



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  
2019

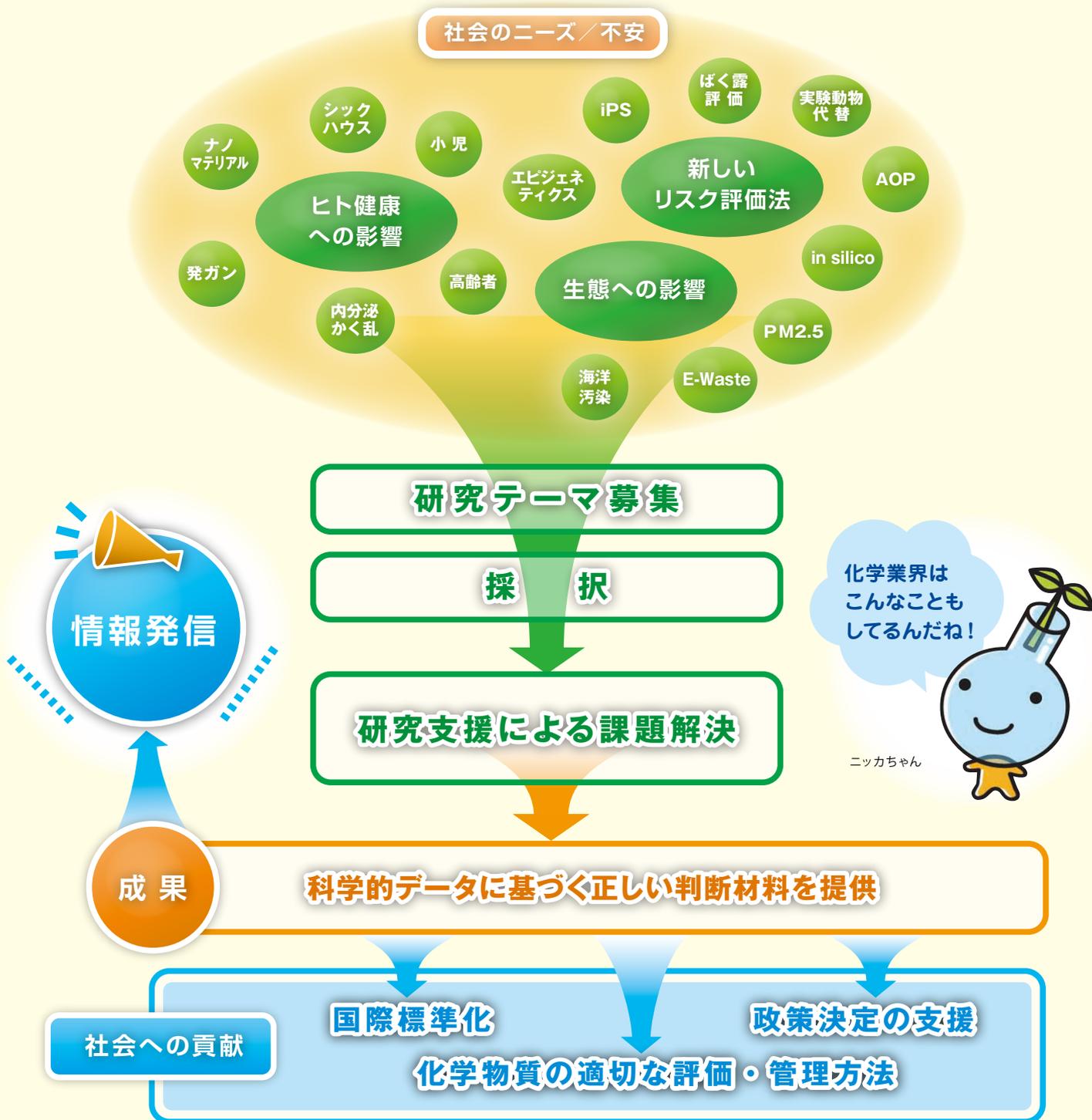


2019

Annual Report 2019

# LRIは、社会のニーズにあった研究を支援しています。

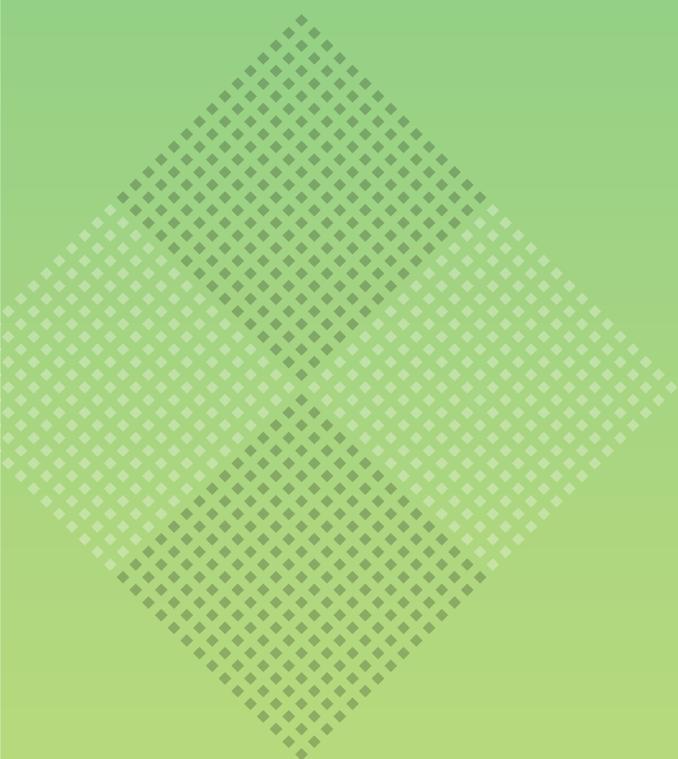
化学物質管理に関する国際的な課題や動向、新しい化学物質の研究開発等、私たちを取り巻く環境は大きく動いています。LRIでは、“社会のニーズに応える”という観点で安心・安全につながる研究を支援し、課題解決に取り組んでいきます。



LRIとは、化学物質が人の健康や環境に及ぼす影響に関する研究を長期的に支援する国際的な取り組みです。わが国では日化協が推進しています。

# LRI Annual Report 2019

一般社団法人 日本化学工業協会



## 新たな社会における LRI

新型コロナウイルスへの対応をきっかけとして、私たちは従来の働き方や生活に対する価値観の見直しを迫られました。新型コロナウイルス感染症対策専門家会議の有識者が記者会見で、科学的な知見を専門的な言葉ではなく、一般の方にも伝わる表現を使って、市民の行動を変えて感染の広がりを抑える「行動変容」を促し、社会の新たな形への対応につながる情報を発信されていたのは印象的でした。こういった姿勢は、リスクコミュニケーションそのものです。私たちは化学産業に関わる専門家として、化学品の安全性とリスクを科学的に正しく、公正に評価して、一般社会にわかりやすく発信することを求められており、このことは社会の変化の中にあっても変わらず、その重要性はさらに増しております。

日化協 LRI は社会が関心のあるテーマを研究し、科学的知識と安全管理能力の向上を図り、化学産業と社会の両方に貢献する役割を担っています。そして、社会が抱える課題を解決し、科学的なエビデンスを示し、わかりやすい情報発信を実践することで、持続可能な社会の実現に向けて、役割を果たす必要があります。

さらに、日化協 LRI は国際連携活動として ICCA-LRI に参画し、世界の化学企業とともに研究課題の共有と連携を図り、相乗効果をめざした研究活動を実施しています。日本の化学産業は、SDGs の目標達成に向け、素材の開発力、環境やエネルギー等の問題解決力などの強みを活かした取り組みを進めており、今後 LRI の活動が、化学産業の取組みと連動してますます広がるものと期待しています。

私は、コロナ禍を経た新たな社会のニーズに応え、課題解決に取り組み、さらなる成果を発信し、今後より一層存在感のある LRI となるよう、運営委員会として力を尽くして取り組んで参りたいと思います。

LRI 運営委員会委員長（昭和電工株式会社 理事 レスポンシブルケア部長） 稗田 隆紀

## Annual Report 2019 発刊に当たって —化学物質と地球の調和へ向けて—

日本化学工業協会は化学品の安全性や環境へのリスクに対応するため LRI 活動を行っています。小職が LRI の顧問会議に加えていただいていたからほぼ 10 年が経過しました。この間、国際連携や研究委託方式等が大きく変化しました。国際連携では ICCA-LRI 国際ワークショップに毎年参加することはもちろん 2016 年にはワークショップを初めて日本で開催しました。2022 年には再度日本で開催されるとのこと。国際社会の一員として日本が重要な役割を果たしているのは喜ばしいことです。研究委託も様変わりしました。以前は研究者からの自由な研究提案を受けて助成が決定されていましたが、2012 年に課題解決型の活動に改められました。すなわち、テーマを定めて公募を行う方式、指定課題に対して研究者を指名する方式、テーマの顕在化を検討する方式のいずれかで研究委託が行われることとなりました。2018 年度には研究委託方式がさらに見直され、国際連携を視野に入れつつ中期的な視点でテーマ設定を行うこととされました。研究成果の印刷公表や発表会開催、諸学会での日化協 LRI 賞の贈呈等、LRI は活発に活動しております。しかし、まだ多くの課題を抱えているように思います。例えば、研究テーマの設定が内向きにならないように留意しつつ、世界の動きを先導できる先見性を示すことが求められます。研究が長期にわたる事項、個別の企業ではなかなか対応できない事項を支援することも大事です。また、LRI 活動の「見える化」をさらに推進することも重要です。活動が会員企業にきちんと見えているか、活動の意義は浸透しているか、一般の方に LRI をご理解いただけているか等を常に自己評価する必要があります。LRI 活動を意義あるものにするため、さらに頑張っていたきたいと思います。

