

令和 5 年 6 月 19 日現在

機関番号：32643

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K12343

研究課題名(和文)ヒ素のメチル化代謝物が染色体の数の異常を引き起こす分子機構の解明

研究課題名(英文)Elucidation of the molecular mechanism by which methylated arsenic metabolites cause chromosomal number abnormalities

研究代表者

北 加代子 (Kayoko, Kita)

帝京大学・薬学部・准教授

研究者番号：30407887

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、ヒ素のメチル化代謝物の一つであるチオ-ジメチルアルシン酸(Thio-DMA)による紡錘体チェックポイント(SAC)活性化機構を解明するとともに、染色体の数の異常を引き起こすメカニズムの解明を試みた。その結果、Thio-DMAはグルタチオン(GSH)存在下で微小管の重合を阻害することでSACを活性化する可能性が示唆された。また細胞外のGSHは、Thio-DMAの細胞内取込みを抑制することでSACの活性化をおよび染色体数異常細胞の出現を抑制したが、SACが活性化され、分裂前中期で停止した状態の細胞に対しては、異常な分裂を再開させることで染色体数異常を引き起こすことが判明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ヒ素は環境中に存在しており、我々は主に食物を介して日常的にヒ素を摂取している。ヒ素は発がん物質として位置づけられているものの発がん誘発機構は不明な点が多い。染色体数異常は多くのがん細胞で見られる特徴であるが、本研究ではヒ素代謝物Thio-DMAによって引き起こされる染色体数異常誘発機構の解明に成功した。GSHはヒ素の毒性軽減因子と考えられているが、Thio-DMAによって引き起こされる染色体数異常に対しては必ずしも防御的に作用しないことも判明した。本研究成果はヒ素による発がん機構を理解する上で重要な知見をもたらすと同時に、ヒ素の解毒を考える上で新たな一石を投じるものであると思われる。

研究成果の概要(英文)：In this study, I elucidated the mechanism of spindle assembly checkpoint (SAC) activation by thio-dimethylarsinic acid (Thio-DMA), one of the methylated metabolites of arsenic, and attempted to elucidate the mechanism that causes abnormalities in the number of chromosomes. The results suggest that Thio-DMA may activate SAC by inhibiting microtubule polymerization and causing centrosome number abnormalities in the presence of glutathione (GSH). In addition, extracellular GSH suppressed SAC activation and the appearance of cells with abnormal chromosome number by suppressing intracellular uptake of Thio-DMA, but it was found that once SAC is activated by Thio-DMA, abnormal division resumes for cells that have arrested in the prometaphase. It is presumed that this contributes to the appearance of cells with abnormal chromosome number.

研究分野：毒性学

キーワード：チオ-ジメチルアルシン酸 紡錘体チェックポイント 染色体数異常 多極紡錘体 グルタチオン 走化性・浸潤性

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

ヒ素は発がん物質として位置づけられているものの、発がん誘発機構は不明な点が多い。その理由として、ヒ素は3価や5価、無機や有機といった様々な化学形態をとること、さらに化学形態によって毒性の現れ方が大きく異なることなどが挙げられる。ヒ素は環境中に存在しており、我々は主に食物を介して日常的にヒ素を摂取している。生体にとって有害な3価や5価の無機ヒ素は、生体内でメチル化代謝を受け、より毒性の低い5価のメチル化ヒ素に代謝され無毒化されると考えられている。そのためヒ素の毒性についてはこれまで毒性の高い3価の無機ヒ素を用いた研究が多数行われてきた。しかし近年、無機ヒ素だけでなく、メチル化ヒ素にも無機ヒ素とは異なる毒性があることが報告されている。5価のメチル化ヒ素はこれまでほとんど毒性がないといわれていたが、実験動物に対して肺がんや膀胱移行細胞がんを誘発する作用があることや、5価のメチル化ヒ素による発がん誘発作用は、遺伝子変異等を誘発する発がんイニシエーターよりもむしろ、プロモーターとしての作用によって引き起こされることも明らかにされている。

