

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)

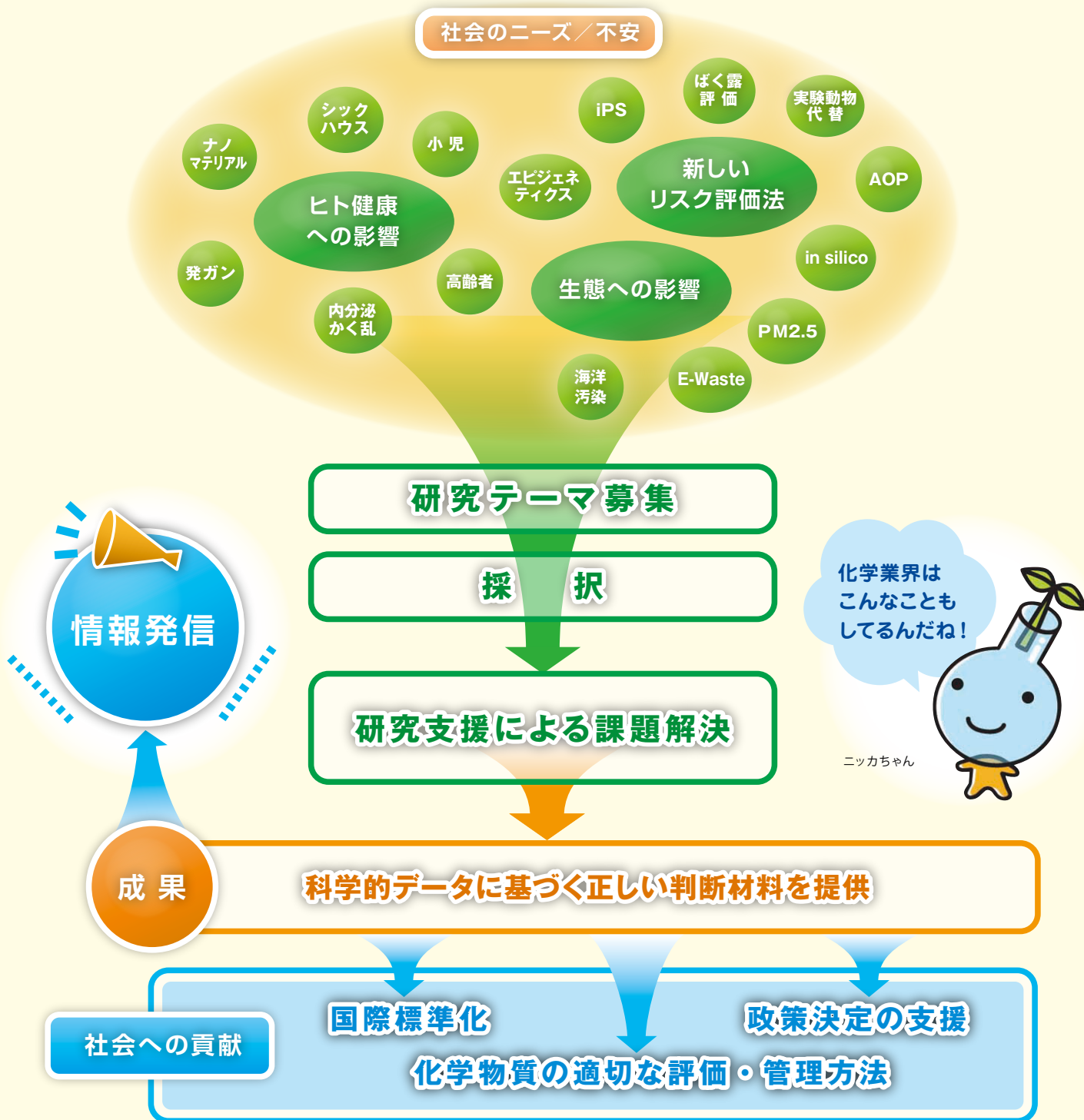
**Annual
Report
2020**



2020

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 2020

一般社団法人 日本化学工業協会



SDGs のゴール達成に向けて

SDGs のゴール 14 は「海洋と海洋資源を持続可能な開発に向けて保全し、持続可能な形で利用する」であり、ターゲット 14.1 として「2025 年までに、陸上活動による海洋堆積物や富栄養化をはじめ、あらゆる種類の海洋汚染を防止し、大幅に減少させる。」と設定されています。2016 年前後からマイクロプラスチックによる海洋汚染が G7 等の国際会議で議論されるようになり、その後マスコミにも取り上げられるようになり、現在のショッピングバックの有料化やストローの紙製化などの取組みにも繋がっています。プラスチックごみによる海洋汚染は海洋生物に絡まったり、飲み込まれたりして影響が目に見えることで注目されがちですが、海洋汚染は化学物質による目に見えにくい汚染もあることを忘れてはなりません。

日化協 LRI は、マイクロプラスチックはもちろん化学物質による環境や生物への影響など、社会が関心のあるテーマを研究し、科学的知識と安全管理能力の向上を図り、化学産業と社会の両方に貢献する役割を担っています。そして、社会が抱える課題を解決し、科学的なエビデンスを示し、わかりやすい情報発信を実践することで、持続可能な社会の実現に向けて活動しています。

さらに、日化協 LRI は国際連携活動として ICCA-LRI に参画し、世界の化学企業とともに研究課題の共有と連携を図り、相乗効果をめざした研究活動を実施しています。日本の化学産業は、SDGs の目標達成に向け、素材の開発力、環境やエネルギー等の問題解決力などの強みを活かした取組みを進めており、今後 LRI の活動が、化学産業の取組みと連動してますます広がるものと期待しています。

今後も日化協 LRI が、社会のニーズに応え、課題解決に取り組み、さらなる成果を発信し、存在感のある組織となるよう、運営委員会として力を尽くして参りたいと思います。

LRI 運営委員会委員長（昭和電工株式会社 理事 レスポンスブルケア部長）木村 真

LRI の未来的役割とその実現

LRI (Long-range Research Initiative) とは、特に、新規化学物質を対象とし、それによる人体へ、あるいは、生態系に対して悪影響が起きるか起きないか、それを事前に十分に予測した上で、有効な対策を見出すことを目的とする枠組みだと言って良いだろう。

この定義は、過去の公害防止策との類似性が高い枠組みだとも言えるように思える。典型七公害は、大気汚染、水質汚濁、土壌汚染、騒音、振動、悪臭、地盤沈下による健康被害や居住環境の悪化を意味し、事例としては、最古と思われるものとして、19 世紀後半に発生した足尾鉍毒事件がある。この時代における公害発生の根本的要因は、企業経営者と国全体をカバーしていた経済最優先の意識にあったため、足尾鉍毒事件についても、1890 年に問題が提起されたが、当時、誰が加害者かは明らかであったにも関わらず、その公的な決定はなされなかった。

現時点においても、新規化学物質による公的被害の発生の可能性を常に意識し、同時に、有効な対応の検討を常時維持していることが求められる。それなら、どのような意識をもって、対応すべきなのだろうか。その鍵となる言葉であるが、個人的見解としては、「未来予測力」と「自己というものの理解力」が重要であると思う。すなわち、この 2 つの力を 100% 発揮して、まずは、あらゆる可能性を発掘し、そして、その発生確率を推定することが主たる手法になるだろう。

その実現に、どのような知的作業が必要かに関しては、「LRI の使命及び原則」に書かれているように、以下の 3 点となるだろう。

- (1) 「化学物質」と「健康・環境」に関する科学知識を広げること
- (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こと
- (3) 科学的根拠に基づいて公共政策の決定を支援すること

しかし、これらを完璧に実現し、より高い知的レベルに到達するのは、そう簡単なことではない。なぜなら、科学も、常に「進化」という名の「変異」をしているからである。すなわち、新しいコロナウイルスには、古いワクチンが効かないのと同じことが、科学の世界でもひっそりではあるが、いつも起きているのではないかと思う。

言い換えれば、LRI が十二分に効果的な成果を出すためには、新規な化学物質による「環境と人間社会」に対するネガティブな影響が、商品化される以前に、十分な余裕をもって 100% 予測することを目指す。このようなスタンスが必要不可欠だと言えるだろう。しかし、現実には、ある物質の特性が事前に 100% 明らかになることは無いし、また、人類なる生命の特性も、実は同一ではなく多種多様であるために、例外的な事象が起きることは必然だとも言える。そのため、LRI は、今後とも、新しい視点を常に開発しつつ、次々と新規課題にチャレンジを続けることが求められているように思える。

顧問会議議長（株式会社バックキャストテクノロジー総合研究所 エグゼクティブフェロー）安井 至

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2020年度で第8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

3年毎の中期研究戦略の策定および毎年のRfPの提示においては、調査・ヒアリング等で収集した情報について、「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化学産業以外のステークホルダーの観点も加えた重要度分析を実施しています。2020年度(第8期)は、2017年度に策定した中期研究戦略をベースとして、5つの研究分野についてRfPを作成し研究を募集しました。

