2.2.6 有機化学物質分析・毒性評価

(1) 研究開発領域の定義

本領域は、化学物質の環境リスク評価に係る研究開発動向を含む領域である。環境媒体（大気、水、底質、土壌、生物）中の化学物質の計測や分析、人の健康や生態系への悪影響の評価（毒性評価など）に関わる機構解明や手法・技術などの研究開発動向を含む。具体的には工業的に生産される有機化学物質（ナノマテリアルやマイクロプラスチック含む）の採取・前処理、計測・分析（微量分析や一斉/網羅分析）、その精度管理、ならびにデータ解析（インフォマティクス、モデリングなど）に係る技術を対象範囲とする。また個体レベルで毒性を把握するためのバイオアッセイやAOP（Adverse Outcome Pathway: 有害性発現経路）、構造解析などのリスク評価技術や種レベルのリスク評価手法なども対象に含む。なおPM_{2.5}およびそれに含有される化学物質は「2.2.7 無機化学物質分析・動態把握」で扱う。

(2) キーワード

多成分一斉分析、ノンターゲット分析、Adverse Outcome Pathway (AOP)、リスク評価、プラスチック添加剤、製品含有物質、マイクロプラスチック・ナノプラスチック、マイクロファイバー、生物影響

(3) 研究開発領域の概要

[本領域の意義]

化学物質の環境リスク評価において、有機化学物質の分析および毒性評価は最も重要な科学技術的課題であり続けている。有機化学物質は種類が極めて多く、性状が様々であることが特徴である。そのため各物質による環境への影響はさらに多様である。また対象とする媒体や製品ごとに、異なる手法や技術が必要となるため、技術体系も複雑である。このような多数、多様、複雑な課題に対して、いかにシンプルかつ迅速に、十分な正確さをもって包括的に評価できるかが本領域における研究開発の主要な関心となる。

分析技術に関しては、多成分一斉（ワイドターゲット）分析やノンターゲット分析への取り組みが進められている。近年の分析機器の性能向上、機器制御やインフォマティクス技術の進歩に伴い、より広範な取り組みが進められつつある。その一方、なお範囲が限定的であること、分析結果の信頼性を一層高める必要があることなどが指摘されている。

影響評価では、毒性パスウェイに関する知見などの生物学的および情報科学的進歩に伴い、多成分一斉分析なども連動する新たな方向性が試みられている。その他にもナノ・マイクロプラスチックなど製品由来の固体粒子、製品含有成分、ナノマテリアルなどの分析や評価のニーズが高まっており、一部で活発な取り組みも進められているが、全体としては十分とは言い切れない状況にある。

有機化学物質の分析・毒性評価は工業的な有機化学物質や製品の安全・安心な利用に最も重要な意義を持つが、物質全体や製品全体をカバーする検討は不足しており、取り組みをさらに進めて、物質、製品全体の安全・安心の確保に貢献することが期待されている。新規材料や用途開発が進むナノマテリアルについても依然として安全性に対する関心が高く、安全性評価に向けた計測技術の開発やその標準化・妥当性評価などが重要な課題となっている。マイクロプラスチックに象徴される海洋プラスチックごみ問題は今や世界的な関心事項の一つとなっているが、環境中での挙動や毒性およびそれらを総合した環境リスクについて未解明な点が多い。

[研究開発の動向]

• 有機化学物質の分析とデータ解析

有機分析では、多種多様化する化学物質に対応した多成分一斉（ワイドターゲット）分析やノンターゲット分析¹⁾、理論同族異性体が極めて多い塩素化パラフィンなどのような分析困難な物質への対応²⁾が依然として世界的な潮流である。ワイドターゲット分析やノンターゲット分析の環境モニタリングへの展開では、ハイスループット化と未知物質の同定に力が注がれている³⁾。これらの流れに従い、分析で得られる情報量は格段に増大しており、その処理や解析に情報科学分野を取り込んだ分野横断的展開が世界的な動向になっている。即ち、未知物質の推定や毒性の予測、異常検出に深層学習などの人工知能の活用が広がりつつある⁴⁾。

また、有機化学分析とばく露影響評価や毒性化学との融合的研究として、上述の情報科学的なドライ系の分析に加え、ウェット系の分析においても、分子インプリント技術（分子鋳型技術）による分子選択的な前処理などの新技術の導入が進められている⁵⁾。化学物質の生体内（臓器内）への吸収・代謝・分布を一目瞭然とするようなイメージング質量分析法（IMS）に代表される可視化技術も注目されている⁶⁾。医学・薬学分野では投与薬剤の体内動態や代謝、プロテオームやトランスクリプトーム解析に用いられているが、環境化学分野では汚染物質の動態や代謝、あるいはそれによって誘導される生体化学物質の全観察という切り口から研究のブレークスルーが期待されている。

GC×GCやLC×LCのような多次元クロマトグラフィーによる分離の他、イオンモビリティのような別の分離軸を加える分析情報の多次元化が進んでいる。その一方で、様々な形態・状態の試料を前処理なしに直接、リアルタイム分析できるDART（Direct Analysis in Real Time）や先のIMSのような直接分析手法も潮流となっている。後者の場合、測定時には分離せず、測定後に任意のデータを分離あるいは抽出する手法や全データを用いた解析手法の併用が必須であり、いずれの場合でも優れたアイデアの創出とそれを実現するためのソフトウェアの開発が研究の成否を左右する。

• 個体レベルで毒性を把握するためのバイオアッセイ、AOP（Adverse Outcome Pathway：有害性発現経路）、構造解析などのリスク評価技術

リスク評価技術としてのバイオアッセイ・毒性評価では、人への影響を評価するための実験動物（哺乳類）の急性・亜急性・慢性毒性、変異原性・発がん性、神経・免疫・内分泌毒性、行動試験、次世代影響といった様々な試験法が長年開発されてきたが、近年は培養細胞系や無細胞系による短期毒性試験法（バイオアッセイ）の開発に移行している。こうした潮流の背景には、2008年頃から米国の環境保護庁（EPA）、環境健康科学研究所（NIEHS）、食品医薬品庁（FDA）などが共同で取り組んできた「21世紀の毒性学プロジェクト（Tox21）」がある。Tox21は、毒性物質との最初の相互作用から動物個体の毒性発現にいたる経路（toxicity pathway）の解明、およびこれに沿った一連のバイオアッセイ系による、実験動物に頼らない毒性試験法の確立を目標としている。欧州でも、動物福祉や動物実験の3R（使用動物数の削減：Reduction、動物の苦痛軽減：Refinement、動物を用いない代替法の利用：Replacement）の機運が高まり、2003年頃からは化粧品に関する動物実験への規制強化が進み、2013年には原則禁止となった。こうした中、標的分子への作用（MIE：Molecular Initiating Event）が有害事象の発現へと至る毒性経路を、分子や細胞レベルのKey Event（KE）の繋ぎ合わせだけでなく、最終的な個体、集団、生態系レベルの有害影響との関連性にまで繋げて考えようとする有害性発現経路（AOP）という考え方が2010年にEPAのAnkleyらにより提唱された。動物試験によらない化学物質の評価・管理への積極的な利用を目指し、EPAや経済協力開発機構（OECD）がAOPのデータベースであるAOP Wikiのシステムを開発・構築している。またOECD

