

本研究では、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、閾値の存在の証明とそのメカニズムに関する研究、遺伝毒性試験結果の量的評価手法の開発、およびそのために試験データベースの構築を行った。

遺伝毒性の閾値を証明し、ゼロリスクを目指す手法と対峙して、遺伝毒性試験結果を定量的に評価し、リスクベースで評価する手法が注目されている。する試みが注目されている。BDML₁₀は遺伝毒性、発がん性のPODとして適切であり、両者の相関性も高い、今後発がん性データが十分でない場合でも、TG試験結果から発がんリスクを評価できる可能性が示唆された。

DNA付加体の分子数と突然変異誘発頻度の関係性を調べるために、DNA両鎖、あるいは同じDNA鎖内に配置させた複数分子の8-oxodGが引き起こす突然変異誘発頻度をXPA欠損細胞、およびその野生型細胞を用いて明らかにした。その結果、同じDNA鎖内の近接する2分子の付加体は、通常の塩基除去修復だけでなく、ヌクレオチド除去修復機構によっても修復されていることが分かった。つまり、付加体が多く形成しても、同じDNA鎖であれば効率良く修復されるため、付加体の分子数と突然変異誘発頻度に比例関係はなく、付加体の形成部位が突然変異誘発頻度に強い影響を与えることが明らかとなった。

*Mut*遺伝子欠損マウスへ臭素酸カリウムを投与する発がん実験系を確立して、遺伝毒性に対する閾値形成機構について検討するために、0.05%、0.1%、0.15%および0.2%臭素酸カリウムを経口投与して発がん実験と突然変異解析を行い、*Mut*遺伝子産物が酸化剤の遺伝毒性に関する「事実上の閾値」形成に貢献していることを示唆する結果を得た。また、DNA修復関連遺伝子欠損マウスへ臭素酸カリウムを投与する発がん・突然変異誘発の実験系は、遺伝毒性に対する閾値形成機構について検討する上で、有用な試験系であることが示された。

芳香族アミンを含む発がん性物質81化合物について、変異原性の指標であるAmes試験の比活

性値と、発がん性の指標であるTD₅₀値の相関を調べた。構造上の共通点を考慮せずに集めた発がん性物質には、Ames試験と発がん性が相関しない物質が複数見られたのに対して、芳香族アミンは両者の値の相関が高いことが分かった。相関しなかった理由は主に代謝の違いによるものであった。定量的な評価手法には、構造クラス及び代謝の機構を考慮に入れることが重要と考えられる。IARCによりグループ1に分類された物質のうち、28化合物について、Ames試験の比活性値と、発がん性の指標であるTD₅₀値の相関を調べたところ、比活性値(mg当たりの復帰変異コロニー数)が1,000を超えるものを変異原性が強いとする位置づけに大きな問題はないことが確認できた。指定添加物436品目についての遺伝毒性試験データをまとめた。微生物を用いる遺伝毒性試験には、定量性を求めるよりもスクリーニングとして用いる従来のストラテジーでの位置づけが妥当であると考えられた。

既存のTG試験データが存在する発がん物質123件、非発がん物質23件、発がん性未知物質65件について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相関を検討した。陽性を陽性と評価するsensitivityは74.0%、陰性を陰性と評価するspecificityは65.2%、全体の一致率concordanceは72.6%であった。発がん性未知物質についてTG試験を実施する際は肝臓を第一の解析臓器とすることが適当と考えられた。

In vivo 遺伝毒性試験の定量的評価のための指標として、Fold-increase/total doseを用いることにより、発がん性の強度との間に異なる種間および異なる試験系を統一して、一般化された相関関係を描くことが可能となった。LC-MSを用いた網羅的タンパクアダクトーム解析により、ラットヘモグロビンにおける新規のグリシドールアダクトとして、125番目のシステイン算基のアダクトを検出した。一方、ヒトヘモグロビンサンプルにおいては、グリシドール修飾ペプチドが検出できず、ラットとの種差が存在することが示唆された。さらに、還元のアルキル化際の異なるアルキ

ル化剤の反応性の検討から、アルキル化剤の種類により、N末端のアミノ基への反応選択性に差があることがわかり、アルキル化剤の遺伝毒性の予測因子としての利用に期待が持たれた。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

