

CERI NEWS

No.39 2002 November

巻頭言

そして再び挑戦の時は巡ってきた

ここに二つの古文書がある。

一つは化学物質審査規制法成立10周年をともに祝福すべく、1984年10月8日に英国オックスフォードから（財）化学品検査協会の方々へ発せられたメッセージの草稿である。1982年の春にサウジアラビアへ赴任する直前に日田研究所（現：日田事業所）の用地を見学し、1984年6月サウジアラビアから帰国し直ちにオックスフォードに赴く僅かな合間に密かに日田を訪れ研究所の外からその稼働している姿を見て感激し、1985年の初夏に再度帰国する折りには是非とも表玄関から見学させていただこうと心に誓った様子が述べられている。若手の方々と協会の将来を論じ、日田研究所の設立構想を語りあう中で共有することとなった志と信頼への強い思いが溢れている。

二つ目は1981年2月付けの「化学品安全センターの将来ビジョン」という協会の正式文書である。協会の歴史を検証し化学物質管理を巡る世界の潮流を考察しつつ、毒性分野への視野の拡大、そして業務の質的向上と対応する人材の育成・確保の必要性が論じられている。「苦難の時期にはそれを乗り越える力を内外から結集し、次の時代を造り出してきた。」との自信と誇りを示しつつ、「我々は全員一丸となって、総合安全性試験機関として確固たる地位を築くよう努力する」との決意で締めくくられている。この文書が化学物質安全部門の大きな展開の起点をなし、日田研究所の設立の基盤になった。

この文書の意義は他にもある。一つは協会が自らの意志で自らの業務のあり方を論じ、その結果を内外に鮮明に提示した最初の文書である。しかし最大の意義は、策定を実質的に担ったのが論議の場に自発的に結集した若手の方々

東京農工大学教授

財団法人化学物質評価研究機構技術顧問

増田 優



であったことであり、それを快く受け入れた管理者の方々がおられたことであろう。輸出検査法ははじめ業務の枠組みは他から与えられるという依存体質から脱却しきれない組織が多い状況の中で、これは画期的なことであり、変革の出発点となった。

協会は四半世紀毎に大変身してきた。（財）ゴム製品検査協会（1949年発足）から（財）化学品検査協会（1973年改組）への変革は、高分子部門に化学物質安全、環境技術、化学標準等の各部門が加わり業務の間口が広がっただけではない。検査機関から試験機関へ進化した。先の二つの古文書は、進化への挑戦を自らの意思で成し遂げようとした若い方々の姿を示している。検査機関から試験機関への進化は化学物質安全部門だけではなく、たとえば高分子部門においても80年代から90年代に着実に進んだ。結果、協会の基盤が強化され、次の飛躍のための土台が構築された。

（財）化学品検査協会から（財）化学物質評価研究機構（1999年改組）への変革は試験機関から評価機関への進化である。日田研究所の新設がそうであったように、新東京事業所の発足は評価機関への進化の礎石であり、安全性評価技術研究所は進化の先導役でありそして各部門への支援者である。新東京事業所にはすべての部門が結集している。各事業の相乗効果が期待できるのみならず、「評価」に不可欠な総合力を培う芽がそこにはある。

「次頁に続く」

CERI 財団法人 化学物質評価研究機構

CONTENTS

●巻頭言

「そして再び挑戦の時は巡ってきた」

東京農工大学教授

財団法人化学物質評価研究機構技術顧問 増田 優

●本機構の活動から

・第21回機構内研究発表会開催

●特集1（化学物質安全部門Ⅱ 日田事業所）

・はじめに

・遺伝毒性試験の概要

・遺伝毒性試験への最近の取り組み

●特集2（安全性評価技術研究所）

・ホルモン様活性物質検出のための高感度レポータープラスミドの開発
・内分泌攪乱物質（in vivo）: OECDにおける試験法開発とガイドライン化の現状

・化学物質の初期リスク評価および初期リスク評価手法の開発

・ゲノムテクノロジーに基づく長期毒性予測手法の開発を目指して

●お知らせ

・無料クロマトセミナー

・ホームページ（リニューアルオープン）の紹介

「検査」、「試験」、「評価」は似て異なるものである。ひと桁つつ高い水準の活動への進化である。而して、それを担う者も検査員 (Inspector) から専門家 (Expert) そして専門職業人 (Professional: プロ) へと進化が求められる。もちろん前者の積み上げの上に後者がある。しかしそれだけでは進化は成り立たない。一例をあげれば、確固たる試験 (データ) 結果があってもそれだけでは評価はできない。その分野やその物質に関するより広くかつ深い知見が必要である。社会の関心の動向や国際動向なども不可欠であろう。これらを知ってはじめて、試験結果の意味を理解し社会に解説すること、すなわち、「評価」することができる。

