

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)

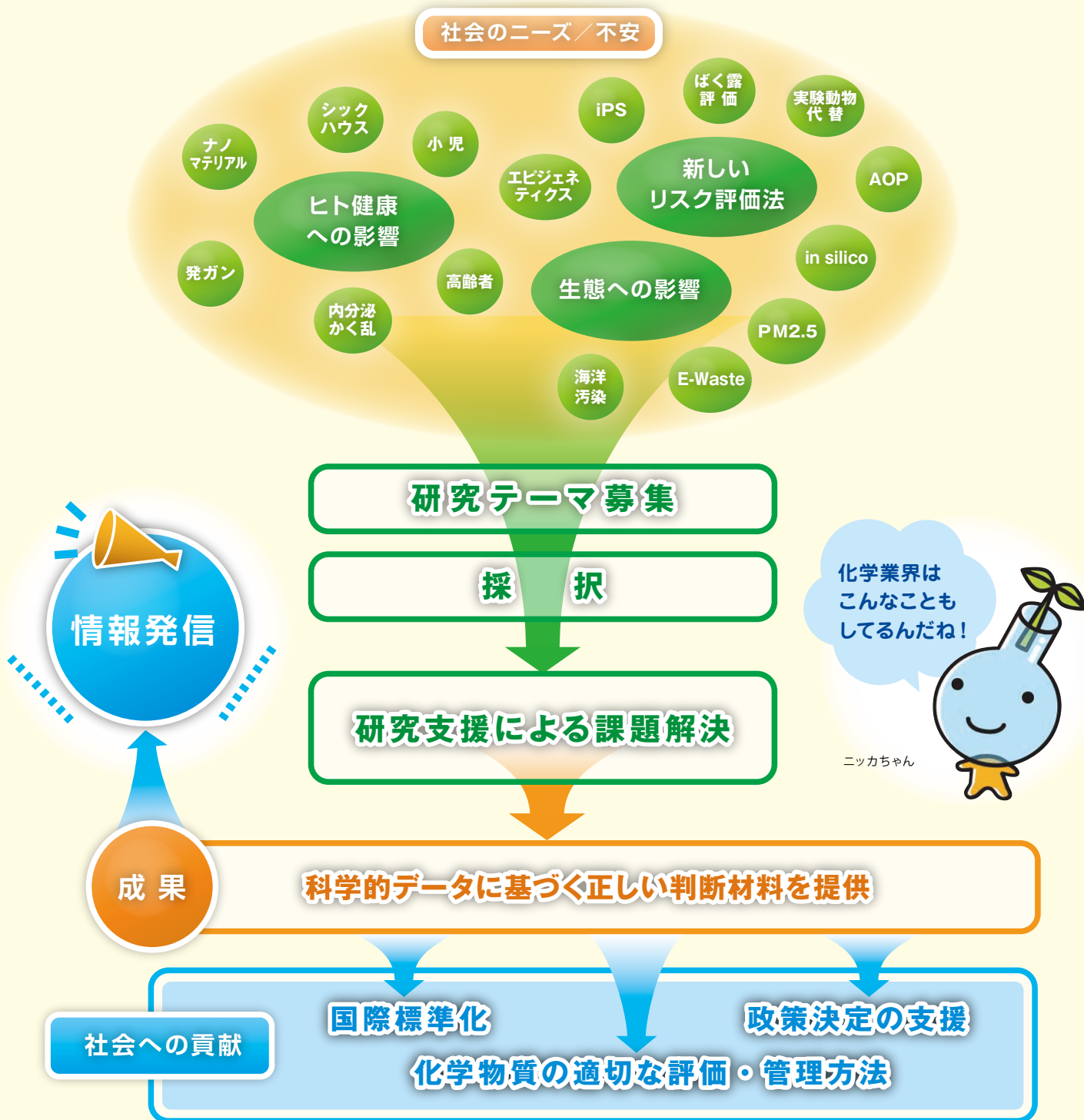
**Annual
Report
2021**



2021

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 2021

一般社団法人 日本化学工業協会



はじめに

LRI 運営委員会委員長からのメッセージ

LRI 活動の存在価値とは

LRI 活動は、1999年、ICCA（国際化学工業協会協議会 – International Council of Chemical Associations）がグローバルプログラムとして活動を開始して以来、会員企業から成果への期待も大きく、また化学業界を取り巻く大きな環境の変化とともに、特に2012年からは、よりタイムリーに社会ニーズとマッチし、諸課題の解決に重点を置いた長期的自主研究の取り組みを推進しています。

LRIは化学物質の潜在的な健康と環境のリスクについての理解を深め、化学物質の安全性を科学的に評価するための高度なアプローチを促進することに重点を置いています。このためICCAのLRIグローバル研究戦略は、将来的な化学物質安全性評価のための新興技術や、環境および人体へのばく露についての理解を深めるための研究への投資に焦点を当て、研究の透明性や公平性を確保しつつ、課題解決が化学産業との深い関わりを持つことを念頭に活動が展開されています。

2020年10月、環境配慮型経済への移行を目標に掲げる欧州では、グリーンディール政策の一環として、持続可能な化学品戦略（Chemicals Strategy for Sustainability – Towards a Toxic-Free Environment）が化学物質の長期的政策として発表されました。この具体的展開の一部として、化学品管理の包括的規制といわれるREACH・CLP規制において具体的な法改正の議論が最近活発化しています。この中には、内分泌かく乱作用に関する安全性評価や、化学物質の環境における移動性など、世界的に合意を得られるレベルの科学的解明が未だなされていない分野へのリスク対応も求められる事項が含まれており、その動向に注目しつつも冷静な対応策検討は必須と言えます。

今後、化学品管理に関する国際的課題や各国の規制動向等はさらに拡大・複雑化しています。これらの課題への対応の難しさは、既に個社の努力だけで解決できないレベルまで至っています。化学産業界としてこれらの諸課題に敢然と挑戦するために、LRI活動は大きな存在価値があり、得られた成果は社会全体の便益として大いに活用していきたいものです。皆様におかれましては、改めましてLRI活動のご理解とご参画をお願い申し上げ、今後のLRI活動に益々ご期待頂きたく存じます。

LRI 運営委員会委員長（三菱ケミカル株式会社 プロダクトシュワードシップ・品質保証本部 安全保障推進部長 兼 化学品管理部）

原田 靖之

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

(1) LRI とは

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

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

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

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

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

(2) LRIの目的、使命及び原則

LRIでは下記の3点を目的として掲げています。

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

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

実施に当たっての原則としては、

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

が挙げられ、特色のある研究助成事業としての評価を受けています。

(3) LRIの成果

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

■科学的知識を広げる

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

■安全管理能力の向上

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

■公共政策の決定を支援

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

(4) LRI運営方法

① 成果活用強化に向けた取組み

「社会のニーズへのマッチ」と「課題の解決」に重点をおき2012年にスタートした新LRIは2021年度で第9期目を迎えました。研究実績の調査や関係者への意見聴取を行い、その結果、学会や論文投稿数など外部発表件数が増加しているものの、より行政利用や自主管理での成果の活用を望む声が多かったことから、LRI運営の強化として、成果活用強化に向けた仕組みの導入を行っています。まず、日化協LRIの研究推進の基となる「中期研究戦略」を3年に1度策定しています。中期研究戦略では、ICCA-LRIのGlobal Research Strategyの優先研究領域、調査・ヒアリング、環境分析ならびに実績評価から、課題を整理し、研究方針を定め、研究分野の設定を行っています。さらに単年単位の取り組みとして、a) よりニーズの反映と成果活用を織り込んだ提案依頼書(RfP Request for proposal)の提示による公募や指定課題を主体とした研究課題の採択、b) あらかじめ定めた評価基準に基づく研究課題および研究成果の評価、c) テーマに応じた成果活用施策の検討、を行っています。

② LRIの特色

LRIの特色は次の3つのキーワードに集約されます。

(1) 社会のニーズ

3年毎の中期研究戦略の策定および毎年のRfPの提示においては、調査・ヒアリング等で収集した情報について、「社会及び産業界が本当に必要としている課題」を的確にとらえるように化学産業以外のステークホルダーの観点も加えた重要度分析を実施しています。2021年度(第9期)は、2020年度に策定した③に示す6つの研究分野に基づいたLRI研究を推進いたしました。

(2) 課題解決型

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

(3) 情報発信

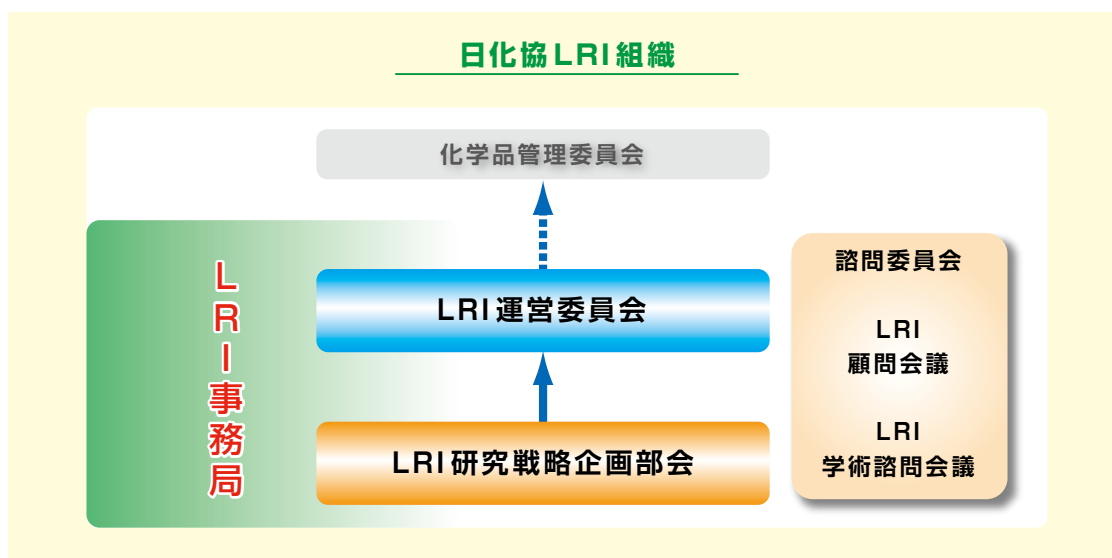
LRIでは、専門家だけを対象にするのではなく、一般消費者の皆様にも分かりやすく伝えるということも重要なポイントと考え、色々な広報活動も行っています。LRIの研究成果や課題募集等の活動全般を専用のウェブサイトから発信すると共に、成果の公開として、研究報告会、Annual Report(本誌)の他、各種学会での講演、展示等も行っています。また、LRIの知名度向上と各学会との関係強化、若手研究者の育成を目的に、日本毒性学会及び日本動物実験代替法学会にLRI賞を設置しています。

