



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  
2017**



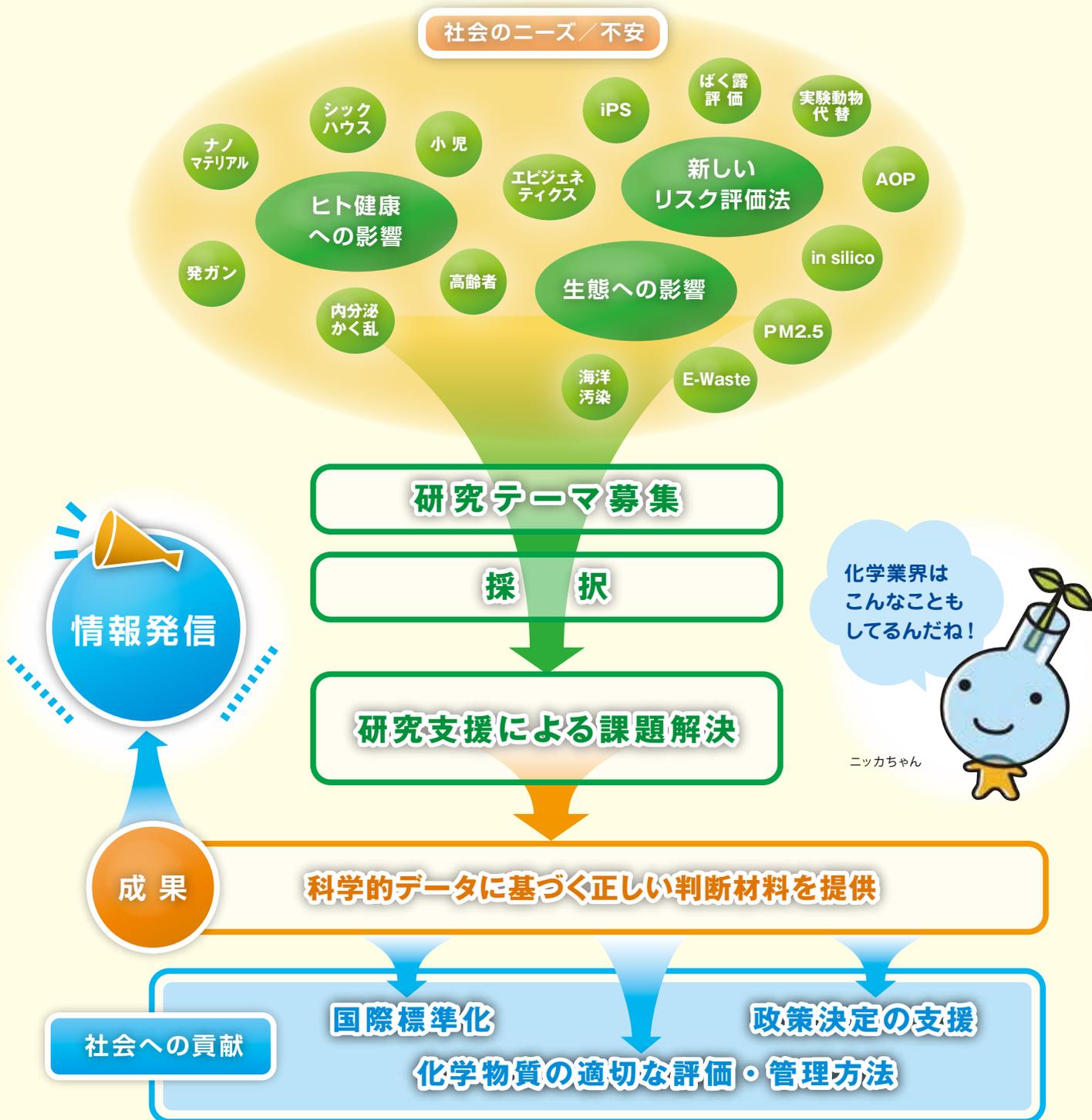
**2017**

一般社団法人 日本化学工業協会

Annual Report 2017

# 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 2017

一般社団法人 日本化学工業協会



## さらなる研究成果の活用と 国際連携に向けた運営強化

日化協 LRI はこれまでの会員各社のご協力により「5つの取り組むべき研究分野」を中心に成果が上がりつつあります。これら研究成果の活用をさらに図るべきとのご意見も頂戴しておりました。

第5期では関係者への調査、意見聴取を実施し、「成果の活用強化」を主な目的とした運営の見直しを行いました。その具体的取り組みとして、a) 会員ニーズをより反映できる新規課題の採択法の採用、b) 課題のタイプに応じた成果活用施策の検討等、の新たな仕組みを導入しました。この新たな方法に基づき、第6期の新規課題採択においては、日化協とステークホルダーそれぞれの観点から重要度分析で絞り込まれた5つの指定研究領域での RfP (提案依頼書) について募集を行い、15 件の応募から、得られる成果の活用性も考慮に入れて、最終的に3件の採択に至りました。さらに、第5期での終了課題については、成果に応じた活用の施策を検討し、その推進に向け、LRI は必要な支援を進めて参ります。

2017年度の研究報告会では、「毒性予測の今後」を題材にシンポジウムを開催しました。毒性予測手法は、毒性メカニズムベースでの評価が可能であり、動物実験代替の一部として不可欠であることから、欧米では行政を含め、その精度に応じた場所で益々活発に活用されていますが、日本での行政活用はまだ限られています。シンポジウムの議論から、まず業界で着手可能なところから積極活用を進めて実績を重ねていくことが必要と思われます。

海洋プラスチック問題が、世界共通の社会課題となりつつあります。この科学的解明に、ICCAのもとで日米欧工業会が連携を進めようとしています。日化協 LRI では新規指定課題の一つとしており、2018年度は研究報告会でシンポジウムのテーマとして取り上げます。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㈱) 常務執行役員 RC・品質保証部、購買部、物流部及びシステム部担当レスポンスブル・ケア委員会担当

小川 伸二

## Annual Report 2017 発刊に当たって —LRI の求めるものとさらなる発展のために—

日本化学工業協会は、化学品の安全性の定量的な評価に基づいてヒトの健康や環境へのリスクをより正確に把握し、化学工業界としての確に対応するため、LRI 活動を続けています。この活動では、国際的な取り組みにおける役割の分担、環境リスク低減のための研究の推進、環境問題に関する情報の発信を柱としています。国際連携では、ICCA-LRI 国際ワークショップに毎年参加するとともに2016年には本会議を初めて日本で開催しました。現在、次の日本開催に向けて準備を始めたところです。環境問題研究では、化学品の影響評価や新規リスク評価手法の開発等に対して研究委託を行い、化学工業協会の立場で関連研究の推進を図っています。LRI が発足した当初は研究者の方々の自主的なテーマ申請を重視する方向で研究委託を実施しておりましたが、数年前にテーマを定めて公募を行い選考する方式、指定課題を選定し指名によって研究を推進する方式、予備的な研究によってテーマの顕在化を検討する方式の三方式に改められました。これは、化学工業の健全な発展に資するという LRI の本来の目的を強化するための試みです。研究委託のあり方についてはさらに検討を進め、よりよい方法に改めていきたいと考えていますので皆様方からのご意見、ご提案をお待ちしております。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、発表会の開催等もとより、日化協 LRI 賞をいくつかの学会で贈呈しています。ただ、上記の活動を一般の方々、会員企業の方々に広く知っていただき、LRI が有効かつ有益な活動を行っているとうご理解いただくには、まだまだ力不足の感があります。情報の「見える化」に向けてさらに工夫を重ねたいと考えております。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 (早稲田大学理工学術院総合研究所教授 (東京工業大学・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) 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2017年度で第5期目を迎えたことから、研究実績の調査や関係者への意見聴取を行いました。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整備を行いました。具体的には、a) よりニーズの反映と成果活用を織り込んだ新規課題の採択、b) テーマに応じた成果活用施策の検討、c) 各手順を適切に実行するための評価基準等の設置等、の新たな仕組みを導入しました。

### 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。2017年度はこれをもとにさらに日化協とステークホルダーの観点で重要度分析を行い課題を絞り込むことで、「社会及び産業界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ました。

#### (2) 課題解決型

研究モニタリング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、研究成果を実践に移すための取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

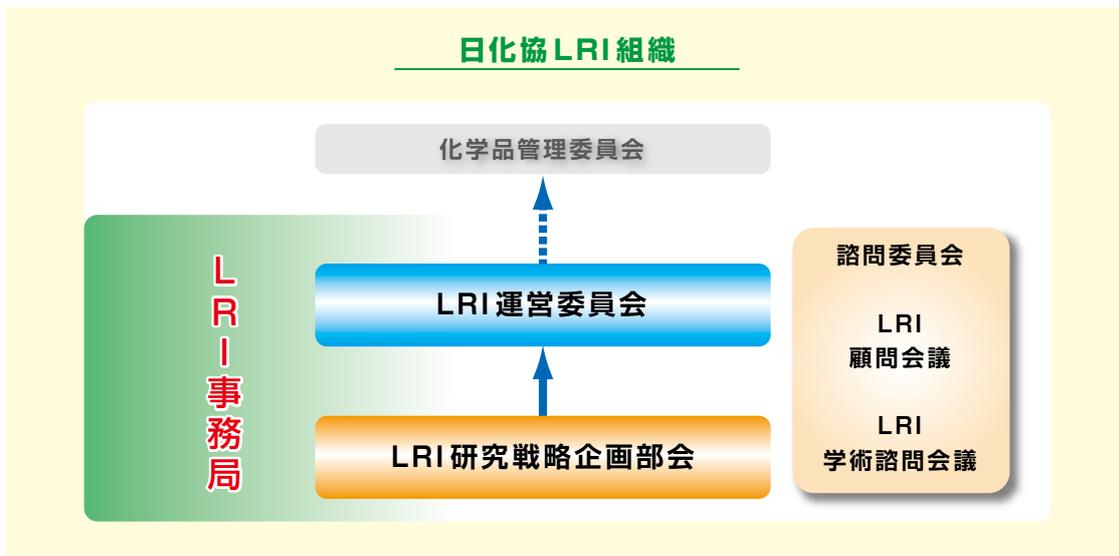
LRIでは、専門家だけを対象にするだけでなく、一般消費者の皆様にも分かりやすく伝えるということも重要なポイントと考え、色々な広報活動も行っています。LRIの研究成果や課題募集等の活動全般を専用のウェブサイトから発信すると共に、成果の公開として、研究報告会、Annual Report(本誌)の他、各種学会での講演、展示等も行っています。また、LRIの知名度向上と各学会との関係強化、若手研究者の育成を目的に、日本毒性学会及び日本動物実験代替法学会にLRI賞を設置しています。

