

趣 旨

「国民の安全・安心」を確保するとともに、「環境と調和した循環型社会」を構築するために、開発から製造、物流、使用、最終消費を経て廃棄にいたるまで適正に化学物質を管理することは喫緊の課題となっている。第三期科学技術基本計画のもと環境分野では、化学物質のリスク評価・安全管理に関する研究開発を進めているが、各省の連携強化、我が国の研究開発ポテンシャルの向上、さらなる持続可能な社会の実現に向けて、国際的にも貢献するよう、科学技術連携施策群「総合的リスク評価による化学物質の安全管理・活用のための研究開発」を平成19年度より開始した。

化学物質管理においては、化学物質の有害性のみならず、ばく露状況も考慮し、リスクベースで考えることが主流となっている。“2020年には化学物質が人の健康と環境にもたらす悪影響を最小化する”という「持続可能な開発に関する世界首脳会議」(WSSD)の合意を達成するため、ヨーロッパではREACH規制に取り組み、我が国においては、化学物質管理の重要な法律である「化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律(化審法)」が改正され、本年5月に公布された。

本シンポジウムでは、化学物質管理に関する国内外の最新動向および化学物質管理全般について話題提供し、加えて各府省で取り組んでいる研究課題および成果を紹介する。そして、化学物質管理における「安全」と「安心」について関連研究者間でパネルディスカッションを行い、議論を深める。

プログラム内容

10:00～10:10 開会の辞

I 総合科学技術会議科学技術連携施策群

「総合的リスク評価による化学物質の安全管理・活用のための研究開発」の活動報告

10:10～10:25 「化学物質管理の進展～安全と安心が3年間でどこまで達成されたか～」

安井 至 (科学技術連携施策群「化学物質の安全管理・活用」コーディネーター・主監)

II 基調講演

10:25～11:25 「“常識を科学にしたかったーリスク評価に取り組んでー”」

中西 準子 (独立行政法人産業技術総合研究所 安全科学研究部門 部門長)

III 平成21年度科学技術振興調整費採択補完的課題成果報告 (最終報告)

11:25～11:55 「事業者の化学物質リスク自主管理の情報基盤」

三宅 淳巳 (横浜国立大学大学院環境情報研究院 教授:研究代表者)

11:55～13:00 休憩 (昼食)

IV 各省施策の報告

13:00～14:20 各省における取り組み

(1) 13:00～13:20 「化学物質の有害性評価手法の迅速化、高度化に関する研究—網羅的定量的大規模トキシコゲノミクスデータベースの維持・拡充と毒性予測評価システムの実用化のためのインフォマティクス技術開発—」

菅野 純 (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)

(2) 13:20～13:40 「化学物質の安全性評価におけるカテゴリーアプローチおよび insilico 評価支援システムの開発」

林 真 (財団法人食品農医薬品安全性評価センター センター長)

(3) 13:40～14:00 「水環境における微量化学物質の実態とその水生生物への影響評価」

南山 瑞彦 (独立行政法人土木研究所水環境研究グループ水質チーム 上席研究員)

(4) 14:00～14:20 「子どもの健康と環境に関する全国調査 (エコチル調査)」

新田 裕史 (独立行政法人国立環境研究所環境健康研究領域環境疫学研究室 室長)

14:20～14:35 <休憩>

V パネルディスカッション

14:35～15:55 「化学物質管理と「安全・安心」に向けての今後の課題」

モデレーター 安井 至 (コーディネーター・主監)

パネリスト 天下井 昭 (埼玉県環境部青空再生課 有害化学物質担当主幹)

パネリスト 菅野 純 (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)

パネリスト 東海 明宏 (大阪大学大学院工学研究科 環境・エネルギー工学専攻 教授)

パネリスト 豊田 耕二 (社団法人日本化学工業協会 常務理事)

パネリスト 中杉 修身 (元上智大学 教授)

パネリスト 三宅 淳巳 (横浜国立大学大学院環境情報研究院 教授)

目 次

- 基調講演
” 常識を科学にしたかったーリスク評価に取り組んでー”
「講師紹介」・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・1
独立行政法人産業技術総合研究所 安全科学研究部門 部門長 中西 準子
- 平成21年度科学技術振興調整費
「事業者の化学物質リスク自主管理の情報基盤」・・・・・・・・・・・・・・・・・3
横浜国立大学大学院環境情報研究院 教授 三宅 淳巳
- 化学物質の有害性評価手法の迅速化、高度化に関する研究
ー網羅的定量的大規模トキシコゲノミクスデータベースの維持・拡充と毒性予測評価システムの
実用化の為にインフォマティクス技術開発ー・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・13
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 菅野 純
- 化学物質の安全性評価におけるカテゴリーアプローチおよび insilico 評価
支援システムの開発・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・21
財団法人食品農薬品安全性評価センター センター長 林 真
- 水環境における微量化学物質の実態とその水生生物への影響評価・・・・・・・・・・・・・27
独立行政法人土木研究所水環境研究グループ水質チーム 上席研究員 南山 瑞彦
- 子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）・・・・・・・・・・・・・・・・・33
独立行政法人国立環境研究所環境健康研究領域環境疫学研究室 室長 新田 裕史

基調講演

” 常識を科学にしたかったーリスク評価に取り組んでー”

中西 準子 (独) 産業技術総合研究所 安全科学研究部門部門長

講演者紹介：中西 準子 氏

(独) 産業技術総合研究所・安全科学研究部門長。工学博士。専門は環境工学、環境リスク評価、環境リスクマネジメント、環境政策など。

中国の大連市に生まれる。横浜国立大学工学部卒。東京大学大学院工学系研究科博士課程修了。東京大学工学部都市工学科助手、東京大学環境安全センター助教授、同教授、横浜国立大学環境科学研究センター教授、同大学院環境情報研究院教授、産業技術総合研究所・化学物質リスク管理研究センター長を歴任。2008年4月1日より現職。2003年4月に紫綬褒章受章。

中西先生は東京大学工学部都市工学科に着任後、下水処理等の水環境問題を調査研究対象とし、以降、環境問題に積極的に取り組んでこられました。水環境問題にとどまらず、研究領域を環境リスク評価・リスクマネジメントの分野にも広げ、研究論文のみならず、リスク評価の必要性、リスクコミュニケーションの重要性、あるいは環境政策に関しても積極的に発信されておられます。日本における「環境リスク学」の草分け的存在であり、第一任者と言えます。

中西先生は「環境リスク評価」について、「目に見えない環境影響の大きさや性質を見えるようにする仕事」（ご自身のホームページより）と位置づけておられます。そして、ご高著『環境リスク学ー不安の海の羅針盤』の中で、環境リスク評価の必要性を次のように表しました。

「今、リスク評価とそれに基づく対策立案と説明が非常に重要になってきているのは、以前に比べリスクが大きくなっているからではない。むしろ、小さなリスクに皆の関心が集まり始めているからである。かつては、危険とは誰の目にも被害がわかることであつたが、今、われわれがリスクとして扱っているものは、かつては見のがされてきたが、新しい分析技術や予測技術で推定される、確率的な事象である。

かつては、目に見える被害が問題になったので、被害の大小は割合わかりやすかつた。優先順位は自明ということも多かつた。しかし、今は予測の世界なので、リスクの大きさがわかりにくい。だからこそ、リスク評価の科学が必要になってくるのである。」

目に見えにくいのが故に、環境リスクに対し、社会は時として不安を煽る情緒的・感情的な反応を示します。中西先生はこのような社会の反応に対し、一貫して冷静な対応を説き続け、その判断基準となるべき「もの差し」を提供するために、徹底した調査を実施し、得られた科学的事実に基づくリスク評価のあり方を探索してこられました。

本講演では、『常識を科学にしたかったーリスク評価に取り組んでー』と題し、先生ご自身の研究生活を振り返りつつ、今般のリスク評価をとりまく諸問題や、安全・安心な社会の構築に向けた今後の方向性についても語っていただく予定です。

主な著書は

- 『都市の再生と下水道』（日本評論社 1979年）
- 『下水道計画論—駒ヶ根市の下水道の環境アセスメント』（武蔵野書房 1982年）
- 『下水道—水再生の哲学』（朝日新聞社 1983年）
- 『飲み水があぶない』（岩波書店 1989年）
- 『いのちの水—新しい汚染にどう立ち向かうか』（読売新聞社 1990年）
- 『東海道 水の旅』（岩波書店 1991年）
- 『水の環境戦略』（岩波書店 1994年）
- 『環境リスク論—技術論からみた政策提言』（岩波書店 1995年）
- 『飲み水は、いま！』（研成社 1996年）
- 『岩波講座 地球環境学 1 現代科学技術と地球環境学』（岩波書店）
- 『環境リスクマネジメントハンドブック』（朝倉書店 2003年）
- 『演習 環境リスクを計算する』（岩波書店 2003年）
- 『環境リスク学—不安の海の羅針盤』（日本評論社 2004年）
- 『化学物質リスクの評価と管理—環境リスクという新しい概念』（丸善 2005年）
- 『環境リスク解析入門 化学物質編』（東京図書 2006年）
- 『選択—リスクとどう付き合うか』（ケイディーネオブック 2008年）
- 『リスク評価の知恵袋シリーズ 1~3』（丸善 2007-2008年）
- 『詳細リスク評価書シリーズ 1~25』（丸善 2005年~2009年）

など。

平成21年度科学技術振興調整費 「事業者の化学物質リスク自主管理の情報基盤」

横浜国立大学大学院環境情報研究院 三宅淳巳

1. 背景・目的

化学物質の多種類・大量使用に伴う環境汚染に加え、都市社会・産業構造の急激な変化、リストラや定年退職者の増加による安全技術の伝承不備、科学技術の高度化・複雑化、施設の老朽化等により、構造的な火災・爆発・漏洩事故も増加傾向にあり、化学物質に関する多様なリスクがますます懸念されるようになってきている。

化学物質の爆発や火災などの事故に伴うフィジカルリスクと、環境経路での人の健康へのリスクなどに関しては、これまで国の所管官庁や自治体の担当部署が異なるため、連携したリスク評価・管理が十分になされてこなかった。化学物質のフィジカルリスクと短期・長期健康リスクとを併せて総合管理することに関しては、GHSなどの国際的な取り組みとともに、国内でも関連の委員会や産業界から必要性が提言されている。

また、化学物質のリスク評価の範囲をライフサイクル全体（素材製品～使用～廃棄・リサイクル）へと広げることや、そのようなリスクを2020年までに最小化することが、国際的な化学物質管理のための戦略的アプローチ（SAICM）など、国際的な潮流となっている。さらに、ライフサイクルリスクの考え方については、国ごとに整備されている統計情報も異なるため、我が国で実施可能な、評価手法を検討する必要がある。

このような背景から、平成19~21年度にかけて、文部科学省科学技術振興調整費科学技術連携施策群の効果的・効率的な推進プログラム「事業者の化学物質リスク自主管理の情報基盤」という研究プロジェクトを本学で推進している。このプロジェクトでは、①曝露シナリオの網羅的な調査と化学物質の性質に応じた適用方法の検討、②リスク評価のために必要な既存情報、ツールの整理、③補間すべき情報の明確化と収集、さらに、④ライフサイクルにわたるトータルリスク評価手法を検討し、代表的な事例とともに提示することとしている。本稿では、プロジェクトの概要とこれまでの主な成果について紹介する。

2. 化学物質が有するトータルリスク

化学物質の有するリスクは、S (Safety)、H (Health)、E (Environment) に大別され、後二者は主に定常放出を対象として評価されてきた。化学物質のトータルリスクを考える上では、化学物質が事故等の非定常的起因事象によりプロセスから放出され、燃焼、爆発、漏洩および拡散した場合まで考える必要がある。また、人の健康リスクについても、主に慢性毒性のみ考慮されることが多かったが、非定常時の短期的な曝露による毒性（急性・亜急性毒性）も考慮する必要がある。図1に化学物質のライフサイクルを考え各ライフサイクル段階におけるリスクを示した。このように化学物質の使用には多様なリスクが

あり、一部の対策のみを行っても、より大きなリスクを見逃していれば、トータルリスクとしては大きく変わらないという場合や、別の物質に代替したら事故の危険性が増大するなどということもあり得る。そのため、全体のリスクを把握し、より大きなリスクを有する箇所から対策することが重要である。

本研究では、定常・非定常時に化学物質が環境中へと放出された際の人への健康リスクと、フィジカルリスクも併せて考慮し、化学物質のライフサイクルに亘るトータルリスクを考える。なお、公募要領や研究期間の制約から本研究では人の健康への悪影響まで考慮し、生態系への悪影響までは考慮しないこととしている。



図1 ライフサイクルに亘る化学物質のリスクの例

3. 研究実施体制について

本プロジェクトは、図2に示す3つのサブテーマで構成される。サブテーマ1では、事故時などの化学物質のフィジカルリスク関連情報のデータベースや評価ツール、評価事例を収集整理するとともに、効率的な情報やツールの利用のためのテクニカルガイドを作成する。サブテーマ2では、化学物質の長期・短期健康リスク関連情報のデータベースや評価ツール、評価事例を収集整理するとともに、効率的な情報やツールの利用のためのテクニカルガイドを作成する。また、曝露シナリオの網羅的な調査を行い、主要な曝露シナリオの選定の考え方を整理する。サブテーマ3では、国内外の先行事例の考え方も参考に、ライフサイクルリスクの評価に必要な情報の検討、情報の収集方法の検討等を行い、またサブテーマ1および2と連携して、収集した情報や曝露シナリオ情報を活用して、高リスクであることが懸念される物質(HBCD、PFOS)を選定し、具体事例を検討しながらライフサイクルリスクの評価方法の考え方を検討している。

