

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
2013**



2013

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 Annual Report 2013

一般社団法人 日本化学工業協会



「新LRI第1期を終えて」

2013年10月をもって新LRI第1期を終了いたしました。日化協として、社会や産業界のニーズにしっかり対応していくため、様々な見直しを行い「新LRI」をスタートしましたが、この1年を振り返ると、色々見えてきたものがあります。

まず、化学業界として優先的に取り組むべき課題として5つの研究分野を設定しました。これにより日化協としての狙いや意思を明確にすることができたと考えます。

昨年7月に行った第2期の研究課題公募では、この5つの研究分野に沿った形で39件もの応募をいただき、その中から新規に5件を採択しました。その中にはベトナムの研究機関との共同研究というグローバルなテーマも含まれており、日化協がASEAN諸国の化学品リスク管理に貢献していくという姿勢をLRIとして示した、意味のある取り組みであると考えています。

また、正式な研究課題採択に向けた予備的な検討を行う「Pilot Study」も新たな試みとしてスタートしました。第1期では2つのテーマを取り上げ、約半年間の検討を経て、3月から正式に指定研究課題として推進することにしました。

一方で、課題も見えてまいりました。新LRIになって、組織や体制に関するコンセプトは明確になりましたが、実際の運営面ですべて機能しているとは言い難い点もあります。これについては、第2期の検討課題であると考えます。

今後は、「社会のニーズ」をとらえ、「課題解決」を行い、積極的に「情報発信」をするという原則を守りながら、新LRIが一層進化していくことを運営委員会としても期待しています。

LRI運営委員会委員長（昭和電工株式会社 執行役員 研究開発部管掌 兼 研究開発センター長） 中條 哲夫

Annual Report 2013発刊にあたって —LRIの再認識と活用—

新LRIが二期目に入り、活動内容が大きく変わりました。課題解決型を前面に打ち出したことが最大の変更点です。日本化学工業協会が将来的に問題となるかもしれない課題を抽出・指定して新たな研究を求めるといった方向に大きく舵を切りました。研究の対象や内容について、欧米と連携することはもちろん、開発途上国と協力しながら世界調和を図ることも視野に入れていきます。本誌は、この新LRIの具体的な成果を皆様に見ていただく最初の報告書です。バックグラウンドが違えば視点も違い、色々なアイデアも出てくると信じております。そのような広がりの中からLRIを通じて化学業界がどういう取り組みができるかを皆様と一緒に考えていきたいと願っております。

これまでのLRIは情報発信という点でまだまだ不満足な点が多かったことが指摘されています。LRIの認知度を上げる、化学企業のニーズとマッチングさせながら医薬系研究者等との連携を図る、一過性の科学的根拠に乏しい風説には毅然とした意見を述べる、等々の施策がこれから必要です。LRIの認知度を上げるためには、まずはこの制度が有用であることを皆様に知っていただく、皆様の積極的な関与をお願いする、講演会や発表会を通じて一般の方々の目線で研究成果を紹介すること等が求められています。本報告書をぜひ読んでいただき、ご意見をお寄せいただければ大変有難く存じます。よろしくお願いいたします。

東京工業大学教授 北海道大学名誉教授(4月1日より中央大学研究開発機構教授) 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 欧州化学品工業連盟 / European Chemical Industry Council

(2) LRIの使命及び原則

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。

実施に当たっての大原則としては、

- 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) これまでのLRIの成果

日本におけるLRIは2000年以降、JCIAが推進しておりますが、現在は170社超の会員企業によりその活動は支えられております。これまで、大学、研究機関等を中心に300件以上の課題を公募により採択し、助成してまいりました。主な研究成果としては次のようなものが挙げられます。

簡便な安全性試験方法の開発

- 神経毒性研究における行動学習試験法、迅速スクリーニング手法等

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

- 発がん性評価における *in vitro* 迅速スクリーニング手法等

各省委託研究プロジェクト採択への発展的展開

- 環境省 ExTEND2005 研究費、厚生労働省科学研究費など、LRI 研究者多数が受託

米国環境保護庁データベースへの収載

LRIでは、先に述べた通り、結果の公表を原則としており、上記以外にも学会での報告、雑誌への投稿を積極的に行っております。

また、毎年「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おり、皆様との議論の場を提供してまいりました。

(4) 新LRIについて

① 新LRIをスタートした背景

LRIとしての活動をスタートして10年以上が経過し、化学業界を取り巻く環境も大きく変化してきました。その間、新しい手法、考え方も次々に登場してきました。例えば、研究対象としては、カクテルと呼ばれる混合物によるばく露、製品中に含まれる化学物質の影響、ナノマテリアルのような新しい物質、等が注目されるようになりましたし、技術的には、動物試験代替、特にコンピューターによる評価(*in silico*)をはじめ、大量処理(ハイスループット)、AOP(Adverse Outcome Pathway)、QSAR(定量的構造活性相関)、PBPK(生理学的薬物動態)といった新しいアプローチもクローズアップされています。また、会員企業からも、LRIとしてよりニーズにマッチし、実際に利用できるような成果を期待する声が強くなりました。このような背景により、「社会のニーズ」にマッチし、「課題の解決」に重点を置いた新LRIが2012年よりスタートしました。

② 新LRIにおけるテーマ採択

新LRIでは、下記の通り3通りの方法でテーマを採択しています。

テーマの公募

公募期間中に、JCIAが指定する分野に沿った研究課題を提案していただけます。応募された課題について、JCIA内の委員会で審査し、採択課題を決定します。採択テーマ数や内容は年度によって異なります。

指定課題

JCIAにとって取り組むべき課題を公募によらず採択します。研究者と研究テーマをJCIAから「指定」し、研究委託することでJCIAの意向を反映する形での研究推進が可能になります。

Pilot Study

今後重要になると思われるが、現時点でまだきわめて初歩段階のため、LRI研究課題として妥当かどうかの判断がつかないもの(=アイデア段階を含む。)について、一定期間、予備的な研究を行いその結果をもとに正式なテーマ化が可能かどうかの判断を行います。

③ 新LRIの特色

新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

従来は内分泌かく乱作用、神経毒性、化学発がん等6つの「技術分野」で、研究課題を公募していました。それを④に示す通り、「社会的のニーズ」に基づく5つの分野に再編成しました。また、「指定課題」「Pilot Study」制度を取り入れ、JCIA主導でテーマおよび研究者を指定できるようにしました。こういった変更により、「社会が本当に必要としている課題」をタイムリーに取り上げることができる体制が整いました。

(2) 課題解決型

研究推進パネルによるモニタリング制度を充実させることで、JCIA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、研究成果を実践するためのバックアップにも取り組んでおり、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、成果の公開を、研究報告会、Annual Report(本誌)の他にも、各種学会での講演、展示等を行っています。専門性の高いものだけでなく、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。

④ 新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) 組織

- 運営委員会は、化学品管理委員会からの委嘱により、LRI運営上の一切の決裁権限、実行権限を有します。
- 企画管理部会は、会員企業の研究開発、研究管理に関する責任者等から構成され、運営委員会の決定事項を具体的に審議、検討し、実施します。
- 研究推進パネルは、会員企業における化学物質管理に関わる高度な学術的専門知識を有するエキスパート等により構成され、研究課題の採択、モニタリング等を通じて具体的に委託研究課題の推進を担当します。
- 諮問委員会としては、有識者等から構成され、LRIに関する大所高所からの戦略的提言や助言を与える「LRI 顧問会議」と、研究者および専門家等から構成され、技術的・学術的な助言を与える「LRI 学術諮問会議」があります。



各委員は以下のとおり

■ LRI 顧問会議 委員(敬称略)

2013年3月1日現在

氏名	所属 役職等
● 議長	
岩本 正和	東京工業大学教授 北海道大学名誉教授(4月1日より中央大学研究開発機構教授)
● 副議長	
安井 至	独立行政法人製品評価技術基盤機構理事長
北野 大	淑徳大学 総合福祉学部教授
小出 重幸	日本科学技術ジャーナリスト会議会長
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長
西原 力	大阪大学・兵庫医療大学 名誉教授
林 真	公益財団法人食品農薬品安全性評価センター理事長
福島 昭治	中央労働災害防止協会日本バイオアッセイ研究センター所長
山根 香織	主婦連合会会長
山本喜久治	日本化学エネルギー産業労働組合連合会 総合研究所代表

■ LRI 学術諮問会議 委員(敬称略)

2013年3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 毒性部長
井口 泰泉	自然科学研究機構 基礎生物学研究所岡崎統合バイオサイエンスセンター生命環境研究領域教授
楠原 洋之	東京大学大学院薬学系研究科教授
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 薬理部 新規試験法評価室長
櫻谷 祐企	独立行政法人製品評価技術基盤機構 化学物質管理センター 安全審査課主任
白石 寛明	独立行政法人国立環境研究所環境リスク研究センター フェロー
高橋 由雅	豊橋技術科学大学大学院工学研究科教授
武林 亨	慶応義塾大学医学部衛生学公衆衛生学教室教授
垣生 園子	順天堂大学医学部客員教授
広瀬 明彦	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 総合評価研究室長
深井 文雄	東京理科大学薬学部教授
藤原 英明	大阪大学名誉教授
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 :