顧問会議議長（東京工業大学名誉教授、北海道大学名誉教授） 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の目的、使命及び原則

LRIでは下記の3点を目的として掲げています。

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

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

実施に当たっての原則としては、

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

が挙げられ、特色のある研究助成事業としての評価を受けています。

### (3) LRIの成果

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

#### ■科学的知識を広げる

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

#### ■安全管理能力の向上

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

#### ■公共政策の決定を支援

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

## (4) LRI運営方法

### ① 成果活用強化に向けた取組み

「社会のニーズへのマッチ」と「課題の解決」に重点をおき2012年にスタートした新LRIは2019年度で第7期目を迎えました。研究実績の調査や関係者への意見聴取を行い、その結果、学会や論文投稿数など外部発表件数が増加しているものの、より行政利用や自主管理での成果の活用を望む声が多かったことから、LRI運営の強化として、成果活用強化に向けた仕組みの導入を行っています。まず、日化協LRIの研究推進の基となる「中期研究戦略」を3年に1度策定しています。中期研究戦略では、ICCA-LRIのGlobal Research Strategyの優先研究領域、調査・ヒアリング、環境分析ならびに実績評価から、課題を整理し、研究方針を定め、研究分野の設定を行っています。さらに単年単位の取り組みとして、a) よりニーズの反映と成果活用を織り込んだ提案依頼書(RfP Request for proposal)の提示による公募や指定課題を主体とした研究課題の採択、b) あらかじめ定めた評価基準に基づく研究課題および研究成果の評価、c) テーマに応じた成果活用施策の検討、を行っています。

### ② LRIの特色

LRIの特色は次の3つのキーワードに集約されます。

#### (1) 社会のニーズ

2012年の新LRIの開始にあたって、「社会のニーズ」に基づき③に示す5つの研究分野に見直しを行いました。さらに、日化協とステークホルダーの観点から重要度分析を行い、「社会及び産業界が本当に必要としている課題」を的確にとらえるようにしています。

#### (2) 課題解決型

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

#### (3) 情報発信

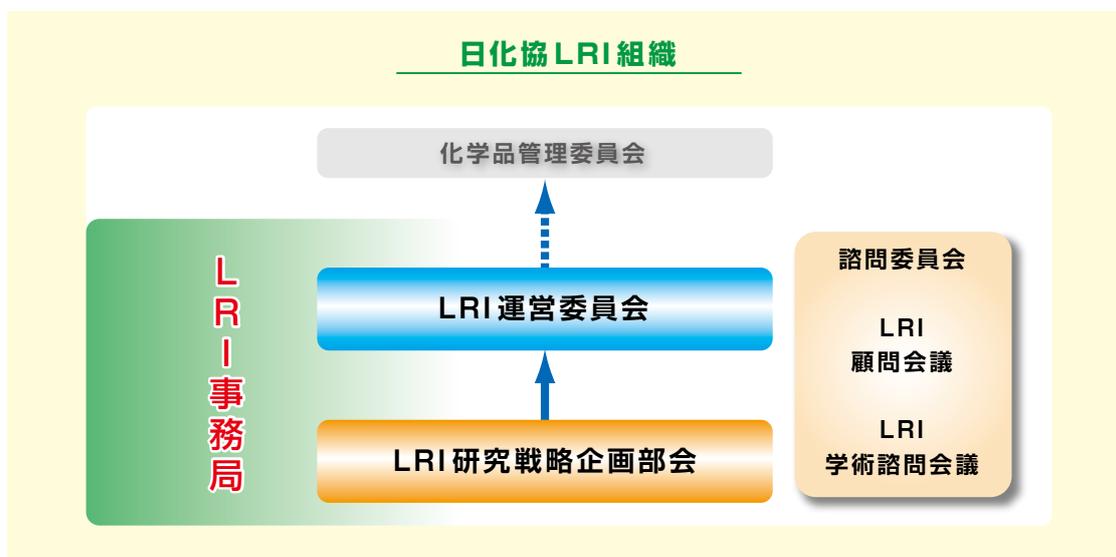
LRIでは、専門家だけを対象にするだけでなく、一般消費者の皆様にも分かりやすく伝えるということも重要なポイントと考え、色々な広報活動も行っています。LRIの研究成果や課題募集等の活動全般を専用のウェブサイトから発信すると共に、成果の公開として、研究報告会、Annual Report(本誌)の他、各種学会での講演、展示等も行っています。また、LRIの知名度向上と各学会との関係強化、若手研究者の育成を目的に、日本毒性学会及び日本動物実験代替法学会にLRI賞を設置しています。

### ③ 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

## (5) LRIの組織

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



現在の諮問委員会のメンバーは以下の通りです。

■ LRI 顧問会議 委員(敬称略)

2020年7月1日現在

氏名	所属 役職等
● 議長	
岩本 正和	東京工業大学名誉教授、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
● 委員	
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理事
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
酒向 清	日本化学エネルギー産業労働組合連合会会長
武居 綾子	有限会社イカルス・ジャパン取締役社長
堤 康央	大阪大学大学院薬学研究科教授
野原 恵子	国立環境研究所 環境リスク・健康研究センターフェロー
林 真	makoto international consulting 代表
福島 昭治	一般社団法人化学物質安全性評価研究推進機構理事長

■ LRI 学術諮問会議 委員(敬称略)

2020年7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 業務執行理事 毒性部長
石塚真由美	北海道大学 大学院獣医学研究院 環境獣医学分野 毒性学教室教授
国末 達也	愛媛大学 沿岸環境科学研究センター 化学汚染・毒性解析部門教授
關野 祐子	東京大学大学院 薬学系研究科 ヒト細胞創薬学寄附講座特任教授
高橋 祐次	国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 毒性部 第三室室長
武林 亨	慶応義塾大学 医学部 衛生学公衆衛生学教室教授
西川 淳一	武庫川女子大学 薬学部 衛生化学研究室教授
本間 正充	国立医薬品食品衛生研究所 副所長
山田 隆志	国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 安全性予測評価部 第四室室長
山本 裕史	国立環境研究所 環境リスク・健康研究センター 副センター長
吉岡 靖雄	大阪大学 先導的学際研究機構 特任教授
吉成 浩一	静岡県立大学 薬学部 衛生分子毒性学分野教授
善本 隆之	東京医科大学 医学総合研究所 免疫制御研究部門教授

## (6) 国際的な協調

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

### ● Steering Committee :

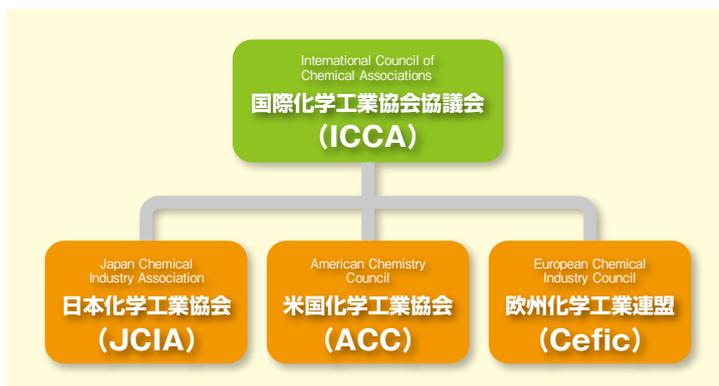
CEOレベルの代表委員と日米欧の3協会からの委員が参加し、LRI活動を監督するとともに ICCA 理事会に報告を行います。化学産業全体に関わる新たな問題の出現を監視し、科学研究に及ぼす影響について Planning Group に情報を提供しています。

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

### ● Planning Group :

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

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



2018 年版

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

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

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

### ● 各LRI ウェブサイト

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

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



## (7) LRI 第8期委託研究課題

LRI 第8期は、以下の研究分野において、新たに採択した6件の研究課題を含む、13件の研究委託を実施しています。

(敬称略)

研究分野	課題番号	研究課題	氏名	所属
1 新規リスク評価手法の開発、評価 ・簡便なばく露評価手法、 ・実験動物代替試験法 (含 <i>in vitro</i> , <i>in silico</i> )	18_S01-01	再構築皮膚モデルを用いた <i>in vitro</i> 皮膚感受性試験法 EpiSensA (Epidermal Sensitization Assay) のバリデーション研究	宮澤 正明	花王株式会社
	19_R01-01	ヒト幹細胞試験による迅速・正確・低コストの化学物質ハザード AI 評価法の開発	藤淵 航	京都大学 iPS 細胞研究所
	20-1-11	学習記憶障害をもたらすグルタミン酸受容体結合化合物の発達神経毒性・神経毒性を評価するインビトロ試験法の構築	關野 祐子	東京大学 大学院薬学系研究科
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	19_R03-01	ヒトT細胞の活性化・分化誘導 (Key event 4) を指標に感受性・アレルギー誘発性を評価する新規代替法の開発	善本 隆之	東京医科大学 医学総合研究所 免疫制御研究部門
	20-3-02	発達神経毒性ポテンシャルのスクリーニングとしての短期 <i>in vivo</i> 甲状腺ホルモン影響評価法の開発	山田 智也	住友化学株式会社
	20-3-06	発達期神経評価指標を用いた化学物質毒性評価法の確立	古武弥一郎	広島大学 大学院医系科学研究科
	20-3-08	発達神経毒性の AOP 解明に資する神経炎症評価法の確立	西村 有平	三重大学 大学院医学系研究科
	20-3-10	化学物質誘導性甲状腺機能低下症の発達神経毒性評価に資する Adverse Outcome Pathway の構築	中西 剛	岐阜薬科大学 衛生学研究室
4 生態・環境への影響評価	18_R04-01	PNEC 導出における種の感受性分布の役割とその簡易推定方法の探索	加茂 将史	産業技術総合研究所
5 その他、緊急対応が必要とされる課題	18_R05-01	マイクロプラスチックの存在下、非存在下における魚類への生物蓄積と生物濃縮に関する研究	鎌迫 典久	愛媛大学 大学院農学研究科
	19_R05-01	劣化マイクロプラスチック由来吸着化学物質の体内動態モデルの構築と影響評価	大嶋 雄治	九州大学 大学院農学研究院
	19_D08-01	マイクロプラスチック生成機構の解明	黒田 真一	群馬大学 大学院理工学府
	20-6-04	マイクロプラスチックの環境リスク評価のための概念モデルの構築と東京湾での試行的リスク評価	内藤 航	産業技術総合研究所