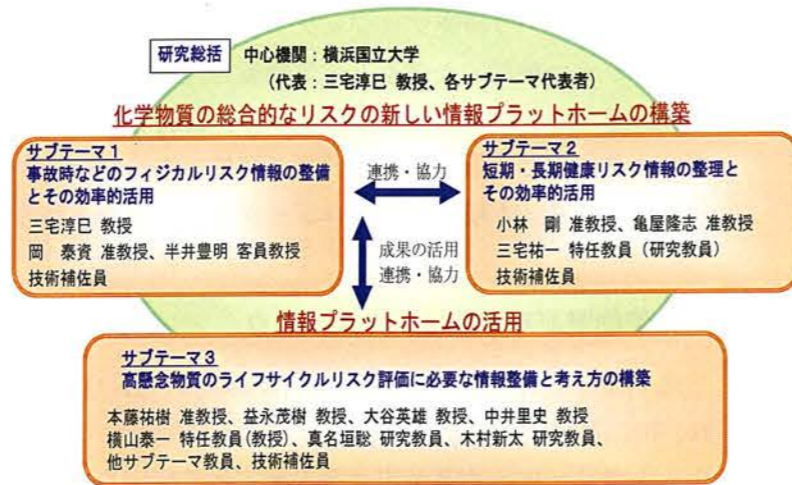


図2 研究実施体制

4. 構築する情報プラットフォームの概略

本プロジェクトでは、各サブテーマで収集・整理できた情報から、トータルリスク評価

に必要な情報を明確にし、さらにその情報を効率よく収集できる図3のような情報プラットフォームを構築する。情報プラットフォームに搭載される情報や検討事項を以下にまとめた。

(1) ハザード・物性情報・曝露情報

危険性情報、有害性情報、物性情報、排出量情報、曝露シナリオ情報、事故事例情報、環境モニタリング情報に関する既存情報を調査・整理し、情報の効率的な入手や活用方法のためのテクニカルガイドを作成・搭載した。また、亜急性・亜慢性毒性情報、曝露シナリオ情報等の欠落する情報については、本研究で収集・整理したものを搭載した。その他に関連の情報はできるだけとりまとめて、プラットフォームに掲載することとしている。

(2) リスク評価のための情報予測ツール

フィジカルリスク評価ツール、健康リスク評価ツール、ライフサイクルアセスメントツール、各種環境中動態予測ツール、物性値予測ツールなどについて既存情報をとりまとめるとともに、評価ツールの効率的な活用方法のためのテクニカルガイドを作成・搭載した。主要な曝露シナリオを予測するためのスクリーニング手法を検討した。

(3) ライフサイクルに亘るリスク評価事例

事例作成対象物質として、比較的高いリスクが懸念される化学物質(高懸念化学物質)のうち、他の省庁の取り組みと重複しない物質として、関連省庁とも相談しながら2物質(HBCD、PFOS)を選定し、これらについて、ライフサイクルリスク評価の事例を作成し、その結果を掲載した。また、事例作成の過程で、ライフサイクルリスクの評価手順や必要な情報を明らかにするとともに、不足する情報、現在評価されていない、または評価できない曝露シナリオを明確化して、今後の検討課題としてとりまとめることとしている。

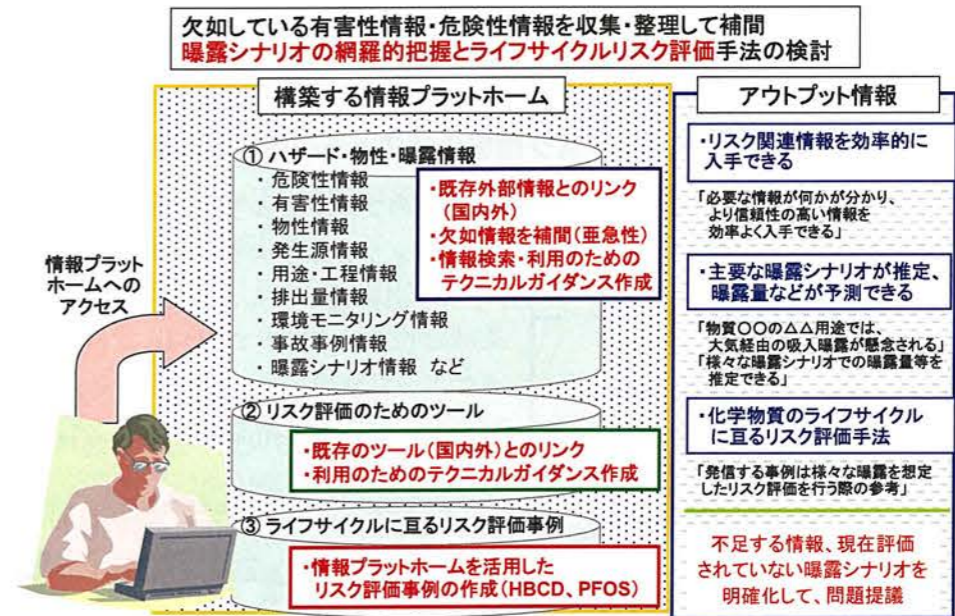


図3 構築する情報プラットフォームの情報と機能

なお、図4に示すような、本プロジェクトに関わる情報発信を行うホームページ (<http://www.anshin.ynu.ac.jp/renkei/>) を横浜国立大学 安心・安全の科学研究教育センターWeb

ページに立ち上げており、研究成果は平成 21 年度内に公開する予定である。また、このプラットフォームについては、プロジェクト終了後の来年以降も、可能な範囲で更新するとともに、関連した研究プロジェクトを申請し、その研究成果や情報を拡充することを考えている。

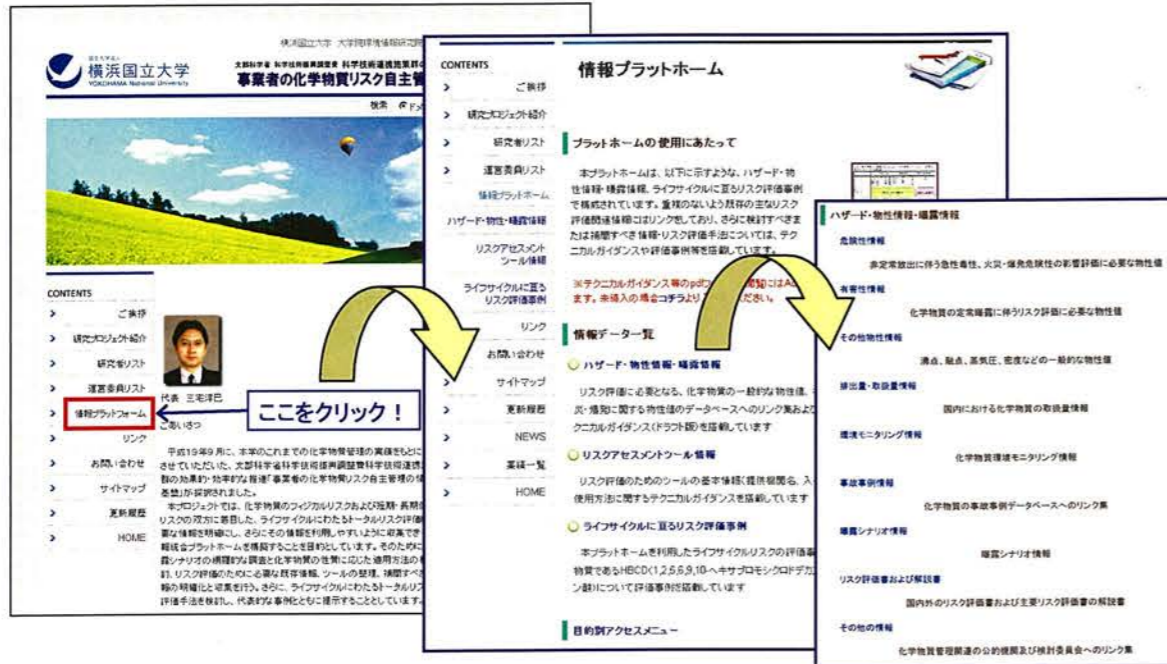


図 4 構築中の情報プラットフォーム

5. 今年度の研究進捗状況について

5-1. 事故時などのフィジカルリスク情報の整備とその効率的活用

本サブテーマ研究では、事故時などの化学物質のフィジカルリスクを想定した高フィジカルハザード情報を収集・整理するとともに、フィジカルリスクと連携した新たな情報プラットフォームとこれを活用したフィジカルリスクの評価ツールを整理し、テクニカルガイドをまとめている。

(1) フィジカルリスク情報とは

狭義には「化学プロセスからの化学物質の漏えい等による火災・爆発・急性曝露によるリスク情報」と考えられるが、本プロジェクトではより広く解釈し、難燃剤等を含むプラスチック製品の火災などを含んだ、広義のリスク情報を意味する。また具体的には、有害化学物質の製造・貯蔵施設で、配管腐食による破損、装置爆発、作

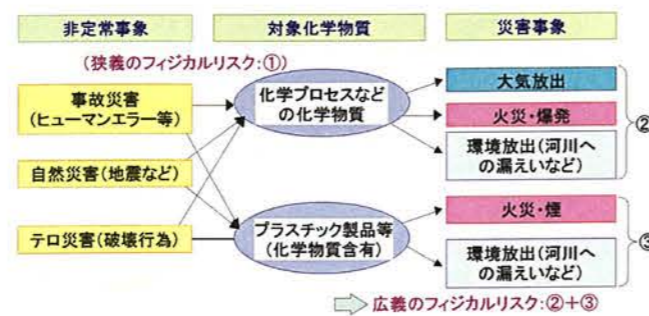


図 5 化学物質のフィジカルリスク

業員の誤操作などにより有害化学物質の漏えいが発生したとき、火災・爆発、毒性ガスの風下への拡散、プラスチック製品等の火災などの事故により、ヒトの健康影響、施設に対する被害が発生した際に、このフィジカルリスク情報が必要となる。

(2) 事故による環境への化学物質放出シナリオの調査と海外事故データベースの整理

事故による環境への化学物質放出シナリオについて、英国化学工学会 IChemE による化学物質の環境放出事故、AEA Technology 社/英国安全衛生庁 HSE の事故データベース MHIDAS の環境放出事故 125 件を、「被害環境」、「発生源」、「特徴的な環境放出」で分類した。

また、海外の固定施設のフィジカル曝露シナリオ(事故シナリオ)について、米国化学事故調査委員会 CSB の調査報告書に基づく化学プロセスの事故事例 49 件の、簡単な事故概要の解説を作成し情報プラットフォームへ実装した。

さらに、欧州委員会の MAHB が化学事故データベース MARS を提供しており、ショートレポートとして事故概要を知らせる約 600 件の事故シナリオが一般公開されている。そのうち 254 件について、ショートレポートにリンクできるよう情報プラットフォームに実装し、いずれも事故シナリオ概要を日本語で記載し、国内の事故データベースへのリンク情報と併せて利用できるように整理した。

(3) 既存のフィジカルリスク評価ツールの収集・整理・評価・改善

米国環境保護庁(U.S. EPA)と米国海洋大気局(NOAA)によって開発された ALOHA は、2006 年末から化学物質の”大気拡散”だけでなく”火災・爆発”を評価できるようになった。本評価ツールのテクニカルガイダンスを日本語で作成し、次の代表的な化学物質について検討した。

本プロジェクトの対象物質である HBCD(臭素系難燃剤)の原料である臭素について、タンク漏えいを想定し大気拡散モデルを用いて評価した。さらに、プール火災モデルはベンゼン、BLEVE およびファイヤーボールモデルにはプロパンを用いて評価し、市販の影響評価ツールである TRACE(SAFER Systems 社)の評価結果と比較し、上記の一定条件内で、ALOHA の妥当性を確認した。

さらに、ALOHA と同様に EPA より無料で提供されている地理情報システム MARPLOT は、ALOHA で得られた評価結果を地図上に投影することが可能なツールである。そこで、国内の地図情報を利用して投影することが可能であるか確認するため、国土地理院から提供されている神奈川県の数値地図情報を取り込み、横浜国大キャンパスにおける化学物質の非常放出(アンモニアの瞬間漏えい)の仮想シナリオを作成し、ALOHA による評価結果を取り込むことを試みた。図 6 に示すように、国内の地図情報を用いて投影することが可能であることを確認した。

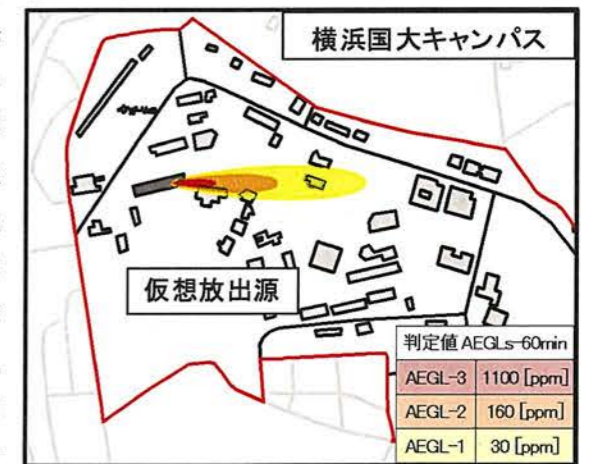


図 6 横浜国大キャンパスからの漏えい評価 -ALOHA 計算結果を MARPLOT 上に投影-

(4) 製品のフィジカルリスク情報の収集

HBCDの事故情報について国内外の事故データベースを検索したが、見当たらなかったため、フィジカルリスクの範囲をプラスチック製品まで拡大し、発泡プラスチック製品の事故情報141件について調査した。さらに、可燃性ガスに関係すると思われる事故12件を見出し、断熱用建材の主要材料である押出法発泡ポリスチレン(XPS)の、ライフサイクルに亘るフィジカルリスクを抽出した。

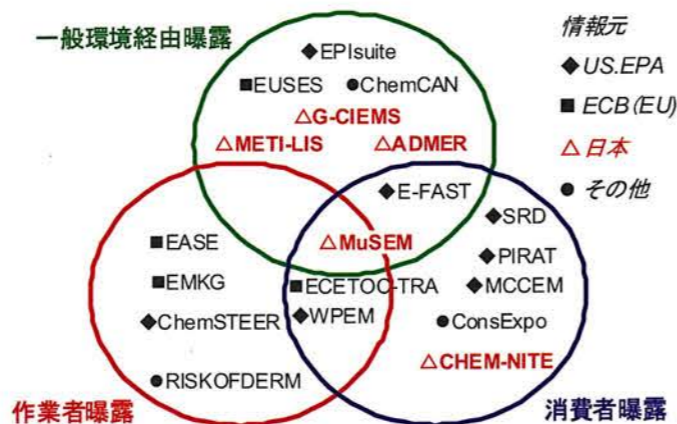
市販されている発泡ポリスチレンを入手し、ガスクロマトグラフィーなどを用いて、実際に成形品を切断した後は、室温でも可燃性ガスが放出されることを確認した。大量に保管する倉庫、地下の工事現場などでは、換気だけではなく着火源に対して十分な注意が必要である。

