

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）

国内外で開発されOECDで公定化されるNAMを活用した試験法の行政的な受け入れに対応するための研究

令和6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（Bhas 42 CTA）は、2016年にOECDにおいてGD231で解説されている試験法で、NGTxCを検出する他の試験法と組み合わせて化学物質の非遺伝毒性発がん性（NGTxC）の検出に役立つ可能性のある試験法である。OECDでは、NGTxCの検出を目的としたIATA（OECD NGTxC・IATA）の開発が2016年から行われており、Bhas42CTAはNGTxC・IATAの構成アッセイとしてランクAの評価を受けている。令和6年度は、NGTxC・IATAの支援を受け、Bhas42CTAのTGプロジェクトのSPSFを作成し、厚生労働省からOECDに提出した。

A. 研究目的

Bhas 42 CTAは、神奈川県政策局の重点基礎研究事業として開発した細胞形質転換試験法であり、化学物質の非遺伝毒性発がん性および遺伝毒性発がん性の検出に役立つOECDガイダンスドキュメントとして掲載された試験法（GD231）である。OECDでは、非遺伝毒性発がん性検出を目的としたIATA（OECD NGTxC・IATA）開発が行われており、NGTxCの作用機構（MoA）が議論されている。そこで、NGTxC検出を目的として開発したBhas 42 CTAは、OECD NGTxC・IATAの構成試験法として貢献し、Bhas 42 CTAのOECDテストガイドライン（TG）を開発することを目的とする。

B. 研究方法

OECDでは、OECD非遺伝毒性専門家会議（NGTxC）IATAの開発が2016年から

行われている。NGTxCでは作用機構（MoA）の議論に基づきIATA構築の方針が国際合意され、2020年はExpert working groupとしてレビュー論文を公表している。このグループの支持を得て、Bhas42アッセイのSPSFをOECDに提出した。なお、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 NGTxCは2024年9月に対面会議を行うことになり、それに先立ちWebでの全体会議およびCell transformation assay (CTA) Block (Block 3)のWeb会議が3回開催された。対面会議において、2024年のOECD WNT会議に日本から提出されたBhas 42 cell transformation assay (Bhas 42 CTA)のTGプロジェクトのSPSFについて、概要と背景についての報告の要請を受けて実施した。2016年のWNT会議において

Bhas 42 CTAがGuidance documentに位置付けられた経緯を背景とし、近年追加されたメカニズム論文、NGTxCでの形質転換試験結果と網羅的解析によるメカニズムデータ、発がん性予測率の向上およびBhas 42 CTAが組込まれた労働安全衛生法の発がん性評価等について報告を行った。また、ECVAMからは、本SPSFへのNGTxCとしての声明発出の可否およびトランスクリプトミクスデータの位置づけについて議題が出され、協議の結果、NGTxCによる Bhas 42 CTAのTGプロジェクトへの支援が合意された。Bhas 42 CTA のTGプロジェクトのSPSF原案は、NGTxCからの助言を受けて、10月に厚生労働省からOECDに提出され、各国および関係機関による査読の結果、

多くの国および機関から本SPSFへの賛同が得られた。

結果として、本SPSFは承認されたが、TG作成を承認するかどうか判断する前にSystematic literature Reviewを実施し、Bhas 42CTAの作用機構を明確にすることが条件とされた。

D. 考察

OECD NGTxC での対面会議において、Bhas 42 CTA の TG プロジェクトおよび SPSF の提出へのエキスパートグループメンバーの大方の賛同と支援の決議が得られたことは、今後の TG 申請過程における大きな力となることが期待される。

E. 結論

2024年9月に開催されたOECD NGTxC 対面会議では、Bhas 42 CTA の TG プロジェクトへの支援が合意され、

NGTxC の助言を反映した SPSF が厚生労働省から提出された。

F. 研究発表

F.1. 論文発表

なし

F.2 学会発表

1. 廣田京飛, 大森清美, 内田和歌奈, 山岸夏望, 小沼泰子, 宮本健司, 内田絢斗, 白川真一, 福田淳二. Vision Transformer を用いた Bhas42 細胞形質転換試験のフォーカス判定モデルの構築. 日本動物実験代替法学会 第37回大会 (2024.11.29-12.01)

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし