



Jems News

No. 155

2025年8月15日

日本環境変異原ゲノム学会

<https://www.j-ems.org>

***** 令和7年度学会賞等について *****

本年度の日本環境変異原ゲノム学会における学会賞等につきましては、6月の理事会および6月の評議員会において下記の通り選出されました。

【学会賞】

戸塚 ゆ加里（星薬科大学）

題目：「次世代シーケンサー（NGS）とアダクトーム解析を用いた遺伝毒性物質の探索と発がんメカニズムに関する研究」

【研究奨励賞】

小林 果（三重大学）

題目：「健康食品および医薬品による酸化的DNA損傷機構の解明」

【研究奨励賞】

千藏 さつき（Axcelead Tokyo West Partners株式会社）

題目：「Pig-a アッセイプロトコルの精緻化と国際発信によるOECD テストガイドライン化への貢献」

【功労賞】

応募者なし

受賞者紹介と受賞の言葉

【学会賞】

受賞者：戸塚 ゆ加里（星薬科大学）

受賞題目：「次世代シーケンサー（NGS）とアダクトーム解析を用いた遺伝毒性物質の探索と発がんメカニズムに関する研究」



略歴

1991年3月 日本大学工学部薬学科 卒業
1993年3月 明治薬科大学大学院薬学研究科修士課程 修了
1993年4月 国立がんセンター研究所 発がん研究部 実験補助員

1997年11月 国立がんセンター研究所 がん予防研究部 リサーチレジデント
1999年3月 博士(薬学) 論博82号(明治薬科大学大学院)取得
2003年6月 国立がんセンター研究所 がん予防基礎研究プロジェクト 研究員
2008年3月 国立がんセンター研究所 がん予防基礎研究プロジェクト 室長
2010年11月 国立がんセンター研究所 発がんシステム研究分野 ユニット長
2012年 国際基督教大学 非常勤講師(兼職, 2022年まで)
2019年 放送大学 健康長寿のためのスポーツロジック 非常勤講師(兼職)
2021年4月 日本大学薬学部 環境衛生学教室 教授
2024年4月 星薬科大学 衛生化学研究室 教授

受賞, 学会・学術活動

2003年 日本環境変異原学会 研究奨励賞
2006年 日本癌学会 研究奨励賞
2010年 ACEM (Asian Congress on Environmental Mutagen) Best Poster Award
2016年 EEMS (European Environmental Mutagenesis & Genomics Society) Best Poster Award
2025年 日本環境変異原ゲノム学会 学会賞

学会活動

- 1) 日本環境変異原ゲノム学会評議員 (2006年～現在)
- 2) 日本癌学会評議員 (2008年～現在)
- 3) 日本環境変異原ゲノム学会理事 (2014～2017年, 2020～2023年)
- 4) 日本がん予防学会評議員 (2022年～現在)
- 5) 日本薬学会代議員 (2023年～現在)
- 6) Asian Association of Environmental Mutagen Societies (AAEMS) Executive Committee member (2014年～2017年)
- 7) Genes and Environment 編集幹事 (2014～2022)
- 8) Mutation Research 編集委員 (2014～現在)

この度は、日本環境変異原ゲノム学会より学会賞という大変栄誉ある賞を賜り、心より感謝申し上げます。ご推薦いただいた佐々木研究所の相村春彦先生、そして表彰人事委員会の委員、理事・評議員の皆様へ深く御礼申し上げます。

ご存知の方も多いかと思いますが、私は長きにわたり化学発がん研究に一貫して取り組んできました。この分野は、山極勝三郎先生や吉田富三先生、杉村隆先生といった、偉大な研究者の方々により切り拓かれてきた歴史ある領域ですが、残念ながら近年では研究者の数が減り、以前のような活気は失われつつあります。黄金期に活躍された方々がリタイアされるなか、現在は第3世代にあたる私たちが少数でなんとか続けているという状況です。

昔の化学発がん研究は、環境中から変異原物質を見つけて、次にその発がん性を調べていくという、いわば“ボトムアップ型”の研究でした。ただ、そうした方法だけでは、人のがんとの直接的な関係を示すには限界もありましたし、研究予算の縮小もあって、分野としては縮小の一途をたどってきたように思います。それでも私は、変異原物質の探索やDNA付加体の解析を通じて、発がんの仕組みに迫ろうとするこの研究の重要性を信じて続けてきました。

