

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)

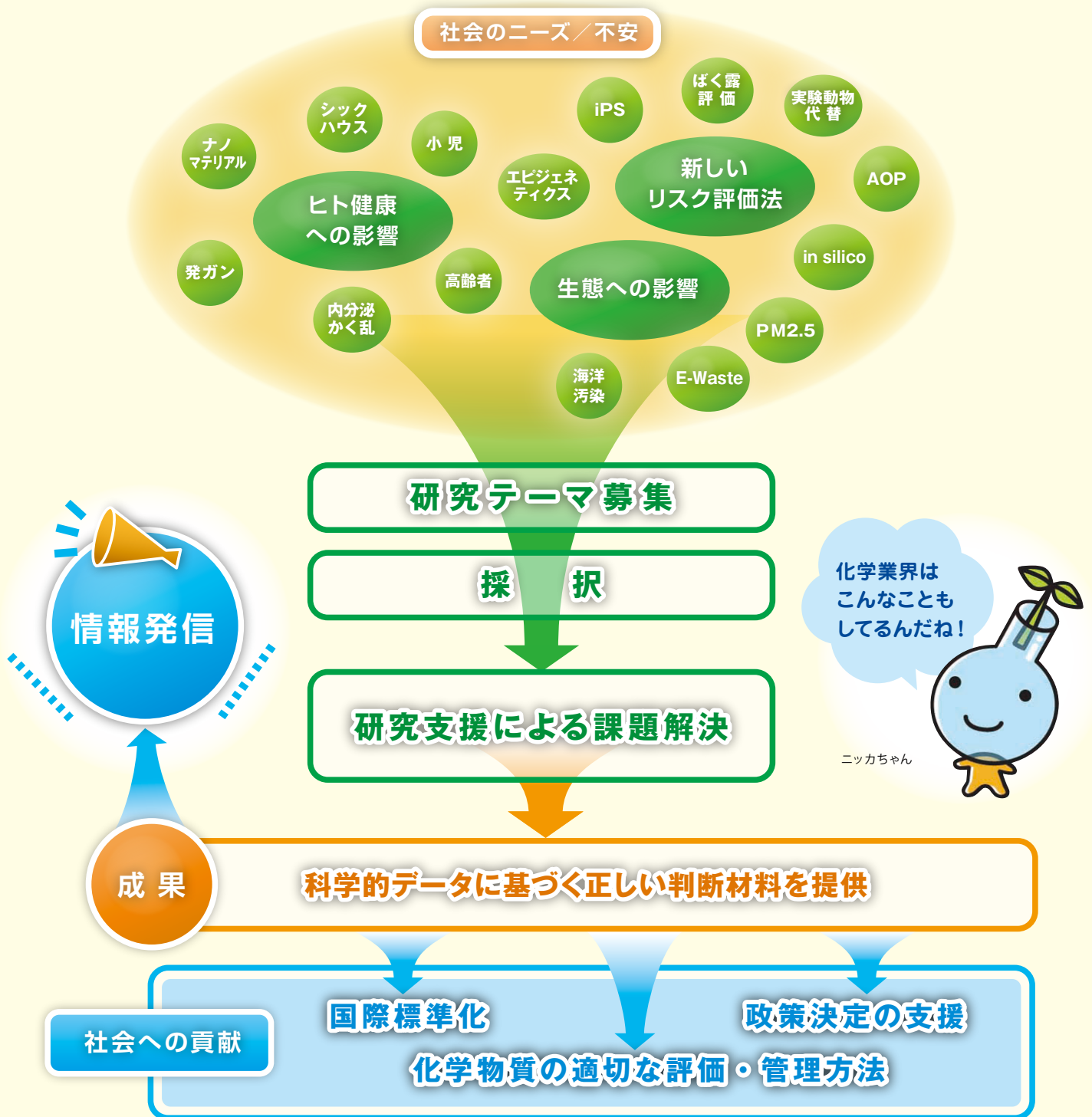
**Annual  
Report  
2023**



**2023**

# 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 2023

一般社団法人 日本化学工業協会



## 化学品管理から持続可能な化学品開発へ

新 LRI は、2012 年 辰年に始まり、干支を一巡りしました。過去 12 年間には、多くのすぐれた研究成果が得られたのみならず、成果の公定法化（OECD 試験法ガイドラインへの採択）を通じて、グローバルな安全性評価の発展に具体的に貢献することもできました。また、2022 年には横浜で国際ワークショップを開催し、実験動物を用いない新たな安全性評価手法 NAMs（New Approach Methods）を用いた化学物質のリスク評価を実現するための技術開発進捗の共有と、規制利用の機会創出に向けた今後の課題について、国内外の産官学関係者との意見交換を行いました。

世界動向に目を移しますと、コロナ禍のために延期されていた ICCM-5（5th International Conference on Chemicals Management、第 5 回国際化学物質管理会議）が昨年 9 月にドイツのボンで対面形式にて開催されました。ここで、2002 年のヨハネスブルグサミット（WSSD）において合意された「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」とした目標を達成するための SAICM（国際的な化学物質管理のための戦略的アプローチ）に続く化学物質に関する世界枠組みである GFC（Global Framework on Chemicals）が採択されました。今後、2030 年あるいは 2035 年をターゲットとする、つまり本年から 12 年間の化学物質と廃棄物の適正管理や持続可能な化学品開発に関するアクションが具体化します。

世界枠組みが化学品管理から持続可能な化学品開発へ変化しても、LRI が果たすべき役割に変わりはありません。日化協は、国際化学工業協会協議会（ICCA）会員として、欧州 Cefic（European Chemical Industry Council）や米国 ACC（American Chemistry Council）と協調しながら、化学物質がヒトの健康や環境に及ぼす影響に関わる国内外の課題に対し、LRI を通じて科学的視点から長期的に取り組み、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まいります。次の 12 年間の成果にご期待いただき、一層のご指導・ご支援をお願いいたします。

LRI 運営委員会委員長（住友化学株式会社） 小田原 恭子

## LRI への更なる期待と顧問会議の役割とは

LRI は国際化学工業協会協議会でスタートしてから約 25 年になり、日化協 LRI でも多くの成果を上げてきたこととはご承知の通りです。

その成果の一つとして OECD テストガイドライン化を取り上げます。私自身 OECD テストガイドラインのアップデューティングパネル委員をした経験から、OECD テストガイドラインとして採択されるということは、その有用性が広く国際的にも承認されたことを意味します。有用性とはその試験から得られるデータの信頼性、各国でのテストの実施可能性、得られたデータのばらつきなどからの評価です。このため、必要に応じラウンドロビンテスト（リングテスト）も行われます。

動物愛護の考え方は安全性試験法開発の中でも特に大きな意味を持っています。OECD では以下の 3 つの R、Reduce（動物の数の減少）、Refine（動物の痛み・苦しみを軽減）、Replace（動物を用いないか、より下等または高等動物の組織などの一部を利用）で対応しています。ちなみに対象となる動物は痛み・苦しみのわかる魚以上の脊椎動物です。

LRI の成果の一つである動物を用いない高感度な皮膚感受性試験 ADRA は既に OECD テストガイドライン化されており、また人工皮膚モデルを用いた感受性試験の EpiSensA は OECD のワークプランに載っており、2 年後にはテストガイドライン化されるとのことです。

LRI には運営上のアドバイスを担当する顧問会議があり大所高所からの提言、助言を期待されております。

顧問会議の議長に就任以来、顧問会議は果たして期待に添えているのか、気になっております。昨年の 8 月の顧問会議の委員の発言の中から主にマイクロプラスチックに関したいくつかを紹介し、顧問会議の必要性を含めそのあり方など関係の皆様のお言葉を頂ければと思っています。

