

日本化学工業協会 研究支援自主活動

Long-range Research Initiative

(長期自主研究)

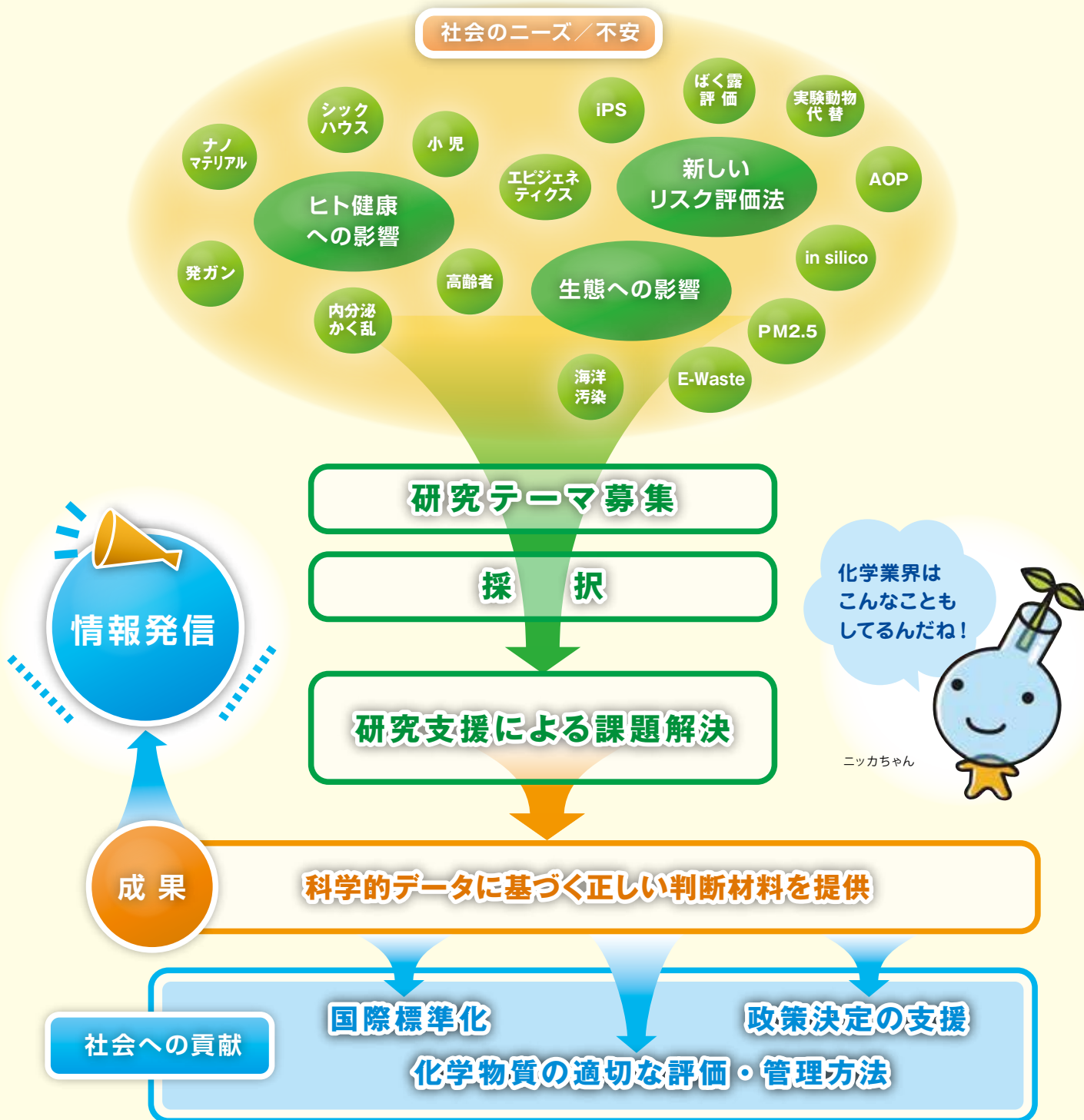
**Annual
Report
2018**



2018

LRIは、社会のニーズにあった研究を支援しています。

化学物質管理に関する国際的な課題や動向、新しい化学物質の研究開発等、私たちを取り巻く環境は大きく動いています。LRIでは、“社会のニーズに応える”という観点で安心・安全につながる研究を支援し、課題解決に取り組んでいきます。



LRIとは、化学物質が人の健康や環境に及ぼす影響に関する研究を長期的に支援する国際的な取り組みです。わが国では日化協が推進しています。

LRI Annual Report 2018

一般社団法人 日本化学工業協会



LRI annual report 2018

国際連携の強化とLRI中期研究戦略への取り組み

6月開催のICCA LRI国際ワークショップでは、動物を使わない新規評価手法(New Approach Methods, NAM)の開発動向が共有され、企業の自主管理や法制度等の行政利用目的での活用について検討されました。カナダ及び米国では、NAMの開発、導入が法制度の中で進められています。これらの動向を注視しつつ、我が国において、産業界での活用の取り組みとその実績を踏まえて、行政利用への提案を議論してまいります。

8月に開催した研究報告会で「マイクロプラスチックの環境影響評価とLRIの取り組み」のシンポジウムを開催し、行政からもパネラーとしてご出席賜り、大変盛況でした。日化協が発起人となった「海洋プラスチック問題対応協議会」でも、科学的な取り組みの重要性が指摘されています。マイクロプラスチックの研究は初歩段階で、生成機構が未解明であるなど、科学的エビデンスの蓄積は不十分です。日化協LRIは欧米LRIおよび国内での産官学と連携して、適切にテーマ選定を行い、科学的知見の蓄積に重要な役割を果たして参ります。

化学産業としてグローバルに取り組む必要がある新たな課題が社会的に注目される中、中期的な研究戦略の見直しを定期化(3年ごと)することになります。日化協LRIの取り組みもICCA・LRIのグローバル研究戦略(GRS)との整合性を高め、ICCAとの研究課題の共有と連携を図り、ACC、CEFIC、行政、会員会社、関係委員会からのヒヤリング、3年間の研究実績評価、内外環境分析を踏まえ、研究戦略を策定していきます。

日化協では、LRIの研究成果物の幅広い分野での活用の一環としてOECD試験ガイドライン化を進めています。ガイドライン化には資金、ノウハウ、バリデーション試験機関の選定等、幅広い支援が必要です。第6期で完了した感作性評価試験系のOECD試験ガイドライン化を例として、アカデミアへの包括的支援を進めます。

社会のニーズを捉え、課題を解決し、成果の発信と活用を進めることで、より存在感のあるLRIとなるよう、運営委員会として取り組んでまいります。

LRI運営委員会委員長(三井化学株式会社 特別参与) 小川 伸二

Annual Report 2018発刊に当たって —さらなる発展のための機構改革—

化学品の安全性や環境へのリスクに的確に対応するため、日本化学工業協会がLRI活動を始めてからほぼ20年が経過しました。当初は環境ホルモン問題等の現状把握や解決法探索が主たる活動でしたが、2012年にLRI活動が刷新され、社会のニーズにマッチした課題解決型の活動に改められました。具体的には、研究委託方法が大きく変更され、化学品の影響評価やリスク評価手法の開発等のテーマを定めて公募を行う方式、指定課題に対して研究者を指名する方式、テーマの顕在化を検討する方式に改められました。これらの制度変更によって新しい研究テーマの発掘やこれまでにない研究成果の達成が実現しております。成果の一部は、本レポートにも記載されておりますように、企業や官公庁との共同研究に発展しているものもあります。LRIでは2018年度に研究委託方式をさらに見直し、国際連携を視野に入れつつ中期的な視点でテーマ設定を行うこととされました。単年度方式の弊害がなくなり、さらに研究が進展することを願っています。国際連携においては日本企業の役割分担を積極的に果たすため、ICCA-LRI国際ワークショップに毎年参加することはもちろん2016年には本会議を初めて日本で開催されました。この会議は2021年に再度日本で開催されるとのことです。情報の発信あるいはLRI活動の普及では、研究成果の印刷公表、発表会の開催等とはもとより、日化協LRI賞が諸学会で贈呈されています。LRI活動の「見える化」は極めて重要です。近年、ウェブ上のLRI紹介欄が非常に充実してきたのは大変喜ばしいことです。さらに工夫を重ねていただきたいと思います。顧問会議は、LRIの方向性や実行方針に大所高所から意見や助言を出すのが役目です。LRIのあり方についてのご意見、顧問会議そのものへのご提言等をいただければ大変有り難く存じます。

LRI顧問会議議長(東京工業大学名誉教授、北海道大学名誉教授) 岩本 正和

1. Long-range Research Initiative (LRI) について

(1) LRI とは

LRIとは1999年当時、環境ホルモン(内分泌かく乱物質)問題が契機となり、ICCAがグローバルな自主活動としてスタートした研究助成事業です。現在は日米欧三極の化学工業会(JCIA、ACC、Cefic)の協力の下で進められ、年間の研究助成額は総額で10億円以上になります。

ICCA 国際化学工業協会協議会 / International Council of Chemical Associations

JCIA 一般社団法人 日本化学工業協会 / Japan Chemical Industry Association

ACC 米国化学工業協会 / American Chemistry Council

Cefic 欧州化学工業連盟 / European Chemical Industry Council

(2) LRIの目的、使命及び原則

LRIでは下記の3点を目的として掲げています。

- ①「化学物質」と「健康・環境」に関する科学知識を広げる
- ② 新しい試験法やスクリーニング手段の開発により化学物質の安全管理能力向上を推進する
- ③ 科学的根拠に基づいて公共政策の決定を支援する

つまり、化学品の安全性を科学的に評価し、ヒトの健康や環境への潜在的なリスクについての知識を向上させ、さらにはその研究結果を踏まえて業界として実践し、政策への橋渡しをする……ということが、実施母体であるJCIA、ACC、Ceficの大きな使命ということになります。

実施に当たっての原則としては、

- 科学的に優れていること
- 検討された結果を公表し、透明性を保つこと
- 公正、かつ先入観にとらわれない運営をすること
- 取り上げる課題が化学産業との深い関わりを持つこと

が挙げられ、特色のある研究助成事業としての評価を受けています。

(3) LRIの成果

LRIでは、上記の目的に沿って、社会のニーズにマッチし、課題の解決に貢献できる研究成果があげられるよう取り組んでいます。

■ 科学的知識を広げる

LRIによる研究の成果は公表を原則としており、化学物質の安全性について新たに得られた科学的知見は関係学会での報告、専門雑誌への投稿を積極的に行っています。また、「研究報告会」を開催し、研究課題の成果や進捗状況を紹介するとともに、最先端技術や社会・産業界の最新動向に関する話題を提供することにも力を入れています。

■ 安全管理能力の向上

事業者が化学物質の自主管理を効率的に推進できるよう、動物実験代替法や予測手法による簡便な安全性試験方法や精度の高いリスク評価手法の開発等を行います。また、OECD試験ガイドラインなど国際標準となる試験方法への提案、登録を支援します。

■ 公共政策の決定を支援

化審法等の法制度の合理化に向け、実用的に利用できるような新規試験法や予測手法の開発を推進します。また、内分泌かく乱やナノマテリアル、海洋プラスチック等のまだ科学的に未解明の課題について、行政機関が政策検討の際に参考とし得るような知見の取得を目指します。

(4) LRI運営方法

① 成果活用強化に向けた取組み

「社会のニーズへのマッチ」と「課題の解決」に重点をおき2012年にスタートした新LRIは2018年度で第6期目を迎えました。研究実績の調査や関係者への意見聴取を行い、その結果、学会や論文投稿数など外部発表件数が増加しているものの、より行政利用や自主管理での成果の活用を望む声が多かったことから、LRI運営の強化として、成果活用強化に向けた仕組みの導入を行っています。まず、日化協LRIの研究推進の基となる「中期研究戦略」を3年に1度策定しています。中期研究戦略では、ICCA-LRIのGlobal Research Strategyの優先研究領域、調査・ヒアリング、環境分析ならびに実績評価から、課題を整理し、研究方針を定め、研究分野の設定を行っています。さらに単年単位の取り組みとして、a) よりニーズの反映と成果活用を織り込んだ提案依頼書(RfP Request for proposal)の提示による公募や指定課題を主体とした研究課題の採択、b) あらかじめ定めた評価基準に基づく研究課題および研究成果の評価、c) テーマに応じた成果活用施策の検討、を行っています。