### 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)

2018年7月1日現在

氏名	所属 役職等
● 議長	
岩本 正和	早稲田大学理工学術院総合研究所教授 (東京工業大学・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
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
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
山本喜久治	前 日本化学エネルギー産業労働組合連合会 総合研究所顧問

■ LRI 学術諮問会議 委員(敬称略)

2018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業研究所 毒性部 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
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	慶應義塾大学 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
東野 晴行	産業技術総合研究所 エネルギー・環境領域 安全科学研究部門研究主幹
深井 文雄	東京理科大学 薬学部教授
本間 正充	国立医薬品食品衛生研究所 変異遺伝部部長
山本 裕史	国立環境研究所 環境リスク・健康研究センター副センター長
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 :

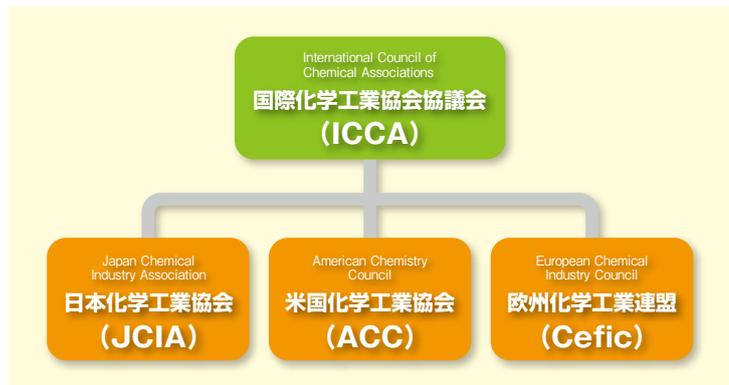
CEOレベルの代表委員と日米欧の3協会からの委員が参加し、LRI活動を監督するとともに ICCA 理事会に報告を行います。化学産業全体に関わる新たな問題の出現を監視し、科学研究に及ぼす影響について Planning Group に情報を提供しています。

## 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。現在 2013 年版の改訂作業が行われており、2018 年に発行の予定です。



2013 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	日常的なばく露量の把握	研究成果の製品の安全性への活用
Cefic	<ul style="list-style-type: none"> <li>●分子レベルの情報を健康上、環境上の影響と関連付ける。</li> <li>●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。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●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。</li> <li>●環境ストレス要因を組み入れた予測モデルを構築する。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●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。</li> <li>●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。</li> </ul>
ACC	<ul style="list-style-type: none"> <li>●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。</li> <li>●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。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●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。</li> <li>●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。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●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。</li> <li>●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。</li> </ul>
JCIA	<ul style="list-style-type: none"> <li>●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。</li> <li>●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。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●作業員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。</li> <li>●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。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>●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。</li> <li>●化学物質が生態系や環境に及ぼす影響を評価する。</li> </ul>

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	<a href="http://www.j-lri.org/">http://www.j-lri.org/</a>
欧州	Cefic LRI	<a href="http://www.cefic-lri.org/">http://www.cefic-lri.org/</a>
米国	ACC LRI	<a href="http://www.uslri.com/">http://www.uslri.com/</a>



## (7)LRI 第6期委託研究課題

LRI 第6期は、以下の研究分野において、新たな方法で採択した新規課題3題を含む12題の研究委託をしています。

(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> )	15_PT01-01	エストロゲン作動性化学物質に対する新規 <i>in vivo</i> スクリーニング試験系の構築と低用量影響評価	中西 剛	岐阜薬科大学 衛生学研究室
	16_PT01-02	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	植沢 芳広	明治薬科大学 臨床薬理学研究室
	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	群馬大学大学院 医学系研究科医科学専攻 応用生理学分野
	18_R01-01	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 安全性科学研究所
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	15_S03-01	化学物質の呼吸器感受性 <i>in vivo</i> 評価法の開発	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
	12_PT03-01	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	学校法人 東北医科薬科大学 医学部免疫学教室
4 生態(環境)への影響評価	16_PT04-01	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	仲山 慶	愛媛大学 沿岸環境科 学研究センター
	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	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
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	国立大学法人 愛媛大学大学院 農学研究科

※ 15\_S03-01 は新規採択課題

## 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 2017 国際ワークショップ」の参加報告、LRI第5期採択課題のポスターセッション、また、「毒性予測の今後」をテーマとしたシンポジウムを企画しました。約170名の参加者があり、活発な議論が行われました。

## 2017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:2017年8月25日(金) 9:30-17:15(開場9:00)

場所: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:

9:00	開場
9:30-9:35	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)
9:35-10:00	「LRI 2017 国際ワークショップ "Fit-For-Purpose Exposure Assessments for Risk-Based Decision Making" 参加報告」 武居 綾子 (LRI顧問会議委員:有限会社 イカルス・ジャパン取締役社長)
	日化協LRI賞受賞記念講演
10:00-10:30	「金属化合物の新規化学形態分析法の構築と毒性発現機構解明における応用」 【2016年度 日本毒性学会:日化協LRI賞】 小椋 康光 (千葉大学大学院 薬学研究院 教授)
10:30-11:00	「コメントアッセイ JaCVAM 国際バリデーション研究における中央値に基づく再解析の結果」 【2016年度 日本動物実験代替法学会:日化協LRI賞】 大森 崇 (神戸大学医学部附属病院 臨床研究推進センター 特命教授)
11:00-11:30	「薬物代謝及び核内受容体研究を基盤とした化学物質の肝毒性発現機序解明と評価予測系開発」 【2017年度 日本毒性学会:日化協LRI賞】 吉成 浩一 (静岡県立大学 薬学部 教授)
11:30-13:30	ポスターセッション ※展示は16:00まで
午後の部 シンポジウム: テーマ「毒性予測の今後」	
13:30-13:45	「毒性予測に対する産業界の期待」 石井 一弥 (一般社団法人 日本化学工業協会 専務理事)
13:45-14:15	「化学物質の生態毒性予測の動向」 古濱 彩子 (国立研究開発法人 国立環境研究所環境リスク・健康研究センター 主任研究員)
14:15-14:45	「OECDのAOPプロジェクト及び免疫毒性に係るAOPの作成」 久田 茂 (あすか製薬株式会社 創薬研究本部)
14:45-15:15	「毒性発現経路および化学構造情報を指標としたヒト有害反応の予測法の開発」 植沢 芳広 (明治薬科大学 臨床薬理学研究室 准教授)
15:15-15:45	「毒性関連ビッグデータを用いた人工知能による次世代型安全性予測手法の開発」 船津 公人 (東京大学大学院 工学系研究科 教授)
15:45-16:00	休憩
16:00-17:10	パネルディスカッション 座長:吉成 浩一 (静岡県立大学 薬学部 教授) パネリスト:シンポジウム講演者 [上記5名] 高橋 由雅 (豊橋技術科学大学 情報・知能工学系 教授)
17:10-17:15	閉会挨拶 林 真 (LRI顧問会議委員:食品農医薬品安全性評価センター名誉理事長)

(所属、肩書きは当時のものです)

● 午前の部

LRI 2017 国際ワークショップ "Fit-For-Purpose Exposure Assessments for Risk-Based Decision Making"

参加報告

LRI顧問会議委員でイカルス・ジャパンの武居綾子社長より、6月21、22日にイタリアのコモで開催されたLRI国際ワークショップの参加報告が行われました。LRI国際ワークショップは、LRIの最新の取り組みを共有し、成果をどのように活用していくか、産官学で議論する場であり、今年は「暴露」や「Fit For Purpose」をキーワードに89名が参加し、発表19件、ポスター発表10件及び行政のアプローチ紹介4件がありました。これらの状況を踏まえた日本の課題として、予測モデルの評価、適用を促進する国際的枠組みの構築やデータの共有化及び大容量データの活用等が武居氏より紹介されました。



(2016年度 日本毒性学会 日化協LRI賞 受賞記念講演)

金属化合物の新規化学形態分析法の構築と毒性発現機構解明における応用

2016年度の受賞者として、千葉大学大学院薬学研究院の小椋康光教授に講演をお願いしました。

誘導結合プラズマ質量分析装置 (ICP-MS) とエレクトロスプレーをイオン源とした質量分析装置 (ESI-MS) の利点を活かし、相補的に使用する化学形態分析法を確立し、この手法を用いてセレン代謝物を同定することで生体内でのセレンの挙動を研究した成果についてお話いただきました。



(2016年度 日本動物実験代替法学会 日化協LRI賞 受賞記念講演)

コメットアッセイJaCVAM国際バリデーション研究における中央値に基づく再解析の結果

2016年度の受賞者として、神戸大学医学部附属病院臨床研究推進センターの大森崇特命教授に講演をお願いしました。

化学物質の安全性の評価を行うための新しい試験法を開発する際、試験法の信頼性や妥当性を確認するが、これら性能を検討するための研究をバリデーション研究と呼びます。このバリデーション研究において、コメットアッセイのデータ解析法として平均値と中央値の両方で解析した研究成果を語っていただきました。



