

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 2024

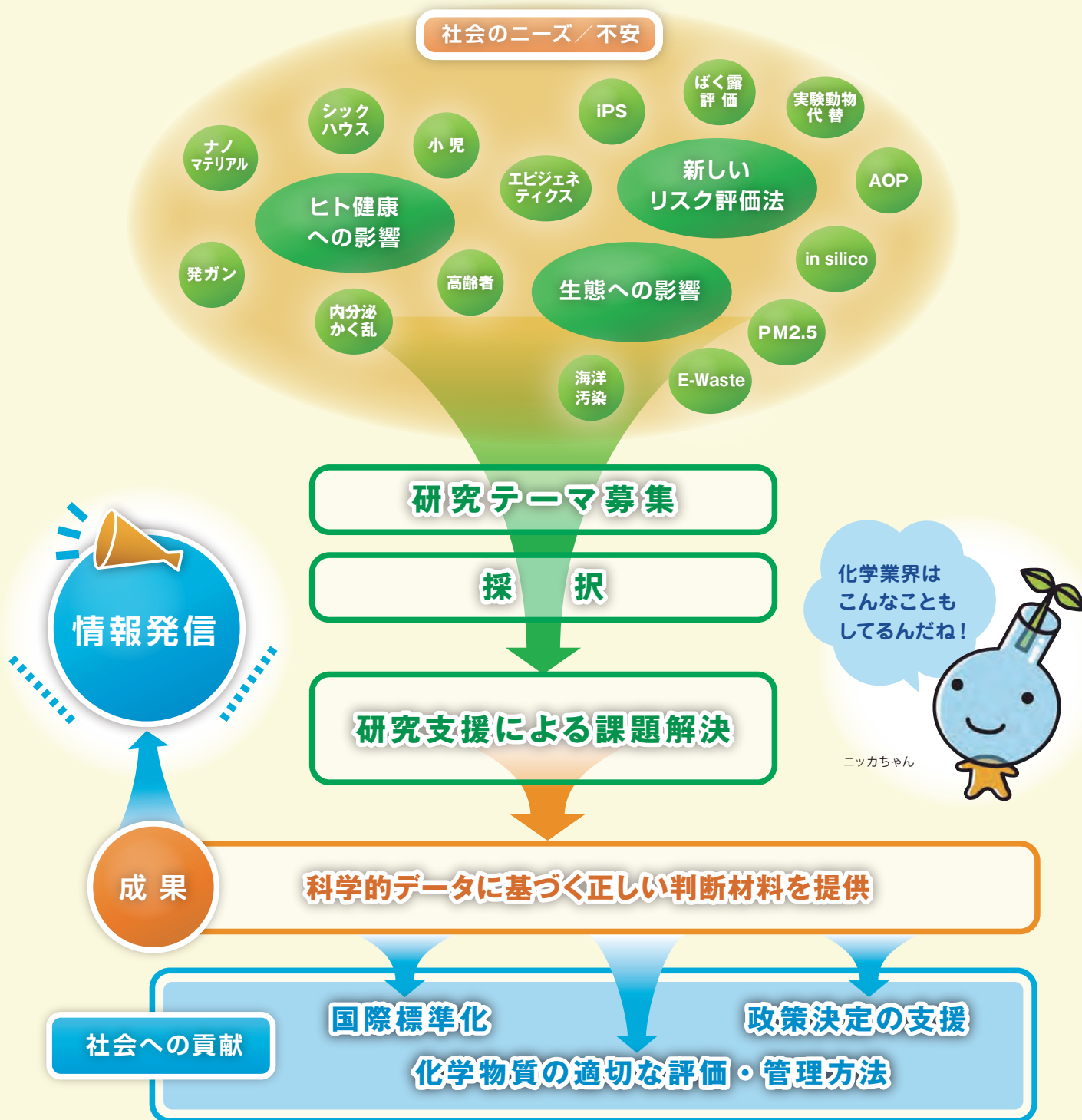


2024

Annual Report 2024

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 2024

一般社団法人 日本化学工業協会



日化協 LRI 25 周年にあたって

LRI（長期自主研究）は、ICCA（国際化学工業協会協議会）が主導し、1999 年に開始され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取り組みです。日本では日化協が翌 2000 年に開始し、今年は日化協 LRI の 25 周年にあたります。この間、ACC（米国化学工業協会）や Cefic（欧州化学品工業連盟）との国際協力も含め、さまざまな課題に取り組んできました。一方で、科学技術の飛躍的な進展に伴って新たな課題が顕在化し、安全安心に対する世間の関心は高まっています。そのような中で、科学的知見やエビデンスに基づいた課題解決の取り組みである LRI への期待はますます高まっていると感じます。

会員企業が自主的に参画する LRI 研究戦略企画部会や運営委員会では、社会のニーズに即した研究課題を採択し、その成果が活用されるよう努めています。まず、研究範囲を定めた課題提案依頼書を作成し、研究課題を公募します。応募された研究課題については、各委員が、研究へのニーズ、成果の活用、技術的価値や実現可能性といった観点から評価を行い、最終的に運営委員会で審議して採否を決定します。採択された研究課題については、LRI 研究戦略企画部会の部員が分担して先生方と意見交換を行い、方向性をすり合わせるとともに進捗をモニタリングします。研究である以上、期待される成果が得られないこともありえるため、毎年度、研究継続の可否を判断しています。

近年では、課題解決の観点から行政との連携も重視しています。毎年 8 月に開催される日化協 LRI 研究報告会のシンポジウムでは、行政からもシンポジストをお迎えし、人材育成（2021 年）、動物実験代替試験法の推進と実用化（2022 年）、リスク評価手法の現状と今後（2023 年）、サーキュラーエコノミー実現への取り組み（2024 年）といったテーマで意見交換を進めています。この取り組みは、今後も継続・発展させる予定です。

本レポートは 2025 年 2 月までの成果を取りまとめたものです。2025 年 8 月 29 日に予定されている LRI 研究報告会など、最新の成果や今後の活動計画についてはウェブサイト（<https://www.j-lri.org/>）で紹介していますので、ぜひご覧いただき、日化協 LRI に対する一層のご指導・ご支援をお願い申し上げます。

LRI 運営委員会委員長（住友化学株式会社） 小田原 恭子

社会ニーズに応えた LRI であるために

アニュアルレポートの冒頭、表紙をめくったページには、「LRI は、社会のニーズにあった研究を支援しています」と書かれています。私たちを取り巻く環境が大きく動いているという認識のもと、社会のニーズに応え、安心・安全につながる研究を支援するという趣旨が謳われています。

現在、日化協 LRI の実施課題の決定の流れは、まず日化協がテーマを設定して提案依頼書（RfP = Request for Proposal）を提示、それに対して大学や国研などの研究者が研究課題を提案、日化協の審議プロセスにより採択可否が決定されるというものです。日化協 LRI の「社会のニーズにあった」は、この RfP に込められていると言えます。本稿の執筆時点では、日化協 LRI ホームページにて、第 13 期課題（2025 年 3 月 1 日～2026 年 2 月 28 日）の RfP を見るのですが、1）NAMs（New Approach Methodologies）/ 動物実験代替法の開発、2）NAMs/ 新規な課題を解決するための試験法の開発、3）ヒトへのばく露に関する予測手法の開発、4）環境に対するリスク評価に関する研究、5）新しい特性を持つ化学物質の安全性評価、6）規制利用における課題を解決するための評価法の開発という 6 つのテーマが挙げられています。

RfP の中身を概観しますと、例えば、以前からの主役である代替試験法を始めとする試験法開発に関しては、NAMs 関連の諸テーマとして、その利活用も見据えて、間口が広く設定されています。それに加え、暴露評価やリスク評価の方法に関するテーマも設定されています。また、近年社会的に関心の高が高まっている PFAS やプラスチック関連のテーマも挙げられています。第 1 期（2012 年度）の頃からの変化は明らかで、社会ニーズを反映してテーマ設定がなされていると言えるでしょう。敢えて言えば、個人的には、化学物質管理を取り巻く国内外の昨今の状況を踏まえ、今後は、持続可能性に関するテーマや社会科学的なテーマを設定することも検討に値するだろうと考えています。

ただ、日化協 LRI が真に社会ニーズにあったものとなるためには、RfP の内容が社会ニーズを踏まえているだけでは十分ではありません。RfP に応えて、研究者による優れた研究提案・研究実施が不可欠だからです。関連分野の研究者に LRI 事業の存在を知ってもらうことに留まらず、RfP に込められた社会ニーズや課題意識自体を発信することも、関連研究分野を涵養するという観点からは重要でしょう。顧問会議もその一端を担う役割を果たしていきたいと思います。

LRI 顧問会議議長（国立研究開発法人 産業技術総合研究所） 蒲生 昌志

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に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」に重点を置いて2012年にスタートした新LRIは2024年度で第12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った結果、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の優先研究領域について、調査・ヒアリング、環境分析ならびに実績評価を行った結果から、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) ニーズの反映と成果活用をより明確に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、「社会およ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。2024年度(第12期)は、2023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います。

