

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)

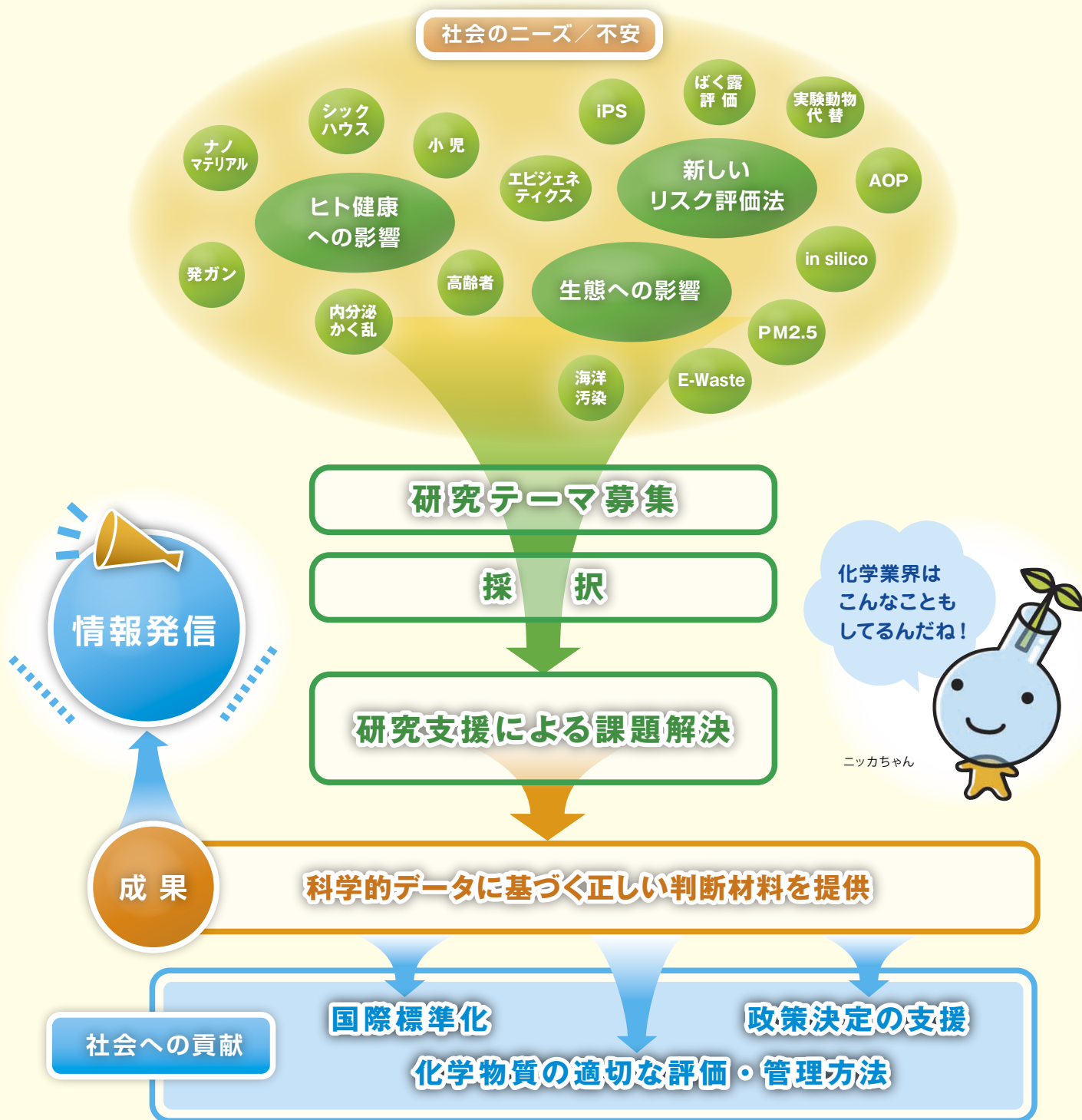
Annual Report 2022



2022

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 2022

一般社団法人 日本化学工業協会



国際的な化学品管理における LRI 活動の貢献

COVID 19 感染拡大の影響もあって、当初 2020 年 10 月に開催が予定されていた ICCM-5 (5th International Conference on Chemicals Management 第 5 回国際化学物質管理会議) が、ようやく本年 9 月にドイツのボンで対面形式にて開催されることになりました。この会議では今後の新たな化学物質管理の枠組みとして、「ポスト SAICM」の策定も予定されています。

この国際化学物質管理会議は、2002 年のヨハネスブルグサミット (WSSD) において、「2020 年までに化学物質の製造と使用による人の健康と環境への著しい悪影響を最小化することを目指す」とした目標が合意され、続いて 2006 年 2 月の第 1 回国際化学物質管理会議 (ICCM-1) において目標達成のための取り組み方法として SAICM (国際的な化学物質管理のための戦略的アプローチ) が採択されたことから歴史が始まります。

そしてこれまで ICCM-2 (2009 年 5 月) にはナノテクノロジーや製品中の化学物質等の新規政策課題の検討、ICCM-3 (2012 年 9 月) では内分泌かく乱物質をこの新規政策課題に加え、ICCM-4 (2015 年 9 月) では環境残留性医薬汚染物質をさらに新規政策課題に追加し、かつ「ポスト SAICM」の準備のための会合立ち上げが合意されました。そして、ICCM-5 の開催に先立ち、これまでの進捗確認と共に、「ポスト SAICM」全体の方向性を定めるハイレベル宣言案とそれに紐づく戦略的目的やターゲット等についての議論が重ねられてきました。

時代は WSSD から 20 年以上が過ぎましたが、その目的を達成するための、ライフサイクル全体における化学物質の適正な管理や、持続可能な化学品の開発、あるいはそれらの適正管理のための安全性評価手法確立等の必要性は変わることはありません。

日化協は国際的 LRI 活動を通じて、社会ニーズに沿った新たな安全性評価技術の開発を支援し、化学産業の更なる発展や持続可能な社会の構築に貢献していくことを、引き続き目指して参ります。皆様におかれましても、昨年同様、LRI 活動へのご理解と、積極的なご参画をお願い申し上げ、今後の LRI 活動にご期待頂きたく存じます。

LRI 運営委員会委員長 (三菱ケミカル株式会社) 原田 靖之

LRI — 新たな研究方向の提案

現代社会において化学物質の果たしている大きな役割については誰もが認めることと思います。一方、化学物質は諸刃の剣であり、安全性を確保しつつその有用性を如何に最大限発揮させるかが問われています。

私自身は化学物質の安全性確保対策として

- 1) 規制プラス自主管理
- 2) 事前審査プラス事後管理 を推奨してきました。

多種多様な化学物質の安全管理には 1) が必要であり、その化学物質を最もよく理解している事業者の自主管理の役割が今後ますます重要になってきます。2) についてもすべての安全に係わる面を事前審査でカバーすることは不可能です。ヒトを対象とした安全性試験が行われ、医師という高度な科学者によって管理使用される医薬品においても予期しない副作用が出ていることも事実です。事後管理の重要性が理解されるものと思います。

昨今の LRI の研究テーマを見ていると、代替法の開発及びマイクロプラスチック問題にかかわる研究テーマが多く採択されています。前者の研究は動物愛護の面から、さらには試験機関の試験実施可能数、試験に係る費用と期間、毒性メカニズムの研究面への貢献などを考えれば当然に目指すべきテーマであることは自明であり、まさに LRI のテーマと言えます。今後の更なる研究の進展を期待するとともに、日化協の会員が持つ *in vivo* 試験の情報が代替法の発展に幅広く利用されることを期待しております。

もう一方のマイクロプラスチックの問題ですが、LRI のテーマとして種々のテーマが採択されています。私自身はこれに異を唱えるものではありません。

以下は LRI のテーマとして適切かどうか、疑問が残る中であえて今後の研究分野として提案をする次第です。

環境問題の解決には技術と制度・教育の両面からのアプローチが必要です。私自身、マイクロプラスチック問題は廃棄物問題と考えております。これに対する技術的なアプローチには生分解性プラスチックへの移行などがあります。そして制度的なアプローチとしてはレジ袋などの有料化、デポジット制度の導入などがあります。

これらの制度の導入に当たって私自身が最も大切と思っていることは消費者の教育と理解です。この面での研究領域としては、如何に問題点を認知し、それを市民としての消費や廃棄の行動に移すかなどがあります。

今後は自然科学ばかりでなく人文科学、社会科学の専門家も交えた LRI 研究テーマが発足することを期待しております。

LRI 顧問会議議長 (秋草学園短期大学) 北野 大

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

(1) LRI とは

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

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

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

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

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

(2) LRIの目的、使命及び原則

LRIでは下記の3点を目的として掲げています。

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

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

実施に当たっての原則としては、

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

が挙げられ、特色のある研究助成事業としての評価を受けています。

(3) LRIの成果

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

■ 科学的知識を広げる

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

■ 安全管理能力の向上

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

■ 公共政策の決定を支援

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

(4) LRI運営方法

① 成果活用強化に向けた取組み

「社会のニーズへのマッチ」と「課題の解決」に重点をおき2012年にスタートした新LRIは2022年度で第10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

3年毎の中期研究戦略の策定および毎年のRfPの提示においては、調査・ヒアリング等で収集した情報について、「社会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化学産業以外のステークホルダーの観点も加えた重要度分析を実施しています。2022年度(第10期)は、2020年度に策定した③に示す6つの研究分野に基づいたLRI研究を推進いたしました。

(2) 課題解決型

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

(3) 情報発信

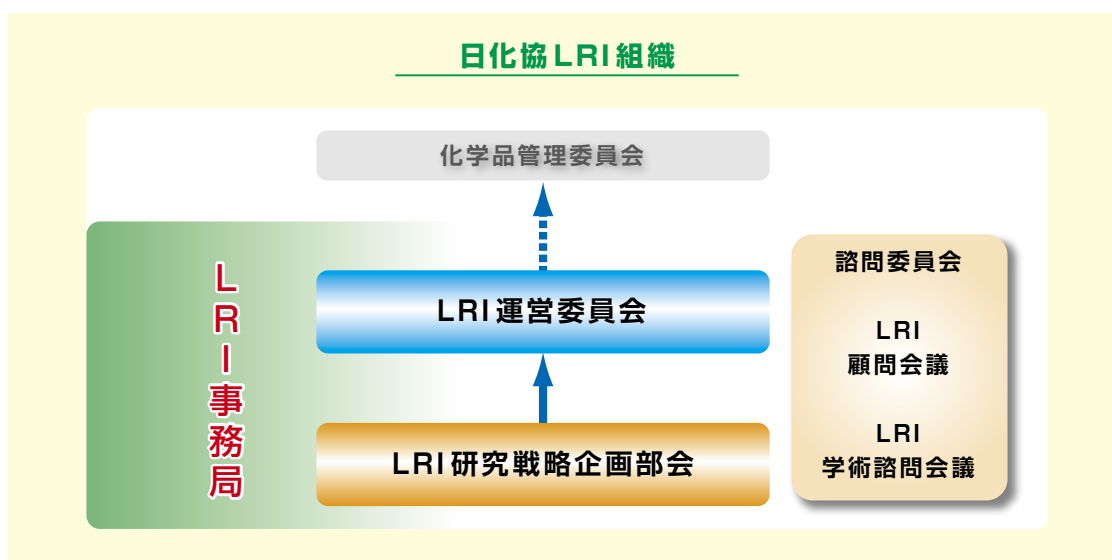
LRIでは、専門家だけを対象にするのではなく、一般消費者の皆様にも分かりやすく伝えるということも重要なポイントと考え、色々な広報活動も行っています。LRIの研究成果や課題募集等の活動全般を専用のウェブサイトから発信すると共に、成果の公開として、研究報告会、Annual Report(本誌)の他、各種学会での講演、展示等も行っています。また、LRIの知名度向上と各学会との関係強化、若手研究者の育成を目的に、日本毒性学会及び日本動物実験代替法学会にLRI賞を設置しています。

③ 2023年度(第11期)の研究分野

1	動物実験代替法の開発
2	新規な課題を解決するための試験方法の開発
3	ヒトのばく露に関する研究
4	環境へのばく露に関する研究
5	新しい特性を持つ化学物質の安全性評価
6	規制のための安全性評価を容易にする評価法の開発

(5) LRIの組織

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



現在の諮問委員会のメンバーは以下の通りです。

■ LRI 顧問会議 委員(敬称略)