※ 1, 3, 4, 5 は、新規採択課題

## 2. 研究報告会

化学物質安全をとりまく喫緊の課題や社会のニーズに沿ったLRI活動の取り組みや研究の成果について、毎年研究報告会を開催しています。今回は、日本毒性学会及び日本動物実験代替法学会に設置した「日化協LRI賞」の受賞記念講演をはじめ、LRI第6期で完了した研究の報告、ICCA-LRI ワークショップの参加報告、LRI第7期で採択している研究課題のポスターセッション、また、「令和におけるレギュラトリーサイエンス」をテーマとしたシンポジウムを企画しました。約160名の参加者があり、活発な議論が行われました。

## 2019年 日化協 LRI 研究報告会プログラム

日時： 2019年8月30日(金) 10:00～17:00(受付9:30～)

会場： 東京証券会館 8階ホール (東京都中央区日本橋茅場町1-5-8)

## プログラム：

午前の部	
9:30	受付開始
10:00-10:05	開会挨拶 渡辺 宏 (一般社団法人 日本化学工業協会 専務理事)
	第6期 完了した研究課題の報告 座長：小川 良二 (昭和電工株式会社)
10:05-10:30	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 代表研究者 中西 剛 (岐阜薬科大学 衛生学研究室 教授)
10:30-10:55	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 医療分子解析学研究室 教授)
10:55-11:20	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) 代表研究者 中村 晃 (東北医科薬科大学 医学部免疫学教室 教授)
11:20-11:45	化学物質の呼吸器感受性 <i>in vitro</i> 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 教授)
11:45-12:10	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) の構築と活用 代表研究者 仲山 慶 (愛媛大学 沿岸環境科学研究センター 講師)
12:10-12:15	第7期 委託研究課題の紹介
12:15-14:00	ポスターセッション 13:00-13:30 奇数番号説明・質疑応答 (コアタイム) 13:30-14:00 偶数番号説明・質疑応答 (コアタイム)
午後の部	
	LRI 賞 受賞者講演 座長：篠原 基輝 (AGC 株式会社)
14:00-14:30	シリカファイバー三次元培養担体を用いたヒト肝臓細胞の機能発現に関する研究 【日本動物実験代替法学会 第3回 LRI 賞】 古水 雄志 (崇城大学 生物生命学部応用生命科学科 准教授)
14:30-15:00	化学物質神経毒性の分子基盤解明と毒性評価指標の開発 【日本毒性学会 第5回 LRI 賞】 古武 弥一郎 (広島大学大学院 医系科学研究科 教授)
15:00-15:05	ICCA-LRI ワークショップ参加報告 日化協 LRI 事務局
15:05-15:20	(休憩)
シンポジウム：テーマ 「令和におけるレギュラトリーサイエンス」 座長：坂田 信以 (一般社団法人 日本化学工業協会 常務理事)	
15:20-16:40	【講演者】 飛騨 俊秀 (経産省 製造産業局 化学物質管理課 化学物質安全室 室長) 福嶋 慶三 (環境省 大臣官房環境保健部 環境安全課 課長補佐) 内田 真司 (厚生労働省 労働基準局 安全衛生部 化学物質対策課 化学物質評価室 室長) 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)
16:40-16:45	会場準備
16:45-16:55	パネルディスカッション (質疑応答含む) ファシリテーター：坂田 信以 パネラー (五十音順)：内田 真司、小島 肇、飛騨 俊秀、福嶋 慶三
16:55-17:00	閉会挨拶 青山 博昭 (LRI 学術諮問会議委員：一般財団法人残留農業研究所 業務執行理事 毒性部長)

(所属、肩書きは当時のものです)

## ● 午前の部

午前の部では、LRI活動の成果を広く知っていただくための取組みとして、2018年度（第6期）に完了した研究の報告をいただきました。岐阜薬科大学の中西剛教授より「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」、明治薬科大学の植沢芳広教授より「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」、東北医科薬科大学の中村晃教授より「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）」、東京医科大学の善本隆之教授より「化学物質の呼吸器感受性*in vitro*評価法の開発」、愛媛大学の仲山慶講師より「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）の構築と活用」の5件の報告を頂き、各報告に対して活発な議論が行われました。



中西 先生



植沢 先生



中村 先生



善本 先生



仲山 先生

## ● ポスターセッション

昼休みには、ロビーにて現在採択中のLRI研究 11 課題の進捗状況を紹介する「ポスターセッション」が行われ、LRIの研究委託者と研究報告会参加者が熱心に直接意見を交わす光景がそこかしこで見られるなど、時間が足りなくなるほどの盛況でした。



## ● 午後の部

午後の部では、日化協LRI賞※受賞者講演として、2018年度日本動物実験代替法学会日化協LRI賞を受賞された崇城大学の古水雄志准教授より「シリカナノファイバー三次元培養担体を用いたヒト肝臓細胞の機能発現に関する研究」、続けて2019年度日本毒性学会日化協LRI賞を受賞された広島大学の古武弥一郎教授より「化学物質神経毒性の分子基盤解明と毒性評価指標の開発」と題し、それぞれLRI賞受賞に関連する研究内容について講演いただきました

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



古水 先生



古武 先生

次に、日化協LRI事務局の稲若より、2019年6月19日、20日にイタリアのストレーザで開催されたICCA-LRI & JRCワークショップ（WS）参加報告が行われました。「21st Century Approaches for Evaluating Biological Activity, Exposures, and Risks of Complex Substances」をテーマにした本WSには日米欧から約50名の研究者が参加し、*in silico*、*in chemico*、*in vitro*から得られた情報の活用に関するNew Approach Methods（NAMs）を混合物の規制および製品管理に使用する際の、課題、不確実性、リスク評価を改善するための具体的な方法について議論されたことを紹介しました。

「令和におけるレギュラトリーサイエンス」と題したシンポジウムでは、WSSD\*2020年目標の達成に向けた取り組みが終盤を迎えるなか、ポストWSSD2020における化学物質管理に対する政策の動向や方向性、海外における化学物質等の安全性評価に関する動向についてご講演をいただきました。

\*World Summit on Sustainable Development：持続可能な開発に関する世界首脳会議

#### <講演>

- ・化審法の最近の動向と今後の方向性について -レギュラトリーサイエンスの観点から-  
飛騨 俊秀（経済産業省 製造産業局 化学物質管理課 化学物質安全室 室長）
- ・主に化管法の観点から化学物質環境対策の動向と今後の方向性  
福嶋 慶三（環境省 大臣官房 環境保健部 環境安全課 課長補佐）
- ・化学物質による労働者の健康被害に係るリスク評価制度について  
内田 真司（厚生労働省 労働基準局 安全衛生部 化学物質対策課 化学物質評価室 室長）
- ・OECDにおける化学物質およびバイオセーフティー活動に対する日本の対応  
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）



飛騨 室長



福嶋 課長補佐



内田 室長



小島 室長

#### <パネルディスカッション>

講演の後、日化協の坂田常務理事をファシリテーターとして、会場からの質問をお受けしてのパネルディスカッションを行いました。「動物実験代替法の今後」、「OECD等での国際的議論・動向の国内へのフィードバック」などに関しての質問があり、今後の取組みや期待が議論されました。



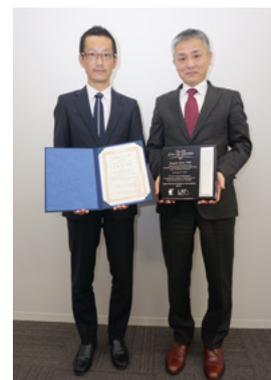
### 3. 日化協LRI賞

2019年度の日本毒性学会 日化協LRI賞が決定しました。受賞されたのは、広島大学大学院医系科学研究科の古武弥一郎教授で、「化学物質神経毒性の分子基盤解明と毒性評価指標の開発」での優れた業績が評価されました。



古武弥一郎先生（中央）

2019年度の日本動物実験代替法学会 日化協LRI賞が決定しました。受賞されたのは東京理科大学工学部情報工学科の寒水孝司教授で、「Interval estimation of the 50% effective time in small sample assay data (小標本データにおける Effective Time 50 (ET50) の区間推定法)」での優れた業績が評価されました。