誌上発表

1. Ono A, Takahashi M, Hirose A, Kamata E, Kawamura T, Yamazaki T, Sato K, Yamada M, Fukumoto T, Okamura H, Mirokuji Y, Honma M. Validation of the (Q)SAR combination approach for mutagenicity prediction of flavor chemicals. *Food Chem Toxicol.* 50, 1536-1546 (2012)
2. Morita T, Honma M, Morikawa K. Effect of reducing the top concentration used in the *in vitro* chromosomal aberration test in CHL cells on the evaluation of industrial chemical genotoxicity. *Mutat. Res.* 741, 32-56 (2012)
3. Mekenyan OG, Petkov P, Kotov S, Stoeva S, Kamenska VB, Dimitrov S, Honma M, Hayashi M, Benigni R, Donner M, Patlewicz GY. Investigating the relationship between *in vitro* - *in vivo* genotoxicity: Derivation of mechanistic QSAR models for *in vivo* liver genotoxicity and *in vivo* bone marrow micronucleus formation which encompass metabolism. *Chem Res Toxicol.* 25, 277-296 (2012)
4. Hayashi M, Honma M, Takahashi M, Horibe A, Tanaka J, Tsuchiya M, Morita T, Identification and Evaluation of Potentially Genotoxic Agricultural and Food-related Chemicals. *Food Safety* 1, 32-42 (2013)
5. Horibata K, Ukai A, Kimoto T, Suzuki T, Kamoshita N, Masumura K, Nohmi T, Honma M. Evaluation of *in vivo* genotoxicity induced by *N*-ethyl-*N*-nitrosourea, benzo[*a*]pyrene, and 4-nitroquinoline-1-oxide in the *Pig-a* and *gpt* assays. *Environ Mol Mutagen.* 54, 747-754 (2013)
6. Horibata K, Ukai A, Honma M., Evaluation of rats' *in vivo* genotoxicity induced by *N*-ethyl-*N*-nitrosourea in the RBC *Pig-a*, *PIGRET*, and *gpt* assays. *Genes and Environment*, 36:199-202 (2014)
7. Matsumoto, M., Masumori, S., Hirata-Koizumi, M., Ono, A., Honma, M., Yokoyama, K. and Hirose, A., Evaluation of *in vivo* mutagenicity of hydroquinone in Muta™ mice. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen.*, 775-776, 94-98 (2014)
8. Morita, T., Miyajima, A., Hatano, A., Honma, M.: Effects of the proposed top concentration limit on an *in vitro* chromosomal aberration test to assay sensitivity or to reduce the number of false positives, *Mutation Research*, 769, 34-49 (2014)
9. Onami, S., Cho, Y., Toyoda, T., Horibata, K., Ishii, Y., Umemura, T., Honma, M., Nohmi, T., Nishikawa, A. and Ogawa, K. Absence of *in vivo* genotoxicity of 3-monochloropropane-1,2-diol and associated fatty acid esters in a 4-week comprehensive toxicity study using F344 *gpt* delta rats. *Mutagenesis*, 29, 295-302 (2014)
10. Matsumoto, M., Masumori, S., Hirata-Koizumi, M., Ono, A., Honma, M., Yokoyama, K. and Hirose, A., Evaluation of *in vivo* mutagenicity of hydroquinone in Muta™ mice. *Mutat. Res.*, 775-776, 94-98 (2014)
11. Sassa A, Kamoshita N, Matsuda T, Ishii Y,

- Kuraoka I, Nohmi T, Ohta T, Honma M, Yasui M.; Miscoding properties of 8-chloro-2'-deoxyguanosine, a hypochlorous acid-induced DNA adduct, catalysed by human DNA polymerases. *Mutagenesis* 28,81-88 (2013)
12. Yasui M, Kanemaru Y, Kamoshita N, Suzuki T, Arakawa T, Honma M.; Tracing the fates of site-specifically introduced DNA adducts in the human genome. *DNA Repair* 15, 11-20 (2014)
 13. Sassa A, Suzuki T, Kanemaru Y, Niimi N, Fujimoto H, Katafuchi A, Grúz P, Yasui M, Gupta RC, Johnson F, Ohta T, Honma M, Adachi N, Nohmi T. ; *In vivo* evidence that phenylalanine 171 acts as a molecular brake for translesion DNA synthesis across benzo[*a*]pyrene DNA adducts by human DNA polymerase κ . *DNA Repair* 15, 21-28 (2014)
 14. Kyuragi, R., Matsumoto, T., Harada, Y., Saito, S., Onimaru, M., Nakatsu, Y., Tsuzuki, T., Nomura, M., Yonemitsu, Y., Maehara, Y., BubR1 insufficiency inhibits neointimal hyperplasia through impaired vascular smooth muscle cell proliferation in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 35, 341-347, 2015.
 15. Isoda T, Nakatsu Y, Yamauchi K, Piao J, Yao T, Honda H, Nakabeppu Y, Tsuzuki T, Abnormality in Wnt signaling is causatively associated with oxidative stress-induced intestinal tumorigenesis in MUTYH-null mice. *Int. J. Biol. Sci.*, 10, 940-947, 2014.
 16. Ohno M, Sakumi K, Fukumura R, Furuichi M, Iwasaki Y, Hokama M, Ikemura T, Tsuzuki T, Gondo Y, Nakabeppu Y, 8-Oxoguanine causes spontaneous *de novo* germline mutations in mice. *Scientific Reports*, 4:4689 DOI: 10.1038/srep04689, 2014.
 17. Takahashi-Yanaga, F., Yoshihara, T., Jingushi, K., Igawa, K., Tomooka, K., Watanabe, Y., Morimoto, S., Nakatsu, Y., Tsuzuki, T., Nakabeppu, Y., Sasaguri, T., DIF-1 inhibits tumor growth *in vivo* reducing phosphorylation of GSK-3 β and expressions of cyclin D1 and TCF7L2 in cancer model mice, *Biochem. Pharmacol.*, 89, 340-348 (2014).
 18. Piao J, Nakatsu Y, Ohno M, Taguchi K, Tsuzuki T, Mismatch repair deficient mice show susceptibility to oxidative stress-induced intestinal carcinogenesis. *Int J Biol Sci*, 10, 73-79, 2014.
 19. Lim, T-H, Fujikane R, Sano S, Sakagami R, Nakatsu Y, Tsuzuki T, Sekiguchi M, Hidaka M, Activation of AMP-activated protein kinase by MAPO1 and FLCN induces apoptosis triggered by alkylated base mismatch in DNA. *DNA Repair*, 11, 259-266, 2012.
 20. Takeiri A, Wada NA, Motoyama S, Matsuzaki K, Tateishi H, Matsumoto K, Niimi N, Sassa A, Grúz P, Masumura K, Yamada M, Mishima M, Jishage K, Nohmi T: *In vivo* evidence that DNA polymerase kappa is responsible for error-free bypass across DNA cross-links induced by mitomycin C. *DNA Repair*, 24, 113-21, 2014.
 21. Matsuda T, Takamune M, Yamada M, A pilot study for the mutation assay using a high-throughput DNA sequencer. *Genes and Environment*, 35, 53-56 (2013)
 22. Yamada M, Shimizu M, Katafuchi A, Grúz P, Fujii S., Usui Y., Fuchs R.P., Nohmi T., Erroneous nature of DNA polymerase III in *Escherichia coli* is responsible for the high spontaneous mutations in a *mutT*