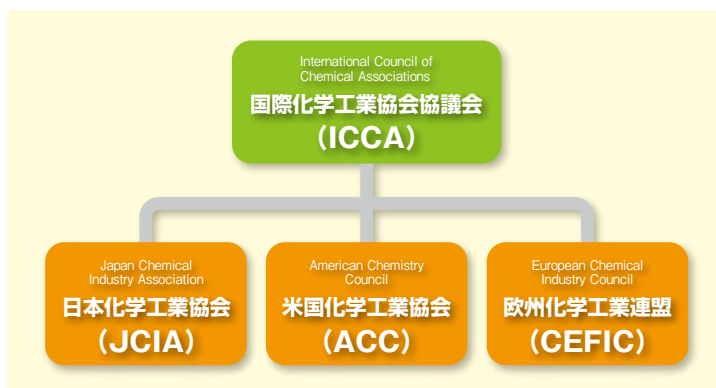
6名のCEOレベルの代表委員と日米欧の3協会から各2名ずつの委員が参加し、LRI活動を監督するとともにICCA理事会に報告を行います。化学産業全体に関わる新たな問題の出現を監視し、科学研究に及ぼす影響についてPlanning Groupに情報を提供しています。

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。2013 年に改訂された最新版は、日本語訳を作成し 2014 年度には冊子として皆様に配布をする予定です。



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	日常的なばく露量の把握	研究成果の製品の安全性への活用
CEPIC	<ul style="list-style-type: none"> ●分子レベルの情報を健康上、環境上の影響と関連付ける。 ●動物試験に対する 3R、すなわち Replace (代替)、Reduce (削減)、Refine (改善) 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モデルを構築する。 	<ul style="list-style-type: none"> ●生態系に対し、新たな母集団ごとの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"> ●ばく露量と用量に関する情報を組み入れることによって、高処理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"> ●消費者のばく露量を推定するための予測モデルを構築する。 ●環境関連ばく露量を把握するための生物モニタリングデータの解釈を向上させる。 	<ul style="list-style-type: none"> ●健康影響と化学物質へのばく露を関連付ける疫学的研究の科学的根拠を評価するための新たなアプローチを推進する。 ●多様なデータの流れを統合し、化学物質安全性評価を円滑化する画期的枠組を構築する。
JCIA	<ul style="list-style-type: none"> ●幹細胞を用いる手法など、化学物質や製品の評価を改善するための新たな試験法を構築し、それに対する評価を実施する。 ●多数の化学物質を評価できる高処理の画期的試験法を新たに導入する。 	<ul style="list-style-type: none"> ●作業者のばく露量を推定するための予測的で実用的なモデルを構築する。 ●幼児や高齢者など、化学物質に潜在的に高い感受性を示すグループへの健康影響を調査する。 	<ul style="list-style-type: none"> ●将来の技術開発に向け、ナノ材料などの新たな化学物質の安全性を評価する。 ●化学物質が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 Web site

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)新LRI第2期委託研究課題

新LRI第2期は、以下の研究分野において、指定課題8題および公募採択課題12題の研究委託をしています。

指定課題

(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と評価 ・簡便な曝露評価手法 ・動物実験代替試験法 (含 <i>in vitro</i> , <i>in silico</i>)	12_S01-01-2	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 大学院工学研究科
	12_S01-02-2	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	山崎 浩史	昭和薬科大学 薬物動態学研究室
	12_S01-03-2	化学物質の呼吸器感受性試験法の確立	青山 公治	鹿児島大学 大学院医学総合研究科
	13_S01-01	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	妹尾 昌治	岡山大学大学院 自然科学研究科
2 ナノマテリアルを含む、 新規化学物質の安全性研究	12_S02-01-2	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 大学院薬学研究科毒理学分野
	13_S02-01	工業ナノ粒子の溶解性と生体・生態影響評価に関する研究	岩橋 均	岐阜大学 応用生物科学部
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	13_S03-01	ショウジョウバエを活用したシックハウス症候群の発症機構の解明とリスク評価系の開発	亀井加恵子	京都工芸繊維大学 大学院工芸科学研究科
4 生態・環境への影響評価	12_S04-01-2	化学物質の環境中挙動(水中光分解、加水分解)に関する <i>in silico</i> 予測モデルの開発	高木 達也	大阪大学 大学院薬学研究科
5 その他、緊急対応が必要とされる課題	—	—	—	—

公募課題

(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と評価 ・簡便な曝露評価手法 ・動物実験代替試験法 (含 <i>in vitro</i> , <i>in silico</i>)	12_PT01-02-2	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	林 彬勤	独立行政法人産業技術総合研究所 安全科学研究部門
	12_PT01-04-2	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	地方独立行政法人 宮城県立病院機構 宮城県立がんセンター 研究所
	12_PT01-05-2	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 <i>in vitro</i> 評価系の開発	馬場 健史	大阪大学 大学院工学研究科生命先端工学専攻
	12_PT01-06-2	Active QSAR モデリングによるハザード予測の精緻化	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
	13_PT01-01	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	西村 有平	三重大学大学院 医学系研究科薬理ゲノミクス
	13_PT01-02	産業利用促進を目指した新規 <i>in vitro</i> 発生毒性試験の応用研究	山影 康次	一般財団法人 食品薬品安全センター-養野研究所
	13_PT01-03	化学物質による複雑な肝毒性を予測および評価するためのインビトロ・インシリコ統合型システムの開発	吉成 浩一	東北大学大学院薬学研究科 (現 静岡県立大学薬学部)
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	12_PT03-01-2	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 <i>in vitro</i> 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 <i>in vitro</i> 系の検討	中村 晃	金沢医科大学 医学部免疫学講座
	13_PT03-01	加齢による代謝酵素・トランスポーターの機能変動を考慮した数理モデルを用いた化学物質の体内挙動の定量的予測	楠原 洋之	東京大学 大学院薬学系研究科
4 生態・環境への影響評価	12_PT04-01-2	PRTR登録化学物質の包括的リスク評価手法の提案	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
	12_PT04-02-2	マイクロコズ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	稲森 悠平	福島大学 共生システム理工学類
5 その他、緊急対応が必要とされる課題	13_PT05-01	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	平田 収正	大阪大学 大学院薬学研究科

2. 研究報告会

新LRI第1期の研究成果を紹介し、今後の方向性や課題を会員企業の皆様と共有するための機会として、8月30日、ベルサール八重洲において研究報告会を開催いたしました。

今回の研究報告会は、技術的な側面だけではなく、一般の皆様にも興味を持っていただける内容にするため、3部構成で行いました。

午前の部は、最先端の技術や、化学業界が直視すべき課題をわかりやすく紹介していただく構成としました。ポスターセッションは、研究者と来場者が実際にディスカッションをしていただき、理解を深めていただくことを目的にしております。そして、午後の部は新しい評価手法、特に*in silico*に焦点を当て、技術者の皆様に新LRIの具体的な成果を紹介する内容で構成しました。

第2回 一般社団法人 日本化学工業協会 新LRI研究報告会プログラム

日時：2013年8月30日(金) 9:30～17:00(開場 9:00)

場所：ベルサール八重洲 3階(東京都中央区八重洲1-3-7 八重洲ファーストフィナンシャルビル 電話 03-3548-3770)

メイン会場：会議室1、2、3 ポスター会場：会議室5

プログラム：

9:10	受付
9:30-9:35	開会挨拶 西出 徹雄 (一般社団法人 日本化学工業協会 専務理事)
9:35-9:45	LRI運営委員長挨拶 中條 哲夫 (昭和電工株式会社 執行役員)
9:45-10:45	特別講演1 「ヒトiPS細胞由来肝細胞の創出と毒性評価系への応用」 水口 裕之 (大阪大学大学院 薬学研究科 教授)
10:45-11:45	特別講演2 「生活の言葉でリスクを伝える 化学物質 すれ違いの背景は？」 小出 重幸 (科学ジャーナリスト)
11:45-12:00	質疑応答、事務連絡
12:00-13:00	休憩
13:00-14:30	(ポスターセッション)
14:30-14:45	開会挨拶 庄野 文章 (一般社団法人 日本化学工業協会 常務理事)
14:45-15:45	「化学物質のリスク評価における現状と新たな流れ」 西川 秋佳 (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長)
15:45-16:15	「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」 林 彬勲 (独立行政法人 産業技術総合研究所 安全科学研究部門)
16:15-16:45	「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 (大阪大学大学院 工学研究科 教授)
16:45-17:00	総括 「今後のLRIに期待する」 岩本 正和 (東京工業大学 資源化学研究所 教授)

● 午前の部

(特別講演1) 「ヒトiPS細胞由来肝細胞の創出と毒性評価への応用」

昨年、ノーベル賞受賞で話題になったiPS細胞ですが、現在、再生医療への実用化に向けた取り組みが進められております。それ以外にも、疾患のメカニズム解明や化合物の毒性評価、薬効評価研究等への応用が期待され、LRIとしても非常に注目をしている技術です。今回は肝細胞への分化誘導技術で大きな成果を上げられた、大阪大学大学院薬学研究科の水口裕之教授をお招きして、分化誘導技術の現状と今後の見通し、および毒性試験への応用の可能性などについてご講演をいただきました。注目度の高い研究ということもあり、会場では熱心な質疑のやり取りがありました。