5-2. 短期・長期健康リスク情報の整理とその効率的活用

本サブテーマ研究では、化学物質の長期・短期健康リスクを想定した既存の高毒性ハザード物質データベースを整理・有効活用するとともに、曝露シナリオなど不足する情報については補間し、フィジカルリスクと連携した新たな情報プラットフォームを構築するとともに、これを活用して環境管理を促進するための長期・短期健康リスク評価ツールを整理、改善、開発する。今年度は、各国の主要なツールの概要、評価対象範囲、使用例をテクニカルガイダンスとして作成した。また、補間する情報として最も重要な、網羅的な曝露シナリオに関するこれまでの調査結果について紹介する。

(1) 曝露評価ツールのテクニカルガイダンス

ヒトへの曝露量を評価するための曝露評価ツールは、主に欧州、米国、及び我が国において、多岐に亘る用途のために作成されている。主要各国のリスク評価書において、曝露評価やリスク評価に用いられていた曝露評価ツールを中心に19種類のツールを収集し、利用者が目的に合わせてツールを選択できるように、一般環境曝露評価ツール、作業員曝露評価ツール、消費者曝露評価ツールに分類・整理した。調査した曝露評価ツールの用途別分類を図7に示す。



また、上記のように分類・整理した曝露評価ツールを有効かつ簡易に使用できるように、テクニカルガイダンスの構成を検討した。テクニカルガイダンスに記載する基本情報としては、1) ツール名称、2) ツールの種類、3) 開発国、4) 開発機関(者)、5) 入手方法、6) ツールの目的・概要、7) ツール操作手順例とした。一部の重要なツールのテクニカル

ガイダンスでは、操作手順例だけを示すのではなく、曝露量(濃度)を推算できる曝露シナリオ、および曝露量(濃度)推算に必要なパラメータをツールから抽出し表示している。これにより、利用者が評価したい曝露シナリオがある場合に、その曝露シナリオを評価可能なツールを迅速に検索することができると思われる。

(2) 網羅的な曝露シナリオ

構築する曝露シナリオは、欧州のリスク評価関連の技術解説書であるTGD(Technical Guidance Document on Risk Assessment)に示されている考え方を参考とし、①一般環境経由曝露、②作業員曝露、③消費者曝露の3つに分類して整理するのが適切であると考えた。また、曝露シナリオの整理方法としては、1) 排出源情報と2) 排出後の曝露シナリオ情報に分割して収集・整理し、その2情報を組み合わせることで網羅的な曝露シナリオデータベースの構築を検討した。排出源に関する情報源は、欧州REACHにおいて紹介されている米国環境保護庁(USEPA)が作成した「Sector Notebooks」及び欧州汚染防止管理統合局が作成した「BAT 参照文書(Best Available Techniques Reference Documents: BREF)」を選定し、合計2000程度の産業工程が抽出・整理されたデータベースを構築できた。

また、排出後の曝露シナリオ情報に関する構成要素は、1) ライフステージ、2) 排出媒体、3) 曝露媒体、4) 曝露対象、5) 曝露経路、6) 曝露期間の6要素に分類し整理することとし、情報源としては、化学物質による過去の事故、被害等をもとに制定されて過去に問題になった曝露事例が反映されていると考えられる「日本の化学物質関連法規制」、既存の化学物質リスク情報が集約されていると考えられる「各国・各機関のリスク評価書」、及び国内外の各機関で化学物質のリスク評価に用いられている「曝露評価ツール」の3情報源を選定し、調査・整理した。一例として、一般環境経由曝露シナリオ構成要素を表8に示す。

次に、上記のように抽出された曝露シナリオ構成要素を機械的に組み合わせ、その中から現実的でないシナリオや、あらゆる化学物質を考へても曝露量が非常に少ないと考えられるシナリオを除外する方法を用いることで、一般環境経由曝露に関しては183シナリオに絞り込むことができた。また、作業員曝露では48シナリオ及び消費者曝露では39シナリオであった。

表8 一般環境経由曝露シナリオ構成要素一覧

ライフステージ	排出媒体	曝露媒体	曝露対象	曝露経路	曝露期間
原材料採取	大気	近傍大気	近傍住民	吸入	急性
化合物製造	河川・湖沼水	地域大気	地域住民	経皮	亜急性
製品製造	海水	広域大気	一般住民	経口	慢性
産業的使用	土壌	水道水			
個人使用	井戸・地下水	井戸・地下水			
輸送		河川・湖沼水			
廃棄物処分		海水			
		土壌			
		魚介類			
		肉類			
		乳製品			
		農作物			
		その他飲食品			

また現在、上記のように抽出・整理された曝露シナリオに関して、曝露性に関連する物性値を抽出・整理することで、曝露シナリオのプライオリティ付けを行い、高懸念曝露シナリオのスクリーニング方法を構築することを試みている。

曝露シナリオのプライオリティ付けをするためには、排出媒体から化学物質が排出されてからの詳細な経路（曝露経路）を作成し、曝露経路ごとに影響度が高いパラメータを設定する必要がある。現在、一部の排出媒体では図9のような詳細な曝露経路と関連する物理化学現象が整理されている。また、化学物質の分配に関するパラメータについては、詳細な経路ごとに関連文献や曝露評価ツールから抽出・整理されている。今後、上記のような高懸念曝露シナリオスクリーニング方法を構築し、公開する予定である。

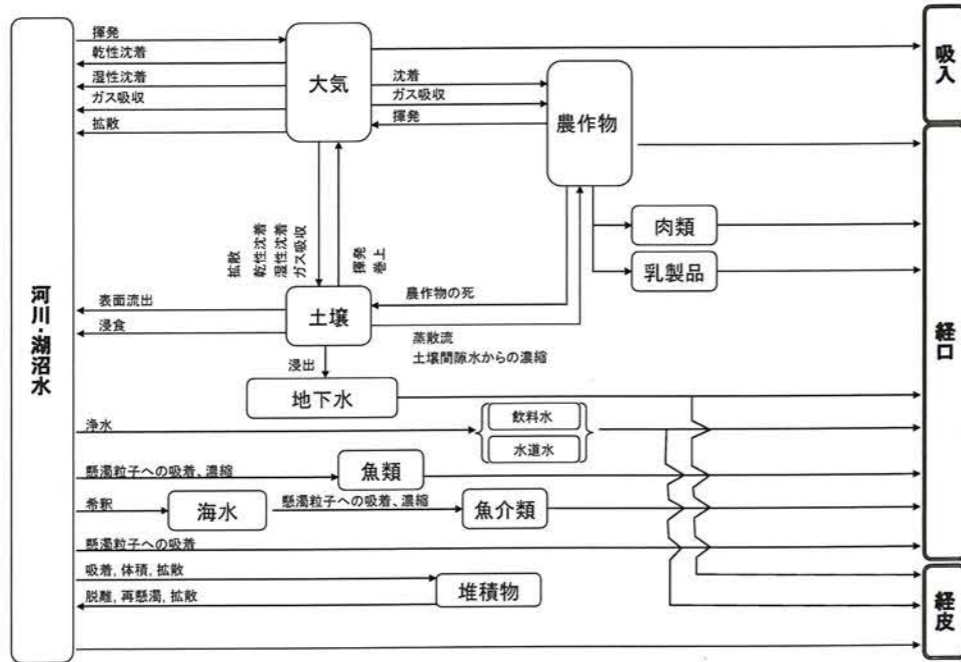


図9 詳細な曝露経路と関連する物理化学現象の例

5-3. 高懸念物質のライフサイクルリスク評価に必要な情報整備と考え方の構築

本サブテーマ研究では、国内外の先行事例の考え方も参考に、ライフサイクルリスクの評価に必要な情報の検討、情報の収集方法の検討等を行い、またサブテーマ1および2の研究参加者と連携するとともに、収集した情報を活用して、高リスクであることが懸念される物質を選定し、具体的な事例を検討しながらライフサイクルリスクの評価方法の考え方を構築する。本評価手法は、フィジカルリスクおよび短期・長期毒性まで考慮した、従来の研究では考慮されていないミッシングリンクを繋げる新たな取り組みであり、化学物質のトータルリスク管理のために有意義な研究成果となることが期待できる。

(1) 高懸念物質等のライフサイクルリスク評価に必要な情報の補完

平成20年度までに作成した HBCD のマテリアルフローをベースにライフサイクルリスク評価に不足しているデータを整備し、評価事例として情報プラットフォームに搭載（公表）するための作業を継続している。

PFOS については、昨年度の半導体用途に続いて、今年度はめっき用途と泡消火剤用途

について、産業界へヒヤリング等を行い、データを整理している。

PFOS は水溶性液体用消火剤、水性膜泡消火剤、フッ素蛋白消火剤に使用されており、地下駐車場、飛行場、指定可燃物貯蔵施設や石油備蓄基地などの危険物貯蔵施設で保管されている。日本消防検定協会の泡消火剤申請数（1963～2006年）及び泡消火剤中のPFOS 推定含有率（POPRC3 Annex F）からPFOS の推定ストック量は2005年において220トンと推定されたが、廃棄及び火災や点検で消費される量は情報が得られなかったことから考慮されていない。一方、(独)製品評価技術基盤機構は現在のストック量を148.8トン、排出係数を1.8%としてリスク評価を実施している。これらの公表情報からPFOS のマテリアルフローを

図10のように作成した。一部の用途を除いて排出量に関する定量的な情報は得られていない。

PFOS 代替物質に関する情報としては、PFOA が米国 EPA の規制対象とされたことから、PFOS 関連物質の界面活性剤は $C_5F_{11}COOH$ 関連物質へ、PFOS 関連物質のポリマーは $C_6F_{13}C_2H_4OH$ 関連物質のポリマーが検討されている。

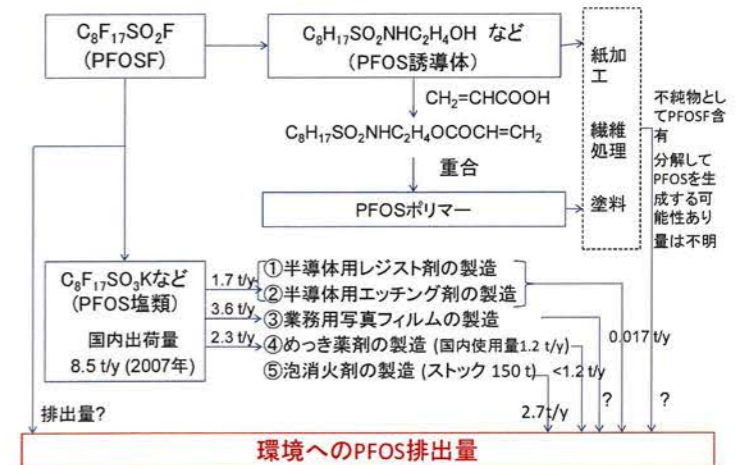


図10 PFOS マテリアルフロー

(2) 曝露評価（定常/非定常）シナリオ・手法の活用と課題抽出

情報データベースから入手可能なハザード及び曝露情報とリスクアセスメントツールからライフサイクル評価の手順を検討し、対象物質（HBCD と PFOS）について適用、確認を図11のように行っている。集めた情報やツールの選択と活用方法について検討することで今後の課題や更なる情報の必要性を明確にする。

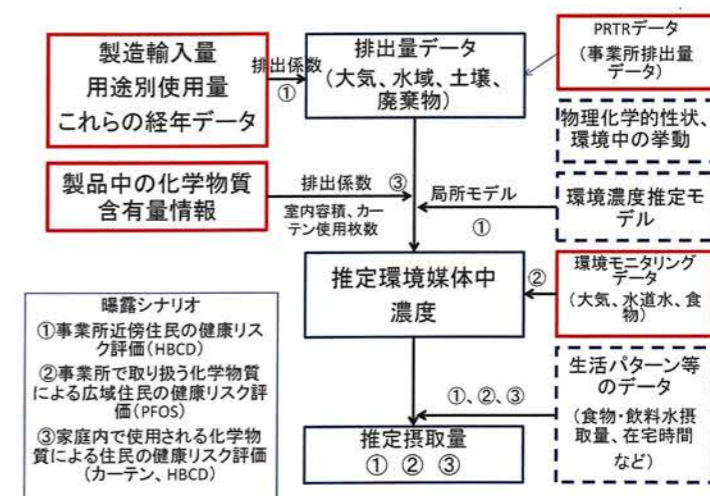


図11 曝露評価の基点情報とツール

(3) ライフサイクルリスクの評価適用事例作成とその評価手法の検討

評価対象物質（HBCD）の製造から使用製品（断熱材）の製造・廃棄に至るライフサイクルにおける HBCD の排出量を今後の廃棄方法のシナリオ別に推計し、最適な処理方法について考察した。HBCD の排出量検討結果を図 1 2 に示す。これらの評価適用事例作成によって得られたノウハウとライフサイクル評価に必要な考え方を整理し、手法としてまとめてテクニカルガイダンスの作成を進めている。

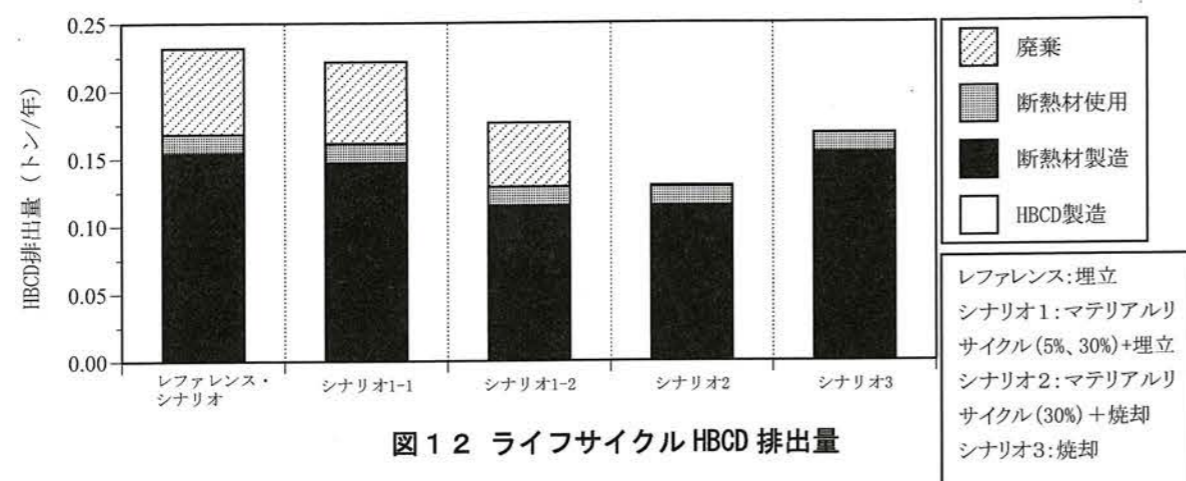


図 1 2 ライフサイクル HBCD 排出量

6. おわりに

化学物質のリスク情報については、海外で様々な取り組みがある。また、国内においても各省庁で管轄する範囲において、化学物質の様々な利用形態に応じて、フィジカルリスクから健康リスク、生態系へのリスクなど、多様なリスクについて評価、管理、情報の整備が進められている。本プロジェクトは、「2020年までに化学物質の製造と使用による人の健康と環境への悪影響の最小化を目指す」とこととする SAICM など視野に入れて、化学物質のライフサイクルに亘るトータルリスクについて、どこまでの評価対象について、どこまでその評価を行えるのかを、分野横断的に検討するものである。これまでも、関係省庁や自治体、関係業界団体や企業の方々、消費者団体の方々など、多くの方々のご協力をいただいている。今後も引き続きご支援いただければ幸いです。

化学物質の有害性評価手法の迅速化、高度化に関する研究 — 網羅的定量的大規模トキシコゲノミクスデータベースの維持・拡充と毒性予測評価システムの実用化の為にインフォマティクス技術開発 —

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 菅野 純

1. 研究の目的、及び概要

本研究は、先行実施された化学物質リスク評価の基盤整備としてのトキシコゲノミクス研究の成果を受け継ぎ拡充しつつ、毒性分子メカニズムに依拠した毒性予測評価システムの実用化の最終段階として、毒性に関連する遺伝子ネットワーク抽出の為にインフォマティクス技術を開発することを目的とする。即ち、先行研究にて構築済みの延べ 3.5 億遺伝子情報からなるトキシコゲノミクスデータベース及び毒性学的意味付けを網羅的に抽出するアルゴリズム生成や実装プログラム群の開発実績を基盤に、バイオインフォマティクスの専門家の参加を得て、「毒性と直結した遺伝子ネットワークの反応」という結論を導き出すことを可能にするネットワーク抽出技術の開発と、毒性予測評価システムの実用化を目的とする。また、この成果を国際標準化に資するものとして発信する。

発表者らは、先行研究において独自開発したパーセローム (Percellome) 法*により定量的データとして、より高精度な網羅的遺伝子発現プロファイルを約 100 化学物質について、肝 (経口暴露主体、一部吸入暴露) を主体に、肺 (低濃度吸入暴露、一部経口投与)、腎 (経口暴露)、などの臓器について取得した。これに平行して、共同研究者相崎健一の開発になる複数の解析プログラム、及び NTTdata 社/Teradata 社との協同委託研究の成果による演算空間 5 テラバイト級研究計算サーバー群を含むインフォマティクス基盤システムを構築し、生物学的に有意な遺伝子発現変動を効率的に網羅抽出する方法の開発をほぼ完了した。

本研究では、網羅的変動遺伝子情報から、毒性に関わる遺伝子ネットワークを描出するインフォマティクスの開発を実施する。特に、今までのトキシコゲノミクスが「関連した遺伝子のリスト」や「バイオマーカー」等の静止画的な情報しか提供しない状況を打破し「いつ、どの遺伝子ネットワークが反応すると、どのような毒性と直結するか」という時間的要素を含む動的な因果関係を導き出し、遺伝子発現情報からの毒性予測の精度を格段に向上させる。

具体的には、(1) 特定の標的 (AhR, PPARα, SXR/PXR, ER) を共有する化学物質のデータと既知情報から局所ネットワークの抽出、(2) 既知情報からのネットワーク・テンプレート生成、(3) 複数の化学物質のクラスタの同期点からのネットワーク抽出、(4) 胎児、ES・胚様体 (EB) 分化系、及び概日変動からのネットワーク抽出、(5) AGGCT (A Gene Genomic

Clustering Tool)、独自開発クラスタリングソフトウェアによる manifold 表示法、等のアルゴリズムの複合適応による初期反応ネットワークの描出、の 5 つのアプローチから段階的に技術開発を行う。加えて、H21 年度～H23 年度にかけては遺伝子欠失マウス等による実験と遺伝子発現データの採取を行い、検証研究に資するとともに、データベースとインフォマティクスとの統合を H23 年度に目指す。

*mRNA 発現値を細胞 1 個当たりの平均コピー数として絶対定量する方法。

2. 研究の必要性及び期待される成果

2-1. 必要性

数万種に及ぶと言われる身の回りの化学物質の毒性評価は、実験動物の所見を人に外挿する事によって実施され、種差や個体差は「安全係数」或は「不確実係数」により、量的な安全マージンをとる事で勘案されてきた。しかし、サリドマイドに代表されるが如く、これには科学的な限界があり、人の安全性確保をより確実なものにするための「毒性学の近代化」が必要である。それには従来法に加え、網羅的遺伝子発現プロファイリングからなるトキシコゲノミクスと、それを活用するインフォマティクスの構築が有効であることは内外の研究の方向性が示すところである。本研究は、先行研究の成果を基盤に、トキシコゲノミクスによる毒性予測システム実用化の最終段階としての高精度なバイオインフォマティクスを完成させるものである。

2-2. 期待される成果

本研究から期待される成果は、実験動物を用いながら、人に於ける毒性作用を毒性発現の分子メカニズムに基づいて、より迅速、正確、詳細、且つ見落とし無く予測可能とすることである。更に、化審法や毒物劇物法の取り扱う物質のみならず、食品添加物、医薬部外品など、様々なエンドポイントの組み合わせで評価されてきた毒性の包括的評価への展望が開けるものと期待される。そして、「死ぬ毒性」あるいは「全身状態が悪くなる毒性」とは別途に評価されることの多かった「死なない毒性」、例えば記憶、視覚、聴覚、生殖能力などを失う毒性の評価の統合化も展望される。具体的にはドーモイ酸による記憶喪失や、エストロゲン様化学物質による内分泌かく乱現象など、特定の細胞の受容体を介する毒性や、そのほかにも、遺伝毒性、発ガン性、等がこれに含まれる。本研究に於いては、申請者らが実用化した遺伝子発現データの絶対標準化手法 (Percellome 法) の活用により高品質かつ大量に蓄積されたデータと、毒性分子メカニズム解析のインフォマティクス開発とを融合し、そこに遺伝子欠失マウスなどの所見、人における遺伝子病の所見等からの客観的な遺伝子情報を参照させる方法により毒性予測の精度がより向上する事が期待される。

2-3. 特色・独創的な点

Percellome 法 (Kanno et al. BMC Genomics. (2006), 7, 64) を基礎に構築済みの延べ 3.5 億遺伝子情報からなるトキシコゲノミクスデータベースは、比類の無い精細且つ高再

現性を実現している。このデータベースは 3 次元データ (時間、暴露用量、遺伝子発現量) より構成され、解析には 3 次元波動面の特徴抽出という独創的な方法を採用。解析に用いる教師無しクラスタリングアルゴリズム (MADIC:Matsumoto et al, Genome Inform. (2005), 16:183-94.) や解析ソフトウェア群 (MFtools: Aisaki et al. Exp Hematol. (2007), 35:1190-200,) は全てオリジナル (一部は特許取得済み) であり、更に、国内外に著名なバイオインフォマティクスの専門家の参加を得てシステムの実用化を目指す点で独創的である。

3. Percellome Project 概説

3-1. Percellome 法: 細胞 1 個当たりの mRNA コピー数として発現値を得る方法

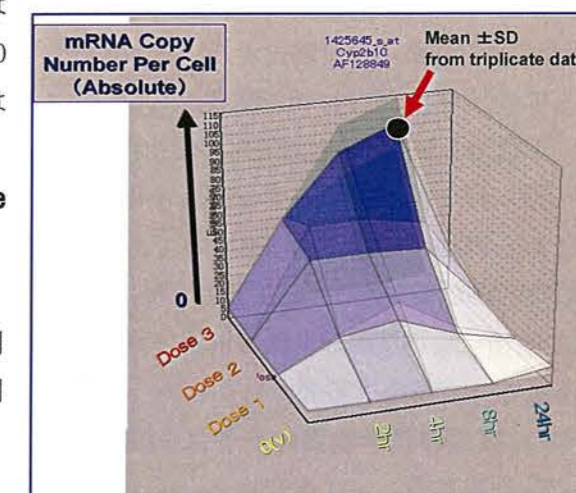
原理は、サンプルの細胞数に対して mRNA の発現値を標準化するという単純なものである。具体的には、サンプル破砕液中の DNA 含量から細胞数を求め、外部標準 mRNA (スパイク RNA) を細胞 1 個当たり決まった分子数だけその破砕液に添加してから、RNA 抽出、測定を行う。スパイク RNA の測定値が細胞 1 個当たり何コピーに由来するかが既知であることを利用し、サンプル中の全ての RNA 測定値を、細胞 1 個当たりのコピー数に換算する。

3-2. 実験プロトコール

体内に侵入してきた化学物質等を第一に感知するのは、多くの場合蛋白質であり、それからの次の影響が遺伝子発現に波及した場合に mRNA の変動として現れ、それが次の蛋白質を誘導し、次の mRNA 変動を招く、と模式的には考えられる。この様な初期応答を観測する目的から、先ず、成獣マウスの肝を対象とした単回経口投与実験プロジェクトを開始した。mRNA 合成のスピードと動物実験の手技上の現実的限界を考慮し、単回強制経口投与の 2、4、8、及び 24 時間後にサンプリングを行うプロトコールを設定した。また、用量依存性を考慮し、投与量を溶媒対象 (0)、x1、 $x\sqrt{10}$ 、及び x10 とした 4 群を設定した。これにより、一化合物につき 4 (時点) x 4 (用量) の 16 群、各群 3 匹、合計 48 匹の実験を行う。マイクロアレイは Affymetrix 社 GeneChip Mouse430 2.0 (初期は 430 A) を用いた。サンプルはプールせず、個体毎に測定した。

3-3. データの構造 (Millefeuille surface data) と基本的解析法概要

先に述べたように、化学物質単回投与による遺伝子発現変動は、時間及び用量に依存するという考えから、時間、用量、及び mRNA のコピー数を 3 軸とする 3 次元グラフ上に曲面 (surface) として投与が誘発する遺伝子発現変動を可視化した。一つの遺伝子 (GeneChip での probe set)



につき、3匹の平均局面 (surface) と±1標準偏差 (SD) surface を表示することで、視覚的に反応の詳細な様態を捉えると同時に、ノイズ或いは artifact であるか否かの感触を容易に得られるようにした。以下では基本概念として、この3次元 surface のパターンを用いて遺伝子発現ネットワークの描出法の開発を進めている。

4. 遺伝子発現ネットワーク描出の為にインフォマティクス開発

4-1. 特定の分子標的を共有する化学物質群のデータと既知情報からの局所ネットワークの描出

Percellome データと化学物質の既知情報から特定のネットワークの描出を行う。遺伝子欠失マウスの実験を検証に用いる。演算空間5テラバイト級研究計算サーバーによる大規模データベース内での類似度計算等の高度計算アルゴリズムの実装と検証実験は引き続き NTTdata 社/Teradata 社との協同委託研究により今までのノウハウを活かして実施する。

平成 21 年度：ダイオキシン受容体 (AhR) シグナルのネットワークを AhR 欠失マウス実験による遺伝子発現データにより検証する。

平成 22 年度：ペルオキシゾーム増殖剤応答性受容体 (PPAR) α およびステロイド異生物性受容体 (SXR/PXR) について H21 と同様の描出と、マウスによる検証研究を行う。

平成 23 年度：エストロゲン受容体 (ER) について H22 と同様の研究を行う。

本発表では、AhR シグナルのネットワークに関する、最新のソフトウェアによる網羅的情報抽出とそれを基にしたクラスタリングについて概説する。AhR ノックアウトマウスは、現在、自家繁殖中であり年度内の実験実施を目指す。

4-2. 既知情報からのシグナルネットワーク・テンプレート生成

文献データベース等に含まれる情報を基に毒性反応シグナルネットワークの骨格を生成する。

平成 21 年度：既知情報からシグナルネットワーク描出の要素を抽出する。またこの作業を自動化する。

平成 22 年度：H21 に得た情報からシグナルネットワーク・テンプレートを組み立てる。

平成 23 年度：毒性反応シグナルネットワークの骨格となるシグナルネットワーク・テンプレートを完成させる。

これらについては、現在進行中である。具体的には、自動化のための予備調査を兼ね、米国 NCBI の公開データベース群、特に OMIM, OMIM に着目した突然変異体もしくは遺伝子改変動物に関する既知情報の抽出プログラムを作成中であり、実データを用いながら関連語の辞書も構築している。

4-3. 複数の化学物質のクラスタ交叉点からのネットワーク描出

先行研究で得た 100 化合物 Percellome データを用いて、毒性反応シグナルネットワークの主要素をクラスタ交叉点から得る。

平成 21 年度：同期率計算アルゴリズム (複数の化学物質に共通=「同期」する遺伝子クラスタ検出) の検出感度を改良する。RSort アルゴリズム (生物学的有意反応の網羅的抽出) を、時間軸成分を抽出するものに最適化する。

