

令和5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）  
総括研究報告書研究課題名：香料を含む食品添加物の遺伝毒性から発がんに至る毒性評価  
スキーム確立に向けた基盤的研究

研究代表者 杉山 圭一 国立医薬品食品衛生研究所 変異遺伝部

## 研究要旨

本研究では、遺伝毒性と発がん性の観点から香料の安全性を *in silico*、*in vitro* として *in vivo* で階層的に評価するスキームの開発に主眼に置き、その成果が同化学物質の効率的且つ信頼性の高い安全性評価の推進に資する新規な遺伝毒性・発がん性の包括的評価法の開発を目的とする。

使用量が多い香料50物質に対して、統計ベースとルールベースのAmes/QSAR予測と遺伝毒性情報の既存情報の調査を行った。更にこれまでに得られた知見を活かしつつ、得られた結果を部分構造ごとに整理した。チミジンキナーゼ (TK) 遺伝子突然変異試験をプラットフォームとして、エピジェネティックな変化を定量可能な新規試験法の検出能・定量性の評価を行った。TK遺伝子をレポーターとした試験細胞株 LmTK6を用いて、5-aza-deoxycytidineおよびGSK-3484862のDNA脱メチル化作用の配列特異性、ならびに12-O-Tetradecanoylphorbol-13-acetateのエピジェネティック作用を解析した。

香料化学物質4-メチル-2-ペンテナール (4MP) は、代謝活性化の有無に関わらずAmes試験は明確な陽性であり、Ames/QSAR予測でも統計・知識ベース共に陽性である。これまでにTK6試験で4MPを調べた結果、非代謝活性化条件下で陰性、代謝活性化条件下で弱い陽性であった。その弱い陽性反応が、ラット肝S9に含有するグルタチオンS-トランスフェラーゼ (GST) の解毒機序によって抑制されるかを、その補因子であるグルタチオン (GSH) の補充型TK6試験 (GSH/GST-TK6試験) を実施した結果、GSH/GSTの解毒機序によって4MPが陰性になった。GSHは、生体内においては高濃度 (1 ~ 10 mM程度) で存在していることから、そのGSH/GST-TK6試験結果は、4MPを陰性と判定できるのではないかと考えられた (今後、確認試験を実施予定)。

本研究では、香料の毒性評価スキームにおける*in vivo*試験として、*gpt delta*ラットを用いた一般毒性・遺伝毒性・発がん性包括試験の有用性を検討するため、本法を用いた2-isopropyl-N-2,3-trimethylbutyramide (ITB) の包括的評価を実施した。令和4年度に引き続きITBの毒性標的である腎臓について遺伝毒性評価を実施した結果、レポーター遺伝子変異体頻度の変化は認められず、陰性と判断した。また、肝臓の発がん性評価の結果、GST-P陽性細胞巢の数および面積に変化は見られず、肝発がん性は陰性と判断した。このように、一度の試験で複数の毒性情報を取得可能な本法は、香料の毒性評価スキームにおける*in vivo*試験として有用であると考えられた。

階層的評価における*in vivo*評価系として、肝遺伝毒性・発がん性中期包括試験法 (GPGモデル) の有用性を検討するため、本法を用いて*in silico*及び*in vitro*で遺伝毒性が明らかになった6-methoxyquinoline (6-MQ) を評価した。昨年度までの遺伝毒性評価に続き、肝発がん性評価を実施した結果、GST-P陽性巢の数及び面積に有意な変化は認められなかった。また、OECD TG488に準拠した*in vivo*変異原性試験の結果から、本法における遺伝毒性評価の妥当性を確認した。以上より、6-MQの肝臓における遺伝毒性および発がん性評価は陰性であり、本法が階層的評価における*in vivo*評価法として有用であることを確認した。

**研究分担者**

本間正充	国立医薬品食品衛生研究所 所長
安井 学	国立医薬品食品衛生研究所 変異遺伝部 室長
古濱彩子	国立医薬品食品衛生研究所 変異遺伝部 主任研究官
石井雄二	国立医薬品食品衛生研究所 病理部 室長
高須伸二	国立医薬品食品衛生研究所 病理部 主任研究官
小川久美子	国立医薬品食品衛生研究所 病理部 部長
佐々 彰	国立大学法人千葉大学 大学院理学研究院生物学研究 部門 准教授

