

研究課題名: 化審法における発がん性定量評価を見据えた新たな遺伝毒性評価技術構築のための
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 安全性生物試験研究センター
ゲノム安全科学部 部長

研究要旨

本研究課題は、化審法における発がん性定量評価を見据えた新たな遺伝毒性評価技術構築を進めるものであり、以下に示す各分担課題を推進することで、リードアクロス・ベンチマーク (BMD) 法等を活用した *in silico*、プロテオミクス・クロマチン免疫沈降法を用いた *in vitro* そして次世代シークエンサー・染色体不安定性に着目した *in vivo* 研究において同技術構築に資する成果を得た。

分担課題「既存のデータを活用した定量的発がん性評価手法の開発と活用法の提案に関する研究 (広瀬、井上)」では、既存のデータを活用した定量的発がん性評価手法の開発と活用法の提案のため、既知の遺伝毒性発がん物質等の公表データにおける *in vivo* 遺伝毒性と発がん性の用量反応関係を解析した結果、*in vivo* 小核試験の小核誘発率と TD_{50} 値との間に良好な相関関係が得られることが示された。また、トランジェニック遺伝毒性試験の突然変異頻度 (MF) と TD_{50} 値との相関性の解析を試行的に行った結果、全体的に *in vivo* 小核試験における解析結果よりも相関性は良好であった。化審法での人健康に関する有害性評価における *in silico* 評価手法の新たな活用場面を提案するため、国内外での活用状況等を調査した結果、リードアクロス (RA) やグルーピングが化審法で評価する毒性項目に適用できる方法であると考えられた。また、2 物質 (ジイソブチル=ヘキサンジオアート (CAS RN: 141-04-8) 及びノナン-1-オール (CAS RN: 143-08-8) を対象としたケーススタディに基づき、同様のケースに遭遇した場合のスクリーニング評価における RA による有害性クラス付与の進め方 (案) を提案した。分担課題「遺伝毒性発がんリスク評価のための *in vivo* 遺伝毒性の定量的解析」では、*In vivo* 遺伝子突然変異試験の定量的指標の導出と発がん性評価への利用可能性を検討するため、TGR 試験データから BMD 法を用いて変異原性 POD を算出し、発がん性 POD と比較した。肝発がん物質の検討では、両者は概ね正の相関性を示し、変異原性 $BMDL_{50}$ (mg/kg/day) を係数 100 で除すると発がん性 $BMDL_{10}$ を下回った。投与経路や解析臓器が異なる遺伝毒性発がん物質 12 物質の検討でも同様の傾向がみられた。異なる量的指標を比較するためには包括的な係数を用いることが有用と考えられた。分担課題「プロテオミクスデータを利用した *in vitro* 遺伝毒性試験の精緻化に関する研究」では、*in vitro* 遺伝毒性試験の精緻化を目的に、TK6 細胞を用いて Data Independent Acquisition (DIA) 法によるトキシコプロテオミクスを実施し、DNA 修復応答を検出できるか検討した。 H_2O_2 処理では、塩基除去修復やアポトーシス等の生命活動が明確に観察され、既知の遺伝毒性スキームとの整合性が確認された。一方、シスプラチン処

理では DNA 修復関連の生命活動の検出は限定的であり、感度やサンプリング時間の最適化が課題として浮上した。DIA 法によるプロテオミクスとエンリッチメント解析の統合は、遺伝毒性評価の新たな補完手法としての有用性が示唆された。分担課題「固定化標本を利用した定量定性的な新規 *in vitro/in vivo* 遺伝毒性評価手法の開発」では、発がん性試験を含む毒性試験等から得られる組織標本を用いた定量定性的な遺伝毒性評価法の技術基盤を整備するため、クロマチン免疫沈降法 (**Chromatin immunoprecipitation; ChIP**) を利用した遺伝毒性応答解析系に着目し、ホルマリン固定標本に ChIP 法を適用した。その結果、固定組織の可溶化等を達成し、*N*-ethyl *N*-nitrosoreea 投与マウス組織において、アルキル化 DNA 損傷応答反応を ChIP 法で検出できることを明らかにした。分担課題「NGS を用いた発がん性予測手法の開発に資する遺伝毒性研究」では、次世代シーケンサー (NGS) を用いた新規の *in vivo* 変異原性検出手法を開発を目的とし、TGR 試験に用いられたラット肝臓サンプルを対象に、エラー補正型シーケンス法 (PECC-Seq 法) を適用した。その結果、検出された変異頻度および変異スペクトルに明確な用量反応性が認められ、従来の *gpt* アッセイとの間に高い相関を確認した。本手法は、レポーター遺伝子を必要とせず、通常の試料から薬剤誘発性変異を高感度に検出可能であることから、*in vivo* 変異原性試験法として有望であり、今後の国際的な試験ガイドライン策定が期待される。分担課題「染色体不安定性を指標とする発がん性の定量的評価法の検討」では、28 日間反復投与毒性試験に組み込み可能な、病理組織切片を用いた小核検出を検討した。抗 *γ*-H2AX 抗体を用いた免疫組織化学染色による小核検出法として HLMN assay を確立し、種々の肝発がん物質及び非肝発がん物質の評価を実施することで、その有用性を確認した。また、染色体不安定性による化学発がん機序として、*acetamide* (AA) 誘発肝腫瘍の原因となるがん遺伝子の増幅と、染色体外環状 DNA の形成を明らかにし、AA の肝発がんにおける大型小核を起点とした *chromothripsis* の関与を支持する結果を得た。

これら得られた成果は、発がん性の定量評価と新規遺伝毒性評価技術提供に資するものであり、精緻な化学物質の遺伝毒性・発がん性評価を可能とする技術基盤として、OECD のテストガイドライン化等を通じ化学物質のより適切な管理措置に活用されることが期待される。

研究分担者

広瀬明彦	国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 安全性 予測評価部・客員研究員
井上 薫	国立医薬品食品衛生研究所 安全性生 物試験研究センター 安全性予測評価 部・室長
増村健一	国立医薬品食品衛生研究所 安全性生 物試験研究センター 安全性予測評価 部・部長
安井 学	国立医薬品食品衛生研究所 安全性生 物試験研究センター ゲノム安全科学 部・室長
堀端克良	国立医薬品食品衛生研究所 安全性生 物試験研究センター ゲノム安全科学 部・室長
津田雅貴	国立医薬品食品衛生研究所 安全性生 物試験研究センター ゲノム安全科学 部・室長
伊澤和輝	国立医薬品食品衛生研究所 安全性生 物試験研究センター ゲノム安全科学 部・主任研究官
鈴木 昌	国立医薬品食品衛生研究所 安全性生 物試験研究センター ゲノム安全科学 部・主任研究官
石井雄二	国立医薬品食品衛生研究所 安全性生 物試験研究センター 病理部・室長

A. 研究目的

化審法における発がん性定量評価を見据えた新たな遺伝毒性評価技術構築を進めるため、以下に記す5項目に関する研究を実施した。

1) 既存のデータを活用した定量的発がん性評価手法の開発と活用法の提案に関する研究 (広瀬、井上)

既知の遺伝毒性発がん物質等の公表データにおける *in vivo* 遺伝毒性と発がん性の用量反応関

係を解析すること、また、化審法での人健康に関する有害性評価における *in silico* 評価手法の新たな活用場面を提案することを目的にした。

2) 遺伝毒性発がんリスク評価のための *in vivo* 遺伝毒性の定量的解析 (増村)

遺伝毒性を有する化学物質の発がん性の定量的評価に応用可能な遺伝毒性評価法の開発を目指して、*in vivo* 変異原性試験の定量的評価指標の導出と発がん性評価への利用可能性を検討するため、トランスジェニック動物遺伝子突然変異試験 (TGR 試験) の用量反応データから遺伝毒性 POD (Point of Departure) を算出し、発がん性 POD との比較を行い、両者の相関性から発がん性評価に資する変異原性の定量的指標の利用可能性について検討することを目的とした。

3) プロテオミクスデータを利用した *in vitro* 遺伝毒性試験の精緻化に関する研究 (安井)

本研究の目的は、*in vitro* 遺伝毒性試験から発がんリスクの定量評価に資する高精度な解析手法を確立することである。特に、Data Independent Acquisition (DIA) 法を用いた網羅的プロテオミクスを *in vitro* 遺伝毒性試験系に導入し、従来の陽性・陰性判定だけでなく、細胞内における DNA 損傷応答や修復経路の活性化といった毒性機序を機能的に可視化・定量化することを目指す。既知の遺伝毒性物質 (H₂O₂、シスプラチン) を用い、エンリッチメント解析を通じて変動タンパク質群の生物学的意義を抽出し、トキシコプロテオミクスによる補完的評価基盤の構築を試みた。

4) 固定化標本を利用した定量定性的な新規 *in vitro/in vivo* 遺伝毒性評価手法の開発 (堀端)

in vitro 遺伝毒性試験結果から発がん性を定量的に予測するための基盤的な情報を得るため、遺伝毒性評価および発がん性評価に用いる研究材料・試験系等の統合を見据えた定量定性的な新規 *in vitro / in vivo* 遺伝毒性評価手法を開発することを目指し、クロマチン免疫沈降法 (Chromatin immunoprecipitation; ChIP) をベースとした遺伝毒性活性検出法の最適化を行った。

5) NGS を用いた発がん性予測手法の開発に資する遺伝毒性研究 (津田、伊澤、鈴木、杉山)

本研究は、次世代シーケンサー (NGS) を用いた新たな *in vivo* 変異原性評価手法の確立を目指し、発がん性予測の高度化に資する技術基盤の構築を目的とした。従来の *in vivo* 変異原性試験では、レポーター遺伝子を導入したトランスジェニック動物 (TGR) を用いた手法が用いられてきたが、煩雑な動物作製や特殊な解析系を必要とする