2023年7月1日現在

氏 名	所 属 役 職 等
● 議長	
北野 大	秋草学園短期大学 学長
● 委員	
有田 芳子	主婦連合会 常任幹事
織 朱實	上智大学 地球環境学研究科 教授
蒲生 昌志	国立研究開発法人 産業技術総合研究所 安全科学研究部門 副研究部門長
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 食品添加物部 特別研究員
高橋 義和	UAゼンセン 製造産業部門 副事務局長
堤 康央	大阪大学大学院 薬学研究科 教授
野原 恵子	国立環境研究所 環境リスク・健康領域 客員研究員
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
三森 国敏	東京農工大学 名誉教授

■ LRI 学術諮問会議 委員(敬称略)

2023年7月1日現在

氏 名	所 属 役 職 等
石塚真由美	北海道大学大学院 獣医学研究院 環境獣医学科学分野 毒性学教室 教授
国末 達也	愛媛大学 先端研究・学術推進機構 沿岸環境科学研究センター 化学汚染・毒性解析部門 教授
杉山 圭一	国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 変異遺伝部 部長
關野 祐子	東京大学大学院 農学生命科学研究科 獣医学専攻 獣医衛生学教室 特任教授
高橋 祐次	国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 毒性部 動物管理室 室長
中西 剛	岐阜薬科大学 生命薬学大講座 衛生学研究室 教授
山田 隆志	国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 安全性予測評価部 第四室 室長
山田 丸	独立行政法人 労働者健康安全機構 労働安全衛生総合研究所 化学物質情報管理研究センター ばく露評価研究部 上席研究員
山本 裕史	国立研究開発法人 国立環境研究所 環境リスク・健康領域 副領域長
吉岡 靖雄	大阪大学 先導的学際研究機構 微生物病研究所 BIKEN次世代ワクチン協働研究所 ワクチン創成グループ 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
鰐淵 英機	大阪公立大学大学院 医学研究科 分子病理学 教授

(6) 国際的な協調

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

● Steering Committee :

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

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

● Planning Group :

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

ICCA LRI では、科学的根拠に基づく意思決定を行う上で、業界が直面している課題に取り組むことを目的にデザインされた Global Research Strategy (GRS) を策定しており、その時々ニーズを的確に反映するため、数年ごとに改訂しています。最新版は 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	- 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。 - 動物試験の削減と代替に重点を置いて 3R を支援する。	- 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ばく露モデルを構築する。	- 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。 - 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	- 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。 - 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。	- 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。 - 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。	- 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。 - 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。
JCIA	- AOP を考慮した代替試験法、予測手法を開発する。 - 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。	- 化学物質の環境ばく露評価法を開発する。 - 化学物質に対する複合ばく露の影響を評価する。	- 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。 - 化学製品の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。2022 年度は、日本がホスト国となり横浜で開催されました。ワークショップの様子は次章に詳細を掲載しています。

● 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11期委託研究課題

LRI 第11期は、第9期に設定した研究分野において、新たに採択した5件の研究課題を含む、12件の研究委託を実施しています。

(敬称略)

課題番号	研究課題	氏 名	所 属
21-2-01	肺胞マクロファージの活性化機構を基盤とした炎症性微粒子の評価法の開発	黒田 悦史	兵庫医科大学
21-3-01	2 層膜皮膚拡散モデルを用いた化学物質の経皮暴露後の吸収性 in silico 予測	藤堂 浩明	城西大学
22-1-04	ヒト iPS レポーター細胞を用いたシグナルかく乱を指標とする発生毒性試験法	福田 淳二	横浜国立大学
22-3-01	生理学的薬物動態モデルを用いる化学物質のデータ駆動型ヒト体内ばく露量予測手法の開発	山崎 浩史	昭和薬科大学
22-5-03	マイクロプラスチックのベクター効果推定モデル構築とそれを用いた実環境中での影響予測	大嶋 雄治	九州大学
22-6-02	反復投与毒性の評価のための統計学的・数理科学的アプローチによる客観的なリードアクロス手法の開発	吉成 浩一	静岡県立大学
22-D-01	リスク評価に寄与するマイクロプラスチック生成の機構・速度の解明および標準マイクロプラスチックの調製	比江嶋 祐介	金沢大学
23-1-03	ゼブラフィッシュを用いた催奇形性評価の代替法開発	平田 普三	青山学院大学
23-5-06	閉鎖性海域 大阪湾をモデルケースにしたマイクロプラスチックの生態リスク評価	堀江 好文	神戸大学
23-5-08	マイクロプラスチック汚染のリスク対策に資する環境負荷量・発生源解析と環境リスク評価の実践	内藤 航	国立研究開発法人 産業技術総合研究所
23-6-01	生物利用可能性を考慮した生態リスク評価手法の開発 —試験困難物質に対する毒性モデルの構築—	加茂 将史	国立研究開発法人 産業技術総合研究所
23-6-03	神経毒性・発達神経毒性試験の代替法の OECDTG 提案を目指した AOP475 公定化のためのバリデーション研究	關野 祐子	東京大学

※ 背景色は、新規採択課題

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、2005年以降、日米欧の3団体が持ち回りで国際ワークショップを開催しています。日本国内では2016年に兵庫県淡路島で初めて国立医薬品食品衛生研究所（NIHS）と共同開催し、この度、2022年に2回目を横浜市で、独立行政法人製品評価技術基盤機構（NITE）と共同開催しました。

今回のワークショップは「新たな安全性評価手法（NAMs：New Approach Methods）による化学物質のリスク評価の進歩：課題と機会」をテーマとして、2022年6月20日、21日の2日間、オンラインも活用したハイブリッド形式で行われました。海外26ヶ国/地域から総数379名の参加登録をいただき、本分野における関心が世界各国に広がっていることが窺えました。

ICCA-LRI and NITE 国際ワークショップ

“Advancing Chemical Risk Evaluations Through Use of New Approach Methods (NAMs): Challenges and Opportunities”

開催地：ヨコハマ グランド インターコンチネンタルホテル（オンラインとのハイブリッド形式）

開催日：2022年6月20日（月）～21日（火）

全体プログラム：

Monday, June 20	
Welcome	
12:40 - 13:00	Welcome and Opening Remarks Hideo Shindo - Director General, JCIA Dr. Fumihiko Hasegawa - President, NITE
Session I: Setting the Stage	
13:00 - 13:30	Setting the Stage: Developing and Implementing a Scientific Confidence Framework for New Approach Methodologies (NAMs) Dr. Kathleen Plotzke - The Dow Chemical Company, USA
13:30 - 14:00	Outlook on Chemical Risk Assessment with New Approach Methodologies under the Regulation in Japan Mitsuho Miyahara - Ministry of Economy Trade and Industry, Japan
14:00 - 14:30	The Development, Evaluation, and Application of New Approach Methods at US EPA Dr. Russell Thomas - U.S. Environmental Protection Agency, USA
14:30 - 15:00	Advancing Chemical Risk Evaluations through Use of New Approach Methods (NAMs): Challenges and Opportunities Dr. Elisabet Berggren - Joint Research Centre (JRC) - European Commission
Session II: Poster Session - Development of NAMs and Case Studies with NAMs	
Session Chair: Dr. Tokuo Sukata (JCIA)	
15:00 - 15:10	Overview of Poster Session Dr. Tokuo Sukata - JCIA
15:10 - 15:30	Afternoon Break
15:10 - 18:15	Poster Session
18:15	Adjourn Day
Tuesday, June 21	
Welcome	
8:30 - 8:40	Welcome and Agenda Review Taketoshi Fujimori - JCIA
Session III: Using New Approach Methods to Predict Repeat-Dose and Complex Apical Endpoints	
Session Chairs: Dr. Yuki Sakuratani (NITE) & Dr. Bruno Hubesch (Hubesch Consult)	

8:40 - 9:05	Development of safety prediction system (AI-SHIPS) for industrial chemical compound using AI by METI Dr. Kimito Funatsu - Nara Institute of Science and Technology, Japan
9:05 - 9:30	An <i>in vitro</i> battery for developmental neurotoxicity evaluation: from basic science to a regulatory paradigm shift in 21st century Toxicology Dr. Ellen Fritsche - IUF Leibniz Research Institute for Environmental Medicine, Germany
9:30 - 9:55	Internal Threshold of Toxicological Concern (iTTC): Where We Are Today and What Is Possible in the Near Future Dr. Corie Ellison - The Procter & Gamble Company, USA
9:55 - 10:20	Potential use of in silico methods for the ecological risk assessment in the chemical management in Japan Dr. Hiroshi Yamamoto - National Institute for Environmental Studies (NIES), Japan
10:20 - 10:40	Q&A and Panel Discussion Dr. Kimito Funatsu - Nara Institute of Science and Technology, Japan Dr. Ellen Fritsche - Leibniz Research Institute for Environmental Medicine, Germany Dr. Corie Ellison - The Procter & Gamble Company, USA Dr. Hiroshi Yamamoto - National Institute for Environmental Studies (NIES), Japan
10:40 - 11:00	Morning Break
Session IV: Integrating Exposure Assessment NAMs (Internal & External) into Risk Evaluations Session Chairs: Dr. Tomoya Yamada (Sumitomo Chemical) & Dr. Richard Becker (ACC)	
11:00 - 11:25	Practical Use of Toxicokinetics Information for a Read-Across of Repeated Dose Toxicity - A Case Study Using Halogenated Aliphatic Compounds Hepatotoxicity Category Dr. Shino Kuwa - National Institute of Technology and Evaluation, Japan
11:25 - 11:50	A case study of human risk assessment of a substance using a PBPK modeling technique Dr. Jun Abe - Sumitomo Chemical Co., Ltd., Japan
11:50 - 12:15	<i>In Vitro</i> Data To Parameterise PBPK Models For Inhalation Exposure (Cefic LRI project B21) Dr. Katharina Schwarz - Fraunhofer Institute for Toxicology and Experimental Medicine (ITEM), Germany
12:15 - 12:40	Development and Evaluation of a Holistic and Mechanistic Modeling Framework for Chemical Emissions, Fate, Exposure, and Risk Dr. Jon Arnot - ARC Arnot Research & Consulting, Canada
12:40 - 13:00	Q&A and Panel Discussion Dr. Shino Kuwa - National Institute of Technology and Evaluation, Japan Dr. Jun Abe - Sumitomo Chemical Co., Ltd., Japan Dr. Katharina Schwarz - Fraunhofer Institute for Toxicology and Experimental Medicine (ITEM), Germany Dr. Jon Arnot - ARC Arnot Research & Consulting, Canada
13:00 - 14:15	Lunch
Session V: The challenges towards improved risk evaluations - Quantitative Human Risk Session Chairs: Dr. Hajime Kojima (NIHS) & Dr. Bruno Hubesch (Hubesch Consult)	
14:15 - 14:40	Integrating New Approach Methodologies into Quantitative Risk Assessments Dr. Les Recio - ScitoVation LLC, Durham, NC
14:40 - 15:05	Evaluating the human relevance of chemically induced liver tumors in rodents - Quantitative risk assessment based on the mode of action - Dr. Satoki Fukunaga - Sumitomo Chemical Co. Ltd., Japan
15:05 - 15:30	Chemical Risk Assessment: Formaldehyde as a Case Example Use of SILMS to Inform Toxicology Testing Needs and Quantitative Risk Evaluations Dr. James Sherman - Celanese Corporation, USA
15:30 - 15:55	Opportunities for NAMs in an EU regulatory context Dr. Carl Westmoreland - Unilever, UK

15:55 - 16:15	Q&A and Panel Discussion Dr. Les Recio – ScitoVation LLC, Durham, NC Dr. Satoki Fukunaga – Sumitomo Chemical Co. Ltd., Japan Dr. James Sherman – Celanese Corporation, USA Dr. Carl Westmoreland – Unilever, UK
Closing: Closing Remarks and Next Steps	
16:20 - 16:35	Wrap-up Session Dr. Tatsuhiro Niino – Mitsubishi Chemical Corporation
16:35 - 16:45	Closing Remarks Dr. Fumihiko Hasegawa – President, NITE Hideo Shindo – Director General, JCIA
16:45	Adjourn

● ワークショップの概要

各国で動物実験に代わる新たな安全性評価手法であるNAMsの開発が進む中、今回は、「新たな安全性評価手法（NAMs）による化学物質のリスク評価の進歩：課題と機会」と題し、現在の知見を将来のあるべき姿と関連付け、NAMsにより得られたデータを化学物質リスク評価や政策決定に活用していくための議論を行いました。ポスターセッションのほか、有害性評価、ばく露評価、リスク評価の各領域についてセッションを用意し、具体的な課題やその解決法を共有するとともに、各トピックスの学術的な意義に加え、産学官それぞれの立場でこれから何をすべきか、NAMsの開発と規制利用を加速するための道筋に関する認識の共有が図られました。