(3) 情報発信

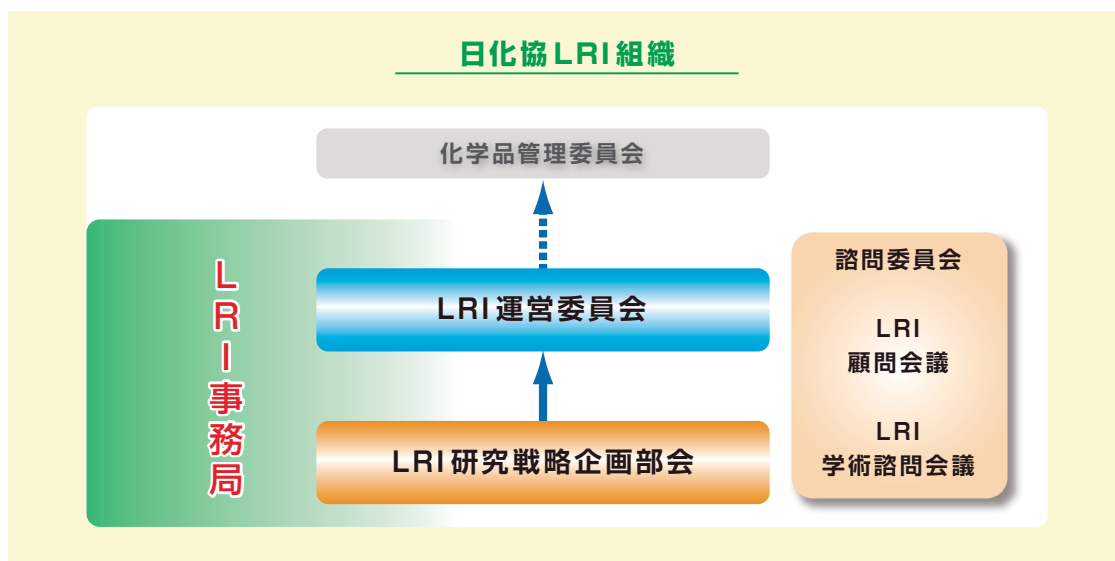
LRIでは、専門家だけを対象にするのではなく、一般消費者の皆様にも分かりやすく伝えるということも重要なポイントと考え、色々な広報活動も行っています。LRIの研究成果や課題募集等の活動全般を専用のウェブサイトから発信すると共に、成果の公開として、研究報告会、Annual Report(本誌)の他、各種学会での講演、展示等も行っています。また、LRIの知名度向上と各学会との関係強化、若手研究者の育成を目的に、日本毒性学会及び日本動物実験代替法学会にLRI賞を設置しています。

③ 2024～2026年度の研究分野

1	NAMs(New Approach Methodologies)/動物実験代替法の開発
2	NAMs(New Approach Methodologies)/新規な課題を解決するための試験法の開発
3	ヒトへのばく露に関する予測手法の開発
4	環境に対するリスク評価に関する研究
5	新しい特性を持つ化学物質の安全性評価
6	規制利用における課題を解決するための評価法の開発

(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)

2025年7月1日現在

氏 名	所 属 役 職 等
● 議長	
蒲生 昌志	国立研究開発法人 産業技術総合研究所 安全科学研究部門 部門長
● 委員	
有田 芳子	主婦連合会 参与
織 朱實	上智大学 地球環境学研究科 教授
小出 重幸	日本科学技術ジャーナリスト会議 理事
小島 肇	公立大学法人山陽小野田市立山口東京理科大学 工学部医薬工学科 教授
高橋 義和	UAゼンセン 製造産業部門 副事務局長
堤 康央	大阪大学大学院 薬学研究科 教授
林 真	makoto international consulting 代表
福島 昭治	大阪市立大学（現 大阪公立大学） 名誉教授
足利太可雄	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 ゲノム安全科学部 第四室 室長
小池 英子	国立研究開発法人 国立環境研究所 環境リスク・健康領域 副領域長

■ LRI 学術諮問会議 委員(敬称略)

2025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 環境獣医科学分野 毒性学教室 教授
国末 達也	愛媛大学 先端研究・学術推進機構 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 ゲノム安全科学部 部長
關野 祐子	東京大学大学院 農学生命科学研究科 獣医学専攻 獣医衛生学教室 特任教授
高橋 祐次	国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 毒性部 動物管理室 室長
中西 剛	岐阜薬科大学 生命薬学大講座 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 第三室 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	国立研究開発法人 国立環境研究所 環境リスク・健康領域 領域長
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	大阪公立大学大学院 医学研究科 環境リスク評価学 特任教授

(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 :

GEO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 2024 年に発行されました。



2024 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	● 複合物質に対する新しい評価およびデータ解釈の手法を開発する。 ● 規制に組み込むことを目的とし、NAMsの信頼性と適用範囲を調査する。	● 生物多様性を含む、現実のライフシナリオにおける累積および総ばく露の影響を評価する。 ● バリューチェーン全体にわたる化学物質の使用とばく露に関する知識を強化する。	● リスク評価の生態学的関連性を高める新しい概念を適用する。 ● 現実的なアプローチを用いて複雑さを軽減し、健康への影響を頑強に予測する。
ACC	● 規制および製品管理のためのNAMs構築に向け、科学的信頼性原則の適用を促進する。 ● <i>In vitro</i> 気道NAMsを促進し、動物を用いた吸入試験を行わずにリスク評価するための道を切り開く。	● 安全性評価のためのばく露モデルの開発、および規制上の既存モデルと比較するためのケーススタディーを実施する。 ● 労働者、消費者、化学物質への感受性の高い方々、フェン斯拉インコミュニティのためのばく露方法を改善する。	● 累積影響評価手法の科学的根拠の評価、および化学的および非化学的ストレス要因の統合を改善するための研究ニーズを特定する。 ● リスク評価の科学的根拠を強化するための作用機序を試験・評価する新たな手法を推進する。
JCIA	● 有害影響に係るAOP、およびAOPに基づく毒性予測手法(NAMs)を開発する。 ● 化学物質のリスク管理における新たな課題について、健康への影響を評価する新たなアプローチを推進する。	● ヒト健康リスク評価のための体外/体内ばく露を推定する予測モデルを開発する。 ● 環境経路での化学物質ばく露の評価手法を高度化する。	● 将来の技術開発のために、新しい特性を持つ化学物質の安全性を評価する。 ● 化学製品がヒトや環境に及ぼす影響を評価する新たなアプローチを推進する。

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、ICCA-LRI ワークショップや各地域で独自または連携してワークショップを開催しており、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	https://www.j-lri.org/
欧州	CEFIC LRI	https://www.cefic-lri.org/
米国	ACC LRI	https://www.americanchemistry.com/



(7) LRI 第13期委託研究課題

LRI 第13期は、2024年度に設定した研究分野において新たに採択した4件の研究課題を含む、11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
23-1-03	ゼブラフィッシュを用いた催奇形性評価の代替法開発	平田 普三	青山学院大学
23-5-06	閉鎖性海域 大阪湾をモデルケースにした MP の生態リスク評価	堀江 好文	神戸大学
23-5-08	マイクロプラスチック汚染のリスク対策に資する環境負荷量・発生源解析と環境リスク評価の実践	内藤 航	国立研究開発法人 産業技術総合研究所
23-6-01	生物利用可能性を考慮した生態リスク評価手法の開発 ー試験困難物質に対する毒性モデルの構築ー	加茂 将史	国立研究開発法人 産業技術総合研究所
23-6-03	神経毒性・発達神経毒性試験の代替法の OECDTG 提案を目指した AOP475 公定化のためのバリデーション研究	關野 祐子	東京大学
24-5-08	プラスチック資源循環に資するリスクベースの再生プラスチック等級の設定とその適用に関する検討	小野 恭子	国立研究開発法人 産業技術総合研究所
24-6-01	ヒト Th2 細胞からの IL-4 産生を指標に呼吸器感受性を評価する共培養系の開発	善本 隆之	東京医科大学
25-1-12	酸化ストレスと神経炎症を介した発達神経毒性の新たな AOP 解明	西村 有平	三重大学
25-4-01	魚類消化管内 MP 直接投与法による MP の体内動態およびそれに伴うベクター効果の検証と定量的評価	羽野 健志	国立研究開発法人 水産研究・教育機構 水産技術研究所
25-4-06	マイクロプラスチックの水生生物への影響に係る特性解析と生態毒性試験に関する新たな指針の提案	鏑迫 典久	愛媛大学
25-5-04	定量的ノンターゲット分析を基にした再生プラスチックに含まれる化学物質の包括的なリスクスクリーニング手法の開発	徳村 雅弘	静岡県立大学

※ 25-1-12 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。2024年度は2019年度以来となる会場での開催を再開し、併せてオンライン配信も行うハイブリッド形式で実施しました。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11期で完了した研究の報告、LRI第12期で採択している研究課題のポスターセッション（オンラインでのQ&Aを含む）、また、「化学物質管理の新たな枠組みGFC※の実現に向けて ～サーキュラーエコノミー実現への取り組み～」と題したシンポジウムを企画しました。オンラインでは281名（参加登録者数）の方にご参会いただきました。 ※ Global Framework on Chemicals

