

令和 7 年度 食品衛生基準科学研究費補助金（食品安全科学研究事業）
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評価スキームの構築に関する
基盤研究

研究代表者 杉山 圭一 国立医薬品食品衛生研究所 ゲノム安全科学部

研究要旨

本研究は、*in silico*、*in vitro* 手法を活用した香料を含む食品添加物の階層的な遺伝毒性評価系スキームの確立を目的とした基盤研究となる。

国内での年間使用量の多い 200 の 18 類香料について Ames/QSAR 予測結果と国内外の情報源で得られた遺伝毒性試験結果に対し、18 類の分類を軸に精査を進めた。整理を行った結果を基に、香料の遺伝毒性・変異原性評価を進める際の優先順位づけを行うスキーム案を提案した。現時点でのスキーム案では Ames/QSAR 予測で陽性となる香料ならびに 18 類のうちケトン類に分類される香料の評価を優先させる構成となった。

香料物質4-メトキシシナムアルデヒド (MCA) および6-メトキシキノリン (MQ) は、Ames試験およびQSAR予測で陽性、標準的なTK6試験でも代謝活性化条件下で弱陽性を示す一方、*in vivo*試験では陰性（MCAが小核試験、MQがgpt deltaラット試験）である。本研究において1 mMグルタチオン（GSH）補充したGSH-TK6試験で陽性から陰性判定になったことは、両剤の*in vivo*試験陰性の結果と一致したことだけでなく、GSH/GST代謝解毒が両剤の様々な生体内代謝の中で中心的な役割を果たしていることを示す。生体内のGSHが比較的高濃度（1～10 mM）に存在していることから、*in vitro*試験においてもGSHを補充しフォローアップすることで、*in vivo*試験との相関性を高められる科学的根拠（作用機序）になりうることを示唆された。

エピジェネティックな変化を定量可能なepi-TK試験による化合物スクリーニングを進めるとともに、標準化プロトコルを整備して国際誌に掲載した。さらにATAC-seqによるクロマチン構造解析を評価基準に組み込むことで、エピジェネティックな作用を包括的に捉える評価スキームとして確立した。

*in silico*及び*in vitro*変異原性試験で陽性となったMCAについて、gpt deltaラットを用いた一般毒性・遺伝毒性・発がん性包括試験を実施した。本年度は一般毒性評価において全身諸臓器の病理組織学的検索を実施し、本試験条件下におけるMCAのNOAELは150 mg/kg体重/日であることを明らかにした。また、発がん性評価では肝前がん病変マーカーによる検索を行った結果、MCAにラット肝発がん性はないと考えられた。

ナノポア型シーケンサーMinIONを用いて、簡便迅速にゲノムDNAのメチル化を解析する系を確立し、DNAメチル転移酵素DNMT1阻害剤であるGSK.3484862処理によるメチル化レベルの用量依存的な減少を測定できた。また、得られたmodBamファイルをマッピングすることにより、部位特異的なメチル化解析が可能となり、LINE-1配列に着目したメチル化レベルの検討が可能となった。

研究分担者

本間正充	国立医薬品食品衛生研究所 ゲノム安全科学部客員研究員
安井 学	国立医薬品食品衛生研究所 ゲノム安全科学部 室長
古濱彩子	国立医薬品食品衛生研究所 ゲノム安全科学部 主任研究官
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
石井雄二	国立医薬品食品衛生研究所 病理部 室長
鈴木孝昌	国立医薬品食品衛生研究所 ゲノム安全科学部 主任研究官

A. 研究目的

In silico 手法は、実試験を必要とせず遺伝毒性を予測しうる点で画期的な技術である。り、その手法の活用を検討して *in silico* 評価を順次行ない、変異原性のリスクを予測・評価するスキームの確立を目指す。また、*in vitro* 遺伝毒性試験特異的な陽性反応を低減することを目的に、グルタチオン S-トランスフェラーゼ (GST) 代謝をより反映した *in vitro* 遺伝毒性試験の構築を目指す。各種情報ソースから遺伝毒性が疑われた物質については、発がん性包括試験を実施することで精緻に安全性評価を可能とするデータの提供も視野に入れる。さらに、発がんに関与するとされるクロマチン構造変化を伴うエピジェネティックな毒性検出方法の開発も検討する。これら研究を進めることで、香料を含む食品添加物の階層的な遺伝毒性評価系スキームと短期発がん予測の確立に資する基盤データを得る。