- background, *Molecular Microbiology*, 86, 1364-1375 (2012)
23. 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)
 24. Kawamura Y, Hayashi H, Masumura K, Numazawa S, Nohmi T, Genotoxicity of phenacetin in the kidney and liver of Sprague-Dawley *gpt* delta transgenic rats in 26-week and 52-week repeated-dose studies, *Toxicology*, 324:10-17 (2014)
 25. 鈴木孝昌 コンパニオン診断薬の現状と課題 「最先端バイオマーカーを用いた診断薬/診断装置開発と薬事対応」 p271-275 (技術情報協会) 2015

学会発表

1. Mekenyan, P. Petkov¹, S. Kotov, S. Stoeva¹, V. Kamenska¹, S. Dimitrov, M. Honma, M. Hayashi, R. Benigni, G. Patlewicz: Mechanistic Models for *in vivo* Liver Genotoxicity and *in vivo* Micronucleus Based on Metabolism Considerations. QSAR2012, エストニア (2012.6)
2. M. Honma : New ICH S2(R1) Guideline -Revision, Background and Highlight. 2012 International Workshop on Genetic Toxicology, China (2012.7)
3. M. Honma : Risk Assessment on Management of genotoxic Impurities in Pharmaceuticals, International Workshop on Genetic Toxicology, China (2012.8)
4. M. Honma: Risk assessment and management of genotoxic impurities in pharmaceuticals. The 3rd Asian Conference on Environmental Mutagens, China (2012.10)
5. 本間正充: 遺伝毒性を如何に評価, 解釈するか? -HESI-IVGT プロジェクト- 日本環境変異原学会第41回大会, 静岡 (2012.11)
6. 本間正充: 医薬品中に含まれる遺伝毒性不純物の安全性評価と TTC の考え方, 第10回食品安全フォーラム, 東京 (2012.11)
7. 本間正充: 医薬品開発における遺伝毒性予測とリスク評価 CBI 学術講演会, 東京 (2013.6)
8. 本間正充: Risk assessment and management of genotoxic impurities in pharmaceuticals (医薬品中の遺伝毒性不純物のリスク評価と管理) 第3回中国薬物毒理学会医薬品非臨床安全性評価研究フォーラム) 中国蘇州 (2013.7)
9. 本間正充: 遺伝毒性の予測とリスク評価, 平成25年度国立医薬品食品衛生研究所シンポジウム, 東京 (2013.7)
10. M. Honma: A New Strategy for Hazard and Risk Assessment of Genotoxic Impurities. 第6回遺伝毒性試験国際ワークショップ, ブラジル (2013.10)
11. M. Honma: Risk Assessment and Management of Genotoxic impurities in Pharmaceuticals. 11th International Conference on Environmental Mutagens, Brazil (2013.10)
12. 本間正充: 医薬品中に存在する遺伝毒性不純物の評価と管理, 第350回 CBI 学会研究講演会, 東京 (2014.5)
13. 本間正充: 日本環境変異原学会レギュラトリーサイエンス WG 活動, 日本環境変異原学会公開シンポジウム, 東京 (2014.5)
14. M. Honma et al., : Demonstration of non-threshold of 8-oxoG inducing