② LRIの特色

LRIの特色は次の3つのキーワードに集約されます。

(1) 社会のニーズ

2012年の新LRIの開始にあたって、「社会のニーズ」に基づき③に示す5つの研究分野に見直しを行いました。さらに、日化協とステークホルダーの観点から重要度分析を行い、「社会及び産業界が本当に必要としている課題」を的確にとらえるようにしています。

(2) 課題解決型

研究モニタリングを充実させることで、日化協として進捗状況、研究の方向性等について常時モニターしております。また、諮問委員会として「学術諮問会議」を設置し、各分野での一流の研究者にいつでもヒアリングできる体制を組んでいます。さらに、研究成果を実践に移すための取り組みにも力を注いでおり、課題解決に向けた高い意識で取り組んでおります。

(3) 情報発信

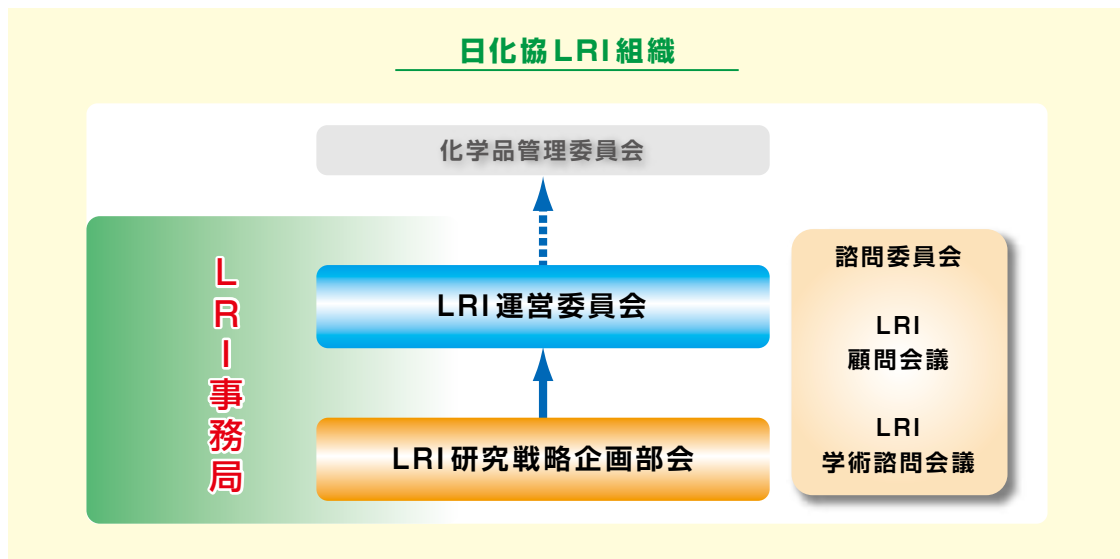
LRIでは、専門家だけを対象にするだけでなく、一般消費者の皆様にも分かりやすく伝えるということも重要なポイントと考え、色々な広報活動も行っています。LRIの研究成果や課題募集等の活動全般を専用のウェブサイトから発信すると共に、成果の公開として、研究報告会、Annual Report(本誌)の他、各種学会での講演、展示等も行っています。また、LRIの知名度向上と各学会との関係強化、若手研究者の育成を目的に、日本毒性学会及び日本動物実験代替法学会にLRI賞を設置しています。

③ LRIで対象とする5つの研究分野

1	新規リスク評価手法の開発と評価 簡便なばく露評価手法、実験動物代替試験法、 <i>in vitro</i> , <i>in silico</i> 研究等
2	ナノマテリアルを含む、新規化学物質の安全性研究
3	小児、高齢者、遺伝子疾患などにおける化学物質の影響に関する研究
4	生態・環境への影響評価
5	その他、緊急対応が必要とされる課題

(5) LRIの組織

- 運営委員会は、日化協 LRI の運営上の一切の決裁権限、実行権限と責任を有する意思決定機関で、会員企業の研究開発、研究管理、化学物質管理に関する責任者からなります。
- 研究戦略企画部会は採択テーマの研究管理や、LRI 研究の企画提案を行うグループで、会員企業の学術的専門知識を有するエキスパート等からなります。また、LRI 運営上のアドバイスをいただく目的で2つの諮問委員会を組織しております。
- 顧問会議は、専門分野のみならず、幅広い方面でご活躍の委員に委嘱し、大所高所からの提言、助言をいただいております。
- 学術諮問会議は、各専門分野でご活躍の先生に委嘱をしており、LRI 研究を推進する上での、専門的な助言をいただいております。



現在の諮問委員会のメンバーは以下の通りです。

■ LRI 顧問会議 委員(敬称略)

2019年7月1日現在

氏名	所属 役職等
● 議長	
岩本 正和	東京工業大学名誉教授 北海道大学名誉教授
● 副議長	
安井 至	一般財団法人持続性推進機構 (IPSuS) 環境人材育成コンソーシアム(EcoLeaD)代表幹事
● 委員	
有田 芳子	主婦連合会会長
北野 大	秋草学園短期大学学長
小出 重幸	日本科学技術ジャーナリスト会議理事
小島 肇	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 第二室室長
酒向 清	日本化学エネルギー産業労働組合連合会副会長
武居 綾子	有限会社イカルス・ジャパン取締役社長
堤 康央	大阪大学大学院薬学研究科教授
野原 恵子	国立環境研究所 環境リスク・健康研究センターフェロー
林 真	makoto international consulting 代表
福島 昭治	一般社団法人化学物質安全性評価研究推進機構理事長

■ LRI 学術諮問会議 委員(敬称略)

2019年7月1日現在

氏名	所属 役職等
青山 博昭	一般財団法人残留農薬研究所 業務執行理事 毒性部長
石塚真由美	北海道大学 大学院獣医学研究院 環境獣医学分野 毒性学教室教授
国末 達也	愛媛大学 沿岸環境科学研究センター 化学汚染・毒性解析部門教授
關野 祐子	東京大学大学院 薬学系研究科 ヒト細胞創薬学寄附講座特任教授
高橋 祐次	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 毒性部 第三室室長
武林 亨	慶応義塾大学 医学部 衛生学公衆衛生学教室教授
西川 淳一	武庫川女子大学 薬学部 衛生化学研究室教授
本間 正充	国立医薬品食品衛生研究所 変異遺伝部部長
山田 隆志	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 第四室室長
山本 裕史	国立環境研究所 環境リスク・健康研究センター 生態毒性研究室室長
吉岡 靖雄	大阪大学 微生物病研究所 BIKEN 次世代ワクチン協働研究所特任准教授
吉成 浩一	静岡県立大学 薬学部 衛生分子毒性学分野教授
善本 隆之	東京医科大学 医学総合研究所 免疫制御研究部門教授

(6) 国際的な協調

ICCAのもと、日米欧の3つの工業協会は共通の使命と原則に基づいてLRI活動を円滑に実施できるよう調和したアプローチを築いてまいりました。下記2つの機関は、日米欧の三極で推進するために整備されたものです。一方で、個々の具体的プロジェクトに関しては、地域による優先度や財源等の要因に応じ、独自性を持たせる運営となっています。

● Steering Committee :

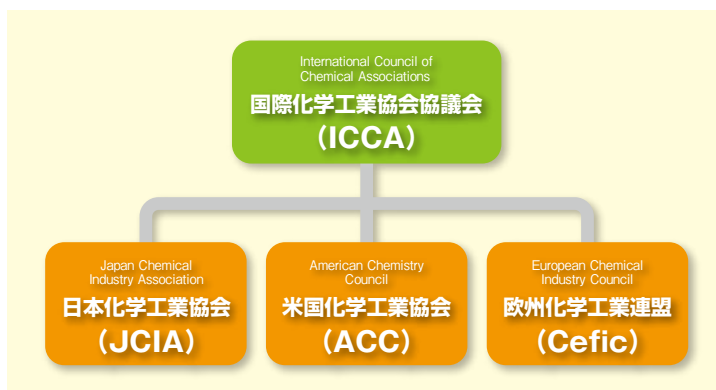
CEOレベルの代表委員と日米欧の3協会からの委員が参加し、LRI活動を監督するとともに ICCA 理事会に報告を行います。化学産業全体に関わる新たな問題の出現を監視し、科学研究に及ぼす影響について Planning Group に情報を提供しています。

1. Long-range Research Initiative (LRI) について

● Planning Group :

主要企業と日米欧の地域 LRI の協会管理者が委員を務め、運営委員会を補佐するとともに、それぞれの組織へのフィードバックを行います。プログラムの管理や、内容の効率的な伝達、研究成果の普及も Planning Group の責務です。

ICCA LRI では、科学的根拠に基づく意思決定を行う上で、業界が直面している課題に取り組むことを目的にデザインされた Global Research Strategy (GRS) を策定しており、その時々々のニーズを的確に反映するため、数年ごとに改訂しています。最新版は 2018年に発行されました。



2018年版

その中で、地域による独自性に関しては、研究ポートフォリオとして明示されています。

	新規な化学物質試験方法	日常的なばく露の把握	研究成果の製品の安全性への活用
Cefic	<ul style="list-style-type: none"> ● 人健康、環境への影響を評価するために分子レベルで情報を理解する。 ● 動物試験の削減と代替に重点を置いて3Rを支援する。 	<ul style="list-style-type: none"> ● 実際の生活シナリオにおける累積ばく露や合計ばく露の影響を評価する。 ● 環境ストレス要因を組み入れた予測ばく露モデルを構築する。 	<ul style="list-style-type: none"> ● リスクアセスメントの生態学的関連性を高める新しいコンセプトを適用する。 ● 複雑さを解消し、実用的なアプローチを用いて健康影響の堅固な予測を行う。
ACC	<ul style="list-style-type: none"> ● ばく露と用量に関する情報を統合することによって、ハイスループットアッセイから得られたデータの解釈を高度化する。 ● 化学物質安全性評価に対する細胞ベースの試験システムの適用を推進する。 	<ul style="list-style-type: none"> ● 消費者ばく露を見積もるための目的適合モデルのデータ収集と開発を容易にする。 ● 代謝を予測する方法を改善し、この情報がリスクベースの意思決定を知らせるようにする。 	<ul style="list-style-type: none"> ● リスクアセスメントの科学的根拠を強化するために作用機構を評価する新しいアプローチを推進する。 ● 複数のデータストリームを統合し、規制のための化学物質安全性評価を容易にする、画期的で階層化された試験および評価フレームワークを開発する。
JCIA	<ul style="list-style-type: none"> ● AOPを考慮した代替試験法、予測手法を開発する。 ● 特定の脆弱集団（胎児や小児等）に対する化学物質の影響を評価する手法を推進する。 	<ul style="list-style-type: none"> ● 化学物質の環境ばく露評価法を開発する。 ● 化学物質に対する複合ばく露の影響を評価する。 	<ul style="list-style-type: none"> ● 将来の技術開発のために、ナノマテリアルなどの新しい特性を持つ化学物質の安全性を評価する。 ● 化学製品の生態系や環境に及ぼす影響を評価する。

このほか、LRI で支援された研究のグローバルな影響力を披露する場として、毎年 ICCA-LRI ワークショップが開催され、世界中から多くの参加者があります。日本からも、毎年スピーカーを派遣し、積極的に議論に参加しています。さらに、Cefic も独自にワークショップを開催し、最新研究動向に関する情報交換や討論が活発に行われています。

