

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)

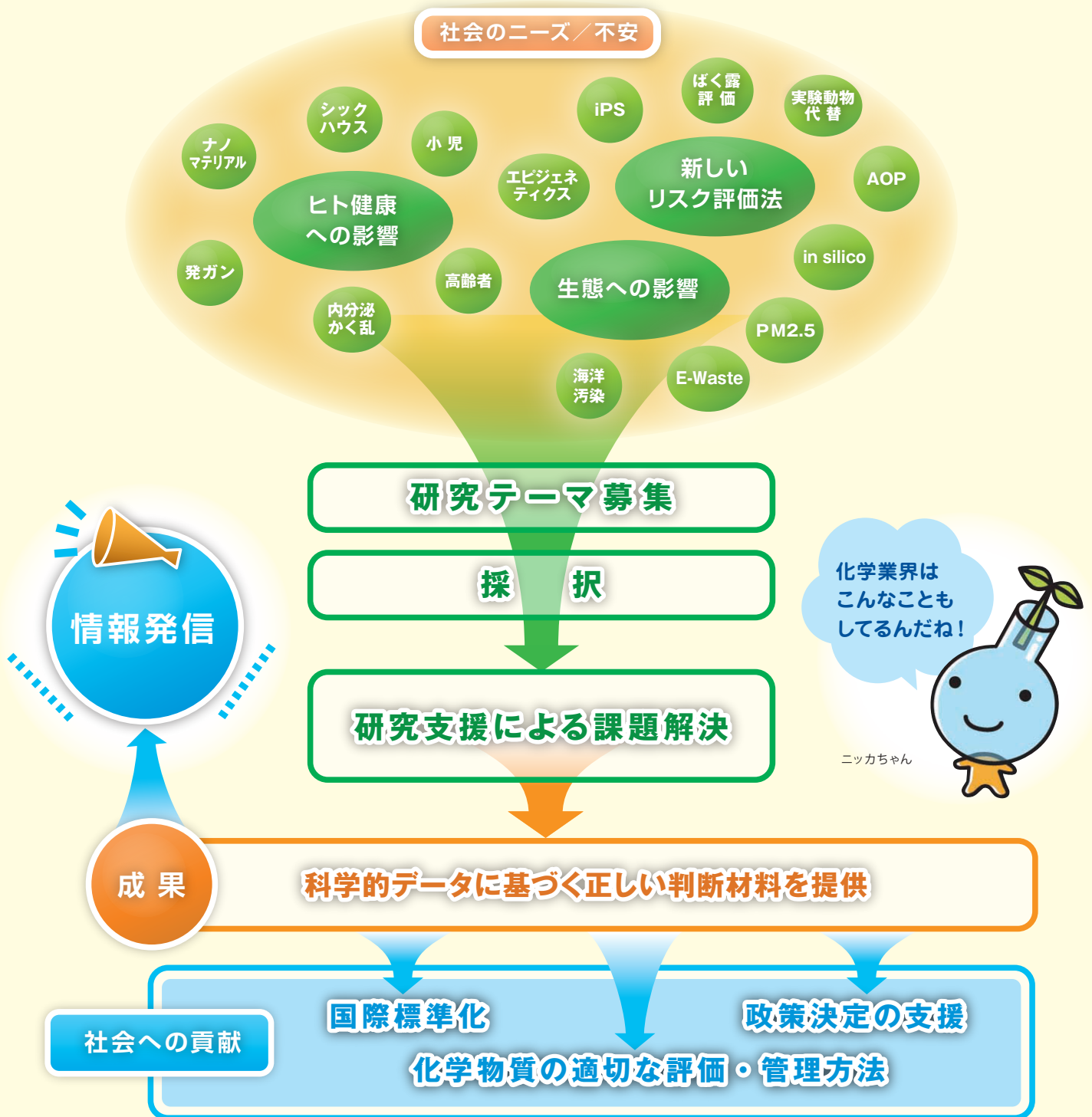
**Annual
Report
2016**



2016

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 2016

一般社団法人 日本化学工業協会



日化協LRIの更なる推進に向けて —Global Challenge の深化—

2012年にスタートした新LRIも会員各社のご協力により第5期を迎える運びとなりました。対象5分野に該当する様々な研究課題への委託を通して、化学品の潜在的なリスクに関する科学的知見の蓄積、その影響に対する高度な影響評価手法への取組み、様々な学問分野を基盤とした新規リスク評価手法の開発など一定の成果を上げてきたものと自負しております。第5期におきましては、継続課題の11テーマに加え、公募の中より厳正審査により採択されました新規3テーマの他、化学物質の複合暴露を想定した安全性評価に関するRequest for Proposal (RfP)に基づく1指定課題を加えた15テーマ(5指定課題、10公募課題)の委託研究を推進し、LRI事業を一層意義あるものにし、Global challengeの深化を図って参ります。また、日本毒性学会・日本動物実験代替法学会のご協力の下、当事業の理念に基づき若手研究者の育成・発掘、新研究分野の発掘・活用の観点から設立されました日化協LRI賞も3年目を迎え、先生方の素晴らしい業績を通し、その認知度を高めて行きたいと思っております。

第4期における活動トピックスの一つは、やはり、ヒト・環境リスク評価の為に新評価手法に対するGlobal Challengeを標榜し淡路島で6月に開催されました日本初のICCA-LRI国際シンポジウムで、日化協が中心となり日米欧三極の関係者の協力によって成功裏に終了しました。アジア地域から多くの参加者も加わり、活発な意見交換を通して様々な研究分野の理解を深めると共に新たな国際的人脈構築が図れたものと思っております。本年6月にイタリアで開催される同会議にも多くの日本人研究者が参加され、日化協としてもより深い国際協力関係の構築に貢献して参ります。

さて、当LRI事業も回を重ねることで委託研究に関する経験が蓄積され、国内における各研究領域での認知度も当初に比して上がってきたものと考えております。今後は、その特色である「社会のニーズ」「課題解決型」「情報発信」という3つのキーワードの意味を今一度真摯に振り返り、会員ニーズをより反映し、研究成果の活用普及を一層進め、国際協調の下に新旧諸課題の解決に向けた研究委託を一層推進する為、運営委員会と致しましても日化協各社と共に力を尽くして参ります。

LRI 運営委員会議長((株) 住友化学 生物環境科学研究所所長 常務理事) 片木 敏行

Annual Report 2016発刊に当たって —LRIのジャンプアップとさらなる発展のために—

化学品の安全性を定量的に評価することによってヒトの健康や環境へのリスクをより正確に把握し、化学工業界としての的確な対応を図るため、日本化学工業協会はLRIを設置し活動を続けています。2016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。まず、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ました。世界各地から二百名弱の専門家が集まれ、非常に充実した討論が行われたとのこと。最終日にはより多くの日本開催が要請されたそうです。事務局、運営委員会のご努力に感謝申し上げますとともに、この分野での日本の貢献がさらに大きくなることを願っています。研究助成の面では、これまで続けておりました研究委託事業の新規公募を行い、29件の応募をいただきました。現時点では、個別の影響評価よりも新規リスク評価手法の開発等に焦点が当たる結果となっております。LRIが広範な新規物質のリスク管理ができるシステムの開発を願っていること、単独の組織ではなしえないプロジェクトの結合によって新たなシステムの開発を期待していることの表れと考えています。従来から問題になっている内分泌攪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活動が必須になります。国際的なLRI活動の連携、本会独自の研究助成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。

2016年度は、日化協LRI賞を日本毒性学会に加えて、日本動物実験代替法学会でも授与致しました。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ます次第です。

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

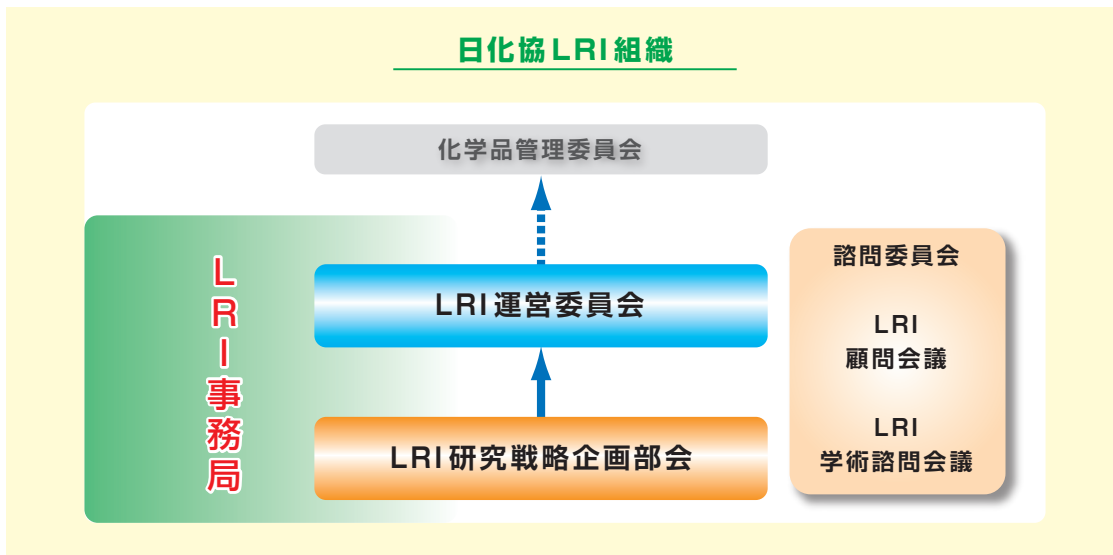
LRIでは、成果の公開を、研究報告会、Annual Report(本誌)の他にも、各種学会での講演、展示等を行っています。専門性の高いものだけでなく、消費者の皆様にも分かりやすく伝えるということも重要なポイントと考え、色々な広報活動も行っています。

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)

2017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
有田 芳子	主婦連合会会長
北野 大	秋草学園短期大学学長
小出 重幸	日本科学技術ジャーナリスト会議会長
小島 肇	国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 安全性予測評価部 第二室室長
武居 綾子	有限会社 イカルス・ジャパン取締役社長
堤 康央	大阪大学大学院薬学研究科長教授
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薬医薬品安全性評価センター名誉理事長
福島 昭治	化学物質安全性評価研究推進機構理事長
山本喜久治	日本化学エネルギー産業労働組合連合会 総合研究所顧問

■ LRI 学術諮問会議 委員(敬称略)

2017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 業務執行理事 毒性部長
石塚真由美	北海道大学大学院 獣医学研究科 毒性学教室教授
国末 達也	愛媛大学 沿岸環境科学研究センター 化学汚染・毒性解析部門 理学部化学科(兼任)教授
高橋 祐次	国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 毒性部室長
武林 亨	慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学教室教授
西川 淳一	武庫川女子大学 薬学部衛生化学研究室教授
東野 晴行	産業技術総合研究所 企画本部 総合企画室総括企画主幹
深井 文雄	東京理科大学 薬学部教授
本間 正充	国立医薬品食品衛生研究所変異遺伝部部長
山本 裕史	国立環境研究所 環境リスク・健康研究センター 生態毒性研究室室長
吉岡 靖雄	大阪大学 微生物病研究所 BIKEN 次世代ワクチン協働研究所特任准教授
吉成 浩一	静岡県立大学 薬学部 衛生分子毒性学分野教授
善本 隆之	東京医科大学 医学総合研究所 免疫制御研究部門教授

(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 :