③ 2022年度(第10期)の研究分野

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

(5) LRIの組織

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



現在の諮問委員会のメンバーは以下の通りです。

■ LRI 顧問会議 委員(敬称略)

2022年7月1日現在

氏名	所属 役職等
● 議長	
安井 至	株式会社バックキャストテクノロジー総合研究所 エグゼクティブフェロー
● 委員	
有田 芳子	主婦連合会 常任幹事
蒲生 昌志	国立研究開発法人 産業技術総合研究所 安全科学研究部門 副研究部門長
北野 大	秋草学園短期大学 学長
小出 重幸	日本科学技術ジャーナリスト会議 理事
小島 肇	国立医薬品食品衛生研究所 食品添加物部 特別研究員
酒向 清	日本化学エネルギー産業労働組合連合会 会長
武居 綾子	有限会社イカルス・ジャパン 取締役社長
堤 康央	大阪大学大学院薬学研究科 教授
野原 恵子	国立環境研究所 環境リスク・健康領域 フェロー
林 真	makoto international consulting 代表
福島 昭治	一般社団法人化学物質安全性評価研究推進機構 理事長

■ LRI 学術諮問会議 委員(敬称略)

2022年7月1日現在

氏名	所属 役職等
石塚真由美	北海道大学 大学院獣医学研究院 環境獣医学分野 毒性学教室 教授
国末 達也	愛媛大学 沿岸環境科学研究センター 化学汚染・毒性解析部門 教授
杉山 圭一	国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 変異遺伝部 部長
關野 祐子	NPO 法人イノベーション創薬研究所 理事長
高橋 祐次	国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 毒性部 動物管理室 室長
武林 亨	慶応義塾大学 医学部 衛生学公衆衛生学教室 教授
中西 剛	岐阜薬科大学 衛生学研究室 教授
山田 隆志	国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 安全性予測評価部 第四室 室長
山田 丸	独立行政法人 労働者健康安全機構 労働安全衛生総合研究所 化学物質情報管理研究センター ばく露評価研究部 上席研究員
山本 裕史	国立環境研究所 環境リスク・健康領域 副領域長
吉岡 靖雄	大阪大学 先導的学際研究機構 BIKEN 次世代ワクチン協働研究所 特任教授
吉成 浩一	静岡県立大学 薬学部 衛生分子毒性学分野 教授
善本 隆之	東京医科大学 医学総合研究所 免疫制御研究部門 教授
鰐淵 英機	大阪市立大学大学院 医学研究科 分子病理学 教授

(6) 国際的な協調

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

● Steering Committee :

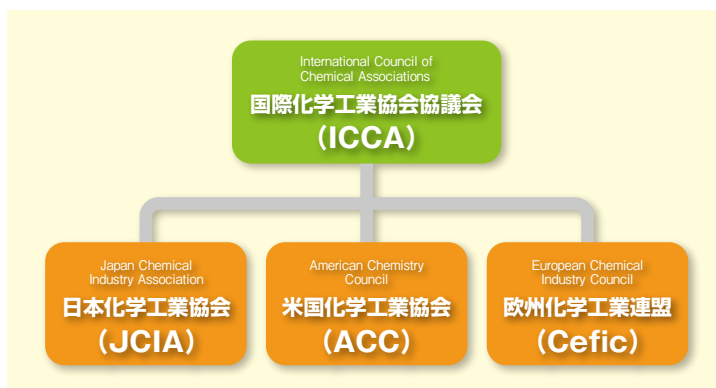
CEOレベルの代表委員と日米欧の3協会からの委員が参加し、LRI活動を監督するとともに ICCA 理事会に報告を行います。化学産業全体に関わる新たな問題の出現を監視し、科学研究に及ぼす影響について Planning Group に情報を提供しています。

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

● Planning Group :

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

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



2018 年版

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

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

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

● 各LRI ウェブサイト

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

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



(7) LRI 第10期委託研究課題

LRI 第10期は、第9期に設定した研究分野において、新たに採択した5件の研究課題を含む、13件の研究委託を実施しています。

(敬称略)

課題番号	研究課題	氏名	所属
20-1-11	学習記憶障害をもたらすグルタミン酸受容体結合化合物の発達神経毒性・神経毒性を評価するインビトロ試験法の構築	關野 祐子	東京大学
20-3-02	発達神経毒性ポテンシャルのスクリーニングとしての短期 <i>in vivo</i> 甲状腺ホルモン影響評価法の開発	山田 智也	住友化学株式会社
20-3-06	発達期神経評価指標を用いた化学物質毒性評価法の確立	古武 弥一郎	広島大学
20-3-08	発達神経毒性の AOP 解明に資する神経炎症評価系の開発	西村 有平	三重大学
20-3-10	化学物質誘導性甲状腺機能低下症の発達神経毒性評価に資する Adverse Outcome Pathway の構築	中西 剛	岐阜薬科大学
20-6-04	マイクロプラスチックの環境リスク評価のための概念モデルの構築と東京湾での試行的リスク評価	内藤 航	産業技術総合研究所
20-2-01	肺胞マクロファージの活性化機構を基盤とした炎症性微粒子の評価法の開発	黒田 悦史	兵庫医科大学
21-3-01	2 層膜皮膚拡散モデルを用いた化学物質の経皮暴露後の吸収性 <i>in silico</i> 予測	藤堂 浩明	城西大学
22-1-04	ヒト iPS レポーター細胞を用いたシグナルかく乱を指標とする発生毒性試験法	福田 淳二	横浜国立大学
22-3-01	生理学的薬物動態モデルを用いる化学物質のデータ駆動型ヒト体内ばく露量予測手法の開発	山崎 浩史	昭和薬科大学
22-5-03	人工生物濃縮デバイスを用いたマイクロプラスチックのベクター効果推定モデル構築とそれを用いた実環境中での影響予測	大嶋 雄治	九州大学
22-6-02	反復投与毒性の評価のための統計学的・数理科学的アプローチによる客観的なリードアクロス手法の開発	吉成 浩一	静岡県立大学
22-D-01	リスク評価に寄与するマイクロプラスチック生成の機構・速度の解明および標準マイクロプラスチックの調製	黒田 真一	群馬大学

※ 22-1-04 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、新型コロナウイルスの感染拡大防止の観点からオンラインでの報告会に変更し、Web会議形式で開催しました。日本毒性学会及び日本動物実験代替法学会に設置した「日化協LRI賞」の受賞記念講演をはじめ、LRI第8期で完了した研究の報告、LRI第9期で採択している研究課題のショートプレゼンテーション、また、「化学物質管理に関わる人材の育成」と題したシンポジウムを企画しました。約350名（接続ID数）の方にご参加いただきました。

2021年 日化協 LRI 研究報告会プログラム

日時： 2021年8月20日（金） 9:20～17:00

会場： Web開催

プログラム：

敬称略

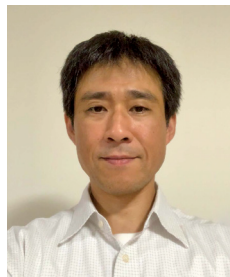
午前の部	
9:20-9:25	開会挨拶 進藤 秀夫（一般社団法人 日本化学工業協会 専務理事）
	第8期 終了した研究課題の報告
9:25-11:15	PNEC 導出における種の感受性分布の役割とその簡易推定方法の探索 代表研究者 加茂 将史（産業技術総合研究所 安全科学研究部門 主任研究員）
	マイクロプラスチックの存在下、非存在下における魚類への生物蓄積と生物間濃縮に関する研究 代表研究者 鎌迫 典久（愛媛大学大学院 農学研究科 教授）
	ヒト幹細胞試験による迅速・正確・低コストの化学物質ハザードA1評価法の開発 代表研究者 藤淵 航（京都大学 iPS 細胞研究所 教授） 発表者 山根 順子（京都大学 iPS 細胞研究所 特定研究員）
	日化協 LRI 受賞記念講演
11:15-12:15	動物を用いない皮膚感作性評価法「ADRA」の開発および OECD テストガイドライン化 【日本動物実験代替法学会 第5回 LRI 賞】 山本 裕介（富士フィルム株式会社 ESG 推進部 環境・品質マネジメント部 安全性評価センター）
	悪性中皮腫発症に関わる石綿曝露が及ぼす免疫抑制影響 【日本毒性学会 第7回 LRI 賞】 西村 泰光（川崎医科大学 衛生学 准教授）
午後の部	
	第9期 採択中の研究課題の進捗報告
13:00-14:40	再構築皮膚モデルを用いた <i>in vitro</i> 皮膚感作性試験法 EpiSensA (Epidermal Sensitization Assay) のバリデーション研究 代表研究者 水町 秀之（花王株式会社 安全性科学研究所）
	ヒトT細胞の活性化・分化誘導 (Key event 4) を指標に感作性・アレルギー誘発性を評価する新規代替法の開発 代表研究者 善本 隆之（東京医科大学 医学総合研究所 免疫制御研究部門 教授）
	肺胞マクロファージの活性化機構を基盤とした炎症性微粒子の評価法の開発 代表研究者 黒田 悦史（兵庫医科大学 免疫学講座 主任教授）
	2層膜皮膚拡散モデルを用いた化学物質の経皮暴露後の吸収性 <i>in silico</i> 予測 代表研究者 藤堂 浩明（城西大学 薬学部 准教授）
	マイクロプラスチック生成機構の解明 代表研究者 黒田 真一（群馬大学大学院 理工学府 教授）
	劣化マイクロプラスチック由来吸着化学物質の体内動態モデルの構築と影響評価 代表研究者 大嶋 雄治（九州大学大学院 農学研究科 教授）
	マイクロプラスチックの環境リスク評価のための概念モデルの構築と東京湾での試行的リスク評価 代表研究者 内藤 航（産業技術総合研究所 安全科学研究部門 研究グループ長）
	学習記憶障害をもたらすグルタミン酸受容体結合化合物の発達神経毒性・神経毒性を評価するインビトロ試験法の構築 代表研究者 關野 祐子（東京大学大学院 薬学系研究科 特任教授）
発達神経毒性ポテンシャルのスクリーニングとしての短期 <i>in vivo</i> 甲状腺ホルモン影響評価法の開発 代表研究者 山田 智也（住友化学株式会社 生物環境科学研究所 フェロー）	

