



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
2014



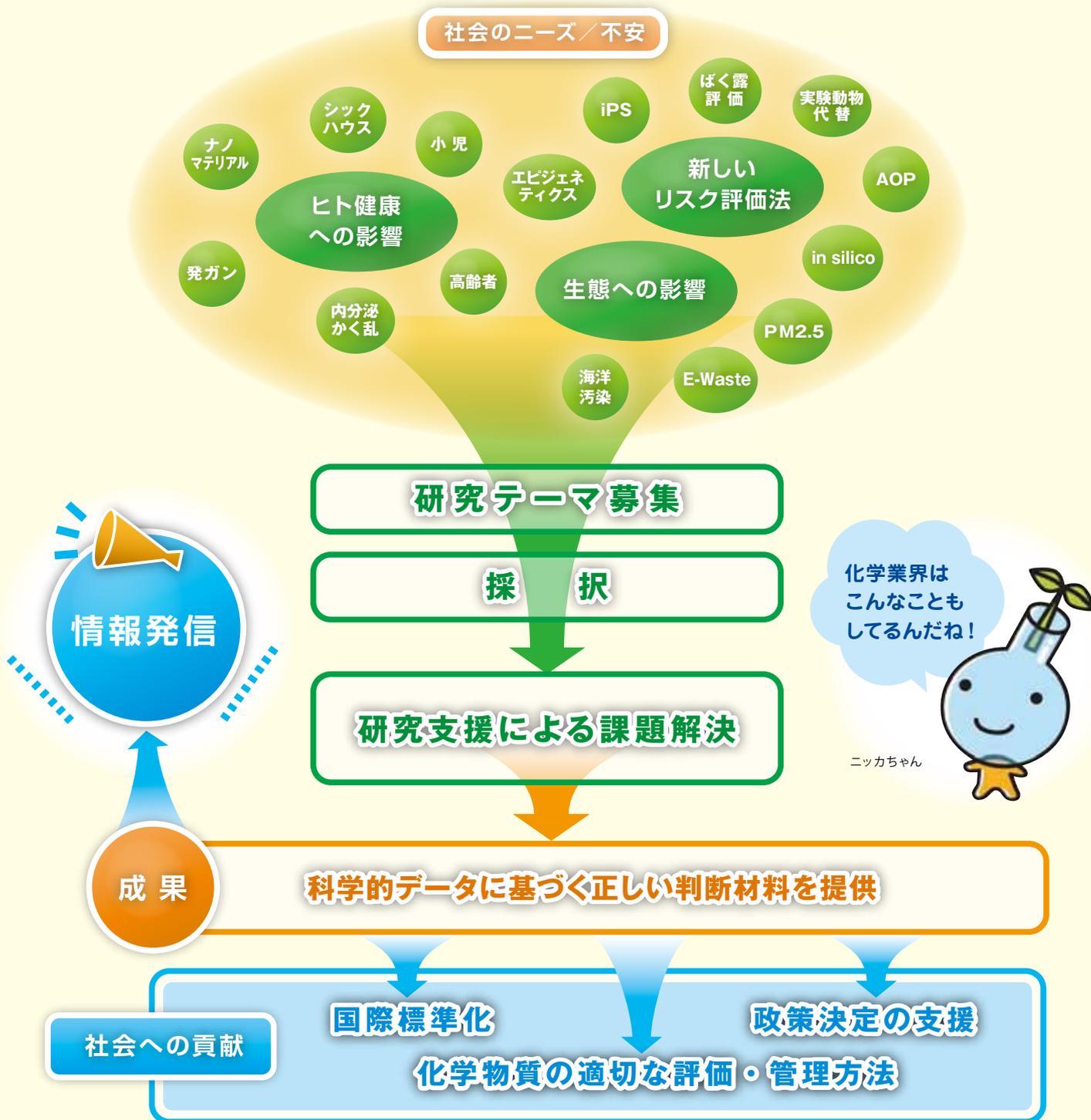
2014

一般社団法人 日本化学工業協会

Annual Report 2014

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 2014

一般社団法人 日本化学工業協会



「新LRI第2期を終えて」

新LRIでは、化学業界として優先的に取り組むべき課題に対し5つの研究分野を設定し、取り組みを進めています。

新LRIは第1期が2012年11月から2013年10月、第2期が2013年11月から2015年2月として研究委託を実施しました。2015年3月からの第3期を迎え、2014年10月に研究課題を公募し、25件もの応募をいただき、その中から3件を採択しました。一方、実施中の20テーマ中5テーマを終了しています。これまでに助成した研究テーマからは、「汎用生態リスク評価管理ツール：AIST-MeRAM」が(独)産業技術総合研究所より公開配布されるなど、学会発表のほかにも成果が出てきています。

運営面では、研究テーマを積極的に推進できるように、組織変更を行いました。重複している機能を整理すると共に、人材を充実させることで、議論を活発化させ、取り組むべき研究テーマを企画する機能を強化しました。今後は、日米欧3極での情報交換を活発化させ、課題解決に向けた協力体制を模索していきます。

また、研究委託をするだけでなく、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表彰するために、日本毒性学会の協力を得て、日化協LRI賞を設立しました。合わせて、日化協LRIの知名度向上に繋げていきたいと考えています。

新LRIでは、今後も社会のニーズを捉え、課題を解決していくと共に、積極的に情報発信していきます。活動を活発化することで、新LRIが一層深化していくことを運営委員会としても期待しています。

LRI運営委員会委員長 (株式会社三菱ケミカルホールディングス経営戦略室 KAITEKIグループ部長) **中山 光二**

Annual Report 2015発刊に当たって —LRIの三つの課題—

日本化学工業協会の中に設置されたLRI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」ことを大きな使命としております。この三つの目的を達成するために、LRI設立時から日化協独自の研究委託制度が設けてありましたが、一昨年度に大きな制度変更を行われ、課題設定型の研究委託に衣替えしました。この制度の実現のため、LRI事務局内に課題設定を行う委員会を設け、真剣な議論が行われました。この一年でこの機能が有効に機能し始めたと感じられ、ご同慶の至りです。課題設定とその解決のための研究テーマの選定が適切に行われることを願って、我々も全面的に協力したいと考えています。

研究においては、課題の設定、適切な検討、妥当な考察が行われることが必須ではありますが、得られた成果を世に広め、適切に使っていただくことも大事です。この観点から、毎年実施されている研究報告会は極めて重要な行事の一つなのですが、公衆への周知という意味ではもう一段の工夫が必要でしょう。一般の方々、マスメディアの方々にももう少し興味を持っていただくためには何をなすべきかに知恵を絞っていききたいと思います。この意味で、今年度から新設された「日化協LRI賞」は大きなインパクトをもたらすものと期待しております。日本毒性学会のご協力に感謝申し上げる次第です。今後はその幅をさらに広げるとともに、委託研究の中から優れた成果を顕彰する制度等にも拡大できればと期待しております。

LRI顧問会議議長 (中央大学研究開発機構教授) **岩本 正和**

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

(1) LRI とは

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

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

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

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

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

(2) LRIの使命及び原則

LRIでは下記の3点を目的として掲げています。

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

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

実施に当たっての大原則としては、

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

が挙げられ、特色のある研究助成事業としての評価を受けています。

(3) LRIについて

① 新LRIをスタートした背景

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

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

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

②新LRIにおけるテーマ採択

新LRIでは、下記の通り3通りの方法でテーマを採択しています。

テーマの公募

公募期間中に、JCIAが指定する分野に沿った研究課題を提案していただきます。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新LRIの特色

新LRIの特色は次の3つのキーワードに集約されます。

(1) 社会のニーズ

従来は内分泌かく乱作用、神経毒性、化学発がん等6つの「技術分野」で、研究課題を公募していました。それを④に示す通り、「社会のニーズ」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

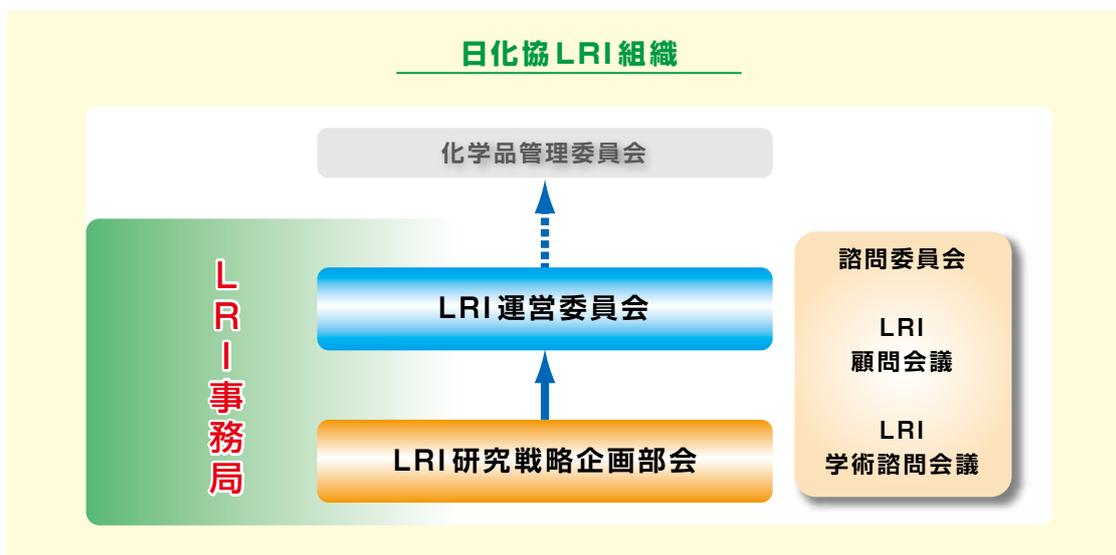
LRIでは、成果の公開を、研究報告会、Annual Report(本誌)の他にも、各種学会での講演、展示等を行っています。専門性の高いものだけでなく、消費者の皆様にも分かりやすく伝えるということも重要なポイントと考え、色々な広報活動も行っていきます。