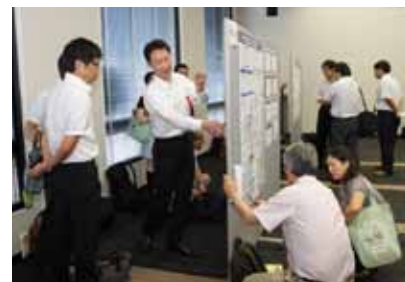
水口教授ご講演

(特別講演2) 「生活の言葉でリスクを伝える 化学物質 すれ違いの背景は？」

LRI顧問会議の委員をお願いしている科学ジャーナリストの小出重幸氏に、我々とは異なる目線で見たと、化学物質に関する様々な情報の伝わり方の問題点を講演していただきました。環境ホルモン問題や、身の回りの製品の宣伝文句等を例に、消費者に対するコミュニケーションの大切さをわかりやすく解説していただくと同時に、必要な情報を「コメント」ではなく「メッセージ」として発信していくことの重要性をご指摘いただきました。

● ポスターセッション

現在採択されている14課題について、現状と課題をポスターセッションで報告しました。来場者からは、学会とは違った雰囲気、実際の研究者とディスカッションがしやすいという感想をいただいております。実際のPCによるデモでは、熱心に説明に聞き入る姿が見受けられました。



ポスターセッション

● 午後の部

「化学物質のリスク評価における現状と新たな流れ」

国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験センター長の西川秋佳様に*in silico*やTTC(毒性学的概念の閾値)といった新しいリスク評価手法や概念を詳細にご紹介いただきました。さらに、新しい試験法として認証されるまでのプロセスについても解説していただきました。

「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」

産業技術総合研究所の林彬勲主任研究員からは、2010年から継続して研究を行った結果として7月に公開された「AIST MeRAM」についてご講演をいただきました。有害性評価に必要な約3980物質、13万の毒性データを内蔵しており、簡単な操作で目的、シナリオや精度に応じた多様な評価が可能なツールとして、今後は英語版の作成を進め、海外への展開も図っていくとの紹介がありました。

「事業者の自主管理に資する確率論を援用した人暴露評価モデルの開発」

大阪大学大学院工学研究科、東海明宏教授からは、作業現場で比較的容易に入手できる定性的なデータをスコア化し個人暴露量が確率論的に推定できるツールSWEES(integrated Score-based Workplace Exposure Estimating System)を紹介していただきました。新LRIの成果として、会員企業を中心に実際に使用していただいておりますが、今後はPBPK(生理学的薬物動態)モデルと組み合わせることで、健康診断データを活用した暴露情報の充実も図っていく計画とのことでした。

最後に、LRI顧問会議の議長をお願いしている東京工業大学資源化学研究所の岩本正和教授に、「世界標準化を目指して化学産業のグローバル化の基礎を作ることや将来発生する課題を見通して対策を打つことが重要になる」と、本研究報告会を総括していただきました。

3. 新 LRI の今後

LRI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資金面から助成しその研究成果を、化学工業界が扱う様々な製品のリスク評価や管理あるいは安全性の確保のために生かしていこうとする化学産業界としての国際的な自主的、長期的な取り組みです。

LRIは1998年に国際化学工業協会協議会（ICCA：International Council of Chemical Associations）の活動として始まり、日本では、当協会でも2000年より開始致しました。以後、化学産業界に求められる社会的なニーズや科学技術の著しい進歩を考慮し、会員各社のニーズも反映させた研究方針・テーマ策定のための具体的検討と運営組織の見直しを進め新LRIとして発足し、2012年11月から、5研究領域で計14題の委託研究を採択し開始いたしました。さらに、2014年3月現在、20題となっております。

ご周知のとおり、国際的な化学品管理の流れはリスクベースの管理とサプライチェーン全体のリスクの最小化にむけて規制等の管理面と技術面の両面から国際的規模でその取り組みが進められています。一方で化学物質のリスク評価の観点では内分泌かく乱物質の低用量領域における非線形用量相関（NMDR：Non-Monotonic Dose Response）やカクテル、混合物、複数曝露による複合影響評価やナノマテリアル、金属等のリスク評価について世界的に議論され、これらの科学的解明と評価手法開発が求められています。また、膨大な既存の化学物質のリスク評価が進められつつある一方で動物愛護や資金・人材資源の制約から評価自体が進まないこともあり、正確かつ簡便な方法で一定の評価が可能となる*in vitro*、*in silico*やHTP（ハイスループット）手法を駆使したAOPのような研究も米国（CompTox）プログラムを中心に精力的に進められています。

テクノロジー分野においてもiPS細胞、ES細胞の医療分野を中心とした研究をはじめ、トキシコゲノミクス、エピジェネティクス等遺伝子的手法の進化と応用、およびコンピューターテクノロジーの分野等で目覚ましい発展を遂げています。

こういった観点では化学業界としては最新の研究動向についても常に注視しながら具体的に産業界に役立つ研究、実証的データに基づく共通課題の合理的な解決を図り、さらにこれらの成果を政策や規制に反映させるLRIの貢献が求められてまいります。

最近の化学品による国内外の事故事例（欧州におけるDMF問題、日本の胆管がん問題や韓国における加湿器事件）を見ても、その化学物質自体の毒性学的プロファイルが十分把握されておらず、かつその使用が不適切であったことが、多くの場合の原因となっています。これらの中には化学品は従来から生産されており、かつ代替品として使用したにも関わらずこのような事故が発生したケースも含まれます。毒性学的なリスクはある程度予想されたにも関わらず、懸念するデータがないことで、事故を起こしたものです。リスク評価の段階では種差等の問題でヒトでのリスク評価が不十分となるケースもあります。ヒトでのリスク評価を実施するうえで、げっ歯類等の動物を用いた評価では必ずしも正確な評価はできないという側面を示しています。こういった意味ではAOPのような毒性の発生メカニズムに基づく分子生物学的アプローチや物性をベースとした動態学的解析は、今後重要な研究課題となると予想され、リスク評価手法開発分野ではまだまだ多くの課題が残されていると思われます。環境、生態系分野でも日本のみならず開発途上国での化学物質のリスク対策は国際的にも重要視されつつあり、日本の技術力を背景とした支援協力も重要な課題と思われます。同時に、成果を会員をはじめ社会にわかりやすく積極的に発信していくことも必要であります。このため、メディアの活用のみならず、いっそう関係学会との連携を深め、積極的に情報を発信・共有し産学の取り組みを強化した展開を進めてまいります。今後とも皆様のご支援とご協力をお願いするものです。



日本化学工業協会
常務理事 庄野 文章

4. 出資会員企業

2014年3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	興人フィルム&ケミカルズ株式会社
アクサルタコーティングシステムズ合同会社	コープケミカル株式会社
旭化成株式会社	コクヨ株式会社
旭硝子株式会社	コニカミノルタ株式会社
アステラス製薬株式会社	コニシ株式会社
株式会社ADEKA	堺化学工業株式会社
イーストマン ケミカル ジャパン株式会社	サソールケミカルズジャパン株式会社
石原産業株式会社	SABIC イノベータープラスチックスジャパン合同会社
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
イハラケミカル工業株式会社	C S M ジャパン株式会社
ウイルバー・エリス株式会社	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	JX 日鉱日石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
エアー プロダクツ ジャパン株式会社	シェブロンジャパン株式会社
エーザイ株式会社	シェルケミカルズジャパン株式会社
A Z エレクトロニックマテリアルズ株式会社	四国化成工業株式会社
エクソンモービル・ジャパン合同会社	株式会社資生堂
株式会社 NUC	昭光通商株式会社
エボニック ジャパン株式会社	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	新日鉄住金化学株式会社
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	住化バイエルウレタン株式会社
カーリットホールディングス株式会社	株式会社住化分析センター
花王株式会社	住友化学株式会社
株式会社 カネカ	住友商事株式会社
川崎化成工業株式会社	住友スリーエム株式会社
関西熱化学株式会社	住友精化株式会社
関西ペイント株式会社	住友ベークライト株式会社
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
協和発酵キリン株式会社	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	ダイソー株式会社
KHネオケム株式会社	大日精化工業株式会社
広栄化学工業株式会社	大日本塗料株式会社