(2017年度 日本毒性学会 日化協LRI賞 受賞記念講演)

薬物代謝及び核内受容体研究を基盤とした化学物質の肝毒性発現機序解明と評価予測系開発

2017年度の受賞者として、静岡県立大学薬学部の吉成浩一教授に講演をお願いしました。

核内受容体PXRと肝発ガンの関連性についてPXRの肝細胞増殖調節機構についての研究成果及び薬物代謝酵素や核内受容体を利用したインビトロ試験法とインシリコを統合した毒性予測手法開発に関する研究成果について紹介いただきました。



### ● ポスターセッション

LRI 研究第5期採択の15課題の進捗状況と成果について紹介するポスターセッションを行いました。採択の研究者と研究報告会参加者による熱心な質疑応答やディスカッションがあり、会場は盛況でした。



### ● 午後の部

#### シンポジウム: テーマ 「毒性予測の今後」

化学物質の安全性評価において評価の効率化及び動物実験の削減や代替が求められています。シンポジウムでは、化学物質の毒性評価における予測手法活用を推進する観点で5題の発表とパネルディスカッションを行いました。

まず、日化協石井一弥常務理事から「毒性予測に対する産業界の期待」について述べた後、国立環境研究所環境リスク・健康研究センターの古濱彩子主任研究員から「化学物質の生態毒性予測の動向」について、続いて、あすか製薬株式会社創薬研究本部の久田 茂氏から「OECD AOPプロジェクトと免疫毒性AOP作成の試み」について講演いただきました。加えて、明治薬科大学臨床薬剤学研究室の植沢芳広准教授から「毒性発現経路および化学構造情報を指標としたヒト有害反応の予測法の開発」について、そして東京大学大学院工学系研究科の船津公人教授から「毒性関連ビッグデータを用いた人工知能による次世代型安全性予測手法開発にむけて」について講演いただきました。



講演の後、LRI 受賞者である静岡県立大学の吉成浩一教授を座長に迎え、講演者に豊橋技術科学大学情報・知能工学系の高橋由雅教授を加えた6人のパネリストにより、「毒性予測の今後: 予測手法活用の方向性、克服すべき課題について」と題するパネルディスカッションを行いました。会場からも多くの質問・意見があり、特に予測手法の行政的活用については、産官学それぞれの立場から意見が出ましたが、結果の信頼性をどう確保するかという共通の課題としてあげられるとともに、予測手法を実用化していくには、皆が分かる信頼性の基準とガイドラインが必要であることが確認されました。

最後に、LRI 顧問会議委員の林真食品農医薬品安全性評価センター名誉理事長により、閉会挨拶があり、総括として特にシンポジウムで議論された予測手法の行政的利用に向けて克服すべき課題に触れて、完全な予測手法の完成まで待つのではなく、着手可能なものから進めていくべきとの講評があり、報告会を終了しました。

## 3. 日化協 LRI 賞

2017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、静岡県立大学薬学部の吉成浩一教授で、「薬物代謝及び核内受容体研究を基盤とした化学物質の肝毒性発現機序解明と評価予測系開発」での優れた業績が評価されました。

2017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、城西大学薬学部薬粧品動態制御学研究室の藤堂浩明准教授で、「Utilization of Reconstructed Cultured Human Skin models as an Alternative Skin for Permeation Studies of Chemical Compounds (化学物質の皮膚透過試験における代替皮膚としての再構成培養ヒト皮膚モデルの利用に関する研究)」での優れた業績が評価されました。



吉成浩一先生 (左)



藤堂浩明先生

## 4. 出資会員企業

2018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	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	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	三光株式会社
出光興産株式会社	三洋化成工業株式会社
伊藤忠商事株式会社	JSR 株式会社
インフィニウムジャパン株式会社	株式会社 JSP
ウイルバー・エリス株式会社	JXTG エネルギー株式会社
上野製薬株式会社	JNC 株式会社
宇部興産株式会社	JFE ケミカル株式会社
エア・ウォーター株式会社	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 G C 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
エポニック ジャパン株式会社	昭光通商株式会社
株式会社江守情報	昭和電工株式会社
LSIメディエンス株式会社	信越化学工業株式会社
大内新興化学工業株式会社	新日鉄住金化学株式会社
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
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株式会社
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	株式会社ソーラー
株式会社クラレ	ソルベイ ジャパン株式会社
栗田工業株式会社	第一工業製薬株式会社
株式会社クレハ	第一三共株式会社
クローダジャパン株式会社	ダイキン工業株式会社
ケイ・アイ化成株式会社	株式会社ダイセル
KHネオケム株式会社	大日精化工業株式会社
ケマーズ株式会社	大日本塗料株式会社
広栄化学工業株式会社	大八化学工業株式会社

大陽日酸株式会社	日本ケミカルデータベース株式会社
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
多木化学株式会社	日本パーカラライジング株式会社
武田薬品工業株式会社	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	PB ジャパン株式会社
テクノUMG 株式会社	日立化成株式会社
デュポン株式会社	富士フイルムホールディングス株式会社
デンカ株式会社	富士フイルム和光純薬株式会社
東亜合成株式会社	株式会社フジミインコーポレーテッド
東海カーボン株式会社	株式会社ベルポリエステル プロダクツ
東京応化工業株式会社	北海道曹達株式会社
東京化成工業株式会社	北興化学工業株式会社
東ソー株式会社	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SC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・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
日東電工株式会社	三菱商事フードテック株式会社
日本カーバイド工業株式会社	三菱マテリアル株式会社
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
日本合成化学工業株式会社	メルクパフォーマンスマテリアルズ株式会社
株式会社日本触媒	株式会社UL Japan
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	

(177社)

## 5.LRIについて

LRI (Long-range Research Initiative) 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、1999年に環境ホルモン（内分泌かく乱物質）問題を契機に、国際化学工業協会協議会（ICCA）が主導してスタートしました。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。

日本では日化協が2000年から本格的な取り組みをスタートし、今年で18年目になります。この間、化学物質の安全性評価は、ハザード評価からリスク評価へと大きく舵を切り、化学物質を取り巻く環境は、国内外の化学品管理規制の整備・強化、化学物質の安全性に関わる新規課題の発現など、大きく変化しました。LRIで取り上げる研究課題も、科学・技術の進歩、法規制の整備とともに変遷し、ナノマテリアルなどの新しい材料の有害性評価や、製品中に含まれる化学物質の影響、混合物によるばく露評価など、より複雑・複合的な系での安全性評価にシフトしています。

最近注目を集めている海洋マイクロプラスチックの環境影響については、地球規模の国際的な重要課題であり、日化協はICCAの取り組みにも参画して有機的に対応を進めています。科学的な観点からのアプローチを軸とし、日化協のLRIを始めとした日米欧の各化学工業会の活動で、ファクトファイディングと科学的な知見の集積を進め、課題解決に取り組んでいます。

動物実験代替試験法の開発も喫緊の課題であり、iPS細胞などの培養細胞の活用、QSAR（定量的構造活性相関）などコンピューターを活用した様々な予測手法の開発などの研究を積み重ねています。化学物質の安全性に関わる課題を、ビッグデータや人工知能などの活用で解決に導き、化学産業、そして社会のリアルな発展に貢献していくことも、LRIの研究の使命だと思います。

LRIで会員企業のニーズをより反映した研究を実施し、その成果を有効活用していくため、日化協ではLRIの運営についても改善を続けています。2017年度は特に「成果の活用強化」を目的とした運営の見直しを実施しました。研究成果と言えば、学会発表や論文投稿、特許出願などをイメージされると思います。LRIの研究成果の活用としては、これらに加えて、法規制での採用提案や試験法の標準化（OECDテストガイドラインなど）、新製品や既存製品のリスク評価など企業での化学品の自主管理での活用、そして得られた科学的知見に基づいて化学業界として様々な課題に対する提言、意見を世の中に発信していくことなどに、注力しています。

また、「成果の活用強化」のため、研究課題の採択方法、テーマに応じた成果活用施策、各手順を適切に実行するための評価基準の設置などについて、改善を実施しました。研究課題の採択方法については、2018年度は、LRIの5つの研究領域をそれぞれ具体化した指定課題について、背景と研究範囲を明示した提案依頼書を作成して研究課題を募集しました。緊急対応が必要とされる課題を扱う研究領域では、2018年度は海洋マイクロプラスチック問題に関わる指定課題「微小粒子（マイクロプラスチック等）に吸着した化学物質の環境生物へのばく露またはリスクの評価」を設定し、マイクロプラスチックの魚類への生物蓄積と生物間濃縮に関する研究課題を新規に採択しています。

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

2017年  
**LRI** 成果報告書概要 (第5期)

一般社団法人 日本化学工業協会



## ■ LRI の公募・採択状況

LRI の公募・採択状況

LRI 第5期は、15 テーマの研究委託を実施しました。

そのうち9テーマを継続課題として第6期に引き継いでおります。

第6期に向けた公募は 2018 年 2 月 9 日～ 3 月 2 日の間実施され、全部で 15 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、3テーマを新規課題として採択いたしました。

その結果、2018 年 6 月 30 日現在、12 テーマの委託研究を実施しております。

### ● 採択研究課題

分 野	第5期 (2017.3~2018.2)	▶	第6期(継続) (2018.5~2019.2)	▶	第6期(新規) (2018.6~2019.2)	▶	第6期
1. 新規リスク評価手法の開発と評価	9	▶	4	▶	1	▶	5
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	▶	2	▶		▶	2
4. 生態・環境への影響評価	1	▶	1	▶	1	▶	2
5. その他、緊急対応が必要とされる 課題	2	▶	1	▶	1	▶	2
計	15	▶	9	▶	3	▶	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	31
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	32
生態・環境への影響評価	34
その他、緊急対応が必要とされる課題	36