では、試験によらない方法として定量的構造的活性相関 (QSAR: Quantitative Structure-Activity Relationship) など予測手法を活用した統合的なアプローチ手法である「IATA: Integrated Approach to Testing and Assessment」のケーススタディ開発・評価プロジェクトも進行中である⁷⁾。

生態系への影響評価を目指して、植物や無脊椎動物、魚類などを含む各種生物に対する同様の試験系の確立と応用も進められている。これまでは、例えば内分泌かく乱化学物質の評価のためのスクリーニング試験や、長期間を要する確認試験 (例:「メダカ拡張一世代繁殖毒性試験 (MEOGRT)」) などが多く提案・承認されてきた。しかし最近では先述のような欧州での動物福祉の考え方が波及してきており、無脊椎動物の試験や魚類胚を用いた試験などにおいても動物福祉を考慮した試験法の提案・改正が議論されている。

• 材料成分の分析ニーズの増大と技術開発

2000年代以降、欧州連合 (EU) ではELV指令、RoHS指令、REACH規則、EN71-Part3などの製品含有化学物質管理に関する法制度が急速に整備され、米国カリフォルニア州や中国、韓国などでもRoHS指令に類似した規制が進められている。国内では2005年に「電気・電子機器の特定の化学物質の含有表示法 (JISC 0950)」(通称、J-Moss) が制定され、RoHS指令と同じ6物質について、特定の電気・電子機器への含有の表示義務を負うことになっている。POPs条約では2000年代後半から特定の臭素系難燃剤 (PBDE、HBCD) と塩素系難燃剤 (SCCP) を条約対象物質に追加登録しているが、さらに現在、PBDE代替物質の塩素系難燃剤 (デクロランプラス) が条約対象物質として検討段階に進んでいる。これらにおいて規制対象となっている元素 (鉛、カドミウム、水銀、六価クロム、ヒ素、アンチモンなど) の定量分析には、蛍光X線分析、原子吸光法、誘導結合プラズマ (ICP: Inductively Coupled Plasma) 発光分析法、ICP-MS法が一般に適用されている。また臭素系難燃剤や塩素系難燃剤の定量分析には高分解能GC-MSなどの先端計測機器を用いる精密測定法が主流となっているものの、アジア途上国をはじめとするより多くの試験機関で基礎情報収集を実現するために、含有製品・廃棄物の検定を目的とした汎用機器による実用的な簡易測定法の開発も進められている⁸⁾。

• ナノマテリアルやマイクロプラスチックを含む工業的に生産される有機化学物質の分析

素材分析は、新規素材の設計、既存素材の改良、安定供給のための生産管理などを目的として素材高分子の分子特性と物理特性を解析・評価するために行われてきた。平均分子量や分子量分布をはじめ、微細構造や共重合体の化学構造、高分子添加剤の含有量など、評価対象に応じて様々な解析・評価手法が整備されている。

現在、環境中に流出した高分子素材 (いわゆるプラスチックごみ) の問題が世界各地で注目されている。その中では微細化された高分子素材 (マイクロプラスチック) による環境リスクを懸念する声もある。また特定の高分子添加剤に関しても、製品含有化学物質管理に関する法整備が進み、残留性有機汚染物質 (POPs: Persistent Organic Pollutants) に関するストックホルム条約 (POPs条約) の対象物質に追加登録されるなど使用規制が国際的に強化されている。これら化石資源由来の高分子素材や規制対象の高分子添加剤に関する実態把握では素材分析で培われた解析・評価手法が適用されている。バイオマス由来プラスチックや生分解性プラスチックなどの再生可能資源、あるいは規制対象物質に代わる代替高分子添加剤の評価にも適用されている。

・海洋プラスチックごみ・マイクロプラスチック (MP) 研究の進展

プラスチックごみに関する研究は、海洋表層に浮遊するプラスチックごみの研究から始まり⁹⁾、陸域や海洋での動態や、マイクロ (μm) あるいはナノ (nm) サイズのプラスチック片の生物影響の研究へと広がっている。一般的にMPは5 mm以下の細かなプラスチック粒子のこととされている。これまでに大気、雨水、大気降下物中でもMPの存在が確認されている。

MPとして多くみられるものの中にはPETなどの化学繊維製織物由来の繊維状のプラスチックがあるとの指摘がある。繊維状のMPは洗濯排水として下水に流れ込み、処理過程を経て下水汚泥に含まれるという経路が確認されている。下水汚泥が農地還元される欧米や中国では、洗濯排水由来の下水汚泥中のMPが農地土壌に混入することへの懸念があるとされている。また農地土壌中のMPは農地表面の流出によって水域への流入源ともなりうると考えられている。同様に都市 (路面) 表面流出も水域へのMPの大きな負荷源であることが明らかにされつつある。なお道路粉塵中のMPの起源ではタイヤ摩耗物など自動車の走行に由来するものおよび路上のプラスチックごみが劣化したものが大きな割合を占めるとの報告がある。このようにして陸域で発生したMPは河川を通して海洋に流入する。海洋に流入したプラスチックの大半は海底堆積物に蓄積すると考えられている。

大気中にもMPが存在するとの報告が出始めている^{10), 11)}。しかし大気中MPは従来の粒子状物質 (PM) 研究の対象からすると大きな粒子であり、呼吸器経由のばく露量は体内沈着効率を考慮するとそれほど多くないと考えられている。ただしMPよりも小さな微小プラスチックも存在しうるため、研究動向に関心が持たれている。

海洋に流入したMPは動物プランクトン、貝、魚、甲殻類、海鳥などに取り込まれることが知られており、食物連鎖を介した補食者への移行を確認したとの報告もある¹²⁾。取り込まれたMPの生物影響については実験室レベルでの研究が進んでいる。物理的な異物としての粒子毒性は生物の細胞への酸化ストレスおよび炎症を通して起こることが確認されている。より小さいナノサイズのプラスチック (1 μmより小さなプラスチック粒子) が腸管粘膜などを通過して細胞毒性を示す可能性を指摘した報告もある¹³⁾⁻¹⁶⁾。粒子毒性に加えてプラスチックに元々含まれている添加剤や環境中で吸着した疎水性有機汚染物質による影響、あるいはそれらと粒子毒性との複合影響を指摘する報告もある¹⁷⁾。ただしこれらの報告の大半は室内実験に基づくものであり、実環境下での実測はほぼない^{18), 19)}。

