

産業化学物質の皮膚透過性評価法の確立とリスク評価への応用に関する研究

Establishment of assay system to evaluate skin absorption of industrial chemicals and its application to risk assessment.

王 瑞生*1, 豊岡達士*1, 小林健一*1, 柳場由絵*1, 小林沙穂*2, 柏木裕呂樹*2, 須田 恵*3, 鷹屋光俊*4, 山田 丸*5, 小野真理子*6, 甲田茂樹*7

有害性評価研究部*1 元 有害性評価研究部*2 研究推進・国際センター*3 所長*4 ばく露評価研究部*5 化学物質情報管理部*6 高知県立大学*7

■WANG Rui-Sheng, TOYOOKA Tatsushi, KOBAYASHI Kenichi, YANAGIBA Yukie, KOBAYASHI Saho, KASHIWAGI Hiroki, SUDA Megumi, TAKAYA Mitsutoshi, YAMADA Maromu, ONO-OGASAWARA Mariko and KODA Shigeki

近年、芳香族アミン類を使用する化学工場で多数の職業性膀胱がん症例が診断され、また、橋梁などの塗膜剥離作業においてベンジルアルコール急性中毒の事例が相次いで報告された。これらの遅発性健康障害や急性中毒事例では、使用した化学物質の経皮吸収が重要なばく露経路だと考えられる。このような健康障害防止のためには、産業化学物質の経皮吸収性を考慮したより高度なリスク評価の実施が必須である。しかしながら、産業化学物質の経皮吸収に関する知見、特に定量的透過速度ならびに物質間透過性比較データ等の情報は限定的である。その主な原因は現場で使用されている数多くの化学物質の皮膚吸収性を効率的にスクリーニングできる評価法がないことにある。

我々は、まず、人工三次元培養皮膚(3D皮膚)を用いた体外(in vitro試験)皮膚透過性評価手法を確立し、これを用いて産業化学物質の皮膚吸収特性(透過性、蓄積性)を定量的に評価した。取得したデータを基に物質のオクタノール/水分配係数(Log Ko/w)と皮膚吸収特性との関係を解析し、透過時間の予測近似式を導出した。次にヒトの皮膚とよく似ているブタの摘出皮膚を用いたex vivo試験で、化学物質の透過性や蓄積性などを評価した。透過時間は3D皮膚より長かったが、両者の間に一定の比例関係があることが判明し、in vitro皮膚透過性評価法の有用性が証明された。さらにオルトトルイジンやベンジルアルコールなどについて実験動物を用いたin vivo試験で皮膚塗布後経時的に皮膚内、血中、尿中、特定の臓器における濃度変化を測定し、in vitro法やブタ摘出皮膚評価法での結果との相関や体内動態の解析を行い、産業現場でばく露評価としての生物学的モニタリングについての情報を得た。

リスク評価には毒性情報も重要であるため、我々は毒性試験の実施や文献調査により毒性情報を収集した。皮膚吸収性の情報と合わせて、改正安全衛則の「皮膚から吸収され健康障害が生じるおそれがある物質(皮膚吸収性有害物質)」の選定に活用された。

1 研究の背景

化学物質が体内に入る経路には、経皮(皮膚接触)、経気道(呼吸)、経口(飲食)などがあるが、経気道ばく露が、産業現場において労働者が受ける化学物質ばく露の

主要な経路であることがよく認識されている。一方で、最近大きな社会問題となった化学工場におけるオルトトルイジン等、芳香族アミン類による膀胱がん発生事例¹⁾では、作業環境の気中化学物質濃度は基準値以下であったにも関わらず、従業員の尿中では当該化学物質が高濃度に検出されるという、気中・尿中濃度の乖離が観察されており、皮膚を経由した吸収が多量にあったと推測されている²⁾。また、橋梁などの塗膜剥離作業において剥離剤の主成分であるベンジルアルコール急性中毒の事例が相次いで報告され、現場の状況やベンジルアルコールの性質から、経皮ばく露が重要な経路だと推測されている。このような事例にみるように、職業性発がん等の遅発性健康障害や急性中毒の防止のために、今後、産業化学物質の経皮吸収性を考慮したより高度なリスク評価の実施が必須である。しかしながら、産業化学物質の経皮透過性に関する知見