セッション 1

「LRI活動の説明および日欧米3極のNAMs活用に向けた取り組み」

従来の動物を用いた安全性評価からNAMsを用いた手法に移行する際の課題について、4名の演者より、日米欧におけるこれまでの取り組みやNAMsの長所や限界に関する講演が行われ、国内化審査におけるNAMsを用いたリスク評価の現状と今後に関する展望や、米国EPAにおける定量的リスク評価におけるNAMs活用に向けた検討、欧州における持続可能な開発目標に向けた化学物質リスク評価の推進といった、各地域における状況が紹介されました。また、このセッションでは、NAMsが動物試験に代わる化学物質の安全性評価手法となるために不可欠となるNAMsの信頼性の向上に向け、今後必要となる追加研究などについて議論されました。

セッション 2

「ポスター発表：NAMs開発に関する最新の研究成果の紹介」

全30件の発表があり、有害性評価（ヒト健康影響、生態毒性）、ばく露評価を含む、幅広いトピックスに関する研究が紹介されました。ポスターは現地会場とオンラインの両方で公開され、現地参加者は会場で、オンライン参加者はウェブ上のプラットフォームで質問を行う形でポスター発表者と議論しました。

セッション 3

「反復投与毒性、複雑な毒性を予測するためのNAMsの開発」

このセッションでは、慢性毒性や肝毒性、腎毒性、発達神経毒性といった複雑な*in vivo*試験のエンドポイントを予測するNAMsの開発に関する研究が紹介されました。体内動態を踏まえた血中濃度閾値（Internal Threshold of Toxicological Concern (iTTC)）や*in vitro* 発達神経毒性試験、QSARを用いた生態毒性評価、日本で開発した毒性予測システムAI-SHIPSなどが議論され、今後、AOPに基づく有害性発現との関連性の解明や、*in silico*評価の利点と限界に関する理解、*in vitro*と*in silico*のNAMsの組み合わせたバッテリー評価が必要であるとの意見がありました。

セッション4

「内部および外部ばく露評価のためのNAMsの開発」

このセッションでは、リスク評価に用いられるPBPK (Physiologically based pharmacokinetic) モデルに関する研究として、PBPKモデルを用いた反復投与毒性試験のリードアクロス、キメラマウスを用いた精緻なヒトリスク評価、肺吸入PBPKモデル、ヒトや環境へのばく露評価モデルであるPROTEX-HT (PROduction-To-Exposure High- Throughput model)

In vitro データからヒトの吸入ばく露量を予測するモデル、オンラインプラットフォームであるEAS- E Suite (Exposure And Safety Estimation Suite) に関する研究が紹介されました。講演およびその後の質疑を通じて、NAMsを用いたリスク評価実施に向けて、ばく露量を精緻に予測するためのモデル構築が重要であることが認識されました。

セッション5

「リスク評価向上への挑戦：NAMsを使った定量的ヒトリスク評価」

このセッションでは、作用機序と体内動態を踏まえたトキシコゲノミクス解析や、肝毒性を有する化学物質によるヒト体内動態予測に向けた詳細解析など、NAMsを用いた定量的ヒトリスク評価に関するケーススタディーが紹介されました。定量的ヒトリスク評価に向け、*In vitro* 試験で認められた用量依存的な反応を*in vivo* に外挿するための手法の開発 (*In vitro* to *in vivo* extrapolation (IVIVE)) や、種差による違いも含め、作用機序を明らかにするNAMs (*in silico* および *in vitro*) の開発が必要であることなどが議論されました。

3. 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。2022年度は、新型コロナウイルスの感染拡大防止の観点から、オンラインとシンポジウムを現地からの配信とした、ハイブリッド形式で開催しました。日本毒性学会及び日本動物実験代替法学会に設置した「日化協LRI賞」の受賞記念講演をはじめ、LRI第9期で完了した研究の報告、LRI第10期で採択している研究課題のショートプレゼンテーション、また、「動物実験代替試験法の開発の一層の推進と実用化に向けて」と題したシンポジウムを企画しました。オンラインでは、約240名（ご登録申し込みID数）の方にご参加いただきました。

2022年 日化協 LRI 研究報告会プログラム

日時： 2022年8月26日（金） 9:00～17:00

会場： Web+現地からの配信（ハイブリッド形式）

プログラム：

（敬称略）

午前の部	
9:00- 9:05	開会挨拶 進藤 秀夫（一般社団法人 日本化学工業協会 専務理事）
9:05-11:05	第9期 終了した研究課題の報告 座長： 奥田 峰広（花王株式会社）
	再構築皮膚モデルを用いた <i>in vitro</i> 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 水町 秀之（花王株式会社 安全性科学研究所 主任研究員）
	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 教授）
	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 教授）
	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 教授）
11:05-11:10	（休憩）
11:10-12:00	LRI 賞 受賞者講演 座長： 新野 竜大（三菱ケミカル株式会社）
	<i>in vitro</i> 眼刺激性試験 Short Time Exposure 法における高揮発性物質の適用範囲拡大と予測性検証 【日本動物実験代替法学会 第6回 LRI 賞】 安保 孝幸（花王株式会社 安全性科学研究所）

11:10-12:00	メチル水銀による脳内炎症応答を介した毒性発現機構の解析 【日本毒性学会 第8回 LRI 賞】 黄 基旭 (東北医科薬科大学 薬学部 教授)
12:00-13:00	(休憩)
午後の部	
13:00-13:05	第10期研究課題進捗報告の事務連絡
13:05-14:25	第10期採択中の研究課題の進捗報告
Breakout session 1 (NAMs1: 発達神経毒性) 座長: 齋藤 光芳 (三井化学株式会社)、伊藤 博之 (東ソー株式会社)	
(13:05-13:25)	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 代表研究者 關野 祐子 (イノベーション創薬研究所 理事長、東京大学 大学院農学生命科学研究科 特任研究員)
(13:25-13:45)	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 代表研究者 古武 弥一郎 (広島大学大学院 医系科学研究科 教授)
(13:45-14:05)	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 代表研究者 中西 剛 (岐阜薬科大学 衛生学研究室 教授)
(14:05-14:25)	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 代表研究者 山田 智也 (住友化学株式会社 生物環境科学研究所 フェロー)
Breakout session 2 (NAMs2: 反復投与毒性、その他) 座長: 福井 浩子 (昭和電工株式会社)*、長井 大地 (日本化薬株式会社)	
(13:05-13:25)	肺胞マクロファージの活性化機構を基盤とした炎症性微粒子の評価法の開発 代表研究者 黒田 悦史 (兵庫医科大学 免疫学講座 主任教授)
(13:25-13:45)	ヒト iPS レポーター細胞を用いたシグナルかく乱を指標とする発生毒性試験法 代表研究者 福田 淳二 (横浜国立大学 大学院工学研究院 教授)
(13:45-14:05)	発達神経毒性の AOP 解明に資する神経炎症評価系の開発 代表研究者 西村 有平 (三重大学大学院 医学系研究科 教授)
Breakout session 3 (NAMs3: <i>in silico</i> 予測技術) 座長: 片岡 伸介 (ライオン株式会社)、篠原 基輝 (AGC 株式会社)	
(13:05-13:25)	2 層膜皮膚拡散モデルを用いた化学物質の経皮暴露後の吸収性 <i>in silico</i> 予測 代表研究者 藤堂 浩明 (城西大学 薬学部 准教授)
(13:25-13:45)	生理学的薬物動態モデルを用いる化学物質のデータ駆動型ヒト体内ばく露量予測手法の開発 代表研究者 山崎 浩史 (昭和薬科大学 薬物動態学研究室 教授)
(13:45-14:05)	反復投与毒性の評価のための統計学的・数理科学的アプローチによる客観的なリードアクロス手法の開発 代表研究者 吉成 浩一 (静岡県立大学 薬学部 教授)
Breakout session 4 (マイクロプラスチック) 座長: 平井 祐一 (日産化学株式会社)、石原 あゆ実 (住友化学株式会社)	
(13:05-13:25)	人工生物濃縮デバイスを用いたマイクロプラスチックのベクター効果推定モデル構築とそれを用いた実環境中での影響予測 代表研究者 大嶋 雄治 (九州大学 大学院農学研究院 教授)
(13:25-13:45)	リスク評価に寄与するマイクロプラスチック生成の機構・速度の解明および標準マイクロプラスチックの調製 代表研究者 黒田 真一 (群馬大学 大学院理工学府 教授)
(13:45-14:05)	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 代表研究者 内藤 航 (産業技術総合研究所 安全科学研究部門 研究グループ長)
14:25-14:40	(休憩)
14:40-16:20	シンポジウム: テーマ「動物実験代替試験法の開発の一層の推進と実用化に向けて」 座長: 須方 督夫 (一般社団法人 日本化学工業協会 常務理事)
	「化審法における類推手法等の活用について」 藤沢 久 (経済産業省 化学物質安全管理室 室長)
	「環境省における動物実験代替に向けた取組」 久保 善哉 (環境省 化学物質審査室 室長)
	「JaCVAM における New Approach Methods への取組」 平林 容子 (国立医薬品食品衛生研究所、JaCVAM 運営委員会 委員長)
	「日化協の LRI 研究の取組」 小川 良二 (昭和電工株式会社 *、日化協 LRI 研究戦略企画部会リーダー)

14:40-16:20	「新規試験法の実用化に向けたバリデーション研究の重要性」 關野 祐子（イノベーション創薬研究所 理事長、東京大学 大学院農学生命科学研究科 特任研究員）
16:20-16:50	総合討論 ファシリテータ： 須方 督夫（一般社団法人 日本化学工業協会 常務理事）
16:50-17:00	閉会挨拶 原田 靖之（LRI 運営委員会 委員長） （三菱ケミカル株式会社 プロダクトスチュワードシップ・品質保証部 安全保障推進部長 兼 化学品管理部）

（所属、肩書きは当時のものです。*現 株式会社レゾナック）

● 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、2021年度（第9期）に完了した研究の報告をいただきました。花王株式会社 水町秀之主任研究員より、「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」、東京医科大学 善本隆之教授より、「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」、九州大学 大嶋雄治教授より、「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」、群馬大学 黒田真一教授より、「マイクロプラスチック生成機構の解明」の4件の報告をいただきました。



水町 先生



善本 先生



大嶋 先生



黒田 先生

次に、日化協LRI賞※受賞者講演として、2021年度日本動物実験代替法学会日化協LRI賞を受賞された花王株式会社の安保孝幸先生より「*in vitro*眼刺激性試験 Short Time Exposure法における高揮発性物質の適用範囲拡大と予測性検証」、続けて2022年度日本毒性学会日化協LRI賞を受賞された東北医科薬科大学の黄 基旭（ふぁん ぎょうく）教授より「メチル水銀による脳内炎症応答を介した毒性発現機構の解析」と題し、それぞれLRI賞受賞に関わった研究内容について講演いただきました。



安保 先生



黄 先生

（※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。）

● 午後の部

午後の部では、第10期で採択されたLRI研究13課題についての進捗報告を行いました。本年もWeb会議での開催のため、発表者の方の口頭発表とし、意見交換はチャットでご質問をお受けして発表者の先生にご対応いただきました。

「動物実験代替試験法の開発の一層の推進と実用化に向けて」と題したシンポジウムでは、化学物質管理の課題の一つである動物実験代替試験法の開発とその活用について、学会、行政での取り組みと現状、課題や方法についてご講演をいただき、その後、ディスカッションを行いました。

<講演>

- ・化審法における類推手法等の活用について

藤沢 久（経済産業省 化学物質安全管理室 室長）

- ・環境省における動物実験代替に向けた取組

久保 善哉（環境省 化学物質審査室 室長）

- ・JaCVAMにおけるNew Approach Methodsへの取組

平林 容子（国立医薬品食品衛生研究所、JaCVAM運営委員会 委員長）

- ・日化協のLRI研究の取組

小川 良二（昭和電工株式会社*、日化協LRI研究戦略企画部会リーダー）

- ・新規試験法の実用化に向けたバリデーション研究の重要性

關野 祐子（イノベーション創薬研究所 理事長、東京大学 大学院農学生命科学研究科 特任研究員）

（所属、肩書さは当時のものです。*現 株式会社レゾナック）



藤沢 室長



久保 室長



平林 委員長



小川 リーダー

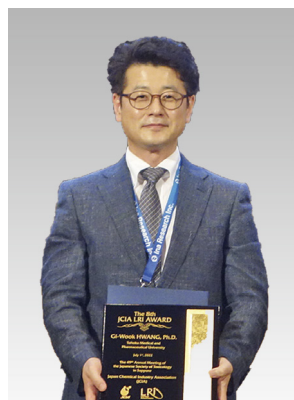


關野 先生

4. 日化協 LRI 賞

2022年度の日本毒性学会 日化協LRI賞が決定しました。受賞されたのは、東北医科薬科大学 薬学部 の黄 基旭（ふぁんぎうく）教授で、「メチル水銀による脳内炎症応答を介した毒性発現機構の解析」での優れた業績が評価されました。