●各LRI ウェブサイト

各協会のLRIウェブサイトでは、それぞれの活動の成果を閲覧することができます。

- 日本 日化協 LRI <http://www.j-lri.org/>
- 欧州 CEFIC LRI <http://www.cefic-lri.org/>
- 米国 ACC LRI <http://www.uslri.com/>



(7)LRI 第7期委託研究課題

LRI 第7期は、以下の研究分野において、新たに採択した4件の研究課題を含む、11件の研究委託を実施しています。

(敬称略)

研究分野	課題番号	研究課題	氏名	所属
1 新規リスク評価手法の開発、評価 ・簡便なばく露評価手法、 ・実験動物代替試験法 (含 <i>in vitro</i> , <i>in silico</i>)	17_PT01-01	<i>in vivo</i> 全身毒性試験チップデバイスの開発	福田 淳二	横浜国立大学 工学研究院 細胞組織工学研究室
	17_PT01-02	血中cfDNAを用いた化学物質曝露影響を全身的に予測するスクリーニング法の開発と胎児期曝露影響予測への応用	宮崎 航	弘前大学大学院 保健学研究科 生体検査科学領域
	18_S01-01	再構築皮膚モデルを用いた <i>in vivo</i> 皮膚感受性試験法 EpiSensA (Epidermal Sensitization Assay) のバリデーション研究	宮澤 正明	花王株式会社
	19_R01-01	ヒト幹細胞試験による迅速・正確・低コストの化学物質ハザードAI評価法の開発	藤瀧 航	京都大学 iPS細胞研究所
2 ナノマテリアルを含む、 新規化学物質の安全性研究	17_PT02-01	機序に基づくカーボンナノマテリアルの有害性と発がんリスク評価法の確立	津田 洋幸	名古屋市立大学 津田特任教授研究室
3 小児、高齢者、遺伝子疾患などにおける化学物質の影響に関する研究	19_R03-01	ヒトT細胞の活性化・分化誘導 (Key event 4) を指標に感受性・アレルギー誘発性を評価する新規代替法の開発	善本 隆之	東京医科大学 医学総合研究所 免疫制御研究部門
4 生態・環境への影響評価	18_R04-01	PNEC 導出における種の感受性分布の役割とその簡易推定方法の探索	加茂 将史	産業技術総合研究所
5 その他、緊急対応が必要とされる課題	17_S05-01	ディープフェノタイピング法に基づく化学物質の生物作用分析システムの開発	楠原 洋之	東京大学大学院 薬学系研究科
	18_R05-01	マイクロプラスチックの存在下、非存在下における魚類への生物蓄積と生物間濃縮に関する研究	鎌迫 典久	愛媛大学大学院 農学研究科
	19_R05-01	劣化マイクロプラスチック由来吸着化学物質の体内動態モデルの構築と影響評価	大嶋 雄治	九州大学大学院 農学研究科
	19_D08-01	マイクロプラスチック生成機構の解明	黒田 真一	群馬大学大学院 理工学府

※ 背景色が青いのは、新規に採択した課題

2. 研究報告会

化学物質安全をとりまく喫緊の課題や社会のニーズに沿ったLRI活動の取り組みや研究の成果について、毎年研究報告会を開催しています。今回は、日本毒性学会及び日本動物実験代替法学会に設置した「日化協LRI賞」の受賞記念講演をはじめ、LRI第5期で完了した研究の報告、ICCA-LRI ワークショップの参加報告、LRI第6期で採択している研究課題のポスターセッション、また、「マイクロプラスチックの環境影響評価とLRIの取り組み」をテーマとしたシンポジウムを企画しました。約210名の参加者があり、活発な議論が行われました。

2018年 一般社団法人 日本化学工業協会 研究報告会プログラム

日時： 2018年8月31日(金) 10:00～17:30

会場： 東京証券会館 8階ホール (東京都中央区日本橋茅場町1-5-8)

プログラム:

9:30	受付開始
10:00-10:05	開会挨拶 渡辺 宏 (一般社団法人 日本化学工業協会 専務理事)
	日化協LRI賞受賞記念講演
10:05-10:30	“Utilization of Reconstructed Cultured Human Skin models as an Alternative Skin for Permeation Studies of Chemical Compounds.” 【2017年度 日本動物実験代替法学会】 藤堂 浩明 (城西大学 薬学部 薬粧品動態制御学研究室 准教授)
10:30-10:55	「核内受容体作動性ハザードによる生殖発生毒性およびその評価系構築に関する総合研究」 【2018年度 日本毒性学会】 中西 剛 (岐阜薬科大学 衛生学研究室 教授)
10:55-11:05	LRI第5期 完了した研究の報告
11:05-11:25	「ゼブラフィッシュの神経分化を指標とする化学物質の発達神経毒性評価手法の開発」 代表研究者 西村 有平 (三重大学大学院医学系研究科統合薬理学 教授)
11:25-11:45	「メコン川流域における複合的な環境汚染に対する新規網羅的モニタリングシステムの開発とその実効性の検証」 代表研究者 平田 収正 (大阪大学大学院薬学研究科 応用環境生物学 教授) 発表者 松浦 秀幸 (大阪大学大学院薬学研究科 招聘教員)
11:45-12:00	「ICCA-LRI ワークショップ: “Demonstrating 21st Century Methods and Critical Tools for Risk-Based Decisions” 参加報告」 半沢 昌彦 (日本化学工業協会 化学品管理部 部長)
12:00-12:10	第6期 研究の紹介
12:10-14:30	ポスターセッション ※展示は16:00まで
	シンポジウム： テーマ「マイクロプラスチックの環境影響評価とLRIの取り組み」 座 長： 岸村 小太郎 (日本プラスチック工業連盟 専務理事)
14:45-15:00	海洋ごみ・マイクロプラスチックに関する国際議論の動向 福島 健彦 (環境省 地球環境局 国際連携課長)
15:00-15:15	海洋プラスチック汚染に対する学界の取り組み 磯辺 篤彦 (九州大学応用力学研究所大気海洋環境研究センター 教授)
15:15-15:30	ICCA及び日化協LRIでの取り組み 坂田 信以 (日本化学工業協会 化学品管理部 常務理事)
15:30-15:45	LRI採択研究の概要紹介 ～マイクロプラスチックを介した化学物質の魚類への生物蓄積と生物間濃縮に関する研究～ 鑑迫 典久 (愛媛大学大学院農学研究科 教授)
15:45-15:50	会場準備
15:50-17:20	パネルディスカッション (質疑応答含む) ファシリテーター： 坂田 信以 パネラー (五十音順)： 磯辺 篤彦、岩谷 邦明 (経産省素材産業課 課長補佐)、 岸村 小太郎、鑑迫 典久、福島 健彦
17:20-17:30	閉会挨拶 岩本 正和 (LRI顧問会議議長：早稲田大学 理工学術院総合研究所 教授)

(所属、肩書きは当時のものです)

● 午前の部

日化協 LRI 賞*受賞記念講演として、2017 年度日本動物実験代替法学会日化協 LRI 賞の城西大学薬学部藤堂浩明准教授より「Utilization of Reconstructed Cultured Human Skin models as an Alternative Skin for Permeation Studies of Chemical Compounds」、続けて 2018 年度日本毒性学会日化協 LRI 賞の岐阜薬科大学の中西剛教授より「核内受容体作動性ハザードによる生殖発生毒性およびその評価系構築に関する総合研究」と題し、それぞれ LRI 賞受賞に関わった研究内容について講演いただきました。

(*日化協 LRI 賞は化学物質の安全性に関する研究で優れた業績を上げた研究者を表彰することを目的に 2015 年に日本毒性学会、2016 年に日本動物実験代替法学会に、それぞれ賞を創設したものです。)

次に、LRI 活動の成果を広く知っていただくための新しい試みとして、2017 年度（第 5 期）に完了した研究の中から 2 題について、報告をいただきました。まず、三重大学大学院西村有平教授より「ゼブラフィッシュの神経分化を指標とする化学物質の発達神経毒性評価手法の開発」、続けて大阪大学大学院松浦秀幸招聘教員より「メコン川流域における複合的な環境汚染に対する新規網羅的モニタリングシステムの開発とその実効性の検証」と題して報告をいただきました。



藤堂 准教授



中西 教授



西村 教授

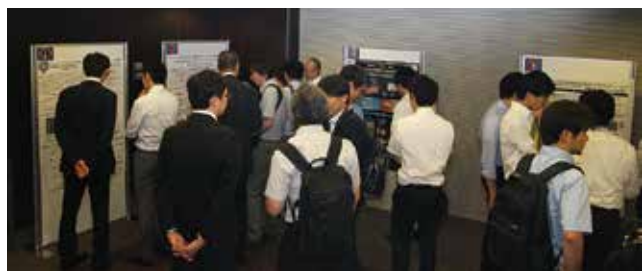


松浦 招聘教員

午前中最後のプログラムとして、日化協 LRI 事務局の半沢より、本年 6 月 20 日、21 日にカナダのオタワで開催された ICCA-LRI ワークショップ (WS) 参加報告が行われました。「Demonstrating 21st Century Methods and Critical Tools for Risk-Based Decisions」をテーマにした今年の WS には日米欧から約 120 名の研究者が参加し、リスクベースの意思決定に向けた新規評価手法開発の最新動向の共有と活用に向けた課題が議論されたことを紹介させていただきました。

● ポスターセッション

ロビーにて現在採択中の LRI 研究 12 課題の進捗状況を紹介する「ポスターセッション」が行われ、LRI の採択研究者と研究会参加者が熱心に直接意見を交わす光景がそこかしこで見られるなど、時間が足りなくなるほどの盛況でした。



● 午後の部

「マイクロプラスチックの環境影響評価と LRI の取り組み」をテーマとしたシンポジウムを行ないました。地球規模の環境問題としてマイクロプラスチックへの関心が急速に高まるなか、日化協 LRI では本年度よりマイクロプラスチックをテーマにした研究を開始しております。本シンポジウムでは、現状への理解を深めるとともに、LRI での取り組みのあり方を議論しました。

<講演>

第1部では、日本プラスチック工業連盟の岸村専務理事を座長に迎え、国連やG7等における国際議論を踏まえた全体の方向性、環境省研究プロジェクトなどの学会での取り組みならびに国内外の産業界の取り組みとLRIによる研究事例について、産官学の関係者から講演いただきました。

- ・海洋ごみ・プラスチックに関する国際議論の動向 福島 健彦（環境省 地球環境局 国際連携課長）
- ・海洋プラスチック汚染に対する学界の取り組み 磯辺 篤彦（九州大学 教授）
- ・ICCA及び日化協 LRIでの取り組み 坂田 信以（日本化学工業協会 常務理事）
- ・LRI採択研究の概要紹介 ～マイクロプラスチックの存在下、非存在下における魚類への生物蓄積と生物濃縮に関する研究～ 鏑迫 典久（愛媛大学 教授）



福島 課長



磯辺 教授



坂田 常務理事



鏑迫 教授

<パネルディスカッション>

講演の後、日化協坂田常務理事をファシリテーターとして、4人の講演者に経済産業省岩谷課長補佐を加えた5人のパネリストにより、「優先すべき研究の範囲」、「産官学の連携」を論点とするパネルディスカッションを行いました。優先すべき研究としてマイクロプラスチックの生成機構や水産物を通じた人健康への影響評価、また将来的には新素材開発のイノベーション推進等があげられ、また産官学の連携については、地球温暖化対策のようなグローバルな研究体制の必要性やプラスチックの専門家を有する産業界の積極的参画への期待が述べられました。



3. 日化協LRI賞

2018年度の日本毒性学会 日化協LRI賞が決定しました。受賞されたのは、岐阜薬科大学衛生学研究室の中西剛教授で、「核内受容体作動性ハザードによる生殖発生毒性およびその評価系構築に関する総合研究」での優れた業績が評価されました。