*1 労働安全衛生総合研究所 有害性評価研究部
*2 元 労働安全衛生総合研究所 有害性評価研究部
*3 労働安全衛生総合研究所 研究推進・国際センター
*4 労働安全衛生総合研究所 所長
*5 労働安全衛生総合研究所 ばく露評価研究部
*6 労働安全衛生総合研究所 化学物質情報管理部
*7 高知県立大学

は、現状限定的である。例えば、膀胱がん事例において主原因物質の一つであると推測されるオルトトルイジンについては、皮膚透過性があるとする報告が少ないながらも存在するが^{3,4)}、リスク評価に欠かせない定量的透過速度データならびに物質間透過性比較データ等の情報は存在せず、リスク評価およびばく露防止対策が後手に回ったことが否定できない。加えて、化学物質の構造・物性・反応性等に基づいた皮膚透過性の違いや、皮膚透過性と毒性の関係に関する系統立った情報は皆無である。それゆえ、現場で使用されている数多くの化学物質の皮膚透過性を効率的にスクリーニング可能なシステムを開発し、実効的なリスク評価に資する知見の蓄積を図ることが喫緊の課題である。

2 研究の概要

本プロジェクト研究では、化学物質経皮ばく露の低減対策策定に有用なデータやツールを提供するために、皮膚透過性を効率的にスクリーニングできるシステムを確立し、現場で使用頻度が高い化学物質の皮膚透過性評価を実施するとともに、化学物質の構造・物性・反応性等に基づいた皮膚透過性に関する知見を蓄積する。最終的には、化学物質の皮膚透過性および毒性を加味した総合的な化学物質有害性評価と対応を提案することを目的とする。得られる成果は、労働災害防止計画に掲げられる「リスクアセスメントの結果を踏まえた作業等の改善」、「化学物質の有害情報の的確な把握」、「有害性情報等に基づく化学物質の有害性評価と対応の加速」の推進に資する。具体的には以下の方法・計画を用いて本プロジェクト研究を実施した。

1) 人工三次元培養皮膚 (3D 皮膚) を用いたインビトロ (*in vitro*) 皮膚透過性評価手法の確立。既知の皮膚透過性および非透過性の化学物質を用いた人工三次元培養皮膚自体の評価および特性を把握する；化学物質の構造・物性・反応性等に基づいた皮膚透過性の系統的解析を実施する (透過するか否かのみでの定性的なものではなく、透過速度を算出する定量的解析)。

2) *In vitro* 皮膚透過性評価手法による主要産業化学物質の皮膚透過性スクリーニング。日本産業衛生学会「許容濃度等の勧告」において経皮ばく露の可能性のある化学物質約 70 種類を中心に対象化学物質を選定し、これらの物質の皮膚透過性の違いによるグループ分類を実施する；化学物質皮膚透過性と毒性情報をリンクさせる；皮膚透過性 (高) のグループから順次毒性情報の収集、および *in vitro* における毒性試験を実施する。

3) *Ex vivo* における皮膚透過性の検証。*In vitro* の検討で皮膚透過性 (高) のグループに分類された物質の数種について、動物摘出皮膚を用いた *ex vivo* 試験により皮膚透過性を検証する。

4) *In vivo* における検討。*In vitro* スクリーニングで見いだされた経皮吸収優先対応すべき化学物質について、実験動物を用いた *in vivo* 試験で体内動態、生体内代謝、毒性影響の検討及び生物学的ばく露指標の探索を行う。