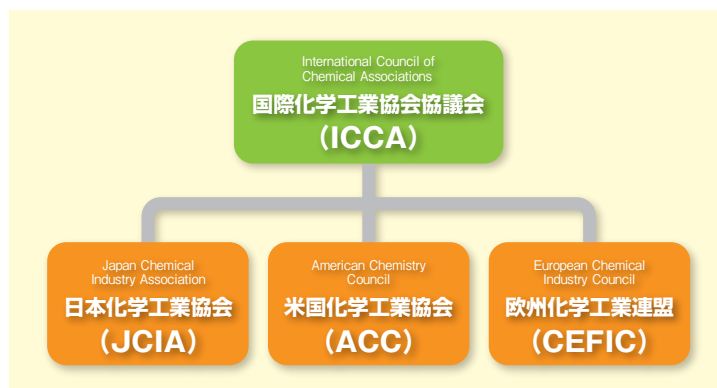
6名のCEOレベルの代表委員と日米欧の3協会から各2名ずつの委員が参加し、LRI活動を監督するとともにICCA理事会に報告を行います。化学産業全体に関わる新たな問題の出現を監視し、科学研究に及ぼす影響についてPlanning Groupに情報を提供しています。

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5期委託研究課題

LRI第5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_S01-01-4	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
	16_S01-01-2	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 産業技術総合研究所 安全科学研究部門
			高橋 由雅	豊橋技術科学大学 大学院工学研究科
16_S01-02-2	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	富士フィルム株式会社	
3 小児、高齢者、遺伝子疾患などにおける化学物質の影響に関する研究	15_S03-01-3	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
5 その他、緊急対応が必要とされる課題	17_S05-01	ディープフェノタイピング法に基づく化学物質の生物作用分析システムの開発	楠原 洋之	東京大学大学院 薬学系研究科

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_PT01-01-4	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
	15_PT01-01-3	エストロゲン作動性化学物質に対する新規 <i>in vivo</i> スクリーニング試験系の構築と低用量影響評価	中西 剛	岐阜薬科大学 衛生学研究室
	16_PT01-01-2	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_PT01-02-2	毒性発現経路および化学構造情報を指標とした薬物および化学物質に起因するヒト有害反応の予測法の開発	植沢 芳広	明治薬科大学 臨床薬理学研究室
	17_PT01-01	<i>In vitro</i> 全身毒性試験チップデバイスの開発	福田 淳二	横浜国立大学 工学研究院 細胞組織工学研究室
	17_PT01-02	血中cfDNAを用いた化学物質曝露影響を全身的に予測するスクリーニング法の開発と胎児期曝露影響予測への応用	宮崎 航	群馬大学大学院医学系研究科 医学専攻応用生理学分野
2 ナノマテリアルを含む、新規化学物質の安全性研究	17_PT02-01	機序に基づくカーボンナノマテリアルの有害性と発がんリスク評価法の確立	津田 洋幸	名古屋市立大学 津田特任教授研究室
3 小児、高齢者、遺伝子疾患などにおける化学物質の影響に関する研究	12_PT03-01-5	セリンプロテアーゼインヒビター欠損細胞を用いた化学物質過敏症の高感度 <i>in vitro</i> 評価系の開発 副題: 呼吸器アレルギー検出のための細胞を用いた <i>in vitro</i> 系の検討	中村 晃	学校法人東北医科薬科大学 医学部免疫学教室
4 生態(環境)への影響評価	16_PT04-01-2	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_PT05-01-4	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. ICCA-LRI 国際ワークショップ

日米欧の化学工業会が取り組んでいるLRIでは、共通する課題の解決や政策決定につながる技術の応用等を議論する場として毎年6月に国際ワークショップを開催しています。これまでは欧米主導で開催してきましたが、日本およびアジア諸国の皆様にICCA-LRIへの理解を深めていただく機会として、アジア域での開催を誘致してきた結果、十数回の歴史の中で初めて日本で開催することになりました。

今回のワークショップは「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、新規科学的手法適用に関する国際的な挑戦」をテーマとして、2016年6月15日、16日の2日間、国立医薬品食品衛生研究所との共催で行われました。海外15ヶ国からの42名を含む総数150名の参加があり、ここ数年で最大規模となりました。

ICCA-LRI、NIHS 国際ワークショップ

“Global Challenge of Applying New Scientific Methods to Improve Environmental and Human Health Risk Assessments”

- 主催： ICCA-LRI、国立医薬品食品衛生研究所 (NIHS)
 後援： 国立環境研究所 (NIES)、産業技術総合研究所 (AIST)
 開催地： 淡路夢舞台国際会議場（兵庫県淡路市夢舞台1番地）
 開催日： 2016年6月15日～16日

全体プログラム：

Wednesday, June 15	
Plenary Session	
8:30 - 8:40	Overview
8:40 - 9:00	Welcome Address Toshiyuki Katagi, Workshop Co-Chair, Sumitomo Chemical, Japan Hajime Kojima, Workshop Co-Chair, National Institute of Health Sciences, Japan
9:00 - 9:30	Development of a Framework About Testing and Assessment of Endocrine Disruption Under Japanese EXTEND2010: Accomplishments and Remaining Issues Kunihiko Yamazaki, Ministry of the Environment, Japan
9:30 - 10:00	How Does Europe Address Risk-Based Approaches? Alan Poole, European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (ECETOC), Belgium
10:00 - 10:30	Setting the Stage, North America Risk-Based Approaches Kathleen Plotzke, ICCA-LRI Planning Group Chair, Dow Corning Corporation, USA
10:45 - 11:00	Japan Chemical Industry Association Tatsuya Mizukoshi, Japan Chemical Industry Association, Japan
11:00 - 11:15	European Chemical Industry Council (Cefic) Bruno Hubesch, European Chemical Industry Council (Cefic), Belgium
11:15 - 11:30	American Chemistry Council Richard Becker, American Chemistry Council, USA
11:30 - 12:10	Overview of Session Aims (Session 1 ~ Session 4)
12:10 - 13:30	Lunch
Concurrent Sessions	
13:30 - 17:00	Session 1 - Main Hall-2F, Session 2 - Room 301, Session 3 - Room 311, Session 4 - Room 405
17:00 - 18:30	Poster Session
19:00 - 21:00	Group Dinner

Thursday, June 16

Concurrent Sessions

8:30 - 12:00 **Session 1** - Main Hall-2F,
 Session 2 - Room 301,
 Session 3 - Room 311,
 Session 4 - Room 405

12:10 - 13:30 Lunch

Plenary Session / Report Back from Sessions

13:00 - 14:00 **Report Back from Sessions (Session Co-Chairs)**

14:00 - 14:50 **Panel Discussion: Are We Ready to Meet the Global Challenges?**

Workshop Conclusion

14:50 - 15:00 **Concluding Remarks**
 Toshiyuki Katagi, Workshop Co-Chair, Sumitomo Chemical, Japan
 Hajime Kojima, Workshop Co-Chair, National Institute of Health Sciences, Japan

Workshop Adjourned

● ワークショップの概要

近年の生物学、毒性学、ばく露評価などの新しい科学技術は著しく進歩しており、これらは化学物質の安全性評価において有効性や効率を大幅に向上させる可能性があります。このような新しい技術や、これを適用して得られるデータの活用により、人健康や環境の保護や保全において、化学物質の影響の最小化や、解析の精緻化などに有用であることが十分に説明できるならば、化学物質の規制や自主管理に関わる意思決定を自信を持って進めることにつながります。本ワークショップでは、このような新しい科学技術が、化学物質および化学製品のリスクや安全性の評価において活用されている状況が広く確認されました。また、この分野において、将来進めるべきアプローチや、評価結果の信頼度を高めるために必要となる事項を見極めるため、掘り下げた議論が行われました。なお、今回は全体セッションの後、4つのセッションに分かれた分科会形式で行われました。



● 全体セッション

ワークショップは日米欧がそれぞれリスクベースのアプローチとどう向き合っているかという観点での講演からスタートしました。山崎邦彦氏（環境省）は化学物質の内分泌かく乱作用を評価するEXTEND2010に焦点を当て、Alan Poole氏（ECETOC）は欧州の規制が欧州内のリスク評価のみならずグローバルなプロセスにいかに関与しているかを、そしてKathleen Plotzke氏（ダウコーニング）は北米における化学物質安全評価をいかにばく露と融合させているかについて、それぞれ説明されました。その後、日米欧の最近のLRI活動について水越達也氏（日化協）、Bruno Hubesch氏（Cefic）、Richard Becker氏（ACC）より説明があり、さらに各セッションチェアから分科会で協議する内容の簡単な紹介がありました。

● 分科会

セッション1：「POPs、PBTsに関する政策決定における証拠の重み付け（WoE）という新しいアプローチと、閾値に基づくアプローチとの比較」

各国の化学物質規制やガイドラインはしばしば改正されており、POPs（残留性有機汚染物質）やPBTs（難分解性、生物蓄積性および毒性を有する物質）を扱う際には異なる組織で異なる評価法がとられています。このセッションではPBTsやPOPs評価における従来法と新しいアプローチについて検討されました。日本、米国、カナダ、欧州から、定量的で透明性のあるWoEによるPBT/POPsの評価、REACHのPBT/vPvBクライテリア、難溶性物質の生物蓄積における餌料ばく露法の重要性、生物蓄積の評価モデル（Multibox-AQUAWEB）、生物蓄積における代謝の影響測定、難溶性物質の毒性評価、環境物質の母乳への移行についての文献評価のためのWoEアプローチ、等が紹介されました。最後のパネルディスカッションでは、現行アプローチの課題、新しいアプローチの位置づけや今後必要となる研究、規制方針の変更の可能性について議論されました。

セッション1プログラム

New Approaches for Weight-of-Evidence (WoE) Decision Making for Persistent, Bioaccumulative, and Toxic (PBT) Chemicals and Persistent Organic Pollutants (POPs) Compared to Criteria-Based Approaches

Co-Chair: Hiroshi Yamamoto, National Institute for Environmental Studies, Japan

Co-Chair: Kathleen Plotzke, ICCA-LRI Planning Group Chair, Dow Corning Corporation, USA

Wednesday, June 15		Main Hall-2F
13:30 - 14:10	The Front Line of the PBT Chemicals and POPs: WoE Approach for Siloxanes Keith Solomon, University of Guelph, Canada	
14:10 - 14:50	The Front Line of the PBT Chemicals and POPs: Approach by European Chemicals Agency for PBT/vPvB Assessments Johanna Peltola-Thies, European Chemicals Agency, Finland	
14:50 - 15:30	Dietary Exposure Bioaccumulation Fish Test: A New Approach to Evaluate the Bioaccumulation Potential of Chemicals Naoki Hashizume, Chemicals Evaluation and Research Institute, Japan	
15:45 - 16:15	New Evaluation Methods of PBT Chemicals and POPs: Development of a Multibox-AQUAWEB Model for Bioaccumulation Assessment Frank Gobas, Simon Fraser University, Canada	
16:15 - 16:45	Measurement and Influence of Metabolism on Bioaccumulation Duane Huggett, EAG, Inc., USA	
16:45 - 17:00	Concluding Remarks by Session Co-Chairs	
Thursday, June 16		Main Hall-2F
8:30 - 9:00	Are PBT Chemicals Really Toxic to Aquatic Organisms? Development of a Sediment Toxicity Test Using Benthos Haruna Watanabe, National Institute for Environmental Studies, Japan	
9:00 - 9:30	Environmental Chemicals in Breast Milk and Formula and Human Health: Strengths, Limitations and Uses in Human Health Risk Assessment Erin Hines, U.S. Environmental Protection Agency, USA	
9:30 - 10:00	Persistence...Degradation...Finding the Right Balance Between Pragmatism and Realism Marie-Hélène Enrici, Solvay, France	
Panel Discussion		Main Hall-2F
10:15 - 11:30	Facilitators - Session Co-Chairs Panelists - All Session 1 Speakers	
Session 1 Wrap-Up and Conclusion		Main Hall-2F
11:30 - 12:00	Concluding Remarks by Session Co-Chairs	