2018年度の日本動物実験代替法学会 日化協LRI賞が決定しました。受賞されたのは崇城大学生物生命学部の古水雄志准教授で、「Maintenance of Viability and Functional Expression of Cryopreserved Human Hepatocytes using Silicate Fiber-based Three-dimensional Scaffold（シリカファイバー三次元培養担体を用いたヒト凍結肝細胞の生存および機能発現の維持）」での優れた業績が評価されました。



中西剛先生（左）



古水雄志先生（中央）

4. 出資会員企業

2019年6月1日現在

LRI活動のための資金は以下の企業から出資されています。

アース製薬株式会社	コービオンジャパン株式会社
旭化成株式会社	コクヨ株式会社
アステラス製薬株式会社	コニカミノルタ株式会社
株式会社ADEKA	コニシ株式会社
荒川化学工業株式会社	コネル・ブラザーズ・ジャパン株式会社
イーストマン ケミカル ジャパン株式会社	堺化学工業株式会社
石原産業株式会社	サソールケミカルズジャパン株式会社
出光興産株式会社	三光株式会社
伊藤忠商事株式会社	三洋化成工業株式会社
インフィニウムジャパン株式会社	JSR株式会社
上野製薬株式会社	株式会社JSP
宇部興産株式会社	JXTGエネルギー株式会社
エア・ウォーター株式会社	JNC株式会社
エーザイ株式会社	JFEケミカル株式会社
A G C株式会社	シェブロンジャパン株式会社
エクソンモービル・ジャパン合同会社	四国化成工業株式会社
エポニック ジャパン株式会社	株式会社資生堂
株式会社江守情報	昭光通商株式会社
LSIメディエンス株式会社	昭和電工株式会社
大内新興化学工業株式会社	信越化学工業株式会社
大倉工業株式会社	新日本理化株式会社
株式会社大阪ソーダ	住化コベストロウレタン株式会社
大阪有機化学工業株式会社	株式会社住化分析センター
大塚化学株式会社	住友化学株式会社
オクサリスケミカルズ株式会社	住友商事株式会社
カーリットホールディングス株式会社	住友精化株式会社
花王株式会社	住友ベークライト株式会社
株式会社 カネカ	スリーエムジャパン株式会社
川崎化成工業株式会社	株式会社スリーボンド
関西熱化学株式会社	セイコーエプソン株式会社
関西ペイント株式会社	積水化学工業株式会社
関東化学株式会社	積水化成成品工業株式会社
関東電化工業株式会社	セラニーズジャパン株式会社
株式会社岐阜セラツク製造所	セントラル硝子株式会社
キヤノン株式会社	綜研化学株式会社
クミアイ化学工業株式会社	双日株式会社
クラリアント ジャパン株式会社	ソルベイ ジャパン株式会社
株式会社クラレ	第一工業製薬株式会社
栗田工業株式会社	第一三共株式会社
株式会社クレハ	ダイキン工業株式会社
クローダジャパン株式会社	株式会社ダイセル
ケイ・アイ化成株式会社	大日精化工業株式会社
KHネオケム株式会社	大日本塗料株式会社
ケマーズ株式会社	大八化学工業株式会社
広栄化学工業株式会社	大陽日酸株式会社

ダウ・ケミカル日本株式会社	日本シーカ株式会社
田岡化学工業株式会社	日本農薬株式会社
高砂香料工業株式会社	日本パーカラライジング株式会社
多木化学株式会社	日本ルーブリゾール株式会社
中外製薬株式会社	パイロットインキ株式会社
中国化薬株式会社	白元アース株式会社
D I C株式会社	長谷川香料株式会社
DSM株式会社	ハニカム・テクノリサーチ株式会社
テイカ株式会社	BASF ジャパン株式会社
帝人株式会社	BP ジャパン株式会社
デュポン株式会社	日立化成株式会社
デンカ株式会社	富士フイルムホールディングス株式会社
東亜合成株式会社	富士フイルム和光純薬株式会社
東海カーボン株式会社	株式会社フジミインコーポレーテッド
東京応化工業株式会社	株式会社ベルポリエステル プロダクツ
東京化成工業株式会社	北海道曹達株式会社
東ソー株式会社	北興化学工業株式会社
T O T O株式会社	保土谷化学工業株式会社
東邦化学工業株式会社	ポリプラスチックス株式会社
東洋インキS Cホールディングス株式会社	本州化学工業株式会社
東洋合成工業株式会社	マナック株式会社
東レ株式会社	丸善石油化学株式会社
株式会社東レリサーチセンター	丸紅株式会社
株式会社トクヤマ	三井・ケマーズ フロロプロダクツ株式会社
戸田工業株式会社	三井・ダウ ポリケミカル株式会社
豊田通商株式会社	三井化学株式会社
長瀬産業株式会社	三井物産株式会社
南海化学株式会社	三菱ガス化学株式会社
日油株式会社	株式会社三菱ケミカルホールディングス
日産化学株式会社	三菱商事株式会社
日鉄ケミカル&マテリアル株式会社	三菱商事ライフサイエンス株式会社
日東電工株式会社	三菱マテリアル株式会社
日本カーバイド工業株式会社	ミヤコ化学株式会社
日本化学工業株式会社	メタネックス・ジャパン株式会社
日本化薬株式会社	株式会社メディアサービス
株式会社日本触媒	メルクパフォーマンスマテリアルズ株式会社
日本精化株式会社	株式会社UL Japan
日本ゼオン株式会社	有機合成薬品工業株式会社
日本曹達株式会社	ユニマテック株式会社
日本乳化剤株式会社	ライオン株式会社
日本ペイントホールディングス株式会社	ラサ工業株式会社
日本エア・リキード株式会社	ローム・アンド・ハース電子材料株式会社
日本化学キューエイ株式会社	
日本化学産業株式会社	
日本ケミカルデータベース株式会社	

(177社)

5.LRIについて

LRI (Long-range Research Initiative) は、環境ホルモン（内分泌かく乱物質）問題が契機となり、1999年に国際化学工業協会協議会（ICCA）が主導してスタートした、化学物質が人の健康や環境に及ぼす影響に関する研究を長期的に支援する国際的な取り組みです。自主的な研究助成事業として、現在は日米欧三極の化学工業会の協力の下で進められています。

LRIを開始して約20年の間に、化学物質の安全性評価を取り巻く環境は大きく変わってきています。リスク評価手法の開発においては、毒性発現メカニズムを考慮することが求められ、加えて動物試験の削減と代替に重点が置かれるようになりました。さらに、脆弱集団（小児、高齢者等）に対する化学物質の影響を評価する方法についても依然として高い関心を集めています。一方、化学物質の安全性評価といえば、従来はハザード評価が主体でしたが、昨今はばく露を考慮したリスク評価へと大きく変わってきました。これにより、簡便なばく露評価手法の開発や、予測無影響濃度の推定の方法の開発についての重要性が増してきています。その他、ナノマテリアルなどの新しい材料の有害性評価への取り組みや、最近注目を集めているマイクロプラスチックの環境影響評価についても、対応が求められています。

このような状況を踏まえ、昨年はLRIの研究として新たに3件の研究課題を採択しました。1件目は「再構築皮膚モデルを用いた*in vitro*皮膚感作性試験法EpiSensA (Epidermal Sensitization Assay) のバリデーション研究」です。皮膚感作性は化学物質に接する消費者だけでなく、取り扱いを行う作業員にとっても極めて重要な問題です。この研究では、従来法における難水溶性物質（例： $\log Kow > 3.5$ ）の試験への適用が困難であるという欠点を解消し、かつ動物を用いない試験法、いわゆる動物実験代替法を開発しています。2件目は「予測無影響濃度（PNEC）を導出するための新たな方法論の確立」です。この研究では、生態リスク評価に用いられる予測無影響濃度（PNEC）を導出するための新たな方法論として種の感受性分布（SSD）の役割に注目し、限られたデータからSSDを推定する方法論の開発を行っています。まず既存の生態毒性に関する有害性のデータの収集および整理を行い、これと該当する化学物質の特性値（沸点や融点、 $\log Kow$ 、有害性試験に頻繁に用いられるモデル生物の有害性値等）を収集し、これらの相関を調べています。3件目は「マイクロプラスチックの存在下、非存在下における魚類への生物蓄積と生物濃縮に関する研究」です。近年、話題になっているマイクロプラスチックについて、化学物質が環境中のマイクロプラスチックに吸着し、生物に取り込まれることで、生物個体内での化学物質の濃縮、あるいは被捕食者-捕食者の関係を介した食物連鎖の上位捕食者での化学物質の濃縮が促進され、結果として環境生物に影響を及ぼす可能性が懸念されています。この研究では、マイクロプラスチックに化学物質（代表例として多環芳香族炭化水素）を吸着させ、これを魚類に経口摂取させた後、生物体内で溶出、吸収、移行、蓄積するかどうかを調べています。次のステップでは化学物質を吸着させたマイクロプラスチックをミジンコに摂取させ、さらにこのミジンコを捕食した魚類における化学物質の挙動についても研究を進めていきます。これにより国際的な課題であるマイクロプラスチック問題の解決に向けて、必要な知見が蓄積されていくことが期待されています。

LRIは科学的な研究に焦点を当て、科学的知見とエビデンスを積み重ねて、化学産業の発展から持続可能な社会の構築に向けて貢献していくことを目指して活動を続けて参ります。「社会のニーズ」にマッチし、「課題の解決」に重点を置いた取り組みを継続し、得られた成果を着実に活用して参りますので、今後ともご支援ご指導のほどよろしくお願い申し上げます。



日本化学工業協会
常務理事 坂田 信以

2018年
LRI 成果報告書概要 (第6期)

一般社団法人 日本化学工業協会



■ LRI の公募・採択状況

LRI 第 6 期は、12 の研究課題の研究委託を実施しました。

そのうち 7 件を継続の研究課題として第 7 期に引き継いでおります。

第 7 期に向けた公募は 2018 年 11 月 22 日～ 12 月 21 日の間に実施され、全部で 16 件の応募を受けました。組織内の各委員会による厳正なる審査により、指定研究課題の 1 件を含む、合計 4 件を新規の研究課題として採択いたしました。

その結果、2019 年 3 月 1 日時点で、11 件の委託研究を実施しております。

● 採択研究課題

分 野	第 6 期 (2018.3~2019.2)	第 7 期(継続)	第 7 期(新規)	第 7 期 (2019.3~2020.2)
1. 新規リスク評価手法の開発と評価	5	3	1	4
2. ナノマテリアルを含む、 新規化学物質の安全性研究	1	1	—	1
3. 小児、高齢者、遺伝子疾患など における化学物質の影響に関する研究	2	—	1	1
4. 生態・環境への影響評価	2	1	—	1
5. その他、緊急対応が必要とされる 課題	2	2	2	4
計	12	7	4	11

■ 成果報告書概要目次

新規リスク評価手法の開発と評価	18
ナノマテリアルを含む、新規化学物質の安全性研究	24
小児、高齢者、遺伝子疾患などにおける化学物質の影響に関する研究	26
生態・環境への影響評価	28
その他、緊急対応が必要とされる課題	31



応募研究領域

15_PT01-01：新規リスク評価手法の開発と評価

研究表題

エストロゲン作動性化学物質に対する新規*in vivo*スクリーニング試験系の構築と低用量影響評価

代表研究者

中西 剛（岐阜薬科大学・衛生学研究室）

共同研究者

永瀬 久光（岐阜薬科大学・衛生学研究室）

研究内容要旨

これまでに我々は、全身*in vivo*イメージングをエンドポイントとしたエストロゲン作動性化学物質のための新たな短期*in vivo*スクリーニング試験法の開発を行ってきた。この方法は、*in vivo*スクリーニング試験として唯一ガイドライン化されている子宮肥大試験（TG440）のいくつかの問題点を解決できる優位性の高い試験法である可能性を示してきた。第6期は、この確立した試験法を用いて、代表的なエストロゲン作動性化学物質であるビスフェノール A（BPA）の評価を行うと共に、BPAの毒性において最大の問題である低用量影響の検出を試みた。