2024年 日化協 LRI 研究報告会プログラム

日時： 2024年8月23日（金） 10:00～17:00
会場： 東京証券会館 および Webexによるオンライン配信

プログラム：

（敬称略）

午前の部	
10:00-10:05	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11期 終了した研究課題の報告 座長：篠原 基輝（AGC株式会社）、 福井 浩子（株式会社レゾナック）	
10:05-10:55	肺胞マクロファージ細胞株を用いた炎症性微粒子評価法の開発および微粒子の化学的特性の解析 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 in silico 予測 代表研究者 藤堂 浩明（城西大学 薬学部 薬科学科 薬粒品動態制御学研究室 准教授）
LRI 賞 受賞者講演 座長：森田 修（花王株式会社）	
11:00-11:40	シリカ不織布（SNF）を用いた新たな三次元皮膚モデルの開発 ～動物実験代替法としての応用～ 【日本動物実験代替法学会 第8回 LRI 賞】 飯島 一智（横浜国立大学 大学院 工学研究院 准教授）
	メチル水銀による末梢感覚神経障害とその回復機構 【日本毒性学会 第10回 LRI 賞】 篠田 陽（東京薬科大学 薬学部 公衆衛生学教室 准教授）
11:40-13:00	（昼食休憩）
午後の部	
13:00-13:10	第12期 採択中の研究課題の事務連絡
第12期 採択中の研究課題の進捗報告（ポスター発表）	
13:10-13:55	①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 代表研究者 福田 淳二（横浜国立大学大学院 工学研究院 教授）
	③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 代表研究者 山崎 浩史（昭和薬科大学薬物動態学研究室 教授）
	⑤ゼブラフィッシュを用いた催奇形性評価の代替法開発 代表研究者 平田 普三（青山学院大学 理工学部 化学・生命科学科 教授）
	⑦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 代表研究者 吉成 浩一（静岡県立大学薬学部 衛生分子毒性学分野 教授）
	⑨神経毒性・発達神経毒性試験の代替法のOECD TG提案を目指したAOP475公定化のためのバリデーション研究 代表研究者 關野 祐子（東京大学大学院 農学生命科学研究科 特任教授）
	⑪ヒトTh2細胞からのIL-4産生を指標に呼吸器感作性を評価する共培養系の開発 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）

(13:35-13:55)	偶数グループ Q&A 座長：新野 竜大（三菱ケミカル株式会社） 石原あゆ実（住友化学株式会社）、黒川 嘉彦（日産化学株式会社）
13:55-14:40	② 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 代表研究者 大嶋 雄治（九州大学大学院 農学研究院 教授） ④ 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 代表研究者 比江嶋祐介（金沢大学理工研究域フロンティア工学系 准教授） ⑥ 閉鎖性海域 大阪湾をモデルケースにした MP の生態リスク評価 代表研究者 堀江 好文（神戸大学 海洋環境管理研究室 准教授） ⑧ マイクロプラスチック汚染のリスク対策に資する環境負荷量・発生源解析と環境リスク評価の実践 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） ⑩ 生物利用可能性を考慮した生態リスク評価手法の開発 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） ⑫ プラスチック資源循環に資するリスクベースの再生プラスチック等級の設定とその適用に関する検討 代表研究者 小野 恭子（産業技術総合研究所 安全科学研究部門 研究グループ長）
(13:55-14:15)	奇数グループ Q&A 座長：小川 良二（株式会社レゾナック） 小島 聡史（ライオン株式会社）、齋藤 光芳（三井化学株式会社）
シンポジウム：「化学物質管理の新たな枠組み GFC※の実現に向けて ～サーキュラーエコノミー実現への取り組み～」 座長：須方 督夫（一般社団法人 日本化学工業協会 常務理事）	
14:50-16:10	2020 年以降の国際的な化学物質管理動向と化学物質に関するグローバル枠組み（GFC）の概要 高木 恒輝（環境省 化学物質安全課 水銀・化学物質国際室長） Global Framework on Chemicals (GFC) と我が国の化学物質管理 大本 治康（経済産業省 産業保安・安全グループ 化学物質管理課長） サーキュラーエコノミー実現に向けた日本企業への示唆 織 朱實（上智大学大学院 地球環境学研究科 教授） 花王の GFC 推進活動 ～油脂資源を有効活用した界面活性剤バイオ IOS の開発～ 西 隆文（花王株式会社 マテリアルサイエンス研究所 第 2 研究室 室長）
16:10-16:50	総合討論 ファシリテータ：須方 督夫（一般社団法人 日本化学工業協会 常務理事）
16:50-17:00	閉会挨拶 北野 大（LRI 顧問会議 議長）（秋草学園短期大学 学長）

（所属、肩書きは当時のものです）

* Global Framework on Chemicals

● 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、2023 年度（第 11 期）に終了した研究の報告をいただきました。兵庫医科大学 免疫学講座 黒田 悦史主任教授より、「肺胞マクロファージ細胞株を用いた炎症性微粒子評価法の開発および微粒子の化学的解析」、城西大学 薬学部 薬科学科 薬粧品動態制御学研究室 藤堂 浩明准教授より、「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」の 2 件の報告をいただきました。

続いて、日化協 LRI 賞※受賞者講演として、2023 年度日本動物実験代替法学会 日化協 LRI 賞を受賞された横浜国立大学大学院 工学研究院 飯島 一智准教授より「シリカ不織布（SNF）を用いた新たな三次元皮膚モデルの開発 ～動物実験代替法としての応用～」、2024 年度日本毒性学会 日化協 LRI 賞を受賞された東京薬科大学 薬学部 公衆衛生学教室 篠田 陽准教授より「メチル水銀による末梢感覚神経障害とその回復機構」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。

（※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。）



黒田 先生



藤堂 先生



飯島 先生



篠田 先生

● 午後の部

午後の部では、第12期で採択されたLRI研究12課題についての進捗報告を行いました。本年は東京証券会館のロビーを利用したポスターセッション形式での対面発表と並行して、WebexのBreakout session機能を利用して、事前に募集した質問に対して発表者の先生にご対応いただく質疑応答も実施し、それぞれの場において活発な議論が交わされました。

「化学物質管理の新たな枠組みGFC（Global Framework on Chemicals）の実現に向けて ～サーキュラーエコノミー実現への取り組み～」と題したシンポジウムでは、SAICMの後継となる化学物質管理の新たな枠組みであるGFC、中でも、サーキュラーエコノミー実現に向けた取り組みに焦点を当て、行政、大学、産業界からそれぞれの取り組み、現状、課題についてご講演をいただきました。講演後には、限られた時間ではありましたが、パネルディスカッションを行い、パネリストの方々から貴重なご意見をいただきながら多方面からの議論が行われました。

<講演>

- ・2020年以降の国際的な化学物質管理動向と化学物質に関するグローバル枠組み（GFC）の概要

高木 恒輝（環境省 化学物質安全課 水銀・化学物質国際室長）

- ・Global Framework on Chemicals（GFC）と我が国の化学物質管理

大本 治康（経済産業省 産業保安・安全グループ 化学物質管理課長）

- ・サーキュラーエコノミー実現に向けた日本企業への示唆

織 朱實（上智大学大学院 地球環境学研究科 教授）

- ・花王のGFC推進活動 ～油脂資源を有効活用した界面活性剤バイオIOSの開発～

西 隆文（花王株式会社 マテリアルサイエンス研究所 第2研究室 室長）

（所属、肩書きは当時のものです）



高木 室長



大本 課長



織 先生



西 先生

3. 日化協 LRI 賞

2024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、東京薬科大学 薬学部 公衆衛生学教室の篠田 陽准教授で「メチル水銀による末梢感覚神経障害とその回復機構」での優れた業績が評価されました。

2024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、横浜市立大学大学院 生命ナノシステム科学研究科の小島 伸彦教授で、「結保存したヒトiPS細胞由来肝細胞様細胞の3次元凝集制御による肝代謝機能の強化と維持」での優れた業績が評価されました。



篠田 陽先生



小島 伸彦先生

4. 出資会員企業

2025年6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。

旭化成株式会社	ケマーズ株式会社
株式会社アサヒグラフィック	広栄化学株式会社
株式会社ADEKA	高純度シリコン株式会社
荒川化学工業株式会社	コクヨ株式会社
artience株式会社	株式会社コスモ技研
石原産業株式会社	コニカミノルタ株式会社
出光興産株式会社	コニシ株式会社
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
上野製菓株式会社	サカタインクス株式会社
エア・ウォーター・パフォーマンスケミカル株式会社	サソールケミカルズジャパン株式会社
エア・ウォーター株式会社	三光株式会社
エクソンモービル・ジャパン合同会社	三洋化成工業株式会社
エヌ・イー ケムキャット株式会社	JSR 株式会社
NOK(株)	株式会社JSP
ENEOS 株式会社	JNC 株式会社
株式会社ENEOS マテリアル	JFEケミカル株式会社
エボニック ジャパン株式会社	シェブロンジャパン株式会社
株式会社江守情報	四国化成ホールディングス株式会社
AGC 株式会社	株式会社資生堂
大内新興化学工業株式会社	昭光通商株式会社
大倉工業株式会社	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	ジボダンジャパン株式会社
大塚化学株式会社	株式会社住化分析センター
オクサリス ケミカルズ株式会社	住友化学株式会社
花王株式会社	住友商事株式会社
株式会社カネカ	住友精化株式会社
カルディック・ジャパン株式会社	住友ベークライト株式会社
関西熱化学株式会社	スリーエム ジャパン イノベーション株式会社
関西ペイント株式会社	株式会社スリーボンド
関東化学株式会社	セイコーエプソン株式会社
関東電化工業株式会社	積水化学工業株式会社
株式会社カーリット	積水化成成品工業株式会社
株式会社喜多村	セッツ株式会社
株式会社岐阜セラツク製造所	セラニーズ株式会社
キヤノン株式会社	セラニーズジャパン株式会社
京セラ株式会社	セントラル硝子株式会社
クミアイ化学工業株式会社	綜研化学株式会社
クラリアント ジャパン株式会社	双日株式会社
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
クロードジャパン株式会社	ダイキン工業株式会社
KHネオケム株式会社	株式会社ダイセル
ケイ・アイ化成株式会社	大日精化工業株式会社

