

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
2015**

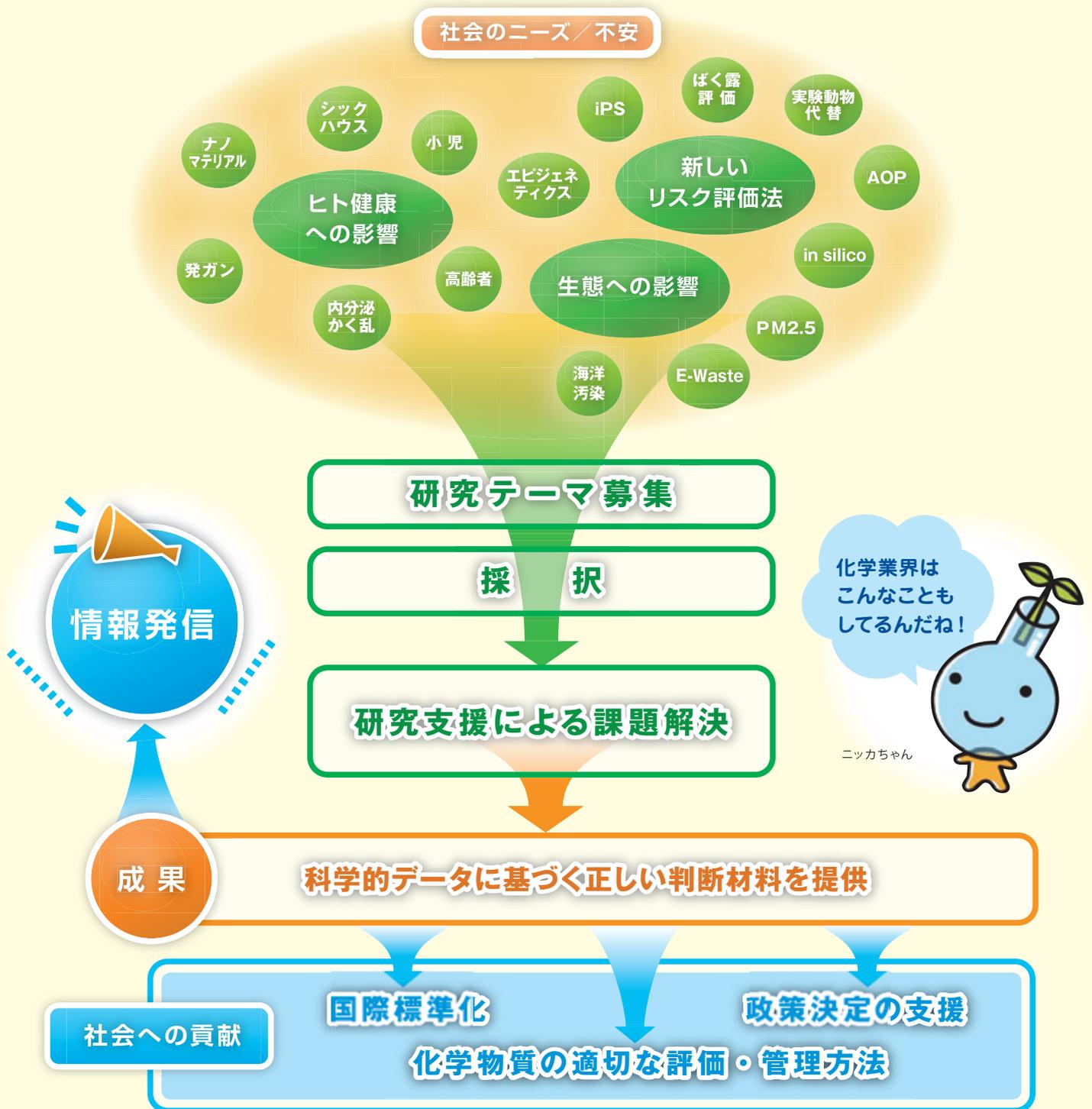


2015

Annual Report 2015

LRIは、社会のニーズにあった研究を支援しています。

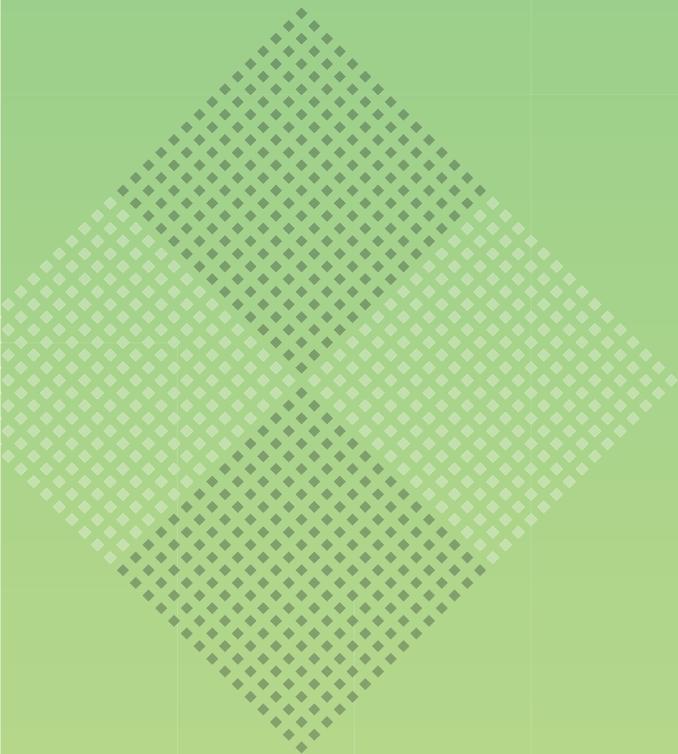
化学物質管理に関する国際的な課題や動向、新しい化学物質の研究開発等、私たちを取り巻く環境は大きく動いています。LRIでは、“社会のニーズに応える”という観点で安心・安全につながる研究を支援し、課題解決に取り組んでいきます。



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 2015

一般社団法人 日本化学工業協会



LRI 第4期を迎えるにあたり

—Global Challenge に向けて—

新LRIとなり、早くも3期を終了しました。人々の生活・社会への持続的な貢献に化学物質を通して資するため、人の健康や生態系へ及ぼす化学物質の影響などに関する優先的な研究課題5分野設定し、継続的に取り組んで参りました。公募研究課題につきましては3期25件の応募に対し、4期は31件の応募をいただきました。研究者の皆様からのLRIの取組へのご賛同が広く浸透してきた結果であり、大変喜ばしい限りです。応募案件から3件を採択させていただき、新規指定課題2件とともに15件の研究を推進することとなりました。研究成果につきましては、速やかに公表をし、皆様に活用していただけるように計画をしているところです。

また、第3期より日本毒性学会のご理解をいただき、学会内に日化協LRI賞を設立し、昨年8月のLRI研究報告会において受賞者特別講演を開催いたしました。第4期では本賞の継続をさせていただくとともに、日本実験動物代替法学会のご賛同を頂き、同学会内にも日化協LRI賞を設立する運びとなりました。LRIの活動をより広く認知していただくことにより、新たな切り口での研究成果が生み出されるものと期待しております。

第4期の活動計画のトピックは、何と言ってもICCA-LRI国際シンポジウムの日本開催であります。これまで、欧州と米国での持ち回りでの開催でしたが、日化協LRIの精力的な誘致活動により、本年6月に淡路島での開催となりました。本シンポジウムではこれまでの日米欧に加え、韓国、タイ、ベトナム、中国からの研究者を多く招き、アジアからの情報発信をしていくとともに、国際的な協力関係を築いていくことを目指しています。

まさに、日化協LRIが掲げた“Global Challenge”の第一歩の年となります。運営委員会といたしましても日化協各社とともに、“Global Challenge”推進の後押しをしていく所存です。

LRI 運営委員会議長((株)三菱ケミカルホールディングス 経営戦略室) **藤崎 誠**

Annual Report 2015発刊に当たって

—LRIのさらなる飛躍のために—

日本化学工業協会は、「化学品の安全性を評価し、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、さらにはその研究成果を踏まえて業界として実践し、政策への橋渡しをする」ため、LRIを設置し活動を続けています。2015年度はその活動が大きくジャンプアップした年になりました。一つは、これまで続けておりました研究委託事業の中で産総研の環境リスク管理システムと豊橋技科大の有害性予測ツール開発をコンバインし、未知物質を含む、広範な新規物質のリスク管理ができるシステムの開発に着手したことです。単独の組織ではなしえないプロジェクトの結合こそ、LRIに期待される活動の一つと考えます。また、国際的な連携ではICCA-LRI国際ワークショップの初の日本誘致に成功し、2016年6月に淡路島で「Global Challenge」という統一テーマでワークショップが開催されることになっています。事務局、運営委員会のご努力に感謝申し上げたいと思います。さらに、日化協LRI賞では日本毒性学会に加えて、日本動物実験代替法学会でも同賞を設立授与することになりました。LRI活動の普及にとっては大変意義あることで喜ばしい限りです。各学会のご協力に感謝申し上げる次第です。

世界が、化学品無しに成立しないことは自明であり、その安全性や物性変化には細心の注意を払う必要があります。従来から問題になっている内分泌かく乱物質や残留性農薬・医薬等の解決はもちろん、新しく浮上してきたナノマテリアル、海洋汚染プラスチック問題でもLRI活動が重要になります。本活動が化学物質の安全な使い方、安心できる製品の製造につながることを期待しています。

LRI 顧問会議議長(中央大学教授) **岩本 正和**

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

(1) LRI とは

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

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

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

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

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

(2) LRIの使命及び原則

LRIでは下記の3点を目的として掲げています。

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

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

実施に当たっての大原則としては、

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

が挙げられ、特色のある研究助成事業としての評価を受けています。

(3) LRIについて

① 新LRIをスタートした背景

LRIとしての活動をスタートして10年以上が経過し、化学業界を取り巻く環境も大きく変化してきました。その間、新しい手法、考え方も次々に登場してきました。例えば、研究対象としては、カクテルと呼ばれる混合物によるばく露、製品中に含まれる化学物質の影響、ナノマテリアルのような新しい物質、等が注目されるようになりましたし、技術的には、動物試験代替、特にコンピューターによる評価(*in silico*)をはじめ、大量処理(ハイスループット)、AOP(Adverse Outcome Pathway)、QSAR(定量的構造活性相関)、PBPK(生理学的薬物動態)といった新しいアプローチもクローズアップされています。

また、会員企業からも、LRIとしてよりニーズにマッチし、実際に利用できるような成果を期待する声が強くなりました。

このような背景により、「社会のニーズ」にマッチし、「課題の解決」に重点を置いた新LRIが2012年よりスタートしました。

② LRIにおけるテーマ採択

LRIでは、下記の通り3通りの方法でテーマを採択しています。

テーマの公募

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

指定課題

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

Pilot Study

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

③ 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

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

(2) 課題解決型

研究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

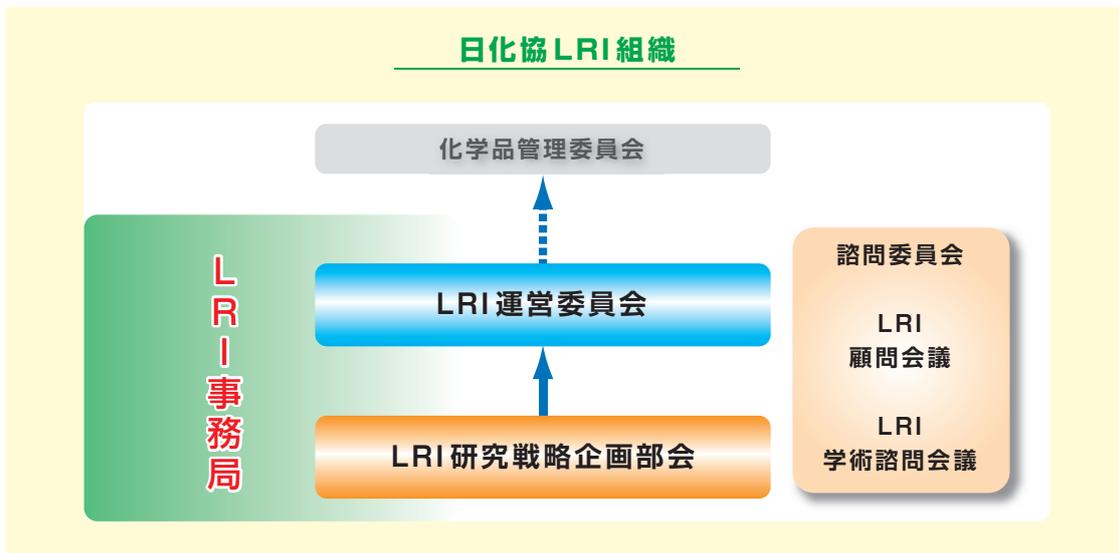
LRIでは、成果の公開を、研究報告会、Annual Report(本誌)の他にも、各種学会での講演、展示等を行っています。専門性の高いものだけでなく、消費者の皆様にも分かりやすく伝えるということも重要なポイントと考え、色々な広報活動も行っています。