セッション 2 : 「新規な環境問題／ケーススタディーと国際協力による解決」

このセッションでは、E-waste（電気電子機器の廃棄物）、ナノ粒子、水銀、マイクロプラスチック、動物薬・医薬品とその誘導体等のいくつかの環境問題について議論されました。また、環境リスク評価／管理システム、環境調和型水処理、エコタウン構想、新しい規制への適応についても議論されました。現在の環境問題は、新・旧・複合の3つのタイプに分けられます。有害性のある重金属の汚染のようなASEAN諸国において直面している旧タイプの環境問題（先進国がすでに経験をしている問題）について報告され、国際協力や技術移転、人材育成の重要性が認識されました。海洋プラスチックごみやEPPP（環境残留性のある医薬汚染物質）は新しいタイプの汚染と考えられ、このような新しい課題に関しては、発生源、濃度レベルや、影響の重要度を把握することや、ヒト健康や環境への悪影響を防止する技術の必要性が強調されました。E-wasteは汚染物質そのものについては良く知られていますが汚染源がこれまで経験のない複合タイプと考えられます。最後のパネルディスカッションでは、モニタリングや疫学調査、毒性学的な分析、ばく露レベルやリスクの把握などによって、これらの問題の核心を明らかにし、汚染の拡大を防止して汚染軽減策を講じていくことが重要と認識されました。

セッション 2 プログラム

Emerging Environmental Issues: Case Studies and Solutions Catalyzed by International Cooperation

Co-Chair: Kazumasa Hirata, Osaka University, Japan

Co-Chair: Tuyen Van Trinh, Vietnam Academy of Science and Technology, Vietnam

Wednesday, June 15		Room 301
13:30 - 14:00	Contamination Issues of Persistent Toxic Substances in E-Waste Recycling Sites Tatsuya Kunisue, Ehime University, Japan	
14:00 - 14:30	Characteristics and Composition of Nano-particles Emitted From Diesel Vehicles Ittipol Paw-armat, Pollution Control Department, Thailand	
14:30 - 15:00	For Prevention of Environmental Pollution From Veterinary Medicinal Products (VMPs): Regulation and Present Situation Kaoru Eguchi, Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries, Japan	
15:00 - 15:30	Investigation of Mercury Contamination in Chalongsang Canal, Prachinburi Province Pinida Leelapanang Kamphaengthong, Pollution Control Department, Thailand	
15:45 - 16:15	Risk Assessment and Communication in K-REACH: A Regulatory Perspective Jin-sung Ra, Korea Institute of Industrial Technology, Republic of Korea	
16:15 - 16:45	How to Balance Between Economic and Ecological Factory Mayuree Didpakdeechol, The Federation of Thai Industries, Thailand	
16:45 - 17:00	Concluding Remarks by Session Co-Chairs	
Thursday, June 16		Room 301
8:30 - 9:00	Research on Landfill Leachate Treatment and Application for the Nam Son Municipal Solid Waste Treatment Complex in Hanoi City Tuyen Van Trinh, Vietnam Academy of Science and Technology, Vietnam	
9:00 - 9:30	Transformation Byproducts and Persistent Pharmaceuticals in the Urban Water Cycle Norihide Nakada, Kyoto University, Japan	
9:30 - 10:00	Research and Application of Environmental Friendly Materials for Wastewater Treatment in Vietnam Tu Thanh Dang, Vietnam Academy of Science and Technology, Vietnam	
10:15 - 10:45	Implementing Marine Litter Solutions: Global Plastics Industry Activities Emily Tipaldo, American Chemistry Council, USA	
10:45 - 11:15	Microplastics Pollution: An Emerging Issue for the Global Environment: Current Status, Challenges, and Solutions Dick Vethaak, Deltares and VU University Amsterdam, The Netherlands	
Panel Discussion, Session 2 Wrap-Up and Conclusion		Room 301
10:15 - 11:30	Facilitators - Session Co-Chairs Panelists - All Session 1 Speakers	

セッション 3：「政策決定に向けたリードアクロスの挑戦」

リードアクロスとは、ある化学物質でハザードデータがない場合、構造的に類似する物質のハザードデータを活用し、データギャップを埋める手法です。このセッションでは、リードアクロスの最新の技術や、世界中の異なる地域（欧州、日本、韓国、中国、米国、OECD [34のOECD加盟国に適用])での実施の状況が紹介されました。また、規制においてリードアクロスを活用する試みや、評価ツール、信頼性を高めるための基準、混合物評価の手法などが議論されました。最後のパネルディスカッションでは、リードアクロスが世界的に受け入れられ、利用されるためには、「不確実性の低減や透明性の向上」や、「関係者の理解度の改善」の観点からの様々な取り組みによって障壁を克服する必要があるとの意見が出されました。

セッション 3 プログラム**Challenges in Read-Across and Building Confidence for Use in Decision Making**

Co-Chair: Richard Becker, American Chemistry Council, USA **Co-Chair:** Ayako Takei, ICaRuS Japan Limited, Japan

Wednesday, June 15		Room 311
13:30 - 14:00	Recent Advances in Quantitative Structure Activity Relationship (QSAR) and Read-Across for Chemical Safety Assessment Takashi Yamada, National Institute of Health Sciences, Japan	
14:00 - 14:30	OECD Tools and Guidance for Read-Across: QSAR Toolbox and Case Studies Based on Integrated Approaches to Testing and Assessment (IATA) Yuki Sakuratani, Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD), France	
14:30 - 15:00	REACH-Loaded LRI Cheminformatic System AMBIT Supporting Read-Across Volker Koch, Clariant (Retired), Germany	
15:00 - 15:30	Use of Read-Across in China for Regulatory Decision-Making: Opportunities and Challenges Renjun Gao, The Dow Chemical Company, China	
15:45 - 16:15	Read-Across Under K-REACH: Regulatory Contents and Issues Jongwoon Kim, Korea Institute of Science and Technology - Europe, Germany	
16:15 - 16:45	Use of Read-Across for the Assessment of Biodegradation and Bioaccumulation Potential of Chemicals Under Japan Chemical Substances Control Law Yutaka Ikenaga, National Institute of Technology and Evaluation, Japan	
16:45 - 17:00	Concluding Remarks by Session Co-Chairs	
Thursday, June 16		Room 311
8:30 - 9:15	Case Examples of Read-Across: Uses and Enhancement of the ECHA Read-Across Assessment Framework (RAAF) Sharon Buring Stuard, The Procter & Gamble Company, USA	
9:15 - 10:00	Transformation Byproducts and Persistent Pharmaceuticals in the Urban Water Cycle Norihide Nakada, Kyoto University, Japan	
9:30 - 10:00	Chemical Safety Assessment Using Read-Across: Novel Biological and Chemical Profiling Methodologies Ivan Rusyn, Texas A&M University, USA	
Panel Discussion		Room 311
10:15 - 11:30	Facilitators - Session Co-Chairs Panelists - All Session 3 Speakers	
Session 3 Wrap-Up and Conclusion		Room 311
11:30 - 12:00	Concluding Remarks by Session Co-Chairs	

セッション4：「疫学調査結果とその発現メカニズムを融合することによる原因の解明」

このセッションでは、それぞれ独立している「疫学」と「毒性学」と言う2つの分野を融合し、化学物質と病態発現の因果関係を明確にするための方法やアプローチについて議論が行われました。このような、「観察」がベースの疫学と「体系」がベースの毒性学を融合する分野はエピトックスと呼ばれています。このセッションでは、8つの発表とパネルディスカッションがありました。発表は、疫学調査の質、逆因果関係、バイオモニタリングと妥当性、エピトックスと代謝、エピトックスとがん発現性、疫学とリスク管理、エピトックスとエピジェネティクス、エピトックスへの挑戦等について行われました。パネルディスカッションでは、疫学と毒性学では暴露のレベルが異なっているため比較が難しいこと、特に疫学では化学物質以外の要因（ノイズ）があること、また、ヒトへの影響では年齢も重要な因子であることなどの課題が挙げられました。引き続き相互の専門知識のコラボレーションと、それを支援する体制の整備が重要であることが認識されました。

セッション4プログラム

Enhancing Integration of Mechanistic Understanding in Epidemiology to Better Determine Causality

Co-Chair: Bruno Hubesch, European Chemical Industry Council (Cefic), Belgium

Co-Chair: Yoshito Kumagai, University of Tsukuba, Japan

Wednesday, June 15		Room 405
13:30 - 14:30	Human Adverse Health Effects of Endocrine Active Substances: Assessment of the Quality of the Epidemiologic and Mechanistic Evidence Carlo La Vecchia, Università degli Studi di Milano, Italy	
14:30 - 15:00	Evaluation of Reverse Causality in Epidemiologic Associations with PBPK Modeling Miyoung Yoon, ScitoVation, LLC, USA	
15:00 - 15:30	A Fusion of Field and Laboratory Studies in the Investigation of Arsenic Yoshito Kumagai, University of Tsukuba, Japan	
15:45 - 16:15	Epidemiological and Toxicological Studies on the Carcinogenicity of 1,2-dichloropropane Gaku Ichihara, Tokyo University of Science, Japan	
16:15 - 16:45	Biomonitoring Data in Toxicology and Risk Assessment: Concepts and Case Studies Lesa Aylward, Summit Toxicology, LLP, USA	
16:45 - 17:00	Concluding Remarks by Session Co-Chairs	
Thursday, June 16		Room 405
8:30 - 9:00	Japan Environment and Children's Study (JECS): A Large-Scale Birth Cohort Study for Better Risk Management Shoji Nakayama, National Institute for Environmental Studies, Japan	
9:00 - 9:30	Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) and Toxicology Keiko Nohara, National Institute for Environmental Studies, Japan	
9:30 - 10:00	Industry Efforts to Better Integrate Toxicology with Epidemiology Carol Burns, Burns Epidemiology Consulting, LLC, USA	
Panel Discussion		Room 405
10:15 - 11:30	Facilitators - Session Co-Chairs Panelists - All Session 4 Speakers	
Session 4 Wrap-Up and Conclusion		Room 405
11:30 - 12:00	Concluding Remarks by Session Co-Chairs	

● パネルディスカッション（全体）

ワークショップの最後に全体会議として、各分科会での議論内容が報告され、ワークショップを総括するパネルディスカッションが行われました。現在は、従来の毒性評価の手法から新たな手法（データの収集、分析、解析など）へのパラダイムシフトの時期に入っており、国際的な協力や関与が必要であることが強調されました。そして、新しい情報や知識を普及させ、それに対する助言を受けてフィードバックし、新しい技術や手法を統合していくためには、産官学および一般市民が協力して取り組むことが極めて重要との点で認識が一致しました。また、これまでのLRIの取り組みが、他のグループや分野と国際的に協働して研究を推進するための「触媒」として機能していることが高く評価され、今後も、新しい優れた研究を継続してサポートしていくべきとの意見がありました。次世代の環境科学者、毒性学者、疫学者への教育・援助の重要性も指摘されました。発展途上国でのトレーニングプログラムや教育のための研究者派遣を期待する意見も多くありました。この他、日米欧の各LRIプログラムは地域の目標や計画に基づいた活動をしているが、ICCA-LRIとしてもっとグローバルな責任や機会にも着手すべきとの指摘がありました。