5) 結果の総合的検証と産業化学物質の皮膚透過性を考慮したリスク評価モデルの確立。*In vitro*, *ex vivo*, *in vivo* における化学物質皮膚透過性結果および既存皮膚透過予測式との整合性等を検証し、リスク評価に資するヒト外挿モデルを考案する；皮膚透過性結果に毒性情報を加味し、労働災害防止計画に沿った総合的な化学物質有害性評価と対応を提案する。

3 研究の成果

本プロジェクト研究では、まず、人工三次元培養皮膚 (3D 皮膚) を用いた *in vitro* 皮膚透過性評価手法を確立し、これを用いて産業化学物質の皮膚吸収特性 (透過性、蓄積性) を定量的に評価した。取得したデータを基に物質のオクタノール/水分配係数 ($\log K_{ow}$) と皮膚吸収特性との関係を解析し、透過時間の予測近似式を導出した。次にヒトの皮膚とよく似ているブタの摘出皮膚を用いた *ex vivo* 試験で、化学物質の透過性や蓄積性などを評価した。透過時間は 3D 皮膚より遅いが、両系統から得られた結果はほぼ整合しており、両者の間に一定の比例関係があることが判明した。さらにオルトトルイジンやベンジルアルコールなどについて実験動物を用いた *in vivo* 試験で皮膚塗布後経時的に皮膚内、血中、尿中、特定の臓器における濃度変化を測定し、*in vitro* 法や *ex vivo* 法での結果との相関や体内動態の解析を行うことにより、産業現場でのばく露評価における生物学的モニタリングについての情報が得られた。

化学物質のリスク評価には毒性情報も重要であるため、我々は毒性試験を行うことや文献調査で毒性情報を収集した。これらの情報と皮膚吸収性とを合わせて、改正安衛則の「皮膚から吸収され健康障害が生じるおそれがある物質 (皮膚吸収性有害物質)」の選定に活用された。

ここでは本研究から得られた結果を全て紹介することはできないが、以下、主な成果を簡潔にまとめた。

1) 人工三次元培養皮膚 (3D 皮膚) を用いた *in vitro* 皮膚透過性評価手法の確立

本研究で、三次元ヒト培養皮膚モデル (3D 皮膚) に着目して、産業化学物質の皮膚吸収性等を簡便に評価できる系を構築し、オルトトルイジン (*o*-toluidine) をはじめ、30種類以上の物質について、その皮膚吸収性等を検証した⁵⁾。その結果、物質の3D皮膚における皮膚吸収・透過・蓄積性は、その程度に応じて、いくつかのパターンに分類することができることがわかり、この分類には物質の親水性 (水溶性) ・疎水性 (脂溶性) を判断する物質特有の値であるオクタノール/水分配係数 ($\log K_{ow}$) が強く影響

することが判明した。本研究の結果は、物質の皮膚吸収性等をLog K_o/w からある程度予測することができることを示すものであり、経皮ばく露が問題となる化学物質のリスク評価において有用な情報になると考えられる。

2) ブタ摘出皮膚を用いた ex vivo 皮膚透過性評価

三次元ヒト培養皮膚では、動物摘出皮膚と比べて、角質層の厚みが薄いことや、細胞内構造物密度が低いこと等の理由により、一般的に、物質透過率は高く見積もられることが知られている。そこで、ヒトの皮膚とよく似ていると言われているユカタンマイクロピッグ皮膚（背側）における皮膚透過性をフランツセル法で検討し、三次元培養皮膚による透過性実験の結果との整合性を確認した。これまでに検討した数種類の物質では、被検物質の皮膚吸収性、透過性、蓄積性の傾向は、三次元培養皮膚で得られた結果とほぼ整合することが確認でき、さらに両者の間に一定の比例関係があることが判明した。