④ 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

(4) 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)

2016年6月1日現在

氏名	所属 役職等
● 議長	
岩本 正和	中央大学研究開発機構教授 (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
北野 大	淑徳大学 人文学部教授
小出 重幸	日本科学技術ジャーナリスト会議会長
武居 綾子	有限会社 イカルス・ジャパン取締役社長
堤 康央	大阪大学大学院薬学研究科長教授
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	公益財団法人食品農医薬品安全性評価センター名誉理事長
福島 昭治	中央労働災害防止協会日本バイオアッセイ研究センター研究顧問
山根 香織	主婦連合会参与
山本喜久治	日本化学エネルギー産業労働組合連合会 総合研究所代表

■ LRI 学術諮問会議 委員(敬称略)

2015年6月1日現在

氏名	所属 役職等
青山 博昭	一般財団法人残留農薬研究所 毒性部毒性部長
井口 泰泉	横浜市立大学客員教授
国末 達也	愛媛大学沿岸環境科学研究センター教授
小島 肇	国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 薬理部 新規試験法評価室新規試験法評価室長
本間 正充	国立医薬品食品衛生研究所変異遺伝部部長
高橋 由雅	豊橋技術科学大学大学院工学研究科教授
武林 亨	慶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
石塚真由美	北海道大学大学院獣医学研究科環境獣医学講座毒性学教室教授
深井 文雄	東京理科大学薬学部教授
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
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

(5) 国際的な協調

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

● Steering Committee :

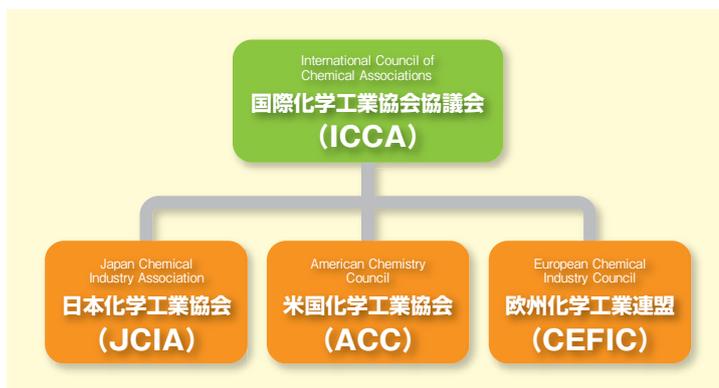
6名のCEOレベルの代表委員と日米欧の3協会から各2名ずつの委員が参加し、LRI活動を監督するとともにICCA理事会に報告を行います。化学産業全体に関わる新たな問題の出現を監視し、科学研究に及ぼす影響についてPlanning Groupに情報を提供しています。

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

● Planning Group :

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

ICCA LRI では、科学的根拠に基づく意思決定を行う上で、業界が直面している課題に取り組むことを目的にデザインされた Global Research Strategy (GRS) を策定しており、その時々々のニーズを的確に反映するため、数年ごとに改訂しています。2013 年に改訂された最新版は、日本語訳を作成し 2014 年度には冊子として皆様に配布しました。



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

	新規な化学物質試験方法	日常的なばく露量の把握	研究成果の製品の安全性への活用
CEPIC	<ul style="list-style-type: none"> ●分子レベルの情報を健康上、環境上の影響と関連付ける。 ●動物試験に対する 3R、すなわち Replace (代替)、Reduce (削減)、Refine (改善) を支援する。 	<ul style="list-style-type: none"> ●実際の生活シナリオにおける累積ばく露や合計ばく露の影響を評価する。 ●環境ストレス要因を組み入れた予測モデルを構築する。 	<ul style="list-style-type: none"> ●生態系に対し、新たな母集団ごとのコンセプトを適用する。 ●複雑さを解消し、実用的なアプローチを用いて健康影響の堅固な予測を行う。
ACC	<ul style="list-style-type: none"> ●ばく露量と用量に関する情報を組み入れることによって、高処理アッセイから得られたデータの解釈を高度化する。 ●化学物質安全性評価に対する細胞ベースの試験システムの適用を推進する。 	<ul style="list-style-type: none"> ●消費者のばく露量を推定するための予測モデルを構築する。 ●環境関連ばく露量を把握するための生物モニタリングデータの解釈を向上させる。 	<ul style="list-style-type: none"> ●健康影響と化学物質へのばく露を関連付ける疫学的研究の科学的根拠を評価するための新たなアプローチを推進する。 ●多様なデータの流れを統合し、化学物質安全性評価を円滑化する画期的枠組を構築する。
JCIA	<ul style="list-style-type: none"> ●幹細胞を用いる手法など、化学物質や製品の評価を改善するための新たな試験法を構築し、それに対する評価を実施する。 ●多数の化学物質を評価できる高処理の画期的試験法を新たに導入する。 	<ul style="list-style-type: none"> ●作業者のばく露量を推定するための予測的で実用的なモデルを構築する。 ●幼児や高齢者など、化学物質に潜在的に高い感受性を示すグループへの健康影響を調査する。 	<ul style="list-style-type: none"> ●将来の技術開発に向け、ナノ材料などの新たな化学物質の安全性を評価する。 ●化学物質が生態系や環境に及ぼす影響を評価する。

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

● 各LRI Website

日化協LRIのWebsiteではLRIの成果や各学会での活動などを積極的に発信してまいります。

- 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/>



(6)LRI第4期委託研究課題

LRI第4期は、以下の研究分野において、指定課題5題および公募課題10題の研究委託をしています。

指定課題

(敬称略)

研究分野	課題番号	研究課題	氏名	所属
1 新規リスク評価手法の開発、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>)	13_S01-01-3	iPS細胞を利用する化学物質のがん幹細胞誘導性評価技術の開発	妹尾 昌治	岡山大学
	16_S01-01	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)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	林 彬勲	国立研究開発法人産業総合研究所 安全科学研究部門
	16_S01-02	新規LysおよびCys誘導体を用いた皮膚感受性予測法(amino acid derivative reactivity assay; ADRA)	笠原 利彦	富士フイルム株式会社 安全性評価センター
2 小児、高齢者、遺伝子疾患等化学物質の感受性が高い集団における安全性	13_S03-01-3	ショウジョウバエを活用したシックハウス症候群の発症機構の解明と原因物質評価系の開発	亀井加恵子	京都工芸繊維大学
	15_S03-01-2	化学物質の呼吸器感受性 <i>in vitro</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

公募課題

(敬称略)

研究分野	課題番号	研究課題	氏名	所属
1 新規リスク評価手法の開発と評価 ・簡便な曝露評価手法 ・動物実験代替試験法 (含 <i>in vitro</i> , <i>in silico</i>)	13_PT01-01-3	ゼブラフィッシュの神経分化を指標とする化学物質の発達神経毒性評価手法の開発	西村 有平	三重大学大学院医学系 研究科薬理ゲノミクス
	13_PT01-03-3	化学物質による複雑な肝毒性を予測及び評価するためのインビトロ・インシリコ統合型システムの開発	吉成 浩一	静岡県立大学 薬学部
	15_PT01-01-2	エストロゲン作動性化学物質に対する新規 <i>in vitro</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 衛生学教室
	16_PT01-01	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	武田 俊一	京都大学大学院 医学研究科 放射線遺伝学
	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
2 ナノマテリアルを含む、 新規化学物質の安全性研究	15_PT02-01-2	ナノマテリアルの遺伝毒性メカニズムに基づいた新規 <i>in vitro</i> 遺伝毒性評価系システムの構築	戸塚ゆかり	国立がん研究センター研究開発がん・予防研究分野
3 小児、高齢者、遺伝子疾患等化学物質の感受性が高い集団における安全性	12_PT03-01-4	セリンプロテアーゼインヒビター欠損細胞を用いた化学物質過敏症の高感度 <i>in vitro</i> 評価系の開発 副題: 呼吸器アレルギー検出のための細胞を用いた <i>in vitro</i> 系の検討	中村 晃	金沢医科大学 医学部 免疫学講座
	13_PT03-01-3	加齢による代謝酵素・トランスポーターの機能変動を考慮した数理モデルを用いた化学物質の体内挙動の定量的予測	楠原 洋之	東京大学大学院 薬学系研究科
4 PT04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
5 その他、緊急対応が必要とされる課題	13_PT05-01-3	メコン川流域における複合的な環境汚染に対する新規網羅的モニタリングシステムの開発とその実効性の検証	平田 収正	大阪大学大学院 薬学研究科

2. 研究報告会

8月28日(金)、恒例のLRI研究報告会を東京都千代田区のベルサール神田で開催しました。この報告会では、LRI各課題のポスターセッションによる最新動向の報告のほか、毎年テーマを決め、日本化学工業会LRIとしての問題提起や情報の共有を行っています。今回は、本年度に日本毒性学会の協力のもと新設された「日化協LRI賞」の受賞講演をはじめ、特別講演として「E-Wasteによる化学物質汚染」、また「*in vitro*、*in silico*はどこまで*in vivo*に近付けるか」という国際的にも関心の高いテーマでのシンポジウムを企画いたしました。約200名の参加者の皆様にとっては、活発な意見交換や討論等で有意義な一日になったと思います。

2016年は、日本に誘致したICCA LRIワークショップ(6月15、16日 淡路島夢舞台国際会議場)に合わせて開催する予定にしております。

第3期 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: 2015年8月28日(金) 9:30-17:00(開場9:00)

会場: ベルサール神田 2階 (東京都千代田区神田美土代町7 住友不動産神田ビル)

プログラム:

9:00	開場
9:30-9:45	開会挨拶 西出 徹雄 (一般社団法人 日本化学工業協会 専務理事)
9:45-10:45	特別講演 「E-Wasteの化学物質汚染」 国末 達也 (愛媛大学 沿岸環境科学研究センター 教授)
10:45-11:45	日化協LRI賞 受賞記念講演 「化学物質の有害性評価の迅速化、定量化、高精度化に関する研究」 北嶋 聡 (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 室長)
11:45-13:30	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「 <i>in vitro</i> 、 <i>in silico</i> はどこまで <i>in vivo</i> に近付けるか?」
13:30-14:00	「核内受容体の肝毒性発現への寄与と毒性予測への応用」 吉成 浩一 (静岡県立大学 薬学部 教授)
14:00-14:30	「 <i>In vitro</i> 皮膚感作性試験h-CLAT」 足利 太可雄 (株式会社 資生堂 リサーチセンター)
14:30-15:00	「化学物質の反復投与毒性を <i>in silico</i> で評価するツール: HESS」 山田 隆志 (独立行政法人 製品評価技術基盤機構 化学物質管理センター)
15:00-15:20	「国立衛研の立場」 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新規試験法評価室長)
15:20-15:40	「OECDでの議論は」 井口 泰泉 (自然科学研究機構 基礎生物学研究所 岡崎統合バイオサイエンスセンター 教授)
15:40-15:55	休憩
15:55-16:55	パネルディスカッション 座長: 林 真 (公益財団法人食品農医薬品安全性評価センター 名誉理事長) 吉成 浩一 (静岡県立大学 薬学部 教授) 足利 太可雄 (株式会社 資生堂 リサーチセンター) 山田 隆志 (独立行政法人 製品評価技術基盤機構 化学物質管理センター) 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新規試験法評価室長) 井口 泰泉 (自然科学研究機構 基礎生物学研究所 岡崎統合バイオサイエンスセンター 教授)
16:55-17:00	閉会挨拶 (岩本顧問会議議長)