2020年度には次期の中期研究戦略を新たに設定し、③に示す6つの研究分野を定めました。2021年度(第9期)より、この新たな研究分野に基づいたLRI研究活動を推進してまいります。

(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

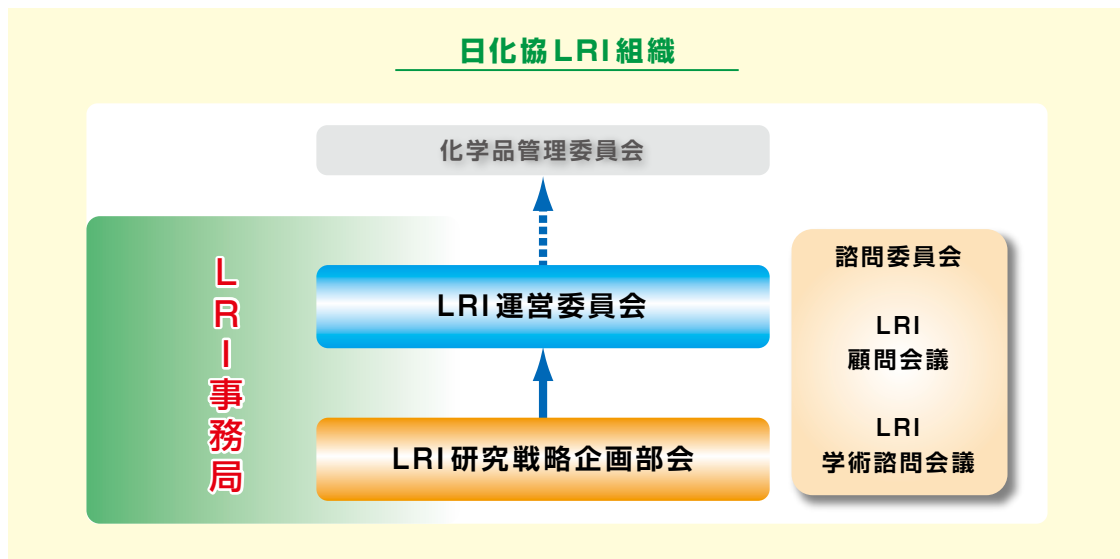
LRIでは、専門家だけを対象にするのではなく、一般消費者の皆様にも分かりやすく伝えるということも重要なポイントと考え、色々な広報活動も行っています。LRIの研究成果や課題募集等の活動全般を専用のウェブサイトから発信すると共に、成果の公開として、研究報告会、Annual Report(本誌)の他、各種学会での講演、展示等も行っています。また、LRIの知名度向上と各学会との関係強化、若手研究者の育成を目的に、日本毒性学会及び日本動物実験代替法学会にLRI賞を設置しています。

③ 2021年度(第9期)の研究分野

1	動物実験代替法の開発
2	新規な課題を解決するための試験方法の開発
3	ヒトへのばく露に関する研究
4	環境へのばく露に関する研究
5	新しい特性を持つ化学物質の安全性評価
6	規制のための安全性評価を容易にする評価法の開発

(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)

2021年7月1日現在

氏名	所属 役職等
● 議長	
安井 至	株式会社バックキャストテクノロジー総合研究所 エグゼクティブフェロー
● 委員	
有田 芳子	主婦連合会会長
蒲生 昌志	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 副研究部門長
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 主任研究官
酒向 清	日本化学エネルギー産業労働組合連合会会長
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・健康領域 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)

2021年7月1日現在

氏名	所属 役職等
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
杉山 圭一	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 変異遺伝部部長
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 動物管理室室長
武林 亨	慶応義塾大学 医学部 衛生学公衆衛生学教室教授
中西 剛	岐阜薬科大学 衛生学研究室教授
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
山田 丸	独立行政法人 労働者健康安全機構 労働安全衛生総合研究所 化学物質情報管理研究センター ばく露評価研究部 主任研究員
山本 裕史	国立環境研究所 環境リスク・健康領域 副領域長
吉岡 靖雄	大阪大学 先導的学際研究機構 BIKEN 次世代ワクチン協働研究所特任教授
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
鰐淵 英機	大阪市立大学大学院 医学研究科 分子病理学教授

(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 :

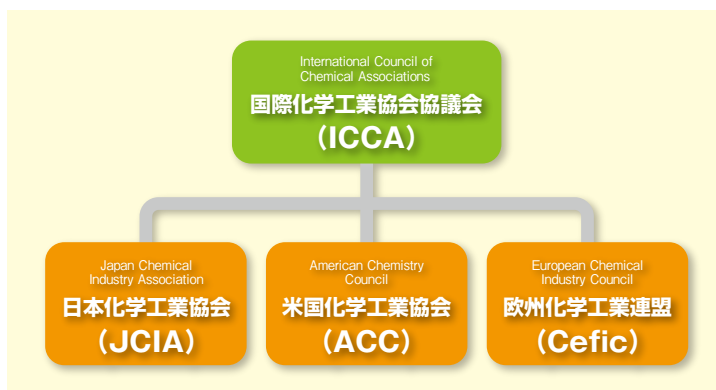
CEOレベルの代表委員と日米欧の3協会からの委員が参加し、LRI活動を監督するとともに ICCA 理事会に報告を行います。化学産業全体に関わる新たな問題の出現を監視し、科学研究に及ぼす影響について Planning Group に情報を提供しています。

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9期委託研究課題

LRI 第9期は、以下の研究分野において、新たに採択した2件の研究課題を含む、12件の研究委託を実施しています。

(敬称略)

課題番号	研究課題	氏名	所属
18_S01-01	再構築皮膚モデルを用いた <i>in vitro</i> 皮膚感作性試験法 EpiSensA (Epidermal Sensitization Assay) のバリデーション研究	水町 秀之	花王株式会社
19_R03-01	ヒトT細胞の活性化・分化誘導 (Key event 4) を指標に感作性・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
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 農学研究院
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
20-1-11	学習記憶障害をもたらすグルタミン酸受容体結合化合物の発達神経毒性・神経毒性を評価するインビトロ試験法の構築	関野 祐子	東京大学 大学院 薬学系研究科
20-3-02	発達神経毒性ポテンシャルのスクリーニングとしての短期 <i>in vivo</i> 甲状腺ホルモン影響評価法の開発	山田 智也	住友化学株式会社
20-3-06	発達期神経評価指標を用いた化学物質毒性評価法の確立	古武 弥一郎	広島大学 大学院 医系科学研究科
20-3-08	発達神経毒性の AOP 解明に資する神経炎症評価法の確立	西村 有平	三重大学 大学院 医学系研究科
20-3-10	化学物質誘導性甲状腺機能低下症の発達神経毒性評価に資する Adverse Outcome Pathway の構築	中西 剛	岐阜薬科大学 衛生学研究室
20-6-04	マイクロプラスチックの環境リスク評価のための概念モデルの構築と東京湾での試行的リスク評価	内藤 航	産業技術総合研究所
21-2-01	肺胞マクロファージの活性化機構を基盤とした炎症性微粒子の評価法の開発	黒田 悦史	兵庫医科大学 免疫学講座
21-3-01	2層膜皮膚拡散モデルを用いた化学物質の経皮暴露後の吸収性 <i>in silico</i> 予測	藤堂 浩明	城西大学 薬学部

※ 21-2-01 は、新規採択課題

2. 研究報告会

化学物質の安全性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、新型コロナウイルスの感染拡大防止の観点からオンラインでの報告会に変更し、Web会議形式で開催しました。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7期で完了した研究の報告、LRI第8期で採択している研究課題のショートプレゼンテーション、また、「リスクコミュニケーションの最前線」と題したシンポジウムを企画しました。約250名（接続ID数）の方にご参会いただきました。

2020年 日化協 LRI 研究報告会プログラム

日時： 2020年8月21日（金） 9:20～17:00

会場： Web開催

プログラム：

午前の部	
9:20-9:25	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）
	第7期 完了した研究課題の報告
9:25-11:15	<i>In vitro</i> 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 工学研究院 教授）
	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（弘前大学 大学院 保健学研究科 教授）
	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（名古屋市立大学 津田特任教授研究室 特任教授）
	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 教授）
	日化協 LRI 受賞記念講演
11:15-12:15	動物実験代替法の開発における統計学の役割【日本動物実験代替法学会 第4回 LRI 賞】 寒水 孝司（東京理科大学 工学部 情報工学科 教授）
	慢性ヒ素中毒の発症機構と生体応答に関する研究【日本毒性学会 第6回 LRI 賞】 角 大悟（徳島文理大学 薬学部 准教授）
午後の部	
	第8期 採択中の研究課題の進捗報告
13:00-15:35	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（産業技術総合研究所 安全科学研究部門 主任研究員）
	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 教授）
	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 代表研究者 大嶋 雄治（九州大学 大学院 農学研究院 教授）
	マイクロプラスチック生成機構の解明 代表研究者 黒田 真一（群馬大学 大学院 理工学府 教授）
	マイクロプラスチックの環境リスク評価のための概念モデルの構築と東京湾での試行的リスク評価 代表研究者 内藤 航（産業技術総合研究所 安全科学研究部門 研究グループ長）
	再構築皮膚モデルを用いた <i>in vitro</i> 皮膚感受性試験法 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）
	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 代表研究者 藤淵 航（京都大学 iPS 細胞研究所 教授）
	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 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 教授）
学習記憶障害をもたらすグルタミン酸受容体結合化合物の発達神経毒性・神経毒性を評価するインビトロ試験法の構築 代表研究者 關野 祐子（東京大学 大学院 薬学系研究科 特任教授）	