大日本塗料株式会社	日本農業株式会社
大八化学工業株式会社	日本パーカライジング株式会社
大陽日酸株式会社	日本ルーブリゾール株式会社
ダウ・ケミカル日本株式会社	ハイカルジャパン
田岡化学工業株式会社	パイロットインキ株式会社
高砂香料工業株式会社	白元アース株式会社
多木化学株式会社	長谷川香料株式会社
株式会社中化学日本総合研究所	ハニカム・テクノロジーサーチ株式会社
中国化薬株式会社	阪和興業株式会社
中国石油国際事業日本株式会社	BASF ジャパン株式会社
DIC 株式会社	BP ジャパン株式会社
テイカ株式会社	富士フイルムホールディングス株式会社
帝人株式会社	富士フイルム和光純薬株式会社
デュポンジャパン株式会社	株式会社フジミインコーポレーテッド
デンカ株式会社	株式会社ベルポリエステルプロダクツ
東亜合成株式会社	北海道曹達株式会社
東海カーボン株式会社	北興化学工業株式会社
東京応化工業株式会社	保土谷化学工業株式会社
東ソー株式会社	ポリプラスチックス株式会社
東邦化学工業株式会社	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
東洋紡株式会社	丸善石油化学株式会社
東レ株式会社	丸紅株式会社
株式会社東レリサーチセンター	三井化学株式会社
株式会社トクヤマ	三井物産株式会社
戸田工業株式会社	三井・ケマーズ フロロプロダクツ(株)
豊田通商株式会社	三井・ダウ ポリケミカル株式会社
長瀬産業株式会社	三菱ガス化学株式会社
南海化学株式会社	三菱ケミカル株式会社
日油株式会社	株式会社三菱ケミカルリサーチ
日産化学株式会社	三菱商事株式会社
日鉄ケミカル&マテリアル株式会社	ミヤコ化学株式会社
日東電工株式会社	メタネックス・ジャパン株式会社
日本エア・リキード合同会社	株式会社メディアサービス
日本化学工業株式会社	メルクエレクトロニクス株式会社
日本化薬株式会社	有機合成薬品工業株式会社
日本カーバイド工業株式会社	株式会社UL Japan
株式会社日本触媒	UBE 株式会社
日本精化株式会社	ライオン株式会社
日本ゼオン株式会社	ラサ工業株式会社
日本曹達株式会社	Ramboll Japan 株式会社
日本乳化剤株式会社	株式会社レゾナック・ホールディングス
日本ペイントホールディングス株式会社	レック株式会社
日本化学産業株式会社	
日本ケミカルデータベース株式会社	
日本ソルベイ株式会社	

(181 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。2023年9月には、SAICMの後継となる化学物質と廃棄物の健全な管理を行うための新たな枠組み“Global Framework on Chemicals (GFC)”が採択され、国際的に循環経済の形成が進められる中、GFCでは、より安全で持続可能な製品の提供を推進し、多様な分野、多様な主体が参加することにより、化学物質のライフサイクル全体を通じ、「環境と人の健康を保護するために、化学物質と廃棄物による害を防止、又はそれが実行可能ではない場合は最小化する」ことが目指されています。これらの国際動向も踏まえ、LRIの一層の推進を行っていきます。

2024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、4件の研究課題を新たに採択しました。1件目は「酸化ストレスと神経炎症を介した発達神経毒性の新たなAOP解明」（西村教授・三重大）です。ミクログリアの酸化ストレスと形態を可視化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の曝露がこれらの指標に与える影響を、脳領域ごとに評価できる試験法の開発を目指します。2件目は「魚類消化管内マイクロプラスチック（MP）直接投与法によるMPの体内動態およびそれに伴うベクター効果の検証と定量的評価」（羽野主任研究員・水産研）です。魚類消化管内にMPを直接投与することで、MPの体内取り込み量の個体差をほぼ「ゼロ」にする手法を開発し、MPおよびMPに吸着した化学物質の臓器への移行の定量的な評価を行います。3件目は「MPの水生生物への影響に係る特性解析と生態毒性試験に関する新たな指針の提案」（鐘迫教授・愛媛大）です。MPの物理化学的特性とそれに起因する生物反応に着目し、生態毒性試験を行う際の重要な留意点を明らかにするとともに、得られた知見を学術論文として発表するだけでなく、行政機関や市民に対しても積極的に情報発信を行い、国内におけるMPのリスク評価手法の策定を目指します。4件目は「定量的ノンターゲット分析を基にした再生プラスチックに含まれる化学物質の包括的なリスクスクリーニング手法の開発」（徳村助教・静岡県立大）です。水素炎イオン化検出器と質量分析計のデュアル検出器を用いたポストカラム反応ガスクロマトグラフを用いた定量的ノンターゲット分析と毒性予測手法を組み合わせることで、再生プラスチック由来の化学物質の網羅的なリスクスクリーニング手法の開発を目指します。

LRIはこれからも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

2024年
LRI 成果報告書概要 (第12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 12 期は、12 件の研究課題の研究委託を実施しました。

そのうち 7 件を継続の研究課題として第 13 期に引き継いでおります。

第 13 期に向けた公募は 2024 年 10 月 7 日～ 11 月 7 日の間に実施され、35 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、4 件を新規の研究課題として採択いたしました。

その結果、2025 年 3 月 1 日時点で、11 件の委託研究を実施しております。

第12期成果報告書概要目次

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…18
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…19
22-5-03	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…20
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
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	比江嶋祐介 金沢大学…23
23-1-03	ゼブラフィッシュを用いた催奇形性評価の代替法開発	平田 晋三 青山学院大学…24
23-5-06	閉鎖性海域 大阪湾をモデルケースにしたMPの生態リスク評価	堀江 好文 神戸大学…26
23-5-08	マイクロプラスチック汚染のリスク対策に資する環境負荷量・発生源解析と 環境リスク評価の実践	内藤 航 産業技術総合研究所…27
23-6-01	生物利用可能性を考慮した生態リスク評価手法の開発 —試験困難物質に対する毒性モデルの構築—	加茂 将史 産業技術総合研究所…28
23-6-03	神経毒性・発達神経毒性試験の代替法のOECDTG提案を目指した AOP475公定化のためのバリデーション研究	關野 祐子 東京大学…29
24-5-08	プラスチック資源循環に資するリスクベースの再生プラスチック等級の 設定とその適用に関する検討	小野 恭子 産業技術総合研究所…30
24-6-01	ヒトTh2細胞からのIL-4産生を指標に呼吸器感受性を評価する 共培養系の開発	善本 隆之 東京医科大学…31



研究表題

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

代表研究者

福田 淳二（横浜国立大学・工学研究院）
〒240-8501 神奈川県横浜市保土ヶ谷区常盤台79番5号

共同研究者

大久保佑亮（国立医薬品食品衛生研究所・毒性部）
中島 芳浩（産業技術総合研究所・健康医工学研究部門）

研究内容要旨

本研究では、既存の発生毒性試験法に存在する種差によるヒトへの予測精度の低さ等の課題を解決するため、ヒト発生毒性が予測できる *in vitro* 試験法(DynaLux/c)の構築を目的とした。発生過程において重要な役割を果たすFGFシグナル伝達経路に着目し、ヒトiPS細胞を用いて、化学物質によるFGFシグナル伝達経路のかく乱を検出することで発生毒性を評価する試験系の構築に取り組んだ。また、このアッセイ法の課題であった手動での発光測定に対してリアルタイム発光測定を導入し、より長時間かつ詳細にシグナルかく乱をモニタリングできるようにした。本報告では、前年までの研究から特に進捗のあった既知の化合物の判定について詳しく述べる。具体的には、リアルタイム発光測定によるDynaLux/cにより、これまで3化合物の判定を実施していたのに対して、本研究では化合物数を19化合物までに増加させ、非常に高い判定制度が得られることを見出した。

研究期間

2024年3月－2025年2月

特記事項

日化協LRI研究報告会にて口頭発表（2024年8月23日）

成果発表

Yusuke Okubo, Yoko Hirabayashi, Junji Fukuda, Advances in Genomic Toxicology: In vitro Developmental Toxicity Test based on Signal Network Disruption Dynamics, Current Opinion in Toxicology, 39, 100489 (2024) doi.org/10.1016/j.cotox.2024.100489

Kashu Mizota, Rintaro Ohara, Rieko Matsuura, Yoko Hirabayashi, Yoshihiro Nakajima, Yusuke Okubo, Junji Fukuda, Developmental Toxicity Assessment Using Human iPSCs by Automated Measurement of FGF Signaling Disruption, 58th Congress of the European Societies of Toxicology, Copenhagen, Denmark, poster, 2024.09.08-11

Okubo Yusuke, Mizota Kashu, Matsuura Rieko, Hirabayashi Yoko, Nakajima Yoshihiro, Fukuda Junji: in vitro developmental toxicity testing based on real-time monitoring for signal disruption. 58th Congress of the European Societies of Toxicology, Copenhagen, Denmark, poster, 2024.09.08-11

溝田華柊、大原凛太郎、松浦利絵子、平林容子、中島芳浩、大久保佑亮、福田淳二、ヒトiPS細胞を用いたFGFシグナルかく乱の自動測定による発生毒性評価、第51回日本毒性学会学術年会、福岡国際会議場、ポスター、2024.07.03-05

溝田華柊、村山航己、松浦利絵子、平林容子、中島芳浩、大久保佑亮、福田淳二、ヒトiPS細胞を用いたFGFシグナルかく乱を指標とした発生毒性評価、日本バイオマテリアル学会シンポジウム2024、仙台国際センター会議棟、ポスター、2024.10.28-29

研究表題

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

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 and Fax：042-721-1406 e-mail：hyamazak@ac.shoyaku.ac.jp

共同研究者

清水万紀子（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 and Fax：042-721-1406 e-mail：shimizu@ac.shoyaku.ac.jp