寒水孝司先生（左）

## 4. 出資会員企業

2020年6月1日現在

LRI活動のための資金は以下の企業から出資されています。

アース製薬株式会社	KHネオケム株式会社
株式会社アクティ	ケマーズ株式会社
旭化成株式会社	広栄化学工業株式会社
株式会社ADEKA	コクヨ株式会社
荒川化学工業株式会社	コニカミノルタ株式会社
イーストマン ケミカル ジャパン株式会社	コニシ株式会社
石原産業株式会社	コネル・ブラザーズ・ジャパン株式会社
出光興産株式会社	コベストロジャパン株式会社
伊藤忠商事株式会社	堺化学工業株式会社
インフィニウムジャパン株式会社	サソールケミカルズジャパン株式会社
上野製薬株式会社	三光株式会社
宇部興産株式会社	三洋化成工業株式会社
エア・ウォーター株式会社	JSR株式会社
SCC Scientific Consulting Company Japan株式会社	株式会社JSP
エーザイ株式会社	JXTGエネルギー株式会社
A G C株式会社	JNC株式会社
エクソンモービル・ジャパン合同会社	JFEケミカル株式会社
エヌ・イー ケムキャット株式会社	シェブロンジャパン株式会社
エボニック ジャパン株式会社	四国化成工業株式会社
株式会社江守情報	株式会社資生堂
LSIメディエンス株式会社	昭光通商株式会社
大内新興化学工業株式会社	昭和電工株式会社
大倉工業株式会社	信越化学工業株式会社
大阪ガスケミカル株式会社	新日本理化株式会社
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
オクサリスケミカルズ株式会社	住友精化株式会社
カーリットホールディングス株式会社	住友ベークライト株式会社
花王株式会社	スリーエムジャパン株式会社
株式会社 カネカ	株式会社スリーボンド
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	ソルベイ ジャパン株式会社
クラリアント ジャパン株式会社	第一工業製薬株式会社
株式会社クラレ	第一三共株式会社
栗田工業株式会社	ダイキン工業株式会社
株式会社クレハ	株式会社ダイセル
クローダジャパン株式会社	大日精化工業株式会社
ケイ・アイ化成株式会社	大日本塗料株式会社

大八化学工業株式会社	日本ケミカルデータベース株式会社
大陽日酸株式会社	日本シーカ株式会社
ダウ・ケミカル日本株式会社	日本農薬株式会社
田岡化学工業株式会社	日本パーカラライジング株式会社
高砂香料工業株式会社	日本ルーブリゾール株式会社
多木化学株式会社	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
D I C株式会社	長谷川香料株式会社
DSM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	富士フイルムホールディングス株式会社
東亜合成株式会社	富士フイルム和光純薬株式会社
東海カーボン株式会社	株式会社フジミインコーポレーテッド
東京応化工業株式会社	株式会社ベルポリエステル プロダクツ
東京化成工業株式会社	北海道曹達株式会社
東ソー株式会社	北興化学工業株式会社
T O T O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・ケマーズ フロロプロダクツ株式会社
戸田工業株式会社	三井・ダウ 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
日産化学株式会社	三菱商事株式会社
日鉄ケミカル&マテリアル株式会社	三菱マテリアル株式会社
日東電工株式会社	ミヤコ化学株式会社
日本カーバイド工業株式会社	メタネックス・ジャパン株式会社
日本化学工業株式会社	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
株式会社日本触媒	株式会社UL Japan
日本精化株式会社	有機合成薬品工業株式会社
日本ゼオン株式会社	ユニマテック株式会社
日本曹達株式会社	ライオン株式会社
日本乳化剤株式会社	ラサ工業株式会社
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・リキード合同会社	
日本化学キューエイ株式会社	
日本化学産業株式会社	

(177社)

## 5.LRIについて

LRI (Long-range Research Initiative) は、環境ホルモン（内分泌かく乱物質）問題が契機となり、1999年に国際化学工業協会協議会（ICCA）が主導してスタートした、化学物質が人の健康や環境に及ぼす影響に関する研究を長期的に支援する国際的な取り組みです。日本では、当協会が2000年より開始し、その取り組みは本年で20年となりました。化学物質を取り巻く安全性評価の環境はめまぐるしく変化し、常に新しい問題が提起されています。人や環境に及ぼす化学物質の影響に対する懸念や新たな規制の導入に対し、確かな科学的根拠を提供し、化学産業界に求められる社会的なニーズに応えるべく、活動を行っています。

2002年の持続可能な開発に関する世界首脳会議（WSSD: World Summit on Sustainable Development）で、「2020年までに化学物質が人の健康・環境に与える著しい悪影響を最小化するような方法で生産・使用されるようにする」との目標（WSSD2020年目標）が設定されました。この目標の達成に向けて、各国における化学物質管理体制の整備、途上国に対する技術協力の推進等の分野での戦略と行動計画として、SAICM（国際的化学物質管理に関する戦略的アプローチ）が2006年に定められました。化学産業界も、その達成に向けて積極的に活動を進めており、SAICMの目標について成果を上げてきました。日化協の取り組みは、報告書「SAICM国内実施計画の進捗結果について（業界団体・労働団体編）」の中に掲載され、環境省の第16回「化学物質と環境に関する政策対話」（令和2年1月30日開催）で紹介されております。そのひとつとしてLRIによる健康環境問題に対する取り組みがあげられます。本年はこのSAICMの最終年にあたりますが、目標達成を目指し、より一層のLRIの推進を行っていきたくと考えております。

2019年度のLRIの取り組みにおいては、研究内容がより世の中のニーズを反映し、その成果の社会への貢献をめざして、LRIで取り組む6つの研究テーマに対する募集を行い、応募のあった中から3件の研究課題を採択しました。1件目は「ヒト幹細胞試験による迅速・正確・低コストの化学物質ハザードAI評価法の開発」（藤渕教授・京都大）で、ヒトES細胞に化学物質を作用させ、得られた毒性反応に関する遺伝子ネットワークを機械学習させることで、人における毒性予測評価システムの開発を行っていきます。2件目は「ヒトT細胞の活性化・分化誘導（Key event 4）を指標に感作性・アレルギー誘発性を評価する新規代替法の開発」（善本教授・東京医科大）で、生体内でのアレルギー発症により近い、T細胞の活性化（感作性）や分化誘導（アレルギー誘発性）を指標とした新規3次元DC細胞/T細胞共培養系を用いた感作性試験代替法の開発を行っていきます。3件目は「劣化マイクロプラスチック由来吸着化学物質の体内動態モデルの構築と影響評価」（大嶋教授・九州大）で、紫外線照射により劣化させたポリエチレン、ポリスチレン等のマイクロプラスチックを作成し、これに化学物質を吸着させ、分配平衡、脱着/吸着速度を解析するとともに、生物の体内濃度を解析しモデル化についての研究を行っていきます。また、緊急な対応が必要な問題として1件の研究課題を採択しました。この研究は「マイクロプラスチック生成機構の解明」（黒田教授・群馬大）で、回収したプラスチックごみ、ならびに人為的に紫外線劣化もしくは力学劣化させた試料を用いて、高分子科学・高分子工学の観点から、マイクロプラスチックがどのようなプラスチック製品から、どのようなメカニズムで生成するのかを明らかにすることを目的に研究を行っていきます。

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



日本化学工業協会  
常務理事 坂田 信以

2019年  
**LRI** 成果報告書概要 (第7期)

一般社団法人 日本化学工業協会



## ■ LRI の公募・採択状況

LRI 第 7 期は、11 の研究課題の研究委託を実施しました。

そのうち 7 件を継続の研究課題として第 8 期に引き継いでおります。

第 8 期に向けた公募は 2019 年 11 月 11 日～ 12 月 16 日の間に実施され、全部で 35 件の応募を受けました。

組織内の各委員会による厳正なる審査により、合計 6 件を新規の研究課題として採択いたしました。

その結果、2020 年 3 月 1 日時点で、13 件の委託研究を実施しております。

### ● 採択研究課題

分 野	第 7 期 (2019.3~2020.2)	第 8 期(継続)	第 8 期(新規)	第 8 期 (2020.3~2021.2)
1. 新規リスク評価手法の開発と評価	4	2	1	3
2. ナノマテリアルを含む、 新規化学物質の安全性研究	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	4	5
4. 生態・環境への影響評価	1	1	—	1
5. その他、緊急対応が必要とされる 課題	4	3	1	4
計	11	7	6	13

## ■ 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	22
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	23
生態・環境への影響評価	24
その他、緊急対応が必要とされる課題	25



## 応募研究領域

17\_PT01-01：新規リスク評価手法の開発と評価

## 研究表題

*In vitro* 全身毒性評価チップデバイスの開発

## 代表研究者

福田 淳二（横浜国立大学・工・細胞組織工学研究室）

〒240-8501 横浜市保土ヶ谷区常盤台79-5 tel：045-339-4008 e-mail：fukuda@ynu.ac.jp

## 共同研究者

飯島 一智（横浜国立大学・工・医工学研究室）

諫田 泰成（国立医薬品食品衛生研究所・薬理部・第2室）

大久保佑亮（国立医薬品食品衛生研究所・毒性部・第3室）

大森 清美（横浜国立大学・産学連携・寄付講座）

## 研究内容要旨

近年、従来の動物実験代替法では困難であった化学物質による全身毒性評価が可能なBody on a chipの開発が注目されている。我々は、マイクロ流路で接続された領域内に、3次元の小腸や肝臓、心筋モデルなどを構築し、生体における暴露・吸収・代謝モードなどを踏まえた上で、毒性を発現する臓器を評価できるチップデバイスの開発に取り組んだ。様々な化合物が心臓の不整脈や心機能低下に影響を及ぼし生命の危機につながる。本研究では酸素供給の改善された当該チップデバイス上でヒトiPS心筋細胞をスフェロイド培養し成熟化が誘導されることを示した。さらに、セルモーションイメージングシステムと組み合わせることで、外部刺激に対する拍動応答を評価できることを示した。また腸モデルについては、ゲルビーズに腸内細菌を包埋することで共培養を実現し、生体に近い物質透過性が得られることを示した。また、肝とがんのスフェロイドを共培養し、生体内と同様のプロドラッグの抗ガン活性上昇をチップデバイス上で再現した。皮膚表皮細胞と共培養する改良型h-CLATでは、従来のh-CLATにおいて偽陰性になってしまう化合物について、偽陰性を改善可能であることが示唆された。最後に、ゲノム編集を利用してヒトiPS細胞からシグナルレポーター細胞を作り、各種シグナル物質の添加によって、発光強度が上昇し、その阻害剤によって応答が消失することを示した。シグナル伝達の攪乱を指標とした化学物質の催奇形性活性の評価モデルとして確立したいと考えている。