MPによる環境やヒト健康への影響の科学的解明が道半ばという状況にある中、社会的関心の高まりを受けて、欧州の化学物質規制であるREACH規則においてプラスチックの使用を制限しようとする動きがあり注目されている。しかし科学的解明が不十分な中での判断であるとしてこうした動きを懸念する声もあり、MPの環境リスク評価を体系的に実施することを目指して、評価フレームや必要な科学的知見を整理しようとする議論が、産業界とアカデミアの連携の下で起きている²⁰⁾。

(4) 注目動向

[新展開・技術トピックス]

・多成分一斉分析、ノンターゲット分析

多成分一斉 (ワイドターゲット) 分析やノンターゲット分析、理論同族異性体が極めて多い塩素化パラフィンなどの分析困難な物質への対応が引き続き世界的な潮流となっている。ワイドターゲット分析やノンターゲット分析の環境モニタリングへの展開ではハイスループット化と未知物質の同定に多くの研究者が注力している。またこれらを通じて膨大化する情報量を背景にして、未知物質の推定や毒性の予測、異常検出などに

深層学習などの人工知能を活用する動きも活発化している。これらに加えて分離軸の多次元化の展開も最近の動向である。GC×GCやLC×LCのような多次元クロマトグラフィーによる分離の他、イオンモビリティのような別の分離軸を加える分析情報の多次元化が進んでいる。

• 作用機序に基づくリスク評価技術の新展開

米国EPAやOECDはAOPのデータベースであるAOP Wikiのシステムを開発・構築している。またOECDでは、AOPに加えて、試験によらない方法として定量的構造的活性相関 (QSAR) などの予測手法を活用した統合的なアプローチ手法「IATA: Integrated Approach to Testing and Assessment」のケーススタディの開発・評価プロジェクトが進められている⁷⁾。AOP Wikiには350件程度の登録があるが (2020年7月現在)、その多くはヒト健康にかかわるAOPであり、生態系影響に関するものはまだ数件程度である。遺伝子発現を網羅的に測定するトランスクリプトーム解析などが飛躍的に進んだことからAOPに対して多くの提案が挙げられた。化粧品に関する動物実験の制限強化を受けて、特に皮膚感作性に関する検討が先行的に進められた。*In vitro* 試験、*in chemico* 試験 (ペプチドへの結合性などを調べる試験)、*in silico* 解析、動物試験結果などを組み合わせて証拠の重み付け (WoE: Weight of Evidence) を行うIATAや、より厳密にルーラ化したDefined approach (確定方式) が提案されている。

• 動物福祉の観点への対応

生態影響の試験系では、魚類の胚や細胞株、無脊椎動物を用いた試験が多く提案されているほか、従来から広く利用されてきた魚類急性毒性試験 (OECDテストガイドライン No. 203) の2019年改訂において、動物福祉の観点から、利用する魚体数の削減や、診断症状の確認や瀕死状態の場合の安楽死処置などの観点が追加された²¹⁾。前述の作用機序に基づくリスク評価技術は、こうした動物福祉の観点への対応を支援する意味合いでも期待されている。

• 各種素材や製品含有化学物質の環境影響評価への分析技術の適応

素材高分子の状態評価には、走査型電子顕微鏡 (SEM: Scanning Electron Microscope) や透過型電子顕微鏡 (TEM: Transmission Electron Microscope)、ゲル浸透クロマトグラフィー (GPC: Gel Permeation Chromatography)、フーリエ変換赤外分光装置 (FT-IR: Fourier Transform Infrared Spectroscopy) やラマン分光装置、熱分解ガスクロマトグラフィー質量分析計 (Py-GC-MS: Pyrolysis-Gas Chromatography-Mass Spectrometry) などによる分子化学構造の解析が一般に行われている²²⁾。また、エネルギー分散型X線分析装置 (EDS: Energy-Dispersive X-ray Spectroscopy) を搭載した走査型電子顕微鏡 (SEM-EDS)²³⁾、二次元アレイ (FPA: Focal plane array) 検出器を搭載した顕微FTIR (FPA-FTIR) も検討されている^{24), 25)}。これらの手法の多くは従来からあるものであるが、近年は製品含有化学物質への関心とともに新たな応用が試みられるようになってきている。

• 生物学的分析と化学分析の融合、イメージング質量分析

有機分析とばく露影響評価や毒性化学との融合的研究として、分子インプリント技術 (分子鑄型技術) による分子選択的な前処理などの新技術の導入がウェット系の分析において行われている⁵⁾。化学物質の生体内 (臓器内) への吸収・代謝・分布を一目瞭然とするようなイメージング質量分析法 (IMS) に代表される可視化技術も注目されている⁶⁾。医学・薬学分野では投与薬剤の体内動態や代謝、プロテオームやトラ

ンスクリプトーム解析に用いられているが、環境化学分野では汚染物質の動態や代謝、あるいはそれによって誘導される生体化学物質の全観察という切り口からの研究のブレークスルーが期待されている。この方向の分析では素材分析とも共通する技術があり、例えばマトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間型質量分析法 (MALDI-ToFMS: Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry) は、イメージング質量分析画像から測定対象領域の分子化学構造と形態に加え、分子量と分子量分布に関する情報を併せて取得できる手法と期待されている。飛行時間型二次イオン質量分析法 (ToF-SIMS: Time-of-Flight Secondary Ion Mass Spectrometry) は、100 nm以下の空間分解能で測定されたイメージング質量分析画像に基づいて、測定対象領域に存在する元素、無機・有機化合物の解析や、イオンエッチングを併用しての深さ方向との三次元解析が可能である。Py-GC-MS、FPA-FTIR、MALDI-ToFMS、ToF-SIMSはいずれも素材分析における先端的な解析・評価手法だが、定量的な評価には向かないため、その克服に向けた方策検討が期待されている。

• ナノマテリアルの毒性研究

ナノマテリアルの毒性研究はまだ研究途上だが、組成や形状のほか表面の状態や吸着した化学物質など様々な影響因子が検討されており、分析項目の精密化や細分化の進展が今後の方向性と見られている。個別事項としては、多層カーボンナノチューブの発がん性を示す情報が蓄積されている。アスベストとカーボンナノチューブの吸入毒性の類似性が指摘され、共通して中皮腫を生成すること、またその機序として腫瘍抑制遺伝子 Ink4A/Arf のメチル化ないし欠損による不活性化が報告されている²⁶⁾。

スウェーデンのNGOであるChemSec (国際化学物質事務局) は、2019年末、同団体が公表する化学物質リスト (SINリスト) にカーボンナノチューブ類を追加した。従来から特定の多層カーボンナノチューブは発がん性の可能性が疑われていたが、単相カーボンナノチューブなども含め、全ての種類のカーボンナノチューブを含めたことに大きな意義があると受け止められている。ナノ物質が“非常に高い懸念のある物質 (Substances of Very High Concern, SVHCs)”であることを示唆したことについてその是非を含めて専門家間で注目されている。