13:00-14:40	発達期神経評価指標を用いた化学物質毒性評価法の確立 代表研究者 古武 弥一郎 (広島大学大学院 医系科学研究科 教授)
	発達神経毒性の AOP 解明に資する神経炎症評価系の開発 代表研究者 西村 有平 (三重大学大学院 医学系研究科 教授)
	化学物質誘導性甲状腺機能低下症の発達神経毒性評価に資する Adverse Outcome Pathway の構築 代表研究者 中西 剛 (岐阜薬科大学 衛生学研究室 教授)
シンポジウム：テーマ「化学物質管理に関わる人材の育成」	
14:50-16:50	化学物質管理に関わる人材育成について考える ～経済産業省の取組のご紹介～ 浜口 千絵 (経済産業省 製造産業局 化学物質管理課 化学物質リスク評価室 企画官)
	職場における化学物質規制の見直しについて 樋口 政純 (厚生労働省 労働基準局 安全衛生部 化学物質対策課 課長補佐)
	子どもの健康と環境に関する全国調査 (エコチル調査) を通じた人材育成について 田中 桜 (環境省 大臣官房 環境保健部 環境リスク評価室 室長)
	環境安全における思考力・実践力を身につけた人材育成 辻 佳子 (東京大学 環境安全研究センター センター長 教授)
16:50-17:00	CERI の化学物質管理支援：化学物質のリスク評価を中心に 片桐 律子 (一般財団法人 化学物質評価研究機構 安全性評価技術研究所 評価事業部評価第一課 副長)
16:50-17:00	閉会挨拶

(所属、肩書きは当時のものです)

● 午前の部

午前の部では、LRI 活動の成果を広く知っていただくための取組みとして、2020 年度 (第 8 期) に完了した研究の報告をいただきました。産業技術総合研究所の加茂将史主任研究員より「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」、愛媛大学の鑑迫典久教授より、「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」、京都大学の山根順子特定研究員より「ヒト幹細胞試験による迅速・正確・低コストの化学物質ハザード A 評価法の開発」の 3 件の報告をいただきました。



加茂 先生

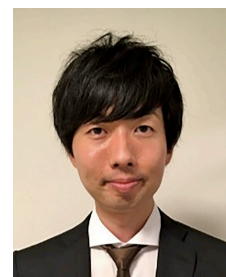


鑑迫 先生



山根 先生

次に、日化協 LRI 賞※受賞者講演として、2020 年度日本動物実験代替法学会日化協 LRI 賞を受賞された富士フィルム株式会社の山本裕介先生より「動物を用いない皮膚感受性評価法「ADRA」の開発および OECD テストガイドライン化、続けて 2021 年度日本毒性学会日化協 LRI 賞を受賞された川崎医科大学の西村泰光准教授より「悪性中皮腫発症に関わる石綿曝露が及ぼす免疫抑制影響」と題し、それぞれ LRI 賞受賞に関わった研究内容について講演いただきました。



山本 先生



西村 先生

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

● 午後の部

午後の部では、現在採択中のLRI研究12課題についての進捗報告を行いました。例年はポスターセッションとして実施していましたが、本年はWeb会議での開催のため口頭発表とし、意見交換はチャットでご質問をお受けして発表者の先生にご対応いただきました。

「化学物質管理に関わる人材の育成」と題したシンポジウムでは、化学物質管理の課題の一つである人材の育成について、学会、行政での取り組みと現状、課題や方法についてご講演をいただきました。

<講演>

- ・化学物質管理に関わる人材育成について考える ～経済産業省の取組のご紹介～

浜口 千絵（経済産業省 製造産業局 化学物質管理課 化学物質リスク評価室 企画官）

- ・職場における化学物質規制の見直しについて

樋口 政純（厚生労働省 労働基準局 安全衛生部 化学物質対策課 課長補佐）

- ・子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）を通じた人材育成について

田中 桜（環境省 大臣官房 環境保健部 環境リスク評価室 室長）

- ・環境安全における思考力・実践力を身につけた人材育成

辻 佳子（東京大学 環境安全研究センター センター長 教授）

- ・CERIの化学物質管理支援：化学物質のリスク評価を中心に

片桐 律子（一般財団法人 化学物質評価研究機構 安全性評価技術研究所 評価事業部評価第一課 副長）



浜口 企画官



樋口 課長補佐



田中 室長



辻 教授



片桐 副長

3. 日化協LRI賞

2021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、川崎医科大学 衛生学の西村泰光准教授で、「悪性中皮腫発症に関わる石綿曝露が及ぼす免疫抑制影響の解析」での優れた業績が評価されました。



西村泰光先生



安保孝幸先生（左）

2021年度の日本動物実験代替法学会 日化協LRI賞が決定しました。受賞されたのは花王株式会社 安全性科学研究所の安保孝幸先生で、「*in vitro*眼刺激性試験 Short Time Exposure法における高揮発性物質の適用範囲拡大と予測性検証」での優れた業績が評価されました。

4. 出資会員企業

2022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	ケマーズ株式会社
株式会社アクティ	広栄化学株式会社
旭化成株式会社	コクヨ株式会社
株式会社ADEKA	株式会社コスモ技研
荒川化学工業株式会社	コニカミノルタ株式会社
石原産業株式会社	コニシ株式会社
出光興産株式会社	コネル・ブラザーズ・ジャパン株式会社
伊藤忠商事株式会社	コベストロジャパン株式会社
インフィニウムジャパン株式会社	堺化学工業株式会社
上野製薬株式会社	サカタインクス株式会社
エア・ウォーター株式会社	サソールケミカルズジャパン株式会社
エア・ウォーター・パフォーマンスケミカル株式会社	SABICペトロケミカルズジャパン合同会社
エーザイ株式会社	三光株式会社
AGC株式会社	三洋化成工業株式会社
エクソンモービル・ジャパン合同会社	JSR株式会社
SCC Scientific Consulting Company Japan株式会社	株式会社JSP
エヌ・イー ケムキャット株式会社	JNC株式会社
ENEOS株式会社	JFEケミカル株式会社
ENEOS マテリアル株式会社	シェブロンジャパン株式会社
エポニック ジャパン株式会社	四国化成工業株式会社
株式会社江守情報	株式会社資生堂
株式会社LSIメディエンス	昭光通商株式会社
大内新興化学工業株式会社	昭和電工株式会社
大倉工業株式会社	信越化学工業株式会社
株式会社大阪ソーダ	新日本理化株式会社
大阪有機化学工業株式会社	株式会社住化分析センター
大塚化学株式会社	住友化学株式会社
オクサリスケミカルズ株式会社	住友商事株式会社
カーリットホールディングス株式会社	住友精化株式会社
花王株式会社	住友ベークライト株式会社
株式会社カネカ	スリーエムジャパン イノベーション株式会社
関西熱化学株式会社	株式会社スリーボンド
関西ペイント株式会社	セイコーエプソン株式会社
関東化学株式会社	積水化学工業株式会社
関東電化工業株式会社	積水化成成品工業株式会社
株式会社喜多村	セラニーズジャパン株式会社
株式会社岐阜セラツク製造所	セントラル硝子株式会社
キヤノン株式会社	綜研化学株式会社
クミアイ化学工業株式会社	双日株式会社
クラリアント ジャパン株式会社	ソルベイ ジャパン株式会社
株式会社クラレ	第一工業製薬株式会社
栗田工業株式会社	第一三共株式会社
株式会社クレハ	ダイキン工業株式会社
クローダジャパン株式会社	株式会社ダイセル
ケイ・アイ化成株式会社	大日精化工業株式会社
KHネオケム株式会社	大日本塗料株式会社

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

(182社)

5.LRIについて

LRI (Long-range Research Initiative) は、環境ホルモン（内分泌かく乱物質）問題が契機となり、1999年に国際化学工業協会協議会（ICCA）が主導してスタートした、化学物質が人の健康や環境に及ぼす影響に関する研究を長期的に支援する国際的な取り組みです。日本では、当協会が2000年より開始しました。人や環境に及ぼす化学物質の影響に対する懸念や新たな規制の導入に対し、確かな科学的根拠を提供し、化学産業界に求められる社会的なニーズに応えるべく、活動を行っています。