報告者はこれまで、5価のメチル化ヒ素の中でもチオ-ジメチルアルシン酸 (**thio-dimethylarsinic acid : Thio-DMA**) に着目し研究を行っている。**Thio-DMA** は、ヒ素の尿中代謝物として近年同定されたもので、5価のジメチルアルシン酸 (**dimethylarsinic acid : DMAA**) の酸素が硫黄に置換した構造を持つが、その細胞毒性は **DMAA** よりも強く、むしろ3価の無機ヒ素と同程度であることや、細胞を分裂期に蓄積させる作用が強いなど、他のヒ素化合物とは異なることを明らかにしてきた。さらに **Thio-DMA** は、染色体の構造異常を誘発することも明らかにしているが、より低濃度では構造異常よりもむしろ数的異常を誘発することを見出した。

染色体の数の異常 (異数性、倍数性) は、多くのがん細胞で見られる特徴であり、**Thio-DMA** によってこのような異常が誘発されることは、ヒ素による発がんを考えるうえでとても興味深い。しかし、何故 **Thio-DMA** が染色体の数の異常を引き起こすのか、またこれらの異常が直接細胞のがん化と結びつくのか不明である。さらに、報告者は無機ヒ素の解毒に関わるといわれているグルタチオンによって、**Thio-DMA** の毒性がむしろ増強されることも明らかにしており、**Thio-DMA** による分裂期蓄積作用や染色体数異常におけるグルタチオン (**GSH**) の影響についても考慮する必要があると考えている。

2. 研究の目的

報告者は、**Thio-DMA** による染色体数の異常の出現過程に、紡錘体チェックポイント (**spindle assembly checkpoint : SAC**) の活性化が深く関わる可能性を見出している。**SAC** とは、染色体を娘細胞に均等に分配するのを保障するため、分裂前中期から中期にかけて紡錘系と娘染色分体との結合を監視システムであり、**Thio-DMA** による分裂期蓄積作用の一因に **SAC** の活性化が関与することを明らかにしている。さらに **Thio-DMA** による **SAC** の持続的な活性化によって長く分裂前中期にとどまった細胞の殆どがアポトーシスによる細胞死によって除かれること、その一方で、アポトーシスを免れた細胞や **SAC** の活性の弱い細胞では、染色体の数の異常がより顕著に誘導されることを見出した。このことは、**SAC** が染色体の数の異常を防御するシステムとして機能しており、**Thio-DMA** が何故 **SAC** を活性化させるのか、その理由を探ることで、染色体の数の異常を引き起こす分子メカニズムの解明に繋がると推察される。

そこで本研究では、**Thio-DMA** による **SAC** 活性化の機構を解明するとともに、染色体の数の異常を引き起こすメカニズムの解明を目的とした。さらに **Thio-DMA** による **SAC** の活性化や染色体数異常において、グルタチオンをはじめとする種々の **SH** 基化合物がどのように関与するのか併せて検討する。また、染色体の数の異常を持った細胞が、その後どのように変化していくのかを詳しく観察し、がん細胞としての性質の獲得に繋がるのかどうか明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

紡錘体チェックポイント (**SAC**) の活性化の評価

Thio-DMA を **HeLa** 細胞に添加し、一定時間培養後 **Western blot** により **SAC** のマーカータンパクの発現を解析した。**SAC** 活性化時には **BubR1** のリン酸化がみられることや、細胞が分裂前中期に蓄積するため、**G2** 期から分裂中期に発現が増加する **cyclin B1** が検出されることから、**BubR1** のリン酸化と **cyclin B1** の発現を **SAC** 活性化の指標として使用した。また分裂前中期の細胞形態も **SAC** の活性化の判断材料とした。さらに顕微鏡下での連続撮影 (タイムラプス撮影) により細胞周期の進行についても併せて解析した。**SAC** の活性化に与える **SH** 基化合物を評価するため、**GSH** の他、**GSH** の合成に関わりのある **N**-アセチルシステイン (**NAC**)、システイン (**Cys**)、シスチンおよび酸化型グルタチオン (**GSSG**) を **Thio-DMA** と同時処理、あるいは追加添加し、**SAC** の活性化に与える影響や細胞周期の進行に与える影響を調べた。