• マイクロプラスチック (MP) の標準的分析手法の開発

MPの環境中での分布・動態の解明を進めるためには試料採取法から計測・モニタリング法に至るまであらゆる面で高度化が不可欠となる。当面の目標は、誰もが納得できる標準的な分析法の確立、定量的な情報の収集、シミュレーションモデルの開発と考えられている。こうした研究を推進するためには、膨大な実験を行い、データを収集して解析する必要があるため、これまで手作業で行われてきたサンプリングや分析操作を自動化していくことがより一層重要となる。日本ではJAMSTECのグループがハイパースペクトルイメージングを用いてMPを迅速に識別する技術の確立に取り組んでいる。MPをスペクトルパターンで区別して機械学習により自動で識別させる装置であり、画像解析を組み合わせることでMPの材質・形状・サイズ・個数を同時に収集することができる。海外でもMPやマイクロファイバーを迅速に識別する技術開発が進んでいる。例えば二次元アレイ検出器を搭載した顕微FTIR (FPA-FTIR) を用いてフィルター上に捕集したMPを高分子の種類ごとに疑似色化して表示するイメージング技術によってMPの同定および粒度分布測定の自動化を図る取組みなどがある²⁷⁾。なお高分子の同定では赤外分光法やラマン分光法のような振動分光法を用いた官能基解析が一般的だが、より精密な高分子の解析を行うためには、今後は質量分析法の利用が増えてくると見られている。熱分解ガスクロマトグラフィーのほか、イメージング分析を行えるマトリックス支援レーザー脱離イ

オン化質量分析法 (MALDI-MS) の利用も期待されている。サンプリングに関しては複数の小型船を利用した広域サンプリング、鉛直方向での海水サンプリング、船上でのその場分析などあらゆる技術の向上が求められている。

• マイクロプラスチックの粒子毒性や添加剤の影響の解明

実環境下での粒子毒性解明が期待されている。現在は、粒子毒性を調べた実験で設定されたMP濃度の多くは現在環境中で観測される濃度よりも高く、環境濃度で行われた実験では影響が観測されないという報告がある一方で²⁸⁾、環境濃度でもメダカの生殖腺の成熟の遅れや繁殖力の低下が見られたとの報告もある¹⁵⁾。いずれの実験もポリスチレンが使用されており、実験に使われたポリスチレン粒子に含まれる添加剤の影響が大きいとの報告もあり²⁹⁾、一定程度の判断ができるほどの知見蓄積には至っていない。

プラスチックがナノサイズになると腸管粘膜などを通過して生体内に侵入し、生体内異物を排除しようとする免疫機能が働き免疫系を攪乱する可能性があるとの懸念がある^{13), 14)}。渦鞭毛藻に65 nmのポリスチレン粒子をばく露すると細胞毒性と酸化ストレスへの影響が観測され¹⁵⁾、ムール貝に50 nmのポリスチレン粒子をばく露すると血リンパへの移行や免疫細胞への影響が観測された¹⁶⁾との報告がある。また、低濃度で長期間ミジンコにナノプラスチックをばく露させるとビテロジェニンの合成などへの影響が継世代的に観測されたとの報告もある²⁹⁾。ただしこれらについても、実際の環境中でのナノプラスチックの実測やヒトの組織中でのナノプラスチックの存在が確認されていないことから、これらの実験の結果が現実を反映しているのかどうかの判断は現状では難しいと考えられている。

大きなプラスチックごみだけでなくMPにも添加剤が残留していることが明らかにされてきた³⁰⁾。添加剤の脱着や、MPへの海水中からの疎水性有機汚染物質の吸着・脱着についても研究が増えてきている。これらの化学物質の生物への取込みや粒子毒性との複合影響についてもばく露実験が行われている¹⁷⁾。ただしこうしたMPを介した化学物質ばく露の相対的寄与は小さいとの指摘が実験³¹⁾ やモデル計算³²⁾ からも報告されている。

[注目すべき国内外のプロジェクト]

• SOLUTION プロジェクト (2013～2017年)

欧州水域の水質保全と持続的な利用を目的とした「水枠組み指令」のもとで2013年から5年間実施されたSOLUTIONプロジェクトでは、Effect-directed Analysis (影響指向型分析) 手法を活用し、各種の*in vitro* (もしくは*in vivo*) バイオアッセイと化学分析や分画前処理とを組み合わせることで環境中で影響が大きいと考えられる汚染化学物質のランク付けや特徴化・同定などが行われた。

• SeqAPASS プロジェクト (2013年～)

2013年から実施されているUSEPAなどが実施する「Sequence Alignment to Predict Across Species Susceptibility (SeqAPASS)」プロジェクトは、各種のハイスループットな細胞試験などの結果を、生物種間の遺伝子配列の違い、あるいはAOPや毒性作用機序に着目して評価に利用する取り組み。エストロゲン作用などの内分泌かく乱を対象に始め、ミツバチに対するネオニコチノイドの影響などに発展してきている。

• EU-ToxRisk (2016年～)

Horizon2020の一環として2016年から実施されており、動物実験の3R原則の下、動物実験を用いな

い有害性ならびにリスク評価を目指したプロジェクト。欧州38機関と米国1機関が参加しており、EUのREACHで要求される反復投与毒性試験ならびに発生・生殖毒性試験の代替となる新規アプローチ法(NAM: New Approach methodology)(QSAR、*in vitro*試験、各種オミクス解析など)の開発が進められている。

• **ANDROMEDA、HOTMIC、FACTS、microplastiX、i-plastic、RESPONSE(JPI Oceans)(2019年～)**

JPI Oceansは、EUの国際的な共同研究プラットフォームである「共同プログラミングイニシアチブ(JPI)」の1つとして2011年に発足した。このJPI Oceansの2019年の公募テーマに海洋生態系におけるマイクロプラスチック汚染のリスク評価が掲げられた。その結果、合計6つの研究プロジェクト(ANDROMEDA、HOTMIC、FACTS、microplastiX、i-plastic、RESPONSE)が採択された。RESPONSEは2020年4月に公表された新しい採択課題だが、欧州11ヶ国の14の研究機関からなる科学コンソーシアムが海洋生態系におけるマイクロプラスチックとナノプラスチックの環境運命と生物学的影響を研究するプロジェクトである。

• **QUASIMEME/NORMAN 環境試料中マイクロプラスチック分析に関する国際相互検定研究(2019年～)**

欧州海洋環境モニタリング情報品質認定(Quality Assurance of Information on Marine Environmental Monitoring in Europe、QUASIMEME)が幹事機関となり、EU内外の試験機関を対象に、環境試料中マイクロプラスチック分析に関する国際相互検定研究(QUASIMEME/NORMAN Interlaboratory Study on the Analysis of Microplastics in Environmental Matrices)を実施している。