今、世の中が求めているのはトータルソリューション (総合解) である。問われているのは、「このチェックリストに従って検査しました」ではなくて、「だから何なのか」である。「こういう試験結果が出ました」ではなくて、「では、どうしたらいいか」である。確固たる検査結果や試験結果を基に、しかしそこに止まることなく、その意味していることを解説し、採るべき行動について示唆することである。「評価」とはこうした社会の要請に応えるものであり、ひと桁高い水準の行為である。今後これを成し遂げた者が社会から認知され高い価値を認められることとなる。

「評価」を目指す者は専門的知見を豊富に持った単なる専門家 (Expert) ではない。知見を統合しひとつの見解

としてとりまとめ、これを社会に公言・明言 (Profess) して常に社会と論じて恥じない者である。プロの語源はまさにそこにある。当然、自律した行動原理を有する自立した専門職業人 (Professional) である。21世紀の日本社会を動かす主役として、社会はプロを求めプロの価値を認知し始めている。最近の専門職大学院 (Professional School) 構想はこうした文脈で動いている。法律大学院 (Law School)、経営大学院 (Business School)、技術経営大学院 (Technology Management School) と同様に化学物質管理大学院 (Chemical Risk Management School) があって然るべきである。

(財) 化学物質評価研究機構が評価機関としての位置を確立するためにも、専門職業人 (Professional) が糾合し自律的に活動する自立した機関として社会における地位を確立するためにも、これまでに築いてきたものの上に、大学との連携を拡充しアカデミアとの信頼関係を醸成してネットワークの翼を内外に拡張していくことが必須であろう。

(財) 化学物質評価研究機構は高分子技術、化学物質安全、環境技術、化学標準、クロマト技術などいずれの部門においても自立した評価機関として飛躍する機会を今つかんでいる。自らの意志をもって、勇気と細心の注意力を持って、謙虚さを失わず自己研鑽を積み上げつつ、より広い世界へと挑戦してほしい。跳躍台は既に用意されている。再び若い方々の開拓精神に期待したい。

本機構の活動から

第21回機構内研究発表会開催

本年10月18、19日の両日、第21回機構内研究発表会を開催しました。この発表会は、毎年10月に行われ、6月に行われる公開研究発表会とは別の、本機構内部関係者を対象とした非公開のものです。

発表会場は、久留米事業所の近くの有馬記念館で、発表資料はパソコンからプロジェクターを利用してスクリーンへ投影され、非常にわかりやすく見やすいものでした。口頭発表は、各部門の最新の研究成果が2日間で17題発表されました。研究目的、今後の展開等について盛んな質疑応答が交わされました。

第1日目の発表会終了後、懇親会が久留米事業所の職員も多数参加して行われました。日頃、会う機会の少ない他事業所の職員との情報交換等が行われるなど和やかに歓談していました。

2日目には、例年通りポスター発表が行われ、業務に関連した内容の発表が2題、CNC (Create the New-century

in CERI) 活動に関する発表が10題の計12題発表されました。

来年度は、大阪地区での開催が予定されています。

(企画・野村)



特集 1 (化学物質安全部門Ⅱ 日田事業所)

はじめに

日田事業所は大分県日田市に1982年に日田研究所として創設され、今年で満20年を迎えました。この間、各業界の多くの皆さまからのご依頼で医薬品、工業用化学物質、農薬等に対する多くの安全性試験を実施して参りました。

遺伝毒性試験(変異原性試験)に関しましても、創設当

初より日田事業所において受託を開始し、現在までに実施された試験数は延べ3,000件を超え、国内有数の試験実績を持つ受託試験機関として、豊富な経験を生かした最適な試験の設計および実施によって、化学工業会はもとより、製薬工業会等の多くの企業からの信頼を受けています。

遺伝毒性試験の概要

遺伝毒性試験は、主に発がんを予測するための短期スクリーニング試験として用いられており、遺伝子レベルで誘発された突然変異を指標としたり、染色体レベルで誘発された異常を指標とするなど目的によって細菌から動物まで多様な材料を使用するさまざまな試験系が用意されています。

