPチャネルの発現
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 森 葉子, 永井 萌子, 大河原 晋, 磯部 隆史, 青木 明, 岡本 誉士典, 埴岡 伸光, 香川(田中) 聡子, 神野透人
2. 発表標題 フェルラ酸類によるTRPA1活性化の種差に関する研究
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 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 森 葉子, 青木 明, 岡本 誉士典, 埴岡 伸光, 香川(田中) 聡子, 田原 麻衣子, 河上 強志, 酒井 信夫, 神野 透人
2. 発表標題 2-Ethyl-1-hexanol含有エステルの加水分解性評価に関する研究
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

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 <sup>2+</sup> 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

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, 永井 萌子, 大河原 晋, 磯部 隆史, 青木 明, 岡本 誉士典, 埴岡 伸光, 香川(田中) 聡子, 神野 透人
2. 発表標題 フェルラ酸メチルによるTRPA1活性化の種差に関する研究
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 北口 隆, 溝田 泰生, 伊藤 美奈, 大野 克利, 小林 和浩, 小川 勇, 邱 施萌, 岩尾 岳洋, 埴岡 伸光, 田中 充, 松永 民秀
2. 発表標題 ヒトiPS細胞由来腸管上皮細胞を用いた食品中化合物の膜透過性および代謝予測性の検討
3. 学会等名 第48回日本毒性学会学術年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高橋 直也, 中嶋 康一郎, 大河原 晋, 河村 伊久雄, 三浦 伸彦, 森 葉子, 磯部 隆史, 埴岡 伸光, 神野 透人, 香川(田中) 聡子
2. 発表標題 Matrix metalloproteinasesのヒト気管および肺組織における発現個体差
3. 学会等名 第48回日本毒性学会学術年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 森 葉子, 楠木 麻菜美, 加藤 水基, 青木 明, 岡本 誉士典, 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 花生姜抽出物によるTRPA1を介したマウス腸管内分泌細胞株 STC-1のGLP-1 分泌促進
3. 学会等名 フォーラム2021: 衛生薬学・環境トキシコロジー
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中嶋 康一郎, 高橋 直也, 河村 伊久雄, 三浦 伸彦, 森 葉子, 楠木 麻菜美, 加藤 水基, 磯部 隆史, 大河原 晋, 埴岡 伸光, 神野 透人, 香川(田中) 聡子, 神野 透人
2. 発表標題 ヒト気管および肺組織におけるGlucagon-like peptide-1受容体の発現とその個体差
3. 学会等名 フォーラム2021: 衛生薬学・環境トキシコロジー
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高橋 直也, 中嶋 康一郎, 河村 伊久雄, 三浦 伸彦, 森 葉子, 加藤 水基, 磯部隆史, 大河原晋, 埴岡伸光, 神野透人, 香川(田中) 聡子, 神野透人
2. 発表標題 気道リモデリングに關与する生体内因子の遺伝子発現レベルとその個体差
3. 学会等名 フォーラム2021: 衛生薬学・環境トキシコロジー
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小池 加那子, 河村 伊久雄, 三浦 伸彦, 森 葉子, 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 ヒト組織におけるVitamin D受容体の発現とその個体差
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中嶋 康一郎, 高橋 直也, 河村 伊久雄, 三浦 伸彦, 森 葉子, 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 ヒト組織におけるGlucagon-like peptide-1 受容体の発現とその個体差
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 森 葉子, 青木 明, 岡本 誉士典, 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 フタル酸エステル類によるTRPA1活性化の種差
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小池 加那子, 中嶋 康一郎, 河村 伊久雄, 三浦伸彦, 森 葉子, 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 Vitamin D代謝酵素のヒト組織における発現とその個体差
3. 学会等名 第49回日本毒性学会学術年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 堤 亜里沙, 小林 叶奈, 河村 伊久雄, 三浦 伸彦, 森 葉子, 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 SARS-CoV-2 感染に関する生体内因子のヒト気道組織中での発現とその個体差
3. 学会等名 フォーラム2022: 衛生薬学・環境トキシコロジー
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 森 葉子, 青木 明, 岡本 誉士典, 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 フタル酸エステル類の動物種特異的な生体影響に関する研究: TRPA1 活性化の種差を生じるタンパク質構造の解明
3. 学会等名 フォーラム2022: 衛生薬学・環境トキシコロジー
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中向井 璃奈, 浦島 桃香, 森 葉子, 磯部 隆史, 大河原 晋, 河村 伊久雄, 三浦 伸彦, 北川 康行, 埴岡 伸光, 神野 透人, 香川(田中) 聡子
2. 発表標題 Isothiazolinone系抗菌薬によるヒトTRPA1活性化のin silico分子機構解析
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023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	神野 透人	名城大学・薬学部・教授	
	(Jinno Hideto)		
	(10179096)	(33919)	

6. 研究組織（つづき）

	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	須野 学  (Suno Manabu)  (20621189)	和歌山県立医科大学・薬学部・教授    (24701)	
研究分担者	香川 聡子  (Tanaka-Kagawa Toshiko)  (40188313)	横浜薬科大学・薬学部・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