

図1 比活性値と TD₅₀ 値の相関

■は芳香族アミン（表1に掲載）、◇は一般的な発がん物質（表2に掲載）の値をしめす。Y軸上にプロットされている化合物は、Ames試験の判定が陰性だったもので、比活性値が算出されない。X軸上にプロットされているものは非発がん性物質であり TD₅₀ 値が算出されていない。点線で囲われたプロットは、両者の相関が低いことを示す。

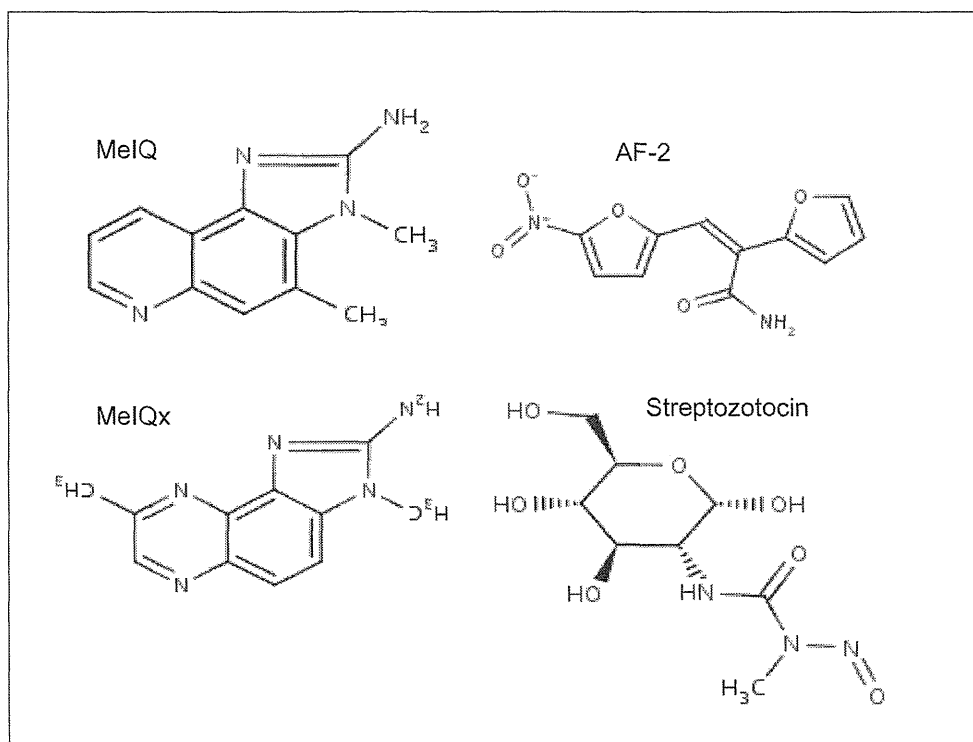


図2 比活性値は高いが発がん性はそれほど高くなかった化合物

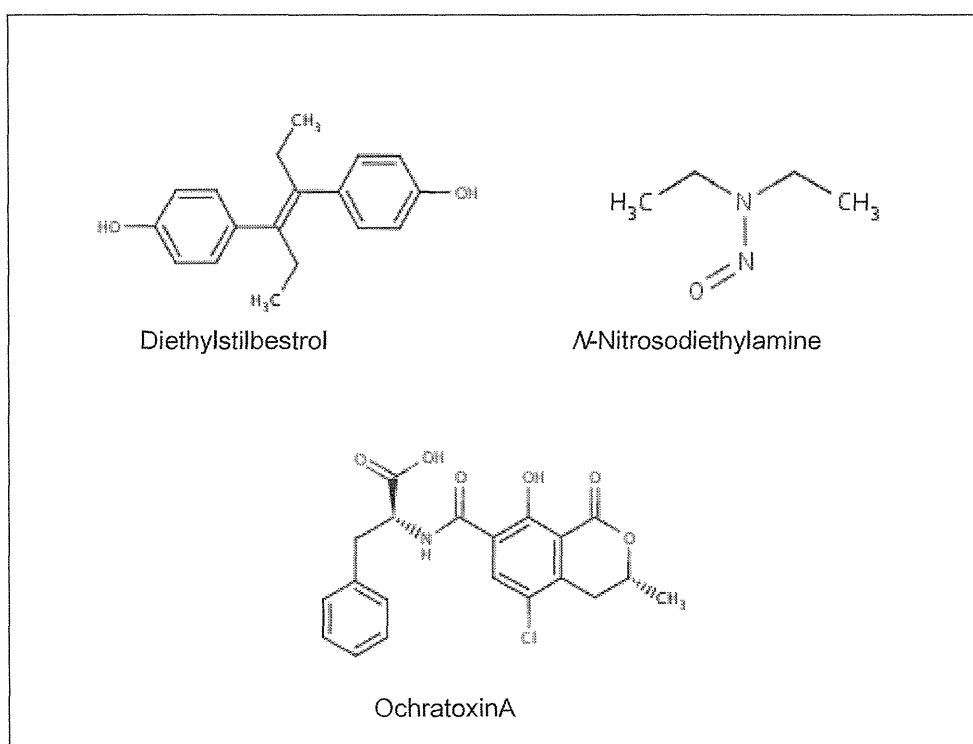


図3 発がん性が強いとされるが Ames 試験は陰性だった化合物

平成 24 年度 厚生労働科学研究費補助金（食品の安全確保推進研究事業）
分担研究報告書

研究課題名：食品添加物等の遺伝毒性発がんリスク評価法に関する研究

分担研究課題名：トランスジェニック動物を用いた定量的遺伝毒性評価に関する研究

分担研究者： 増村健一 国立医薬品食品衛生研究所 変異遺伝部 室長

研究要旨

トランスジェニック齧歯類遺伝子突然変異試験（TG 試験）の報告がある 118 の発がん性物質、22 の非発がん物質について、発がん標的臓器、TG 試験判定、文献、その他の情報をデータベースに追加した。*In vivo* 変異原性と発がん性の相関について検討した。

キーワード：トランスジェニック齧歯類遺伝子突然変異試験（TG 試験）、発がん性

A. 研究目的

遺伝毒性は重要な発がんメカニズムの一つであり、食品添加物等の化学物質の発がんリスク評価を大きく左右する。すなわち、非遺伝毒性発がん物質であれば一般に閾値があると考えられ ADI の設定が可能であるが、遺伝毒性発がん物質と評価された場合は、使用を禁止するか、許容リスクレベルを考慮した管理が必要となる。しかしながら、遺伝毒性試験データを発がんリスク評価に利用するためには、試験結果の適切な量的評価が不可欠である。本研究では遺伝毒性試験データをヒト発がんリスク評価に利用するために、遺伝毒性の量的反応性を考慮した手法の開発を目指す。

トランスジェニック齧歯類遺伝子突然変異試験（TG 試験）は、1990 年代に開発された *in vivo* 突然変異検出用のレポーター遺伝子をゲノム中に導入した遺伝子組換えマウスやラットを使用する点に特徴がある。動物個体を化学物質に曝露させた後、任意の臓器・組織からゲノム DNA を抽出して、レポーター遺伝子

