

ポスターセッション一覧

番号	代表研究者名(所属)	演題名
S1-01	東海 明宏 (大阪大学大学院工学研究科環境・エネルギー工学専攻)	事業者の自主管理に資する確率論を援用したヒト曝露評価モデルの開発
S1-02	山崎 浩史 (昭和薬科大学薬物動態学研究室)	ヒト肝キメラマウスを利用した化学物質の精緻なPBPKモデルの構築
S1-03	青山 公治 (鹿児島大学大学院医歯学総合研究科)	化学物質の呼吸器感受性試験法の確立
S2-01*	吉岡 靖雄 (大阪大学大学院薬学研究科毒性学分野)	ナノマテリアルの安全性予測に資する物性・品質/体内動態/安全性の連関評価
S4-01	高木 達也 (大阪大学大学院薬学研究科情報・計量薬学分野)	化学物質の環境中挙動(水中光分解、加水分解)に関するin silico予測モデルの開発
PT1-01	和田 博美 (北海道大学大学院文学研究科人間システム科学専攻)	ターゲット検出法の改良による注意能力の多機能試験法の開発と発達神経毒性への応用 -選択的注意、持続的注意、移動的注意、及び分割的注意の試験法
PT1-02	林 彬勲 (産業技術総合研究所 安全科学研究部門)	事業者の自主的リスク評価管理を支援する環境リスク評価ツールの開発
PT1-03	森田 隆 (大阪市立大学大学院医学研究科 遺伝子制御学)	遺伝子改変ES細胞を用いた化学物質の毒性に関する評価手法の開発
PT1-04	田沼 延公 (宮城県立病院機構 宮城県立がんセンター研究所)	がん化初期段階における「代謝再プログラム化」過程を可視化できるマウスの開発と 発がん性試験への応用
PT1-05	馬場 健史 (大阪大学大学院工学研究科 生命先端工学専攻)	メタボリックプロファイリングによる化学物質の内分泌かく乱作用 in vitro 評価系の開発
PT1-06	高橋 由雅 (豊橋技術科学大学 大学院工学研究科 情報・知能工学系)	Active QSAR モデリングによるハザード予測の精緻化
PT3-01	中村 晃 (金沢医科大学 医学部 免疫学講座)	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 -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
PT4-01	中田 典秀 (京都大学大学院工学研究科附属 流域圏総合環境質研究センター)	PRTR登録化学物質の包括的リスク評価手法の提案
PT4-02	稲森 悠平 (福島大学 共生システム理工学類)	マイクロゾムを活用した化学物質の生態系リスク影響評価システム手法の開発

* は、ポスター展示のみで、発表者は不在です

S 1 - 0 1 事業者の自主管理に資する確率論を援用したヒト曝露評価モデルの開発

東海 明宏 (大阪大学)

化学品管理に対する法規制や産業界の自主的な取り組みにより、化学物質の全ライフサイクルを通じたリスク評価やリスク管理が推進されてきた。更に、ライフサイクルを通じたリスク管理を進めるためには、曝露情報の充実が不可欠であり、そのためには、比較的入手しやすいデータを基にした作業場の濃度推定手法の確立が必要となる。現場の貴重な知見などを取り込んだ確率論的リスク評価が実施できれば、場・集団の特性を考慮したきめ細かな管理対策の促進につながる。

本研究では、労働現場における曝露管理に焦点をあて、欧州の確率論的労働曝露評価モデル (ART : Advanced REACH Tool) をひな形にして、日本の作業場を対象とした労働曝露評価のための確率論的曝露評価ツールを開発した。有機溶剤を扱う多様な労働現場で適用していただくことを念頭におき、ユーザーインターフェイスを工夫するとともに、操作ガイドを作成した。今後、ツールの改善に向けたご意見やモデルの検証・更新のためのデータなど、関係者にフィードバックを得ることを目的にして、開発したツールを公開する予定で進めている。