• **次世代型毒性予測手法開発(AI-SHIPS)(2017年～)**

日本では、経済産業省において、人工知能を活用した次世代型毒性予測手法開発プロジェクト(AI-SHIPS)が2017年から進められている。日本での化学物質のヒト健康影響評価で重要視されるげっ歯類を用いた全身毒性試験である反復投与試験結果を、薬物動態(PBPK)や吸収・分布・代謝・排泄(ADME)、各種データベースやQSAR活用、ゲノミクスなどを組み合わせることで実現することを目標としている。

• **海洋プラスチックごみに係る動態・環境影響の体系的解明と計測手法の高度化に係る研究(環境研究総合推進費・課題番号SII-2)(2018～2020年度)**

地球規模(全球レベル)での海洋プラスチックごみの分布と動態に関する実態を把握し、将来を予測するための数値モデリングの開発を目指すプロジェクト。海洋プラスチックごみの沿岸～地球規模での海洋中の分布状況についての実態把握及び予測に関する研究が進められている。マイクロプラスチックの影響やナノプラスチックの影響、添加剤およびマイクロプラスチックに吸着している化学物質の影響についても検討を行っており一定の成果が挙げられている。

• **東南アジア海域における海洋プラスチック汚染研究の拠点形成(SATREPS地球規模課題対応国際科学技術協力プログラム)(2019～2024年度)**

海洋プラスチックごみの分布実態や予測を精力的に行っている磯辺(九大)らが、タイにおいて現地の研究者と共同してプラスチックごみの発生量解析や現存量調査、環境影響評価、将来予測を行うプロジェクト。また得られた結果を踏まえて行動計画を政府に提言し、プラスチックごみ発生量の削減を目指すとしている。

• **新規POPs含有プラスチック廃棄物の環境上適正な管理に向けた国際的な分析技術基盤の整備(環境研究**

総合推進費・課題番号3-1901)(2019～2021年度)

プラスチック廃棄物を対象としたPOPs分析を国際的にリードし、新規POPs分析技術の基盤整備の方向性を探ることを目指したプロジェクト。

- **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 (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) (2020年度～)**

LRIは国際化学工業協会 (ICCA) が1999年にグローバルな自主活動として始めた研究助成事業であり、現在は日米欧三極の化学工業会 (JCIA、ACC、Cefic) の協力の下で運営されている。日本におけるLRIでは、「その他、緊急対応が必要とされる課題」としてマイクロプラスチックに関する研究課題が第8期 (2020年度) 時点で4件採択されている。第8期に新たに採択された課題が本課題であり、試行的リスク評価の実施過程での感度解析から不確実性の高い要因の洗い出し、およびより現実的なリスク評価に必要な研究課題や留意点を明らかにするとしている。

(5) 科学技術的課題

- **ノンターゲット分析のための品質管理**

ノンターゲット分析を環境モニタリングで実用化させるためには、検出される物質の種類と数が測定機器・機種に依存することが目下の課題となっている。手法の標準化、定性・定量の再現性向上、およびそれを担保する「ノンターゲット分析のための品質管理」が課題である。特にLC-MS法は機種・製品依存性が高い傾向にあり、LC分離とイオン化条件の一般化が困難な状況にある。メーカー横断的な取り組みにより同一手法で互換性のある結果が得られるような標準化の取り組みが必要とされている。

- **多次元化の困難性と限界**

GC-MS法では、GCの多次元化による分離性能の向上が図られているものの、一般的なEI法 (電子イオン化法) では物質混合の見分けが困難で、未知物質の同定に必須の分子イオンが検出されない場合も多いといった問題がある。一方、FI (フィールドイオン化法)、PI (光イオン化法) のようなソフトイオン化ではイオン化効率が低く微量分析には適さない。

多くのMS機種ではサンプリングレートの上昇にともない測定質量誤差が大きくなるという性質をはらんでおり、未知物質同定も可能なハイスループットノンターゲット分析の障壁となっている。

生体組織あるいは環境試料中の化学物質の定性・定量と分布を一度に直接計測できるイメージング質量分析法 (IMS) には更なる空間分解能の向上、イオン化効率 (検出感度) の向上、イオン化可能な物質の種類が増大が望まれている。

- **作用機序に基づくリスク評価手法の難しさ**

IATA (Integrated Approach to Testing and Assessment : 統合的なアプローチ手法) ケーススタディでは、Defined approach (確定方式) が確立されている皮膚感作性などは、ある程度、AOP (有害性発現経路) に基づいて反復投与毒性試験ならびに発生・生殖毒性試験の代替となる新規アプローチ法 (NAM) の利用が進められている。しかし他の反復投与毒性試験結果の特定の臓器への影響に関しては、かなり限定した化合物グループのカテゴリーアプローチにとどまっており、全身毒性の評価までには至っていない。また

魚類胚を用いた手法では、AOPが十分に整っている内分泌かく乱化学物質以外は、症状と長期的な影響を繋げるための情報が不足しており、それを充実させることが今後の課題とされている。

• 定量分析の課題

熱分解ガスクロマトグラフィー質量分析計 (Py-GC-MS)、二次元アレイ検出器を搭載した顕微FTIR (FPA-FTIR)、マトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間型質量分析法 (MALDI-ToFMS)、飛行時間型二次イオン質量分析法 (ToF-SIMS) は分子化学構造や形態などの定性的な評価に有効だが、定量的な評価には向かないため、これを克服するための方策検討が期待されている。

• アジア途上国への普及に向けた課題

海洋プラスチック問題や製品含有化学物質管理への対応が求められるアジア途上国に化学物質分析技術を普及させるためには、初期投資や維持管理費などのランニングコスト、調整やメンテナンスの操作性などを考えると困難が大きい。これに対応するためには、最先端の計測分析機器を用いる精密測定法のみならず、汎用機器を用いる実用的な簡易測定法を併せて整備することも必要と考えられている。

• マイクロプラスチック (MP) および付随する有害化学物質の生物影響

MPを介した有害化学物質の生物へのばく露や蓄積は室内実験では明らかにされているが、実際の野外生物への影響は明確になっていない。極小のプラスチック片により実際にどの程度のリスクがあるのかについての科学的な解明が期待されている。MPの影響を“正しく恐れる”ためにも生物影響は現場のレベルに近い濃度、あるいは将来起こりうるレベルでの検討が今後は重要と考えられている。

またプラスチック製品に含まれる性能維持・向上のため多種の添加剤について、プラスチック製品の生産から廃棄、またその先でナノプラスチックへと至るライフサイクルの中での多種の添加剤の行方を評価する研究も必要と考えられている。日本学術会議が2020年4月に行ったMP研究に関する提言の中でも、添加剤のライフサイクルでのヒトへのばく露評価とその免疫系の攪乱の可能性について早急にとり組む必要があると指摘されている³³⁾。

• マイクロプラスチックのサンプリング

未だに標準的な方法が確立されていない。世界的に相互比較できるよう標準的な採取法に関するガイドラインを作成する必要がある。また現在は300 μm以上のMPを対象とした観測データが多いが、より小さなプラスチックの分析も必要な段階にきている。

