

2022年3月28日

報道関係各位

一般社団法人日本化学工業協会

日化協 LRI 第 10 期（2022 年度） 新規の委託研究課題として 5 件を決定

一般社団法人日本化学工業協会（住所：東京都中央区、会長：森川 宏平（昭和電工㈱代表取締役会長）、以下「日化協」）は、このほど LRI（Long-range Research Initiative: 化学物質が人の健康や環境に及ぼす影響に関する研究の長期的支援活動）の第 10 期研究課題として新たに 5 件を決定しました。

2022 年度は、2021 年度から取り組んでいる 6 つの研究テーマに対する研究依頼書による募集を行い、全 31 件の中から 5 件を採択しました。前年度から継続となる研究課題 8 件とあわせ、第 10 期の LRI の委託研究課題数は 13 件となります。新規の研究課題は 3 月から委託研究を開始しました。

今回、新たに採択した研究課題は以下の 5 件です。

<新たに採択された研究課題 1>

●研究テーマ：マイクロプラスチック生成機構の解明

「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

【概要】

環境中で最も多いマイクロプラスチックは、プラスチックが劣化することで発生する 2 次マイクロプラスチックであるが、プラスチック廃棄物からマイクロプラスチックが生成される過程には多くの要因が複合的に作用していると考えられ、その生成機構は明らかになっていない。申請者らは、2019 年から、マイクロプラスチック生成機構の解明の研究に取り組んでおり、ポリプロピレンが複合的な劣化によりマイクロプラスチックを生成する様子が次第に明らかになってきている。本研究の第 1 の目的は、世界における生産量が多い汎用樹脂、代表的なエンプラである PET、および生分解性高分子として期待されているポリ乳酸について、光劣化、生分解および機械的劣化を主とする複合劣化によってマイクロプラスチックが生成する機構を明らかにすることにある。特に、それぞれのプラスチックが各々の劣化条件で生成するマイクロプラスチックの生成速度を定量することに留意する。さらに、リスク評価に用いる標準マイクロプラスチックを促進生成する方法を開発する。

<新たに採択された研究課題 2>

●研究テーマ：動物実験代替法の開発

「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

【概要】

化学物質の妊婦への曝露は、胎児の正常な形態形成に影響を及ぼし、奇形を誘導する危険性がある。サリドマイドは最も有名な催奇形性物質であり、げっ歯類を用いた催奇形性試験において見逃され、

1950 年代に 1 万人にもものぼる奇形児が生まれるという悲劇をもたらした。そこで本研究では、ヒト iPS 細胞を用いて、催奇形性物質を高精度かつハイスループットに評価可能な動物実験代替法を開発することを目的とする。

<新たに採択された研究課題 3>

●研究テーマ：ヒトへのばく露に関する研究

「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

【概要】

化学物質の適正なリスク管理の実施には、有害性の同定とともに定量的な生体内ばく露評価が必須である。トキシコキネティクスデータが利用可能な場合に、近年の New Approach Methodologies (NAMs) と称されるさまざまな手法を加え、化学物質のヒトの健康リスクが議論される。しかしながら、医薬品類とは異なり、一般化学物質の動物でのトキシコキネティクス報告例は世界的にも極めて少ない。米国環境保護庁（以下、EPA）の大規模 ToxCast プロジェクトにおいても、*in vivo* データはわずか数十例しか報告がなく、*in vitro* データから外挿する High Throughput Toxicokinetics (HTTK) システムが提唱されている。一方、本研究者らは、経済産業省「毒性関連ビッグデータを用いた人工知能による次世代型安全性予測手法開発プロジェクト (AI-SHIPS プロジェクト)」にて、一般化学物質のラット血中濃度推移データの文献値あるいは実測値をもとに、生理学的薬物動態 (PBPK) モデルに入力する個別化合物の吸収、分布および代謝消失パラメータ値を決定し、経口投与後の血中濃度推移を *in silico* 手法にて再現した。本研究ではラット PBPK 予測モデルのさらなる精緻化と、これらを基盤とした平行四辺形アプローチによるヒトへの本格的展開、すなわち本法における一般化学物質のヒトでの高精度 PBPK 予測手法開発を目指す。具体的には、化学物質の精緻な経口利用率を含めたヒト体内ばく露量推定のための PBPK モデルの開発およびその評価法確立を目的とする。