S 1 - 0 2 ヒト肝キメラマウスを利用した化学物質の精緻な生理学的薬物動態モデルの構築

山崎 浩史 (昭和薬科大学)

ヒト肝細胞と簡素化生理学的薬物動態 (PBPK) モデルを活用し、曝露量から生体内濃度を推定する前向き予測および化合物の血中あるいは尿中濃度から物質曝露量への逆算モデルの構築とそれらの精緻化を目指している。種差の克服のため、免疫不全 (TK-NOG) マウスにヒト培養細胞株 HepaRG を移植するヒト化肝臓 (キメラ) マウスの作成条件を検討中である。

動物薬酢酸メレンゲステロールのラットおよびマウス PBPK モデルを、経口投与実測値と試験管内代謝物の同定を組み合わせて構築した。生理学的数値をヒト化し、本薬の経口曝露時に代謝物を含めた本物質がヒトに蓄積傾向のあることを示した。凍結ヒト肝細胞移植キメラマウスを用いて検証したところ、動物から生理学的数値をヒト化して予測した本薬の生体内運命とほぼ一致した。別途ヒト肝キメラマウスでの農薬アセフェートと医薬品ミダゾラムの血中濃度推移データを解析し、生理学的パラメータをヒト化することで、直接ヒトにおける医薬・化学品動態を示すことに成功した。フタル酸エステル、アクリロニトリルあるいはモリネートのヒト肝キメラマウスを利用した PBPK モデルに関する知見も合わせて紹介する。

S 1 - 0 3 化学物質の呼吸器感作性試験法の確立

青山 公治 (鹿児島大学)

研究の概要： 我々は、呼吸器感作性の有無と感作強度の評価を可能とする動物を用いた試験法の開発を目指し、これまでヒトの曝露経路に類似する気管内直接投与法を開発し、マウスの肺の病理組織所見をアレルギー炎症反応の主な評価指標とする試験法を考案したところである。本研究の目的は、さらにそれらを発展させ、呼吸器感作性物質の産業現場でのリスク評価に必要なかつ有効な情報を提供するために、相対的ハザード評価が可能な呼吸器感作性試験法を確立することであり、また次なる *in vitro* 試験法の開発に繋げることを目指す。さらにはヒトの曝露情報の豊富な既知の呼吸器感作性物質の疫学データとその試験結果をもとに、適切な作業環境濃度の設定のための手法を構築することである。そこで、今回は、今後の試験を外部機関に委託する形で進めることになったので、まず試験法の技術移転に伴う感作性評価の再現性の確認と評価手法の改良等を目的に、被験物質として鶏卵白アルブミン (OVA) を用いた試験を実施したのでその結果を報告する。

S 2 - 0 1 ナノマテリアルの安全性予測に資する物性・品質/体内動態 /安全性の連関評価

吉岡 靖雄 (大阪大学大学院薬学研究科)

昨今、ナノマテリアルの開発が進み、工業用製品・電化製品・日常生活用品・医薬品・食品など、様々な製品で実用化され、我々の生活の質的向上に寄与している。今後も、新素材としてのナノマテリアルに対する期待は膨らむばかりであり、まさに 21 世紀を担う素材といっても過言ではない。一方で、粒子径・形状・表面性状・分散/凝集状態といったナノマテリアルの物性・品質と、体内吸収性・体内動態などの曝露実態、安全性の連関評価は未だ乏しいのが現状であり、ナノマテリアルに特有の品質管理・保障の規制・ガイドライン策定には至っていない。そこで本研究では、ナノマテリアルの品質管理・保障に資するレギュラトリーサイエンスの構築を目標に、ナノマテリアルの物性・品質-曝露実態情報 (ADME) -安全性評価の三者連関評価を図っている。特に本期は、異なる粒子径を有するニッケルナノ粒子をモデル粒子として用い、①粒子径や表面電荷、分散・凝集状態といった物性を評価したうえで、②OECD428 に準拠・一部改変し、ラット皮膚を用いて *in vitro* 皮膚吸収試験を実施する共に、③ラットに単回経皮塗布した際の経皮吸収性を評価している。本ポスターでは、本研究課題の概要を説明させていただく。