その結果BPAは、エストロゲン枯渇させた状態においては高用量でエストロゲン作用を示し、またこの作用に非線形性は確認されなかった。一方で被験動物内のエストロゲンレベルを維持した状態におけるBPAの影響を検討したところ、抗エストロゲン作用を示す可能性が示唆された。

以上の結果は、BPAがエストロゲン作動性を示す化学物質であることを改めて示すとともに、全身*in vivo*イメージング解析を用いた新規試験法は、エストロゲンを枯渇させた状態での試験に加え、エストロゲンレベルを維持した状態における試験も併せたバッテリー試験で行うべきであることを示している。

研究期間

2018年3月－2019年2月

特記事項

LRI研究報告会にてポスター発表「エストロゲン作動性化学物質に対する新規*in vivo*スクリーニング試験系の構築と低用量影響評価」（東京、2018年8月31日）

成果発表

<原著論文>

- 1) Törner K, Nakanishi T, Matsuura T, Kato Y, Watanabe H, Genomic integration and ligand-dependent activation of the human estrogen receptor α in the crustacean *Daphnia magna*, *PLoS One*, 13:e0198023 (2018)

<招待講演>

- 1) 中西 剛, 重金属による免疫機能の老化, メタルバイオサイエンス研究会2018, 2018年11月, 仙台
- 2) 中西 剛, 水系環境中に存在する核内受容体作動性ハザードの生体影響, 第21回環境ホルモン学会研究発表会, 2018年12月, 東京

<一般発表>

- 1) 國谷昌毅, 古川誠之, 永瀬久光, 中西 剛: エストロゲン応答性レポーターマウスを用いた*in vivo*スクリーニング試験法の構築と非線形応答反応の検出 (口頭発表), 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部 合同学術大会2018, 2018年11月, 静岡
- 2) 國谷昌毅, 古川誠之, 永瀬久光, 中西 剛: エストロゲン応答性レポーターマウスを用いたエストロゲン作動性化学物質の非線形応答反応の検出 (口頭発表), 日本薬学会第139年会, 2019年3月, 千葉

応募研究領域

16_PT01-02：新規リスク評価手法の開発と評価

研究表題

毒性発現経路および化学構造情報を指標とした薬物および化学物質に起因するヒト有害反応の予測法の開発

代表研究者

植沢 芳広 (明治薬科大学・医療分子解析学研究室)

〒204-8588 東京都清瀬市野塩2-522-1 tel: 042-495-8983 e-mail: uesawa@my-pharm.ac.jp

研究内容要旨

本研究は、Tox21プロジェクトが公開している10,000化合物のAOP/MIEに関する実験データを利用することによって、化学構造からの毒性予測を達成することを目標としている。今年度は、前年度開発した人工知能技術による各種核内受容体およびストレス応答パスウェイに対する定量的構造活性相関予測モデルの性能を詳細に解析した結果、従来手法と比較して高度な予測が達成可能である知見を得た。一方、副作用データベース(JADER及びFAERS; JAPIC-AERS)に基づく毒性予測モデルの開発事例として、せん妄、非心原性肺水腫、悪心・嘔吐、呼吸抑制、傾眠、発疹、下痢、食欲減退、腎炎、子宮癌等の多様な薬剤因性副作用に対してQSAR識別予測が成立することを報告した。さらに、各副作用を誘発する医薬品のMIEアゴニスト・アンタゴニスト活性を評価するために、副作用データベースとTox21-AOP/MIE活性スコアを結合したデータセットの構築を達成し、主要なMIEが種々副作用発現に与える影響の解析に供した。

研究期間

2018年3月 - 2019年2月

特記事項

1. 「予測装置、予測方法、予測プログラム、学習モデル入力データ生成装置および学習モデル入力データ生成プログラム」を特許申請した。(特願2017-129823, 2018-122565(PTC)、公開番号: JP2019010095、発明者: 植沢芳広)
2. Excellent Poster, Y. Matsuzaka, Y. Uesawa, CBI学会2018年大会 (2018)
3. 優秀発表賞、朝戸統乃、加賀谷肇、植沢芳広、第4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(2018)
4. 日化協LRI研究報告会にてポスター発表、「毒性発現経路および化学構造情報を指標とした薬物および化学物質に起因するヒト有害反応の予測法の開発」(東京、2018年8月31日)

成果発表

1. Uesawa Y, "Quantitative structure-activity relationship analysis using deep learning based on a novel molecular image input technique", *Bioorg Med Chem Lett*, 28(20):3400-3403 (2018)
2. 植沢 芳広, 「ディープラーニングに対する分子情報の新規入力法: Deep Snap」, *CICSJ Bulletin*, 36(3), 51-54 (2018)
3. Matsuzaka Y, Uesawa Y, "Optimization of a Deep-Learning Method Based on the Classification of Images Generated by Parameterized Deep Snap, a Novel Molecular-Image-Input Technique for Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR) Analysis", *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, in press (2019)
4. 「人工知能が加速する医薬・化学品の安全性評価」、構造活性フォーラム2018、京都 (2018年6月) 依頼講演
5. 「毒性分子の生体内初期反応解析に基づく毒性予測戦略」、第45回日本毒性学会学術年会、大阪 (2018年7月) 依頼講演
6. 「大規模副作用情報に基づく毒性・副作用予測戦略」、第397回CBI学会研究講演会、東京 (2018年7月) 依頼講演
7. 「副作用データベース解析における計算毒性学的アプローチ」、第62回日本薬学会関東支部大会、東京 (2018年9月) 依頼講演
8. 「人工知能を駆使した毒性・副作用予測戦略」、CBI学会2018年大会、東京 (2018年10月) 依頼講演
9. 「化学構造に基づく *in silico* 毒性予測における人工知能の活用」、日本環境変異原学会第47回大会、京都 (2018年11月) 依頼講演
10. 「化学構造からの有害性発現予測 ~人工知能技術の適用~」、日本薬学会第139年会、千葉 (2019年3月) 依頼講演
11. 小津吉泰、加賀谷肇、植沢芳広, 「医薬品副作用データベースを用いた薬剤性便秘類似疾患の分類評価」、日本薬学会第138年会、金沢 (2018年3月)

12. 瀬田優香、加賀谷肇、植沢芳広、「副作用データベースJADERを用いた薬剤性せん妄に関する化学構造情報解析」、日本薬学会第138年会、金沢（2018年3月）
13. 今田勇輝、加賀谷肇、植沢芳広、「大規模医薬品副作用データベースを用いた薬物性肝障害と投与量の関係の解析」、日本薬学会第138年会、金沢（2018年3月）
14. 辰広唯菜、加賀谷肇、植沢芳広、「医薬品副作用データベースJADERを用いた非心原性肺水腫を惹起する医薬品の化学構造的特徴の解析」、日本薬学会第138年会、金沢（2018年3月）
15. 朝戸統乃、加賀谷肇、植沢芳広、「化学構造情報を付与した大規模副作用データベースに基づく悪心・嘔吐誘発薬物予測モデルの構築」、日本薬学会第138年会、金沢（2018年3月）
16. 内田誠規、加賀谷肇、植沢芳広、「副作用データベースに基づく呼吸抑制を誘発する医薬品の化学構造解析」、日本薬学会第138年会、金沢（2018年3月）
17. 塩田彩乃、加賀谷肇、植沢芳広、「副作用データベースにおける傾眠を誘発する医薬品の化学構造解析」、日本薬学会第138年会、金沢（2018年3月）
18. 小津吉泰、加賀谷肇、植沢芳広、「医薬品副作用データベースに基づく薬剤性便秘のクラスター解析」、第12回日本緩和医療薬学会年会、東京（2018年5月）
19. 内田誠規、加賀谷肇、植沢芳広、「副作用自発報告データベースJADER および医薬品化学構造解析に基づく呼吸抑制誘発薬物の識別」、第12回日本緩和医療薬学会年会、東京（2018年5月）
20. 瀬田優香、加賀谷肇、植沢芳広、「副作用データベースJADERを用いたせん妄リスク薬の検索と化学構造に基づく予測モデルの構築」、第12回日本緩和医療薬学会年会、東京（2018年5月）
21. 塩田彩乃、加賀谷肇、植沢芳広、「大規模副作用データベースに基づく傾眠の網羅的解析」、第12回日本緩和医療薬学会年会、東京（2018年5月）
22. 辰広唯菜、加賀谷肇、植沢芳広、「医薬品副作用データベースを用いた非心原性肺水腫の解析：誘発薬物識別モデルの構築」、第12回日本緩和医療薬学会年会、東京（2018年5月）
23. 今田勇輝、加賀谷肇、植沢芳広、「大規模医薬品副作用データベースに基づく薬物性肝障害の解析：投与量の影響」、第12回日本緩和医療薬学会年会、東京（2018年5月）
24. 朝戸統乃、加賀谷肇、植沢芳広、「悪心・嘔吐誘発薬物の大規模副作用データベースに基づく構造解析」、第12回日本緩和医療薬学会年会、東京（2018年5月）
25. 朝戸統乃、加賀谷肇、植沢芳広、「化学構造に基づく悪心・嘔吐を誘発する薬物の予測」、第4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（2018年9月）
26. 荒木千穂、永井純子、植沢芳広、「副作用データベースJADERを用いた発疹を誘発する医薬品の化学構造解析」、日本薬学会第139年会、千葉（2019年3月）
27. 奥山碧、永井純子、植沢芳広、「大規模副作用データベースを用いた下痢誘発性に基づく抗悪性腫瘍薬の分類とQSAR予測モデルの構築」、日本薬学会第139年会、千葉（2019年3月）
28. 木本千尋、永井純子、植沢芳広、「大規模副作用データベースおよび化学構造情報を用いた薬剤性食欲減退を誘発する薬物の識別」、日本薬学会第139年会、千葉（2019年3月）
29. 崎野志歩、永井純子、植沢芳広、「副作用データベースを用いた化学物質過敏症に関するQSAR解析」、日本薬学会第139年会、千葉（2019年3月）
30. 中野武樹、永井純子、植沢芳広、「大規模副作用データベースに基づく腎炎誘発化合物のQSAR解析」、日本薬学会第139年会、千葉（2019年3月）
31. 金島映実、永井純子、植沢芳広、「副作用データベースおよび化学構造情報に基づく子宮癌誘発薬物識別モデルの構築」、日本薬学会第139年会、千葉（2019年3月）
32. 村山舞花、永井純子、杉原稔、植沢芳広、「医薬品副作用データベースJADERを用いた抗体医薬品のinfusion reaction発現リスクの解析」、日本薬学会第139年会、千葉（2019年3月）

応募研究領域

17_PT01-01：新規リスク評価手法の開発と評価

研究表題

in vivo 全身毒性評価チップデバイスの開発

代表研究者

福田 淳二（横浜国立大学・工・細胞組織工学研究室）

〒240-8501 横浜市保土ヶ谷区常盤台79-5 tel：045-339-4008 e-mail：fukuda@ynu.ac.jp

共同研究者

板垣 宏（横浜国立大学・工・医薬品・化粧品安全性研究室）

渡邊 昌俊（三重大学・医・腫瘍病理学講座）

研究内容要旨

本研究では、従来の動物実験代替法では困難であった化学物質による全身毒性評価が可能なBody on a chipの開発に取り組んでいる。本デバイスにより、血液循環を模擬したマイクロ流路ネットワーク内に、皮膚、小腸、肺、肝臓、心筋モデルなどを構築し、生体における暴露・吸収・代謝モードなどを踏まえた上で、毒性を発現する臓器を評価する。装置全体としては、シーソー型送液ステージを用いて操作性を格段に向上させることで、従来のBody on a chipとは異なる画期的な動物実験代替法を実現する。本研究のポイントは、各種臓器モデルとして、生体内環境を模倣した層状組織または球状組織を構築し用いることである。さらに、シーソー型送液ステージに多数の評価チップデバイスを設置することで、複数の薬剤評価を行うことが可能となる。