- 1) 安全性とともにサステナビリティも同時に議論すべき。どのように LRI として対応するか検討が必要だが、サステナビリティに関連する課題を設定してもいいのではないかと。
- 2) マイクロプラスチック研究はどう進めたらいいのか、LRI として進める課題なのか、科研費で対応するような案件なのかの議論が必要。
- 3) マイクロプラスチックの汚染状態や社会学的な観点からの排出経路も含めて、マイクロプラスチックの特性から類型化して考えることも重要。マイクロプラスチック研究の複雑性を整理する必要がある。
- 4) マイクロプラスチック問題には廃棄物の観点も重要である。LRI でもこのような社会学的観点からも取り組むことを期待したい。

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2023年度で第11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。2023年度(第11期)は2020年度に策定した研究分野に基づいたLRI研究を推進いたしました。また、国内外の化学品規制や安全性評価研究に関する動向を踏まえ、次期の中期研究戦略(2024-2026年度)を新たに策定し、③に示す6つの研究分野を設定しました。

#### (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おります。

#### (3) 情報発信

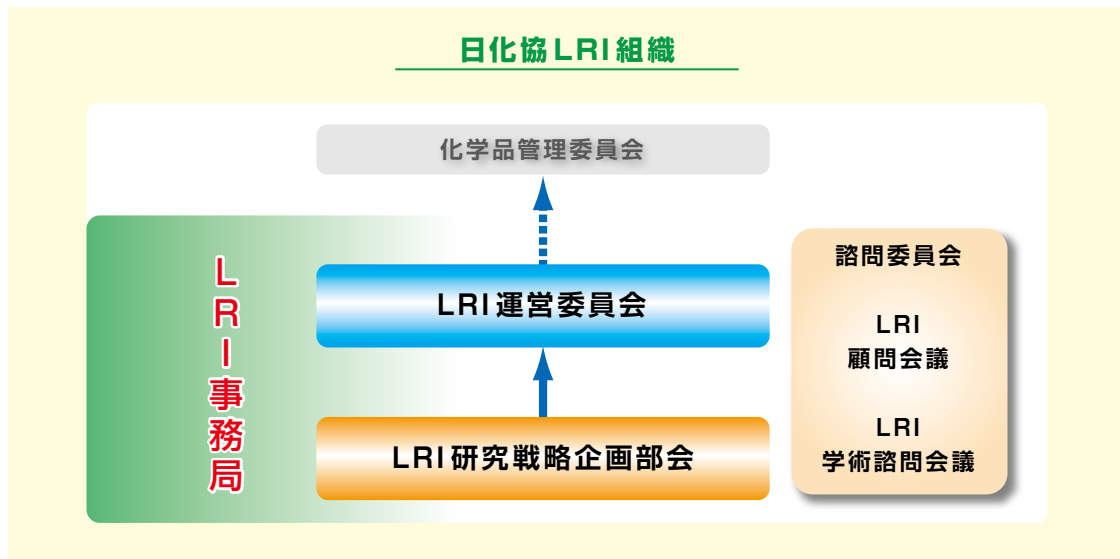
LRIでは、専門家だけを対象にするのではなく、一般消費者の皆様にも分かりやすく伝えるということも重要なポイントと考え、色々な広報活動も行っています。LRIの研究成果や課題募集等の活動全般を専用のウェブサイトから発信すると共に、成果の公開として、研究報告会、Annual Report(本誌)の他、各種学会での講演、展示等も行っています。また、LRIの知名度向上と各学会との関係強化、若手研究者の育成を目的に、日本毒性学会及び日本動物実験代替法学会にLRI賞を設置しています。

### ③ 2024年度(第12期)の研究分野

1	NAMs(New Approach Methodologies)/動物実験代替法の開発
2	NAMs(New Approach Methodologies)/新規な課題を解決するための試験法の開発
3	ヒトへのばく露に関する予測手法の開発
4	環境に対するリスク評価に関する研究
5	新しい特性を持つ化学物質の安全性評価
6	規制利用における課題を解決するための評価法の開発

## (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)

2024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 参与
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 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	公立大学法人山陽小野田市立山口東京理科大学 工学部医薬工学科 教授
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)

2024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。

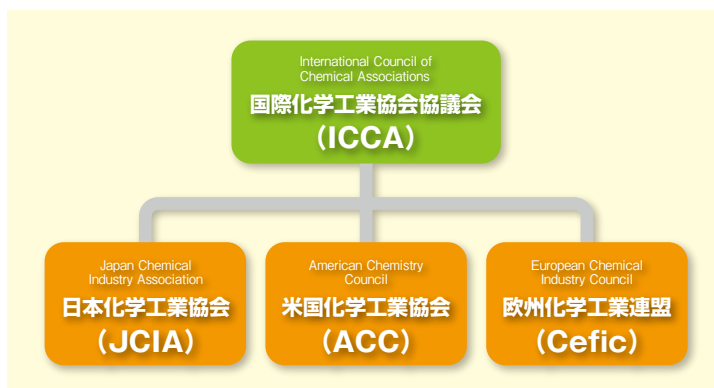


## 1. Long-range Research Initiative (LRI) について

## ● 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	<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12期委託研究課題

LRI 第12期は、2023年度に設定した研究分野において新たに採択した2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
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ークロス手法の開発	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 MP 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 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 祐子	東京大学
24-5-08	プラスチック資源循環に資するリスクベースの再生プラスチック等級の設定とその適用に関する検討	小野 恭子	国立研究開発法人 産業技術総合研究所
24-6-01	ヒト Th2 細胞からの IL-4 産生を指標に呼吸器感受性を評価する共培養系の開発	善本 隆之	東京医科大学

※ 24-5-08 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。2023年度も、昨年に引き続き、オンライン主体の報告会とし、シンポジウムを現地から配信する、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10期で完了した研究の報告、LRI第11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、「リスク評価手法の現状と今後」と題したシンポジウムを企画しました。オンラインでは297名（参加登録者数）の方にご参会いただきました。

## 2023年 日化協 LRI 研究報告会プログラム

日時： 2023年8月25日（金） 9:00～17:00

会場： Web開催

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）
9:05-11:35	第10期 終了した研究課題の報告 座長： 小川 良二（株式会社レゾナック）、齋藤 光芳（三井化学株式会社）
	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（東京大学 大学院農学生命科学研究科 特任教授）
	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 医系科学研究科 教授）
	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）
	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）
	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）
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 エネルギー・環境領域 安全科学研究部門 リスク評価戦略グループ 研究グループ長）	
午後の部	
12:35-13:15	LRI 賞 受賞者講演 座長： 篠原 基輝（AGC 株式会社）
	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 【日本動物実験代替法学会 第7回 LRI 賞】 西川 昌輝（東京大学 大学院工学系研究科 講師）
	環境化学物質による心臓の頑健性低下の分子機構解明と心不全重症化の予防・治療戦略の構築 【日本毒性学会 第9回 LRI 賞】 西田 基宏（九州大学 大学院薬学研究院 教授）
13:15-13:20	第11期 採択中の研究課題の事務連絡
13:25-14:45	第11期 採択中の研究課題の進捗報告
Breakout session 1（毒性評価） 座長： 平井 祐一（日産化学株式会社）、長井 大地（日本化薬株式会社）	
(13:25-13:45)	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 代表研究者 關野 祐子（東京大学 大学院農学生命科学研究科 特任教授）
(13:45-14:05)	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）