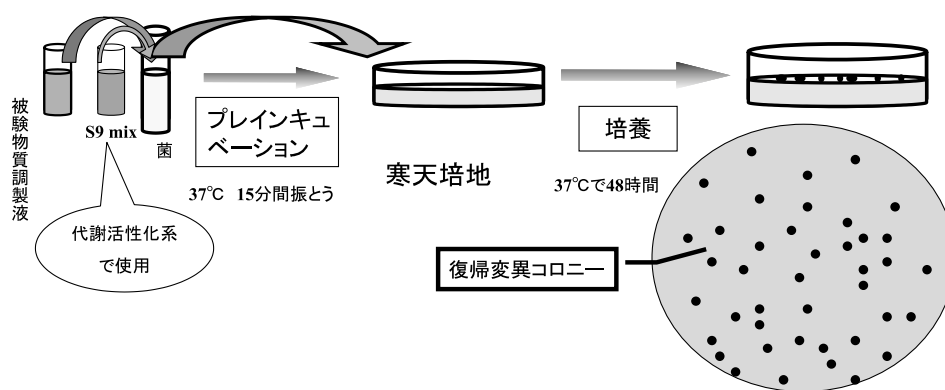
遺伝毒性を示す作用機序は複雑であるために、一つの試験だけではすべての遺伝毒性物質を検出することはできません。そのため、エンドポイントが異なる数種の遺伝毒性試験を組み合わせして、遺伝毒性を評価する方法(minimum package)が一般的に採用されています。

新規化学物質の場合は「細菌を用いる復帰突然変異試験(一般的にAmes試験と呼ばれている)」および「ほ乳類培

養細胞を用いる染色体異常試験」の二つの試験、医薬品の場合には、「Ames試験」、「ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験」あるいは「マウスリンフォーマTK試験(MLA)」のいずれかと「げっ歯類造血細胞を用いる染色体損傷検出のためのin vivo試験(in vivo小核試験)」の三つの試験がminimum packageとして取り入れられています。

1) Ames試験

短期に、安価にかつ簡便な試験系で、国内外において最も多く実施されている試験で、アミノ酸要求性の指示菌に突然変異が生じ、要求するアミノ酸が存在しない選択培地でも増殖が可能になることを指標とする。