研究2年目である今年度は、まず球状組織のさらなる機能の改善を行った。昨年度の検討で、酸素供給を向上し、さらに組織化によって代謝機能も上昇させると、活性酸素種の産生も上昇し、その影響を大きく受けることが分かった。そこで、活性酸素を除去するため抗酸化剤を含む培地により機能がさらに向上することを示した。また、昨年度は、層状組織として、皮膚と小腸モデルの構築を行ったが、今年度はそれらの組織に対して薬剤の透過試験を行った。さらに、シーソー型送液ステージを用いて送液培養を行い、二つの臓器モデルをリンクして薬剤評価を行った。この薬剤評価では、肝臓と乳がんの二つの臓器モデルを用いて、肝臓で代謝されると抗がん作用が発現するプロドラッグの効果を検証した。最後に、改変型h-CLATの免疫毒性試験を実施し、陽性標準物質で陽性判定が得られることを確認した。

研究期間

2018年3月 - 2019年2月

特記事項

日化協LRI研究報告会にてポスター発表、「シーソー型バイオリアクターを用いた薬剤評価チップデバイスの開発」（東京、2018年8月31日）

成果発表

D. Myasnikova, T. Osaki, K. Onishi, T. Kageyama, B. Zhang, J. Fukuda, Synergic effects of oxygen supply and antioxidants on pancreatic β -cell spheroids, Scientific Reports, 9, 1802 (2019)

応募研究領域

17_PT01-02：新規リスク評価手法の開発と評価

研究表題

血中cfDNAを用いた化学物質曝露影響を全身的に予測するスクリーニング法の開発と胎児期曝露影響予測への応用

代表研究者

宮崎 航（群馬大学大学院・医学系研究科・応用生理学）
〒371-8511 群馬県前橋市昭和町3-39-22 tel：027-220-7923 e-mail：miya@gunma-u.ac.jp

共同研究者

鯉淵 典之（群馬大学大学院・医学系研究科・応用生理学）
靱島 旭（群馬大学大学院・医学系研究科・応用生理学）
天野 出月（群馬大学大学院・医学系研究科・応用生理学）
加藤 貴彦（熊本大学大学院・生命科学部・公衆衛生学）

研究内容要旨

化学物質は科学・工業の発展から常に新規に生み出され、ヒトに影響を及ぼすこともある。ヒトへの曝露及び毒性影響を未然に防ぐためには、化学物質による曝露影響の現れる臓器と毒性の程度を迅速に予測・評価する手法の開発が肝要である。また、胎児への影響を母親の生体試料（羊水・血液等）を用いて予測・評価する手法の開発も急務である。本研究では、血液中のcell-free circulating DNA (cfDNA)およびcell free fetal DNA(cffDNA)を用いた全身の臓器を対象とする新規スクリーニング法の開発ならびに胎児影響のスクリーニング法の開発への応用を目指している。最終的には新たな毒性評価手法の開発とヒトへの外挿を見据えた研究となっている。

今期は「cfDNA/cffDNAを用いたマーカー候補の検出」、「臓器傷害モデルマウスならびに化学物質曝露マウスのcfDNA/cffDNAを用いたマーカーの評価並びにスクリーニング法のプロトタイプの開発」を中心におこなった。

cfDNAを用いたマーカー候補の特異性の確認のため、胎児マウスの脳、肝臓、心臓のゲノムDNAより疑似cfDNAを作成し、マーカー候補の評価を行った。また、臓器ごとの傷害モデルマウスを作成し、マーカー候補の有用性の評価を進め、臓器特異的な影響が検出できた。さらに、ニコチン、エタノール、高脂肪食等による影響を検証するためのモデル動物を作成した。このうち、妊娠期エタノール曝露モデルから、母体の肝臓傷害について検出できたが、胎児マーカーについては検出できなかった。

以上から、新たなスクリーニング法のプロトタイプを確定するとともに、懸念される事柄を抽出しさらに有用な手法となるよう、検討を進める。来期はヒトの試料を用いた検証を進める。

研究期間

2018年3月－2019年2月

特記事項

日化協LRI研究報告会にてポスター発表、「血中cfDNAを用いた化学物質曝露影響を全身的に予測するスクリーニング法の開発と胎児期曝露影響予測への応用」（東京、2018年8月31日）

成果発表

- 第21回環境ホルモン学会研究発表会にてポスター発表、「化学物質曝露影響を全身的に予測する血中cfDNAを用いた新スクリーニング法の開発」
- 第89回日本衛生学会学術総会にて口頭発表、「血中cfDNAを用いた化学物質曝露影響を全身的に予測するスクリーニング法の開発と胎児期曝露影響予測への応用」

応募研究領域

18_S01-01：新規リスク評価手法の開発と評価

研究表題

再構築皮膚モデルを用いた *in vitro* 皮膚感作性試験法 EpiSensA (Epidermal Sensitization Assay) のバリ
デーション研究

代表研究者

宮澤 正明 (花王株式会社・安全性科学研究所 主任研究員)

〒321-3497 栃木県芳賀郡市貝町赤羽2606番地 tel: 080-8466-6147 e-mail: miyazawa.masaaki@kao.com

共同研究者

水町 秀之 (花王株式会社)
 今井 教安 (株式会社コーサー)
 佐久間めぐみ (株式会社コーサー)
 芝田 桃子 (株式会社コーサー)
 渡辺 美香 ((一財) 食品薬品安全センター秦野研究所)
 生悦住 茉友 ((一財) 食品薬品安全センター秦野研究所)
 宇野 勝平 ((一財) 食品薬品安全センター秦野研究所)
 渡辺 真一 (ライオン株式会社)
 上野 順子 (ライオン株式会社)

研究内容要旨

皮膚感作性の評価は化学物質を安全に取り扱う上で極めて重要である。この評価には、これまで動物試験が用いられてきたが、近年、動物愛護や効率性の観点から動物を用いない試験法(以下代替法)が開発されている。一方、既存の代替法において、難水溶性物質(例: log Kow>3.5)は試験への適用や判定が困難であるという共通の課題が存在する。そこで我々は、被験物質の溶解性に関わらず、動物試験同様の広い適用性を有するツールとして再構築ヒト表皮モデルに着目し、角化細胞応答に関わる4つの遺伝子発現変化を指標にした試験法 EpiSensA (Epidermal Sensitization Assay) を開発した。更に、動物試験に対する予測性を検証した結果、EpiSensA は水溶性物質で既存代替法と同等、難水溶性物質ではより高い予測性を有することを明らかにした。本研究では、EpiSensA の経済協力開発機構テストガイドライン収載を目的に、2018年7月より EpiSensA の施設内および施設間再現性を検証することを目標に、JaCVAM (日本動物実験代替法評価センター) の下で国際バリデーション研究を開始することとした。

花王より3つの試験施設へ、感作陽性物質3品、感作陰性物質1品を提供し、技術移譲性を検証した。また同時に、国際バリデーション実行委員会からのコメントを受け、新しい陽性対照が検討された。9月末までに、各試験施設で再現よく感作陽性物質と陰性物質の仕分けが行えたことから、3施設への技術移譲を完了できた。また、新たな陽性対照として、応答の安定性と結果の再現性から0.1% 4-nitrobenzyl bromide と0.78% clotrimazole が見出された。

技術移譲が確認されたことを受け、11月より Phase I (施設内再現性検証) を実施中であり、各施設は14物質を3回、ブラインドで試験を行う予定である。その後、2020年3月より Phase II (施設間再現性検証) を実施し、2021年初頭にバリデーション終了予定である。

研究期間

2018年3月 - 2019年2月

特記事項

日化協LRI研究報告会にてポスター発表「再構築皮膚モデルを用いた *in vitro* 皮膚感作性試験法 EpiSensA (Epidermal Sensitization Assay) のバリデーション研究」(東京、2018年8月31日)

応募研究領域

17_PT02-01：ナノマテリアルを含む、新規化学物質の安全性研究

研究表題

機序に基づくカーボンナノマテリアルの有害性と発がんリスク評価法の確立

代表研究者

津田 洋幸（公立大学法人名古屋市立大学・津田特任教授研究室）

〒467-8601 愛知県名古屋市瑞穂区田辺通3-1 tel：052-836-3496 e-mail：htsuda@phar.nagoya-cu.ac.jp

共同研究者

伴野 勸（愛知医科大学医学部感染・免疫学講座）

研究期間

ナノマテリアルとくにカーボンナノチューブの毒性・発がん性評価において、従来の高額な費用を要する吸入曝露試験法に比べて安価で実施の容易な経気管肺内噴霧投与（TIPS）法の確立を行うことを目的とした。我々は多層カーボンナノチューブ（MWCNT）のうち、針状、棒状の凝集体を作るMWCNT-7（Hodogaya、40層）およびMWCNT-N（Nikkiso、約30-50層）、および最近当研究室にてMWCNT-A（C社、150層）およびそれらに較べてはるかに層数が少なく柔軟な毛玉状（あるいは綿菓子状）の凝集体を作るMWCNT-B（C社、15層）についても肺・胸膜中皮に発がん性のあることを明らかにしてきた。本研究ではさらに層数の少ない2層カーボンナノチューブ（DWCNT）を選び、MWCNT-7とDWCNT両者を対比しつつ、組織傷害性と発がん性についてTIPS法を用いて解析検証した。

方法：あらかじめ実施したDWCNT（Sigma-AldrichおよびA社）を用いた用量設定予備試験を参考にして、10週齢雄ラットに、DWCNT（直径1-3nm）（A社）を1匹あたり投与総量がそれぞれ0.25mgおよび0.5mgとなるように、溶媒（生食+0.5%分散剤PF68PFコポリマー）に懸濁して15日間隔日（合計8回肺内噴霧投与、TIPS）投与した。対照群は無処置および溶媒群、陽性対照として全身曝露吸入試験にて肺発がん性の分かっているMWCNT-7（H社）を用いた。投与開始3週（投与終了後1週）および投与開始8週（投与終了後6週）に屠殺した各個体の肺組織の病理と生化学的材料、気管肺洗浄液（BALF）、胸腔洗浄液（PLF）上清と細胞ペレットにおける炎症性マーカーについて解析した。結果：病理学的観察（検体の分布、形状・炎症の程度）と生化学的解析（炎症性サイトカイン、DNA障害、酸化ストレスマーカー）のRT-PCR、ELISA解析において、DWCNTはMWCNT-7より、肺組織と臓側胸膜中皮に対する障害作用はすべてのマーカーにおいて弱いことが示された。投与開始後1年（52週）の屠殺群では肉眼的に認められる腫瘍性病変は観察されなかった。現在その病理標本を作成中である。同様の方法にてSWCNT構造を含むカップスタック型カーボンナノチューブ（カップスタック型ナノカーボンとそれが重積したカップスタック型ナノチューブの混合物）についても検討を始めた（現在TIPS投与を終了）。

研究期間

2018年3月－2019年2月

特記事項

日化協LRI研究報告会にてポスター発表「機序に基づくカーボンナノマテリアルの有害性と発がんリスク評価法の確立」（東京、2018年8月31日）

成果発表

1. 第45回日本毒性学会学術年会、年会長招待講演：「ナノマテリアル特にカーボンナノチューブによる肺・胸膜中皮障害と発がん性の経気管肺内噴霧投与（TIPS）試験法の開発」、大阪2018年7月
2. 第45回日本毒性学会学術年会、シンポジウム：「ナノマテリアルの気管支内投与による毒性と発がん性の簡易検出システムの開発」、大阪2018年7月
3. Elgazzar AM., Abdelgied M., Alexander D., Alexander W., Numano T., Iigo M., Naiki A., Takahashi S., Takase H., Hirose A., Kanno J., Elokke OM., Nasem AM., Tsuda H. Comparative pulmonary toxicity of a DWCNT and MWCNT-7 in rats, Arch. Toxicol., Oct. 10, <https://doi.org/10.1007/s00204-018-2336-3>, 2018
4. Abdelgied M., Elgazzar AM., Alexander D., Alexander W., Numano T., Iigo M., Naiki-Ito A., Takase H., Abdou KB., Hirose A., Taquahashi Y., Kanno J., Tsuda H. Potassium octatitanate fibers induce persistent lung and pleural injury and are possibly carcinogenic in male Fischer 344 rats, Cancer Sci., <https://doi.org/10.1111/cas.13643>, May 2018,