(14:05-14:25)	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)
(14:25-14:45)	ゼブラフィッシュを用いた催奇形性評価の代替法開発 代表研究者 平田 普三 (青山学院大学 理工学部 教授)
<b>Breakout session 2 (予測技術、その他)</b> 座長: 片岡 伸介 (ライオン株式会社)、伊藤 博之 (東ソー株式会社)	
(13:25-13:45)	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 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 エネルギー・環境領域 安全科学研究部門 主任研究員)
(13:45-14:05)	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 薬科学科 准教授)
(14:05-14:25)	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)
(14:25-14:45)	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)
<b>Breakout session 3 (マイクロプラスチック)</b> 座長: 石原 あゆ美 (住友化学株式会社)、福井 浩子 (株式会社レゾナック)	
(13:25-13:45)	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 代表研究者 内藤 航 (産業技術総合研究所 エネルギー・環境領域 安全科学研究部門 リスク評価戦略グループ 研究グループ長)
(13:45-14:05)	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)
(14:05-14:25)	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 比江嶋 祐介 (金沢大学 理工研究域フロンティア工学系 准教授)
(14:25-14:45)	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 代表研究者 堀江 好文 (神戸大学 内海域環境教育研究センター 准教授)
<b>シンポジウム: テーマ「リスク評価手法の現状と今後」</b> 座長: 須方 督夫 (一般社団法人 日本化学工業協会 常務理事)	
14:55-16:55	化審法におけるリスク評価の概要と合理化・加速化について 内野 絵里香 (経済産業省 化学物質安全室 室長)
	環境省における化審法リスク評価の最近の取り組みについて 清丸 勝正 (環境省 化学物質審査室 室長)
	In silico 予測手法の高度化と New Approach Methodology の活用に基づく ヒト健康リスク評価の効率化・迅速化を目指して 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)
	アカデミアにおけるリスク評価手法開発研究 吉成 浩一 (静岡県立大学 薬学部 教授)
	化学物質の皮膚感作性評価について ~再構築皮膚モデルを用いた代替法 EpiSensA の開発と活用~ 水町 秀之 (花王株式会社 安全性科学研究所 研究員) 宮澤 正明 (花王株式会社 安全性科学研究所 第二研究室室長)
	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)
16:55-17:00	閉会挨拶 北野 大 (LRI 顧問会議 議長) (秋草学園短期大学 学長)

(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、2022年度（第10期）に終了した研究の報告をいただきました。東京大学 大学院農学生命科学研究科 關野祐子教授より、「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」、広島大学 医系科学研究科 古武弥一郎教授より、「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」、住友化学株式会社 生物環境科学研究所 山田智也先生より、「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」、岐阜薬科大学 衛生学研究室 中西剛教授より、「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」、三重大学 大学院医学系研究科 西村有平教授より、「発達神経毒性のAOP解明に資する神経炎症評価系の開発」、産業技術総合研究所 エネルギー・環境領域 安全科学研究部門 内藤航先生より、「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」の6件の報告をいただきました。



關野 先生



古武 先生



山田 先生



中西 先生



西村 先生



内藤 先生

## ● 午後の部

午後の部では、日化協LRI賞※受賞者講演として、2022年度日本動物実験代替法学会日化協LRI賞を受賞された東京大学 大学院工学系研究科 西川昌輝先生より「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」、続けて2023年度日本毒性学会日化協LRI賞を受賞された九州大学 大学院薬学研究院 西田基宏教授より「環境化学物質による心臓の頑健性低下の分子機構解明と心不全重症化の予防・治療戦略の構築」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。



西川 先生



西田 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。)

次に、第11期で採択されたLRI研究12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、WebexのBreakout session機能を利用して3会場を設け、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。

「リスク評価手法の現状と今後」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リスク評価手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>

- ・化審法におけるリスク評価の概要と合理化・加速化について  
内野 絵里香 (経済産業省 化学物質安全室 室長)
- ・環境省における化審法リスク評価の最近の取り組みについて  
清丸 勝正 (環境省 化学物質審査室 室長)
- ・In silico予測手法の高度化とNew Approach Methodologyの活用に基づくヒト健康リスク評価の効率化・迅速化を目指して  
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)
- ・アカデミアにおけるリスク評価手法開発研究  
吉成 浩一 (静岡県立大学 薬学部 教授)
- ・化学物質の皮膚感作性評価について ~再構築皮膚モデルを用いた代替法EpiSensAの開発と活用~  
水町 秀之 (花王株式会社 安全性科学研究所 研究員)  
宮澤 正明 (花王株式会社 安全性科学研究所 第二研究室室長)

(所属、肩書きは当時のものです)



内野 室長



清丸 室長



山田 先生



吉成 先生



宮澤 先生



### 3. 日化協 LRI 賞

2023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、九州大学 大学院薬学研究院 の西田 基宏教授で、「環境化学物質による心臓の頑健性低下の分子機構解明と心不全重症化の予防・治療戦略の構築」での優れた業績が評価されました。

2023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。受賞されたのは横浜国立大学 大学院工学研究院の飯島一智准教授で、「シリカ不織布（SNF）を用いた新たな三次元皮膚モデルの開発」での優れた業績が評価されました。



西田 基宏先生



飯島 一智先生

## 4. 出資会員企業

2024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。

旭化成株式会社	ケマーズ株式会社
株式会社A D E K A	広栄化学株式会社
荒川化学工業株式会社	高純度シリコン株式会社
artience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
A G C株式会社	サソールケミカルズジャパン株式会社
エクソンモービル・ジャパン合同会社	三光株式会社
SCC Scientific Consulting Company Japan株式会社	三洋化成工業株式会社
エヌ・イー ケムキャット株式会社	J S R株式会社
N O K株式会社	株式会社J S P
E N E O S株式会社	J N C株式会社
E N E O Sマテリアル株式会社	J F Eケミカル株式会社
エポニック ジャパン株式会社	シェブロンジャパン株式会社
株式会社江守情報	四国化成工業株式会社
株式会社L S Iメディアンス	株式会社資生堂
大内新興化学工業株式会社	昭光通商株式会社
大倉工業株式会社	ジボダンジャパン株式会社
株式会社大阪ソーダ	信越化学工業株式会社
大阪有機化学工業株式会社	新日本理化株式会社
大塚化学株式会社	株式会社住化分析センター
オクサリスケミカルズ株式会社	住友化学株式会社
カーリットホールディングス株式会社	住友商事株式会社
花王株式会社	住友精化株式会社
株式会社カネカ	住友ベークライト株式会社
関西熱化学株式会社	スリーエムジャパン イノベーション株式会社
関西ペイント株式会社	株式会社スリーボンド
関東化学株式会社	セイコーエプソン株式会社
関東電化工業株式会社	積水化学工業株式会社
株式会社喜多村	積水化成成品工業株式会社
株式会社岐阜セラツク製造所	セラニーズ株式会社
キヤノン株式会社	セラニーズジャパン株式会社
京セラ株式会社	セントラル硝子株式会社
クミアイ化学工業株式会社	綜研化学株式会社
クラリアント ジャパン株式会社	双日株式会社
株式会社クラレ	ソルベイ ジャパン株式会社
栗田工業株式会社	第一工業製薬株式会社
株式会社クレハ	第一三共株式会社
クローダジャパン株式会社	ダイキン工業株式会社
ケイ・アイ化成株式会社	株式会社ダイセル
K Hネオケム株式会社	大日精化工業株式会社