## 研究期間

2019年3月 - 2020年2月

## 特記事項

日化協LRI研究報告会にてポスター発表「*In vitro* 全身毒性試験チップデバイスの開発」（東京、2019年8月30日）

## 成果発表

1. 澤田結花、三浦結美、小林英恵、飯島一智、福田淳二、板垣宏、「THP-1及び未分化/角化NHEKの共培養系における免疫毒性評価の試み」、第46回日本毒性学会学術年会、徳島市、2019年6月
2. 品川雄俊、福田淳二、遠山周吾、藤田淳、福田恵一、諫田泰成、佐塚元乃、「酸素透過性スフェロイド培養器を用いたiPS細胞由来心筋細胞の成熟化」、化学工学会横浜大会、横浜市、2019年8月
3. T. Usui, D. Qin, J. Fukuda, "Co-culture of CACO-2 cell sheets and E. coli-encapsulated microbeads for *in vitro* intestine model", APCCHE2019, Sapporo, September, 2019
4. 山村友梨恵、福田淳二、「複数の3次元組織モデルを搭載した薬剤評価チップデバイス」、第32回日本動物実験代替法学会、つくば市、2019年11月
5. 秦東音、臼井俊博、福田淳二、「腸管上皮および細菌包埋ビーズの共培養による*in vitro*腸管上皮モデル」、第32回日本動物実験代替法学会、つくば市、2019年11月

**応募研究領域**

17\_PT01-02：新規リスク評価手法の開発と評価

**研究表題**

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

**代表研究者**

宮崎 航（弘前大学大学院保健学研究科・生体検査科学領域）

〒036-8564 青森県弘前市本町66-1 tel：0172-39-5955 e-mail：miya@hirosaki-u.ac.jp

**共同研究者**

鯉淵 典之（群馬大学大学院医学系研究科・応用生理学）

天野 出月（群馬大学大学院医学系研究科・応用生理学）

加藤 貴彦（熊本大学大学院生命科学研究部・公衆衛生学）

**研究内容要旨**

新規に開発される化学物質は我々の生活の質の向上に寄与しう一方、ヒトの健康に影響を及ぼす可能性もある。そのため、毒性影響を未然に防ぐための予測・評価法の確立が急務である。我々は化学物質曝露による臓器への毒性を予測・評価する、血液中のcell-free circulating DNA (cfDNA) およびcell free fetal DNA (cffDNA) に着目した新規スクリーニング法の開発を進めている。今期は「臓器障害モデルマウスならびに化学物質曝露マウスのcfDNA/ cffDNAを用いたマーカーの評価並びにスクリーニング法のプロトタイプの開発」「妊娠期化学物質等曝露動物のcffDNAを用いた母体及び胎児への臓器傷害予測法の開発」、「化学物質の毒性評価や臨床試験に耐えうるより簡便かつ迅速な検出法の開発」を中心におこなった。

まず、化学物質曝露マウスcfDNAを用いたスクリーニング法のプロトタイプの開発のため、ニコチン、アルコール、高脂肪食曝露を行ったマウスを用いた解析を進め、アルコールおよび高脂肪食曝露による肝臓、小脳での傷害を検出した。次に、妊娠期化学物質等曝露動物のcffDNAを用いた母体及び胎児への臓器傷害予測法の開発は、四塩化炭素を母体に曝露し、母体血を用いて胎児臓器の傷害の検出を進めたが、胎児臓器における傷害を検出することができなかった。さらに、化学物質の毒性評価や臨床試験に耐えうるより簡便かつ迅速な検出法の開発のため、Oligoribonucleotide Interference-PCR (ORNi-PCR) に着目した改良型手法について検証を行い、迅速・簡便・安価化に近づく結果が得られた。

以上から、化学物質曝露により傷害を受ける臓器の特定と毒性の程度について、血液を用いて迅速に予測・評価する手法の開発に大きく前進した。一方、胎児臓器への化学物質影響の評価法ならびにスクリーニング法の迅速・簡便・安価化についてはさらなる検証が必要である。

**研究期間**

2019年3月－2020年2月

**特記事項**

日化協LRI研究報告会にてポスター発表「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」（東京、2019年8月30日）

**成果発表**

第9回アジア・オセアニア生理学会連合2019年大会（The 9th Federation of Asian and Oceanian Physiological Societies Congress: FAOPS2019）にてポスター発表

「A novel screening system to predict injured organs using cell-free DNA in serum」

## 応募研究領域

18\_S01-01：新規リスク評価手法の開発と評価

## 研究表題

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

## 代表研究者

宮澤 正明 (花王株式会社 安全性科学研究所 主任研究員)

〒321-3497 栃木県芳賀郡市貝町赤羽2606番地 tel : 080-8466-6147 e-mail : miyazawa.masaaki@kao.com

## 共同研究者

水町 秀之 (花王株式会社 安全性科学研究所 研究員)

## 研究内容要旨

既存の動物実験代替法において、難水溶性物質 (例: log Kow>3.5) は試験への適用や判定が困難であるという共通の課題が存在する。そこで我々は、被験物質の溶解性に関わらず、動物試験同様の広い適用性を有するツールとして再構築ヒト表皮モデルに着目し、角化細胞応答に関わる4つの遺伝子発現変化を指標にした試験法EpiSensAを開発した。動物試験に対する予測性を検証した結果、EpiSensAは水溶性物質で既存代替法と同等、難水溶性物質ではより高い予測性を有することを明らかにした。そこで本研究では、EpiSensAのOECDテストガイドライン収載を目的に、EpiSensAの施設内および施設間再現性を検証するため、2018年7月よりJaCVAM (日本動物実験代替法評価センター) の下で国際バリデーション研究を開始した。昨年度はコーセー、食品薬品安全センター、ライオンの非熟練者4名に技術移譲性検証を実施し、無事達成条件を満たしたことから、VMT (validation management team) メンバー内で技術移譲の完了が合意された。これを受け、2018年11月より15物質を用いたPhase I (施設内再現性検証) が開始された。Phase IはPhase I-A, Phase I-B, Phase I-Cの3パートに分けられ、それぞれのパートではブラインドにて5物質を用いた3回の繰り返し試験を実施することが決定した。Phase I-Aを実施した結果、3施設中2施設はVMTで定められた施設内再現性の目標値 (>85%) を達成できなかったが、その後下記の3点に関してプロトコルの修正が行われ、VMTの合意を得られた:i) 溶媒対照の成立基準に関する統計学的な見直し、ii) 試験濃度の公比を狭めて追加試験を行う判断基準の明確化、iii) 内在性コントロール遺伝子が成立基準を満たさない場合の追加試験要件の明確化。その後、改訂後のプロトコルに従い、必要に応じて追加試験もしくは再解析を行った結果、すべての施設で目標値を満たすことが確認された。続くPhase I-Bにおいても、改訂プロトコルに従い試験が行われ、全施設で施設内再現性が100%となった。結果として、これまで実施した10物質での施設内再現性は、3施設の平均として93%となることが確認された。以上の結果を受け、現在Phase I-Cを実施中である。

## 研究期間

2019年3月 - 2020年2月

## 特記事項

日化協LRI研究報告会にてポスター発表「再構築皮膚モデルを用いた*in vitro*皮膚感作性試験法EpiSensA (Epidermal Sensitization Assay) のバリデーション研究」(東京、2019年8月30日)

## 応募研究領域

19\_R01-01：新規リスク評価手法の開発と評価

## 研究表題

ヒト幹細胞試験による迅速・正確・低コストの化学物質ハザードAI評価法の開発

## 代表研究者

藤渕 航（京都大学iPS細胞研究所・未来生命科学開拓部門）

〒606-8507 京都市左京区川原町53 tel：075-366-7012 e-mail：fujibuchi-g@cira.kyoto-u.ac.jp

## 研究内容要旨

本研究は、化学物質のヒトへの悪影響を、ヒトES細胞・iPS細胞を用い、より外挿性の高い、かつ短期間及び低コストで予測可能な動物実験代替法を開発する。我々は、未分化なヒトES細胞に化学物質を作用させ、得られた毒性反応遺伝子ネットワークを機械学習させることで神経毒性、遺伝・非遺伝発がん性物質のカテゴリーを95%以上の予測率で予測可能な新たな手法「hEST」法を開発した。ES細胞は他の分化細胞と比較して発現している転写因子数が最大であることを確認しており、ES細胞を用いることで広範な化学物質反応性が期待される。本研究では、hEST法をさらに発展させ、心臓・神経・肝臓・血液など様々な化学物質による毒性作用に対応できるヒト毒性予測評価システムの開発を目指す。さらに、倫理問題が少なく、多様性に富み、企業においても利用しやすいヒトiPS細胞を用いて化学物質の評価を行う。

研究初年度として今年度は、1) 肝毒性物質10種及び試験に用いる細胞株として日本人ES・iPS細胞の男女計4株を選定し、ES細胞におけるIC10を決定した。驚いたことに8種の肝毒性物質に対してES細胞では細胞死が起り、IC10を測定することができた。しかし、iPS細胞の化学物質感受性は予想通り低かった。そこで、iPS細胞の感受性向上と標準化のため、既存のナイーブ細胞化技術に着目し、2) 4通りの手法を2種の培地及び3種のプレートコーティング法で計24通りの手法を検証し、3) 独自の培養法を開発した。その結果、独自開発した培地を用いた手法でiPS細胞の化学物質感受性が高まることを確認したが、この感受性は細胞継代につれて弱まることもわかった。この不安定さの解消のため、今後はさらなるiPS細胞の安定な高感受性細胞の作製法の開発を継続し、また、ES細胞を用いた遺伝子発現データの取得へと向かう予定である。