研究内容要旨

多様性を確保した一般化学物質のヒトまたはラット体内動態文献あるいは外挿可能な実測値等を収集し、それらの再現のための消化管膜透過率 $\times$ 腸管利用率、吸収、分布、代謝消失の重要動態パラメータ値を個別に決定した。次いで、これら *in vivo* 由来の体内動態パラメータ値を、それぞれの化合物由来の構造記述子から *in silico* 機械学習にて最適に計算可能とした。これにより、文献報告血中濃度推移の再現のみならず、体内動態情報を持たない対象物質構造データからデータ駆動型重要パラメータ予測システムを介して仮想経口投与後の体内動態推移の可視化を可能とした。一連の計算の基盤となる評価対象物質 $\log P$ 値には用いるソフトウェアの計算値や液体クロマトグラフ法保持時間由来の推定値に一定の変動があるが、調べた範囲において、生理学的薬物動態モデル出力結果への影響は限定的であった。以上、本予測手法を活用すれば、参照すべき情報がなくとも、評価対象化合物の構造記述子から予想されるデータ駆動型重要薬物動態パラメータを用い、単位化合物あたりの仮想経口投与後の血中濃度時間推移の可視化が実現しうることが明らかとなった。

研究期間

2024年3月－2025年2月

特記事項

日化協 LRI 研究報告会にて口頭発表（2024年8月23日）

成果発表

- 1) Adachi K, Shimizu M, Shono F, Funatsu K, Yamazaki H. Octanol/water partition coefficients estimated using retention times in reverse-phase liquid chromatography and calculated in silico as one of the determinant factors for pharmacokinetic parameter estimations of general chemical substances. *J Toxicol Sci*, **49**, 127-137 (2024).
- 2) Adachi K, Sasaki T, Arai A, Shimizu M, Yamazaki H. Impact of variability of in silico and in vitro octanol/water partition coefficients of compounds on the input parameters and results of simplified human physiologically based pharmacokinetic models after virtual oral administrations. *J Toxicol Sci*, **49**, 459-466 (2024).
- 3) Adachi K, Ohyama K, Tanaka Y, Saito Y, Shimizu M, Yamazaki H. Modeled Hepatic/Plasma Exposures of Fluvastatin Prescribed Alone in Subjects with Impaired Cytochrome P450 2C9*3 as One of Possible Determinant Factors Likely Associated with Hepatic Toxicity Reported in a Japanese Adverse Event Database. *Biol Pharm Bull*, **47**, 635-640 (2024).
- 4) Adachi K, Ohyama K, Tanaka Y, Murayama N, Shimizu M, Saito Y, Yamazaki H. Modeled Hepatic/Plasma Exposures of Omeprazole Prescribed Alone in Cytochrome P450 2C19 Poor Metabolizers Are Likely Associated with Hepatic Toxicity Reported in a Japanese Adverse Event Database. *Biol Pharm Bull*, **47**, 1028-1032 (2024).
- 5) Adachi K, Hosoi M, Shimura Y, Shimizu M, Yamazaki H. Reported liver toxicity of food chemicals in rats extrapolated to humans using virtual human-to-rat hepatic concentration ratios generated by pharmacokinetic modeling with machine learning-derived parameters. *J Toxicol Sci*, in press.

学会発表

- 1) 山崎浩史、清水万紀子、上原正太郎、宇野泰広：ヒトモデル動物での薬物体内情報を利用したヒト治療薬動態予測とモニタリング 第51回日本毒性学会学術集会(福岡) 2024年7月

研究表題

22-5-03：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

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744 Tel and Fax：092-802-4605 e-mail：oshima.yuji.493@m.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）

〒819-0395 福岡県福岡市西区元岡744

姜 益俊（九州大学，九州大学共創学部，准教授）

〒819-0395 福岡県福岡市西区元岡744

研究内容要旨

本課題では、ベクター効果の原因の一つが腸管内胆汁による吸着物質の脱着であることを証明するため、Ant, Phe, Nap, CBs 吸着 MP について、タウロコール酸を用いた *in vitro* 脱着試験を行った。その結果、Ant と Phe は高い脱着を示しタウロコール酸による脱着促進が認められた。しかし、Nap および CBs ではタウロコール酸による脱着促進が弱かった。この *in vitro* 脱着試験の結果は、これまで行ってきたメダカにおける Ant, Phe, Nap, CBs と MP の *in vivo* 共曝露試験の結果（Ant, Phe ではベクター効果有り；Nap は弱く、CBs では認められない）とよく一致していた。この原因として Nap は水溶性により、また CBs は Log Kow が高いため MP から溶出しにくいと考察した。また、メダカ胆汁を採取して LCMSMS による分析を行い、タウロコール酸濃度およびその類縁物質を確認した。

以上の結果より、MP に吸着した化学物質の溶出をスクリーニングする方法として、タウロコール酸を含む模擬腸液を胆汁の代わりに使う脱着試験法は有用だと考えられる。将来、本スクリーニング方法を用いることによりプラスチックに吸着する化学物質だけでなく、多種多様な添加剤（可塑剤、抗酸化剤、安定剤等）の溶出を調べ、ベクター効果とその有害性を評価することが可能となった。

研究期間

2024 年 3 月 - 2025 年 2 月

特記事項

日化協 LRI 研究報告会にて口頭発表（2024 年 8 月 23 日）

成果発表

論文発表

Al-Emran, M., Matsudera, M., Honda, M., Takai, Y., Lee, S., Uchida, Y., Qiu, X., Shimasaki, Y., Oshima, Y., 2024. Accumulation of chlorobenzenes in Japanese medaka (*Oryzias latipes*) co-exposed to 10- or 45- μ m polystyrene microplastics. 環境毒性学会誌 27, 73-86.

Al-Emran Md., Takai Y., Shimasaki Y., Oshima Y. Vector effect of polyethylene microplastics on accumulation of phenanthrene in Japanese Medaka, *Oryzias latipes*. Chemosphere (投稿予定)

Tokunaga M., Takai Y., Kasumi Komatsu, Al-Emran Md., Shimasaki Y., Oshima Y. Adsorption of polycyclic aromatic hydrocarbons on microplastics and their desorption in simulated intestinal fluids. Chemosphere (投稿予定)

学会発表

Al-Emran Md., Takai Y., Shimasaki Y., Oshima Y. Vector effects of polyethylene microplastics on the accumulation of phenanthrene in Japanese Medaka, *Oryzias latipes*. The International Symposium on Toxicity Assessment., 2024.8. 26-30, Fukuoka. (Oral)

Oshima Y., Al-Emran Md., Matsudera M., Honda M., Takai Y., Shimasaki Y. No vector effect of polystyrene microplastics on the accumulation of chlorobenzenes in Japanese medaka (*Oryzias latipes*) The International Symposium on Toxicity Assessment., 2024.8. 26-30, Fukuoka. (Poster)

Tokunaga M., Takai Y., Kasumi Komatsu, Al-Emran Md., Shimasaki Y., Oshima Y. Adsorption of polycyclic aromatic hydrocarbons on microplastics and their desorption in simulated intestinal fluids. The International Symposium on Toxicity Assessment., 2024.8.26-30, Fukuoka. (Poster)

徳永美遙, 高井優生, 小松霞, 島崎洋平, 大嶋雄治. マイクロプラスチックにおける多環芳香族炭化水素の吸着と模擬腸管液中での脱着. 2024.7.2-4. 第3回環境化学物質合同大会. 広島市 (Poster)

Al-Emran Md., Takai Y., Shimasaki Y., Oshima Y. Vector effects of polyethylene microplastics on the accumulation of phenanthrene in Japanese Medaka, *Oryzias latipes*. 2024.7.2-4. 第3回環境化学物質合同大会. 広島市 (Oral)

Oshima Y., Al-Emran Md., Matsudera M., Honda M., Takai Y., SeokHyun Lee, Shimasaki Y. Changes in concentration of chlorobenzene in fish co-exposed with chlorobenzene and microplastic. 2024.7.2-4. 第3回環境化学物質合同大会. 広島市

Tokunaga M., Takai Y., Kasumi Komatsu, Al-Emran Md., Shimasaki Y., Oshima Y. Adsorption of polycyclic aromatic hydrocarbons on microplastics and their desorption in simulated intestinal fluids. International symposium on toxicity assessment. Fukuoka, Japan, taking place from 25-30 August 2024.

Al-Emran Md., Takai Y., Shimasaki Y., Oshima Y. Vector effects of polyethylene microplastics on the accumulation of phenanthrene in Japanese medaka, *Oryzias latipes*. Fukuoka, Japan, taking place from 25-30 August 2024.

Al-Emran Md.・高井優生・徳永美遙・島崎洋平・大嶋雄治. マイクロプラスチックのフェナントレンおよびアントラセン蓄積に対するベクター効果. 令和6年日本水産学会秋期大会, 仙台, 9月24-27, 京都.

