

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に不可欠な存在であり、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、ヒトを始めとする生物に対する毒性や蓄積性、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や蓄積性、生態影響、および引火性や発火性、爆発危険性等を評価する必要があるが、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や、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を推進する上で是非とも必要。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。しかしながら、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な科学的でかつ経済的な手法はいまだ確立されていない。

本提案課題では、人や生物、環境に対する化学物質の安全性確保に関する知的基盤の整備に資するため、化学物質の安全特性である生体有害性、環境有害性及び爆発危険性の予測手法に関する研究を行う。具体的には、生体内化学物質の高感度な状態計測技術、生体内化学物質挙動の解析手段、環境計測技術、環境内化学物質の挙動評価手法、並びに高速爆発燃焼反応の計測技術等を開発する。これらの計測・評価法を基に、化学構造や基本的データから、化学物質の各安全特性を事前に予測する技術を開発する。第I期においては計算科学的・実験的予測システムのプロトタイプの開発、高度計測技術及び化学物質挙動解明の評価手法の開発を行った。第II期においてはI期に開発した技術・手法の適用性の検討のみならず適用範囲の拡大検討を行う。

また研究成果は標準マニュアル化、基準案化などを図り、実用化に向けた形に仕上げることを目指す。

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予測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手法開発、(3)生体有害性予測手法開発を行う。具体的には第I期において得られた生体硬組織内の計測技術、遺伝子過剰発現・欠失試験動物の繁殖・維持、*in vitro*及び計算化学的予測法を更に高度化すると共に普及のための信頼性の向上や医療診断への応用など適用範囲の拡大検討を行い、研究成果の取りまとめを行う。

(1) 生体内化学物質の高感度微量計測技術開発（独立行政法人産業技術総合研究所）

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する。I期では硬組織での計測技術を確立したが、II期ではそれを発展させこれまで計測が不可能であった軟組織（脳など）におけるアルミニウム化合物の組織化学的検出を試みると共に、アルミニウム骨症の組織化学的診断技術への応用展開を図る。

(2) 生体内化学物質の挙動解明手法開発（厚生労働省国立医薬品食品衛生研究所）

発ガン、生体細胞死、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、活性酸素・ラジカルを介した化学物質の毒性発現のメカニズムを解析する手法として、生体内の代謝過程で発生した活性酸素を消去する酵素を遺伝子レベルで操作した種々の実験動物を作製する。

I期では試験動物の繁殖・維持を達成した。II期ではその試験動物としての有効性を実証する。

(3) 生体有害性予測手法開発

化学物質の生体反応応答性評価手法を確立するため、免疫毒性、アレルギー誘発性、生殖系に与える化学物質の影響を定量的かつ簡易に評価できる細胞株を選択あるいは開発する。I期では免疫毒性についての細胞評価法が確立した。II期では他の毒性に対する細胞株による評価法の確立及び標準マニュアル化など利用可能な形にとりまとめる（東京理科大学）。また、構造活性相関の手法を用いて広範囲の化学物質の発ガン性等の生体有害性を高精度で予測するシステムのプロトタイプを開発した（I期）。II期では予測性能の向上をはかると共にその国際標準化を目指す

(独立行政法人産業技術総合研究所)。

2. 化学物質環境有害性予測手法に関する研究

化学物質の環境を経由した人や生物への有害性予測手法の確立に資するため、(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。具体的には第Ⅰ期に得られた簡易で高感度な計測技術、化学物質の環境挙動を支配する土・水環境微生物群集構造解析手法、水棲生態系への評価法、暴露評価モデルのプロトタイプや構造活性相関手法による生分解性予測手法をⅡ期では更に展開し、計測技術の高度システム化と適用範囲の検討、多成分揮発性標準ガス開発や化学物質の環境中分解性評価手法、魚類影響評価手法、計算機による暴露予測評価手法に関する適用性の検討を行って研究成果として取りまとめる。