大八化学工業株式会社	日本曹達株式会社
大陽日酸株式会社	日本電工株式会社
ダウ・ケミカル日本株式会社	日本乳化剤株式会社
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	日本パーカライジング株式会社
多木化学株式会社	日本ペイント株式会社
武田薬品工業株式会社	日本ポリウレタン工業株式会社
中外製薬株式会社	日本ルーブリゾール株式会社
中国化薬株式会社	パイロットインキ株式会社
DIC株式会社	長谷川香料株式会社
株式会社DNPファインケミカル	ハンティンドンライフサイエンス株式会社
テイカ株式会社	BASF ジャパン株式会社
帝人株式会社	日立化成株式会社
デュポン株式会社	富士フイルム株式会社
電気化学工業株式会社	株式会社フジミインコーポレーテッド
東亜合成株式会社	株式会社ベルポリエステル プロダクツ
東海カーボン株式会社	北海道曹達株式会社
東京応化工業株式会社	北興化学工業株式会社
東京化成工業株式会社	保土谷化学工業株式会社
東ソー株式会社	ポリプラスチック株式会社
東燃化学合同会社	本州化学工業株式会社
東邦化学工業株式会社	マナック株式会社
東洋インキSCホールディングス株式会社	丸善石油化学株式会社
東洋合成工業株式会社	丸紅株式会社
東レ株式会社	三井・デュボンフロロケミカル株式会社
株式会社トクヤマ	三井・デュボン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	三菱化学メディエンス株式会社
日油株式会社	三菱ガス化学株式会社
日産化学工業株式会社	株式会社三菱ケミカルホールディングス
日東電工株式会社	三菱商事株式会社
日本化薬株式会社	三菱商事フードテック株式会社
日本ゼオン株式会社	メタネックス・ジャパン株式会社
日本エア・リキード株式会社	株式会社メディアサービス
日本カーバイド工業株式会社	メルク株式会社
日本化学工業株式会社	有機合成薬品工業株式会社
日本化学産業株式会社	ユニマテック株式会社
日本化成株式会社	ライオン株式会社
日本ケミカルデータベース株式会社	ラサ工業株式会社
日本合成化学工業株式会社	ローム・アンド・ハース・ジャパン株式会社
日本シーカ株式会社	ローム・アンド・ハース電子材料株式会社
株式会社日本触媒	和光純薬工業株式会社
日本精化株式会社	

(175社)

2013年
新LRI成果報告書概要 (第1期)

一般社団法人 日本化学工業協会



■新 LRI の公募・採択状況

新 LRI 第 1 期は指定課題 5 件、公募課題 9 件の計 14 件の研究委託を実施しました。

そのうち 12 件を継続課題として第 2 期に引き継いでおります。

第 2 期に向けた公募は 2013 年 7 月 1 日～ 22 日の間実施され、全部で 39 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、5 件を新規課題として採択いたしました。

Pilot Study に関しては、2 件実施し、約半年の検討の後、2014 年 3 月より新規指定課題として採択いたしました。(*1)

また、指定課題 1 件を新たに採択いたしました。(*2)

その結果、2014 年 3 月 1 日現在、20 件の委託研究を実施しております。

●指定課題

分野	第 1 期 (2012.11~2013.10)	継続課題	新規採択課題	第 2 期 (2013.11~2015.2)
1. 新規リスク評価手法の開発と評価	3	3	1*1	4
2. ナノマテリアルを含む、 新規化学物質の安全性評価	1	1	1*2	2
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			1*1	1
4. 生態・環境への影響評価	1	1		1
5. その他、緊急対応が必要とされる 課題				
計	5	5	3	8

●公募課題

分野	第 1 期 (2012.11~2013.10)	継続課題	第 2 期応募状況 採択数/応募数	第 2 期 (2013.11~2015.2)
1. 新規リスク評価手法の開発と評価	6	4	3/22	7
2. ナノマテリアルを含む、 新規化学物質の安全性評価			0/7	0
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	1	1	1/5	2
4. 生態・環境への影響評価	2	2	0/1	2
5. その他、緊急対応が必要とされる 課題			1/4	1
計	9	7	5/39	12

■ 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	29
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	30
生態・環境への影響評価	31



応募研究領域

12_S01：新規リスク評価手法の開発と評価

研究表題

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

代表研究者

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）

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-1 tel：06-6879-7676 e-mail：tokai@see.eng.osaka-u.ac.jp

共同研究者

山口 治子（大阪大学大学院工学研究科 環境・エネルギー工学専攻）

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-1 tel：06-6879-7677 e-mail：h.yamaguchi@em.see.eng.osaka-u.ac.jp

研究内容要旨

化学品管理に対する法規制や産業界の自主的取組が進むにつれ、化学物質の全ライフサイクルを通じたリスク管理が推進されてきている。さらなる化学品管理の発展にむけ、効果的なリスク管理を行うためには、化学物質の曝露に関する時空間的変動や推定誤差を確率論的推定する曝露評価ツールが必要不可欠となる。

そこで、本研究では、サプライチェーンの中でリスクが最も高いと想定される労働作業場に焦点をあて、産業界の自主管理を支援するための曝露評価モデルを開発することを目的とした。欧州で開発された労働曝露評価モデル（ART）を参考に、公表されている日本のデータを用いて日本の化学品取扱い現場における曝露評価モデルのツール開発を行い、SWEEs（integrated Score-based Workplace Exposure Estimating system）として会員企業に限定的に配布した。さらに、業種別、業務別にデータを収集して、SWEEsの検証を行った。

研究期間

2012年11月1日 - 2013年10月31日

成果発表

1. 石丸智久、山口治子、東海明宏、中久保豊彦（2013）PBPKモデルを用いた同時曝露による代謝阻害のリスク定量化手法の開発：トルエンとn-ヘキサンを例にして、日本リスク研究学会第26回年次大会講演論文集、B-6-3（東京、2013年11月）
2. 市川淳也、山口治子、東海明宏、中久保豊彦（2013）PBPK/PDモデルを用いた不確実性係数の縮減に対するモデルパラメータの知見の充足度の影響：クロルピリホスを対象として、日本リスク研究学会第26回年次大会講演論文集、B-3-2（東京、2013年11月）
3. Ishimaru, T., Yamaguchi, H., Tokai, A. and Nakakubo, T., (2013), Development of practical quantifying method applicable for risk assessment of metabolic inhibition during co-exposure in workplaces by applying a PBPK model in humans, Society for Risk Analysis, Annual meeting, (2013.12.7-13, Baltimore)※

※ student merit award for the Dose-Response Specialty Group (DRSG) of the SRA.

※ travel award.

応募研究領域

12_S01：新規リスク評価手法の開発と評価

研究表題

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

代表研究者

山崎 浩史（昭和薬科大学 薬物動態学研究室）

〒194-8543 東京都町田市東玉川学園3-3165 tel/fax：042-721-1406 e-mail：hyamazak@ac.shoyaku.ac.jp

共同研究者

村山 典恵（昭和薬科大学 薬物動態学研究室）

e-mail：muraya_n@ac.shoyaku.ac.jp

清水 万紀子（昭和薬科大学 薬物動態学研究室）

e-mail：shimizu@ac.shoyaku.ac.jp

末水 洋志（公益財団法人実験動物中央研究所）

e-mail：suemizu@ciea.or.jp

中村 雅登（公益財団法人実験動物中央研究所）

e-mail：masatonakamuramdphdg@mail.com

北島 正人（富士通九州システムズ）

〒814-8589 福岡市早良区百道浜2-2-1 tel：092-852-3131 e-mail：kitajima.masato@jp.fujitsu.com

高野 良治（富士通九州システムズ）

e-mail：takanor@jp.fujitsu.com

研究内容要旨

個々の化学物質ごとに構築されるべきPBPKモデルの手法を、より広範な化学物質のリスク評価へと応用できるような、簡便で、重点化され、かつ汎用性の高いモデルへ展開させる試みを実行してきた。生体を、吸収、代謝および全身循環の3つのプロセスから構築した本モデルは「PBPK Model Simulator」ソフトウェアとして一般社団法人日本化学工業協会に加盟する各研究者が容易に取り扱うことができるように試作と改良を重ねてきた。ヒト肝細胞の安定利用を実現した実験科学研究と生理学的薬物動態モデルを利用した計算科学研究を組み合わせ、暴露量を規定した場合のヒト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暴露量への逆算モデルの構築と精緻化をめざした。継代可能なHepaRG細胞を用いたヒト肝移植キメラマウスの作製に着手した。精緻化研究では、ヒト凍結肝細胞移植キメラマウスを用いて得られた実測値データを基に、酢酸メレンゲステロールやサリドマイドに加え、米国Toxcastプログラムにてその毒性が肝細胞培養系で調べられている水稲用除草剤モリネートを取り上げた。代謝反応の種差を考慮した動物データに基づくヒト毒性評価について検討した結果、現在用いられている種差係数はモリネートのヒトへの毒性を検討する上で吟味すべきであると示唆された。一般環境や製造作業環境からの暴露などより実際の状況に即した条件でヒトの体内濃度が予測されると考えられる。PBPKモデルの双方向機能を活用することにより、バイオモニタリング情報および環境中の化合物の暴露濃度に関して、NOAELなどの物質あたりの毒性情報を付与し、化学物質のリスク評価に役立つことが期待できる。