を *in vitro* パッケージング法やライゲーション法によって λ ファージ粒子やプラスミドとして回収する。回収したレポーター遺伝子を大腸菌に導入し、動物個体内で生じたレポーター遺伝子の変異を大腸菌またはファージの変異体として検出する。変異体数を、回収された大腸菌またはファージの総数で除して、突然変異体頻度を算出する。

原理的には個体のあらゆる組織で突然変異を検出可能であるため、個体における曝露経路、発がん標的臓器、代謝等を考慮した評価に有用である。TG 試験は International Workshop on Genotoxicity Testing (IWGT)において試験法の評価とガイドライン化の検討が行われた後、2011 年に OECD ガイドライン (TG488 : Transgenic Rodent Somatic and Germ Cell Gene Mutation Assays) が公開された。

本研究では、TG 試験のデータベースを基に定量的解析法の開発および発がんリスク評価への利用を目的とする。24 年度は、既存の TG 試験のデータベースを構築し、TG 試験データと発がん性との相関を検討した。

B. 研究方法

過去の総説、原著論文および試験報告書から TG 試験結果のデータベースを作成することとした。主な総説として、試験法が開発された 90 年代から 2007 年までの TG 試験関連学術文献のデータを収録している OECD の Detailed Review Paper On Transgenic Rodent Mutation Assays (2009) を用いた。本総説は、個別の試験の投与方法、用量、突然変異体頻度等が記載されていることから、定性的分析に加えて定量的分析にも有用と考えられる。TG 試験データが存在する物質について、発がん性物質および非発がん性物質を検索してデータベースに追加した。項目は、物質名称、CAS 番号、構造式、発がん標的組織、TG 試験判定結果（陽性または陰性）とした。また、コメントとして文献および TG 試験実施組織の情報を追加した。当該物質に対して他の遺伝毒性試験（Ames 試験等）の情報がある場合は適宜追加した。作成したデータベースを基に、TG 試験データと発がん性との関連を検討した。陽性を陽性と評価する Sensitivity、陰性を陰性と評価する Specificity、および全体の一致率 Concordance を計算した。

（倫理面への配慮）

本研究は遺伝毒性データベース作成に関するものであり、倫理上の問題はない。

C. 研究結果

文献情報より、TG 試験データが報告されている 238 物質のうち、発がん性の有無が明らかになっているものは 140 物質であった。うち発がん性物質が 118、非発がん性物質が 22 であった。計 140 物質についてエクセルのデータベースに物質名称、CAS 番号、構造式、発がん標的組織、TG 試験判定結果（陽性または陰性）の情報を追加した。紫外線など、化学物質以外の変異原についてもデータベースには記載した。Ames 試験の情報がある場合は記載した。蒸留水やコーン油など、溶媒対照として使用された 13 物質は今回のデー

タには含めなかった。

発がん性物質 118 物質のうち、TG 試験が発がん標的組織で実施されているものは 101 物質であった。さらに、TG 試験が発がん標的組織以外で実施されているものが 15 物質、発がん標的組織の情報が不明なものが 2 物質あった。TG 試験データがある 118 の発がん性物質と 22 の非発がん性物質を用いて、TG 試験の判定と発がん性の有無との相関について検討した。陽性を陽性と評価する Sensitivity は $84/118 = 71.2\%$ であった。陰性を陰性と評価する Specificity は $15/22 = 68.2\%$ であった。全体の一致率 Concordance は $(84+15)/140 = 70.7\%$ であった。

発がん性物質 118 のうち、TG 試験データのある発がん標的臓器全てで TG 陰性のものが 27 物質あった（表 1）。

<表 1>

発がん標的臓器で TG 陰性：27 物質
2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin
Acetaminophen
Carbon tetrachloride
Chloroform
Clofibrate
Coal tar
Di(2-ethylhexyl)phthalate
Flumequine
Heptachlor
Methyl clofenapate
Phenobarbital
1,2-dibromoethane
3-Chloro-4-(dichloromethyl)-5-hydroxy-2(5H)-furanone
Hydrazine sulphate
Trichloroethylene (with and without epichlorohydrin)
3-Nitrobenzanthrone
Arsenite trioxide
Chrysene
Nickel subsulphide
Dimethylarsinic acid
Saccharin, sodium
D-limonene
17-B-Estradiol
Methyl bromide
3-Amino-1-methyl-5Hpyrido(4,3-b)indole (Trp-P-2)
High-fat diet
Phorbol-12-myristate-13-acetate (TPA)

非発がん性物質 22 のうち、TG 試験陽性のものは 7 物質あった (表 2)。

<表 2>

非発がん性物質で TG 陽性 : 7 物質
4-Acetylaminofluorene
5-(p-Dimethylaminophenylazo)benzothiazole
Acetic acid
Benzo(f)quinoline
Benzo(h)quinoline
Rock wool fibres
Sucrose

さらに、発がん性物質 118 について Ames 試験結果と TG 試験との相関を検討した。発がん性物質 118 のうち、Ames 試験が陽性かつ TG 試験が陰性のものが 15 物質あった。このうち 6 物質は発がん標的組織と TG 試験実施組織が異なっていた (表 3)。

<表 3>

Ames 陽性で TG 陰性 : 15 物質
1,2-Dibromoethane
Hydrazine sulphate
Phenobarbital
3-Chloro-4-(dichloromethyl)-5-hydroxy-2(5H)-furanone (MX)
Coal tar
3-Nitrobenzanthrone
Chrysene
Methyl bromide
3-Amino-1-methyl-5Hpyrido(4,3-b)indole (Trp-P-2)
1,2:3,4-Diepoxybutane
1,2-Dichloroethane
Acrylonitrile
Genistein
Kojic acid
Metronidazole

また、Ames 試験が陰性かつ TG 試験が陽性のものが 14 物質あった。このうち 2 物質は発がん標的組織と TG 試験実施組織が異なっていた (表 4)。

<表 4>

Ames 陰性で TG 陽性 : 14 物質
[4-chloro-6-(2,3-xylylidino)-2-pyrimidinylthio]acetic acid (AKA Wyeth 14,643)
Benzene
Oxazepam
Procarbazine HCl (Natulan)
Uracil
Comfrey
Cyproterone acetate
Dicyclanil
Tamoxifen
Amosite asbestos
Crocidolite asbestos
Ferric nitrilotriacetate
Acrylamide
CC-1065

今回データベースに加えた 140 物質のリストを Appendix 1 に、発がん性と TG 試験および Ames 試験結果との相関をまとめた表を Appendix 2 と 3 に掲載した。

D. 考 察

TG 試験は、多臓器において遺伝子変異を定量的に解析することができるため、発がんの標的臓器で遺伝毒性を評価できる *in vivo* 試験として有望である。IWGT の議論を受けて作成された OECD の Detailed Review Paper on Transgenic Rodent Mutation Assays (2009) には、2007 年までの学術論文から得られた TG 試験情報が記載されているが、データベースの作成および利用の際には、既存の TG 試験の特徴とデータの偏りを考慮する必要がある。