## 研究期間

2019年3月－2020年2月

## 特記事項

日化協LRI研究報告会にてポスター発表「ヒト幹細胞試験による迅速・正確・低コストの化学物質ハザードAI評価法の開発」（東京、2019年8月30日）

## 成果発表

1. 藤渕航「代替法としてのヒト幹細胞への大きな期待-その驚くべき潜在能力」日本動物実験代替法学会第32回大会、つくば、2019年11月
2. Panina Yulia、山根順子、小林健太、藤渕航“Development of a fast, reliable and low-cost toxicity prediction system using AI and reset iPS cells.”京都大学卓越大学院プログラム医学系研究交流サロン、ポスター発表、京都、2020年1月

## 応募研究領域

17\_PT02-01：ナノマテリアルを含む、新規化学物質の安全性研究

## 研究表題

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

## 代表研究者

津田 洋幸 (公立大学法人名古屋市立大学津田特任教授研究室)

〒467-8601 愛知県名古屋市長区瑞穂区田辺通3-1 tel：052-836-3496 e-mail：htsuda@phar.nagoya-cu.ac.jp

## 研究期間

カーボンナノチューブの毒性・発がん性評価において、従来の高額な吸入曝露試験法に比べて安価な経気管肺内噴霧投与 (TIPS) 法の確立と障害機序の解析を行うことを目的とした。多層カーボンナノチューブ (MWCNT) のうち、針状凝集体を作る MWCNT-7 (M-H社、壁層数40層) および MWCNT-N (N社、約30-50層)、および最近当研究室にて MWCNT-A (C社、150層) およびそれより層数が少ない MWCNT-B (C社、15層) も肺発がん性のあることを明らかにしてきた。本研究では2層カーボンナノチューブ (DWCNT) (直径1-3nm) (A社) を選び、発がん性のある MWCNT-7 と対比しつつ、急性・亜慢性・慢性毒性/発がん性について TIPS法を用いて解析検証した。

方法：10週齢雄ラットに短期試験では1匹あたり投与総量が DWCNT と MWCNT-7 がそれぞれ 0.25 および 0.5mg、長期試験では DWCNT は 0.125、0.25、0.5mg MWCNT-7 は 0.5mg をそれぞれ溶媒 (生食 + 0.5% 分散剤 PF68PF コポリマー) に懸濁して15日間隔日 (合計8回 TIPS) 投与した。対照群は無処置・溶媒群、陽性対照として肺・胸膜中皮に発がん性の分かっている MWCNT-7 を用いた。

短期試験：投与開始3および8週 (投与終了後1および6週)：肺組織の病理と生化学的材料、気管肺洗浄液、胸腔洗浄液上清と細胞ペレットの炎症性マーカーについて検体の分布、形状・炎症の程度と炎症性サイトカイン、DNA障害、酸化ストレスマーカーの解析において、DWCNT は MWCNT-7 より弱いことが分かった。

亜慢性試験 (52w)：検体被包肉芽と肺胞 Mφ の数は DWCNT > MWCNT-7、PCNA 陽性肺胞上皮の数は DWCNT < MWCNT-7 であった。多くの MWCNT-7 は肉芽被包不十分で肺胞内に沈着するものが多く見られた。両群2に腫瘍性病変は観察されなかった。

慢性毒性。発がん試験 (104w)：肺腫瘍 (腺腫 + 腺癌) は、溶媒群 1/25 に対して 0.5% DWCNT 群 7/24 (29.2%) で有意の増加 (P<0.048)、胸膜悪性中皮腫は MWCNT 群は溶媒群 0/25 に対して 16/25 (64%) で有意の増加であった (P<0.0001)。急性毒性が軽く、肉芽による被包化がより顕著な DWCNT に肺発がん性が MWCNT-7 より大きかったことは、MWCNT 群では悪性胸膜中皮腫の発生が 104w より早く発生したために肺腫瘍の発生するまで生存しなかったためと考えられるが、今後の検討課題である。同様の方法にて SWCNT 構造を含むカーボンナノホーン、ナノブラシについても検討をしている (現在 46w 経過中)。

## 研究期間

2019年3月 - 2020年2月

## 特記事項

日化協 LRI 研究報告会にてポスター発表「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」(東京、2019年8月30日)

## 成果発表

1. Abdelgied M., Elgazzar AM., Alexander D., Alexander W., Numano T., Iigo M., Naiki-Ito A., Takase H., Abdou KB., Hirose A., Taquahashi Y., Kanno J., Abdelhamid M., Tsuda H., Takahashi S. Pulmonary and pleural toxicity of potassium octatitanate fibers, rutile titanium dioxide nanoparticles, and MWCNT-7 in male Fischer 344 rats, Arch. Toxicol., 93 (4): 909-920, 2019
2. Abdelgied M., Elgazzar AM., Alexander TW., Numano T., Iigou M., Naiki-Ito A., Takase H., Hirose A., Taquahashi Y., Kanno J., Abdelhamid, M., Khaled AA., Takahashi S., Alexander BD, Tsuda H. Carcinogenic effect of potassium octatitnate (POT) fibers in the lung and pleura of male Fischer 344 rats after intrapulmonary administration, Particle and Fibre Toxicology, <https://doi.org/10.1186/s12989-019-0316-2>

## 応募研究領域

19\_R03-01：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

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

## 代表研究者

善本 隆之（東京医科大学・医学総合研究所・免疫制御研究部門）

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

## 共同研究者

溝口 出（東京医科大学・医学総合研究所・免疫制御研究部門）

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

## 研究内容要旨

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

この第7期では、3次元DC/T共培養系を用いて6種類の代表的な感作性化学物質で刺激した末梢血CD14+単球由来DCを、さらに、2ステップ3次元DC/T共培養系でアロジェニックなナイーブCD4+T細胞と反応させて検討を行った。その結果、呼吸器感作性化学物質では、刺激5日後にTh2分化のマーカーサイトカインであるIL-4の発現増強が見られた。さらに、複数の方法によりIPS細胞からDC前駆細胞へ分化誘導し、その途中で、細胞生存や細胞周期などに関与する遺伝子を導入し、複数の細胞株を得た。その中には、末梢血単球と同様にDCへの成熟化を示し、3次元DC共培養系で、呼吸器感作性化学物質刺激より、より強いOX40L発現増強の傾向を示す細胞も見られ、さらに検討を続けている。

## 研究期間

2019年3月 - 2020年2月

## 特記事項

日化協LRI研究報告会にて口頭発表「化学物質の呼吸器感作性*in vitro*評価法の開発」とポスター発表「ヒトT細胞の活性化・分化誘導（Key event 4）を指標に感作性・アレルギー誘発性を評価する新規代替法の開発」（東京、2019年8月30日）

## 成果発表

1. 溝口出、善本隆之他：化学物質のアレルギー感作性・誘発性を評価する新規動物実験代替法の開発、第32回日本動物実験代替法学会（つくば、2019年11月20-22日）
2. Mizoguchi I, Yoshimoto T, et al. Development of a novel alternative method for evaluation of sensitizing potential and allergenicity by measuring human T cell activation and differentiation *in vitro*. 第48回日本免疫学会総会・学術集会（浜松、2019年12月11-13日）

### 応募研究領域

18\_S04-01：生態・環境への影響評価

### 研究表題

PNEC 導出における種の感受性分布の役割とその簡易推定方法の探索

### 代表研究者

加茂 将史 (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 主任研究員)  
e-mail : masashi-kamo@aist.go.jp

### 共同研究者

岩崎 雄一 (国立研究開発法人 産業技術総合研究所 安全科学研究部門 主任研究員)  
内藤 航 (国立研究開発法人 産業技術総合研究所 安全科学研究部門 主任研究員)

### 研究内容要旨

本研究課題では、生態リスク評価に用いられる予測無影響濃度 (PNEC) を導出するための新たな方法論として種の感受性分布 (SSD) に着目し、(1) 限られたデータから SSD を推定する方法論の開発、(2) SSD を用いた評価手法による不確実性の定量化について研究を行った。研究 (1) では、SSD (対数正規分布を仮定) の平均と標準偏差を簡易的に予測できるモデルを構築するために、急性毒性データに着目し、既存のデータの収集整理を行い、64物質において急性毒性データに基づく SSD を推定した。次いで、化学物質の特性値 (logKow などの記述子や藻類、甲殻類、魚類からランダムに1種ずつ抽出した生物3種の急性毒性データの平均や標準偏差) を説明変数とした予測モデルを構築した。予測モデルは赤池情報量規準 (AIC) によるモデル選択を行い、AIC 最小のモデルをベストモデルとして選出した。SSD の平均の予測には生物3種の毒性値の平均のほかに、分子量や農薬かどうかの変数、SSD の標準偏差の予測には生物3種の標準偏差に加えて、分子量、農薬かどうかの変数、蒸気圧が選択された。いずれのモデルでも実測値と予測値の誤差は小さく、急性毒性データに基づく SSD の平均と標準偏差を精度良く予測できるモデルが構築できた。また、15物質について慢性毒性データに基づく SSD の平均及び標準偏差を推定し、予備的な検討を始めた。研究 (2) においては、前期に得られた成果について、学会や学術誌において公表し成果の普及に努めた。また、急性毒性データから推定した SSD の標準偏差を用いて、精度良く生態系が保護できる PNEC を設定するのに必要な安全係数を推定した。

### 研究期間

2019年3月 - 2020年2月

### 特記事項

日化協 LRI 研究報告会にてポスター発表「PNEC 導出における種の感受性分布の役割とその簡易推定方法の探索」(東京、2019年8月30日)