13:00-15:35	発達神経毒性ポテンシャルのスクリーニングとしての短期 <i>in vivo</i> 甲状腺ホルモン影響評価法の開発 代表研究者 山田 智也 (住友化学株式会社 生物環境科学研究所 フェロー)
	発達期神経評価指標を用いた化学物質毒性評価法の確立 代表研究者 古武 弥一郎 (広島大学 大学院 医系科学研究科 教授)
	発達神経毒性の AOP 解明に資する神経炎症評価系の開発 代表研究者 西村 有平 (三重大学 大学院 医学系研究科 教授)
	化学物質誘導性甲状腺機能低下症の発達神経毒性評価に資する Adverse Outcome Pathway の構築 代表研究者 中西 剛 (岐阜薬科大学 衛生学研究室 教授)
シンポジウム：テーマ「リスクコミュニケーションの最前線」	
15:35-16:55	石油化学工場における非常時のコミュニケーションをめぐって 村山 武彦 (東京工業大学 環境・社会理工学院 教授)
	リスクコミュニケーションにおける対話～高レベル放射性廃棄物の地層処分に向けた取組～ 小林 秀司 (経済産業省 製造産業局 化学物質管理課 化学物質リスク評価室 課長補佐)
	子どもの健康と環境に関する全国調査 (エコチル調査) の成果を用いた情報発信・対話の取組について 山本 英紀 (環境省 大臣官房 環境保健部 環境安全課 環境リスク評価室長)
	食品中化学物質の安全性に関するリスクコミュニケーション 畷山 智香子 (国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部長)
16:55-17:00	閉会挨拶

(所属、肩書きは当時のものです)

● 午前の部

午前の部では、LRI活動の成果を広く知っていただくための取組みとして、2019年度(第7期)に完了した研究の報告をいただきました。横浜国立大学の福田淳二教授より「*in vitro* 全身毒性評価チップデバイスの開発」、弘前大学の宮崎航教授より、「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」、名古屋市立大学の津田洋幸特任教授より「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」、東京大学の楠原洋之教授より「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」の4件の報告をいただきました。



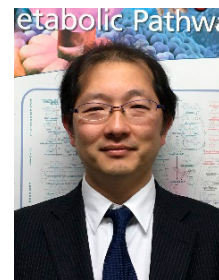
福田 先生



宮崎 先生

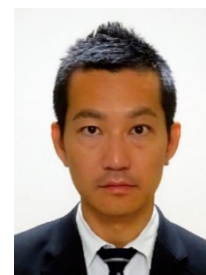


津田 先生



楠原 先生

次に、日化協LRI賞※受賞者講演として、2019年度日本動物実験代替法学会日化協LRI賞を受賞された東京理科大学の寒水孝司教授より「動物実験代替法の開発における統計学の役割」、続けて2020年度日本毒性学会日化協LRI賞を受賞された徳島文理大学の角大悟准教授より「慢性ヒ素中毒の発症機構と生体応答に関する研究」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。



寒水 先生



角 先生

(※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。)

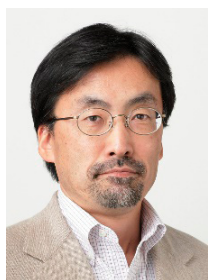
● 午後の部

午後の部では、現在採択中のLRI研究13課題についての進捗報告を行いました。例年はポスターセッションとして実施しておりましたが、本年はWeb会議での開催のため口頭発表とし、意見交換はチャットでご質問をお受けして発表者の先生にご対応いただきました。

「リスクコミュニケーションの最前線」と題したシンポジウムでは、化学物質管理の課題の一つであるリスクコミュニケーションについて、学会、行政での取り組みと現状、課題や方法についてご講演をいただきました。

<講演>

- ・石油化学工場における非常時のコミュニケーションをめぐる
村山 武彦（東京工業大学 環境・社会理工学院 教授）
- ・リスクコミュニケーションにおける対話～高レベル放射性廃棄物の地層処分に向けた取組～
小林 秀司（経済産業省 製造産業局 化学物質管理課 化学物質リスク評価室 課長補佐）
- ・子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）の成果を用いた情報発信・対話の取組について
山本 英紀（環境省 大臣官房 環境保健部 環境安全課 環境リスク評価室長）
- ・食品中化学物質の安全性に関するリスクコミュニケーション
畝山 智香子（国立医薬品食品衛生研究所 安全情報部長）



村山 教授



小林 課長補佐



山本 室長



畝山 部長

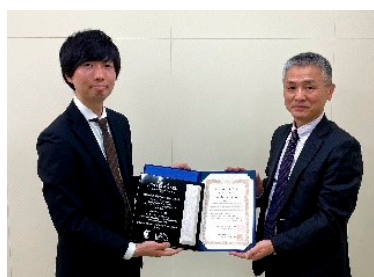
3. 日化協LRI賞

2020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、徳島文理大学 薬学部の角大悟准教授で、「慢性ヒ素中毒の発症機構と生体応答に関する研究」での優れた業績が評価されました。

2021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。受賞されたのは富士フイルム株式会社 ESG推進部 環境・品質マネジメント部 安全性評価センターの山本裕介先生で、「皮膚感作性試験代替法ADRAにおける適用範囲の拡大：重量濃度で調製した被験物質溶液を用いた試験条件の開発と疑似混合液を用いた皮膚感作性評価能力の検証」での優れた業績が評価されました。



角大悟先生



山本裕介先生 (左)

4. 出資会員企業

2021年7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	KHネオケム株式会社
株式会社アクティ	ケマーズ株式会社
旭化成株式会社	広栄化学株式会社
株式会社ADEKA	コクヨ株式会社
荒川化学工業株式会社	コニカミノルタ株式会社
石原産業株式会社	コニシ株式会社
出光興産株式会社	コネル・ブラザーズ・ジャパン株式会社
伊藤忠商事株式会社	コベストロジャパン株式会社
インフィニウムジャパン株式会社	堺化学工業株式会社
上野製薬株式会社	サカタインクス株式会社
宇部興産株式会社	サソールケミカルズジャパン株式会社
エア・ウォーター株式会社	SABICペトロケミカルズジャパン合同会社
エーザイ株式会社	三光株式会社
AGC株式会社	三洋化成工業株式会社
エクソンモービル・ジャパン合同会社	JSR株式会社
SCC Scientific Consulting Company Japan株式会社	株式会社JSP
エヌ・イー ケムキャット株式会社	JNC株式会社
ENEOS株式会社	JFEケミカル株式会社
エボニック ジャパン株式会社	シェブロンジャパン株式会社
株式会社江守情報	四国化成工業株式会社
LSIメディエンス株式会社	株式会社資生堂
大内新興化学工業株式会社	昭光通商株式会社
大倉工業株式会社	昭和電工株式会社
株式会社大阪ソーダ	信越化学工業株式会社
大阪有機化学工業株式会社	新日本理化株式会社
大塚化学株式会社	株式会社住化分析センター
オクサリスケミカルズ株式会社	住友化学株式会社
カーリットホールディングス株式会社	住友商事株式会社
花王株式会社	住友精化株式会社
株式会社 カネカ	住友ベークライト株式会社
川崎化成工業株式会社	スリーエムジャパン イノベーション株式会社
関西熱化学株式会社	株式会社スリーボンド
関西ペイント株式会社	セイコーエプソン株式会社
関東化学株式会社	積水化学工業株式会社
関東電化工業株式会社	積水化成成品工業株式会社
株式会社喜多村	セラニーズジャパン株式会社
株式会社岐阜セラック製造所	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