ため、代替技術の開発が求められている。一方、発がん性試験はラットを用いて長期的に行われることが多いため、ラット組織においても変異原性を高感度かつ定量的に評価可能な新規手法が必要である。本研究では、既存の TGR 試験由来のラット肝臓サンプルを用い、エラー補正型 NGS 法 (PECC-Seq) を適用することで、ラットにおける薬剤誘発性変異の検出を試み、gpt アッセイ等の従来法との相関性を検証しつつ、用量反応性評価の可能性を探った。

6) 染色体不安定性を指標とする発がん性の定量的評価法の検討と染色体不安定性による化学発がん機序に関する研究 (石井)

肝臓小核試験の結果と肝発がん性の有無には高い相関があることから、28 日間反復投与毒性試験に組み込み可能な、免疫組織化学染色法による小核を有する肝細胞 (MNHEP) の検出法を検討した。また、小核を起点とした化学発がん機序として、acetamide (AA) の肝発がんにおける chromothripsis 関与を検討した。

B. 研究方法

1) 既存のデータを活用した定量的発がん性評価手法の開発と活用法の提案に関する研究 (広瀬、井上)

「既存のデータを活用した定量的発がん性評価手法の開発と活用法の提案に関する研究 (広瀬、井上)」のうち、既知の遺伝毒性発がん物質等の公表データにおける *in vivo* 遺伝毒性と発がん性の用量反応関係の解析については、発がん性の定量的データとの比較が可能となる既存の定量的な *in vivo* 遺伝毒性試験データを収集するために、Gold らの CPDB に記載されている化学物質について、*in vivo* 遺伝毒性試験の報告されている文献収集を行った。原著を入手し、小核の誘発率、あるいは変異誘発率 (Mutation Frequency) のデータと Lhasa 社のデータベースより得られた TD₅₀ 値との相関性を解析した。化審法での *in silico* 評価手法の具体的な活用法の提案については、有害性評価における *in silico* 評価手法の国内外での活用状況等を調査し、化審法での人健康影響評価において活用可能な方法及び場面について検討した。さらに、その調査結果を踏まえ、スクリーニング評価においてリードアクロス (RA) を活用促進することを目指し、独自の RA による評価のケーススタディを実施し、そのケーススタディに基づき、化審法のためのスクリーニング評価における独自の RA による評価のあり方・進め方の検討を行

った。

2) 遺伝毒性発がんリスク評価のための *in vivo* 遺伝毒性の定量的解析 (増村)

TGR 試験と発がん性の量的相関性を検討した。肝発がん物質 4 物質について TGR 試験の肝臓における突然変異体頻度の用量反応データを用いて BMD 法により変異原性 POD を算出した。発がん性については carcinogenic potency database (CPDB) からデータを取得して発がん性 POD を算出した。変異原性 POD と発がん性 POD を比較した。また、発がん標的臓器が異なる 12 物質のデータを用いて相関性を検討した。さらに、BMD の信頼区間を考慮した変異原性と発がん性の強さの比較を行った。

3) プロテオミクスデータを利用した *in vitro* 遺伝毒性試験の精緻化に関する研究 (安井)

ヒト TK6 細胞を用い、陽性対照 (H₂O₂、シスプラチン)、陰性対照 (マンニトール) 物質の処理後、経時的に細胞をサンプリングし、タンパク質を抽出・トリプシン消化した後、DIA 法により網羅的プロテオミクス解析を実施した。質量分析データは Scaffold DIA で解析し、有意に変動したタンパク質群を抽出した。さらに、Metascape ウェブサイトを用いてエンリッチメント解析を行い、DNA 損傷応答や修復経路の活性化の有無を評価した。陰性対照においては、遺伝毒性作用が無いことを確認し、本解析系の特異性と信頼性を検証した。

4) 固定化標本を利用した定量定性的な新規 *in vitro/in vivo* 遺伝毒性評価手法の開発 (堀端)

in vitro 遺伝毒性試験結果から発がん性を定量的に予測するための基盤的な情報を得るため、遺伝毒性評価および発がん性評価に用いる研究材料・試験系等の統合を見据えた定量定性的な新規 *in vitro / in vivo* 遺伝毒性評価手法を開発することを目指す。そのため、第一段階として高濃度ホルムアルデヒド固定化細胞への ChIP の適用性を検証した。第二段階として、従来の *in vivo* 遺伝毒性評価で実施されている *in vivo* 末梢血小核試験の投与プロトコルを参照して *N*-enthyl *N*-nitrosorea (ENU) 等を投与する動物実験を実施し、そこから作成したホルマリン固定化肝臓標本を用いて、組織の可溶化および ChIP へ向けた DNA 切断条件の検討を実施した。その結果、ChIP 法への適用可能性が見出されたため、APE1 を認識するモノクローナル抗体を用いた ChIP 法に適用した。ChIP 法で得られた DNA 画分を鋳型 DNA とし、マウス

rDNA unit を標的としたプライマーセット 2 種 (rDNA_2 および rDNA_4) およびハウスキーピング遺伝子である *Gapdh* 遺伝子を標的としたプライマーセット 1 種を用いた定量的 PCR 解析により、DNA 損傷誘導時における APE1 の DNA 上での相対量変化を解析することで、DNA 上で直接的に生じている DNA 損傷応答の定量・定性的検出を試みた。

5) NGS を用いた発がん性予測手法の開発に資する遺伝毒性研究 (津田、伊澤、鈴木、杉山)

本研究では、過去に実施された TGR 試験において用いられたラットの肝臓組織を対象とし、DNA を抽出のうえ NGS ライブラリを作製し、エラー補正型 NGS 法である PECC-Seq 法を用いて全ゲノム領域における変異頻度と変異スペクトルの解析を実施した。2023 年度にはジエチルニトロソアミン (DEN) を用いた毒性試験サンプル (投与群 3 例・溶媒投与群 3 例) を対象に、NextSeq2000 を用いたシーケンスを行い、PECC-Seq 解析により変異頻度の検出と変異スペクトルの特徴把握を試みた。2024 年度には、より広範な検出能の確認と用量反応性評価を目的とし、エレミンを中用量 (100 mg/kg/day) および高用量 (400 mg/kg/day) で 13 週間投与したラットの肝臓試料 (中用量 2 例、高用量 2 例、溶媒投与群 1 例) について同様に PECC-Seq 解析を実施した。得られた変異頻度・変異スペクトルのデータは、既存の *gpt* アッセイ結果との相関解析を併せて行い、手法の妥当性と再現性を検証した。

6) 染色体不安定性を指標とする発がん性の定量的評価法の検討と染色体不安定性による化学発がん機序に関する研究 (石井)

免疫組織化学染色法による小核の検出を検討した。構築した抗 *g-H2AX* 抗体を用いた HLMN assay の有用性を検討するため、ラットに種々の肝発がん物質及び非発がん物質を 28 日間投与後、HLMN assay と肝臓小核試験により MNHEP を検出し、比較した。また、AA を 2.5% の濃度で 26 ~ 30 週間混餌投与した F344 ラットの肝臓から採取した腫瘍切片及び凍結組織を用いて、がん遺伝子の検索とコピー数増加の機序を検索し、染色体再構成の関与を検討した。

(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た。実験においては、適切な人道的エンドポイントを見極め、動物の苦痛を軽減するよう細心の注意を

払うとともに、使用する動物数を最小限に留めるなど、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

1) 既存のデータを活用した定量的発がん性評価手法の開発と活用法の提案に関する研究 (広瀬、井上)

「既存のデータを活用した定量的発がん性評価手法の開発と活用法の提案に関する研究 (広瀬、井上)」のうち、既知の遺伝毒性発がん物質等の公表データにおける *in vivo* 遺伝毒性と発がん性の用量反応関係の解析について、文献検索で得られた *in vivo* 小核試験で得られた小核誘発率を用いた解析では、十分なデータ数が得られなかったが、NTP 試験の中で行われた *in vivo* 小核試験のデータと TD₅₀ の解析では良好な相関関係が得られることが示された。一方トランジェニック遺伝毒性試験の突然変異頻度 (MF) と TD₅₀ 値の相関性解析も試行的に行った結果は、全体的に R² 値は *in vivo* 遺伝毒性試験結果で得られた解析結果より相関性が良好であった。また、体重あたりの全投与用量に対する MF 増加倍率 (fold change / (mg/kg)) に対する相関性が最も高かった。また、化審法での人健康に関する有害性評価における *in silico* 評価手法の新たな活用については、国内外のリスク評価機関における *in silico* 評価手法の活用状況等を調査した結果、RA 及びグルーピングについては、理論的には化審法での評価項目となっている一般毒性、生殖発生毒性、遺伝毒性、発がん性に適用できると考えられた。この調査結果を受けて実施した 2 物質 (ジイソブチル=ヘキサシジオアート (CAS RN: 141-04-8) 及びノナン-1-オール (CAS RN: 143-08-8) を対象としたケーススタディでは、評価対象物質の代謝物、類似物質候補とその代謝物の有害性評価の結果付された有害性クラスから、後者では炭素鎖長の異なる類似物質候補の有害性評価の結果付された有害性クラスから、類推により各評価対象物質 (場合により有害性クラス付与ができていなかった一部の類似物質候補) の有害性クラス (案) を付与することができた。また、これらのケーススタディに基づき、「類似物質候補の代謝物に共通性が認められるケース」及び「炭素鎖長の異なる類似

物質候補が得られるケース」に遭遇した場合の RA による有害性クラス付与の進め方（案）を提案した。

2) 遺伝毒性発がんリスク評価のための *in vivo* 遺伝毒性の定量的解析 (増村)

肝発がん物質においては、肝臓における変異原性 POD (BMDL₅₀) と発がん性 POD (TD₅₀) は概ね正の相関性を示した。標的組織が異なる腎発がん物質のデータを加えると相関性が低下する傾向がみられた。文献情報に基づいて遺伝毒性発がん物質 12 物質の変異原性 POD (BMDL₅₀) と発がん性 POD (BMDL₁₀) を比較した結果、両者は概ね正の相関性を示した。変異原性 BMDL₅₀ を係数 100 で除すると発がん性 BMDL₁₀ を下回った。BMD の信頼区間 (BMDL- BMDU の範囲) を考慮して検討した結果、個々の物質の変異原性の強さを順位付けすることはできなかった。一方、発がん性については、発がん性の強さは概ね BMDL₁₀ と相関していた。