## 応募研究領域

13\_S01-01：新規リスク評価手法の開発と評価

## 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・医用生命工学専攻)  
〒700-8530 岡山県岡山市北区津島中3-1-1

## 共同研究者

笠井 智成 (岡山大学・大学院自然科学研究科・医用生命工学専攻)  
水谷 昭文 (岡山大学・大学院自然科学研究科・医用生命工学専攻)  
増田 潤子 (岡山大学・大学院自然科学研究科・医用生命工学専攻)  
妹尾 彬正 (岡山大学・大学院自然科学研究科・医用生命工学専攻)  
Aun Ko Ko Oo (岡山大学・大学院自然科学研究科・医用生命工学専攻)  
杜 娟 (岡山大学・大学院自然科学研究科・医用生命工学専攻)  
峯松 秀樹 (岡山大学・大学院自然科学研究科・医用生命工学専攻)  
Eman Ahmed Taha (岡山大学・大学院自然科学研究科・医用生命工学専攻)  
岩崎 良章 (岡山大学・保健管理センター)

## 研究内容要旨

従来、化学物質の発がん性リスクは、変異原性試験や反復投与毒性試験によって評価されてきた。しかし、がんは不均一な細胞集団であることやがん幹細胞 (CSC) の存在が明らかとなり、遺伝子変異で異常増殖する細胞が構成する均一な細胞の集合体というがん発生の考え方が変化してきている。これに伴い、変異原性に関わらず、発がんリスクを評価する新しい方法が求められている。私達は、がん由来細胞の培養上清存在下にマウス iPS 細胞 (miPSC) を播種し、24時間後に被検物質を添加して、8日間で細胞塊の増加と Nanog プロモーター支配下の GFP 蛍光の増強を評価する簡易測定法を開発した。対照区と比較しながら147種類の被検物質を評価して、30種類が陽性と判定された。さらに、miPSC からCSC誘導のメカニズムを探る目的で、マイクロアレイ解析、メチル化解析、脂質分析、バイオインフォマティクス解析等を駆使した結果、ケモカインとその受容体の関係、特定の細胞内シグナル伝達経路、炎症性因子の関与などを示唆する結果を得た。これらの結果を総合して、今後、化学物質の作用点と発がんリスクの相関を見出せる可能性が示唆された。

## 研究期間

2017年3月 - 2018年2月

## 特記事項

日化協 LRI 研究報告会にてポスター発表「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」(東京、2017年8月25日)

## 成果発表

1. Nair N, Calle AS, Zahra MH, Prieto-Vila M, Oo AKK, Hurley L, Vaidyanath A, Seno A, Masuda J, Iwasaki Y, Tanaka H, Kasai T, Seno M. A cancer stem cell model as the point of origin of cancer-associated fibroblasts in tumor microenvironment. *Sci Rep.* 2017; 7 ( 1 ) :6838.
2. Ninomiya T, Ohara T, Noma K, Katsura Y, Katsube R, Kashima H, Kato T, Tomono Y, Tazawa H, Kagawa S, Shirakawa Y, Kimura F, Chen L, Kasai T, Seno M, Matsukawa A, Fujiwara T. Iron depletion is a novel therapeutic strategy to target cancer stem cells. *Oncotarget.* 2017; 8 (58) :98405-98416.
3. OoA, Calle AS, Nair N, Mahmud H, Vaidyanath A, Yamauchi J, Khayrani AC, Du J, Alam MJ, Seno A, Mizutani A, Murakami H, Iwasaki Y, Chen L, Kasai T, Seno M. Up-Regulation of PI 3 -Kinases and the Activation of PI 3 K-Akt Signaling Pathway in Cancer Stem-Like Cells Through DNA Hypomethylation Mediated by the Cancer Microenvironment. *Translational Oncology.* 2018;11 ( 3 ) , 653-663.
4. Seno A, Seno M. Commonly expressed genes among cancer stem cells induced from hiPSCs and obtained from cancer tissues or cell lines. *Tumor and Microenvironment.* 2018 *in press.*

## 応募研究領域

16\_S01-01：新規リスク評価手法の開発と評価

## 研究表題

化学物質の有害性予測および環境リスク評価・管理システムの高度化  
副題:有害性予測のための高度基盤ツールの開発と予測の精緻化

## 代表研究者

林 彬勲（上級主任研究員、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

高橋 由雅（教授、豊橋技術科学大学）  
〒441-8580 豊橋市天伯町雲雀ヶ丘1-1 tel:0532-44-6878 e-mail:taka@cs.tut.ac.jp

## 研究内容要旨

### ■有害性予測のための高度基盤ツールの開発

本研究では、産総研と豊橋技科大とのコラボにより、事業者の直面する有害性情報のない未点検既存化学物質や新規物質などのリスク評価管理を可能にするための高度なシステムを開発する。第5期では、指定研究の目標に向けた研究が進められ、以下の主な研究成果が得られた。1) MeRAM Ver.2.0（日本語版&英語版）を最新公開版として一般公開した。2) ユーザーの様々な目的に応じたMeRAM搭載データ自動エクスポート機能を実装した成果物を作成した。3) 環境行政に活用してもらうため、MeRAMのインターフェースからKATEを起動して、KATEの予測値を取得しリスク評価に活用するような機能を搭載したMeRAM成果物を作成した。2) および3) の評価機能を搭載したMeRAM最新版の一般公開はまだであるが、環境省のセミナーおよび産総研主催の講習会においては、多くの参加者に配布した。4) MeRAMのDBを活かした独自の欠損毒性値推定手法開発について、昨年10月から着手した。化学物質の様々なフィンガープリント情報（構造や物性の情報）および毒性情報を基に、QSAR式を使用しない機械学習ベースの手法による有害性推定を行っている。

### ■予測の精緻化

本年度（2017年度）研究では、外部データの活用をねらいとしてPEACHへのデータインポートのための外部ファイルの仕様を策定するとともに、化学構造辞書を活用した外部データのインポート機能を実装した。また、前年度研究で作成した化学構造辞書ツールに関してはMeRAMとの連携強化のための機能の拡張とインターフェースの改訂を行った。前年度につづき、原子フラグメント法による水溶性パラメータlogS推算モデルの洗練を行うとともに、新たに蒸気圧の推算モデルの開発を行った。一方、魚類に対する短期毒性（96h-LC50）に対し、試験魚種が異なるデータの有効活用をねらいとし、定量的活性-活性相関解析を行うとともにデータ予測に対する有用性を明らかにした。

## 研究期間

2017年3月 - 2018年2月

## 特記事項

日化協LRI研究報告会にてポスター発表「化学物質の有害性予測および環境リスク評価・管理システムの高度化（副題）有害性予測のための高度基盤ツールの開発と予測の精緻化」（東京、2017年8月25日）

## 成果発表

### ■有害性予測のための高度基盤ツールの開発

1. 安全性評価研究会の機関誌「毒性質問箱」、2017：「水環境の化学物質の生態リスク評価」
2. 第26回環境化学討論会（2017年6月7～9日），静岡県コンベンションアーツセンター：「煩雑な化学物質生態リスク評価管理の人工知能システム－AIST-MeRAM」
3. 「環境化学でオープンサイエンス」～あなたのデータを活用しませんか？～：「オープンデータが拡げる可能性」。2017年6月7日、静岡県コンベンションアーツセンター
4. 第20回水環境学会シンポジウム（2017年9月26～27日），和歌山大学：「MeRAMを用いた化学物質の階層的生態リスク評価管理」
5. トーゴーの日シンポジウム2017（2017年10月4～5日），東京大学弥生会館：「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データベース統合利用の試み」
6. 日本リスク研究会第30回年次大会（2017年10月27～29日），滋賀大学：「MeRAMとKATEとの連結による毒性値欠損物質のリスク評価」
7. 「環境省主催 環境科学セミナー 化学物質環境実態調査」：「MeRAMのできること」。2018年1月15-16日、東京KFCホール
8. 「産総研主催 平成29年度安全科学研究部門研究成果報告会：「MeRAM講習会」。2018年1月23日、東京産総研臨海副都心別館11階

### ■予測の精緻化

1. 泉原拓，桂樹哲雄，林彬勸，高橋由雅，汎用生態リスク評価管理ツールMeRAMのための化学構造辞書の構築，第26回環境化学討論会，静岡、2017
2. 石川翼，桂樹哲雄，林彬勸，高橋由雅，活性 - 活性相関による魚毒性試験欠損データの補完に関する研究，第26回環境化学討論会，静岡、2017
3. 佐藤 充，古川 大，桂樹哲雄，高橋由雅，原子団寄与法を用いた化学物質の水溶性パラメータlogSの推算/予測，第26回環境化学討論会，静岡、2017
4. Yoshimasa TAKAHASHI and Ryota KIKUCHI, Algal toxicity prediction of chemicals using TFS-PLS method in conjunction with active QSAR modeling, Abstracts of the 53rd Congress of the European Societies of Toxicology (EUROTOX) Bratislava, Slovakia, 10th-13th September, 2017. ; *Toxicology Letters* 280S (2017) S316.
5. 佐藤充，古川大，桂樹哲雄，高橋由雅，原子フラグメント法による水溶解度（logS）の推算，第45回構造活性相関シンポジウム，土浦、2017

## 応募研究領域

16\_S01-02：新規リスク評価手法の開発と評価

## 研究表題

新規LysおよびCys誘導体を用いた皮膚感作性予測法（Amino acid Derivative Reactivity Assay; ADRA）

## 代表研究者

笠原 利彦（富士フイルム株式会社 CSR推進部 環境・品質マネジメント部 安全性評価センター）  
〒250-0193 神奈川県南足柄市中沼210 tel:0465-73-7440 e-mail:toshihiko.kasahara@fujifilm.com