**A. 研究目的**

本研究では、近年開発が進む Ames 変異原性を予測する定量的構造活性相関 (QSAR) モデル (Ames/QSAR)、Ames 実試験さらにはその他各種遺伝毒性試験、また発がん性短期包括試験法を階層的に組み合わせることにより、ヒト健康影響において重要なリスクファクターとされる遺伝毒性及び発がん性を効率的に評価するスキームの確立に向けた基盤研究を推進する。特に、発がん性については遺伝毒性の疑いなどから国際的にも追加の毒性情報が求められている被験物質、もしくは *in silico*、*in vitro* で遺伝毒性が疑われた物質について包括的毒性試験を実施することで、安全性評価に資するデータの提供を図る。本研究ではさらに、近年新たなリスクとしてその毒性評価方法の確立が望まれているゲノムクロマチン構造のかく乱を起因とする毒性、いわゆるエピジェネティックな毒性の検出方法の開発にも取り組む。ゲノム不安定性を惹起し発がん促進に関与することが示唆される

エピジェネティックなかく乱作用は、香料を含む食品添加物など化学物質による発がん予測の精緻化に寄与すると考えられ、すでに申請者が構築済みの酵母凝集性を指標としたアッセイ系 (FLO assay) の活用は本研究の独自性と新規性をさらに高めるものである。最終的には、OECD が提唱する「化学物質と生体の相互作用から個体での毒性発現までのメカニズムを関連づけて説明する手法 (Adverse Outcome Pathway ; AOP)」を取り入れた効率的でかつ標準化に資する新規な遺伝毒性・発がん性包括試験法の開発を目指す。

本研究班は上記の目的を達成するため、以下の研究に取り組んだ。

**A-1. エピジェネティックな影響を含むファーストスクリーニング系としての遺伝毒性評価スキーム確立に向けた基盤研究 (古濱、佐々、本間、杉山) :**

遺伝毒性スクリーニング評価には、*in silico* や *in vitro* 手法の活用が効率的である。Ames 試験はその中心を担っている一方で、Ames 予測のための QSAR モデルの活用が進んでいることから、香料等における Ames/QSAR の活用スキーム提案に資する研究を行う。また、新たな遺伝毒性研究の分野としてゲノムのエピジェネティックな変化を介し発がんが促進されることも明らかにされつつあり、香料等の食品添加物によるゲノム不安定性からの発がん予測としての新たな *in vitro* 試験系の構築も待たれている。そこで、*in vitro* 遺伝子突然変異試験をプラットフォームとして、哺乳類細胞および酵母を活用したエピジェネティックな変化を検出定量する新規試験法の構築も検討する。

**A-2. 細胞を用いた *in vitro* 遺伝毒性試験による遺伝毒性評価の精緻化 (安井、本間、杉山) :**

4-メチル-2-ペンテナール (4MP) は、Ames 試験が非代謝活性化条件下で強い陽性 (比

活性 1340)、代謝活性化条件下でも明確に陽性 (比活性 728) であり、さらに Ames/QSAR 予測でも統計・知識ベース共に陽性である。我々は、これまでにヒトリンパ芽球細胞 TK6 株を用いるチミジンキナーゼ遺伝子変異試験 (TK6 試験) で 4MP を調べた結果、非代謝活性化条件下で陰性、代謝活性化条件下で弱い陽性であることを確認した。本年度は、その弱い陽性反応が、ラット肝 S9 に含有するグルタチオン S-トランスフェラーゼ (GST) の解毒機序によって抑制されるかを、その補因子であるグルタチオン (GSH) を補充する TK6 試験 (GSH/GST-TK6 試験) を実施した。

