

# 化学物質安全特性予測基盤の確立に関する研究

## I 試験研究の全体計画

### 1. 研究の趣旨

化学物質は国民生活及び産業活動を営む上で必要不可欠なものとして至るところで使用されている。現在、反応の原料や中間体、あるいは最終生成物として10万種類以上の化学物質が扱われている。反面、化学物質の多くはヒトにとって有害なものであるが、毒性等の安全特性が判明している物質はごく僅かである。そのため、安全性が未知の化学物質についてその安全特性の評価が強く求められているところである。

しかしながら、化学物質の安全特性を評価するためには、ヒトをはじめとする生物に対する毒性、蓄積性、濃縮性等に加えて、大気・水・土壌等の自然環境条件における分解性、蓄積性、生態影響、引火性、発火性、爆発危険性等を評価する必要がある。実際に個々の物質についてこれらのデータを取得するには、1物質当たり数千万円以上の費用と1年以上の期間を要する上、多数の実験動物の犠牲や大規模野外実験が必要である。このため、実際に試験を実施することなく、新規化学物質の開発の前段階における安全性の事前予測手法及び既存化学物質の安全性の評価を的確に行う予測手法の開発は総合的安全管理並びに安全な物質の効率的な研究開発を推進する上で是非とも必要である。また、平成8年7月の閣議において決定された科学技術基本計画においても、研究開発活動等の安定的、効率的な推進を図るための知的基盤整備として、「・・・化学物質・・・これらの研究用材料等に関する・・・安全性、信頼性の確保のための体制の充実・整備を図る。さらに、国立試験研究機関等において、研究用材料等の・・・分析検定方法に関する研究開発を行う」ことの重要性が指摘されているが、化学構造や基本的データのみから確度の高い予測が可能で科学的かつ経済的な手法ははまだ確立されていない。

本課題では、化学物質の生体有害性、環境有害性及び爆発危険性について、化学物質安全特性予測手法の研究を行い、ヒトや生物、環境に対する化学物質の安全性確保に関する知的基盤を整備する。具体的には、生体内での分解、蓄積、毒性発現機構等の高感度な計測・解析技術、環境計測技術、環境内化学物質の挙動評価手法及び運命予測手法、並びに爆発反応の高精度測定・解析技術等を開発する。これらの計測データを基に、実際に試験を実施することなく化学構造、基本的データのみから、化学物質の安全特性を事前に予測する技術の確立を目指す。

### 2. 研究概要

#### 1. 化学物質生体有害性予測手法に関する研究

化学物質の生体に対する有害性評価技術の確立に資するため、

(1) 生体内化学物質の高感度微量計測技術開発

(2) 生体内化学物質の挙動解明

(3) 生体有害性予測手法開発

を行う。

(1) 生体内化学物質の高感度微量計測技術開発

生体内に取り込まれた有害金属元素を中心とする化学物質の生体組織や細胞レベルでの生体内分布及び存在形態を明らかにする高感度かつ選択的な局所分布計測手法を開発し、化学物質の代謝や細胞構成成分との相互作用、化学物質に起因する病気の診断や毒性発現機構などの基礎的解明を行う。

(2) 生体内化学物質の挙動解明

発癌、細胞死、免疫不全等の障害全般をカバーする新しい試験動物の開発を目指し、特定の染色体上の遺伝子に人工的に突然変異を起こさせ、機能を破壊（ノックアウト）した遺伝子欠損マウス（ノックアウトマウス）を用いて、化学物質による細胞組織障害等の機構解明を行う。

(3) 生体有害性予測手法

① 生体反応応答性評価手法開発

化学物質のヒトに対する免疫毒性やアレルギー誘発性を評価する手法の確立に資するため、ヒトの正常細胞の免疫系に与える影響とアレルギー誘発性を定量的かつ簡易に試験、評価する手法を開発する。

② 構造活性相関による生体有害性予測手法開発

ア. 生体有害性予測手法関連

化学物質の生体に対する有害性評価技術の確立に資するため、構造活性相関の手法を用いて化学物質の化学構造から発がん性等の生体有害性を計算により予測する技術を開発する。

イ. 新規合成物質による検証

有機化合物の分子力学計算、分子軌道計算に基づいて、生体に対して毒性の少ない新規合成物質を設計する手法を開発する。その手法を用いて化学物質の構造評価・物性評価等により生体に対する予測評価技術を開発する。