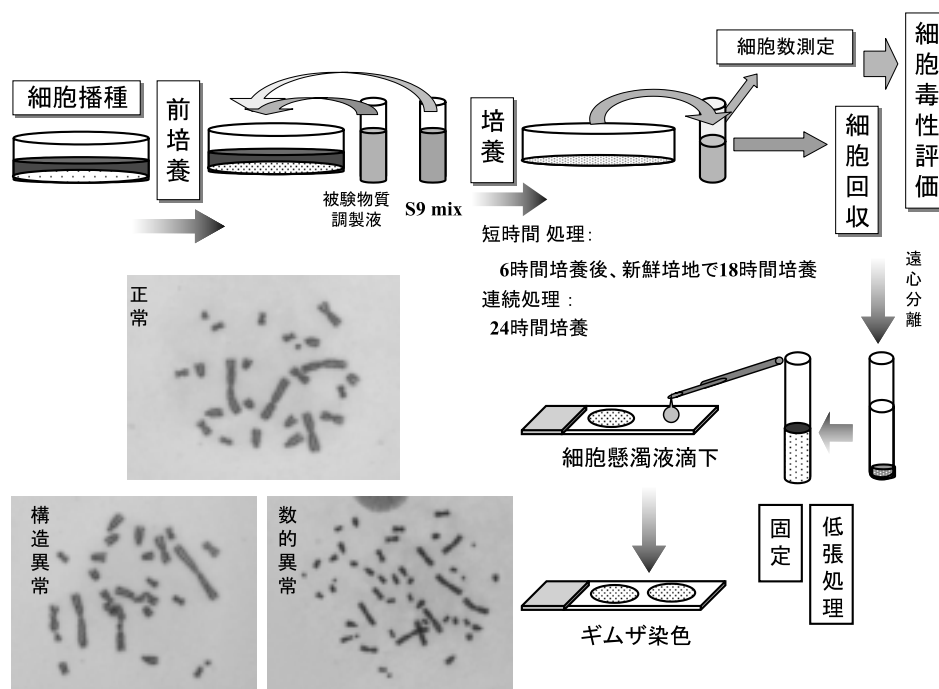


Ames試験の概要

2) ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

ほ乳類培養細胞を用い染色体の形態変化(構造異常)および染色体数の変化(倍数性)を指標とする。構造異常はDNA鎖の切断あるいは交換に起因して生じ、数的異常は細胞分

裂時の細胞膜合成阻害あるいは紡錘糸合成阻害などの分裂装置への作用により生じます。数的異常誘発物質も構造異常誘発物質と同様に染色体異常誘発物質として評価する。



染色体異常試験の概要

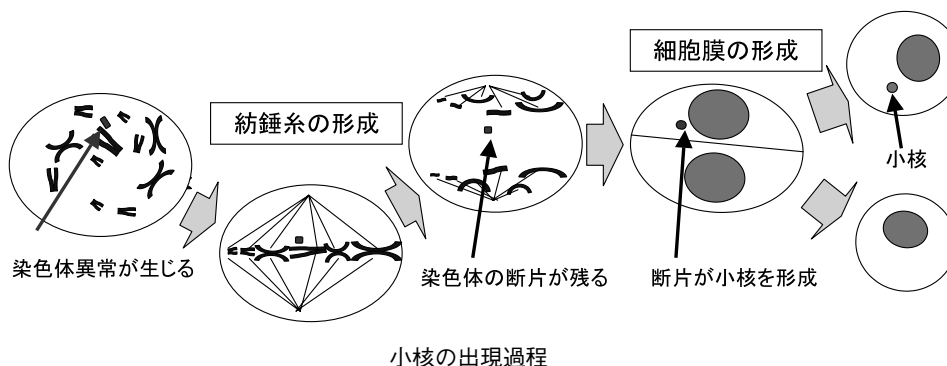
3) MLA 試験

Ames 試験では細菌を使用するのに対し、MLA ではほ乳類培養細胞を用い、薬剤（トリフルオロチミジン（TFT））の代謝系に変異が生じると TFT 存在下でも増殖が可能となることを指標とする。遺伝子突然変異のような比較的小さな損傷のみならず、染色体異常のような大きな損傷も同時に検出できる。

4) In vivo 小核試験

げっ歯類の動物個体を用い、染色体異常に起因する小核形成を指標にする。

一般的には、マウスが用いられ、骨髓細胞での幼弱赤血球中に形成される小核を検出する。In vivo の遺伝毒性試験の中で最も多く実施されている。



遺伝毒性試験への最近の取り組み

当事業所で受託している遺伝毒性試験は以下のとおりです。

試験名		使用材料
In vitro	Ames試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (ネズミチフス菌)、 <i>Escherichia coli</i> (大腸菌)
	DNA修復	枯草菌
	突然変異	V79細胞、マウスリンフォーマ細胞
	染色体異常	CHL細胞、CHO細胞、ヒトリンパ球細胞
	姉妹染色分体交換(SCE)	CHL細胞
	小核試験	CHL細胞
In vivo	小核試験	マウス、ラット
その他	細胞毒性	V79細胞、CHL細胞等

Ames試験は2,500件以上、ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験は900件以上、in vivoのマウス小核試験は100件以上の試験実績を持ち、この豊富な経験を生かした信頼性の高い試験を実施できることが当所の特色です。

1) 新規受託試験

2000年以降に受託を開始した新規試験を示します。いずれの試験も、すでに受託実績を持ち、今後さらに積極的に取り組んで実績を積み重ねていきたいと考えています。

(1) マウスリンフォーマTK試験 (MLA)

医薬品規制ハーモナイゼーション国際会議 (ICH) の最終合意に基づき、「医薬品遺伝毒性試験ガイドライン」が1999年 (平成11年) に改訂され、「ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験」の代わりにMLA試験を用いることが可能となり、当所においても2002年1月よりMLA試験の受託を開始し、すでに試験実績を有しております。

(2) 培養細胞を用いる in vitro 小核試験

「培養細胞を用いる染色体異常試験」と比較し観察に熟練技能を必要としないことから代替試験として期待されている「培養細胞を用いる in vivo 小核試験」を、2001年12月より受託開始し、既に試験実績を有しております。in vivo 小核試験は染色体の構造異常を検出できるのみならず、先天性異常の誘発に関わりを持つと推測される異数性 (染色体の数の異常) も検出が可能と考えられています。

(3) ラットを用いる in vivo 小核試験

蛍光染色法によりラットを用いる in vivo 小核試験の実施が可能となり、ガイドラインも改訂されたことから、2000年5月より受託を開始し、既に試験実績を有しております。

2) その他の取り組み

(1) Ames試験

2菌株のネズミチフス菌のみを用い、より短期かつ安価なプレ試験を実施しています。試験期間は通常2週間、料金は10万円を設定しMSDS等用として数多くの試験を受託しています。

(2) 染色体異常試験

Ames試験と同様に、より短期にかつ安価なプレ試験を実施しています。試験期間は通常1ヶ月、料金は50万円を設定しています。提供頂く被験物質量が2g程度と少量で済むこと、さらに予測精度が高いことから、新規物質の開発初期段階の絞込みに最適です。

(3) 形質転換試験

本年1月にテクニカルレポートとして経済産業省から官報告示されました。当機構でも基礎データを収集し、受託体制を整えています。

(日田・安心院)