2022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大学大学院工学系研究科の西川昌輝先生で、「Accurate Evaluation of Hepatocyte Metabolisms on a Noble Oxygen-Permeable Material with Low Sorption Characteristics.（薬物収着の抑制と酸素供給フラックスの制御に着目した高機能肝細胞培養系の開発適用範囲拡大と予測性検証）」での優れた業績が評価されました。



黄 基旭先生



西川 昌輝先生

5. 出資会員企業

2023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	ケマーズ株式会社
旭化成株式会社	広栄化学株式会社
株式会社ADEKA	高純度シリコン株式会社
荒川化学工業株式会社	コクヨ株式会社
石原産業株式会社	株式会社コスモ技研
出光興産株式会社	コニカミノルタ株式会社
伊藤忠商事株式会社	コニシ株式会社
インフィニウムジャパン株式会社	コネル・ブラザーズ・ジャパン株式会社
上野製薬株式会社	コベストロジャパン株式会社
エア・ウォーター株式会社	堺化学工業株式会社
エア・ウォーター・パフォーマンスケミカル株式会社	サカタインクス株式会社
エーザイ株式会社	サソールケミカルズジャパン株式会社
AGC株式会社	三光株式会社
エクソンモービル・ジャパン合同会社	三洋化成工業株式会社
SCC Scientific Consulting Company Japan株式会社	JSR株式会社
エヌ・イー ケムキャット株式会社	株式会社JSP
NOK株式会社	JNC株式会社
ENEOS株式会社	JFEケミカル株式会社
ENEOSマテリアル株式会社	シェブロンジャパン株式会社
エポニック 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
株式会社LSIメディアエンス	昭光通商株式会社
大内新興化学工業株式会社	信越化学工業株式会社
大倉工業株式会社	新日本理化株式会社
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 イノベーション株式会社
株式会社カネカ	株式会社スリーボンド
関西熱化学株式会社	セイコーエプソン株式会社
関西ペイント株式会社	積水化学工業株式会社
関東化学株式会社	積水化成成品工業株式会社
関東電化工業株式会社	セラニーズジャパン株式会社
株式会社喜多村	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
キャノン株式会社	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
クロードジャパン株式会社	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
KHネオケム株式会社	大八化学工業株式会社

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

(179 社)

6.LRIについて

LRI (Long-range Research Initiative) は、環境ホルモン（内分泌かく乱物質）問題が契機となり、1999年に国際化学工業協会協議会（ICCA）が主導してスタートした、化学物質が人の健康や環境に及ぼす影響に関する研究を長期的に支援する国際的な取り組みです。日本では、当協会が2000年より開始しました。人や環境に及ぼす化学物質の影響に対する懸念や新たな規制の導入に対し、確かな科学的根拠を提供し、化学産業界に求められる社会的なニーズに応えるべく、活動を行っています。

2002年の持続可能な開発に関する世界首脳会議（WSSD：World Summit on Sustainable Development）では、「2020年までに化学物質が人の健康・環境に与える著しい悪影響を最小化するような方法で生産・使用されるようにする」との目標（WSSD2020年目標）が設定されました。この目標の達成に向けて、SAICM（国際的な化学物質管理のための戦略的アプローチ）が2006年に定められ、化学産業界は、SAICM実施計画を実行し、成果を上げて参りました。そして昨年3月、第5回国連環境総会において、“Sound Management of Chemicals and Waste”が決議され、その後開催された第4回会期間プロセス会合では循環経済に向けたサプライチェーンを通じた化学品管理について意見交換がされていると聞いています。これらの議論も踏まえ、LRIにおいても一層の推進を行っていきます。

2022年度のLRIの取り組みでは、6つの研究テーマについて募集を行い、5件の研究課題を新たに採択しました。1件目は「マイクロプラスチック汚染のリスク対策に資する環境負荷量・発生源解析と環境リスク評価の実践」（内藤研究グループ長・産総研）です。マイクロプラスチック（MP）汚染に対する現実的かつ効果的なリスク対策に資するMPの負荷量・発生源解析と東京湾を対象とした実践的リスク評価を行い、MPの特異性を考慮した環境リスク評価手法の構築を行います。2件目は「神経毒性・発達神経毒性試験の代替法のOECD TG提案を目指したAOP475公定化のためのバリデーション研究」（關野特任教授・東京大）です。LRI研究成果で開発した学習記憶障害発現経路に関するAOP475を公定化するために種々のバリデーション研究を行い、規制利用の妥当性審査に必要な実験データと文献情報を収集してAOP475を完成させ、代替法テストガイドライン開発を目指します。3件目は「生物利用可能性を考慮した生態リスク評価手法の開発ー試験困難物質に対する毒性モデルの構築ー」（加茂主任研究員・産総研）です。標準的な毒性試験法での評価が困難な特性を有する化学物質に対し、有害性試験の実施、実環境中での生物利用可能性（バイオアベイラビリティ）を考慮した毒性補正モデルの構築を行い、曝露解析と合わせて試行的リスク評価を実施します。4件目は「ゼブラフィッシュを用いた催奇形性評価の代替法開発」（平田教授・青山学院大）です。動物実験の保護対象ではない4日齢までのゼブラフィッシュを使用した催奇形性代替法の開発を目指し、ハザード評価のための系統選択とばく露プロトコル確立およびAOP特定を目指します。5件目は「閉鎖性海域 大阪湾をモデルケースにしたMPの生態リスク評価」（堀江准教授・神戸大）です。閉鎖性海域である大阪湾を対象地域として、実環境を模したMPの生態リスク評価、および海底堆積物中の微生物によるプラスチックの分解速度に基づく海底土壌中のMP挙動評価を行います。

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



日本化学工業協会
常務理事 須方 督夫

2022年
LRI 成果報告書概要 (第10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 10 期は、13 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 11 期に引き継いでおります。

第 11 期に向けた公募は 2022 年 11 月 7 日～ 12 月 14 日の間に実施され、33 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、5 件を新規の研究課題として採択いたしました。

その結果、2023 年 3 月 1 日時点で、12 件の委託研究を実施しております。

第10期成果報告書概要目次

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…22
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…23
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…25
20-3-08	発達神経毒性のAOP解明に資する神経炎症評価系の開発	西村 有平 三重大学…26
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…27
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…29
21-2-01	肺泡マクロファージの活性化機構を基盤とした炎症性微粒子の 評価法の開発	黒田 悦史 兵庫医科大学…30
21-3-01	2層膜皮膚拡散モデルを用いた化学物質の経皮暴露後の 吸収性 <i>in silico</i> 予測	藤堂 浩明 城西大学…31
22-1-04	ヒトiPSレポーター細胞を用いたシグナルかく乱を指標とする 発生毒性試験法	福田 淳二 横浜国立大学…32
22-3-01	生理学的薬物動態モデルを用いる化学物質のデータ駆動型ヒト体内ばく露 量予測手法の開発	山崎 浩史 昭和薬科大学…33
22-5-03	人工生物濃縮デバイスを用いたマイクロプラスチックのベクター効果推定 モデル構築とそれを用いた実環境中での影響予測	大嶋 雄治 九州大学…34
22-6-02	反復投与毒性の評価のための統計学的・数理科学的アプローチによる客観 的なリードアクロス手法の開発	吉成 浩一 静岡県立大学…36
22-D-01	リスク評価に寄与するマイクロプラスチック生成の機構・速度の解明およ び標準マイクロプラスチックの調製	黒田 真一 群馬大学…37



研究表題

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

代表研究者

関野 祐子（東京大学・院・農学生命科学研究科・獣医衛生学研究室）

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

共同研究者

山崎 博幸（群馬医療福祉大学・社会福祉学部）

〒371-0823 群馬県前橋市川曲町191-1 Tel：027-253-0294 e-mail：yamazaki@shoken-gakuen.ac.jp

金村 米博（国立病院機構・大阪医療センター・臨床研究センター・先進医療研究開発部）

〒540-0006 大阪市中央区法門坂2-1-14 Tel：06-6942-1331 e-mail：kanemura.yonehiro.hk@mail.hosp.go.jp

山崎 大樹（国立医薬品食品衛生研究所・薬理部・第2室）

〒210-9501 神奈川県川崎市川崎区殿町3-25-26 Tel：044-270-6642 e-mail：daiju-y@nihs.go.jp

小金澤紀子（群馬大学・院医・薬理学講座）

〒371-8511 群馬県前橋市昭和町3-39-22 Tel：027-220-8052 e-mail：n-koganezawa@gunma-u.ac.jp

研究内容要旨

成熟した神経細胞の樹状突起上の後部シナプス構造である棘（スパイン）をつくるアクチン結合タンパク質ドレブリンはNMDA型グルタミン酸活性で消失するとスパインは細くなりやがて消失する。樹状突起スパインが消失すると学習と記憶は障害される。本研究では、ラット胎仔海馬由来神経細胞を3週間培養しドレブリンの抗体染色しドレブリンクラスター数を自動カウントする画像解析アルゴリズムを開発した。次に、化学物質によるドレブリンクラスター数変化を計測した。この研究成果は、分子開始イベント（MIE）をNMDA型グルタミン酸受容体への化合物の結合とし、学習と記憶の障害を有害事象（AO）とする有害発現経路（AOP）をOECDに提案し、AOP-Wiki475として登録された。今後AOP-Wiki475を完成するためのエビデンス収集を行う。

研究期間

2022年3月－2023年2月

特記事項

2022年 2022 ICCA-LRI & NITE WorkshopにてProposal of a new AOP for the neurotoxicity and developmental neurotoxicity assessment of glutamate receptor binding agonists that cause learning and memory impairment を発表
日化協LRI研究報告会にて口頭発表（2022年8月26日）

成果発表

Mase S, Mitsuoka T, Koganezawa N, Shirao T, Sekino Y, "Drebrin cluster analysis using cultured hippocampal neurons" 第11回国際放射線神経生物学会大会、Web、2022年3月

関野祐子「薬物依存の神経化学と薬物乱用防止対策」第69回北海道薬学会、Web、2022年5月

間瀬省吾、光岡俊成、小金澤紀子、山崎博幸、加藤祐一、筒井泉雄、白尾智明、川辺浩志、関野祐子「ラット海馬培養ニューロンのドレブリン染色画像を用いた発達神経毒性の定量解析」第49回日本毒性学会学術年会 札幌、2022年6月

間瀬省吾、光岡俊成、小金澤紀子、山崎博幸、加藤祐一、筒井泉雄、川辺浩志、白尾智明、関野祐子「ラット海馬培養細胞のドレブリン染色画像を使ったハイコンテンツ分析法」第96回日本薬理学会年会 横浜、2022年11月

関野祐子「若年者違法薬物使用防止の啓蒙活動のためのエビデンス収集」厚生労働行政推進調査事業補助金分担研究報告書（令和4年度）

研究表題

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*in vivo*甲状腺ホルモン影響評価法の開発

代表研究者

山田 智也（住友化学株式会社・生物環境科学研究所）

〒554-8558 大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1-98番地 e-mail: yamadat8@sc.sumitomo-chem.co.jp

共同研究者

青山 博昭（一般財団法人・残留農薬研究所）

〒303-0043 茨城県常総市内守谷町4321番地 e-mail: aoyama@iet.or.jp

須藤 英典（住友化学株式会社・生物環境科学研究所）

〒554-8558 大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1-98番地 e-mail: sutoh@sc.sumitomo-chem.co.jp