A-1. *in silico* 手法を用いた香料スクリーニ**ング評価法の提案 (古濱、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妥当である。Ames 予測のための QSAR (定量的構造活性相関) モデル (Ames/QSAR) の活用も進んでいる。本課題では Ames/QSAR の活用し、国内で流通している香料を評価する際の優先順位付けを行うスキーム提案の準備を進めていた。

令和 7 年度は、国内での年間使用量の多い 200 の 18 類香料について、Ames/QSAR 結果と国内外の遺伝毒性情報を収集して、香料 18 類を加味して整理を行い、評価の優先順位スキーム案を構築した。更に、国内で使用されている香料全体に対しスキーム案を適用する際の課題についても考察した。

A-2. グルタチオン補充による第Ⅱ相薬物代謝を評価に入れた *in vitro* 遺伝毒性試験の構築 (安井、本間、杉山) :

本年度では、*in vitro* と *in vivo* の遺伝毒性結果が矛盾する香料物質、4-メトキシシナムアルデヒド (MCA) および 6-メトキシキノリン (MQ) に着目した。両剤は、Ames 試験および QSAR 予測で陽性、標準的なチミジンキナーゼ遺伝子突然変異試験 (TK6 試験) でも代謝活性化条件下で弱陽性を示す一方、*in vivo* 試験 (MCA が小核試験陰性、MQ が gpt delta 試験陰性) では陰性である。それらの結果が矛盾する原因として、*in vitro* 試験系におけるグルタチオン (GSH) /グルタチオン S-トランスフェラーゼ (GST) による解毒能の不足を仮定し、検証を行った。ラット肝 S9 中に含まれる GST を機能させるため、1 mM GSH を補充した TK6 試験 (GSH-TK6 試験) を実施した。

A-3. *in vitro* 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と検証 (佐々、本間、杉山) :

香料等の食品添加物においては、遺伝毒性に加えてエピジェネティックな作用が発

がんに関与する可能性が示唆されており、安全性評価において新たな指標の導入が求められる。哺乳類細胞を用いた *in vitro* 試験法（エピ TK 試験）を基盤として化合物のエピジェネティック変化を評価するとともに、ATAC-seq によるクロマチン構造動態を新たな評価指標として統合することで、分子変化から細胞表現型に至るまでを一貫して捉える評価スキームとしての確立を目指す。

A-4. 包括的毒性試験による *in silico* 評価系の精緻化（石井）：

Ames 試験では S9 による代謝酵素の制限による偽陰性や、バクテリア特異的代謝による偽陽性が生じることが知られており、Ames/QSAR モデルはこれらの特徴を引き継いでいる。それ故、*in silico* 及び *in vitro* 試験による香料を含む食品添加物の遺伝毒性評価を実現するには、これらの評価結果の精緻化が必要である。そこで本研究では、これまでに Ames/QSAR 及び Ames 試験で陽性となった MCA について、*gpt delta* ラットを用いた一般毒性・遺伝毒性・発がん性包括試験を実施し、遺伝毒性結果の真偽を明らかにする。結果に相違があった場合には、その原因と同様の骨格を有する香料の遺伝毒性を考察し、*in silico* 評価へフィードバックする。

A-5. DNA メチル化異常を介したゲノム不安定性誘発作用のスクリーニング系の開発（鈴木、杉山）：

DNA メチル化等のエピジェネティックな変化の解析は、化学物質等のゲノム影響を評価するにあたり重要である。従来メチル化の解析には Bisulfite 法など煩雑な操作が必要であったが、我々は、ナノポアシーケンサーを用いて直接メチル化塩基を検出することによる簡便迅速な解析手法の開発をめざした。これにより、比較的簡便に DNA のメチル化状態を調べることができれば、DNA メチル化異常を介したゲノム不安