TG 試験に用いられた 238 の被験物質のうち、発がん性物質が 118、非発がん性物質は 22 であった。溶媒対照 13 物質を加えても、発がん性物質に偏っていると言える。さらに、個別の測定データのうち約 50% が 21 種の発がん性物質のものであった。(ENU だけでデータ全体の 13% を占める。) これは、試験法の開発段階では陽性結果が明らかな発がん性物質が多く使用されている

ことを反映していると考えられる。

TG 試験に使用された動物モデルは、Muta™Mouse と Big Blue® で全体の 82% を占める。lacZ plasmid mouse と gpt delta を合わせて約 14%。cH アッセイは全体の約 8%。ほとんどの試験でマウスを用いており、ラットは全体の 5% 以下であった。発がん性との比較には、ラットを用いた TG 試験データの充実が必要と考える。

投与方法は腹腔内投与 40%、強制経口 23%、混餌 13% (以下は飲水、照射、吸入、塗布など)。約半数が単回投与の試験であり、投与期間 5 日以内の試験が 65% を占めた。2011 年に公開された OECD ガイドラインの推奨プロトコルは、28 日間反復経口投与、最終投与 3 日後に組織採取となっているが、これに準じた試験データはほとんどなく、過去の試験の多くが短期間の投与で実施されたものであることには注意が必要である。

TG 試験の解析組織は、多い順に肝臓、骨髄、肺、雄生殖組織、腸、脾臓、皮膚、腎臓、その他となっている。TG 試験は原理的には全組織で実施可能だが、一定量の DNA が必要なことから、量的に十分な臓器、DNA 抽出が容易な組織を選んで試験が行われることが多い。発がん標的組織であっても、組織が小さかったり、構造が複雑で DNA 抽出が困難な場合は、TG 試験を実施することができない。

TG 試験データがある 118 の発がん性物質と 22 の非発がん性物質を用いて、TG 試験の判定と発がん性の有無との相関について検討した結果、Sensitivity は 71.2%、Specificity は 68.2%、Concordance は 70.7% であった。このうち、発がん標的組織において TG 試験が実施されている 101 物質に絞って計算すると、Sensitivity は 73.3%、(Specificity は変わらず) Concordance は 72.4% であった。非発がん標的組織で TG 試験が行われた場合は、TG 陰性となる可能性が比較的高く、Sensitivity が低下する傾向が示された。

発がん性物質 118 のうち、TG 試験データのあつた発がん標的臓器全てで TG 陰性のものが 27 あつた。このカテゴリには、直接的な DNA 反応性

を示さない、いわゆる非遺伝毒性発がん物質が分類されると考えられる。Acetaminophen, Phenobarbital, TPA 等の発がんプロモーター等が含まれる。また、ニッケルやヒ素など、発がんメカニズムにおいて炎症や酸化的 DNA 損傷の関与が示唆されている物質が含まれる。発がん標的組織での変異原性の有無はリスク評価において重要であるが、発がん実験と TG 試験は用量、投与期間等が異なる条件で行われるため、結果を解釈する際は注意が必要である。

118 の発がん性物質について Ames 試験結果と TG 試験との相関を検討した結果、Ames 試験が陽性かつ TG 試験が陰性のものが 15 物質あつた。このうち 6 物質は発がん標的組織と TG 試験実施組織が異なっていた。発がん標的組織で TG 試験が実施されれば陽性となる可能性もあるが、これらは TG 試験が困難な組織(鼻粘膜、ハーダー腺、皮下組織、血管系、乳腺、口腔、甲状腺など)が多く、技術的な課題と考える。一方、*in vitro* 試験でみられた変異原性が発がん標的組織で確認できないことは、*in vivo* 特有の代謝や解毒等の関与を示唆している。*In vitro* 試験のみでみられた DNA 反応性が発がん性に関係しているのかどうかについては、メカニズムに関する個別の議論が必要である。(バクテリア特異的な変異誘発の可能性等。)

また、Ames 試験が陰性かつ TG 試験が陽性のものが 14 物質あつた。このカテゴリは、Ames 試験では見逃される発がん物質を TG 試験で検出できるという点で重要である。バクテリアの試験が有効でないと考えられる物質(アスベスト等)や、投与期間が比較的長い TG 試験(Oxazepam: 混餌 180 日間、Uracil: 混餌 350 日間、Dicyclanil: 混餌 91 日間、Comfrey: 混餌 84 日間等)が含まれる。長期間投与によって検出された変異原性の解釈には、酸化ストレスを介した間接的な DNA 損傷の関与など、変異誘発メカニズムに関する議論が必要である。

TG 試験から遺伝毒性の定量的指標を導出するためには多くの課題がある。まず、突然変異体頻

度に影響する要素が多いことが挙げられる。投与経路（暴露量、部位の影響）、用量（毒性影響）、投与期間および発現時間（DNA修復能や組織のターンオーバーの影響）、解析対象組織（組織特異性の影響）、種差、性差、週齢など、*in vivo*試験特有の条件が存在し、試験結果に影響する。これらの影響を少なくするためには、多くの化学物質の試験を共通のプロトコルで行い、結果を比較することが必要である。反面、*in vivo*試験においては実際のヒトへの曝露や発がん性を考慮した試験デザインを重視するため、同一プロトコルでのスクリーニング試験的運用になじまない側面もある。さらに、一般毒性試験、発がん試験は個体の全身を検索して所見を得るのに対して、TG試験ではあらかじめ選択した一部の組織のみを検索するという違いがある。発がん性との量的相関を調べるためには、発がん性試験と同条件の試験を行い、発がん標的組織において遺伝毒性を検索することがより望ましいが、そのような試験は限られる。また、発がん性未知の物質ではそうした設定は不可能である。従って、いくつかの主要な組織に限った試験にならざるを得ない。TG試験実施の際は、曝露や毒性の情報を考慮しつつ、解析組織を注意深く選択することが必要である。

今後の課題としては、既存のTG試験データは高用量、短期間投与で行われたものが多いため、これらのデータを定量的評価に活用できるか検討することが重要である。TG試験における突然変異体頻度の増加率（fold-increase）および発がん性におけるTD₅₀のような指標を参考に、同一物質であっても実験条件の差が用量-反応関係にどう影響するかを検討し、遺伝毒性の量的指標を用いた評価を試みる。

E. 結論

既存のTG試験データが存在する118の発がん性物質、22の非発がん物質について、発がん標的臓器およびTG試験判定の情報をデータベースに追加した。TG試験の判定と発がん性の有無の一致率は70.7%であった。発がん性物質について

Ames試験とTG試験の相関を検討した結果、両者の結果が異なるものは29物質あった。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nohmi T, Yamada M, Masumura K, *In vivo* approaches to identify mutations and *in vitro* research to reveal underlying mechanisms of genotoxic thresholds, *Genes and Environment*, 34, 146-152 (2012)
- 2) Nohmi T, Honma M, Yamada M, Masumura K, Yasui M, Horibata K, Fukushima S, 2nd International Symposium on Genotoxic and Carcinogenic Thresholds. *Genes and Environment*, 34, 141-145 (2012)