S 4 - 0 1 化学物質の環境中挙動(水中光分解、加水分解)に関する
in Silico 予測モデルの開発

高木 達也 (国立大学法人大阪大学)

化学物質の環境中における挙動を知る上で、分解性は重要な要因の一つである。しかし環境中での挙動や動態を検討すべき化学物質全ての分解性を実測することは困難であるため、*in Silico* 予測は実測の優先性の判断やスクリーニングに関して有用なツールと考えられる。そこで本研究では、主要な分解経路の一つと目される化学分解、特に *in silico* 予測の検討があまり進展していない光分解も対象に含めた、*in Silico* 予測モデルの構築とその公開を目的としている。予測モデルの構築では化学物質の加水分解性、または直接光分解性を予測対象とした定量的構造活性相関解析の利用を、また公開については予測モデル構築過程も含めてライセンスに配慮した上で Web を介した利用方法を広く一般に提供することを計画している。現在、加水分解性については一定の予測性能を示す予測モデルの構築まで、直接光分解性については励起状態の算出に要するソフトウェアの検討までを進めた。また Web サイトを介した予測モデルの利用環境も並行して構築を進め、試験的な環境を構築した。

P T 1 - 0 1 ターゲット検出法の改良による注意能力の多機能試験法の開発と
発達神経毒性への応用
— 選択的注意、持続的注意、移動的注意、及び分割的注意の試験法

和田 博美 (北海道大学)

目的：我々はターゲット検出法を改良し、脳機能の一つである注意能力の多機能試験法を開発した。この試験法を用いて、どの程度の甲状腺ホルモン阻害なら注意能力に影響がないのかを明らかにし、安心・安全な化学物質を開発するための目安を提案する。

方法：妊娠ラットに 0.01%と 0.015%のメチマゾール(甲状腺ホルモン阻害剤)を投与し、出生ラットにターゲット検出法の訓練を行った。点灯したターゲット(LED)と同側のレバーを制限時間内に押した場合を正反応、制限時間内に反応しなかった場合を見逃し反応とした。

結果と考察：メチマゾール投与濃度に依存して正反応の低下、見逃し反応の増加が認められた。甲状腺ホルモンを阻害されると、点灯ターゲットに注意を向け素早く反応することが困難になると考えられる。甲状腺ホルモンを阻害する程度を、メチマゾール 0.01%相当より低くする必要があると考えられる。

P T 1 - 0 2 AIST-MeRAM : 業界ニーズ対応型リスク評価管理ツールの開発

林 彬勲・加茂将史・内藤 航 (産総研・安全科学研究部門)

我々の生活を豊かにしてくれる化学物質は、適切に取り扱わないと「厄介な環境汚染物質」になってしまいます。近年、国内外の新しい法規制への対応において、化学物質の生態リスク評価・管理の社会的ニーズが高まっています。しかしながら、生態リスク評価の実践には専門性の高い知識と労力が必要であるため、事業者が自ら評価を実施するにはいくつかの壁に突き当たります。さらに、リスク評価手法は、近年急速に発展しており、従来の個体レベルでの影響から、より生態学的に関連性の高い指標（例えば個体群レベル）での影響まで、多様な評価を可能にするものが存在します。本研究では、生態リスク評価の実践を阻害する壁を取り払い、事業者側の化学物質管理の目的、シナリオと精度に応じた、多様な評価を効率的に実施可能とするリスク評価・管理ツールの開発を行っています。本ツールは、多様なリスク評価技術および膨大な評価用データを搭載した、化審法対応可能なユーザーフレンドリーなツールです。報告会当日のポスター会場では、今期で開発できた日本語版ツール (AIST-MeRAM Ver. 0.9.12) の CD-ROM と紹介資料を配布しますが、興味のある方はお声を掛けてください。

P T 1 - 0 3 遺伝子改変 ES 細胞を用いた化学物質の毒性に関する評価手法の開発

森田 隆 (大阪市立大学)