● ポスター発表

全29件の発表がありました。日化協LRIからは、全採択テーマ（15テーマ）を出展しました。研究者と直接議論できる場でもあり、多くの参加者が熱心に耳を傾けていました。また、参加者の投票によるベストポスター賞も企画され、その後のワークショップディナーで表彰を行いました。

● プレワークショップ（6月14日）

ワークショップに先立ち、次の3つの教育セッションを設けました。どのセッションも30名前後の参加があり、大盛況でした。

1：MeRAM（汎用生態リスク評価管理ツール）*

*日化協LRIの委託事業として開発した環境リスク評価ツール

2：内分泌活性の評価および試験方法のグローバルな展望

3：証拠の重み付け（WoE）法のPOPs、PBTsへの応用

3. 日化協LRI賞

日化協では、2016年度、新たに日本動物実験代替法学会において日化協LRI賞を設立しました。学会内学術委員会にて厳正な審査を行っていたが、第1回受賞者が決定しました。受賞されたのは、神戸大学医学部附属病院臨床研究推進センター特命教授の大森崇氏で、「コメットアッセイ JaCVAM 国際バリデーション研究における中央値に基づく再解析の結果」での優れた業績が評価されました。2016年11月18日同学会の第29回大会（九州大学）において表彰式が行われました。

また、2015年度に設立した日本毒性学会・日化協LRI賞の2016年度の実績が決定しました。受賞されたのは、千葉大学大学院薬学研究院教授の小椋康光氏で、「金属化合物の新規化学形態分析法の構築と毒性発現機構解明における応用」での優れた業績が評価されました。



大森崇先生



小椋康光先生（左）

4. 出資会員企業

2017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	コービオンジャパン株式会社
旭化成株式会社	コクヨ株式会社
旭硝子株式会社	コニカミノルタ株式会社
アステラス製薬株式会社	コニシ株式会社
株式会社 ADEKA	堺化学工業株式会社
イー・アール・エム日本株式会社	サソールケミカルズジャパン株式会社
イーストマンケミカルジャパン株式会社	三光株式会社
石原産業株式会社	三洋化成工業株式会社
出光興産株式会社	J S R 株式会社
伊藤忠商事株式会社	株式会社 J S P
ウイルバー・エリス株式会社	JXTG エネルギー株式会社
上野製薬株式会社	JNC 株式会社
宇部興産株式会社	シェブロン ジャパン株式会社
エア・ウォーター株式会社	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
エボニックジャパン株式会社	昭和電工株式会社
株式会社江守情報	信越化学工業株式会社
株式会社 LSI メディエンス	新日鉄住金化学株式会社
大内新興化学工業株式会社	新日本理化株式会社
大倉工業株式会社	住化コベストロウレタン株式会社
株式会社大阪ソーダ	株式会社住化分析センター
大阪有機化学工業株式会社	住友化学株式会社
大塚化学株式会社	住友商事株式会社
カーリットホールディングス株式会社	住友精化株式会社
花王株式会社	住友ベークライト株式会社
株式会社カネカ	スリーエムジャパン株式会社
川崎化成工業株式会社	セイコーエプソン株式会社
関西熱化学株式会社	積水化学工業株式会社
関西ペイント株式会社	積水化成成品工業株式会社
関東化学株式会社	セラニーズジャパン株式会社
関東電化工業株式会社	セントラル硝子株式会社
株式会社岐阜セラツク製造所	綜研化学株式会社
キヤノン株式会社	双日株式会社
クミアイ化学工業株式会社	株式会社ソーラー
クラリアント ジャパン株式会社	ソルベイ ジャパン株式会社
株式会社クラレ	第一工業製薬株式会社
栗田工業株式会社	第一三共株式会社
株式会社 クレハ	ダイキン工業株式会社
クローダジャパン株式会社	株式会社ダイセル
ケイ・アイ化成株式会社	大日精化工業株式会社
KHネオケム株式会社	大日本塗料株式会社
ケマーズ株式会社	大八化学工業株式会社
広栄化学工業株式会社	大陽日酸株式会社

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

(177社)

5. LRIについて

私がLRIという言葉に初めて接したのは、かれこれ20年近く前になるかと記憶しています。Long-Range Research Initiative：長期自主的研究支援活動、という名称がなかなか覚えにくく、実際どのようなことをするのかというのがわかり難かったことが思い出されます。

化学物質に関する評価（特に安全性評価）を科学的なデータに基づき適切に実施するために、化学産業界の自主的活動として、データ取得や適切な試験法開発、評価方法または評価ツールの開発といった研究活動を長期的な観点から研究者の方々に実施していただくという観点から始められた取り組みと理解していただければよいのではないのでしょうか。

これまでの長いLRIの歴史からいろいろな成果が得られてはいるのですが、一方でその研究の性格上、直ちに大きな貢献に結びつくことには時間がかかるものもあることもご理解いただきたいと思います。

現在は2012年にシステムなどを少し改変してスタートした新LRIといわれるシステムとなり、すでに5年が経過しています。15の研究課題が第5期として採択されています。安全性評価の新たな道筋を見出すことを目的としたものなど、数多くの「新たな観点での」研究テーマが選定されている一方で、基礎的なデータ取得やそのための方策を研究テーマとするなど、地道な研究にも取り組んでいただいております。

すでに、この新LRIとなって5年を経過して今後の大きな課題としては、研究支援活動を通じて得られた成果をどのように広く社会に浸透させるのか、もしくは得られた手法なりツールを広く活用してもらうためにどのような取り組みが必要なのかという観点も取り入れ、ただ単に成果を出すことを求めるだけが支援のあり方ではなく、何を、何のために開発して結果をどこで、どのように使用していくかということも念頭に置き進めることが必要だと考えております。

2020年とその先の化学物質管理を見つめ、そのために必要な研究に光を当て支援していくことを常に考えておくことが必要だということです。その目標に向け、LRI活動を実行する組織の中では、会員各社から専門家として研究戦略企画部会にボランティアで参画していただいている皆さんが、日々、高い専門性を維持しつつ、一般的な化学物質管理のトレンドはもちろんのこと、安全性評価の最先端の知識・情報を踏まえながら、現在採択中の研究者とその研究内容の詳細を議論いただき、この活動を通じて少しでも多く社会に貢献できるようにと努力していただいております。

化学物質の安全性に関する世界は奥が深く、また専門性が高い分野も多いため、難解であるとされ敬遠されがちな分野ではありますが、私たちが日常生活で常に接している化学物質を適切に管理していく上では必須の分野であるといえると思います。特に近年は、化学物質の製造・供給の段階だけではなく、加工、使用、廃棄にいたるまでのいわゆるサプライチェーン全体で安全性を十分に考慮し評価することが、持続可能な発展というグローバルな課題においてとても重要な課題となってきており、その意味からもこのLRI活動に対する期待はますます大きくなっていると感じております。

そのような期待に応え、化学産業の健全な発展を支えていくために今後もさまざまな観点から化学物質の安全性に関連する諸課題に取り組んでいきたいと考えておりますので、ご支援よろしくお願いたします。



日本化学工業協会
常務理事 石井 一弥

2016年
LRI 成果報告書概要 (第4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4期は指定課題5テーマ、公募課題10テーマの計15テーマの研究委託を実施しました。

そのうち11テーマを継続課題として第5期に引き継いでおります。

第4期に向けた公募は2016年10月28日～11月18日の間実施され、全部で29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1テーマを採択しました。

その結果、2017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4期 (2016.3~2017.2)	継続	新規採択	第5期 (2017.3~2018.2)
1. 新規リスク評価手法の開発と評価	3	3		3
2. ナノマテリアルを含む、 新規化学物質の安全性研究				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	1		1
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			1	1
計	5	4	1	5

● 公募課題

分野	第4期 (2016.3~2017.2)	継続	応募状況 採択数/応募数	第5期 (2017.3~2018.2)
1. 新規リスク評価手法の開発と評価	5	4	2/18	6
2. ナノマテリアルを含む、 新規化学物質の安全性研究	1	0	1/3	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	1	0/2	1
4. 生態・環境への影響評価	1	1	0/4	1
5. その他、緊急対応が必要とされる 課題	1	1	0/2	1
計	10	7	3/29	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	30
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

13_S01-01-3：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)
妹尾 彬正 (岡山大学大学院自然科学研究科)

研究内容要旨

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を陽性としてがん幹細胞誘導性を判定し、陽性とした化合物を添加しながらがん幹細胞に誘導した後にマウスに移植して、造腫瘍能の判定と病理学的診断を行ってきた。また、FACS解析を行い、GFP 蛍光を有する細胞の分布と判定基準との相関を確認した。さらに、PubChem や DAVID を用いることで試験した化合物から標的となるシグナル伝達経路の類推を行っている。

これらの結果から、GFP 蛍光の増強と陽性細胞の増加についての簡易検出法として、マイクロプレートリーダーを用いた GFP 蛍光の検出と数値化、がん幹細胞化誘導に対して陽性、陰性、および影響なしを判断するための閾値設定を行い、簡易判定が可能となった。さらに、がん幹細胞株培養上清を miPS 細胞に曝露した際の DNA メチル化を解析することによって、エピジェネティックな変化を捉えることを試み、ドラフト解析を行った。

研究期間

2016年3月 - 2017年2月

成果発表

論文

- Prieto-Vila M, Yan T, Calle AS, Nair N, Hurley L, Kasai T, Kakuta H, Masuda J, Murakami H, Mizutani A, Seno M. iPSC-derived cancer stem cells provide a model of tumor vasculature. *Am J Cancer Res.* 2016 Sep 1;6 (9) :1906-1921.
- Seno A, Kasai T, Ikeda M, Vaidyanath A, Masuda J, Mizutani A, Murakami H, Ishikawa T, Seno M. Characterization of Gene Expression Patterns among Artificially Developed Cancer Stem Cells Using Spherical Self-Organizing Map. *Cancer Inform.* 2016 Aug 16;15:163-178.
- Calle AS, Nair N, Oo AK, Prieto-Vila M, Koga M, Khayrani AC, Hussein M, Hurley L, Vaidyanath A, Seno A, Iwasaki Y, Calle M, Kasai T, Seno M. A new PDAC mouse model originated from iPSCs-converted pancreatic cancer stem cells (CSCcm). *Am J Cancer Res.* 2016 Dec 1;6 (12) :2799-2815.