大日本塗料株式会社  
 大八化学工業株式会社  
 大陽日酸株式会社  
 ダウ・ケミカル日本株式会社  
 田岡化学工業株式会社  
 高砂香料工業株式会社  
 多木化学株式会社  
 株式会社中化学日本総合研究所  
 中国化薬株式会社  
 中国石油国際事業日本（株）  
 D I C 株式会社  
 テイカ株式会社  
 帝人株式会社  
 デュポンジャパン株式会社  
 デンカ株式会社  
 東亜合成株式会社  
 東海カーボン株式会社  
 東京応化工業株式会社  
 東京化成工業株式会社  
 東ソー株式会社  
 東邦化学工業株式会社  
 東洋合成工業株式会社  
 東洋紡株式会社  
 東レ株式会社  
 株式会社東レリサーチセンター  
 株式会社トクヤマ  
 戸田工業株式会社  
 豊田通商株式会社  
 長瀬産業株式会社  
 南海化学株式会社  
 日油株式会社  
 日産化学株式会社  
 日鉄ケミカル&マテリアル株式会社  
 日東電工株式会社  
 日本カーバイド工業株式会社  
 日本エア・リキード合同会社  
 日本化学工業株式会社  
 日本化学産業株式会社  
 日本化薬株式会社  
 日本ケミカルデータベース株式会社  
 日本シーカ株式会社  
 株式会社日本触媒  
 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  
 日本パーカライジング株式会社  
 日本ペイントホールディングス株式会社  
 日本ルーブリゾール株式会社  
 ハイカルジャパン  
 パイロットインキ株式会社  
 白元アース株式会社  
 長谷川香料株式会社  
 ハニカム・テクノロジーサーチ株式会社  
 阪和興業株式会社  
 B A S F ジャパン株式会社  
 B P ジャパン株式会社  
 富士フイルムホールディングス株式会社  
 富士フイルム和光純薬株式会社  
 株式会社フジミインコーポレーテッド  
 株式会社ベルポリエステルプロダクツ  
 北海道曹達株式会社  
 北興化学工業株式会社  
 保土谷化学工業株式会社  
 ポリプラスチックス株式会社  
 本州化学工業株式会社  
 マナック株式会社  
 丸善石油化学株式会社  
 丸紅株式会社  
 三井化学株式会社  
 三井・ケマーズ フロロプロダクツ株式会社  
 三井・ダウ ポリケミカル株式会社  
 三井物産株式会社  
 三菱ガス化学株式会社  
 三菱ケミカル株式会社  
 三菱ケミカルリサーチ株式会社  
 三菱商事株式会社  
 ミヤコ化学株式会社  
 メタネックス・ジャパン株式会社  
 株式会社メディアサービス  
 メルクエレクトロニクス株式会社  
 株式会社 U L J a p a n  
 有機合成薬品工業株式会社  
 U B E 株式会社  
 ライオン株式会社  
 ラサ工業株式会社  
 株式会社レゾナック・ホールディングス  
 レック株式会社

(181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9月、第5回国際化学物質管理会議（ICCM5）が開催され、SAICMの後継となる化学物質と廃棄物の健全な管理を行うための新たな枠組み“Global Framework on Chemicals (GFC)”が採択され、戦略的目標と行動計画が設定されました。ICCAでは、化学産業界によるGFCへの貢献を示すアンビションを発表し、アンビションの実現に向けた具体的な行動計画の検討を進めています。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。

2023年度のLRIの取り組みでは、新たな中期研究戦略の開始の年にあたる2024年に向けて、国内外の化学品規制や安全性評価研究に関する動向を踏まえ、既存の動物実験に代わる新たな安全性評価手法であるNAMs（New Approach Methodologies）の開発などを含む、中期研究戦略（2024～2026年度）を新たに策定し、これに基づく6つの研究テーマについて募集を行い、2件の研究課題を新たに採択しました。1件目は「プラスチック資源循環に資するリスクベースの再生プラスチック等級の設定とその適用に関する検討」（小野研究グループ長・産総研）です。プラスチックのリサイクル・資源循環のサプライチェーンへのリスク評価・管理の実装に資する、廃プラスチックおよび再生プラスチックに関するリスクベースの等級設定の考え方の開発を目指します。2件目は「ヒト Th2 細胞からの IL-4 産生を指標に呼吸器感受性を評価する共培養系の開発」（善本教授・東京医科大）です。Th2細胞株を用いELISAにより測定可能なIL-4産生増強を指標に皮膚と呼吸器感受性の識別が可能な2ステップ樹状細胞/T細胞共培養系を開発し、OECDのテストガイドライン化を目指します。

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 須方 督夫

2023年  
**LRI** 成果報告書概要 (第11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 11 期は、12 件の研究課題の研究委託を実施しました。

そのうち 10 件を継続の研究課題として第 12 期に引き継いでおります。

第 12 期に向けた公募は 2023 年 11 月 10 日～ 12 月 14 日の間に実施され、27 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、2 件を新規の研究課題として採択いたしました。

その結果、2024 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11期成果報告書概要目次

- 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…20
- 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…21
- 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
- 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…23
- 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…24
- 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…26
- 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…27
- 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 晋三 青山学院大学…28
- 23-5-06 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 好文 神戸大学…29
- 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 産業技術総合研究所…30
- 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 産業技術総合研究所…31
- 23-6-03 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 祐子 東京大学…32



## 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。本研究では吸入性微粒子に対する貪食能を有する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反応を基盤として、肺の炎症を引き起こす炎症性微粒子の評価法を開発することを目的とする。

動物を用いない簡便で安定した評価法の確立のために肺胞マクロファージの細胞株の樹立を試み、マウス肺胞マクロファージの細胞株ALV3を得ることに成功した。さらに単一クローンの細胞株を得るためにシングルセルクローニングを行い、安定したマウス肺胞マクロファージ細胞株ALV3.7を得た。初代肺胞マクロファージとの違いを比較する目的で、細胞表面抗原の解析、微粒子応答解析、RNAシーケンスによる網羅的な遺伝子発現の解析を行ったところ、ALV3.7ではDNA複製や細胞増殖に関与する遺伝子の増強は認められたが、肺胞マクロファージの特性は保持していると考えられた。炎症を引き起こしやすい微粒子に対するALV3.7の*in vitro* 応答を解析したところ、初代肺胞マクロファージの微粒子応答と同様に微粒子に貪食により細胞死が生じ、細胞内に蓄積されたIL-1 $\alpha$ 放出されることをイメージング解析にて確認した。さらにそのような応答を示す微粒子はマウスの気道に投与することでアレルギー性の免疫応答を誘導することが明らかとなり、ALV3.7の微粒子応答が*in vivo*における生体応答を反映していると考えられた。

以上の結果より、今回樹立した肺胞マクロファージ細胞株ALV3.7は*in vitro*における微粒子応答から、*in vivo*における炎症性微粒子のアレルギー感受性の可能性を評価できる細胞であると考えられた。また初代肺胞マクロファージの特性も保持していることから、動物を用いないさまざまな化学物質の評価法への応用が期待できる細胞株として有用性が高いと考えられる。

## 研究期間

2023年3月 - 2024年2月

## 特記事項

日化協LRI研究報告会にて口頭発表 (2023年8月25日)

## 成果発表

足立匠、井上ひなた、和泉弘人、黒田悦史「Establishment of a functional alveolar macrophages cell line」第30回日本免疫毒学会学術年会 ポスター発表、神奈川、2023年9月11日

黒田悦史「微粒子の化学的特性が肺胞マクロファージの活性化に及ぼす影響」メタルバイオサイエンス2023 シンポジウム、岐阜、2023年10月5日

## 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 化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

皮膚は様々な化学物質の暴露部位であり、化学物質の皮膚透過量の予測は化学物質の安全性を評価する上で非常に重要である。一般に、物質の暴露シナリオに基づいた皮膚透過量や皮膚中濃度の経時変化は、摘出皮膚を用いた*in vitro*皮膚透過試験にて行なわれている。一方、国際的にはヨーロッパなどの国々で化粧品目的のすべての動物実験が禁止され、新しい原料開発には全身毒性評価を含めた動物を使わない試験法の確立が必要とされており、*in silico*手法を用いた経皮吸収量の予測法の開発に関心が高まっている。皮膚の透過性はFickの拡散則で表すことができ、化学物質の皮膚中の拡散係数や皮膚への分配係数などのパラメータが予測できれば、皮膚透過量の推定が可能となる。本研究ではヒト皮膚から得られた透過パラメーターを化学物質の物理化学的特性値より推測する方法を構築し、さらに、化学物質の経皮暴露や化粧品等の皮膚適用製剤の使用シナリオに基づいた*in silico*皮膚透過モデルの構築を行った。また、化学物質の構造をSMILES記法で記載し、適用面積、適用濃度や皮膚の厚みを入力するだけで、簡便に皮膚透過量の予測を行うことができるソフトウェア化も行なった。その結果、パソコンのオペレーティングシステムによらず、インストール不要でWebブラウザを用いて皮膚透過量を予測するモデルの構築ができた。また、本モデルを用いて予測すると、化学物質が皮膚暴露されたときの透過量を精度よく予測できた。