④ 新LRIで対象とする5つの研究分野

1	新規リスク評価手法の開発と評価 簡便なばく露評価手法、実験動物代替試験法、 <i>in vitro</i> , <i>in silico</i> 研究等
2	ナノマテリアルを含む、新規化学物質の安全性研究
3	小児、高齢者、遺伝子疾患などにおける化学物質の影響に関する研究
4	生態・環境への影響評価
5	その他、緊急対応が必要とされる課題

(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)

2015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 環境健康研究センターセンター長
林 真	公益財団法人食品農医薬品安全性評価センター理事長
福島 昭治	中央労働災害防止協会日本バイオアッセイ研究センター所長
山根 香織	主婦連合会会長
山本喜久治	日本化学エネルギー産業労働組合連合会 総合研究所代表

■ LRI 学術諮問会議 委員(敬称略)

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	自然科学研究機構 基礎生物学研究所岡崎統合バイオサイエンスセンター生命環境研究領域教授
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をリニューアルしました。

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3期委託研究課題

LRI第3期は、以下の研究分野において、指定課題7題および公募課題11題の研究委託をしています。

指定課題

(敬称略)

研究分野	課題番号	研究課題	氏名	所属
1 新規リスク評価手法の開発と評価 ・簡便な曝露評価手法、 ・動物実験代替試験法、 (含 <i>in vitro</i> , <i>in silico</i>)	12_S01-01-3	事業者の自主管理に資する確率論を援用したヒト曝露評価モデルの開発	東海 明宏	国立大学法人大阪大学 大学院工学研究科
	12_S01-02-3	ヒト肝キメラマウスを利用した化学物質の精緻なPBPKモデルの構築	山崎 浩史	学校法人昭和薬科大学 薬物動態学研究室
	12_S01-03-3	化学物質の呼吸器感受性試験法の確立	青山 公治	国立大学法人鹿児島大学 大学院医学総合研究科 健康科学専攻人間環境学講座 環境医学分野
	13_S01-01-2	iPS細胞を利用する化学物質のがん幹細胞誘導性評価技術の開発	妹尾 昌治	岡山大学 大学院 自然科学研究科
2 ナノマテリアルを含む、 新規化学物質の安全性研究	13_S02-01-2	工業ナノ粒子の溶解性と生体・生態影響評価に関する研究	岩橋 均	岐阜大学 応用生物科学部
3 小児、高齢者、遺伝子疾患などにおける 化学物質の影響に関する研究	13_S03-01-2	ショウジョウバエを活用したシックハウス症候群の発症機構の解明とリスク評価系の開発	亀井加恵子	京都工芸繊維大学
	15_S03-01	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
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	—	—	—	—

公募課題

(敬称略)

研究分野	課題番号	研究課題	氏名	所属
1 新規リスク評価手法の開発と評価 ・簡便な曝露評価手法 ・動物実験代替試験法 (含 <i>in vitro</i> , <i>in silico</i>)	12_PT01-02-3	事業者の自主的リスク評価管理を支援する環境リスク評価ツールの開発	林 彬勲	独立行政法人産業技術総合研究所 安全科学研究部門
	12_PT01-06-3	Active QSAR モデリングによるハザード予測の精緻化	高橋 由雅	豊橋技術科学大学 大学院工学研究科
	13_PT01-01-2	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/ノミクス
	13_PT01-02-2	産業利用促進を目指した新規 <i>in vitro</i> 発生毒性試験の応用研究	山影 康次	一般財団法人食品薬品安全センター 薬野研究所
	13_PT01-03-2	化学物質による複雑な肝毒性を予測および評価するためのインビトロ・インシリコ統合型システムの開発	吉成 浩一	静岡県立大学薬学部 衛生分子毒性学分野
	15_PT01-01	エストロゲン作動性化学物質に対する新規 <i>in vivo</i> スクリーニング試験系の構築と低用量影響評価	中西 剛	岐阜薬科大学 衛生学研究室
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	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	(独) 国立がん研究センター研究所 発がん・予防研究分野
3 小児、高齢者、遺伝子疾患などにおける 化学物質の影響に関する研究	12_PT03-01-3	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
	13_PT03-01-2	加齢による代謝酵素・トランスポーターの機能変動を考慮した数理モデルを用いた化学物質の体内挙動の定量的予測	楠原 洋之	東京大学 大学院薬学系研究科
4 生態・環境への影響評価	12_PT04-01-3	PRTR登録化学物質の包括的リスク評価手法の提案	中田 典秀	国立大学法人京都大学 大学院工学研究科附属 流域圏総合環境質研究センター
5 その他、緊急対応が必要とされる課題	13_PT05-01-2	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 收正	大阪大学大学院 薬学研究科

2. 研究報告会

新LRIの研究成果を紹介し、今後の方向性や課題を会員企業の皆様と共有するための機会として、8月29日、ベルサール神田において研究報告会を開催いたしました。

今回の研究報告会は採択中の新LRI研究20課題の進捗状況と成果について紹介する「ポスターセッション」に加え、「午前の部」は化学品管理およびグローバルなトピックスのご紹介、「午後の部」は社会の関心が高い特定のテーマについて研究動向を紹介するとともに、業界の取り組みについて広く議論しました。

第3回 一般社団法人 日本化学工業協会 新LRI研究報告会プログラム

日時：2014年8月29日(金) 9:30-17:00 (開場9:00)

場所：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2F)

プログラム：

9:00	開場
9:30-9:40	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)
9:40-10:40	基調講演 「化学品管理の歴史」 北野 大 (淑徳大学人文学部 教授)
10:40-11:40	特別講演 「海洋漂流ゴミ問題の現状と今後 ～マクロ&マイクロプラスチックの環境負荷～」 磯辺 篤彦 (九州大学応用力学研究所 教授)
11:40-12:30	休憩
12:30-14:00	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「内分泌かく乱物質の現状と課題」	
14:00-14:05	「シンポジウムの狙い」 一鬼 勉 (一般社団法人 日本化学工業協会 化学品管理部部長)
14:05-14:35	「内分泌かく乱物質問題の最近の動向」 井口 泰泉 (岡崎統合バイオサイエンスセンター 教授)
14:35-15:05	「実験動物の遺伝学的・栄養学的基盤整備」 青山 博昭 (一般財団法人 残留農薬研究所 毒性部長)
15:05-15:35	「メタボリックプロファイリングによる化学物質の内分泌かく乱作用 <i>in vitro</i> 評価系の開発」 馬場 健史 (大阪大学大学院 工学研究科 准教授)
15:35-16:05	「ミジンコを用いた内分泌かく乱物質バイオモニタリング系の確立」 渡辺 肇 (大阪大学大学院 工学研究科 教授)
16:10-16:55	パネルディスカッション 井口 泰泉 (岡崎統合バイオサイエンスセンター 教授) 青山 博昭 (一般財団法人 残留農薬研究所 毒性部長) 馬場 健史 (大阪大学大学院 工学研究科 准教授) 渡辺 肇 (大阪大学大学院 工学研究科 教授) 庄野 文章 (一般社団法人 日本化学工業協会 常務理事)
16:55-17:00	閉会挨拶 中山 光二 LRI運営委員長 (株式会社 三菱ケミカルホールディングス)

8月29日(金)、恒例の新LRI研究報告会がベルサール神田にて開催されました。

今年は、LRI顧問会議の委員をお願いしている淑徳大学の北野大教授に基調講演をお願いしたほか、日化協LRIとしてこれまでほとんど取り上げてこなかった海洋汚染、特にプラスチックごみの問題を特別講演として九州大学の磯辺教授に解説していただきました。また、午後のセッションでは内分泌かく乱物質に関するシンポジウムを開催し、日化協としての方向性について活発な議論を行いました。昨年を上回る来場者があり、大盛況のうちに閉会しました。

● 午前の部

(基調講演)「化学品管理の歴史」(淑徳大学 北野大教授)

DDT、PCB、ダイオキシン類等が環境規制の対象となっただけを振り返った上で、人間環境宣言(72年)、リオ宣言(92年)、ヨハネスブルグ宣言(02年)、ドバイ宣言(06年)の理念を取り入れた我が国の化学物質審査規制法等の将来に向け責任を持って管理する現在の体系の解説をしていただきました。適切な管理を行う上で、簡便かつ高精度の評価方法の要望は高まっており、日本企業が持つデータを有効活用することでQSARを確立するための重要な役割を果たしてほしい旨、日化協LRIへの貴重な提言をいただきました。



(特別講演)「海洋漂流ごみ問題の現状と今後—マクロ&マイクロプラスチックの環境負荷—」
(九州大学応用力学研究所 磯辺篤彦教授)

長崎県五島列島奈留島での漂流ゴミをモデルに、広域海流のデータをもとに数週間から1年かけてどのようなルートで流れ着いたのかのシミュレーション等を紹介していただきました。近隣諸国で発生した生活ごみが海流に乗ってたどり着いているという非常に興味深い実態が解明され、参加者からは感嘆の声が挙がっていました。

また、これらのごみには製造時に添加された重金属を含むケースや微細化された粒子が汚染物質を吸着しているケースもあり、今後問題になることが懸念されています。さらに、外来生物の効果的な輸送媒体になっている可能性も指摘されています。化学業界としても共有すべき問題としてとらえていく必要があると同時に、生分解性プラスチック等、問題軽減に向けたメイドインジャパンの技術力への期待も高まっているとの激励の言葉をいただきました。



● ポスターセッション

ポスターセッションは、現在採択されている課題の研究者と直接ディスカッションをしていただく良い機会となっています。

本年も20課題すべてについてポスターによる紹介を行い、熱心に説明に聞き入る姿が見受けられました。LRIとしての取り組みをご理解いただくという点でも、有意義なセッションであったとの声をいただいています。

● 午後の部

(シンポジウム)「内分泌かく乱物質の現状と課題」

内分泌かく乱物質は2000年にICCAのLRI活動をスタートするきっかけになった問題(当時は環境ホルモンと呼ばれていた)です。本シンポジウムは、産業界でこれまでどう対応してきたか、今後どう対応するのか、また新LRIで果たすべき役割が何か、についての議論を行う目的で企画されました。



