



2020年4月21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8期(2020年度) 新規の委託研究課題として6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: 淡輪 敏(三井化学株代表取締役社長)、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8期(2020年度)研究課題として新たに6件を決定しました。

2020年度においては、研究内容に世の中のニーズをより反映し、その成果を社会に還元できるように、LRIで取り組む5つの研究分野から予め研究課題の範囲を明示した6つの研究テーマに対する募集を行い、応募のあった35件の中から6件を採択しました。

前年度から継続となる研究課題7件とあわせ、第8期(2020年度)のLRIの委託研究課題数は13件となります。なお、新規の研究課題については3月より委託研究を開始しております。

<第8期(2020年度) 新規の研究課題について>

今回、新たに採択した研究課題は、以下の6件です。

<新たに採択された研究課題1>

●研究テーマ: 毒性発現メカニズムを考慮した毒性予測手法

「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

国立大学法人 東京大学 大学院薬学系研究科 特任教授

本研究では、神経細胞特異的アクチン結合タンパク質ドレブリンの消失を指標として、発達神経毒性試験と神経毒性試験を代替する *in vitro* 評価法を構築する。ドレブリンは学習の分子基盤を支える構造的モジュール(樹状突起スパイン)の形成を司るタンパク質であり、神経可塑性を担っている。*in vivo* 実験や臨床所見から、ドレブリン消失と記憶障害がリンクしていることが判っており、ドレブリンが消失したスパインでは学習の分子機構が働かない。神経毒性によるドレブリン消失は学習記憶障害を直接的に生じうるので、神経変性をKey Eventとする有害性発現経路(AOP)に比べてより簡便な神経毒性評価法となる。さらに、評価法の開発にはラット脳初代培養神経細胞を用いるが、将来的にはヒトiPS細胞由来神経細胞に置き換えることで、動物を使用しない試験系に発展させ、ヒトへの外挿性も高める。

<新たに採択された研究課題2>

●研究テーマ: 小児における化学物質の影響の評価

「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 フェロー

近年、脳の発生・発達期に母親の血中の甲状腺ホルモン(TH)が著しく低下した場合に、児の脳の発達障害が起きる事象がヒトや実験動物で報告されており、化学物質の影響評価が注目されている。これを背景に規制当局は、血中TH低下作用を有する化学物質に関し発達神経毒性の有無を特定するガイドライン試験の実施を要求するが、その実施には多大な資源(時間、動物、費用)が必要となる。本研究では米国環境保護庁が提唱している、胎児期・新生児期における血中TH濃度を評価する試験系に脳中TH濃度測定を加え、さらに試験規模を簡素化することで、化学物質の影響をより正確に把握でき、

かつ比較的簡便に実施できる手法の開発を図る。また、病理変化や遺伝子変化を調べることで、有害性発現経路 (AOP) を把握すべく情報を取得し、より簡便な *in vitro* 試験の構築に向けて情報を提供する。

<新たに採択された研究課題3>

●研究テーマ：小児における化学物質の影響の評価

「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

国立大学法人 広島大学 大学院医系科学研究科 教授

発達期は化学物質への感受性が高く、特に脳神経は神経細胞が精緻なネットワークを構成するため、重大な影響を生じうる。近年の神経科学研究の発展は目覚ましく、神経発達や神経回路再編成に重要な役割を果たすタンパク質などが次々と明らかになってきている。しかし、それらを化学物質の神経毒性評価指標に用いる試みは一部を除いて行われていない。これまでに、発達期を含めた神経毒性に関する評価指標を探索し、特定のタンパク質の発現が神経毒性の高感度なマーカーになりうることを報告しているが、本研究では、ラット発達期神経細胞とヒト iPS 細胞由来神経細胞を用いて、これまでに確認されている神経毒性マーカー分子や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。

<新たに採択された研究課題4>

●研究テーマ：小児における化学物質の影響の評価

「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

国立大学法人 三重大学 大学院医学系研究科 教授

脳の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。化学物質を安心・安全に利用するためには、発達神経毒性の有害性発現経路 (AOP) を考慮した試験法を開発し、ヒトにおけるリスク評価に役立つ知見を集積する必要がある。これまでニューロン、アストロサイト、オリゴデンドロサイトに異なる蛍光蛋白質を発現する3色ゼブラフィッシュを作製し、神経分化障害を簡便に評価できる発達神経毒性試験法の開発に成功している。こうした実績を背景に、本研究ではゼブラフィッシュを用いて発達神経毒性における共通の Key event のひとつである「ミクログリアを介した神経炎症」を簡便に評価できる試験法の開発を目指す。