3) 実験動物を用いた皮膚透過性、体内動態の評価

職業性膀胱がんの原因物質の一つである 3,3'-ジクロロ-4,4'-ジアミノジフェニルメタン (MOCA) の皮膚透過性や体内動態について動物を用い検討を行った。雄性ラットの背中皮膚に MOCA を塗布し、その後の血漿・尿への移行について経時変化を観察した。MOCA は皮膚への浸透性は速いが、血中への移行と尿中への排泄が非常に遅く、皮膚透過性が遅い物質であることが明らかとなった。化学物質の皮膚吸収性に基づいた対策を取ることは、経皮吸収が懸念される産業化学物質の適正な管理に有効な手段であると考えられる。

剥離剤を使用した橋梁等の塗膜除去作業において発生した急性中毒は、剥離剤の主成分であるベンジルアルコールの経皮吸収が重要なばく露経路だと推測されている。そこで、実験動物を用いてベンジルアルコールの皮膚透過性を評価し、さらに体内に吸収されたあとの動態の特徴を解析した。マウス背中皮膚に塗布した後、ベンジルアルコールが迅速に皮膚から吸収され、脳などの組織における濃度は急速に上昇した。脳組織における濃度が血液や肝臓よりも高かった。これらの結果から、ベンジルアルコールは皮膚透過性が高く、脳への移動も早いことが判明した。これらの情報はベンジルアルコールに対する有効なばく露対策の策定や中毒予防に有用であると考えられる。

4) 皮膚透過性物質の毒性評価

本課題で数種類の皮膚透過性物質の毒性についても検討を行った⁶⁾。その一つは、*ortho*-Phenylenediamine (OPDA) の皮膚透過性と毒性の研究である。この物質は染毛剤の成分として使用される重要な芳香族アミンの一つである。これまでに染毛剤を使用する美容師に膀胱がんの発生が多いことは知られていたが、近年、首や頭皮における皮膚がんのリスクが高くなるという疫学研究が報告されている。一方で、OPDA の皮膚に対する毒性影

響を検討した研究はない。本研究では、三次元ヒト表皮培養モデル細胞 (3D 皮膚) を用いて、OPDA の皮膚に与える毒性影響を検討した。3D 皮膚における OPDA の皮膚吸収性を検討したところ、OPDA は 3D 皮膚に吸収された後、3D 皮膚内に高蓄積することが見出された。また、皮膚内に蓄積した OPDA は 3D 皮膚細胞に DNA 損傷を誘導することが、リン酸化ヒストン H2AX (γ -H2AX) を指標にした検討により確認された。さらに、この DNA 損傷型は OPDA と DNA が結合する付加体損傷であることを明らかにした。本研究で得られた知見は、美容師の皮膚がん増加を報告する疫学研究の解釈に重要な情報を提供するものと考えられる。

5) 産業化学物質の経皮吸収性や毒性情報を用いたリスク評価

我々は GHS 対象約 3000 物質について、その蒸気圧、及び Log K_o/w 、急性毒性、発がん性等を調査し、さらに、ACGIH, NIOSH, OSHA, DFG, HSE, 日本産業衛生学会が勧告する Skin Notation (皮膚吸収性表記) 等の記載状況を整理したデータベースを作成した。また、このデータベースに Skin Notation が表記されるに至った理由や GHS 有害性情報を付け加えた。このデータベースを活用し、令和 6 年度から、各種保護具の使用が義務となる皮膚等障害化学物質の中でも、特に、皮膚から吸収され健康障害が生じるおそれがある物質 (皮膚吸収性有害物質) を、行政検討会「皮膚等障害化学物質の選定のための検討会」を開催し、選定した⁷⁾。

4 今後の課題

産業化学物質の皮膚吸収性等については従前より知見が不足しており、その評価方法自体も確立されていない状況であった。本プロジェクト研究で、産業化学物質の皮膚吸収性等を 3D 培養皮膚やブタ皮膚で評価する手法を確立すると共に、種々の被検物質の皮膚吸収性等を検証することで、物質の皮膚吸収性・透過性・蓄積性を物質の物理化学的特性 (特に、オクタノール/水分分配係数) に基づいて、ある程度予想できるであろうことを示してきた。しかし、化学物質の経皮ばく露による健康障害の予防に向けて、経皮吸収性などの評価法確立後の生物学的モニタリング手法と指標の開発や、ハザードコミュニケーション情報の提供といった経皮ばく露により健康障害 (特に、がん等慢性影響) が懸念される物質に対するアラート等の作成やばく露管理手法の研究は、今後重要な課題として取り組む必要がある。