研究表題

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

代表研究者

吉成 浩一（静岡県立大学薬学部・衛生分子毒性学分野）

〒422-8526 静岡市駿河区谷田52-1 Tel：054-264-5685 e-mail：yoshinari@u-shizuoka-ken.ac.jp

共同研究者

竹下 潤一（産業技術総合研究所安全科学研究部門）

鈴木 知道（東京理科大学創域理工学部）

研究内容要旨

反復投与毒性試験は、化学物質の安全性評価にとって重要な試験であるが、毒性の多様さ、複雑さなどの理由から、その動物実験代替法の開発は進んでいない。本研究では、化学構造情報および毒性関連インビトロ試験を利用した客観的なリードアクロス手法の開発を目指した。まず、部分化学構造に着目して化学物質をサブグループ化し、インビトロ試験結果を利用した肝毒性・血液毒性予測を実施したところ、サブグループの種類（芳香族アミン等）とインビトロ試験の組合せによっては、高精度で毒性の予測が可能であることが明らかになった。次に、アニリン・フェノール構造を含むモデル類似化合物セットを選択し、複数の毒性エンドポイントに基づく毒性プロファイルに基づくグループ化の手法を探索した結果、ソフトウェアで算出した生物活性予測値の利用が有用であることが示された。さらに、3種または4種の分子記述子を組み合わせて化学物質のサブグループを作成し、毒性学的特徴を解析したところ、ある種の肝毒性または血液毒性エンドポイントにおいて陰性または陽性物質のみを含むサブグループを見出すことができた。最後に、肝毒性とシトクロムP450阻害試験結果の関連性を解析し、一部の化学物質群では、シトクロムP450阻害試験データはLOEL値の定量的予測に有用であることが示唆された。

以上、本研究成果により、化学物質の反復投与毒性を、複数の毒性エンドポイントを考慮し、分子記述子ならびにインビトロ試験データ（実測値または予測値）を利用してリードアクロスにより予測する方法論の確立に向けた基盤的知見を得ることができた。

研究期間

2024年3月－2025年2月

特記事項

日化協LRI研究報告会にて口頭発表（2024年8月23日）

成果発表

1. J Takeshita, Y Goto, S Yamamoto, T Sasaki, K Yoshinari. Comprehensive analysis of the toxicity-related findings from repeated-dose subacute toxicity studies of industrial chemicals in male rats. Crit Rev Toxicol, 54:996-1010, 2024.
2. 内田奈那、原川ゆう、保坂卓臣、志津伶太、竹下潤一、吉成浩一：化学物質の肝毒性最小影響量とP450阻害活性の定量的関連性解析、第51回日本毒性学会学術年会（2024年7月3日－5日、福岡）
3. 内田奈那、芝田南美、原川ゆう、大岡央、保坂卓臣、志津伶太、竹下潤一、吉成浩一：RNAシーケンスデータを用いた構造類似化合物の毒性評価手法の開発、第7回医薬品毒性機序研究会（2025年1月8日－9日、静岡）
4. 原川ゆう、竹下潤一、大岡央、保坂卓臣、志津伶太、吉成浩一：反復投与毒性評価のためのリードアクロス手法の開発：毒性機序関連インビトロ試験データの有用性評価、第7回医薬品毒性機序研究会（2025年1月8日－9日、静岡）

研究表題

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

代表研究者

比江嶋祐介（金沢大学・理工研究域フロンティア工学系・高分子材料物性研究室）

〒920-1192 石川県金沢市角間町 Tel：087-264-6256 e-mail：hiejima@se.kanazawa-u.ac.jp

共同研究者

黒田 真一（群馬大学）

奥 浩之（群馬大学大学院理工学府分子科学部門）

栗山 卓（山形大学）

松葉 豪（山形大学大学院有機材料システム研究科）

水口 仁志（徳島大学大学院社会産業理工研究部理工学域）

香西 博明（関東学院大学理工学部理工学科）

研究内容要旨

本研究の目的は、代表的なプラスチック材料の自然環境下でのマイクロプラスチック生成機構を定量的に解明し、標準物質として生体暴露リスク評価に利用可能な模擬マイクロプラスチックの調製方法を確立することである。屋外暴露したポリプロピレンのマイクロX線分析より、結晶度の空間分布を求めたところ、昨年度提案した風化層のモデルとよく一致することが分かった。

荒川河川敷から回収したPETボトルの分析を行ったところ、約20年間屋外に放置されていたにもかかわらず、PETボトル本体はあまり劣化していないことが分かった。このことは河川敷のPETボトルは、マイクロプラスチック生成源としては重要ではないことを示唆する。大気中マイクロプラスチックの生成挙動を明らかにするために、大気粉塵を分級して熱分解GC/MSにより分析した。その結果、ゴム粒子の方がPET粒子よりもサイズが大きいことが示唆された。マイクロプラスチック生成速度を明らかにするために、紫外線暴露試験におけるクラック伝播速度を見積もった。この速度は高温暴露による熱劣化の場合よりも10倍程度速いことから、紫外線がマイクロプラスチック生成を促進する可能性がある。凍結粉碎により低密度ポリエチレンとポリプロピレンを粉碎することで、100μmおよび10μm程度のほぼ球状の微細な粒子を得た。この粒子表面を液中光酸化により改質することで、リスク評価に適した模擬マイクロプラスチックが得られると考えられる。

研究期間

2024年3月－2025年2月

特記事項

日化協LRI研究報告会にて口頭発表（2024年8月23日）

成果発表

2024/9/1-4 国際学会11th conference of the Modification, Degradation, Stabilization of Polymers Society (MoDeSt 2024)にて“Formation of parallel cracks driven by chemicrystallization and subsequent fragmentation into microplastics”のタイトルで口頭発表

研究表題

23-1-03：ゼブラフィッシュを用いた催奇形性評価の代替法開発

代表研究者

平田 普三（青山学院大学・理工学部・化学・生命科学科）

〒252-5258 神奈川県相模原市中央区淵野辺5-10-1 Tel：042-759-6235 e-mail：hihirata@chem.aoyama.ac.jp

共同研究者

田谷 千歳（青山学院大学・理工学部・化学・生命科学科・研究補助員）

〒252-5258 神奈川県相模原市中央区淵野辺5-10-1 Tel：042-759-6172 e-mail：tayac.mirror@gmail.com

氏部 浩太（青山学院大学・理工学部・化学・生命科学科・大学院生）

〒252-5258 神奈川県相模原市中央区淵野辺5-10-1 Tel：042-759-6172 e-mail：gintamasaiko97@gmail.com

貞光謙一郎（青山学院大学・理工学部・化学・生命科学科・大学院生）

〒252-5258 神奈川県相模原市中央区淵野辺5-10-1 Tel：042-759-6172 e-mail：ksadamitsu1205@gmail.com

鹿島 誠（東邦大学・理学部・生物分子科学科・講師）

〒274-8510 千葉県船橋市三山2-2-1 Tel：047-472-7609 e-mail：makoto.kashima@sci.toho-u.ac.jp

田崎 純一（花王株式会社）

劉 舒捷（花王株式会社）

研究内容要旨

現行の催奇形性試験の代替法としてゼブラフィッシュを用いる試みはさまざま行われているが、試験プロトコルは確立されておらず、トライアル差、系統差、施設間差など再現性や信頼性に関する課題が多い。本研究ではゼブラフィッシュを用いた催奇形性評価の代替法を開発し、それを用いて有害性発現経路（AOP）を特定することに挑戦している。代表研究者は、まずゼブラフィッシュを用いた催奇形性試験のプロトコルを確立し、次に系統差の問題に取り組んだ。世界で使用されるゼブラフィッシュ系統の全ゲノムを解読して遺伝子レベルの系統関係を明らかにした上で、毒性応答の系統差を調べたところ、遺伝的に遠い系統まで含め、催奇形性（6化合物の暴露による奇形観察）の点でも遺伝子発現（3化合物の低濃度暴露から高濃度暴露までのRNA-Seq）の点でも毒性応答の系統差は見られなかった。このことから、ゼブラフィッシュを用いた催奇形性評価（および発生毒性評価）は主要などの系統を使用しても再現性、信頼性のある試験結果を得られると結論づけられた。ゼブラフィッシュを用いた催奇形性試験はAOPの解析をしやすいことに利点があり、次に系統差解析で培った1個体丸ごとのRNA-Seq技術を応用して遺伝子発現に注目したAOP解析を行った。複数の化合物暴露で共通して発現が低下する普遍的な毒性応答遺伝子を複数特定できた。さらにバルプロ酸暴露後の詳細な経時解析から、遺伝子発現の初期変化として、赤血球関連や活性酸素除去関連の遺伝子の発現低下を見出した。これらの結果はバルプロ酸による催奇形性のキーイベントとして、初期に貧血や酸化ストレスが起き、エネルギー不足と酸化障害が特定の組織発生に影響を与え、催奇形性に至るという仮説が提唱される。

研究期間

2024年3月－2025年2月

特記事項

日化協LRI研究報告会にて口頭発表（2024年8月23日）

成果発表

1. Kenichiro Sadamitsu, Fabien Velilla, Minoru Shinya, Makoto Kashima, Yukiko Imai, Toshihiro Kawasaki, Kenta Watai, Miho Hosaka, **Hiromi Hirata*** and Noriyoshi Sakai*. (2024) Establishment of a zebrafish inbred strain, M-AB, capable of regular breeding and genetic manipulation. Sci. Rep. 14(1): 7455. (*Corresponding authors)
2. Kanako Mori, Yoshinobu Aoki, Fumito Mikashima, Kazushige Maki, Toshio Tanaka, Mai Hayashi, Wataru Sugimoto, Mizuho Ono, Saaya Umekita, Tatsuhiro Niino, Michio Fujiwara, Tomonori Ebata, **Hiromi Hirata** and Hajime Kojima. (2024) Validation of a new protocol for a zebrafish MEFL (malformation or embryo-fetal lethality) test method that conforms to the ICH S5 (R3) guideline. J. Tox. Sci. 49(8): 337-348.