研究期間

2012年11月1日 - 2013年10月31日

特記事項

2013年6月 ICCA-LRI会議に招待され日本を代表し本研究成果の口頭発表を行った。

成果発表

1. 山下真直、村山典恵、安達昂一郎、菅原大輔、曾田重人、高野良治、清水万紀子、山崎浩史：げっ歯類およびヒトにおけるモリネート代謝の種差の検討 日本薬学会第133年会、(横浜、2013年3月)
2. Higuchi, Y., Kawai, K., Yamazaki, H., Nakamura, M., Bree, F., Guillouzo, C., and Suemizu, H. The human hepatic cell line HepaRG cells, possible cell source for steady generation of humanized liver TK-NOG mice. *Xenobiotica*, 44, 146-153, 2014.
3. A. Tsukada, H. Suemizu, N. Murayama, R. Takano, M. Shimizu, M. Nakamura, and H. Yamazaki. Plasma concentrations of melengestrol acetate in humans extrapolated from the pharmacokinetics established in in vivo experiments with rats and chimeric mice with humanized liver and physiologically based pharmacokinetic modeling. *Regul.Toxicol.Pharmacol.* 65:316-324, 2013.
4. Hiroshi Yamazaki, "Comparison of Estimates of "Normal" Exposure through Diet to Internal Dosimetry Generated at NOEL and LOEL Doses in Animal Toxicity Studies" .2013 the International Council of Chemical Associations' Long-Range Research Initiative (ICCA-LRI) and U.S. National Institutes of Health's National Center for Advancing Translational Sciences (NCATS) Workshop: "What Is Normal?" Implications for Chemical Safety Assessment, 2013, Santa Fe, NM, USA,
5. H. Yamazaki, H. Suemizu, N. Murayama, M. Utoh, N. Shibata, M. Nakamura, and F. P. Guengerich. *In vivo* drug interactions of the teratogen thalidomide with midazolam: Heterotropic cooperativity of human cytochrome P450 in humanized TK-NOG mice. *Chem.Res.Toxicol.* 26:486-489, 2013.
6. Hiroshi Yamazaki; Acrylonitrile Concentrations Hypothetically Modeled in Humans 13th International Congress of Toxicology, 2013, July, Seoul, Korea
7. 山崎浩史大項目：動き始めた日化協「新LRI」サブ題目：ヒト影響評価の種差克服化学工業日報2013年2月20日
8. Murayama, N., van Beuningen, R., Suemizu, H., Guguen-Guillouzo, C., Shibata, N., Yajima, K., Utoh, M., Shimizu, M., Chesne, C., Nakamura, M., Guengerich, F. P., Houtman, R., and Yamazaki, H. Thalidomide increases human hepatic cytochrome P450 3A enzymes by direct activation of pregnane X receptor, *Chem. Res.Toxicol.*, 27, 304-308, 2014.

応募研究領域

12_S01：新規リスク評価手法の開発と評価

研究表題

化学物質の呼吸器感作性試験法の確立

代表研究者

青山 公治（鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 衛生学 健康増進医学分野）

〒890-8544 鹿児島市桜ヶ丘8-35-1 tel：099-275-5291 e-mail：aoyama@m.kufm.kagoshima-u.ac.jp

共同研究者

川口 博明（鹿児島大学 共同獣医学部 組織病理学分野）

〒890-8580 鹿児島市郡元1-21-24 tel：099-285-8720 e-mail：k3038952@kadai.jp

山下 邦彦（株式会社ダイセル 研究統括部 コーポレート研究所）

〒671-1283 兵庫県姫路市網干区新在家1239 tel：079-274-4061 e-mail：ku_yamashita@daicel.co.jp

研究内容要旨

現在、呼吸器感作性を評価する有効な試験法はなく、産業保健現場では個々にその評価法を模索せざるを得ない状況である。本プロジェクトの目的は、化学物質の呼吸器感作性の有無と相対的感作強度の評価が可能で、動物を用いた呼吸器感作性試験法を確立することである。我々は、この開発により、呼吸器感作性物質のリストと病態モデルを提供することで、本研究を次なる *in vitro* 試験系の開発の足がかりと位置づけている。さらに、産業現場での呼吸器感作性物質のハザード評価に必要かつ有効な情報を提供するための手法を構築することを目的とした。

これまで、小動物用サンプル投与器具を開発し、限られた感作性物質で呼吸器感作性試験法（鹿大・ダイセル考案）を検討してきた。本プロジェクトにおいては、動物試験を外部試験機関に委託することにしたため、2012年度は、本試験法による感作性評価の再現性の確認とエンドポイントの評価法の改良等を行った。また産業現場における呼吸器感作性物質のハザード評価手法の構築のために、まず、ヒトの呼吸器感作の発症と曝露量（濃度）に関する関係資料の調査を行った。

マウスに対し気管内投与により試験物質の感作・惹起処置を行い、肺のアレルギー炎症反応をエンドポイントとして、病理組織学的検索を行った。その所見の段階的評価にもとづく病理評価スコアを評価指標とした。他の指標は血清Total IgEおよびBALF細胞分画とした。感作投与期間は、週5回投与を3週間、惹起投与期間は、感作終了3日後の第4週目から3日間連続とした。剖検は惹起終了2日後に行った。試験物質は既知の呼吸器感作性物質である卵白アルブミン（OVA）、トルエンジイソシアネート（TDI）、無水トリメリット酸（TMA）および本試験法では新規のグルタルアルデヒド（GA）と皮膚感作性物質であるジニトロクロロベンゼン（DNCB）を用いた。各試験物質の感作処置濃度は基剤のみを含む4段階濃度とした。

その結果、OVAとTDIにおいては、感作濃度依存的な病理評価スコアの有意な上昇が認められ、TMAとGAでもその傾向がみられた。陰性対照物質のDNCBではスコアの上昇はみられなかったことより、本試験法の感作性評価の再現性が確認された。また、各試験物質の感作濃度と病理評価スコアの分布との相関性から、経験的に知られている相対的感作強度の関係性を見いだせたことより、相対的感作強度の評価の点でも再現性が確認された。病理組織学的評価に一部画像解析を導入し、気管支粘膜上皮細胞のPAS陽性所見の数量化により、客観的な評価の有効性が示唆された。また、ヒトの呼吸器感作の発症と曝露量（濃度）に関する関係資料の調査を行ったところ、ヒトの許容濃度の設定根拠となるエンドポイントが物質により異なり、曝露条件も様々であることから、動物実験の結果を単純に許容濃度と比較する事は有意義でなく、現場の曝露情報と症状との関連性についてさらに文献的調査の必要性が示唆された。

研究期間

2012年11月1日 - 2013年10月31日

応募研究領域

12_PT01：新規リスク評価手法の開発と評価

研究表題

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

代表研究者

和田 博美 (北海道大学大学院 文学研究科 心理システム科学講座)

〒060-0810 北海道札幌市北区北10条西7丁目 tel：011-706-3321 e-mail：wada@let.hokudai.ac.jp

共同研究者

磯 博行 (兵庫医療大学 共通教育センター)

〒650-0045 兵庫県神戸市中央区港島1丁目3-6 tel：078-304-3123 e-mail：iso@huhs.ac.jp

研究内容要旨

甲状腺ホルモン阻害剤メチマゾール0.01%および0.015%の飲料水を妊娠15日目～出産後21日目まで母親ラットに投与し、生まれた仔ラットに選択的注意、持続的注意、移動的注意、および分割的注意の試験を行った。選択的注意と持続的注意の試験では、正反応率の低下、正反応時間の増大、見逃し反応率の増加を示した。移動的注意の試験では正反応率の減少に加え、一方から他方のターゲットに注意を移動するために必要な反応時間が、メチマゾール濃度に依存して増大した。選択的注意（ターゲットにすばやく注意を向ける）、持続的注意（ターゲットに注意を向け続ける）、注意の移動（別のターゲットに注意を移動する）が困難になったと考えられる。分割的注意の試験では、正反応率の低下や正反応時間の増大は生じたが、複数のターゲットに注意を分割していたことを示すデータは得られなかった。生後21～22日目の総T4量は、統制群を100とした場合、メチマゾール0.01%のオスで55、メスで49、0.015%のオスで35、メスで38に低下した。注意機能への影響を防ぐには、総T4量を55%以上に維持することが必要である。

研究期間

2012年11月1日－2014年2月28日

成果発表

1. Wada Hiromi and Seto Yukina "Effects of perinatal hypothyroidism on shift attention in rats." Organohalogen Compounds, 74 : 1385-1388, 2012 (<http://www.dioxin20xx.org/>).
2. 和田博美、瀬戸友紀奈「周産期甲状腺ホルモン阻害による認知発達への影響－注意機能をめぐって－」精神神経学雑誌 114 (8) : 949-956, 2012
3. Wada Hiromi and Seto Yukina "Effects of perinatal hypothyroidism on divided attention in rats." Scientific Committee on Neurotoxicology and Psychophysiology, Cape Town, South Africa, March 2013.
4. 瀬戸友紀奈、和田博美「甲状腺ホルモン阻害がラットの移動的注意に及ぼす影響」第73回動物心理学会（つくば市、2013年9月）
5. Wada Hiromi, Yumoto Syoko, and Iso Hiroyuki "Irreversible damages to auditory system functions caused by perinatal hypothyroidism in rats." Neurotoxicology and Teratology, 37 : 18-22, 2013.