大日本塗料株式会社	日本化学キューエイ株式会社
大八化学工業株式会社	日本化学産業株式会社
ダウ・ケミカル日本株式会社	日本ケミカルデータベース株式会社
田岡化学工業株式会社	日本シーカ株式会社
高砂香料工業株式会社	日本農薬株式会社
多木化学株式会社	日本パーカライジング株式会社
中国化薬株式会社	日本ルーブリゾール株式会社
D I C株式会社	ハイカルジャパン
DSM株式会社	パイロットインキ株式会社
テイカ株式会社	白元アース株式会社
帝人株式会社	長谷川香料株式会社
デュポン株式会社	ハニカム・テクノリサーチ株式会社
デンカ株式会社	BASF ジャパン株式会社
東亜合成株式会社	BP ジャパン株式会社
東海カーボン株式会社	富士フイルムホールディングス株式会社
東京応化工業株式会社	富士フイルム和光純薬株式会社
東京化成工業株式会社	株式会社フジミインコーポレーテッド
東ソー株式会社	株式会社ベルポリエステル プロダクツ
T O T O株式会社	北海道曹達株式会社
東邦化学工業株式会社	北興化学工業株式会社
東洋インキS Cホールディングス株式会社	保土谷化学工業株式会社
東洋合成工業株式会社	ポリプラスチック株式会社
東洋紡株式会社	本州化学工業株式会社
東レ株式会社	マナック株式会社
株式会社東レリサーチセンター	丸善石油化学株式会社
株式会社トクヤマ	丸紅株式会社
戸田工業株式会社	三井・ケマーズ フロロプロダクツ株式会社
豊田通商株式会社	三井・ダウ ポリケミカル株式会社
長瀬産業株式会社	三井化学株式会社
南海化学株式会社	三井物産株式会社
日油株式会社	三菱ガス化学株式会社
日産化学株式会社	三菱ケミカル株式会社
日鉄ケミカル&マテリアル株式会社	三菱商事株式会社
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
日本酸素ホールディングス株式会社	メルクエレクトロニクス株式会社
株式会社日本触媒	株式会社UL J a p a n
日本精化株式会社	有機合成薬品工業株式会社
日本ゼオン株式会社	ユニマテック株式会社
日本曹達株式会社	ライオン株式会社
日本乳化剤株式会社	ラサ工業株式会社
日本ペイントホールディングス株式会社	ローム・アンド・ハース電子材料株式会社
日本エア・リキード合同会社	

(179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。日本では、当協会が2000年より開始しました。人や環境に及ぼす化学物質の影響に対する懸念や新たな規制の導入に対し、確かな科学的根拠を提供し、化学産業界に求められる社会的なニーズに応えるべく、活動を行っています。

2002年の持続可能な開発に関する世界首脳会議（WSSD: World Summit on Sustainable Development）で、「2020年までに化学物質が人の健康・環境に与える著しい悪影響を最小化するような方法で生産・使用されるようにする」との目標（WSSD2020年目標）が設定されました。この目標の達成に向けて、SAICM（国際的な化学物質管理のための戦略的アプローチ）が2006年に定められ、化学産業界は、SAICM実施計画を実行し、成果を上げて参りました。現在、国連ではポストSAICM (beyond 2020) について、“Sound management of chemicals and waste” をベースに議論が進められております。化学物質の全ライフサイクルを通したリスクベースの管理の向上をめざし、引き続きLRIの取り組みを推進してまいります。

2020年度のLRIの取り組みでは、6つの研究テーマについて募集を行い、6件の研究課題を採択しました。1件目は「学習記憶障害をもたらすグルタミン酸受容体結合化合物の発達神経毒性・神経毒性を評価するインビトロ試験法の構築」（關野特任教授・東京大）で、神経細胞特異的アクチン結合タンパク質ドレブリンの消失を指標として、発達神経毒性試験と神経毒性試験を代替する*in vitro* 評価法の構築を行います。2件目は「発達神経毒性ポテンシャルのスクリーニングとしての短期*in vivo* 甲状腺ホルモン影響評価法の開発」（山田フェロー・住友化学）で、米国環境保護庁（USEPA）が提唱する甲状腺ホルモンの低下作用による発達神経毒性の評価法の簡素化と、より正確かつ簡便な手法の開発を目指します。3件目は「発達期神経評価指標を用いた化学物質毒性評価法の確立」（古武教授・広島大）で、既知見を活用し化学物質の発達期における神経毒性を評価するより良い指標を見出し、化学物質の発達期神経毒性評価における有用性を明らかにします。4件目は「発達神経毒性のAOP解明に資する神経炎症評価系の開発」（西村教授・三重大）で、ゼブラフィッシュを用いて発達神経毒性における共通のKey eventのひとつである“ミクログリアを介した神経炎症”を簡便に評価できる試験法の開発を目指します。5件目は「化学物質誘導性甲状腺機能低下症の発達神経毒性評価に資するAOPの構築」（中西教授・岐阜薬科大）で、化学物質誘導性甲状腺機能低下症による発達神経毒性の評価に有用なAOPの構築を目指します。6件目は「マイクロプラスチック（MP）の環境リスク評価のための概念モデルの構築と東京湾での試行的リスク評価」（内藤研究グループ長・産総研）で、MPのリスク評価手順を具体的に示した概念モデルを開発し、MPの環境リスク評価に関する既知見に基づき、東京湾の試行的リスク評価を実施します。

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、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

2020年
LRI 成果報告書概要 (第8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 8 期は、13 の研究課題の研究委託を実施しました。

そのうち 10 件を継続の研究課題として第 9 期に引き継いでおります。

第 9 期に向けた公募は 2020 年 11 月 16 日～12 月 15 日の間に実施され、31 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、2 件を新規の研究課題として採択いたしました。

その結果、2021 年 3 月 1 日時点で、12 件の委託研究を実施しております。

(P8(7) 第 9 期委託研究課題 参照)

第8期成果報告書概要目次

- 18_S01-01 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
水町 秀之 花王株式会社…18
- 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…19
- 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
鑑迫 典久 愛媛大学…20
- 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
藤渕 航 京都大学…21
- 19_R03-01 ヒトT細胞の活性化・分化誘導(Key event 4)を指標に感作性・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…22
- 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…23
- 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…24
- 20-1-11 学習記憶障害をもたらすグルタミン酸受容体結合化合物の発達神経毒性・
神経毒性を評価するインビトロ試験法の構築
關野 祐子 東京大学…25
- 20-3-02 発達神経毒性ポテンシャルのスクリーニングとしての短期*in vivo*
甲状腺ホルモン影響評価法の開発
山田 智也 住友化学株式会社…26
- 20-3-06 発達期神経評価指標を用いた化学物質毒性評価法の確立
古武 弥一郎 広島大学…27
- 20-3-08 発達神経毒性のAOP解明に資する神経炎症評価法の確立
西村 有平 三重大学…28
- 20-3-10 化学物質誘導性甲状腺機能低下症の発達神経毒性評価に資する
Adverse Outcome Pathwayの構築
中西 剛 岐阜薬科大学…29
- 20-6-04 マイクロプラスチックの環境リスク評価のための概念モデルの構築と
東京湾での試行的リスク評価
内藤 航 産業技術総合研究所…30



研究表題

18_S01-01：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

水町 秀之 (花王株式会社 安全性科学研究所 研究員)

〒321-3497 栃木県芳賀郡市貝町赤羽2606番地 tel: 070-3297-2574 e-mail: mizumachi.hideyuki@kao.com

共同研究者

鈴木 将 (花王株式会社 安全性科学研究所 研究員)

研究内容要旨

既存の動物実験代替法において、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を開発した。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。そこで本研究では、EpiSensAのOECDテストガイドライン収載を目的に、EpiSensAの施設内および施設間再現性を検証するため、2018年7月より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した。昨年度はコーセー、食品薬品安全センター、ライオンの非熟練者4名に技術移譲性検証を実施し、無事達成条件を満たしたことから、VMT (validation management team) メンバー内で技術移譲の完了が合意された。これを受け、2018年11月より15物質を用いたPhase I (施設内再現性検証) が開始された。花王より3つの試験施設への技術移譲が問題なく完了したことを受け、15物質を用いたPhase I (施設内再現性検証) が開始された。Phase IはPhase I-A, Phase I-B, Phase I-Cの3パートに分けられ、それぞれのパートではブラインドにて5物質を用いた3回の繰り返し試験が実施される。これまでの検討でPhase I-A, I-Bは終了したため、続くPhase I-Cが行われた結果、2つの施設で1物質のみ再現性が確認されなかった。原因考察のためデータを解析した結果、揮発性強感作性物質のクロスコンタミネーションが原因と判明した。そこでクロスコンタミネーションを避けるためのプロトコル改訂がなされ、Validation運営委員会により承認された。Phase Iのデータ取得が終了したことにより施設内再現性を確認した結果、全ての施設で目標値を満たしたため、Phase Iを問題なく終了することができた。現在、2020年11月よりPhase II (施設間再現性検証) として12物質を用いた試験を実施中である。

研究期間

2020年3月 - 2021年2月

特記事項

日化協LRI研究報告会にて口頭発表「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」(web開催、2020年8月21日)

成果発表

日本動物実験代替法学会 第33回大会、web開催、2020年11月

研究表題

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

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)

〒305-8569 茨城県つくば市小野川16-1 e-mail : masashi-kamo@aist.go.jp

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 研究グループ長)

研究内容要旨

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) に着目し、(1) 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。研究 (1) では、まず、急性毒性データに基づく SSD (急性 SSD) を推定した。次いで、化学物質の記述子や藻類、甲殻類、魚類から1種ずつ抽出した生物3種の急性毒性データの平均や標準偏差を説明変数とした予測モデルを構築した。生物3種の毒性値の平均や標準偏差を予測モデルに説明変数として加えると推定精度が大幅に向上した。急性 SSD と慢性毒性データによる SSD (慢性 SSD) を比較したところ、急性 SSD の平均値に0.1を乗じて簡易的に推定される SSD を慢性 SSD として利用可能であることが示唆された。研究 (2) では、管理目標を正しく達成できる不確実係数の大きさや、管理目標値との誤差の許容度を例えば1/10 ~ 10倍以内にするのに必要な不確実係数の大きさを理論的に導出し、サンプル数、観測データのばらつきなどの関係について明らかにした。