2002年の持続可能な開発に関する世界首脳会議（WSSD：World Summit on Sustainable Development）では、「2020年までに化学物質が人の健康・環境に与える著しい悪影響を最小化するような方法で生産・使用されるようにする」との目標（WSSD2020年目標）が設定されました。この目標の達成に向けて、SAICM（国際的な化学物質管理のための戦略的アプローチ）が2006年に定められ、化学産業界は、SAICM実施計画を実行し、成果を上げて参りました。そして本年、新型コロナウイルス感染症禍対面開催が延期されておりました第5回国連環境総会（UNEA-5.2）が漸く2月28日から3月2日までナイロビで開催され、化学物質に関わる重要な決議が採択されました。LRIにおいても一層の推進を行ってまいります。

2021年度のLRIの取り組みでは、6つの研究テーマについて募集を行い、2件の研究課題を新たに採択しました。1件目は「肺胞マクロファージの活性化機構を基盤とした炎症性微粒子の評価法の開発」（黒田教授・兵庫医科大）です。アレルギー疾患は日本を含む先進国において増加傾向にあり、その要因として大気中に浮遊する微粒子のアレルギー疾患発症および増悪への関与が示唆されています。本研究では、このような微粒子によるアレルギー賦活作用を評価するため、マウスの肺を *in vitro* にて培養することで肺胞マクロファージを増殖させる手法を用いて、肺胞マクロファージを用いた炎症性微粒子による免疫増強作用の評価法の開発を目指します。2件目は「化学物質の皮膚暴露後の *in silico* 皮膚吸収性予測法の確立」（藤堂准教授・城西大）です。皮膚は様々な化学物質の暴露部位であり、化学物質の皮膚透過性、体内吸収量、皮膚局所濃度などの予測は化学物質の安全性を保证する上で非常に重要となります。これらを予測する *in silico* モデルの多くは、暴露された化学物質の透過係数の予測に基づいており、一定の予測精度が得られています。一方で、身体の部位ごとに異なる角層厚によって皮膚透過性（吸収性）が大きく影響を受けることが知られていますが、暴露部位の角層厚を考慮した化学物質の体内吸収量を予測するモデルはほとんどありません。そこで本研究では、角層厚の異なる場合でも化学物質の皮膚透過量および角層下量を予測可能な実用性に富む *in silico* モデルの構築を目指します。

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



日本化学工業協会
常務理事 須方 督夫

2021年
LRI 成果報告書概要 (第9期)

一般社団法人 日本化学工業協会



■ LRI の公募・採択状況

LRI 第 9 期は、12 の研究課題の研究委託を実施しました。

そのうち 8 件を継続の研究課題として第 10 期に引き継いでおります。

第 10 期に向けた公募は 2021 年 11 月 8 日～12 月 14 日の間に実施され、32 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 件を新規の研究課題として採択いたしました。

その結果、2022 年 3 月 1 日時点で、13 件の委託研究を実施しております。

第9期成果報告書概要目次

- 18_S01-01 再構築皮膚モデルを用いた*in vitro*皮膚感作性試験法EpiSensA
(Epidermal Sensitization Assay) のバリデーション研究
水町 秀之 花王株式会社…18
- 19_R03-01 ヒトT細胞の活性化・分化誘導(Key event 4)を指標に感作性・アレルギー
誘発性を評価する新規代替法の開発
善本 隆之 東京医科大学…19
- 19_R05-01 劣化マイクロプラスチック由来吸着化学物質の体内動態モデルの構築と
影響評価
大嶋 雄治 九州大学…20
- 19_D08-01 マイクロプラスチック生成機構の解明
黒田 真一 群馬大学…22
- 20-1-11 学習記憶障害をもたらすグルタミン酸受容体結合化合物の発達神経毒性・
神経毒性を評価するインビトロ試験法の構築
關野 祐子 東京大学…23
- 20-3-02 発達神経毒性ポテンシャルのスクリーニングとしての短期*in vivo*
甲状腺ホルモン影響評価法の開発
山田 智也 住友化学株式会社…24
- 20-3-06 発達期神経評価指標を用いた化学物質毒性評価法の確立
古武 弥一郎 広島大学…25
- 20-3-08 発達神経毒性のAOP解明に資する神経炎症評価法の確立
西村 有平 三重大学…26
- 20-3-10 化学物質誘導性甲状腺機能低下症の発達神経毒性評価に資する
Adverse Outcome Pathwayの構築
中西 剛 岐阜薬科大学…27
- 20-6-04 マイクロプラスチックの環境リスク評価のための概念モデルの構築と
東京湾での試行的リスク評価
内藤 航 産業技術総合研究所…28
- 21-2-01 肺胞マクロファージの活性化機構を基盤とした炎症性微粒子の
評価法の開発
黒田 悦史 兵庫医科大学…29
- 21-3-01 2層膜皮膚拡散モデルを用いた化学物質の経皮暴露後の吸収性
in silico予測
藤堂 浩明 城西大学…30



研究表題

18_S01-01：再構築皮膚モデルを用いた*in vitro*皮膚感作性試験法EpiSensA (Epidermal Sensitization Assay) のバリデーション研究

代表研究者

水町 秀之 (花王株式会社 安全性科学研究所 研究員)

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

共同研究者

鈴木 将 (花王株式会社 安全性科学研究所 研究員)

研究内容要旨

既存の動物実験代替法において、難水溶性物質 (例: $\log Kow > 3.5$) は試験への適用や判定が困難であるという共通の課題が存在する。そこで我々は、被験物質の溶解性に関わらず、動物試験同様の広い適用性を有するツールとして再構築ヒト表皮モデルに着目し、角化細胞応答に関わる4つの遺伝子発現変化を指標にした試験法EpiSensAを開発した。動物試験に対する予測性を検証した結果、EpiSensAは水溶性物質で既存代替法と同等、難水溶性物質ではより高い予測性を有することを明らかにした。そこで本研究では、EpiSensAのOECDテストガイドライン収載を目的に、EpiSensAの施設内および施設間再現性を検証するため、2018年7月よりJaCVAM (日本動物実験代替法評価センター) の下で国際バリデーション研究を開始した。昨年度はコーセー、食品薬品安全センター、ライオンの非熟練者4名に技術移譲性検証を実施し、無事達成条件を満たしたことから、VMT (validation management team) メンバー内で技術移譲の完了が合意された。これを受け、2018年11月より15物質を用いたPhase I (施設内再現性検証) が開始された。花王より3つの試験施設への技術移譲が問題なく完了したことを受け、15物質を用いたPhase I (施設内再現性検証) が開始された。Phase Iではコード化された15物質について各施設3回の試験が行われた。必要に応じてプロトコルの改訂や追試験を実施した。施設内再現性は平均91%となり、目標値 (85%) を上回った。これより、VMTによりPhase Iの完了とプロトコルの改訂が合意された。続くPhase II (施設間再現性検証) では、コード化された12物質について各施設1回の試験が行われた。Phase Iの15物質を合わせた27物質について、施設間再現性は89%となり、目標値 (80%) を上回った。ただし、揮発性被験物質によるクロスコンタミネーションの影響が懸念されたため、この影響を避けられるようにプロトコルの改訂を行った。27物質における参加施設でのハザード予測性は、試験開発施設の値と同等であると判断した。以上より、VMTによりPhase IIの完了とプロトコルの改訂が合意された。

研究期間

2021年3月 - 2022年2月

特記事項

日化協LRI研究報告会にて口頭発表 (web開催、2021年8月20日)

成果発表

日本動物実験代替法学会 第34回大会、沖縄とwebのハイブリット開催、2021年11月

研究表題

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

代表研究者

善本 隆之（東京医科大学・医学総合研究所・免疫制御研究部門）

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

共同研究者

溝口 出（東京医科大学・医学総合研究所・免疫制御研究部門）

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

研究内容要旨

感作性化学物質には、呼吸器と皮膚感作性の2種類あり、両者の化学物質に対して講ずるべき危機管理対策のレベルが全く異なるにも関わらず、既存のin vitro感作性評価法では、両者を見分けることができない。我々は、呼吸器と皮膚アレルギー反応の作用機序の違いに基づき、呼吸器アレルギーの発症に重要なヘルパー T（Th）2分化誘導に特異的に関与する分子を指標に、両者を識別可能な汎用性の高いin vitro評価法を開発することを目指している。我々は、以前に、ヒト気道上皮細胞株と末梢血CD14+単球由来未成熟樹状細胞（DC）、線維芽細胞株の3種類の細胞を用いて、生体内の気道上皮組織をより忠実に模倣した新しい3次元DC共培養系を構築し、DCでのTh2分化誘導に特異的に関与する副刺激分子OX40 ligand（OX40L）のmRNA発現増強を指標に、呼吸器と皮膚感作性化学物質の識別が可能であることを見出した（Mizoguchi et al. Front Immunol. 2017）。そこで、本研究では、そこへ、さらにCD4+T細胞を加えて、感作性の有害性発現経路のKey event 4であるT細胞を指標にした新しい2ステップの3次元DC/T共培養系の開発と、さらに汎用性を高めるため単球細胞株やTh2細胞株を作製し、その系に応用する試みを行っている。