平成 22 年度：(1) で生成された局所ネットワークを検証する。

平成 23 年度：全 Percellome データベースを対象に網羅的に同期遺伝子クラスタを抽出し、(2) のシグナルネットワーク・テンプレートへ結合する。

本発表では、既にデータ解析が可能な RSort アルゴリズム型の同期性抽出についてデータを用いながら概説する。

4-4. 胎児、ES 細胞、概日変動等の自律的なネットワークの描出

自律的な遺伝子発現が認められる発生過程や概日リズムのシグナルネットワークを描出する。マウス胚および ES・EB 分化系に化学物質を暴露し、遺伝子発現データを得て、発生過程のシグナルネットワークに対する影響を検証する。

平成 21 年度：野生型胚および ES・EB 分化系の局所ネットワークの描出を行う。ES・EB 分化系にレチノイン酸受容体 (RAR) 関連物質を暴露し、データを得て、局所ネットワークを描出する。

平成 22 年度：マウス肝の網羅的な概日ネットワークを描出する。引き続き RAR ネットワークを描出し、発生の自律的ネットワークと比較・検証する。

平成 23 年度：腎、肺等の多臓器の概日変動ネットワークを描出する。野生型胚における RAR 関連局所ネットワークを描出し、先の結果と比較・検証する。

本発表では、基本データとして作成済みの無処置野生型マウス・全胚の遺伝子発現データベース (胎生 6.25-9.75 日、12 時点) 及び、その時期に相当すると考えられる、ES 細胞を用いた、胚様体 (EB) の遺伝子発現データベース (14 時点) を用いての、転写因子 Brachyury 遺伝子を基軸としたネットワークの描出について概説する。レチノイン酸受容体 (RAR) 関連物質の暴露実験、濃度設定等、年度内の実験実施に向け準備中である。

4-5. 初期反応ネットワークのインフォマティクス描出

大規模データから擾乱初期に関わる分子標的を同定する手法の開発を行い、実際のデータを基にそのネットワークを抽出する。

平成 21 年度：基本的な推定手法の調査と従来方法を克服する手法の基礎開発。小規模データで試験を行う。本課題でのニーズを分析し、そのニーズに適合する手法を特定する。

平成 22 年度：基礎解析技術の開発をすすめ、対象とする実験データの規模を拡大する。既存の擾乱物質での推定結果から、解析手法の評価を行う。

平成 23 年度：大規模実データへの適用を行い、ネットワーク推定を行う。

本発表では、現在、特定非営利活動法人 システム・バイオロジー研究機構 (SBI) の北野宏明博士グループとの共同研究として展開している。

5. まとめ

遺伝子発現データの解析の一般的なアプローチとして、しばしば Phenotypic anchoring (観測される病理形態学的変化への関連付け) に基づくバイオマーカー検索が行われるが、生体変化の最終的結果である病理形態との関連性による意味抽出の過程がもつ限界が常に指摘されている。我々の目指すネットワーク抽出については、独自開発になる教師無しクラスタリングや、複数の特徴抽出アルゴリズムによる解析から、網羅性を確保しつつ、生物学的意味を持つ遺伝子変動現象の抽出を基盤として進めている。これらにより、まず、ネットワークの要員遺伝子の抽出が可能となっており、このアプローチによるネットワーク抽出の糸口が次々に得られている。現在、これらの要員遺伝子の連結作業を加速する手段としてのインフォマティクス研究を本格的に開始しており、網羅性を確保した状態での毒性ネットワークの同定が可能となることが見込まれる状況にある。

本研究及びその基礎となる研究は厚生労働科学研究費補助金 H13-生活-012、H14-トキシコ指定-001、H15-化学-002、H17-化学-一般-003、H18-化学-一般-001、H20-化学-一般-001、H21-化学-一般-001 等による。

参考 (業績) :

1. Matsunaga N, Kanno J, Hamada C, Yoshimura I. An experimental design for judging synergism on consideration to endocrine disruptor animal experiments. *Environmetrics* (2009), 20:1-13.
2. Takahashi M, Kanno J, Hirose M, Nishikawa A. et al. Cellular distributions of molecules with altered expression specific to the tumor promotion process from the early stage in a rat two-stage hepatocarcinogenesis model. *Carcinogenesis*. (2008), 29:2218-26.
3. Kanno H, Utsugisawa T, Aizawa S, Koizumi T, Aisaki K, Hamada T, Ogura H, Fujii H. Transgenic rescue of hemolytic anemia due to red blood cell pyruvate kinase deficiency. *Haematologica*. (2007), 92:731-737.
4. Nakamura T, Kanno J, Chambon P, Kato S. et al. Estrogen prevents bone loss via estrogen receptor alpha and induction of Fas ligand in osteoclasts. *Cell*. (2007), 130:811-23.
5. Aisaki K, Aizawa S, Kanno J, Kanno H. et al. Glycolytic inhibition by mutation of pyruvate kinase gene increases oxidative stress and causes apoptosis of a pyruvate kinase deficient cell line. *Exp Hematol*. (2007), 35:1190-200.
6. Baniyadi S, Aisaki K, Igarashi K, Kanno J. et al. Gene expression profiles in T24 human bladder carcinoma cells by inhibiting an L-type amino acid transporter, LAT1. *Arch Pharm Res*. (2007), 30:444-52.
7. 菅野 純、北嶋 聡、相崎健一、五十嵐勝秀、中津則之、高木篤也、小川幸男、児玉幸夫. Percellome Project による毒性トランスクリプトミクスの新しい試み. 細胞工学 2007年 Vol. 26, No.1, pp. 71-77
8. Kanno J, Aisaki K, Igarashi K, Nagao T. et al. "Per cell" normalization method

for mRNA measurement by quantitative PCR and microarrays. *BMC Genomics*. (2006) 7:64.

9. Chambon P, Kanno J, Yoshikawa H, Kato S. et al. Premature ovarian failure in androgen receptor-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci*. (2006) 103:224-9.
10. Matsumoto S, Aisaki K, Kanno J. Mass distributed clustering: a new algorithm for repeated measurements in gene expression data. *Genome Inform*. (2005), 16:183-94.
11. 菅野 純、相崎健一、五十嵐勝秀、小野敦、中津則之. ゲノム毒性学—形質非依存型トキシコゲノミクスの導入—. 細胞工学 2004年 Vol. 23, No.6, pp. 685-693

特許 :

- (1) 日本国、特願 2003-317031 (特許査定済み)、特許査定起案日 2009年9月18日、遺伝子の絶対発現量測定方法
- (2) 日本国、特許第 3995099 号、2007年8月10日登録、高次元データを塊に分割する装置

化学物質の安全性評価におけるカテゴリーアプローチ

および *in silico* 評価支援システムの開発

財団法人 食品農医薬品安全性評価センター 林 真

1. はじめに

経済協力開発機構 (OECD) は、1ヶ国で年間 1000 トン以上生産されている高生産量化学物質 (HPV) (約 5000 物質) の安全性点検を 2020 年までに終了することを目標とする HPV プログラムを推進しており、市場に流通する多種の化学物質の有害性情報の収集、評価は世界的な課題となっている。多額の費用と時間を要する動物試験のみでは、評価が必要とされている全ての化学物質に対し有害性情報を取得することは不可能であり、カテゴリーアプローチや *in silico* による評価の導入が必要とされている。このような情勢の中で、国際的には OECD を中心とし (Q) SAR Application ToolBox が開発され、また HPV プログラムにおいてもカテゴリーアプローチ等による評価結果の提出が認められるようになった。

しかしながら、現状で カテゴリーアプローチや *in silico* による評価手法が確立されているのは生態毒性や遺伝毒性等の一部の試験項目であり、有害性評価の主要な試験項目において有効な評価手法が確立されていない試験項目も数多くあるのが現状である。特に、反復投与毒性試験は、対象とする化学物質の毒性学的性状を明確化する重要な判断根拠として、我が国の化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律 (化審法)、OECD-HPV プログラム、欧州の新化学品規制 (REACH) における重要な評価項目とされており、カテゴリーアプローチや *in silico* による評価手法の確立が強く望まれている。

NEDO「構造活性相関手法による有害性評価手法開発」プロジェクト (平成 19 年度～23 年度) では、反復投与毒性に対する *in silico* やカテゴリーアプローチ等の評価手法を確立することを目的としたプロジェクトである。我々は、化学物質の反復投与毒性を動物試験によらず評価するためには、類似化学物質の実測試験データ、作用機序、生体内における代謝の挙動、類似化学物質の物理化学的性状データ等により、専門家が総合的な判断をすることが必須であると考えており、本プロジェクトでは、評価者 (専門家) にこのような判断材料を効率よく提供するデータベースやこれらを用いた評価を支援するための機能を統合した「有害性評価支援システム統合プラットフォーム」の開発を行っている。図 1 に本プロジェクトの実施体制を示す。

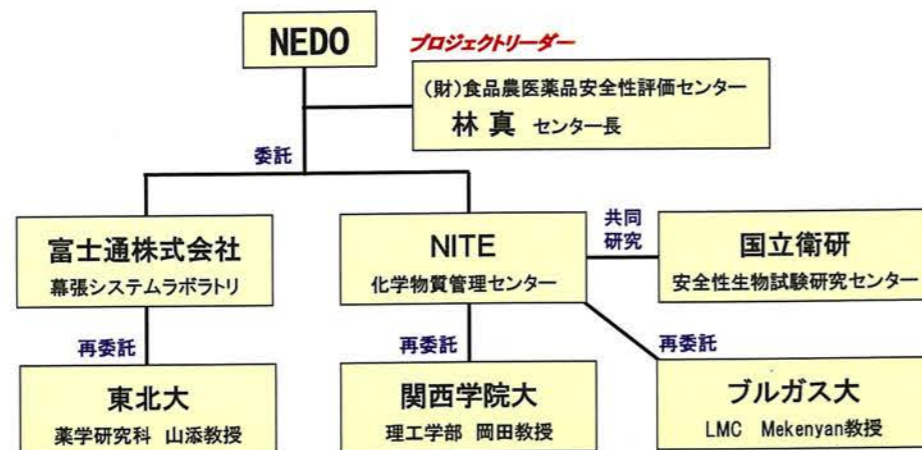


図1 プロジェクトの実施体制

2. 開発しているシステムの概要

2-1. システムの構成と開発方針

開発している有害性評価支援システム統合プラットフォームの構成を図2に示す。有害性評価支援システム統合プラットフォームは、毒性知識情報データベースと代謝知識情報データベースの二つのデータベースを備え、ユーザーがこれらのデータベースから得られる情報を用いて、試験が行われていない化学物質の反復投与毒性をカテゴリーアプローチにより評価することを支援する。

毒性知識情報データベースは、公開されている主要な反復投与毒性試験報告書(500物質以上)のデータが収載される試験報告書データベースと、それらの物質の毒性作用機序に関する文献情報(*in vitro* 試験結果等)が収載される毒性作用機序データベースから構成される。

代謝知識情報データベースでは、反復投与毒性試験データがある物質について、ラット肝臓での代謝経路に関する情報を代謝マップとしてデータベース化するとともに、ヒト/ラット間の毒性の種差を検討する際に有用となる代謝関連(動態)の文献情報をデータベース化する。また、代謝情報がない物質についての情報を補うため、独自に開発したモデルによる代謝産物の推定結果を収載する。

カテゴリーアプローチ支援機能では、毒性知識情報データベース及び代謝知識情報データベースから必要な情報を抽出し、物質間で比較しやすい形式で表示する等、カテゴリーアプローチによる反復投与毒性の評価を支援する機能を有する。また、反復投与毒性を化学構造から推定するベイジアンネットワークモデルを備える。

使用イメージとして、ユーザーが評価対象の化学物質の化学構造、CAS番号、物質名などをシステムに入力すると、対象物質の反復投与試験データ、毒性作用機序情報、代謝情報、該当カテゴリー等の情報が出力される。また、類似物質についても同様の情報を抽出し、これらを解析しやすい形式で出力する。これにより、評価対象物質の反復投与毒性試験データがない場合については、ユーザーはこれらの情報を判断材料としてカテゴリーア

プローチ等により評価対象物質の反復投与毒性を推定できる。

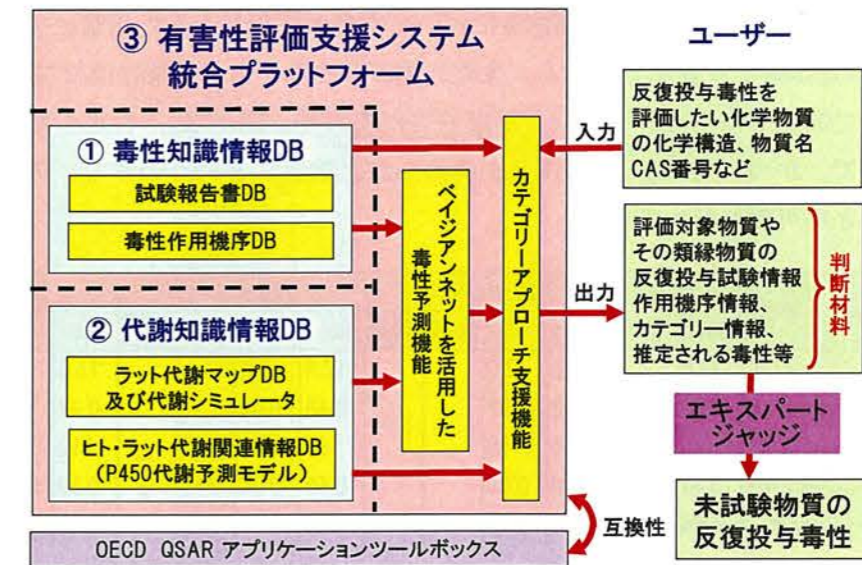


図2 有害性評価支援システム統合プラットフォームの構成

我々は、本システムの主要なユーザーとして、反復投与毒性試験の評価において決定的な役割を果たしている毒性・病理学の専門家を想定しており、評価の透明性を図るため、毒性・病理学の専門家がどのような考え方にに基づき評価を行ったか、他の専門分野の評価者に理解できるよう、その判断根拠が明示されることも重要であると考えている。また、近年、化学物質管理のあらゆる分野において、OECDを中心とした国際統合化が図られており、国際的に認められる評価を行えるシステムを開発することも重要である。