定性誘発作用のスクリーニング系として普及できることが期待される。

B. 研究方法

B-1. *in silico* 手法を用いた香料スクリーニング評価法の提案（古濱、本間、杉山）：

使用量が多い 200 の 18 香料の遺伝毒性試験情報については、既存化学物質毒性データベース、職場のあんぜんサイトとモデル SDS 記載を調査対象とした。国外では、US EPA の Comptox と QSAR Toolbox を調査対象とした。Kasamatsu, et al. 2021., Ono et al. 2012. Food Chem. Toxic. 50, 1538-1546., Hansen et al. 2009. J. Chem. Inf. Model. 49, 2077-2081 の文献における Ames 試験データも収集対象とした。

Ames/QSAR については、リスト化され構造情報が得られたすべての 18 類香料(全香料)に対し、ルールベースモデルとして Derek Nexus 6.5.0 (Nexus 2.9.0; Lhasa, Ltd. UK)、統計ベースモデルとして GT1_BMUT 1.9.2.4 (Case Ultra 1.9.2.7; MultiCASE Inc. USA)等を用いて予測を行った。

B-2. グルタチオン補充による第Ⅱ相薬物代謝を評価に入れた *in vitro* 遺伝毒性試験の構築（安井、本間、杉山）：

GSH-TK6 試験は、原則として OECD ガイドライン TG490 に従って行った。用量設定試験から始め、本試験を実施した。処理細胞数は 10^7 細胞、処理時間は 4 時間で実施した。GSH の最終濃度は、1 mM になるように処理液中に添加した。代謝活性化条件下のコントロール物質は、シクロホスファミドを使用した。GSH-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、MCA および MQ の変異体頻度の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（有意水準 $p < 0.05$ ）を用いた。

B-3. in vitro 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と検証（佐々、本間、杉山）：

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、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、ATAC seq 解析を用いて、エピ遺伝毒性の指標となるクロマチン構造動態を解析した。

B-4. 包括的毒性試験による in silico 評価系の精緻化（石井）：

6 週齢の雄性 *gpt delta* ラットに MCA を 50、150 又は 500 mg/kg 体重/日の用量で 13 週間強制経口投与し、一般毒性評価を実施した。昨年度実施した器官重量測定、血液学的検査および血清生化学検査に引き続き、全身諸臓器の病理組織学的検索を実施した。また、発がん性評価では、ラット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実施した。

B-5. DNA メチル化異常を介したゲノム不安定性誘発作用のスクリーニング系の開発（鈴木、杉山）：

ヒト Lymphoblastoid cell line TK6 に GSK-3484862 (0.13, 0.25, 0.5, 1.0, 2.0 μ M) を 24 時間処理した。細胞より抽出したゲノム DNA (50ng) を用い、Rapid Barcoding kit (SQK-RBK004/ONT) によりバーコード化したライブラリーを調整した後、MinION フローセル (FLO-MIN106D/ONT) にて、48 時間シークエンスランを行い、MinKnow ソフトウェアにより modBam ファイルを生成した。メチル化解析ワークフローに、modBam ファイルを投げ、Modkit ソフトウェアによりグローバル

な 5mC 及び 5hmC のレベルを算出した。

LINE-1 配列メチル化の解析には、modBam ファイルを minmap2 ソフトウェアを用いてヒトリファレンスゲノム (hg38) に対してマッピングした。LINE-1 配列に対する BED ファイル UCSC Table Browser より取得し modkit software に読み込ませることにより、Line-1 配列特異的なメチル化レベルを算出した

（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. in silico 手法を用いた香料スクリーニング評価法の提案（古濱、本間、杉山）：