研究内容要旨

子供の脳発達には甲状腺ホルモン（TH）が必須であることから、血中のTH濃度の低下を引き起こす化学物質には発達神経毒性（DNT）が懸念されている。DNTを特定するガイドライン試験の実施には多大な資源を要することから、DNT試験に供試する化合物を適切・迅速に選別するためのスクリーニング試験の開発が切望される。近年、我々はラットを用いて母動物と児動物の血中TH濃度を群間で比較するComparative Thyroid Assay（CTA、米国環境保護庁）に関して、児動物の脳TH濃度の測定や脳の病理検査を追加した上で供試動物数を半減させた改良型CTAの実用性検証に着手した。第8期では、TH合成阻害剤6-propylthiouracil（6-PTU, 10 ppm）の投与により、母動物では顕著な（>70%）血中TH濃度の低下が、児動物では顕著な（>50%）血中および脳TH濃度の低下や脳の組織学的異常（Heterotopia）の出現が検出可能であることを示した。また、肝代謝酵素誘導剤sodium phenobarbital（NaPB, 1000 ppm）の投与により、母動物で軽度な（<35%）TH低下、胎児で軽度な（<35%）血中および脳TH低下が検出されるものの、哺育児にTH濃度の低下や脳の組織学的異常は誘発されないことを確認した。第9期では、上記NaPBの影響に関して、良好な再現性を確認した。第10期では、脳の組織学的異常とTH濃度の低下との相関性に関して、Heterotopia形成の臨界期（GD19-LD2）に6-PTU（0, 1, 3, 10 ppm）を投与すると、母動物では血中TH濃度の低下が、児動物では血中および脳TH濃度の低下が、離乳児（生後21日）においてはHeterotopiaの発現が、いずれも用量依存的に出現することを確認した。上記の3期に取得した実験結果から、改良型CTAは児動物における短期TH影響評価法として実用性があることが判明したことより、改良型CTAは化合物のTHかく乱作用によるDNTポテンシャルのスクリーニングとして有効であると考えられた。

研究期間

2022年3月－2023年2月

特記事項

日化協LRI研究報告会にて口頭発表（2022年8月26日）

成果発表

【論文】

Kenta Minami¹, Hidenori Suto¹, Akira Sato², Keiko Ogata¹, Tadashi Kosaka², Hitoshi Hojo², Naofumi Takahashi², Naruto Tomiyama², Takako Fukuda¹, Katsumasa Iwashita¹, Hiroaki Aoyama² and Tomoya Yamada¹ (¹ Sumitomo Chemical Company, Ltd. ² The Institute of Environmental Toxicology), 2023. Feasibility study for a downsized comparative thyroid assay with measurement of brain thyroid hormones and histopathology in rats: case study with 6-propylthiouracil and sodium phenobarbital at high dose. Regulatory Toxicology and Pharmacology. 137, 105283.

Kenta Minami¹, Akira Sato², Naruto Tomiyama², Keiko Ogata¹, Tadashi Kosaka², Hitoshi Hojo², Naofumi Takahashi², Hidenori Suto¹, Hiroaki Aoyama² and Tomoya Yamada¹ (¹ Sumitomo Chemical Company, Ltd. ² The Institute of Environmental Toxicology), 2023. Feasibility study for a downsized comparative thyroid assay with measurement of brain thyroid hormones

and histopathology in rats: Part II. Within laboratory reproducibility for effects of sodium phenobarbital (submitted, under review)

【学会発表】

南健太¹、○須藤英典¹、佐藤旭²、緒方敬子¹、小坂忠司²、北條仁²、高橋尚史²、富山成人²、青山博昭²、山田智也¹（¹住友化学株式会社、²一般財団法人残留農薬研究所）「ラットの周産期曝露による児動物の甲状腺ホルモン影響検出試験としての Downsized Comparative Thyroid Assay の検証：フェノバルビタールの影響の再現性確認」第49回日本毒性学会学術年会、札幌、2022年7月発表

山田智也（住友化学株式会社）「Comparative Thyroid Assay：発達神経毒性ポテンシャルの *in vivo* スクリーニング試験としての周産期曝露による母児ラットの甲状腺ホルモン影響比較試験の現状」第49回日本毒性学会学術年会、札幌、2022年7月発表

○緒方敬子¹、南健太¹、須藤英典¹、浅野敬之¹、串田昌彦¹、前田圭子¹、佐藤旭²、高橋尚史²、青山博昭²、山田智也¹（¹住友化学株式会社、²一般財団法人残留農薬研究所）「甲状腺ホルモン低下に起因する発達神経毒性ポテンシャルのスクリーニング試験における脳形態影響評価法の検討」第39回日本毒性病理学会学術年会、東京、2023年1月発表

○Tomoya Yamada¹ and Hiroaki Aoyama², (¹ Sumitomo Chemical Company, Ltd. ² The Institute of Environmental Toxicology)

“A proposal for the use of a modified comparative thyroid assay with reduced number of animals and additional parameters”. The 62nd Annual Meeting of the Society of Toxicology, Nashville, United States, To be presented on March 2023.

○Kenta Minami¹, Hidenori Suto¹, Akira Sato², Keiko Ogata¹, Tadashi Kosaka², Hitoshi Hojo², Naofumi Takahashi², Naruto Tomiyama², Hiroaki Aoyama², Tomoya Yamada¹ (¹ Sumitomo Chemical Company, Ltd. ² The Institute of Environmental Toxicology)

“Effects of sodium phenobarbital in a downsized comparative thyroid assay with additional examination of brain thyroid hormone levels and brain histology”. The 62nd Annual Meeting of the Society of Toxicology, Nashville, United States, To be presented on March 2023.

研究表題

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

代表研究者

古武弥一郎（広島大学・医系科学（薬）・生体機能分子動態学研究室）

〒734-8553 広島市南区霞1-2-3 Tel：082-257-5325 e-mail：yaichiro@hiroshima-u.ac.jp

共同研究者

諫田 泰成（国立衛研・薬理部）

〒210-9501 川崎市川崎区殿町3-25-26 Tel：044-270-6640 e-mail：kanda@nihs.go.jp

研究内容要旨

発達期において感受性が高いと考えられている化学物質の脳神経に対する影響を調べる実験は、OECDテストガイドラインなどにより評価方法が整備、標準化されているが、多大な労力と大量の実験動物の犠牲の上に成り立っており、より簡便でかつ精度の高い評価方法が望まれている。近年、神経科学領域の基礎研究により、神経突起伸展や神経回路再編成にかかわる分子などが次々と明らかにされているが、これらの分子を指標に化学物質影響を評価しようという試みはほとんどない。そこで本研究の目的は、神経発達におけるキー分子の中から化学物質の発達期における神経毒性を評価するよりよい指標を見出し、化学物質の発達期神経毒性評価における有用性を明らかにすることである。

3年目にあたる今年度は、アクリルアミド、トリブチルスズを中心に神経発達において重要な役割を果たす12種類の分子をコードするmRNA発現変化を培養21日目まで調べた。その結果、メチル水銀と異なる発現パターンを示す遺伝子もあったものの、Dlg4, Syp, Bdnfの3遺伝子の発現はメチル水銀曝露群と同様の時期に変化することが示唆された。このうちDlg4を中心に、他の発達神経毒性が疑われている物質によっても遺伝子発現が変化する可能性を考え、DIV10, 14, 21におけるDlg4遺伝子発現に対する発達神経毒性が疑われる物質の影響を調べたところ、一部にDlg 4 遺伝子発現の抑制作用が認められた。DIV14におけるDlg4発現は化学物質の影響を受けやすく、発達神経毒性のよい指標となる可能性が示された。また、12種類の遺伝子マーカー以外にも発達神経毒性の指標となる遺伝子が存在する可能性が考えられるため、RNA-Seqによる網羅的遺伝子発現解析を行った。その結果、3種類の発達神経毒性物質に共通して顕著な発現上昇が認められた遺伝子、反対に3物質に共通して顕著な遺伝子発現減少が認められた遺伝子の存在が明らかとなった。

研究期間

2022年3月－2023年2月

特記事項

日化協LRI研究報告会にて口頭発表（2022年8月26日）

成果発表

本年度はなし

研究表題

20-3-08：発達神経毒性のAOP解明に資する神経炎症評価系の開発

代表研究者

西村 有平（三重大学大学院医学系研究科統合薬理学）

〒514-8507 三重県津市江戸橋2-174 Tel：059-231-5006 e-mail：yuhei@med.mie-u.ac.jp

共同研究者

白水 崇（三重大学大学院医学系研究科統合薬理学）

〒514-8507 三重県津市江戸橋2-174 Tel：059-231-5006

駒田 致和（近畿大学理工学部生命学科発生生物学研究室）

〒577-8502 大阪府東大阪市小若江3-4-1 Tel：06-4307-3047（内線4382）

研究内容要旨

自閉症や注意欠陥多動障害、学習障害などの神経発達症の発症頻度は年々増加しており、大きな社会的問題となっている。発達期における化学物質曝露は神経発達症の発症リスクを高めることが示唆されているが、その詳細なメカニズムについては不明な点が多く残されている。化学物質の毒性メカニズムには様々なmolecular initiating event (MIE) が関与するが、異なるMIEが共通のkey event (KE) を介して毒性を発揮する場合も多い。このような共通のKEを評価できる試験法を開発することは、化学物質のadverse outcome pathway (AOP) 解明につながる有効な戦略である。中枢神経系に常在するマクロファージであるミクログリアを介した神経炎症は、化学物質の発達神経毒性に共通するKEとして注目されている。ミクログリアを介した神経炎症は、ミクログリアの形態変化や、神経幹細胞からニューロンやアストロサイトへの分化と密接に関連する。本研究では、ニューロン、アストロサイト、マクロファージ・ミクログリアに異なる蛍光蛋白質を発現するゼブラフィッシュを作製し、発達期における化学物質曝露がミクログリアの形態変化に与える影響を評価できる試験法を開発した。今後、ミクログリアの形態変化と、ニューロンやアストロサイトへの分化との関連性を解析することにより、発達神経毒性のAOP解明に資する神経炎症評価系の確立を目指す。

研究期間

2022年3月－2023年2月

特記事項

日化協LRI研究報告会にて口頭発表（2022年8月26日）

成果発表

1. Komada M, Nishimura Y: Epigenetics and Neuroinflammation Associated With Neurodevelopmental Disorders: A Microglial Perspective. *Front Cell Dev Biol* 2022, 10:852752.
2. Nishimura Y, Kurosawa K: Analysis of Gene-Environment Interactions Related to Developmental Disorders. *Frontiers in pharmacology* 2022, 13:863664.

研究表題

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

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

松丸 大輔（岐阜薬科大学 衛生学研究室）

研究内容要旨

妊娠期における甲状腺機能低下は児の脳の発達に少なからず影響を与える可能性があることから、甲状腺機能低下を誘導するような化学物質に関する懸念が高まっている。しかし妊娠期の甲状腺機能低下の程度と児の脳の発達への影響についての相関関係については不明な点が多く、毒性試験における甲状腺機能関連指標の変動が化学物質のリスク評価に十分に活用されていない。本研究では、成熟神経細胞マーカー分子プロモーターの下流にルシフェラーゼ遺伝子と LacZ 遺伝子を導入したレポータートランスジェニックマウス（Tgマウス）を作製し、このTgマウスを用いることで問題の解決を試みている。昨年度までにTgマウスの発達神経毒性評価における有用性を確認するとともに、抗甲状腺薬のプロピルチオウラシル（PTU）で妊娠期から甲状腺機能低下を誘導した際における児動物脳への影響を評価できる可能性を見出した。今年度は、妊娠期から様々な用量のPTUを曝露することで甲状腺機能低下を誘導した際の児動物脳におけるレポーター分子の発現変動と母動物の甲状腺関連指標との相関について詳細な解析を行った。

その結果、PTUの用量依存的に母体の血中トリヨードチロニン（T3）／チロキシン（T4）の低下と甲状腺刺激ホルモン（TSH）の上昇が認められた。また甲状腺組織学的検査においては、血清T3／T4／TSH値の有意な変動を伴わない低用量から濾胞細胞の肥厚等の影響が確認された。さらに児動物の脳におけるレポーター分子の発現についても、PTUの曝露量依存的に上昇したが、母動物の甲状腺組織学的検査と同様に血中甲状腺関連ホルモンの変動を伴わない低用量から影響が確認された。

以上の結果から、化学物質による甲状腺機能低下においては、甲状腺組織学的検査が血中甲状腺関連ホルモンよりも鋭敏な検出指標となることが示唆されるとともに、母体血中の甲状腺関連ホルモン変動よりも先行して児の脳発達に何らかの影響が及ぶ可能性が示された。

研究期間

2022年4月－2023年3月

特記事項

- 1) 日化協LRI研究報告会にて口頭発表（2022年8月26日）
- 2) 読売新聞 朝刊にて報道／化学物質と脳 評価新手法「光るマウス」使用 ～岐阜薬科大など 子どもへの影響検証～（2023年2月7日）

成果発表

【論文発表】

- 1) Ishida K, Tatsumi K, Minamigawa Y, Mori K, Matsumaru D, Nagase H, Kanda Y, Takuma K, Nakanishi T, Neuronal differentiation reporter mice as a new methodology for detecting *in vivo* developmental neurotoxicity. *Biochem. Pharmacol.*, 206:115332 (2022)
- 2) Ishida K, Matsumaru D, Shimizu S, Hiromori Y, Hisamitsu Nagase H, Nakanishi T, Evaluation of the estrogenic action potential of royal jelly by genomic signaling pathway *in vitro* and *in vivo*. *Biol. Pharm. Bull.*, 45:1510-1517 (2022)
- 3) Ishida K, Furukawa M, Kunitani M, Yamagiwa R, Hiromori Y, Matsumaru D, Hu J, Nagase H, Nakanishi T, Novel, highly sensitive, *in vivo* screening method detects estrogenic activity at low doses of bisphenol A. *J. Hazard. Mater.* 445:130461 (2023).