学会発表

- Takayuki Kudoh, Saki Sasada, Junko Masuda, Masashi Ikeda, Takuma Matsumoto, Anna Sanchez Calle, Neha Nair, Mami Asakura, Tomonari Kasai, Masaharu Seno. Exploration of Target Molecules and Related Pathways Affecting the Conversion of iPSCs into Cancer Stem Cells by Chemical Compounds. 第5回生命医薬情報学連合大会 (IIBMP 2016)、東京国際交流館プラザ平成 (東京お台場)、2016年9月29日-10月1日
- 松本 拓馬、佐々田 沙紀、池田 雅志、Anna Sanchez Calle、笠井 智成、妹尾 昌治. 化学物質によるがん幹細胞誘導性メカニズムの解明. 第39回日本分子生物学会年会、パシフィコ横浜、2016年11月30日-12月2日

応募研究領域

16_S01-01：新規リスク評価手法の開発と評価

研究表題

化学物質の有害性予測および環境リスク評価・管理システムの高度化

副題：有害性予測のための高度基盤ツールの開発と予測の精緻化

代表研究者

林 彬勲（上級主任研究員、国立研究開発法人産業技術総合研究所 安全科学研究部門）

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

共同研究者

高橋 由雅（教授、豊橋技術科学大学）

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

研究内容要旨

■有害性予測のための高度基盤ツールの開発

本研究では、産総研と豊橋技科大とのコラボにより、事業者の直面する有害性情報のない未点検既存化学物質や新規物質などのリスク評価管理を可能にするための高度なシステムを開発する。第4期では、指定研究の目標に向けて、大きく二部の研究作業を行った結果、以下に示すような研究成果が得られた。(1) PEACH-QSARシステム開発のための有害性DBの改善と拡充を行い、MeRAM Ver. 2.0に搭載した；(2) PEACH-QSARシステム開発のためのデータ自動エクスポート機能と仕様を検討し、インターフェース開発に着手した；(3) KATEとの接続についての機能と仕様を検討し、インターフェース開発に着手した；(4) PEACH-QSARシステムとの接続のための外部インターフェースについての検討を行い、具体的な仕様についての設計開発を行った；(5) 既存機能の更新・改善（効果的なリスク管理対策提示、化審法対応など）を行い、新しいバージョンのMeRAM（日本語版と英語版）をリリースした；(6) 英語版ツールと化審法の海外展開を行い、淡路島MeRAM教育セッションやSETAC北米年会やアジア大会での発表を行った。また、豊橋技科大の学生を2ヶ月間（2017年1月9日から2月23日）受け入れて、MeRAMとPEACHのDB比較解析、MeRAMからのPEACH開発用DB作成などの協働作業を行った。

■予測の精緻化

MeRAMデータベースにおける構造情報の参照およびPEACHとの連携による欠損データの補完をねらい、MeRAMが収録する化合物の化学構造式を収集し、化学構造辞書を構築した。また、作成した化学構造辞書を利用するため、シンプルで分かりやすいユーザインターフェースを備えた辞書ツールを開発した。検索機能としては、CAS番号、化合物名、分子式による一般的な検索に加え、構造検索機能として全構造検索、構造類似性検索の機能を実装した。

一方、化学物質の物性推算に広く用いられている原子団寄与法を、毒性予測の問題に直接適用し、魚毒性予測のためのフラグメント定数を決定するとともに、予測性能について評価を試み、その有用性を示唆する結果を得た。また、Viswanadhanらの原子フラグメント集合を用い、加成性モデルにもとづくlogS推算のための水溶性原子フラグメント定数を決定した。訓練集合1290化合物の全データを用いて決定したフラグメント定数による計算値と実測値の相関係数(r)およびRMSEの値は、それぞれ $r = 0.95$ 、 $RMSE = 0.66$ であった。また、5-fold cross-validationによる予測実験においてもRMSEの平均は0.73となり、本モデルの妥当性が示めされた。

研究期間

2016年3月 - 2017年2月

特記事項

2016年度ICCA-LRI Workshop（6月、淡路）にてポスター発表を行った。

成果発表

■有害性予測のための高度基盤ツールの開発

- 1) (国内学会発表) 第26回環境化学討論会 (2017年6月7~9日), 静岡県コンベンションアーツセンター:「煩雑な化学物質生態リスク評価管理の人工知能システムー AIST-MeRAM」
- 2) (国内招待講演) 安全性評価研究会2016年 冬のセミナー:「水環境の化学物質の生態リスク評価」。2016年12月3日、東京神保町三井ビルディング
- 3) (論文寄稿) 安全性評価研究会の機関誌「毒性質問箱」、2017:「水環境の化学物質の生態リスク評価」
- 4) (国際学会発表) The SETAC North America 37th Annual Meeting, Orlando, Florida, United States. 7-11 November 2016. Oral presentation An all-in-one ecological risk assessment (ERA) tool: AIST-MeRAM.
- 5) (タイPCD, TISTR, NSTDA 交流) Workshop on Japan-Thailand Bilateral Cooperation on Chemical Management, 3rd-7th October 2016, Bangkok, Thailand.
- 6) (成果展示) 産総研テクノブリッジフェア、2016/10/20-21、つくば:「煩雑な環境リスク評価のITソリューション」
- 7) (国際学会発表) The SETAC A/P Conference 2016, Singapore, 14-20 September 2016. A Free Tool (AIST-MeRAM Ver. 2.0) for Multi-purpose Ecological Risk Assessment and Management of Chemicals, Oral presentation.
- 8) (国際招待講演) Risk Assessment of Chemicals. Symposium Capability Building for OECD Guideline for Testing of Chemicals and Ecotoxicology in ASEAN, hosted by Thailand Institute of Scientific and Technological Research (TISTR) & Ministry of Science and Technology (MOST) of Thailand, Chaophya Park Hotel, Bangkok Thailand, 8-9 Aug 2016.

■予測の精緻化

- 1) 古川 大、池上裕二、桂樹哲雄、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、2016年度人工知能学会全国大会、北九州市、2016
- 2) Yoshimasa. Takahashi, Yoshitaka Inagaki, Tetsuo Katsuragi, 21st European Symposium on Quantitative Structure-Activity Relationship (EuroQSAR), Verona, Sep., 2016.
- 3) Dai Furukawa, Tetsuo Katsuragi, Yoshimasa Takahashi, Fish toxicity prediction of chemicals using atomic fragment method: refinement of the fragments and improvement of the prediction model, The 44th Symposium on Structure-Activity Relationships, Kyoto, Nov., 2016.

応募研究領域

16_S01-02：新規リスク評価手法の開発と評価

研究表題

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

代表研究者

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

共同研究者

- 藤田 正晴（富士フィルム株式会社 CSR推進部 環境・品質マネジメント部 安全性評価センター）
- 山本 裕介（富士フィルム株式会社 CSR推進部 環境・品質マネジメント部 安全性評価センター）
- 小野 敦（岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科薬学系）
- 小島 肇（国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 安全性予測評価部）
- 渡辺 真一（ライオン株式会社 環境・安全性評価センター）
- 菅原 経継（ライオン株式会社 環境・安全性評価センター）
- 若林 晃次（三井化学株式会社 RC・品質保証部 化学品安全センター）
- 田原 宥（三井化学株式会社 RC・品質保証部 化学品安全センター）
- 堀江 宣行（住友化学株式会社 生物環境科学研究所）
- 藤本 恵一（住友化学株式会社 生物環境科学研究所）
- 草苺 啓（日産化学工業株式会社 生物科学研究所 安全性研究部）
- 黒川 嘉彦（日産化学工業株式会社 生物科学研究所 安全性研究部）
- 寒水 孝司（東京理科大学 工学部 情報工学科）
- 中山 拓人（東京理科大学大学院 工学研究科 経営工学専攻）
- 草生 武（東京理科大学 工学部 経営工学科）
- 河上 強志（国立医薬品食品衛生研究所 生活衛生化学部）
- 小島 幸一（食品薬品安全センター）
- Nicol C. Kleinstreuer（NTP Interagency Center for the Evaluation of Alternative Toxicological methods）
- Jon Richmind（Ethical Biomedical Research and Testing Advice & Consultancy）
- Bae-Hwan Kim（Keimyung University, Department of Public Health, College of Natural Science）

研究内容要旨

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

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

プレトレーニング試験では、感作性陽性および陰性の区別が明確にできることが予想される5化合物のADRA法評価を実施した。各ラボにおける5化合物の結果は、富士フィルムの結果と完全に一致し、技術移転の第一段階が終了した。第二段階のトレーニング試験では、さまざまな感作性の強度（無、弱、中、強）を持つ化合物、ADRAのdepletion値が判定のクライテリア付近になることが予想される化合物が入るような10化合物を選択し、各社においてADRA法評価を実施した。4社の施設内再現性は、それぞれ100%、90%、100%および100%となり、いずれも目標値である80%をクリアしたので、技術移転が正しく実施されていると判断した。

バリデーション試験は、10化合物のADRA評価を3回繰り返す施設内再現性試験（Phase1）と30化合物のADRA評価を1回実施して、4施設の結果の一致性を評価する施設間再現性試験（phase2）を実施することが決定した。3回の繰り返し試験を実

施した施設内再現性では、以下のようになった。ライオン:100% (10/10)、三井化学:100% (10/10)、住友化学:100% (7/7)、日産化学:90% (9/10) であり、目標としていた80%を大きく上回り、好成績であった。

バリデーションPhase1終了後、2017年1月には、電話回線をつないで海外の専門家と日本人のチームで会議を実施し、Phase1の評価を行った。この場で日本のチームが提案した改善項目はすべて承認され、予定通りH29年2月にPhase2試験を開始した。

研究期間

2016年3月 - 2017年2月

特記事項

(LRI関連での Topics)

1. ICCA-LRI & NIHS WORKSHOP-Awaji Island, Japanにて発表「Validation study on Amino acid Derivative Reactivity Assay (ADRA) for prediction of skin sensitization」

成果発表

1. 第29回日本動物実験代替法学会（平成28年11月18日）にて発表「CysおよびLys誘導体を用いた皮膚感作性試験代替法（ADRA法）のバリデーション研究のための技術移転結果」
2. 第44回日本毒性学会（平成29年7月10-12日）にて発表予定「新規in chemico皮膚感作性試験ADRA法の多施設バリデーション試験：第1報」

応募研究領域

13_PT01-01-3：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 システムズ薬理学）

研究内容要旨

発達期における化学物質の曝露により、ニューロン、オリゴデンドロサイト、アストロサイトへの神経分化が異常となり、自閉症や注意欠陥多動性障害などの神経発達障害が発症する可能性が示唆されている。このような化学物質の発達神経毒性を網羅的に解析するためには、神経分化を簡便に可視化できるモデル生物が極めて重要である。近年、ゼブラフィッシュは毒性学や薬理学など、様々な研究領域において有用なモデル生物として注目されている。本研究では、ニューロン、オリゴデンドロサイト、アストロサイトに異なる蛍光蛋白質を発現する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開発した。今年度は本手法を用いて4種類の陽性化学物質（valproic acid, nicotine, bisphenol A, methyl mercury）の発達神経毒性を評価した。Valproic acidの曝露により、オリゴデンドロサイトの分化は抑制され、アストロサイトの分化は促進した。Nicotineの曝露により、ニューロン、オリゴデンドロサイト、アストロサイトの分化はすべて抑制された。Bisphenol Aの曝露により、ニューロンとオリゴデンドロサイトの分化が抑制された。今回用いたmethyl mercuryの曝露条件では、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有意な影響は認めなかった。今後、陽性化学物質と陰性化学物質の種類を増やして、本手法の感度と特異性を明らかにする予定である。

研究期間

2016年3月 - 2017年2月

成果発表

- 1) Activation of Sterol Regulatory Element Binding Factors by Fenofibrate and Gemfibrozil Stimulates Myelination in Zebrafish. Ashikawa, Y., Nishimura, Y., Okabe, S., Sasagawa, S., Murakami, S., Yuge, M., Kawaguchi, K., Kawase, R., and Tanaka, T. *Frontiers in pharmacology* 7, 206 (2016)
- 2) EP300 protects from light-induced retinopathy in zebrafish. Kawase, R., Nishimura, Y., Ashikawa, Y., Sasagawa, S., Murakami, S., Yuge, M., Okabe, S., Kawaguchi, K., Yamamoto, H., Moriyuki, K., Yamane, S., Tsuruma, K., Shimazawa, M., Hara, H., and Tanaka, T. *Frontiers in pharmacology* 7, 126 (2016).
- 3) E2F4 promotes neuronal regeneration and functional recovery after spinal cord injury in zebrafish. Sasagawa, S., Nishimura, Y., Hayakawa, Y., Murakami, S., Ashikawa, Y., Yuge, M., Okabe, S., Kawaguchi, K., Kawase, R., and Tanaka, T. *Frontiers in pharmacology* 7, 119 (2016).
- 4) Downregulation of GSTK1 Is a Common Mechanism Underlying Hypertrophic Cardiomyopathy. Sasagawa, S., Nishimura, Y., Okabe, S., Murakami, S., Ashikawa, Y., Yuge, M., Kawaguchi, K., Kawase, R., Okamoto, R., Ito, M., and Tanaka, T. *Frontiers in pharmacology* 7, 162 (2016).
- 5) Comparative transcriptome analysis identifies CCDC80 as a novel gene associated with pulmonary arterial hypertension. Sasagawa, S., Nishimura, Y., Sawada, H., Zhang, E., Murakami, S., Ashikawa, Y., Yuge, M., Okabe, S., Kawaguchi, K., Kawase, R., Mitani, Y., Maruyama, K., and Tanaka, T. *Frontiers in pharmacology* 7, 142 (2016).
- 6) Integrated Approaches to Drug Discovery for Oxidative Stress-Related Retinal Diseases. Nishimura, Y., and Hara, H. *Oxid Med Cell Longev.* 2370252 (2016).