特集 2 (安全性評価技術研究所)

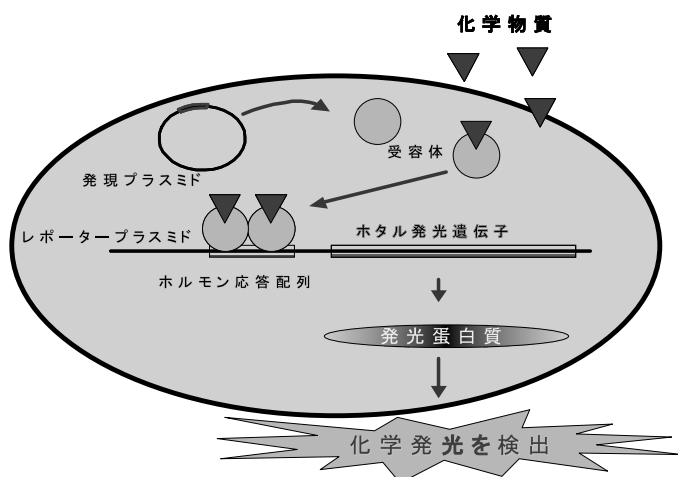
ホルモン様活性物質検出のための高感度レポータープラスミドの開発

我々は無数の化学物質に囲まれて生活しています。環境中にも多くの化学物質が存在し、食物連鎖によって多くの生物の体内に取り込まれることが知られています。ある種の化学物質がホルモン様活性を有し、これらが生物の生体内に取り込まれた場合、内分泌系を攪乱して生殖障害等の有害作用を引き起こす可能性が示唆され、大きな社会問題となりました。

我々はこのようなホルモン活性物質を迅速かつ高感度に検出できる手法としてのレポーター遺伝子アッセイ法の開発を行ってきました。レポーター遺伝子アッセイはホルモンが細胞内でホルモン受容体に結合し、さらにこの受容体が遺伝子の特定塩基配列を認識して活性化し、ホルモン特有の機能を発揮するという原理に基づく *in vitro* の簡易試験法です。

レポーター遺伝子アッセイでは培養細胞に、ホルモン受容体を合成する発現遺伝子およびホルモンとその受容体との結合体が特異的に結合する特定の塩基配列（ホルモン応答配列）とその下流に結合したレポーター遺伝子（タンパク質の合成量を発光量等で高感度に測定できるホタルルシフェラーゼ等の遺伝子等を用いている）を同時に導入した後、評価対象の化学物質に暴露させ、化学物質がホルモン活性を有する場合に細胞内で産生されるルシフェラーゼ等のレポータータンパク質を測定することで化学物質のホルモン活性の強度を推定することができます。

我々はレポーター遺伝子アッセイに用いるレポータープラスミドの独自開発を行ってきました。我々が開発した新規レポータープラスミドでは市販の製品と比較して陽性対照物質に対する誘導活性を低下させることなく、測定時のバックグラウンドを大幅に下げることが可能となりました。この高感度新規レポータープラスミドを用いることで、より化学物質のホルモン活性の程度を迅速に且つ高感度に検出することが可能となります。（評価研・久我、武吉）

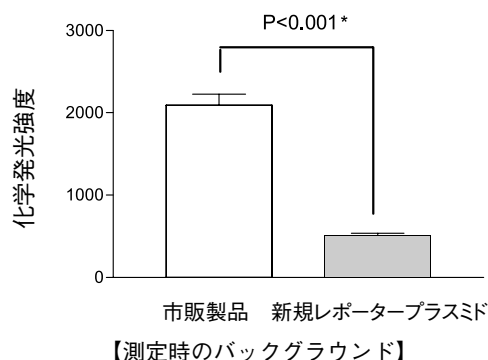
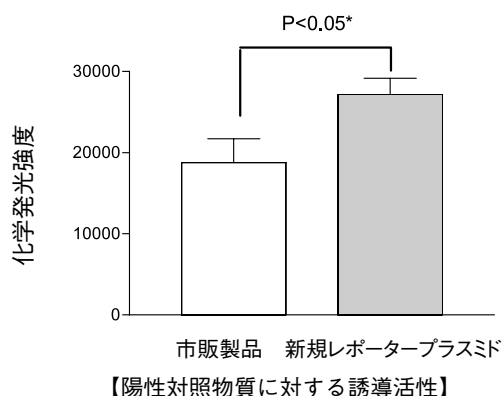


