

厚生労働行政推進調査事業費補助金（化学物質リスク研究事業）
OECD プログラムにおいて TG と DA を開発するための AOP に関する研究

令和元年度 分担研究報告書

Bhas42細胞形質転換試験法のTG開発

研究分担者 大森 清美

神奈川県衛生研究所 理化学部 主任研究員

研究要旨

Bhas42 細胞形質転換試験法（Bhas42CTA）は、化学物質の非遺伝毒性発がん性を遺伝毒性発がん性と区別して検出できる OECD 唯一の試験法（ガイダンスドキュメント掲載）である。OECD では、非遺伝毒性発がん性（NGTxC）検出を目的とした IATA（OECD NGTxC・IATA）開発が行われており、NGTxC の mode of action (MoA) が議論されている。2019 年度は、NGTxC・IATA としての国際合意に関するレビューの論文化に向けての意見集約および NGTxC・IATA の有害性発現経路（AOP: Adverse Outcome Pathway）の構成試験法のデータベースを構築し、Bhas42CTA の Test Guideline（TG）開発に繋げる活動を行った。

A. 研究目的

Bhas42細胞形質転換試験法（Bhas42CTA）は、化学物質の非遺伝毒性発がん性を遺伝毒性発がん性と区別して検出できる OECD 唯一の試験法（ガイダンスドキュメント掲載）である。OECD では、非遺伝毒性発がん性（NGTxC）検出を目的とした IATA（OECD NGTxC・IATA）開発が行われており、NGTxC の MoA が議論されている。そこで、NGTxC・IATA の expert working group として NGTxC・IATA の構築に貢献することにより、Bhas42CTA の TG 開発に繋げる。

B. 研究方法

OECD の NGTxC・IATA の expert working group により実施された 4 回の電話会議で NGTxC・IATA のレビューをまとめた。すなわち、発がんモデルをもとに複数の Key Event からなる MoA を構築した。各 Key Event

に対応する試験法を選出し、詳細な情報を取りまとめたデータベースを作成し評価を行った。その際、Key Event ごとに 13 ブロックの評価チームを構成し、試験法の情報収集および評価を取りまとめた。大森は、Block 3 の“Cell Transformation”と Block 4 の“Gap Junction”を担当した。

（倫理面への配慮）

当研究は、倫理審査および COI の指導・管理に該当しない。

C. 研究結果

OECD の NGTxC・IATA の expert working group で実施された電話会議では、2016 年度から 2018 年度までの活動における NGTxC・IATA のレビューについて原案が提出され、それについて協議が行われた。その際、“Steps conducive to the development of the

IATA for non-genotoxic carcinogen and assay evaluations”が全体方針として提案され、それに従いNGTxC・IATAの構築に向けた協議が行われた。

まず、発がんモデルとAOPをもとに複数のKey EventからなるMoAを構築し、各Key Eventを定量的に評価可能な試験法を選出した。それらの詳細な情報を取りまとめ、データベースを作成し試験法のランキングを行った。その際、Key Eventごとに13ブロックの評価チームを組み、チームごとに情報収集および評価を取りまとめた。大森は、Block 3の“Cell Transformation”とBlock 4の“Gap Junction”を担当した。Block 4の“Gap Junction”チームでは、当初、Soft Agar AssayとVascular Permeability Assayが候補として他のメンバーから挙げられたが、“Gap Junction”はBlock 3の“Cell Transformation”、Vascular Permeability AssayはBlock 12の“Metastasis”への変更を大森から他のメンバーに提案し、“Gap Junction”としては、Dye Transfer AssayとInhibition of Metabolic Co-operation Assayを提案した。Dye Transfer Assayは、ECVAMでも推奨試験とされていたことから詳細な評価を行った。しかしながら、いずれのGap Junction Assayも研究室間再現性の評価の論文が存在せず、現時点ではOECDの試験法として組み入れるレベルには達していなかった。Block 3の“Cell Transformation”では、Bhas 42 CTAおよびSHE CTAはOECDでの評価済みガイダンスドキュメント掲載試験法として組み込まれた。

これら、OECDのNGTxC・IATAのexpert working groupがまとめたNGTxC・IATAのレビューは、Archives of Toxicologyに投稿し受理された。

D. 考察

今後もBhas42CTAの機序解析結果をNGTxC・IATAに提供することは、Bhas42CTAのTG開発に繋がる活動となるものとする。

E. 結論

OECDのNGTxC・IATAのexpert working groupによりNGTxC・IATAが作成されており、Bhas 42 CTAは、OECDでの評価済みガイダンスドキュメント掲載試験法として、NGTxC・IATAを担う試験法として評価された。これらは、Bhas 42 CTAのTG開発に繋がり得る活動となった。

F. 研究発表

F.1. 論文発表

なし

F.2. 学会発表

1. 西以和貴, 大森清美; Bhas42細胞形質転換試験におけるベンゾ[a]アントラセンの発がんプロモーション活性に対するAhR阻害薬(CH-223191)の影響, 第28回環境化学討論会(2019.6.12-14, 埼玉)
2. Ohmori K, Fukumitsu T, Nishi I, Tachibana K, Takeda K, Koyama S, Narita E, Miyakoshi J, Shinohara N: Prediction of the tumor promoting potential of ultrahigh and intermediate frequency electromagnetic waves using the Bhas 42 cell transformation assay, BioEM2019 (2019.6.23-27, Montpellier, France)
3. 福光徹, 大森清美; Bhas 42細胞形質転換試験法による農薬の発がんプロモーション活性の検討, 日本薬学会第140年会(紙上発表)

G. 知的財産権の出願・登録状況

G.1. 特許取得

なし

G.2. 実用新案登録

なし

G.3.その他

なし