使用量が多い 200 の 18 類香料のうち 133 香料 (66.5%) で Ames 試験情報が得られ、うち 18/133 (14%) がいずれかの情報源で陽性であった。Ames 試験以外の *in vitro* 遺伝毒性試験は 79 香料 (39.5%)、*in vivo* 試験では 38 香料 (19%) で情報が得られた。Ames/QSAR 予測では、176 香料で 2 種類の QSAR モデル共に陰性、22 香料で少なくともひとつの QSAR モデルで陽性、1 香料は統計ベース Out of Domain とルールベース陰性予測の結果となった。なお、1 香料は QSAR 予測可能な構造が得られなかった。このうち、ケトン類に着目すると 10 香料においていずれかの QSAR 予測が陽性であり、この 10 香料のうち 9 香料は Ames 試験陽性の報告例があった。ケトン類で QSAR 陽性・Ames 試験陰性は 1 香料であった。

全香料では約 9 割で 2 種類の

Ames/QSAR 予測でいずれも陰性であった。

C-2. グルタチオン補充による第Ⅱ相薬物代謝を評価に入れた in vitro 遺伝毒性試験の構築 (安井、本間、杉山) :

TK6 試験で観察された MCA および MQ による変異体頻度の上昇は、GSH-TK6 試験では有意に抑制され、陰性の判定となった。GSH 補充の有無によって遺伝毒性が不活化されたことは、MCA および MQ の in vivo 試験の陰性結果と一致しており、GSH/GST 代謝解毒が両剤の様々な生体内代謝の中で中心的な役割を果たしていると考えられた。

C-3. in vitro 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と検証 (佐々、本間、杉山) :

Styrene および hydroquinone を被験物質としてエピ遺伝毒性試験を実施し、いずれも陰性の結果を得た。本試験系については標準化プロトコールを整備し、査読付き論文として公表した。エピ遺伝毒性陽性物質 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA) については、ATAC-seq 解析の結果、*TNFSF4* を含む炎症応答遺伝子においてクロマチンアクセシビリティの恒常的増加が認められた。

C-4. 包括的毒性試験による in silico 評価系の精緻化 (石井) :

全身諸臓器の病理組織学的検索を行った結果、500 mg/kg 群では肝グリコーゲンの減少がみられたが、体重の低値に伴う二次的变化と考えられた。また、同群では赤脾髄色素沈着の軽度な増加が散見されたが、血液学的検査において関連した変化は認められず、軽度な変化であったことから毒性学的意義は低いと考えられた。GST-P 陽性細胞巢の免疫組織化学染色法による検索を実施した結果、対象群およびいずれの投与群においても GST-P 陽性細胞巢と判定さ

れる 5 細胞以上からなる陽性細胞巢の発現は認められなかった。

C-5. DNA メチル化異常を介したゲノム不安定性誘発作用のスクリーニング系の開発 (鈴木、杉山) :

ナノポアシーケンサーの解析ソフト MinKnow のバージョンアップにより、シーケンサーより直接 modBam ファイルが得られるようになったため、FAST5 ファイルを介さずにグローバルメチル化の解析を可能とする系を確立した。この系を用いて、DNMT1 阻害剤である GSK-3484862 処理した TK6 細胞のメチル化レベルの変化を検討した結果、用量相関性を持ったメチル化レベルの減少が認められた。

この変化を 5mC と 5hmC に分けて見ると、どちらも同じような減少傾向を示したものの、メチル化量としては 5 mC の方が圧倒的に多く、5hmC の量は 1/10 以下であった。

次に、部位特異的なメチル化の変化を調べる目的で、LINE-1 配列のメチル化に限定した解析を行った。LINE-1 配列のメチル化解析にあたっては、UCSC ゲノムブラウザーサイトにより提供されている LINE-1 配列の BBED ファイルを使用し、Modkit ソフトウェアにてこの部位のメチル化に限定してグローバルメチル化レベルを算出した。この系を用いて、GSK-3484862 処理した TK6 細胞のメチル化レベルの変化を検討した結果、ゲノム全体のメチル化レベルの変化とほぼ同じ結果が得られた。

D. 考 察

D-1. in silico 手法を用いた香料スクリーニング評価法の提案 (古濱、本間、杉山) :

得られた結果の考察により、現時点での遺伝毒性評価を行う優先順位付け評価スキーム案として『本研究で用いた情報源による網羅的・簡易的な、遺伝毒性試験情報収集を実施し、陽性懸念の記載があれば優先順位1。次に、2種類のQSARによる予測を実