#### A-3. 香料の毒性評価スキームにおける一般毒性・遺伝毒性・発がん性短期包括試験の有用性評価 (小川、石井、高須) :

本研究事業において開発を進める香料の毒性評価スキームにおける *in vivo* 試験として、*gpt delta* ラットを用いた一般毒性・遺伝毒性・発がん性包括試験の有用性を検討するため、JECFA で登録されている食品香料または過去に登録されていた香料の中からヒト健康影響が懸念される 2-isopropyl-N-2,3-trimethylbutyramide (ITB) について本法による評価を実施する。令和 4 年度に引き続き、本年度は ITB の毒性標的臓器である腎臓の遺伝毒性評価と、肝臓の発がん性評価を実施した。

#### A-4. 肝又は腎遺伝毒性・発がん性中期包括試験 (GPG 又は GNP モデル) に関する研究 (小川、石井、高須) :

階層的評価法のうち、*in vivo* 評価系としての遺伝毒性・発がん性中期包括試験法の有用性を検討することを目的に、*in silico* および *in vitro* で遺伝毒性が明らかになった香料 6-methoxyquinoline (6-MQ) を対象に本法による評価を実施する。本年度は、昨年度までに実施した肝遺伝毒性・発がん性中期包括試験法 (GPG モデル) による遺伝毒性評価に続き、肝発がん性評価を実施

した。さらに、OECD TG488 に準拠した *in vivo* 変異原性試験により、本法における遺伝毒性評価の妥当性を検討した。

## B. 研究方法

### B-1. エピジェネティックな影響を含むファーストスクリーニング系としての遺伝毒性評価スキーム確立に向けた基盤研究 (古濱、佐々、本間、杉山) :

#### B-1-1. Ames/QSAR を含む香料の遺伝毒性評価

2020 年において国内で実際に使用された 18 類香料のデータを活用し、類ごと、および 18 類香料に属する香料品目ごとの使用量の傾向について調べた。得られた 2020 年 1~12 月に日本で使用された香料化合物 (個別指定のものを除く) のうち、使用量の多い順番に 50 番目までの物質について、Ames/QSAR による解析並びに既存毒性情報の収集を実施した。

#### B-1-2. ヒト細胞を用いたエピ遺伝毒性試験の実施

チミジンキナーゼ (TK) 遺伝子をエピジェネティックに不活化制御したヒト B リンパ芽球細胞 LmTK6 株を利用した。被験物質を曝露した LmTK6 に aminopterin を添加して 96 穴プレートに播種し、DNA メチル化変化による薬剤耐性コロニー数から TK 復帰頻度を定量することでエピ遺伝毒性を評価した。また、バイサルファイトシーケンス法を用いて、化合物処理によって変化する TK プロモーターの DNA メチル化パターンを同定した。

#### B-2. 細胞を用いた *in vitro* 遺伝毒性試験による遺伝毒性評価の精緻化 (安井、本間、杉山) :

GSH/GST-TK6 試験は、原則として OECD ガイドライン (TG490) に従って行った。被験物質として、4MP は関東化学株式会社 (ACROS organics 製) から購入した。処理細胞数は  $10^7$  細胞、処理時間は 4 時間で実

施した。ラット肝 S9 とコファクターは、家田貿易株式会社から購入した。GSH は富士フィルム和光純薬工業から購入した。GSH/GST-TK6 試験の本試験の陰性対照群は 2 系列、処理群は 1 系列で実施した。形質発現期間は 3 日間とした。未処理群および 4MP の遺伝子変異誘発性に関する有意差検定は、大森法 (Omori et al., *Mutat. Res.* 517,199-208 (2002)) の Dunnett 検定を用いた。

B-3. 香料の毒性評価スキームにおける一般毒性・遺伝毒性・発がん性短期包括試験の有用性評価 (小川、石井、高須) :

遺伝毒性評価では、ITB の毒性標的臓器である腎臓について *gpt* assay 及び *Spi* assay による遺伝毒性評価を行った。発がん性評価では、肝前がん病変マーカーである GST-P 陽性細胞巢の免疫組織化学染色法による検索を行った。

B-4. 肝又は腎遺伝毒性・発がん性中期包括試験 (GPG 又は GNP モデル) に関する研究 (小川、石井、高須) :