3) プロテオミクスデータを利用した *in vitro* 遺伝毒性試験の精緻化に関する研究 (安井)

DIA 法によるトキシコプロテオミクスは、TK6 細胞から安定的に 5000 以上のタンパク質を同定・定量できた。H₂O₂ 処理では、DNA 修復やアポトーシス関連の生命活動が明確に検出され、既知の遺伝毒性スキームと一致した。一方、非遺伝毒性物質であるマンニトール処理では、これらの生命活動は検出されず、解析系の特異性が示された。シスプラチン処理では限定的ながら DNA 修復関連の生命活動が観察されたが、検出にはサンプリング時間や解析感度の最適化が必要であることが明らかとなった。

4) 固定化標本を利用した定量定性的な新規 *in vitro/in vivo* 遺伝毒性評価手法の開発 (堀端)

高濃度ホルムアルデヒド固定化細胞への ChIP の適用性を検証した結果、1%ホルムアルデヒドで固定化した条件と同等のリンカーDNA 切断条件では、3.7%ホルムアルデヒド固定化細胞のリンカーDNA の十分な切断は見られなかった。その一方で、超音波のサイクルを大幅に増やした結果、3.7%ホルムアルデヒド固定化細胞のリンカーDNA は ChIP に供することができる大きさまで切断することができることを明らかにした。また、「拡大希釈および終夜脱架橋」による固定組織の可溶化と DNA 切断条件を検討した。その結果、ChIP 法への適用可能性が見出された。この可溶化条件を、APE1 を認識するモノクローナル抗体を用いた ChIP 法に適用した結果、ENU 投与マウス

組織において、アルキル化 DNA 損傷応答反応を検出できることを明らかにした。

5) NGS を用いた発がん性予測手法の開発に資する遺伝毒性研究 (津田、伊澤、鈴木、杉山)

2023 年度の DEN 投与では、溶媒投与群の 1.0×10^{-6} に対し、DEN 投与群では平均 6.6×10^{-6} の変異頻度が検出され、統計的に有意な増加が示された ($p < 0.05$)。また、変異スペクトル解析では T>A 変異が顕著に増加し、DEN 特異的な変異パターンを検出が可能であることが確認された。gpt アッセイ結果との相関係数も $R^2 = 0.89$ と高い一致を示した。2024 年度のエレミン投与試験では、非投与群で 1.1×10^{-7} 、中用量群で 1.9×10^{-7} 、高用量群で 7.4×10^{-7} の変異頻度が検出され、用量依存的な増加が確認された。また、T>A、T>C、C>A といった特定の塩基変異においても用量依存性が見られた。これらの結果は、エレミンがラット肝臓において変異原性を有することを示唆するとともに、NGS ベースの変異検出手法が薬剤特異的な変異スペクトルの評価にも有用であることを示した。gpt アッセイとの相関も $R^2 = 0.93$ と非常に高かった。

6) 染色体不安定性を指標とする発がん性の定量的評価法の検討と染色体不安定性による化学発がん機序に関する研究 (石井)

抗 g-H2AX 抗体を用いた免疫組織化学染色法に陽性を呈する小核をカウントすることで、MNHEP の検出が可能であることを明らかにした。Acetamide、quinolin、N-Nitrosodipropylamine、nitrosopyrrolidine、thioacetamide、methapyrilene 及び potassium bromate を 28 日間投与したラット肝臓の評価を実施した結果、肝発がん物質で MNHEP の有意な増加が見られ、HLMN assay と肝臓小核試験の結果は高い相関を示した。また、Myc 及び Mdm2 の免疫組織化学染色において、AA 誘発肝腫瘍は高頻度に陽性を呈し、Myc 遺伝子のコピー数増加領域は染色体外環状 DNA (ecDNA) を形成していることが明らかになった。

D. 考察

1) 既存のデータを活用した定量的発がん性評価手法の開発と活用法の提案に関する研究 (広瀬、井上)

「既存のデータを活用した定量的発がん性評価手法の開発と活用法の提案に関する研究」のうち、既知の遺伝毒性発がん物質等の公表データにおける *in vivo* 遺伝毒性と発がん性の用量反応関係の解析については、予測式から得られる *in vivo* 小

核誘発率からの TD₅₀ 予測直線から 5 倍程度以内の直線の中に多くの点が入るということは、*in vivo* 小核誘発率からこの予測式をもとに予測値を定量的評価値として使うことができる可能性を示している。一方、トランジェニック遺伝毒性試験の突然変異頻度 (MF) と TD₅₀ 値の相関性解析では、各論文の曝露条件は実験毎に異なっており、より最適な指標を求めるために、さらなるデータの集積や試験条件の統一化等も必要になってくると考えられた。しかし、曝露条件の不均一性にもかかわらず、良好な相関性が得られたことは、*in vivo* 試験系による突然変異頻度に関する指標を用いた発がん性の定量評価手法の方が *in vivo* 小核試験よりも精度の高い評価手法が開発できる可能性を示したと考えられる。化審法での人健康に関する有害性評価における *in silico* 評価手法の新たな活用については、国内外のリスク評価機関における *in silico* 評価手法の活用状況等を調査した結果、RA 及びグルーピングについては、理論的には化審法での評価項目となっている一般毒性、生殖発生毒性、遺伝毒性、発がん性に適用できると考えられた。ただし、類似性等を含め妥当性がある評価結果が少ない現状から考えると、容易に活用できる方法ではないと思われた。2 物質のケーススタディに基づき「類似物質候補の代謝物に共通性が認められるケース」及び「炭素鎖長の異なる類似物質候補が得られるケース」に遭遇した場合のスクリーニング評価における RA による有害性クラス付与の進め方 (案) を提案した。この進め方 (案) は、あくまでも一研究者の検討結果に基づくものであるが、ノナン-1-オールについては、既に本審まで終了していることから、類推した有害性クラスについては妥当性が認められており、進め方は実用的であったと考える。一方、ジイソブチル=ヘキサンジオアートについては、令和 7 年度中に提案した進め方で予審・本審を実施する。

2) 遺伝毒性発がんリスク評価のための *in vivo* 遺伝毒性の定量的解析 (増村)

肝発がん物質の標的組織において変異原性 POD と発がん性 POD に概ね正の相関がみられた。投与経路や解析臓器が異なる遺伝毒性発がん物質 12 物質の TGR 試験データを用いた検討において、変異原性 POD と発がん性 POD が概ね正の相関性を示し、変異原性 POD を係数 100 で除した値が発がん性 POD を下回ることが示唆された。TGR 試験から算出した変異原性 POD を発がん性評価の量的指標に利用できる可能性が示唆され

た。一方、BMD の信頼区間 (BMDL-BMDU の範囲) を考慮した検討では、個々の物質の変異原性の強さを順位付けすることはできず、TGR 試験から導出された BMD の精度が十分ではない可能性が考えられた。

3) プロテオミクスデータを利用した *in vitro* 遺伝毒性試験の精緻化に関する研究 (安井)

DIA 法を用いたプロテオミクスは、遺伝毒性評価における機序的情報の補完手法として有用である可能性が示された。特に、H₂O₂ 処理においては DNA 修復やストレス応答に関与する生命活動が明確に検出され、既知の遺伝毒性スキームと整合した結果が得られた。一方で、シスプラチンでは期待された修復関連の生命活動反応が限定的であり、プロテオーム変動の検出にはサンプリング時間の最適化や感度向上が課題として残った。また、陰性対照であるマニトールにおいては DNA 修復関連の生命活動が検出されなかったことから、本手法が非特異的反応を示さず、遺伝毒性物質による特異的応答を捉える能力を有することが確認された。

4) 固定化標本を利用した定量定性的な新規 *in vitro/in vivo* 遺伝毒性評価手法の開発 (堀端)

第一段階の研究で培養細胞では 3.7%ホルムアルデヒド固定化条件においても、ChIP に最適とされるサイズの DNA 画分が得られることが明らかになった。第二段階の研究では固定化組織への適用を試みた結果、「拡大希釈および終夜脱架橋」による固定組織の可溶化条件では免疫沈降に適用可能なサンプル調整が可能であることが明らかになった。また、この可溶化条件下での ChIP および定量的 DNA 解析結果から、rDNA を標的とした場合は ENU 投与による APE1 の rDNA への結合量の増大が見られた。その一方で、*Gapdh* 遺伝子を標的とした場合は有意な差は検出されなかった。この原因として、rDNA は 1 細胞中にマルチコピー存在する一方で、*Gapdh* 遺伝子は 2 コピーしか存在せず、検出感度が低くなっていることが考えられる。培養細胞を用いた通常の ChIP の結果と比較すると、固定組織を用いた結果では全般的に %Input 値が非常に低くなっていた。この原因は、今回適用した組織可溶化条件では終夜脱架橋という過程が必要であり、この過程で DNA と APE1 の多くの架橋が外れてしまっている可能性が考えられる。しかしながら、その場合でも ENU 投与による APE1 の rDNA への結合量の増大が見られていることから、今回の可溶化条件でも本手法によりアルキル化 DNA 損傷応答反応を検

出できることを意味する。従って、「拡大希釈および終夜脱架橋」の方法をベースとしたより詳細な組織可溶化の条件検討等により、現状よりも感度良くアルキル化 DNA 損傷応答反応の検出が可能のなる可能性がある。