## 共同研究者

藤田 正晴（富士フイルム株式会社 CSR推進部 環境・品質マネジメント部 安全性評価センター）

山本 裕介（富士フイルム株式会社 CSR推進部 環境・品質マネジメント部 安全性評価センター）

小野 敦（岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科薬学系）

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）

渡辺 真一（ライオン株式会社 環境・安全性評価センター）

菅原 経継（ライオン株式会社 環境・安全性評価センター）

若林 晃次（三井化学株式会社 RC・品質保証部 化学品安全センター）

田原 宥（三井化学株式会社 RC・品質保証部 化学品安全センター）

堀江 宣行（住友化学株式会社 生物環境科学研究所）

藤本 恵一（住友化学株式会社 生物環境科学研究所）

草苺 啓（日産化学工業株式会社 生物科学研究所 安全性研究部）

黒川 嘉彦（日産化学工業株式会社 生物科学研究所 安全性研究部）

寒水 孝司（東京理科大学 工学部 情報工学科）

中山 拓人（東京理科大学大学院 工学研究科 経営工学専攻）

河上 強志（国立医薬品食品衛生研究所 生活衛生化学部）

小島 幸一（食品薬品安全センター）

Nicol C. Kleinstreuer (NTP Interagency Center for the Evaluation of Alternative Toxicological methods)

Jon Richmind (Ethical Biomedical Research and Testing Advice & Consultancy)

Bae-Hwan Kim (Keimyung University, Department of Public Health, College of Natural Science)

## 研究内容要旨

その1)

本研究では、皮膚感作性試験代替法ADRA（Amino acid Derivative Reactivity Assay）のOECDテストガイドライン化を目指したバリデーション研究を実施した。

まず、参加ラボ4社（ライオン㈱、三井化学㈱、住友化学㈱、日産化学工業㈱）に対して、2回に分けて技術移転講習会を実施し、その後、技術移転が正しく実施されていることを確認するため、2段階に分けて確認試験（プレトレーニング試験およびトレーニング試験）を実施した。ここでは、ADRAに関するvalidation studyの結果をまとめた。

Validationに関するECVAM modular approachに従い、modular 1 - 4（test definition, within laboratory reproducibility, transferability, between laboratory reproducibility）を実施し、modular 5（predictive capacity）およびmodular 6（applicability domain）を確認した。

transferabilityにおいてpre-training testの4施設の結果とlead laboratoryの結果との一致率は、4施設とも100%であった。また、training testの4施設の結果とlead laboratoryの結果との一致率は、それぞれ100%、100%、90%および100%であったことから、VMTにより4施設へのtransferabilityは問題なく完了したと判断された。また、ADRAは、transferabilityに優れた試験法であることが明らかとなった。

Phase I studyにおいて、10物質を3セット実施したWithin Laboratory Reproducibilityの結果は、各施設のN=3の再現性として、それぞれ100% (10/10) ,100% (10/10) ,100 (7/7) %および90 (9/10) %であった。また、Phase Iにおける10化合物の結果およびPhase II studyにおいて、30物質を1セット実施した合計40物質でのbetween laboratory reproducibilityの結果は、91.9%であったことから、VMTによりADRAのwithin laboratory reproducibilityおよびbetween laboratory reproducibilityは、極めて良好な結果であったと判断された。さらに、LLNAの結果に対するpredictive capacityは、sensitivity, specificityおよびaccuracyが、それぞれ80.6%, 98.1%および86.3%となったことから、VMTにより、ADRAはLLNAの予測性が極めて高い有用な試験法であると判断された。

その2)

ADRAのOECDテストガイドラインへの収載を目指して、複数の試験施設が参加するValidation studyを開始した。その中で、ADRAの求核試薬の1つであるN-(2-(1-naphthyl) acetyl)-L-cysteine (NAC) が酸化されやすいというADRAのシステインペプチドと同じ問題点が明らかとなった。複数の参加ラボは、ガラス容器でNACストック液を調製していたため、リードラボと同じポリプロピレン製のディスポーザブル器具に変更したところNACの酸化はほとんど認められなくなった。また、使用する蒸留水のメーカーを変更することによって、NACの酸化の促進が認められた。そのため、NACの酸化促進の原因を明らかにするために検討を行った。一般に、システインのようなチオール基をもつ化合物は、微量金属イオンを触媒として酸化することが知られている。そこで、ADRAの反応液に市販の蒸留水の規格上限のFeおよびCuイオンを添加したところ、銅イオンが顕著にNACの酸化を促進した。銅イオン存在下で0.25μM以上のEDTAを添加したところ、NACの酸化を抑制できた。このことから、あらかじめEDTAをNACストック液に添加すれば、NACの酸化を抑制できると予測された。次に、ADRAの試験系構築に使用した82化合物を使って、EDTAがADRAの感作性の判定に影響を与えないことを検証した。その結果、EDTAの添加は、NACと被験物質との反応性にはほとんど影響を与えないこと、また、皮膚感作性の予測精度 (Accuracy) が87%とADRAとほぼ同じ値になったことから、予測精度にも影響しないことが明らかとなった。以上のことから、ADRAにおいて、ディスポーザブルチューブの使用を必須とし、また、NACのストック液にEDTAを添加することとした。これにより、システイン (チオール基) が本来有する空気酸化を最低レベルまで抑制することができ、ADRAの試験精度をさらに向上できた。

## 研究期間

2017年3月 - 2018年2月

## 特記事項

日化協LRI研究報告会にてポスター発表「新規LysおよびCys誘導体を用いた皮膚感作性予測法 (amino acid derivative reactivity assay; ADRA)」(東京、2017年8月25日)

## 成果発表

- 第44回日本毒性学会学術年会 (平成29年7月10-12日、横浜)「新規in chemico皮膚感作性試験ADRA法の多施設バリデーション試験：第1報」小野 敦, 渡辺真一, 菅原経継, 若林晃次, 田原 宥, 堀江宣行, 藤本恵一, 草苺 啓, 黒川嘉彦, 寒水孝司, 中山拓人, 草生 武, 河上強志, 小島幸一, 小島肇, Jon RICHMOND, Nicole KLEINSTREUER, Bae-Hwa KIM, 山本裕介, 藤田正晴, 笠原利彦;
- The 10<sup>th</sup> World Congress on Alternatives and Animals in the Life Sciences (WC10) (2017.8) (Seattle, WA, USA)「Phase-1 of the validation study of Amino acid Derivative Reactivity Assay (ADRA) : a novel *in chemico* alternative test method of skin sensitization.」  
Atsushi Ono, Shin-ichi Watanabe, Tsunetsugu Sugawara, Koji Wakabayashi, Yu Tahara, Nobuyuki Horie, Keiichi Fujimoto, Kexi Kusakari, Yoshihiko Kurokawa, Takashi Sozu, Takuto Nakayama, Takeru Kusao, Tsuyoshi Kawakami, Kohichi Kojima, Hajime Kojima, Jon Richmond, Nicole Kleinstreuer, Bae-Hwa Kim, Yusuke Yamamoto, Masaharu Fujita, and Toshihiko Kasahara
- 第30回 日本動物実験代替法学会 (2017.11) (東京)「新規in chemico皮膚感作性試験ADRA法の多施設バリデーション試験：第2報」小野 敦, 渡辺真一, 菅原経継, 若林晃次, 田原 宥, 堀江宣行, 藤本恵一, 草苺 啓, 黒川嘉彦, 寒水孝司, 中山拓人, 草生 武, 河上強志, 小島幸一, 小島肇, Jon RICHMOND, Nicole KLEINSTREUER, Bae-Hwa KIM, 山本裕介, 藤田正晴, 笠原利彦
- The Cause of and Countermeasures for Oxidation of the Cysteine-Derived Reagent Used in the Amino acid Derivative Reactivity Assay.(in submission to *the Journal of Applied Toxicology*) Masaharu Fujita, Yusuke Yamamoto, Shinichi Watanabe, Tsunetsugu Sugawara, Koji Wakabayashi, Yu Tahara, Nobuyuki Horie, Keiichi Fujimoto, Kei Kusakari, Yoshihiko Kurokawa, Tsuyoshi Kawakami, Kohichi Kojima, Hajime Kojima, Atsushi Ono, Yasuhiro Katsuoka, Hideto Tanabe, Hiroshi Yokoyama, and Toshihiko Kasahara.

## 応募研究領域

13\_PT01-01：新規リスク評価手法の開発と評価

## 研究表題

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）

## 共同研究者

田中 利男（三重大学大学院医学系研究科・システムズ薬理学）

## 研究内容要旨

発達期における化学物質の曝露により、ニューロン、オリゴデンドロサイト、アストロサイトへの神経分化が異常となり、自閉症や注意欠陥多動性障害などの神経発達障害が発症する可能性が示唆されている。このような化学物質の発達神経毒性を網羅的に解析するためには、神経分化を簡便に可視化できるモデル生物が極めて重要である。近年、ゼブラフィッシュは毒性学や薬理学など、様々な研究領域において有用なモデル生物として注目されている。本研究では、ニューロン、オリゴデンドロサイト、アストロサイトに異なる蛍光タンパク質を発現する3色ゼブラフィッシュを作製し、この蛍光イメージングを利用して、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を開発した。この手法を用いて13種類（陽性化合物10種類、陰性化合物3種類）の化学物質の発達神経毒性を評価した。その結果、陽性化合物10種類のうち9種類は、本試験法において神経分化の異常が検出された。一方、陰性化合物3種類は本試験法においても神経分化の異常は検出されなかった。神経分化の異常が検出された9化合物のうち、バルプロ酸、トリコスタチンA、カルバマゼピンはニューロンとオリゴデンドロサイトへの分化が抑制され、アストロサイトへの分化が促進した。これら3化合物はヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）を阻害することから、これら3化合物に共通する神経分化異常には発達期におけるHDAC阻害が関与する可能性が示唆される。また、ニコチンとクロルピリフォスはともにオリゴデンドロサイトへの分化を抑制した。これらの化合物はともにアセチルコリンシグナルを増強することから、これら2化合物に共通する神経分化異常には発達期における過剰なアセチルコリンシグナルが関与する可能性が示唆される。このように、本研究で開発した手法は個々の化学物質の発達神経毒性を評価できるだけでなく、類似する発達神経毒性を示す化学物質に共通するmolecular initiation eventやkey eventを考察することにより、化学物質のadverse outcome pathwayの解明に貢献しうると考えられる。

## 研究期間

2017年3月－2018年2月

## 特記事項

日化協LRI研究報告会にてポスター発表「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」（東京、2017年8月25日）

## 成果発表

1. Nishimura Y: Using zebrafish in drug discovery for nervous system disorders. Nihon yakurigaku zasshi Folia pharmacologica Japonica 2017; 150(2):88-91.