● 午前の部

(特別講演) E-Wasteの化学物質汚染

近年、新興国を中心に大きな問題になりつつあるのがE-Waste(電子・電気機器廃棄物)による環境汚染。日化協としても注視しており、愛媛大学沿岸環境科学研究センター(CMES)教授の国末達也氏をお招きして特別講演をお願いしました。CMESはインド、ベトナム、ガーナなどでE-Waste由来の化学物質汚染について調査しており、重金属やPCB類、BFR類(臭素系難燃剤)等の作業員へのばく露の実態、不適切な処理によるダイオキシン類の二次生成の可能性等についてデータを交えて分かりやすくご説明いただきました。現地との協同により問題意識を醸成するとともに、作業環境の改善や保護具の着用等の対策を呼び掛けているとのこと。今後は、移動拡散性を有する汚染物質について、魚介類への影響等を含め長期的な調査も必要との提言をいただきました。



(日化協LRI賞 受賞記念講演) 化学物質の有害性評価の迅速化、定量化、高精度化に関する研究

日化協LRI賞の初の受賞者として、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室長の北嶋聡氏に講演をお願いしました。

ご自身が毒性分野に興味を持つようになった背景から始まり、生体内での毒性発現メカニズムに基づいた評価の重要性等を語っていただきました。実際にこれまでの成果としてmRNA発現値を細胞一個当たりのコピー数として絶対定量するPercellome法を中心にいくつか応用例の紹介があり、トキシコゲノミクスが毒性予想の一層の迅速化、定量化、高精度化につながるとの見解を示していただきました。



北嶋氏には、今後もLRIの良き理解者として、色々な面でのご指導をお願いしていきたいと考えております。

● ポスターセッション

現在採択中の18課題全てについて、ポスターによる紹介を行い、参加者から研究者に直接議論をしていただきました。開発中のツールの実演等もあり、アンケートでは、実際に使ってみたいというコメントも多数寄せられています。日化協LRIでは、公開可能なツールに関しては、LRIのウェブサイトでも公開をしておりますので、是非お問い合わせください。

URL: www.j-lri.org



● 午後の部

(シンポジウム) *in vitro*、*in silico*はどこまで*in vivo*に近付けるか？

時間、費用、種差、動物愛護等の観点から、化学物質では動物実験を避け、代替法による評価を行うというのが国際的な潮流となっており、LRIでも重要なテーマとなります。*in vitro*や*in silico*での精度を上げるためには化学物質を暴露してから毒性を発現するまで生体内の各部分でどのような反応が連鎖的に起きているのかを解明した上で評価を構築することが重要になります。この生体反応メカニズムはAOP (Adverse Outcome Pathway) と呼ばれ、欧米では毒性を語る際に必ず触れなければいけないほど定着しつつあるものです。このシンポジウムでは、AOPを考慮した代替試験法の可能性について6名のパネリストによる徹底討論を行いました。



まずはLRI採択テーマの中から静岡県立大学薬学部教授の吉成浩一氏に「*in vitro*、*in silico*を統合した評価法」について、続いて資生堂リサーチセンターの足利太可雄氏から実用化 (OECDテストガイドライン化) を目指している皮膚感作性試験法「h-CLAT」について、さらに*in silico*の実例として製品評価技術基盤機構化学物質管理センターの山田隆志氏より未試験の化学物質の反復投与毒性を評価するツール「HESS」について講演をいただきました。加えて、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新規試験法評価室長の小島肇氏からは実際に新しい評価法を開発する立場からの総合的なアプローチの重要性、そして自然科学研究機構基礎生物学研究所岡崎統合バイオサイエンスセンター教授の井口泰泉氏からは国際的な動きを中心に説明をいただきました。

食品農薬医薬品安全性評価センター名誉理事長の林真氏に座長をお願いしたパネルディスカッションでは、AOPや代替試験法に対する行政の対応についてもテーマとなりました。先行するEUの動きを見据えながら、日本における法制度の中でも今後重要性が増していくと考えられ、そのために必要な環境整備等についても活発な討論が行われました。

非常に大きな、難しいテーマでのシンポジウムではありましたが、LRIの研究を推進していく上でも、AOPを精緻化し活用していくことが重要であることを再認識することができたと考えています。

(日本化学工業協会 化学品管理部部長 水越 達也)

3. 日化協LRI賞の創設について

日化協LRIでは、研究テーマとして採択する以外に、この分野で優れた研究実績を上げた若手研究者を支援、表彰する目的で「日化協LRI賞」を創設しました。本賞は、LRIの研究対象分野として深いつながりがある日本毒性学会のご協力、ご理解の下に創設され、受賞候補者の選考を同学会に委嘱しています。

2015年3月下旬～4月上旬に公募が行われ、記念すべき第1回目の受賞者が、国立医薬品食品衛生研究所の北嶋聡先生に決定しました。2015年6月30日、日本毒性学会学術年会において表彰式が行われました。

LRI賞については欧州 (Cefic) での先行例がありますが、日化協としては、それにとらわれず、日化協に合ったスタイルでの運営を考えており、今後は毒性分野のみならず、環境分野等での設置も視野に入れ、LRI賞の拡充、定着を図っていきます。



4. 出資会員企業

2016年5月10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	KHネオケム株式会社
旭化成株式会社	ケマーズ株式会社
旭硝子株式会社	広栄化学工業株式会社
アステラス製薬株式会社	コービオンジャパン株式会社
株式会社 ADEKA	コクヨ株式会社
イー・アール・エム日本株式会社	コニカミノルタ株式会社
イーストマン ケミカル ジャパン株式会社	コニシ株式会社
石原産業株式会社	堺化学工業株式会社
出光興産株式会社	サソールケミカルズジャパン株式会社
伊藤忠商事株式会社	SABIC ジャパン合同会社
イハラケミカル工業株式会社	三光株式会社
ウイルバー・エリス株式会社	三洋化成工業株式会社
上野製薬株式会社	JSR 株式会社
宇部興産株式会社	株式会社 JSP
エア・ウォーター株式会社	JX エネルギー株式会社
エアー プロダクツ ジャパン株式会社	JNC 株式会社
エーザイ株式会社	シェブロンジャパン株式会社
エクソンモービル・ジャパン合同会社	シェルケミカルズジャパン株式会社
株式会社 NUC	四国化成工業株式会社
エポニック ジャパン株式会社	株式会社資生堂
江守商事株式会社	昭光通商株式会社
LSI メディエンス株式会社	昭和電工株式会社
大内新興化学工業株式会社	信越化学工業株式会社
大倉工業株式会社	新日鉄住金化学株式会社
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	住化コベストロウレタン株式会社
大塚化学株式会社	株式会社住化分析センター
カーリットホールディングス株式会社	住友化学株式会社
花王株式会社	住友商事株式会社
片倉コープアグリ株式会社	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
協和発酵キリン株式会社	双日株式会社
クラリアント ジャパン株式会社	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

大日精化工業株式会社	日本精化株式会社
大日本塗料株式会社	日本曹達株式会社
大八化学工業株式会社	日本乳化剤株式会社
大陽日酸株式会社	日本農薬株式会社
ダウ・ケミカル日本株式会社	日本パーカライジング株式会社
田岡化学工業株式会社	日本ペイントホールディングス株式会社
多木化学株式会社	日本ルーブリゾール株式会社
武田薬品工業株式会社	パイロットインキ株式会社
中外製薬株式会社	長谷川香料株式会社
中国化薬株式会社	BASF ジャパン株式会社
DIC 株式会社	日立化成株式会社
株式会社 DNP ファインケミカル	富士フイルムホールディングス株式会社
テイカ株式会社	株式会社フジミインコーポレーテッド
帝人株式会社	株式会社ベルポリエステル プロダクツ
デュボン株式会社	北海道曹達株式会社
デンカ株式会社	北興化学工業株式会社
東亜合成株式会社	保土谷化学工業株式会社
東海カーボン株式会社	ポリプラスチックス株式会社
東京応化工業株式会社	本州化学工業株式会社
東京化成工業株式会社	マナック株式会社
東ソー株式会社	丸善石油化学株式会社
東燃化学合同会社	丸紅株式会社
東邦化学工業株式会社	三井・デュボンフロロケミカル株式会社
東洋インキSCホールディングス株式会社	三井・デュボンポリケミカル株式会社
東洋合成工業株式会社	三井化学株式会社
東レ株式会社	三井物産株式会社
株式会社トクヤマ	三菱ガス化学株式会社
豊田通商株式会社	株式会社三菱ケミカルホールディングス
長瀬産業株式会社	三菱商事株式会社
南海化学株式会社	三菱商事フードテック株式会社
日油株式会社	三菱マテリアル株式会社
日産化学工業株式会社	メタネックス・ジャパン株式会社
日東電工株式会社	株式会社メディアサービス
日本化薬株式会社	メルク株式会社
日本ゼオン株式会社	UMGABS 株式会社
日本エア・リキード株式会社	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	ユニマテック株式会社
日本化学キューエイ株式会社	ライオン株式会社
日本化学工業株式会社	ラサ工業株式会社
日本化学産業株式会社	ローム・アンド・ハース・ジャパン株式会社
日本化成株式会社	ローム・アンド・ハース電子材料株式会社
日本ケミカルデータベース株式会社	和光純薬工業株式会社
日本合成化学工業株式会社	
日本シーカ株式会社	
株式会社日本触媒	

(177社)

5. LRIの今後によせて

LRI (Long-Range Research Initiative) は、化学工業界が扱う様々な製品のリスク評価や管理あるいは安全性の確保のために生かしていこうとする化学産業界としての国際的な自主的、長期的な取り組みです。国際化学工業協会協議会 (ICCA: International Council of Chemical Associations) の活動として始まり、日本では、当協会ですべて2000年より開始し、本年で16年目を迎えました。

産業界の共通課題の研究支援事業としては、資金的にもICCA全体として約10億円を拠出する国際的にもきわめてユニークな活動であり、すでに多くの優れた研究成果が世界的に公表されています。一部はOECDのテストガイドライン化や各国化学品管理の基礎的データとしての活用等具体的な成果につながっています。日本では化学産業界に求められる社会的なニーズや科学技術の著しい進歩を考慮し、会員各社のニーズも反映させた研究方針・テーマ策定のための具体的検討と運営組織の見直しを進め2012年新LRIとして発足し、本年も第4期15題を採択し委託研究を開始しているところです。

人間の快適かつ高度な社会生活において、素材である化学品は不可欠でありまさに産業競争力の根幹をなすものであります。電機、電子材料、自動車産業、エネルギー関係および医療分野等すべての産業分野でまた新機能、経済性を追求するうえであらたな化学品の創生と製品への応用は重要な要素といえます。一方で気候変動問題やエネルギー問題を解決する上で航空機素材や電池等、化学品を提供する化学産業はまさにソリューションプロバイダーとして文明社会における持続的発展への貢献が期待されています。

化学品自体の利用の仕方はそのベネフィットを最大限に活用しリスクを最小にとどめることがリスク管理の基本でありこれがリスクベースの管理です。

一般工業化学品で、すでに使用されているあるいは使用された汎用物質はほとんどの物質が適正に利用され管理されていますが既存化学物質の大部分は詳細なリスク評価が行えているわけではありません。一方で新規物質については毎年CASベースでは500-600万物質が新たに登録されており、昨年CAS総登録物質は1億を超えたとのことで本年以後も加速度的に増加傾向を示しています。

一般工業化学品では農薬や医薬と異なり、多額の費用をかけた安全性評価はその開発の在り方から不可能であります。さらに工業用化学品はその使用、管理が多様であり領域を限定した管理が困難であります。こういった意味で現実的なコストの範囲で、多くの化学物質を合理的にかつ多様な条件下で正確なリスク評価する手法の開発は不可避であります。