目的 ; 環境に存在する多くの化学物質に関して、胚性幹細胞 (ES 細胞) や iPS 細胞などの万能細胞に化学物質を投与し、その増殖能、染色体異常、マイクロインジェクションによる発生異常などを調べることで、新たなリスク評価システムを開発する。

計画 ; 96 穴のディッシュにマウス ES 細胞を培養し、発がん物質の添加後、MTT アッセイにより毒性を検討した。

成果 ; マウス p53 遺伝子の、野生型(+/+)と、遺伝子欠損型(-/-)を持つ ES 細胞を遺伝毒性のある発がん物質 MNU、MMS、DEN を用いて解析した結果、(1)化学物質によって細胞毒性の強さが異なること、(2)がん抑制遺伝子型により、細胞毒性をあらわす最低濃度が異なることが確認できた。さらに、DEN を添加し FISH 法にて染色体異常を解析した結果、p53(+/+)では 0.19%(1/513)で、p53(-/-)では 0.60%(6/1001)と p53(-/-)のほうが高率であった。このことにより、ES 細胞を用いた評価系をハイスループットなものにできると同時に、遺伝子型による違いや染色体異常を解析することにより、毒性機構、防御遺伝子の関連を解析できるシステムができることを示した。

特願 2012-110115、発明の名称 : 多能性幹細胞を利用した毒性リスクの判定方法、出願人 : 大阪市立大学 ; 出願日 : 平成 24 年 5 月 11 日

PT1-04 がん化初期段階における「代謝再プログラム化」過程を可視化できる
マウスの開発と、発がん性試験への応用

田沼 延公（宮城県立がんセンター研究所）

本課題では、発がん初期における代謝再プログラム化と密接に関連する「解糖系酵素ピルビン酸キナーゼ M (PKM) のアイソザイム変換 (PKM スイッチ)」を、培養細胞およびマウス個体レベルにて可視化し、化学物質の発がん性評価における同システムの有用性を評価する。具体的には、1) PKM スイッチを蛍光、または発光により検出するレポーター遺伝子を染色体に組み込んだトランスジェニックマウス (Tg マウス) を作製する。その上で、2) 同 Tg マウスでの *in vivo* 発がん実験、および Tg マウス由来細胞での *in vitro* 不死化/形質転換を行って、発がん性試験における有用性を評価・検証する。

これまでに、蛍光可視化レポーターカセットを埋め込んだ BAC コンストラクトを作製して、可視化レポーターの Tg マウスを作製した。現在、同マウスのライン化と、レポーター遺伝子の動作確認に取り組んでいる。

PT1-05 メタボリックプロファイリングによる化学物質の
内分泌かく乱作用 *in vitro* 評価系の開発

馬場 健史（大阪大学）

本課題では、化学物質曝露による表現型（毒性）の解析にメタボリックプロファイリング技術の適用を試み、内分泌かく乱 (ED) を対象として曝露と相関して変動する複数の内因性代謝物の量比バランスに基づくマルチマーカープロファイリングによる実用性の高い評価系の開発に取り組んでいる。

まず、当該研究において重要なコレステロールからはじまるアンドロゲンおよびエストロゲン生合成経路に含まれるステロイド類の一斉分析系の構築に取り組んだ。当該研究においては、汎用性の高い装置を用いることを目的として、まずガスクロマトグラフィー/質量分析 (GC/MS) を用いて分析系の構築を試みた。試料調製法および種々の GC/MS 分析条件の検討を行った結果、17 種のステロイド類の一斉分析が可能な系を構築できた。

また、*in vitro* の内分泌かく乱作用の評価系として、OECD TG 456 の方法に準じたヒト副腎皮質由来 H295R 細胞におけるばく露実験系の構築についても取り組んだ。ポジティブコントロールとして用いられている Prochloraz と Forskolin のばく露実験を行い、各種処理濃度におけるステロイド類のプロファイルの取得に成功した。