### 成果発表

1. Kiyon Sorgog and Masashi Kamo. Quantifying the precision of ecological risk: Conventional assessment factor method VS. species sensitivity distribution method. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. Volume 183, 15, November 2019. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2019.109494>
2. 第29回 (2019年) SETAC Europe Annual Meeting 2019年5月27日、フィンランド・ヘルシンキ、「Assessment factor and SSD methods: which one provides more protective threshold for the ecosystem against adverse effects of toxicants?」. Kiyon Sorgog, Masashi Kamo, Yuichi Iwasaki, Wataru Naito
3. 第25回 (2019年) 日本環境毒性学会研究発表会「限られたデータから種の感受性分布を推定する方法の開発」Sorgog Kiyon, 岩崎雄一、2019年9月25日、国立研究開発法人国立環境研究所
4. 国立研究開発法人 産業技術総合研究所エネルギー・環境領域第13回E&Eフォーラム、「限られたデータから種の感受性分布を推定する方法の開発」茨城県つくば市、2019年12月4日 Sorgog Kiyon、岩崎雄一
5. 令和元年度 (2020) エネルギー・環境シンポジウムシリーズ 安全科学研究部門講演会、「限られたデータから種の感受性分布を推定する方法の開発」東京都江東区、2020年1月29日 Sorgog Kiyon、岩崎雄一、加茂将史、内藤航
6. 第54回 (2020年) 日本水環境学会年会「急性毒性値に基づく種の感受性分布を限られたデータから推定する」Sorgog Kiyon、岩崎雄一、2020年3月17日、岩手大学上田キャンパス

## 応募研究領域

17\_S05-01：その他、緊急対応が必要とされる課題

## 研究表題

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

## 代表研究者

楠原 洋之（東京大学大学院薬学系研究科分子薬物動態学教室・教授）

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

## 共同研究者

水野 忠快（東京大学大学院薬学系研究科分子薬物動態学教室・助教）

木之下節夫（東京大学大学院薬学系研究科分子薬物動態学教室・受託研究生）

## 研究内容要旨

現在、あらゆる環境において生物は常々化学物質に曝露している。このとき化学物質は多種多様であり、必ずしも単一の化学物質に曝露している訳ではなく、複合的に曝露している事例も考えられる。その結果、単一の化学物質曝露では生じ得なかった生体応答・細胞応答が生じるのではないかと懸念されている。複合曝露を適切に予測、評価するには、各化学物質が本来有している隠れた生物作用を把握する必要がある。それを可能にするのが、オミクス解析である。本研究では、プロファイルデータの取得方法、データ解析技術の両面において革新的な技術を導入してオミクス解析を行うことで、化学物質複合曝露の予測・評価という課題解決に取り組む。

本研究は、①二次元電気泳動（2DE）を用いたプロテオームプロファイルデータの新規取得方法と、②プロファイルデータの新規解析手法を二柱据えている。第7期では、第6期までの成果を元に、我々が提唱する「研究者が必ずしも定義していない（できていない）表現型をも利用して、生体応答を体系的に捉える」という概念、ディープフェノタイピングの検証を行うことを目的とした。

第6期までに、再現性の高い2DEによるプロテオームプロファイルデータを取得可能な実験系を構築することに成功し、抗がん剤である bortezomib のプロテオームプロファイルがコントロールと大きく異なることを示した。本成果は、Biol Pharm Bull 誌に掲載されている [1]。そこで今期は、複数の抗がん剤のプロテオームプロファイルを取得し、各薬物の特性をシグネチャーとして抽出可能か否かを評価した。さらに薬物を併用した際のプロテオームプロファイルも取得し、複合曝露を検出可能か否かについても評価した。結果、6種類の抗がん剤のうち、4種類の作用を明確に区別可能な指標を取得可能であることが明らかとなった。作用が認められなかった2剤に関しては、そもそもの処理濃度が低かった可能性が考えられる。現在これらの成果について論文投稿準備中である。

データ解析（作用分離解析）に関しては、第6期までに樹立した Orthogonal Linear Separation Analysis (OLSA) に、複合的な作用の分離度をノンバイアスに決定する方法論を導入した。これまでどの程度の粒度で分離するかについては経験的に決定してきたものの、これにより、OLSA を用いることで既存知見に依らない作用分離を一貫して行うことが可能となった。上記の成果は現在投稿準備中である。本手法も含めた一連の OLSA を用いたプラットフォームにて、天然物 Rescinnamine の作用解析を実施した。天然物は薬物に比べるとより複合的な作用を持っていると考えられ、最終的なアウトプットとして化学物質を想定した際の活用可能性を計る試金石になると期待される。分離したところ、特に強い作用として4つの作用を持つことが推定された。このうち2つに関しては既存の生物学的知見から生物学的意義の解釈が容易であったため、*in vitro* 試験により評価したところ、確かに Rescinnamine は推定された2つの作用をいずれも持つことが明らかとなった。以上の結果は、OLSA を用いた分離解析により、複合的で作用が未知の化学物質に関しても作用理解が深まることを示唆している。

## 研究期間

2019年3月－2020年2月

## 特記事項

日化協 LRI 研究報告会にてポスター発表「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」（東京、2019年8月30日）

## 成果発表

学会) ICCA-LRI workshop, June 19-20, 2019, Stresa, Italy

論文) Kinoshita S, Biol Pharm Bull, 2019

### 応募研究領域

18\_R05-01：その他、緊急対応が必要とされる課題

### 研究表題

マイクロプラスチックの存在下、非存在下における魚類への生物蓄積と生物間濃縮に関する研究

### 代表研究者

鎌迫 典久（愛媛大学大学院農学研究科・生物環境学専攻環境保全学コース）  
〒790-8566 愛媛県松山市樽味3丁目5番7号

### 共同研究者

新野 竜大（株式会社L S Iメディエンス）  
高橋 真（愛媛大学大学院農学研究科・生物環境学専攻環境保全学コース）  
堀江 好文（秋田県立大学）

### 研究内容要旨

汚水処理設備や海域など実際の環境中でマイクロプラスチック（MP）を仲介することにより、MPに吸着している化学物質が効率的に生物に取り込まれて、生物濃縮または生物間濃縮が促進されることが懸念されている。そこで、我々の研究はMPに吸着している化学物質が生物体内で溶出されて、吸収/移行/蓄積するかどうかを明らかにすることを目的とする。

本年度は、MPへのPAHsの展着に用いる溶媒および定量分析スキームのブラッシュアップを行い、新しい条件で展着量の再測定を行ったところ、PE>PP>TFとなった。PAHsの吸着量とオクタノール水分配係数は有意な正の相関が確認された。さらに、純水よりも海水のほうがMPへのPAHs吸着量が多かった。生物濃縮度試験の設定濃度を定めるためメダカおよびミジンコについてMPB自体の急性毒性を確認する必要がある。メダカは全てのサイズのMPBで死ななかったが、ミジンコは直径0.2及び0.5  $\mu\text{m}$ のMPBで急性毒性を示した。メダカではベンゾ [a] ピレン、ピレンで延長急性毒性試験により毒性値が得られた。メダカ仔魚およびミジンコに直径5  $\mu\text{m}$ の蛍光MPBを摂食させ顕微鏡下で観察したところ、両者ともに腸管に溜まることが確認されたが、他の内臓および筋肉組織への移行は観察されなかった。また、生物間濃縮の検討を行うために蛍光MPがミジンコを介してメダカ稚魚移行するかどうかを観察した。ミジンコがメダカに食されてMPBは移ったが、MPBの蓄積は検出できなかった。

次年度は、PAHsを展着させたMPを摂食させて魚体中に蓄積した化学物質濃度を定量する。総摂食量と魚体内への化学物質量からその移行効率を求める。

### 研究期間

2019年3月 - 2020年2月

### 特記事項

日化協LRI研究報告会にてポスター発表「マイクロプラスチックを介した化学物質の魚類への生物蓄積と生物間濃縮に関する研究」（東京、2019年8月30日）

成果発表

1. 鎌迫典久、笠原晴海、Hoang Quoc Anh、高橋真、岡崎友紀代、新野竜大、マイクロプラスチックの魚類へのベクター効果に関する研究（1）、2019 第28回環境化学討論会プログラム
2. 鎌迫典久、マイクロプラスチックの生態影響、2019、環境ホルモン学会第22回研究発表会、東京、12月、要旨集
3. Norihisa Tatarazako, Kazufumi Misawa, Yukiyo Okazaki, DAPHNIA ACUTE TOXICITY OF MICROPLASTICS AND THE MICROCAPSULES, SETAC Europe 29th Annual Meeting 26 – 30 May 2019 | Helsinki, Finland, poster
4. Yukiyo Okazaki, Takahiro Ishizaka, Norihisa Tatarazako, Verification of vector effect by comparing the PAH intake from only water and water with microplastics in Daphnia acute test , SETAC Europe 29th Annual Meeting 26 – 30 May 2019 | Helsinki, Finland, poster
5. Norihisa Tatarazako, Yukiyo Okazaki, DAPHNIA ACUTE TOXICITY OF MICROPLASTICS DEPENDING ON THE SIZES SETAC North America 40th Annual Meeting 3-7 November 2019, Metro Toronto Convention Centre, Toronto, Canada
6. Yukiyo Okazaki, Norihisa Tatarazako, Shin Takahashi, Harumi Kasahara , Yaeko Sera, Tatsuhiro Niino, Study on the Contribution of Microplastics to Bioaccumulation and Biological Magnification Towards Fish SETAC North America 40th Annual Meeting 3-7 November 2019, Metro Toronto Convention Centre, Toronto, Canada