一方で既存化学品についても現状の、動物実験等の評価が不十分であるだけでなく実際のヒトあるいは生態系への外挿と影響評価が正確ではない例も多く知られています。また、多くの製品中に含まれる化学物質はその含有量や放出量等曝露に関する情報も少なく、ナノマテリアル分野も含めリスク管理上技術的課題が数多く残されているといっても過言ではありません。

このような課題解決は多分に政策的な問題も絡みますが、健全な科学的視点に立ったリスクベースの管理を進めるうえでこれまでLRIで取り上げている各種*in silico*, *in vitro* 予測手法開発、混合物、複数曝露による複合影響評価、呼吸器感作さらにナノマテリアル、金属等のリスク評価等を例とする毒性機作の科学的解明と評価手法開発も不可欠であります。

一方で欧米等中心にこの分野の学術的進歩も目覚ましく、国内ではマイクロRNAやES/iPS細胞を利用した新規技術開発あるいはIoTを利用した情報処理技術の応用研究等が盛んに進められています。こういった観点では化学業界としては最新の研究動向についても常に注視しながら具体的に産業界に役立つ研究、実証的データに基づく共通課題の合理的な解決を図り、さらにこれらの成果を政策や規制に反映させるLRIの貢献が求められてまいります。

しかしながら一方でこういった化学物質のリスク評価のような基礎的な基盤技術を支える日本の研究レベルは世界的に見ても必ずしも優れているとは言えず、ここ数年、大学、学術機関におけるリスク研究や毒性・生態影響研究予算は極端に削減される傾向にあり、かつ研究者や専門家の減少も顕著であるという懸念するべき状況にもあります。

日化協としてICCAレベルの国際的な連携をさらに強固にしてより高いレベルの技術基盤の確立に向けた研究を支援し、かつ研究人材の育成も踏まえたLRIに取り組んでまいらなければならないと考えております。このため、従来のメディアの活用のみならず、実際に研究・学術機関、関係学協会との連携を深め、積極的に情報を発信・共有し産官学の取り組みを強化した展開が必要と考えております。

この一環として昨年12月の日本動物実験代替法学会第28回大会では一昨年に続いて学会プログラムに「日化協LRIシンポジウム」を設け、化学物質の、LRIを委託した先生方の研究成果を中心に報告にいただいたところです。さらに研究人材育成の観点から2015年3月には「化学物質が人の健康や環境に与える影響」について優れた研究業績をあげた若手研究者を毎年表彰する「日化協LRI賞」を日本毒性学会に設置し、昨年6月の第42回日本毒性学会学術年会で国立医薬品食品衛生研究所の北島聡先生への受賞式が行われました。さらにこのたび新たに日本動物実験代替法学会でのLRI賞の設置を正式に決定しました。

一方、本年、6月には当協会としては初めての試みですが、従来欧米で開催していたICCA/LRI国際ワークショップを日本(淡路島)で国立医薬品食品研究所との共催で開催することとなりました。これまでの当協会のLRIの取り組みが国際的にも認知されたものであります。本ワークショップは国内外の著名な研究者を招へいし「化学物質が環境やヒト健康に与えるリスクの評価を進歩させるための、新規化学的手法適用に関する国際的な挑戦 (Global Challenge)」をテーマに多くのセッションを企画しています。

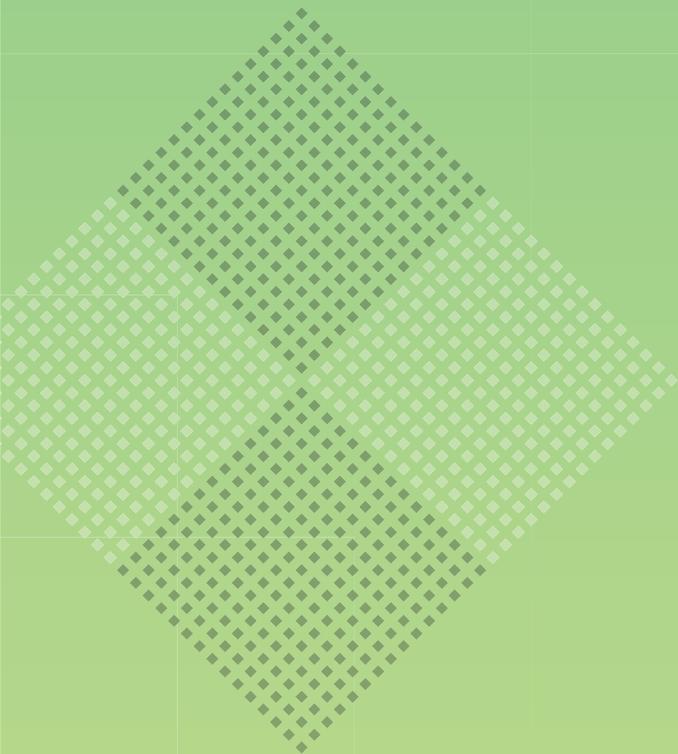
イノベーションを志向した研究開発は今後、日本の産業界としてその高付加価値化と競争力強化のうえでの戦略的な取り組みが必要です。化学産業としてはより高機能でかつ社会に役に立つ素材を供給する必要がありますが一方で将来的なリスクヘッジの観点では、より安全な物質を早期に開発し、使用場面等においてヒトの健康影響や環境負荷の低減につながる物質の開発やリスクに関する情報提供が求められます。こういった産業の基礎基盤を支えるものとしてのLRI活動はさらに発展させていく必要があると考えており、皆様の一層のご理解とご支援・協力をお願い申し上げます。



日本化学工業協会
常務理事 庄野 文章

2015年
LRI 成果報告書概要 (第3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3期は指定課題7テーマ、公募課題11テーマの計18テーマの研究委託を実施しました。

そのうち10テーマを継続課題として第4期に引き継いでおります。

第4期に向けた公募は2015年10月26日～11月13日の間実施され、全部で31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。

また、指定課題として新たに2テーマを採択しました。

その結果、2016年3月31日現在、15テーマの委託研究を実施しております。

● 指定課題

分野	第3期 (2015.3~2016.2)	継続	新規採択	第4期 (2016.3~2017.2)
1. 新規リスク評価手法の開発と評価	4	1	2	3
2. ナノマテリアルを含む、 新規化学物質の安全性評価	1	0		0
3. 小児、高齢者、遺伝子疾患など における化学物質の影響に関する研究	2	2		2
4. 生態・環境への影響評価				0
5. その他、緊急対応が必要とされる 課題				0
計	7	3	2	5

● 公募課題

分野	第3期 (2015.3~2016.2)	継続	応募状況 採択数/応募数	第4期 (2016.3~2017.2)
1. 新規リスク評価手法の開発と評価	6	3	2/15	5
2. ナノマテリアルを含む、 新規化学物質の安全性評価	1	1	0/4	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	0/5	2
4. 生態・環境への影響評価	1	0	1/5	1
5. その他、緊急対応が必要とされる 課題	1	1	0/2	1
計	11	7	3/31	10

成果報告書概要目次

新規リスク評価手法の開発と評価	18
ナノマテリアルを含む、新規化学物質の安全性研究	29
小児、高齢者、遺伝子疾患などにおける化学物質の影響に関する研究	32
生態・環境への影響評価	36
その他、緊急対応が必要とされる課題	37



応募研究領域

12_S01-01-3：新規リスク評価手法の開発と評価

研究表題

事業者の自主管理に資する確率論を援用したヒト曝露評価モデルの開発

代表研究者

東海 明宏（大阪大学 大学院 工学研究科 環境・エネルギー工学専攻 環境・エネルギー工学専攻環境マネジメント学領域）
〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-1 工学研究科 M3棟 510号室 tel/fax：06-6879-7677 e-mail：zhou@em.see.eng.osaka-u.ac.jp

共同研究者

周 靚 ZHOU Liang

（大阪大学 大学院 工学研究科 環境・エネルギー工学専攻環境マネジメント学領域（東海 研究室）特任研究員）
〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-1 工学研究科 M3棟 510号室 tel/fax：06-6879-7677 e-mail：zhou@em.see.eng.osaka-u.ac.jp

研究内容要旨

本研究課題では、これまでに欧州のREACHの運用の過程で事業者用に開発されてきた労働現場における化学物質曝露を推定するART（Advanced REACH Tool）をひな形にして、日本の作業場に適用可能な曝露推定システム SWEEs（integrated Scored-based Workplace Exposure Estimating system）を開発し、実データを収集整備し、検証を行うとともにその適用性を検討してきた。本年度は、さらなる現場適用性の拡張をめざして、混合物曝露を評価するモジュールを組み込むとともに、任意の修正係数を入力可能なインターフェイスを整備することを通じて、SWEEsver.1.0を構築した。また、これらの改善箇所を反映した技術マニュアルの改訂版を作成した。

研究期間

2015年7月－2016年5月

特記事項

ポスター発表を第三期LRI研究報告会で実施した。
「事業者の自主管理に資する確率論を援用したヒト曝露評価モデルの開発」

成果発表

Haruko Yamaguchi, Asato Itoh and Akihiro Tokai (2015) Development of Occupational Exposure Assessment Tool Assisting Voluntary Risk Management of Industrial Sectors, World Congress of Risk, Singapore 2015/7/20.

東海明宏（2016）自主的リスク管理を志向した作業員曝露評価手法の開発、第89回日本産業衛生学会 シンポジウム1：質の高い産業疫学のための ―曝露評価の最新トレンド―、福島県文化センター、2016/5/25.

応募研究領域

12_S01-02-3：新規リスク評価手法の開発と評価

研究表題

ヒト肝キメラマウスを利用した化学物質の精緻な生理的薬物動態モデルの構築

代表研究者

山崎 浩史 (昭和薬科大学 薬物動態学研究室)

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

共同研究者

村山 典恵 (同)

e-mail：muraya_n@ac.shoyaku.ac.jp

清水万紀子 (同)

e-mail：shimizu@ac.shoyaku.ac.jp

末水 洋志 (公益財団法人実験動物中央研究所)

e-mail：suemizu@ciea.or.jp

高野 良治 (富士通九州システムズ)

e-mail：takano.r@jp.fujitsu.com

研究内容要旨

ヒト肝細胞の安定利用を実現した実験科学研究と生理的薬物動態 (PBPK) モデルを利用した計算科学研究を組み合わせ、化学物質暴露量を規定した場合のヒト生体内濃度を推定する前向き予測、および化合物の血中あるいは尿中濃度から物質暴露量への逆算モデルの構築と精緻化をめざした。継代可能なHepaRG細胞を用いたヒト肝細胞移植キメラマウスを作製した。ヒト肝キメラマウスを利用した化学物質の精緻なPBPKモデルを用い、物質あたりの無毒性情報等を付与し、化学物質のリスク評価に貢献することが期待される。

研究期間

2015年3月 - 2016年2月

特記事項

代表研究者山崎浩史は第19回シトクロムP450国際会議 (2015 東京) を主催した。

成果発表

1. Adachi K, Suemizu H, Murayama N, Shimizu M, and Yamazaki H. (2015) Human biofluid concentrations of mono (2-ethylhexyl) phthalate extrapolated from pharmacokinetics in chimeric mice with humanized liver administered with di (2-ethylhexyl) phthalate and physiologically based pharmacokinetic modeling. *Environ.Toxicol.Pharmacol.*, 39, 1067-1073.
2. Miyaguchi T, Suemizu H, Shimizu M, Shida S, Nishiyama S, Takano R, Murayama N, and Yamazaki H. (2015) Human urine and plasma concentrations of bisphenol A extrapolated from pharmacokinetics established in *in vivo* experiments with chimeric mice with humanized liver and semi-physiological pharmacokinetic modeling. *Regul.Toxicol. Pharmacol.*, 72, 71-76.
3. Nishiyama S, Suemizu H, Shibata N, Guengerich F. P, and Yamazaki H. (2015) Simulation of human plasma concentrations of thalidomide and primary 5-hydroxylated metabolites explored with pharmacokinetic data in humanized TK-NOG mice. *Chem. Res.Toxicol.*, 28, 2088-2090.
4. Yamazaki H, Kunikane E, Nishiyama S, Murayama N, Shimizu M, Sugiyama Y, Chiba K, and Ikeda T. (2015) Human plasma concentrations of tolbutamide and acetaminophen extrapolated from *in vivo* animal pharmacokinetics using *in vitro* human hepatic clearances and simple physiologically based pharmacokinetic modeling for radio-labeled microdose clinical studies. *Radioisotopes*, 64, 509-519.
5. Murayama N, Usui T, Slawny N, Chesne C, and Yamazaki H. (2015) Human HepaRG cells can be cultured in hanging-drop plates for cytochrome P450 induction and function assays. *Drug Metab.Lett.*, 9, 3-7.
6. Higuchi Y, Kawai K, Kanai T, Yamazaki H, Chesne C, Guguen-Guillouzo C, and Suemizu H. Functional polymer-dependent 3D culture accelerates the differentiation of HepaRG cells into mature hepatocytes. *Hepatol.Res.*, in press.
7. Shida S, and Yamazaki H. Human plasma concentrations of five cytochrome P450 probes extrapolated from pharmacokinetics in dogs and minipigs using physiologically based pharmacokinetic modeling. *Xenobiotica*, in press.
8. Utoh M, Suemizu H, Mitsui M, Kawao M, Toda A, Uehara S, Uno Y, Shimizu M, Sasaki E, and Yamazaki H. Human plasma concentrations of cytochrome P450 probe cocktails extrapolated from pharmacokinetics in mice transplanted with human hepatocytes and from pharmacokinetics in common marmosets using physiologically based pharmacokinetic modeling. *Xenobiotica*, in press.