【レポーター遺伝子アッセイ法の原理】

化学物質のホルモン活性が強いほど化学発光強度が強くなります。

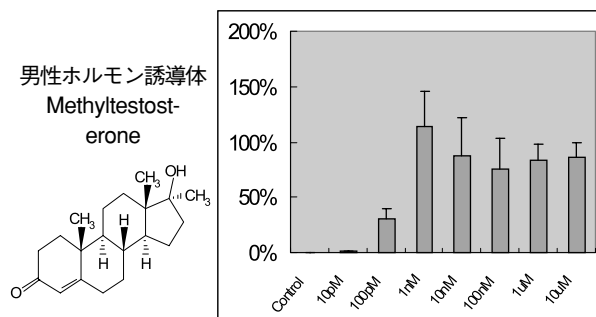
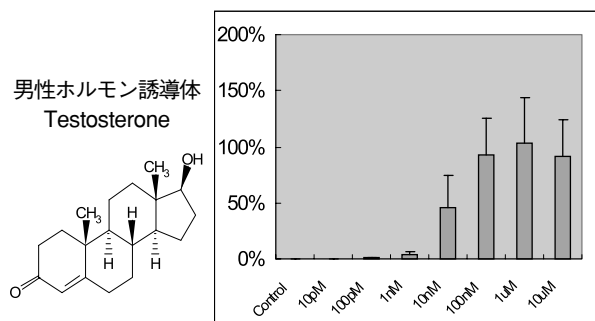


【当機構で開発された新規レポータープラスミドの構造】



当機構では現在、女性ホルモン受容体 (ER α 、ER β) および男性ホルモン受容体 (AR) を介するホルモン作用の測定が可能となっています。また、本手法は培養細胞を

用いるため短期間に低コストで化学物質のホルモン作用のスクリーニングを行うことが可能であり、動物愛護の観点からも優れた方法といえます。



【男性ホルモン活性測定の実施例】

内分泌攪乱物質 (in vivo) : OECD における試験法開発とガイドライン化の現状

OECDは1998年から内分泌かく乱物質検出試験のためのin vivoスクリーニング試験法の開発を行ってきました。スクリーニング試験として子宮増殖試験、ハーシュバーガー試験、さらには改良28日間反復経口毒性試験（以下改良TG407と略す）試験が提案され、OECD主導のもと信頼性の検証が行われてきました。

これら3試験のうち子宮増殖試験は女性ホルモン作用を、ハーシュバーガー試験は男性ホルモン作用をin vivoで評価する最初の試験であり、次の高次な試験の予備的試験と位置づけられるものです。一方、改良TG407がスクリーニング試験とされていますが、子宮増殖試験、ハーシュバーガー試験に比較すると試験期間が長く、試験費用も高くなります。この改良TG407の位置づけについては、試験自体の持つ意味、さらには試験期間、試験費用を含め未だ議論のあるところで、今年6月のOECD会議では子宮増殖試験、ハーシュバーガー試験の一段階上の試験とされました。

当機構においては経済産業省の支援のもと上記試験の開発に参加して参りました。今回は各試験に関するOECDの最新動向、さらには当機構での取り組みについて報告します。

1. 子宮増殖試験

子宮増殖試験とは、未だエストロゲンを分泌していない幼若ラットあるいはエストロゲンを分泌しないように卵巣を摘出したラットに女性ホルモン（あるいは抗女性ホルモン）作用物質を短期間投与し、子宮重量の変動を指標にする試験法です。

1) OECDの現状

OECD加盟国の主な研究機関が参加し1999年からバリ

デーション試験が開始されました。第1段階として強い女性ホルモン物質を使用した試験、第2段階として、第1段階の結果を受け弱い女性ホルモンと抗女性ホルモンを使用した試験が実施され、すでに第2段階まで試験が終了しました。2002年春に第2段階までの結果を踏まえた総合的な議論がOECDでなされました。

2) OECDの今後

2002年春のOECD会議で最終のプロトコル案が検討され、OECDガイドライン化の検討がなされることになりました。

3) 当機構の取り組み

当機構においては、第1段階、第2段階のバリデーショント試験に参加するとともに、経済産業省の支援のもと独自に試験法開発も行いました。その結果はOECDの試験法開発にも反映されています。

現在までに当機構で取り組んだ子宮増殖試験の実施件数を以下の表に示しました。その数は国内でもトップクラスで、結果については国際学会で発表するとともに、国際誌にも発表しています。

2. ハーシュバーガー試験

ハーシュバーガー試験は1950年代にハーシュバーガー博士が提唱した試験法をもとに考えられた方法です。男性ホルモンの分泌を抑制するために去勢したラットを使用するもので、その去勢ラットに一定期間男性ホルモン（あるいは抗男性ホルモン）作用物質を与え生殖・副生殖器官の重量変動により、投与物質の影響をみようという試験法です。