## 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

子宮肥大試験（TG440）は、エストロゲン作動性化学物質の*in vivo*試験としてガイドライン化されたものであるが、エンドポイントが子宮の重量変化であるため、子宮への移行性が乏しい化学物質や、子宮に作用しない化学物質については過小評価をしてしまう可能性がある。そこで我々は、独自に作製したエストロゲンに応答性レポーターマウス（E-Repマウス）を用い、全身*in vivo*イメージングをエンドポイントとした新たな短期*in vivo*スクリーニング試験法の開発を行っている。第5期は、17 $\alpha$ -エチニルエストラジオール（EE）の強制経口投与時に得られた全身*in vivo*イメージングの結果と標的臓器におけるレポーター遺伝子発現との相関を検討することで、暫定的に確立したプロトコルの妥当性を検証した。その結果、膀胱以外のすべての臓器でDay 1～2で有意なレポーター遺伝子の発現上昇が認められ、全身*in vivo*イメージングの結果はこれらの臓器におけるエストロゲン応答性を反映したものであることが改めて確認された。またこの検討により、EEに対するレポーター遺伝子の応答性は、検出する臓器やタイミングによっては必ずしも線形応答性を示さない（逆U字反応性を示す）ことも明らかとなった。

さらに確立した暫定プロトコルの優位性を示すために、骨組織特異的にエストロゲン作用を示す選択的エストロゲン受容体モジュレーター（SERM）であるラロキシフェン（RAL）とバゼドキシフェン（BZA）を用いて、子宮肥大試験と検出感度の比較検討を行った。その結果、BZAでは骨組織で十分な薬理活性を示す用量を投与しても、有意な子宮の肥大が認められず、子宮肥大試験では検出できない結果となった。一方で、全身*in vivo*イメージングをエンドポイントとした場合では、同用量のBZAを投与した群においてもエストロゲン活性を有意に検出することができた。また、この活性は試験期間を7日間から4日間に短縮しても検出できたことから、4日間の試験でもSERMを十分に検出できる可能性が示された。

## 研究期間

2017年3月－2018年2月

## 特記事項

日化協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、2017年8月25日）

## 成果発表

### <原著論文>

1. Nishioka Y, Tamai K, Onda M, Hiromori Y, Kimura T, Hu J, Nagase H, Nakanishi T, Potential interference of oil vehicles on genital tubercle development during the fetal period in ICR mice, *Biol. Pharm. Bull.*, 41:266-271 (2018)

### <招待講演>

1. 中西 剛, 飲料水中に存在する核内受容体作動性ハザードとその健康リスク, 第44回日本毒性学会学術年会, 2017年7月, 横浜
2. 中西 剛, 飲料水中に存在する核内受容体作動性ハザードとそのリスク, フォーラム2017 衛生薬学・環境トキシコロジー, 2017年9月, 仙台

### <一般発表>

1. 古川 誠之, 堀部 一晃, 志水 真也, 中西 剛, 永瀬 久光, エストロゲン応答性レポーターマウスを用いた *in vivo* エストロゲン作動性スクリーニング試験法の構築 (口頭発表, ポスター発表), 第44回日本毒性学会学術年会, 2017年7月, 横浜
2. 古川 誠之, 金枝 夏紀, 中西 剛, 永瀬 久光, エストロゲン応答性レポーターマウスを用いた骨粗しょう症治療薬の新規薬効スクリーニング試験法の構築 (ポスター発表), フォーラム2017: 衛生薬学・環境トキシコロジー, 2017年9月, 仙台
3. 玉井 一輝, 竹内 理貴, 恩田 将成, 中西 剛, 永瀬 久光 胎生期におけるエストロゲン高暴露の外生殖器形成へ及ぼす影響の解析, 第57回日本先天異常学会学術集会・第6回日本DOHaD学会学術集会 (ポスター発表), 2017年8月, 東京
4. 玉井 一輝, 竹内 理貴, 恩田 将成, 中西 剛, 永瀬 久光, 外生殖器形成毒性評価における溶媒効果に関する包括的検討 (ポスター発表), フォーラム2017: 衛生薬学・環境トキシコロジー, 2017年9月, 仙台
5. 玉井 一輝, 中西 剛, 永瀬 久光, 胎生期におけるエストロゲン高暴露の外生殖器形成へ及ぼす影響の解析, 第40回関西生殖発生毒性フォーラム, 2017年10月, 大阪市
6. 古川 誠之, 堀部 一晃, 志水 真也, 中西 剛, 永瀬 久光, エストロゲン応答性レポーターマウスを用いた *in vivo* エストロゲン作動性スクリーニング試験法の構築 (口頭発表, ポスター発表), 日本動物実験代替法学会 第30回大会, 2017年11月, 東京
7. 古川 誠之, 中西 剛, 永瀬 久光, エストロゲン応答性レポーターマウスを用いた新規エストロゲン様作用 *in vivo* スクリーニング試験法の構築 (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2017, 2017年11月, 鈴鹿

## 応募研究領域

16\_PT01-01：新規リスク評価手法の開発と評価

## 研究表題

化学物質の変異原性とその毒性メカニズムも理解できる、ヒト遺伝子破壊細胞ライブラリーを利用したバイオアッセイの開発

## 代表研究者

武田 俊一（京都大学・医・放射線遺伝学教室）

〒606-8501 京都府京都市左京区吉田近衛町 tel：075-753-4410 e-mail：stakeda@rg.med.kyoto-u.ac.jp

## 共同研究者

本間 正充（国立医薬品食品衛生研究所・変異遺伝部）

安井 学（国立医薬品食品衛生研究所・変異遺伝部）

## 研究内容要旨

1. DNA修復酵素の遺伝子を破壊した細胞の作製  
化審法で規定された変異原性試験に使い標準ヒト細胞株、TK 6 からDNA修復酵素の遺伝子破壊を119種類作り、そのリストを公開した (<http://www.nihs.go.jp/dgm/tk6.html>)。119種類のうちの8割以上は武田研究室と本間研究室とで作製した。
2. 作製したDNA修復酵素欠損株を使った、薬剤の変異原性の検出  
核酸類似化合物 (nucleoside analog) の多様なDNA毒性を包括的に評価できるバイオアッセイを創った。米国学術誌、Oncotargetに発表した。
3. DNA修復酵素の遺伝子を破壊したTK 6細胞を使った小核試験の樹立  
XRCC 1欠損 (XRCC 1<sup>-/-</sup>) TK 6細胞を使うことにより、従来の野生型TK 6細胞を使う小核試験 (化審法で規定) よりも5倍程度、検出感度が上がることを確認した。本知見は学術誌。
4. 紫外線やケミカルクロスリンカーによる損傷を修復する、新規修復経路の発見  
紫外線損傷や架橋剤 (例、抗がん剤、シスプラチン) はヌクレオチド除去修復経路 (NER) のみが修復し塩基除去修復経路 (BER) は修復できないとされていた。我々は、紫外線や架橋剤による損傷が、NERが開始できない場合やミトコンドリア (NERが機能しない) ではBERによって修復されることを発見した。BERは、DNA損傷近傍に生じた1本鎖切断 (トポイソメラーゼ1による) によって開始されることを確認した。ミトコンドリアにのみ存在するトポイソメラーゼ1が欠損したマウスを解析することによって、シスプラチンが腎障害を起こす機序の1つはシスプラチンがミトコンドリアDNAに作った損傷を効率よく修復できないからであることを発見した。この欠損マウスは、ミトコンドリアDNAを障害する有害化学物質を検出するのに有用である。

## 研究期間

2017年3月 - 2018年2月

## 特記事項

日化協LRI研究報告会にてポスター発表「変異原性化学物質をより高感度に検出することを目的にした、DNA修復欠損TK 6細胞株を使った小核試験の開発」(東京、2017年8月25日)

## 成果発表

1. Tsuda, M *et al.*, The dominant role of proofreading exonuclease activity of replicative polymerase  $\epsilon$  in cellular tolerance to cytarabine (Ara-C) . *Oncotarget*. 8 (20) :33457-33474, 2017.