5) NGS を用いた発がん性予測手法の開発に資する遺伝毒性研究 (津田、伊澤、鈴木、杉山)

ecNGS とくに PECC-Seq 法を用いた *in vivo* 変異原性評価手法が、従来の TGR 試験を代替する信頼性と汎用性を有していることが示された。特に、ラットにおける薬剤投与後の変異頻度と変異スペクトルの評価において、既存の gpt アッセイと同等、あるいはそれ以上の精度で変異の検出が可能であること、また薬剤特異的な変異の特徴を変異スペクトル解析により捉えられる点が大きな成果である。これにより、レポーター遺伝子を持たない通常のラットサンプルでも、定量的かつ特異的な変異評価が可能となる新たな *in vivo* 試験系の構築が現実的となった。さらに、エレミン投与試験では用量依存性も明確に確認され、定量的な毒性評価指標としての活用可能性も示された。一方で、解析対象に限られた数のサンプルであること、標準プロトコールの作成など、ガイドライン化へ向けた課題も残る。

6) 染色体不安定性を指標とする発がん性の定量的評価法の検討と染色体不安定性による化学発がん機序に関する研究 (石井)

種々の発がん物質投与によって生じた MNHEP の割合は、HLMN assay と肝臓小核試験の間で高い相関を示したことから、HLMN assay が MNHEP の検出法として有用であることが確認された。既報と同様に MNHEP の増加は非遺伝毒性肝発がん物質でも増加したことは、本法が化学物質の発がん性評価法にも応用できることを示唆する結果であった。また、AA 誘発肝腫瘍では、Myc 及び Mdm2 が高頻度に陽性を呈したことから、コピー数増加に伴うこれら遺伝子の発現が発がんの原因であると考えられた。さらに、Myc 遺伝子が ecDNA を形成していたことは、これらの変化が chromothripsis によって生じたことを支持する結果であった。

E. 結論

1) 既存のデータを活用した定量的発がん性評価手法の開発と活用法の提案に関する研究 (広瀬、井上)

「既存のデータを活用した定量的発がん性評価手法の開発と活用法の提案に関する研究」のう

ち、既知の遺伝毒性発がん物質等の公表データにおける *in vivo* 遺伝毒性と発がん性の用量反応関係の解析については、既存の *in vivo* 遺伝毒性試験データと同じ試験対象物質の発がん性の定量指標である TD₅₀ 値との相関性を調べた結果、NTP 試験として行われた *in vivo* 小核試験の小核誘発率と TD₅₀ 値との解析では、良好な相関関係が得られることが示された。また、トランジェニック遺伝毒性試験の突然変異頻度 (MF) と TD₅₀ 値との相関性の解析も試行的に行った。全体的に *in vivo* 小核試験における解析結果よりも相関性は良好であったが、検索で得られた論文の曝露手法が統一されていないことから、今後 TD₅₀ 値と比較するための最適な指標の検討が必要になることが示された。化審法での人健康に関する有害性評価における *in silico* 評価手法の新たな活用場面の提案については、有害性評価における *in silico* 評価手法の国内外での活用状況等を調査した結果、RA やグルーピングが、化審法で評価する毒性項目に適用できる方法であると考えられたため、化審法のスクリーニング評価に活用することを前提とした独自の RA のあり方を提案することを目指し、2物質(ジイソブチル=ヘキサジオアート (CAS RN: 141-04-8) 及びノナン-1-オール (CAS RN: 143-08-8)を対象としたケーススタディを実施した。各々のケースについてどのように有害性クラスを類推するべきかを検討した結果を踏まえ、「類似物質候補の代謝物に共通性が認められるケース」及び「炭素鎖長の異なる類似物質候補が得られるケース」に遭遇した場合のスクリーニング評価における RA による有害性クラス付与の進め方(案)を提案することができた。この進め方の案は、あくまでも一研究者による検討結果であるため、国内外の RA 評価事情や専門家からの客観的意見に基づき、必要に応じて改善することがありうる。

2) 遺伝毒性発がんリスク評価のための *in vivo* 遺伝毒性の定量的解析 (増村)

In vivo 遺伝子突然変異試験の定量的指標の導出と発がん性との量的相関を検討するため、TGR 試験データから BMD 法を用いて変異原性 POD を算出し、発がん性 POD と比較した。肝発がん物質の検討では、両者は概ね正の相関性を示し、変異原性 BMDL₅₀ (mg/kg/day) を係数 100 で除すると発がん性 BMDL₁₀ を下回った。投与経路や解析臓器が異なる遺伝毒性発がん物質 12 物質の検討でも同様の傾向がみられた。BMD の信頼区間 (BMDL-BMDU の範囲) の比較において、個々

の物質の変異原性の強さを順位付けすることはできなかった。異なる量的指標を比較するためには包括的な係数を用いることが有用と考えられた。

3) プロテオミクスデータを利用した *in vitro* 遺伝毒性試験の精緻化に関する研究 (安井)

TK6 細胞に遺伝毒性物質 (H₂O₂、シスプラチン) を処理して DIA プロテオーム解析を行い、その結果を未処理および非遺伝毒性対照群と比較した。一度の DIA 解析で約 5000 種のタンパク質を安定して同定でき、遺伝毒性物質暴露群では DNA 修復や酸化ストレス応答経路の変動が確認された。しかし、検出感度の向上や適切なサンプリング時間の設定など改善が必要であることが分かった。本研究で構築された DIA プロテオミクスとエンリッチメント解析系は、Weight of evidence アプローチの観点から *in vitro* 遺伝毒性評価を精緻化し得る有望な手法であると考えられた。今後、より広範な化学物質を対象とした検証が必要と考える。

4) 固定化標本を利用した定量定性的な新規 *in vitro/in vivo* 遺伝毒性評価手法の開発 (堀端)

ChIP 法ではクロマチン画分の最適な可溶化が必須である。第一段階の研究で培養細胞では 3.7% ホルムアルデヒド固定化条件においても、ChIP に最適とされるサイズの DNA 画分が得られることが明らかになった。第二段階の研究では、固定組織標本可溶化の条件検討を実施した結果、「拡大希釈および終夜脱架橋」による固定組織の可溶化と DNA 切断条件を検討した。その結果、ChIP 法への適用可能性が見出された。この可溶化条件を、APE1 を認識するモノクローナル抗体を用いた ChIP 法に適用した結果、ENU 投与マウス組織において、アルキル化 DNA 損傷応答反応を検出できることを明らかにした。将来的に、解析数を増やして堅牢性を確認する必要があるが、ChIP 法による遺伝毒性応答反応解析系のホルマリン固定化組織標本への潜在性が示された。

5) NGS を用いた発がん性予測手法の開発に資する遺伝毒性研究 (津田、伊澤、鈴木、杉山)

本研究では、次世代シーケンシング技術を基盤とした *in vivo* 変異原性検出手法の基礎開発と有用性の検証を目的に、TGR 試験サンプルを用いたラット肝臓組織に対する PECC-Seq 解析を実施し、薬剤誘発性の変異頻度や変異スペクトルの用量依存的変化を高精度に検出できることを実証した。gpt アッセイとの高い相関性も得られ、既存手法の代替技術として十分な妥当性を有するこ

とが確認された。今後は対象化合物・臓器の拡充を通じて、*in vivo* 変異原性試験法の国際的ガイドライン化に資するデータの蓄積と実用化が期待される。

6) 染色体不安定性を指標とする発がん性の定量的評価法の検討と染色体不安定性による化学発がん機序に関する研究 (石井)

g-H2AX の免疫組織化学染色による HLMN assay を構築し、28 日間反復投与試験で得られた組織切片を用いて、MNHEP の頻度を評価できることを確認した。また、AA 誘発腫瘍において ecDNA の形成を明らかにし、AA の肝発がんにおける chromothripsis の関与を支持する結果を得た。

F. 研究発表

論文発表

1. Grúz P, Yasui M, Ukai A, Horibata K, Honma M, Sugiyama KI. Potent mutagenicity of an azide, 3-azido-1,2-propanediol, in human TK6 cells. *Mutation Research* 876–877, 50347531, 2021
2. Iso T, Natsume M, Murata Y, Shigeta Y, Hirose N, Umamo T, Horibata K, Masumura K, Sugiyama K, Matsumoto M, Hirose A: Absence of *in vivo* mutagenicity of 4,4'-oxybis(benzenesulfonohydrazide) in liver and glandular stomach of MutaTM Mouse. *Fundamental Toxicol Sci* 2022 9:31-36.
3. Honma M, Yamada M, Yasui M, Horibata K, Sugiyama K, Masumura K: Genotoxicity assessment of food-flavoring chemicals used in Japan. *Toxicology Reports* 2022 9: 1008-1012.
4. Kawashima A, Inoue K, Ushida K, Kai K, Suzuki H, Matsumoto M, Masumura K, Hirose A: Derivation of human health hazard assessment values for toluene under the Japanese Chemical Substances Control Law. *Fundamental Toxicol Sci* 2022 9:123-133.
5. 杉山圭一, 増村健一: ゲノム不安定性評価を見据えた遺伝毒性研究の新潮流. *日薬理誌* 2022 157: 1-6.
6. Horibata K, Takasawa H, Hojo M, Taquahashi Y, Shigano M, Yokota S, Kobayashi N, Sugiyama KI, Honma M, Hamada S. *In vivo* genotoxicity assessment of a multiwalled carbon nanotube in a mouse ex vivo culture. *Genes and Environment* 44, 24, 2022