私がこの道に進むきっかけは、国立がんセンター研究所の発がん研究部で実験補助員として働き始めたことでした。当時の部長だった長尾美奈子先生が、大学院修士課程2年の冬、就職が決まっていなかった私を採用してくださり、若林敬二先生のグループで、落合雅子先生のご指導のもと、DNA付加体の解析に取り組みました。研究テーマは、ヒト組織中のヘテロサイクリックアミン(HCA)によるDNA付加体の検出。この実験結果は、HCAがヒト発がんに関わっていることを科学的に証明するために重要なエビデンスとなるものでした。でもこれが本当に大変で、ポストラベリング法という手間のかかる解析を続けても、なかなか目的のスポットが見つからず、苦悩の日々が続きました。研究がうまくいかない中で、他の人の研究がキラキラ輝いて見えて、正直、迷いや焦りもありました。それでも諦めずに続けた結果、ある日、大腸がん患者の非腫瘍部からHCA由来と思われる付加体を検出できたときは、言葉にできないくらい嬉しかったのを覚えています。この結果を含めてまとめた論文が、私にとっての初めての学術論文となりました。その後も粛々とDNA付加体の分析・同定などを介した化学発がん研究を進め、内因性の変異原・がん原物質であるニトロソ胆汁酸抱合体はDNAのアルキル化を介して遺伝毒性や発がん性を示す可能性などについて報告しました。

化学発がん研究を進める傍らで、「環境中に存在する変異原・がん原物質のヒト発がんに対する寄与」や「DNA付加体のヒト発がんにおける意義」についてはどのように証明すれば良いのだろうか?とずっと考えていました。

大きな転機となったのは、「エクスポゾーム(exposome)」という考え方の出会いでした。これは、人が受けているすべての環境曝露をカタログ化していこうという発想です。これをヒントに、ヒトの組織を材料にしてDNA付加体を網羅的に調べる「アダクトーム解析」という方法で、発がん要因を“トップダウン型”で探るアプローチを始めました。環境要因の寄与が示唆されている中国の食道がん多発地域における発がん要因の探索について、DNAアダクトーム解析を実施したところ、胡椒の成分であるピペリン由来の付加体が食道がんの発生に寄与している可能性を見出しました。この研究は、ヒト生体試料を用いた

ノンターゲット-アダクトーム分析によるヒト発がん要因を探索した初めての報告であり、高評価をいただいています。

さらに、2014年には体細胞変異のデータから環境要因を紐づける「変異シグネチャー解析」という強力なツールが登場し、研究の幅が一気に広がりました。同手法を用いることで、化学物質曝露とヒトのがんとの関連が精緻に検出できるようになりました。また、変異シグネチャーにストランドバイアスが観察される場合には、DNA付加体が起因となって変異が導入されているとみなされ、ヒト発がんにおけるDNA付加体の重要性も示されたこととなります。現在では約100種類ほどのシグネチャーが同定されており、そのうちの一部は喫煙やアリストロキア酸、アフラトキシンB1などの環境要因との関連が示されていますが、多くの変異シグネチャーの要因は未だ明らかになっていません。そこで、自分がこれまでに行ってきた化学発がん研究が変異シグネチャーの要因探索に役に立つと考え、まずは変異原・がん原物質に由来する変異シグネチャーの収集を開始することにしました。現在までに複数の化学物質由来の変異シグネチャーを同定しましたが、その中でも、前述した内因性発がん物質であるニトロソ胆汁酸抱合体の変異シグネチャーが1,2-ジクロロプロパンの高濃度曝露による職業性胆管がんの変異シグネチャーと非常によく似ていることを発見した時には本当に興奮しました。実は、1,2-DCPによる職業がんは胆管のみに発生し、その近傍組織である肝細胞がんや胆嚢がんは1例も報告されておらず、この組織特異性の理由については未だに解明されていません。1,2-DCP関連の職業性胆管がんでは、胆管周辺部に強い炎症所見が共通して観察されるとの報告もあり、ニトロソ胆汁酸抱合体の変異シグネチャーパターンと統合的に考えると、局所的な胆汁酸のニトロソ化が職業性胆管がん発生の組織特異性に関わっている可能性が考えられます。こうした発見を通じて、これまでに同定されてきた変異原物質とヒトのがんとの関係が、ようやくつながり始めている実感があります。