#### 2. 化学物質環境有害性予測手法に関する研究

化学物質の環境をを經由したヒトや生物への有害性予測手法の確立の資するため、

(1) 環境内化学物質の計測技術

(2) 環境内化学物質の挙動評価手法

(3) 環境有害性予測手法の開発を行う。

(1) 環境内化学物質の計測技術

① 高感度微量計測技術開発

大気、水、土壌等に存在する極微量の有害化学物質の計測技術の構築に資するため、有機および無機の極微量の化学物質を高感度に計測するための基盤技術を開発する。

② マルチ計測技術開発

現状の汚染物質のサーベイのため、ハイブリット分析システムを用いて、環境内極微量化学物質の多成分同時・連続計測技術、簡易計測技術等の開発を行う。

③ 移動発生源計測技術の開発

移動発生源（自動車）の試料中の微量化学物質の正確で迅速な計測法の確立に資するため、高精度で信頼性の高い迅速計測技術を開発する。

④ 環境計測機器校正用標準物質の確立

ア. 標準物質評価技術開発

環境計測の信頼性を保証するための機器校正用標準物質の調製・測定法の評価技術を開発する。

イ. 標準ガス調製法

環境計測の信頼性およびデータの互換性を図るため、標準ガスの調製技術を確立する。

(2) 環境内化学物質の挙動評価手法

① 大気中分解性評価手法開発

大気環境中における化学物質の分解挙動の解明に資するため、大気中光分解に対して分解中間体の解析に基づいた光分解性評価手法を検討する。

② 水・土壌中分解性評価手法開発

水・土壌中における化学物質の挙動の解明に資するため、化学物質の分解反応速度と経路の解析、および環境微生物分解能評価手法を検討する。

③ 微生物生態系への影響評価技術開発

ア. 土壌影響評価

化学物質の環境生分解性と環境濃縮性評価に資するため、土壌中の環境微生物生態系への影響評価技術を開発する。

イ. 活性汚泥影響評価

化学物質の活性汚泥中の環境微生物生態系への影響評価技術を開発する。

④ 水棲生態系への影響評価技術の開発

化学物質の環境生物への影響予測評価技術の進展に資するため、有機化学物質の魚類を中心とした水棲生態系への影響評価技術の開発を行う。

(3) 環境有害性予測手法の開発

① 環境挙動特性簡易予測手法の開発

化学物質の環境運命予測手法の確立に資するため、化学物質の大気、水、土壌等への移動速度特性、分解特性等を

簡易的に予測評価できる基盤技術を開発する。

② 詳細環境運命予測手法開発

沿岸地域における化学物質の大気拡散場の実態把握と水中懸濁物質の挙動解明調査に基づき、詳細環境運命モデルの開発を行う。

③ 曝露予測手法開発

化学物質の排出構造分析手法、時空間曝露データの簡易型観測手法等の検討により、化学物質の人間あるいは生態系への環境曝露評価手法の開発を行う。

④ 構造活性相関等による環境寿命予想手法開発

化学物質の環境中での寿命特性評価技術の確立に資するため、構造活性相関等の手法及び USES モデルに基づいて、環境寿命予測手法の開発を行う。

3. 化学物質爆発危険性予測手法に関する研究

従来、定性的かつ経験的であった爆発危険性の評価を定量的かつ体系的にするため、

(1) 高速爆発燃焼反応計測技術開発

(2) 爆発燃焼反応挙動の解明

(3) 爆発燃焼反応性予測手法開発

を行う。

(1) 高速爆発燃焼反応計測技術開発

反応機構がほとんど明らかにされていない爆発燃焼反応を解明し、化学反応を考慮したマクロレベルでの爆発反応性の高精度予測技術を開発するため、衝撃加圧下あるいは静的高圧下での爆発性物質の分解挙動および状態を実時間で分光計測する技術の開発を行う。また、圧力・熱・温度等のマクロパラメータを同時かつ高精度に計測する技術を開発する。

(2) 爆発燃焼反応挙動の解明

熱分解の初期に発生する短寿命の化学種を補足・分析することにより、化学物質が熱分解から燃焼・爆発に至る過程における個々の反応機構の解析及び各反応の連鎖機構の解析に関する研究を行う。また、熱分解反応が燃焼・爆発へと拡大していく過程で、各素反応がどのように連鎖していくかを明らかにする手法を開発する。