ふるい分けによる荒い粒径分離では環境動態解明には不十分で、より精密な粒径分離および粒径分布測定法が必要である。一方、大量の環境試料を簡便・迅速・安価・現場測定可能とする手法の開発も重要である。

海洋での浮遊微細MPは300 μm未満であり、300μm未満のMPの動態把握が世界的にも大きな課題と認識されている。ところがモニタリング手法調和ガイドラインに基づく日本沿岸の海水中のMPの測定は300 μm以上のものに対して行われており、300 μm未満のMPの現状把握が進んでいない。世界的な潮流に合わせ、大気、陸域、海域 (海水、堆積物、生物) 中の微細なMPの実態把握、例えば10 μm以上の大きさに統一しての実施が必要と考えられている。

• ナノ粒子やマイクロプラスチックなどの新たな課題

金属ナノ粒子やMPの環境中での動態解明のためには、ピコからナノスケールの懸濁物質近傍の無機元素の環境動態を研究する必要性が認識されている。また大気中MPを測定するためには、前処理が煩雑であるため、簡便な新手法の開発が急務と考えられている。更に従来の粒子状物質 (PM) のオンライン化学成分測定法が応用できれば有用と見られている。

(6) その他の課題

• 多数化学物質のリスク評価への対応

化学物質審査規制法において製造・輸入される化学物質は少量多品種化が進んでいるものの、日本ではダイオキシン類など以外は混合物の評価・管理手法が十分に整っていない。類似物質について相対毒性係数 (Relative potency factor) のようなものを求める組成物アプローチ (Component based approach) か、あるいは排水や環境水そのものの毒性影響をバイオアッセイで測定する混合物アプローチ (Whole mixture approach) のいずれか又は両方の利用が必要と考えられている。

バイオアッセイ (生物応答) を用いた排水の評価は米国の全排水毒性試験WET (Whole Effluent Toxicity) と同様の手法だが、日本では2019年に中間取りまとめ「生物応答試験を用いた排水の評価手法とその活用の手引き (中間とりまとめ)」が作成・公表されたところで検討が一旦休止となっている。今後の普及にあたっては、個別の化学物質の評価に依存するだけでなく、多種多様な化学物質が製造・輸入されていることに対応するため米国やドイツ、韓国などでも利用されている生物を用いた評価・管理を、産業界にとってもメリットのある形で導入するための何らかの工夫が必要と考えられている。

• 社会との協働、人材育成の必要性

製造・輸入される化学物質の少量多品種化の進展によって、化学物質に関する問題の複雑化・不顕在化が進み、問題が生じて社会に対して単純明快な説明が困難、あるいは市民が自ら理解しようとしても難しいといった状況が深まっている。このような状況を改善するためには、市民が環境問題に関する情報やニュースに触れる機会を増やしたり、高等教育課程における環境教育の充実を図ったりすることで、環境分野、とりわけ環境化学分野への理解増進を強化するとともに、若手研究者の育成を進めることが喫緊で取り組む必要のある課題となっている。

• 動物福祉、動物実験の削減、コストと安心・安全の確保

動物福祉の推進による動物実験の削減はコスト削減 (国際競争力) とも方向性が類似しているが、反復投与毒性試験ならびに発生・生殖毒性試験の代替となる新規アプローチ法 (NAM) とされる各種の細胞試験や定量的構造的活性相関 (QSAR) などの予測手法、他の物質のデータ利用などの組合せをWoE (Weight of Evidence) を考慮して評価に利用するDefined approach (確定方式) の適用は、現時点で極めて限定的であり、より幅広く安心・安全を確保するための評価系の確立が課題となっている。

ところが動物を用いた従来の毒性学・生態毒性学に関わる研究者は減少傾向にあり、多くはNAMの開発に移行しており、総合的なWoEに基づく評価ができる人材の育成が課題と認識されている。

• 新たな素材と廃棄物、再生素材への対応

将来的に新しい廃棄物処理・再資源化技術が生み出され、様々な再生素材が流通することも考えられる

中、高分子素材とその廃棄物はより複雑化していくことが予想される。新たな高分子素材や高分子添加剤による深刻な環境汚染が引き起こされることがないように、実情に即した分析技術基盤を整備し、実態調査を行い、発生状況、物質動態、劣化・分解挙動、環境リスク評価など、設計・製造側では把握困難な学術的知見を着実に蓄積し、社会に提示していくことがこれまで以上に求められると見られている。

● ナノマテリアルの安全性評価

材料分野では応用を目指した研究が急速に展開されている一方、毒性評価や環境分析技術の開発が追いついていない状況が常態化している。ナノマテリアルの生体への影響に関する試験法や毒性評価の基準の設定など、いかにして新素材開発と並行して安全性評価に係る研究を進めていくかが課題となっている。

(7) 国際比較

国・地域	フェーズ	現状	トレンド	各国の状況、評価の際に参考にした根拠など
日本	基礎研究	○	→	●多成分一斉分析、ノンターゲット分析についての研究が活発に行われている。 ●各種 <i>in vitro</i> 試験法、内分泌かく乱などの生態毒性試験法の開発に係る基礎研究が進められている。 ●代替試験法 (JaCVAM) に関する研究や、トランスクリプトーム解析に基づく機能解析による Toxicity Pathway や AOP 提案が進められている。 ●海洋プラスチックごみ問題・マイクロプラスチック (MP) 問題に関して、有害化学物質の野外での実測や生物への移行メカニズムに関する研究、海域における 300 μm 以上のサイズのプラスチック片の分布を測定する手法の国際相互比較や分布動態の将来予測に関する研究など、世界に先駆けたと取組みがある。
	応用研究・開発	○	→	●「AI-SHIPS」プロジェクトをはじめ、QSARに関する技術開発や活用の検討が進められている。 ●国立医薬品食品衛生研究所などの国内研究機関がOECD IATA ケーススタディに貢献している。 ●漂流マイクロプラスチックの測定手法の調和ガイドライン検討や環境リスク評価の実施に向けた検討など、応用的な研究が進められている。 ●研究現場への最新機器や技術の導入は欧米と比して遅れが目立つ。
米国	基礎研究	○	↘	●超高分解能質量分析による未知物質同定、ハイスループット分析による研究が加速している。 ●大気、沿岸海域、下水、下水処理水、海洋生物中のマイクロプラスチック (300 μm 以下を含む) のモニタリングが行われており、関連の国際学術雑誌への論文掲載も多い。その他にはプラスチックのマテリアルフローに関する研究も進んでいる。
	応用研究・開発	◎	→	●「Tox21」プログラムから数多くのハイスループット試験の開発・実施が進み、有害物質規制 TSCA での利用も進んでいる。 ●AOPの提案やSeqAPASSプロジェクトなども積極的に実施・提案されており、化学物質管理への応用が模索されている。QSARやデータベース構築などへの貢献も大きい。 ●影響指向型のバイオケミカルハイブリッド分析の検討が進められている。
欧州	基礎研究	◎	→	●「Solutions」や「NORMAN」のような多機関参加型のプロジェクトによりライン川やドナウ川のノンターゲットモニタリングを実施。 ●イメージング質量分析のばく露解析への応用、イオンモビリティや複合・多次元分離技術といった先端的技術を取り入れた応用研究を国際研究で推進。

