



Jems News

No. 158

2026年5月15日

日本環境変異原ゲノム学会

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

***** リレーコラム *****

小核研究を通じて見詰め直した遺伝毒性評価

小野薬品工業株式会社

薬物動態安全性研究部 毒性機構 G

山上 洋平

yamagami@ono-pharma.com

このたび、リレーコラムを執筆する機会をいただきました、小野薬品工業株式会社 薬物動態安全性研究部において遺伝毒性業務に携わっております山上と申します。まだまだ精進中の身ではありますが、これを機会に当社でこれまで経験してきた遺伝毒性業務に加え、会社業務を離れて国立医薬品食品衛生研究所にて取り組ませていただいた小核形成を介した発がん機序に関する研究、さらには JEMS の年次大会への参加を通じて感じてきたことについて振り返りたいと思います。

私が遺伝毒性業務に従事し始めたのは、入社2年目のことでした。当時の私は遺伝毒性に関する知識も十分とは言えず、医薬品開発においては、Ames 試験、哺乳類細胞を用いる試験、in vivo 小核試験で陰性を示す化合物を医薬品候補化合物として選択し、いずれかで陽性を示せば候補から除外する、という程度の理解にとどまっていた。また、小核についても、「染色体異常の指標として評価されるもの」という認識にとどまり、小核そのものが細胞や生体にどのような影響を及ぼすのかについて深く考えたことはありませんでした。さらに、遺伝毒性評価は一般毒性試験とは異なり、陰性か陽性かが比較的明確に得られるため、陽性が出た時点で開発不可という判断となり、機序検討やヒトへの外挿性について検討する余地はほとんどない分野であると考えていました。そうした中、東京農工大学 獣医毒性学研究室の村上先生の研究室にて社会人ドクターとして学位取得を目指す機会をいただき、国立医薬品食品衛生研究所 病理部の石井先生の下で、アセトアミドが肝臓に誘発する小核と発がん性との関連について研究する機会を得ました。

国立衛研では、アセトアミドが示すラット肝発がん性の機序を明らかにすることを目的として、肝臓特異的に誘発される大型小核と発がん性との関連について研究させていただきました。その結果、小核がクロモソリプシスと呼ばれる大規模なゲノム異常を誘発することで、発がん過程に関与している可能性を示すことができました。また、大型小核の形成機序を検討することにより、アセトアミドが示すラット肝発がん性のヒトへの外挿性についても考察を深めることができました。さらに、昨年度の JEMS 年会では本研究成果を発表し、秦野賞を賜るという大変光栄な機会にも恵まれました。国立衛研での研究と JEMS での発表経験は、遺伝毒性業務を担当していながら、どこか自信を持ち切れなかった私にとって、大きな転機となりました。同時に、本研究を通じて、私自身の小核、さらには遺伝毒性そのものに対する見方も大きく変わりました。これまで小核を「染色体異常の指標」としてのみ捉えていた私にとって、小核は単なる結果として観察される構造ではなく、その後の細胞の運命や発がん過程にも関与し得る、重要な生物学的意味を持つ存在であることを実感しました。また、小核試験のような定性的な試験法であっても、結果の背景にある機序を理解し、ヒトへの外挿性を丁寧に検討することが極めて重要であることを、本研究を通じて強く認識するようになりました。

こうした問題意識を持つようになったことで、JEMSの年次大会で触れる最新の遺伝毒性評価法にも、これまで以上に強い関心を抱くようになりました。中でも、とりわけ興味深く感じているのが、Error-corrected sequencing (ECS) 法です。ECS法は、変異原性を従来の定性的評価にとどめず、ゲノム変異を定量的に直接検出する新たな遺伝毒性評価手法です。本技術は、トランスジェニック動物を用いた *in vivo* 変異原性試験の代替法としての活用が期待されているだけでなく、将来的には、非遺伝毒性機序を含む発がん物質についても、がんドライバー変異の clonal expansion を検出することによる発がん性予測や、変異シグネチャー解析による発がん機序の推定への応用が期待されていると理解しています。さらには、2年間のラット発がん性試験を免除するための weight-of-evidence アプローチへの活用可能性も秘めております。このような新しい技術の登場により、遺伝毒性評価の目的である発がん性予測のためにも、単に陽性・陰性を判定するだけでなく、ゲノム変異の背景にある機序をより丁寧に検討し、考察していくことが、ますます重要になってきていることを改めて認識しました。

現在は小野薬品工業に戻り、遺伝毒性を含む安全性評価業務に従事しています。創薬初期のスクリーニング段階では、Ames試験や哺乳類細胞を用いる試験で定性的に陰性の化合物が選択されるため、遺伝毒性が大きな課題となる場面は多くありません。しかし、*in vivo* 小核試験で初めて陽性が示される場合や、代謝物あるいは不純物の評価で陽性となる場合には、開発継続の是非を判断する難しい局面に直面します。そのような場面においてこそ、機序を明らかにし、ヒトにおける発がんリスクを慎重に考察することが求められ、製薬企業における遺伝毒性担当者としての真価が問われるのだと感じています。今後も、国立衛研での研究経験やJEMSへの参加を通じて得た知識を活かし、こうした課題の解決に少しでも貢献していきたいと考えています。

最後に、研究をご指導いただきました国立医薬品食品衛生研究所 病理部の石井先生、豊田先生、星薬科大学 毒性学研究室の小川先生、東京農工大学 獣医毒性学研究室の村上先生に深く感謝申し上げます。また、本コラム執筆の機会をお与えいただきました第二編集委員 大阪公立大学の小牧裕佳子先生、ならびにリレーのバトンをお渡しいただきました第一三共株式会社の山下ゆかり様、そしてJEMS関係者の皆さまに心より御礼申し上げます。