(3) 爆発燃焼反応性予測手法開発

コンピューターケミストリーの手法を用いて、化学物質の爆発危険性を予測する技術を開発する。具体的には、分子構造等の基本的パラメータから、量子化学計算により反応開始過程や反応律速過程などの微視的プロセスを解析する手法や、熱力学的解析や流体力学的解析により巨視的プロセスを解析する手法を開発し、これら2つを統合した微視的・巨視的統合反応予測システムの開発を行う。また、従来のものより普遍性の高い爆発危険性指標を導入することにより、化学物質の燃焼爆発危険性を計算手法で正確に予測する技術の確立を目指す。

3. 年次計画

研究項目	9年度	10年度	11年度	12年度	13年度
1. 化学物質生体有害性予測手法に関する研究					
(1) 生体内化学物質の高感度微量分析技術の開発	化学物質の存在形態別測定技術の検討		in vivo 計測技術の開発		生体内化学物質計測システムの構成と評価
(2) 生体内化学物質の挙動の解明	実験動物の繁殖と基礎データの採取	既知物質（レファレンス・ケミカル）の投与		未知物質投与	複合物質投与と評価解析
(3) 生体有害性予測手法	高機能ヒト細胞株開発		免疫毒性試験法評価手法開発		総括
① 生体反応応答性評価手法開発			アレルギー試験評価手法開発		
② 構造活性相関による生体有害性予測手法開発	毒性の構造活性相関に有効な記述子の創成と毒性データの収集		全体システム的设计と全体システムプログラム開発		システムの評価
2. 化学物質環境有害性予測手法に関する研究					
(1) 環境内化学物質の計測技術	有機ガス・無機ガス状物質及び有機物高感度計測技術開発, 金属超高感度計測技術開発				
① 高感度微量計測技術開発	多成分同時計測法, 簡易計測法検討		高時間分解能計測法の検討		計測法の互換性検討
② 環境化学物質のマルチ計測技術開発	ハイブリッド計測システムの開発		化学形態別・異性体別計測技術開発		同計測技術の確立
③ 移動発生源計測技術開発	既存手法の問題点の検討, サンプリングシステムの構築, 妥当性の検討と排出実態の把握				
④ 環境計測機器校正用標準物質の確立	基準物質・希釈用ガスの精製法・測定法の開発		標準ガス濃度測定法の開発		
(2) 環境内化学物質の挙動評価手法	標準ガス(単種)開発, 国際比較・調査		標準ガス(多種)の開発・安全性, 国際比較・調査		
① 大気中分解性評価手法開発	分解速度評価手法と分解中間体解析法の確立		分解メカニズムの解明と分解性評価		
② 水・土壌中分解性評価手法開発	分解微生物生態系解析と分解経路検討		分解微生物集団構造の評価・解析		
③ 微生物生態系への影響評価技術開発	微生物群集動的解析の基本概念構築		動的評価法の開発		群集応答解析
④ 水棲生態系への影響評価技術	仔魚試験, 魚卵試験, 及び成魚生殖毒性の評価計測技術開発				
(3) 環境有害性予測手法	基本モデル構成検討と特性値試験方法開発		総合予測評価手法開発		
① 環境挙動特性簡易予測手法開発	基礎資料の収集, モデルフレーム構築		各要素モデル(気圏, 拡散, 沈着, 水圏挙動)の確立		モデルの総合化と実証
② 詳細環境運命予測手法開発	曝露データの収集解析と排出構造分析手法の検討		曝露評価モデルの総合化		
③ 曝露予測手法開発	個人曝露量評価手法の検討・曝露量観測手法の開発				
④ 構造活性相関等による環境寿命予測手法開発	生分解性の構造活性相関に有効な記述子の創成	生分解性データの収集と最適な構造活性相関解析手法の検討	全体システム設計と構造活性相関式の決定	全体システムプログラム開発	システム評価それによるシステムの改良

研究項目	9年度	10年度	11年度	12年度	13年度
3. 化学物質爆発危険性予測手法に関する研究				マクロパラメータ同時高精度技術開発	爆発反応予測計測システム開発
(1) 高速爆発燃焼反応計測技術開発	← 高圧下時間分解分光技術要素技術の開発 →				
(2) 爆発燃焼反応挙動の解明	← 熱分解の初期過程の解析 →			← 熱分解の伝播過程の解明 →	
(3) 爆発燃焼反応性予測手法開発	暴走反応、規模効果評価システムの調査	威力の分子力学的検討	爆発反応過程の量子化学的検討	爆発反応過程の流体力学的検討	微視的・巨視的統合反応予測システムの開発
	爆発危険性データの測定及び収集	爆発危険性理論解析式の検討	爆発危険性理論解析式による統計解析	特異的化学品取り込みのための理論解析式の拡張	爆発危険性予測式の確立と最終評価
所要経費(合計)	220百万円	220百万円			