染色体数標本の作製

Thio-DMA を **V79** 細胞に添加し、一定時間培養後の細胞を回収し、染色体標本を作製した。**V79** はチャイニーズハムスターの肺線維芽細胞で、染色体の数がヒトよりも少なく、また個々の染色体の特徴がわかりやすいことから染色体異常試験にも使用される。それぞれの処理条件の染色体標本からランダムに **100~150** 個の分裂期の細胞を選び、その染色体数をカウントした。

in vitro 微小管重合試験

市販の **Tubulin Polymerization Assay Kit** を使用し、**Thio-DMA** が微小管の重合に与える影響を評価した。反応チューブ内に精製 α -tubulin、 β -tubulin タンパクおよび被験物質を加え、重合開始剤を添加後、重合の様子を経時的にモニタリングした。**2** 剤を **positive control** に使用した。

蛍光免疫染色法による分裂期微小管および紡錘体極の観察

Thio-DMA で一定時間処理した細胞を固定し、蛍光免疫染色法を用いて分裂中期の微小管および紡錘体極を観察した。微小管は β -tubulin に対する抗体を使用した。なお分裂期の細胞については、分裂前期から終期までの各ステージの細胞について観察した。

細胞内外の総ヒ素量の測定

ICP-MS を使用して **Thio-DMA** 処理後の細胞内および培地中のヒ素量を測定した。細胞数を測定後、遠心分離により細胞を沈殿させ、そこに **60%**硝酸を加えて灰化した。灰化したサンプルは最終的に **1%**硝酸になるよう精製水で希釈し、**ICP-MS** に供した。培地中のヒ素の測定は培地 **50 μ L** を **60%**硝酸で灰化したものを使用した。

Thio-DMA 曝露細胞のクローン化

V79 細胞を **Thio-DMA** で一定時間培養後、通常培地に置き換え生存した細胞を限界希釈法によりクローン化した。細胞懸濁液を培地で希釈し、**96 well plate** に播種し、**24** 時間後に **well** あたり **1** 細胞が入った **well** のみを選択し増殖したものを実験に使用した。クローンは、上記手順に従い染色体数を調べた（クローン化直後）。さらに各クローンは **5** ヶ月間、通常培地で培養を続け、**5** ヶ月後に再び染色体標本を作製し、長期培養後の染色体数をカウントした。

Thio-DMA 曝露クローンの走化性・浸潤性

Thio-DMA 曝露クローンについて、細胞の走化性と浸潤性を評価した。底面がポアサイズ **8.0 μ m** のポリカーボネート膜で覆われたインサートカップ内に無血清培地で **16** 時間プレ培養したクローンを播種し、そのカップを予め **10%**の血清を含む培地を加えておいた **24 well plate** に移した。これによりポリカーボネート膜を隔てて血清に含まれる誘因因子の濃度勾配が生じることになる。**24** 時間後、血清に含まれる誘因因子に向かって膜の孔を通過した細胞を染色し、走化した細胞としてカウントした。浸潤性の評価は、ポリカーボネート膜を予め細胞外基質の成分でコーティングし、それを分解して膜の孔を通過した細胞数で評価した。

4. 研究成果

Thio-DMA による **SAC** の活性化は、微小管重合阻害によって引き起こされる可能性が示唆された。

微小管重合実験により、**Thio-DMA** はそのもの自体では微小管の重合に対して影響を与えなかったが、**GSH** 共存下では、微小管の重合を阻害することが判明した。**GSH** 以外にも **NAC** や **Cys** 共存下でも微小管重合阻害作用が認められ、その程度は既知の微小管重合阻害剤のピンクリスチンと同程度であった。さらに、**Thio-DMA** に曝露した細胞について、分裂期微小管の様子を β -tubulin に対する抗体を用いた蛍光免疫染色法により調べたところ、通常分裂中期では **2** 個の紡錘体極が観察されるところ、**3** 個以上の紡錘体極が認められ、多極紡錘体が形成されることが判明した。しかし、紡錘体極から伸長する微小管のシグナルは弱く、微小管重合阻害剤のピンクリスチン処理後の細胞と同様の傾向が認められたことから、細胞内においても微小管の重合が阻害される可能性が示された（図 1-A）。以上のことから、**GSH** 存在下で **Thio-DMA** から生じる物質が微小管の重合を阻害することやあるいは中心体数の異常を伴う多極紡錘体の形成が **SAC** の活性化の一因である可能性が示唆された。