## 研究期間

2023年3月 - 2024年2月

## 特記事項

日化協LRI研究報告会にて口頭発表（2023年8月25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

本研究では、シグナルかく乱検出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の向上を目的としてリアルタイム発光計測装置を導入した。3日間の連続計測が可能となり、従来の手動計測よりも発生毒性のより詳細な変動が捉えられるようになったものの、いくつかの問題も明らかになった。すなわち、リアルタイム発光計測装置の導入により、培養プレートのエッジ効果やRun毎の実験誤差が顕在化した。そこで、これらを低減するためのプロトコルを詳細に検討し再構築した。これには、前培養のスケジュールや培養液の蒸発量低減、発光基質の濃度などの最適化が含まれる。また、Wntシグナルかく乱試験については、Wntシグナルレポーター細胞の作製とFGF/SRFシグナルレポーター細胞へのWntリガンドの添加について試験した。特に後者において、細胞内シグナルネットワークのリンクが本試験法における催奇形性物質の高確率検出の要因となっている可能性、および今後のバッテリー試験法を構成するシグナル経路数を低減できる可能性が示された。

## 研究期間

2023年3月 - 2024年2月

## 特記事項

大久保 佑亮、福田 淳二：生細胞ルシフェラーゼアッセイを用いたFGFシグナルかく乱作用解析による発生毒性評価 生化学 みにれびゅう 第95巻第2号, pp. 1-6 (2023)

(最優秀発表賞) 溝田華穂、大久保佑亮、柴田光章、大原凛太郎、中島芳浩、福田淳二、ヒトiPS細胞を用いた長時間のシグナルかく乱検出による発生毒性評価、第61回日本人工臓器学会大会、2023年11月9日 - 11日、ホテルイースト21東京、ポスター発表

日化協LRI研究報告会にて口頭発表 (2023年8月25日)

## 成果発表

Invited talk. Y. Okubo: Developmental toxicity detection via dynamics of FGF-SRF signal disruption in human iPSC-based assay. 13TH Global Summit on Regulatory Science (GSR23) In-Person Annual conference. Sep. 27, 2023.

Y. Okubo, K. Mizota, M. Shibata, R. Ohara, S. Kitajima, Y. Hirabayashi, Y. Nakajima, J. Fukuda: Developmental toxicity test using human iPSC cells based on signal disruptions induced by chemical substances. 12th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences (WC12), Niagara Falls, Canada. (Aug. 30, 2023). Oral presentation.

K. Mizota, Y. Okubo, M. Shibata, R. Ohara, S. Kitajima, Y. Hirabayashi, Y. Nakajima, J. Fukuda: Developmental toxicity testing of chemicals based on long-term signal disruption using human iPSC reporter cells. 12th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences (WC12), Niagara Falls, Canada. (Aug. 30, 2023). Poster presentation.

## 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

多様性を確保した一般化学物質のヒトまたはラット体内動態文献あるいは外挿可能な実測値等を収集し、それらの再現のための消化管膜透過率  $\times$  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個別に決定した。さらに機械学習により、候補化合物の物性記述子からの4種パラメータ値予測を可能とした。文献検索により収集した食習慣のある化学物質等のラット28日反復経口投与最小肝毒性 (LOEL) 値 (mg/kg) は、一部物質の予測内部ばく露レベルと逆相関を示したことから、経口ルートでの一般化学物質の内部曝露が肝毒性の一因となることを提示した。この肝中物質濃度の予測には、時間変化を記述する微分方程式に汎用 Poulin と Theil 式にて算出する物質の肝-血漿分配係数  $K_{ph}$  を用いるが、検証の結果、研究初期に報告された汎用式適応に大きな問題はないことが推察された。以上、本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ことが明らかとなった。

## 研究期間

2023年3月 - 2024年2月

## 特記事項

日化協 LRI 研究報告会にて口頭発表 (2023年8月25日)

## 成果発表

- 1) Adachi K, Nakano H, Sato T, Shimizu M, Yamazaki H. Liver and Plasma Concentrations of Food Chemicals after Virtual Oral Doses Extrapolated Using in Silico Estimated Input Pharmacokinetic Parameters to Confirm Reported Liver Toxicity in Rats. *Biol Pharm Bull*, 46, 1133-1140 (2023).
- 2) Adachi K, Ohyama K, Tanaka Y, Nakano H, Sato T, Murayama N, Shimizu M, Saito Y, Yamazaki H. Plasma and Hepatic Exposures of Celecoxib and Diclofenac Prescribed Alone in Patients with Cytochrome *P450 2C9\*3* Modeled after Virtual Oral Administrations and Likely Associated with Adverse Drug Events Reported in a Japanese Database. *Biol Pharm Bull*, 46, 856-863 (2023).
- 3) Adachi K, Utsumi M, Sato T, Nakano H, Shimizu M, Yamazaki H. Modeled Rat Hepatic and Plasma Concentrations of Chemicals after Virtual Administrations Using Two Sets of in Silico Liver-to-Plasma Partition Coefficients. *Biol Pharm Bull*, 46, 1316-1323 (2023).
- 4) Adachi K, Ohyama K, Tanaka Y, Sato T, Murayama N, Shimizu M, Saito Y, Yamazaki H. High hepatic and plasma exposures of atorvastatin in subjects harboring impaired cytochrome *P450 3A4\*16* modeled after virtual administrations and possibly associated with statin intolerance found in the Japanese adverse drug event report database. *Drug Metab Pharmacokinet*, 49, 100486 (2023).
- 5) Shimizu M, Uehara S, Ohyama K, Nishimura H, Tanaka Y, Saito Y, Suemizu H, Yoshida S, Yamazaki H. Pharmacokinetic Models Scaled-up from Humanized-liver Mouse Data Can Account for Drug Monitoring Results of Atomoxetine and Its 4-Hydroxylated and N-Demethylated Metabolites in Pediatric Patients Genotyped for Cytochrome *P450 2D6*. *Drug Metab Dispos*, 52, 35-43 (2024).

## 学会発表

- 1) 山崎浩史：「薬物代謝研究の進歩と展望」第30回HAB研究機構学術年会 (東京) 2023年5月
- 2) 山崎浩史：「医薬品における雄性生殖を介した発生毒性リスクの考え方」モデル動物体内動態情報から考えるサリドマイド類のヒト精漿への移行 第50回日本毒性学会学術年会シンポジウム (横浜) 2023年6月



## 研究表題

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

## 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 : 092-802-4784 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

今年度はまず最初にパッシブドーシング法を確立した。Ant吸着O-ringからMPへの吸着量は、従来法の溶媒によりAntを溶解させてMPに吸着させる方法と比較して2倍以上高かった。よって、本方法で作成したAnt吸着MPで、消化管内の環境を模した*in vitro*試験が可能となった。

次にMPのベクター効果の原因を模擬腸管*in vitro*試験で検討した。その結果、腸管洗液中でMPから溶出したAntの濃度およびその割合はcontrol区に比べて、High\_conc区では約3倍に、タウロコール酸を含む模擬腸液中では、MPから溶出したAntの濃度はcontrolの約10倍に増加していた。この機構として胆汁の主成分のタウロコール酸の持つ界面活性作用により、MPに吸着したAntは多く脱着したためと考えられる。よってAntに対するMPのベクター効果の機構として、消化管内での胆汁の界面活性作用により脱着が促進され吸収されたAntが増加したため起こると説明された。

Phe+PE-MP共曝露試験の結果、Phe+MP区水相Phe濃度はPhe区の水相Phe濃度より約30%低かったのに対し、魚体内Phe区およびPhe+MP区Phe濃度に差はなかった。解析を行った結果、排泄速度係数 $k_2$ は0.133, 0.136であり両区に大きな差はなかった。BCFは2823となり吸収速度係数 $k_1$ は375と求められた。これらの値とPhe+MP区における水相Phe濃度(平均値 = 0.102 mg/L)から1-compartment modelでその体内濃度を推定した。その結果、Phe+MP区の魚体において水相から取り込まれたPheは体内濃度の2/3程度しか寄与しておらずベクター効果が示された。PheがMP 1gに2.63 mg/g MPの濃度で吸着していることからMPに吸着したPheの脱離(ベクター効果)が考えられた。5.3のPaHs曝露実験の結果からも、Pheはベクター効果があると予想された。ヒメダカPaHs+PE-MP 1日共曝露試験(予備実験)の結果、いずれのPaHsも界面活性作用のある助剤を用いなかったため水への溶解が悪かったが試算を行った。Acy, Ace, Phe, AntのMP共曝露区で各PaHsの魚体内濃度上昇が認められ、これらPaHsでは強いベクター効果が予想された。しかし、Flu, Flt, Pyr, BaA, Chr, BbF, BkF, BaP, BghiP, Da, IPでは魚体から検出されず、log Kowが高いことからMPに吸着しても脱着しにくいいためベクター効果は起こらないと予想された。