参考文献

- 1) Nakano M, Omae K, Takebayashi T, Tanaka S, Koda S. An epidemic of bladder cancer: ten cases of bladder cancer in male Japanese workers exposed to ortho-toluidine. J Occup Health. 2018; 60:307-311.
- 2) 災害調査報告書: 福井県内の化学工場で発生した膀胱がん

- に関する災害調査 2016.
<https://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-11305000-Roudoukijunkuyokuanzeniseibu-Kagakubushitsutaisakuka/0000126164.pdf>
- 3) Korinth G, Weiss T, Penkert S, Schaller KH, Angerer J, Drexler H. Percutaneous absorption of aromatic amines in rubber industry workers: impact of impaired skin and skin barrier creams. *Occup Environ Med.* 2007 Jun;64:366-72. .
- 4) Korinth G, Lüersen L, Schaller KH, Angerer J, Drexler H. Enhancement of percutaneous penetration of aniline and o-toluidine in vitro using skin barrier creams. *Toxicol In Vitro.* 2008; 22:812-8.
- 5) Yonggang Qi, Tatsushi Toyooka, Jisheng Nie, Hisayoshi Ohta, Shigeki Koda, Rui-sheng Wang (2020) Comparative γ -H2AX analysis for assessment of the genotoxicity of six aromatic amines implicated in bladder cancer in human urothelial cell line. *Toxicology In vitro,* 66, issue 104880.
- 6) Yonggang Qi, Tatsushi Toyooka, Hyogo Horiguchi, Shigeki Koda, Rui-Sheng Wang (2022) 2-mercaptobenzothiazole generates γ -H2AX via CYP2E1-dependent production of reactive oxygen species in urothelial cells. *J Biochem Mol Toxicol.* 2022 Mar 13:e23043. doi: 10.1002/jbt.23043.
- 7) 労働安全衛生総合研究所：皮膚等障害化学物質の選定のための検討会報告書. 令和 5 年 4 月.
<https://www.mhlw.go.jp/content/11300000/001097501.pdf>