応募研究領域

12_PT01：新規リスク評価手法の開発と評価

研究表題

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

代表研究者

林 彬 勲（独立行政法人産業技術総合研究所 安全科学研究部門）
〒305-8569 茨城県つくば市小野川16の1 tel：029-861-8844 e-mail：binle-lin@aist.go.jp

共同研究者

加茂 将史（独立行政法人産業技術総合研究所 安全科学研究部門）
〒305-8569 茨城県つくば市小野川16の1 tel：029-861-8029 e-mail：masashi-kamo@aist.go.jp
内藤 航（独立行政法人産業技術総合研究所 安全科学研究部門）
〒305-8569 茨城県つくば市小野川16の1 tel：029-861-8299 e-mail：w-naito@aist.go.jp

研究内容要旨

国内外の新しい法規制に対応してリスク評価の社会的ニーズが高まる中、本研究では、事業者が目的に応じて自らリスク評価手法を選択し、多様な評価を簡便・効率的に実施できる汎用生態リスク評価ツール（AIST-MeRAM）の開発を進めている。今期は事業者や行政に対してニーズのヒアリングを実施し、その結果を踏まえ評価アルゴリズムやインターフェースの改善を行い、スタンドアロン版の開発に取り組んだ。その結果、膨大な有害性データを搭載し、複数の異なる生態リスク評価と化審法の法体系に準拠したスクリーニング評価を可能にしたスタンドアロン版（日本語版：AIST-MeRAM Ver. 0.9.12）を公開した。

成果報告書概要

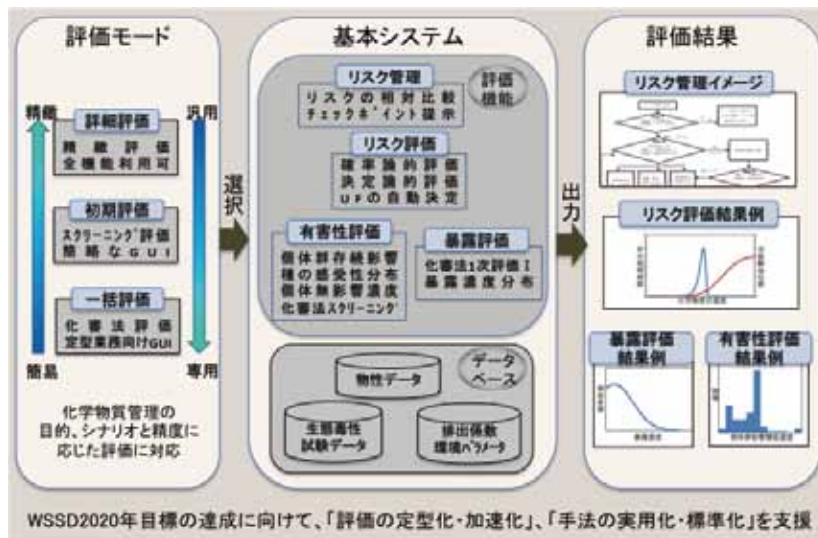


図1 AIST-MeRAMの特徴と機能

研究期間

2012年11月1日～2013年10月31日

成果発表

1. 新聞報道:化学工業日報2013年2月26日10面(環境)に紹介記事:動き始めた日化協「新LRI」13万件の生態毒性データ
2. 新聞報道:日刊工業新聞2013年4月26日27面に紹介記事:生態リスク評価ツール 誰でも使えるツール開発
3. 新聞報道:日刊工業新聞2013年7月25日30面に「持続可能な未来社会へ 産総研のグリーン・イノベーション」に紹介記事:化学物質の生態リスク評価管理—AIST-MeRAM
4. 産総研安全科学研究部門ニュースレター第18号:産学官ニーズ対応型生態リスク評価管理ツール— AIST-MeRAM
5. 林・内藤・加茂(2013年10月)産総研オープンラボ2013:化学物質の生態リスク評価の普及と評価の効率化・標準化を支援するソフトウェア— AIST-MeRAM
6. LIN, Hirata, Naito, Kamo (Jun 2013) AIST-MeRAM: an easy-to-use tool for aquatic environmental risk assessment and management of chemicals, Water and Environment Technology Conference, June 15-16 2013, Kaganei Campus TUAT
7. 林 彬勲, 荻上礼子, 加茂将史, 内藤 航「社会ニーズ対応型生態リスク評価管理ツール(AIST-MeRAM)の開発」日本リスク研究学会第26回年次大会 中央大学、後楽園キャンパス(東京、2013年11月)
8. 林 彬勲「AIST-MeRAM:化審法対応可能な実務的生態リスク評価管理」農業環境技術研究所NIAES30周年記念ワークショップ:第4回農業環境インベントリー研究会「農薬等化学物質のリスク評価を効率的に行うためのインベントリーの構築」.つくば国際会議場(エポカルつくば)(つくば市、2014年2月)
9. Bin-Le Lin, Reiko Ogikami, Masashi Kamo, Wataru Naito “AIST-MeRAM:an easy-to-use tool for aquatic environmental risk assessment and management of chemicals” SETAC Europe 24th Annual Meeting, 2014/5/11-15@Basel Switzerland
10. 林 彬勲「化学物質の生態リスク評価手法開発と社会での実用化支援」2014年1月31日に投稿、安全工学誌

応募研究領域

12_PT01：新規リスク評価手法の開発と評価

研究表題

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

代表研究者

森田 隆（大阪市立大学大学院医学研究科 遺伝子制御学）

〒545-8585 大阪府大阪市阿倍野区旭町1-4-3 tel：06-6645-3925 e-mail：tmorita@med.osaka-cu.ac.jp

共同研究者

吉田 佳世（大阪市立大学大学院医学研究科 遺伝子制御学）

〒545-8585 大阪府大阪市阿倍野区旭町1-4-3 tel：06-6645-3926 e-mail：k-yoshida@med.osaka-cu.ac.jp

木津 あかね（大阪市立大学大学院医学研究科 遺伝子制御学）

〒545-8585 大阪府大阪市阿倍野区旭町1-4-3 tel：06-6645-3926 e-mail：kizu@med.osaka-cu.ac.jp

研究内容要旨

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。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。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。

研究期間

2012年11月1日 - 2013年10月31日

成果発表

1. 特許出願
特許番号：特願2012-110115、発明者：森田隆、吉田佳世
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
2. JST 新技術説明会、口頭発表「多能性幹細胞を利用した毒性の判定方法」東京JST本部（東京、2012年10月）
3. イノベーション関西、ポスター発表「多能性幹細胞を利用した毒性の判定方法」
大阪国際会議場（大阪、2012年12月）
4. 化学工業日報 動き始めた日化協「新LRI」（12）2013年4月2日

応募研究領域

12_PT01：新規リスク評価手法の開発と評価

研究表題

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

代表研究者

田沼 延公（宮城がんセ研・がん薬物療法研究部）

〒981-1293 名取市愛島塩手字野田山47-1 tel：022-381-1165 e-mail：ntanuma@med.tohoku.ac.jp

共同研究者

渡邊 利雄（奈良女大院 人間文化）

〒381-1293 奈良市北魚屋西町 tel：022-381-1165 e-mail：toshiwatana@cc.nara-wu.ac.jp

近藤 玄（京大 再生医学研）

〒606-8507 京都市左京区聖護院 tel：022-381-1165 e-mail：kondohg@frontier.kyoto-u.ac.jp

島 礼（宮城がんセ研・がん薬物療法研究部）

〒981-1293 名取市愛島塩手字野田山47-1 tel：022-381-1165 e-mail：shima@med.tohoku.ac.jp

研究内容要旨

がん特有の代謝様式は、極めて能動的な“代謝ネットワークの再プログラム化”に因ることが、最近、急速に分かってきた。“ワールブルグ効果”と呼ばれる“嫌氣的解糖系の構成的亢進”は、とくに、がん代謝再プログラム化の基幹部分を成し、がんの増殖や幹細胞性維持などに不可欠と目されている。そこで本課題では、その発現に基づいた発がん性試験開発を目標に研究を行った。細胞は、がん化の初期に、選択的mRNA splicing機構によって、解糖系律速酵素ピルビン酸キナーゼM（PKM）の酵素型を、M1型からM2型へと変換させる（PKMスイッチ）。このM2型へのスイッチが、ワールブルグ効果形成に必須である。我々は、PKMスイッチをモニター標的とする新規発がん検出マウスの構築に取り組んだ。具体的には、蛍光タンパクを用い、“PKMスイッチを*in vivo* 蛍光可視化”できるマウスの開発を試みた。PKMスイッチを蛍光によって可視化できるレポーター遺伝子を染色体に組込んだトランスジェニックマウスを開発した。このトランスジェニックマウスは、新規発がん性試験への応用が、今後期待される。

研究期間

2012年11月1日－2013年10月31日

応募研究領域

12_PT01：新規リスク評価手法の開発と評価

研究表題

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

代表研究者

馬場 健史 (大阪大学 大学院工学研究科 生命先端工学専攻)

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-1 tel : 06-6879-7418 e-mail : bamba@bio.eng.osaka-u.ac.jp

研究内容要旨

本課題では、化学物質暴露された細胞の表現型（毒性）の解析にメタボリックプロファイリング技術適用を試み、内分泌かく乱について、化学物質暴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からマルチマーカープロファイリングを行うこと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ステロイド生合成経路に含まれるステロイド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、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による*in vitro*内分泌かく乱作用の評価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ForskolinとProchlorazのばく露実験を行い、各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。

研究期間

2012年11月1日 - 2013年10月31日

成果発表

- 馬場健史、奥野将司、山下俊幸、福崎英一郎
「内分泌かく乱作用の評価に資するGC/MSを用いたステロイド類の一斉分析系の構築」
第65回日本生物工学会大会（2013）、広島国際会議場（広島、2013年9月）
- 奥野将司、山下俊幸、福崎英一郎、馬場健史
「ステロイドプロファイリングによる内分泌かく乱作用*in vitro*スクリーニング系の開発」
第8回メタボロームシンポジウム、九州大学医学部 百年講堂（福岡、2013年10月）
- 佐々野僚一、山下俊幸、奥野将司、内田滋、福崎英一郎、馬場健史
「H295R細胞培養培地上清中における17 β -EstradiolおよびTestosteroneのオンライン誘導体化LC-GC/MS測定」
第41回毒性学会、神戸コンベンションセンター（神戸市、2014年7月）
- 馬場健史、奥野将司、山下俊幸、福崎英一郎
「内分泌かく乱作用の評価に資するGC/MSを用いたステロイド類の一斉分析系の構築」
第41回毒性学会、神戸コンベンションセンター（神戸市、2014年7月）