応募研究領域

13_PT01-03-3：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衛生分子毒性学分野）

〒422-8006 静岡市駿河区谷田52-1 Tel/fax：054-264-5685 e-mail：yoshinari@u-shizuoka-ken.ac.jp

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及び薬物代謝酵素シトクロムP450 (P450) に対する反応性をインビトロ試験で評価し、それらの結果と物理化学的性状を反映するパラメータである分子記述子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、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毒性試験データベース（HESS-DB）を利用して、階層的クラスタリングを用いたグループ化を基盤とする反復投与毒性予測手法の開発を行った。また、P450の化学物質プロファイラーとしての可能性を解析した。その結果、記述子のみを用いたグループ化では、記述子の選択により毒性データを用いたグループ化との一致度の向上は可能であったが、普遍的な手法として利用するにはクラスタリング手法とは異なる新たな比較・グループ化手法の確立が必要であると考えられた。他方、P450阻害試験結果と記述子の関連性解析により、P450反応性は非常に有用な分子プロファイラーである可能性が示された。さらに、記述子、P450反応性評価、核内受容体作用データを統合したクラスタリングの解析の結果、インビトロ試験データの追加により、記述子の場合に比べて毒性所見によるグループ化により近いグループ化が可能であることが示された。今後、化合物数やアッセイの種類を拡大して検証を行う必要があるが、本研究成果が新規毒性予測評価手法の基盤となることが期待される。

研究期間

2016年3月－2017年2月

特記事項

なし

成果発表

論文

1. 増田茜、増田雅美、川野拓歩、橘内陽子、中山晴香、中島宏之、小島弘幸、北村繁幸、浦丸直人、保坂卓臣、佐々木崇光、吉成浩一：肝細胞肥大の毒性学的特徴の解明に向けたラット反復投与毒性試験結果のデータベース構築. *薬学雑誌* 2016印刷中. 学会発表
1. K Yoshinari, *et al.*: New approach for the prediction of repeated-dose toxicity using *in vitro* and *in silico* methods in combination with *in vivo* toxicity database. ICCA-LRI and NIHS Workshop. Jun. 2016, Awaji, Japan.
2. 吉成浩一、中山晴香、他5名：分子記述子と階層的クラスタリングを利用したラット肝毒性のインシリコ予測の試み. 第29回日本動物実験代替法学会、2016年11月、福岡
3. 渡邊美智子、吉成浩一、他6名：薬物代謝酵素シトクロムP450阻害活性を指標とした化学物質の生物学的プロファイリング. 第29回日本動物実験代替法学会、2016年11月、福岡
4. 佐々木崇光、吉成浩一、他6名：化学物質のヒトP450阻害活性とその肝障害発症との関連性. 日本薬学会第137年会、2017年3月、仙台
5. 橘内陽子、吉成浩一、他3名：インビボ毒性試験データを用いた核内受容体PXRおよびCARの新規機能の探索. 日本薬学会第137年会、2017年3月、仙台

応募研究領域

15_PT01-01-2：新規リスク評価手法の開発と評価

研究表題

エストロゲン作動性化学物質に対する新規*in vivo*スクリーニング試験系の構築と低用量影響評価

代表研究者

中西 剛（岐阜薬科大学 衛生学研究室）

共同研究者

永瀬 久光（岐阜薬科大学 衛生学研究室）

研究内容要旨

子宮肥大試験（TG440）は、エストロゲン作動性化学物質の*in vivo*試験としてガイドライン化されたものであるが、エンドポイントが子宮の重量変化であるため、子宮への移行性が乏しい化学物質や、子宮に作用しない化学物質については過小評価をしてしまう可能性がある。そこで我々は、独自に作製したエストロゲンに応答性レポーターマウス（E-Repマウス）を用い、全身での*in vivo*イメージングをエンドポイントとした新たな短期*in vivo*スクリーニング試験法の開発を行っている。第4期は、昨期まで行っていた17β-エストラジオールの混餌投与系の検討に加え、参照エストロゲンである17α-エチニルエストラジオール（EE）の強制経口投与時におけるICR系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、Day 7の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の3μg/kg/dayのから認められ、また全身での*in vivo*イメージングにおいても子宮肥大と同程度（10μg/kg/day）の検出感度を示した。しかしラットで報告されている検出感度（0.3μg/kg/day）よりも30倍程度悪いことから、レポーター遺伝子を検出するための最適な検出時期を探るために、全身における経時的な*in vivo*イメージング解析を行った。その結果、EE強制経口投与系においては、Day 1でルシフェラーゼ発現のピークを迎え、Day 2で急激に減少した後に再びルシフェラーゼの発現が回復するという経時変化を示した。また頭部、胸部、下腹部の部位別の応答性についても検討を行ったところ、ルシフェラーゼの発現強度に違いはあるものの、経時変化については同様の傾向を示した。経時変化のグラフを溶媒投与（Control）群と比較することで、全身*in vivo*イメージングのエンドポイントとしての検出感度を検討したところ、Day0、1、2、4、7を対象とした場合では0.3μg/kg/day以上の用量で有意な応答性を示す結果となった。また対象とする期間をDay0、1、2、4に短縮した場合でも0.3μg/kg/day以上の用量で有意な応答性を示したことから、全身*in vivo*イメージングの経時変化をエンドポイントとすることで、全身でのエストロゲン応答性を短期間でも感度良く検出できる可能性が示された。

研究期間

2016年4月 - 2017年3月

特記事項

- 1) Nature Communications誌に掲載された論文の内容が、Nature Japanの「注目のハイライト」(<http://www.natureasia.com/ja-jp/research/highlight/11678>)として取り上げられた。
- 2) Nature Communications誌に掲載された論文の内容が、イギリスの一般読者向け科学雑誌「New Scientist」のDAILY NEWS (<https://www.newscientist.com/article/2123098-bpa-free-water-bottles-may-contain-another-harmful-chemical/>)として取り上げられた。
- 3) 古川 誠之：フォーラム2016：衛生薬学・環境トキシコロジーにて優秀若手研究者賞・実行委員長賞を受賞した。

成果発表

原著論文

- 1) Zhang Z, Hu Y, Guo J, Yu T, Sun L, Xiao X, Zhu D, Nakanishi T, Hiromori Y, Li J, Fan X, Wan Y, Cheng S, Li J, Guo X, Hu J, Fluorene-9-bisphenol is anti-oestrogenic and may cause adverse pregnancy outcomes in mice, *Nature Communications* 8:14585 (2017)

招待講演

1) 中西 剛, *in vivo* イメージングを用いたエストロゲン作動性スクリーニング試験法の構築, 日本薬学会第137年会, 2017年3月, 仙台

一般発表

1) Furukawa M, Horibe K, Shimizu S, Tamai K, Nagase H, Nakanishi T, Development of novel *in vivo* estrogen-like effects screening assay using estrogen reporter "E-Rep" mice, 2016 ICCA-LRI & NIHS Workshop, June 2016, Awaji, Japan

2) 古川 誠之, 堀部 一晃, 志水 真也, 中西 剛, 永瀬 久光, エストロゲン応答性レポーターマウスを用いた *in vivo* エストロゲン作動性スクリーニング試験法の構築 (口頭発表, ポスター発表), フォーラム2016: 衛生薬学・環境トキシコロジー, 2016年9月, 東京

3) 古川 誠之, 堀部 一晃, 志水 真也, 中西 剛, 永瀬 久光, エストロゲン応答性レポーターマウスを用いた *in vivo* エストロゲン作動性スクリーニング試験法の構築 (口頭発表), 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部 合同学術大会2016, 2016年10月, 岐阜

応募研究領域

16_PT01-01：新規リスク評価手法の開発と評価

研究表題

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

代表研究者

武田 俊一（京都大学・医・放射線遺伝学教室）

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

共同研究者

本間 正充（国立医薬品食品衛生研究所・変異遺伝部）

〒158-8501 東京都世田谷区上用賀1-18-1 tel：03-3700-1141 e-mail：honma@nihs.go.jp

安井 学（国立医薬品食品衛生研究所・変異遺伝部）

〒158-8501 東京都世田谷区上用賀1-18-1 tel：03-3700-1141 e-mail：m-yasui@nihs.go.jp

研究内容要旨

- (1) DNA修復酵素の遺伝子を破壊した細胞の作製
化審法で規定された変異原性試験に使い標準ヒト細胞株、TK6からDNA修復酵素の遺伝子破壊を119種類作り、そのリストを公開した (<http://www.nihs.go.jp/dgm/tk6.html>)。119種類のうちの8割以上は武田研究室と本間研究室とで作製した。
- (2) 作製したDNA修復酵素欠損株を使った、薬剤の変異原性の検出
核酸類似化合物 (nucleoside analog) の多様なDNA毒性を包括的に評価できるバイオアッセイを創った。米国学術誌、*Oncotarget*に掲載予定である。
- (3) DNA修復酵素の遺伝子を破壊したTK6細胞を使った小核試験の樹立
XRCC1欠損 (*XRCC1*^{-/-}) TK6細胞を使うことにより、従来の野生型TK6細胞を使う小核試験 (化審法で規定) よりも5倍程度、検出感度が上がることを確認した。本知見を第5期で論文発表する。
- (4) *XPA*^{-/-}/*XRCC1*^{-/-} 2重欠損細胞の作製
この2重欠損細胞の解析により、*XRCC1*が機能する塩基除去修復経路が紫外線損傷や架橋剤 (例、抗がん剤、マイトマイシンC) による損傷を修復できることを解明した。これらの損傷は従来、*XPA*が機能するヌクレオチド除去修復経路のみが修復できることになっていた。これらの知見を第5期で論文投稿する。

研究期間

2016年3月 - 2017年2月

特記事項

ICCA-LRI and NIHS Workshopにて発表「Establishment of method of characterizing DNA lesions caused by industrial chemical compounds」

成果発表

学会、論文

Masataka Tsuda, Kazuhiro Terada, Masato Ooka, Koji Kobayashi, Hiroyuki Sasanuma, Ryo Fujisawa, Toshiki Tsurimoto, Junpei Yamamoto, Shigenori Iwai, Kei Kadoda, Remi Akagawa, Shar-yin Naomi Huang, Yves Pommier, Julian E. Sale, Shunichi Takeda, and Kouji Hirota.