前半は各シンポジストから、ご自身の研究成果を中心に報告いただき、様々な課題の整理を行いました。井口泰泉岡崎統合バイオサイエンスセンター教授からは、世界的に議論となっている「低用量影響はおそらくある。ただ、それが悪影響なのかどうかは不明。それを調べるためには疫学的調査は必須で、大人になってから出てくる影響も考慮しなければならない。」との提言がありました。青山博昭残留農薬研究所毒性部長からは「動物に供与する飼料には天然由来の植物エストロゲンが含まれており、これが考慮されていない。低用量の影響を調べるにはこれまでの試験方法は適していなかった。」との指摘をいただきました。また、馬場健史大阪大学大学院工学研究科准教授からはLRI課題として取り組んでいる「メタボリックプロファイリングによる化学物質の内分泌かく乱作用*in vitro* 評価系の開発」の成果として、ステロイド系代謝物を網羅的に解析するハイスループット法の紹介がありました。内分泌かく乱物質のメカニズム解明のための分析法として、大いに期待されています。最後に、渡辺肇大阪大学大学院工学研究科教授から「ミジンコを用いた内分泌かく乱物質バイオモニタリング系の確立」に向けた取り組みの紹介をいただきました。ヒト型のエストロゲン受容体を導入したミジンコを作成するためのめどをつけたとのことで、今後の成果に期待がかかるものです。

各シンポジストに加え、日化協から庄野常務理事を加えたパネルディスカッションでは「内分泌かく乱作用のメカニズムの解明が急務」「環境影響はフィールド調査の支援も必要」「簡便にモニタリングできるトランスジェニックを利用できれば企業での応用も広がる」等の問題点、課題が提起されました。「研究サイドからの具体的かつ妥当なご指摘をいただき、新LRIとしても今後十分に留意していきたい」ということで、本シンポジウムを締めくくりました。



3. 出資会員企業

2015年3月1日現在

LRI活動のための資金は以下の企業から出資されています。

アース製薬株式会社	広栄化学工業株式会社
アクサルタコーティングシステムズ合同会社	コービオンジャパン株式会社
旭化成株式会社	コープケミカル株式会社
旭硝子株式会社	コクヨ株式会社
アステラス製薬株式会社	コニカミノルタ株式会社
株式会社ADEKA	コニシ株式会社
イー・アール・エム日本株式会社	堺化学工業株式会社
イーストマン ケミカル ジャパン株式会社	サソールケミカルズジャパン株式会社
石原産業株式会社	SABIC ジャパン合同会社
出光興産株式会社	三光株式会社
伊藤忠商事株式会社	三洋化成工業株式会社
イハラケミカル工業株式会社	JSR 株式会社
ウイルバー・エリス株式会社	株式会社 JSP
上野製薬株式会社	JX日鉱日石エネルギー株式会社
宇部興産株式会社	JNC 株式会社
エア・ウォーター株式会社	シェブロンジャパン株式会社
エアー プロダクツ ジャパン株式会社	シェルケミカルズジャパン株式会社
エーザイ株式会社	四国化成工業株式会社
エクソンモービル・ジャパン合同会社	株式会社資生堂
株式会社 NUC	昭光通商株式会社
エポニック ジャパン株式会社	昭和電工株式会社
LSI メディエンス株式会社	信越化学工業株式会社
大内新興化学工業株式会社	新日鉄住金化学株式会社
大倉工業株式会社	新日本理化株式会社
大阪有機化学工業株式会社	住化バイエルウレタン株式会社
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
株式会社 カネカ	住友精化株式会社
川崎化成工業株式会社	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
キャノン株式会社	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
KHネオケム株式会社	ダイソー株式会社

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	ハンティンドンライフサイエンス株式会社
D I C 株式会社	BASF ジャパン株式会社
株式会社DNPファインケミカル	日立化成株式会社
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	株式会社フジミインコーポレーテッド
デュボン株式会社	株式会社ベルポリエステル プロダクツ
電気化学工業株式会社	北海道曹達株式会社
東亜合成株式会社	北興化学工業株式会社
東海カーボン株式会社	保土谷化学工業株式会社
東京応化工業株式会社	ポリプラスチックス株式会社
東京化成工業株式会社	本州化学工業株式会社
東ソー株式会社	マナック株式会社
東燃化学合同会社	丸善石油化学株式会社
東邦化学工業株式会社	丸紅株式会社
東洋インキS Cホールディングス株式会社	三井・デュボンフロロケミカル株式会社
東洋合成工業株式会社	三井・デュボンポリケミカル株式会社
東レ株式会社	三井化学株式会社
株式会社トクヤマ	三井物産株式会社
豊田通商株式会社	三菱ガス化学株式会社
長瀬産業株式会社	株式会社三菱ケミカルホールディングス
南海化学株式会社	三菱商事株式会社
日油株式会社	三菱商事フードテック株式会社
日産化学工業株式会社	三菱マテリアル株式会社
日東電工株式会社	メタネックス・ジャパン株式会社
日本化薬株式会社	株式会社メディアサービス
日本ゼオン株式会社	メルク株式会社
日本エア・リキード株式会社	メルクパフォーマンスマテリアルズ合同会社
日本カーバイド工業株式会社	UMGABS株式会社
日本化学工業株式会社	有機合成薬品工業株式会社
日本化学産業株式会社	ユニマテック株式会社
日本化成株式会社	ライオン株式会社
日本ケミカルデータベース株式会社	ラサ工業株式会社
日本合成化学工業株式会社	ローム・アンド・ハース・ジャパン株式会社
日本シーカ株式会社	ローム・アンド・ハース電子材料株式会社
株式会社日本触媒	和光純薬工業株式会社

(175社)

4. LRIの今後によせて

LRIは、ご承知のとおり化学物質が、人の健康や環境に及ぼす影響に関する研究を資金面から助成しその研究成果を、化学工業界が扱う様々な製品のリスク評価や管理あるいは安全性の確保のために生かしていこうとする化学産業界としての国際的な自主的、長期的な取り組みです。

LRIは1998年に国際化学工業協会協議会（ICCA：International Council of Chemical Associations）の活動として始まり、日本では、当協会が2000年より開始し、以後、化学産業界に求められる社会的なニーズや科学技術の著しい進歩を考慮し、会員各社のニーズも反映させた研究方針・テーマ策定のための具体的検討と運営組織の見直しを進め2012年新LRIとして発足し、本年第三期18題を採択し委託研究を実施しているところです。

本年は「国際的な化学物質管理のための戦略的アプローチ」SAICM（Strategic Approach to International Chemicals Management）達成に向けた国連のフォローアップ会議であるICCM 4（International Conference on Chemical Management）が9月28日-10月2日にジュネーブで開催されます。この会議では各国、各機関及び産業界が一堂に会しSAICMの「2020年までに化学物質がヒトの健康への有意な悪影響を最小限とするような方法で使用され製造されるという目標（WSSD2020年目標）にむけた取り組み状況の報告と今後の対応について議論されることとなっています。あわせて実施すべき事項を定める全体方針及び指針や持続可能な開発目標を含む2020年以後の化学物質管理等に関する検討を進めることも主な目標とされています。2009年のICCM 2では新規政策課題（EPI：Emerging Political Issue）として塗料中の鉛問題、製品中化学物質、電機電子製品のライフサイクル有害化学物質管理、ナノテクノロジーとナノ材料が正式に取り上げられ、2012年のICCM 3ではこれらに内分泌かく乱物質問題が追加されました。今回のICCM 4では環境残留性のある医薬汚染物質（EPPP：Environmentally Persistent Pharmaceutical Pollutants）が取り上げられる予定となっています。ICCAとしてもこの場に出席し必要な意見交換、提言を行うことを予定しています。

このような課題解決は多分に政策的な問題が絡みますが、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上でこれまでLRIで取り上げている内分泌かく乱物質の低用量領域における非線形用量相関の事実解明（NMDR：Non-Monotonic Dose Response）やカクテル、混合物、複数曝露による複合影響評価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科学的解明と評価手法開発が不可欠であります。一方でこの分野の学術的進展も目覚ましく、国内ではトキシコゲノミクス、メタボノミクスやマイクロRNAさらにはiPS細胞を利用した新規技術開発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。一方で、学術的に取り組まれている研究が現実の問題として社会にどのように役立つかのような問題の解明に寄与するのかといった点も常に厳しく問われる状況になっています。こういった観点では産官学が互いの状況を十分、理解認識してその問題解決に向けた研究的取り組みが益々必要となっています。

日化協LRIではこのような背景をもとに2014年の第41回日本毒性学会学術年会でシンポジウム「化学物質曝露と子供の脳発達・・・発達神経毒性ガイドラインの現状と課題」で産業界の研究的取り組みについて紹介する機会を得ました。また同シンポジウムではLRIで支援した多くの先生方の研究も報告されました。また2014年12月の日本動物実験代替法学会第27回大会でも日化協としては初めての取り組みでしたが学会プログラムに日化協としてのシンポジウムの場を設定いただき化学物質の「安全の保障」にむけて一安全・安心に向けた化学業界の取り組みと題し、LRIを委託した先生方の研究成果を中心に報告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立し、本年6月の第42回日本毒性学会学術年会で最初の授賞が行われることになっています。

イノベーションを志向した研究開発は景気動向の好転とあいまってすべての産業で活発になっています。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、より安全に使用あるいは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。性能評価と高い精度のリスク評価の両輪によって本来の持続的発展につながるものと確信します。

しかしながら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必ずしも優れているとは言えず、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に取り組んでまいりたいと考えております。このため、メディアの活用のみならず、いっそう研究機関、関係学会との連携を深め、積極的に情報を発信・共有し産学の取り組みを強化した展開を進めてまいります。今後とも皆様のご支援とご協力をお願いするものです。



日本化学工業協会
常務理事 庄野 文章

2014年
新LRI成果報告書概要 (第2期)