(1) 環境内化学物質の計測技術開発においては、環境内化学物質の曝露と挙動解析に資するため将来の環境計測技術である重金属成分簡易高感度計測技術(LA/ICP-MS法)測定のための基礎的条件を明らかにしたことを踏まえた大気粉じん中重金属成分簡易高感度計測技術の実用化(慶応義塾大学)、現状の汚染環境のサーベイのために開発した有機金属化合物と揮発性有害化合物の簡易多成分計測技術測定の迅速化及び標準化(産業技術総合研究所)と開発した移動発生源からの粒子状物質等の計測技術の信頼性向上と計測法標準化(交通安全環境研究所)のための開発を行う。さらに、環境計測の信頼性及びデータの互換性を図るため、Ⅰ期で開発した9種類の標準ガスが混合された多成分揮発性ガス標準物質の調製法(化学物質評価研究機構)と、その信頼性を保証するための標準物質及び原料物質の評価法を開発する(産業技術総合研究所)。

(2) 環境内化学物質の挙動評価手法開発においては、引き続き大気中での分解に関してヒドロキシラジカルによる分解速度の相対法による測定法及び評価法を確立する(産業技術総合研究所)。生分解に関してはⅠ期に開発した環境微生物群集構造解析手法等を用いて化学物質の生分解に係る種々の微生物系:室内試験微生物群(産業技術総合研究所)、土壌微生物群(北海道農業試験場)、河川微生物群(大阪大学)の解析へ微生物群の構造と機能の定量的評価技術の適用性を検討し、標準マニュアル化を含む評価法提案を行う。また、水-土壌間の吸着過程が各媒体内での生分解性に大きな影響を与えることから生分解性への土壌吸着性の影響評価法の検討を行う(関東学院大学)。水棲生態系への影響評価技術としての魚類影響評価手法開発において開発した卵・仔魚を用いた簡易影響評価試験法の標準マニュアル化を行い、環境省やOECD試験法への反映を

図る。また第Ⅰ期に骨格を作った次世代影響試験法について、生殖毒性の疑いのある4種類の農薬を用いていっそうの簡易化と標準化のための実験を行いマニュアル化を図る(横浜国立大学)。

(3) 環境有害性予測手法の開発においては、第Ⅰ期で検討した化学物質の環境での輸送拡散と曝露プロセスモデル及び環境輸送過程の観測を基に、これらの各要素を統合化した曝露評価モデルのプロトタイプを開発し、その標準マニュアル化を行う(産業技術総合研究所)。さらに化学物質の環境中での有害性として、第Ⅰ期で開発した構造活性相関の手法を用いて広範囲の化学物質の生分解性等を80%以上の高精度で予測するシステムを開発し、国際標準化を目指す(産業技術総合研究所)。

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)爆発燃焼反応性予測手法開発を行う。

具体的にはⅠ期で開発したレーザー爆縮場物理状態計測や長時間分解能ラマン散乱分光計測技術の高信頼性化と計測システム化を図る。また計算化学的予測手法の高精度化に関する検討を行うと共に計測システムを含む危険性予測システムとしての提案を行う。

(1) 高速爆発燃焼反応計測技術開発(独立行政法人産業技術総合研究所)

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、Ⅰ期で確かめた技術的可能性を踏まえ衝撃加圧下あるいは静的的高圧下での爆発性物質の分解挙動および状態の実時間分光計測技術及び状態量計測技術の信頼性及び利便性の向上を図る。状態量計測については±2%の精度、1時間1物質程度の利便性を確立する。さらに爆発危険性標準計測技術基準、及び爆発危険性データベース基準構成案作成を行う。

(2) 爆発燃焼反応性予測手法開発

化学物質の爆発燃焼反応性予測手法を開発するため、Ⅰ期で有効性を確かめたコンピューターケミストリーの手法を用いて凝縮系物質及び非凝縮系物質に対して化学物質の構造から燃焼爆発危険性を計算化学で予測する技術及び危険性の小さい物質を探索する設計技術の確立を図り、その信頼性を確認する。更にその標準マニュアル化など利用可能な形にとりまとめる(産業技術総合研究所)。また、予測法信頼性の確認に資するため、第Ⅰ期において開発した手法を用いて、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及び連鎖反応データの集積をはかり、予測法信頼性の実証に資する(産業安全研究所)。