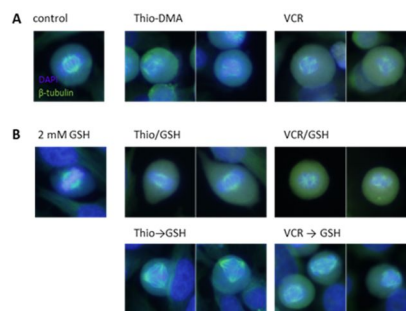


図1. **Thio-DMA**処理後の分裂前中期細胞の微小管と紡錘体極の変化

A : **10 μ M** **Thio-DMA**または**20 nM** vincristine(VCR)で**20**時間

処理後のHeLa細胞の微小管と紡錘体極の様子

B : upper ; **10 μ M** **Thio-DMA**または**20 nM** VCRと**GSH**を同時

添加し、**20**時間後の微小管と紡錘体極の様子。Lower ;

10 μ M **Thio-DMA**または**20 nM** VCRで**16**時間処理後、**GSH**を

追加添加し、さらに**4**時間培養後の微小管と紡錘体極様子

細胞外の **GSH** は **Thio-DMA** によって誘発される染色体数異常の防御因子でもあり増悪因子でもある可能性が示唆された。

Thio-DMA による多極紡錘体の形成は、細胞分裂時における染色体の均等分離に影響を与えると考えられる。そこで、**Thio-DMA** による **SAC** の活性化と染色体数異常誘発に対する **GSH** の影響について評価した。細胞内の **GSH** を減らす目的で、**GSH** 合成の律速酵素である γ -グルタミルシステイン合成酵素を阻害剤 **buthionine sulphoximine (BSO)** で前処理し、その後 **Thio-DMA** を添加した。その結果、わずかに **SAC** の活性化が抑制された。さらに **BSO** で前処

理した細胞では、**Thio-DMA** による染色体数異常も顕著に抑制された（図 2）。このことから、**Thio-DMA** による **SAC** の活性化および染色体数異常の出現には、細胞内 **GSH** が必須であることが判明した。

次に **Thio-DMA** による **SAC** の活性化と細胞外の **GSH** の関係について検討したところ、**GSH** と **Thio-DMA** を同時に添加した場合、**SAC** の活性化は起こらず、染色体数異常を持つ細胞も出現しないことが判明した。**Thio-DMA** により **SAC** が活性化した状態の細胞に **GSH** を途中添加しても **SAC** の活性化が見られなくなったが、染色体数異常を持つ細胞は依然として存在することが判明した。興味深いことに、**Thio-DMA** 単独処理時には 4 倍体に相当する染色体数を持つ細胞が大部分を占めていたが、**GSH** を途中添加した細胞では、4 倍体以外の新たな染色体数異常を持つ細胞が認められた。

そこで、**GSH** 途中添加直後からの細胞の様子をタイムラプスで撮影した。その結果、**GSH** 添加直後から 2 時間の間で分裂前中期の細胞が分裂を再開する様子が観察された。通常、分裂中期から後期に移行する際には、2 つの娘細胞が形成されるが、分裂を再開した細胞の多くは、3 つや 4 つの娘細胞に分割される多極分裂を起こした（図 3-A）。さらに多極分裂後の細胞を観察し続けたところ、細胞質分裂を完了しないままとの 1 つの細胞に戻るものや、あるいは多極分裂が完了後、一部の娘細胞が死滅したり、そのまま生存し続けたりするものなどがみられた（図 3-B）。さらに、**GSH** 追加添加により分裂を再開した時の微小管の様子を蛍光免疫染色により観察したところ、紡錘体極から伸長する様子が確認され、微小管の重合が再開していることが判明した（図 1-B）。