応募研究領域

12_S01-03-3：新規リスク評価手法の開発と評価

研究表題

化学物質の呼吸器感作性試験法の確立

代表研究者

青山 公治（鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 衛生学・健康増進医学分野）
〒890-8544 鹿児島市桜ヶ丘8-35-1 tel：099-275-5291 e-mail：aoyama@m.kufm.kagoshima-u.ac.jp

共同研究者

川口 博明（鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 病理学分野）
〒890-8544 鹿児島市桜ヶ丘8-35-1 tel：099-275-5263 e-mail：k3038952@kadai.jp
山下 邦彦（株式会社ダイセル 研究統括部 コーポレート研究所）
〒671-1283 兵庫県姫路市網干区新在家1239 tel：079-274-4061 e-mail：ku_yamashita@daicel.co.jp
武藤 朋子（株式会社化合物安全性研究所 安全性研究部）
〒004-0839 北海道札幌市清田区真栄363-24 tel：011-885-5031 e-mail：muto-tomoko@ka-anken.co.jp

研究内容要旨

我々はマウスを用いた吸入感作性試験法を開発を意図し、気管内投与法による呼吸器感作性試験法の開発に取りかかり、これまでに感作性の有無と相対的感作強度の評価の有用性を示した。今期は、より明確なアレルギー炎症反応を捉えることを目的に感作および惹起処置法の改良の検討を行った。これまでの研究過程で高濃度の感作処置群で反応性が低下する傾向があったことに着目し、感作および惹起処置時の過剰投与が反応を抑制するという仮説のもとに実験を開始した。試験物質は呼吸器感作性を有するtoluene diisocyanate (TDI) と trimellitic anhydride (TMA) とした。

本試験法では、気管内投与法による感作および惹起処置を行い、感作濃度は3段階の濃度を、惹起濃度は1段階の濃度を設定している。感作処置は、週5日の3週間、惹起処置は最終感作投与3日後から3日間とし、アレルギー炎症反応の評価は、肺病理組織学的所見のTh2タイプの炎症反応と思われる所見のスコア化により行っている（炎症スコア）。今期の実験では一部改変した。惹起の炎症反応を増強するために、従来使用してきた濃度よりも低い2段階の惹起濃度による炎症反応への影響について検討した。感作濃度は従来の3段階で群を設定した。TDIでは低い2段階の惹起濃度による実験群では、従来の高い惹起濃度による炎症反応に比べて、同等もしくはそれを上回る反応が認められた。TMAでは中等および高濃度群において、従来の惹起濃度より低い濃度で炎症スコアが上昇した。両試験物質とも従来よりも低い濃度で惹起が可能であり、TDIより感作性が弱いとされるTMAにおいてその傾向は強かった。また感作および惹起処置の頻度の低減による炎症反応への影響をTDIについて検討した。感作処置頻度の低減により炎症反応の増強傾向がみられ、反対に惹起処置頻度の低減によっては炎症反応の低下傾向がみられたが、さらなる検討が必要と思われた。

以上の結果から、惹起濃度としては惹起が可能でかつ低濃度であることが、アレルギー性炎症反応の増強効果を高めるとともに、一次刺激性を低減させ、より明確な炎症反応の評価を容易にすることが示唆された。惹起処置頻度については本試験法による複数回の処置が必要であることが示された。今後感作処置頻度については期間と間隔等の条件について検討が必要である。

研究期間

2015年3月 - 2016年2月

特記事項

成果発表

応募研究領域

13_S01-01-2：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）
〒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）
古矢 修一（岡山大学教育研究プログラム戦略本部）
水谷 昭文（岡山大学大学院自然科学研究科）
増田 潤子（岡山大学大学院自然科学研究科）

研究内容要旨

化学物質の発がん性リスク評価は、変異原性試験や反復投与毒性試験、統計学的にヒトに与える影響の評価などによって行われてきた。しかし、近年のがん研究では、がん及びがん組織は特定の遺伝子変異だけによる均一な細胞の集合体ではなく、不均一な細胞の集団であること、「がん誘導性の微小環境」によってがんの基となる「がん幹細胞」が作られること、がん幹細胞の分化や増殖、浸潤ががん組織の成長や転移、また、がん治療における再発の原因であることが明らかとなってきた。がん幹細胞は際限なく増殖を繰り返し、分化を継続してがん細胞を生み出す。この増殖分化を促進するのが微小環境（ニッチ）である。一方、この分化過程は詳細には解明されていないが、私たちはiPS細胞を用いて、がん由来細胞株の培養液にがん幹細胞を誘導する“ニッチ”が存在することを示してきた。本研究ではこの知見を活かし、変異原性の有無に関わらずがん誘導性のニッチに作用して、マウスiPS（miPS）細胞からがん幹細胞への誘導に陽性を示す化学物質を*in vitro*で短期間に評価する手法の開発を目的とした。

がん細胞株の培養上清とmiPS細胞用培地を混合して調整した培養液中にmiPS細胞を播種し、24時間後に75種類の被検物質をそれぞれ添加して観察を行った。判定基準は、対照区（がん細胞株培養上清のみ添加）と比較して細胞塊（Sphere）の個数の増加とNanog遺伝子のプロモーター制御下にあるGFPタンパク質による蛍光の増強が認められる場合とした。今後、簡易で数値化が可能な技術の開発と精度の向上、がん幹細胞誘導メカニズムの解明が必要である。

研究期間

2015年3月－2016年2月

特記事項

2015年 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」

日本動物実験代替法学会 第28回大会
シンポジウム2 一般社団法人 日本化学工業協会 LRI シンポジウムにて発表
「化学物質のがん幹細胞誘導性評価においてiPS細胞を用いる技術の開発」

成果発表

第38回日本分子生物学会年会にてポスター発表
「シグナル伝達阻害剤によるがん幹細胞誘導メカニズムの解析」

日本動物実験代替法学会 第28回大会にてポスター発表
「化学物質のがん幹細胞誘導性に関する*in vitro*における簡易評価技術の開発」

応募研究領域

12_PT01-02-3：新規リスク評価手法の開発と評価

研究表題

事業者の自主的リスク評価管理を支援する環境リスク評価ツールの開発

代表研究者

林 彬勲（独立行政法人産業技術総合研究所 安全科学研究部門）

〒305-8569 茨城県つくば市小野川16の1 tel：029-861-8844 e-mail：binle-lin@aist.go.jp

共同研究者

内藤 航（同上）

tel：029-861-8299 e-mail：w-naito@aist.go.jp

加茂 将史（同上）

tel：029-861-8029 e-mail：masashi-kamo@aist.go.jp

研究内容要旨

国内外の法規制の改正や強化に伴い、化学物質リスク評価・管理の煩雑さが増す中、的確かつ簡便にリスク評価を実施することが急務となっている。こうした社会的ニーズに応えるべく、本期では2014年12月に公開した日本語版と英語版のAIST-MeRAMの完成度向上、リスク評価の結果に基づいたリスク管理提示機能の実装、信頼性あるデータベースの拡充を中心とした作業を行った。その成果物は「日本語版&英語版AIST-MeRAM2.0」として、2016年5月に一般に公開する予定。また、日化協のアジア戦略推進や化審法のアジア展開を支援するため、一連の普及支援活動（1）AISTとタイ国立研究所との共同ワークショップ、FTI-JCIA主催MeRAMワークショップ等の企画・開催；2）METIとタイ工業省との二国間協力関連ワークショップ支援；3）日化協会会員会社と協働し、複数物質の評価におけるMeRAM活用評価事例の作成・学会発表）を行った。さらに、ToxCalcとのWin-Winコラボを実現するため、複数回の研究打ち合わせを基に研究提案書を作成し、新しい研究提案を行った。

研究期間

2015年3月 - 2016年2月

成果発表

- 1) (国内学会発表) 第24回環境化学討論会 (2015年6月24～26日), 北海道札幌コンベンションセンター, 「AIST-MeRAMを用いた界面活性剤の生態リスク評価: LASにおけるケーススタディー」
- 2) (国内招待講演) YNU国際シンポジウム2015水環境管理-高度排水処理技術、WETおよび生態リスク評価-「生態リスク評価管理技術のアジア展開: AIST-MeRAMの紹介」.2015年8月3日, 横浜情報文化センター6階情文ホール
- 3) (解説論文寄稿) JETOC情報B8月号, 15-21, 2015「汎用生態リスク評価管理ツール: AIST-MeRAMについて」
- 4) (国際学会発表) The 9th AIST-TISTR-NSTDA Conference, AIST Waterfront, Tokyo Japan, 28th April 2015. AIST-MeRAM: a user-friendly software for ecological risk assessment and management of chemicals.
- 5) (METI-DIW ワークショップ支援) The 4th Workshop on Japan-Thailand Bilateral Cooperation on Chemical Management, 3rd-4th June 2015, DIW Office, Bangkok, Thailand.
- 6) (タイでのMeRAM ワークショップ企画主催) 'MeRAM' Multi-purpose Ecological Risk Assessment and Management Tool Workshop, Queen Sirikit National Convention Center (QSNCC), Bangkok, Thailand. 8-9 July 2015.
- 7) (成果展示) 産総研テクノブリッジフェア, 2015/10/22-23, つくば. 煩雑さを増す環境リスク評価の効率化を支援する「AIST-MeRAM」
- 8) (国際学会発表) The SETAC North America 36th Annual Meeting, Salt Lake City, Utah, United States. 1-5 November 2015. Oral presentation An all-in-one ecological risk assessment (ERA) tool: AIST-MeRAM.