この第9期では、DCとして末梢血単球に細胞生存や周期に関わる遺伝子を導入した単球細胞株より分化誘導した未成熟DCを用い、3種類ずつの代表的呼吸器と皮膚感作性化学物質を用いて3次元DC共培養系に応用すると、プライマリーDCと同様に皮膚感作性化学物質に比べ呼吸器感作性化学物質刺激でOX40L mRNA発現増強がより強く見られた。次に、2ステップ3次元DC/T共培養系でアロジェニックなナイーブCD4+T細胞を反応させると、同様に皮膚感作性化学物質に比べ呼吸器感作性化学物質で、刺激2日後にTh2分化に重要な転写因子GATA-3のmRNA発現増強と共に、5日後にIL-4 mRNA発現増強がより強く見られた。さらに、アロ抗原特異的Th2細胞株を用いると、12時間後にIL-4 mRNA発現が、2日後にはELISAによりIL-4産生が強く見られた。本共培養系が、呼吸器感作性の評価法の代替法にならないか、さらに、検討を続けている。

研究期間

研究期間：2021年3月－2022年2月

特記事項

日化協LRI研究報告会にて口頭発表（web開催、2021年8月20日）

成果発表

1. Mizoguchi I, et al. A novel coculture system for assessing respiratory sensitizing potential by IL-4 in T cells. ALTEX 2022 Feb 24. doi: 10.14573/altex.2111181.
2. 善本隆之：ヒトT細胞を指標にアレルギー感作性を評価する新規動物実験代替法の開発、第34回日本動物実験代替法学会 指定演題 Web口頭発表（2021年11月11-13日、沖縄）
3. 溝口 出他：ヒトT細胞の活性化・分化誘導を指標に感作性・アレルギー誘発性を評価する新規代替法の開発、第34回日本動物実験代替法学会 Web口頭発表（2021年11月11-13日、沖縄）大会長特別賞受賞

研究表題

19_R05-01 : 劣化マイクロプラスチック由来吸着化学物質の体内動態モデルの構築と影響評価

代表研究者

大嶋 雄治 (九州大学大学院・農学研究院・水産生物環境学 教授)

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

共同研究者

島崎 洋平 (九州大学大学院・農学研究院・水産生物環境学 准教授)

姜 益俊 (九州大学・九州大学共創学部・准教授)

研究内容要旨

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

最初に、市販ポリエチレンベレットを用いて粒径約200 μm 破碎ポリエチレンマイクロプラスチック(PE-MP)を作製し、実環境中の5年に相当する紫外線を照射して劣化させた市販破碎PE-MPを作製した。

次に、市販破碎PE-MPを用いてメダカのアントラセン(ANT)の取込における劣化の影響を調べた。市販破碎(未劣化)および市販破碎劣化PE-MPを用いた共曝露の結果、メダカ体内のANT濃度において劣化の有無による影響はなかった。しかし水単独曝露に比べて市販破碎および市販破碎劣化PE-MPではANT濃度が低い傾向を示した。PE-MPが水中のANT濃度を下げることによりANT体内濃度を低下させたと考えられた。

さらに、粒状PE-MPと市販破碎PE-MPを用いて追試を行った結果、水曝露区に対して粒状PE-MPおよび市販破碎劣化PE-MP共曝露でメダカ体内のANT濃度が低下し、曝露21日目予測値で87%、73%と推定された。この原因としてPE-MPが水中のANT濃度を下げることによりANT体内濃度を低下させたことが確認された。水中にPE-MPが存在するとANTを吸着して、体内濃度を下げる作用が確認できた。また、粒状PE-MPおよび市販破碎PE-MPともにベクター効果(体内移行の介在効果)も確認された。

これまでの3年間研究で、同一サイズ(約200 μm, 40 mg/L)のPEおよびPS-MPでANTに対するベクター効果を確認した。ベクター効果に及ぼす、形(粒状もしくは破碎)もしくは劣化による差異は顕著ではないと思われた。市販PE-MPでは、水中でANTと結合してその濃度を低下させることにより体内ANT濃度を下げることが証明できた。この原因としてPE-MPの質が起因していると思われる。

さらに、PE-MP-ANT複合モデルを構築し実環境での予測を行った結果、MP濃度が高濃度(40 mg/L)ではベクター効果は顕在化するが、MP濃度が実環境濃度程度(0.1 mg/L)に低ければANTに対するベクター効果は弱いと予測された。今後、MPの品質、粒径、ベクター化学物質、MPの性質を考慮したベクター効果予測モデルを構築し、実環境および将来予測を行う必要がある。

研究期間

2021年3月 - 2022年2月

特記事項

日化協LRI研究報告会にて口頭発表(web開催、2021年8月20日)

成果発表

【論文】

1. Assas, M., Qiu, X., Chen, K., Ogawa, H., Xu, H., Shimasaki, Y., Oshima, Y., 2020. Bioaccumulation and reproductive effects of fluorescent microplastics in medaka fish. Mar. Pollut. Bull. 158, 111446.
2. Liu, Y., Qiu, X., Xu, X., Takai, Y., Ogawa, H., Shimasaki, Y., Oshima, Y., 2021. Uptake and depuration kinetics of microplastics with different polymer types and particle sizes in Japanese medaka (*Oryzias latipes*). Ecotoxicol. Environ. Saf. 212, 112007.

3. Qiu, X., Saovany, S., Takai, Y., Akasaka, A., Inoue, Y., Yakata, N., Liu, Y., Waseda, M., Shimasaki, Y., Oshima, Y., 2020. Quantifying the ベクター effects of polyethylene microplastics on the accumulation of anthracene to Japanese medaka (*Oryzias latipes*). *Aquat. Toxicol.* 228, 105643.
4. 大嶋雄治, 島崎洋平, 2020, メダカにおけるマイクロプラスチックの動態とその影響. *マテリアルライフ*, 32, 1-5.
5. 大嶋雄治, 2020, 生物によるマイクロプラスチックの細粒化とその体内動態. *環境技術*, 49, 1-5.
6. マイクロプラスチックを介した化学物質の蓄積における劣化と形状の影響. 大嶋雄治, 島崎洋平, 高井優生, 内田祐紀哉. *日本接着学会誌*, 2022年1月
7. マイクロプラスチックのメダカ体内動態とそのベクター効果の推定 大嶋雄治, 島崎洋平. *科学と工業*, 2022年1月
8. Takai Y., Tokusumi, H., Sato, M., Inoue D., Chen K., Takamura T., Enoki S., Ueno Y., Kang I. J., Shimasaki Y., Qiu X., Oshima Y., Combined effect of diazepam and polystyrene microplastics on the social behavior of medaka (*Oryzias latipes*), *Chemosphere* (under major revision)

【学会発表】

- 1) 鳥山秀, 大嶋雄治, 島崎洋平. マイクロプラスチックの動物プランクトンからメダカへの生物濃縮. 日本水産学会九州支部例会. オンライン. 2021年1月9日
- 2) 大嶋雄治. メダカにおけるマイクロプラスチックの体内動態と生物濃縮および化学物質に対するベクター効果. 令和2年度海洋プラスチックごみ学術シンポジウム. オンライン. 2021年3月3日
- 3) 鳥山秀, 榎真太郎, 島崎洋平, 大嶋雄治. マイクロプラスチックの動物プランクトンを介したメダカへの生物濃縮. 令和2年度 日本環境毒性学会. 第1回オンライン研究発表会. 2021年3月9日
- 4) 内田祐紀哉, 早稲田真未, 井上傑士, 高井優生, 島崎洋平, 大嶋雄治. メダカにおけるアントラセンの吸収排泄に及ぼす破碎劣化マイクロプラスチックの影響. 令和3年度日本環境毒性学会. 2021年8月8日 28日 オンライン
- 5) 高井優生, 徳住英彰, 井上傑士, 佐藤萌子, 姜益俊, 島崎洋平, 大嶋雄治. 微小マイクロプラスチックと向精神薬ジアゼパムとの同時曝露がメダカの群れ形成行動に及ぼす影響. 令和3年度日本環境毒性学会. 2021年8月28日 オンライン
- 6) Yuki Takai, Yuki, Uchida, Masato Honda, Yohei Shimasaki, Yuji Oshima. The Vector Effect of Fine Microplastics(1): Combined Effect of Polystyrene Microplastics and Anthracene on Java medaka. *Plastic pollution in Asian waters*, 2022/3/5, online
- 7) Yuki Takai, Masato Honda, Abrianna Elke Chairil, Yohei Shimasaki, Yuji Oshima. The Vector Effect of Fine Microplastics(2): Estimation of the Vector Effect on Anthracene in Java medaka. *Plastic pollution in Asian waters*, 2022/3/5, online
- 8) 田村優衣, 高井優生, Lee SeokHyun, 姜 益俊, 島崎洋平, 大嶋 雄治. マイクロプラスチックがメダカの群れ行動に及ぼす影響. 令和3年度日本環境毒性学会研究発表会. 2022年3月7日 オンライン
- 9) 高井優生, 内田祐紀哉, 金沢大 本田匡人, 九州大院 島崎洋平, 大嶋雄治. 微細マイクロプラスチックのベクター効果: ポリスチレンマイクロプラスチックとアントラセンの複合影響. 令和3年度水環境学会. 2022年3月17日 オンライン
- 10) 田村優衣, 高井優生, 島崎洋平, 大嶋雄治. マイクロプラスチックがメダカの群れ行動に及ぼす影響. 令和3年度水環境学会. 2022年3月17日 オンライン
- 11) 内田祐紀哉, 早稲田真未, 井上傑士, 高井優生, 島崎洋平, 大嶋雄治. メダカにおけるアントラセンの吸収排泄に及ぼす粒状劣化マイクロプラスチックの影響. 令和3年度水環境学会. 2022年3月17日 オンライン