2. 学会発表

















なし
















H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

















Appendix 1

TG Data of Rodent Carcinogens and Noncarcinogens











Structure	Chemical	CAS No.	Ames	Carcinogenicity targets	Tg (performed in targets)	Comment	Ref.
Carcinogen (IARC, TG class 1)							
	1,2-dibromoethane	106-93-4	+	liver, lung	-		Hachiya and Motoshashi (2000), Schmezer et al.(1996)
	17-β-Estradiol	50-28-2	-	breast (mammary gland)	-		Manjunatha et al. (2006)
	2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin	1745-01-9	-	liver	-		Thronton et al. (2007)
	8-Amino-5-methyl-2H-pyrido(4,3-b)azole (IaP-P-2)	92492-07-1	+	small intestine	-		Itch et al. (2003)
	9-Chloro-4-(β-chloromethyl)-5-hydroxy-2(1H)-furanone (MCF)	77459-79-0	+	liver, lung	-		Nishikawa et al. (2006)
	8-Nitrobenzofurone	17117-34-9	+	lung	-		Arif et al. (2004)
	Acetaminophen	103-90-2	-	liver	-		Kanki et al. (2005)
	Arsenite trioxide	1327-53-5		lung	-		Noda et al. (2002)
	Carbon tetrachloride	56-23-5	-	liver	-		Hachiya and Motoshashi (2000), Tombolan et al. (1999)
	Chloroform	67-56-3	-	liver	-		Butterworth et al. (1998)
	Chrysene	218-91-8	+	lung	-		Yamada et al. (2005)
	Clofibrate	637-07-0	-	liver	-		Boenigler (2004)
	Coal tar	8027-49-2	+	liver	-		Thein et al. (2003)
	Di(2-ethylhexyl)phthalate	117-81-7	-	liver	-		Gunz, Shuphard and Lutz (1993), Kanki et al. (2005)
	Dimethylarsinic acid	75-60-5	-	lung, bladder	-		Noda et al. (2002)
	D-limonene	5969-27-5	-	kidney	-		Turner et al. (2001)













Structure	Chemical	CAS No.	Ames	Carcinogenicity targets	Tg (performed in targets)	Comment	Ref.
	Fluorequinone	42835-25-8	-	liver	-		Kuroiwa et al. (2007)
	Heptachlor	76-44-8	-	liver	-		Gunz, Shephard and Lutz (1993)
	High-fat diet			colon	-		Hernandez and Heddlie (2005)
	Hydrazine sulphate	10034-93-2	+	liver, lung	-		Douglas, Gingerich and Soper (1995)
	Methyl bromide	74-83-9	+	stomach	-		Pletsa et al. (1999)
	Methyl clofanopate	21340-69-1	-	liver	-		Lefevre et al. (1994)
	Nickel subsulphide	12035-72-2	-	lung	-		Mayer et al. (1995)
	Phenobarbital	50-08-6	+	liver	-		Shane et al. (2000), Mirsafi et al. (2005), Singh et al. (2001), Gunz, Shephard and Lutz (1993), Tomboien et al. (1999), Styss et al. (2001)
	Photol-12-erythral-13-acetate (TPA)	16581-29-8	-	skin	-	Tg negative in skin	
	Saccharin, sodium	126-44-9	-	bladder	-		Turner et al. (2001)
	Trichloroethylene (with and without epichlorohydrin)	79-01-6	-	liver, lung	-		Douglas et al. (1999)
	4-chloro-6-(2,3-xylyldino)-2-pyridinylthio]acetate (AKA Wyeth 14,843)	50892-23-4	-	liver	+		Berntiger (2004), Singh et al. (2001), Trapp, Schwarz and Epe (2007)
	1,3-butadiene	106-98-0	+	liver, haematopoietic (bone marrow)	+	liver negative	Reico et al. (1992), Reico and Goodworthy (1995), Reico et al. (1996), Sisk et al. (1994)
	1,8-Dinitropyrene	42957-94-9	+	lung	+		Hashimoto et al. (2006)
	1-(5-nitrofururylidene)amino]hydantoin (AKA Nitrofurantoin)	67-20-9	+	kidney	+		Quillardet et al. (2006)
	1-ethyl-1-nitrosourea	759-73-9	+	liver, lung, haematopoietic (bone marrow)	+		Non and Shimada (1991); de Costa et al. (2002); Krenyes et al. (1998); Wynn (1991), Lynch, Gooderham and Boobis (1998), Zimmer et al. (1999), Mei et al. (2005), Wang et al. (2004), Hara et al. (1998), Pitzgorsch et al. (1995), Krebs and Favor (1997), Douglas et al. (1999), Takahashi, Kubota and Sato (1998), Reico et al. (1992), Houn et al. (1993), Moore and Mitchell (1993), Miyazaki et al. (2005), Nohms et al. (1996), Itoh, Miura and Shimada (1998), Yauk et al. (2005), Collaborative Study Group for the Transgenic Mouse Mutation Assay (1995), Sun, Shima and Heddlie (1999), Swiger et al.


10 Data of Rodent Carcinogens and Noncarcinogens

Structure	Chemical	CAS No.	Ames	Carcinogenicity targets	Tg (performed in targets)	Comment	Ref.
	2,4-diaminotoluene	95-50-7	+	liver	+		Hayward et al. (1995), Sutar et al. (1996), Kirkland and Beevers (2006), Cunningham et al. (1995)
	2-Acetylaminofluorene	53-96-3	+	liver, bladder	+		Ross and Lavitt (1968), Gunz, Shephard and Lutz (1993), van Steeg (2001), Brooks et al. (1995)
	2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine hydrochloride (PhIP HCl)	105550-23	+	liver, haematopoietic (bone marrow)	+	haematopoietic (bone marrow, lymphocytes and T cells) tissues negative	Masumura et al. (1999), Klein et al. (2001), Stuart et al. (2000), Okonogi et al. (1997), Lynch, Gooderham and Bocha (1995), Zhang et al. (1995), Yang et al. (2001), Yang, Glickman and de Boer (2002), Itoh et al. (2003), Nakai, Nelson and De Marzo (2007), Shen et al. (2004), Okochi et al. (1999)
	2-amino-3,4-dimethylimidazo[4,5-f]quinoline (MeIQ)	77094-11-2	+	liver, stomach, colon	+		Suzuki et al. (1996)
	2-amino-3,8-dimethylimidazo[4,5-f]quinoxaline (MeIQx)	77500-04-0	+	liver, lung	+	liver positive, lung negative	Masumura et al. (2003), Hoshi et al. (2004), Ryu et al. (1999), Itoh et al. (2000), Davis et al. (1996)
	2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline (IQ)	76180-96-6	+	colon	+		Mollar et al. (2002), Cytchal et al. (2003), Hansen et al. (2004), Itoh et al. (2003)
	2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoxaline HCl (IQx)		+	liver	+		Hansen et al. (2004), Dyrdaht et al. (2003), Kanki et al. (2005), Davis et al. (1995), Moller et al. (2002), Boi et al. (2000)
	2-amino-9H-pyrido[2,3-b]indole (A-tripha-C)	26149-66-5	+	liver	+		Davis et al. (1996)
	2-nitro-o-phenylenediamine	5367-14-2	+	liver	+	positive in male, negative in female	Suter et al. (1996)
	4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone	64091-91-4	+	liver, lung	+		Hashimoto, Ohsawa and Kimura (2004), von Pressentin, Chen and Guttenplan (2001), Ikeda et al. (2007), Miyazaki et al. (2005)
	4-aminobiphenyl	92-57-1	+	liver, bladder	+		Fletcher, Timwell and Ashby (1993), Chen et al. (2005), Turner et al. (2001)
	4-chloro-o-phenylenediamine	95-83-0	+	liver	+		Suter et al. (1996), Suter et al. (1999)
	4-nitroquinoline-N-oxide	55-57-5	+	lung, oral tissue	+		Nakajima et al. (1999), von Pressentin, El Bayoumy and Guttenplan (2000), von Pressentin, Kostinska and Guttenplan (1999), Guttenplan et al. (2007)
	8-B-dimethylxanthine/guanylate (DMPX)	89193-04-9	+	liver	+		Renauff et al. (1998), Tombofari et al. (1999)
	6-Fluoroquinoline	394-60-4	+	liver	+		Miyata et al. (1996)
	5-(p-Dimethylaminobenzoyl)isobenzothiazole	18483-85-9	+	liver	+		Lefevre, Timwell and Ashby (1997), Fletcher et al. (1999)