## II 平成10年度における実施体制

研究項目	担当機関	研究担当者
1. 化学物質生体有害性予測手法に関する研究		
(1) 生体内化学物質の高感度微量計測技術開発	通商産業省工業技術院物質工学工業技術研究所	内海 昭
(2) 生体内化学物質の挙動解明	厚生省国立医薬品食品衛生研究所	井上 達
(3) 生体有害性予測手法		
① 生体反応応答性評価手法開発	通商産業省工業技術院物質工学工業技術研究所 東京理科大学薬学部	武田 健
② 構造活性相関による生体有害性予測手法開発		
ア. 生体有害性予測手法関連	通商産業省工業技術院物質工学工業技術研究所	田辺 和俊
イ. 新規合成物質による検証	通商産業省工業技術院物質工学工業技術研究所 東京工業大学工学部	三上 幸一
2. 化学物質環境有害性予測手法に関する研究		
(1) 環境内化学物質の計測技術		
① 高感度微量計測技術開発	通商産業省工業技術院物質工学工業技術研究所 慶應義塾大学理工学部	田中 茂
② マルチ計測技術開発	通商産業省工業技術院資源環境技術総合研究所	田中 敏之
③ 移動発生源計測技術の開発	運輸省交通安全公害研究所	阪本 高志
④ 環境計測機器校正用標準物質の確立		
ア. 標準物質評価技術開発	通商産業省工業技術院物質工学工業技術研究所	加藤 健次
イ. 標準ガス調製法	通商産業省工業技術院物質工学工業技術研究所 (財)化学品検査協会東京事業所化学標準部	丸山 正暁
(2) 環境内化学物質の挙動評価手法		
① 大気中分解性評価手法開発	通商産業省工業技術院資源環境技術総合研究所	竹内 浩士
② 水・土壌中分解性評価手法開発	通商産業省工業技術院資源環境技術総合研究所	米澤 義堯

研究項目	担当機関	研究担当者
③ 微生物生態系への影響評価技術開発 ア. 土壌影響評価 イ. 活性汚泥影響評価	農林水産省農業環境技術研究所 通商産業省工業技術院物質工学工業技術研究所 大阪大学薬学部	横山和成 西原力
④ 水棲生態系への影響評価技術の開発	通商産業省工業技術院物質工学工業技術研究所 横浜国立大学工学部	浦野紘平
(3) 環境有害性予測手法		
① 環境挙動特性簡易予測手法の開発	通商産業省工業技術院物質工学工業技術研究所 関東学院大学工学部	川本克也
② 詳細環境運命予測手法開発	通商産業省工業技術院資源環境技術総合研究所	吉門洋
③ 曝露予測手法開発	通商産業省工業技術院資源環境技術総合研究所	駒井武
④ 構造活性相関等による環境寿命予測手法開発	通商産業省工業技術院物質工学工業技術研究所	田辺和俊
3. 化学物質爆発危険性予測手法に関する研究		
(1) 高速爆発燃焼反応計測技術開発	通商産業省工業技術院物質工学工業技術研究所	吉田正典
(2) 爆発燃焼反応挙動の解明	労働省産業安全研究所	安藤隆之
(3) 爆発燃焼反応性予測手法開発	通商産業省工業技術院物質工学工業技術研究所	飯田光明

### Ⅲ 運営委員会

委員	所 属
○河村光隆	通商産業省 工業技術院物質工学工業技術研究所統括研究調査官
安藤隆之	労働省 産業安全研究所化学安全研究部主任研究官
井上達	厚生省 国立医薬品食品衛生研究所毒性部長
浦野紘平	横浜国立大学 工学部教授
大石順一	(社)日本化学工業協会 新規リスク政策分科会委員
川本克也	関東学院大学 工学部助教授
阪本高志	運輸省 交通安全公害研究所交通公害部主任研究官
高橋英之	(社)日本化学会 事務局研究部参与
武田健	東京理科大学 薬学部教授
田中茂	慶應義塾大学 理工学部応用化学科助教授
松本和子	早稲田大学 理工学部教授
三上幸一	東京工業大学 工学部助教授
都沢義一	通商産業省 製品評価技術センター化学物質安全管理センター長
横山和成	農林水産省 農業環境技術研究所環境生物部主任研究官
米澤義堯	通商産業省 工業技術院資源環境技術総合研究所首席研究官

(注：○は運営委員長)