振り返ると、これまでの研究人生の中で、いくつもの素晴らしい出会いに恵まれてきました。杉村隆先生、長尾美奈子先生、若林敬二先生にご指導いただいたおかげで、私の研究者としての基盤ができ、中釜齊先生に大規模ゲノム解析の世界との橋渡しをしていただいたおかげで、研究の幅が大きく開けました。現在は、DNAアダクトームや変異シグネチャーを取り入れた新しい形の発がん研究やそれらを応用した安全性評価手法について、まさに開拓している最中になります。これからも、伝統ある発がん研究に新しい風を吹き込みつつ、次世代の研究者の育成にも尽力し、未来へバトンをつなげていきたいと考えています。

最後になりますが、今回の受賞は、多くの共同研究者や関係者の方々のおかげです。この場をお借りして、心より感謝申し上げます。

【研究奨励賞】

受賞者：小林 果（三重大学）

受賞題目：「健康食品および医薬品による酸化的DNA損傷機構の解明」



略歴

2005年3月 三重大学医学部医学科 卒業
2006年4月 日本学術振興会特別研究員DC1
2009年3月 三重大学大学院医学系研究科博士課程 修了
2009年4月 京都大学大学院医学研究科 研究員
2010年4月 日本学術振興会特別研究員PD
2013年4月 京都大学大学院医学研究科 特定助教
2015年4月 京都大学大学院医学研究科 特定講師
2016年6月 京都大学大学院医学研究科 助教
2017年4月 中部大学生命健康科学部 准教授
2019年4月 三重大学大学院医学系研究科 講師（現在に至る）

受賞、学会・学術活動

2015年 日本衛生学会奨励賞

この度は、日本環境変異原ゲノム学会研究奨励賞に選出していただき、大変光栄に存じます。ご推薦をいただきました及川伸二先生、表彰人事委員会ならびに理事・評議員の先生方に、厚く御礼を申し上げます。

受賞の対象となりました「健康食品および医薬品による酸化的DNA損傷」の研究を始めるきっかけは、学部学生時の研究室研修で三重大学大学院医学系研究科 環境分子医学講座（当時は衛生学講座）に配属されたことでした。環境分子医学講座では、抗酸化物質によるがん化学予防を目指した介入研究において、逆に有害な作用がみられる場合があることに着目し、抗酸化剤の安全性を検討するプロジェクトが進められていました。川西正祐先生、及川伸二先生のご指導のもと、抗酸化剤である没食子酸プロピルによる酸化的DNA損傷に関する研究に取り組みました。その結果、没食子酸プロピルが生体内酵素で代謝されて生成される没食子酸が、銅および鉄依存的に酸化的DNA損傷を誘導することを見出し、ヒトへの投与に際しては慎重

な安全性評価が求められることを示しました。研修期間終了後も丁寧なご指導をいただき、学会発表を経て、論文として成果をまとめることができました。

この経験を通じて研究への関心が深まり、卒業後は大学院に進学し、引き続き環境分子医学講座で研究活動を継続しました。L-DOPA（パーキンソン病に用いるドパミン補充療法薬）やアスピリンといった医薬品の代謝物・関連物質による酸化 DNA 損傷の解析を進め、博士論文の研究では、ドパミン代謝により生じる神経毒性物質ノルサルソリノールによる酸化 DNA 損傷と神経細胞死の誘導機構を解明しました。また、感染症に起因する炎症関連 DNA 損傷の研究にも参画しました。

大学院修了後は京都大学大学院医学研究科 環境衛生学講座に異動し、研究領域が大きく変化しました。京都大学では、疾患の原因遺伝子の探索と、見出した遺伝子の病態における役割の解明を行いました。もやもや病、脊髄小脳変性症 36 型、小児四肢疼痛発作症などの原因遺伝子を、当時一般的になってきた次世代シーケンサーも利用して同定し、見出した遺伝子について、iPS 細胞や遺伝子改変モデルを用いて疾患とのかかわりを検討しました。この時期は上記の研究に注力したため、DNA 損傷に関するテーマを継続することが一時困難となりましたが、2019年に三重大学環境分子医学講座に講師として戻ったことを機に、研究を再開しました。健康食品や医薬品のより安全な使用に貢献すべく、酸化 DNA 損傷を指標とした潜在的有害性の発現機構の解明に取り組みました。今回の受賞対象となった研究の多くは、この期間に実施されたものです。