GPG モデルにおける肝発がん性評価では、肝前がん病変マーカーである GST-P 陽性巢の免疫組織化学染色による検索を行った。OECD TG488 に準拠した *in vivo* 変異原性試験において、用量および検索臓器の設定試験では、6 週齢の雌雄 F344 ラットに 6-MQ を 0、50、150 または 500 mg/kg 体重/日の用量で 28 日間強制経口投与し、一般毒性評価を実施した。本試験では、6 週齢の雄性 F344 *gpt* delta ラットに 6-MQ を 0、50、150 又は 500 mg/kg 体重/日の用量で 28 日間強制経口投与し、最終投与より 3 日後の肝臓を採取して *gpt* および *Spi* アッセイを実施した。

(倫理面への配慮)

動物実験の実施に際しては、各研究施設の規定に従って動物実験倫理委員会の承認を得た後に実施し、実験動物に対する動物愛護に関して十分配慮して行った。また、遺伝子組換え実

験については、遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律等、遺伝子組換え生物等の第二種使用等に当たって執るべき拡散防止措置等を定める法令に則り、機関承認を得た後に実施した。

C. 研究結果

C-1. エピジェネティックな影響を含むファーストスクリーニング系としての遺伝毒性評価スキーム確立に向けた基盤研究 (古濱、佐々、本間、杉山) :

C-1-1. Ames/QSAR を含む香料の遺伝毒性評価

酸素に着目して部分構造ごとに Ames/QSAR 結果と遺伝毒性情報の整理を行った。アルコール・カルボン酸かエステル、カルボニル基 (アルデヒドとジケトンを除く) を有する物質と分類した 39 物質は、2 つの QSAR が陰性であり、かつ Ames 実試験で陰性の結果であった。ジケトン (含アルコールの互変異性によって存在する物質) ・アルデヒド (いずれも炭素が 6 の直鎖) ・フルフラールそしてフェノールとパラ位置にカルボニル基を有する物質 (ラズベリーケトン) として分類した 9 物質については、2 つの QSAR のどちらか/両方が陽性であるか、Ames 実試験またはかつインビトロ染色体異常試験で陽性となる情報が得られていた。その他とした 2 物質は酸素を含む官能基の分類はできないが、QSAR 陰性また Out of Domain であり、遺伝毒性陽性の情報は得られなかった。

C-1-2. ヒト細胞を用いたエピ遺伝毒性試験の実施

DNA 脱メチル化作用を有する 5-Aza-dC および GSK-3484862 の処理によって生じた細胞コロニーでは、TK 遺伝子プロモーター領域上全ての CpG 配列の脱メチル化が認められた。LmTK6 に対する 12-O-Tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA) の処理によって、TK 復帰頻度は溶媒対照と比較して 49 倍低下したことから、TPA に

### 別添 3

は TK 遺伝子発現を抑制するエピジェネティック作用が認められた。

#### C-2. 細胞を用いた *in vitro* 遺伝毒性試験による遺伝毒性評価の精緻化 (安井、本間、杉山) :

代謝活性化条件下で 4MP を GSH/GST-TK6 試験に供した結果、GSH 非補充群の遺伝子変異体頻度は、未処理群のそれよりも統計的に有意に増加した (陽性) が、1 mM GSH 補充群のそれはそうではなかった (陰性)。GSH は、生体内で高濃度 (1 ~ 10 mM 程度) で存在していることから、その 1 mM GSH 補充された GSH/GST-TK6 試験結果は、Ames/QSAR と Ames 実試験の陽性香料物質 4MP を、陰性と判定できることが示唆された (今後、確認試験を実施予定)。

#### C-3. 香料の毒性評価スキームにおける一般毒性・遺伝毒性・発がん性短期包括試験の有用性評価 (小川、石井、高須) :

ITB の毒性標的臓器である腎臓について *gpt* assay 及び Spi- assay による遺伝毒性評価を行った結果、ITB 投与群において *gpt* 及び Spi- MFs の有意な変化は認められなかった。また、*gpt* 遺伝子の変異スペクトラム解析において、ITB に投与に起因した変異パターンの変化は認められなかった。また、肝臓における GST-P 陽性細胞巢の数および面積に、ITB 投与による変化は見られなかった。

