

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プロジェクトでの成果物を厚生労働行政に反映させるための研究

令和5年度分担研究報告書

発がん性試験のIATA及びAOP開発に関する研究

研究分担者 小川久美子

国立医薬品食品衛生研究所 病理部 部長

研究要旨

2016年に経済協力開発機構（OECD: Organisation for Economic Co-operation and Development）において、非遺伝毒性発がん物質の統合的評価手法の確立を目標とした *integrated approach to the testing and assessment (IATA) of non-genotoxic carcinogens (NGTxC)* の専門家グループが立ち上げられた。非遺伝毒性発がん性の機序に関連する事象を抽出し、それぞれの事象を主に *in vitro* の試験系で評価する方法とその妥当性について、議論が継続されている。本研究では、当該 IATA 開発に協力すると共に、発がん性の有害転帰経路（*Adverse Outcome Pathway: AOP*）の開発、並びに生体における発がん機序に関する調査研究を実施し、化学物質のヒト発がん性に関する適切な評価を推進し、以て、日本の厚生労働行政に資することを目的としている。

げっ歯類における化学物質誘発鼻腔発がんの網羅的解析結果からは、投与経路及び遺伝毒性の有無に依らず、最も高頻度の鼻腔腫瘍は呼吸上皮由来の扁平上皮癌であり、その前駆病変は扁平上皮化生と考えられた。2番目に多いのは腺癌であり、その前駆病変として主に嗅上皮過形成が示唆された。一方、腺腫の前駆病変は呼吸上皮病変と考えられた。マウス及びハムスターのデータは限定的であったものの、これらの経路には、明らかな種差は見られなかった。また、分子開始イベント後の経路は、遺伝毒性発がん物質と非遺伝毒性発がん物質の間で大きく重複している可能性が示唆された。

OECD 専門家グループの *cell proliferation* のサブグループにおいては、細胞増殖の評価法として *in vitro* アッセイのみならず、短期や慢性の *in vivo* 毒性試験におけるバイオマーカーを用いた詳細な検討も有用であることが議論され、その内容について論文としてまとめた。*resistance to apoptotic cell death* のサブグループにおいては、アポトーシス関連バイオマーカーの非遺伝毒性発がん性評価について、正常部位と前がん病変では異なる意義を持つ可能性等について議論を重ね、論文化をすすめた。

IATA 開発においては、新規アッセイ法の有用性について注視すると共に、アッセイ系の評価が適切になされるよう、引き続き協力を続ける必要があると考えられた。

研究協力者

西川秋佳 国立医薬品食品衛生研究所
病理部客員研究員

A. 研究目的

2016年に経済協力開発機構 (OECD: Organisation for Economic Co-operation and Development) において、非遺伝毒性発がん物質の統合的評価手法の確立を目標とした *integrated approach to the testing and assessment (IATA) of non-genotoxic carcinogens (NGTxC)* の専門家グループが立ち上げられた。非遺伝毒性発がん性の機序に関連する事象を抽出し、それぞれの事象を主に *in vitro* の試験系で評価する方法とその妥当性について、議論が継続されている。本研究では、当該 IATA 開発に協力すると共に、発がん性の有害転帰経路 (Adverse Outcome Pathway: AOP) の開発、並びに生体における発がん機序に関する調査研究を実施し、化学物質のヒト発がん性に関する適切な評価を推進し、以て、日本の厚生労働行政に資することを目的としている。

B. 研究方法

B-1. 発がん性の AOP 開発

研究分担者小川は、研究協力者西川の協力を得て、ラット、マウス、ハムスターに鼻腔腫瘍を誘発する化学物質について、動物種、投与経路、及び誘発された鼻腔腫瘍の組織型、関連する非腫瘍性病変並びに遺伝毒性のデータを網羅的に検討し、化学物質暴露による鼻腔発がん全般の AOP に関する論文として取りまとめた。投稿論文は、査読後、指摘事項への対応を行った。

B-2. 非遺伝毒性発がん性の IATA 開発への協力

OECD では、非遺伝毒性発がん性検出を目的とした IATA 開発が 2016 年から行われている。専門委員会では *mode of action (MoA)* が議論され、それに基づき IATA 構築の方針が国際合意され、2020 年は専門委員会として総説論文を公表した。MoA を構成する各 KE 及びそれらに対応した 13 の Assay Block において、各種試験法の選出やその利用に関する考え方の作成及び評価を行った。