健康食品に関しては、広く利用されているポリフェノール類の中で、酸化促進作用が報告されている成分に着目し、DNA 損傷誘導能について検討を進めました。たとえばロスマリン酸は、高濃度に含まれる植物の抽出物がサプリメントとして販売されており、治療への応用を期待した臨床研究も行われています。我々は、ロスマリン酸が銅イオン依存的に酸化 DNA 損傷を引き起こし、さらに生体内還元物質である NADH の共存下でその損傷が顕著に増強されることを示しました。生理的濃度のロスマリン酸、銅、NADH の組み合わせで損傷が生じたことから、*in vivo*における DNA 損傷誘導の可能性が示唆されました。また、健康への有用性が期待される一方で、腫瘍原性や発がん性が指摘されているプルプリンについても検討しました。プルプリンが銅依存的な DNA 損傷を引き起こすことを証明し、その損傷には、活性酸素生成を介した機構と、活性酸素が関与しない機構（プルプリン酸化産物による付加体形成）のいずれもが関与することを明らかにしました。このように、健康食品として摂取量が多いポリフェノール類において、十分に検証されていなかった有害性発現メカニズムを解明しました。現在は、中国伝統医薬である丹参の主要成分サルビアノール酸 B による活性酸素生成と DNA 損傷のメカニズム解明を進めています。

さらに、COVID-19 経口治療薬モルヌピラビルの活性代謝物による変異誘導メカニズムの研究にも取り組みました。モルヌピラビルは生体内で N⁴-ヒドロキシシチジン (NHC) に代謝され、ウイルス RNA に取り込まれることで変異を誘導し、抗ウイルス効果を発揮します。一方、NHC が哺乳類細胞にも遺伝子変異を誘発するとの報告がなされ、ヒトにおける潜在的な変異原性が懸念されています。従来は、ウイルス RNA と同様に NHC がゲノム DNA に取り込まれることによる変異が想定されていましたが、我々は NHC が生体内のシチジンデアミナーゼによってウリジンに代謝される過程で生じるヒドロキシルアミンが活性酸素を生成し、DNA に直接酸化損傷を及ぼす新たな経路が存在することを解明しました。

近年、機能性表示食品の紅麹サプリメント問題や COVID-19 治療薬モルヌピラビルの特例承認などが注目を集め、安全性評価への社会的関心が高まっています。今後も、健康食品や医薬品の成分に焦点を当てたタイムリーな評価に努め、食や医療の安全に資する知見を報告し、社会および学会への貢献を目指していきます。引き続き、日本環境変異原ゲノム学会の先生方よりご指導・ご助言をいただければ幸いです。

最後になりますが、学部学生の頃より多大なご指導とご助力を賜り、研究者としての道を示してくださいました及川伸二先生をはじめ、三重大学環境分子医学講座の皆さまに心より感謝申し上げます。

【研究奨励賞】

受賞者：千蔵 さつき (Axcelead Tokyo West Partners株式会社)

受賞題目：「Pig-a アッセイプロトコルの精緻化と国際発信による OECD テストガイドライン化への貢献」



略歴

2008年3月 九州大学薬学部 卒業
2010年3月 九州大学薬学府創薬科学専攻 修士課程修了
2010年4月 帝人ファーマ株式会社 生物医学総合研究所 入社
2024年4月 Axcelead Tokyo West Partners 株式会社 転籍

受賞、学会・学術活動

JEMS 評議委員 (2024年～現在)
JEMS 広報委員 (2024年～現在)
BMS 研究会 幹事 (2023年～現在)
MMS 研究会 幹事 (2025年～現在)

この度は日本環境変異原ゲノム学会 研究奨励賞を賜り、大変光栄に存じます。ご推薦を頂きました株式会社ボゾリサーチセンター濱田修一先生をはじめ表彰人事委員会委員ならびに理事・評議員の先生方に厚く御礼申し上げます。また、受賞対象となりまた **Pig-a assay** に関する研究については、主に帝人ファーマ株式会社所属時に実施したのものになりますが、入社以来ご指導を賜りました木本崇文博士、三浦大志郎博士をはじめとする先輩方・同僚の皆様に、この場をお借りして深く感謝申し上げます。