研究期間

2020年3月 - 2021年2月

特記事項

日化協 LRI 研究報告会にて口頭発表「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」(web開催、2020年8月21日)

成果発表

1. Yuichi Iwasaki, Kiyon Sorgog (2021). Estimating species sensitivity distributions on the basis of readily obtainable descriptors and toxicity data for three species of algae, crustaceans, and fish. PeerJ 9: e10981 <https://doi.org/10.7717/peerj.10981>
2. Kyoshiro Hiki, Yuichi Iwasaki (2020). Can we reasonably predict chronic species sensitivity distributions from acute species sensitivity distributions? Environmental Science & Technology 54(20):13131-13136. doi: 10.1021/acs.est.0c03108.
3. Masashi Kamo, Kiyon Sorgog (2020). Response to: Quantifying the precision of ecological risk: Misunderstandings and errors in the methods for assessment factors versus species sensitivity distributions by Drs. Scott E. Belanger and Gregory J. Carr. Ecotoxicology and Environmental Safety. Vol.207, No. 111542
4. 加茂将史、岩崎雄一、Kiyon Sorgog、内藤航 (2021). 生態リスク評価における種の感受性分布の活用について. 第55回日本水環境学会年会. オンライン開催
5. 日置恭史郎、岩崎雄一 (2021). 慢性毒性に基づく種の感受性分布を急性毒性に基づく種の感受性分布から予測できるか? 日本環境毒性学会第1回オンライン研究発表会、オンライン開催
6. Kiyon Sorgog, Yuichi Iwasaki (2020). Developing models to estimate parameters of species sensitivity distribution by three species ecotoxicity data. 41st annual meeting on Society of Environmental Toxicology and Chemistry (SETAC) North America. virtual conference.

研究表題

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

代表研究者

鑑迫 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愛媛県松山市樽味3丁目5番7号

共同研究者

新野 竜大（株式会社L S Iメディアエンス）
〒227-0033神奈川県横浜市青葉区鴨志田町1000

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）
〒790-8566愛媛県松山市樽味3丁目5番7号

堀江 好文（秋田県立大学）
〒010-0195秋田県秋田市下新城中野字街道端西241-438

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。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。

これまで、多環芳香族炭化水素（PAHs）を展着させたMPを摂食させて魚体中に蓄積した化学物質濃度を定量し、総摂食量と魚体内への化学物質濃度からその移行効率を求める実験を進めてきた。13種のPAHsをMPへ展着させ定量分析を行った結果より、素材による吸着の特性や洗浄後の吸着量の違いがわかり、MPの種類や環境条件で化学物質の吸着量が変化し、とくに疎水性の高い物質ほど一度MP表面に吸着すると脱離しにくいことがわかった。メダカおよびミジンコのMPの取り込みとMP自体の急性毒性について検討した結果からは、メダカはすべてのサイズのMPで、ミジンコは直径1 μ m以上のMPでは急性毒性は無く、蛍光プラスチックの観察から、MPが消化管に溜まることが確認されたが、消化管外への移行は観察されなかった。またMPを摂食させたミジンコをメダカに与えたが、MPの生体間移行はみられなかった。

生体内蓄積量の分析だけでベクター効果の有無を説明することは難しいことが分かったため、本年度は、MPと生物の共存条件下にて毒性の変化が起こるか確認し、間接的にベクター効果の有無の証明を試みた。結果として、閉鎖実験系で生物が摂取できない大きさのMPが存在すると、吸着によって閉鎖系内の化学物質濃度が低下し、毒性が緩和された。メダカでは生物が摂取できるサイズのMPでも、毒性影響が緩和されベクター効果による有害性は確認できなかった。ミジンコでは摂取量が多い場合にはMPによる腸管閉塞が起きて有害影響を示す場合があることが確認された。

よってMPのベクター効果は、理論としては存在するが、現実には有害性を示さないと考えられる。

研究期間

2020年3月－2021年2月

特記事項

日化協LRI研究報告会にて口頭発表「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」（web開催、2020年8月21日）

成果発表

1. 鑑迫典久、「マイクロプラスチックの生態影響について」環境ホルモン学会ニュースレター 23-2（2020）
2. 鑑迫典久「マイクロプラスチックの生態影響について」マイクロファイバー講演（日本化学繊維協会）WEB開催 2020年11月25日
3. Norihisa Tatarazako, Yukiyo Okazaki, Ecotoxicity of microplastics, The 22nd UK-Japan Annual Scientific Workshop, Research into Environmental Endocrine Disrupting Chemicals & Chemicals of Emerging Concern, WEB 2020/10/27on web

研究表題

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A I 評価法の開発

代表研究者

藤渕 航（京都大学 iPS 細胞研究所・未来生命科学開拓部門）

〒606-8507 京都市左京区川原町53 tel：075-366-7012 e-mail：fujibuchi-g@cira.kyoto-u.ac.jp

研究内容要旨

本研究は、化学物質のヒトへの悪影響を、ヒトES細胞・iPS細胞を用い、より外挿性の高い、かつ短期間及び低コストで予測可能な動物実験代替法を開発する。我々は、未分化なヒトES細胞に化学物質を作用させ、得られた毒性反応遺伝子ネットワークを機械学習させることで神経毒性、遺伝・非遺伝発がん性物質のカテゴリーを95%以上の予測率で予測可能な新たな手法「hEST」法を開発した。ES細胞は他の分化細胞と比較して発現している転写因子数が最大であることを確認しており、ES細胞を用いることで広範な化学物質反応性が期待される。本研究では、hEST法をさらに発展させ、心臓・神経・肝臓・血液など様々な化学物質による毒性作用に対応できるヒト毒性予測評価システムの開発を目指す。さらに、倫理問題が少なく、多様性に富み、企業においても利用しやすいヒトiPS細胞を用いて化学物質の評価を行う。

今年度は、ヒトES細胞における肝毒性物質9種及び対象試験物質として非肝毒性物質10種類の化合物を選定し、1)日本人ES細胞株であるKhES-3株におけるIC10を決定し、化合物による反応遺伝子発現データの取得を行った。そして取得した遺伝子発現データを用い2)肝毒・非肝毒性の予測を検討した。

その結果、曝露時間による差は多少見られたが、90.5%という高精度で肝毒性の予測が可能であることが示唆された。

研究期間

2020年3月 - 2021年2月

特記事項

日化協LRI研究報告会にて口頭発表「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A I 評価法の開発」(web開催、2020年8月21日)

成果発表

Panina, Y., Yamane, J., Kobayashi, K., Sone, H., Fujibuchi, W. 2021. Human ES and iPS cells display less drug resistance than differentiated cells, and naïve-state induction further decreases drug resistance. *J. Toxicol. Sci.* 46 (3), pp. 131-142.

研究表題

19_R03-01：ヒトT細胞の活性化・分化誘導（Key event 4）を指標に感作性・アレルギー誘発性を評価する新規代替法の開発

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）

〒160-8402 東京都新宿区新宿6-1-1 tel：03-3351-6141（内線448） e-mail：imizo@tokyo-med.ac.jp

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、既存の*in vitro*感作性評価法では、両者を見分けることができない。我々は、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指している。最近、我々は、ヒト気道上皮細胞株と末梢血CD14+単球由来未成熟樹状細胞（DC）、線維芽細胞株の3種類の細胞を用いて、生体内の気道上皮組織をより忠実に模倣した新しい3次元DC共培養系を構築し、DCでのTh2分化誘導に特異的に関与する副刺激分子OX40 ligand（OX40L）のmRNA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ことを見出した（Mizoguchi et al. Front Immunol. 2017）。そこで、本研究では、そこへ、さらにナイーブCD4+T細胞を加えて、感作性の有害性発現経路のKey event 4であるT細胞を指標にした新しい2ステップの3次元DC/T共培養系の開発と、さらに汎用性を高めるためDC前駆細胞株やT細胞株を作製し、その系に応用する試みを行っている。

この第8期では、DC前駆細胞株として末梢血単球に細胞生存や周期に関わる遺伝子を導入した単球細胞株を複数作製し、4種類の代表的感作性化学物質を用いて3次元DC共培養系に応用すると、プライマリーDCと同様に皮膚感作性化学物質に比べ呼吸器感作性化学物質刺激でOX40L mRNA発現増強がより強く見られた。次に、2ステップ3次元DC/T共培養系でアロジェニックなナイーブCD4+T細胞と反応させると、やはり、同様に皮膚感作性化学物質に比べ呼吸器感作性化学物質刺激でIL-4 mRNA発現増強がより強く見られることもわかった。その作用機序としては、プライマリーDCとCD4+T細胞を用いた解析で、呼吸器感作性化学物質で刺激2日後にTh2分化に重要な転写因子GATA-3のmRNA発現増強が見られた。さらに、アロ抗原特異的Th1細胞とTh2細胞、スギ花粉抗原特異的同種Th2細胞を作製し、現在、クローニングを行っている。