## 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・臨床薬理学研究室)

〒204-8588 東京都清瀬市野塩2-522-1 tel：042-495-8892 e-mail：uesawa@my-pharm.ac.jp

## 研究内容要旨

研究は、Tox21プロジェクトが公開している10,000化合物に対し、AOPに関して実験的に収集した活性情報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、人工知能技術を用いて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を構築するため、ディープラーニングに分子情報を入力する新規な方法を開発した。一般にQSAR解析による生理活性の予測は分子構造から計算される記述子を使用する。一方、ディープラーニングには分子構造から直接的に特徴量を算出する特徴表現学習の性能を有しているが、QSARへの応用においてこの機能の使用例は限られている。本研究では、立体分子構造を360度方向から撮像することによって、この機能をQSARに適用した。例として、ミトコンドリア膜電位攪乱を誘発する化合物の識別モデルを構築した結果、外部検証におけるROC曲線下面積が0.9以上の高度な汎化性能を有するモデルの構築に成功した。

## 研究期間

2017年3月 - 2018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、発明者：植沢芳広)
2. 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、2017年8月25日)

## 成果発表

1. Yuki Asako, Yoshihiro Uesawa, "High-Performance Prediction of Agonists on Human Estrogen Receptor Based on Chemical Structures, Molecules", 23;22 (4) . pii: E675 (2017)
2. 「大規模副作用データベースと計算毒性学に基づく副作用予測」、日本薬学会第137年会シンポジウム、仙台 (2017年3月) 依頼講演
3. 「緩和医療薬学分野における大規模医薬品副作用データベースJADERの活用」、第11回日本緩和医療薬学会年会シンポジウム、札幌 (2017年6月) 依頼講演
4. 「大規模副作用情報および化学構造情報の融合が拓く医薬品の安全性予測」、第24回HAB学術年会、東京 (2017年6月) 依頼講演
5. 「人工知能で挑む有害作用発現経路の解析」、第44回日本毒性学会学術年会シンポジウム、横浜 (2017年7月) 依頼講演
6. 「核内受容体およびストレス応答パスウェイを介した肝毒性予測における人工知能技術の適用」、第6回生命医薬情報学連合大会・札幌 (2017年9月) 依頼講演
7. 「人工知能が拓く毒性予測の未来」、日本化学会R&D懇話会196回、東京 (2017年12月) 依頼講演
8. 吉田有梨江、樋口涼太、寺岡諄、増山雄平、加賀谷肇、植沢芳広、「医薬品副作用データベースJADERを用いた血小板減少症被疑薬の化学構造的特徴の解析」、日本薬学会第137年会・仙台 (2017年3月)
9. 増山雄平、吉田有梨江、樋口涼太、寺岡諄、加賀谷肇、植沢芳広、「化学構造情報を付与した副作用データベースに基づく薬剤因性重症多形滲出性紅斑の網羅的解析」、日本薬学会第137年会・仙台 (2017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 vitro* 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*in vitro*評価ツール、Body on a chipの開発に取り組んでいる。特に、吸収動態や2次代謝物による細胞傷害など、臓器間の相互作用も含めた評価・解析が可能なチップデバイスの開発を目指している。具体的には、マイクロ流路ネットワーク内に、皮膚や小腸、肺のような薬剤暴露部、肝臓や心筋モデルのような代謝・傷害部を搭載することで、生体における暴露・吸収・代謝モードを踏まえた上で、毒性評価ができるチップデバイスを作製する。

研究1年目である今年度は、まず皮膚および小腸モデルとして層状組織を構築し、また肝臓モデルとして球状組織（スフェロイド）を構築した。そして、これらをマイクロ流路で接続したチップデバイスを試作した。さらに、このチップデバイス内で液を流動させるためのシーソー型送液装置を開発した。今後、これを用いて皮膚・小腸モデルを通過する化学物質の吸収ダイナミクス、および肝組織における代謝ダイナミクスが生体内の応答予測に利用できることを示す。

## 研究期間

2017年3月－2018年2月

## 特記事項

日化協LRI研究報告会にてポスター発表「シーソー型送液装置を用いた全身毒性評価チップデバイスの開発」（東京、2017年8月25日）

## 成果発表

第30回日本動物実験代替法学会にて発表、「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」、2017年11月

## 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）

高鶴 祐介（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研究部・公衆衛生学）

## 研究内容要旨

新規に開発される化学物質やヒトへの曝露が確認された化学物質の毒性評価は、毒性影響を未然に防ぐうえで、曝露影響の現れる標的臓器（胎児を含む）と毒性の程度を迅速に予測・評価することが肝要である。本研究では、血液中のcell-free circulating DNA (cfDNA)と臓器特異的なエピジェネティック状態（メチル化）に着目し、侵襲性の低い検体を用いた全身を対象とする新規スクリーニング法の開発を目指している。

本研究は下記の目標に沿って展開しており、今期は主に①～③を中心に進めている。

- ① 臓器特異的なメチル化マーカー候補の探索と選定
- ② cfDNAを用いたマーカー候補の特異性の確認
- ③ 各臓器傷（障）害モデルを用いたcfDNAスクリーニング法の適正の確認
- ④ 化学物質曝露動物のcfDNAを用いた対照群・モデル群の比較による影響臓器の特定
- ⑤ 妊娠期化学物質等曝露動物のcfDNAを用いた母体及び胎児への臓器障害予測法の開発

①のため、胎生14.5日齢C57BL 6/J胎児マウスの脳、肝臓、心臓を用いた全ゲノムメチル化シーケンス（WGBS）解析を行った。これにGene Expression Omnibus（GEO）等の公共データベースから抽出した妊娠14.5日母マウス及び胎生12.5日齢のWGBSデータを統合・解析し、成獣（妊娠母体）と14.5日齢仔マウスの臓器特異的なマーカー候補を選定した。選定したマーカー候補の有用性および特異性を検証するため、胎生14.5日齢C57BL 6/J胎児マウスの脳、肝臓、心臓のゲノムDNAよりダミーcfDNAを作成し、マーカー候補の評価を進めている（②）。また、薬物を用いた心臓、肝臓、腎臓（膀胱）の傷害モデルマウスを作成し、①のマーカー候補の有用性の評価を進めている。

## 研究期間

2017年3月－2018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、2017年8月25日）

## 成果発表

なし

### 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：tsuda@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）

### 研究内容要旨

ナノマテリアルとくにカーボンナノチューブの毒性・発がん性評価手法において、高額な費用を要する吸入曝露試験法より遥かに安価でリスク評価に適した経気管肺内噴霧投与（TIPS）法の確立を目的とした。検体は、発がん性あるMWCNT-7（40層）とはるかに層数が少ないカーボンナノチューブ（DWCNT）（2層）を選び、両者を対比しつつTIPS法の有用性について検証した。

方法：あらかじめ実施したDWCNT（Sigma-Aldrich）を用いた用量設定予備試験を参考にして、10週齢雄F344ラットに、DWCNTの総用量が0.25mgおよび0.5mg/ラットとなるように、溶媒（生食+0.5% PF68PFコポリマー）に懸濁して15日間隔日（計8回投与）に投与した。投与開始3週および8週に屠殺し、各個体の肺組織、気管肺洗浄液（BALF）、胸腔洗浄液（PLF）上清と細胞ペレットについて解析している。

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）の解析において、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やや弱い傾向が示された。

### 研究期間

2017年3月－2018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、2017年8月25日）

### 成果発表

なし

### 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、呼吸器感作性と皮膚感作性化学物質の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ず、両者を識別可能な動物実験代替評価法の開発が急務とされている。本研究では、ヒト気道上皮細胞と樹状細胞（DC）、繊維芽細胞の3種類の細胞を3次元培養後、それぞれの細胞層を重層した生体により近い新しい*in vitro*の3次元共培養3DC系や、さらに、それにT細胞も加えた3DC/T系の構築を試みている。そして、これらの系を用いて、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、呼吸器と皮膚感作性化学物質を見分けることのできる汎用性の高い*in vitro*評価法を開発することを目的としている。

本年度は、この新しい3次元共培養3DC系の構築と、この系を用いてDCでのTh2分化誘導に関わる共刺激分子OX40L発現増強を指標に、3種類ずつの代表的感作性化学物質の呼吸器と皮膚の感作性の識別が可能であることを明らかにした（1）。次に、汎用性を考え、プライマリー未成熟DCの代わりに、既報に従いiPS細胞由来の未成熟DCの調製を試みたところ、FACSを用いた細胞表面マーカーの解析より、効率は良くないがDCが調製できることがわかった。そこで、現在さらに、サイトカインによる刺激や細胞周期や生存に関わる分子のレンチウイルスによる遺伝子導入により、無限に増え続けるミエロイド系前駆細胞の調製方法の開発を検討している。また、3DC系で感作されたDCを、さらにプライマリーのアロジェニックナイーブCD4+T細胞と反応させ、IL-4発現増強を指標に評価する3DC/T系の構築も可能である可能性が示され、現在、さらに検討を行っている。

### 研究期間

2017年3月－2018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、2017年8月25日）

### 成果発表

1. Mizoguchi I, Ohashi M, Chiba Y, Hasegawa H, Xu M, Owaki T, Yoshimoto T. Prediction of chemical respiratory and contact sensitizers by OX40L expression in dendritic cells using a novel 3D coculture system. *Front Immunol.* 8, 929, 2017 (IF=6.429).
2. Ohashi M, Mizoguchi I, Chiba Y, Hasegawa H, Xu M, Yoshimoto T. Prediction of chemical respiratory and contact sensitizers by OX40L expression in dendritic cells using a novel 3D co-culture system. 第46回日本免疫学会総会・学術集会にて英語で口頭発表（仙台、2017年12月12-14日）

### 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

### 共同研究者

須山 幹太（九州大学・生体防御研究所附属生体多階層システム研究センター・教授）

佐藤 哲也（九州大学生体防御研究所附属生体多階層システム研究センター・助教）

### 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Serpine b 1 aおよびSerpine b 6 aが、好塩基球ではSerpine b 1 a、b 2およびSLPIが、好酸球ではSerpine b 2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Serpine b 1とSerpine b 6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Serpine b 1の恒常的欠損株を作製した。Serpine b 1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、Serpine b 1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期では安定した評価系の確立を目指し、至適細胞数の検討とCD69 mRNA発現解析を行った。その結果、細胞数 $3 \times 10^4$  cells/mLにおいてノックダウン株T09株でTDI刺激後のCD69の発現がRFI値250%以上と亢進していた。さらに、CD69 mRNA発現もT09株で上昇していることが明らかになった。以上、本研究の結果から、ヒト好塩基球細胞株KU812-Fが化学物質の評価系として有用であること、またSerpine b 1ノックダウンKU812-F/T09株が、さまざまな化学物質刺激に対して高感度であり、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