- genotoxicity by targeted mutagenesis, 43rd EEMS Annual Meeting, UK (2014.7)
15. M. Honma, Use of QSAR Tools for Hazard Identification of Genotoxic Impurities in Pharmaceuticals, 9th World Congress on Alternative and Animal Use Sciences (WC9), Czech (2014.8)
 16. 本間正充, インシリコによる医薬品中不純物の安全性評価と, その向上に向けた国際共同研究, CBI 学会 2014 年大会プレミートンクセッション, 東京 (2014.10)
 17. M. Honma, Trend and Progress of OECD Genotoxicity Testing Guidelines, 2014 National Workshop on Non-clinical Safety Evaluation and Quality Management, 中国 (2014.10)
 18. 本間正充, 遺伝毒性インテリジェントテストシステム, 日本環境変異原学会第 43 回大会, 東京 (2014.11)
 19. 本間正充, QSAR を利用した医薬品中の遺伝毒性不純物の評価と管理, 日本動物実験代替法学会第 27 回大会, 横浜 (2014.12)
 20. M. Honma et al., Tracing the fates of site-specifically introduced DNA adducts in the human genome, 4th Asian Conference on Environmental Mutagens, India (2014.12)
 21. 兼丸祐紀, 鴨下渚, 佐々彰, 本間正充, 安井学, ゲノムの特定部位に導入させたブロモ化 DNA 付加体の突然変異誘発能の解析. 日本環境変異原学会第 41 回大会, 静岡 (2012.11)
 22. Manabu Yasui, Yuki Kanemaru, Nagisa Kamoshita, Akira Sassa, Masamitsu Honma, Mutation analysis of site-specific brominated DNA adducts located in the genome of human lymphoblastoid cells. Mammalian DNA Repair in Gordon Research Conferences, Ventura, USA (2013.2)
 23. 安井学, 鴨下渚, 本間正充; 遺伝毒性には閾値が無いことの証明 日本リスク研究学会 第 26 回年次大会 学術講演論文集(Vol.26, Nov.15-17, 2013)
 24. 安井学, 鴨下渚, 兼丸祐紀, 本間正充, DNA 付加体による突然変異誘発頻度はゼロにはならない, 日本環境変異原学会第 42 回大会, 岡山(2014.11)
 25. 安井学, DNA 付加体を部位特異的に含む DNA オリゴマーの生化学的構築とその突然変異誘発機構の解析, 日本環境変異原学会第 42 回大会, 岡山 (2014.11)
 26. 安井学, 鴨下渚, 本間正充; DNA 付加体 1 分子による遺伝子変異誘発性. 日本放射線影響学会第 56 回大会 青森 (2013.10)
 27. 佐々彰, 鴨下渚, 兼丸祐紀, 本間正充, 安井学; ゲノムの特定部位に配置させたクラスター DNA 損傷の数的遺伝毒性影響. 日本放射線影響学会第 57 回大会, 鹿児島 (2014.10)
 28. 安井学, 部位特異的にゲノム内に導入した DNA 付加体の遺伝的影響, 日本環境変異原学会第 43 回大会, 東京 (2014.11)
 29. 佐々彰, 鴨下渚, 兼丸祐紀, 本間正充, 安井学, ゲノムに導入させた酸化的クラスター DNA 損傷の数的遺伝毒性影響, 日本環境変異原学会第 43 回大会, 東京 (2014.11)
 30. 長野聖也, 東垣由夏, 佐々彰, 川西優喜, 安井学, 高村岳樹, 八木孝司, DNA 塩基損傷 1 分子を部位特異的にもつプラスミドの作製とヒト細胞における TLS 解析, 日本環境変異原学会第 43 回大会, 東京 (2014.11)

31. Teruhisa Tsuzuki, Mizuki Ohno, Noriko Takano, Kenichi Taguchi, Yusaku Nakabeppu, Yasunobu Aoki, Takehiko Nohmi, Yoshimichi Nakatsu [Oxidative stress-induced intestinal tumors in *MutYh*-deficient mice treated with low doses of potassium bromate] 4th Asian Conference on Environmental Mutagens, India (2014.12)
32. 鷹野典子, 大野みずき, 稲葉洋平, 志村勉, 樺田尚樹, 中別府雄作, 中津可道, 續輝久, *MutYh* 遺伝子欠損マウスにおける酸化ストレス誘発突然変異の解析, [Oxidative DNA damage-induced mutagenesis in *MutYh*-deficient mice, Noriko Takano, Mizuki Ohno, Yohei Inaba, Tsutomu Shimura, Naoki Kunugida, Yusaku Nakabeppu, Yoshimichi Nakatsu, Teruhisa Tsuzuki], 日本環境変異原学会第 43 回大会, 東京 (2014.12)
33. 大野みずき, 鷹野典子, 佐々木史子, 田口健一, 中別府雄作, 青木康展, 能美健彦, 中津可道, 續輝久, *MutYh* 遺伝子欠損マウスを用いた酸化ストレス誘発消化管がんの解析, [Oxidative stress-induced intestinal tumors in *MutYh* deficient mice, Mizuki Ohno, Noriko Takano, Fumiko Sasaki, Kenichi Taguchi, Yusaku Nakabeppu, Yasunobu Aoki, Takehiko Nohmi, Yoshimichi Nakatsu, Teruhisa Tsuzuki], 日本環境変異原学会第 43 回大会, 東京 (2014.12)
34. 西垣奈津希, 池田彰弘, 湯川誠也, 守田由子, 中津可道, 續輝久, 原島秀吉, 紙谷浩之, 非標的部位におけるミスマッチの配列変換 (遺伝子修復) への影響, 日本分子生物学会第 37 回年会, 横浜 (2014.11)
35. 鷹野典子, 大野みずき, 稲葉洋平, 志村勉, 樺田尚樹, 中別府雄作, 中津可道, 續輝久, *MutYh* 遺伝子欠損マウスにおける酸化ストレス誘発突然変異の解析, 日本分子生物学会第 37 回年会, 横浜 (2014.11)
36. 作見邦彦, 大野みずき, 福村龍太郎, 権藤洋一, 岩崎裕貴, 池村淑道, 續輝久, 中別府雄作, 8-oxoguanine に起因する *de novo* germline mutation の解析, 日本分子生物学会第 37 回年会, ワークショップ: 生命の起源・進化・本質, 横浜 (2014.11)
37. Teruhisa Tsuzuki, Mizuki Ohno, Noriko Takano, Kenichi Taguchi, Yusaku Nakabeppu, Yasunobu Aoki, Takehiko Nohmi, Yoshimichi Nakatsu, Oxidative stress-induced intestinal tumors in *MutYh*-deficient mice treated with low doses of potassium bromate, 5th US-Japan DNA Repair Meeting, Grand XIV Naruto, Tokushima (2014.10)
38. 大野みずき, 鷹野典子, 佐々木史子, 橋詰拓弥, 李賛, 田口健一, 中別府雄作, 中津可道, 續輝久, 酸化ストレス誘発突然変異と消化管がん解析, 日本放射線影響学会第 57 回大会, 鹿児島 (2014.10)
39. 橋詰拓弥, 中津可道, 大野みずき, 佐々木史子, 鷹野典子, 續輝久, ミスマッチ修復欠損マウスにおける酸化ストレス誘発突然変異の解析, 日本放射線影響学会第 57 回大会, 鹿児島 (2014.10)
40. 續輝久, DNA 修復欠損マウスを用いた発がん研究: 低用量化学物質投与研究から見えること, シンポジウム: 低線量・低線量率放射線による発がんを考える, 日本放射線影響学会第 57 回大会, 鹿児島 (2014.10)
41. Mizuki Ohno, Noriko Takano, Yoshimichi