一般社団法人 日本化学工業協会



■新 LRI の公募・採択状況

新 LRI 第2期は指定課題8テーマ、公募課題 12 テーマの計 20 テーマの研究委託を実施しました。

そのうち 15 テーマを継続課題として第3期に引き継いでおります。

第3期に向けた公募は 2014 年 10 月 27 日～ 11 月 14 日の間実施され、全部で 25 件の応募を受けました。

組織内の各委員会による厳正なる審査により、3テーマを新規課題として採択いたしました。

その結果、2015 年3月 31 日現在、18 テーマの委託研究を実施しております。

なお、終了した5テーマについては、試験法のプロトコール等を公開する準備をしております。

●指定課題

分 野	第2期 (2013.11~2015.2)	継続	新規採択	第3期 (2015.3~2016.2)
1. 新規リスク評価手法の開発と評価	4	4		4
2. ナノマテリアルを含む、 新規化学物質の安全性評価	2	1		1
3. 小児、高齢者、遺伝子疾患など における化学物質の影響に関する研究	1	1	1	2
4. 生態・環境への影響評価	1	0		
5. その他、緊急対応が必要とされる 課題				
計	8	6	1	7

●公募課題

分 野	第2期 (2013.11~2015.2)	継続	応募状況 採択数/応募数	第3期 (2015.3~2016.2)
1. 新規リスク評価手法の開発と評価	7	5	1/12	6
2. ナノマテリアルを含む、 新規化学物質の安全性評価			1/4	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	0/6	2
4. 生態・環境への影響評価	2	1	0/2	1
5. その他、緊急対応が必要とされる 課題	1	1	0/1	1
計	12	9	2/25	11

■ 成果報告書概要目次

新規リスク評価手法の開発と評価	18
ナノマテリアルを含む、新規化学物質の安全性研究	31
小児、高齢者、遺伝子疾患などにおける化学物質の影響に関する研究	34
生態・環境への影響評価	37
その他、緊急対応が必要とされる課題	40



応募研究領域

12_S01-01-2：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

共同研究者

山口 治子、伊藤 麻人、木村 舜

研究内容要旨

欧州の労働曝露を対象とした確率論的曝露評価ツール（ART：Advanced REACH Tool）をひな形に、日本の作業場に適用可能な曝露推定システム SWEs（integrated Score-based Workplace Exposure Estimating system）を開発した。曝露態様に応じた自主管理の支援をめざし以下の研究項目を実施した。

1. SWEs ver.1.0 β 版の限定配布を通じたデータ収集をおこなった。モデルの検証等に必要となる労働曝露データをアンケート調査やヒアリング調査を行い収集した。
2. 特定の業種、工程を対象とした曝露評価モデルの開発：作業場における化学物質測定値が得られた事業所を対象にモデルの検証作業を継続し、支配的なパラメータの検討をおこなった。
3. 労働曝露評価モデル（SWEs ver.1.0 β 版）と体内動態モデル（PBPKモデル）の統合に向けた基礎的検討を実施した。

研究期間

2013年11月1日 - 2015年6月30日

成果発表

2014年 欧州リスク研究学会（イスタンブール）にてポスター発表（山口治子）

応募研究領域

12_S01-02-2：新規リスク評価手法の開発と評価

研究表題

ヒト肝キメラマウスを利用した化学物質の精緻なPBPKモデルの構築

代表研究者

山崎 浩史 (昭和薬科大学 薬物動態学研究室)

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

共同研究者

村山 典恵 (大阪大学大学院工学研究科 環境・エネルギー工学専攻)

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

清水万紀子 (大阪大学大学院工学研究科 環境・エネルギー工学専攻)

〒194-8543 東京都町田市東玉川学園3-3165 tel/fax：042-721-1406 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：takanor.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学的薬物動態 (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。実験科学研究では、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の作製に着手した。精緻化研究では、農薬モリネート、アセフェートとクロリピリフォス、可塑剤フタル酸ジエステル、さらにビスフェノールAやサリドマイドを取り上げ、ヒト凍結肝細胞移植キメラマウスを用いて得られた化合物の血中および尿中濃度を実測した。代謝消失の種差を考慮した動物実測データに基づく動物でのPBPKモデルに活用するパラメータ値をヒト化し、ヒトPBPKモデルの双方向機能を活用することにより、バイオモニタリング情報および環境中の化合物の暴露濃度に関して評価ができた。本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、物質量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

2013年11月1日 - 2015年2月28日

特記事項

代表研究者山崎浩史は日本薬物動態学会学会賞を受賞した。

成果発表

1. Y. Higuchi, K. Kawai, H. Yamazaki, M. Nakamura, F. Bree, C. Guillouzo, and H. Suemizu. The human hepatic cell line HepaRG cells, possible cell source for steady generation of humanized liver TK-NOG mice. *Xenobiotica* 44 : 146-153, 2014.
2. N. Murayama, R. van Beuningen, H. Suemizu, Guguen-Guillouzo, C., N. Shibata, K. Yajima, M. Utoh, M. Shimizu, C. Chesne, M. Nakamura, F. P. Guengerich, R. Houtman, and H. Yamazaki. Thalidomide increases human hepatic cytochrome P450 3A enzymes by direct activation of pregnane X receptor. *Chem.Res.Toxicol.* 27 : 304-308, 2014.
3. M. Yamashita, H. Suemizu, N. Murayama, S. Nishiyama, M. Shimizu, and H. Yamazaki. Human plasma concentrations of herbicidal carbamate molinate extrapolated from the pharmacokinetics established in in vivo experiments with chimeric mice with humanized liver and physiologically based pharmacokinetic modeling. *Regul.Toxicol.Pharmacol.* 70 : 214-221, 2014.
4. H. Suemizu, S. Sota, M. Kuronuma, M. Shimizu, and H. Yamazaki. Pharmacokinetics and effects on serum cholinesterase activities of organophosphorus pesticides acephate and chlorpyrifos in chimeric mice transplanted with human hepatocytes. *Regul.Toxicol.Pharmacol.* 70 : 468-473, 2014.
5. K. Adachi, H. Suemizu, N. Murayama, M. Shimizu, and H. Yamazaki. 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.* in press (doi : 10.1016/j.etap.2015.02.011)
6. T. Miyaguchi, H. Suemizu, M. Shimizu, S. Shida, S. Nishiyama, R. Takano, N. Murayama, and H. Yamazaki. 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.* in press (doi : 10.1016/j.yrtph.2015.03.010).

応募研究領域

12_S01-03-2：新規リスク評価手法の開発と評価

研究表題

化学物質の呼吸器感作性試験法の確立

代表研究者

青山 公治（鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 衛生学・健康増進医学分野）

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

共同研究者

川口 博明（鹿児島大学 共同獣医学部 組織病理学分野）

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

山下 邦彦（株式会社ダイセル 研究統括部 コーポレート研究所）

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

研究内容要旨

我々はマウスを用いた吸入感作性試験法の開発を意図し、肺の病理組織所見を主たる評価項目とする気管内投与法による呼吸器感作性試験法の検討を行い、相対的感作強度の評価の可能性を示した。今回、さらに対象とする試験物質を広げて、その有効性を検討した。

試験物質として、呼吸器感作性物質である無水フタル酸（PA）、メチルテトラヒドロ無水フタル酸（MTHPA）、無水マレイン酸（MA）およびヘキサメチレンジイソシアネート（HDI）を用いた。陰性対照物質として皮膚感作性のあるオキサゾロン（OX）と、感作性の報告はないクロロベンゼン（CB）を用いた。マウスの感作と惹起は気管内投与法によった。各試験物質を基剤にて溶解（懸濁）し投与した。感作は3段階の感作濃度を用い、週5日の3週間とし、惹起は最終感作投与日3日後から連続3日間とした。その48時間後に採血し剖検した。肺アレルギー炎症反応の評価は、病理組織所見、気管支肺胞洗浄液（BALF）の細胞分画および血清総IgEとした。病理組織学的所見のTh2タイプのアレルギー性炎症所見のグレード評価をスコア化した。

PAおよびMTHPAにおいては、血管および気管支周囲に好酸球とリンパ球の浸潤と、粘膜上皮の杯細胞増生の所見が弱いものの認められ、それらのアレルギー炎症スコア（スコア）は基剤対照群に比べて高い傾向がみられ、感作濃度に依存的であった。MAにおいてはスコアの濃度依存性の上昇はみられなかった。HDIにおいては惹起対照群と低濃度群で高いスコアが認められ、この原因については現時点では不明である。一方、強い皮膚感作性物質であるOXにおいては、いずれの群のスコアも基剤対照群と同レベルであり、PAおよびMTHPAに比して低かった。感作性を有しないCBではスコアの上昇はなかった。PA、MTHPA、OXおよびCBについてはそれぞれの感作性と評価感作濃度にもとづく相対的感作強度の評価が可能であり、本試験法の有効性が示唆された。今後、反応増強を図るべく、感作濃度および惹起濃度の設定法等の再検討が必要と思われた。

研究期間

2013年11月1日 - 2015年2月28日

特記事項

第3回新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試験法の確立Ⅱ」

成果発表

青山公治、山下邦彦

「マウスを用いた化学物質の呼吸器感作性試験法の検討」

第88回日本産業衛生学会、大阪、2015年5月

応募研究領域

13_S01-01：新規リスク評価手法の開発と評価

研究表題

iPS細胞を利用する化学物質のがん幹細胞誘導性評価技術の開発

代表研究者

妹尾 昌治（岡山大学大学院自然科学研究科）

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だす。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用培地を混合して調整した培養液中に1,000または2,000 cells/wellで96-wellプレートにmiPS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、Nanog遺伝子のプロモーター支配下のGFP蛍光を蛍光顕微鏡によって8日間観察を行った。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。1次スクリーニング陽性の候補物質の内、12種類について曝露濃度の検討とスケールアップした場合の再現性評価の結果、2種類は偽陽性の疑いがあり、陽性候補から排除した。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