研究期間

2020年3月－2021年2月

特記事項

日化協LRI研究報告会にて口頭発表「ヒトT細胞の活性化・分化誘導（Key event 4）を指標に感作性・アレルギー誘発性を評価する新規代替法の開発」（web開催、2020年8月21日）

成果発表

善本隆之：免疫系on-chipへの期待、シンポジウム 細胞アッセイ技術の現状と将来（web開催、2021年1月26日）

研究表題

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

代表研究者

大嶋 雄治（九州大学大学院・農学研究院・水産生物環境学 教授）

〒819-0395 福岡県福岡市西区元岡744West 5号館570 tel and fax：092-802-4607 e-mail：yoshima@agr.kyushu-u.ac.jp

共同研究者

島崎 洋平（九州大学大学院・農学研究院・水産生物環境学 准教授）

姜 益俊（九州大学・九州大学共創学部・准教授）

研究内容要旨

我々の身の回りではプラスチックが至る所に使われているが、プラスチックの一部は水環境中に流れ込み、その総量は魚の資源量の2割に匹敵すると推測されている。水圏に流れ込んだプラスチックは、劣化・分解されながら浮遊している。特に、小さなマイクロプラスチック粒子(5 mm以下; MP)が世界中の水環境から検出され、その生物への影響およびMPのベクター効果(吸着した有害化学物質の蓄積を促進する)による影響が危惧される。

本研究では、最初に紫外線を照射して劣化させた粒状ポリエチレン(PE)、破碎PE、破碎ポリスチレン(PS)を作成し、アントラセンの吸着と脱着を調べた。その結果、3種のMPsの吸着係数Kdは 3×10^3 程度であり、劣化により低下する傾向が認められた。特に劣化破碎PSは劣化前に比べて吸着力は1/8に低下していた。しかし脱着は検出できなかった。

次に、劣化粒状PE、劣化破碎PEおよび劣化破碎PSとアントラセンをメダカに複合暴露して、その体内動態を調べ、劣化の影響を調べた。その結果、劣化によるメダカ体内濃度の差はなかった。シミュレーションの結果、粒状PEおよび破碎PSではアントラセン蓄積へのベクター効果が推測された。また破碎PEではアントラセンの排泄が遅延した。

また、劣化粒状PEを用いてSPMDにおけるアントラセンの蓄積を調べたが劣化による影響は認められず、メダカの試験結果と一致した。加えて、劣化破碎PEをメダカにアントラセンと複合暴露してその肝臓における遺伝子発現を網羅的に解析したが、劣化による遺伝子発現への影響は大きくはなかった。

研究期間

2020年3月 - 2021年2月

特記事項

日化協LRI研究報告会にて口頭発表「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」(web開催、2020年8月21日)

成果発表

【論文】

1. Qiu, X., Saovany, S., Takai, Y., Akasaka, A., Inoue, Y., Yakata, N., Liu, Y., Waseda, M., Shimasaki, Y., Oshima, Y., 2020. Quantifying the vector effects of polyethylene microplastics on the accumulation of anthracene to Japanese medaka (*Oryzias latipes*). *Aquatic Toxicology* 228, 105643.
2. Assas, M., Qiu, X., Chen, K., Ogawa, H., Xu, H., Shimasaki, Y., Oshima, Y., 2020. Bioaccumulation and reproductive effects of fluorescent microplastics in medaka fish. *Mar. Pollut. Bull.* 158, 111446.
3. Liu, Y., Qiu, X., Xu, X., Takai, Y., Ogawa, H., Shimasaki, Y., Oshima, Y., 2021. Uptake and depuration kinetics of microplastics with different polymer types and particle sizes in Japanese medaka (*Oryzias latipes*). *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 212, 112007.
4. 大嶋 雄治, 島崎 洋平, メダカにおけるマイクロプラスチックの動態とその影響. 2020マテリアルライフ学会誌 (Materiaru Raifu Gakkaishi), 32, 1 ~ 5.
5. 大嶋雄治. 2020, 生物によるマイクロプラスチックの細粒化とその体内動態. 環境技術. 49, 1-5.

【学会発表】

1. 鳥山秀・大嶋雄治・島崎洋平. マイクロプラスチックの動物プランクトンからメダカへの生物濃縮. 日本水産学会九州支部例会. オンライン. 2021年1月9日
2. 大嶋雄治. メダカにおけるマイクロプラスチックの体内動態と生物濃縮および化学物質に対するベクター効果. 令和2年度海洋プラスチックごみ学術シンポジウム. オンライン. 2021年3月3日
3. 鳥山秀・榎眞太郎・島崎洋平・大嶋雄治. マイクロプラスチックの動物プランクトンを介したメダカへの生物濃縮. 令和2年度日本環境毒性学会. 第1回オンライン研究発表会. 2021年3月9日

研究表題

19_D08-01 : マイクロプラスチック生成機構の解明

代表研究者

黒田 真一 (群馬大学大学院理工学府環境創生部門)

〒373-0057 群馬県太田市本町29-1 tel : 0276-50-2434 e-mail : skuroda@gunma-u.ac.jp

共同研究者

香西 博明 (関東学院大学理工学部理工学科)

栗山 卓 (山形大学大学院有機材料システム研究科)

大谷 肇 (名古屋工業大学大学院工学研究科)

五十嵐敏郎 (金沢大学理工研究域)

比江嶋祐介 (金沢大学理工研究域)

徳満 勝久 (滋賀県立大学工学部材料科学科)

研究内容要旨

2次マイクロプラスチックが、どのようなプラスチック製品からどのようなメカニズムで生成するのかを、高分子科学・高分子工学の観点から明らかにすることを目的として、種々の手法で取り組んだ結果、次の結論が得られた。

プラスチックのPy-APGC-MS測定で、プラスチックに特徴的なフラグメントイオンに注目して抽出イオンクロマトグラムを記録することにより、PP、PE、PVC、PSおよびPETについて、プラスチック混合物試料から個別の成分情報を引き出すことに成功した。また、ミジンコ(成体)が取り込んだPSを検出することに成功した。

種々のプラスチックの海水劣化と光劣化を比較検討した結果、HDPE、PP、PETは海水の存在が試料温度の上昇や酸素拡散を抑制して劣化の進行抑制が認められたが、PA66では海水劣化において照射時間に伴い破断伸びが顕著に低下し、海水が主な劣化の要因であると考えられた。

PPについては、微小切削粉の表面は脆性破面を示して「き裂模様」が内部にも成長しており、屋外暴露品に類似して、き裂の連結成長からMPが生成すると考えられた。河川MPにもガラスビーズによって粉碎した後に「き裂模様」が観察されたが、海洋漏出MPの大部分に「脆性破面」は観察されることはなく、平滑表面が多く、崩落型の風化機構が起きにくいことが推測された。

一方、河川から回収されたPETボトルは、20年近く環境中に放置されていたにもかかわらず形状を保ったままであり、PETボトルの外表面は分子量低下等の若干の劣化は確認されたものの、マイクロプラスチックになるような兆候は見られなかった。

最後に、空気流の流路内に配置された複数のブレードが配置された新型ジェットミル装置により処理し、さらに通常ジェットミルで追加処理することによって、エラストマーを含むあらゆる種類のプラスチックを短時間で1mm以下の球状に微細化できることが確認できた。また、ビーズミル処理により水霧雰囲気でのプラスチック微細化が効率的に進行することが確認できた。

研究期間

2020年3月 - 2021年2月

特記事項

日化協LRI研究報告会にて口頭発表「マイクロプラスチック生成機構の解明」(web開催、2020年8月21日)

成果発表

1. 黒田真一, 「マイクロプラスチック生成機構の研究動向」, 第69回高分子討論会, 2020年9月16日(オンライン)
2. Shinichi Kuroda, 「Elucidation of the formation mechanism of microplastics」, MICRO 2020, 2020年11月25日(オンライン)

研究表題

20-1-11：学習記憶障害をもたらすグルタミン酸受容体結合化合物の発達神経毒性・神経毒性を評価するインビトロ試験法の構築

代表研究者

關野 祐子（東京大学・院・薬学系研究科・ヒト細胞創薬学寄付講座）

〒113-0033 東京都文京区本郷七丁目3番1号 tel：03-5841-4355 e-mail：yukos@mol.f.u-tokyo.ac.jp

共同研究者

山崎 博幸（群馬大学・院・医学系研究科 薬理学講座）

〒371-8511 群馬県前橋市昭和町3丁目39番22号 tel：027-220-8052 e-mail：spikar@gunma-u.ac.jp

金村 米博（国立病院機構・大阪医療センター・臨床研究センター・先進医療研究開発部）

〒540-0006 大阪市中央区法円坂2-1-14 tel：06-6942-1331 e-mail：kanemura.yonehiro.hk@mail.hosp.go.jp