【学会発表】

- 1) Ishida K, Minamigawa Y, Tatsumi K, Mori K, Matsumaru D, Nagase H, Kanda Y, Takuma K, Nakanishi T : Validation of brain neuronal differentiation reporter mice for improved developmental neurotoxicity evaluation, 2022 ICCA-LRI & NITE Workshop, Yokohama/Japan, June 2022

- 2) 辰巳佳乃子、石田慶士、南川祥輝、森 一馬、松丸大輔、永瀬久光、諫田泰成、田熊一敏、中西 剛：発達神経毒性評価の効率化に向けた脳神経分化トレーサーマウスの有用性検証、第49回日本毒性学会学術年会，札幌，2022年6-7月
- 3) 森 一馬、石田慶士、南川祥輝、辰巳佳乃子、松丸大輔、村嶋亜紀、永瀬久光、諫田泰成、中西 剛：妊娠期甲状腺機能低下モデルにおける児動物脳のイメージング解析、第49回日本毒性学会学術年会，札幌，2022年6-7月
- 4) 石田慶士、南川祥輝、辰巳佳乃子、森 一馬、松丸大輔、永瀬久光、諫田泰成、田熊一敏、中西 剛：化学物質の発達神経毒性評価の効率化に向けた神経分化トレーサーマウスの有用性検証、第68回日本薬学会東海支部総会・大会，名古屋，2022年7月
- 5) 石田慶士、南川祥輝、辰巳佳乃子、森 一馬、松丸大輔、永瀬久光、諫田泰成、田熊一敏、中西 剛：発達神経毒性評価の効率化に向けた*in vivo*神経細胞分化トレーサー系の構築、第62回日本先天異常学会学術集会，金沢／Web，2022年7月
- 6) 石田慶士、松丸大輔、中西 剛：DOHaD学説からみた甲状腺機能低下：児の神経発達へのリスク評価を目指して、フォーラム2022：衛生薬学・環境トキシコロジー，熊本，2022年8月
- 7) 辰巳佳乃子、石田慶士、南川祥輝、森 一馬、松丸大輔、永瀬久光、諫田泰成、田熊一敏、中西 剛：化学物質の発達神経毒性評価系としての神経分化トレーサーマウスの有用性検証、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2022，静岡，2022年11月
- 8) 石田慶士、辰巳佳乃子、南川祥輝、森 一馬、松丸大輔、村嶋亜紀、永瀬久光、諫田泰成、田熊一敏、中西 剛：Neuronal differentiation reporter mice as a new methodology for detecting *in vivo* developmental neurotoxicity, *In vivo* イメージングフォーラム2022，東京，2022年12月

研究表題

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

代表研究者

内藤 航（国立研究開発法人 産業技術総合研究所 安全科学研究部門 研究グループ長）

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

共同研究者

蒲生 昌志（安全科学研究部門・副研究部門長）

恒見 清孝（安全科学研究部門 排出暴露解析グループ・研究グループ長）

梶原 秀夫（安全科学研究部門 環境暴露モデリンググループ・研究グループ長）

小野 恭子（安全科学研究部門 排出暴露解析グループ・主任研究員）

小倉 勇（安全科学研究部門 排出暴露解析グループ・主任研究員）

林 彬勲（安全科学研究部門 排出暴露解析グループ・上級主任研究員）

薛 面強（安全科学研究部門 排出暴露解析グループ・研究員）

眞野 浩行（安全科学研究部門 リスク評価戦略グループ・主任研究員）

岩崎 雄一（安全科学研究部門 リスク評価戦略グループ・主任研究員）

篠原 直秀（安全科学研究部門 リスク評価戦略グループ・主任研究員）

石川百合子（安全科学研究部門 環境暴露モデリンググループ・主任研究員）

研究内容要旨

本研究の目的は、マイクロプラスチック(MP)の環境リスク評価に資する国内外の既存文献のレビューを行い、MPのリスク評価手順を具体的に示した概念モデルを開発し、東京湾を対象地域とした試行的リスク評価を実施することである。さらに、より現実的なリスク評価に必要な研究課題やリスク評価における留意点を明らかにする。2022年度は、発生源対策の優先順位等の検討に不可欠な主要発生源からのMP負荷量の推定方法を確立し、東京湾に流入する製品含有MP(PCP)、洗濯由来の繊維、タイヤ摩耗粒子(TWP)について負荷量を推定し、推定値の取りうる幅を示した。日本沿岸（特に東京湾）におけるMPモニタリングの実態把握と未計測範囲の濃度分布推定手法の検討を行い、利用可能なデータから未計測濃度の個数分布を推定した。新しいMPの生態毒性データベースに掲載されている毒性値を用いて階層ベイズに基づくSSDを導出した。さらに、東京湾における生態リスク評価の試行として、Food Dilution（食物希釈）を影響指標とした閾値と東京湾における補正MP粒子濃度を比較した。東京湾を対象とした負荷量推定、モニタリングデータの解析とデータ補完手法の検討、リスク評価の試行を通して、不確実性の大きい項目や研究課題等を明らかにすることができた。今後は実態に合う環境中MPの粒径分布の把握と推定手法の高精度化を進め、MPの環境負荷量やリスクの将来予測を可能にする評価の枠組みの確立を目指す予定である。

研究期間

2022年3月－2023年2月

特記事項

日化協LRI研究報告会にて口頭発表（2022年8月26日）

成果発表

1. Naito W “Risk Assessment in Practice : Opportunities, Challenges and Evolving Roles for Complex Environmental Issues” SETAC AP 2022, Plenary Speech, 2022年9月（オンライン）
2. Naito W “Development of a conceptual model for environmental risk assessment of microplastics and a trial risk assessment in Tokyo Bay” MARII Workshop on “Advancements and steps towards a holistic, quantitative risk assessment on microplastics” 口頭発表、2022年10月、バルセロナ
3. 上田紘司、岩崎雄一、上坂元紀、内藤航 「マイクロプラスチックの環境リスク評価にはどの濃度単位を用いるべきか？」第57回日本水環境学会年会、ポスター発表、2023年3月、愛媛大学
4. 内藤 航、岩崎 雄一、小野 恭子、小倉勇「マイクロプラスチックの特徴を考慮した環境リスク評価の考え方とその試行」第57回日本水環境学会年会、口頭発表、2023年3月、愛媛大学

研究表題

21-2-01：肺胞マクロファージの活性化機構を基盤とした炎症性微粒子の評価法の開発

代表研究者

黒田 悦史（兵庫医科大学 医学部 免疫学講座）

〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町1-1 Tel：0798-45-6574 e-mail：kuroetu@hyo-med.ac.jp

共同研究者

安田 好文（兵庫医科大学 医学部 免疫学講座）

松下 一史（兵庫医科大学 医学部 免疫学講座）

中平 雅清（兵庫医科大学 医学部 免疫学講座）

足立 匠（兵庫医科大学 医学部 免疫学講座）

井上ひなた（兵庫医科大学 医学部 免疫学講座）

森本 泰夫（産業医科大学 産業生態科学研究所 呼吸病態学）

和泉 弘人（産業医科大学 産業生態科学研究所 呼吸病態学）

白崎 善隆（東京大学大学院薬学系研究科 生体分析化学教室）

研究内容要旨

アレルギー疾患は日本を含む先進国において増加傾向にあり、社会問題の一つとなっている。その要因として大気中に浮遊する微粒子の吸入がアレルギー疾患の発症および増悪に関与することが明らかにされている。このような微粒子はアレルゲンに対する免疫反応を増強・促進する「アジュバント」として働くため、免疫反応が起こりにくい少量のアレルゲンに対してもアレルギー性炎症が引き起こされる。一般に、肺に吸入された異物は肺の掃除屋である肺胞マクロファージに貪食され処理される。そこで本研究では肺胞マクロファージに注目し、微粒子に対する肺胞マクロファージの免疫応答を利用した炎症性微粒子の評価法を開発することを目的とする。

近年は有害性物質の評価に動物を用いない評価法が推奨されている。そのため本研究では微粒子の評価に有用な肺胞マクロファージ細胞株を樹立することで、動物を用いない*in vitro*評価法を開発することを目指している。マウスから肺胞マクロファージを単離し、肺胞マクロファージの性質維持に必要とされるGM-CSFおよびPPAR- γ アゴニスト存在下において不死化レンチウイルスベクターを用いて細胞の不死化を行った。得られた細胞を薬剤スクリーニングおよびFACSソーティングにて純化し、肺胞マクロファージの細胞株であるALV-3を得た。ALV-3は初代肺胞マクロファージと同様に炎症性微粒子に反応し細胞死とそれに伴うIL-1 α 放出を示した。また、肺胞マクロファージに特徴的な表面抗原であるSiglec FおよびCD11cの発現も認められた。一方、肺胞マクロファージ細胞株として知られているMH-Sは炎症性微粒子によるIL-1 α 放出も細胞表面のSiglec F発現も認めなかったことから、ALV-3は初代肺胞マクロファージの性質を維持した細胞であると考えられた。今後は、様々な微粒子に対するALV-3の免疫応答について解析を行うことで、炎症性微粒子の評価法におけるALV-3の有用性について評価していきたい。

研究期間

2022年3月－2023年2月

特記事項

日化協LRI研究報告会にて口頭発表（2022年8月26日）

成果発表

黒田悦史「微粒子による肺胞マクロファージ活性化機構の解析」第127回日本解剖学会総会・全国学術集会 シンポジウム Web開催、2022年3月28日

Kuroda Etsushi “DAMPs release and allergic airway inflammation caused by inhaled fine particles” SOT 61st Annual Meeting, Online Symposium, 2022, March 29

研究表題

21-3-01：2層膜皮膚拡散モデルを用いた化学物質の経皮暴露後の吸収性in silico予測

代表研究者

藤堂 浩明（城西大学 薬学部 薬粧品動態制御学講座）
〒350-0295 埼玉県坂戸市けやき台1-1

共同研究者

杉林 堅次（城西大学 薬学部）
板倉 祥子（城西大学 薬学部）
森 健二（城西国際大学 薬学部）
押坂 勇志（城西国際大学 薬学部）
武井 千弥（城西国際大学 薬学部）
渡邊 哲也（奥羽大学 薬学部）
杉野 雅浩（奥羽大学 薬学部）
寺前 裕之（城西大学 理学部）

研究内容要旨

皮膚は医薬品だけでなく、化粧品や香粧品など多くの化学物質が適用されており、日常生活においても非意図的に多くの化学物質に暴露されている。そのため皮膚に暴露される可能性のある化学物質の皮膚透過性評価は極めて重要である。近年、次世代型リスク評価（NGRA）と呼ばれる動物を用いない様々な手法を組み合わせたりリスク評価手法に注目が集まっている。そこで、我々は、Fickの拡散則に適用物質の皮膚表面の濃度変化を考慮した式を組み込むことで、実際の使用条件（有限用量系）に基づくin silico経皮吸収量（皮膚透過量と皮膚中量）予測を試みた。

方法：皮膚透過パラメーターの予測：種々化学物質の物理化学的パラメーターを化学構造式描写解析アプリケーションであるScigressを用いて算出した。化学物質の皮膚透過パラメーターである拡散係数や分配係数は、Elisonらの報告を引用し、統計ソフトウェアJMP® Pro16を用い、物理化学的パラメーターを説明因子としてアンサンブル学習アルゴリズムであるランダムフォレスト回帰分析を行い、化学物質の皮膚透過パラメーターの予測を行った。

ランダムフォレスト回帰分析を用いた検討により、*M.W.*、*ClogP*、HOMO、LUMOを説明変数として回帰分析を行ったところ、いずれの皮膚透過パラメーターも予測可能であることがわかった。また、二層膜拡散モデルを用い、予測した皮膚透過パラメータ、水揮発速度定数、製剤適用量、皮膚の厚みを入力することで、化学物質の24時間後の皮膚透過量を精度よく予測できた。また、化学物質の皮膚透過量および皮膚中量は、一部の化学物質で予測値と実測値に乖離が見られたものの、良好な予測結果が得られた。以上の結果より、水基剤からの有限用量系の経皮吸収量の予測に本モデルが利用できる可能性が示唆された。