応募研究領域

12_PT01：新規リスク評価手法の開発と評価

研究表題

Active QSAR モデリングによるハザード予測の精緻化

代表研究者

高橋 由雅（豊橋技術科学大学大学院 工 情報知能工学系）

共同研究者

加藤 博明（豊橋技術科学大学大学院 工 情報知能工学系）

山崎 友也（豊橋技術科学大学 大学院生）

斎藤 佳介（豊橋技術科学大学 大学院生）

研究内容要旨

アクティブサンプリングを用いた局所モデリング法によるデータ予測の結果は参照する近傍サンプルの数に大きく依存する。しかし、事前に最適近傍数を知ることは困難である。そこで、予め指定した類似度の閾値内で近傍サンプルの探索を行うことで、高い予測精度が得られることを示した。また、近傍空間に類似度の高いサンプルが無い場合には、強制的に一定数をサンプリングした局所モデルよりも、広範な構造空間を対象とした従来の一括モデルの方が良好な結果を与えることを明らかにした。一方、局所モデリングにおいては、予測対象となるクエリがクラスタ境界付近に位置する場合、近傍サンプルの探索結果は、その探索法に大きく依存する。このことから、クエリごとに、先に提案した異なる3種類の探索技法を用い、得られた訓練サンプルをもとに各々モデル式を作成し、近似精度の最も良好なモデルを、その都度用いて予測を行うことで、より良好な予測が可能であることを示した。また、モデルの生成や予測に必要なパラメータの自動生成によるパラメータフリーのモデリング技法の確立をねらいとして、TFS記述子から容易に生成が可能な、PLS潜在変数の応用を試み、計算機実験を通じて、同法の有効性を示した。

研究期間

2012年11月1日 - 2013年10月31日

成果発表

1. 山崎友也、高橋由雅、「アクティブサンプリングによる化学物質の毒性予測に関する研究 - 類似度によるカットオフ値の導入」第22回環境化学討論会、（府中市、2013年7月）
2. 山崎友也、高橋由雅、「アクティブサンプリングによる化学物質の毒性予測に関する研究：近傍探索法とモデル選択」、第41回構造活性相関シンポジウム、（西宮市、2013年11月）
3. 山崎友也、高橋由雅「アクティブサンプリングによる化学物質の毒性予測に関する研究 - 近傍探索法とモデル選択 -」第41回構造活性相関シンポジウム、（西宮市、2013年11月）

応募研究領域

12_S02：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

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

代表研究者

吉岡 靖雄（大阪大学 大学院薬学研究科 毒性学分野）

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘1-6 tel：06-6879-8233 e-mail：yasuo@phs.osaka-u.ac.jp

共同研究者

八木 清仁（大阪大学・大学院薬学研究科 生体機能分子化学分野）

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘1-6 tel：06-6879-8195 e-mail：yagi@phs.osaka-u.ac.jp

桑形 麻樹子（一般財団法人食品薬品安全センター 秦野研究所 毒性部）

〒257-8523 神奈川県秦野市落合729番地の5 tel：0463-82-4751 e-mail：kuwagata.m@fdsc.or.jp

研究内容要旨

本研究では、ナノマテリアルの品質管理・保証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ナノマテリアルとして用い、①粒子径や分散・凝集状態といった物性を評価したうえで、②ラットに単回皮膚塗布した際の皮膚吸収性を評価した。さらに、③他施設において、GLPに準拠したインターラボ間でのバリデーションも実施した。また、④OECD428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した。その結果、①複数社のニッケル粒子を検討し、溶媒の違いにより分散・凝集状態が異なることを確認した。また、②ニッケル粒子の体内動態を定量的に評価し得るICP-MSによる測定系を確立した。そのうえで、③ラットに単回皮膚塗布したところ、粒子径の小さなニッケルナノ粒子は、サブミクロンサイズのニッケル粒子と比較して、皮膚に残存しやすいことを明らかとした。なお、適用した塗布量においては、皮膚傷害性は確認されていない。さらに、④血中ニッケル量を測定することで、皮膚吸収性を評価したところ、インターラボ間での結果を総合的に考えても、本検討で使用したニッケルナノ粒子は、ラット皮膚を透過する可能性は低いことが判明した。また、⑤*in vitro*皮膚吸収性試験においても、本検討で使用したニッケルナノ粒子は、ラット皮膚を透過する可能性は低いことが示された。

研究期間

2012年11月1日 - 2013年10月31日

成果発表

1. 高橋秀樹、吉岡靖雄、平井敏郎、山口真奈美、角田慎一、東阪和馬、堤 康央「皮膚曝露したニッケルナノ粒子の体内動態解析に向けた基礎的検討」日本薬学会第134年会（熊本、2014年3月）
2. Hideki Takahashi, Yasuo Yoshioka, Toshiro Hirai, Manami Yamaguchi, Shin-ichi Tsunoda, Kazuma Higashisaka, Yasuo Tsutsumi” Basic research to reveal the relationship between pharmacokinetics and the physical property of the nickel nanoparticles” NanoTox2014（トルコ、2014年4月）

応募研究領域

12_PT03：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（金沢医科大学 医学部 免疫学講座）

〒920-0293 石川県河北郡内灘町大学1-1 tel：076-218-8120 e-mail：aki-n@kanazawa-med.ac.jp

研究内容要旨

化学物質によるアレルギー反応には、IgE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2012年から2013年度にわたる2年間の研究課題を計画した。第1期計画では、SLPI欠損好塩基球および好酸球における化学物質刺激実験を引き続き行うとともに、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およびSLPI遺伝子欠損 (Slpi^{-/-}) マウスを用いた吸入暴露実験を行った。また第2期計画であるヒト細胞株の樹立にむけた先行実験を行った。好塩基球における化学物質刺激実験では、昨年度の第12期LRI計画で報告した結果と同様に、細胞毒性の影響が強く認められ、化学物質のスクリーニング系としては不相当と考えられた。マウス好酸球においては、好塩基球と比較して生存率が高く、硫酸ペリリウム刺激によるIL-6産生が、野生型と比較してSlpi^{-/-}マウスにおいて有意に亢進していた。またDNAマイクロアレイ解析において、マスト細胞ではSerpina1およびSerpina6が、好塩基球ではSerpina1、b2およびSLPIが、好酸球ではSerpina2およびSLPIの発現が亢進していた。TDIによる吸入暴露実験では野生型およびSlpi^{-/-}マウス間で明らかな差を認めず、抗原濃度など実験系の検討が必要と考えられた。さらに第2期計画で行う細胞株についての先行実験として、ヒト好塩基球細胞株KU812を用い化学物質刺激実験を行った。その結果、KU812は多くの化学物質に対して生存率の低下を示さず、また一部の化学物質刺激でサイトカイン産生の亢進も認められた。

以上、本研究の結果から、野生型およびSLPI欠損好塩基球は化学物質の細胞毒性に敏感であるが、SLPI欠損好酸球は細胞毒性の影響は比較的強く、一部の化学物質については有用な評価系となる可能性が考えられた。またDNAマイクロアレイ解析ではSLPI以外にも活性化を制御すると思われるセリンプロテアーゼインヒビターの存在が明らかになった。さらにヒト好塩基球細胞株KU812が、化学物質による生存率への影響が少ないことから、セリンプロテアーゼインヒビターを欠損させることにより高感度の評価系のモデル細胞となる可能性が示された。

研究期間

2012年11月1日 - 2013年10月31日

応募研究領域

12_S04：生態・環境への影響評価

研究表題

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

代表研究者

高木 達也（大阪大学 薬・情報・計量薬学分野 大阪大学 微研（兼任））

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘1-6 tel：06-6879-824 e-mail：ttakagi@phs.osaka-u.ac.jp

共同研究者

川下 理日人（大阪大学 薬・情報・計量薬学分野 大阪大学 微研（兼任））

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘1-6 tel：06-6879-8244 e-mail：kawasita@gen-info.osaka-u.ac.jp

岡本 晃典（大阪大学 薬・情報・計量薬学分野）

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘1-6 tel：06-6879-8242 e-mail：okamotok@phs.osaka-u.ac.jp

研究内容要旨

化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律（以下、化審法）の改正に伴い、規制対象の範囲が拡大され、良分解性の化学物質も規制対象に含められた。化学企業は規制対象の化学物質に関して、毒性、蓄積性や分解性など様々な特性を把握するために試験の実施が求められている。従って、新規化学物質の開発、あるいは既存化学物質の審査における試験実施以前に、それら化学物質の特性をある程度予測することができれば、化学物質に優先順位を付け、効率的な試験実施が期待できる。しかし、毒性や蓄積性、生分解性に比較して、非生物的分解性、特に光分解反応、加水分解反応の予測に関しては主に類縁化合物内での予測に留まっているのが現状である。そこで、可能な限り多様な化学物質を予測対象とする光分解反応と加水分解反応の予測モデルを構築し提供できれば、化学物質間の優先順位付けがより有効になると考えた。