<新たに採択された研究課題5>

●研究テーマ：小児における化学物質の影響の評価

「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

近年の疫学調査により、ヒトでは妊娠初期における胎児脳の発達には母親から供給される甲状腺ホルモンに100%依存し、母体の甲状腺刺激ホルモンの上昇を伴う甲状腺ホルモンの低下と児のIQ低下との間に相関がみられることが明らかとなってきている。本研究は化学物質誘導性甲状腺機能低下症による発達神経毒性の評価に有用な有害性発現経路 (AOP) の構築を目標としている。独自に作製した成熟神経細胞を特異的にトレースできるレポーターマウスを用いて、妊娠母体の甲状腺ホルモン関連指標の変動と脳神経ネットワーク構築との因果関係の解明を試みる。さらに各種甲状腺ホルモン受容体欠損マウスを用いて、Molecular Initiating Event や Key Event についての同定を試み、AOP の構築を目指す。

＜新たに採択された研究課題6＞

●研究テーマ：マイクロプラスチックに関連した有害性、環境中運命、ばく露、およびリスクの評価手法の開発ならびに評価の実施

「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 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

近年、微細なプラスチック類（マイクロプラスチック、以下MP）による海洋生態系に対する影響が懸念されており、国内外において政治的・社会的関心が高まっている。MPの研究は環境中における観測や挙動、分析手法の開発、生物への有害性等など多数存在するが、MPが実際にヒトや生態系に対してどの程度のリスクがあるのかといった定量的リスク評価に関わる研究はほとんど無い。本研究では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、MPの環境リスク評価の国内外における既存の文献レビューにもとづいて、東京湾を対象地域とした試行的リスク評価を実施する。そして、試行的リスク評価の過程での感度解析から不確実性の高い要因を洗い出すとともに、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。

＜LRIについて＞

日化協は2000年より取り組んできたLRI活動を抜本的に見直し、支援対象を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主眼を置いた新しいLRIを2012年よりスタートしました。新しいLRIでは、取り組む研究分野を以下の5つに設定しています。

① 新規リスク評価手法の開発と評価

簡便なばく露評価手法、実験動物代替試験法、*in vitro*、*in silico*研究等

② ナノマテリアルを含む、新規化学物質の安全性研究

③ 小児、高齢者、遺伝子疾患などにおける化学物質の影響に関する研究

④ 生態・環境への影響評価

⑤ その他、緊急対応が必要とされる課題

＜本件に関するお問い合わせ先＞

一般の方： 一般社団法人日本化学工業協会 LRI事務局

稲若 TEL:03-3297-2575

報道関係者： 一般社団法人日本化学工業協会 広報部

高田 TEL:03-3297-2555

<参考資料>

LRI 第8期研究課題(前年度継続及び新規採択)

研究分野	研究課題	代表研究者名/所属
① 新規リスク評価手法の開発と評価 ・簡便な曝露評価手法、 ・動物実験代替試験法、 (含 <i>in vitro</i> , <i>in silico</i>)	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	宮澤 正明 花王株式会社 安全性科学研究所
	ヒト幹細胞試験による迅速・正確・低コストの化学物質ハザードAI 評価法の開発	藤淵 航 京都大学 iPS 細胞研究所
	学習記憶障害をもたらすグルタミン酸受容体結合化合物の発達神経毒性・神経毒性を評価するインビトロ試験法の構築	關野 祐子 東京大学 大学院薬学系研究科
③ 小児、高齢者、遺伝子疾患などにおける化学物質の影響に関する研究	ヒトT細胞の活性化・分化誘導(Key event 4)を指標に感作性・アレルギー誘発性を評価する新規代替法の開発	善本 隆之 東京医科大学 医学総合研究所 免疫制御研究部門
	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 生物環境科学研究所
	発達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
	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
	化学物質誘導性甲状腺機能低下症の発達神経毒性評価に資する Adverse Outcome Pathway の構築	中西 剛 岐阜薬科大学 衛生学研究室
④ 生態・環境への影響評価	PNEC 導出における種の感受性分布の役割とその簡易推定方法の探索	加茂 将史 産業技術総合研究所 安全科学研究部門
⑤ その他、緊急対応が必要とされる課題	マイクロプラスチックの存在下、非存在下における魚類への生物蓄積と生物間濃縮に関する研究	鑓迫 典久 愛媛大学大学院 農学研究科
	劣化マイクロプラスチック由来吸着化学物質の体内動態モデルの構築と影響評価	大嶋 雄治 九州大学大学院 農学研究科
	マイクロプラスチック生成機構の解明	黒田 真一 群馬大学大学院 理工学府
	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

第8期で新規に採択された研究課題(6件)はグレー網かけ