3. Kenichiro Sadamitsu, Kumiko Yanagi, Yuiko Hasegawa, Yoshiko Murakami, Sean E. Low, Daikun Ooshima, Yoichi Matsubara, Nobuhiko Okamoto, Tadashi Kaname* and **Hiromi Hirata***. (2024) A novel homozygous variant of the PIGK gene caused by paternal disomy in a patient with neurodevelopmental disorder, cerebellar atrophy, and seizures. *J. Hum. Genet.* 69: 553-563. (*Corresponding authors)
4. **Hiromi Hirata***, Tsuyoshi Tezuka and Kota Ujibe. (2024) Aging and Senescence Studies in Human and Zebrafish. *Gerontology as an Interdisciplinary Science (Current Topics in Environmental Health and Preventive Medicine)*. Springer. Edited by Shiozawa, T., Hirata, H., Inoue, T., Kanikowska, D. and Takada, H. p3-22. (*Corresponding author)
5. Kenta Watai, Kenichiro Sadamitsu, Seiji Wada, Makoto Kashima and **Hiromi Hirata***. (2024) Zebrafish trpm7 mutants show reduced motility in free movement. *Dev. Growth Differ.* 66 (6): 349-356. (*Corresponding author)
6. Kenichiro Sadamitsu, Makoto Kashima, Seiji Wada, Akiko Ishioka, Satomi Nakayama, Ryoko Nakayama, Hitoshi Okamoto* and **Hiromi Hirata***. Establishment and genetic characterization of zebrafish RW line. *Sci. Rep.* Under Revision. (*Corresponding authors)
7. 貞光謙一郎、新屋みのり、鹿島誠、酒井則良、平田普三。ゼブラフィッシュ近交系M-ABの樹立と全ゲノム解析。第96回日本生化学会大会。福岡国際会議場（福岡）。2023年11月1日。（学会ポスター発表）
8. 平田普三。ゼブラフィッシュを用いた化学物質の毒性試験における系統の検討。日本製薬工業協会「生殖発生毒性試験代替法の現状」シンポジウム。日本橋ライフサイエンスビルディング（東京）。2024年2月8日。（シンポジウム招待講演）
9. 平田普三。ゼブラフィッシュを用いた生殖発生毒性の課題と現状。第39回生殖・発生毒性学東京セミナー。国立オリンピック記念青少年総合センター（東京）。2024年9月21日。（シンポジウム招待講演）
10. 平田普三、田谷千歳、氏部浩太、貞光謙一郎、坂本蒼透、下平真之介、和田清二、鹿島誠。ゼブラフィッシュを用いた発生毒性試験の系統間差評価。第10回ゼブラフィッシュ・メダカ創薬研究会。酪農学園大学（江別）。2024年11月19日。（学会口頭発表）
11. 平田普三。実験動物としての魚類の適切な取り扱い。令和6年度厚生労働省主催実験動物管理者等研修会。厚生労働省内会議室（東京）。2025年2月21日。（研修会教育講演）

研究表題

23-5-06：閉鎖性海域 大阪湾をモデルケースにした MPの生態リスク評価

代表研究者

堀江 好文（神戸大学・内海域環境教育研究センター）
兵庫県神戸市東灘区深江南町5丁目1-1

共同研究者

岡村 秀雄（神戸大学・内海域環境教育研究センター）
クリストファーゴメス（神戸大学・海事科学研究科）
井尻 暁（神戸大学・海事科学研究科）
山地 一代（神戸大学・海事科学研究科）
兵庫県神戸市東灘区深江南町5丁目1-1

研究内容要旨

研究2年目は、大阪湾海面表層から採取した微粒子（マイクロプラスチックを含む）を、メダカに長期間ばく露し、その有害性を調べた。まず、全国の水道水中にどの程度のマイクロプラスチックが残留しているかを調査した。採取地点には、家、公園、ホテル、海岸施設、大学、病院などを含む23都道府県から合計43試料を調査した。残留量の違いを明らかにするため、異なる場所や水源から試料を採取したが、マイクロプラスチックの濃度に有意な差は認められなかった。残留量は1～18粒子/Lの範囲で、平均 6 ± 4 粒子/Lであった。分析した43試料全体で合計255粒子が検出された。

次に、2023年に大阪湾海面表層から採取した微粒子（マイクロプラスチックを含む）をメダカに長期間ばく露し、その有害性を調べた。具体的には、F0世代（受精直後から14週齢まで）およびF1世代（受精後2週目まで）のメダカにばく露を行い、観察項目として①胚発生、②成長、③二次性徴、④生殖腺の組織学的観察、⑤消化管内のマイクロプラスチック残留、⑥繁殖、⑦生存の7項目を設定した。その結果、胚発生、成長、二次性徴、生殖腺の組織学的観察、繁殖、生存の観察項目において、対照区と比較して統計学的に有意な差は認められなかった。このことから、大阪湾海面表層から採取した微粒子（マイクロプラスチックを含む）をメダカに長期間ばく露しても、現在のところ有害性は認められなかったと結論される。

研究期間

2024年3月－2025年2月

特記事項

日化協LRI研究報告会にて口頭発表（2024年8月23日）

成果発表

研究表題

23-5-08：マイクロプラスチック汚染のリスク対策に資する環境負荷量・発生源解析と環境リスク評価の実践

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

共同研究者

蒲生 昌志（国立研究開発法人産業技術総合研究所・安全科学研究部門）
恒見 清孝（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）
梶原 秀夫（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）
小野 恭子（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）
小倉 勇（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）
林 彬勲（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）
薛 面強（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）
岩崎 雄一（国立研究開発法人産業技術総合研究所・安全科学研究部門）
石川百合子（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）
亀田 豊（千葉工業大学 創造工学部 都市環境工学科）

研究内容要旨

本研究の目的は、マイクロプラスチック（MP）汚染に対する現実的かつ効果的なリスク対策に資するMPの負荷量・発生源解析と東京湾を対象とした実践的リスク評価を行うことである。具体的にはマテリアルフロー解析と高精度の実測データに基づき、海域におけるMPの負荷源とその寄与率を定量的に評価し、MPの環境リスクの経年変化と各種対策による効果を定量化する。さらに、東京湾を対象としたリスク評価の実践事例や国内外の最新知見に基づきMPの特異性を考慮した環境リスク評価手法を提案する。

研究期間

2024年3月－2025年2月

特記事項

日化協LRI研究報告会にて口頭発表（2024年8月23日）

成果発表

岩崎雄一，上田紘司，内藤航，室内毒性試験から得られる影響濃度を環境中の多様なマイクロプラスチック粒子濃度と比較可能な濃度に換算する方法，環境毒性学会誌，2024，27巻，1号，p. 46-52，公開日 2024/07/1

上田紘司，岩崎雄一，亀田豊，内藤航，未計測の粒径範囲を考慮したマイクロプラスチック粒子の個数濃度推定と濃度換算，水環境学会誌，2024，47巻，4号，p. 105-112，公開日 2024/07/10

Ueda K., Kameda Y., Fujita E., Rachi S., Iwasaki Y., Tai R., Naito W. (2025) Concentrations and characteristics of microplastic particles collected by neuston net or pump system in the surface layer of Tokyo Bay. *Regional Studies in Marine Science*, 84, 104108.

Naito W., Kameda Y., Fujita E., Ueda K., Iwasaki Y. Unraveling the Characteristics and Risk of Microplastics in Tokyo Bay's Surface Water and Sediment. SETAC North America 45th Annual Meeting, 20-24 October 2024, Fort Worth, Texas

研究表題

23-6-01：生物利用可能性を考慮した生態リスク評価手法の開発 —試験困難物質に対する毒性モデルの構築—

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）

〒305-8569 茨城県つくば市小野川16-1 Tel：080-7799-6536 e-mail：masashi-kamo@aist.go.jp

共同研究者

石川百合子（産業技術総合研究所・安全科学研究部門）

岡村 哲郎（いであ株式会社・環境創造研究所）

澤井 淳（いであ株式会社・環境創造研究所）

眞野 浩行（産業技術総合研究所・安全科学研究部門）

山本 潤（いであ株式会社・環境創造研究所）

研究内容要旨

本研究では、化審法において優先評価化学物質に指定されたカチオン系界面活性剤、モノアルキルカチオンC16（HTAC）の詳細なリスク評価を支援する情報を提供することを目的としている。HTACは水質により有害性が変化することが知られており、水質と有害性を関連づけることで詳細なリスク評価が可能となる。まず、HTACの有害性に影響を与えるであろう水質項目について検討を行い、溶存有機物は顕著な影響を与えるが、その他の項目（pHや硬度）はほとんど影響を与えないとの結果が得られた。溶存有機物濃度(DOC)の有害性における影響を知るため、ムレミカヅキモ（*Raphidocelis subcapitata*）を用いた生長阻害試験を行い、有害性値の取得を行なった。DOC=0 mg/LとDOC=5 mg/Lの二つのDOC濃度での試験結果を用い、さまざまなDOC濃度において有害性値を予測するモデルの構築を行なった。モデルの予測精度はかなり高いものであったが、本年実施した二つのDOC濃度以外での影響が適切に予測できているかは、来年度検証する必要がある。最後に、曝露評価では、AIST-SHANEL Ver.3.0を用いて、全国109の一級水系を対象としてHTAC濃度の3次メッシュ・月別濃度解析を行った。

研究期間

2024年3月－2025年2月

特記事項

日化協LRI研究報告会にて口頭発表（2024年8月23日）

成果発表

山本潤、山口夏純、岡村哲郎、澤井淳、眞野浩行、加茂将史（2024）LC-MS/MSを用いた陽イオン界面活性剤ヘキサデシルトリメチルアンモニウムクロリドの分析. 2024年7月3日. 第3回環境化学物質合同大会（第28回日本環境毒性学会研究発表会
上田紘司，内藤 航，眞野浩行，加茂将史 化審法における陽イオン界面活性剤等試験困難物質の現状と課題 環境毒性学会誌 受理済み