まず、加水分解、光分解反応に関する情報収集については一定条件下での反応についての情報を収集し、加水分解反応では143種の化合物を、直接光分解反応では106種の化合物をデータセットとして採用した。間接光分解反応についても情報を収集したが、ガイドラインに沿った情報は多くなかったことから、直接光分解反応を対象を絞って研究を進めることにした。今後引き続き分解反応に関する情報を収集し、適宜データセットへの追加を行う予定である。次に、予測モデルの構築については、加水分解反応に『不安定』とされる、半減期が1年未満の化合物を対象として、定量的に半減期を予測するモデルを公開可能なソフトウェアを用いて構築し、一定の予測性能を得た。直接光分解反応の予測については、反応の予測に重要と考えている励起状態を公開利用可能なソフトウェアを使用して算出し、利用できるよう準備を進めている。最後に、予測モデルを提供するシステムについて、Webを通じて予測モデルを利用するシステムをプロトタイプとして構築した。セキュリティ面には配慮しながら、ユーザビリティの向上への改善を図る予定である。

研究期間

2012年11月1日 - 2013年10月31日

成果発表

1. 第40回構造活性相関シンポジウムにてポスター発表（静岡、2012年11月）
2. Une Taku, Okamoto Kousuke, Miyazaki Hiroki, Kawashita Norihito, Takagi Tatsuya” Quantitative Structure-Activity Relationship Study on Environmental Fate of Chemical Substances” 5th FIP Pharmaceutical Sciences World Congress, Melbourne, Australia 13-16 April 2014

応募研究領域

12_PT04：生態・環境への影響評価

研究表題

PRTR登録化学物質の包括的リスク評価手法の提案

代表研究者

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）

〒520-0811 滋賀県大津市由美浜1-2 tel：077-527-6220 e-mail：nakada.norihide.8w@kyoto-u.ac.jp

共同研究者

田中 周平（京都大学大学院地球環境学堂）

〒606-8501 京都市左京区吉田本町 tel：75-753-5151 e-mail：t-shuhei@eden.env.kyoto-u.ac.jp

楊 永奎（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）

〒520-0811 滋賀県大津市由美浜1-2 tel：077-527-6220 e-mail：ykyang@biwa.eqc.kyoto-u.ac.jp

研究内容要旨

本課題では、化学工業において使用されている化学物質に対し、使用・排出後に下 wastewater 処理過程や浄水処理過程で受けると考えられる生物学的、物理化学的処理による、有害化学物質の生成能試験法を確立し、新しい包括的リスク評価手法を提案するものである。

第1期においては、4種のトリハロメタン、4種のアルデヒド、8種のニトロサミン類、6種のペルフルオロカルボン酸（PFCAs）の分析法を確立もしくはルーティン化した。さらに、PFCAsの前駆物質である4種のFTOHsの分析法についても確立した。並行して、トリハロメタン、アルデヒド、ニトロサミンについて報告されている生成メカニズムを参考に、PRTR登録物質の中から前駆物質となると予想される物質を選出し、PRTR情報および下水処理水量等の情報を基に下水中濃度を推定した。オゾン処理による生成能試験（2条件：高濃度および低濃度溶存オゾン）、結合塩素処理による生成能試験、生物処理による生成能試験（2条件嫌気、好気条件）について前駆物質候補物質、または実下水試料の生成能試験を行いつつ確立した。確立した方法を用い、下水中濃度の推定において、高濃度で存在すると推定された物質、または既報で前駆物質となりうるものが報告されている化学物質とを合わせ、オゾン処理もしくは塩素処理におけるアルデヒドおよびニトロサミンの生成能試験を5物質について行った。その結果、オゾン処理による生成能試験の結果、ジメチルヒドラジンから高濃度かつ高収率なホルムアルデヒドおよびNDMAの生成が確認された。今後、さらに試験物質数を増やし、生成能の定量化を行う。PFCAsの生成能試験については、生物処理（嫌気）における生成能試験法について検討を進め、嫌気状態における10日、20日、1か月、2か月、3か月間での生成と分解速度が求められた。また、好気状態についても10日、20日、1か月間での生成と分解速度を検討した。その結果、前駆物質の分解とPFCAs生成に関連があることが推測された。

研究期間

2012年11月1日 - 2013年10月31日

成果発表

1. 鈴木裕識、田中周平、藤井滋穂、中田典秀、Kongpran Jira、石川一真、齋藤憲光「下水試料中における前駆物質からのペルフルオロ化合物類の生成挙動の検討」第48回日本水環境学会年会、（仙台、2014年3月）
2. 中田典秀 大項目：動き始めた日化協「新LRI」サブ題目：有害物質の生成能を把握 化学工業日報 2013年3月5日

応募研究領域

12_PT04：生態・環境への影響評価

研究表題

マイクロコズ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

代表研究者

稲森 悠平（福島大学 共生システム理工学類）

〒960-1296 福島県福島市金谷川1番地 tel：024-548-5254 e-mail：ina0120@sss.fukushima-u.ac.jp

共同研究者

村上 和仁（千葉工業大学 工 生命環境科学科）

〒275-0016 千葉県習志野市津田沼2-17-1 tel：047-478-0455 e-mail：kaz_murakami@sky.it-chiba.ac.jp

兩宮 隆（横浜国立大学大学院 環境情報研究院）

〒240-8501 神奈川県横浜市保土ヶ谷区常盤台79-1 tel：045-339-4353 e-mail：amemiyat@ynu.ac.jp

柴田 賢一（横浜国立大学大学院 環境情報研究院）

〒240-8501 神奈川県横浜市保土ヶ谷区常盤台79-1 tel：045-339-4369 e-mail：shibata-kenichi-ym@ynu.ac.jp

稲森 隆平（福島大学 共生システム理工学類）

〒960-1296 福島県福島市金谷川1番地 tel：024-548-5254 e-mail：r_inamori@hotmail.com

研究協力者：（申請書に名前が記載がないが、研究に参加している研究者）

杉浦 桂（相模女子大学）、賀数 邦彦（福島大学）、林 秀明（千葉工業大学）、熊田 純（福島大学）

研究内容要旨

本研究課題では、生産者（藻類）・捕食者（微小動物）・分解者（細菌）からなる水圏モデル生態系であるマイクロコズム（小さな宇宙）に着目して、化学物質の生態リスク影響評価の研究開発を実施する。生態系システム全体の変化に対してP/R（生産量/呼吸）比を指標として、日本発の汎用的マイクロコズム試験法の国際ガイドライン化を目指すこととする。従来、化学物質の生態影響評価試験は、単一生物種を用いて実施されてきているが、自然界を模したモデル生態系試験は、安定性や高コスト性、再現性等の問題により汎用的な標準試験法は確立されていない。本研究では、40年以上に亘り安定に継代されてきたマイクロコズム系を使用し、高い再現性を有する標準試験法を確立することで、低コストで汎用性のある生態影響評価法の公定法化を目途として推進する。なお、試験操作に係る基本的マニュアルは既に構築されており（環境省平成21-23年度、環境研究総合推進費）、汎用化のための施設間テスト等を実施してOECD試験ガイドライン化に向けたリングテスト等を進め、OECD標準試験法の確立を図ることとする。

研究期間

2012年11月1日 - 2013年10月31日

成果発表

賀数邦彦、白井秀人、熊田 純、杉浦 桂、稲森隆平、稲森悠平：水圏モデル生態系マイクロコズムを用いたSDSのP、R（生産量、呼吸量）からの生態影響評価解析、用水と廃水、54巻、9号、pp.683-690（2012）

■ 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、積極的な学会発表も推奨しています。

新LRI第1期の研究に関連した外部発表については、各研究者のページ（P.18～P.33）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。

(1) 生態（環境）毒性分野

<発表論文>

井口 泰泉 研究グループ：大学共同利用機関 自然科学研究機構 岡崎統合バイオサイエンスセンター
Kenji Toyota¹, Yasuhiko Kato^{1,2}, Masaru Sato¹, Naomi Sugiura^{1,3}, Shinichi Miyagawa¹, Hitoshi Miyakawa¹,
Hajime Watanabe^{1,2}, Shigeto Oda¹, Yukiko Ogino¹, Chizue Hiruta¹, Takeshi Mizutani¹, Norihisa Tatarazako⁴,
Susanne Paland⁵, Craig Jackson⁵, John K Colbourne^{5,6} and Taisen Iguchi^{1*}
"Molecular cloning of doublesex genes of four cladocera (water flea) species"

(2) 発がん分野

<発表論文>

長田 茂宏 研究グループ：名古屋市立大学 大学院薬学研究科 分子生物薬学分野
SHIGEHIRO OSADA, SHUGO SUZUKI, CHIAKI YOSHIMI, MIHO MATSUMOTO, TOMOYUKI SHIRAI, SATORU TAKAHASHI and MASAYOSHI IMAGAWA" Elevated expression of coactivator-associated arginine methyltransferase 1 is associated with early hepatocarcinogenesis"

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 2013

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/>



レスポンシブル・ケア®