そこで、本システムは以下のような基本方針に基づいて開発を進めている。

- ① 専門家の判断をサポートするためのシステムを構築する(システムが判断を下すのではない)。
- ② 動態、毒性、病理そして総合的なリスク評価を行う専門家が主導的な役割を果たす(システムの専門家主導ではない)。
- ③ 国際的に利用されるものを目指す(OECD QSAR Application Toolboxの開発者をメンバーに加え、OECDと連携しつつ研究開発を実施する)。

以下に、本システムを構成する各種データベースや機能等について説明する。

2-2. 毒性知識情報データベース

(1) 試験報告書データベース

本データベースには、厚生労働省の化審法既存点検、NITE安全性試験、米国NTP短期試験等の反復投与毒性試験報告書(約500物質)のデータが収載されている。一般に公開されている反復投与毒性試験報告書の形式や用語は試験機関により異なっており統一されていないが、本データベースでは、プロジェクトで開発した共通フォーマットを用いてデータベース化を行なっているため、カテゴリーアプローチの際に類縁物質の探索や物質間におけるデータ比較を容易にすることが可能となっている。試験データは、図3に一例を

示すように血液学検査、血液生化学検査や病理組織所見等の群別表についてもデータベース化を行っており、審議会の判定等において有意差が認められた用量にフラグ（図3中の「F」のカラム）を表示している。また、本データベースの検索システムには、本プロジェクトで開発した病理ソーラスが反映されており、例えば、「特定の部分構造を有する物質」で、かつ、「特定の病理所見が認められた物質」という条件で、試験報告書を検索することが可能となっている。

検査項目	単位	0 mg/kg		20 mg/kg		100 mg/kg				500 mg/kg					
		mean	SD	mean	SD	sgnif.	F	mean	SD	sgnif.	F	mean	SD	sgnif.	F
BUN	mg/dL	12.6	1.0	15.0	2.0			12.9	1.3			15.6	2.2	*	▲
Creatinine	mg/dL	0.52	0.04	0.53	0.02			0.48	0.04			0.47	0.04		
T.cholesterol	mg/dL	86	17	86	19			138	25	**	▲	212	15	**	▲
T.bilirubin	mg/dL	0.37	0.04	0.42	0.03			0.48	0.04	**	▲	0.59	0.08	**	▲
T.protein	g/dL	6.06	0.29	6.13	0.15			6.26	0.26			6.44	0.21	*	▲

図3 試験報告書データベースにおける血液生化学検査の表示例

(2) 毒性作用機序データベース

反復投与毒性試験についてカテゴリー化を行うためには、各物質について反復投与毒性試験で認められた毒性の発現経路（分子レベル→細胞レベル→生体レベル）を推定することが必要となる。本データベースには、各物質について反復投与毒性試験で認められた毒性の発現経路を検討する際の判断材料として有用と思われる文献情報（各種の in vitro 試験結果やシグナル伝達パスウェイ）を探索し、それらの文献情報の要約をデータベース化している。

物質情報	CAS番号 物質名 化学構造	作用機序情報	毒性 代謝反応 トキシカント 標的分子との相互作用 効果 標的臓器/部位/細胞 作用機序の要約
文献情報		その他	試験された他の物質 補足情報 著者の見解
試験情報	動物種 試験条件 in vitro / in vivo / ex vivo 投与量/投与濃度 有効量/濃度		

図4 毒性作用機序データベースのデータ項目の例

2-3. 代謝知識情報データベース

(1) ラット代謝マップデータベース及び代謝シミュレータの開発

化学物質が生体内でどのように変換されるかについての代謝情報は、毒性の原因となる分子種の特定など、毒性発現経路の推定において重要な情報を提供する。本データベースでは、反復投与毒性試験が実施された物質について、主にラットの肝臓における代謝経路の情報を収集し、代謝マップとしてデータベース化している。データベースの代謝マップ

中の親物質及び代謝物は、化学構造による検索が可能となっている。

また、データベース化した代謝マップのデータを解析し、任意の有機化合物に対し、部分構造を基に代謝経路を推定するための代謝シミュレータを開発している。

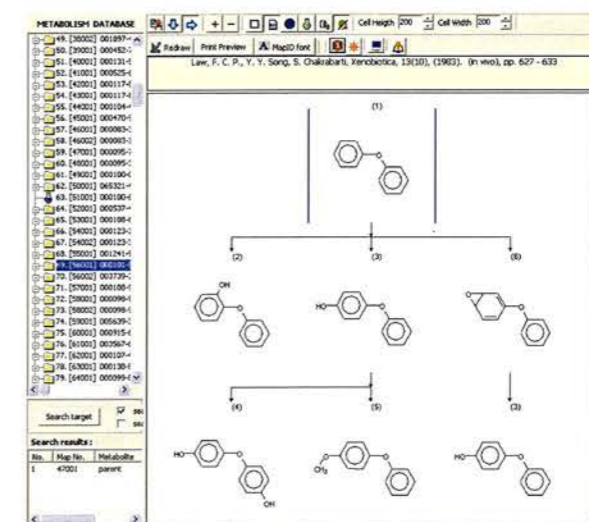


図5 ラット代謝マップデータベースの画面イメージ

(2) ヒト/ラット代謝関連(動態)情報データベース

本データベースでは、反復投与毒性試験が実施された物質について、ヒト/ラット間の毒性発現の種差を検討する際に有用と思われる代謝関連(動態)情報を含む原著論文を調査し、各文献の要約についてデータベース化している。

吸収	吸収率、Cmax、Tmax トランスポータの関与	代謝	関連酵素と分子情報 細胞内画分、代謝物 種差・系統差
分布	見かけの分布容積、反復に伴う経時変化 脳→中枢作用、脂肪組織→蓄積 肝臓→酸化抱合代謝、腎臓→尿中排泄 腎臓→タンパク結合 血液よりも高い濃度を示す臓器/器官 トランスポータの関与	排せつ	排せつ率 トランスポータの関与 種差・系統差
			相互作用、酵素阻害、酵素誘導試験の結果 毒性との関連性

図6 ヒト/ラット代謝関連(動態)情報データベースのデータ項目の例

また、論文調査だけでは十分に情報が得られないヒトの薬物代謝酵素による代謝情報を補完するために、ヒトの薬物代謝酵素の一つである CYP2E1 について基質の構造から代謝産物を精密に予測するモデルを構築した。本モデルは、代謝位置の特定だけでなく、予測される複数の代謝経路について順位付けが可能なることを特徴としている。本モデルを用いて試験報告書データベースに収載された物質に対し予測を行い、論文調査では得られなかったヒト代謝情報を補完している。

2-4. 化学構造と毒性の関係を調べるための機能

(1) ベイジアンネットワークモデル

毒性発現の因果関係を条件付き確率のネットワーク(ベイジアンネットワーク)で表現することにより、反復投与毒性を化学構造から推定することを支援するモデル。試験報告

書に含まれる各種検査値（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査等）を基に、データマイニング手法の一種であるカスケードモデルにより解析を行い、特定の毒性を発現する構造上の特徴を抽出しモデルに反映している。また、毒性発現の因果関係の作成には、毒性学専門家の知識が反映されている。

（２） カテゴリーアプローチ支援機能

評価対象の化学構造等を入力すると、毒性知識情報データベース及び代謝知識情報データベースから、評価対象及びその類似物質について必要な情報を抽出し、それらの情報を物質間で比較しやすい形式で表現し、未試験物質のデータギャップ補完を支援する機能。本機能は OECD QSAR Application Toolbox と互換性をもった仕様となっている。また、ユーザー独自の情報を追加し、評価することも可能である。

また、データベースに搭載されている反復投与毒性試験データを基に、それらの物質の化学構造、物理化学定数、作用機序情報、代謝情報を手がかりに、同様の経路により毒性を発現すると思われる物質群についてカテゴリー化を行い、毒性学的影響を及ぼす物質の領域を、①化学構造上の特徴、②パラメータ領域、③作用機序の観点、④代謝の観点からカテゴリーとして定義付けシステムに登録している（約 20 カテゴリー）。

3. まとめ

反復投与毒性試験について *in silico* やカテゴリーアプローチによる評価を支援するシステムの概要について述べた。本システムの試作版は平成 21 年度中に完成する予定であり、最終版は平成 23 年度に公開される予定となっている。我々が本システムの利用方法として提案している評価手法により、これまで、いくつかの物質群について毒性発現経路に基づいたカテゴリー化を示すことができた。システムの実用化のためには、より多くのケーススタディを多く示すことが重要であり、今後もデータベース拡充やカテゴリーの拡張を行っていく予定である。

なお、本システムの開発には毒性・病理学の専門家を中心とし、薬理、動態、化学物質管理、構造活性相関、データマイニング、システム等、多くの分野の専門家が連携して研究開発を行っており、専門分野が大きく異なるプロジェクトメンバー間の議論は、プロジェクトの推進のための大きな原動力となっている。また、本プロジェクトの研究開発に関する会議や委員会には化審法を所管する 3 省の関係者に参加頂き、頂いた意見を研究開発に反映するなど、3 省の協力体制のもとプロジェクトを進めていることも大きな特色である。

水環境における微量化学物質の実態とその水生生物への影響評価

独立行政法人土木研究所 水環境研究グループ 水質チーム
南山瑞彦 小森行也 鈴木穰

1. はじめに

近年、新たな環境汚染物質として注目を集めている医薬品等は、人の病気治療・予防に用いられる他、動物の病気治療・予防に対しても用いられている。人が服用する医薬品は、体内で代謝されたのち排泄物とともに排出され、主に下水道を経由して水環境に排出されると考えられるが、下水道未整備区域にあっては、単独処理浄化槽あるいは合併処理浄化槽等を経由し河川等の水環境に排出される。また、動物（家畜）に使用されるものは、排水処理施設等を経由する、あるいは直接、水環境に排出される。これら医薬品等は、生理活性作用を持つことから、環境ホルモン同様、低濃度での水生生物への影響が懸念されている。欧米を中心に水環境における医薬品等の存在実態、挙動、生態毒性（環境毒性）に関する多くの論文が報告されている。これらの研究により水環境における医薬品等の存在実態、生態影響及び薬剤耐性菌の存在実態が明らかになりつつある。医薬品等に関し国内外において種々の研究が進められている中、我が国の河川の医薬品等の存在実態については一級河川など比較的大きな河川を調査対象としている場合が多い。そこで本研究では、生活排水の処理状況が異なる都市域の小河川における医薬品等の存在実態を把握し、集水域の生活排水の処理状況と医薬品存在濃度の関係について明らかにするとともに、その存在濃度の生態リスク初期評価を行った。

2. 調査方法

2-1. 調査地点の状況

調査地点は、千葉県に位置する手賀沼に流入する大津川の 5 つの支川（St.①、St.②、St.③、St.④、St.⑤）とした。各調査地点の集水面積は、St.①は 4.4km²、St.②は 4.2km²、St.③は 5.9km²、St.④は 4.1km²、St.⑤は 2.4km² である。大津川流域の柏市、松戸市、鎌ヶ谷市から入手した下水道整備人口および生活排水処理人口から、各調査地点集水域の生活排水処理の人口を整理し Figure 1 に示す。各調査地点の流域人口に占める下水道人口の割合は 2007 年 3 月末の集計（一部推計）で St.①が約 97%、St.②が約 91%、St.③が約 83%、St.④が約 47%、St.⑤が 0% である。大津川流域の下水道は、下水を収集・処理した後、他の流域へ放流水を放流していることから、これら下水道人口分の負荷は調査流域には流入しない。下水道人口以外の生活排水のうち単独処理浄化槽人口分は、し尿は浄化槽で処理され、し尿以外の生活排水は未処理のまま調査集水域へ排出される。合併処理浄化槽人口分は、し尿と生活排水が浄化槽で処理されその処理水が排出される。し尿処理人口分は、し尿は収集・運搬された後、し尿処理場で処理され、し尿以外の生活排水はそ

のまま調査集水域へ排出される。

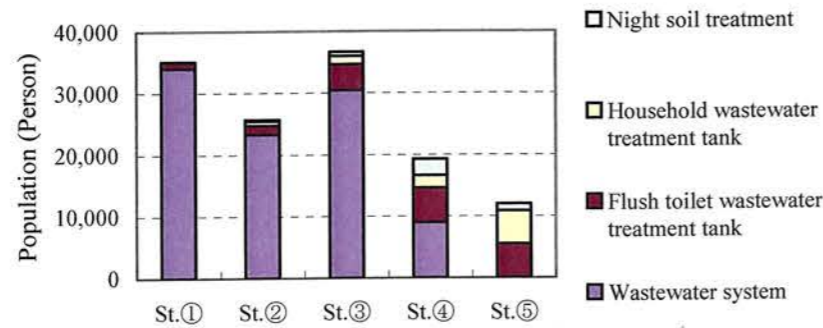


Figure 1 Population served by different wastewater treatment methods¹⁾

2-2. 試料採取と分析方法

医薬品分析用の採取試料は、小西らの報告²⁾を参考にアスコルビン酸(酸化防止剤)とNa₂EDTA(マトリックス元素のマスキング剤)を各約1g・l⁻¹となるように加え、分析まで冷蔵保存した。一般水質項目(DOC、NH₄-N、T-N、T-P)分析用の採取試料は、保存剤は添加せず、冷却しながら分析所に持ち帰った。また、試料採取時に河川の流量測定を行うとともに、水質モニターを用い水温、pH、DOを測定した。

研究対象医薬品等は、抗生物質等95物質³⁾に高脂血症用剤のclofibrate、殺菌剤のthymol、triclosanを加えた98物質とした。これらの医薬品等は人用、動物用、両用である。clofibrate、thymol、triclosanを除く95物質の分析には、小西らの方法²⁾に一部変更を加えた標準添加法³⁾を用いた。clofibrate、thymol、triclosanの3物質は、宝輪ら⁴⁾の方法に従って分析した。なお、本研究における医薬品分析では、ろ紙上の残渣は分析対象としなかった。