2.2 俯瞰区分と研究開発領域

				●動物福祉への機運が高まる中、Horizon 2020 (2014～2020年)の下で動物実験によらないリスク評価技術や手法の開発を目指す「EU-ToxRisk」プロジェクトを実施し、欧州38機関が参加した。 ●ドイツ (Alfred Wegener Institute) やフランス (Laboratoire Ecologie Fonctionnelle et Environnement) をはじめとする欧州の研究グループがマイクロプラスチック (MP) に関して精力的に論文を発表している。QUASIMEME (欧州海洋環境モニタリング情報品質認定) が幹事機関となってEU内外の試験機関を対象に環境試料中MPの分析に関する国際相互検定研究を進めている。MPおよびナノプラスチックの粒子毒性についての先導的な研究も進めている。
	応用研究・開発	◎	→	●OECDや規制当局ECHAなどがQSAR Toolboxの改良を進めている。 ●Horizon2020の下で化学物質管理に係る研究開発を進めている。 ●皮膚感受性のDefined approach (確定方式) を先導しているほか、IATAケーススタディへの提案も積極的に行っている。 ●遺伝子導入した魚類胚を用いた試験や、動物福祉に配慮した魚類の診断症状に基づく毒性評価に関する研究などが進む。 ●大気、沿岸海域、下水、下水処理水、海洋生物中のマイクロプラスチック (300µm以下を含む) モニタリングが行われており、関連の国際学術雑誌への論文掲載も多い。
中国	基礎研究	◎	↗	●第13次5か年計画 (2016～2020年) の中で種々の環境施策が強力に推し進められてきた。全国の大学に「環境」が名に付く学部、学科、研究室が多数創設され、関連研究機関も潤沢な研究予算を持って研究を進めてきた。コロナ禍以前は国際会議やシンポジウムの自国開催も盛んで国際アピールを精力的に行っていた。 ●多成分一斉分析を使った環境汚染実態報告例が増加している。 ●各種の試験法開発に関する論文も多く出されているが独自路線。 ●マイクロプラスチックおよびナノプラスチックの粒子毒性について先導的な研究を進めている。
	応用研究・開発	◎	↗	●ハイスループット分析や大量のデータ解釈のために人工知能を応用した研究論文が増加している。超高分解能な質量情報などを使った計算科学的応用研究の論文も増加している。 ●リスク評価技術の研究開発では国際的な枠組みへの関与はまだ小さい。 ●大気、沿岸海域、下水、下水処理水、海洋生物中のマイクロプラスチック (300µm以下を含む) モニタリングが行われており、関連の国際学術雑誌への論文発表が非常に多い。(環境科学主要5誌の2019年-2020年のモニタリングをテーマにした掲載論文数は37報)
韓国	基礎研究	○	→	●多くの<i>in vitro</i>試験が開発・提案されている。 ●マイクロプラスチックの計測法の開発が進んでいる。
	応用研究・開発	△	→	●AOPに多くの提案を出し、またOECDへの関与も一定程度ある。 ●大気、沿岸海域、下水、下水処理水、海洋生物中のマイクロプラスチック (300µm以下を含む) モニタリングが行われており、関連の国際学術雑誌への論文掲載もある。

(註1) フェーズ

基礎研究：大学・国研などでの基礎研究の範囲

応用研究・開発：技術開発 (プロトタイプの開発含む) の範囲

(註2) 現状 ※日本の現状を基準にした評価ではなく、CRDSの調査・見解による評価

◎：特に顕著な活動・成果が見えている

○：顕著な活動・成果が見えている

△：顕著な活動・成果が見えていない

×：特筆すべき活動・成果が見えていない

(註3) トレンド ※ここ1～2年の研究開発水準の変化

↗：上昇傾向、→：現状維持、↘：下降傾向

関連する他の研究開発領域

- ・無機化学物質分析・動態把握 (環境・エネ分野 2.2.7)
- ・ナノ・マイクロマテリアルのELSI/EHS、国際標準 (ナノテク・材料分野 2.7.1)

参考・引用文献

- 1) E. L. Schymanski et al., “Non-target screening with high-resolution mass spectrometry: critical review using a collaborative trial on water analysis”, *Anal. Bioanal. Chem.* 407 (2015) : 6237-6255, doi : 10.1007/s00216-015-8681-7
- 2) J. Gluge et al., “Environmental Risks of Medium-Chain Chlorinated Paraffins (MCCPs) : A Review”, *Environ. Sci. Technol.* 52, no. 12 (2018) : 6743-6760, doi : 10.1021/acs.est.7b06459
- 3) J. Hollender et al., “Nontarget Screening with High Resolution Mass Spectrometry in the Environment : Ready to Go?”, *Environ. Sci. Technol.* 51, no. 20 (2017) : 11505–11512, doi : 10.1021/acs.est.7b02184
- 4) X. Sun et al., “Identification of Potential PBT/POP-Like Chemicals by a Deep Learning Approach Based on 2D Structural Features”, *Environ. Sci. Technol.* 54, no. 13 (2020) : 8221–8231, doi : 10.1021/acs.est.0c01437
- 5) K. Huang et al., “Structure-Directed Screening and Analysis of Thyroid-Disrupting Chemicals Targeting Transthyretin Based on Molecular Recognition and Chromatographic Separation”, *Environ. Sci. Technol.* 54, no. 9 (2020) : 5437–5445, doi : 10.1021/acs.est.9b05761
- 6) T. T. Wang et al., “Uptake and Translocation of Perfluorooctanoic Acid (PFOA) and Perfluorooctanesulfonic Acid (PFOS) by Wetland Plants: Tissue- and Cell-Level Distribution Visualization with Desorption Electrospray Ionization Mass Spectrometry (DESI-MS) and Transmission Electron Microscopy Equipped with Energy-Dispersive Spectroscopy (TEM-EDS) ”, *Environ. Sci. Technol.* 54, no. 10 (2020) : 6009–6020, doi : 10.1021/acs.est.9b05160
- 7) OECD IATA Case Study, “Integrated Approaches to Testing and Assessment (IATA) ”, OECD, <http://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/iata-integrated-approaches-to-testing-and-assessment.htm> (2021年1月18日アクセス)
- 8) 環境研究総合推進費・課題番号3-1901 梶原夏子他「新規 POPs 含有プラスチック廃棄物の環境上適正な管理に向けた国際的分析技術基盤の整備」, https://www.erca.go.jp/suishinhi/seika/pdf/seika_2_04/3-1901.pdf (2021年1月18日アクセス)
- 9) C. J. Moore et al., “A Comparison of Plastic and Plankton in the North Pacific Central Gyre”, *Marine Pollution Bulletin* 42, no. 12 (2001) : 1297-1300, doi : 10.1016/S0025-326X (01) 00114-X
- 10) L. Lebreton, M. Egger and B. Slat, “A global mass budget for positively buoyant macroplastic debris in the ocean”, *Scientific Reports* 9 (2019) : 12922, doi : 10.1038/s41598-019-49413-5
- 11) A. Isobe et al., “Selective transport of microplastics and mesoplastics by drifting in coastal waters”, *Marine Pollution Bulletin* 89, no. 1-2 (2014) : 324-330, doi : 10.1016/