#### C-4. 肝又は腎遺伝毒性・発がん性中期包括試験 (GPG 又は GNP モデル) に関する研究 (小川、石井、高須) :

肝発がん性評価では、6-MQ 投与群において GST-P 陽性細胞巢の数及び面積の有意な変化は見られなかった。6-MQ を 28 日間反復投与した結果、雄 150 mg/kg 以上および雌 500 mg/kg 群で小葉中心性肝細胞肥大、雄 500 mg/kg 群で小葉中心性肝細胞空胞化、雌雄 500 mg/kg 群で前胃のびらん／

潰瘍が認められた。*gpt delta* ラットを用いた *in vivo* 変異原性試験の結果、6-MQ 投与群の肝臓において、*gpt* および Spi 変異体頻度の有意な変化は認められなかった。

### D. 考察

#### D-1. エピジェネティックな影響を含むファーストスクリーニング系としての遺伝毒性評価スキーム確立に向けた基盤研究 (古濱、佐々、本間、杉山) :

##### D-1-1. Ames/QSAR を含む香料の遺伝毒性評価

使用量の多い 50 物質について Ames/QSA 予測と既存遺伝毒性調査とその整理を行ったところ、大半は懸念が低いが、ジケトンや特徴的な構造を有するアルデヒドなど構造が似通った 9 物質で QSAR または実試験で陽性の懸念が高かった。このような懸念が高い構造を加味し、QSAR を併用しながらスクリーニング評価をすすめると効率的だと考えられる。

##### D-1-2. ヒト細胞を用いたエピ遺伝毒性試験の実施

昨年度までに同定した 5-Aza-dC および GSK-3484862 による DNA 脱メチル化作用は、レポーターである TK 遺伝子上で塩基配列の偏りなく生じることが示唆された。非遺伝毒性発がん物質として知られる TPA の処理によって大幅な TK 復帰頻度の低下が認められたことから、TPA は TK 遺伝子のヘテロクロマチン化を促すことで遺伝子発現を阻害するエピジェネティック作用を有すると考えられる。

#### D-2. 細胞を用いた *in vitro* 遺伝毒性試験による遺伝毒性評価の精緻化 (安井、本間、杉山) :

GSH/GST-TK6 試験は、まだ 4MP しか実績がないが、今後、Ames 試験陽性物質に対して *in vivo* 試験を利用することなく、*in vitro* 試験のみでフォローアップできる潜在的な有効性を有していると考えられる。さ

らに、本研究で構築した *in vitro* 系の最も優れた点は、GSH/GST の解毒機序が関与して、4MP が陰性となること（4MP あるいはその代謝物が、GST の基質であることを明らかにした）が明確なことである。つまり、GSH/GST の解毒機序で遺伝毒性が不活化される、あるいは不活化されない化学物質の化学構造パターンのスクリーニングが可能である。他の Ames 試験陽性物質についても、同様の実験を行い、*in vivo* 遺伝毒性結果との相関性について今後調査すべきと考えている。

#### D-3. 香料の毒性評価スキームにおける一般毒性・遺伝毒性・発がん性短期包括試験の有用性評価（小川、石井、高須）：

遺伝毒性評価では、ITB の毒性標的臓器の一つである肝臓において *gpt* assay 及び *Spi*- assay の変異頻度に変化は認められなかった。昨年度の肝臓の結果を含め、ITB に *in vivo* における遺伝毒性はないと判断した。発がん性評価では、GST-P 陽性細胞巢の数および ITB 投与による変化は見られなかったことから、肝臓における発がん性はないと考えられた。

#### D-4. 肝又は腎遺伝毒性・発がん性中期包括試験（GPG 又は GNP モデル）に関する研究（小川、石井、高須）：

肝発がん性評価において、6-MQ 投与群の GST-P 陽性巢の数および面積に有意な変化は見られなかったことから、肝臓における発がん性はないと考えられた。

ラット反復投与試験では、6-MQ 投与群では肝細胞肥大／空胞化および前胃のびらん／潰瘍が認められたことから、6-MQ の毒性標的臓器は肝臓と胃であることを明らかにした。*gpt delta* ラットを用いた *in vivo* 変異原性試験の結果、毒性標的である肝臓において、*gpt* および *Spi* 変異頻度の有意な変化はみられなかった。本結果は、GPG モデルにおける切除肝を用いた遺伝毒性評価の結果を支持するものであり、GPG モデ