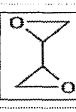








TG Data of Rodent Carcinogens and Noncarcinogens














Structure	Chemical	CAS No.	Ames	Carcinogenicity targets	Tg (performed in targets)	Comment	Ref.
	9-Nitrochrysene	7429-02-6	+	breast (mammary gland)	+		Boyni et al. (2004)
	7,12-dimethylbenz[a]anthracene	57-97-6	+	liver, lung, breast (mammary gland)	+		Kohara et al. (2001), Hachiya et al. (1969), Chen et al. (2005), Hashimoto, Ohsawa and Kimura (2004), Ohsawa et al. (2005), Manjanatha et al. (2000)
	7H-Dibenzofluoranthene (DBF)	194-99-2	+	liver	+		Renault et al. (1998)
	Aflatoxin B1	1152-65-0	+	liver, kidney, colon	+	colon negative	Aulrup, Jorgensen and Jensen (1996), Dycaloo et al. (1996), Davies et al. (1997), Thronlon et al. (2004)
	Aroclor 1248	215233-86-1	+	liver, colon	+		Masumura et al. (2003)
	Amosite asbestos	1217373-5	-	lung	+		Loli et al. (2004), Tuplika et al. (2004)
	Aristolochic acid	312-67-7	+	lung, kidney, stomach	+		Kohara et al. (2002), Chen et al. (2006)
	Azathioprine	445-85-0	+	haematopoietic (bone marrow, lymphoid)	+		Smith et al. (1999)
	Benzene	71-43-2	-	lung, haematopoietic (bone marrow)	+		Mullin et al. (1985), Frowst et al. (1986)
	Benzo[a]pyrene	50-32-0	+	stomach, oral tissue	+		Hakura et al. (1998), Yamada et al. (2002), von Pressentin, Kosinska and Gutfenplan (1969), Kosinska, von Pressentin and Gutfenplan (1999), Gutfenplan et al. (2004b)
	beta-Propiolactone	57-57-9	-	stomach	+		Braut et al. (1999)
	Eltromycin	11056-09-7	+	kidney	+		Gutfenplan et al. (2004)
	Bromate, potassium	7758-01-2	+	kidney	+		Umemura et al. (2005)
	C.I. Solvent yellow 3 (6-aminazotoluene)	97-56-3	+	liver, lung	+	lung negative	Ohsawa et al. (2000), Kohara et al. (2001), Ohsawa et al. (2000)
	Chlorambucil	305-03-3	+	haematopoietic (bone marrow, lymphoid)	+		Heorn et al. (1993), Myhr (1991), Smith et al. (1999)
	Cisplatin	15663-27-1	+	liver	+		Louro, Silva and Boavida (2002)










Structure	Chemical	CAS No.	Ames	Carcinogenicity targets	Tg (performed in targets)	Comment	Ref.
	Cerrey	7265-07-8	-	liver	+		Mei et al. (2005), Mei et al. (2006)
	Crocidolite asbestos	12001-09-4	-	lung	+		Rihn et al. (2000)
	Cyclophosphamide	59-18-0	+	lung, haematopoietic (bone marrow)	+		Gerelick et al. (1999), Myhr (1991), Hoon et al. (1993)
	Dypirone acetate	427-61-0	-	liver	+		Topinka et al. (2004), Wolff et al. (2001), Krebs et al. (1998)
	Dichloroacetic acid	78-43-6	+	liver	+		Leavitt et al. (1997)
	Doxizina	112822-83-5	-	liver	+	female positive, male negative	Umemura et al. (2007)
	Diesel exhaust			lung	+		Dybdahl et al. (2004), Salo et al. (2000), Hashimoto et al. (2007), Muller et al. (2004)
	Ethylene oxide	75-21-8	+	lung, haematopoietic (bone marrow)	+		Sisk et al. (1997), Recio et al. (2004)
	Ferric nitrososulfate	6949-54-7	-	kidney	+		Jiang et al. (2006)
	Gamma rays		+	liver, lung, haematopoietic (bone marrow)	+	lung negative	Masumura et al. (2002), Takahashi, Kubota and Salo (1998), Hayes et al. (1998), Ikeda et al. (2007), Luke, Riches and Bryant (1997)
	Hexachlorobenzene	97-69-3	+	kidney	+	Tg positive in kidney, negative in bone marrow, liver	
	Hexavalent chromium	7440-47-3	+	lung	+		Cheng et al. (2000), Cheng, Liu and Dixon (1998)
	Methyl methanesulphonate	95-27-3	+	haematopoietic (bone marrow, lymphocytes)	+		Tinwell, Lefevre and Ashby (1998)
	N-hydroxy-2-acetylaminofluorene	53-95-2	+	liver	+		Chen et al. (2001)
	N-methyl-N-nitro-N-nitrosoguanidine	70-25-7	+	stomach	+		Breault et al. (1999), Brooks and Dean (1998)
	N-nitrosodiethylamine (diethylnitrosamine)	55-18-0	+	liver, lung, haematopoietic (bone marrow)	+	haematopoietic (bone marrow, lymphocytes and T-cells) tissues negative	Okada et al. (1997), Suzuki, Hayashi and Sofuni (1994), Menjes et al. (1998), Mirsalis et al. (2005)