以上のことから、**Thio-DMA** 処理時に細胞外に存在する **GSH** は、**Thio-DMA** によって引き起こされる **SAC** の活性化や染色体数異常細胞の出現を抑制する一方、一旦 **Thio-DMA** によって **SAC** が活性化し、分裂前中期で停止した細胞に対しては、**SAC** の不活性化と微小管の再重合を引き起こすことで、多極分裂を誘発することが判明した。これにより、娘細胞の一部が染色体数異常細胞として生存し続ける可能性が示唆された。

GSH をはじめとする一部の SH 基化合物は、**Thio-DMA** の細胞内取込みを抑制する可能性が示唆された。

細胞外の **GSH** はどのようにして **Thio-DMA** によって誘発される **SAC** の活性化を抑制するのだろうか？この疑問を解明するため、**Thio-DMA** の細胞内取込みに対する **GSH** の影響を評価した。**Thio-DMA** と **GSH** を同時処理した細胞と **Thio-DMA** 処理後に **GSH** を途中添加した細胞について細胞内の総ヒ素量を測定したところ、**GSH** を同時添加した場合でも追加添加した場合でも、細胞内の総ヒ素量は顕著に減少した（図 4-A, 4-B）。さらに **GSH** を途中添加し追加した細胞について、添加 2 時間後から 4 時間後の細胞内総ヒ素量を測定したところ、添加 2 時間ですでに 1/3 以下にまで低下した（図 4-C）。興味深いことに細胞内の総ヒ素量の低下と分裂前中期に蓄積していた細胞の分裂再開のタイミングがほぼ一致していた。このことから、**Thio-DMA** は細胞内外を循環しており、**Thio-DMA** が細胞内に一定量維持され続けることが **SAC** の持続的な活性化に必要である可能性が示唆された。

もし細胞外の **GSH** が新たに取り込まれる **Thio-DMA** を細胞外でトラップしているならば、**Thio-DMA** を含まない培地に交換しても同様の効果が得られると考えられる。そこで、**Thio-DMA** を含む培地で一定時間培養後に **Thio-DMA** を含まないフレッシュな培地に交換し、細胞内および培地中に放出される総ヒ素量を調べた。その結果、培地交換 2 時間後から細胞内総ヒ素量の減少が認められ、それに伴い培地中の総ヒ素量が増加した。このことから細胞外の **GSH** は細胞内への新たな **Thio-DMA** の取り込みを抑制している可能性が示唆された。すなわち **Thio-DMA** と **GSH** を同時添加した場合には、そもそも **Thio-DMA** が細胞内に取り込まれないことで **SAC** の活性化自体が起こらず、一方、一旦 **Thio-DMA** によって **SAC** が活性化してしまった細胞

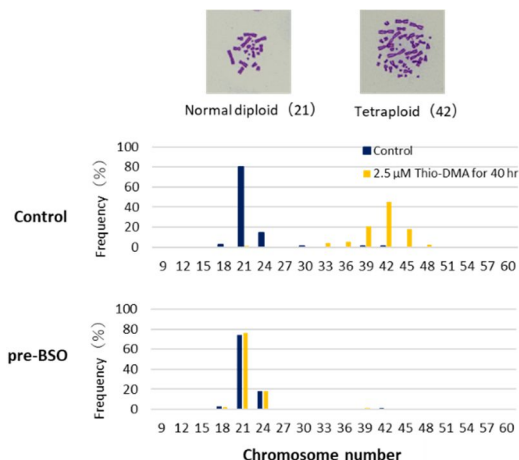


図2. Thio-DMA処理後の染色体数変化

upper: 2.5 μM の Thio-DMA で 40 時間処理後の V79 細胞の染色体数変化
lower: 25 μM BSO で 6 時間前処理後、2.5 μM の Thio-DMA で 40 時間処理後の V79 細胞の染色体数変化
なお、V79 の細胞内 GSH 量は、25 μM BSO で 6 時間処理することにより約 1/3 以下の低下することを確認している。