応募研究領域

12_PT01-06-3：新規リスク評価手法の開発と評価

研究表題

Active QSAR モデリングによるハザード予測の精緻化

代表研究者

高橋 由雅（豊橋技術科学大学大学院・工・情報知能工学専攻）

〒441-8580 豊橋市天伯町雲雀が丘1-1 tel：0532-44-6878 e-mail：taka@cs.tut.ac.jp

共同研究者

池上 裕二（豊橋技術科学大学、大学院生）

稲垣 孝隆（豊橋技術科学大学、大学院生）

岩元あすみ（豊橋技術科学大学、大学院生）

研究内容要旨

前年研究成にひきつづき、デスクトップツールの電卓感覚で使えるシステムを念頭に、「使ってみたくなるシステム、使いやすいシステム、使って役に立つシステム」を基本コンセプトとし、クエリの化学構造式の作画入力、TFSの生成→近傍サンプルの収集→必要なパラメータの自動生成（計算）→モデル式の生成・保存→最良モデル式の自動選択→目的とする毒性の予測及び結果の出力・表示に至るまでの一連の処理を自動化した毒性予測システム Tox-Calcの開発を行った。また、先に実装した魚類に対する急性毒性（96h-LC50）に対する事例データベースについて、試験結果が上限値で示されているデータを除外するなどデータの見直しを行った。予測対象エンドポイントとしては新たにミジンコに対する短期毒性（48h-EC50）、藻類に対する短期毒性（72h-EC50）についての構造データの収集と事例データベースの作成、並びに予測モジュールの実装を行った。また、CAS番号によるデータ検索機能、予測モデルの生成に用いられた事例データや近似精度等に関する情報参照機能についても実装を行った。

研究期間

2015年3月－2016年2月

特記事項

2015年度新LRI成果報告会（8月、東京）にてポスター発表と共に、開発システムのデモンストレーションを実施

成果発表

- 1 稲垣孝隆、山崎友也、高橋由雅、「ActiveQSARモデリングを用いた生態環境毒性予測システムの開発」、第24回環境化学討論会、札幌、2015年6月
- 2 Inagaki Yoshitaka, Yamazaki Tomoya, Takahashi Yoshimasa, "Development of a desk-top tool ToxCalc for eco-toxicity prediction of chemicals", The 43rd Symposium on Structure-Activity Relationships and The 10th Japan-China Joint Symposium on Drug Discovery and Development, Niigata, Sep., 2015.
- 3 Yoshitaka Inagaki, Tomoya Yamazaki, Yoshimasa Takahashi, "Desk-top tool for eco-toxicity prediction of chemical substances", The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2015, Honolulu, Dec, 2015.

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 薬理ゲノミクス）

共同研究者

田中 利男、川瀬 玲子（三重大学大学院医学系研究科 薬理ゲノミクス）

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、神経分化を可視化できると同時に、定量的な行動解析も行うことができる動物モデル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動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蛋白質を発現する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確立した。この手法を用いて、抗甲状腺薬であるメチマゾールやプロピルチオウラシルの曝露によりオリゴデンドロサイトの分化が障害されること、逆に甲状腺ホルモンであるT4の曝露によりオリゴデンドロサイトの分化が促進されることを明らかにした。甲状腺ホルモンによるオリゴデンドロサイトの分化促進はヒト幹細胞でも報告されており、オリゴデンドロサイトの分化制御機構がヒトとゼブラフィッシュの間でよく保存されていることを示唆している。また、公共データベースに登録されたマウス神経幹細胞のトランスクリプトームデータを利用したバイオインフォマティクス解析により、sterol regulatory element binding transcription factors (SREBFs) がオリゴデンドロサイトの分化に重要な役割を果たしていることを見出し、ゼブラフィッシュの*in vivo* 蛍光イメージング解析を用いて、SREBFsを活性化する化学物質によりオリゴデンドロサイトの分化が促進され、SREBFsを阻害する化学物質によりオリゴデンドロサイトの分化が障害されることを明らかにした。これらの結果は、公共データベースを利用した*in silico* 予測と、ゼブラフィッシュの神経分化を指標とする*in vivo* 蛍光イメージング解析を組み合わせた統合的評価手法が、哺乳類における発達神経毒性のメカニズム解明に有用であることを示唆している。

研究期間

2015年3月 - 2016年2月

特記事項

- 1) DNA damage response is involved in the developmental toxicity of mebendazole in zebrafish retina. Sasagawa S, Nishimura Y, Kon T, Yamanaka Y, Murakami S, Ashikawa Y, Yuge M, Okabe S, Kawaguchi K, Kawase R, Tanaka T. *Frontiers in Pharmacology* 7:257 (2016)
- 2) *In vivo* detection of mitochondrial dysfunction induced by clinical drugs and disease-associated genes using a novel dye ZMJ214 in zebrafish. Sasagawa S, Nishimura Y, Koiwa J, Nomoto T, Shintou T, Murakami S, Yuge M, Kawaguchi K, Kawase R, Miyazaki T, Tanaka T. *ACS Chemical Biology* 11 (2) :381-8 (2016)
- 3) Using zebrafish in systems toxicology for developmental toxicity testing. Nishimura Y, Inoue A, Sasagawa S, Koiwa J, Kawaguchi K, Kawase R, Maruyama T, Kim S, Tanaka T. *Congenital Anomalies (Kyoto)*. 56 (1) :18-27 (2016)
- 4) Pharmacological profiling of zebrafish behavior using chemical and genetic classification of sleep-wake modifiers. Nishimura Y, Okabe S, Sasagawa S, Murakami S, Ashikawa Y, Yuge M, Kawaguchi K, Kawase R, Tanaka T. *Frontiers in Pharmacology* 6:257 (2015)

応募研究領域

13_PT01-02-2：新規リスク評価手法の開発と評価

研究表題

産業利用促進を目指した新規*in vitro*発生毒性試験の応用研究

代表研究者

山影 康次（一般財団法人 食品薬品安全センター秦野研究所 代替法試験部）

共同研究者

田中 憲徳（一般財団法人食品薬品安全センター秦野研究所）

小島 肇（国立医薬品食品衛生研究所）

斎藤 幸一、鈴木紀之（住友化学株式会社 生物環境科学研究所）

伊藤 勇一（花王株式会社 安全性科学研究所）

柳 和則（株住化分析センター・医薬事業本部 バイオ技術センター）

大森 崇（神戸大学医学部附属病院臨床研究推進センター）

研究内容要旨

提案者らはレポーター遺伝子導入ES細胞を用いたHand1-Luc Embryonic Stem Cell Test (Hand1-Luc EST法)を開発中である。本研究では、本手法を化学関連産業界に広く普及することを目標に検証試験（バリデーション試験）を実施した。専門家による試験法の客観的評価と信頼性を得るため、試験データを蓄積し、かつその試験法の頑健性や予測性、施設内や施設間での再現性などについて段階的に検証する必要がある。2013年より経済産業省事業として、国内外の発生毒性または代替法に関する専門家による validation management teamを組織した。プロトコルの最適化、試験成立条件の確立、技術易移転性の確認、施設内再現性の確認を目的に、国内3施設の協力により国際バリデーションを開始し、技術易移転性（フェーズ0試験）、高い施設内再現性（フェーズ1試験）を確認した。ついで、本LRI研究において実施したフェーズ2a試験および2bc試験により陽性陰性判定に基づいて集計した結果、施設間再現性は83.3%、施設内再現性はいずれの施設でも75%以上の再現性を達成した。

今期はまず、フェーズ2終了時にVMTメンバーから指摘されたデータ解析手法の改良を行った。具体的には、グラフフィッティングを2parameter解析から3parameter解析に変更した。この改良によりIC50値とID50値の関係性が改善したことから、今後は3parameterを利用することに決定した。この変更に伴って、3parameterで再計算したIC50およびID50を利用して予測モデル式を変更した。フェーズ3試験はコード化16化合物を用いて、3施設による施設内再現性を評価した。各施設は1回の濃度設定試験、本試験を2ないし3回実施し、予測モデル式に従って発生毒性の陽性陰性を評価した。その結果、16化合物中4化合物は1施設だけ異なる判定となった。原因を分析した結果、化合物の析出濃度に基づく最高試験濃度が施設間で異なった点、本試験で高い公比で実験したことにより正確なIC50およびID50が求められなかった問題が考えられた。これらの点を改善する微修正をプロトコルに加えることでより精度が高くなることが予想される。以上のように施設間再現性は75%（12/16）となり study planで設定した成功条件を達成した。最後に、Hand1-Luc ESTの予測能や適応範囲について議論した。陽性予測率が極めて高い試験法であり、陽性化合物を予測する top-down approachが推奨された。バリデーション試験の終了が了承され、今後OECD-TGに提案するため validation reportの作成準備を開始した。

研究期間

2015年3月－2016年2月

特記事項

日化協LRI第3期研究報告会にて発表「産業利用促進を目指した新規*in vitro*発生毒性試験の応用研究」（2015年8月28日）

応募研究領域

13_PT01-03-2：新規リスク評価手法の開発と評価

研究表題

化学物質による複雑な肝毒性を予測および評価するためのインビトロ・インシリコ統合型システムの開発

代表研究者

吉成 浩一（静岡県立大学薬学部）

共同研究者

小島 弘幸（北海道立衛生研究所）

研究内容要旨

本研究では、化学物質応答性核内受容体に対する作用評価（インビトロ試験）ならびに物理化学的性状を反映するパラメーターである記述子計算（インシリコ解析）を組み合わせた、新規の毒性評価・予測モデルの構築を目指している。具体的には、製品評価技術基盤機構（NITE）で公開されている化審法関連化学物質のデータベース（HESS-DB）及び我々が構築を進めている農薬毒性試験データベースの2つを利用して、階層的クラスタリングを用いたグルーピング手法を基盤とする反復投与毒性予測手法の開発を行っている。第3期においては、HESS-DB化合物を用いた解析の結果から、記述子のみを用いたグルーピングによっても、毒性データを用いたグルーピングと比較的高い一致度が得られることが示された。一方で、使用する記述子や毒性所見の選択の重要性、インビトロ試験データの不足などの問題も示されたことから、今後これらの課題を順に解決していく必要がある。農薬を用いた解析に関しては、毒性試験データベースの構築ならびにレポーターアッセイのデータ取得を終了した。今後は記述子の計算を行い、HESS-DB化合物で得られた知見をもとに解析を進める予定である。

研究期間

2015年3月 - 2016年2月

成果発表

招待講演

1. K. Yoshinari: Development of a combined *in vitro/in silico* system to predict and evaluate the complex hepatotoxicity of chemical compounds. in "What Will Work? Future Approaches and Technologies for Assessing Chemical Safety", 2015 ICCA-LRI & U.S. EPA Workshop. 2015年6月、New Orleans, LA, USA
2. 吉成浩一：核内受容体の肝毒性発現への寄与と毒性予測への応用、シンポジウム「*in vitro*、*in silico*はどこまで*in vivo*に近付けるか?」、2015年LRI研究報告会、2015年8月、東京
3. 吉成浩一：インビトロ・インシリコ融合型の毒性予測システムの開発、セッション「第3回計算毒性学研究会:dryとwetの毒性研究インターフェイス」、2015年CBI学会、2015年10月、東京
4. 吉成浩一：反復投与毒性の予測に向けた新たな取り組み、「一般社団法人日本化学工業協会 LRI シンポジウム」、日本動物実験代替法学会第28回大会、2015年12月、横浜
5. K. Yoshinari: Role of xenobiotic-responsive nuclear receptors in hepatotoxicity. 13th Meeting of the Asia Pacific Federation of Pharmacologists. 2016年2月、Bangkok, Thailand.