ルが階層的評価の *in vivo* 評価系として有用であることを確認した。

### E. 結論

Ames/QSAR と既存情報から使用量の多い香料についての遺伝毒性の懸念が低い物質の香料分類と比較的高い香料の分類が提案につながる知見が得られた。今後は調査範囲を拡大し、遺伝毒性評価の優先付けスキームを提案につながる。樹立したエピ遺伝毒性試験株を用いて、DNA メチル化阻害効果を示す可能性のある化合物のエピジェネティック作用を塩基配列レベルで評価することができた。さらにヘテロクロマチン化作用を示す 1 化合物を新たに同定したことから、本研究で確立した試験法は遺伝子発現の活性化と不活性化の両方向にエピジェネティック作用を検出できる手法であることが示唆された。今回得られた結果は、今後遺伝毒性評価試験の対象とする香料の選定に向けた基盤データになると考える。

Ames/QSAR 予測で陽性、および Ames 実試験において陽性を示した 4MP に焦点を絞り、上位試験である GSH/GST-TK6 試験（1 mM GSH 補充）を実施した。その結果、GSH 非補充群の MF 値は、未処理群のそれよりも統計的有意に上昇したが、1 mM GSH 補充群のそれはそうでは無かった（GSH/GST-TK6 試験は陰性）。GSH は、生体内で高濃度（1 ～ 10 mM 程度）で存在していることから、本研究で実施された GSH/GST-TK6 試験結果は、Ames/QSAR と Ames 実試験の陽性香料物質 4MP を、陰性と判定できるのではないかと考えられた。今後、再現性を確認する予定である。得られたデータは、Ames/QSAR 予測性の向上、および専門家判断のための重要な遺伝毒性評価データとして資すると思われる。

一般毒性・遺伝毒性・発がん性包括試験から ITB は既報通り肝臓および腎臓に毒性を有することに加え、神経毒性を有することを明らかにした。一方、毒性標的臓器である肝臓および腎臓における遺伝毒性評価

は陰性であり、懸念された遺伝毒性は認められなかった。また、肝臓における発がん性評価も陰性であった。このように、一度の試験で複数の毒性情報を取得可能な本方法は、香料の毒性評価スキームにおける *in vivo* 試験として有用であると考えられた。

*In silico* 及び *in vitro* で遺伝毒性が明らかになった 6-MQ について、GPG モデルによる発がん性評価を実施した結果、6-MQ の遺伝毒性および肝発がん性は陰性と判断された。OECD TG488 に準拠した 6-MQ の *in vivo* 変異原性試験でも、肝臓における突然変異誘発性は認められず、GPG モデルによる遺伝毒性評価の妥当性が確認された。以上の結果は、GPG モデルが香料等の階層的評価スキームにおける *in vivo* 評価法として有用であることを示すものであった。

## F. 健康危機情報

該当なし

## G. 研究発表

### G-1. 誌上発表

- 1) DNA 修復の機能不全に起因する自己炎症性疾患の分子病態, *BIO Clinica*, 39(2), 81-83, (2024)
- 2) Takimoto N., Ishii Y., Mitsumoto T., Takasu S., Namiki M., Shibutani M., Ogawa K. Formation of hepatocyte cytoplasmic inclusions and their contribution to methylcarbamate-induced hepatocarcinogenesis in F344 rats. *Toxicol. Sci.* 198 (1), 40-49 (2024), doi: 10.1093/toxsci/kfad131.
- 3) Kuroda K., Ishii Y., Takasu S., Kijima A., Matsushita K., Masumura K., Nohmi T., Umemura T. Possible contribution of 8-hydroxydeoxyguanosine to gene mutations in the kidney DNA of gpt delta rats following potassium bromate treatment. *Mutat. Res.* 894,

503729 (2024) , doi: 10.1016/j.mrgentox.2024.503729.