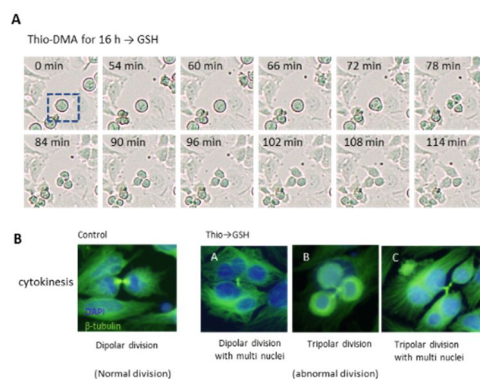


図3. Thio-DMA処理により分裂前中期に蓄積したHeLa細胞のGSH添加後の様子

A: Thio-DMA で分裂前中期に停止した HeLa 細胞の GSH 添加後の経時変化
HeLa 細胞を 10 μM Thio-DMA で 16 時間処理後、分裂前中期で細胞周期が停止させ、GSH を添加した。図の時間は GSH 添加後の経過時間を示す。
染色体数変化
B: Thio-DMA で 16 時間処理後、GSH を追加した HeLa 細胞の細胞質分裂時の様子
HeLa 細胞を 10 μM Thio-DMA で 16 時間処理後、GSH を添加して 6 時間培養した。通常の HeLa に比べ、多極分裂や多核細胞の二極分裂が観察された。

胞に対しては、新たな **Thio-DMA** の取り込みを減らすことで **SAC** の持続的な活性化を解除し、分裂を再開させたと考えられる。

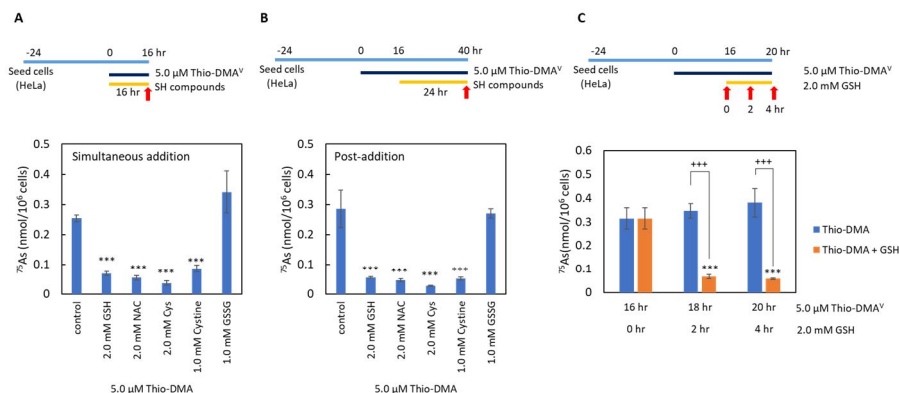


図4. Thio-DMA処理後のHeLa細胞内の総ヒ素量 (⁷⁵As) の変化とSH化合物の影響

A: Thio-DMAとGSHを含むSH化合物の同時処理16時間後のHeLa細胞内の総ヒ素量
 B: Thio-DMAで16時間処理後、GSHを含むSH化合物を途中添加し、さらに24時間培養後のHeLa細胞内の総ヒ素量
 C: Thio-DMAで16時間処理後、GSHを途中添加し、2時間および4時間後のHeLa細胞内の総ヒ素量
 Data are presented as mean ± SD (n=4). Significantly different from control at *p < 0.05, **p < 0.01, ***p < 0.001. Significantly different between GSH(+) and GSH(-) at *p < 0.05, **p < 0.01, ***p < 0.001