Pig-a assay は *in vivo* 突然変異試験評価手法であり、GPI アンカータンパク質の生合成に必須である内在性遺伝子 **Pig-a** の変異を、GPI アンカー型タンパク質の一つである **CD59** の膜表面での発現有無を指標に評価するものです。諸先輩方のご尽力及び MMS 研究会共同研究に携わって頂いた皆様のご協力により、現在 OECD TG470 として記載されています。研究に携わり始めた当時は、ヒューマンサイエンス (HS) 共同研究の分担研究の一つとして全血を用いる **RBC Pig-a assay** の他施設への技術トランスファー及び施設間差・施設間再現性の検証を始めた時期であり、また網状赤血球を対象とした **PIGRET assay** の開発及び施設間検証に着手した時期でした。この時に着手した実験プロトコルの整備ですが、共同研究としてプロトコルを配布し、ディスカッションを重ねる中で精緻化され、標準プロトコルとしての発信につながったと感じております。最初は自分たちが利用していた実験ワークシートを文字に書き起こしたものでしたが、HS での共同研究（自施設を含め 5 施設）での技術移管でのトラブルや施設間差の生まれる要因を反映し、操作上のコツや留意点、特に機器のゲーティングストラテジーについて客観的な設定方法などが網羅されたものとなりました。また、その後さらに多くの施設にご参加いただいた JEMS/MMS の共同研究（合計 16 施設）では、利用する測定装置の違いや解析ソフトの違いを反映したり、操作のばらつきを少なくしたりするための留意事項、技術確立のクライテリアなどを盛り込みながら、各段階に応じて 4 回プロトコルの修正や配布を実施しました。網状赤血球を評価対象とする **PIGRET** の陰性対照群では 5×10^{-6} 以下の変異頻度を検出するような手法であるため、手技や設定の影響が出やすくなる側面を持ち合わせていましたが、多施設共同研究という場を経ることで、どの施設でも安定的に実施できる“標準プロトコル”へと“成長”していったように感じています。

OECD テストガイドラインへ国内共同研究の手法を盛り込んでもらうためには、JEMS/MMS の共同研究でのバリデーション結果が公表されその有用性について発信されるとともに、その研究で用いた“標準プロトコル”を誰もが参照できるよう、論文化し国際発信する必要があります。そこで、共同研究でブラッシュアップさせたプロトコルをもとに論文化、**Genes and Environment** から発信しますが、論文を作り始めた当初、**Genes and Environment** の投稿規定に“METHOD”に該当する仕様がなく、まずはその投稿形式を作成・受け入れて頂くところからご相談を開始した様に記憶しています。いざ、論文化をする際には、これまで蓄積してきた評価に影響するであろう設定や操作の留意点を網羅する一方で、汎用的な方法であれば受け入れられる部分は細かく指定しないなど、そのバランスに配慮しました。さらに、並行して進んでいた OECD テストガイドラインでの議論や要求事項に沿うような形となるよう対応し、**RBC Pig-a assay** として 1 つ、**PIGRET assay** として 1 つの標準プロトコルをそれぞれ論文化・発信することが出来ました。その結果、OECD テストガイドラインには、「本 TG の推奨事項に従った詳細な試験実施施設プロトコル」としてこれらの JEMS/MMS の活動に由来するプロトコルが、他のプロトコルと共に並列して取り上げられています。In vivo 遺伝子突然変異を評価する手法は、TG 動物や ecNGS を用いる方法などその試験系の特徴にあわせ、種々の試験法の活用や研究が進められているかと思えます。その中で、**Pig-a assay** のもつ簡便性や汎用性が皆様の困りごとの解決に役に立つことに繋がりますと幸いです。

プロトコル発信の過程は、標準化すること、言葉にすることの難しさを感じるとともに、論文化し国際発信することの重要性を改めて認識させられる経験となりました。今後も遺伝毒性に関する研究に従事し、遺伝毒性評価の発展や日本・JEMS の国際プレゼンスの向上に貢献していけるよう、努めて参りたいと存じます。

最後になりましたが、共同研究を中心となって牽引して下さった堀端克良先生、一連の HS 共同研究及び MMS 共同研究にご参画いただき、標準プロトコルの作成及び論文化において、大変大きなお力添えを頂きました伊東悟先生、宇野芳文先生、武藤重治先生、及び真田尚和先生に感謝申し上げます。また、種々ご助言とサポートを頂きました本間正充先生、山田雅巳先生、共同研究に参加して下さった皆様に厚く御礼申し上げます。