山崎 大樹（国立医薬品食品衛生研究所・薬理部・第2室）

〒210-9501 神奈川県川崎市川崎区殿町3-25-26 tel：044-270-6642 e-mail：daiju-y@nihs.go.jp

研究内容要旨

本研究では、化合物のグルタミン酸受容体への結合を Molecular Initiating Event (MIE)、ドレブリンの消失を Key Event (KE) として、樹状突起スパインの形態的变化を介した発達神経毒性や学習記憶障害を有害事象 (AO) とする有害性発現経路 (AOP) を提案する。ドレブリンは、中枢神経細胞の樹状突起スパインを形成するアクチン結合タンパク質であり、学習記憶に伴う樹状突起スパインの形態可塑性を担っている。ドレブリンの細胞内局在を決めるのは、グルタミン酸受容体活性であり、ドレブリンが消失すると学習記憶メカニズムが正常に機能しない。本研究では、ラット胎仔由来凍結海馬神経細胞の実験系を確立し、発達神経毒性試験と神経毒性試験の動物実験を代替するインビトロ評価法を構築する。

今期は、ラット胎仔由来凍結海馬神経細胞の実験系を確立し、共焦点イメージサイトメーターによるハイコンテンツイメージデータから、神経細胞数・樹状突起長・ドレブリンクラスター数を定量解析する画像処理アルゴリズムを構築した。グルタミン酸の用量に依存した定量データが得られた。さらにドレブリンクラスター輝度分布解析法を開発した。輝度の高いドレブリンクラスター数がグルタミン酸で最も大きく減少した。現在、複数の化合物について急性投与実験と慢性投与実験を開始した。また、画像データの機械学習によりAIを用いた評価法の開発に着手した。

免疫細胞化学染色の画像から、神経細胞の構造変化を定量的に評価する指標を明確化して、培養技術や解析法をSOP化して提供する。今後、ヒトiPS細胞由来神経細胞を用いた実験系を構築する予定である。

研究期間

2020年3月 - 2021年2月

特記事項

日化協LRI研究報告会にて口頭発表「学習記憶障害をもたらすグルタミン酸受容体結合化合物の発達神経毒性・神経毒性を評価するインビトロ試験法の構築」(web開催、2020年8月21日)

成果発表

1. 間瀬 省吾、関野 祐子、白尾 智明、光岡 俊成「培養神経細胞のグルタミン酸刺激で誘発されるドレブリン分布変化の共焦点イメージサイトメーターを用いた定量化アルゴリズムの開発」第63回日本神経化学学会大会、Web開催、2020年9月
2. 光岡俊成、間瀬省吾、小金澤紀子、加藤祐一、白尾智明、関野祐子「ハイスループット免疫染色法と画像デジタル情報解析によるラット海馬神経細胞成熟に及ぼすCB受容体アゴニストCP55940の評価」第94回日本薬理学会年会、Web+会場、札幌、2021年3月

研究表題

20-3-02：発達神経毒性ポテンシャルのスクリーニングとしての短期*in vivo*甲状腺ホルモン影響評価法の開発

代表研究者

山田 智也（住友化学株式会社・生物環境科学研究所）

〒554-8558 大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1-98 番地 e-mail：yamadat8@sc.sumitomo-chem.co.jp

共同研究者

青山 博昭（一般財団法人・残留農薬研究所）

〒303-0043 茨城県常総市内守谷町4321 番地 e-mail：aoyama@iet.or.jp

須藤 英典（住友化学株式会社・生物環境科学研究所）

〒554-8558 大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1-98 番地 e-mail：sutoh@sc.sumitomo-chem.co.jp

研究内容要旨

甲状腺ホルモン（THs）は脳発達に必須と言われており、母親の血中THsが過度に低下した際に児に脳発達障害が起きることがヒトや実験動物で報告されている。一方、肝酵素誘導の二次的影響として血中THsを軽度低下させる化学物質が散見されるが、これらの児脳発達への影響は明らかでない。化学物質暴露による発達神経毒性を特定するガイドライン試験の実施には多大な資源（動物、時間、費用）が必要となる。そこで、脳発達障害の前段で生じる脳THsへの影響を調べる簡便なスクリーニング試験の開発が望まれる。本研究では米国環境保護庁が提唱する母ラットと児ラットでの血中のTHs濃度を比較する試験Comparative Thyroid Assayに、児動物の脳THs濃度や脳の病理組織を追加観察する試験系において、TH合成阻害剤propylthiouracil（PTU）10 ppmを陽性対照として検証したところ、児動物で期待された低THs状態や脳の異常（heterotopia）が検出された。この試験条件下にて、肝酵素誘導作用を有するphenobarbitalの影響を最大耐量相当である1000 ppmの混餌投与にて確認した結果、児動物の脳THsの明確な低下は認められず、また脳の病理組織学的検査においても永続的な有害影響はみられなかった。PBに関し、再現性やより高用量の影響の確認など、研究をさらに継続する。

研究期間

2020年3月－2021年2月

特記事項

日化協LRI研究報告会にて口頭発表「発達神経毒性ポテンシャルのスクリーニングとしての短期*in vivo*甲状腺ホルモン影響評価法の開発」（web開催、2020年8月21日）

研究表題

20-3-06：発達期神経評価指標を用いた化学物質毒性評価法の確立

代表研究者

古武弥一郎（広島大学・医系科学（薬）・生体機能分子動態学研究室）

〒734-8553 広島市南区霞1-2-3 tel：082-257-5325 e-mail：yaichiro@hiroshima-u.ac.jp

共同研究者

諫田 泰成（国立医薬品食品衛生研究所・薬理部）

〒210-9501 川崎市川崎区殿町3-25-26 tel：044-270-6640 e-mail：kanda@nihs.go.jp

研究内容要旨

発達期において感受性が高いと考えられている化学物質の脳神経に対する影響を調べる実験は、OECDテストガイドラインなどにより評価方法が整備、標準化されているが、多大な労力と大量の実験動物の犠牲の上に成り立っており、より簡便でかつ精度の高い評価方法が望まれている。

近年、神経科学領域の基礎研究により、神経突起伸展や神経回路再編成にかかわる分子などが次々に明らかにされているが、これらの分子を指標に化学物質影響を評価しようという試みはほとんどない。そこで本研究の目的は、神経発達におけるキーマンの中から化学物質の発達期における神経毒性を評価するよりよい指標を見出し、化学物質の発達期神経毒性評価における有用性を明らかにすることである。

まず、ラット大脳皮質初代培養神経細胞の培養条件を確立し、神経発達において重要な役割を果たす12種類の分子をコードするmRNA発現変化を培養21日目まで調べた。その結果、培養初期には発現量が低く、培養とともに発現が上昇する遺伝子、培養中期に発現量が最大になる遺伝子、培養初期に発現量が最大でその後培養とともに発現減少する遺伝子の3パターンに大別された。次に既知の発達神経毒性物質としてメチル水銀を用い、これら分子の遺伝子発現に対する影響を調べた。その結果、*Dlg4*, *Syp*, *Bdnf*の3遺伝子の発現がメチル水銀により抑制されることが明らかとなった。次年度以降、これらの遺伝子発現変動が他の発達神経毒性物質でも観察されるか、また、これらの現象がヒトiPS神経でも再現されるかを調べることにより、発達期神経毒性評価指標開発の手がかりとなることが期待される。

研究期間

2020年3月－2021年2月

特記事項

日化協LRI研究報告会にて口頭発表「発達期神経評価指標を用いた化学物質毒性評価法の確立」（web開催、2020年8月21日）

成果発表

竹原有希、武田和己、宮良香苗、宮良政嗣、古武弥一郎「メチル水銀曝露による発達期神経マーカーの経時的変化」生命金属に関する合同年会 (ConMetal 2020) 2020年11月 千葉