2014年3月1日－2015年2月28日

特記事項

出願番号：特願2014-246457
 発明の名称：被検物質のがん幹細胞誘導性評価技術
 提出日：平成26年12月5日
 出願人：国立大学法人 岡山大学
 発明者：妹尾 昌治、笠井 智成、古矢 修一

成果発表

妹尾 昌治「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」
 動物実験代替法学会 第27会大会、シンポジウム2 化学物質の「安全の保証」に向けて
 -安心・安全に向けた化学業界の取り組み-（横浜国立大学、2014年12月5-7）

応募研究領域

12_PT01-02-2：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（独立行政法人産業技術総合研究所 安全科学研究部門）
〒305-8569 茨城県つくば市小野川16の1 tel：029-861-8299 e-mail：w-naito@aist.go.jp
加茂 将史（独立行政法人産業技術総合研究所 安全科学研究部門）
〒305-8569 茨城県つくば市小野川16の1 tel：029-861-8029 e-mail：masashi-kamo@aist.go.jp

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、2013年7月に公開した日本語版AIST-MeRAM0.9.12の完成度向上、機能の実用化と充実化を中心とした作業を行い、2014年12月に「日本語版AIST-MeRAM1.0.1」の成果物を一般に公開した（図1）。同時に、化学工業界の国際事業展開や日化協のアジア戦略推進、化審法のアジア展開を支援するため、英語版AIST-MeRAMの作成と公開をめざして作業を進めた。その結果、計画通りに「英語版AIST-MeRAM1.0.0」の成果物を一般に公開することができた（図1）。また、これらの成果物の活用を促進するため、WEB ページの作成と公開、日化協ケミカルリスクフォーラム等での外部講演、タイやベトナム等への普及活動支援等にも取り組んだ。

成果報告書概要

AIST-MeRAM旧バージョン(0.9.12)からの主な変更点(日本語版)		
搭載データの追加・更新	搭載機能の追加	完成度の向上
<ul style="list-style-type: none"> 新たに追加されたデータ <ul style="list-style-type: none"> ECETOCの毒性データ (約600物質) NITE初期リスク評価書に採用された毒性データ (約150物質) 更新されたデータ <ul style="list-style-type: none"> 環境省生態影響試験データ (平成26年3月版) 化審法の排出係数データ (平成25年11月版) 	<ul style="list-style-type: none"> 有害性評価機能の拡張 <ul style="list-style-type: none"> 毒性データのオプション設定機能の追加 種の感受性分布の適合度検定機能(一部の手法) 不確実性係数自動設定機能拡張 (REACH, OECD, TSCA方式) 化審法方式のUF設定機能にアミン類/非アミン類の選択肢追加 暴露評価機能の拡張 <ul style="list-style-type: none"> 化審法届出情報の製造量もしくは出荷量のみでの入力での評価が可能 他国用の排出係数・用途などのデータベース作成・登録機能 暴露濃度分布作成機能の拡張 リスク評価機能の拡張 <ul style="list-style-type: none"> リスク評価の組み合わせ(有害性+暴露)作業を自動化 リスク評価の結果シートにプロット濃度を表示 データベースの初期化機能 	<ul style="list-style-type: none"> GUIの改修 <ul style="list-style-type: none"> 起動状況のダイアログ表示 有害性評価に必要なデータの種類や数を明記 評価結果ファイル名の明確化(ファイル名に評価法、CAS番号、物質名を追加) メインメニューのアイコン追加 評価モード切り替えボタン ファイル読み込みボタン リスクの判定基準(MOE, EPA)に関する説明及び判定結果を追加 個体群評価時のフットストラップ抽出回数(デフォルト値)を変更 (100回 → 500回) バグの修正



成果物:日本語版
AIST-MeRAM1.0.1



成果物:英語版
AIST-MeRAM1.0.0



成果物:AIST-MeRAM公式ページ
日本語版URL: <http://meram.aist-riss.jp/>
英語版URL: <http://en-meram.aist-riss.jp/>

図1 今期の代表的な研究成果一覧

研究期間

2013年11月1日～2015年2月28日

成果発表

1. (国内学会発表) 日本リスク研究学会第26回年次大会 (2013年11月15～17日), 中央大学, 後楽園キャンパス「社会ニーズ対応型生態リスク評価管理ツール (AIST-MeRAM) の開発」
2. (国内招待講演) 農業環境技術研究所NIAES30周年記念ワークショップ: 第4回農業環境インベントリー研究会「農業等化学物質のリスク評価を効率的に行うためのインベントリーの構築」. 2014年2月27日, つくば国際会議場 (エポカルつくば)
3. (総説論文発表) 安全工学誌 53 (2), 82-88, 2014「化学物質の生態リスク評価手法開発と社会での実用化支援」
4. (国際学会発表) 2014 ISEH, 2014/7/1-6, Beijing China, “AIST-MeRAM: an easy-to-use tool for aquatic environmental risk assessment and management of chemicals”.
5. (国際学会発表) SETAC North America 35th Annual Meeting, 2014/11/9-13, Vancouver Canada, “AIST-MeRAM: an easy-to-use tool for aquatic environmental risk assessment and management of chemicals”.
6. (成果展示) 産総研テクノブリッジサロン, 2014/10/23-24, 「つくば, 規制強化で煩雑さを増すリスク評価を支援する “AIST-MeRAM”」.
7. (協会依頼講演) 日本化学工業協会ケミカルリスクフォーラム, 2015/1/30, 東京, 「化審法対応可能なオールインワン生態リスク評価ツール: AIST-MeRAM」.

応募研究領域

12_PT01-04-2：新規リスク評価手法の開発と評価

研究表題

がん化初期段階における「代謝再プログラム化」過程を可視化できるマウスの開発と発がん性試験への応用

代表研究者

田沼 延公（宮城がんセ研・がん薬物療法研究部）

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

共同研究者

渡邊 利雄（奈良女大院・人間文化）

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

近藤 玄（京大・再生医学研）

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

島 礼（宮城がんセ研・がん薬物療法研究部）

e-mail：shima@med.tohoku.ac.jp

研究内容要旨

がん特有の代謝様式は、極めて能動的な“代謝ネットワークの再プログラム化”に因ることが分かってきた。ワールブルグ効果と呼ばれる嫌氣的解糖系の構成的亢進は、とくに、がん代謝再プログラム化の基幹部分を成す。本課題では、その発現に基づいた発がん性試験開発を目標に研究を行った。細胞は、がん化の初期に、選択的mRNA splicing機構によって解糖系酵素ピルビン酸キナーゼM (PKM) の酵素型を、M1型からM2型へと変換させる (PKMスイッチ)。このM2型へのスイッチが、ワールブルグ効果形成に必須である。そこで我々は、PKMスイッチをモニター標的とする新規発がん検出マウスの構築に取り組んだ。具体的には、蛍光タンパクを用いた“PKMスイッチをin vivo蛍光可視化”のためのレポーター遺伝子を染色体に組込んだマウスを作製し、同マウスを用いた発がん実験を施行した。発がん型Krasを誘導発現させることにより、上述マウスに短期間で効率よくて肺がんを誘導できた。それら肺がんでは、期待通り、M2型PKMの発現が著しく上昇していた。しかし、それに対応するレポーター遺伝子由来の蛍光を検出することができなかった。従って、当初目的のためには、さらなるレポーター遺伝子の改良、あるいはマウス作製法の変更が必要と思われる。

研究期間

2013年11月1日 - 2015年2月28日

特記事項

第2回日化協新LRI研究報告会にて発表「がん化初期段階における「代謝再プログラム化」過程を可視化できるマウスの開発と発がん性試験への応用」

応募研究領域

12_PT01-05-2：新規リスク評価手法の開発と評価

研究表題

メタボリックプロファイリングによる化学物質の内分泌かく乱作用 *in vitro* 評価系の開発

代表研究者

馬場 健史（大阪大学・大学院工学研究科・生命先端工学専攻）

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

研究内容要旨

本課題では、化学物質暴露された細胞の表現型（毒性）の解析にメタボリックプロファイリング技術の適用を試み、内分泌かく乱について、化学物質暴露と相関して変動する複数の内因性代謝物の量比バランスからマルチマーカープロファイリングを行うことによる実用性の高い評価系の開発に取り組んだ。

本研究において重要なCholesterolからはじまるアンドロゲンおよびエストロゲン生合成経路に含まれるステロイドの一斉分析系の構築に取り組み、汎用性の高いガスクロマトグラフィー/質量分析（GC/MS）を用いた17種のステロイド類の一斉分析が可能な系を構築した。

また、OECD TG 456の方法に準じたヒト副腎皮質由来H295R細胞におけるばく露実験による*in vitro* 内分泌かく乱作用の評価系の構築についても取り組み、*in vitro* 試験としてForskolinおよびProchlorazを含む9物質のH295R細胞ばく露試験を行い、各処理濃度におけるステロイド類のプロファイルの取得に成功した。

さらに、Ketoconazolについては*in vivo* 試験としてラットにおける28日間反復経口投与毒性試験を行い、投与1、8、15、21、28日目のマウス血漿中におけるステロイドプロファイリングの取得に成功した。

研究期間

2013年11月1日 - 2015年2月28日

特記事項

日本化学工業協会 第3回新LRI研究報告会 シンポジウム：「内分泌かく乱物質の現状と課題」にて発表「メタボリックプロファイリングによる化学物質の内分泌かく乱作用*in vitro* 評価系の開発」

成果発表

1. 馬場健史、奥野将司、山下俊幸、福崎英一郎
内分泌かく乱作用の評価に資するGC/MSを用いたステロイド類の一斉分析系の構築
第41回毒性学会、神戸コンベンションセンター（神戸市）、2014年7月2日（水） - 4日（金）
2. 佐々野僚一、山下俊幸、奥野将司、内田滋、福崎英一郎、馬場健史
H295R細胞培養培地上清中における17β-EstradiolおよびTestosteroneのオンライン誘導体化LC-GC/MS測定
第41回毒性学会、神戸コンベンションセンター（神戸市）、2014年7月2日（水） - 4日（金）
3. 馬場健史、奥野将司、山下俊幸、福崎英一郎
ステロイドプロファイリングによる内分泌かく乱作用*in vitro*スクリーニング系の開発第62回質量分析総合討論会、ホテル阪急エキスポパーク（吹田市）、2014年5月14日（水） - 16日（金）