施し、両方のQSARで陽性予測またはケトン類を優先順位2。その後はいずれかのQSAR予測で陽性、両方のQSAR予測で陰性の順に優先』を提案する。また、全香料の約9割において2つのQSARモデルの予測で陰性となる結果から、陰性予測の中で、更に懸念構造の有無等、優先付けするための更なる考察が重要となると考えられる。

D-2. グルタチオン補充による第II相薬物代謝を評価に入れた *in vitro* 遺伝毒性試験の構築 (安井、本間、杉山) :

MCA は α,β -不飽和炭素を有しており、カルボニル基 ($C=O$) と共役した二重結合を持っている。GSH のチオール基が、MCA の β -炭素にマイケル付加反応することによって、MCA の遺伝毒性が不活化されたと考えられる。MQ は、ラット肝 S9 中の CYP1A2 などのシトクロム P450 により、ベンゼン環やピリジン環の各部分でエポキシ化され、2,3 位、3,4 位、5,6 位、7,8 位のエポキシ体が生成すると考えられている。既報によると、特に 2,3 位のエポキシ体が遺伝毒性に関わると考えられている。これらのエポキシドは極めて反応性が高く、GSH 非補充の条件下では、細胞内の DNA (主にグアニン残基) と結合して DNA 付加体を形成すると考えられる。一方、GSH 補充条件下では、S9 に含まれる GST が機能し、反応性の高いエポキシド中間体に GSH を抱合させ、DNA への反応性および変異原性を抑制させたと考えられる。

D-3. *in vitro* 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と検証 (佐々、本間、杉山) :

Styrene および hydroquinone は、本条件下ではエピジェネティックな作用を有さないことが示唆された。一方、エピ遺伝毒性陽性物質である TPA においては、炎症関連遺伝子におけるクロマチンアクセシビリティの恒常的増加が同定され、エピ遺伝毒性がクロマチン動態の持続的变化として定量評価

可能であることが示された。つまり ATAC-seq を用いたクロマチン構造動態の可視化は、エピジェネティックな変化を高感度に検出可能な指標であり、本試験系における有効な評価軸であることを支持する。

D-4. 包括的毒性試験による *in silico* 評価系の精緻化 (石井) :

高用量群では投与 3 週目から対照群に比して有意な体重増加抑制がみられ、最終体重においても有意な低値を示した。同群では、血液学的検査、血清生化学検査、器官重量においてパラメータの変動が散見されたものの、それらに関連する臓器に病理組織学的変化を伴わないことから、いずれも毒性学的意義は乏しいと考えられた。発がん性予測評価では、対照群およびいずれの投与群においても GST-P 陽性細胞巢の発現は認められなかったことから、MCA のラット肝発がん性は陰性と判断した。

D-5 DNA メチル化異常を介したゲノム不安定性誘発作用のスクリーニング系の開発 (鈴木、杉山) :

GSK-3484862 処理により、グローバルメチル化が約半分程度に減少したことから、本試験系がメチル化レベルの変化を鋭敏にとらえることができることを示すことができた。

LINE-1 配列のメチル化に関しては、ゲノムワイドなメチル化と同様の傾向を示したが、化合物によっては特異的な変化が出る可能性も残されている。BED ファイルを用いて比較的簡単に解析が可能であることから、今後両者を合わせて検討したい。

一方、遺伝子特異的なプロモーター部位のメチル化の変化が、各種外的刺激に対する特異的な反応として起こることが知られており、原理的にはマッピング後に遺伝子ごとのメチル化レベルの変化を求めることは可能であるが、信頼性のあるデータを得るためにはシークエンスのカバレッジを増やす必要があり、一気に大量のシークエン

スデータが必要になる。よって当面は、少量のデータで解析可能な、グローバルなメチル化の変化と、LINE-1 領域の変化に着目し、香料を含めた各種化学物質処理の影響を検討していきたい。

E. 結 論

これまで収集してきた国内での使用量の多い200の18類香料に関する遺伝毒性試験情報ならびに Ames/QSAR 予測結果を整理することで、ケトン類や QSAR 陽性予測で Ames 試験陽性の懸念が高いことが示された。得られた情報を基に、QSAR 陽性とケトン類に注目した評価の優先順位付けスキーム案を提案した。