7. Takasu S., Ishii Y., Namiki M., Nakamura K., Mitsumoto T., Takimoto N., Nohmi T., Ogawa K. Comprehensive analysis of the general toxicity, genotoxicity, and carcinogenicity of 3-acethyl-2,5-dimethylfuran in male gpt delta rats. *Food Chem. Toxicol.* 2023, 172, doi: 10.1016/j.fct.2022.113544.
8. Kuroda K., Ishii Y., Takasu S., Matsushita K., Kijima A., Nohmi T., Umemura T. Toxicity, genotoxicity, and carcinogenicity of 2-methylfuran in a 90-day comprehensive toxicity study in gpt delta rats. *Food Chem. Toxicol.* 2022, 168, doi: 10.1016/j.fct.2022.113365.
9. Ishii Y., Nakamura K., Mitsumoto T., Takimoto N., Namiki M., Takasu S., Ogawa K. Visualization of the distribution of anthraquinone components from madder roots in rat kidneys by desorption electrospray ionization-time-of-flight mass spectrometry imaging. *Food Chem. Toxicol.* 2022; 161, 112851.
10. Ogawa K., Ishii Y., Toyoda T. Role and potential of histopathological specimens in the toxicological evaluation of pharmaceuticals and chemicals. *Nihon Yakurigaku Zasshi.* 2022, 157, 139-145, doi: 10.1254/fpj.21102.
11. Liu W, Yasui M., Sassa A, You X, Wan J, Cao Y, Xi J, Zhang X, Honma M, Luan Y: FTO regulates the DNA damage response via effects on cell-cycle progression. *Mutat. Res.* 887, 503608, 2023
12. Kawashima A, Inoue K., Ushida K, Kai K, Suzuki H, Yoshida-Yamashita LS, Hirose A, Masumura K.: Derivation of human health hazard assessment values of 1,2-dichloroethane under the Japan Chemical Substances Control Law. *Fundamental Toxicol Sci.* 10: 91-103, 2023
13. Murata Y, Natsume M, Takako I, Shigeta Y, Hirose N, Umamo T, Horibata K., Sugiyama KI., Masumura K., Hirose A., Matsumoto M: In vivo mutagenicity assessment of styrene in MutaMouse liver and lung. *Genes and Environment.* 45, 12, 2023
14. Murata Y, Suzuki K, Shigeta Y, Iso T, Hirose N, Umamo T, Horibata K., Sugiyama KI., Hirose A, Masumura K., Matsumoto M: In vivo mutagenicity assessment of orally treated tert-butyl hydroperoxide in the liver and glandular stomach of MutaMouse. *Genes and Environment.* 45, 29, 2023
15. Beevers C, Uno Y, Meurer K, Hamada S, Hashimoto K, Kirkland D, LeBaron MJ, Le Curieux F, Le Hegarat L, Martus HJ, Masumura K., Ohyama W, Roberts DJ, Vasquez M, Whitwell J, Witt KL: *In Vivo* Genotoxicity Testing Strategies: Report from the 8th International Workshop on Genotoxicity Testing (IWGT). *Environ Mol Mutagen.* Early View: doi: 10.1002/em.22578., 2023
16. You X, Cao Y, Suzuki T., Shao J, Zhu B, Masumura K., Xi J, Liu W, Zhang X, Luan Y: Genome-wide direct quantification of *in vivo* mutagenesis using high-accuracy paired-end and complementary consensus sequencing. *Nucleic Acids Res.* 51:e109., 2023
17. Takeda-Nishikawa K, Rajaguru P, Miyazato N, Suzuki T. What samples are suitable for monitoring antimicrobial-resistant genes? Using NGS technology, a comparison between eDNA and mrDNA analysis from environmental water. *Front. Microbiol.*, 14, 954783, 2023
18. Yamada M, Suzuk T., Kohara A, Honma M Carcinogenic risk of food additive AF-2 banned in Japan: a case study on reassessment of genotoxicity. *Genes Environ.*, 45, 33, 2023
19. Hirose S, Ohya K, Yoshinari T, Ohnishi T, Mizukami K, Suzuki T, Takinami K, Suzuki T., Lee K, Iyoda S, Akeda Y, Yahata Y, Tsuchihashi Y, Sunagawa T, Hara-Kudo Y. Atypical diarrhoeagenic Escherichia coli in milk related to a large foodborne outbreak. *Epidemiol Infect.*, 151, e150, 2023
20. Shimizu N, Hamada Y, Morozumi R, Yamamoto J, Iwai S, Sugiyama KI., Ide H, Tsuda M.: Repair of topoisomerase 1-induced DNA damage by tyrosyl-DNA phosphodiesterase 2 (TDP2) is dependent on its magnesium binding. *J Biol Chem.* 299, 104988, 2023
21. Izawa K., Tsuda M., Suzuki T., Honma M, Sugiyama KI.: Detection of *in vivo* mutagenicity in rat liver samples using error-corrected sequencing techniques. *Genes Environ.* 45, 30, 2023
22. 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
23. 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
 24. 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
 25. Takimoto N., Ishii Y., Mitsumoto T., Takasu S., Namiki M., Shibusaki 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
 26. Beal MA, Chen G, Dearfield KL, Gi M, Gollapudi B, Heflich RH, Horibata K., Long AS, Lovell D, Parsons BL, Pfuhrer SP, Wills J, Zeller A, Johnson G, White PA: Interpretation of In Vitro Concentration-Response Data for Risk Assessment and Regulatory Decision-making: Report from 2022 IWGT Quantitative Analysis Expert Working Group Meeting. *Environmental and Molecular Mutagenesis.* Version of Record online: 01 February 2024
 27. Parsons BL, Beal MA, Dearfield KL, Douglas GR, Gi M, Gollapudi B, Heflich RH, Horibata K., Kenyon M, Long AS, Lovell D, Lynch AM, Myers MB, Pfuhrer S, Vespa A, Zeller A, Johnson G, White PA: Severity of Effect Considerations Regarding the Use of Mutation as a Toxicological Endpoint for Risk Assessment: A Report from the 8th International Workshop on Genotoxicity Testing (IWGT). *Environmental and Molecular Mutagenesis.* in press, 2024
 28. Kawashima A, Inoue K. Re-evaluation of the reduced heart weights in male rats in a 28-day oral repeated-dose toxicity study of tetramethylammonium hydroxide. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 153: 105712, 2024
 29. Kawashima A, Inoue K., Ushida K, Kai K, Yoshida-Yamashita LS, Masumura K. Derivation of human health hazard assessment values of tetramethylammonium hydroxide (TMAH) under the Japan Chemical Substances Control Law. *Fundamental Toxicol Sci.* 11: 267-278, 2024
 30. Hosoi S, Hirose T, Matsumura S, Otsubo Y, Saito K, Miyazawa M, Suzuki T., Masumura K., Sugiyama KI. Effect of sequencing platforms on the sensitivity of chemical mutation detection using Hawk-Seq™. *Genes Environ.* 2024;46:20.
 31. Iso T, Suzuki K, Murata Y, Hirose N, Umano T, Horibata K., Sugiyama KI., Hirose A, Masumura K., Matsumoto M: Lack of in vivo mutagenicity of carbendazim in the liver and glandular stomach of MutaMice. *Genes Environ.* 2024;46:7.
 32. 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.* 2024;894:503729.
 33. Iwasaki K, Tojo A, Kobayashi H, Shimizu K, Kamimura Y, Horikoshi Y, Fukuto A, Sun J, Yasui M., Honma M, Okabe A, Fujiki R, Nakajima NI, Kaneda A, Tashiro S, Sassa A, Ura K. Dose-dependent effects of histone methyltransferase NSD2 on site-specific double-strand break repair. *Genes Cells.* 2024 Nov;29(11):951-965. doi: 10.1111/gtc.13156.
 34. Nakano T, Akamatsu K, Kohzaki M, Tsuda M, Hirayama R, Sassa A, Yasui M., Shoukamy MI, Hiromoto T, Tamada T, Ide H, Shikazono N. Deciphering repair pathways of clustered DNA damage in human TK6 cells: insights from atomic force microscopy direct visualization. *Nucleic Acids Res.* 2025 Jan 7;53(1):gkae1077. doi: 10.1093/nar/gkae1077.
 35. Parsons BL, Beal MA, Dearfield KL, Douglas GR, Gi M, Gollapudi B, Heflich RH, Horibata K., Kenyon M, Long AS, Lovell D, Lynch AM, Myers MB, Pfuhrer S, Vespa A, Zeller A, Johnson G, White PA. Severity of Effect Considerations Regarding the Use of Mutation as a Toxicological Endpoint for Risk Assessment: A Report from the 8th International Workshop on Genotoxicity Testing (IWGT). *Environmental and Molecular Mutagenesis.* in press
 36. Furihata C., Suzuki T. Four functional genotoxic

marker genes (Bax, Btg2, Ccng1, and Cdkn1a) discriminate genotoxic hepatocarcinogens from non-genotoxic hepatocarcinogens and non-genotoxic non-hepatocarcinogens in rat public toxicogenomics data, Open TG-GATEs. *Genes Environ.* 2024; 46: 28.

37. Corton JC, Auerbach SS, Koyama N., Mezencev R., Yauk CL., Suzuki T Review and meta-analysis of gene expression biomarkers predictive of chemical-induced genotoxicity in vivo. *Environ. Mol. Mutagen.* 2025: doi: 10.1002/em.22646
38. Froetschl R., Corton JC., Li H., Aubrecht J., Scott S. Auerbach SS., Caiment F., Doktorova TY., Fujita Y., Jennen D., Koyama N., Meier MJ., Mezencev R., Recio L., Suzuki T., Yauk CL. Consensus findings of an IWGT Workshop on using Transcriptomic Biomarkers to Predict Genotoxicity. *Environ. Mol. Mutagen.* 2025: doi: 10.1002/em.22645
39. 築茂由則, 吉田徳幸, 大岡伸通, 内田恵理子, 鈴木孝昌, 米満研三, 上間匡, 本間正充, 合田幸広, 井上貴雄: 共通ウイルスゲノム RNA を用いた COVID-19 診断用核酸増幅検査薬の一斉性能評価試験. *医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス*, 2024;55:295-310
40. Shimizu N, Izawa K, Washif M, Morozumi R, Hirota K, Tsuda T: Role of TDP2 in the repair of DNA damage induced by the radiomimetic drug Bleomycin. *Genes Environ.* 28;47(1):7. 2025
41. Nakamura K., Ishii Y., Takasu S., Namiki M., Soma M., Takimoto N., Matsushita K., Shibutani M., Ogawa K. Chromosome aberrations cause tumorigenesis through chromosomal rearrangements in the hepatocarcinogenesis rat model. *Cancer Sci.* 2024, 115, 3612-3621, doi: 10.1111/cas.16324