“The Dominant Role of Proofreading Exonuclease Activity of Replicative Polymerase β in Cellular Tolerance to Cytarabine (Ara-C).” *Oncotarget* (in press)

筆頭著者は京大医・放射線遺伝学教室所属

応募研究領域

16_PT01-02：新規リスク評価手法の開発と評価

研究表題

毒性発現経路および化学構造情報を指標とした薬物および化学物質に起因するヒト有害反応の予測法の開発

代表研究者

植沢 芳広 (明治薬科大学臨床薬理学研究室)

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

研究内容要旨

本研究は、米国 Toxicology in the 21st Century (Tox21) プロジェクトがNCBI-PubChem上に公開している約10,000化合物 (Tox21 10K 化合物ライブラリー) の主要な有害性発現経路 (Adverse Outcome Pathway; AOP) に対する活性情報 (Tox21-AOP データベース) を利用し、化学構造からの毒性予測を達成することを目標としている。そこで、機械学習法を用いて各種 AOP に対する定量的構造活性相関予測モデルの構築を試みた。さらに、AOP と毒性の関連を検討するために、Tox21-AOP データベースと医薬品副作用情報データベースを融合した化学構造-AOP-副作用情報データベースを構築するとともに、各種副作用-AOP 間の関係を解析した。その結果、① Tox21-AOP データベースを整理するとともに、各 AOP に対する良好なランダムフォレストモデルの構築に成功した。② FDA-AERS および PMDA-JADER 副作用データベースを整理し、化学構造情報を付与した。③ 化学構造-AOP-副作用情報データベースを構築・解析した結果、AOP に依存すると考えられる多数の副作用を見出した。以上の成果を踏まえ、化学構造-副作用 (毒性) 相関モデルを構築する予定である。

研究期間

2016年3月 - 2017年2月

特記事項

ICCA-LRI and NIHS Workshopにてポスター発表 “Prediction for Activators of Adverse Outcome Pathways based on the Tox21 10K Compound Library”

成果発表

1. 「化学構造の機械学習に基づく毒性発現経路の高精度予測」日本薬物動態学会 第31回年会シンポジウム、松本 (2016年10月) 依頼講演
2. 「機械学習法に基づく毒性発現経路の定量的構造活性相関解析」住友化学株式会社・社内講演会、大阪 (2016年9月) 依頼講演
3. 「毒性予測モデルの構築における化学構造の取り扱い」CBI学会2016年大会・フォーカストセッション、東京 (2016年10月) 依頼講演
4. 「大規模副作用情報に基づく副作用誘発化学構造の解析」CBI学会2016年大会・フォーカストセッション、東京 (2016年10月) 依頼講演
5. 「Tox21 と計算毒性学～人工知能で挑む毒性予測～」化学品管理のための QSAR/in silico セミナー (2017年1月) 依頼講演
6. 「Dragon 記述子が拓く計算毒性学の世界」Dragon 分子記述子活用セミナー・東京 (2016年12月) 依頼講演
7. 「JMP の機械学習機能を用いた高精度毒性予測法の開発」Discovery Summit Japan (SAS)、東京 (2016年11月)
8. Jun Teraoka, Yurie Yoshida, Ryota Higuchi, Yuhei Mashiyama, Yoshihiro Uesawa
“Study of Effects of NF- κ B for Reporting Frequency of Adverse Drug Reactions based on Tox21-AOP Database”
CBI学会2016年大会、東京 (2016年10月)
9. Yuhei Mashiyama, Yurie Yoshida, Ryota Higuchi, Jun Teraoka, Yoshihiro Uesawa
“Analyses of Chemical Properties Associated with Reporting Frequency of Erythema Exudativum Multiforme Major in Adverse Drug Reaction Database”
CBI学会2016年大会、東京 (2016年10月)

10. Ryota Higuchi, Yurie Yoshida, Jun Teraoka, Yuhei Mashiyama, Yoshihiro Uesawa
“Analyses of Chemical Properties Associated with Reporting Frequency of Interstitial Lung Disease in Adverse Drug Reaction Database”
CBI学会2016年大会、東京（2016年10月）
11. Yurie Yoshida, Ryota Higuchi, Jun Teraoka, Yuhei Mashiyama, Yoshihiro Uesawa
“Analyses of Chemical Properties for Reporting Frequency of Thrombocytopenia in Adverse Drug Reaction Database”
CBI学会2016年大会、東京（2016年10月）

応募研究領域

15_PT02-01-2：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

昨年度より、ナノマテリアルの遺伝毒性メカニズムに基づいた*in vitro*毒性評価システム確立の検討を行っており、肺の遺伝毒性評価系として共培養システムを構築した。今年度は、この評価系の妥当性について、多層カーボンナノチューブ（MWCNT）やマグネタイトを用いて検証した。また、毒性の低減化も考慮して、繊維長の違いや表面修飾の状態が遺伝毒性に対する影響についても観察した。繊維長の異なるMWCNT（MWCNT-S及びMWCNT-L）の気管内反復投与による、肺点突然変異の解析をおこなった結果、コントロールと比較して変異頻度の上昇が観察されたものの、繊維長の違いによる変異頻度への影響は観察されなかった。共培養系による試験系でも、MWCNTの暴露による変異頻度の上昇は観察されたが、繊維長の違いによる変異頻度の影響は観察されず、*in vivo*変異原性試験の結果を支持するものとなった。一方、共培養系におけるカルボキシル基修飾を施したマグネタイト（BMS-5）の変異頻度は、修飾を施していないマグネタイト（BMS-10）と比較して高い傾向が観察され、マグネタイトの表面修飾が遺伝毒性に対し影響を及ぼす可能性が示唆された。これらのことから、共培養システムは、生体を模倣する試験系として有用であることが示唆された。

また、3Dヒト皮膚再構成系を利用した、ナノマテリアルの経皮毒性の新しい*in vitro*スクリーニング評価モデルの開発に関して、LabCyte EPIモデルを用い、金および銀ナノ粒子の表皮傷害性と表皮侵入性について、HepG2細胞を用いた単層培養系において、当該ナノ粒子の細胞傷害性について、それぞれ解析した。その結果、3Dヒト皮膚再構成系においては、金・銀ナノ粒子共に最高1000µg/mLの濃度まで表皮傷害性を示さなかった。また、病理組織学的に検索したところ、金・銀ナノ粒子は、いずれも、表皮内への侵入及び表皮表面への傷害を与えなかった。単層培養系においては、金・銀ナノ粒子共に最高100µg/mLの濃度まで細胞傷害性を示さなかった。以上より、金・銀ナノ粒子は、本実験条件下において明らかな細胞傷害性を示さず、また、表皮内に侵入しないことが明らかとなった。また、LabCyte EPIモデルは、ナノマテリアルの経皮毒性の新しい*in vitro*スクリーニング評価モデルに利用し得るものと評価された。

一方、切片担体培養系を用いたナノマテリアルの毒性評価系に関しては、磁性体ナノ粒子の呼吸器系曝露を想定し、A549細胞スフェロイドとラットより得られた組織切片担体培養を組み合わせた系に磁性体ナノ粒子を曝露させた。スフェロイドの広がりやcell viabilityの評価より、ナノマテリアルの毒性評価系の可能性を示す事が出来た。

研究期間

2016年3月－2017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. Kato T, Toyooka T, Ibuki Y, Masuda S, Watanabe M, Totsuka Y. Effect of Physicochemical Character Differences on the Genotoxic Potency of Kaolin. *Genes Environ.*, in press.
2. Koichiro Hayashi, Yoshitaka Sato, Wataru Sakamoto, Toshinobu Yogo, "Theranostic Nanoparticles for MRI-Guided Thermochemotherapy: Tight Clustering of Magnetic Nanoparticles Boosts Relaxivity and Heat-Generation Power" *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 3, 95-105, 2017.
3. 渡邊昌俊、菅野 純「ナノトキシコロジー はじめに」*医学のあゆみ* 259 (3) : 215, 2016
4. 小島佳奈子、斎藤春五、渡邊昌俊 「ナノトキシコロジー ナノトキシコロジーにおける*in vitro* 毒性評価試験」*医学のあゆみ* 259 (3) : 255-260, 2016

学会発表

1. Totsuka Y, Watanabe M, Hayashi K, Nakae D: Development of a novel *in vitro* mechanism-based evaluation system of the genotoxicity of nanomaterials 45th Annual Meeting of the European Environmental Mutagenesis and Genomics Society (コペンハーゲン、2016年8月)
2. 佐藤 春菜、坂本義光、中江 大、戸塚ゆ加里：多層カーボンナノチューブの繊維長の違いが遺伝毒性に及ぼす影響 第45回日本環境変異原学会（つくば、2016年11月）
3. 林 幸彦朗，“ハイブリッドナノ粒子のバイオメディカル応用”平成28年度日本セラミックス協会東海支部学術研究発表会，2016年12月，名城大学，名古屋市（招待講演）
4. 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, Mar. 2016, Singapore（招待講演）

応募研究領域

13_S03-01-3：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

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用いた、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的としている。これまでの研究結果より、ホルムアルデヒドガスおよび α -キシレンガスに暴露することによってショウジョウバエ体内で数種類のタンパク質の濃度が変動すること、および暴露によって濃度変動するタンパク質に日齢によって濃度変動するタンパク質と共通しているものがあることを報告した。これらの結果はガス暴露による生体反応が老化と関連する可能性を示唆している。

本研究でホルムアルデヒドガスおよび α -キシレンガスに暴露することによってショウジョウバエの寿命が短縮することを明らかにした。いずれのガスに暴露した場合でも、老化マーカー分子の発現が、暴露期間20日目のショウジョウバエで増加していた。インスリンシグナルの解析から、暴露によって抗老化システムが抑制されている可能性を見出した。

老化促進の原因として考えられる酸化ストレスについて、ホルムアルデヒドガス暴露および α -キシレンガス暴露の影響を解析した。その結果、暴露初期では酸化ストレスが増大していると考えられる。しかし、長期の暴露によって非暴露群との有意差が認められなくなった。この理由は不明であるが、ショウジョウバエによるなんらかの適応が考えられる。今後、より詳細を解析する必要がある。

また、これまでの研究でホルムアルデヒドガス暴露によってアクチンの発現量が減少することを報告している。本研究では、間接飛翔筋アクチン88Fのプロモーター下流にGFP遺伝子を持つショウジョウバエを用い、ホルムアルデヒド評価系としての有用性を検討した。その結果、用いた組換えショウジョウバエは蛹の蛍光顕微鏡下での観察といった簡便なホルムアルデヒドの評価系として有用であることを示唆する結果を得た。

研究期間

2016年3月－2017年2月

特記事項

ショウジョウバエはヒトモデル生物として有用であることが知られている。ショウジョウバエをホルムアルデヒドガスおよびキシレンガスに暴露すると、寿命が短縮した。また、ガス暴露によってショウジョウバエにおける抗老化システムが抑制される可能性を見出した。

成果発表

応募研究領域

15_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

化学物質の呼吸器感受性*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。化学物質の感受性試験法には、これまでに動物を用いた良い方法があるが、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、*in vitro*の評価法が開発されている。ところが、呼吸器と皮膚感受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、両者の感受性を識別することができる*in vitro*評価法の開発が国際的にも急務とされている。

そこで、本研究では、ヒト気道上皮細胞株BEAS-2Bと末梢血単核球由来樹状細胞（DC）、繊維芽細胞株MRC-5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分子を指標に、呼吸器と皮膚感受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。今期は、この3次元共培養系を用いて3種類ずつの代表的な呼吸器感受性化学物質（phthalaldehyde, hexamethylene diisocyanate, trimellitic anhydride）および皮膚感受性化学物質（oxaloacetic acid, formaldehyde, dinitrochlorobenzene）を加えて反応後、各層よりRNAを抽出しリアルタイムRT-PCRにより、Th2分化や反応に関わる分子発現を調べた。その結果、CD86などのDCの成熟化に関わる分子の発現増強には差が見られなかったが、調べた中で一番DCでのOX40L発現増強が、これらの代表的な皮膚感受性化学物質に比べ呼吸器感受性化学物質で有意に高いことを見出した。