- Nakatsu, Yusaku Nakabeppu, Teruhisa Tsuzuki, Oxidative stress-induced mutagenesis and tumorigenesis in the small intestine of *Mutyh*-deficient mice treated with low doses of potassium bromate, [大野みずき, 鷹野典子, 中津可道, 中別府雄作, 續輝久, 低用量臭素酸カリウムの飲水投与により *Mutyh* 遺伝子欠損マウスの消化管で誘発された突然変異並びに発がんの解析], 日本癌学会第 73 回学術総会, 横浜 (2014.9)
42. Yuko Atsumi, Kotoe Katayama, Teppei Shimamura, Yoshimichi Nakats, Mitsuko Masutani, Satoru Miyano, Hitoshi Nakagama, Teruhisa Tsuzuki, Ken-ichi Yoshioka, Microsatellite instability is induced by DNA replication stress in association with massive induction of mutations, [熱海悠子, 片山琴絵, 島村徹平, 中津可道, 益谷美都子, 宮野悟, 中釜斉, 續輝久, 吉岡研一, マイクロサテライト不安定性は変異導入を伴って DNA 複製ストレス下で誘導される], 日本癌学会第 73 回学術総会, 横浜 (2014.9)
43. Fumi Takahashi, Yoshimichi Nakatsu, Teruhisa Tsuzuki, Yusaku Nakabeppu, Toshiyuki Sasaguri, DIF-1 inhibits tumor growth in vivo reducing phosphorylation of GSK-3 β and expressions of cyclin D1 and TCF7L2, 高橋富美, 中津可道, 續輝久, 中別府雄作, 笹栗俊之, DIF-1 は GSK-3 β のリン酸化抑制と cyclin D1 および TCF7L2 の発現低下により抗腫瘍効果を発揮する], 日本癌学会第 73 回学術総会, 横浜 (2014.9)
44. 作見邦彦, 大野みずき, 福村龍太郎, 榎藤洋一, 岩崎裕貴, 池村淑道, 續輝久, 中別府雄作, DNA 酸化損傷修復欠損マウスの継代実験で捉えられた遺伝現象, 日本遺伝学会第 86 回大会, 長浜 (2014.9)
45. 鷹野典子, 大野みずき, 中別府雄作, 中津可道, 續輝久, *Mutyh* 欠損マウスにおける酸化ストレス誘発発がんおよび突然変異の解析, 日本遺伝学会第 86 回大会, 長浜 (2014.9)
46. 大野みずき, 作見邦彦, 福村龍太郎, 榎藤洋一, 岩崎裕貴, 池村淑道, 續輝久, 中別府雄作, 8-Oxoguanine causes spontaneous *de novo* germline mutations: a study from the mutator mouse lines, SMBE Satellite Meeting / NIG International Symposium, 三島 (2014.3)
47. 大野みずき, 中津可道, 中別府雄作, 續輝久, 酸化 DNA 損傷と消化管がん, 日本分子生物学会第 34 回年会, 神戸(2013.12)
48. 大野みずき, 作見邦彦, 福村龍太郎, 榎藤洋一, 岩崎裕貴, 池村淑道, 續輝久, 中別府雄作, ミューテーターマウス家系を用いた生殖細胞突然変異の解析システム, [Analyzing system for somatic and germline mutations using mutator mouse line, Mizuki Ohno, Kunihiko Sakumi, Ryotaro Fukumura, Yoichi Gondo, Yuki Iwasaki, Toshimichi Ikemura, Teruhisa Tsuzuki, Yusaku Nakabeppu], 日本環境変異原学会第 42 回大会, 岡山 (2013.11)
49. 青木康展, 松本みちよ, 松本 理, 増村健一, 續輝久, 能美健彦, 臭素酸カリウムが *gpt delta* マウス小腸で誘導する突然変異の閾値と変異スペクトルの用量依存性変化, [Threshold for *in vivo* mutation induced by potassium bromate in the small intestine of *gpt delta* mice, and dose-dependent changes in the mutation spectrum, Yasunobu Aoki, Michiyo