今後は、log Kowが大きく異なるPaHsやCBsを用いメダカにMPと10日間共曝露して検証する。同時に模擬腸管*in vitro*脱着試験を行いベクター効果の検証を進める予定である。

## 研究期間

2023年3月 - 2024年2月

## 特記事項

日化協LRI研究報告会にて口頭発表(2023年8月25日)

## 成果発表

### 論文発表

Takai, Y., Tominaga, A., Honda, M., Qiu, X., Shimasaki, Y., Kang, I.J., Oshima, Y., 2023a. Combined effect of anthracene and polyethylene microplastics on swimming speed and cytochrome P4501A monooxygenase expression of Java medaka (*Oryzias javanicus*). *Ecotoxicology*. <https://doi.org/10.1007/s10646-023-02700-4>

Takai, Y., Tominaga, A., Uchida, Y., Honda, M., Qiu, X., Shimasaki, Y., Oshima, Y., 2023b. Size effect of polystyrene microplastics on the accumulation of anthracene for Java medaka (*Oryzias javanicus*). *Chemosphere* 338, 139543.

<https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2023.139543>



Takai et al., Concentration effect of polystyrene microplastics on the accumulation of anthracene for Java medaka (*Oryzias javanicus*). Chemosphere (2024.4, 投稿予定)

### 講演

微細マイクロプラスチックによる魚類行動への影響とベクター効果、大嶋雄治、高井優生、島崎洋平. 第 45 回京都大学環境衛生工学研究会, 2023.07.28, 京都

水生生物に対するマイクロプラスチックの影響に関する研究動向 嶋雄治、高井優生. 高分子学会のバイオミメティック研究会 2024.02.26, 福岡

### 学会発表

The vector effect of microplastics: size and concentration effect of microplastics on the accumulation of anthracene for Java medaka, Yuki Takai, Miharu Tokunaga, Kasumi Komatsu, Akiyo Tominaga, Yohei shimasaki, Yuji Oshima, K-INET International Symposium 2023 (2023.12.07)

メダカの食欲とマイクロプラスチックの関係：なぜマイクロプラスチックによってメダカの行動が変化するのか？、高井 優生、小松 霞、島崎 洋平、大嶋 雄治、日本環境毒性学会 (2023.09.12)

ジャワメダカ (*Oryzias javanicus*) のアントラセン蓄積に及ぼすマイクロプラスチックのサイズおよび濃度の影響、高井優生、富永晃世、徳永美遥、本田匡人、島崎洋平、大嶋雄治、環境化学物質 3 学会合同大会 (2023.05.31、ポスター発表)

マイクロプラスチックの特徴を考慮できる種の感受性分布の推定：水生生物毒性データベース

ToMEx の利用、岩崎 雄一、竹下 和貴、上田 紘司、内藤航. 環境化学物質 3 学会合同大会 (2023.05.31、口頭)

ポリスチレンマイクロプラスチックの水中濃度がジャワメダカのアントラセン取り込みに与える影響、高井優生、徳永美遥、島崎洋平、大嶋雄治、日本水産学会 (2023.03.29)

Uptake and Depuration Kinetics of small-scale Microplastics in Juveniles of Sea Squirts (*Ciona intestinalis* type A). Radwa Saad, Lee SeokHyun, Toshio Sekiguchi and Yuji Oshima. (2024.3.08) 金沢大学 環日本海域環境研究センター 2023 年度共同研究成果報告会、金沢大学、金沢市

## 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（静岡県立大学薬学部・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（東京理科大学創域理工学部）

## 研究内容要旨

化学物質の安全性評価に重要な反復投与毒性試験の動物実験代替法として、類似物質の毒性情報から被験物質の毒性を類推するリードアクロス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、体系的な解析の報告は少ない。また、既存の報告では、類似性判断が主観的であり、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、客観的なリードアクロス手法の確立を最終目標とした。

今期は、肝毒性関連6種、血液毒性関連2種のエンドポイントについて、分子記述子とインビトロ試験結果を活用した2段階リードアクロス手法の検討を行った。まず、構築した毒性試験データベースから96物質を被験物質として選択し、分子記述子により計算した物質間距離に基づいてデータベースから各被験物質と化学構造が類似する17又は74物質を抽出した。次に、毒性関連インビトロ試験結果が被験物質と一致する物質を絞り込み、それらを利用して8種のエンドポイントの毒性をリードアクロスにより予測した。最終的に、データベース上の毒性試験結果と比較し、予測精度を検証した。その結果、一部の物質ではインビトロ試験結果を用いた絞り込みにより毒性が正しく予測されたが、同時に化学構造情報だけで正しく予測された物質の毒性を誤判定へと変化させる場合もあることが明らかになった。

今後は、今回得られた結果の詳細を解析し、有用なインビトロ試験の種類、予測可能なエンドポイントや化学物質の種類を同定し、ケーススタディ研究により検証する。さらに、RNAシーケンス等の網羅的遺伝子発現変動情報等の有用性についても検討する。

## 研究期間

2023年3月 - 2024年2月

## 特記事項

日化協LRI研究報告会にて口頭発表（2023年8月25日）

日化協LRI研究報告会シンポジウムにて口頭発表（2023年8月25日）

「アカデミアにおけるリスク評価手法開発研究」

## 成果発表

1. 皆藤駿之助、岩田実咲、保坂卓臣、志津怜太、竹下潤一、吉成浩一：薬剤性肝障害予測のためのリードアクロス手法の開発、第50回日本毒性学会学術年会（2023年6月19日 - 21日、横浜）
2. 原川ゆう、竹下潤一、志津怜太、保坂卓臣、吉成浩一：分子記述子及びインビトロ試験データ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、同上
3. 吉成浩一：全身毒性評価のための客観的リードアクロス手法の開発、同上
4. K Yoshinari, Y Shimizu, T Sasaki, T Hosaka, R Shizu, J Takeshita: The association between cytochrome P450 inhibition and hepatotoxicity of chemical compounds. The 15th International Symposium on Cytochrome P450- Biodiversity and Biotechnology. (2023.7.27-30, Copenhagen, The Netherlands)
5. 皆藤駿之介、岩田実咲、保坂卓臣、志津怜太、吉成浩一：リードアクロス手法による薬剤性肝障害の予測、第69回日本薬学会東海支部総会・大会（2023年7月8日、名古屋）
6. 内海翔太、鈴木知道、竹下潤一、伊高静：分子記述子データを用いた類似性評価に基づく化学物質の反復投与毒性評価、第46回ケモインフォマティクス討論会（2023年11月22日、東京）