GSH 補充した GSH-TK6 試験で陽性から陰性判定になったことは、両剤の *in vivo* 試験陰性の結果と一致したことだけでなく、GSH/GST 代謝解毒が両剤の様々な生体内代謝の中で中心的な役割を果たしていることを示す。生体内の GSH が比較的高濃度 (1~10 mM) に存在していることから、*in vitro* 試験においても GSH を補充しフォローアップすることで、*in vivo* 試験との相関性を高められる科学的根拠 (作用機序) になりうることが示唆された。

樹立したエピ遺伝毒性試験株を用いて、ATAC-seq 解析を組み込んだ評価系により、エピジェネティックな作用に伴う分子変化から細胞表現型に至るまでの包括的な評価が可能となった。本スキームを基盤として、今後、遺伝毒性評価試験の対象とする香料物質について、クロマチン構造動態に基づく毒性評価法としての確立および適用の拡張を進める

一般毒性・遺伝毒性・発がん性包括試験において、MCA の一般毒性評価を行った結果、高用量群では顕著な体重増加抑制が見られた。以上の結果より、本試験条件下における MCA のラット 90 日間反復投与による無毒性量 (NOAEL) は 150 mg/kg 体重/日と考えられた。また、発がん評価の結果、ラット肝臓における発がん性は陰性と考え

られた。

ナノポア型シーケンサー MinION を用いて、簡便迅速にゲノム DNA のメチル化を解析する系を確立し、DNA メチル転移酵素 DNMT1 阻害剤である GSK-3484862 処理によるメチル化レベルの用量依存的な減少を測定できた。また、得られた modBam ファイルをマッピングすることにより、部位特異的なメチル化解析が可能となり、LINE-1 配列に着目したメチル化レベルの検討が可能となった。

F. 健康危機情報

該当なし

G. 研究発表

G-1. 誌上発表

- 1) Wada NA, Takeiri A, Motoyama S, Matsuzaki K, Tanaka K, Matsuo S, Fujii-Takeiri E, Tateishi H, Matsumoto K, Niimi N, Sassa A, Grúz P, Masumura K, Mishima M, Jishage KI, Sugiyama KI, Nohmi T. Mitomycin C-induced DNA double-strand breaks are enhanced by catalytical inactivation of DNA polymerase κ in mice. *Genes and Environment*, 2025, 47, 22.
- 2) Yoshida A, Song Y, Takaine H, Song S, Konishi N, Hwang-Fu, YH, Johnson Z, Ura K, and Sassa A. Epitranscriptome-wide profiling identifies RNA editing events regulated by ADAR1 that are associated with DNA repair mechanisms in human TK6 cells. *Frontiers in Genetics*, 2025, 16, 1663827.
- 3) Betsuyaku Y, Motohashi M, Sassa A, Takamura T, and Totsuka Y. Analysis of novel DNA adducts derived from acetaldehyde. *Biomolecules*, 2025, 15, 878.
- 4) Akagawa M, Sugasawa K, Ura K, and Sassa A. Impact of an oxidative RNA lesion on *in vitro* replication catalyzed by