<新たに採択された研究課題 4>

●研究テーマ：新しい特性を持つ化学物質の安全性評価

「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

【概要】

プラスチックが細粒化したマイクロプラスチック (MP, 粒径 5 mm 以下) の汚染は重要かつ緊急に解明しなければならない問題である。中でも MP の化学物質に対するベクター効果 (化学物質蓄積介在作用) が懸念されており、非常に重要な問題である。しかし、MP のベクター効果に関する研究のほとんどは環境中とはかけ離れた条件下で行われており、実環境中での推定が行われていないのは問題である。本研究者らはこれまで、MP の体内動態とそのアントラセン (ANT) に対するベクター効果を証明した。さらに開発したベクター効果モデルのシミュレーションを用いて本効果を推定した結果、環境中と比較して MP 濃度が高濃度になった場合にベクター効果が認められた。よって、現環境ではベクター効果は限定的であると推定される。しかし、この推定は ANT 1 物質のみの予測結果であり、本効果は MP が高濃度になって起こることを科学的に立証し社会に発信していくためには、モデルを頑強 (ロバスト) 最適化する必要がある。そして本 MP ベクターモデルを他の MP や化学物質にまで拡張すれば、それらのベクター効果を推定でき、加えて将来 MP 濃度が上昇した場合の予測も可能となる。本課題では、迅速かつ効率的にデータを取得するため人工生物蓄積デバイス (semipermeable membrane devices, SPMD) を用い

て MP-化学物質ベクター効果を調査する試験系を確立して多くのデータを収集し、種々の MP と化学物質に対応した MP-化学物質ベクターモデルをロバスト最適化して拡張、現在および将来における実環境中でのベクター効果予測へ活用することを目的とする。

<新たに採択された研究課題 5>

●研究テーマ：化学物質法規制における安全性評価を推進する評価法の開発

「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 教授

【概要】

近年、遺伝毒性、皮膚感作性、皮膚刺激性、光毒性などでは、毒性発現機序研究の成果に基づき adverse outcome pathway (AOP) が確立され、それに基づいた各種インビトロ試験、機械学習モデルなどが開発されている。一方、安全性評価や日本の化審法の対応に重要な項目である反復投与毒性 (repeated-dose toxicity: RDT) に関しては、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 (ソース物質) の毒性情報から毒性未知の評価対象物質 (ターゲット物質) の毒性を評価するグルーピングアプローチとリードアクロスが有用と思われるが、その試みは非常に限られている。また、既存のリードアクロスでは、類似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。さらには、ある化学物質クラスのある期間の試験で有用であった方法が、他の化学物質クラスや異なる期間の試験データに応用可能か否かは分かっていない。そこで本研究では、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的とした。具体的には、まず分子記述子を用いた統計学、情報科学、計算化学的アプローチによるリードアクロス手法の確立のための課題を抽出し、個別の検討でその解決を目指す。次いで、これらにインビトロ試験情報を活用した生体分子との反応性情報を加味することの有用性を明らかにする。最終的には、確立した手法を異なる化学物質クラス・試験期間の毒性試験データセットに応用し、ケーススタディを重ねることで本手法の適用性を検証する。

<LRI について>

LRI は、国際化学工業協会協議会 (ICCA) に加盟している欧州化学工業連盟、米国化学工業協会および日化協の 3 つの団体によって 1999 年から運営されているグローバルプログラムです。社会のニーズへの対応や業界が抱える喫緊の課題解決に重点を置いて研究支援を行っています。

以上

【参考資料】LRI 第 10 期研究課題

【本件に関するお問い合わせ先】

報道関係者：日本化学工業協会 広報部 高田 TEL:03-3297-2555
一般の方：日本化学工業協会 LRI 事務局 万代 TEL:03-3297-2575

LRI 第 10 期研究課題（前年度継続および新規採択）

研究課題	代表研究者名/所属
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 大学院理工学府 教授
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 農学部・農学生命科学研究科
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 薬学部 薬粧品動態制御学研究室 准教授
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 大学院工学研究院 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 in vivo 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 生物環境科学研究所 フェロー
発達期神経評価指標を用いた化学物質毒性評価法の確立	古武 弥一郎 広島大学 大学院医系科学研究科 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	西村 有平 三重大学 大学院医学系研究科 教授
化学物質誘導性甲状腺機能低下症の発達神経毒性評価に資する Adverse Outcome Pathway の構築	中西 剛 岐阜薬科大学 衛生学研究室 教授
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 薬物動態学研究室 教授
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 大学院農学研究院 教授
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 薬学部衛生分子毒性学分野 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	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
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 免疫学講座 主任教授

第 10 期で新規に採択された研究課題（5 件）はグレー網かけ