学会発表

1. 増村健一: HESI GTTC annual meeting報告. 日本環境変異原ゲノム学会・MMS研究会第80回定例会 (2022.6)
2. 村田康允, 磯貴子, 重田義之, 広瀬望, 馬野高昭, 堀端克良, 増村健一, 杉山圭一, 松本真理子, 広瀬明彦: トランスジェニックマウスを用いたスチレンの遺伝子突然変異試験. 第49回日本毒性学会学術年会(2022.6)
3. 磯貴子, 村田康允, 重田義之, 広瀬望, 馬野

高昭, 堀端克良, 増村健一, 杉山圭一, 松本真理子, 広瀬明彦: カルベンダジムの *in vivo* 遺伝毒性評価. 第49回日本毒性学会学術年会 (2022.6)

4. 石井雄二, 瀧本憲史, 河上強志, 田原麻衣子, 中村賢志, 満元達也, 並木萌香, 高須伸二, 小川久美子. Acetamide の肝発がん機序に関する検討: 血液及び肝臓中動態のラット系統差の比較. 第 49 回日本毒性学会学術集会, 北海道 (2022.6)
5. 瀧本憲史, 石井雄二, 満元達也, 並木萌香, 高須伸二, 渋谷 淳, 小川久美子. Acetamide が誘発するラット肝細胞における大型小核の形成機序. 第49回日本毒性学会学術集会, 北海道 (2022.6)
6. 相馬明玲, 石黒聖奈, 日比大介, 高須伸二, 石井雄二, 梅村隆志. ラット肝発がん物質フラン投与によるSOX9陽性肝細胞の葉特異的出現. 第49回日本毒性学会学術集会, 北海道 (2022.6)
7. Masumura K.: Mutagenicity in germ cells and de novo mutations in the offspring. The 13th International Conference on Environmental Mutagens (ICEM) and the 53rd Annual Meeting of the Environmental Mutagenesis and Genomics Society (EMGS) (2022.8)
8. Matsumura S, Hirose T, Otsubo Y, Ikeda N, Yamane M, Suzuki T, Masumura K, Sugiyama K.: Evaluation of the error-corrected sequencing-based mutagenicity assay using gpt delta mice. The 13th International Conference on Environmental Mutagens (ICEM) and the 53rd Annual Meeting of the Environmental Mutagenesis and Genomics Society (EMGS) (2022.8)
9. Horibata K, Sugiyama KI. Detection of Genotoxic Reactions Through Directly Analyzing DNA Damage Responses on Chromatin Fraction. The 13th International Conference on Environmental Mutagens (ICEM) and the 53rd Annual Meeting of the Environmental Mutagenesis and Genomics Society (EMGS) (2022.8)
10. 増村健一: マウス雄性生殖細胞に誘発された点突然変異と次世代個体の de novo 突然変異の解析. 日本放射線影響学会第65回大会 (2022.9)
11. 石井雄二. 病理学から見た化学物質安全性評

- 価におけるイメージング質量分析の有用性。第47回日本医用マススペクトル学会年会, Web (2022.9)
12. Matsumoto M, Murata Y, Hirose N, Iso T, Shigeta Y, Umano T, Hirose A : Derivation of a target value of 1,3-butadiene, a possible contaminant, in drinking water, ICT2022, (2022.9)
 13. Gruz P, Yasui M, Ukai A, Horibata K, Honma M, Sugiyama KI. Potent mutagenicity of azidoglycerol in human TK6 cells. 7th Asian Conference on Environmental Mutagens and the 19th Conference of Chinese Environmental Mutagen Society (2022.11)
 14. 増村健一, 橋本清弘 : 8th IWGT概要報告. 日本環境変異原ゲノム学会・MMS研究会第81回定例会 (2022.11)
 15. 堀端克良, 木本崇文. Pig-a アッセイ. 哺乳動物試験研究会 第 81 回定例会 (2022.11)
 16. 増村健一, 安東朋子, 石井雄二, 杉山圭一 : *gpt delta*マウスを用いたアクリルアミドの生殖細胞変異原性と次世代個体ゲノム変異の解析. 日本環境変異原ゲノム学会第51回大会 (2022.11)
 17. 竹入章, 和田直子, 本山茂記, 田中美咲, 田中健司, 松崎香織, 松尾沙織里, 藤井悦子, 三島雅之, 寺社下浩一, Petr Grúz, 増村健一, 能美健彦, 杉山圭一, 本間正充 : DNA polymerase kappa不活性化マウスにおいて mitomycin Cによって誘発される γ H2AXの免疫組織学的解析. 日本環境変異原ゲノム学会第51回大会(2022.11)
 18. 松村奨士, 細井紗弥佳, 廣瀬貴子, 大坪裕紀, 池田直弘, 山根雅之, 鈴木孝昌, 増村健一, 杉山圭一 : Error-corrected sequencing (ECS)の有用性検証 (*gpt delta*マウスを用いた感度、施設間差の検証) . 日本環境変異原ゲノム学会第51回大会(2022.11)
 19. 安井学, 鶴飼明子, 足立淳, 鈴木孝昌, 本間正充, 杉山圭一; Data Independent Acquisition法によるトキシコプロテオミクスの統合型*in vitro* 遺伝毒性試験の試みと問題点. 日本環境変異原ゲノム学会第 51 回大会、広島市 (2022.11)
 20. 鈴木孝昌, 山影康次, 安井学, 鶴飼明子, 築茂由則, 小原有弘, 杉山圭一 ; ゲノム編集による転座染色体のデザイン合成 と染色体異常誘発性. 日本環境変異原ゲノム学会第 51 回大会、広島市 (2022.11)
 21. 堀端克良, 杉山圭一. クロマチン分画上的DNA 損傷応答解析による遺伝毒性反応の検出. 日本環境変異原ゲノム学会第 51 回大会 (2022.11)
 22. グルーズ ピーター, 清水雅富, 台蔵彩子, 川田憲一, 山田雅巳, 本間正充, 堀端克良, 杉山圭一. Dietary lipids as a source of etheno-DNA damage. 日本環境変異原ゲノム学会第 51 回大会 (2022.11)
 23. 満元達也, 石井雄二, 瀧本憲史, 高須伸二, 並木萌香, 梅村隆志, 能美健彦, 小川久美子. アカネ色素のラット腎臓における部位特異的な腫瘍形成の機序. 第 51 回日本環境変異原ゲノム学会, 広島県 (2022.11)
 24. 瀧本憲史, 石井雄二, 満元達也, 並木萌香, 高須伸二, 渋谷 淳, 小川久美子. ラット肝細胞における Acetamide の大型小核誘発機序に関する研究. 第 51 回日本環境変異原ゲノム学会, 広島県 (2022.11)
 25. 日比大介, 高須伸二, 石井雄二, 梅村隆志. フランのラット肝発がん葉特異性に着目した変異原性評価. 第 51 回日本環境変異原ゲノム学会, 広島県 (2022.11)
 26. 石井雄二, 中村賢志, 高須伸二, 瀧本憲史, 満元達也, 並木萌香, 小川久美子. 全ゲノム解析から明らかになった acetamide のラット肝腫瘍形成におけるがん遺伝子 c-Myc の関与. 第 51 回日本環境変異原ゲノム学会, 広島県 (2022.11)
 27. 瀧本憲史, 石井雄二, 中村賢志, 並木萌香, 高須伸二, 満元達也, 渋谷 淳, 小川久美子. アセトアミドのラット肝発がん機序における chromoanagenesis の関与の可能性. 第 39 回日本毒性病理学会, 東京都 (2023.1)
 28. 石井雄二, 瀧本憲史, 満元達也, 並木萌香, 高須伸二, 渋谷 淳, 小川久美子. Acetamide 投与ラットの肝臓に生じる大型小核の形成機序. 第 39 回日本毒性病理学会, 東京都 (2023.1)
 29. 満元達也, 石井雄二, 瀧本憲史, 並木萌香, 高須伸二, 梅村隆志, 能美健彦, 小川久美子. *gpt delta* ラットを用いた包括的毒性試験による 2-isopropyl-N-2,3-trimethyl butylamide (ITB) の評価. 第 39 回日本毒性病理学会, 東京都 (2023.1)
 30. 高須伸二, 石井雄二, 瀧本憲史, 元達也, 相馬明玲, 能美健彦, 小川久美子. *gpt delta* ラッ