研究業績リスト

課題名：産業化学物質の皮膚透過性評価法の確立とリスク評価への応用に関する研究

平成 31 年度 (2019 年)		
1	原著論文	豊岡達士, 祁 永剛, 王 瑞生, 甲田茂樹 (2019) 3,3'-ジクロロ-4,4'-ジアミノフェニルメタン及びその類似化学構造を有する産業化学物質の DNA 損傷性に関する研究. 労働安全衛生研究. 12 巻 2 号, p113-118.
2	国際学術集会	Yonggang Qi, Tatsushi Toyooka, Hyogo Horiguchi, Shigeki Koda, Rui-Sheng Wang (2019) Comparative γ -H2AX analysis for assessment of the genotoxicity of four chemicals implicated in bladder cancer. The 6th Asian Congress on Environmental Mutagen and the 48th Annual Meeting of the Japanese Environmental Mutagen Society, Abstract p.19.
3	国内学術集会	豊岡達士, 祁 永剛, 太田久吉, 甲田茂樹, 王 瑞生 (2019) 3,3'-dichloro-4,4'-diaminodiphenylmethan 及び類似構造物質の DNA 損傷性に関する研究. 第 92 回日本産業衛生学会, 産業衛生学雑誌 60(Suppl.), 400. 2019 年 5 月
4	国内学術集会	柳場由絵, 豊岡達士, 小林健一, 王 瑞生, 甲田茂樹 (2019) ブタ摘出皮膚を用いた ex vivo 化学物質皮膚透過性試験システムの構築. 第 47 回産業中毒・生物学的モニタリング研究会 2019 年 10 月.
5	国内学術集会	豊岡達士, 柏木裕呂樹, 柳場由絵, 祁 永剛, 王 瑞生, 甲田茂樹 (2019) ヒト 3 次元皮膚を用いた芳香族アミン類の皮膚透過性に関する研究. 第 47 回産業中毒・生物学的モニタリング研究会 2019 年 10 月.
6	国内学術集会	柏木裕呂樹, 豊岡達士, 王 瑞生, 甲田茂樹 (2019) オルトトルイジン及び 4-クロロ-オルトトルイジンの DNA 損傷性に関する比較検討. 第 47 回産業中毒・生物学的モニタリング研究会 2019 年 10 月.
7	国内学術集会	王 瑞生, 祁 永剛, 豊岡達士, 甲田茂樹 (2019) 膀胱発がんに寄与する可能性がある芳香族アミン類等の遺伝毒性に関する検討. 第 47 回産業中毒・生物学的モニタリング研究会. 要旨集 p15. 2019 年 10 月
令和 2 年度 (2020 年)		
1	原著論文	Yonggang Qi, Tatsushi Toyooka, Jisheng Nie, Hisayoshi Ohta, Shigeki Koda, Rui-sheng Wang (2020) Comparative γ -H2AX analysis for assessment of the genotoxicity of six aromatic amines implicated in bladder cancer in human urothelial cell line. Toxicology In vitro, 66, issue 104880.
2	国内学術集会	柳場由絵, 豊岡達士, 王 瑞生, 甲田茂樹 (2020) ラットへのオルト-クロロアニリン経皮投与後の全身オートラジオグラフィと尿中排泄に関する検討, 第 47 回日本毒性学会学術年会, J. Toxicol. Sci, Supplement, Vol.45, p.130.
3	国内学術集会	王 瑞生, 祁 永剛, 豊岡達士, 甲田茂樹 (2020) 職業性膀胱がん事例の工場で使用した芳香族アミン類等の遺伝毒性について. 第 93 回日本産業衛生学会. WEB 発表, 講演集, p.609.
4	国内学術集会	祁 永剛, 豊岡達士, 堀口兵剛, 王 瑞生, 甲田茂樹 (2020) 2-メルカプトベンゾチアゾール作用による γ -H2AX 生成とその誘導メカニズムに関する研究. 日本環境変異原学会第 49 回大会 2020 年 11 月.
5	国内学術集会	小林沙穂, 豊岡達士, 王 瑞生, 甲田茂樹 (2020) 職業性膀胱がん発症への関与が疑われる MOCA の単回と分割ばく露に対する細胞応答の違いについて 日本環境変異原学会第 49 回大会. 2020 年 11 月.
6	国内学術集会	柏木 裕呂樹, 豊岡 達士, 王 瑞生, 甲田 茂樹 (2020) 4-クロロ-オルトトルイジンの DNA 損傷性および損傷誘導メカニズムに関する検討. 日本毒性学会, WEB 発表, P186.
7	講演会・セミナー等	豊岡達士 (2020) 三次元ヒト培養細胞皮膚を用いた産業化学物質経皮吸収評価の試み. 日本産業衛生学会教育講演, WEB 発表.
令和 3 年度 (2021 年)		
1	原著論文	Yonggang Qi, Tatsushi Toyooka, Hyogo Horiguchi, Shigeki Koda, Rui-Sheng Wang (2022) 2-mercaptobenzothiazole generates γ -H2AX via CYP2E1-dependent production of reactive oxygen species in urothelial cells. J Biochem Mol Toxicol. 2022 Mar 13:e23043. doi: 10.1002/jbt.23043.
2	総説他	豊岡達士, 柏木裕呂樹, 柳場由絵, 王 瑞生, 甲田茂樹 (2021) 産業化学物質の経皮ばく露~皮