1) OECDの現状

バリデーショント試験は第1段階と第2段階に分かれてい

ます。第1段階では強い男性ホルモンを使用し、再現性について検討されました。その結果は2002春にOECDで議論され、各国の参加研究機関で若干の感度差はあったものの試験自体の信頼性には問題がないものと結論されました。本試験法のさらなる信頼性の検証のため、第2段階として数種の男性ホルモン、抗男性ホルモン物質を使用した試験を実施することが決定されました。

2) OECDの今後

上述のように2002年春のOECDでの会議において、数種の男性ホルモン、抗男性ホルモン物質を使用した試験の実施が決定されましたが、現在その後の動きはありません。

3) 当機構の取り組み

当機構においては、第1段階からOECDのバリデーション試験に参加しています。また、経済産業省の支援のもと独自に試験法開発を行い、その結果はOECDの試験法開発に反映されています。

第2段階の試験の実施が遅れているため、OECD了承のもと国内において当機構主導で第2段階の検証試験を実施しました。現在までに当機構で取り組んだハーシュバーガー試験の実施件数を以下の表に示しました。その数は国内でもトップクラスで、結果については国際学会で発表するとともに、国際誌にも発表しています。

3. 改良TG 407

従来の化審法の28日間反復経口毒性試験（TG 407）にホルモン測定、性周期、精子検査などの内分泌攪乱作用を検出する検査項目を加え、内分泌攪乱作用を検出しようとする試験法です。

1) OECDの現状

OECD加盟国の主な研究機関が参加し1999年からバリデーション試験が開始されました。第1段階、第2段階ともに、はたして内分泌攪乱作用を検出する検査項目を加えた試験が実施可能か、また作用を検出する検査項目は何か、その感度はどうなのかなどを検証する目的で実施されました。内分泌攪乱作用を示す物質を使用して試験が実施され、すでに試験は第2段階まで終了しています。2002年春にOECDで総合的議論がなされました。

2) OECDの今後

2002年春のOECD会議で最終のプロトコル案が検討され、OECDガイドライン化の検討がなされることになりました。

3) 当機構の取り組み

当機構においては、第1段階、第2段階のバリデーション試験に参加するとともに、経済産業省の支援のもと独自に試験法開発も行いました。現在まで行った試験の実施件数を以下の表に示しました。

(評価研・山崎)

表 当機構で取り組んだ試験と実施件数

	1998年	1999年	2000年	2001年	2002年	合計
子宮増殖試験	10	18	40	61	20	149
ハーシュバーガー試験	7	3	19	103	27	159
改良28日間反復毒性試験	0	2	2	0	2	6

化学物質の初期リスク評価および初期リスク評価手法の開発

本プロジェクトは、化学物質総合評価管理プログラムの下に、PRTR法対象物質のうち高生産量化学物質を中心に、リスク評価手法の構築のための基礎データの整備やリスク評価手法の構築を5年間かけて行おうとするもので、研究体制としてプロジェクトリーダー中西準子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の下に、産業技術総合研究所と製品評価技術基盤機構の協力を得て実施しています。

化学物質の中にはその利便性により必要不可欠であっても、人の健康や環境中の生物に有害な影響を与えるものがあります。従来、これらの化学物質は、環境残留性、生物濃縮性および生物への有害性の強さによって分類し、製造量の制限を行うことによって管理されていますが、最近では化学物質の固有の有害性と共に生物の棲息する環境での存在量を考慮してリスク評価する方法が实际的であり、化

学物質の製造や使用の新しい管理のあり方として望ましいとされています。

すなわち、その化学物質の持つ有害性が人や環境中の生物に影響するリスクは、人や環境中の生物がどの程度（その量や時間）その化学物質に曝露されているかによって異なります。したがって、このプロジェクトは化学物質の有害性情報を文献的に整理して人の健康に対する無毒性量および環境中の生物に対する無影響濃度を有害性評価としてまとめ、PRTR制度による環境への放出量および環境中の化学物質のモニタリング結果等を用いて人と環境中の生物への推定暴露量を算出し、その比較をもとに初期リスク評価を行うことによって適切なリスク評価手法の開発と構築を目指すものです。また、その過程で生ずる問題点などを整理・検討してその成果を指針として作成します。これらはリスクマネジメントの資料として重要であるばかりでな

く、化学物質のリスクを正しく市民に伝えるリスクコミュニケーションのためのツールにもなり、環境保全と化学物質のあり方が問われている、今日の課題に応える試みとして重要であるといえます。