- 4) 佐々彰, 内因性 DNA 損傷を起因とした自己炎症性疾患発症の分子機構. *BIO Clinica*, 38(9), 71-73 (2023)
- 5) Mitsumoto T., Ishii Y., Takimoto N., Takasu S., Namiki M., Nohmi T., Umemura T., Ogawa K. Site-specific genotoxicity of rubiadin: localization and histopathological changes in the kidneys of rats. *Arch. Toxicol.* 97 (12), 3273-3283 (2023) , doi: 10.1007/s00204-023-03610-4.
- 6) Ishii Y., Liang Shi, Takasu S., Ogawa K. , Umemura T. A 13-week comprehensive toxicity study with adductome analysis demonstrates the toxicity , genotoxicity , and carcinogenicity of the natural flavoring agent elemicin, *Food Chem. Toxicol.* 179, 113965 (2023), doi: 10.1016/j.fct.2023.113965.
- 7) Ishii Y., Namiki M., Takasu S., Nakamura K. , Takimoto N. , Mitsumoto T., Ogawa K. Lack of genotoxic mechanisms in isoeugenol-induced hepatocellular tumorigenesis in male mice. *Jpn. J. Food Chem. Safety* 30 (1), 9-22 (2023), doi: 10.18891/jjfc.30.1\_9.

### G-2. 学会発表

- 1) Acetamide の肝発がんに関与する肝細胞質内封入体の形成機序, 石井雄二, 瀧本憲史, 高須伸二, 満元達也, 相馬明玲, 小川久美子, 日本薬学会第 144 年会 2024 年 3 月, 神奈川
- 2) Acetamide のラット肝臓における代謝物と核の形態異常への関与, 石井雄二, 山上洋平, 田原麻衣子, 河上強志, 瀧本憲史, 笠松健吾, 相馬明玲, 高須伸二, 小川久美子, 第 40 回日本毒性病理学会 2024 年 1 月, 東京