- トを用いた肝中期試験法による 6-methoxyquinoline の *in vivo* 遺伝毒性・発がん性の評価. 第 39 回日本毒性病理学会, 東京都 (2023.1)
31. Matsumura S, Otsubo Y, Hosoi S, Hirose T, Ikeda N, Yamane M, Suzuki T, Masumura K, Sugiyama K: Current status and expectation on error-corrected NGS technology. 45th Environmental Mutagen Society of India (EMSI) Annual Meeting and International Conference (2023.01)
 32. Beal BA, Chen G, Dearfield KL, Gi M, Gollapudi B, Heflich RH, K. Horibata K, Long AS, Lovell D, Parsons BL, Pfuhler S, Wills J, Zeller A, Johnson G, White PA. The interpretation of *in vitro* dose-response data for risk assessment and regulatory decision-making. 51st European Environmental Mutagenesis and Genomics Society (EEMGS) & 27th Spanish Environmental Mutagenesis and Genomics Society (SEMA) meeting (2023.5.15. Málaga, Spain)
 33. 石井雄二. 食品香料の安全性に関する研究, 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
 34. 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. 2-Isopropyl-N-2,3-trimethyl butylamide の包括的毒性評価, 日本食品化学学会 第29回総会・学術大会 2023年6月, 富山
 35. 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. 齧歯類に見られる acetamide の肝発がん性の種差に関する研究, 第50回日本毒性学会学術年会 2023年6月, 神奈川
 36. 石井雄二. 化学発がんにおける chromothripsis の関与, 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
 37. 堀端克良. Quantitative analysis of genotoxicity data. 哺乳動物試験研究会 第82回定例会 (2023.6.9. 東京)
 38. 松村奨士, 大坪裕紀, 細井紗弥佳, 廣瀬貴子, 池田直弘, 齋藤和智, 伊藤勇一, 鈴木孝昌, 増村健一, 杉山圭一: 遺伝毒性評価を見据えたECSに関する検討. 第50回日本毒性学会学術年会(2023.06)
 39. 増村健一, 本間正充: 肝発がん物質を用いた *in vivo* 変異原性と発がん性の定量的解析. 第50回日本毒性学会学術年会(2023.06)
 40. 津田雅貴, 清水直登, 笹沼博之, 武田俊一, 井出博. DNAにトラップされたタンパク質が引き起こすゲノム毒性とその関連疾患. 第50回日本毒性学会学術年会, 神奈川県 (2023.06)
 41. 細井紗弥佳, 廣瀬貴子, 大坪裕紀, 松村奨士, 齋藤和智, 池田直弘, 伊藤勇一, 小山直己, 川出明弘, 羽倉昌志, 柿内太, 朝倉省二, 岡田祐樹, 木本崇文, 千蔵さつき, 南結香子, 鈴木孝昌, 増村健一, 杉山圭一: Error-corrected sequencingを用いた遺伝毒性評価法の有用性検証 (JEMS/MMS共同研究). 第50回日本毒性学会学術年会(2023.06)
 42. 磯貴子, 村田康允, 広瀬望, 馬野高昭, 重田善之, 長谷川彩由香, 堀端克良, 六鹿元雄, 杉山圭一, 広瀬明彦, 増村健一, 松本真理子. Evaluation of the *in vivo* mutagenicity of azodicarbonamide. 第50回日本毒性学会学術年会 (2023.6.19. 横浜)
 43. 村田康允, 重田義之, 磯貴子, 馬野高昭, 広瀬望, 長谷川彩由香, 堀端克良, 杉山圭一, 広瀬明彦, 増村健一, 松本真理子. *In vivo* mutagenicity assessment of orally treated tert-butyl hydroperoxide in Muta Mouse liver and glandular stomach. 第50回日本毒性学会学術年会 (2023.6.19. 横浜)
 44. 甲斐薫, 牛田和夫, 山下ルシア幸子, 川島明, 鈴木洋, 井上薫, 増村健一: α - (ノニルフェニル) - ω -ヒドロキシポリ (オキシエチレン) の人健康影響に係るスクリーニング評価. 第50回日本毒性学会学術年会(2023.06)
 45. 山下ルシア幸子, 牛田和夫, 甲斐薫, 川島明, 広瀬明彦, 増村健一, 井上薫: 化審法のリスク評価 (一次) 評価Iにおける発がん性定量的評価: 代表TD₅₀適用に代わる評価値導出方法の検討. 第50回日本毒性学会学術年会 (2023.06)
 46. 山田隆志, 大畑秀雄, 古濱彩子, 杉山圭一, 本間正充, 瀬川勝智, 齋藤嘉朗, 相崎健一, 北嶋聡, 広瀬明彦, 増村健一: 行政における化学物質リスク評価を支援する AI を用いた安全性予測プラットフォームの開発. 第50回日本毒性学会学術年会(2023.06)
 47. 伊澤和輝, 津田雅貴, 鈴木孝昌, 本間正充, 杉山圭一. ラット肝臓試料を用いた *in vivo* 変異原性評価における ECS 手法の応用可能性. 第9回 次世代を担う若手のためのレギュラトリーサイエンスフォーラム, 東京都

- (2023.09)
48. Murata Y, Matsumoto M, Iso T, Shigeta Y, Hasegawa S, Umano T, Hirose N, Horibata K, Sugiyama KI, Inoue K, Hirose A, Masumura K. In vivo mutagenicity assessment and derivation of reference dose of styrene. EUROTOX 2023 (2023.9.10. Ljubljana, Slovenia)
 49. Suzuki T, You X, Izawa K, Tsuda M, Honma M, Luan Y, Sugiyama K. Remaining errors in error-corrected NGS (ecNGS) methods learned from the development of the Paired-End and Complementary Consensus Sequencing (PECC-Seq). 54th Annual Meeting of the Environmental Mutagenesis and Genomics Society (EMGS) (2023.9)
 50. Horibata K, Sugiyama KI. Detection of genotoxic reactions through direct analysis of DNA damage responses on chromatin fraction. 第 82 回日本癌学会学術総会 (2023.9.21. 横浜)
 51. 津田雅貴, 井出博. DNA にトラップされたトポイソメラーゼ 1 の除去機構. 第 82 回日本癌学会学術集会, 神奈川県 (2023.09)
 52. 赤根 弘敏, 豊田 武士, 石井 雄二, 高須 伸二, 小川 久美子. 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, 第 82 回日本癌学会学術総会 2023 年 8 月, 神奈川
 53. 石井 雄二, 高須 伸二, 小川 久美子. アセトアミド誘発ラット肝腫瘍におけるクロモソリプシス様染色体再構成の関与, 第 82 回日本癌学会学術総会 2023 年 8 月, 神奈川
 54. 増村健一: ニトロソアミン変異原性評価の国際動向-CPCA と EAT-. QSAR ワークショップ 2023 (日本環境変異原ゲノム学会第 52 回大会サテライトミーティング) (2023.10)
 55. 堀端克良, 佐々木沙耶, 杉山圭一. クロマチン分画での DNA 損傷応答解析による遺伝毒性反応の検出. 日本放射線影響学会第 66 回大会 (2023.11.7. 東京)
 56. 津田雅貴, 濱田優作, 清水直登. 相同組換え中間体解消における動的変化を可視化する技術の開発. 日本放射線影響学会第 66 回大会, 東京都 (2023.11)
 57. 増村健一, 安東朋子, 石井雄二, 杉山圭一: *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. 日本環境変異原ゲノム学会第52回大会(2023.11)
 58. 大坪裕紀, 細井紗弥佳, 廣瀬貴子, 松村奨士, 齋藤和智, 池田直弘, 宮澤正明, 小山直己, 川出明弘, 羽倉昌志, 柿内太, 朝倉省二, 岡田祐樹, 木本崇文, 千藏さつき, 南結香子, 滑川淳一, 鈴木孝昌, 増村健一, 杉山圭一: Error-corrected sequencingを用いた遺伝毒性評価法の有用性検証 (JEMS/MMS共同研究). 日本環境変異原ゲノム学会第 52 回大会 (2023.11)
 59. 東航平, 鈴木孝昌, 山田雅巳. ナノポアシーケンサーMinION による菌の同定と変異検出のワークフロー. 日本環境変異原ゲノム学会第 52 回大会, 福岡県 (2023.11)
 60. 鈴木孝昌, 降旗千恵. トキシコゲノミクスバイオマーカーの現状と将来展望. 日本環境変異原ゲノム学会第52回大会, 福岡県 (2023.11)
 61. 安井学, 鶴飼明子, 澁谷眞也, 本間正充, 杉山圭一, 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, 日本環境変異原ゲノム学会第 52 回大会, 福岡市 (2023.11.11)
 62. 堀端克良. 遺伝毒性のプラクティカルな評価方法と適用性. 日本環境変異原ゲノム学会第 52 回大会 (2023.11.11. 福岡)
 63. 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, DNA 損傷を起因とした過剰なインターフェロン応答の分子経路の同定, 日本環境変異原ゲノム学会第 52 回大会, 福岡市(2023.11.12)
 64. 佐々木沙耶, 杉山圭一, 堀端克良. クロマチン分画上の DNA 損傷応答解析によるアルキル化剤誘発遺伝毒性反応の検出. 日本環境変異原ゲノム学会第 52 回大会 (2023.11.12. 福岡)
 65. グルーズピーター, 山田雅巳, 本間正充, 堀端克良, 杉山圭一. Construction of new Ames tester strain deficient in the AlkB demethylase. 日本環境変異原ゲノム学会第 52 回大会 (2023.11.12. 福岡)
 66. 三浦康義, 松村一史, 福島俊朗, 杉山圭一, 堀端克良, 加藤雅之, 菅野拓也, 羽倉昌志. BMS 共同研究, 弱変異原性物質に対する感受性の比較 ; TA97,TA97a vs TA1537 及び WP2uvrA Δ pKM101 vs WP2uvrA. 日本環境変異原ゲノム学会第 52 回大会 (2023.11.12. 福岡)