研究期間

2022年3月－2023年2月

特記事項

2022 ICCA-LRI & NITE Workshopにて発表（2022年6月20日）

「*In silico* estimation of skin permeation of chemicals with their diffusion and partition parameters」

日化協LRI研究報告会にて口頭発表（2022年8月26日）

研究表題

22-1-04：ヒトiPSレポーター細胞を用いたシグナルかく乱を指標とする発生毒性試験法

代表研究者

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

共同研究者

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

研究内容要旨

第10期は、RTK-SRFシグナルレポーター細胞を用いることでサリドマイドを含むICH (S5)記載の化合物が検出可能であることを報告した（S. Kanno, et al., Journal of Bioscience and Bioengineering, 133, 3, 291-299 (2022)）。また、本手法を普及させる足掛かりとして、詳細な実験プロトコルも学術論文に報告した（S. Kanno, et al., Star Protocols, 3, 2, 101439 (2022)）。実験としては、リアルタイム発光計測装置を導入し、本手法の特徴であったカイネティックアッセイのデータ精度を向上させた。すなわち、従来は数時間おきに手動で発光量を測定していたが、本装置を導入することで本当の意味でリアルタイム計測可能となった。この装置を用いて従来の1日ではなく、3日間の計測を続けたところ、発光ピークは1回ではなく、少なくとも2回生じることも確認された。これは手動では見落としていた事実である。第11期では、この現象の生物学的な意味や計測メカニズムへの考察を加えたい。

研究期間

2022年3月－2023年2月

特記事項

2022 ICCA-LRI and NITE Workshopにて発表「Establishment of developmental toxicity test based on the integration of FGF signal disruption effects for safety evaluation of drugs and chemicals using human iPS cells」
日化協LRI研究報告会にて口頭発表（2022年8月26日）

成果発表

Seiya Kanno, Kashu Mizota, Yusuke Okubo, Tatsuto Kageyama, Lei Yan, Junji Fukuda, "Luciferase assay system to monitor fibroblast growth factor (FGF) signal disruption in human iPSCs", Star Protocols, 3, 2, 101439, 2022

Seiya Kanno, Yusuke Okubo, Tatsuto Kageyama, Lei Yan, Junji Fukuda, "Integrated FGF signal disruptions in human iPS cells for prediction of teratogenic toxicity of chemicals", Journal of Bioscience and Bioengineering, 133, 3, 291-299, 2022

研究表題

22-3-01：生理学的薬物動態モデルを用いる化学物質のデータ駆動型ヒト体内ばく露量予測手法の開発

代表研究者

山崎 浩史 (昭和薬科大学 薬物動態学研究室)

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

共同研究者

清水万紀子 (昭和薬科大学 薬物動態学研究室)

〒194-8543 東京都町田市東玉川学園3-3165 Tel and Fax : 042-721-1406 e-mail : shimizu@ac.shoyaku.ac.jp

研究内容要旨

一般化学物質のラットまたはヒト体内動態文献あるいは外挿可能な実測値等を収集し、化学物質の多様性を考慮しつつ収集した血中濃度—時間推移データセット数を順次拡大した。消化管膜透過率 x 腸管利用率、吸収、分布、代謝消失の重要動態パラメータ値を、内部クロスバリデーションを用いた機械学習により、候補化合物の物性記述子からの予測を可能とした。さらに化合物構造記述子からラット用とヒト用の重要な薬物動態モデル入力パラメータ値を予測する機械学習計算システムを開発した。以上のことから、化学物質のヒトばく露濃度は、ラット生理学的薬物動態モデルを利用して仮想投与出力を得るほか、評価対象物質の構造記述子からヒトモデル入力値を直接予測しうるシステムとした。これらの予測手法を活用すれば、参照すべき情報がなくとも、評価対象化合物の構造記述子から予想されるデータ駆動型重要薬物動態パラメータを用い、単位化合物あたりの仮想経口投与後の血中濃度時間推移の可視化が実現しうる。

研究期間

2022年3月 – 2023年2月

特記事項

主任研究者は国際薬物動態学会 (ISSX) よりアジア・パシフィック (AP) 地域における学会賞を受賞した。
日化協 LRI 研究報告会にて口頭発表 (2022年8月26日)

成果発表

- (1) Adachi, K., Shimizu, M., and Yamazaki, H. (2022) Updated *in Silico* Prediction Methods for Fractions Absorbed and Key Input Parameters of 355 Disparate Chemicals for Physiologically Based Pharmacokinetic Models for Time-Dependent Plasma Concentrations after Virtual Oral Doses in Humans. *Biol Pharm Bull* 45, 1812-1817.
- (2) Kamiya, Y., Handa, K., Miura, T., Ohori, J., Kato, A., Shimizu, M., Kitajima, M., and Yamazaki, H. (2022) Machine Learning Prediction of the Three Main Input Parameters of a Simplified Physiologically Based Pharmacokinetic Model Subsequently Used to Generate Time-Dependent Plasma Concentration Data in Humans after Oral Doses of 212 Disparate Chemicals. *Biol Pharm Bull* 45, 124-128.
- (3) Shimizu, M., Hayasaka, R., Kamiya, Y., and Yamazaki, H. (2022) Trivariate Linear Regression and Machine Learning Prediction of Possible Roles of Efflux Transporters in Estimated Intestinal Permeability Values of 301 Disparate Chemicals. *Biol Pharm Bull* 45, 1142-1157.
- (4) Kamiya, Y., Handa, K., Miura, T., Ohori, J., Shimizu, M., Kitajima, M., Shono, F., Funatsu, K., and Yamazaki, H. (2022) Correction to "An Updated In Silico Prediction Method for Volumes of Systemic Circulation of 323 Disparate Chemicals for Use in Physiologically Based Pharmacokinetic Models to Estimate Plasma and Tissue Concentrations after Oral Doses in Rats". *Chem Res Toxicol* 35, 1433.
- (5) Adachi, K., Shimizu, M., and Yamazaki, H. (2022) Updated in silico prediction methods for fractions absorbed and absorption rate constants of 372 disparate chemicals for use in physiologically based pharmacokinetic models for estimating internal concentrations in rats. *J Toxicol Sci* 47, 453-456.
- (6) Miura, T., Uehara, S., Shimizu, M., Suemizu, H., and Yamazaki, H. (2022) Forward and reverse dosimetry for aniline and 2,6-dimethylaniline in humans extrapolated from humanized-liver mouse data using simplified physiologically based pharmacokinetic models. *J Toxicol Sci* 47, 531-538.

学会発表

- (1) 山崎浩史 データ駆動型生理学的薬物動態モデルを用いる化学物質の体内濃度予測 日本動物実験代替法学会第35回大会 (静岡) 2022年11月

研究表題

22-5-03：人工生物濃縮デバイスを用いたマイクロプラスチックのベクター効果推定モデル構築とそれを用いた実環境中での影響予測

代表研究者

大嶋 雄治（九州大学大学院，農学研究院，水産生物環境学 教授）

〒819-0395 福岡県福岡市西区元岡744 Tel and Fax：092-802-4607 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

本年度は、淡水、海産メダカにクロロベンゼン (CBs) とアントラセン (ANT) をマイクロプラスチック (MP) に種々の条件で共曝露して、ベクター効果を検討した。その結果、クロロベンゼン類 (logPow 4.19-5.73) ではベクター効果が観察できなかった。しかしアントラセン (logPow 4.45) ではベクター効果が確認された。よって、LogPowが近くとも化学物質の性質でベクター効果は大きく異なると結論された。今後、ベクター効果の影響が懸念されるPAHsやPOPs等で検討を進める必要がある。以下詳細に述べる。

- 1) 淡水ヒメダカ-CBs+劣化破碎PE-MP3日間共曝露実験：CBs (CBs; TriCB: 10 µg/L, TetCB: 10 µg/L, PentCB: 10 µg/L, HexCB: 8 µg/L) 曝露区、CBs+劣化破碎PE-MP (1 mg/L) 共曝露区、CBs+未劣化破碎PE-MP (1 mg/L) 共曝露区を設定し、MPと1日平衡化を行った後、ヒメダカ (3尾/区) に3日間曝露を行った。分析した結果、魚体中CBsは未劣化破碎区でCBs区の1.6倍と高かった。また劣化による影響はなかった。
- 2) 淡水ヒメダカ-CBs+濃度の異なるPE-MP 7日間共曝露実験：CB類 (CBs; TriCB: 10 µg/L, TetCB: 10 µg/L, PenCB: 10 µg/L, HexCB: 8 µg/L) 共曝露区、CBs+低濃度破碎PE-MP (0.1 mg/L) 共曝露区、CBs+高濃度破碎PE-MP (1.0 mg/L) 共曝露区を設定し、MPと1日平衡化を行った後、ヒメダカ (33尾/区) に曝露を行った。7日間曝露後、5日間排泄させ、3, 5, 7, 9, 12日目にサンプリングした。換水は半止水式 (1回/1日、全量交換) とした。その結果、魚体CBs濃度は低・高濃度PE-MP共曝露区で水曝露区と有意な差がなく、ベクター効果は認められなかった。
- 3) 淡水ヒメダカ-CBs+粒径の異なるPS-MP共曝露実験：CBs (CBs; TriCB: 10 µg/L, TetCB: 10 µg/L, PenCB: 10 µg/L, HexCB: 8 µg/L) 曝露区、CBs+10-µm PS-MP (0.1 mg/L) 共曝露区、CBs+45-µm PS-MP (0.45 mg/L) 共曝露区を設定した。なお、10と45-µm MPの表面積が同じになるように濃度を調整した。MPと1日平衡化を行った後、ヒメダカ (33尾/区) に曝露を行った。7日間曝露後、5日間排泄させ、7, 8, 9, 10, 12日目にサンプリングした。換水は半止水式 (1回/1日、全量交換) とした。その結果、共曝露区でCBs濃度は水曝露区と差がなくむしろ低下しており、ベクター効果は認められなかった。
- 4) 淡水ヒメダカ-ANT+濃度の異なる58-µm PE-MP共曝露実験：ANT (200 µg/L)、ANT+低濃度PE-MP (0.6 mg/L) 共曝露区、ANT+中濃度PE-MP (6 mg/L) 共曝露区、ANT+高濃度PE-MP (60 mg/L) 共曝露区を調整し、MPと1日平衡化を行った後、ヒメダカ (38尾/区) に曝露を行った。10日間曝露後、4日間排泄させ、10, 11, 12, 13, 14日目にサンプリングした。換水は半止水式 (1回/1日、全量交換) とした。得られたメダカ体内ANT体内濃度から、ベクター効果が確認された。ツインコンパートメントベクターモデルを用いて解析し、MP濃度による影響を検証した結果、MP濃度の増加とともにベクター係数は減少した。
- 5) 実環境中におけるANT-MPベクター効果の予測：海産ジャワメダカ-アントラセン (ANT) +異なるサイズ (2, 10-µm) のポリスチレンMP (PS-MP) 曝露結果から得られた既存のデータを用い、ツインコンパートメントベクターモデルを用いて実環境で想定されるANTとPS-MP濃度よりベクター効果を評価した結果、実環境ではベクター効果は起こりにくいと予想された。
- 6) ANTの吸着に及ぼすPS-MP粒径の影響：ANTに対する粒径10, 45, 90 µmのPS-MPの吸着を調べた結果、粒径が小さいほど比表面積が大きくなり、吸着量が増加するが、粒径が大きくなると逆に吸着量が減少し、ベクター効果が弱まると予想された。

研究期間

2022年3月－2023年2月

特記事項

日化協LRI研究報告会にて口頭発表 (2022年8月26日)

成果発表

論文発表：

1. Takai Y., Tokusumi, H., Sato, M., Inoue D., Chen K., Takamura T., Enoki S., Ueno Y., Kang I. J., Shimasaki Y., Qiu X., Oshima Y., Combined effect of diazepam and polystyrene microplastics on the social behavior of medaka (*Oryzias latipes*), Chemosphere, 299 134403-134403.
2. Takai Y., Tokunaga M., Honda M., Qiu X., Shimasaki Y., Kang I.J., Oshima Y., Size effect of polystyrene microplastics on the accumulation of anthracene for Java medaka (*Oryzias javanicus*). Chemosphere (査読中)
3. Takai Y., Tominaga A., Honda M., Qiu X., Shimasaki Y., Kang I.J., Oshima Y., Combined effect of anthracene and polyethylene microplastics on Java medaka (*Oryzias javanicus*). Ecotoxicology (2023.3.31, 投稿)
4. Takai Y., Honda M., Qiu X., Shimasaki Y., Kang I.J., Oshima Y., Concentration effect of polystyrene microplastics on the accumulation of anthracene for Java medaka (*Oryzias javanicus*). Mar Poll Bull (2023.4, 投稿)