## 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

比江嶋祐介（金沢大学・理工研究域フロンティア工学系・高分子材料物性研究室）

〒920-1192 石川県金沢市角間町 Tel：087-264-6256 e-mail：hiejima@se.kanazawa-u.ac.jp

## 共同研究者

黒田 真一（群馬大学）

奥 浩之（群馬大学大学院理工学府分子科学部門）

栗山 卓（山形大学）

松葉 豪（山形大学大学院有機材料システム研究科）

水口 仁志（徳島大学大学院社会産業理工研究部理工学域）

香西 博明（関東学院大学理工学部理工学科）

## 研究内容要旨

本研究の目的は、代表的なプラスチック材料の自然環境下でのマイクロプラスチック生成機構を定量的に解明し、標準物質として生体暴露リスク評価に利用可能な模擬マイクロプラスチックの調製方法を確立することである。そのために、屋外暴露試験により自然環境下で劣化した材料の精密分析を行い、表面から50-250 μm程度の深さに存在する風化層内において、光酸化反応が結晶化を引き起こし、それによる体積収縮から、材料内部において低速でクラック成長することを明らかにした。促進試験により人工的に劣化させた材料を用いて速度論解析を行い、同様の機構で0.2 mm程度のマイクロプラスチックが、数年程度かけてゆっくりと生成することがわかった。人工的な促進試験と自然環境下での屋外暴露の結果は一般に一致しないので、両者の差異を検討し、PETにおいては水の存在による加水分解が重要であることが分かった。また、大気中から回収したマイクロプラスチックの微量分析方法を開発した。以上から明らかとなってきたマイクロプラスチック生成機構に基づいて、模擬マイクロプラスチックの調製方法を検討した。その結果、低密度ポリエチレンについて、10, 30, 100 μmの模擬マイクロプラスチックを調整し、生体へのリスク評価に供することにした。

## 研究期間

2023年3月 - 2024年2月

## 特記事項

日化協 LRI 研究報告会にて口頭発表（2023年8月25日）

## 成果発表

（代表者分）

Y. Hiejima, "Formation of parallel cracks driven by chemocrystallization and subsequent fragmentation into microplastics", 11th Conference of the Modification, Degradation, Stabilization of Polymers Society (MoDeSt2024) にて口頭発表の予定

Y. Hiejima *et al.*, "Parallel crack formation in thermal degradation of isotactic polypropylene and subsequent spontaneous fragmentation into microplastics" (Polymer Degradation and Stability に投稿予定)

## 研究表題

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

## 代表研究者

平田 普三（青山学院大学・理工学部・化学・生命科学科）

〒252-5258 神奈川県相模原市中央区淵野辺5-10-1 Tel：042-759-6235 e-mail：hihirata@chem.aoyama.ac.jp

## 共同研究者

氏部 浩太（青山学院大学・理工学部・化学・生命科学科・大学院生）

貞光謙一郎（青山学院大学・理工学部・化学・生命科学科・大学院生）

田谷 千歳（青山学院大学・理工学部・化学・生命科学科・研究補助員）

鹿島 誠（東邦大学・理学部・生物分子科学科・講師）

田崎 純一（花王株式会社・安全性科学研究所・主任研究員）

劉 舒捷（花王株式会社・安全性科学研究所・研究員）

## 研究内容要旨

ゼブラフィッシュとして、米国ではAB、欧州ではTU、日本ではRWという系統がそれぞれ開発され使われており、これらを含め15系統を入手してゲノムシーケンスを行い系統関係を調べたところ、AB、TU、RWは野生採集されたWIK系統と比べて互いに近縁であることがわかった。これらの系統を使って発生毒性試験を行い、ハザードとして催奇形性や致死性を評価すると、AB、TU、RWに加えて系統的に遠縁であるWIKでも系統差はないという結果が得られつつある。さらにハザード評価として、外見で評価する催奇形性に加えて、RNA-Seqによる遺伝子発現変化を調べても、AB、TU、RW、WIKで系統差は暴露濃度による差異よりも小さいことが確認された。これらの結果は、ゼブラフィッシュを用いた発生毒性試験に行うにあたり、特定の系統にこだわる必要はなく、どの系統を使用して実験してもいいと提案するものである。また、RNA-Seqによる遺伝子発現変化の催奇形性には相関が見られ、催奇形性の特徴を説明できることもわかった。これはRNA-Seqによる遺伝子発現変化を足がかりに、発生毒性のAOPに迫れる可能性を提案するものであり、AOPの特定に向けてもゼブラフィッシュの有用性が見えてきたと言える。

## 研究期間

2023年3月 - 2024年2月

## 特記事項

日化協LRI研究報告会にて口頭発表（2023年8月25日）

## 成果発表

1. Kenichiro Sadamitsu, Fabien Velilla, Minori Shinya, Makoto Kashima, Yukiko Imai, Toshihiro Kawasaki, Kenta Watai, Miho Hosaka, Hiromi Hirata and Noriyoshi Sakai. Establishment of a zebrafish inbred strain, M-AB, capable of regular breeding and genetic manipulation. Scientific Reports. Under revision. (論文リバイズ中)
2. 平田普三 「ゼブラフィッシュを用いた化学物質の毒性試験における系統の検討」 日本製薬工業協会「生殖発生毒性試験代替法の現状」シンポジウム 日本橋ライフサイエンスビルディング（東京） 2024年2月8日（シンポジウム招待講演）
3. 氏部浩太、鹿島誠、島田林太郎、岡本正成、和田清二、松田大樹、坂本章、平田普三 ウェルナー症候群遺伝子 wrn 欠損ゼブラフィッシュは早期の栄養不足を起こす 第9回ゼブラフィッシュ・メダカ創薬研究会 文部科学省研究交流センター（つくば） 2023年11月6日。（学会口頭発表）
4. 貞光謙一郎、新屋みのり、鹿島誠、酒井則良、平田普三 「ゼブラフィッシュ近交系M-ABの樹立と全ゲノム解析」 第96回日本生化学会大会 福岡国際会議場（福岡） 2023年11月1日。（学会ポスター発表）

## 研究表題

23-5-06：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

## 代表研究者

堀江 好文（神戸大学・内海域環境教育研究センター）  
兵庫県神戸市東灘区深江南町5丁目1-1

## 共同研究者

岡村 秀雄（神戸大学・内海域環境教育研究センター）  
クリストファーゴメス（神戸大学・海事科学研究科）  
井尻 暁（神戸大学・海事科学研究科）  
山地 一代（神戸大学・海事科学研究科）  
兵庫県神戸市東灘区深江南町5丁目1-1

## 研究内容要旨

研究1年目は、実環境を想定した曝露濃度を設定するために、閉鎖性海域大阪湾の海面表層に残留しているMPを調べた。その結果、10L当たり76～614粒子が見つかった。発見されたMPの大きさは、Fragmentは100µm未満が、Fiberは10-30µmが、Filmは34-409µmが、Beadは30µm前後の大きさであった。次に大阪湾海面表層中に残留していたMPの発生源を探するため、雨水中に残留しているMPを調べた。その結果、広島県が最も高く1L当たり1,790個であり、次に福岡県（1L当たり1,063個）、北海道（1L当たり550個）、秋田県（1L当たり483個）、兵庫県（1L当たり397個）であった。

また、3種の海産魚（ルリスズメダイ、ギンイソイワシ、ゴンズイ）と3種の淡水魚（バラタナゴ、モツゴ、ドジョウ）を実験に用いて、5色（赤色、青色、黄色、緑色、灰色）のMPを摂取させた場合、(1) ルリスズメダイは赤色を、ゴンズイは青色と灰色を、バラタナゴは赤色と黄色の着色ポリエチレン粒子を誤飲しやすいこと、(2) 誤飲量は個体によって大きく異なることが明らかになった。

最後に「食う－食われる」過程におけるMPの排出時間の変化を調べた結果、「食う－食われる過程」と「直接摂取」間でのMPの排泄時間は大きく変わらないことが分かった。

## 研究期間

2023年3月－2024年2月

## 特記事項

日化協 LRI 研究報告会にて口頭発表（2023年8月25日）

セタックジャパン ミニシンポジウムにて発表「Abundance of microplastics in a semi-enclosed Osaka Bay area -Ecotoxicological risk assessment of microplastics-」（Web開催、2024年2月27日）

## 成果発表

第26回日本水環境学会シンポジウムにて発表「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」  
令和5年度 海洋プラスチックごみ学術シンポジウムにて発表「「食う－食われる」過程を介した マイクロプラスチックの排出時間の変化」

Horie Y, Mitsunaga K, Yamaji K, Hirokawa S, Uaciquete D, Ríos JM, Yap CK, Okamura H. Variability in microplastic color preference and intake among selected marine and freshwater fish and crustaceans, Discover Ocean, 1 (5), 2024.