- Matsumoto, Michi Matsumoto, Kenichi Masumura, Teruhisa Tsuzuki, Takehiko Nohmi] 日本環境変異原学会第 42 回大会, 岡山 (2013.11)
50. Teruhisa Tsuzuki, Oxidative stress-induced tumorigenesis in the small intestines of *Mutyh*-deficient mice: the effect of low-level exposure to KBrO₃, 11th International Conference on Environmental Mutagens, Bourbon Cataratas Convention & Spa Resort – Foz do Iguassu, Brazil (2013.11)
51. Teruhisa Tsuzuki, Mizuki Ohno, Yusaku Nakabeppu, Yoshimich Nakatsu, Oxidative stress-induced tumorigenesis in the small intestine of *Mutyh*-deficient mice: the effect of low-level exposure to KBrO₃, 日本癌学会第 72 回学術総会, 横浜 (2013.10)
52. Charatda Punvittayagul, Yoshimichi Nakatsu, Rawiwan Wongpoomchai, Mizuki Ohno, Teruhisa Tsuzuki, *In vitro* study for mutagenicity of purple rice hull extract using fibroblasts derived from *rpsL*-transgenic mouse, 日本癌学会第 72 回学術総会, 横浜 (2013.10)
53. 大野みずき, 作見邦彦, 福村龍太郎, 権藤洋一, 岩崎裕貴, 池村淑道, 續輝久, 中別府雄作, 酸化 DNA 損傷に起因する *de novo* germline mutation の解析, [A study of *de novo* germline mutation due to oxidative DNA damage, Mizuki Ohno, Kunihiko Sakumi, Ryutaro Fukumura, Yoichi Gondo, Yuki Iwasaki, Toshimichi Ikemura, Teruhisa Tsuzuki, Yusaku Nakabeppu] 日本遺伝学会第 85 回大会, 東京(2013.9)
54. Teruhisa Tsuzuki, AARR Award (Medicine) Lecture, Prevention of Oxidative Tumorigenesis by DNA Repair Enzymes: Implication in Human Cancer, The 3rd Asian Congress of Radiation Research (ACRR 2013), Beijing, International Convention Center, China (2013.5)
55. 續輝久, 朴晶淑, 磯田拓郎, 中津可道, 酸化ストレス誘発がんの抑制に関与する分子機構の解明 - *Msh2* 遺伝子欠損マウスにおける消化管がんの解析を中心として, [The roles of mismatch repair system in the suppression of oxidative stress-induced intestinal tumor formation in mice., Teruhisa Tsuzuki, Jing-Shu Piao, Takuro Isoda, Yoshimichi Nakatsu] 日本生化学会第 85 回大会, 福岡 (2012.12)
56. 日高真純, 佐野しおり, 藤兼亮輔, 林徳豪, 坂上竜資, 中津可道, 續輝久, 関口睦夫, がんを抑制するアポトーシスの誘導機構, [Molecular Mechanism of the Induction of Apoptosis Suppress Mutations and Cancer, Masumi Hidaka, Shiori Sano, Ryosuke Fujikane, Teik How Lim, Ryuji Sakagami, Yoshimichi Nakatsu, Teruhisa Tsuzuki, Mutsuo Sekiguchi], ワークショップ: ゲノムの安定性とがん・老化の抑制(Prevention of cancer and ageing by genome surveillance), 日本分子生物学会第 33 回年会, 福岡 (2012.12)
57. 大野みずき, 作見邦彦, 福村龍太郎, 権藤洋一, 田口健一, 續輝久, 中別府雄作, 酸化損傷塩基の修復機構を欠損するマウス家系の解析, [Study of the oxidative DNA Damage

- Repair System-deficient Mice., Mizuki Ohno, Kunihiko Sakumi, Ryotaro, Fukumura, Yoichi Gondo, Kenichi Taguchi, Teruhisa Tsuzuki, Yusaku Nakabeppu] ワークショップ：ゲノムの安定性と発がん・老化の抑制 (Prevention of cancer and ageing by genome surveillance), 日本分子生物学会第 33 回年会, 福岡(2012.12)
58. 大野みずき, 作見邦彦, 福村龍太郎, 権藤洋一, 續輝久, 中別府雄作, 酸化損傷塩基の修復は生殖細胞ゲノム変異を抑制し同系交配によるマウスの表現型の安定性に寄与する, [8-Oxoguanine repair system contribute to maintain stable phenotype of inbred mouse strain., Mizuki Ohno, Kunihiko Sakumi, Ryutaro Fukumura, Yoichi Gondo, Teruhisa Tsuzuki, Yusaku Nakabeppu], 日本環境変異原学会第 41 回大会, 静岡 (2012.11)
59. 續輝久, 遺伝子欠損マウスでの低用量化学物質投与による酸化ストレス誘発の消化管発がん, 日本放射線影響学会ワークショップ, 磐梯熱海(2012.10)
60. Mizuki Ohno, Kunihiko Sakumi, Teruhisa Tsuzuki, Yusaku Nakabeppu, Influence of 8-oxoguanine on mitotic and meiotic chromosome, The 10th International Symposium on Chromosomal Aberrations (ISCA-10), Amalfi, Italy (2012.10)
61. 大野みずき, 作見邦彦, 福村龍太郎, 権藤洋一, 續輝久, 中別府雄作, 8-オキソグアニンの修復機構を欠損するマウスは、生殖細胞ゲノム中の突然変異頻度の上昇と遺伝性的の変異形質を呈する, [Deficiency of 8-oxoguanine repair mechanisms increases spontaneous mutation frequency in mouse germ line and consequently causes hereditary congenital abnormalities, Mizuki Ohno, Kunihiko Sakumi, Ryutaro Fukumura, Yoichi Gondo, Teruhisa Tsuzuki, Yusaku Nakabeppu]日本遺伝学会第 84 回大会, 福岡 (2012.9)
62. 續輝久, *Mutyh* 遺伝子欠損マウスでの低用量化学物質による酸化ストレス誘発の消化管発がん, 特別シンポジウム：放射線規制値の科学的根拠, 日本放射線影響学会第 55 回大会, 仙台 (2012.9)
63. Teruhisa Tsuzuki, Jing Shu Piao, Noritaka Matsumoto, Yoshimichi Nakatsu, The roles of mismatch repair system and p53 in the suppression of oxidative stress-induced intestinal tumor-formation in mice, 4th US-Japan DNA Repair Meeting, The National Conference Center, Leesburg, USA (2012.4)
64. 堀妃佐子, 田中康浩, 堤絵梨, 百南綾華, 増村健一, 山田雅巳, 藤居互, 北川義徳: DMH を用いた F344 系統 *gpt delta* ラット突然変異試験と小核試験 (末梢血, 骨髄, 肝臓, 大腸) の統合法の検討. 日本環境変異原学会第 43 回大会, 東京 (2014.12)
65. 山田雅巳, 堀端克良, 鶯飼明子, 木本崇文, 千蔵さつき, 伊東悟, 武藤重治, 宇野芳文, 真田尚和, 高島理恵, 志賀野美幸, 高沢博修, 濱田修一, 山本美佳, 堀妃佐子, 堤絵梨, 和田邦生, 前田晃央, 小坂瑞樹, 木村葵, 菊月隆太, 荻原庸介, 京谷恭弘, 足立秀樹, 上松泰明, 吉田唯真, 成見香瑞範, 福田隆之, 鈴木裕太, 後藤玄, 森田健, 本間正充: *Pig-a*/PIGRET アッセイに関する短期試験への有用性: MMS 共同研究報告, 日本環境変異原学会第 43 回大会, 東京 (2014.12)