【講演】

- 1) 大嶋雄治, 高井優生, 劉 陽清, 内田祐紀哉, 島崎洋平. マイクロプラスチック研究の最新の知見 魚類におけるマイクロプラスチックの体内動態とそのベクター効果. *日本水環境学* 2021年9月14日
- 2) 大嶋 雄治. 水生生物におけるマイクロプラスチックの体内動態とベクター効果. *マイクロプラスチック研究の最前線 大気環境学会近畿支部シンポジウム*, 2021年7月30日 オンライン
- 3) 大嶋雄治. マイクロプラスチックのメダカ体内動態とそのベクター効果による影響. 令和3年度化学物質環境実態調査 環境科学セミナー 主催 環境省大臣官房環境保健部環境安全課. 2022年1月18日 オンライン

研究表題

19_D08-01 マイクロプラスチック生成機構の解明

代表研究者

黒田 真一 (群馬大学大学院理工学府環境創生部門)

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

共同研究者

香西 博明 (関東学院大学理工学部理工学科)

栗山 卓 (山形大学大学院有機材料システム研究科)

大谷 肇 (名古屋工業大学大学院工学研究科)

五十嵐敏郎 (金沢大学理工研究域)

比江嶋祐介 (金沢大学理工研究域)

徳満 勝久 (滋賀県立大学工学部材料科学科)

河井 貴彦 (群馬大学大学院理工学府環境創生部門)

研究内容要旨

2次マイクロプラスチックが、どのようなプラスチック製品からどのようなメカニズムで生成するのかを、高分子科学・高分子工学の観点から明らかにすることを目的として、環境中のマイクロプラスチック分析、および環境中でのマイクロプラスチック (MP) の微細化機構の解明に重点を置いて取り組んだ。

プラスチックの熱分解分析法のPy-APGC-MS測定では、不活性化処理SiO₂を希釈材とすることが有効であった。環境中のMPを分析するためのアルゴリズムを開発し、未知海洋プラスチック試料の分析への有用性を示した。

次に、河口域で回収されたMP形状はペレットとフレーク破砕片に分けられ、ペレットがフレークより多く回収された。また、PPペレット全体の13%で裂模様が観察された。球状ペレットの多くは、等方的な亀甲状パターンが認められ、これらがホットカットで製造されていたことが分かった。それに対して、全体の30%程度フレークには、平行なき裂模様が発達しており、金型 (金口) による流動成形時の分子配向の影響が見られた。ペレットの力学崩壊性を評価するため、ガラスビーズによるボールミル粉砕試験を行った結果、力学作用による実際のMPの表面の劣化層剥離による崩壊性を評価できることを見いだした。

最後に、通常型ジェットミル装置の高速旋回気流の流路にダイヤモンドディスクグラインダーを設置して回転させることにより、MPの促進生成効率を高めた。この改良型ジェットミル装置により、PS系エラストマーを処理したところ、粒径約5μmの微粒子状態にまで粉砕できた。この改良型ジェットミルを用いることによって、どのような種類のプラスチックであっても、粒径数μmの微粒子に粉砕することが可能であると思われ、生体毒性評価用の標準MPとしての利用が期待される。

研究期間

2021年3月 - 2022年2月

特記事項

日化協LRI研究報告会にて口頭発表 (web開催、2021年8月20日)

成果発表

(研究代表者発表分のみ)

- 1) 黒田真一, 「衝撃粉砕を利用したマイクロプラスチックおよびナノプラスチックの促進生成法」, 令和2年度海洋プラスチックごみ学術シンポジウム, 2021年3月3日 (オンライン)
- 2) 黒田真一, 「マイクロプラスチックに関する課題と研究の動向」, 第2回 スガウエザリング Web セミナー 2021, 2021年12月1日 (オンライン)

研究表題

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

代表研究者

関野 祐子（東京大学・院・薬学系研究科・ヒト細胞創薬学寄付講座）

〒113-0033 東京都文京区本郷7丁目3番1号 tel：03-5841-4355 e-mail：yukos@g.ecc.u-tokyo.ac.jp

共同研究者

山崎 博幸（群馬医療福祉大学・社会福祉学部）

〒371-0823 群馬県前橋市川曲町191-1 tel：027-253-0294 e-mail：yamazaki@shoken-gakuen.ac.jp

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

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

山崎 大樹（国立医薬品食品衛生研究所・薬理部・第2室）

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

小金澤紀子（群馬大学・院医・薬理学講座）

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

研究内容要旨

この研究の目的は、分子開始イベント（MIE）がグルタミン酸受容体への化合物の結合であり、有害事象（AO）が学習と記憶の障害である有害発現経路（AOP）を提案することである。まず、ドレブリン免疫反応性を有する樹状突起棘を検出するためのハイコンテンツイメージングのアルゴリズムと、機械学習による画像解析手法を確立した。次に、化学物質による樹状突起スパインの形態的变化を、ラット胎仔海馬由来神経細胞とヒトiPS細胞由来神経細胞を使って定量的に評価した。学習と記憶障害のリスクがある既知の化合物を使用して、発達神経毒性/神経毒性試験の代替方法としての可能性を検証する。

研究期間

2021年3月-2022年2月

特記事項

日化協 LRI 研究報告会にて口頭発表（web開催、2021年8月20日）

成果発表

間瀬省吾, 筒井泉雄, 光岡俊成, 小金澤紀子, 山崎博幸, 加藤祐一, 川辺浩志, 白尾智明, 関野祐子「学習記憶障害をもたらすグルタミン酸受容体結合化合物の発達神経毒性の評価: ラット海馬培養ニューロンにおけるドレブリン染色解析」第48回 日本毒性学会学術年会、神戸オンライン、2021年7月

間瀬省吾, 光岡俊成, 小金澤紀子, 山崎博幸, 加藤祐一, 筒井泉雄, 白尾智明, 川辺浩志, 関野祐子「合成カンナビノイドCP55940により誘発される樹状突起スパインへのドレブリンの過剰集積と神経細胞死」、第44回日本神経科学大会、神戸オンライン、2021年7月

間瀬省吾, 光岡俊成, 小金澤紀子, 山崎博幸, 加藤祐一, 筒井泉雄, 白尾智明, 川辺浩志, 関野祐子「合成カンナビノイドCP55940がシナプス形成にもたらす発達神経毒性: ドレブリン局在変化の解析」第64回 日本神経化学学会大会、奈良オンライン、2021年9月

関野祐子「若年者違法薬物使用防止の啓蒙活動のためのエビデンス収集」厚生労働行政推進調査事業補助金分担研究報告書（令和3年度）厚生労働省HPに掲載予定

研究表題

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

代表研究者

山田 智也（住友化学株式会社・生物環境科学研究所）

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

共同研究者

青山 博昭（一般財団法人・残留農薬研究所）

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

須藤 英典（住友化学株式会社・生物環境科学研究所）

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

研究内容要旨

甲状腺ホルモン（TH）は脳発達に必須であるが、TH低下をきたす化学物質の発達神経毒性を特定するガイドライン試験は多大な資源を要することから、スクリーニング試験が切望される。米国環境保護庁が提唱する母児ラットの血中TH濃度への影響比較試験Comparative Thyroid Assay（CTA）が有望であるが、多数の動物、適切な採血技術やTH測定技術を要する。昨年、供試動物を減らしたCTAで、児の脳のTH濃度測定や病理検査を追加する試験系の実用性検証に着手し、TH合成阻害剤6-propylthiouracil（PTU, 10 ppm）で母児ラットに50%超の顕著なTH低下や児に脳組織異常（Heterotopia）が検出されたこと、一方、肝代謝酵素誘導剤phenobarbital（PB, 1000 ppm）では母児ともに軽度なTH低下（約30%）に留まり、児の脳に組織異常はなかったことを報告した。今回、PB 1000 および1500 ppmを妊娠ラットに混餌投与し、PBの投与量の妥当性や結果の再現性を検証したところ、1500 ppm群は毒性発現状況から過量投与であったが、1000ppm群では昨年の結果を再現した。また、PTU 10 ppm群を設定し連続切片にて脳を検査したところHeterotopiaの検出精度が向上した。以上の結果から、本試験は児のTH評価系として実用性があること、強力なTH合成阻害剤の結果をそのまま肝代謝酵素誘導剤には外挿できない可能性があることが示唆され、更なる研究が必要と考えられた。

研究期間

2021年3月－2022年2月

特記事項

日化協LRI研究報告会にて口頭発表(web開催、2021年8月20日)

成果発表

○須藤英典¹、佐藤旭²、緒方敬子¹、南健太¹、小坂忠司²、北條仁²、高橋尚史²、富山成人²、岩下勝将¹、青山博昭²、山田智也¹（¹住友化学株式会社、²一般財団法人残留農薬研究所）「発達神経毒性ポテンシャルのスクリーニングとしての短期*in vivo*甲状腺ホルモン影響評価法の開発：propylthiouracilおよびphenobarbitalの影響検出評価 I. 母動物と胎児に対する影響」第48回日本毒性学会学術年会、神戸、2021年7月9日発表

○佐藤旭¹、須藤英典²、緒方敬子²、南健太²、小坂忠司¹、北條仁¹、高橋尚史¹、富山成人¹、岩下勝将²、青山博昭¹、山田智也²（¹一般財団法人残留農薬研究所、²住友化学株式会社）「発達神経毒性ポテンシャルのスクリーニングとしての短期*in vivo*甲状腺ホルモン影響評価法の開発：propylthiouracilおよびphenobarbitalの影響検出評価 II. 母動物と哺育児に対する影響」第48回日本毒性学会学術年会、神戸、2021年7月9日発表

山田智也（住友化学株式会社）「化学物質の甲状腺ホルモン低下作用に起因する発達神経毒性ポテンシャルのスクリーニング」第61回日本先天異常学会学術集会、On-line開催、2021年8月8日発表

山田智也（住友化学株式会社）「Comparative Thyroid Assay：発達神経毒性ポテンシャルの*in vivo*スクリーニング試験としての周産期曝露による母児ラットの甲状腺ホルモン影響比較試験の現状」第49回日本毒性学会学術年会、札幌、2022年7月発表予定