3. 調査結果と考察

3-1. 各採取試料の分析結果

採水時に行った現場測定と流量測定、分析所に持ち帰った後行った一般水質項目の分析の結果、DO、DOC、NH₄-N、T-N、T-Pの値からSt.①は人為汚染が小さく、St.④、St.⑤は強い人為汚染がみられ、St.②、St.③はその中間の汚染状況であった。下水道整備により生活排水の多くを調査流域外へ排出している地点では人為汚染が小さく、生活排水の多くを未処理あるいは単独・合併処理浄化槽により処理している地点では人為汚染が強い傾向がみられた。

St.①～St.⑤のいずれかの地点で検出された医薬品等は、研究対象医薬品等98物質の内、人用40物質、動物用3物質、人・動物両用13物質の計56物質であった。各地点別では、St.①で21物質、St.②で25物質、St.③で46物質、St.④で45物質、St.⑤では50物質が検出された。St.①、St.②では他の調査地点に比べ検出物質数が少なく、検出濃度は低かった。逆にSt.④、St.⑤では他の調査地点に比べ検出物質数が多く、検出

濃度は高かった。St.③では検出物質数、検出濃度とも平均的な状況であった。前述した一般水質項目の結果から人為汚染が小さいと考えられた地点では、検出された医薬品数が少ないとともに検出濃度も低く、人為汚染が強い地点では検出された医薬品数が多く、検出濃度も高い傾向がみられた。また、下水処理を受けても分解しにくく、汚泥への吸着も殆どみられないことから人為汚染のマーカーとして提案されているcarbamazepine⁵⁾とcrotamiton⁶⁾、下水処理による除去率が99%以上であり、未処理排水による人為汚染のマーカーとして提案されているcaffeine⁷⁾の調査結果からも、St.③～St.⑤は、St.①、St.②に比べ人為汚染が進んでいる地点であると考えられた。

本研究において検出された56物質の濃度を、既報の利根川本川での存在濃度(最大値)⁸⁾と比較した。調査地点別に報告値のある34物質について比較すると、報告値を上回った物質数、同等の物質数、下回った物質数はそれぞれ、St.①は3物質、12物質、19物質、St.②は14物質、7物質、13物質、St.③は25物質、4物質、5物質、St.④は27物質、4物質、3物質、St.⑤では28物質、4物質、2物質であった。St.①での医薬品濃度は、大河川での濃度に比べ同等あるいは低いレベル、St.②は同等あるいは少し高いレベルにあり、St.③～St.⑤は概ね高いレベルであった。

本研究では、生活排水の処理・排出状況が異なる都市域(下水道未整備地域を含む)の小河川における医薬品等の存在実態について調査したことから、平常時の希釈効果が期待しにくい場合もあると考えられる。そこで、既報の下水処理場放流水での濃度⁸⁾とも比較した。下水処理場での除去率が高いとされるacetaminophen⁹⁾、caffeine¹⁰⁾、ibuprofen⁶⁾の3物質がSt.③、St.④、St.⑤において下水処理場放流水中濃度を超えた。特に、St.④とSt.⑤では下水処理場放流水の濃度の2倍以上の値を示したことから、未処理排水や処理レベルの低い排水による強い汚染がうかがえる。なお、下水処理場でほとんど除去されないとされるcrotamiton⁶⁾については、St.⑤で下水処理水と同レベルであったことから、St.⑤の河川水のほとんどは生活排水由来であることが推察される。多くの物質について、下水処理水より濃度が低いことに関しては、土壌への吸着の可能性も含めて検討する必要があると考えられる。

各調査地点においていくつかの動物用医薬品が検出された。St.①ではブドウ球菌や肺炎球菌の感染の治療に使用されている抗生物質、St.③では豚赤痢の治療薬等として用いられている合成抗菌剤の代謝物、St.⑤では豚のトキソプラズマ病や鶏のコクシジウム病等の治療に用いられているサルファ剤であった。St.①、St.③の集水域では鶏舎、乗馬クラブ、動物病院の存在が確認されたが、St.⑤の集水域ではこれらの存在を確認することは出来ず、排出源は不明であった。

3-2. 検出医薬品等の排出負荷量と人口一人当たりの排出量

前述した医薬品等検出濃度と試料採取時に観測した流量から排出負荷量を求めた。各調査地点の負荷量比較を行うため、調査地点5ヶ所全てで検出された17物質について結果をTable 1に示す。約半数の医薬品等はSt.①での負荷量が最も小さく、St.②、St.

③、St.④、St.⑤の順に負荷量が大きくなっていった。調査流域からの人用医薬品の排出源は、基本的に人であると考えられ、Table 1 下段に示した流域内の人口（下水道人口を除く）が大きいほど排出負荷量が大きい傾向が見られた。また、他の医薬品等も同様の傾向を示した。

本調査流域の排出負荷量を流域内人口（下水道人口を除く）で除して一人当たりの医薬品等の負荷量を算出し、Table 2 に示す。人口一人当たりの各医薬品等負荷量は、全地点の平均値に対し0.1倍～2.5倍の範囲であった。調査流域に排出している浄化槽（単独・合併）の処理機能の違い、排出後の水環境における各医薬品の分解率の違い等が一因と思われる。

Table 1 Pollutant load of selected compounds (g·day⁻¹) and population in each sampling site¹⁾

No.	Analyte	St.①	St.②	St.③	St.④	St.⑤
1	acetaminophen	1.4	1.0	2.1	4.8	4.2
7	atenolol	0.064	0.20	0.25	0.90	1.4
10	bezafibrate	0.15	1.5	1.7	2.5	2.3
12	caffeine	6.9	9.9	33	81	91
13	carbamazepine	0.033	0.099	0.63	0.39	0.19
20	clarithromycin	0.27	0.60	1.7	2.5	2.1
23	crotamiton	0.36	0.66	2.3	3.9	12
32	disopyramide	0.0068	0.14	0.59	1.9	0.83
33	erythromycin	0.050	0.066	0.90	1.4	1.7
42	ibuprofen	0.096	0.24	0.60	1.6	1.7
50	mefenamic_acid	0.0088	0.027	0.15	0.33	0.39
53	metoclopramide	0.0023	0.0060	0.021	0.14	0.070
55	N,N-diethyl-m-tolamide	0.088	0.071	0.19	0.18	0.26
61	ofloxacin	0.076	0.33	0.28	0.99	0.74
86	sulpiride	0.90	1.1	6.8	4.2	5.0
89	theophylline	0.30	0.93	1.8	4.6	4.2
98	triclosan	0.25	0.25	0.76	1.8	2.7
population		1,073	2,413	6,180	10,269	11,950

Table 2 Average and range of specific pollutant load of selected compounds (mg·day⁻¹·person⁻¹)¹⁾

No.	Analyte	Pollutant load per person
1	acetaminophen	0.57 ± 0.39
7	atenolol	0.077 ± 0.028
10	bezafibrate	0.30 ± 0.19
12	caffeine	6.3 ± 1.6
13	carbamazepine	0.045 ± 0.033
20	clarithromycin	0.24 ± 0.035
23	crotamiton	0.48 ± 0.30
32	disopyramide	0.083 ± 0.065
33	erythromycin	0.10 ± 0.059
42	ibuprofen	0.12 ± 0.030
50	mefenamic_acid	0.022 ± 0.012
53	metoclopramide	0.0056 ± 0.0049
55	N,N-diethyl-m-tolamide	0.036 ± 0.026
61	ofloxacin	0.082 ± 0.036
86	sulpiride	0.64 ± 0.31
89	theophylline	0.35 ± 0.068
98	triclosan	0.17 ± 0.058

3-3. 生態リスク初期評価

既往文献の水生生物への生物影響試験結果を用い、環境省の化学物質の環境リスク初期評価ガイドライン（平成20年2月版）¹⁰⁾を参考に、生態リスク初期評価を行った。通常、生態影響は、化学物質が環境中の生物に対して有害な影響を及ぼさないと予想される濃度として設定される予測無影響濃度（PNEC: Predicted No Effect Concentration）と予測環境中濃度（PEC: Predicted Environmental Concentration）との比較により評価が行われるが、ここではPECに代え環境中濃度（MEC: Measured Environmental Concentration）として実測濃度を用いた。PNECの算出に当っては甲殻類のミジンコ（*Ceriodaphnia dubia*, *Daphnia magna*）を用いた慢性毒性試験結果（NOEC）^{11) 12) 13)}を用いることとし、NOECのデータが収集できた医薬品11物質について評価することとした。また、PNECの設定に当ってアセスメント係数は環境リスク初期評価ガイドライン¹⁰⁾に従い100とした。通常、生態リスクの判定は、安全側の評価を行う観点から高濃度側の実測値に基づき行われることから、検出された最大濃度をMECとしてMEC/PNECを求めた。評価を行った11物質中、8物質はMEC/PNECが0.1未満、2物質が0.36、0.39、1物質が106であった。環境省のガイドライン判定では、PEC/PNEC<0.1は「現時点では作業は必要ないと考えられる。」、0.1≤PEC/PNEC<1は「情報収集に努める必要があると考えられる。」、1≤PEC/PNECは「詳細な評価を行う候補と考えられる。」としており、これに準じて評価することとした。MEC/PNECが0.36を示した抗てんかん剤のcarbamazepine、0.39を示した解熱鎮痛消炎剤のacetaminophenについては「情報収集に努める必要があると考えられる。」という判定に該当するため、他の生物への影響、モニタリングデータの充実等引き続き調査の必要性があると考えられる。また、MEC/PNECが106であった殺菌剤のtriclosanについては「詳細な評価を行う候補と考えられる。」という判定に該当することから、モニタリングデータの確認、調査流域での濃度変動等について今後更に調査を進める必要があると考えられる。このように、生活排水の流入する小河川では生態影響の懸念されるレベルで検出されている医薬品もあるため、引き続き更なる調査・研究が望まれる。

4. まとめ

生活排水の処理状況が異なる区域の小河川における医薬品等の存在実態を調査したところ、対象とした医薬品等98物質中56物質が検出された。生活排水の排出割合が小さい集水域の河川では検出される医薬品数が少なく、その検出濃度も低かった。生活排水の排出割合が多い集水域の河川では検出される医薬品数も多く、その検出濃度も高い傾向を示した。また、その濃度レベルは、生活排水の排出割合が小さい集水域では比較的大きな河川での報告値に比べ同等あるいは低いレベルであった。排出割合が多い集水域では比較的大きな河川での報告値に比べ概ね高いレベルであったが、それらの濃度は下水処理場放流水での報告値に比べ概ね低いレベルであった。しかし、下水処理による除去率が高いとさ

れる acetaminophen、caffeine、ibuprofen の 3 物質が放流水の 2 倍以上の濃度で検出され、未処理あるいは処理レベルの低い排水による強い汚染がみられる地点があった。

小河川においては、生活排水処理人口が大きいほど、医薬品等排出負荷量が大きくなる傾向があった。また、人口一人当たりの各医薬品等排出負荷量は、それぞれ全調査地点の平均値の 0.1~2.5 倍の範囲にあった。

甲殻類の慢性毒性試験結果が収集できた医薬品等 11 物質について、環境省のガイドラインに準拠し生態リスク初期評価を行ったところ、8 種の医薬品は MEC/PNEC が 0.1 未満、carbamazepine、acetaminophen の 2 物質は 0.36、0.39 であった。MEC/PNEC が 106 であった殺菌剤の triclosan については、モニタリングデータの確認、調査流域での濃度変動等について今後更に調査を進める必要があると考えられる。

参考文献

- 1) 小森行也, 鈴木穰 (2009) 生活排水の処理状況が異なる都市域小河川における医薬品の存在実態と生態リスク初期評価, 水環境学会誌, 32, 133-138.
- 2) 小西千絵, 宝輪勲, 中田典秀, 小森行也, 鈴木穰, 田中宏明 (2006) 水環境中医薬品の LC-MS/MS による一斉分析法の検討, 環境工学研究論文集, 43, 73-82.
- 3) 小森行也, 岡安祐司, 鈴木穰 (2007) 下水道未整備地域の小河川における医薬品の実態調査, 学会誌「EICA」, 12 (2/3), 37-44.
- 4) 宝輪勲, 宮崎沙瀬, 小西千絵, 中田典秀, 小森行也, 田中宏明, (2007) GC-MS による水環境中の PPCPs 一斉分析法の基礎的検討, 第 16 回環境化学討論会講演要旨集, 774-775.
- 5) Clara, M., Strem, B. and Kreuzinger, N. (2004) Carbamazepine as a possible anthropogenic marker in the aquatic environment: investigations on the behaviour of carbamazepine in wastewater treatment and during groundwater infiltration, *Wat. Res.*, 38, 947-954.
- 6) Nakada, N., Tanishima, T., Shinohara, H., Kiri, K. and Takada, H. (2006) Pharmaceutical chemical and endocrine disrupters in municipal wastewater in Tokyo and their removal during activated sludge treatment, *Wat. Res.*, 40, 3297-3303.
- 7) Buerge, I. J., Poiger, T., Muller, M. D. and Buser, H. R. (2003) Caffeine, an anthropogenic marker for wastewater contamination of surface waters, *Environ. Sci. Technol.*, 37, 691-700.
- 8) Nakada, N., Komori, K., Suzuki, Y., Konishi, C., Houwa, I. and Tanaka, H. (2007) Occurrence of 70 pharmaceutical and personal care products in Tone River basin in Japan, *Water Science & Technology*, 56, 133-140.
- 9) 小森行也, 岡安祐司, 鈴木穰 (2008) 下水処理における医薬品 (92 物質) の除去特性, 第 45 回下水道研究発表会講演集, 91-93.
- 10) 環境省 (2008) 化学物質の環境リスク初期評価ガイドライン, <http://www.env.go.jp/chemi/risk/>
- 11) Ferrari, B., Mons, R., Vollat, B., Frayssé, B., Paxeus, N., Giudice, R. L., Pollio, A. and Garric, J. (2004) Environmental risk assessment of six human pharmaceuticals: are the current environmental risk assessment procedures sufficient for the protection of the aquatic environment?, *Environ. Toxicol. Chem.*, 23, 1344-1354.
- 12) 木谷智世, 今利哲也, 山本裕史, 関澤純, 中村友紀, 中村雄大, 鎌迫典久 (2007) 水棲生物 3 種の慢性影響を考慮した医薬品 8 種の生態リスク初期評価, 第 41 回日本水環境学会年会講演集, 650.
- 13) 環境省 (2006) 化学物質の生態影響試験について, <http://www.env.go.jp/chemi/sesaku/seitai.html>