Structure	Chemical	CAS No.	Ames	Carcinogenicity targets	Tg (performed in targets)	Comment	Ref.
	N-nitrosodimethylamine (dimethylnitrosamine)	62-75-9	+	liver, lung, kidney	+		Mirsalis et al. (1993), Mirsalis et al. (2005), Lefevre et al. (1994), Tinwell, Lefevre and Ashby (1994), Tinwell et al. (1995), Heyward et al. (1995), Cunningham et al. (1996), Souliotis et al. (1998), Shano et al. (2000), Suzuki et al. (1996), Shephard, Gunz and Schlatter (1995), Fletcher, Tinwell and Ashby (1998), Gollapudi, Jackson and Stolt (1996), Jao et al. (1997), Butterworth et al. (1998), Souliotis et al. (1998), Suzuki et al. (1998)
	N-nitrosodipropylamine	621-64-7	+	liver, lung, kidney	+		Itoh et al. (1999)
	N-nitrosomethylbenzylamine	921-49-6	+	oral tissue	+		de Boer et al. (2004)
	N-nitroso-N-methylurea	684-93-6	+	lung, haematopoietic (bone marrow)	+	kidney negative, stomach negative	Provost et al. (1993), Shephard, Gunz and Schlatter (1995), Shima, Swiger and Heddle (2000)
	N-nitrosocresotine (NNC)	6259-23-3	+	lung, oral tissue	+		von Pressentin, Chen and Guttenplan (2001), von Pressentin, Koisinska and Guttenplan (1995)
	N-nitrosopyrrolidine	930-55-2	+	liver	+		Kanki et al. (2005)
	N-propyl-N-nitrosourea	816-57-8	+	haematopoietic (bone marrow, lymph)	+		Hara et al. (1999)
	o-Anisidine	93-04-0	+	bladder	+		Ashby et al. (1984)
	Oxazepam	604-75-1	-	liver	+		Mirsalis et al. (2005), Singh et al. (2001), Shano et al. (1999)
	p-Cresidine	120-71-8	+	bladder	+		Jakubczak et al. (1986)
	Procarbazone HCl (Natulan)	386-70-1	-	lung, haematopoietic (bone marrow)	+		Suzuki et al. (1993), Mahr (1991), Hoom et al. (1993), Pflutze et al. (1997)
	Dursine	91-22-5	+	liver	+		Suzuki et al. (2000), Miyata et al. (1998)
	Rodkitine	23249-99-0	+	liver	+		Mei et al. (2004)
	Streptozotocin	18883-06-4	+	liver, kidney	+	kidney negative	Schmezer, Eckert and Liegel (1994)
	Tarcebin	16540-29-1	-	liver	+		Styles et al. (2001), Dawes et al. (1999), de Costa et al. (2002), Chen et al. (2002)
	Tris(2,3-dibromopropyl)phosphate	128-72-7	+	liver, kidney, stomach	+	liver negative, stomach negative	Provost et al. (1995), de Boer et al. (1995), de Boer et al. (2000)

TG Data of Rodent Carcinogens and Noncarcinogens

Structure	Chemical	CAS No.	Ames	Carcinogenicity targets	Tg (performed in targets)	Comment	Ref.
	Uracil	69-22-8	-	bladder	+		Takahashi et al. (2000)
	Urethane	51-79-6	+	liver, lung, haematopoietic (bone mar	+		Mirsis et al. (2005), Singer (2008), Williams et al. (1988), Shephard, Gunz and Schlatter (1995), Chang et al. (2003), Hernandez and Forkart (2007), Chang et al. (2003)
	UVB		+	skin	+		
	Vinyl carbamate	15855-72-8	+	lung	+		Hernandez and Forkart (2007)
	X-ray		+	liver, lung	+		Kind et al. (2001), Ono et al. (1990), Gossen et al. (1995), Masumura et al. (2002), Martins et al. (1999)
	1,2,3,4-Dioxacybutane	1484-63-5	+	nasal mucosa, lung, skin, Harderian	na (-)	Tg negative in bone marrow, ovarian granulosa	
	1,3-Dichloroethane	107-08-2	+	stomach, subcutaneous tissue, vasc	na (-)	Tg negative in liver, testes	
	5-Bromo-2'-deoxyuridine	55-14-3	-	testes, kidney, thyroid	na (-)	Tg negative in small intestine	
	Acrylonitrile	107-13-1	+	ear/Zymbal's gland, nervous system	na (-)	Tg negative in bone marrow, brain, lung, spleen; lymphocytes, testicular germ cells	
	Genistein	148-72-0	+	uterus	na (-)	Tg negative in heart, mammary gland	
	Kofic acid	521-30-4	+	thyroid	na (-)	Tg negative in liver	
	Metronidazole	143-45-1	+	pituitary gland, testes, liver, mamma	na (-)	Tg negative in stomach	
	1,2-Dibromo-3-chloropropane	89-12-8	+	nasal cavity, oral cavity, stomach, ad	na (+)	Tg positive in testis, negative in liver	
	1,8-Dinitropyrene	42267-89-9	+	adrenal, haematopoietic system, ma	na (+)	Tg positive in bone marrow, omentum, negative in brain, liver, lung	
	Acrylamide	79-06-1	-	nervous system, peritoneal cavity, th	na (+)	Tg positive in bone marrow, negative in liver, testicular germ cell	
	Amosite asbestos + benzo(a)pyrene			ind (+)	na (+)	Tg positive in lung	

Structure	Chemical	CAS No.	Ames	Carcinogenicity targets	Tg (performed in targets)	Comment	Ref.
	CC-1055	62885-21-3	-	lung	na (+)	Tg positive in liver	
	Ethylmethylsulfonate (EMS)	62-59-0	+	kidney, lung, thymus	na (+)	Tg positive in bone marrow, epididymal sperm, liver, negative in brain, small intestine	
	Isopropylmethylsulfonate (IPMS)	925-08-7	+	thymus	na (+)	Tg positive in epididymal sperm, testes, testicular germ cells	
	Mitomycin-C	60-07-7	+	intestine, mammary gland, peritoneal	na (+)	Tg positive in bone marrow, liver, negative in small intestine, testes	
	N7-Methyl-2-benzothiazole (N7-MDBZ)	27223-92-6	+	nd (+)	na (+)	Tg positive in liver, skin	
	Thiopeta	62-24-4	+	ear/Zynga's gland, haematopoietic	na (+)	Tg positive in splenic lymphocytes	
Noncarcinogen 27133 (TC, skin & U)							
	1-Azobicyclane	66-67-7	-	noncarcinogen	-	liver, skin, urinary bladder	
	2,6-Diaminotoluene	823-40-6	+	noncarcinogen	-	liver	
	2.45 GHz radiofrequency		-	noncarcinogen	-	brain, liver, spleen, testes	
	9-Fluoretholone	389-31-6	-	noncarcinogen	-	bone marrow, liver, testicular germ cells	
	4-Hydroxybiphenyl	82-69-3	+	noncarcinogen	-	liver	
	Acetone	67-63-1	-	noncarcinogen	-	skin	
	all-trans-Retinol	68-26-8	+	noncarcinogen	-	liver	
	Ellagic acid	478-66-4	-	noncarcinogen	-	oesophagus	
	Eugenol	87-63-0	-	noncarcinogen	-	liver	
	Folic acid	59-30-9	-	noncarcinogen	-	colonic epithelium	