67. 津田雅貴, 清水直登. 相同組換え中間体解消における動的変化を可視化する技術の開発. 日本環境変異原ゲノム学会第 52 回大会, 福岡県 (2023.11)
68. 伊澤和輝, 津田雅貴, 鈴木孝昌, 本間正充, 杉山圭一. ecNGS 手法を利用したラット肝臓試料における in vivo 変異原性解析. 日本環境変異原ゲノム学会第 52 回大会, 福岡県 (2023.11)
69. 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. 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, 第 52 回日本環境変異原ゲノム学会 2023 年 11 月, 福岡
70. 岩崎 滉, 清水 開, 上村 慶高, 堀越保則, 孫継英, 安井学, 本間正充, 岡部篤史, 藤木亮次, 金田篤志, 田代聡, 佐々彰, 浦聖恵, ヒストンメチル化酵素 NSD2 は部位特異的 DNA 二本鎖切断の修復経路選択を制御する, 第 46 回日本分子生物学会年会, 神戸市 (2023.12.6)
71. 津田雅貴, 濱田優作, 清水直登. 相同組換え中間体解消における動的変化の可視化. 第 46 回日本分子生物学会年会, 兵庫県 (2023.12)
72. 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. 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, 第 40 回日本毒性病理学会 2024 年 1 月, 東京
73. 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. 免疫組織化学染色による小核化肝細胞の検出, 第 40 回日本毒性病理学会 2024 年 1 月, 東京
74. 高須伸二, 石井雄二, 相馬明玲, 松本真理子, 小川久美子. SD ラットを用いた decyltrimethoxysilane の 13 週間反復投与試験, 第 40 回日本毒性病理学会 2024 年 1 月, 東京
75. 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. Acetamide の肝発がんに関与する肝細胞質内封入体の形成機序, 日本薬学会第 144 年会 2024 年 3 月, 神奈川
76. 堀端克良, 佐々木沙耶, 杉山圭一. Detection of genotoxic reactions by directly analyzing DNA damage responses on chromatin fraction. 日本薬学会第 144 年会 (2024.3.30. 横浜)
77. 牛田和夫, 甲斐薫, 山下ルシア幸子, 川島明, 増村健一, 井上薫: 化審法のリスク評価 (一次) 評価Iにおける発がん性定量的評価: UR/SF適用の妥当性検討. 第51回日本毒性学会学術年会(2024.07)
78. 山下ルシア幸子, 牛田和夫, 甲斐薫, 増村健一, 井上薫: 1-ノナノールと1-デカノールの人健康影響に係るスクリーニング評価: 異なる鎖長アルコールのリードアクロス (RA) による検討. 第 51 回日本毒性学会学術年会 (2024.07)
79. 磯貴子, 村田康允, 広瀬望, 馬野高昭, 津田雅貴, 堀端克良, 杉山圭一, 増村健一, 松本真理子: 酢酸コバルト(II)四水和物のin vivo変異原性評価. 第51回日本毒性学会学術年会 (2024.07)
80. 増村健一, 安東朋子, 堀端克良, 石井雄二, 杉山圭一: アクリルアミドが誘発する生殖系列突然変異の解析. 日本環境変異原ゲノム学会第53回大会(2024.12)
81. 松本真理子, 磯貴子, 馬野高昭, 村田康允, 広瀬望, 増村健一, 堀端克良, 杉山圭一: トルエンジイソシアネート経口投与による MutaMouse 肝臓における変異原性. 日本環境変異原ゲノム学会第53回大会(2024.12)
82. 田中陽菜, 山北啓吾, 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 DNA 修復の機能不全による DNA 鎖切断を伴わない自然免疫応答メカニズムの解明. 第 31 回日本免疫毒性学会学術年会, 西宮市 (2024.9.19)
83. 古西乃々香, 北村蒼史, 鶴飼明子, 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が炎症応答制御に果たす役割の解明 日本環境変異原ゲノム学会第 53 回大会, 岡山市(2024.12.8)
84. 堀端克良, 佐々木沙耶, 杉山圭一: Detection of genotoxic reactions by analyzing DNA damage response using chromatin immunoprecipitation. 第 51 回日本毒性学会学術年会 (2024.7)
85. 堀端克良, 佐々木沙耶, 杉山圭一: クロマチン免疫沈降法を利用したアルキル化剤誘発遺伝毒性反応の検出. 第 83 回日本癌学会学術総会 (2024.9)
86. 堀端克良, 安東朋子, 吉田愛海, 杉山圭一: 遺伝情報発現に付随する突然変異誘発. 日本環境変異原ゲノム学会第 53 回大会 (2024.12)

87. 羽倉昌志, 加藤雅之, 川上久美子, 皿田巳子, 須井哉, 杉山圭一, 堀端克良, 峯川和之, 山本美佳, 山田雅巳: TA100 株の全ゲノム解析: 遺伝子変異のロット間比較 (BMS pilot study). 日本環境変異原ゲノム学会第 53 回大会 (2024.12)
88. 伊澤和輝. ecNGS ってなんだ? 日本環境変異原ゲノム学会 第 84 回 MMS 研究会, 2024 年 6 月 (東京)
89. 鈴木孝昌 様々な EC-NGS 法の特徴 日本環境変異原ゲノム学会第 84 回 MMS 研究会, 東京都 (2024. 6)
90. 鈴木孝昌 Error-corrected next generation sequencing (ecNGS)の現状 第 51 回日本毒性学会学術年会 福岡市 (2024.7)
91. 津田 雅貴. チロシル-DNA ホスホジエステラーゼが関与する新規 DNA 二本鎖切断修復経路.第 84 回日本癌学会学術総会 2024 年 9 月 21 日(福岡)
92. 鈴木孝昌, 尤馨悦, 伊澤和輝, 津田雅貴, 本間正充, 薬洋, 杉山圭一. PECC-Seq 法の開発から学ぶエラー修正 NGS(ecNGS)法の残存エラーの要因 第 83 回日本癌学会学術総会, 福岡市 (2024.9)
93. 津田 雅貴. DNA 二本鎖切断修復機構の理解を目指した多角的アプローチ.日本放射線影響学会第 67 回大会. 2024 年 9 月 26 日 (小倉)
94. 津田雅貴. 三次元培養に関する最新論文紹介. MMS 研究会・3D 組織モデルを用いた遺伝毒性研究 第 3 回勉強会. 2024 年 10 月 4 日 TKP 品川カンファレンスセンター
95. 清水 直登, 諸角 涼介, 田村 孝平, 中村 誠, 鈴木 厚, 石庭 寛子, 井出 博, 津田 雅貴. ネットアイツメガエルの中期胎胚転移時における DNA 二本鎖切断の修復経路の変化. 第 47 回 日本分子生物学会 2024 年 11 月 28 日 (福岡)
96. 伊澤 和輝, 津田 雅貴, 鈴木 孝昌, 本間 正充, 杉山 圭一. ラット試料を用いた ecNGS による in vivo 変異原性評価法の確立に向けた研究. 第 47 回 日本分子生物学会 2024 年 11 月 27 日 (福岡)
97. 津田 雅貴, 清水 直登, 濱田 優作, 伊澤 和輝. TDP2 による DNA 修復メカニズムを活用した疾患治療の可能性第 47 回 日本分子生物学会 2024 年 11 月 27 日 (福岡)
98. 濱田 優作, 津田 雅貴. 相同組換え中間体解消における動的変化を可視化する技術の開
- 発. 第 47 回 日本分子生物学会 2024 年 11 月 27 日 (福岡)
99. 津田 雅貴, 清水 直登, 濱田 優作, 伊澤 和輝. TDP2 による DNA 修復メカニズムを活用した疾患治療の可能性. 第 47 回 日本分子生物学会 2024 年 11 月 27 日 (福岡)
100. 伊澤和輝, 津田雅貴, 鈴木孝昌, 本間正充, 杉山圭一. NGS を用いたラット試験試料からの in vivo 変異原性データ取得への取り組み, 第 52 回構造活性相関シンポジウム, 2024 年 12 月 (神奈川)
101. 津田 雅貴. DNA の 3'末端に形成された損傷の修復機構. 日本環境変異原ゲノム学会 第 53 回大会 2024 年 12 月 7 日 (岡山)
102. 鈴木孝昌, 杉山圭一. ナノポアシーケエンサーを用いた簡便迅速な DNA メチル化解析手法の開発 日本環境変異原ゲノム学会第 53 回大会, 岡山市 (2024.12)
103. 降旗千恵, 鈴木孝昌. In vivo トキシコゲノミクス試験に有用な 4 つの遺伝毒性マーカー遺伝子 (Bax, Btg2, Ccng1, Cdkn1a) 日本環境変異原ゲノム学会第 53 回大会, 岡山市 (2024.12)
104. 東航平, 鈴木孝昌, 青木康展, 山田雅巳. 魚類腸内細菌叢解析を用いた水環境中の界面活性剤のモニタリングに関する研究 日本環境変異原ゲノム学会第 53 回大会, 岡山市 (2024.12)
105. 鈴木孝昌, 西川可穂子. 河川水のメタゲノム解析による細菌叢と薬剤耐性遺伝子の探索 日本環境変異原ゲノム学会第 53 回大会, 岡山市 (2024.12)
106. 濱田 優作, 津田 雅貴. 相同組換え中間体解消における動的変化の可視化. 日本環境変異原ゲノム学会 第 53 回大会 2024 年 12 月 8 日 (岡山)
107. 津田 雅貴. DNA 二本鎖切断修復の機序と変異誘発.日本環境変異原ゲノム学会 第 53 回大会 2024 年 12 月 7 日 (岡山)
108. 伊澤和輝, データ解析におけるドメイン知識の重要性: ecNGS解析編、日本環境変異原ゲノム学会 第 53 回大会 Potential for Computational Genotoxicityシンポジウム、2024年12月 (岡山)
109. アセトアミドのラット肝発がん過程における染色体再構成の関与の検討, 山上洋平, 石井雄二, 鈴木孝昌, 中村賢志, 原島洋文, 笠松建吾, 高須伸二, 相馬明玲, 杉山圭一, 村

上智亮, 小川久美子, 第 51 回日本毒性学会
学術年会 (2024 年 6 月, 福岡)

110. 化学発がんにおけるクロモソリプシスの関
与, 石井雄二, 第 53 回日本環境変異原ゲノ
ム学会 (2024 年 12 月, 岡山)
111. アセトアミド誘発の大型小核による
chromothripsis の発生機構, 山上洋平, 石井
雄二, 高須伸二, 相馬明玲, 笠松建吾, 豊田
武士, 村上智亮, 小川久美子, 第 41 回日本
毒性病理学会 (2025 年 1 月, 静岡)
112. Investigations of the mechanism underlying
acetamide-induced hepatocarcinogenesis in rat.
Ishii Y., Nakamura K., Yamagami Y., Takasu S.,
Nohmi T., Toyoda T., Shibutani M., Ogawa K.,
SOT2025 (2025 年 3 月, 米国)
113. Investigation of the involvement of
chromothripsis in the acetamide-induced
hepatocarcinogenesis in rats. Yamagami Y., Ishii
Y., Nakamura K., Takasu S., Nohmi T., Toyoda T.,
Shibutani M., Ogawa K., SOT2025 (2025 年 3
月, 米国)

G. 知的財産権の取得状況

特になし