研究表題

20-3-08：発達神経毒性のAOP解明に資する神経炎症評価系の開発

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）

〒514-8507 三重県津市江戸橋2-174 tel：059-231-5006 e-mail：yuhei@med.mie-u.ac.jp

共同研究者

白水 崇（三重大学大学院医学系研究科 統合薬理学）

研究内容要旨

自閉症や注意欠陥多動障害、学習障害などの神経発達症の発症頻度は年々増加しており、大きな社会的問題となっている。発達期における化学物質曝露は神経発達症の発症リスクを高めることが示唆されているが、その詳細なメカニズムについては不明な点が多く残されている。化学物質の毒性メカニズムには様々なmolecular initiating event (MIE) が関与するが、異なるMIEが共通のkey event (KE) を介して毒性を発揮する場合も多い。このような共通のKEを評価できる試験法を開発することは、化学物質のadverse outcome pathway (AOP) 解明につながる有効な戦略である。神経幹細胞からニューロンやアストロサイトへの分化障害や、中枢神経系に常在するマクロファージであるミクログリアを介した神経炎症は、化学物質の発達神経毒性に共通するKEとして注目されている。本研究の目的は、ニューロン、アストロサイト、マクロファージ・ミクログリアに異なる蛍光蛋白質を発現するゼブラフィッシュを作製し、発達期における化学物質曝露が、ニューロンやアストロサイトへの分化や、マクロファージ・ミクログリアの動態に与える影響を簡便に評価できる試験法を開発することである。2020年度は、マクロファージ・ミクログリア特異的に蛍光蛋白質mVenusを発現する1色ゼブラフィッシュを作製した。また、ニューロンとアストロサイトに異なる蛍光蛋白質 (CeruleanとmCherry) を発現する2色ゼブラフィッシュを作製した。また、神経炎症を誘導する陽性化学物質として、バルプロ酸、クロルピリフォス、エチニルエストラジオール、エタノールについて、受精12時間後から5日後までゼブラフィッシュに曝露し、浮袋の形成のみが抑制され、他の外表奇形が出現しない最高濃度を決定した。2021年度は、マクロファージ・ミクログリア特異的に蛍光蛋白質mVenusを発現する1色ゼブラフィッシュと、ニューロンとアストロサイトに異なる蛍光蛋白質 (CeruleanとmCherry) を発現する2色ゼブラフィッシュを交配して、3色ゼブラフィッシュを作成する予定である。

研究期間

2020年3月－2021年2月

特記事項

日化協LRI研究報告会にて口頭発表「発達神経毒性のAOP解明に資する神経炎症評価系の開発」（web開催、2020年8月21日）

成果発表

Wakai E, Suzumura Y, Ikemura K, Mizuno T, Watanabe M, Takeuchi K, Nishimura Y: An Integrated In Silico and In Vivo Approach to Identify Protective Effects of Palonosetron in Cisplatin-Induced Nephrotoxicity. *Pharmaceuticals* 2020, 13(12):480.

研究表題

20-3-10：化学物質誘導性甲状腺機能低下症の発達神経毒性評価に資する Adverse Outcome Pathway の構築

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

松丸 大輔（岐阜薬科大学 衛生学研究室）

研究内容要旨

ヒトでは妊娠初期における胎児脳の発達が母親から供給される甲状腺ホルモンに依存することから、甲状腺機能低下を誘導するような化学物質は、妊娠期における重大なリスクとなる可能性がある。しかしながら妊娠期における甲状腺機能変動と児の脳の発達への影響についての詳細な因果関係は不明である。我々はこのような問題を解決するために、成熟神経細胞マーカーに着目し、当該分子プロモーターの下流にルシフェラーゼ (Luc2) 遺伝子と LacZ 遺伝子を導入したレポータートランスジェニックマウス (Tg マウス) を作製した。今期はこの Tg マウスの有用性を検証するために、Tg マウスのレポーター遺伝子の発現に関する characterization を行った。得られた複数のラインのうちライン #1 の成熟期雌雄において大脳皮質をはじめとした脳高次機能を担う部位において最も高い Luc2 活性が認められた。雄では精巣において脳組織と同程度の Luc2 活性が認められたが、その他の臓器では Luc2 活性はほとんど検出されなかった。脳において Luc2 発現は出生直後にピークを迎え、日齢が進むとともに急激に低下した。また脳スライスを X-gal 染色して、LacZ 遺伝子の発現を確認したところ、LacZ についても Luc2 と同様の発現パターンを示した。これらの結果から、Luc2 および LacZ の発現をトレースすることで、神経細胞の分化状態をある程度把握できる可能性が示された。今後はこの Tg マウスの出生直後における *in vivo* イメージングを行い、このマウスの有用性を検証するとともに、妊娠期の甲状腺機能低下時に誘導される影響について、レポーター遺伝子の発現変動を指標に検討する予定である。

研究期間

2020年4月 - 2021年3月

特記事項

日化協 LRI 研究報告会にて口頭発表「化学物質誘導性甲状腺機能低下症の発達神経毒性評価に資する Adverse Outcome Pathway の構築」(web開催、2020年8月21日)

成果発表

石田慶士, 南川祥輝, 森一馬, 松丸大輔, 中西剛, 化学物質の発達神経毒性解明に向けた神経分化トレーサーマウスの構築, 日本薬学会第141年会 (広島)

研究表題

20-6-04：マイクロプラスチックの環境リスク評価のための概念モデルの構築と東京湾での試行的リスク評価

代表研究者

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 研究グループ長)
〒305-8569 茨城県つくば市小野川16-1 e-mail: w-naito@aist.go.jp

共同研究者

蒲生 昌志 (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・総括研究主幹)
恒見 清孝 (同上・ 排出暴露解析グループ・研究グループ長)
梶原 秀夫 (同上・ 環境暴露モデリンググループ・研究グループ長)
小野 恭子 (同上・ 排出暴露解析グループ・主任研究員)
小倉 勇 (同上・ 排出暴露解析グループ・主任研究員)
林 彬勲 (同上・ 排出暴露解析グループ・上級主任研究員)
薛 面強 (同上・ 排出暴露解析グループ・研究員)
眞野 浩行 (同上・ リスク評価戦略グループ・主任研究員)
岩崎 雄一 (同上・ リスク評価戦略グループ・主任研究員)
篠原 直秀 (同上・ リスク評価戦略グループ・主任研究員)
石川百合子 (同上・ 環境暴露モデリンググループ・主任研究員)

研究内容要旨

本研究課題の目的は、マイクロプラスチック(MP)の環境リスク評価に資する国内外の既存文献のレビューを行い、MPのリスク評価手順を具体的に示した概念モデルを開発し、東京湾を対象地域とした試行的リスク評価を実施することである。さらに、試行的リスク評価の過程での感度解析から不確実性の高い要因を洗い出すとともに、より現実的なリスク評価に必要な研究課題やリスク評価における留意点を明らかにすることを目指している。2020年度は、国際機関の評価文書や最新文献等のレビュー、学会(SETAC欧州大会や北米大会、水環境学会等)での情報収集、MPに関する有識者との意見交換を行い、海洋におけるMPの存在量、排出量推定、暴露解析、MPの分析・測定法、有害性評価、環境リスク評価事例・総説の6項目を設定し、MPの環境リスク評価を実施する上での問題点・課題を明らかにした。主なものとして、海洋におけるMPの起源や生成機構に関する知見の不足、様々なMPの環境排出量の推定に必要な排出係数の決定と妥当性の評価、MPの種類・サイズ・形状等のキャラクターゼーション、MPの水中での鉛直方向の分布やMPの密度変化に関する情報の不足、MPの標準的計測方法の欠如、生態影響試験と実環境との関連性の欠如、評価の目的と対象の明確化の必要性等が抽出された。さらに、MPの特徴を考慮したリスク評価の具体的手順を示した概念モデルの提案に向けて、MPの環境リスク評価の枠組み案を作成した。次年度は、MPの環境リスク評価に資する最新知見のレビューを行いつつ、東京湾を対象とした試行的リスク評価の実施に向けて、リスク評価の各段階での方法論を検討し、重要なパラメータを決定し、試行的リスク評価を開始する。

研究期間

2020年3月 - 2021年2月

特記事項

日化協LRI研究報告会にて口頭発表「マイクロプラスチックの環境リスク評価のための概念モデルの構築と東京湾での試行的リスク評価」(web開催、2020年8月21日)

成果発表

内藤 航 (2020) 海洋プラスチックの環境リスク評価の実施に向けてポイントと課題—マイクロプラスチックを中心に—, 月間バイオインダストリー 37(9): 40-49

■ 外部発表

日化協 LRI では、研究成果を公開することを前提としており、特にピアレビュー（掲載のための審査過程）がある科学雑誌への掲載を目指しています。また、積極的に学会発表も推奨しています。

新 LRI 第 8 期の研究に関連した外部発表については、各研究者の成果報告書概要に掲載しました。ここでは、それ以前の研究に関する外部発表について紹介いたします。

採択期間：第 2 期～第 5 期

研究表題：iPS 細胞を利用する化学物質のがん幹細胞誘導性評価技術の開発

代表研究者：妹尾 昌治（岡山大学 大学院 自然科学研究科）

投稿論文：Du J., Xu Y., Sasada S., Oo A. K. K., Hassan G., Mahmud H., Khayrani A. C., Md Jahangir A., Afify S. M., Kumon K., Mansour H. M., Nair N., Uesaki R., Zahra M., Seno A., Okada N., Chen L., Yan T., Seno M. “Signaling Inhibitors Accelerate the Conversion of mouse iPS Cells into Cancer Stem Cells in the Tumor Microenvironment” *Sci. Rep.*, 2020 (7dd36e89-982e-40c9-bcc7-d094dac93c74)

採択期間：第 5 期～第 7 期

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）

投稿論文：Shumpei Nemoto, Katsuhisa Morita, Tadahaya Mizuno, and Hiroyuki Kusuhara “Decomposition Profile Data Analysis for Deep Understanding of Multiple Effects of Natural Products” *J. Nat. Prod.* 2021, 84, 4, 1283–1293. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.0c01381>

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 2020

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/>