応募研究領域

12_PT01-06-2：新規リスク評価手法の開発と評価

研究表題

Active QSAR モデリングによるハザード予測の精緻化

代表研究者

高橋 由雅（豊橋技術科学大学大学院・工・情報知能工学系）

共同研究者

山崎 友也（豊橋技術科学大学、大学院生）

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）

研究内容要旨

先に我々は、魚類に対する短期毒性予測をケーススタディとして、アクティブサンプリングを利用したPLSモデリングによるデータ予測が良好な結果を与えることを示した。これまでの一連の研究成果をもとに、データベースを背景に、クエリ構造の入力→TFSの生成→構造類似性評価にもとづく近傍サンプルの収集→PLSモデルの生成→目的とする毒性値の予測と結果の表示まで、一連の処理を自動化した生態環境毒性予測のためのプロトタイプシステムの開発を行った。

システム化に際しては、Windowsアクセサリの電卓に倣い、キーボード入力ではできるだけ使わない（マウス／ボタン操作を中心とする）など、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た。これまでに、ユーザインタフェースの基本設計ならびに、前述の一連の処理の自動化による予測モジュールの開発を行うとともに、構造エディタ、分子式、分子量の計算、原子団寄与法にもとづくlogP推算プログラムの開発とシステムへの実装を行った。また、合わせて、外部データを用い、作成したシステムによる予測性能の評価を行うとともに、他システム（ECOSARおよびKATE）との比較を行った。

研究期間

2013年11月1日 - 2015年2月28日

特記事項

2014年度新LRI成果報告会（8月、東京）にてポスター発表と共に、試作システム（暫定版）のデモンストレーションを実施

成果発表

1. 池上裕二、高橋由雅、「原子フラグメントによる化学物質の生態環境毒性の予測 - 魚類に対する短期毒性（96h-LC50）予測 -」、第23回環境化学討論会、京都、2014年5月
2. Yoshimasa Takahashi, Mika Ohyama and Tomoya Yamazaki, Active QSAR modelling for environmental toxicity prediction of chemical substances, 20th EuroQSAR, Saint-Petersburg, Russia, Sep. 2014.
3. 池上裕二、高橋由雅、「原子フラグメント法を用いた化学物質の魚毒性予測：汎用パラメータと個別パラメータ」、第42回構造活性相関シンポジウム、熊本市、2014年11月
4. 高橋由雅、山崎友也、大山美香、池上裕二、「Active QSAR モデリングによるハザード予測の精緻化」、日本動物実験代替法学会第27回大会、横浜、2014年12月

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

発達期の脳は成人脳に比べて化学物質に対する感受性が高く、自閉症や注意欠陥多動性障害などの発症と密接に関係することが示唆されている。化学物質の発達神経毒性を評価するため、ラットを用いたガイドライン試験が制定されているが、多数の化学物質の発達神経毒性を迅速に評価するためには、ラットを用いたガイドライン試験を補完する代替試験法を開発する必要がある。本研究の目的は、ニューロン、オリゴデンドロサイト、アストロサイトそれぞれに異なる蛍光蛋白質を発現するゼブラフィッシュを創成し、発達期における化学物質の曝露が神経分化にあたる影響を *in vivo* で評価できるスクリーニング試験系を開発することである。

今期は、トランスポゾンを利用したトランスジュニック作製技術を駆使して、ニューロン特異的に cerulean を発現するゼブラフィッシュ、オリゴデンドロサイト特異的に mCitrine を発現するゼブラフィッシュ、アストロサイト特異的に mCherry を発現するゼブラフィッシュの作製に成功した。

これらのゼブラフィッシュを用いて、4月中にニューロン特異的に cerulean を発現し、オリゴデンドロサイト特異的に mCitrine を発現するピコロールゼブラフィッシュを作製する。8月までに、ニューロン特異的に cerulean を発現し、オリゴデンドロサイト特異的に mCitrine を発現し、アストロサイト特異的に mCherry を発現するピコロールゼブラフィッシュを作製する。

このトリコロールゼブラフィッシュにおける cerulean, mCitrine, mCherry の経時的発現変化と、正常な神経発達におけるニューロン、オリゴデンドロサイト、アストロサイトの分化を相関させる画像解析方法を開発する。さらに、ニューロン、オリゴデンドロサイト、アストロサイトの分化に影響することが報告されている化学物質を受精6時間後（原腸胚期）から持続的にトリコロールゼブラフィッシュに曝露し、cerulean, mCitrine, mCherry の経時的発現変化を解析することにより、ニューロン、オリゴデンドロサイト、アストロサイトの分化への影響を評価する手法を確立する。得られた結果を、*in vitro* 試験での評価、特にヒト幹細胞の神経分化評価系と比較し、その相関を明らかにすることにより、トリコロールゼブラフィッシュを用いた発達神経毒性試験の特徴を把握し、化学物質のヒトにおける安全性予測の精緻化に貢献する。

研究期間

2013年11月1日 - 2015年2月28日

成果発表

Zebrafish as a systems toxicology model for developmental neurotoxicity testing.

Nishimura Y, Murakami S, Ashikawa Y, Sasagawa S, Umemoto N, Shimada Y, Tanaka T.

Congenital Anomalies 55 (1) : 1-16 (2015).

In vivo fluorescent imaging of blood-brain barrier disruption in zebrafish using a novel dye.

Nishimura Y, Murakami S, Ashikawa Y, Sasagawa S, Umemoto N, Shimada Y, Tanaka T.

DNT4, Philadelphia, May, 2014.

遺伝子改変ゼブラフィッシュを用いたニコチンの発達神経毒性評価

西村有平、村上宗一郎、芦川芳史、笹川翔太、川端美湖、梅本紀子、有吉美稚子、張貝貝、島田康人、田中利男 第41回日本毒性学会学術年会、神戸、2014年7月

応募研究領域

13_PT01-02：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）
〒257-8523 神奈川県秦野市落合729番地の5 tel：0463-82-4751 e-mail：yamakage.k@fdsc.or.jp

共同研究者

田中 憲穂（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）
池田 直弘（花王株式会社 安全性科学研究所）
柳 和則（㈱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（同志社大学情報文化学部）

研究内容要旨

提案者らは発生毒性物質を検出する試験法として、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)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。

本LRI研究において実施したフェーズ2a試験では、当初の計画では1回の実験で陽性か陰性を予測することを提案していたことから、それを予測するための実験回数について検討した。2または3回繰り返し実験により予測するプロトコルに修正し、コード化4化合物について3施設の結果を比較した。全施設で、4化合物すべての予測結果が*in vivo*試験結果と一致し、予測精度100%、施設間再現性も100%（4化合物中4化合物すべて一致）となり、修正プロトコルに問題がないと判断された。さらに施設内および施設間再現性を検証するため、コード化24物質（8物質、1物質につき3瓶準備した）を3施設に配布し、フェーズ2b/2c試験に移行した（2014年5月～2015年2月）。フェーズ2a/2b/2c試験すべてをまとめ、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%（10/12化合物が一致）、施設内再現性はいずれの施設でも75%以上の再現性（施設A：7/8化合物が一致、施設B：7/8化合物が一致、施設C：6/8化合物が一致）を達成した。

研究期間

2013年11月1日—2015年2月28日

特記事項

日化協 新LRI第2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」（2014年8月29日）

成果発表

日本動物実験代替法学会第27回大会、横浜、2014年12月5日

応募研究領域

13_PT01-03：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）

研究内容要旨

本研究は、多種多様な化学物質により活性化され、肝毒性発現への関与が指摘されている異物応答性の転写因子である核内受容体（AHR、CAR、PXR、PPAR α 、LXR α 等）に着目し、これら転写因子への作用に基づいた化学物質の特性評価（インビトロ試験）結果と統計学的データ解析手法を組み合わせることで、(Q) SARに代表される物理化学的性状に基づいた手法とは異なる新規の毒性評価・予測モデルの構築を目的としている。今期は、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）を利用した解析を進めた。HESS-DBより、肝臓（119所見）および血液生化学（22所見）の毒性試験データを取得した。他方、HESS-DBに含まれる190化合物について、ラットの5つの核内受容体（AHR、CAR、PXR、PPAR α 、LXR α ）に対する作用をレポーターアッセイで評価した。さらに、これら化学物質の物理化学的情報を取得するため、記述子計算ソフトDragonを利用して19グループ3764種の記述子を計算した。現在、これらの関連性解析を進めている。他方、レポーターアッセイ系の改良に向け、薬物代謝を考慮したレポーターアッセイ系を構築した。

研究期間

2013年11月1日 - 2015年2月28日

成果発表

招待講演

1. インビボ毒性データベースとインビトロ試験を利用した化学物質の肝毒性の機序解明、評価、予測. 吉成浩一. CBI学会 2013年大会、日本動物実験代替法学会スポンサーシンポジウム、2013年10月、東京都
2. 化学物質による肝毒性の予測に向けた核内受容体のインビトロ・インシリコ研究. 吉成浩一. 2013年度化学物質のQSAR活用セミナー、2014年3月、東京都

学会発表

1. 薬物代謝を反映するインビトロレポーター遺伝子アッセイの開発
吉成浩一、中島宏之、野表知世
日本動物実験代替法学会26回大会、2013年11月、京都市
2. 薬物代謝を反映するレポーターアッセイ系の構築
野表知世、中島宏之、吉成浩一
日本薬学会第134年会、2014年3月、熊本市