2017年3月 - 2018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、2017年8月25日）

### 成果発表

なし

## 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 暢晃（兵庫県立大学大学院・シミュレーション学研究科）

上野 大介（佐賀大学・農学部）

## 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た。登録データの増加に伴いデータベースの動作が遅くなる問題を解決するため、データベースの構成を改善した。データベースの構築と並行して、ChemTHEATREの周知活動を通じて認知度の向上に努めるとともに、外部データベースとの連携について実現可能な構想を立てた。現在までに論文58報分のデータを入力し、<http://chem-theatre.com/>にて公開している。論文情報、試料、化合物からの検索を可能としており、検索結果を地図上にプロットする機能も実装した。

また、ChemTHEATREの周知活動にも注力し、バイオサイエンスデータベースセンターの横断検索にもChemTHEATREを登録した。SNSからも更新情報等発信している。

Facebook: <https://www.facebook.com/ChemTHEATRE/>

Twitter: [https://twitter.com/Chem\\_THEATRE/](https://twitter.com/Chem_THEATRE/)

## 研究期間

2017年3月 - 2018年2月

## 特記事項

1. 第26回環境化学討論会にて自由集会を開催「環境化学でオープンサイエンス～あなたのデータを活用しませんか？～」(静岡、2017年6月7日)
2. ICCA-LRI and JRC Workshopにてポスター発表“Introduction to ChemTHEATRE: Open data leads to a new era for integrated exposure and effects analysis.”(コモ・イタリア、2017年6月21 - 22日)
3. 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、2017年8月25日)

成果発表

1. Kei Nakayama, Tomohiko Isobe, Seiichi Uno, Itsuki C Handoh, Nobuaki Ohno, Daisuke Ueno, Tatsuya Kunisue. "Introduction to ChemTHEATRE: Open data leads to a new era for the risk evaluation and communication." SETAC North America 38th Annual Meeting, Minneapolis, MN, USA, November 12-16, 2017.
2. 仲山 慶、林 彬勲、神保宇嗣、細矢 剛、国末達也、白石寛明「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データベース統合利用の試み」トーゴの日シンポジウム2017～バイオデータベース「作る」から「使う」へ～、東京、2017年10月
3. 仲山 慶、磯部友彦、半藤逸樹、宇野誠一、大野暢亮、国末達也「環境モニタリング情報のデータベース化～ChemTHEATREの取り組みと課題～」第20回日本水環境学会シンポジウム、和歌山、2017年9月
4. Tatsuya Kunisue, Kana Egashira, Tomohiko Isobe, Kei Nakayama, Yuko Tajima, Tadasu K Yamada, Shinsuke Tanabe. "Persistent organic pollutants in melon-headed whales stranded along the Japanese coastal waters: temporal trend analyses using samples and data stored in es-BANK and ChemTHEATRE." The 14th International Symposium on Persistent Toxic Substances (ISPTS2017) , Nagoya, Japan, Sep. 24-28, 2017.
5. Tatsuya Kunisue, Kana Egashira, Tomohiko Isobe, Kei Nakayama, Yuko Tajima, Tadasu K Yamada, Shinsuke Tanabe. "Temporal trends of brominated flame retardants and organochlorines in melon-headed whales stranded along the Japanese coastal waters: utilization of samples and data stored in es-BANK and ChemTHEATRE." The 37th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants (POPs) — DIOXIN2017, Vancouver, Canada, Aug. 20-25, 2017.
6. Tatsuya Kunisue, Tomohiko Isobe, Seiichi Uno, Itsuki C Handoh, Nobuaki Onho, Daisuke Ueno, Kei Nakayama K. "Establishment of the platform 'ChemTHEATRE' to manage monitoring data of environmental contaminants in marine organisms." 19th International Symposium on Pollutant Responses in Marine Organisms (PRIMO19) , Matsuyama, Japan, Jun. 30-Jul. 3, 2017.
7. 仲山 慶、磯部友彦、宇野誠一、大野暢亮、半藤逸樹、上野大介、国末達也「環境中の化学物質濃度を管理するプラットフォーム『ChemTHEATRE』の利活用」第26回環境化学討論会、静岡、2017年6月

## 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、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。

本研究は、①二次元電気泳動を用いたプロテオームプロファイルデータの新規取得方法と、②プロファイルデータの新規解析手法を二柱据えている。第5期ではそれぞれのファインチューニングに取り組んだ。解析手法に関しては、化学物質の複合曝露評価に向けての確立・運用に向けて性能評価に取り組んだ。公共のデータベースより主にトランスクリプトームデータ（一部プロテオームデータ）を入手し、それらを新規解析手法、Orthogonal Linear Separation Analysis (OLSA) によって解析した。解析結果の生物学的妥当性を文献調査、gene ontology 解析、また化合物のデータベースによる情報収集を通じて評価した。結果、本解析手法に関して以下のような知見を得た。(a) 生物学的妥当性をもった細胞応答ベクトルを分離・抽出可能であること。(b) 加減算可能な形で細胞応答ベクトルを得ることができている可能性があること。(c) 一部については実験科学的に実証されたこと。(b) に関しては、化学物質の複合曝露を評価するうえで欠かせない、細胞応答（の少なくとも一部）は線形分離し理解することが可能だとする本解析手法の仮説を支持するものであることを特筆したい。二次元電気泳動に関しては、合成した蛍光色素の不純物による問題があったものの、精製の目処も立ち、解析手法の開発に関しては概ね順調に進んでいる。化学物質複合曝露の予測・評価法確立に向けて前進しているものと考えている。

## 研究期間

2017年3月 - 2018年2月

## 特記事項

日化協 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、2017年8月25日)

## 成果発表

なし

### 応募研究領域

13\_PT05-01：その他、緊急対応が必要とされる課題

### 研究表題

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・薬・応用環境生物学分野）  
〒565-0871 大阪府吹田市山田丘1-6 tel:06-6879-8236 e-mail:hirata@phs.osaka-u.ac.jp

### 共同研究者

原田 和生（大阪大学・薬・応用環境生物学分野）  
松浦 秀幸（大阪大学・薬・応用環境生物学分野）  
村岡 未彩（大阪大学・薬・応用環境生物学分野）  
住村 欣範（大阪大学・グローバルイニシアティブ・センター・キャンパスイノベーション部門）  
Nguyen Quang Trung (Institute of Environmental Technology, Department of Environmental Toxic Analysis)  
Tran Thi My Duyen (Can Tho University, College of Aquaculture and Fisheries)  
西川 淳一（武庫川女子大学・薬・衛生化学研究室）  
山下 択（武庫川女子大学・薬・衛生化学研究室）

### 研究内容要旨

経済発展の著しい東南アジアでは近年、抗菌剤や内分泌攪乱物質、有害重金属や農薬といった化学物質による汚染が深刻化している。そのため、食品や環境試料を対象とした高度なモニタリングシステムの構築が急務であるが、先進国に導入されているような最先端分析機器を基盤とするシステムの構築は、経済的・人的観点から困難である。そこで本研究プロジェクトでは、ヒト・モノ・カネといった各種リソースに乏しい地域や環境に適した、安価で簡便な環境汚染物質検出手法として、自由自在に生体分子を組み合わせることで構築した、対象物質を検出するための生体分子反応回路を、安価、軽量で運搬性や廃棄性に優れた紙に埋め込んだ、紙基板バイオアッセイ法の開発に取り組んだ。今期は主に、サルファ剤やアミノグリコシド系抗菌剤、内分泌攪乱物質を対象に、出力シグナルが発光となるように設計された、対象化学物質を検出するための生体分子反応回路を紙に埋め込んだ、高価な機器を必要とせず、経済性・簡便性・携帯性等に優れた紙基板バイオアッセイ法の構築とその性能評価を行なった。

### 研究期間

2017年3月 - 2018年2月

### 特記事項

日化協 LRI 研究報告会にてポスター発表「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」（東京、2017年8月25日）

## 成果発表

1. 氏家和紀、松浦秀幸、Tran Thi My Duyen、原田和生、平田收正:「無細胞反応系を用いた抗菌剤検出のための紙基板バイオセンサーの開発」、第69回日本生物工学会大会、東京、2017年9月
2. 松浦秀幸、氏家和紀、Tran Thi My Duyen、原田和生、平田收正:「Development of paper-based biosensors using cell-free system for detection of antibiotics」、2017年度生命科学系学会合同年次大会、神戸、2017年12月
3. 氏家和紀、松浦秀幸、Tran Thi My Duyen、原田和生、平田收正:「組換え葉酸合成酵素を用いた紙基板サルファ剤センサーの開発」、日本農芸化学会 関西・中四国・西日本支部 2017年度合同大阪大会、大阪、2017年9月
4. Kazuki Ujiie, Hideyuki Matsuura, Tran Thi My Duyen, Koki Izutsuu, Kazuo Harada, Hideyuki Matsuura, Kazumasa Hirata: “Paper-based luminescence bioassay method embedding a sequence of enzymatic reactions to detect sulfonamide groups” 論文投稿中
5. Kazuki Ujiie, Hideyuki Matsuura, Tran Thi My Duyen, Koki Izutsuu, Kazuhito Fujiyama, Shinichiro Maeda, Kazuo Harada, Hideyuki Matsuura, Kazumasa Hirata: “Development of a paper-based luminescence bioassay for therapeutic monitoring of aminoglycosides” 論文準備中



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 2017

### 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](mailto:lri@jcia-net.or.jp)

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

LRI 専用 URL : <http://www.j-lri.org/>