応募研究領域

15_S03-01：小児、高齢者、遺伝子疾患などにおける化学物質の影響に関する研究

研究表題

化学物質の呼吸器感作性*in vitro*評価法の開発

代表研究者

善本 隆之（東京医科大学・医学総合研究所・免疫制御研究部門）

〒160-8402 東京都新宿区新宿6-1-1 tel：03-3351-6141 内線431 e-mail：yoshimot@tokyo-med.ac.jp

共同研究者

溝口 出（東京医科大学・医学総合研究所・免疫制御研究部門）

研究内容要旨

感作性化学物質には、呼吸器と皮膚感作性の2種類あり、両者の化学物質に対して講ずべき危機管理対策のレベルが全く異なるにも関わらず、既知の*in vitro*感作性評価法では、両者を見分けることができない。本研究では、呼吸器と皮膚アレルギー反応の作用機序の違いに基づき、呼吸器アレルギーの発症に重要なヘルパー T (Th) 2分化誘導に特異的に関与する分子を指標に、両者を識別可能な汎用性の高い*in vitro*評価法を開発することを目的としている。

これまでに、市販のポリスチレン性の多孔質 Scaffold を用いて、気道上皮細胞株、ヒト末梢血由来未成熟樹状細胞 (DC)、繊維芽細胞株をそれぞれ個別の Scaffold 内で培養後、3層を重ね合わせるにより新しい3次元DC共培養系を開発した。そして、代表的な呼吸器と皮膚感作性化学物質を用いて、Th2分化誘導に特異的に関与する分子OX40Ligand (OX40L) の発現増強を指標に、これらの感作性化学物質を識別可能であることを明らかにした。そこで、今期では、まず、汎用性を考え、プライマリー未成熟DCの代わりに、既報の方法を改善し、iPS細胞由来の未成熟DCの調製方法を検討した。その結果、レンチウイルスを用いて細胞周期や細胞生存に関与する遺伝子c-MYCやBMI1、BCL-XLを導入し不死化したDC前駆細胞株を複数作製することができた。そして、これらの細胞由来の未成熟DCを用いて、プライマリー DCの時と同様に、3次元DC共培養系を構築すると、OX40L発現増強の違いで、呼吸器と皮膚感作性化学物質を識別することが可能である可能性が示唆された。次に、プライマリーの細胞を用い、この3次元共培養系にアロジェニックナイーブCD4+T細胞を加えた2ステップの3次元DC/T共培養系を構築すると、IL-4発現増強を指標に呼吸器と皮膚感作性化学物質の識別が可能である可能性が示された。一方、ヒトT細胞の株化に関しては、良い細胞融合のヒトパートナーがないことより、ヒトT細胞ハイブリドーマの作製が容易でないことが判明し、今後、さらに検討が必要である。

研究期間

2018年3月 - 2019年2月

特記事項

日化協LRI研究報告会にてポスター発表「化学物質の呼吸器感作性*in vitro*評価法の開発」(東京、2018年8月31日)

成果発表

1. 善本隆之、大橋美緒、長谷川英哲、折井直子、徐明利、大脇敏之、溝口 出：新しい3次元共培養系を用いた呼吸器感作性代替法の開発、第45回日本毒性学会学術年会(大阪、2018年7月18-20日)
2. Yoshimoto T, Hasegawa H, Orii N, Xu M, Mizoguchi I. Prediction of chemical respiratory sensitizers by OX40L expression in dendritic cells using a new 3D co-culture system. The 4th International Conference on Toxicity Testing Alternatives & Translational Toxicology and the 2nd Asian Congress on Alternatives. (Guangzhou, Guangdong, China, Oct. 9-12, 2018)

応募研究領域

12_PT03-01：小児、高齢者、遺伝子疾患などにおける化学物質の影響に関する研究

研究表題

セリンプロテアーゼインヒビター欠損細胞を用いた化学物質過敏症の高感度*in vitro*評価系の開発
(副題：呼吸器アレルギー検出のための細胞を用いた*in vitro*系の検討)

代表研究者

中村 晃 (東北医科薬科大学・医学部・免疫学教室)

〒981-8536 仙台市若林区福室1-15-1 tel：022-290-8725 e-mail：aki-n@tohoku-mpu.ac.jp

研究内容要旨

化学物質によるアレルギー反応には、Ig抗体が原因となる即時型アレルギーと、抗体の関与がない遅延型アレルギーが存在しているが、そのエフェクター細胞はマスト細胞や好塩基球さらには好酸球である。これまで化学物質に対する応答性については、マスト細胞を中心に研究が行われているが、吸入抗原が原因となる呼吸器アレルギー反応では、好塩基球や好酸球の寄与が大きい。好塩基球や好酸球は抗原暴露部位の肺組織に遊走し、炎症を引き起こすが、化学物質に対する応答性については報告が少ないのが現状である。そこで本研究では、化学物質に対して従来にない高感度な培養細胞による*in vitro*評価系を確立することを目的とした。第1期計画では、DNAマイクロアレイ法を用い、セリンプロテアーゼインヒビターの新規探索を行った。DNAマイクロアレイ解析において、マスト細胞ではSerpin b1aおよびSerpin b 6aが、好塩基球ではSerpin b1a、b2およびSLPIが、好酸球ではSerpin b2およびSLPIの発現が亢進していた。第2期においてはヒト好酸球株であるEoL-1の解析とともにヒト好塩基球細胞株でのセリンプロテアーゼインヒビター欠損株の樹立を目指した。KU812とその分株であるKU812-FとEoL-1でのセリンプロテアーゼインヒビター発現を検討したところ、KU812-FにおいてもSerpin b1とSerpin b6が高発現していた。KU812-Fでの化学物質刺激実験を行ったところ、KU812よりも多くの化学物質でサイトカイン産生が亢進していることが明らかになった。そこでKU812-FにおいてshRNAによるSerpin b1の恒常的欠損株を作製した。Serpin b1ノックダウン細胞株は、TDI刺激においてIL-6およびIL-13産生が亢進していた。第3期においては、Serpin b1ノックダウン株において、TDIおよびホルマリン刺激ともにIL-13産生が亢進していた。第4期でノックダウンT09株およびscramble株においてTDI刺激後のRNAシーケンス解析を行った。その結果、TDI刺激後にT細胞の活性化マーカーとして知られているCD69の発現が亢進していた。そこでTDI刺激後の発現を検討したところ、親株およびノックダウンT11株でのCD69の発現亢進が確認された。第5期ではTDI刺激後のCD69 mRNA発現がノックダウン株で亢進していることが明らかになった。第6期では、指摘細胞数の検討に加えて、より実用的な感作性試験の樹立を目的に、親株での実験系に切り変えて検討した。12種類の化学物質で検討したところ、CD69の発現亢進を認めた化学物質は、TDIとp-phenylenediamineであった。また、TNCBも上昇傾向があった。これらのデータはIL-6、13産生と同様の結果であった。以上、本研究の結果から、ノックダウン株のみならず、親株においてCD69を指標とした本実験系は新たな化学物質評価系となる可能性が示された。

研究期間

2018年3月 - 2019年2月

特記事項

日化協LRI研究報告会にてポスター発表「セリンプロテアーゼインヒビター欠損細胞を用いた化学物質過敏症の高感度*in vitro*評価系の開発」(東京、2018年8月31日)

応募研究領域

16_PT04-01：生態・環境への影響評価

研究表題

環境中の化学物質のモニタリング情報を管理するプラットフォーム（ChemTHEATRE）の構築

代表研究者

仲山 慶（愛媛大学・沿岸環境科学研究センター）

〒790-8577 愛媛県松山市文京町2-5 tel: 089-927-8132 e-mail: kei_n@ehime-u.ac.jp

共同研究者

国末 達也（愛媛大学・沿岸環境科学研究センター）

半藤 逸樹（新潟大学・教育研究院自然科学系）

宇野 誠一（鹿児島大学・水産学部）

磯部 友彦（国立環境研究所・環境リスク・健康研究センター）

大野 暢亮（兵庫県立大学大学院・シミュレーション学研究科）

研究内容要旨

本研究課題は、環境中の化学物質濃度情報を管理・解析するためのプラットフォーム「ChemTHEATRE」を創出するものである。ChemTHEATREの中核をなすデータベースの機能を強化し、メタデータ情報も併せて入力可能な環境を整備し、<https://chem-theatre.com/>にて公開した。学術論文にて公開された情報に加え、国や地方自治体が実施したモニタリング調査の結果の登録・公開を開始した。現在までに83 Projectsのデータを公開している。また、データのエクスポートおよび可視化機能を追加し、登録データをデータマイニングに利用しやすい環境を整えた。

なお、ChemTHEATREの登録情報はバイオサイエンスデータベースセンターからも検索・閲覧が可能となっている。

データベースカタログ：<https://integbio.jp/dbcatalog/>

横断検索：<https://biosciencedbc.jp/dbsearch/>

データベースアーカイブ：<https://dbarchive.biosciencedbc.jp/jp/chemtheatre/desc.html>

研究期間

2018年3月－2019年2月

特記事項

日化協LRI研究報告会にてポスター発表「環境中の化学物質のモニタリング情報を管理するプラットフォーム『ChemTHEATRE』の構築」（東京、2018年8月31日）

成果発表

1. 磯部友彦、仲山 慶、宇野誠一、大野暢亮、半藤逸樹、国末達也「環境モニタリングデータのためのオープンデータプラットフォーム『ChemTHEATRE』」第21回環境ホルモン学会研究発表会、東京、2018年12月
2. Seiichi Uno, Machi Kawano, Tomohiko Isobe, Itsuki C Handoh, Nobuaki Ohno, Tatsuya Kunisue, Kei Nakayama. "Monitoring of PAHs in shellfish after oil spill from the Sanchi tanker; comparison of polluted conditions with other spill accident using ChemTHEATRE." SETAC North America 39th Annual Meeting, Sacramento, CA, USA, November 4-8, 2018.
3. Itsuki C Handoh, Toru Kawai, Tomohiko Isobe, Nobuaki Ohno, Seiichi Uno, Tatsuya Kunisue, Kei Nakayama. "Bayesian uncertainties analysis of modelled chemical exposure of global fish community: How can ChemTHEATRE improve the performance of FATE?" SETAC North America 39th Annual Meeting, Sacramento, CA, USA, November 4-8, 2018.
4. Kei Nakayama, Binle Lin, Tomohiko Isobe, Seiichi Uno, Itsuki C Handoh, Nobuaki Ohno, Tatsuya Kunisue. "ChemTHEATRE, a platform to browse the published or public data of environmental monitoring and its use for risk assessment." SETAC North America 39th Annual Meeting, Sacramento, CA, USA, November 4-8, 2018.
5. 仲山 慶、林 彬勅、磯部友彦、宇野誠一、半藤逸樹、大野暢亮、国末達也「化学物質の環境リスク評価・リスクコミュニケーションのための公共データの活用およびChemTHEATREとAIST-MeRAMの統合利用」トーゴの日シンポジウム2018～バイオデータベース：つないで使う～、東京、2018年10月
6. Tomohiko Isobe, Kei Nakayama, Seiichi Uno, Itsuki C Handoh, Nobuaki Ohno, Tatsuya Kunisue. "ChemTHEATRE: Opendata platform for environmental monitoring of POPs and other contaminants." 11th SETAC Asia-Pacific Meeting, Daegu, South Korea, September 16-19, 2018.
7. 仲山 慶、磯部友彦、宇野誠一、半藤逸樹、大野暢亮、国末達也「化学物質の環境モニタリング情報に関連するオープンデータの活用基盤 (ChemTHEATRE) の構築」第24回日本環境毒性学会研究発表会、岐阜、2018年9月
8. Tatsuya Kunisue, Kana Egashira, Tomohiko Isobe, Kei Nakayama, Takashi Matsuishi, Yuko Tajima, Tadasu K Yamada, Shinsuke Tanabe. "Temporal trend analyses of POPs in three toothed whale species stranded along the Japanese coastal waters: importance of samples and data stored in es-BANK and ChemTHEATRE." 38th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants & 10th International PCB Workshop: DIOXIN 2018, Kraków, Poland, August 26-31, 2018.
9. Kei Nakayama, Tomohiko Isobe, Seiichi Uno, Itsuki C Handoh, Nobuaki Ohno, Tatsuya Kunisue. "Introduction to ChemTHEATRE: a platform to utilize the published or public data of environmental monitoring." Water and Environment Technology Conference 2018 (WET2018), Matsuyama, Japan, July 14-15, 2018.
10. 仲山 慶、磯部友彦、宇野誠一、大野暢亮、半藤逸樹、国末達也「環境中の化学物質濃度情報を管理するプラットフォーム『ChemTHEATRE』の機能拡張とメタデータ利活用の基盤整備」第27回環境化学討論会、那覇、2018年5月