Step 1 では試験法毎にその利用に関する詳細な情報をとりまとめた考え方を作成し、Step 2 では他のメンバーが試験法の利用に関する考え方の評価案を作成した。Step 2 の評価案をもとに、Assay Block のメンバー全体で協議し、合意したものを Assay Block からの提案試験法とその評価結果としてグループ全体に提案する。小川、西川、大森は、ひきつづき非遺伝毒性発がん性 IATA 開発専門委員会の web 会議に参加し、開発方針に関する議論に参加した。当該 IATA における 13 の Assay Block の内 2 つまたは 3 つをそれぞれ分担し、そのサブグループ会議に参加し、現存の試験法の利用に関する考え方などに関する論文をすすめた。

(倫理面への配慮)

該当なし

C. 研究結果

C-1. 発がん性の AOP 開発

網羅的に情報収集したラット、マウス、ハムスターを用いた鼻腔発がん試験のうち、40 種の吸入暴露試験及び 38 種の非吸入暴露試験について、誘発された鼻腔腫瘍を INHAND に基づいて組織分類し、随伴病変のデータと共に解析した結果、投

与経路及び遺伝毒性の有無に依らず、最も高頻度の鼻腔腫瘍は呼吸上皮由来の扁平上皮癌であり、その前駆病変は扁平上皮化生と考えられた。2番目に多いのは腺癌であり、その前駆病変として主に嗅上皮過形成が示唆された。一方、腺腫の前駆病変は呼吸上皮病変と考えられた。マウス及びハムスターのデータは限定的であったものの、これらの経路には、明らかな種差は見られなかった。当該内容について、論文を投稿し、査読指摘事項への対応を経て受理された。

C-2. 非遺伝毒性発がん性の IATA 作成への協力

小川は cell proliferation 及び resistance to apoptotic cell death のサブグループに、西川は cell transformation、indicator of oxidative stress 及び resistance of apoptosis cell death のサブグループに、大森は cell transformation 及び Gap Junction のサブグループに参画している。小川は cell proliferation のサブグループにおいて、細胞増殖の評価に関する *in vitro* / short term *in vivo* アッセイの適応・留意点・限界などに関する議論に参加した。また、*in vivo* 評価法の留意点について分担執筆し、web 会議を重ねて最終案を投稿し、査読指摘事項対応を経て、受理された。また、resistance to apoptotic cell death のサブグループにおいて、アポトーシス関連バイオマーカーの非遺伝毒性発がん性評価について、正常部位と前がん病変では異なる意義を持つ可能性等について議論を重ね、論文化をすすめた。

D. 考察

D-1. 発がん性の AOP 開発

論文に取りまとめたように、ラット、マウス、ハムスターにおける化学物質誘発鼻腔発がんの網羅的解析の結果、各種鼻腔腫瘍の前駆病変は、投与経路及び遺伝毒性の有無に関係なく、一般的に化学物質誘発性の細胞毒性を示す部位と関連している可能性があり、分子開始イベント後の経路は、遺伝毒性発がん物質と非遺伝毒性発がん物質の間で重複している可能性が高いと考えられた。

D-2. 非遺伝毒性発がん性の IATA 開発への協力

OECD の非遺伝毒性発がん性の IATA 開発においては、各 Assay Block の有用性及び問題点について取りまとめられる方向にあり、引き続き協力を続ける必要があると考えられた。

E. 健康危険情報

特になし

F. 結論

げっ歯類における化学物質誘発鼻腔発がんの網羅的解析は、化学物質によって誘発される鼻腔腫瘍発生の包括的な理解に貢献するものとなった。細胞毒性から鼻腔腫瘍発生に至る AOP の理解、および遺伝毒性発がん物質の発癌機序との類似性を含め、OECD の非遺伝毒性発がん性の IATA 開発の活動にも資するものと考えられた。

発がん過程における細胞増殖およびアポトーシスの意義に関する議論から、これらの評価、特に細胞増殖亢進の評価は OECD で検討中の非遺伝毒性発がん性 IATA 開発に重要な役割を果たすと再認識された。

G. 研究発表

G-1. 論文発表

1. Nishikawa A, Nagano K, Kojima H, Fukushima S, Ogawa K. Pathogenesis of chemically induced nasal cavity tumors in rodents: contribution to adverse outcome pathway, *J Toxicol Pathol.* 37(1):11-27, 2024.
2. Strupp C, Corvaro M, Cohen SM, Corton JC, Ogawa K, Richert L, Jacobs MN. Increased cell proliferation as a key event in chemical carcinogenesis: Application in an integrated approach for the testing and assessment of non-genotoxic carcinogenesis. *Int J Mol Sci.* 24:13246, 2023.

G-2 学会発表

1. 小川久美子. 食薬成分の毒性学的検討課題等について. 日本食品化学学会第 39 回食品化学シンポジウム (2023.11.17, 川崎)
2. 小川久美子、西村次平、西川秋佳. ICH S1B(R1)のアウトライン. 第 50 回日本毒性学会学術年会 (2023.6.21, 横浜)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

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