66. 須井哉, 川上久美子, 根岸沙記, 増淵恵美, 園原啓太, 山田雅巳: ハイ・スループット微生物遺伝毒性試験法の検討9, 日本環境変異原学会第43回大会, 東京 (2014.12)
67. Yamada M, Takamune M, Matsuda T: Novel mutation assay with non-selective protocol using a next-generation DNA sequencer. 4th Asian Conference on Environmental Mutagens, India (2014.12)
68. Masumura K, Toyoda-Hokaiwado N, Ishii Y, Umemura T, Honma M, Nishikawa A, Nohmi T, Point mutations and deletions induced by aging in liver of *gpt delta* transgenic rats, 4th Asian Conference on Environmental Mutagens, India (2014.12)
69. 増村健一, 豊田尚美, 石井雄二, 梅村隆志, 能美健彦, 西川秋佳, 本間正充, *gpt delta* ラットの加齢により誘発される点突然変異および欠失変異の解析, 第37回日本癌学会学術総会, 横浜 (2014.9)
70. 増村健一, 大杉直弘, 豊田尚美, 能美健彦, 本間正充, *gpt delta* マウスを用いた加齢に伴い蓄積する遺伝子突然変異の解析, 日本進化学会第16回大会, 大阪 (2014.8)
71. 増村健一, トランスジェニック動物を用いた遺伝子突然変異試験の動向, MMS 研究会第64回定例会, 静岡 (2014.6)
72. Suresh T, Maekawa K, Saito Y, Sato Y, Suzuki T, Individual variations in the human urinary proteome in relation to rat. The 3rd International Conference on Personalized Medicine, Czech (2014.6)
73. スレッシュ テイルパッティ, 斎藤嘉朗, 本間正充, 佐藤陽治, 鈴木孝昌 変異原暴露モニタリング手法としてのタンパクアダクトミクス, 日本環境変異原学会第43回大会, 東京 (2014. 12)
74. Suzuki T, Suresh T, Protein adductome analysis for the human exposure monitoring to mutagens, The 4th Asian Conference on Environmental Mutagens, India (2014.12)
75. 鈴木孝昌, 医薬品開発においてヒト内在性物質を測定する際の定量分析法に関する留意点(案)の概要:規制の重要性和今後の課題, 第6回JBFシンポジウム, 東京(2015. 2)
- G. 知的財産権の出願・登録状況
特になし

II. 研究成果の刊行に関する一覧表

II. 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
本間正充	変異原性の予測—医薬品中に存在する不純物の評価—	小島肇夫	In vitro毒性・動態評価の最前線	シーエムシー出版	東京	2013	36-43
本間正充	哺乳類細胞を用いたin vitro小核試験	小島肇夫	動物実験代替安全性試験プロトコル集	シーエムシー出版	東京	2013	169-186
鈴木孝昌	コンパニオン診断薬の現状と課題	技術情報協会	「最先端バイオマーカーを用いた診断薬/診断装置開発と薬事対応」	技術情報協会	東京	2015	271-275

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
M. Yamada, M. Shimizu, A. Katafuchi, P. Grúz, S. Fujii, Y. Usui, R.P. Fuchs, T. Nohmi	Erroneous nature of DNA polymerase III in <i>Escherichia coli</i> is responsible for the high spontaneous mutations in a <i>mutT</i> background	Molecular Microbiology	86 (6)	1364-1375	2012
T. Nohmi, M. Yamada, K. Masumura	<i>In vivo</i> approaches to identify mutations and <i>in vitro</i> research to reveal underlying mechanisms of genotoxic thresholds	Genes and Environment	34 (4)	146-152	2012
Hayashi M, Honma M, Takahashi M, Horibe A, Tanaka J, Tsuchiya M, Morita T	Identification and Evaluation of Potentially Genotoxic Agricultural and Food-related Chemicals	Food Safety	1	32-42	2013
Horibata K, Ukai A, Kimoto T, Suzuki T, Kamoshita N, Masumura K, Nohmi T, Honma M.	Evaluation of in vivo genotoxicity induced by N-ethyl-N-nitrosourea, benzo[a]pyrene, and 4-nitroquinoline-1-oxide in the Pig-a and gpt assays.	Environ Mol Mutagen.	54	747-754	2013