一般発表

1. 増田雅美、吉成浩一：毒性試験公開データを用いた肝細胞肥大の毒性学的特徴の解析：日本薬学会第135年会、2015年3月、神戸
2. 吉成浩一、増田雅美、増田茜、関本征史、根本清光：ラット2年間反復投与毒性及び発がん性試験データを利用した肝細胞肥大の毒性学的特徴の解析、第42回日本毒性学会学術年会、2015年6月、金沢
3. 増田茜、増田雅美、関本征史、根本清光、吉成浩一：ラット90日間反復投与毒性試験結果データベース構築および肝細胞肥大の毒性学的特徴の解明への応用、第42回日本毒性学会学術年会、2015年6月、金沢
4. 吉成浩一、増田茜、増田雅美：ラット反復投与試験毒性データベースの構築と肝細胞肥大の毒性学的意義解明への応用、フォーラム2015衛生薬学・環境トキシコロジー、2015年9月、神戸
5. 増田茜、増田雅美、吉成浩一：食品中汚染物質の安全性評価における肝細胞肥大の毒性学的特徴の解明：農薬のインビボ毒性試験結果を用いた解析、第1回次世代を担う若手のためのレギュラトリーサイエンスフォーラム、2015年9月、船橋
6. 吉成浩一、中島宏之：*In vitro* and *in silico* analyses of the association of hepatocyte hypertrophy with nuclear receptor activation and enzyme induction. 日本薬物動態学会、2015年11月、東京

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、エストロゲンに応答してルシフェラーゼを発現するレポーターマウス（E-Repマウス）を独自に作製し、これを用いた新たな短期*in vivo*スクリーニング試験法の開発を行ってきた。第3期は、本研究の申請前から行ってきた17 β -エストラジオール（E2）の混餌投与時におけるE-Repマウスの応答性について、子宮肥大試験のプロトコルをベースに引き続き検討を行った。その結果、子宮におけるルシフェラーゼの発現上昇は、子宮肥大よりも低用量域から認められた。またE-Repマウスは脳、下垂体、肝臓などの検討した16臓器すべてで、E2の投与量に依存したルシフェラーゼの発現上昇が認められた。さらにリスク評価を行う上で最も重要なエストロゲン応答性組織の一つである乳腺においても、E2の投与量に依存したレポーター遺伝子の発現を免疫組織学的解析により検出することができた。また個々の臓器で評価する方法に加え、*in vivo*イメージングを用いた評価法についても検討を行ったところ、ルシフェラーゼの発現は投与4日目から有意な発現上昇が確認され、マウスを屠殺せずに評価できる可能性が示唆された。E2に加え、テストガイドライン化の際に参照エストロゲンとして用いられたエチニルエストラジオール（EE）の強制経口投与でも同様の検討を行ったところ、E2混餌投与と同様に良好なレポーター遺伝子の応答が確認できた。しかし実験期間中に摂取させる飼料の影響を、通常食と植物性エストロゲンを含まない完全調整食（AIN-93M）で比較検討したところ、子宮肥大の感度には影響が認められなかったが、レポーター遺伝子の発現についてはより低用量域で有意な発現が認められたことから、E-Repマウスを用いた試験法では少なからず飼料の影響を受けることが明らかとなった。今後は上記の結果を踏まえた上で、プロトコルの策定を行う予定である。

研究期間

2015年4月－2016年3月

応募研究領域

13_S02-01：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

工業ナノ粒子の溶解性と生体・生態影響評価に関する研究

代表研究者

岩橋 均 (応用生物科学部・教授)

共同研究者

岩本 悟 (応用生物科学部・准教授)

日巻 武裕 (応用生物科学部・助教)

福士 秀人 (応用生物科学部・教授)

高橋 淳子 (産業技術総合研究所 主任研究員)

堀江 祐範 (産業技術総合研究所 主任研究員)

研究内容要旨

ナノ粒子とは1辺が100nm以下の結晶構造や分子で構成される粒子のことを意味する。ナノ粒子は、その活性の高さから、生体に対する影響が懸念されている。化学反応性や触媒作用が高まり、フリーラジカルの生成や他分子との結合も容易になると推測されるからである。しかしながら、再現性のある評価系において、細胞毒性試験を実施した結果、これまでに報告された多くのナノ粒子の毒性が実験の不安定さに起因する実験ミスであることを示した。さらに、細胞毒性の原因がナノ粒子の溶解性にあることを示すことができた。そこで、本課題では以下の課題を試みた。

- ① ナノ粒子の溶解性データシートの作成
- ② 微生物を指標とした、ナノ粒子の溶解性に起因する環境影響評価手法の開発
- ③ 細胞内におけるナノ粒子および不純物の溶解性に関する研究
- ④ イットリウム系ナノ粒子が溶解したイオンによる毒性で、細胞増殖阻害を示すことの証明
- ⑤ シリカ系ナノ粒子の細胞毒性試験

研究期間

2015年3月 - 2016年2月

成果発表

第21回日本環境毒性学会2015年9月2-3日東京
森山章弘、山田育穂、水野陽太、岩橋均、高橋淳子、堀江祐範
Y2O3ナノ粒子の酵母への影響はY3-によるものなのか

第21回日本環境毒性学会 2015年9月2-3日東京
山田育穂、水野陽太、岩橋均、高橋淳子、堀江祐範
紫外線照射下におけるTiO₂-NOAAの酵母に対する影響評価

第21回日本環境毒性学会2015年9月2-3日東京
藤田将光、岩橋均、日巻武裕、堀江祐範
ナノ粒子の細胞毒性試験における溶解性評価の重要性

Yamada I, Nomura K, Iwahashi H, Horie M, The effect of titanium dioxide (TiO₂) nano-objects, and their aggregates and agglomerates greater than 100 nm (NOAA) on microbes under UV irradiation. Chemosphere 143, 123-7, 2016.

応募研究領域

15_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

ナノマテリアルの遺伝毒性メカニズムに基づいた新規*in vitro*遺伝毒性評価系システムの構築

代表研究者

戸塚ゆかり（国立がん研究センター研究所 発がん・予防研究分野）

共同研究者

中江 大（東京農業大学・応用生物科学部・食品安全健康学科・食品安全評価学研究室）

渡邊 昌俊（横浜国立大学大学院・工学研究院・医工学）

林幸 壱朗（名古屋大学未来材料・システム研究所）

研究内容要旨

ナノマテリアルの遺伝毒性メカニズムに基づき、より適切にナノマテリアルの肺／皮膚毒性を評価するシステムの構築を目的とし、以下の研究課題に取り組んでいる。

- ① 共培養システムを用いたナノマテリアルの遺伝毒性評価系の構築
- ② 3D皮膚モデルを用いたナノマテリアルの毒性評価系の構築
- ③ 切片担体培養系を用いたナノマテリアルの毒性評価系の構築

現在までに、肺毒性試験系として、マウス肺より樹立した細胞株（GDL1細胞）とマクロファージ（RAW264.7）を共培養し、多層カーボンナノチューブ（MWCNT）及びマグネタイト（MGT）の変異原性に対するマクロファージの影響を検討したところ、マクロファージの共存下において突然変異頻度の増加が観察された。共培養でナノマテリアルを曝露したときの変異パターンを解析したところ、単培養でナノマテリアルを曝露した時に観察されたパターンとは異なり、ナノマテリアルを気管内投与したマウス肺に観察された変異パターンと類似していた。更に、GDL1細胞における炎症・酸化ストレスマーカーである8-oxo-dGとε dC量を質量分析器機にて測定した結果、RAW264.7共存下でこれら付加体量が上昇することがわかった。これらのことから、共培養システムの生体模倣試験系としての妥当性が示唆された。また、3D皮膚再構成系としてLabCyte EPIモデルを用い、金ナノ粒子の細胞毒性について、乳酸脱水素酵素（LDH）の放出を指標として検索した。その結果、当該細胞毒性は濃度依存的に増強することを確認した。更に、金ナノ粒子は、単層培養したHepG2細胞に対して、3D皮膚再構成系に比べて強い細胞毒性を示したことから、3D皮膚再構成系が金ナノ粒子の安全性評価のスクリーニングに利用できる可能性と、この3D皮膚再構成系において皮膚バリア機能が再現されている可能性が示唆された。

研究期間

2015年3月－2016年2月

特記事項

日化協 新LRI研究報告会にてポスター発表

「ナノマテリアルの遺伝毒性メカニズムに基づいた新規*in vitro*遺伝毒性評価系システムの構築」

成果発表

論文発表

1. Ishino Kousuke, Kato Tatsuya, Kato Mamoru, Shibata Tatsuhiro, Watanabe Masatoshi, Wakabayashi Keiji, Nakagama Hitoshi, Totsuka Yukari. "Comprehensive DNA adduct analysis reveals pulmonary inflammatory response contributes to genotoxic action of magnetite nanoparticles." *International Journal of Molecular Sciences*. 2015;16:3474-92.
2. Koichiro Hayashi, Wataru Sakamoto, Toshinobu Yogo "Smart Ferrofluid with Quick Gel Transformation in Tumors for MRI-Guided Local Magnetic Thermochemotherapy" *Advanced Functional Materials* 2016; 26: 1708–1718.

学会発表

1. Saho Hashimoto, Sou Yamaguchi, Kanako Kojima, Nao Furuta, Tadashi Nittami, Kazuaki Kawai, Hiroshi Kasai, and Masatoshi Watanabe. "Cellular effects of magnetic nanoparticles as determined by cell type and surface coating." The 74th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, Nagoya, Oct.8-10, 2015.
2. Nao Furuta, Saho Hashimoto, Jieun Seo, Kanako Kojima, Sou Yamaguchi, Tadashi Nittami, and Masatoshi Watanabe. "Effect of magnetic nanoparticles on cancer stem-like cells from human lung and prostate cancer cell lines." The 74th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, Nagoya, Oct.8-10, 2015.
3. Koichiro Hayashi, Yoshitaka Sato, Wataru Sakamoto, Toshinobu Yogo "Multifunctional Nanoparticles for MRI-Guided Magnetic Thermochemotherapy" BIT' s 2nd Annual World Congress of Smart Materials-2016, Singapore, Mar. 2016 (invited) .
4. Koichiro Hayashi, Yoshitaka Sato, Wataru Sakamoto, Toshinobu Yogo "Core-Shell Nanoparticles for the Combination of Magnetic Hyperthermia and Chemotherapy" ISETS '15 International Symposium on EcoTopia Science 2015 - Innovation for Smart Sustainable Society -, Nagoya, Nov. 2015.
5. Koichiro Hayashi "Clustered Magnetic Nanoparticles-Polymer Core-Shell Nanoparticles for Magnetic Thermochemotherapy" The 2015 Energy, Materials, and Nanotechnology (EMN) Meeting, Phuket, Thailand, May, 2015 (invited) .
6. 林 幸壱朗、佐藤 裕介、丸橋 卓磨、坂本 渉、余語 利信「多機能ハイブリッドナノ粒子の合成とイメージングおよび治療への応用」 東京、日本セラミックス協会 2016年年会 2016年3月 (招待講演)
7. 林幸壱朗、佐藤嘉崇、坂本渉、余語利信 「交流磁場応答性スマート コア-シェルナノ粒子の合成と 磁気温熱化学療法への応用」 富山、日本セラミックス協会第28回秋季シンポジウム、2015年9月

応募研究領域

13_S03-01-2：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

ショウジョウバエを活用したシックハウス症候群の発症機構の解明と原因物質評価系の開発

代表研究者

亀井加恵子（京都工芸繊維大学・生体分子工学部門・生体分子機能化学講座）

〒606-8585 京都市左京区松ヶ崎御所海道町 tel：075-724-7553 e-mail：kame@kit.ac.jp

研究内容要旨

ショウジョウバエをモデルとして用い、シックハウス症候群の発症機構の解明および原因物質のリスク評価法の開発を目指している。これまでのホルムアルデヒド暴露に加え、ショウジョウバエをキシレンに暴露することによって変動するタンパク質を解析した。さらに定量的RT-PCRを実施し、暴露によって発現量が増加するタンパク質として糖代謝酵素トリオースリン酸イソメラーゼ、発現が低下するタンパク質として細胞内骨格関連タンパク質 α アクチニンおよびアクチン5Cを同定した。これらについて、暴露期間と発現量の変化について解析した。また、解糖系および糖新生に関与する全ての酵素について定量的RT-PCRによって発現量を解析した結果、キシレン暴露によって糖代謝関連酵素の発現が大きく変動することを見出した。一方、ホルムアルデヒド暴露によって α アクチニンおよびアクチン5Cの発現が、特に暴露初期において大きく減少することが明らかになった。これらは、暴露する化合物によって変動するタンパク質が異なっていることを示しており、シックハウス症候群は原因物質によって異なる機構で発症する可能性を見出した。

研究期間

2015年3月－2016年2月

特記事項

第4回 日本化学工業会 新LRI研究報告会にてポスター発表「ショウジョウバエを活用したシックハウス症候群の発症機構の解明と原因物質評価系の開発」

成果発表

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）

〒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

アレルギー疾患には大きく分けて、呼吸器アレルギーと皮膚アレルギーがある。職業性喘息患者は、呼吸器アレルギーの中で大人の喘息患者の15-18%も占めると言われているが、臨床的に診断法が確立している接触性皮膚炎とは異なり、その診断法も不十分で見過ごされている場合も多く、その対策は極めて遅れている。化学物質の感作性試験法には、これまでにモルモットやマウスなどの動物を用いたGPMTやLLNAがあるが、近年の国際的な流れである動物を使用しない代替法への移行により、DPRAやKeratinSense法、h-CLAT、IL-8 Luc Assayなどの*in vitro*の評価法が開発されてきている。ところが、呼吸器感作性化学物質と皮膚感作性化学物質に対して講じる危機管理対策のレベルが全く異なるにも関わらず、これら既知の方法では、両者を見分けることができず、両者の感作性を識別することができる*in vitro*評価法の開発は国際的にも急務とされている。