j.marpolbul.2014.09.041

- 12) O. Setälä, V. Fleming-Lehtinen and M. Lehtimiemi, “Ingestion and transfer of microplastics in the planktonic food web”, *Environmental Pollution* 185 (2014) : 77-83, doi : 10.1016/j.envpol.2013.10.013
- 13) M. Shen et al., “Recent advances in toxicological research of nanoplastics in the environment : A review”, *Environmental Pollution* 252 Part A (2019) : 511-521, doi : 10.1016/j.envpol.2019.05.102
- 14) C. Barría et al., “Effect of nanoplastics on fish health and performance : A review”, *Marine Pollution Bulletin* 151 (2020) : 110791, doi : 10.1016/j.marpolbul.2019.110791
- 15) T. Zhao et al., “Size-dependent oxidative stress effect of nano/micro-scaled poly-styrene on *Karenia mikimotoi*”, *Marine Pollution Bulletin* 154 (2020) : 111074, doi : 10.1016/j.marpolbul.2020.111074
- 16) M. Sendra et al., “Nanoplastics : From tissue accumulation to cell translocation in *Mytilus galloprovincialis* hemocytes. resilience of immune cells exposed to nanoplastics and nanoplastics plus *Vibrio splendidus* combination”, *Journal of Hazardous Materials* 388 (2020) : 121788, doi : 10.1016/j.jhazmat.2019.121788
- 17) N. González-Soto et al., “Impacts of dietary exposure to different sized polystyrene microplastics alone and with sorbed benzo[a]pyrene on biomarkers and whole organism responses in mussels *Mytilus galloprovincialis*”, *Science of The Total Environment* 684 (2019) : 548-566, doi : 10.1016/j.scitotenv.2019.05.161
- 18) L. G. A. Barboza et al., “Microplastics in wild fish from North East Atlantic Ocean and its potential for causing neurotoxic effects, lipid oxidative damage, and human health risks associated with ingestion exposure”, *Science of The Total Environment* 717 (2020) : 134625, doi : 10.1016/j.scitotenv.2019.134625
- 19) J. L. Lavers, I. Hutton and A. L. Bond, “Clinical Pathology of Plastic Ingestion in Marine Birds and Relationships with Blood Chemistry”, *Environmental Science & Technology* 53, no. 15 (2019) : 9224-9231, doi : 10.1021/acs.est.9b02098
- 20) T. Gouin et al., “Toward the Development and Application of an Environmental Risk Assessment Framework for Microplastic”, *Environmental Toxicology and Chemistry* 38, no. 10 (2019) : 2087-2100, doi : 10.1002/etc.4529
- 21) OECD, “OECD Guideline for the Testing of Chemicals, Section 2 : Test No. 203 : Fish, Acute Toxicity Test”, OECD, https://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-203-fish-acute-toxicity-test_9789264069961-en (2021年1月18日アクセス)
- 22) S. Huppertsberg and T. P. Knepper, “Instrumental analysis of microplastics-benefits and challenges”, *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 410, no. 25 (2018) : 6343-6352, doi : 10.1007/s00216-018-1210-8
- 23) C. B. Crawford and B. Quinn, “10-Microplastic identification techniques”, in *Microplastic Pollutants* (Amsterdam : Elsevier Science, 2017) , 219-267, doi : 10.1016/B978-0-12-809406-8.00010-4

2.2

環境区分と研究開発領域

- 24) M. G. J. Löder et al., “Focal plane array detector-based micro-Fourier-transform in-frared imaging for the analysis of microplastics in environmental samples”, *Environmental Chemistry* 12, no. 5 (2015) : 563–581, doi : 10.1071/EN14205
- 25) J. P. Harrison, J. J. Ojeda and M. E. Romero-Gonzales, “The applicability of reflectance micro-Fourier-transform infrared spectroscopy for the detection of synthetic microplastics in marine sediments”, *Science of the Total Environment* 416 (2012) : 455–463, doi : 10.1016/j.scitotenv.2011.11.078
- 26) E. D. Kuempel et al., “Evaluating the Mechanistic Evidence and Key Data Gaps in Assessing the Potential Carcinogenicity of Carbon Nano-tubes and Nanofibers in Humans”, *Critical Reviews in Toxicology* 47, no. 1 (2017) : 1–58, doi : 10.1080/10408444.2016.1206061
- 27) S. Primpke et al., “Automated identification and quantification of microfibrils and microplastics”, *Analytical method* 9 (2017) : 1499-1511, doi : 10.1039/C6AY02476A
- 28) M. Revel et al., “Realistic environmental exposure to microplastics does not induce biological effects in the Pacific oyster *Crassostrea gigas*”, *Marine Pollution Bulletin* 150 (2020) : 110627, doi : 10.1016/j.marpolbul.2019.110627
- 29) Z. Liu et al., “Effects of nanoplastics at predicted environmental concentration on *Daphnia pulex* after exposure through multiple generations”, *Environmental Pollution* 256 (2020) : 113506, doi : 10.1016/j.envpol.2019.113506
- 30) B. G. Yeo et al., “PCBs and PBDEs in microplastic particles and zooplankton in open water in the Pacific Ocean and around the coast of Japan”, *Marine Pollution Bulletin* 151 (2019) : 110806, doi : 10.1016/j.marpolbul.2019.110806
- 31) A. Batel et al., “Histological, enzymatic and chemical analyses of the potential effects of differently sized microplastic particles upon long-term ingestion in zebrafish (*Danio rerio*)”, *Marine Pollution Bulletin* 153 (2020) : 111022, doi : 10.1016/j.marpolbul.2020.111022
- 32) A. Bakir et al., “Relative importance of microplastics as a pathway for the transfer of hydrophobic organic chemicals to marine life”, *Environmental Pollution* 219 (2016) : 56–65, doi : 10.1016/j.envpol.2016.09.046
- 33) 日本学術会議 健康・生活科学委員会・環境学委員会合同 環境リスク分科会, 「提言：マイクロプラスチックによる水環境汚染の生態・健康影響研究の必要性とプラスチックのガバナンス」, <http://www.scj.go.jp/ja/info/kohyo/pdf/kohyo-24-t288-1.pdf> (2021年1月18日アクセス)