別添 3

- 3) 免疫組織化学染色による小核化肝細胞の検出, 笠松建吾, 石井雄二, 山上洋平, 高須伸二, 相馬明玲, 小澤俊介, 渋谷 淳, 小川久美子, 第 40 回日本毒性病理学会 2024 年 1 月, 東京
- 4) SD ラットを用いた decyltrimethoxysilane の 13 週間反復投与試験, 高須伸二, 石井雄二, 相馬明玲, 松本真理子, 小川久美子, 第 40 回日本毒性病理学会 2024 年 1 月, 東京
- 5) SARS-CoV-2 の RNA 依存性 RNA ポリメラーゼにおける損傷乗り越え RNA 合成機構の解析, 赤川真崇, Grúz Petr, 菅澤薫, 浦聖恵, 佐々彰, 日本環境変異原ゲノム学会第 52 回大会, 2023 年 11 月, 福岡
- 6) リボヌクレアーゼ H2 の細胞内酵素活性がゲノム安定性に果たす役割の解明, 渡邊彩乃, 黛結衣子, 中谷一真, 浦聖恵, 板倉英祐, 佐々彰, 日本環境変異原ゲノム学会第 52 回大会, 2023 年 11 月, 福岡
- 7) epi-TK 試験を利用した発がんプロモーター TPA の新規エピジェネティック作用の同定, 山田治人, 小田切瑞基, 安井学, 本間正充, 杉山圭一, 浦聖恵, 佐々彰, 日本環境変異原ゲノム学会第 52 回大会, 2023 年 11 月, 福岡
- 8) ゲノム DNA に蓄積したリボヌクレオチドが誘発するゲノム不安定化の分子機構, 立川明日香, 吉本侑依, 高藤賢, 黛結衣子, 中谷一真, 中村真生, 福田隆之, 菅澤薫, 浦聖恵, 佐々彰, 日本環境変異原ゲノム学会第 52 回大会, 2023 年 11 月, 福岡
- 9) DNA 損傷に起因する過剰なインターフェロン応答の分子経路の同定, 寺越菜央, 高藤賢, 中谷一真, 安井学, 本間正充, 杉山圭一, 藤木亮次, 金田篤志, 菅澤薫, 浦聖恵, 佐々彰, 日本環境変異原ゲノム学会第 52 回大会, 2023 年 11 月, 福岡
- 10) アルコール発がんにおけるドライバードラクトの探索と変異誘発メカニズムの解明, 本橋実奈, 別役雄毅, 高村岳樹, 小宮雅美, 佐々彰, 戸塚ゆ加里, 日本環境変異原ゲノム学会第 52 回大会, 2023 年 11 月, 福岡
- 11) 第 II 相薬物代謝酵素を機能させた補因子補充型 *in vitro* 小核試験系の構築, 安井学, 鶴飼明子, 渋谷真也, 本間正充, 杉山圭一, 日本環境変異原ゲノム学会第 52 回大会, 2023 年 11 月, 福岡
- 12) アセトアミドの大型小核誘発機序に関わる代謝物の検索, 石井 雄二, 瀧本 憲史, 田原 麻衣子, 河上 強志, 相馬 明玲, 高須 伸二, 小川 久美子, 第 52 回日本環境変異原ゲノム学会 2023 年 11 月, 福岡
- 13) gpt delta マウスにアクリルアミドが誘発する生殖系列突然変異と曝露時の精子形成ステージの影響, 増村 健一, 安東 朋子, 石井 雄二, 杉山 圭一, 第 52 回日本環境変異原ゲノム学会 2023 年 11 月, 福岡
- 14) 難治性炎症疾患を誘発するゲノム不安定化の分子機構, 佐々彰, 変異機構研究会第 34 回夏の学校, 2023 年 9 月, 東京
- 15) ラットを用いた病理組織学的及び免疫組織化学的解析による抗甲状腺物質の効率的な検出, 赤根 弘敏, 豊田 武士, 石井 雄二, 高須 伸二, 小川 久美子, 第 82 回日本癌学会学術総会 2023 年 8 月, 神奈川
- 16) アセトアミド誘発ラット肝腫瘍におけるクロモスリプシス様染色体再構成の関与, 石井 雄二, 高須 伸二, 小川 久美子, 第 82 回日本癌学会学術総会 2023 年 8 月, 神奈川
- 17) 遺伝毒性試験をプラットフォームとしたエピジェネティック作用評価法の開発, 佐々彰, 第 50 回日本毒性学会学術年会, 2023 年 6 月, 横浜
- 18) 化学物質が引き起こすエピジェネティックな修飾変化を定量評価可能な

### 別添 3

“epi-TK試験”の確立，山田治人，小田切瑞基，安井学，本間正充，杉山圭一，浦聖恵，佐々彰，第50回日本毒性学会学術年会，2023年6月，横浜

- 19) 香料類似フラン物質の Ames/QSAR 評価，古濱彩子，本間正充，杉山圭一，第 50 回日本毒性学会学術年会 2023 年 6 月，横浜
- 20) 齧歯類に見られる acetamide の肝発がん性の種差に関する研究，瀧本憲史，石井雄二，満元達也，相馬明玲，高須伸二，渋谷 淳，小川久美子，第 50 回日本毒性学会学術年会 2023 年 6 月，神奈川
- 21) 化学発がんにおける chromothripsis の関与，石井 雄二，第 50 回日本毒性学会学術年会 シンポジウム 2023 年 6 月，神奈川
- 22) 2-Isopropyl-N-2,3-trimethyl butylamide の包括的毒性評価，石井雄二，瀧本憲史，満元達也，高須伸二，並木萌香，能美健彦，小川久美，日本食品化学学会 第 29 回総会・学術大会 2023 年 6 月，富山
- 23) 食品香料の安全性に関する研究，石井雄二，日本食品化学学会 第 29 回総会・学術大会 講演 2023 年 6 月，富山

### H. 知的財産権の出願・登録状況

#### H-1. 特許取得

該当なし

#### H-2. 実用新案登録

該当なし

#### H-3.その他

該当なし