- SARS-CoV-2 RNA-dependent RNA polymerase. Journal of Biological Chemistry. 2025, 301, 108512.
- 5) Honda H, Suzuki T, Kitajima M, Kondo NI, Miyata K, Utsumi S, Yamada M. The new era shaped by environmental genome monitoring - symposium of the Japanese environmental mutagen and genome society (JEMS), 2024. Genes Environ. 2025, 47: 6.
 - 6) Matsumura S, Hosoi S, Hirose T, Otsubo Y, Saito K, Miyazawa M, Kawade A, Hakura A, Kakiuchi D, Asakura S, Koyama N, Okada Y, Chikura S, Kimoto T, Masumura K, Suzuki T, Sugiyama KI. Whole genome mutagenicity evaluation using Hawk-Seq™ demonstrates high inter-laboratory reproducibility and concordance with the transgenic rodent gene mutation assay. Genes Environ. 2025, 47: 13.
 - 7) Yauk CL, Lynch AM, Dobrovolsky VN, Schuler M, Smith-Roe SL, Fitzgerald D, Higgins J, Honarvar N, Le Curieux F, Matsumura S, Minocherhomji S, Recio L, Salk JJ, Sugiyama KI, Suzuki T, Wills JW, Marchetti F. Application of error-corrected sequencing technologies for in vivo regulatory mutagenicity assessment.. Regul Toxicol Pharmacol. 2026, 164:105985.
 - 8) Koyama N, Furuham A, Kruhlak NL, Shinada NK, Izawa K. Potential for Computational Genotoxicity: A Report on Symposium 3 of the 53rd Annual Meeting of the Japanese Environmental Mutagen and Genome Society (JEMS), 2024. Genes Environ. 2026 Mar 12;48(1):8.
 - 9) Sugiyama K, Furuham A, Horibata K, Tsuda M, Izawa K, Tsuji G, Demizu Y, Matsushita K, Toyoda T, Hirabayashi Y, Saito Y, Honma M. Assessment of mutagenic potential of puberulic acid contaminated in red yeast rice (beni-koji) health food supplements. Mutagenesis. 2026 Feb 5;41(3): 110–118.
 - 10) Kuroki S, Yamada H, Odagiri M, Sugiyama KI, Yasui M, Sassa A. Quantifying epigenetic changes induced by chemical exposure using the epi-TK assay. Bio-protocol, 2026, 16, e5671.
- G-2. 学会発表
- 1) 古濱彩子、亀山暁子、本間正充、杉山圭一：in silico 香料スクリーニング評価法検討に関する遺伝毒性データ解析、第 53 回構造活性相関シンポジウム、2025 年 9 月、大阪市
 - 2) A, Furuham A : Beyond Big Data Analysis: Learn from the 2nd AMES/QSAR International Challenge Project、the 15th Global Summit on Regulatory Science (GSR25) Annual Conference、2025 年 9 月、スイス・ローザンヌ
 - 3) Yoshida Y, Song Y, Takaine H, Hwang-Fu YH, Johnson Z, Ura K, Sassa A. : Comprehensive Analysis of DNA Repair Mechanisms Regulated by Inosine RNA Modification.、56th Annual Meeting of The Environmental Mutagenesis and Genomics Society.、2025 年 9 月、NY, USA
 - 4) Sugiyama, K., Grúz, P., Sato, K. and Honma, M.: Effects of anthraquinone derivatives on expression of yeast *FLO1* gene under epigenetic regulation and *Oct3/4* gene in ES cells, the Environmental Mutagenesis and Genomics Society (EMGS) 2025 Annual Meeting. Poster, September 8, 2025. Rochester, NY, USA.
 - 5) 降旗千恵、杉山圭一、鈴木孝昌：遺伝毒性肝発がん物質の予測に有用な 4 マーカー遺伝子 (Bax, Btg2, Ccng1, and Cdkn1a)、第 84 回日本癌学会学術総会、2025 年 9 月、金沢市
 - 6) 古西 乃々香、北村 蒼史、鵜飼 明子、安