Structure	Chemical	CAS No.	Ames	Carcinogenicity targets	Tg (performed in targets)	Comment	Ref.
	Glass wool fibres		-	noncarcinogen	-	lung	
	Green tea		+	noncarcinogen	-	esophagus	
	6,6'-dimethylpiperazine			noncarcinogenic	-	lung	
	Terephthalate	8578-27-8		noncarcinogen	-	liver	
	Hexa-4-Hydroxy-2-nonanal	12834-05-6	-	noncarcinogen	-	kidney, liver, lung	
	4-Acetylmethoxyflurene	28332-02-3	+	noncarcinogen	+	liver	
	5-(2-Dimethylaminoethyl)isothiazolizole	18463-90-6	+	noncarcinogen	+	liver	
	Aceto acid	64-18-7	-	noncarcinogen	+	skin	
	Benzofluorene	85-02-9	+	noncarcinogen	+	liver	
	Benzofluorene	235-27-3	+	noncarcinogen	+	lung	
	Rock wool fibres			noncarcinogen	+	lung	
	Sucrose	57-60-1	-	noncarcinogen	+	colon, liver	

※個別文献未記載はDRP2009(CCCD)から引用

OECD Detailed Review Paperのデータベース
238の被験物質：うち118の発がん物質、35の非発がん物質 (noncarcinogen 22+vehicle 13)を含む。

1-1) OECD DRP 2009より、
「発がん性物質」かつ「発がん標的組織でのTg dataあり」
61+37+3=101物質

「発がん性物質」かつ「(少なくとも一つの標的組織で)Tg陽性」:74物質
Sensitivity: 74/101 = 0.73

「発がん性物質」かつ「Tgデータのある発がん標的臓器全てでTg陰性」:27物質

Chemical	Carcinogenicity targets (with Tg data Tg (performed in carcinogenic targets):Comment
2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin	liver -
Arochlor1248	liver -
Carbon tetrachloride	liver -
Chloroform	liver -
Chloroform	liver -
Coal tar	liver -
Di(2-ethylhexyl)phthalate	liver -
Fluoroquinolone	liver -
Hugadiflor	liver -
Methyl chloroacetate	liver -
Phenobarbital	liver -
1,2-dibromoethane	liver, lung -
3-Chloro-4-(dichloromethyl)-5-hydroxy-2(5H)-furanone (MX)	liver, lung -
Hydrazine sulphate	liver, lung -
Trichloroethylene (with and without epichlorohydrin)	liver, lung -
3-Nitrobenzanthrone	lung -
Arsenic trioxide	lung -
Chrysene	lung -
Nickel subsulphide	lung -
Dimethylarsinic acid	lung, bladder -
Saccharin, sodium	bladder -
D-limonene	kidney -
17-β-Estradiol	breast (mammary gland) -
Methyl bromide	stomach -
3-Amino-1-methyl-2H-pyridin(4,3-b)indole (Tg-P-2)	small intestine -
Hg ²⁺ -fat diet	colon -
Phorbol-12-myristate-13-acetate (TPA)	skin -

1-2) 「発がん性物質」かつ「Tg dataあり」
118物質
(=101物質+発がん標的とTg解析組織が異なる15物質+発がん標的不明2物質)

「発がん性物質」かつ「(少なくとも一つの)Tg陽性データ」:84物質
Sensitivity: (74+10)/101+15/22 = 0.71

Tg陽性の追加15物質は以下の通り。

Chemical	Carcinogenicity targets (with Tg data Tg (performed in carcinogenic targets):Comment
1,2-Dibromo-3-chloropropane	nasal cavity, oral cavity, stomach, adna (3) Tg positive in testis, negative in liver
1,8-Dinitropropyrene	adrenal, haematopoietic system, marrow (4) Tg positive in bone marrow, amsatum, negative in brain, liver, lung
Acrylamide	nervous system, peritoneal cavity, testis (4) Tg positive in bone marrow, negative in liver, testicular germ cell
CC-1085	lung (4) Tg positive in liver
Ethylmethanesulphonate (EMS)	kidney, lung, thymus (4) Tg positive in bone marrow, epididymal sperm, liver, negative in brain, small intestine
Isopropylmethanesulphonate (IPMS)	thymus (4) Tg positive in epididymal sperm, testes, testicular germ cells
Mitomycin-C	intestine, mammary gland, peritoneal (4) Tg positive in bone marrow, liver, negative in small intestine, testes
Thiolepa	ear/Zymbal's gland, haematopoietic (4) Tg positive in splenic lymphocytes
Aromatic asbestos + benz(a)pyrene	ad (4) (4) Tg positive in lung
N7-Methylbenzoxo-carbazole (NMBDC)	ad (4) (4) Tg positive in liver, skin

「発がん性物質」かつ「Tg陰性」:27+7=34物質

Tg陽性の追加7物質は以下の通り。

Chemical	Carcinogenicity targets (with Tg data Tg (performed in carcinogenic targets):Comment
1,2,4-Dioxypyrene	nasal mucosa, lung, skin, Harderian gland (-) Tg negative in bone marrow, ovarian granulosa
1,2-Dichloroethane	stomach, subcutaneous tissue, vasculature (-) Tg negative in liver, testes
5-Bromo-2'-deoxyuridine	testes, kidney, thyroid (4) Tg negative in small intestine
Acrylonitrile	ear/Zymbal's gland, nervous system (4) Tg negative in bone marrow, brain, lung, splenic lymphocytes, testicular germ cells
Genistein	stomach (4) Tg negative in heart, mammary gland
Kojic acid	thyroid (4) Tg negative in liver
Metronidazole	pituitary gland, testes, liver, mammary (4) Tg negative in stomach

2) 「非発がん性物質」かつ「Tg dataあり」:22物質

「非発がん性物質」かつ「(少なくとも一つの)Tg陽性データ」:7物質
「非発がん性物質」かつ「Tg陰性」:15物質
Specificity: 15/22 = 0.682

Chemical	Carcinogenicity targets (with Tg data Tg)	Targets performed in Tg
1-Naphthylamine	noncarcinogen -	liver, skin, urinary bladder
2,6-Diaminotoluene	noncarcinogen -	liver
2.45 GHz radiofrequency	noncarcinogen -	brain, liver, spleen, testis
3-Fluorocyclohexane	noncarcinogen -	bone marrow, liver, testicular germ cells
NNK + 8-methoxypsoralen	noncarcinogenic -	lung
4-Hydroxybiphenyl	noncarcinogen -	liver
Acetone	noncarcinogen -	skin
all-trans-Retinal	noncarcinogen -	liver
Ellagic acid	noncarcinogen -	oesophagus
Eugenol	noncarcinogen -	liver
Folic acid	noncarcinogen -	colonic epithelium
Glass wool fibres	noncarcinogen -	lung
Green tea	noncarcinogen -	oesophagus
Torenilene citrate	noncarcinogen -	liver
trans-3-Hydroxy-2-nonenal	noncarcinogen -	kidney, liver, lung
4-Acetylaminoacetone	noncarcinogen +	liver
5-(6-Dimethylaminophenylazo)benzothiazole	noncarcinogen +	liver
Acetic acid	noncarcinogen +	skin
Benzo(b)quinoline	noncarcinogen +	liver
Benzo(h)quinoline	noncarcinogen +	lung
Rock wool fibres	noncarcinogen +	lung
Sucrose	noncarcinogen +	colon, liver