応募研究領域

18_S04-01：生態・環境への影響評価

研究表題

PNEC 導出における種の感受性分布の役割とその簡易推定方法の探索

代表研究者

加茂 将史（国立研究開発法人 産業技術総合研究所・安全科学研究部門 主任研究員）

共同研究者

岩崎 雄一（国立研究開発法人 産業技術総合研究所・安全科学研究部門 主任研究員）

内藤 航（国立研究開発法人 産業技術総合研究所・安全科学研究部門 主任研究員）

研究内容要旨

本研究では、生態リスク評価に用いられる予測無影響濃度（PNEC）を導出するための新たな方法論として種の感受性分布（SSD）の役割に注目し、[1] 数が限られたデータから SSD を推定する方法論の開発、[2] SSD を用いた評価手法による不確実性の定量化について研究を行った。[1] では、SSD 推定のためのデータセットの整備を行った。既存の有害性データの収集整理を行い、有害性データの信頼性やその数からデータセットの絞り込みを行い、28 物質において SSD を予測した。次いで、該当する化学物質の特性値（沸点や融点、logKow、有害性試験に頻繁に用いられるモデル生物の有害性値等）の収集を行い、それら特性値と SSD の平均および標準偏差との相関を調べた。その結果、SSD の平均値は、代表的な試験生物種の有害値やそれらの有害性値の平均値と特に高く相関していたが、SSD の標準偏差と特性値との相関は相対的に低かった。この結果は、SSD の平均値に比べて標準偏差の推定がより困難であることを示唆している。[2] においては、SSD を用いた評価における不確実性を定量化し、その量から必要な不確実係数（AF）を定める方法を開発した。その手法に基づいて、既存の評価ルール（例えば化審法ルール）でと SSD による評価でどちらがより確実に管理目標濃度を実現できるか、という観点から性能の比較を行った。結果は、SSD の標準偏差、つまり、生物種ごとの感受性のばらつきにより、性能が変わり、感受性のばらつきが小さい場合は、既存の評価ルールがより高い確率で目標濃度より低い PNEC の設定が行え、ばらつきが大きいと SSD の性能がより高いことが明らかとなった。これら二つの結果は、生態リスク評価においては、感受性のばらつきをより良く理解することの重要性を示している。

研究期間

2018年3月－2019年2月

特記事項

日化協 LRI 研究報告会にてポスター発表「PNEC 導出における種の感受性分布の役割とその簡易推定方法の探索」（東京、2018 年 8 月 31 日）

成果発表

第 25 回（2018 年）日本環境毒性学会研究発表会 「幾つかの方法論による PNEC 導出の性能比較」加茂将史 2018 年 9 月 11 日、岐阜大学サテライトキャンパス

応募研究領域

17_S05-01：その他、緊急対応が必要とされる課題

研究表題

ディープフェノタイピング法に基づく化学物質の生物作用分析システムの開発

代表研究者

楠原 洋之（東京大学大学院・薬学系研究科・分子薬物動態学教室 教授）

〒113-0033 東京都文京区本郷7-3-1 tel：03-5841-4770 email：kusuhara@mol.f.u-tokyo.ac.jp

共同研究者

水野 忠快（東京大学大学院・薬学系研究科・分子薬物動態学教室 助教）

木之下節夫（東京大学大学院・薬学系研究科・分子薬物動態学教室 受託研究生）

研究内容要旨

現在、あらゆる環境において生物は常々化学物質に曝露している。このとき化学物質は多種多様であり、必ずしも単一の化学物質に曝露している訳ではなく、複合的に曝露している事例も考えられる。その結果、単一の化学物質曝露では生じ得なかった生体応答・細胞応答が生じるのではないかと懸念されている。複合曝露を適切に予測、評価するには、各化学物質が本来有している隠れた生物作用を把握する必要がある。それを可能にするのが、オミクス解析である。本研究では、プロファイルデータの取得方法（二次元電気泳動（2DE））、データ解析技術の両面において革新的な技術を導入してオミクス解析を行うことで、化学物質複合曝露の予測・評価という課題解決に取り組む。

一般的に2DEデータの品質は、実験者に依存するところが大きいと言われている。安定的にプロファイルデータを蓄積するためには、実験者に依らないプロトコールが必要となる。また各データにおけるバッチ間差が小さいことも必須である。以上より2DEに関しては、バッチ間差の検討とともに、プロトコールの標準化に取り組んだ。HeLa細胞をDMSO、あるいはプロテアソーム阻害剤bortezomibで処理した際の細胞可溶化液を試料とし、実験日間での差と処理間での差を評価したところ、実験日間差での相関は、処理間での相関よりも有意に高いことが明らかとなった。プロトコールは別紙にまとめた。

新規データ解析手法Orthogonal Linear Separation Analysis (OLSA)の方法論をまとめた論文を、Scientific Reportsに投稿し、受理された。本手法により、複合曝露を受けた試料のプロファイルデータを教師無しに分離し、どのような作用が複合したものであるか推定することが可能であると期待される。実際、公共のトランスクリプトームデータベースであるGene expression omnibus (GEO; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gds>) から入手した、ヒト前立腺がん由来細胞LNCaPに対し、HDAC阻害剤、HSP90阻害剤、及び抗アンドロゲン薬を単剤・併用処理して得られた試料のデータを解析したところ、確かに併用時に得られる作用が単剤で得られた作用（以下、素作用）の組み合わせで表現できることを見出している（2018年LRI研究報告会にて発表）。しかし、一例として比較的良好な複合曝露の素作用への分離が確認できたものの、複合曝露の素作用への分解能は化合物の組み合わせやデータセットに依存するものと考えられる。そこで今回は、GEOより複合曝露処理をしたデータを探索し、OLSAにより解析を実施することとした。探索の結果、上述のLNCaPデータの他に6つの複合曝露データを見出した(ID: GSE10466, GSE16816, GSE17589, GSE24065, GSE35230, GSE59882)。これらのデータをOLSAにより解析したところ、GSE16816, GSE24065, GSE59882に関して複合曝露した薬物のプロファイルが、素作用の組み合わせで表現できることが明らかとなった。

研究期間

2018年3月 - 2019年2月

特記事項

LRI研究報告会にてポスター発表「ディープフェノタイピング法に基づく化学物質の生物作用分析システムの開発」（東京、2018年8月31日）

成果発表

<学会>

1. 第2回日韓若手薬剤学研究者ワークショップ、ソウル、2018/7/9-11
2. GPEN2018、シンガポール、2018/9/25-29
3. 第33回日本薬物動態学会、石川、2018/10/1-5
4. CBI学会2018、東京、2018/10/9-10/11
5. 第40回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム、宮城、2018/10/18-19
6. THE 13th SUGIYAMA LABORATORY (RIKEN) OPEN SYMPOSIUM、横浜、2019/2/22

<論文>

1. Mizuno T, *Sci Rep*, 2019

応募研究領域

18_R05-01：その他、緊急対応が必要とされる課題

研究表題

マイクロプラスチックの存在下、非存在下における魚類への生物蓄積と生物間濃縮に関する研究

代表研究者

鎌迫 典久（愛媛大学大学院農学研究科・生物環境学専攻環境保全学コース）
〒790-8566 愛媛県松山市樟味3丁目5番7号

共同研究者

新野 竜大（株式会社L S I メディエンス）
高橋 真（愛媛大学大学院農学研究科・生物環境学専攻環境保全学コース）
堀江 好文（秋田県立大学）

研究内容要旨

汚水処理設備や海域など実際の環境中でマイクロプラスチック（MP）が検出されており、またそのMPからは有害化学物質が検出され生物影響が懸念されている。特に、MPを仲介することによってMPに吸着している化学物質がさらに効率的に生物に取り込まれ、生物濃縮または生物間濃縮が促進される可能性が考えられる。しかしそれらの環境中での存在量、生物および沈殿物への移行、寿命そしてマスバランスについては不明な点が多い。そこで、我々の研究はMPに吸着している化学物質が生物体内で溶出されて、吸収/移行/蓄積するかどうかを明らかにすることを目的とする。

本年度は、MPへの有害化学物質（13種の多環芳香族炭化水素）の展着量の定量分析を行い、MPへの展着量がPAHsの分子量と疎水性と相関することを明らかにした。また、MPの素材により展着量が異なることも見出した。淡水中と海水中での溶出の特性はMPの素材により異なった。生物濃縮試験の予備的検討として、MP自体の急性毒性およびMPを魚類に食べさせる為の条件を検討した。メダカは直径1.5mmを超える真球のMPを摂食できなかったが、餌を被覆した直径1.0mm程度のMPは摂食した。急性毒性についてはさらなる検討が必要である。

次年度以降は、PAHsを展着させたMPを摂食させたのち魚体中に蓄積した化学物質濃度を定量する。総摂食量と魚体内への化学物質質量からその移行効率を求める計画である。

研究期間

2018年3月 - 2019年2月

特記事項

1. 日化協LRI研究報告会にてポスター発表「マイクロプラスチックを介した化学物質の魚類への生物蓄積と生物間濃縮に関する研究」（東京、2018年8月31日）
2. 日化協LRI研究報告会シンポジウムにて発表、パネルディスカッション参加（東京、2018年8月31日）

成果発表

1. Yukiyo Okazaki, Norihisa Tatarazako etc, 39th SETAC North America, Nov. 2018, Sacramento
2. 鎌迫典久, マイクロプラスチックによる生態系への影響に関する研究, 日本環境技術協会, 第2回技術交流会, 東京 2018年11月30日
3. 鎌迫典久, マイクロプラスチックは何が問題なのか? ~その生態系への影響, マテリアルライフ学会, マイクロプラスチック講演会, 東京 2018年12月17日
4. 鎌迫典久, マイクロプラスチックは何が問題なのか? ~その生態系への影響, (一財) 大気環境総合センター, 東京 2019年1月28日
5. 鎌迫典久, 海洋マイクロプラスチック問題に関するインタビュー, 重化学工業通信社, 東京 2019
6. 鎌迫典久, マイクロプラスチックの生物影響~リスクベース, 技術情報協会セミナー マイクロプラスチックや容器包装材における安全衛生性、規制化とその対応, 2019年3月6日

発行所の許可なく本書の一部または全部の複写・
複製・転記載・磁気媒体への入力等を禁じます。



Annual Report 2018

一般社団法人 日本化学工業協会

〒104-0033 東京都中央区新川1丁目4番1号(住友不動産六甲ビル)

TEL.03-3297-2575 FAX.03-3297-2612

E-mail : lri@jcia-net.or.jp

URL : <http://www.nikkakyo.org/>

LRI 専用 URL : <http://www.j-lri.org/>



インクは、環境にやさしい大豆油インクを使用しています。

2019年8月発行

2019.08.800