- 井 学、本間 正充、杉山 圭一、浦 聖恵、佐々 彰：O6-メチルグアニン DNA メチルトランスフェラーゼの新規生理学的機能の解明、日本環境変異原ゲノム学会第 54 回大会、2025 年 11 月、静岡市
- 7) 山北 啓吾、安井 学、本間 正充、杉山 圭一、藤木 亮次、金田 篤志、浦 聖恵、佐々 彰：ATAC-seq を用いたクロマチン構造を基準とした高次ゲノム不安定性質評価法の確立、日本環境変異原ゲノム学会第 54 回大会、2025 年 11 月、静岡市
- 8) 安井学、鵜飼明子、本間正充、杉山圭一：Ames 試験で強い陽性を示す香料物質 6-メトキシキノリンのグルタチオン補充型 TK6 試験によるフォローアップ、日本環境変異原ゲノム学会第 54 回大会、2025 年 11 月、静岡市
- 9) 赤川真崇、浦聖恵、佐々彰：酸化的 RNA 損傷を鋳型とした RNA ウィルス由来 RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ複合体の RNA 合成機構の解明、日本環境変異原ゲノム学会第 54 回大会、2025 年 11 月、静岡市
- 10) 田中陽菜、寺越菜央、山北啓吾、菅澤薫、浦聖恵、佐々彰：DNA 修復酵素 RNaseH2 機能不全による DNA 鎖切断を伴わない自然免疫応答メカニズムの解明、日本環境変異原ゲノム学会第 54 回大会、2025 年 11 月、静岡市
- 11) 古西乃々香、北村蒼史、鵜飼明子、安井学、本間正充、杉山圭一、浦聖恵、佐々彰：O6-メチルグアニン DNA メチルトランスフェラーゼの新規生理学的機能の解明、日本環境変異原ゲノム学会第 54 回大会、2025 年 11 月、静岡市
- 12) Sujin SONG、吉田昭音、山北啓吾、Yu-Hsien HWANG-FU、Zachary JOHNSON、浦聖恵、佐々彰：DNA 損傷応答とイノシン RNA 修飾の相互作用の解明、日本環境変異原ゲノム学会第 54 回大会、2025 年 11 月、静岡市
- 13) 山北啓吾、安井学、本間正充、杉山圭一、藤木亮次、金田篤志、浦聖恵、佐々彰：ATAC-seq を用いたクロマチン構造を基準とした高次ゲノム不安定性質評価法の確立、日本環境変異原ゲノム学会第 54 回大会、2025 年 11 月、静岡市
- 14) 高稲蛸、吉田昭音、菅澤薫、浦聖恵、佐々彰：化学物質ストレスによる R-loop 蓄積とゲノム不安定の関連性の検討、日本環境変異原ゲノム学会第 54 回大会、2025 年 11 月、静岡市
- 15) 鈴木 孝昌、三島 雅之、笠原 杏奈、最上由香里、高橋 華奈子、佐藤 薫、杉山 圭一：ナノポアシーケンサーを用いた簡便迅速な DNA メチル化解析、日本環境変異原ゲノム学会第 54 回大会、2025 年 11 月、静岡市
- 16) 晝間裕翔、岩崎滉、原田佳歩、佐々彰、浦聖恵：ヒストンメチル化酵素 NSD2 による新規 DNA 損傷修復機構、第 48 回日本分子生物学会年会、2025 年 12 月、横浜市
- 17) 市村智明、磯部博登、佐々彰、堀越直樹、胡桃坂仁志、菊地正樹、梅原崇史、浦聖恵：NSD2 のヒストンメチル化酵素活性に RNA が及ぼす影響 - 再構成クロマチンアレーを用いた解析、第 48 回日本分子生物学会年会、2025 年 12 月、横浜市
- 18) 古濱彩子、亀山暁子、杉山圭一、本間正充：in silico 香料スクリーニング評価法検討に関する遺伝毒性データ解析と考察、第 2 回千葉大学薬学部・国立医薬品食品衛生研究所交流会、2026 年 2 月、千葉市
- 19) 吉田昭音、Song Sujin、Song Yuqian、Hwang-Fu Yu-Hsien、Johnson Zachary、浦聖恵、佐々彰：RNA 編集を介したゲノム維持ネットワーク制御の分子基盤、第 43 回染色体ワークショップ・第 24 回核ダイナミクス研究会、2026 年 2 月、仙台市
- 20) 鈴木 孝昌、三島 雅之、佐藤 薫、杉山 圭一：動物細胞を用いた DNA メチル化検出法の検討、日本農芸化学会 2026 年度大会、2026 年 3 月、京都市
- 21) 最上 由香里、高橋 華奈子、鈴木 孝昌、伊澤 和輝、三島 雅之、柳井 修一、堀端克良、小泉 修一、杉山 圭一、佐藤 薫：

別添 3

神経細胞、ミクログリアにおける細胞老化にともなうゲノム変化と表現系の解析、
日本薬理学会第 99 回年会、2026 年 3 月、
仙台市

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