応募研究領域

12_S02-01-2：ナノマテリアルを含む、新規化学物質の安全性研究

研究表題

ナノマテリアルの安全性予測に資する物性・品質/体内動態/安全性の連関評価

代表研究者

吉岡 靖雄（大阪大学・大学院薬学研究科・毒性学分野）

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

共同研究者

桑形麻樹子（一般財団法人食品薬品安全センター・秦野研究所・毒性部）

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

研究内容要旨

本研究では、ナノマテリアルの品質管理・保証に資するレギュラトリーサイエンスの構築を目標に、ナノマテリアルの物性・品質-曝露実態情報（ADME）-安全性評価の三者連関評価を図っている。特に第1期は、異なる粒子径を有するニッケルナノ粒子をモデルナノマテリアルとして用い、①粒子径や分散・凝集状態といった物性を評価したうえで、②ラットに単回皮膚塗布した際の皮膚吸収性を評価した。さらに、③他施設において、GLPに準拠したインターラボ間でのバリデーションも実施した。また、④OECD428に準拠・一部改変し、ラット皮膚を用いて*in vitro*皮膚吸収試験を実施した。その結果、①複数社のニッケル粒子を検討し、溶媒の違いにより分散・凝集状態が異なることを確認した。また、②ニッケル粒子の体内動態を定量的に評価し得るICP-MSによる測定系を確立した。そのうえで、③ラットに単回皮膚塗布したところ、粒子径の小さなニッケルナノ粒子は、サブミクロンサイズのニッケル粒子と比較して、皮膚に残存しやすいことを明らかとした。なお、適用した塗布量においては、皮膚傷害性は確認されていない。さらに、④血中ニッケル量を測定することで、皮膚吸収性を評価したところ、インターラボ間での結果を総合的に考えても、本検討で使用したニッケルナノ粒子は、ラット皮膚を透過する可能性は低いことが判明した。また、⑤*in vitro*皮膚吸収性試験においても、本検討で使用したニッケルナノ粒子は、ラット皮膚を透過する可能性は低いことが示された。

上述した第1期の成果から、第2期においては、下記について取り組んだ。

- 第1期に用いたニッケル粒子よりも小さな粒子径3 nm（NanoComposix社製）のニッケルナノ粒子を塗布した際の吸収性を評価した。その結果、単回24時間の塗布により、塗布量の約0.01%程度が体内に移行する可能性が示された。
- 分散状態で解析可能な粒子径10nmの金ナノ粒子を用いて皮膚透過性を評価した。その結果、単回24時間の塗布により、皮膚中には存在するものの、血液中では金は検出されなかったことから、皮膚透過性は、塗布量の約0.01%以下であることが示された。
- テープストリッピングにより角質層を除去した状態での皮膚透過性を検討した。その結果、単回24時間の塗布により、皮膚中には存在するものの、血液中では金は検出されなかったことから、角質層が無い状態においても、粒子径10nmの金ナノ粒子の皮膚透過性は、塗布量の約0.01%以下であることが示された。

研究期間

2013年11月1日 - 2015年2月28日

成果発表

現在、論文作製中

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3課題を試みた。

①ナノ粒子の溶解性データシートの作成

評価ニーズのあるナノ粒子に関して、純水、生理的食塩水、血清等における溶解性をデータシート化し、その評価手法の開発を行う。

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

評価ニーズのあるナノ粒子について、溶解性に起因する環境影響評価手法を開発し評価する。

③細胞内におけるナノ粒子および不純物溶解性に関する研究

代表的なナノ粒子について、細胞内における溶解性の評価を行い、その評価手法の開発を行う。

研究期間

2013年11月1日 - 2015年2月28日

成果発表

The effect of titanium dioxide (TiO₂) nanoparticles to microbes under Ultra Violet (UV) irradiation. Ikuho Yamada, Kazuki Nomura, Hitoshi Iwahashi, and Masanori Horie

The 10th International Symposium on Advanced Environmental monitoring and modeling
August 11-13, 2014 Doubletree by Hilton Berkeley Marina Berkeley, California, USA.

Solubility of nano-particles.

Masamitsu Fujita, Ikuho Yamada, Hitoshi Iwahashi

The 10th International Symposium on Advanced Environmental monitoring and modeling
August 11-13, 2014 Doubletree by Hilton Berkeley Marina Berkeley, California, USA.

Standard and essential protocols before starting in vitro toxicity tests for nano-objects

Hitoshi Iwahashi, Haruhisa Kato, Shigehisa Endoh, and Masanori Horie

The 10th International Symposium on Advanced Environmental monitoring and modeling
August 11-13, 2014 Doubletree by Hilton Berkeley Marina Berkeley, California, USA.

工業ナノ粒子の*in vitro*生体影響評価を行うための最低条件

岩橋 均、加藤晴久、遠藤茂寿、堀江祐範

第20回日本環境毒性学会研究発表会、平成26年9月10日、11日富山国際会議場

The effect of titanium dioxide (TiO₂) nano-objects, and their aggregates and agglomerates greater than 100 nm (NOAA) on microbes under UV irradiation

Ikuho Yamada, Kazuki Nomura, Hitoshi Iwahashi, Masanori Horie. Chemosphere (2015) in press

応募研究領域

13_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

ショウジョウバエを活用したシックハウス症候群の発症機構の解明とリスク評価系の開発

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

共同研究者

山口 政光（京都工芸繊維大学・応用生物学部門・染色体工学講座）

〒606-8585 京都市左京区松ヶ崎御所海道町 tel：075-724-7781 e-mail：myamaguc@kit.ac.jp

井上 喜博（京都工芸繊維大学・昆虫バイオメディカル教育研究センター）

〒606-8585 京都市左京区松ヶ崎御所海道町 tel：075-724-7876 e-mail：yhinoue@kit.ac.jp

研究内容要旨

ショウジョウバエとヒトの遺伝子の相同性は高く、細胞内シグナルを始めとする基本的な機構も両者に共通している等のことから、ショウジョウバエは哺乳動物のモデルとして有用である。本研究はショウジョウバエを利用してシックハウス症候群の発症機構を解明するとともに、リスク評価系の開発を目指している。

ショウジョウバエをシックハウス症候群原因物質であるホルムアルデヒドおよびキシレンに暴露することによって、体内で変動するタンパク質を二次元電気泳動によって網羅的に解析した。その結果、ホルムアルデヒドおよびキシレンのいずれのガスに暴露した場合でもショウジョウバエ体内で濃度が変動するタンパク質を見出したことから、mRNAレベルでの発現量の解析を進めている。また、暴露によって起こるいくつかのタンパク質の濃度変動が、老化に伴う濃度変動と一致していることを明らかにした。これは、シックハウス症候群と老化において共通の機構が存在する可能性を示唆している。また、ホルムアルデヒドおよびキシレンそれぞれへの暴露によって、共通したタンパク質の濃度変動が見られた一方、キシレンへの暴露のみ変動するタンパク質もあった。ホルムアルデヒド暴露によって濃度が変動するタンパク質の同定を試み、いくつかの候補タンパク質を得た。それらにはエネルギー代謝関連タンパク質が含まれており、シックハウス症候群の発症機構の一端を示す可能性が考えられる。

研究期間

2014年3月1日－2015年2月28日

特記事項

第3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

日本動物実験代替法学会 第27回大会にて口頭発表「疾患モデル動物としてのショウジョウバエ－シックハウス症候群の解明に向けて－」

応募研究領域

12_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

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Serpín b1aおよびSerpín b6aが、好塩基球ではSerpín b1a、b2およびSLPIが、好酸球ではSerpín b2およびSLPIの発現が亢進していた。さらにヒト好塩基球株KU812での化学物質刺激実験を行った。KU812は一部の化学物質刺激でサイトカイン産生の亢進も認められた。そこで第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。EoL-1はニッケル化合物のみにやや反応が亢進していた。一方、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Serpín b1とSerpín b6が高発現していた。また成熟したEoL-1においてのみSerpín 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Serpín b1の恒常的欠損株を作製した。Serpín b1ノックダウン細胞株は、TDI刺激においてIL-6産生が親株の約2倍と著明に亢進していた。この他に9種類の化学物質でIL-6産生の亢進を認めた。また親株では認められなかったTDI刺激後のIL-13産生が認められた。

以上、本研究の結果から、ヒト好塩基球細胞株KU812-FのSerpín b1ノックダウン細胞株が、さまざまな化学物質刺激に対して高感度を示す新たな化学物質評価系のモデル細胞となる可能性が考えられた。

研究期間

2013年11月1日 - 2015年2月28日

特記事項

第3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、2013年8月

応募研究領域

13_PT03-01：小児、高齢者、遺伝子疾患などにおける化学物質の影響に関する研究

研究表題

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解析

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臨床研究を行う。また数理モデル解析を介して、健康人の体内動態データを元に、高齢者のデータへと外挿することを最終目標としている。今年度は、数理モデルにおける信頼性のあるモデルパラメータの設定を進めるためのCluster Newton Methodを開発し、その有効性を実証した。さらに、CYP2E1, OCT1等複数の分子に対するプローブ薬の特性に関して*in vitro*実験による検証を行うと共に、蛋白結合率の測定や高感度測定系の確立など、次年度に続く臨床研究の準備を実施した。

研究期間

2013年11月1日 - 2015年2月28日

成果発表

前田和哉、「薬物トランスポーター分子の機能がヒト*in vivo*薬物動態に与えるインパクトの定量的予測」、第7回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム、仙台、2013年11月

前田和哉、吉田健太、小長谷明彦、杉山雄一、楠原洋之、「Cluster Newton Methodを用いた薬物間相互作用の統合的解析」、日本薬剤学会第29年会、埼玉、2014年5月

張焯、前田和哉、鈴木洋史、楠原洋之、「トリプタン系薬物の体内動態における肝OCT1の寄与」、日本薬剤学会第29年会、埼玉、2014年5月

Kazuya Maeda, Kenta Yoshida, Yuichi Sugiyama, Akihiko Konagaya and Hiroyuki Kusuhara, "Precise estimations of the inhibition constants by PBPK analyses of metabolites' pharmacokinetic alterations using Cluster Newton Method", 19th North American ISSX Meeting/29th JSSX Meeting, San Francisco, CA, USA, 2014年10月