染色体数異常を獲得した細胞は、長期間生存するとともに、新たな染色体数異常細胞を生み出す可能性が示唆された。

Thio-DMA によって異常な染色体数を獲得した細胞は生存し続けられるのだろうか？この疑問を解明するため、低濃度の **Thio-DMA** で 40 時間曝露後、**Thio-DMA** を含まない培地で培養を続けた細胞の染色体数を調べた。**Thio-DMA** で 40 時間曝露した細胞は、4 倍体に相当する染色体数を持つものが大部分を占めたが、培地交換して 24 時間後では 4 倍体が減少し、代わりに 8 倍体に相当する染色体数を持つものが新たに出現した。このことは培地交換により分裂を再開した 4 倍体細胞が細胞質分裂に失敗したまま次の分裂期に進んだことを意味する。さらに **Thio-DMA** を含まない通常培地で 2 週間培養を続けた細胞でも 8 倍体に相当する染色体数を持つ細胞が認められ、染色体数異常を持つ細胞は長期間生存する可能性が示唆された。そこで **Thio-DMA** で 40 時間曝露後、通常培地で 5 日間培養を続け、生き残った細胞をクローン化して各クローンの染色体数を調べた。その結果、得られたクローンの 75% に染色体数異常が認められた。その中でも 4 倍体に相当する染色体数を持つものが最も多く、8 倍体に相当する染色体数を持つクローンは得られなかった。このことは恐らく、染色体数があまりに多すぎる細胞は培養の途中で淘汰されると推察された。さらに得られたクローンについて 5 ヶ月間培養を続け、その後の染色体数を調べたところ、いくつかのクローンではクローン化直後と染色体数が大きく異なるものも認められ、長期培養中に 1 つのクローンの中から新たな染色体数を持つクローンが出現している可能性が示唆された。

以上のことから、**Thio-DMA** の一過性曝露により一旦染色体数異常を獲得した細胞は、一部は淘汰されるものの、そのまま生存し続けることが判明した。さらにそれらの一部は「染色体不安定性」の特徴を示し、新たな染色体数異常を持つ細胞を生み出す可能性が示唆された。

Thio-DMA 曝露クローンの一部に走化性・浸潤性が亢進するものが出現する可能性が示唆された。

Thio-DMA 曝露クローンの大部分に染色体数異常が認められ、さらに一部のクローンからは「染色体数不安定性」と呼ばれるがん細胞の増殖や悪性化の過程でみられる特徴を示すものが現れる可能性が示された。そこで、がん細胞の悪性化の指標としても使用される走化性・浸潤性を評価した。その結果、**Thio-DMA** 曝露クローンの一部に高い走化性と浸潤性を示すものが存在することが判明した。これらのクローンが本当にがん細胞として、転移能を示すかどうか詳細な解析は行っていないが、**Thio-DMA** の一過性の曝露によって染色体数異常を獲得した細胞の一部から、悪性度の高いがん細胞の特徴を示すものが生じる可能性が示された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 北 加代子、本間 太郎、鈴木 俊英
2. 発表標題 Thio-DMAによる細胞内ヒ素蓄積に対するチオール化合物の影響
3. 学会等名 第50回日本毒性学会学術年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 北 加代子, 砂田 竜也, 本間 太郎, 鈴木 俊英
2. 発表標題 チオ-ジメチルアルシン酸曝露後のV79由来クローン細胞における走化性・浸潤性評価
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 北 加代子、諸岡 尚大、三宅 晋、本間 太郎、鈴木 俊英
2. 発表標題 チオ-ジメチルアルシン酸曝露細胞から樹立したクローンにおける長期培養後の染色体数変化
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 北 加代子、諸岡 尚大、三宅 晋、福島 伊久美、立川 純平、本間 太郎、鈴木 俊英
2. 発表標題 チオ-ジメチルアルシン酸を曝露したV79細胞から樹立したクローンの染色体数変化
3. 学会等名 メタルバイオサイエンス研究会2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 北 加代子、立川 純平、福島 伊久美、本間 太郎、鈴木 俊英
2. 発表標題 チオ-ジメチルアルシン酸処理細胞における染色体数の長期的変化
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 福島 伊久美、北 加代子、立川 純平、本間 太郎、鈴木 俊英
2. 発表標題 チオ-ジメチルアルシン酸曝露後のV79細胞における染色体数の変化
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 北 加代子
2. 発表標題 ヒ素代謝物チオ-ジメチルアルシン酸による染色体異常誘発機構
3. 学会等名 第63回 日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2019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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------