3) 溶媒:13物質

- Carboxymethylcellulose
- Corn oil
- Methyl cellulose
- Olive oil
- Phosphate buffer
- Propylene glycol
- Saline
- Sesame oil
- Sodium bicarbonate
- Soy oil
- Tricaprylin
- Triolein
- Water

4-1) 「発がん性物質」かつ「Tg dataあり」118物質のうち、Ames positiveかつTg negative 15物質

Chemical	Carcinogenicity targets	Tg	Targets performed in Tg
1,2-dibromoethane	liver, lung	-	
Hydrazine sulphate	liver, lung	-	
Phenobarbital	liver	-	
3-Chloro-4-(dichloromethyl)-5-hydroxy-2(5H)-furanone (MX)	liver, lung	-	
Coal tar	liver	-	
3-Nitrobenzanthrone	lung	-	
Chrysene	lung	-	
Methyl bromide	stomach	-	
3-Amino-1-methyl-5-Hydroxy-4,3-b-indole (Trp-P-2)	small intestine	-	
1,2,3,4-Diepoxybutane	nasal mucosa, lung, skin, Harderian gl na (-)		Tg negative in bone marrow, ovarian granulosa
1,2-Dichloroethane	stomach, subcutaneous tissue, vasculature (-)		Tg negative in liver, testes
Acrylonitrile	sar/Lybal's gland, nervous system na (-)		Tg negative in bone marrow, brain, lung, splenic lymphocytes, testicular germ cells
Genistein	uterus	na (-)	Tg negative in heart, mammary gland
Kojic acid	thyroid	na (-)	Tg negative in liver
Metronidazole	pituitary gland, testes, liver, mammary na (-)		Tg negative in stomach

4-2) 「発がん性物質」かつ「Tg dataあり」118物質のうち、Ames negativeかつTg positive 14物質

Chemical	Carcinogenicity targets	Tg	Targets performed in Tg
4-chloro-5-(2,3-xylylazo)-2-pyridinylthioacetic acid(AKA)	liver	+	
Benzene	lung, haematopoietic (bone marrow), h	+	
Oxazepam	liver	+	
Precarbazine HCl (Nabulon)	lung, haematopoietic (bone marrow), h	+	
Uracil	bladder	+	
Coniferyl	liver	+	
Cypraterone acetate	liver	+	
Dicyclanil	liver	+	
Tamoxifen	liver	+	
Amosite asbestos	lung	+	
Crocidolite asbestos	lung	+	
Ferric nitrilotriacetate	kidney	+	
Acrylamide	nervous system, peritoneal cavity, th na (+)		Tg positive in bone marrow, negative in liver, testicular germ cell
CG-1065	lung	na (+)	Tg positive in liver

溶媒13物質を加えない場合

1-1) 「発がん性物質」かつ「発がん標的組織でのTg dataあり」
101物質

	Tg positive	Tg negative
	123	42
carcinogen	101	27
non-carcinogen	22	15

(%)
sensitivity 74/101 = 73.3
specificity 15/22 = 68.2
concordance (74+15)/123 = 72.4

溶媒13物質を加えた場合

1-1) 「発がん性物質」かつ「発がん標的組織でのTg dataあり」
101物質

	Tg positive	Tg negative
	136	42
carcinogen	101	27
non-carcinogen	35	28

(%)
sensitivity 74/101 = 73.3
specificity 28/35 = 80.0
concordance (74+28)/136 = 75.0

溶媒13物質を加えない場合

1-2) 「発がん性物質」かつ「Tg dataあり」
118物質
(=101物質+Tg解析組織が発がん標的でない15物質+発がん標的不明2物質)

	Tg positive	Tg negative
	140	49
carcinogen	118	34
non-carcinogen	22	15

(%)
sensitivity 84/118 = 71.2
specificity 15/22 = 68.2
concordance (84+15)/140 = 70.7

溶媒13物質を加えた場合

1-2) 「発がん性物質」かつ「Tg dataあり」
118物質
(=101物質+Tg解析組織が発がん標的でない15物質+発がん標的不明2物質)

	Tg positive	Tg negative
	153	49
carcinogen	118	34
non-carcinogen	35	28

(%)
sensitivity 84/118 = 71.2
specificity 28/35 = 80.0
concordance (84+28)/153 = 73.2

2) 「発がん性物質」かつ「Tg dataあり」
118物質

	Tg positive	Tg negative	sensitivity
	118	34	0.711864
Ames positive	83	15	
Ames negative	31	17	
Ames nd	4	2	
sensitivity	0.728070175		

平成 24 年度 厚生労働科学研究費補助金（食品の安全確保推進研究事業）
分担研究報告書

研究課題名：食品添加物等の遺伝毒性発がんリスク評価法に関する研究

分担研究課題名：***In vivo***遺伝毒性試験の低用量リスク評価法に関する研究

分担研究者： 鈴木孝昌 国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子細胞医薬部 室長

研究要旨

遺伝毒性の定量的リスク評価に向けて、特に低用量でのヒトに対するリスク評価モデルの構築は重要な課題となっている。ヒトでのリスク評価に向けて、*in vitro*の試験よりもより定量性が高いと考えられる *in vivo* 遺伝毒性試験における評価法の確立を本研究の目的とした。我々は以前に、多臓器における試験が可能なトランスジェニックマウスを用いた突然変異試験に注目し、発がん試験における化学物質の発がん性の強さの定量的指標として、半数の動物にがんを発生させる用量 TD₅₀ 値を用いて、定量的な相関を試みることにより、非常に良い相関性を示すことを確認した。今回はこの発がん性との定量比較を、異なるトランスジェニックマウス種において比較するとともに、他の *in vivo* 遺伝毒性試験への応用を試みた。その結果、遺伝毒性試験における活性値を、投与量あたり陰性対照群におけるバックグランド値の何倍に増加させたかにあたる Foldincrease/total dose を用いることにより、同じグラフ上にて比較が可能となった。一方、放射線をはじめとして、実際に曝露される低用量でのリスク評価においては、実験動物等で得られた比較的高濃度での実験結果からの外挿が必要となる。より実際の曝露に近づけるため、できるだけ低用量での実験を行う試みもあるが、低用量での反応性の低さから、バックグランドの影響、必要な動物数の問題から効果は低い。そこで、新たなアプローチとして、より信頼性の高い定量値が得られる高用量での用量相関性データを詳しく取ることにより、低用量への相関を行う用量反応予測モデルを提唱する。

A. 研究目的

従来変異原性試験は発がん性の短期予測として用いられ、その相関性が議論されてきたが、そこでは主に陽性か陰性かという定性的な観点からの議論が中心であった。元来、変異原性試験の結果をヒトへのリスク評価へと応用する場合には、規制値の設定など定量的な評価が必要とされる局面が多い。にもかかわらず、変異原性試験の評価において、定量的な試験結果の取り扱いが少

ないため、新たなアプローチが必要とされている。遺伝子傷害性発がん物質には閾値はないという概念から低用量でのリスク評価には直線性に基づいた外挿による評価がなされているが、低用量における用量反応性の評価が難しいことから、実験的な根拠がないまま使われている状態である。特にヒトでのリスク評価においては低用量での曝露評価が重要となるため、より現実に近い定量的評価法として低用量での用量反応性の予測が