3. 年次計画

研 究 項 目	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		生体内化学物質計測システムの構成と評価
(1) 生体内化学物質の高感度微量計測技術開発	← <i>in vitro</i> 計測技術の開発 →	← 総括 →
(2) 生体内化学物質の挙動解明手法開発	← 化学物質投与評価解析 →	
(3) 生体有害性予測手法開発		細胞反応性評価技術の確立
① 生体反応応答性評価手法開発	← アレルギー・免疫毒性試験評価法開発 →	← システムの評価 →
② 構造活性相関による生体有害性予測手法開発	← 予測システムの精度向上 →	
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開発		大気粉塵中金属超高感度計測技術開発
① 高感度微量計測技術開発	← 高時間分解能計測法の検討 →	← 計測法の互換性検討と標準化 →
② 有機金属化合物と揮発性有害化合物の簡易多成分計測技術開発	← 化学形態別・異性体別計測技術開発 →	← 同時計測技術の確立 →
③ 移動発生源計測技術の開発	← 妥当性の検討と排出実態の把握 →	
④ 多成分揮発性ガス標準の開発	← 標準ガス濃度測法の開発 →	
	← 標準ガス(多種)の開発 →	← 国際比較・調査 →
(2) 環境内化学物質の挙動評価手法開発		分解メカニズムの解明と分解性評価
① 大気中分解性評価手法開発	← 室内試験系分解微生物集団構造による評価法の確立 →	
② 生分解性評価手法開発	← 土壌微生物群集応答解析 →	← 土壌微生物群動的評価法の確立 →
	← 河川微生物群集応答解析 →	← 河川微生物群評価法の確立 →
③ 魚類影響評価技術	← 土壌吸着性の生分解性影響評価技術開発 →	
	← 仔魚試験, 魚卵試験, 及び成魚生殖毒性評価技術開発 →	← 計測応用と評価技術標準提案 →
(3) 環境有害性予測手法		暴露評価モデルの総合化
① 化学物質の曝露予測手法開発	← 要素モデルの確立 →	
	← 個人曝露量評価手法の検討・曝露量観測手法の開発 →	
② 構造活性相関等による環境寿命予測手法開発	← 全体システム予測 精度向上 →	← システム評価それによるシステムの改良 →
3 化学物質爆発危険性予測手法に関する研究		標準計測技術基準・データベース基準構成案の作成
(1) 高速爆発燃焼反応計測技術開発	← 計測システム開発 →	
(2) 爆発燃焼反応性予測手法開発	← 低爆発危険性物質の設計技術の検討及び理論解析式の拡張 →	← 爆発危険性予測・設計技術の確立 →
	← 爆発関連素反応データ測定・集積 →	
所要経費(合計)	201 百万円	166 百万円