南健太¹、○須藤英典¹、佐藤旭²、緒方敬子¹、小坂忠司²、北條仁²、高橋尚史²、富山成人²、青山博昭²、山田智也¹（¹住友化学株式会社、²一般財団法人残留農薬研究所）「ラットの周産期曝露による児動物の甲状腺ホルモン影響検出試験としてのDownsized Comparative Thyroid Assayの検証：フェノバルビタールの影響の再現性確認」第49回日本毒性学会学術年会、札幌、2022年7月発表予定

研究表題

20-3-06 発達期神経評価指標を用いた化学物質毒性評価法の確立

代表研究者

古武 弥一郎 (広島大学・医系科学(薬)・生体機能分子動態学研究室)

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

共同研究者

諫田 泰成 (国立衛研・薬理部)

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

研究内容要旨

発達期において感受性が高いと考えられている化学物質の脳神経に対する影響を調べる実験は、OECDテストガイドラインなどにより評価方法が整備、標準化されているが、多大な労力と大量の実験動物の犠牲の上に成り立っており、より簡便でかつ精度の高い評価方法が望まれている。近年、神経科学領域の基礎研究により、神経突起伸長や神経回路再編成にかかわる分子などが次々と明らかにされているが、これらの分子を指標に化学物質影響を評価しようという試みはほとんどない。そこで本研究の目的は、神経発達におけるキー分子の中から化学物質の発達期における神経毒性を評価するよりよい指標を見出し、化学物質の発達期神経毒性評価における有用性を明らかにすることである。

2年目にあたる今年度は、遺伝子発現データのばらつきを解消するため、実験者が変わることによる実験のバリデーションチェックを行った。胎仔大脳皮質の切り出し位置、播種前のセルカウント方法などを厳密に統一することにより、以前よりばらつきの少ないデータが得られるようになった。次に、陽性対照物質候補であるアクリルアミドを曝露した際に、神経発達において重要な役割を果たす12種類の分子をコードするmRNA発現変化を培養21日目まで調べた。その結果、メチル水銀と異なる発現パターンを示す遺伝子もあったものの、*Dlg4*, *Syp*, *Bdnf*の3遺伝子の発現はメチル水銀曝露群と同様の時期に変化することが示唆された。ヒトiPS神経細胞の実験条件も整ったため、次年度でラット大脳皮質神経細胞における評価化合物を増やすとともに、ヒトiPS神経細胞との比較を行い、より優れた評価指標を明らかにする予定である。

研究期間

2021年3月 - 2022年2月

特記事項

日化協LRI研究報告会にて口頭発表 (web開催、2021年8月20日)

成果発表

本年度はなし

研究表題

20-3-08 発達神経毒性のAOP解明に資する神経炎症評価系の開発

代表研究者

西村 有平 (三重大学大学院医学系研究科統合薬理学)

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

共同研究者

白水 崇 (三重大学大学院医学系研究科統合薬理学)

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

駒田 致和 (近畿大学理工学部生命科学科発生生物学研究室)

〒577-8502 大阪府東大阪市小若江3-4-1 TEL: 06-4307-3047 (内線4382)

研究内容要旨

自閉症や注意欠陥多動障害、学習障害などの神経発達症の発症頻度は年々増加しており、大きな社会的問題となっている。発達期における化学物質曝露は神経発達症の発症リスクを高めることが示唆されているが、その詳細なメカニズムについては不明な点が多く残されている。化学物質の毒性メカニズムには様々なmolecular initiating event (MIE) が関与するが、異なるMIEが共通のkey event (KE) を介して毒性を発揮する場合も多い。このような共通のKEを評価できる試験法を開発することは、化学物質のadverse outcome pathway (AOP) 解明につながる有効な戦略である。神経幹細胞からニューロンやアストロサイトへの分化障害や、中枢神経系に常在する免疫細胞であるミクログリアを介した神経炎症は、化学物質の発達神経毒性に共通するKEとして注目されている。本研究の目的は、ミクログリア、ニューロン、アストロサイトに異なる蛍光蛋白質を発現するゼブラフィッシュを作製し、発達期における化学物質曝露が、ミクログリアの動態や、ニューロンやアストロサイトへの分化に与える影響を簡便に評価できる試験法を開発することである。2021年度は、ミクログリア特異的に蛍光蛋白質mVenusを、ニューロン特異的に蛍光蛋白質Ceruleanを、アストロサイト特異的に蛍光蛋白質mCherryを発現する3色ゼブラフィッシュを作製した。また、神経炎症を誘導する陽性化学物質としてエタノールを選択し、受精後2日目から5日目までエタノールを曝露したゼブラフィッシュにおけるミクログリアの動態変化を生体蛍光イメージングで検出することができた。2022年度は、複数の陽性化学物質(エタノール、バルプロ酸、クロルピリフォス、エチニルエストラジオール)と陰性化学物質(アセトアミノフェン、デフェロキサミン)を用いて、3色ゼブラフィッシュの生体蛍光イメージングによる神経炎症評価系の確立を目指す。

研究期間

2021年3月 - 2022年2月

特記事項

日化協LRI研究報告会にて口頭発表(web開催、2021年8月20日)

成果発表

1. Nishimura Y, Kanda Y, Sone H, Aoyama H: Oxidative Stress as a Common Key Event in Developmental Neurotoxicity. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2021, 2021:6685204.
2. Higuchi A, Wakai E, Tada T, Koiwa J, Adachi Y, Shiromizu T, Goto H, Tanaka T, Nishimura Y: Generation of a Transgenic Zebrafish Line for In Vivo Assessment of Hepatic Apoptosis. *Pharmaceuticals* 2021, 14(11):1117.
3. Adachi Y, Higuchi A, Wakai E, Shiromizu T, Koiwa J, Nishimura Y: Involvement of homeobox transcription factor Mohawk in palatogenesis. *Congenital Anomalies* 2022, 62(1):27-37.
4. Nishimura Y, Kurosawa K: Analysis of gene-environment interactions related to developmental disorders. *Front Pharmacol* 2022 Mar 17. doi: 10.3389/fphar.2022.863664.

研究表題

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

代表研究者

中西 剛 (岐阜薬科大学 衛生学研究室)

共同研究者

松丸 大輔 (岐阜薬科大学 衛生学研究室)

研究内容要旨

妊娠期における甲状腺機能低下は児の脳の発達に少なからず影響を与える可能性があることから、甲状腺機能低下を誘導するような化学物質に関する懸念が高まっている。しかし妊娠期の甲状腺機能低下と児の脳の発達への影響についての因果関係については不明な点が多く、毒性試験における甲状腺機能関連指標の変動が化学物質のリスク評価に十分に活用されていない。本研究では、成熟神経細胞マーカー分子プロモーターの下流にルシフェラーゼ (Luc2) 遺伝子と LacZ 遺伝子を導入したレポータートランスジェニックマウス (Tgマウス) を作製し、この Tgマウスを用いることで問題の解決を試みる。今年度は Tgマウスを用いた *in vivo* イメージングの有用性の検証と妊娠期に甲状腺機能低下を誘導した際のレポーター遺伝子の発現変動について解析を行った。その結果、Tgマウスを用いた児動物の脳の *in vivo* イメージングの結果は、臓器を摘出した組織レベルでのレポーター遺伝子の発現を検討した結果を反映したものとなった。また Tg妊娠マウスに、甲状腺機能低下を誘導する条件で抗甲状腺薬を投与して児動物の脳への影響を検討したところ、*in vivo* イメージングによりその影響を捉えることに成功した。以上の結果から、我々の開発した Tgマウスと *in vivo* イメージングを用いることで、妊娠期の化学物質曝露による児動物の脳への影響を非侵襲的に検出できる可能性が示された。今後は妊娠期の甲状腺機能低下時に誘導される児動物の脳への影響を、レポーター遺伝子の発現変動を指標に詳細に検討する予定である。

研究期間

2021年4月 - 2022年3月

特記事項

日化協 LRI 研究報告会にて口頭発表 (web 開催、2021年8月20日)

成果発表

<学会発表>

- 1) 石田慶士, 南川祥輝, 森 一馬, 松丸大輔, 中西 剛, 新規発達神経毒性評価系開発に向けた神経分化トレーサーマウスの解析, 第48回日本毒性学会学術年会 (神戸 / Web ハイブリッド開催)
- 2) 南川祥輝, 石田慶士, 森 一馬, 辰巳佳乃子, 松丸大輔, 田熊一敏, 中西 剛, 神経分化トレーサーマウスを用いた新規発達神経毒性評価系の有用性検証, フォーラム2021: 衛生薬学・環境トキシコロジー (船橋市 / Web ハイブリッド開催)

研究表題

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

代表研究者

内藤 航 (国立研究開発法人 産業技術総合研究所 安全科学研究部門 研究グループ長)
〒305-8569 茨城県つくば市小野川16-1 e-mail: w-naito@aist.go.jp

共同研究者

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

研究内容要旨

本研究の目的は、マイクロプラスチック(MP)の環境リスク評価に資する国内外の既存文献のレビューを行い、MPのリスク評価手順を具体的に示した概念モデルを開発し、東京湾を対象地域とした試行的リスク評価を実施することである。さらに、より現実的なリスク評価に必要な研究課題やリスク評価における留意点を明らかにする。2021年度は、排出量推定、曝露解析、有害性評価およびリスク評価についての最新の動向やパラメータ検討のための文献レビューと、東京湾を対象とした試行的リスク評価の実施に向けて、主要な発生源からの排出量推定、曝露濃度解析における重要パラメータの評価、種の感受性分布(SSD)作成のためのデータセットの整備とSSDに基づく影響濃度の算出を試みた。さらに、海洋プラスチックごみやMPに対する公衆の認知を知るためのオンラインアンケートを実施した。次年度は、今年度に検討したMPの環境リスク評価に資する手法やデータを検証しつつ、東京湾を対象とした試行的リスク評価を例示し、MPの特性を考慮した環境リスク評価・管理の概念モデル(枠組みや考え方)を提示する。さらに、最近の動向を踏まえ、より現実的なリスク評価に必要な研究課題やリスク評価における留意点を更新する。