#### 応募研究領域

19\_R05-01：その他、緊急対応が必要とされる課題

#### 研究表題

劣化マイクロプラスチック由来吸着化学物質の体内動態モデルの構築と影響評価

#### 代表研究者

大嶋 雄治（九州大学大学院・農学研究院・水産生物環境学 教授）

〒819-0395 福岡県福岡市西区元岡7 4 4 West 5号館570 tel and Fax：092-802-4607 e-mail: yoshima@agr.kyushu-u.ac.jp

#### 共同研究者

島崎 洋平（九州大学大学院・農学研究院・水産生物環境学 准教授）

姜 益俊（九州大学・九州大学共創学部・准教授）

#### 研究内容要旨

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

よって本研究では、劣化させた粒状PEを作成し、アントラセンの脱着/吸着速度を測定した。その結果、劣化粒状PEは土壌の3～4倍吸着しやすいが、本PEで劣化による吸着の影響は観察されなかった。

次に、劣化粒状PEとアントラセンをメダカに共暴露して、その体内動態を調べた。その結果、劣化によるメダカ体内濃度の差はなかった。また劣化PE—アントラセンのメダカ体内動態モデルを作成して解析を行った。その結果、劣化による濃縮係数、吸収、排泄速度計数の差は2倍内であり、劣化による顕著な影響は認められなかった。一方シミュレーションの結果、PE粒子によるアントラセンのベクター効果が推測された。本年度は劣化PEについて試験を行ったが、劣化による吸着・脱着・蓄積への影響は観察されなかった。その原因として劣化度が弱く、また使用したPEの平均分子量が約1000と低いことが影響した可能性が残っている。より確実な結論を得るためには、劣化の度合い、素材の問題等をさらに検討する必要がある。

#### 研究期間

2019年3月－2020年2月

#### 特記事項

日化協LRI研究報告会にてポスター発表「劣化マイクロプラスチック由来吸着化学物質の体内動態モデルの構築と影響評価」（東京、2019年8月30日）

### 応募研究領域

19\_D08-01：その他、緊急対応が必要とされる課題

### 研究表題

マイクロプラスチック生成機構の解明

### 代表研究者

黒田 真一（群馬大学大学院理工学府環境創生部門）

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

### 共同研究者

香西 博明（関東学院大学理工学部理工学科）

栗山 卓（山形大学大学院有機材料システム研究科）

大谷 肇（名古屋工業大学大学院工学研究科）

五十嵐敏郎（金沢大学理工研究域）

比江嶋祐介（金沢大学理工研究域）

徳満 勝久（滋賀県立大学工学部材料科学科）

中谷 久之（長崎大学工学部化学・物質工学コース）

### 研究内容要旨

2次マイクロプラスチックが、どのようなプラスチック製品からどのようなメカニズムで生成するのかを、高分子科学・高分子工学の観点から明らかにすることを目的として、種々の手法で取り組んだ結果、次の結論が得られた。

熱分解分析法を用いた解析では、Py-APGC-MS測定により観測されるそれぞれの熱分解物に特徴的なイオンを高質量精度で抽出してイオンクロマトグラムを記録することにより、プラスチック混合物試料から個別の成分情報を引き出すことに成功した。

2次マイクロプラスチックの形態分析については、河川回収マイクロプラスチックと海岸回収物は、光誘起酸化が優先する屋外暴露品に近い崩壊であるのに対し、海洋回収物には亀裂群が観察されなかった。

微生物腐食を考慮した検討では、光酸化劣化（Abiotic）および微生物腐食（Biotic）によるPPの親水化、それに伴う水の侵入による親水化部の解離により、弱い力学的な刺激で容易に微細片の剥離（Cutting）が生じるという複合的な劣化機構“ABC degradation”が明らかになった。

化学発光分析結果からは、HDPEおよびPPといったポリオレフィン疎水性ポリマーであるため、海水の存在によって、試料温度の上昇や酸素拡散が抑制されたため劣化が抑制される傾向が認められた。

力学的作用に着目した結果からは、疲労によってプラスチックの微細化が進行する可能性が見いだされた。また、ジェットミルによってプラスチックの微細化が効率的に行えることが確認できた。

今後は、マイクロプラスチックの生成機構に関する文献および研究成果のデータベース構築を進めるとともに、プラスチックの長期屋外暴露によるマイクロプラスチック生成挙動の確認およびマイクロプラスチック促進生成試験法の開発を行う予定である。

### 研究期間

2019年3月－2020年2月

### 特記事項

日化協 LRI 研究報告会にてポスター発表「マイクロプラスチック生成機構の解明」（東京、2019年8月30日）

### 成果発表：(投稿論文のみ)

1. 黒田真一、「マイクロプラスチックに関する研究の動向」、マテリアルライフ学会誌、31(1): 13-18, 2019
2. 黒田真一、「マイクロプラスチック—その問題と研究動向」、次世代ポリオレフィン総合研究、13: 10-14, 2019
3. 五十嵐敏郎、「マイクロプラスチックから考えるPEの資源循環」、次世代ポリオレフィン総合研究、13: 23-30, 2019

## ■ 外部発表

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

新 LRI 第 7 期の研究に関連した外部発表については、各研究者の成果報告書概要に掲載しました。ここでは、それ以前の研究に関する外部発表について紹介いたします。

### 研究分野

#### 1. 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）

- 投稿論文：**
1. Seno A., Seno M. Commonly expressed genes among cancer stem cells induced from hiPSCs and Obtained from cancer tissues or cell lines. *Tumor and Microenvironment*, April-June;1 (2):45-54, 2018
  2. Seno A., Mizutani A., Aizawa K., Onoue R., Masuda J., Ochi N., Taniguchi S., Sota T., Hiramoto Y., Michiue T., Nair N., Seno M. Daunorubicin can eliminate iPS-derived Cancer Stem Cells via ICAD/CAD-Independent DNA Fragmentation. *Cancer Drug Resist*, 2:335-350, DOI: 10.20517/cdr.2019.01.
  3. Du J., Seno A., Sasada S., Xu Y., Oo A. K. K., Hassan G., Ueno S., Afify S. M., Zahra M. H., Okada N., Chen L., Fu X., Tokutaka H., Yan T., Seno M. Upregulated Ccl20 and Ccr6 in cancer stem cells converted from mouse iPS cells. *Journal of Research in Medical and Dental Science*, 8 (1):200-207, 2020
  4. Du J., Xu Y., Sasada S., Oo A. K. K., Hassan G., Mahmud H., Khayrani A. C., Md Jahangir A., Afify S. M., Kumon K., Mansour H. M., Nair N., Uesaki R., Zahra M., Seno A., Okada N., Chen L., Yan T., Seno M. Signaling Inhibitors Amplifying PI3K-AKT Pathway Convert iPS Cells into Cancer Stem Cells in Tumor Microenvironment. *Sci Rep*, accepted 2020

**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）

- 投稿論文：**
1. Yuhei Nishimura, Soichiro Murakami, Yoshifumi Ashikawa, Shota Sasagawa, Noriko Umemoto, Yasuhito Shimada, Toshio Tanaka, Zebrafish as a systems toxicology model for developmental neurotoxicity testing. *Congenital Anomalies*, 55 (1):1-16, 2015
  2. Yuhei Nishimura, Atsuto Inoue, Shota Sasagawa, Junko Koiwa, Koki Kawaguchi, Reiko Kawase, Toru Maruyama, Soonih Kim, Toshio Tanaka, Using zebrafish in systems toxicology for developmental toxicity testing. *Congenital Anomalies*, 56 (1):18-27, 2016
  3. Shota Sasagawa, Yuhei Nishimura, Tetsuo Kon, Yukiko Yamanaka, Soichiro Murakami, Yoshifumi Ashikawa, Mizuki Yuge, Shiko Okabe, Koki Kawaguchi, Reiko Kawase, Toshio Tanaka, DNA damage response is involved in the developmental toxicity of mebendazole in zebrafish retina. *Frontiers in Pharmacology*, 7:57, 2016
  4. Junko Koiwa, Takashi Shiromizu, Yuka Adachi, Makoto Ikejiri, Kaname Nakatani, Toshio Tanaka T, Yuhei Nishimura, Generation of a triple-transgenic zebrafish line for assessment of developmental neurotoxicity during neuronal differentiation. *Pharmaceuticals (Basel)*, 12 (4), 145, 2019

**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（京都大学大学院 医学研究科 放射線遺伝学）

**投稿論文：**1. Ibrahim M. A., Yasui M., Saha L. K., Sasanuma H., Honma M., Takeda S., Enhancing the sensitivity of the thymidine kinase assay by using DNA repair-deficient human TK6 cells. *Environ Mol Mutagen*, Apr 3. doi: 10.1002/em.22371. 2020

**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）

**投稿論文：**1. Yasunari Matsuzaka, Yoshihiro Uesawa, Prediction Model with High-Performance Constitutive Androstane Receptor (CAR) Using DeepSnap-Deep Learning Approach from the Tox21 10K Compound Library. *Int J Mol Sci*, 20, 4855; doi:10.3390/ijms20194855. 2019

2. Yasunari Matsuzaka, Yoshihiro Uesawa, Optimization of a Deep-Learning Method Based on the Classification of Images Generated by Parameterized Deep Snap, a Novel Molecular-Image-Input Technique for Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR) Analysis. *Front Bioeng Biotechnol.*, 7:65, 2019

3. 植沢芳広, 大規模副作用データベースと計算毒性学に基づく副作用予測 (Adverse Effect Predictions Based on Computational Toxicology Techniques and Large-scale Databases), *薬学雑誌*, 138 (2):185-190, 2018

4. 植沢芳広, 化学構造からの有害性発現予測：人工知能技術の適用 (AI-based QSAR Modeling for Prediction of Active Compounds in MIE/AOP), *薬学雑誌*, 140 (4):499-505, 2020

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 2019

### 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](mailto: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。

2020年7月発行

2020.07.800