		膚吸収性物質の特徴及び、各国主要機関の評価等について。産業医学ジャーナル Vol. 44, No. 6, 1-8.
3	国際学術集会	Rui-Sheng Wang, Yukie Yanagiba, Tatsushi Toyooka, and Shigeki Koda (2022) Characteristics of the percutaneous absorption of MBOCA and its pharmacokinetics in rats after dermal contact, Society of Toxicology 61th Annual Meeting, The Toxicologist, vol. 186 (S1), page 282, San Diego, March 2022 (online conference).
4	国内学術集会	豊岡達士, 柏木裕呂樹, 柳場由絵, 王 瑞生, 甲田茂樹 (2021) 三次元ヒト培養皮膚を用いた産業化学物質の経皮ばく露評価の試み.第94回日本産業衛生学会シンポジウム8, 産衛誌, Vol.63, p204. 2021年5月.
5	国内学術集会	柳場 由絵, 豊岡 達士, 王 瑞生, 甲田 茂樹 (2021) 動物皮膚を用いた芳香族アミン類の皮膚透過性評価について. 第94回日本産業衛生学会, 産衛誌, Vol.63, p449. 2021年5月.
6	国内学術集会	小林沙穂, 祁永剛, 豊岡達士, 王 瑞生, 武田俊一, 甲田茂樹 (2021) 芳香族アミン類 MOCAの変異体細胞株群 DT40 を用いた DNA 修復経路の探索. 第94回日本産業衛生学会, 産衛誌, Vol.63, p416. 2021年5月.
7	国内学術集会	祁 永剛, 豊岡 達士, 柏木裕呂樹, 王 瑞生, 甲田茂樹, 堀口兵剛 (2021) オルトフェニレンジアミンの三次元皮膚蓄積性と in vitro 遺伝毒性に関する研究. 第48回日本毒性学会, 要旨集, p81. 2021年7月.
8	国内学術集会	王 瑞生, 柳場由絵, 祁 永剛, 豊岡達士 (2021) 芳香族アミン類による DNA 損傷について. 日本産業衛生学会第48回産業中毒・生物学的モニタリング研究会シンポジウム「オルト・トルイジンによる膀胱癌」. 抄録集 p14. 2021年10月.
9	国内学術集会	柳場由絵, 豊岡達士, 王 瑞生, 甲田茂樹 (2021) 芳香族アミン類の経皮吸収に関する検討. 第69回職業・災害医学会学術大会抄録集 p10. 2021年11月.
10	国内学術集会	祁 永剛, 豊岡 達士, 柏木裕呂樹, 王 瑞生, 甲田茂樹, 堀口兵剛 (2021) オルトフェニレンジアミンの皮膚蓄積性と遺伝毒性に関する研究. 日本環境変異原ゲノム学会 第50回記念大会抄録集 p35 2021年11月.
11	国内学術集会	小林沙穂, 豊岡達士, 王 瑞生, 武田俊一, 甲田茂樹 (2021), 芳香族アミン類 MOCA のニワトリ細胞 DT40 ノックアウト細胞群を用いた DNA 修復経路の探索 第44回日本分子生物学会年会.
令和4年度(2022年)		
1	原著論文	Saho Kobayashi, Hiroki Kashiwagi (2023) DNA damage mediated by 4,4'-methylenebis (2-chloroaniline) cannot be detected via the DNA damage marker γH2AX: A case study, Fund Toxicol Sci, 10 (1), 21-25.
2	原著論文	小林沙穂, 本岡大社, 柏木裕呂樹, 豊國伸哉, 小林健一 (2023) 芳香族アミン類 MOCA の DNA 酸化損傷に関する研究 -ラット肝臓における 8-ヒドロキシ-2'-デオキシグアノシンの検討-, 労働安全衛生研究 16 (1), 45-49.
3	原著論文	小林沙穂, 柏木裕呂樹, 豊岡達士 (2023) 産業化学物質の in vitro 反復ばく露毒性試験法構築に向けた試み-職業性膀胱がん関連物質 MOCA を例とした単回ばく露との比較検討-, 労働安全衛生研究 16 (1), 65-70.
4	総説他	豊岡達士 (2022) 化学物質管理最前線. 経皮ばく露が問題となる化学物質の物性的特徴. 安全と健康 Vol.23 p54-p57.
5	行政報告書	報告書: 皮膚等障害化学物質の選定のための検討会. https://www.mhlw.go.jp/content/11300000/001097501.pdf
6	特別講演	豊岡達士 (2022) 産業化学物質の経皮ばく露による遅発性疾患の予防に向けて-どのような特性の物質に気を付けるべきなのか?-令和4年度労働安全衛生技術講演会.
7	特別講演	豊岡達士 (2022) 経皮ばく露による遅発性疾患の予防にむけて-物質の物性と皮膚吸収等の関係について. 特別講演原稿(プロシーディング). 第81回全国産業安全衛生大会.
8	国際学術集会	R.-S. Wang, Y. Yanagiba, M. Suda, Y. Qi, T. Toyooka1 (2022) The behavior of chemicals within the skin influences their toxicokinetics after percutaneous absorption. 16th International Congress of Toxicology, Abstracts / Toxicology Letters 368S1, S243-244.