Yasui M, Kanemaru Y, Kamoshita N, Suzuki T, Arakawa T, Honma M.; Tracing the fates of site-specifically introduced DNA adducts in the human genome.	Tracing the fates of site-specifically introduced DNA adducts in the human genome.	DNA Repair	15	11-20	2014
Sassa A, Suzuki T, Kanemaru Y, Niimi N, Fujimoto H, Katafuchi A, Gruz P, Yasui M, Gupta RC, Johnson F, Ohta T, Honma M, Adachi N, Nohmi T.	In vivo evidence that phenylalanine 171 acts as a molecular brake for transcription DNA synthesis across benzo[a]pyrene DNA adducts by human DNA polymerase κ .	DNA Repair	15	21-28	2014
Piao, J., Nakatsu, Y., Ohno, M., Taguchi, K. and Tsuzuki, T.	Mismatch repair deficient mice show susceptibility to oxidative stress-induced intestinal carcinogenesis.	Int. J. Biol. Sci.	10	73-79	2014
T. Matsuda, M. Takamune, M. Yamada	A pilot study for the mutation assay using a high-throughput DNA sequencer	Genes & Environ.	35	53-56	2013
斎藤嘉朗, 前川京子, 齋藤公亮, 佐藤陽治, 鈴木孝昌	内在性代謝物バイオマーカーを利用した医薬品開発の活性化にむけて	国立医薬品食品衛生研究所報告	131	20-24	2013
中村里香, 酒井信夫, 齋島由二, 福井千恵, 鈴木孝昌, 中村亮介, 蜂須賀暁子, 安達玲子, 手島玲子	ショットガンプロテオミクスによる加水分解小麦とその原料であるグルテンに含まれるタンパク質の網羅的解析	国立医薬品食品衛生研究所報告	131	50-57	2013
T. Suzuki	Unconscious Exposure to Radiation.	Genes & Environ.	35	63-68	2013
Horibata K, Ukai A, Honma M.,	Evaluation of rats' in vivo genotoxicity induced by N-ethyl-N-nitrosourea in the RBC Pig-a, PIGRET, and gpt assays.	Genes and Environment	36	199-202	2014
Matsumoto, M., Masumori, S., Hirata K, M., Ono, A., Honma, M., Yokoyama, K. Hirose, A.	Evaluation of in vivo mutagenicity of hydroquinone in Muta™ mice.	Mutat Res	775-776	94-98	2014

Morita, T., Miyajima, A., Hatano, A., Honma, M.	Effects of the proposed top concentration limit on an in vitro chromosomal aberration test to assay sensitivity or to reduce the number of false positives	Mutat Res	769	34-49	2014
Onami, S., Cho, Y., Toyoda, T., Horibata, K., Ishii, Y., Umemura, T., Honma, M., Nohmi, T., Nishikawa, A. Ogawa, K.	Absence of in vivo genotoxicity of 3-monochloropropane-1,2-diol and associated fatty acid esters in a 4-week comprehensive toxicity study using F344 gpt delta rats.	Mutagenesis	29	295-302	2014
Takeiri A, Wada NA, Motoyama S, Matsuzaki K, Tateishi H, Matsumoto K, Niimi N, Sassa A, Grúz P, Masumura K, Yamada M, Mishima M, Jishage K, Nohmi T	<i>In vivo</i> evidence that DNA polymerase kappa is responsible for error-free bypass across DNA cross-links induced by mitomycin C	DNA Repair	24	113-21	2014
Takahashi-Y, F., Yoshihara, T., Jingushi, K., Igawa, K., Tomooka, K., Watanabe, Y., Morimoto, S., Nakatsu, Y., Tsuzuki, T., Nakabeppu, Y. Sasaguri, T.	DIF-1 inhibits tumor growth <i>in vivo</i> reducing phosphorylation of GSK-3b and expressions of cyclin D1 and TCF7L2 in cancer model mice	Biochem. Pharmacol.	89	340-348	2014
Ohno, M., Sakumi, K., Fukumura, R., Furuichi, M., Iwasaki, Y., Hokama, M., Ikemura, T., Tsuzuki, T., Gondo, Y. and Nakabeppu, Y.	8-Oxoguanine causes spontaneous <i>de novo</i> germline mutations in mice	Scientific Reports	4	4689 DOI: 10.1038/srep04689	2014
Isoda, T., Nakatsu, Y., Yamauchi, K., Piao, J., Yao, T., Honda, H., Nakabeppu, Y., Tsuzuki, T.	Abnormality in Wnt signaling is causatively associated with oxidative stress-induced intestinal tumorigenesis in MUTYH-null mice	Int. J. Biol. Sci.	10 (8)	940-947	2014

Kawamura Y, Hayashi H, Masumura K, Numazawa S, Nohmi T	Genotoxicity of phenacetin in the kidney and liver of Sprague-Dawley gpt delta transgenic rats in 26-week and 52-week repeated-dose studies	Toxicology	324	10-17	2014
--	---	------------	-----	-------	------