研究期間

2021年3月 - 2022年2月

特記事項

日化協LRI研究報告会にて口頭発表(web開催、2021年8月20日)

成果発表

1. 岩崎雄一、眞野浩行、林 彬勲、内藤 航 「マイクロプラスチックの水生物への粒子影響に着目した有害性評価の現状と課題」環境毒性学会誌 24: 53-61, 2021.
2. Takeshita KM, Iwasaki Y, Sinclair TM, Hayashi TI, Naito W “Developing a species sensitivity distribution for nano and microplastic particles by using Bayesian hierarchical modeling” SETAC NA 42nd Annual Meeting、口頭発表、2021年11月(オンライン)
3. Takeshita KM, Iwasaki Y, Sinclair TM, Hayashi TI, Naito W. “Illustrating a Species Sensitivity Distribution for Nano and Microplastic Particles Using Bayesian Hierarchical Modeling” Env. Tox. Chem. doi:10.1002/etc.5295, 2022
4. 小野恭子、薛 面強、内藤航、恒見清孝 「東京湾に流入するマイクロプラスチックの発生源解析の試み」第56回日本水環境学会年会、ポスター発表、2022年3月、富山大学(オンライン)

研究表題

21-2-01 肺胞マクロファージの活性化機構を基盤とした炎症性微粒子の評価法の開発

代表研究者

黒田 悦史 (兵庫医科大学 免疫学講座)

〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町1-1 tel: 0798-45-6574 e-mail: kuroetu@hyo-med.ac.jp

共同研究者

安田 好文 (兵庫医科大学 免疫学講座)

松下 一史 (兵庫医科大学 免疫学講座)

中平 雅清 (兵庫医科大学 免疫学講座)

足立 匠 (兵庫医科大学 免疫学講座)

森本 泰夫 (産業医科大学 産業生態科学研究所 呼吸病態学)

和泉 弘人 (産業医科大学 産業生態科学研究所 呼吸病態学)

白崎 善隆 (東京大学大学院薬学系研究科 生体分析化学教室)

研究内容要旨

アレルギー疾患は日本を含む先進国において増加傾向にあり、社会問題の一つとなっている。その要因の一つとして大気中に浮遊する微粒子が注目されており、PM2.5、黄砂、ナノ粒子などの吸入がアレルギー疾患発症および増悪に関与することが明らかにされている。このような微粒子はアレルゲンに対する免疫反応を増強・促進する「アジュバント」として働くため、免疫反応が起こりにくい少量のアレルゲンに対してもアレルギー性炎症を引き起こされてしまう。現状では微粒子のアジュバント効果を *in vitro* で評価する適切な方法が存在していないため、微粒子のアレルギー感作効果を評価する *in vitro* の評価法は確立していない。一般に、肺に吸入された異物は肺の掃除屋であり免疫細胞である肺胞マクロファージに貪食され処理される。我々はアレルギー性炎症を引き起こす炎症性微粒子であるアラムの貪食により肺胞マクロファージの細胞死が誘導され、細胞死に依存して IL-1 α が放出されること、さらに放出された IL-1 α がアレルギー性炎症の引き金となる IgE を誘導することを見出した。これらの結果は微粒子に対する肺胞マクロファージの応答がアレルギー性炎症を引き起こす微粒子を見分ける指標として有効である可能性を示したものであり、このような背景から炎症性微粒子の *in vitro* 評価法開発の着想に至った。

今期においては、1) 肺胞マクロファージの *in vitro* 誘導法および細胞株作製の検討、2) IL-1 α 以外の新規評価因子の探索、3) *in vitro* の結果を評価するための *in vivo* 実験系の立ち上げ、4) 微粒子応答の新しい評価法としてのライブセルイメージング法の検討を行なった。これらの実験のうち新規評価因子の探索として脂質メディエーターの網羅的解析を行ったところ、ある種の脂質メディエーターが炎症性微粒子の刺激によって肺胞マクロファージから強く誘導されることを見出し、肺への微粒子の投与においても誘導されることを確認した。これらの結果より脂質メディエーターが IL-1 α とともに *in vitro* および *in vivo* の評価に利用可能であると考えられ、現在その有効性について検討している。さらにライブセルイメージングでは炎症性微粒子の刺激により肺胞マクロファージの細胞死の結果として IL-1 α が放出されることが観察された。同様の実験を様々な炎症性微粒子を用いて行うことで、微粒子に対する肺胞マクロファージの応答を観察する評価法としての有用性について検討する計画である。

研究期間

2021年3月 - 2022年2月

特記事項

日化協 LRI 研究報告会にて口頭発表 (Web 開催、2021年8月20日)

成果発表

黒田悦史「吸入性微粒子による肺免疫の変調とアレルギー性炎症」第62回大気環境学会年会 特別集会 Web 開催、2021年9月16日

研究表題

21-3-01：2層膜皮膚拡散モデルを用いた化学物質の経皮暴露後の吸収性 *in silico* 予測

代表研究者

藤堂 浩明 (城西大学 薬学部 薬粧品動態制御学研究室)
〒350-0295 埼玉県坂戸市けやき台1-1 tel：049-271-7367 e-mail：ht-todo@josai.ac.jp

共同研究者

杉林 堅次 (城西大学 薬学部) 〒350-0295 埼玉県坂戸市けやき台1-1
高山 幸三 (城西大学 薬学部) 同上
板倉 祥子 (城西大学 薬学部) 同上
森 健二 (城西国際大学 薬学部) 〒283-8555 千葉県東金市求名1番地
押坂 勇志 (城西国際大学 薬学部) 同上
武井 千弥 (城西国際大学 薬学部) 同上
渡邊 哲也 (奥羽大学 薬学部) 〒963-8611 福島県郡山市富田町字三角堂31-1
杉野 雅浩 (奥羽大学 薬学部) 同上

研究内容要旨

皮膚は様々な化学物質の暴露部位であり、化学物質の皮膚透過性、体内吸収量、皮膚局所濃度などの予測は化学物質の安全性を保証する上で非常に重要である。これらを予測する *in silico* モデルの多くは、暴露された化学物質の透過係数 (P , 単位 cm/s) の予測に基づいており、一定の予測精度が得られている²⁾。一方で、経皮暴露後の化学物質の体内吸収量は、化学物質の皮膚透過量と角層下量の和から算出されているが、 P 値のみでは皮膚透過量の算出は可能であるものの、暴露物質の皮膚局所安全性にも関係する角層下量を予測することはできない。さらに、身体の部位ごとに異なる角層厚によって皮膚透過性 (吸収性) が大きく影響を受けることが知られている²⁾。しかし、暴露部位の角層厚を考慮した化学物質の体内吸収量を予測するモデルはほとんどなく、異なる暴露部位からの吸収量を予測する *in silico* モデルは、実用性に欠けた精度の低い吸収性予測と言わざるを得ない。

我々はすでに皮膚を角層と生きた表皮・真皮の2層からなる皮膚拡散モデル (拡散モデル) にて皮膚透過性を解析し、皮膚透過量-時間曲線から算出した皮膚透過パラメータ (角層分配性 K_{sc} 、角層中拡散係数 D_{sc} 、生きた表皮分配性 K_{ved} 、生きた表皮・真皮中拡散性 D_{ved}) を用い、角層厚や生きた表皮・真皮厚を自由に変化させたときの体内吸収量およびその経時変化を精度よく予測できることを報告している¹⁾。しかしながら、本モデルは、皮膚透過パラメータを暴露物質を用いた *in vitro* 皮膚透過試験より獲得しなければならない欠点を有するため、経皮暴露後の経時的な吸収性予測をするためには、ヒト摘出皮膚を用いた *in vitro* 試験の実施が必要となる。そこで、本年度は、皮膚透過パラメータと化学物質の特性値 (分子量、脂溶性、分子体積、分子のHOMO (最高占有分子軌道)-LUMO (最低非占有分子軌道) のエネルギー差など) との関係性を明らかにすることで、*in silico* モデルの開発を目指した。

線形回帰を用いた検討では、化学物質が有する特性値を用いても、各皮膚透過パラメータと高い相関を有する関係を得ることができなかった。一方、ランダムフォレスト回帰分析を用い、分子量、脂溶性、HOMO、LUMO を説明変数として回帰分析を行ったところ、いずれの皮膚透過パラメータとも良好な相関が得られることが明らかとなった。また、30化合物についてヒト皮膚透過性予測をランダムフォレスト回帰分析を用いて実施したところ、2種の化学物質は5倍以上の透過係数の差が確認されたものの、22種の化学物質では2倍以内の差であった。今後は、EDETTOX database に掲載されている種々化合物の皮膚透過性の予測性について評価し、本手法の適用範囲を明らかとしたい。

研究期間

2021年3月 - 2022年2月

特記事項

日化協研究報告会にて口頭発表 (web開催、2021年8月20日)

成果発表

ICCA-LRI Workshop (2022年6月20日)

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



Annual Report 2021

一般社団法人 日本化学工業協会

〒104-0033 東京都中央区新川1丁目4番1号(住友不動産六甲ビル)

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

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

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

LRI 専用 URL : <http://www.j-lri.org/>



インクは、環境にやさしい大豆油インクを使用しています。

2022年7月発行

2022.07.500