化学物質が子どもの健康に与える影響に関する調査研究

—環境省エコチル調査の取り組み—

独立行政法人国立環境研究所 新田裕史

1. 背景

近年、子どもに対する環境リスクが増大しているのではないかと懸念があり、環境中の有害物に対する子どもの脆弱性について国内外で大きな関心が払われている。1997 年に米国マイアミで開催された G8 環境大臣会合において「子どもの健康と環境」に関する宣言が出された。この宣言において、子どもの環境保健は環境問題の最優先事項であり、環境大臣の権限において、子どもの健康と環境との関連性に関する研究を推進し、子どもに注目したリスク評価の実施や基準設定等にその結果を反映させることなどが示された。米国では、当時のクリントン大統領が「環境中の健康と安全リスクからの小児の保護」という大統領令を発令して、子どもの環境保護と安全に関する作業部会を組織した。環境保護庁や国立環境衛生科学研究所は小児の環境保健と疾病予防に関する研究プロジェクトを立ち上げた。これが、現在進行中の National Children's Study に繋がって行くことになった。欧州では 1999 年の「第 3 回環境と健康に関する大臣会合」において、欧州における小児の健康保護に関する環境政策の方針が定められた。2004 年に開催された第 4 回大臣会合では、欧州の小児環境・健康アクションプランが採択され、関係各国が 2007 年までに自国の小児環境・健康アクションプランを策定することが示された。このような検討を踏まえて、デンマークやノルウェーでは国家プロジェクトとして、子どもの健康に関する疫学研究が開始されている。2009 年にイタリアのシラクサで開催された G8 環境大臣会合において、この問題の重要性が再認識され、各国が協力して取り組むことが合意された。

環境省では、子どもの環境保健に関する今後の取組について議論するため、2005 年から「小児の環境保健に関する懇談会」において、子どもの脆弱性、環境保健に関する課題を中心に議論を進めており、その中で、環境要因（化学物質の曝露、生活環境等）が子どもの成長・発達に与える影響を明らかにするために、実験を中心としたメカニズムの解明を図ると共に、小児を取り巻く環境と健康との関連性に関する疫学調査も併せて推進を図るよう提言がされた。

子どもの健康に関する調査研究の場合には、胎児から出生後の成長過程の時期によって環境との関わり合い方が異なり、環境変化に対する感受性が時期によって異なることが特徴である。このような感受性は身体のさまざまな器官の構造や機能によっても異なることが知られている。そのため、環境と子どもの健康との関連性を明らかにするためには、胎児期から青年期に至るまでの成長発達過程の時間軸に沿った継続した観察が必須である。さらに、子どもの成長発達などの健康事象には遺伝的背景や社会経済的、および文化的要因が大きく関わるために、諸外国の知見を参照するのみでなく、我が国における独自の調査研究が必要である。

環境省では2007年から「小児環境保健疫学調査に関する検討会」において疫学調査実施のための具体的な検討を開始し、2008年4月には「小児環境保健疫学調査に関するワーキンググループ」を設置して、大規模な新規出生コホート調査の立ち上げについて検討を重ねてきた。2009年9月には「子どもの健康と環境に関する全国調査」(エコチル調査)の基本計画案を公表して、調査開始のための準備を進めている。

2. 調査目的

エコチル調査の目的は、環境要因が子どもの健康に与える影響を明らかにすることである。特に化学物質の曝露や生活環境が胎児期から小児期にわたる子どもの健康にどのような影響を与えているのかについて明らかにする。調査の成果はリスク管理当局や事業者への情報提供を通じて、自主的取組への反映、化学物質規制の審査基準への反映、環境基準(水質、土壌)への反映等、適切なリスク管理体制の構築につながることを期待される。本調査では以下に示す中心仮説をあらかじめ設定して、それぞれの仮説を検証するために必要な調査計画を設計している。

妊娠・生殖に関する仮説：

- ① 化学物質のカップルへの曝露が性比に影響を及ぼす。
- ② 妊娠中の化学物質の曝露により、妊娠異常が生じる。
- ③ 妊娠中の化学物質の曝露により、胎児・新生児の成長・発達異常が生じる。

先天奇形に関する仮説：

- ① 環境中の化学物質が先天奇形の発生に関与する。
- ② 先天奇形症候群奇形発症は、遺伝的感受性と曝露量の複合作用による。

精神神経発達に関する仮説：

- ① 胎児期及び幼少期における化学物質の曝露が子どもの発達障害及び精神神経障害に関与している。
- ② 胎児期及び幼少期における化学物質の曝露が子どもの精神神経症状に関与している。

免疫・アレルギーに関する仮説：

- ① 胎児期及び幼少期における、近代的環境で著しく増加した化学物質の曝露が、子どものアレルギー疾患に関与している。

代謝・内分泌に関する仮説：

- ① 胎児期及び幼少期における環境中の化学物質の曝露が、小児期から成人期の肥満、

インスリン抵抗性、2型糖尿病の発生に関与する。

- ② 胎児期及び幼少期における環境中の化学物質の曝露が、小児期及び成人期の骨量・骨密度に影響を及ぼす。
- ③ 胎児期及び幼少期における環境中の化学物質の曝露が、小児・思春期の成長に影響を及ぼす。
- ④ 胎児期及び幼少期における環境中の化学物質の曝露が、思春期及び成人期の性成熟・生殖能力・性腺系発癌に影響を及ぼす。

この中心仮説と付随する研究課題を明らかにするために、化学物質の曝露以外に、子どもの健康に関わる遺伝要因、社会要因、生活習慣要因など各種の修飾因子や交絡因子についても併せて検討を行う。

また、以下の調査内容で示されるように、本調査では調査対象者全員に対して統一した方法で実施する「全体調査」、全対象者から抽出した一部対象者(数千人規模)に対して詳細な医学的検査などを実施する「詳細調査」、及び各地域での調査を担当するユニットセンター等(図1)が調査対象者の一部または全部を対象として行う「追加調査」の3種類の調査を実施する予定である。全体調査と詳細調査は環境省予算によって実施し、追加調査はユニットセンター等の調査実施機関が競争的資金等の独自予算を獲得して、環境省の承認の下で実施するものである。

3. 調査方法

3-1. 調査実施体制

本調査は図1に示すように環境省の企画・立案の下で、コアセンターが研究実施機関となり、公募により設置するユニットセンターと共働して、妊婦から調査への参加同意を得て、出産後は子ども、及び両親を対象者として、子どもが13歳に達するまで継続する。国立環境研究所がコアセンターとして全体を取りまとめ、国立成育医療センターが医学に関する専門的知見を有するメディカルサポートセンターとしてこれを支援する予定である。ユニットセンターは全国で約15か所を各地域の大学、研究機関等が中心となって立ち上げ、地方自治体と連携しつつ地域内の協力医療機関との緊密に連携して、参加者のリクルートやフォローアップを実施する。各ユニットセンターは、対象者(妊婦)の募集を行う市町村や保健センターの管轄区域など行政単位に基づいた調査地区を定める。

全国で子ども約10万人を目標に募集を行うことが計画されている。1ユニットセンターあたりの年間募集数を平均約2,000名(1,000~3,000名)と想定し、3年間(予定)の登録期間で平均約6,000名(3,000~9,000名)となるように設定する。

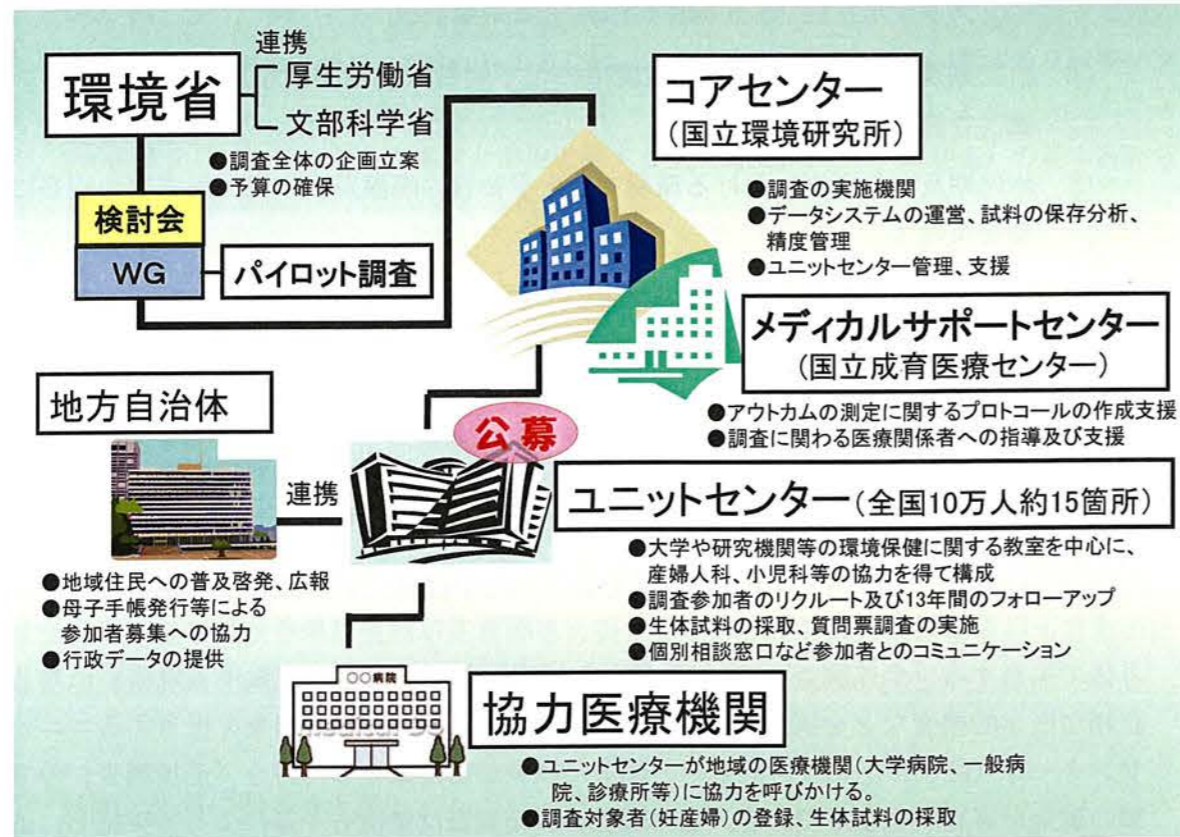


図1. エコチル調査の実施体制 (案)

3-2. 調査項目

(1) 調査手法

調査対象者の調査への参加同意に基づき、医療機関における診察記録の入手、医学的検査、面接ないし自記式による質問票調査、生体試料中の環境汚染物質ないしその代謝物の分析などを妊娠中から出生後まで定期的実施して、必要なデータを取得する。

(2) 健康影響の指標

観察する主な健康影響の指標については、近年、増加しているおそれのあるもの、懸念が持たれているものに着目して、以下の項目等を診断・測定する。

- 身体の成長：出生時体重低下、出生後の身体（運動機能、腎機能、肺機能）の成長発育状況等
- 先天異常：尿道下裂、停留精巣、口唇・口蓋裂、消化管閉鎖症、心室中隔欠損、染色体異常等
- 性分化の異常：性比のかたより、性器形成障害、脳の性分化等

- 精神神経発達障害：自閉症、LD(学習障害)、ADHD(注意欠陥・多動性障害)等
- 免疫系の異常：アレルギー、アトピー、喘息等
- 代謝・内分泌系の異常：耐糖能異常、肥満、生殖器への影響等

(3) 環境要因

本調査において検討する環境要因の候補としては、重金属などの無機物質、塩素系 POPs、臭素系 POPs、農薬、有機フッ素化合物、フタル酸エステル、香料、フェノール、PAHs、タバコ煙、大気汚染物質、室内空気汚染物質、などがある。これらの化学物質等への曝露は、母体血、臍帯血、母乳、尿などの生体試料中の濃度測定等により評価される。

(4) その他の要因

対象者の居住地などの基本属性、食事（食物摂取頻度など）、職業、妊娠歴、合併症、既往歴、家族の既往歴、生活習慣（運動、睡眠など）、ストレス度、性格、社会経済状態、社会環境、居住環境、等については、それぞれ適切な時期に質問票調査等により把握する。

なお、遺伝的要因については、将来的に検討が可能となるように、リクルート時に遺伝子解析も含めて同意を取得する予定である。

4. おわりに

本調査は、十数年にわたる長期の大規模疫学調査であり、調査対象者の継続的な参加、調査実施組織体制、研究倫理、情報セキュリティ、調査を担う人材の確保、生体試料の長期保存、精度管理など、種々の困難な問題を解決しつつ、調査を実施していかなければならない。本調査によって化学物質を中心とする環境要因と子どもの健康との関連性に関わる重要な成果が得られることが期待される。一方、本調査の成果は子どもの健康と環境に限定されるものではない。言い換えれば、環境省が所掌している事柄に関わるものだけではなく、妊娠、出産、子どもの成長発達に関わる多くの知見が得られることが期待され、疾病予防や福祉の向上に寄与するものと考えられる。さらには、本調査を研究プラットフォームとして、独創的なアイデアに基づく追加的な調査研究によって、ライフサイエンスの様々な領域の進展に寄与するものと信じる。

参考文献

- 1) 環境省環境保健部、小児環境保健疫学調査に関する検討会報告書 平成20年3月、2008。
<http://www.env.go.jp/chemi/report/h20-02.pdf>
- 2) 環境省「子どもの健康と環境に関する全国調査ホームページ」
<http://www.env.go.jp/chemi/ceh/index.html>