学会発表

- 1) Yuki Takai, Yukiya, Uchida, Masato Honda, Yohei Shimasaki, Yuji Oshima. The Vector Effect of Fine Microplastics(1): Combined Effect of Polystyrene Microplastics and Anthracene on Java medaka. Plastic pollution in Asian waters, 2022.3.5. online.
- 2) Yuki Takai, Masato Honda, Abrianna Elke Chairil, Yohei Shimasaki, Yuji Oshima. The Vector Effect of Fine Microplastics(2): Estimation of the Vector Effect on Anthracene in Java medaka. Plastic pollution in Asian waters, 2022.3.5. online.
- 3) 田村優衣, 高井優生, Lee SeokHyun, 姜 益俊, 島崎洋平, 大嶋雄治. マイクロプラスチックがメダカの群れ行動に及ぼす影響. 令和3年度日本環境毒性学会研究発表会, 2022.3.7. オンライン.
- 4) 高井優生, 内田祐紀哉, 本田匡人, 島崎洋平, 大嶋雄治. 微細マイクロプラスチックのベクター効果: ポリスチレンマイクロプラスチックとアントラセンの複合影響. 令和3年度水環境学会, 2022.3.17, オンライン.
- 5) 田村優衣, 高井優生, 島崎洋平, 大嶋雄治. マイクロプラスチックがメダカの群れ行動に及ぼす影響. 令和3年度水環境学会, 2022.3.17, オンライン.
- 6) 内田祐紀哉, 早稲田真未, 井上傑士, 高井優生, 島崎洋平, 大嶋雄治. メダカにおけるアントラセンの吸収排泄に及ぼす粒状劣化マイクロプラスチックの影響. 令和3年度水環境学会, 2022.3.17, オンライン.
- 7) 高井優生, 本田匡人, 島崎洋平, 大嶋雄治. 微細マイクロプラスチックのベクター効果: ポリスチレンマイクロプラスチックとアントラセンの複合影響. 第56回日本水環境学会年会, 2022.3.16-18. 富山大学.
- 8) 田村優衣, 高井優生, 島崎洋平, 大嶋雄治. マイクロプラスチックがメダカの群れ行動に及ぼす影響. マイクロプラスチックのベクター効果に及ぼす劣化の影響. 第56回日本水環境学会年会, 2022.3.16-18. 富山大. オンライン.
- 9) 大嶋雄治. 2 μm ポリスチレンマイクロプラスチックを曝露したメダカ消化管の組織学的観察. 環境化学物質. 3学会合同大会. 2022.6.14-16. 富山国際会議場.
- 10) 大嶋雄治. シオダマリミジンコのマイクロプラスチック取り込みに及ぼす磯の香りの影響. 環境化学物質 3学会合同大会. 2022.6.14-16. 富山国際会議場.
- 11) Lee Seokhyun, 大嶋雄治. 発泡スチロールを摂取したフナムシにおける遺伝子発現と腸内細菌叢の変化. 環境化学物質. 3学会合同大会. 2022.6.14-16. 富山国際会議場.
- 12) LEE SEOKHYUN, 高井優生, 本田匡人, 島崎洋平, 大嶋雄治. 発泡スチロールを摂取したフナムシの中腸線における遺伝子発現と生物叢の変化. 令和3年度 日本水産学会秋期大会, 宮崎フェニックスリゾート, 2022.11.25.
- 13) 田村優衣, 高井優生, Lee SeokHyun, 姜益俊, 島崎洋平, 大嶋雄治. マイクロプラスチックを曝露したメダカにおける群れ行動の抑制. 令和3年度 日本水産学会秋期大会, 宮崎フェニックスリゾート. 2022.11.25.

講演

- 1) 大嶋雄治, 島崎洋平, 高井優生. 実環境での推定を目指した魚類マイクロプラスチック-ベクター効果モデルの構築.
- 2) 大嶋 雄治. マイクロプラスチックのアルテミアおよびメダカ体内動態とその影響. プラントン学会シンポジウム. 日本プラントン学会. 3月20日 (Zoomによるオンライン開催).
- 3) Yuji Oshima, Yohei Shimasaki, Yuki Takai. Establishment of medaka kinetic model for aged microplastic and adsorbed chemical. Microplastics Advance Research and Innovation Initiative (MARII) Workshop on "Advancements and steps towards a holistic, quantitative risk assessment on microplastics" 12 - 13 October 2022. On line.
- 4) 大嶋雄治. 水産生物におけるマイクロプラスチックの体内動態とベクター効果および関連研究の動向, 福岡県保健環境研究所, 2022.11.25.

研究表題

22-6-02：反復投与毒性の評価のための統計学的・数理科学的アプローチによる客観的なリードアクロス手法の開発

代表研究者

吉成 浩一（静岡県立大学・薬・衛生分子毒性学分野）

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

共同研究者

竹下 潤一（産業技術総合研究所安全科学研究部門）

鈴木 知道（東京理科大学理工学部）

研究内容要旨

化学物質の安全性評価において重要な反復投与毒性（repeated-dose toxicity：RDT）試験では、その毒性の多様さ、複雑さなどの理由から動物実験代替法の開発は全く進んでいない。このような複雑な毒性の評価には、既存の毒性試験データを活用し、類似物質（又はソース物質）の毒性情報から毒性未知物質（被験物質）の毒性を類推するリードアクロスと呼ばれる手法に期待が寄せられている。しかし、現時点ではケーススタディ報告が中心であり、体系的・網羅的な解析の報告はほとんどない。また、既存のリードアクロスでは、ソース物質の選択が主観的であり、再現性の問題も指摘されている。そこで本研究課題では、インシリコ及びインビトロ手法を統合的に利用した、RDT 評価のための客観的リードアクロス手法の確立を最終的な目標とした。

今期の研究では、有害性評価支援システム統合プラットフォーム搭載物質や REACH 登録物質を対象として、関連毒性所見をまとめたグループエンドポイントを8種（肝毒性関連6種、血液

毒性関連2種）設定し、類似物質（ソース物質）から被験物質の毒性の有無を判定する基準、類似性評価に使用する分子記述子やソース物質の選択方法に関する検討を行った。その結果、被験物質の毒性を判定する基準はグループエンドポイントの陽性率によって調整すべきであること、用いる物質間距離の種類により類似物質の種類が異なること、毒性判定に利用するソース物質の数はある程度少数に制限すべきであること、適切な方法で記述子を選択することで毒性判定精度が向上することなどが示された。

来期以降の研究では、拡充したデータセット及びグループエンドポイントを利用して更に詳細な解析を進めて、リードアクロスに使用する適切な変数を選択する。さらには、毒性関連インビトロ試験の結果を追加することでリードアクロスの精度が向上するか否かの解析を実施する予定である。

研究期間

2022年3月－2023年2月

特記事項

日本動物実験代替法学会 35 回大会学生優秀演題賞受賞（成果発表1，原川ゆう）

日化協 LRI 研究報告会にて口頭発表（2022年8月26日）

成果発表

1. 原川ゆう、大村奈央、竹下潤一、志津伶太、保坂卓臣、菅野裕一郎、吉成浩一：分子記述子を用いたリードアクロスによる反復投与毒性評価手法の開発：予測精度向上に有用な分子記述子の抽出方法の検討、日本動物実験代替法学会第 35 回大会（2022 年 11 月 18-20 日、静岡市）
2. 吉成浩一：化学構造情報を用いたリードアクロスによる発達神経毒性の評価（同上）
3. 吉成浩一：インビトロおよびインシリコ手法による化学物質の安全性評価：課題と展望、ILSI Japan シンポジウム「食品領域の動物実験代替-現状と動向、未来に向けた取り組み-」（2023年2月3日、オンライン）
4. Y. Harakawa, N. Omura, R. Shizu, T. Hosaka, J. Takeshita, K. Yoshinari. Examination of the selection method of molecular descriptors for the evaluation of repeated-dose toxicity using a read-across approach. 米国毒性学会第 62 回年会（2023 年 3 月 19-23 日、Nashville、USA）

研究表題

22-D-01：リスク評価に寄与するマイクロプラスチック生成の機構・速度の解明および標準マイクロプラスチックの調製

代表研究者

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

栗山 卓（山形大学大学院有機材料システム研究科）

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）

大谷 肇（名古屋工業大学大学院工学研究科）

香西 博明（関東学院大学理工学部理工学科）

河井 貴彦（群馬大学大学院理工学府環境創生部門）

研究内容要旨

荒川下流域で回収されたMPを分別し、観察した。また、ペレットのガラスビーズによるボールミル粉碎試験を行った。その結果、MPの大きさが小さくなるほど、球形粒子状に変化した。また、ボールミル試験で表層剥離したMPはすべて1mm以下であり、薄片状のMPから粒子状に変化していることが分かった。これは、MPの生成機構が、河川運搬による岩石の砂礫化と同様な機構（力学作用による崩壊機構）であることを示していると解釈できた。

iPPシートの高温曝露試験を行った結果、熱劣化が進行したシートは、中央部分に健全な領域が残存するが、周辺領域に局所的に白化や黄変が見られた。白化部においては、化学結晶化による収縮に起因してき裂が生成し、一方向に伝播することで柱状構造が形成された。黄変部においては、さらに化学結晶化が進行して、一部が崩落し、0.2 mm程度の微細粉が生成した。

PETボトル、PEシート、PPシートから打ち抜いたダンベル片をキセノンウェザーメータに設置して暴露した結果、PPは光酸化劣化が顕著に進行し、分子量低下、力学物性低下共に顕著であり、クラックが発生して進展していた。PETも分子量の低下が認められ、表面にクラックがモザイク状に発生し、一部が剥離崩落している様子が認められた。

以上の知見より、MPの発生には、プラスチックの劣化に伴って発生するクラックによって生成する「風化層」の崩壊および剥離崩落が深く関係すると考えられる。この「風化層」の形成機構は、乾燥クラックと同様に、収縮が伝播するパターン形成で説明できることが分かった。

また、エアロゾルを分級捕集して、熱分解GC/MSで分析した結果、熱分解GC/MSを用いることで、特別な前処理を施すことなく大気MPsを同定・定量することができた。前処理が不要であることは、コンタミを防ぐうえでも重要である。

一方、従来のジェットミルを改良して圧縮空気の旋回流中に多数の刃を配置したブレード型ジェットミルを用いることにより、種々のプラスチックを粒径約10 μmの球形に近い微粒子にすることが可能になった。さらに、アセトンとアルコールの混合溶媒中で微粒化プラスチックに紫外線照射することにより、表面酸化を効率的に進行させることが可能となった。

研究期間

2022年3月－2023年2月

特記事項

2022年日化協LRI研究報告会にてオンライン発表

日化協LRI研究報告会にて口頭発表（2022年8月26日）

成果発表

（研究代表者発表分国際会議のみ）

- 1) Shinichi Kuroda, "Elucidation of the formation mechanism of microplastics", Microplastics Advance Research and Innovation Initiative (MARII) Workshop on "Advancements and steps towards a holistic, quantitative risk assessment on microplastics", 12 - 13 October 2022 (Online).

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

採 択 期 間：第 5 期～第 7 期

研 究 表 題：Assessment of the toxicity and carcinogenicity of double-walled carbon nanotubes in the rat lung after intratracheal instillation: a two-year study

代表研究者：津田 洋幸（名古屋市立大学 津田特任教授研究室）

投 稿 論 文：Particle and Fibre Toxicology (2022) 19:30

採 択 期 間：第 5 期～第 7 期

研 究 表 題：Comparative carcinogenicity study of a thick, straight-type and a thin, tangled-type

代表研究者：津田 洋幸（名古屋市立大学 津田特任教授研究室）

投 稿 論 文：Particle and Fibre Toxicology (2020) 17:48

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 2022

一般社団法人 日本化学工業協会

〒104-0033 東京都中央区新川1丁目4番1号(住友不動産六甲ビル)

TEL.03-3297-2575 FAX.03-3297-2612

E-mail : lri@jcia-net.or.jp

URL : <http://www.nikkakyo.org/>

LRI 専用 URL : <http://www.j-lri.org/>



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



レスポンシブルケア®