そこで、本研究では、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*in vitro*の呼吸器の免疫応答性3次元共培養系を構築し、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、ヘルパーT（Th）2分化誘導に特異的に関与する現象や分子を指標に、呼吸器と皮膚感作性化学物質を見分けることのできる*in vitro*評価法の開発を目的としている。今期間では、まず、本評価法の開発の検討が可能であるかを判断するためのパイロットスタディーを行った。

その結果、Reinnervate社のAlvetex® Scaffoldを用いて、気道上皮細胞、未成熟DC、繊維芽細胞をそれぞれのScaffold内で培養後、3層重ね合わせるにより生体により近い3次元共培養系が構築可能であること、さらに、この3次元共培養系が、Th2分化誘導に重要なOX40LやIL-10発現増強を指標に、呼吸器感作性と皮膚感作性化学物質の識別が可能な*in vitro*評価系の開発の検討に有効であることが示された。

研究期間

2015年3月－2015年12月

特記事項

第3期日化協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、2015年8月28日）

成果発表

第28回日本動物実験代替法学会 日化協LRIシンポジウムにて口頭発表「化学物質の呼吸器感作性*in vitro*評価法の開発」（横浜、2015年12月11日）

応募研究領域

12_PT03-01-3：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

研究表題

セリンプロテアーゼインヒビター欠損細胞を用いた化学物質過敏症の高感度 *in vitro* 評価系の開発
副題:呼吸器アレルギー検出のための細胞を用いた *in vitro* 系の検討

代表研究者

中村 晃 (金沢医科大学・医学部・免疫学講座)

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

研究内容要旨

化学物質によるアレルギー反応には、IgE抗体が原因となる即時型アレルギーと、抗体の関与がない遅延型アレルギーが存在しているが、そのエフェクター細胞はマスト細胞や好塩基球さらには好酸球である。これまで化学物質に対する応答性については、マスト細胞を中心に研究が行われているが、吸入抗原が原因となる呼吸器アレルギー反応では、好塩基球や好酸球の寄与が大きい。好塩基球や好酸球は抗原暴露部位の肺組織に遊走し、炎症を引き起こすが、化学物質に対する応答性については報告が少ないのが現状である。そこで本研究では、化学物質に対して従来にない高感度な培養細胞による *in vitro* 評価系を確立することを目的とし2012年から2013年度にわたる2年間の研究課題を計画した。第1期計画では、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Serpin b1aおよびSerpin b 6aが、好塩基球ではSerpin b1a、b2およびSLPIが、好酸球ではSerpin b2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Serpin b1とSerpin b6が高発現していた。また成熟したEoL-1においてのみSerpin b1とSLPIの発現が認められた。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Serpin b1の恒常的欠損株を作製した。Serpin b1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。そこで第3期においては、Serpin b1ノックダウン株において、呼吸器感作性物質であるTDIおよびホルマリンと、皮膚感作性物質であるサリチル酸メチルおよびDNCB刺激後のアレルギー反応に寄与するサイトカイン、IL-4、IL-5、IL-13、TSLPのmRNA発現を検討した。その結果、IL-4、6、13、TSLPのmRNA発現がTDI刺激で上昇していた。しがしながら、ノックダウン株とscramble株間には有意差がなく、ノックダウンによるmRNA発現亢進は認められなかった。一方、ホルムアルド刺激ではノックダウン株でIL-6およびIL-13mRNA発現が亢進していた。また、ELISA法によるサイトカイン産生の測定実験では、ノックダウン細胞株で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。以上、本研究の結果から、Serpin b1ノックダウンヒト好塩基球細胞株KU812-Fを用いた化学物質の評価にはELISAによるIL-13産生測定が適していると考えられた。

研究期間

2015年3月 - 2016年2月

成果発表

第4回日化協新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、2014年8月

応募研究領域

13_PT03-01-2：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

加齢による代謝酵素・トランスポーターの機能変動を考慮した数理モデルを用いた化学物質の体内挙動の定量的予測

代表研究者

楠原 洋之（東京大学・薬・分子薬物動態学教室）

〒113-0033 東京都文京区本郷7-3-1 tel：03-5841-4770 e-mail：kusuhara@mol.f.u-tokyo.ac.jp

共同研究者

前田 和哉（東京大学・薬・分子薬物動態学教室）

〒113-0033 東京都文京区本郷7-3-1 tel：03-5841-4772 e-mail：kmaeda@mol.f.u-tokyo.ac.jp

杉山 雄一（理化学研究所・イノベーション推進センター・杉山特別研究室）

〒230-0045 横浜市鶴見区末広町1-7-22 tel：045-503-9211 e-mail：ychi.sugiyama@riken.jp

家入 一郎（九州大学・薬・薬物動態学分野）

〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1 tel：092-642-6656 e-mail：ieiri-ttr@umin.ac.jp

研究内容要旨

加齢が化学物質の体内動態の変動に与える影響を予測するために、化学物質の代謝・輸送に関わる分子の機能変動をプローブ薬物により把握するためのヒト臨床研究を、健常成人および健常高齢者の2群を対象として実施した。次年度に、各プローブ薬物の血漿中・尿中濃度の測定を実施すると共に、内因性化合物の濃度もメタボロミクス手法で測定することで、加齢による代謝・輸送の影響を定量的に捉える。また、カチオン性物質を輸送するOCTトランスポーター類の物質輸送への関与を調べたところ、トリプタン系薬物（sumatriptan, zolmitriptan）がヒト*in vivo*における肝OCT1のプローブになりうる可能性が考えられた。さらに、TMAOの腎取り込みにOCT2が主に寄与することを明らかにした。以上より、カチオン性の化合物の輸送においてOCTファミリーが重要な役割をしていることを*in vivo*レベルで見出した。

研究期間

2015年3月－2016年2月

特記事項

2015年日化協LRI研究報告会にてポスター発表「加齢による代謝酵素・トランスポーターの機能変動を考慮した数理モデルを用いた化学物質の体内挙動の定量的予測」

成果発表

三宅健之、楠原洋之「トリメチルアミンN-オキシドの腎取り込みおよび排泄に関わる輸送担体の解明」、日本薬物動態学会第30回年会、東京、2015年11月

三宅健之、楠原洋之「Organic Cation Transporter 2 (OCT2) is responsible for the renal influx of trimethylamine N-oxide (TMAO)」、第21回創剤フォーラム若手研究会、東京、2015年11月

Takeshi Miyake "Organic Cation Transporter (Oct) is Responsible for the Renal Influx of Trimethylamine N-oxide (TMAO)"、APSTJ Global Education Seminar 15-3、静岡、2016年2月

応募研究領域

12_PT04-01-3：生態・環境への影響評価

研究表題

PRTR登録化学物質の包括的リスク評価手法の提案

代表研究者

中田 典秀（京都大学大学院工学研究科附属流域圏総合環境質研究センター）

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

共同研究者

田中 周平（京都大学大学院地球環境学堂）

〒606-8501 京都市左京区吉田本町 tel：075-753-5151 e-mail：t-shuhei@eden.env.kyoto-u.ac.jp

鈴木 裕識（京都大学大学院地球環境学堂）

〒606-8501 京都市左京区吉田本町 tel：075-753-5168 e-mail：suzuki.yuji.8s@kyoto-u.ac.jp

研究内容要旨

化学工業において使用されている化学物質に対し、使用・排出後に下廃水処理過程や浄水処理過程で受けると考えられる生物学的、物理化学的処理による、有害化学物質の生成能試験法を確立・適用し、本課題で有害化学物質と定義したトリハロメタン、アルデヒド、ニトロサミン、有機フッ素化合物を生成する化学物質（前駆物質）とその生成能を把握した。またそれら前駆物質、生成物、生成能の都市水循環における存在実態を把握した。さらに、環境中挙動を支配する因子を実験的に定量し、河川流下過程における挙動と下流地点における濃度予測を行った。

研究期間

2015年3月－2016年2月

特記事項

- 1) 第3回新LRI研究報告会にてポスター発表「PRTR登録化学物質の包括的リスク評価手法の提案」
- 2) Norihide NAKADA, "Removal and formation of emerging pollutant in wastewater treatment process and their ecological influences", ICCL-LRI and EPA Workshop, New Orleans, LA, USA, 2015（口頭発表）

成果発表

- 1) 中田典秀、板井周平、花本征也、田中宏明、「河川流下過程における酸化処理副生成物と生成能の挙動」、第24回環境化学討論、札幌、2015年6月（口頭発表）
- 2) 鈴木 裕識、田中 周平、藤井 滋穂、中田 典秀、齋藤 憲光、「生物処理におけるフッ素テロマーアルコール類の分解とペルフルオロカルボン酸類の生成」、第37回京都大学環境衛生工学研究会シンポジウム、京都、2015年7月（口頭発表）
- 3) 鈴木 裕識、田中 周平、藤井 滋穂、齋藤 憲光、「下水処理過程におけるペルフルオロカルボン酸類およびその生成ポテンシャルの挙動」、第18回日本水環境学会シンポジウム、長野、2015年9月（口頭発表）
- 4) 板井周平、花本征也、中田典秀、鈴木裕識、田中周平、田中宏明、「N-ニトロサミン類およびアルデヒド類の河川流下過程での挙動とその要因」、第50回日本水環境学会年会、徳島、2016年3月（口頭発表、ポスター発表）

応募研究領域

13_PT05-01-2：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: 06-6879-8238 e-mail: hirata@phs.osaka-u.ac.jp

共同研究者

原田 和生、松浦 秀幸 (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

住村 欣範 (大阪大学・グローバルコラボレーションセンター)

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-7

Nguyen Quang Trung (Institute of Environmental Technology, Department of Environmental Toxic Analysis)

18 Hoang Quoc Viet Rd., Cau Giay Dist. Hanoi, Vietnam

村岡 未彩 (大阪大学・薬・応用環境生物学分野)

Tran Thi My Duyen (Can Tho University, College of Aquaculture and Fisheries, Department of Aquatic Pathogen)

Campus II, 3/2 St., Xuan Khanh Ward, Ninh Kieu Dist., Can Tho city, Vietnam

西川 淳一、山下 沢 (武庫川女子大学・薬・衛生化学研究室)

〒663-8179 兵庫県西宮市甲子園九番町11-68

研究内容要旨

メコン川に代表される東南アジアの国際河川流域では近年、急速な工業化や人工の集中化により、農業や内分泌攪乱物質、有害重金属、抗菌物質等の化学物質の無秩序な使用・廃棄が進み、深刻な複合汚染が引き起こされている。こうした環境汚染は、当該流域での健康被害発生のリスク要因となるのみならず、当該流域産の農・畜産物を輸入する我が国の検疫に対する負荷を増大させる可能性がある。こうしたリスクを回避するため、既存の最先端機器分析手法の前段階において利用可能な、食品や環境試料を対象とした安価で簡便なモニタリングシステムの構築が急務である。本研究プロジェクトでは、メコン川流域をモデル地域として、我が国及び現地のニーズを満たす適正技術として、複合汚染に対する網羅的モニタリングシステムの開発を目指す。具体的には、①環境汚染に関する情報収集及び実態調査、②4つの物質群を対象とした網羅的モニタリングシステムの構築、③一次モニタリングと二次モニタリングの適合性の評価による「現地適合型環境モニタリングシステム」の構築、④本システムの現地での適正技術としての評価及びその実効性の検証、⑤本システムのASEANへの適用に向けた現地調査や技術整備等の準備、に取り組む。今期は主に、サルファ剤及びバクテリアのタンパク質合成を阻害する抗菌性物質を対象とするバイオセンサーの開発研究に取り組み、我々が提唱する新規原理に基づくバイオセンサーの概念実証試験 (proof-of-concept 試験) を行った。

研究期間

2015年3月 - 2016年2月

特記事項

日化協 LRI 第3期研究報告会 (東京, 2015年8月;ポスター発表)

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 2015

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。

2016年6月発行
2016.06.900