以上の結果より、本研究で開発したプライマリー DCと気道上皮細胞株、繊維芽細胞株からなる3次元共培養系を用いると、DCでのTh2分化誘導に重要なOX40L発現増強を指標に呼吸器感受性化学物質と皮膚感受性化学物質の識別が可能であることが示された。

研究期間

2016年3月－2017年2月

特記事項

ICCA-LRI and NIHS Workshopにてポスター発表「Establishment of a novel *in vitro* evaluation system for the prediction of respiratory sensitizing potential of chemicals」(淡路島、2016年6月15-16日)

成果発表

第45回日本免疫学会総会・学術集会にてポスター発表「Development of a novel 3D co-culture system for evaluation of respiratory sensitizing potential」(沖縄、2016年12月5-7日)

応募研究領域

12_PT03-01-4：小児、高齢者、遺伝子疾患などにおける化学物質の影響に関する研究

研究表題

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

代表研究者

中村 晃（東北医科薬科大学・医学部・免疫学教室）

〒981-8558 仙台市青葉区小松島4-4-1 tel：022-727-0212 e-mail：aki-n@tohoku-mpu.ac.jp

研究内容要旨

化学物質によるアレルギー反応には、Ig抗体が原因となる即時型アレルギーと、抗体の関与がない遅延型アレルギーが存在しているが、そのエフェクター細胞はマスト細胞や好塩基球さらには好酸球である。これまで化学物質に対する応答性については、マスト細胞を中心に研究が行われているが、吸入抗原が原因となる呼吸器アレルギー反応では、好塩基球や好酸球の寄与が大きい。好塩基球や好酸球は抗原暴露部位の肺組織に遊走し、炎症を引き起こすが、化学物質に対する応答性については報告が少ないのが現状である。そこで本研究では、化学物質に対して従来にない高感度な培養細胞による *in vitro* 評価系を確立することを目的とした。第1期計画では、DNAマイクロアレイ法を用い、セリンプロテアーゼインヒビターの新規探索を行った。DNAマイクロアレイ解析において、マスト細胞ではSerpine b1aおよびSerpine b6aが、好塩基球ではSerpine b1a、b2およびSLPIが、好酸球ではSerpine 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Serpine b1とSerpine b6が高発現していた。KU812-Fでの化学物質刺激実験を行ったところ、KU812よりも多くの化学物質でサイトカイン産生が亢進していることが明らかになった。そこでKU812-FにおいてshRNAによるSerpine b1の恒常的欠損株を作製した。Serpine 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。第3期においては、Serpine b1ノックダウン株において、TDIおよびホルマリン刺激ともにIL-13産生が亢進していた。第4期では第3期から継続してノックダウンT09株およびscramble株においてTDI刺激後のRNAシーケンス解析を行った。その結果、TDI刺激後に112個の遺伝子（リード数）が1.5倍以上増加していた。とくにT細胞の活性化マーカーとして知られているCD69、好中球の遊走に関わるsphingosine-1-phosphate receptor 4 (S1PR4)、ケモカイン受容体であるCXCR4の発現が亢進していた。そこでTDI刺激後の発現を検討したところ、親株およびノックダウンT11株でのCD69の発現が亢進していた。また、ホルマリン刺激ではT09株でCD69の発現亢進が認められた。一方、DNCB刺激では発現が低下していた。以上、本研究の結果から、Serpine 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産生測定およびCD69発現解析が適していると考えられた。

研究期間

2016年3月－2017年2月

成果発表

ICCA-LRI and NIHS ワークショップ「Development of high sensitivity *in vitro* assessment system of chemical-mediated hypersensitivity by using serine protease inhibitor-deficient cells」淡路島、2016年6月

応募研究領域

13_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

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複数の代謝・輸送プローブ薬物の体内動態の変動によって定量的に把握するためのヒト臨床研究を、健常非高齢者および健常高齢者の2群と対象として実施した。その結果、一部の代謝・輸送プローブ薬物の血漿中濃度の変動が観察されたことから、複数の消化管・肝臓における代謝酵素（CYP3A）・トランスポーター（OATP類）の機能に加齢による影響が一部見られることが示唆される結果を得た。さらに、腎OCT2の内在性プローブ薬物として、TMAO（trimethylamine N-oxide）が候補に挙げられたが、ヒトでは腎排泄全体に占める尿細管分泌の寄与が小さいために、感受性のいい内在性プローブにはならない可能性が考えられ、今後、より感受性の高い内在性基質の探索を進めていく必要があると考えられた。

研究期間

2016年3月 - 2017年2月

特記事項

2016年ICCA-LRI Workshopにてポスター発表「Quantitative prediction of the pharmacokinetics of chemical substances by the use of mathematical model with considering the age-dependent functional changes of metabolic enzymes and transporters」

成果発表

三宅健之、水野忠快、楠原洋之「Organic cation transporter (OCT) is responsible for the renal influx and clearance of trimethylamine N-oxide (TMAO)」、日本薬物動態学会第31回年会、長野、2016年10月

応募研究領域

16_PT04-01：生態・環境への影響評価

研究表題

環境中の化学物質のモニタリング情報を管理するプラットフォーム（ChemTHEATRE）の構築

代表研究者

仲山 慶（愛媛大学・沿岸環境科学研究センター）

〒790-8577 愛媛県松山市文京町2-5 tel：089-927-8132 e-mail：kei_n@ehime-u.ac.jp

共同研究者

国末 達也（愛媛大学・沿岸環境科学研究センター）

半藤 逸樹（新潟大学・経営戦略本部教育戦略統括室）

宇野 誠一（鹿児島大学・水産学部）

磯部 友彦（国立環境研究所・環境リスク・健康研究センター）

大野 暢晃（兵庫県立大学大学院・シミュレーション学研究科）

研究内容要旨

本研究課題は、環境中の化学物質濃度情報を管理・解析するためのプラットフォーム「ChemTHEATRE」を創出するものである。初年度は、ChemTHEATREの中核をなすデータベースの枠組みを構築し、試料および分析法に関するメタデータ情報も併せて入力可能な環境を整備した。本事業では、環境媒体および対象化学物質を限定しないデータベースの構築を目指すため、幅広い試料および化学物質情報の入力を許容できるようデザインした。現在までに論文27報分のデータを入力し、<http://chem-theatre.com/>にて公開している。論文情報、試料、化合物からの検索を可能としており、検索結果を地図上にプロットする機能も実装した。

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

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

Twitter: https://twitter.com/Chem_THEATRE/

研究期間

2016年3月－2017年2月

特記事項

ICCA-LRI and NIHS Workshopにてポスター発表

“Development of the platform to manage the monitoring data of chemicals in environment, ChemTHEATRE.”

成果発表

磯部友彦、仲山 慶、宇野誠一、大野暢晃、半藤逸樹、国末達也「環境中化学物質の濃度情報に関するデータベース『ChemTHEATRE』によるモニタリング情報の管理と活用」環境ホルモン学会第19回研究発表会、つくば、2016年12月

Kei Nakayama, Tomohiko Isobe, Seiichi Uno, Itsuki C Handoh, Nobuaki Ohno, Tatsuya Kunisue. “A brief introduction to ChemTHEATRE, the platform to manage the monitoring data of chemicals in environment.” 7th SETAC World Congress/SETAC North America 37th Annual Meeting, Orlando, FL, USA, Nov. 6–10, 2016.

磯部友彦、仲山 慶、宇野誠一、半藤逸樹、大野暢晃、国末達也「モニタリングデータの有効活用 ～環境中の化学物質濃度データベース『ChemTHEATRE』の構築～」第19回日本水環境学会シンポジウム、秋田、2016年9月

仲山 慶、磯部友彦、宇野誠一、半藤逸樹、大野暢晃、国末達也「環境中の化学物質濃度情報を管理するプラットフォーム『ChemTHEATRE』の構築」第22回日本環境毒性学会研究発表会、松山、2016年9月

Kei Nakayama, Tomohiko Isobe, Seiichi Uno, Itsuki C Handoh, Nobuaki Ohno, Tatsuya Kunisue. “ChemTHEATRE— a platform to manage the monitoring data of chemicals in environment.” 8th International Conference on Marine Pollution and Ecotoxicology, Hong Kong SAR, China, Jun. 20–24, 2016.

仲山 慶、磯部友彦、宇野誠一、大野暢晃、半藤逸樹、国末達也「環境中の化学物質濃度を管理するプラットフォーム『ChemTHEATRE』の構築」第25回環境化学討論会、新潟、2016年6月

応募研究領域

13_PT05-01-3：その他、緊急対応が必要とされる課題

研究表題

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

代表研究者

平田 収正（大阪大学・薬・応用環境生物学分野）

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘1-6 tel：06-6879-8236 e-mail：hirata@phs.osaka-u.ac.jp

共同研究者

原田 和生（大阪大学・薬・応用環境生物学分野）

松浦 秀幸（大阪大学・薬・応用環境生物学分野）

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）

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

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)

西川 淳一（武庫川女子大学・薬・衛生化学研究室）

山下 沢（武庫川女子大学・薬・衛生化学研究室）

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、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による深刻な複合汚染が引き起こされている。従って、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、我が国及び現地の状況に適した、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している。今期は主に、現地の食品や環境試料からの検出頻度が非常に高いサルファ剤、および親水性が高いためにLC/MSでは測定が難しいアミノグリコシド系抗菌性物質を含む細菌性タンパク質合成阻害抗菌性物質を対象としたバイオセンサーの開発に取り組んだ。その結果、安価で携帯性にも優れる紙を基盤とし、測定の際に高価な分析機器を必要としない、経済性、簡便性、携帯性に優れたセンサーのプロトタイプ開発に成功した。

研究期間

2016年3月 - 2017年2月

特記事項

2016 ICCA-LRI and NIHS workshopにて発表“Development of novel biosensors for detecting environmental pollutants”

成果発表

1. Tran Thi My Duyen, Hideyuki Matsuura, Kazuki Ujiie, Misa Muraoka, Kazuo Harada, Kazumasa Hirata: “Paper-based colorimetric biosensor for antibiotics inhibiting bacterial protein synthesis”, *Journal of Bioscience and Bioengineering*, 123 (1) : 96-100, 2017
2. 氏家和紀, Tran Thi My Duyen, 松浦秀幸, 村岡未彩, 原田和生, 平田収正: 「タンパク質合成阻害作用を持つ抗菌性物質検出のための紙を基盤とする比色センサーの開発」、第65回日本分析化学会年会、札幌、2016年9月
3. Tran Thi My Duyen, Hideyuki Matsuura, Kazuki Ujiie, Misa Muraoka, Kazuo Harada, Kazumasa Hirata: “Paper-based colorimetric biosensor for antibiotics targeting bacterial protein synthesis”, 第68回日本生物工学会大会、富山、2016年9月
4. Tran Thi My Duyen, Kazuki Ujiie, Misa Muraoka, Kazuo Harada, Hideyuki Matsuura, Kazumasa Hirata: “Development of paper-based biosensor for detection of antibiotics targeting protein synthesis”, *Biosensors 2016*, Gothenburg, Sweden, May 2016

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 2016

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。

2017年8月発行

2017.08.700