Horie Y, Uaciquete D, Mitsunaga K, Akkajit P, Ríos JM, Naija A. Food chain-mediated variation in excretion times of microplastics: Unraveling the interactions with plasticizers. Regional Studies in Marine Science. 69, 103343, 2024.

## 研究表題

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

## 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)  
〒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 (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)  
恒見 清孝 (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)  
梶原 秀夫 (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)  
小野 恭子 (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)  
小倉 勇 (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)  
林 彬勲 (国立研究開発法人産業技術総合研究所・安全科学研究部門)  
薛 面強 (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)  
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)  
石川百合子 (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)  
亀田 豊 (千葉工業大学 創造工学部 都市環境工学科)

## 研究内容要旨

本研究の目的は、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うことである。具体的にはマテリアルフロー解析と高精度の実測データに基づき、海域におけるMPの負荷源とその寄与率を定量的に評価し、MPの環境リスクの経年変化と各種対策による効果を定量化する。さらに、東京湾を対象としたリスク評価の実践事例や国内外の最新知見に基づきMPの特異性を考慮した環境リスク評価手法を提案する。

## 研究期間

2023年3月 - 2024年2月

## 特記事項

日化協LRI研究報告会にて口頭発表 (2023年8月25日)

## 成果発表

Naito W "Characterizing Composition Profiles and Environmental Risk of Microplastics in Tokyo Bay" 2023 ICCA MARII WORKSHOP, Alexis Royal Sonesta Hotel, Seattle, USA, June 12-14th 2023

Ono K, Naito W, Ogura I, Xue M, Kato E, Uesaka M, Tsunemi K (2023). Estimation of microplastic emission and transfer into Tokyo Bay, Japan, using material flow analysis. *Marine Pollution Bulletin*. 194. 115440. 10.1016/j.marpolbul.2023.115440.

Iwasaki Y, Takeshita K.M, Ueda K, Naito W. Estimating species sensitivity distributions for microplastics by quantitatively considering particle characteristics using a recently created ecotoxicity database. *Micropl.&Nanopl.* 3, 21 (2023). <https://doi.org/10.1186/s43591-023-00070-6>



## 研究表題

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—

## 代表研究者

加茂 将史（産業技術総合研究所・安全科学研究部門）

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

## 共同研究者

石川百合子（産業技術総合研究所・安全科学研究部門）

岡村 哲郎（いであ株式会社・環境創造研究所）

澤井 淳（いであ株式会社・環境創造研究所）

眞野 浩行（産業技術総合研究所・安全科学研究部門）

## 研究内容要旨

我が国では、化審法に基づいて化学物質のリスク評価が進められている。化学物質の中には複雑混合物で実態が不明の、いわゆるUVCB、水質等により有害性が変わるカチオン系界面活性剤やなどの試験困難物質の評価が始められた、または、始められようとしている。金属も、水質により有害性が変化するため、かつては評価困難物質と考えられていた。今世紀初頭に「生物利用可能量」という概念が登場し、その概念が数理モデルとして整備された後、変化する有害性がかなりの精度で予測可能であると受け止められ、今では評価が可能な物質として認識されている。カチオン系界面活性剤も水質により有害性が変化するが、その特徴は金属と似通っており、利用可能量の概念を用いることで、変化する有害性が予測可能となるかもしれない。本研究では、水質ごとに変化するカチオン系界面活性剤の有害性を定量的に把握し、それら有害性を予測するモデルというリスク評価支援ツールの開発を目標としている。

金属では有害性に変化をもたらす水質項目について膨大な研究がなされてきたが、カチオン系界面活性剤についてはそのような基礎的な情報が著しく不足していることが、まず明らかとなった。そこで本年は、[1] 界面活性剤の添加が水質（硬度、イオン濃度等）に与える影響 [2] 界面活性剤の添加による金属カチオン利用可能量への影響 [3] DOCと界面活性剤利用可能量の関係 [4] 藻類自体の存在が界面活性剤の利用可能量に与える影響について調べた。DOCの調整にはフミン酸を用いた。

以上について、[1] 界面活性剤の添加により硬度やカチオン濃度が著しく変化することはない [2] 詳細な検討の余地があるが、界面活性剤が一部の金属の利用可能量を変化させる可能性がある [3] DOCは界面活性剤の利用可能量を変化させ、そのため有害性値は上昇する [4] 藻類自体が界面活性剤の利用可能量を変化させることはなさそうだ、との結果が得られている。利用可能量推定モデルの構築も始まっており、水質が限定された場合だが、ある程度の予測精度を持つモデルはできている。今後は、水質の変化に対応したモデルへと展開していく予定である。

## 研究期間

2023年3月 - 2024年2月

## 特記事項

日化協LRI研究報告会にて口頭発表（2023年8月25日）



## 研究表題

23-6-03：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

## 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1-1 Tel：03-5841-5390 e-mail：yukos@g.ecc.u-tokyo.ac.jp

## 共同研究者

筒井 泉雄（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1-1 Tel：03-5841-5390 e-mail：iztsutsui@g.ecc.u-tokyo.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）

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

田邊思帆里（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）

〒210-9501 神奈川県川崎市川崎区殿町3丁目25-26 Tel：044-270-6600 e-mail：stanabe@nihs.go.jp

吉田 祥子（豊橋技術科学大学 ダイバーシティ推進センター、応用化学・生命工学系）

〒441-8580 愛知県豊橋市天伯町雲雀ヶ丘1丁目1 Tel：0532-81-5106 e-mail：syoshida@tut.jp

## 研究内容要旨

本研究課題では、OECDに提案したAOP475のAOPwikiを完成することを目的とする。今期はAOPコーチングを受けて、intracellular Ca<sup>2+</sup> overload, dendritic spine abnormality, decreased neuronal network functionをKey Event (KE) に追加した。現在KE1からKE4をつなぐ文献を収集し、KE4からKE6をつなぐ論文を調査中である。Impairment of Learning and Memory (AO) のリスク化合物とLoss of Drebrin (KE3) の関係を示すため、初代培養用ラット凍結神経細胞とラット個体を使った実験を行った。9種類の化合物をラット培養海馬神経細胞に投与し、固定後、ドレブリンとMAP2の免疫細胞染色を行った。化合物Aを1日および7日間投与すると、神経細胞死が観察されたが、1時間では観察されなかった。しかし、高輝度drebrinクラスターの数は1時間でも有意に減少した。妊娠15日のラットに化合物Bと化合物Cを経口単回投与すると仔（6週令）の海馬・大脳新皮質でドレブリン発現量の変化が検出された。ドレブリンの局在変化や発現量変化は化合物のリスク評価に有用な指標である。

## 研究期間

2023年3月 - 2024年2月

## 特記事項

日化協LRI研究報告会にて口頭発表（2023年8月25日）

## 成果発表

### 【論文】

Lin Waka, Shiomoto Shusaku, Yamada Saki, Watanabe Hikaru, Kawashima Yudai, Eguchi Yuichi, Muramatsu Koichi, Sekino Yuko “Dendritic spine formation and synapse maturation in transcription factor-induced human iPSC-derived neurons.” iScience. 26(4):106285, 2023

他1報

### 【学会発表】

Yuko Sekino, Izu Tsutsui, Tomoaki Shirao, Shihori Tanabe “Impairment of learning and memory via loss of drebrin from dendritic spines of neurons.” 第97回日本薬理学会、神戸、2023年12月

他5報

### 【講演】

関野祐子「シナプスのアクチン細胞骨格は記憶を制御する」第46回日本神経科学大会ランチョンセミナー、仙台、2023年8月1日

## ■ 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 11 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 6 期～第 9 期

研 究 表 題：The inter-laboratory validation study of EpiSensA for predicting skin sensitization potential

代 表 研 究 者：水町 秀之（花王株式会社）

投 稿 論 文：The Journal of Applied Toxicology 44, 4, 510-525 (2023)





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 2023

## 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/>



一般社団法人 日本化学工業協会 レスポンシブルケア®  
Japan Chemical Industry Association