II 平成13年度における実施体制

研究項目	担当機関	研究担当者
<p>1. 化学物質生体有害性予測手法に関する研究</p> <p>(1) 生体内化学物質の高感度微量計測技術開発</p> <p>(2) 生体内化学物質の挙動解明手法開発</p> <p>(3) 生体有害性予測手法開発</p> <p>① 生体反応応答性評価手法開発</p> <p>② 構造活性相関による生体有害性予測手法開発</p> <p>2. 化学物質環境有害性予測手法に関する研究</p> <p>(1) 環境内化学物質の計測技術開発</p> <p>① 大気粉塵中重金属高感度微量計測技術開発</p> <p>② 有機金属化合物と揮発性有害化合物の簡易多成分計測技術開発</p> <p>③ 移動発生源計測技術の開発</p> <p>④ 多成分揮発性ガス標準の開発</p> <p>ア. 評価技術</p> <p>イ. 調製技術</p> <p>(2) 環境内化学物質の挙動評価手法開発</p> <p>① 大気中分解性評価手法開発</p> <p>② 生分解性評価手法開発</p> <p>ア. 室内試験系微生物群評価法開発</p> <p>イ. 土壌環境微生物群評価技術開発</p> <p>ウ. 河川環境微生物群評価技術開発</p> <p>エ. 土壌吸着性の生分解性影響評価技術開発</p> <p>③ 魚類影響評価手法開発</p> <p>(3) 環境有害性予測手法開発</p> <p>① 化学物質の暴露予測手法開発</p> <p>② 構造活性相関等による環境寿命予測手法開発</p> <p>3. 化学物質爆発危険性予測手法に関する研究</p> <p>(1) 高速爆発燃焼反応計測技術開発</p> <p>(2) 爆発燃焼反応性予測手法開発</p> <p>① 燃焼爆発反応データの集積</p> <p>② 爆発性予測手法開発</p> <p>4. 研究運営</p>	<p>独立行政法人産業技術総合研究所</p> <p>厚生労働省国立医薬品食品衛生研究所</p> <p>東京理科大学薬学部</p> <p>独立行政法人産業技術総合研究所</p> <p>慶應義塾大学理工学部</p> <p>独立行政法人産業技術総合研究所</p> <p>独立行政法人交通安全環境研究所</p> <p>独立行政法人産業技術総合研究所 財化学物質評価研究機構</p> <p>独立行政法人産業技術総合研究所</p> <p>独立行政法人産業技術総合研究所</p> <p>独立行政法人農業技術研究機構北海道農業研究センター</p> <p>大阪大学大学院薬学研究科</p> <p>関東学院大学工学部</p> <p>横浜国立大学工学部</p> <p>独立行政法人産業技術総合研究所</p> <p>独立行政法人産業技術総合研究所</p> <p>独立行政法人産業技術総合研究所</p> <p>独立行政法人産業安全研究所</p> <p>独立行政法人産業技術総合研究所</p> <p>独立行政法人産業技術総合研究所</p>	<p>高津 章子</p> <p>井上 達</p> <p>武田 健</p> <p>田辺 和俊</p> <p>田中 茂</p> <p>田尾 博明</p> <p>阪本 高志</p> <p>加藤 健次</p> <p>丸山 正暁</p> <p>竹内 浩士</p> <p>諏訪 祐一</p> <p>横山 和成</p> <p>那須 正夫</p> <p>川本 克也</p> <p>浦野 紘平</p> <p>駒井 武</p> <p>田辺 和俊</p> <p>吉田 正典</p> <p>安藤 隆之</p> <p>松永 猛裕</p> <p>河村 光隆</p>

Ⅲ 運営委員会

委 員	所 属
○河村光隆	独立行政法人産業技術総合研究所 化学物質リスク管理研究センター総括研究員
安藤隆之	独立行政法人産業安全研究所 化学安全研究グループ主任研究官
五十嵐貢一	日本化学工業協会 化学物質総合安全管理センター部長
井上達	厚生労働省 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長
浦野紘平	横浜国立大学 工学部物質工学科環境安全工学研究室教授
川本克也	関東学院大学 工学部建築設備工学科教授
小林将浩	(株)日本化学会 参与
阪本高志	独立行政法人交通安全環境研究所 環境エネルギー部主任研究官
武田健	東京理科大学 薬学部教授
田中茂	慶応義塾大学 理工学部応用化学科環境化学研究室教授
田辺和俊	独立行政法人産業技術総合研究所 計算機科学研究部門総括研究員
那須正夫	大阪大学 大学院薬学研究科教授
長谷川和俊	独立行政法人消防研究所 第二研究部長
松本和子	早稲田大学 理工学部教授
茂木保一	独立行政法人製品評価技術基盤機構 化学物質管理センター長
横山和成	独立行政法人農業技術研究機構 北海道農業研究センター畑作研究部主任研究官
吉田正典	独立行政法人産業技術総合研究所 物質プロセス研究部門研究グループ長
米澤義堯	独立行政法人産業技術総合研究所 化学物質リスク管理研究センター総括研究員

(注：○は運営委員長)