9	国際学術集会	Yonggang Qi, Tatsushi Toyooka, Hyogo Horiguchi, Rui-Sheng Wang, Shigeki Koda (2022) Genotoxicity assessment of six aromatic amines using γ -H2AX. The 7th Asian Conference on Environmental Mutagens, November 2022 (online conference).
10	国内学術集会	豊岡達士, 柏木裕呂樹, 柳場由絵, 馬場本絵未, 後藤裕子, 祁永剛, 王瑞生, 甲田茂樹 (2022) 産業化学物質の皮膚吸収性等と物理化学的特徴の関係に関する検討, 第95回日本産業衛生学会, Vol.64, 臨時増刊号, p.479.
11	国内学術集会	祁永剛, 豊岡達士, 柏木裕呂樹, 王瑞生, 堀口兵剛, 甲田茂樹 (2022) オルトフェニレンジアミンの皮膚吸収性, 及び DNA 損傷誘導に関する検討. 第95回日本産業衛生学会, 産衛誌, Vol.64, p368.
12	国内学術集会	王瑞生, 須田 恵, 柳場由絵, 祁永剛, 豊岡達士, 甲田茂樹 (2022) マウスにおけるベンジルアルコール吸入ばく露後の体内動態, 産業衛生学雑誌 Vol.64, 臨時増刊号, p.369.
13	国内学術集会	小林沙穂, 小林健一, 柏木裕呂樹, 王瑞生 (2022) 芳香族アミン類 MOCA ラット経口投与によるリンパ組織における細胞周期の予備的解析. 第95回日本産業衛生学会, 産業衛生学雑誌 臨時増刊号 Vol.64, p475.
14	国内学術集会	豊岡達士, 祁永剛, 王瑞生, 甲田茂樹 (2022) 3D ヒト培養皮膚における皮膚透過性が予想外であった物質の毒性について - オルトフェニレンジアミンの皮膚蓄積性と DNA 損傷性に関する研究, 第49回産業中毒・生物学的モニタリング研究会, 抄録集, p20.
15	国内学術集会	小林沙穂, 柏木裕呂樹, 小林健一 (2022) 芳香族アミン類 MOCA は分裂期の異常により染色体異数性を引き起こす -MOCA 新規発がんメカニズムの解明-, 第45回分子生物学会年会, 1P-469.
16	国内学術集会	小林健一, 柏木裕呂樹, 小林沙穂 (2023) MOCA の反復経皮投与におけるラット血液毒性, 第93回日本衛生学会学術総会講演集, S212.