Xuan Zhang, Kazuya Maeda, Hiroshi Suzuki and Hiroyuki Kusuhara, "Hepatic Organic Cation Transporter 1 (OCT1) Regulates the Hepatic Clearance of Triptans, But Not Beta-blockers", 19th North American ISSX Meeting/29th JSSX Meeting, San Francisco, CA, USA, 2014年10月

応募研究領域

12_S04-01-2：生態・環境への影響評価

研究表題

化学物質の環境中挙動（水中光分解、加水分解）に関する *in silico* 予測モデルの開発

代表研究者

高木 達也（大阪大学 薬・情報・計量薬学分野 大阪大学 微研（兼任））

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘1-6 tel：06-6879-8243 e-mail：ttakagi@phs.osaka-u.ac.jp

共同研究者

川下 理日人（大阪大学 薬・情報・計量薬学分野 大阪大学 微研（兼任））

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘1-6 tel：06-6879-8243 e-mail：kawasita@gen-info.osaka-u.ac.jp

岡本 晃典（大阪大学 薬・情報・計量薬学分野）

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

研究内容要旨

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

本年度は、加水分解反応の予測モデルの改善、直接光分解反応の予測モデル構築、予測モデル提供システムの構築を中心に取り組んだ。まず、加水分解反応の予測モデルについては、新たに定性的予測モデルを構築した。これにより分解性の有無をまず定性的に予測し、その上で既に構築済みの定量的予測モデルを適用するフローが完成した。また定量的予測モデルについては適用範囲を検討した。次に、直接光分解反応の予測モデルについては、基底状態及び励起状態の計算を行い、それら計算結果から光分解への関わりが期待できる指標を作成した。それら指標と分解半減期に基づくカテゴリ間には傾向が確認され、また一定の予測性能が期待できる結果が得られた。最後に予測モデルの提供システムについては、加水分解反応の予測モデル提供システムの限定的な公開を行い、また光分解反応の予測モデル提供システムのプロトタイプを構築した。

研究期間

2013年11月1日 - 2015年2月28日

特記事項

2014年8月29日、第3回 日化協 新LRI研究報告会にてポスター発表「化学物質の環境中挙動（水中光分解、加水分解）に関する *in silico* 予測モデルの開発」

成果発表

5th FIP Pharmaceutical Sciences World Congress, Melbourne, Australia April 2014 (Oral session)

第42回構造活性相関シンポジウム、熊本、2014年11月（口頭発表）

応募研究領域

12_PT04-01-2：生態・環境への影響評価

研究表題

PRTR登録化学物質の包括的リスク評価手法の提案

代表研究者

中田 典秀（京都大学大学院工学研究科附属流域圏総合環境質研究センター）

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

共同研究者

田中 周平（京都大学大学院地球環境学堂）

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

研究内容要旨

PRTR対象物質の塩素、クロラミン、オゾン（高濃度および低濃度）処理によるトリハロメタン、アルデヒド、ニトロサミンの生成能試験を確立した。ペルフルオロカルボン酸類（PFCAs）の生成能を評価するため、酸化処理法について検討し、確立した。これらの手法を用い、下水処理場や都市河川で得た試料に適用し、対象物質とそれらの生成能の挙動について調査を行った。

研究期間

2013年11月1日 - 2015年2月28日

特記事項

第2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」

成果発表

1. 鈴木 裕識、田中 周平、藤井 滋穂、中田 典秀、石川 一真、Kongpran Jira、齋藤 憲光、「下水処理過程における前駆体からの生成を考慮したペルフルオロカルボン酸類の挙動の検討」、土木学会論文集G（環境）、70（7）：pⅢ_55-Ⅲ_64, 2014（査読付き論文）
2. 鈴木 裕識、田中 周平、藤井 滋穂、中田 典秀、Kongpran Jira、石川 一真、齋藤 憲光、「下水試料中における前駆体からのPFCs生成ポテンシャル評価手法の検討」、第48回日本水環境学会年会、仙台、2014年3月（口頭発表）
3. 鈴木 裕識、田中 周平、藤井 滋穂、中田 典秀、Kongpran Jira、石川 一真、齋藤 憲光、「保存処理および酸化処理を用いた下水試料中におけるペルフルオロ化合物類の生成能試験手法の検討」、第23回環境化学討論、京都、2014年5月（口頭発表）
4. 板井周平、中田典秀、田中宏明、「酸化処理過程におけるPRTR対象物質からの副生成物生成能試験法の検討」、第23回環境化学討論、京都、2014年5月（口頭発表）
5. 鈴木 裕識、田中 周平、藤井 滋穂、中田 典秀、Kongpran Jira、石川 一真、齋藤 憲光、「酸化分解法による前駆体からのPFCs生成能の検討と中間生成物の探索」、第36回京都大学環境衛生工学研究会シンポジウム、京都、2014年7月（口頭発表）
6. 板井周平、中田典秀、田中宏明、「個別化学物質に対する酸化処理副生成物の生成能試験方法の提案」、第36回京都大学環境衛生工学研究会シンポジウム、京都、2014年7月（ポスター発表）
7. 鈴木 裕識、田中 周平、藤井 滋穂、中田 典秀、Kongpran Jira、石川 一真、齋藤 憲光、「前駆体からのペルフルオロ化合物類生成ポテンシャル評価における酸化分解条件の検討」、第17回日本水環境学会シンポジウム、彦根、2014年9月（口頭発表）
8. 鈴木 裕識、田中 周平、藤井 滋穂、中田 典秀、石川 一真、LIU Tsz Kit、齋藤 憲光、「下水処理場におけるペルフルオロ化合物類とその生成ポテンシャルの形態別存在実態調査」、第49回日本水環境学会年会、金沢、2015年3月（口頭発表）

応募研究領域

2012PT4-02：生態・環境への影響評価

研究表題

マイクロコズムを活用した化学物質の生態系リスク影響評価システム手法の開発

代表研究者

稲森 悠平（国際科学振興財団・バイオエコ技術開発研究所）
〒305-0821 茨城県つくば市春日3-24-16 tel：029-860-3333 e-mail：y_inamori@fais.or.jp

共同研究者

村上 和仁（千葉工業大学・工・生命環境科学科）
〒275-0016 千葉県習志野市津田沼2-17-1 tel：047-478-0455 e-mail：kaz_murakami@sky.it-chiba.ac.jp

雨宮 隆（横浜国立大学大学院・環境情報研究院）
〒240-8501 神奈川県横浜市保土ヶ谷区常盤台79-1 tel：045-339-4353 e-mail：amemiyat@ynu.ac.jp

柴田 賢一（横浜国立大学大学院・環境情報研究院（現：東洋大学・生命環境科学研究センター））
〒240-8501 神奈川県横浜市保土ヶ谷区常盤台79-1 tel：0276-82-9337 e-mail：shibata091@toyo.jp

稲森 隆平（国際科学振興財団・バイオエコ技術開発研究所）
〒305-0821 茨城県つくば市春日3-24-16 tel：029-860-3333 e-mail：r_inamori@fais.or.jp

研究協力者：（申請書に名前の記載がないが、研究に参加している研究者）

杉浦 桂（相模女子大学）

賀数 邦彦、神蔵 雄生（国際科学振興財団）

吾妻 咲季（千葉工業大学）

研究内容要旨

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

研究期間

2013年11月1日 - 2015年2月28日

特記事項

第3回日化協新LRI研究報告会にて発表「マイクロコズムを活用した化学物質の生態系リスク影響評価システム手法の開発」

成果発表

稲森悠平、村上和仁、賀数邦彦、稲森隆平、神蔵雄生、柴田賢一、雨宮 隆、杉浦 桂：OECD国際標準化に向けたマイクロコズムを活用した化学物質の生態系リスク影響評価手法の開発、第20回環境毒性学会研究発表会企画シンポジウム、富山（2014.9）

応募研究領域

13_PT05-01：その他、緊急対応が必要とされる課題

研究表題

メコン川流域における複合的な環境汚染に対する新規網羅的モニタリングシステムの開発とその実効性の検証

代表研究者

平田 収正 (大阪大学・薬・応用環境生物学分野)

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘1-6 tel：06-6879-8238 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 Biology and Pathology)

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、農薬や内分泌攪乱物質、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。このようなリスクを回避するため、食品や環境を対象とした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一次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。

研究期間

2013年11月1日 - 2015年2月28日

特記事項

第3回日本化学工業協会新LRI研究報告会(東京, 2014年8月; ポスター発表)

成果発表

新聞記事「日本経済新聞」2014年3月11日：有害物質の監視システム - 日化協や阪大 ベトナムで共同開発 -

Matsushima K., Kaneda H., Harada K., Matsuura H., Hirata K., Immobilization of enzymatic extracts of *Portulaca oleracea* cv. roots for oxidizing aqueous bisphenol A, *Biotechnology Letters* (in press)

外部発表

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

新LRI採択中の研究に関連した外部発表については、各研究者のページ（P.18～P.40）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。

発がん分野

<発表論文>

井上 敏昭 研究グループ：鳥取大学 医学部 生命科学科 ゲノム医工学分野

- ① Toshiaki Inoue Yuji Nakayama Yanze Li Haruka Matsumori Haruka Takahashi Hirotsada Kojima Hideki Wanibuchi Motonobu Katoh and Mitsuo Oshimura
"SIRT2 knockdown increases basal autophagy and prevents postslippage death by abnormally prolonging the mitotic arrest that is induced by microtubule inhibitors"
FEBS Journal 281 (2014) 2623-2637
- ② Tomohisa Suematsu, Yanze Li, Hirotsada Kojima, Koichi Nakajima, Mitsuo Oshimura, Toshiaki Inoue,
"Deacetylation of the mitotic checkpoint protein BubR1 at lysine 250 by SIRT2 and subsequent effects on BubR1 degradation during the prometaphase/anaphase transition"
Biochemical and Biophysical Research Communications 453 (2014) 588-594

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 2014

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。

2015年6月発行
2015.06.900