研究表題

23-6-03：神経毒性・発達神経毒性試験の代替法のOECD TG提案を目指したAOP475公定化のためのバリデーション研究

代表研究者

關野 祐子（東京大学・院・農学生命科学研究科・獣医衛生学研究室）

〒113-8657 東京都文京区弥生1丁目1-1 Tel：03-5841-5390 e-mail：yukos@g.ecc.u-tokyo.ac.jp

共同研究者

筒井 泉雄（東京大学・院・農学生命科学研究科・獣医衛生学研究室）

〒113-8657 東京都文京区弥生1丁目1-1 Tel：03-5841-5390 e-mail：iztsutsui@g.ecc.u-tokyo.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）

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

田邊思帆里（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）

〒210-9501 神奈川県川崎市川崎区殿町3丁目25-26 Tel：044-270-6600 e-mail：stanabe@nihs.go.jp

吉田 祥子（豊橋技術科学大学 ダイバーシティ推進センター、応用化学・生命工学系）

〒441-8580 愛知県豊橋市天伯町雲雀ヶ丘1丁目1 Tel：0532-81-5106 e-mail：syoshida@tut.jp

研究内容要旨

本研究課題では、OECDに提案したAOP475のAOPwikiを完成することを目的とする。今期は、引き続きOECD Extended Advisory Group on Molecular Screening and Toxicogenomics (EAGMST) のメンバーであるRex FitzGerald博士から3回コーチを受けた。

我々が提案するAOP475ではLoss of drebrin (KE_2078) と Abnormality, dendritic spine morphology (KE_2242) を経て、神経細胞死を経由せずに学習記憶障害に至る経路を提案している。これらの新しいKEを既存KEとつなぐために、今期は新たなKE relation (KER) として、Increased, Intracellular Calcium overload leads to Loss of drebrin (KER_3091)、Loss of drebrin leads to Dendritic spine abnormality (KE_3298)、およびDendritic spine abnormality leads to Dysfunctional synapses (KER_3301) を設定した。現在順次、文献ならびに実験による検証データの記載を行っている。

Impairment of Learning and Memory (AO) のリスク化合物とLoss of Drebrin (KE3) の関係を示すため、初代培養用ラット凍結神経細胞とラット個体を使った実験を行った。7種類の化合物をラット培養海馬神経細胞に投与し、固定後、ドレブリンとMAP2の免疫細胞染色を行った。化合物Aを1時間投与すると、神経細胞死を起こさずにクラスター数を減少させた。また、化合物Bは単独投与では作用がなかったが、化合物Aとの同時投与で、作用が増強された。これらのデータは、AOP475におけるKE3（ドレブリン変化）とAO（学習・記憶障害）を結びつける重要なエビデンスとなる。

研究期間

2024年3月－2025年2月

特記事項

日化協LRI研究報告会にて口頭発表（2024年8月23日）

成果発表

【論文】

Koganezawa N, Roppongi RT, Sekino Y, Tsutsui I, Higa A, Shirao T. “Easy and Reproducible Low-Density Primary Culture using Frozen Stock of Embryonic Hippocampal Neurons” J Vis Exp. Jan 27;(191). 2023, Video公開は2023年4月

研究表題

24-5-08：プラスチック資源循環に資するリスクベースの再生プラスチック等級の設定とその適用に関する検討

代表研究者

小野 恭子（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16-1 Tel：050-3522-5897 e-mail：kyoko.ono@aist.go.jp

共同研究者

蒲生 昌志（産業技術総合研究所 安全科学研究部門、日立－産総研サーキュラーエコノミー連携研究ラボ）

e-mail：masashi-gamo@aist.go.jp

小倉 勇（産業技術総合研究所 安全科学研究部門）

e-mail：i-ogura@aist.go.jp

篠原 直秀（産業技術総合研究所 安全科学研究部門）

e-mail：n-shinohara@aist.go.jp

小島 直也（産業技術総合研究所 安全科学研究部門）

e-mail：kojima-naoya@aist.go.jp

研究内容要旨

本研究は、プラスチックのリサイクル・資源循環のサプライチェーンへのリスク評価・管理の実装に資する、廃プラスチックおよび再生プラスチックに関するリスクベースの等級設定の考え方を開発することを目的とするものである。今期においては、再生プラスチックの等級設定に関して、考え方を整理し、必要な情報を明確化した。さらに、化学物質リスクの観点からの製品や素材に等級を設定している事例の調査を完了した。また、再生プラスチックの用途をリスト化し、その暴露シナリオの考え方を整理した。様々なプラスチック製品について、等級設定の検討のため、パラメータ等の情報を収集、整理した。

研究期間

2024年3月－2025年2月

特記事項

日化協LRI研究報告会にて口頭発表（2024年8月23日）

成果発表

Kyoko Ono, Masashi Gamo, Isamu Ogura, Naohide Shinohara, Naoya Kojima

"An attempt to establish risk-based recycled plastic grades to enable appropriate plastic recycling"

Society for Risk Analysis Annual Meeting 2024, Austin, Texas, USA (2024/12)

研究表題

24-6-01：ヒトTh2細胞からのIL-4産生を指標に呼吸器感作性を評価する共培養系の開発

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

呼吸器感作性の動物実験代替法の開発は、現在OECDでDetailed Review Paperの作成が行われており、その代替法の現状と今後の道筋が議論されている。我々がLRIでこれまでに支援を受けて研究している樹状細胞（DC）共培養系（DCsens）や、それにT細胞を加えた2ステップDC/T共培養系（DC/Tsens）についての記載も盛り込まれている。DCsensは、Scaffoldを用いたヒト気管支上皮細胞株BEAS-2Bとヒト単球細胞株CD14-ML細胞との共培養系で、DC/Tsensはこの系で刺激されたDC層にT細胞を加えて評価する共培養系である。それぞれ、T細胞ヘルパー（Th）2分化に重要な副刺激分子OX40リガンドと、Th2分化の強力な誘導因子でTh2細胞のエフェクター分子であるIL-4を指標にしている。DC/Tsensは、呼吸器感作性のAOPのKey event（KE）4のT細胞活性化を指標としており、KE4は、KE1～3までのシグナルが収束する重要なKEであるが、これまでに、それを指標としてグローバルに認められた試験法は開発されていない。

我々は、生体内で起きている呼吸器感作性誘導をできるだけ忠実に再現できるヒト免疫細胞の共培養系の開発を試みている。これまでに、DC/Tsensの系で、ヒト末梢血由来のプライマリーCD4+T細胞を用い、IL-4 mRNA発現増強を指標に呼吸器と皮膚感作性の識別が可能であることを見出した。そこで、今期は、その汎用性を改善するためヒトアロ抗原特異的Th2細胞株を作製しDC/Tsensに応用し、13個の代表的な呼吸器と皮膚感作性化学物質を用いて、両者を識別可能な評価法を開発し、その有効性と汎用性を検討した。Th2細胞株を用いることで、T細胞を加えて24時間の培養上清でELISAを用いてIL-4産生の検出が可能となり、WST-8法を用いた細胞生存率とT細胞の活性化の指標としてIL-2産生量で補正をかけることにより、80%以上の予測性で両者の識別が可能となった。DCsensより2ステップでT細胞を加えることにより煩雑さは増すが、T細胞を指標にして確度が増すことが期待され、世界で初めてのKE4を指標にした評価法を開発し、DCsensと同様にOECDのテストガイドライン化を目指している。

研究期間

2024年3月－2025年2月

特記事項

日化協LRI研究報告会にて口頭発表（2024年8月23日）

成果発表

1. 善本隆之、片平泰弘、長谷川英哲、溝口 出：呼吸器感作性評価法の開発、特別講演、第31回日本免疫毒性学会学術年会（2024.9.19-20）兵庫
2. 溝口 出、片平泰弘、長谷川英哲、善本隆之：呼吸器と皮膚感作性物質の識別を目指した2ステップDC/T細胞共培養系の開発、第31回日本免疫毒性学会学術年会（2024.9.19-20）兵庫
3. 溝口 出、片平泰弘、曲 寧、善本隆之 他：3次元共培養系におけるヒト単球由来細胞株CD14-ML由来未成熟DCでのTNFSF4（OX40L）発現を指標にしたin vitro呼吸器感作性試験法の開発、第37回日本動物実験代替法学会（2024.11.29-12.1）宇都宮

■ 外部発表

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

新 LRI 第 12 期の研究に関連した外部発表については、各研究者の成果報告書概要に掲載しました。ここでは、それ以前の研究に関する外部発表について紹介いたします。

採 択 期 間：第 8 期～第 10 期

研 究 表 題：Prenatal test cohort of a modified rat comparative thyroid assay adding brain thyroid hormone measurements and histology but lowering group size appears able to detect disruption by sodium phenobarbital

代表研究者：山田 智也（住友化学株式会社）

投 稿 論 文：Current Research in Toxicology Volume 6, 2024, 100168

採 択 期 間：第 8 期～第 10 期

研 究 表 題：Perinatal maternal exposure to high-dose sodium phenobarbital in the modified Comparative Thyroid Assay: no significant reduction in thyroid hormones in pups despite notable effects in dams

代表研究者：山田 智也（住友化学株式会社）

投 稿 論 文：The Journal of Toxicological Sciences 2024 Volume 49 Issue 11 Pages 509-529

採 択 期 間：第 8 期～第 10 期

研 究 表 題：Optimal testing time for cerebral heterotopia formation in the rat comparative thyroid assay, a downstream indicator for perinatal thyroid hormone insufficiency

代表研究者：山田 智也（住友化学株式会社）

投 稿 論 文：Journal of Toxicologic Pathology 37(4): P173-187 2024

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 2024

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/>



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

レスポンシブルケア®