具体的には、PRTR対象物質のうち1000t超の高生産量化学物質を選択してリスク評価を行う優先順位をつけ、①その物理化学的性状や製造量、放出経路、②統計データ、モニタリングデータ等で公表されている環境中の化学物質濃度やその推定値、③環境中の生物や人への化学物質の無影響濃度や無毒性量、および④それらの総合としてのリスク評価を行います。特に無影響濃度や無毒性量は、国際機関等で発行されているリスク評価文書・有害性評価文書の他、それらに引用されている重要文献および新たに文献検索により収集した文献、調査報告等を査読・総括して決定します。環境中の生物や人への化学物質の推定暴露量は日本のデータを用いますので、そのデータの量や質によっては初期リスク評価として日本の現状を把握するために重要な資料となります。

平成14年末までに13年度と合わせて約75物質の有害性評価書を作成し、またその中から約45物質の初期リスク評価書を作成する予定です。

平成13年度に16物質の初期リスク評価を行った結果では、数物質で人への健康リスクが危惧され、別の数物質で環境中の生物に何らかの影響を与える可能性があることが示唆されましたが、これらの結果は更に専門家の意見を参考により、確かなものにする必要があります。また、評価書が広く用いられるためには、使用者や読者からの意見の反映も欠かせません。

化学物質の有害性は固有の性質であり、人の管理下にはありませんが、リスクは環境への化学物質の放出量を適切に管理することによって小さくすることが可能です。この初期リスク評価書によって、日本のリスクの現状を確認し、どこにどのような手をうつのか、どのような管理が最も効果的で効率的か、費用対効果等を含めて、検討する基礎資料として用いるようになるよう、より良い評価書の作成にむけて努力していく所存です。

(評価研・山根)

表 有害性評価および初期リスク評価の対象物質

平成13年度実施化学物質	有害性評価のみ (15物質)	ビペラジン、2-ビニルピリジン、1,2,4-ベンゼントリカルボン酸、1,2-無水物、メルカプト酢酸、2-(ジブチルアミノ)エタノール 他10物質
	有害性評価および初期リスク評価 (16物質)	ノニルフェノール、 σ -ジクロロベンゼン、1,2-ジクロロエタン、4,4'-イソプロピリデンジフェノール(ビスフェノールA)、直鎖アルキルベンゼンスルホン酸およびその塩(LAS)、ニトロベンゼン、フタル酸ビス(2-エチルヘキシル)、N,N'-ジメチルホルムアミド、1,3-ブタジエン、二硫化炭素、フタル酸ジ-n-ブチル、1,1,2-トリクロロエタン、1,4-ジオキサン、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)、ジクロロメタン、クロロホルム
平成14年度実施化学物質(予定)	有害性評価のみ (16物質)	フェノール、4,4'-メチレンジアニリン、2,4-トルエンジアミン、ヘキサメチレン=ジイソシアネート、m-フェニレンジアミン、他11物質
	有害性評価および初期リスク評価 (30物質)	エチレングリコール、アクリルアミド、エチレンオキシド、トリクロロエチレン、1,2-エポキシプロパン(別名 酸化プロピレン)、1,1-ジクロロエチレン(別名 塩化ビニリデン)、他24物質

初期リスク評価書の目次(一部)

1. 化学物質の同定情報	6.3 暴露シナリオ
2. 一般情報	6.4 予測推定摂取量
3. 物理化学的性状	7. 環境中の生物への影響
4. 発生源情報	7.1 水生生物に対する影響
4.1 製造・輸入量	7.2 陸生生物に対する影響
4.2 用途情報	7.3 環境中の生物への影響(まとめ)
4.3 放出経路の推定	8. ヒト健康への影響
5. 環境中運命	8.1 生体内運命
5.1 大気中での安定性	8.2 疫学調査および事例
5.2 水中での安定性	8.3 実験動物に対する毒性
5.3 環境水中での動態	8.4 ヒト健康への影響(まとめ)
5.4 生物濃縮性	9. リスク評価
6. 暴露評価	9.1 環境中の生物に対するリスク
6.1 環境中分布予測	9.2 ヒト健康に対するリスク
6.2 環境中濃度	

ゲノムテクノロジーに基づく長期毒性予測手法の開発を目指して

1990年にスタートした国際共同研究によるヒトゲノム計画も予想以上の早さで配列決定が進められ、2001年2月に真性クロマチン領域の約90%に相当するドラフト配列が発表されました。2003年には30,000～40,000種類の遺伝子からなると推定されるヒトゲノム配列の完全解読が成し遂げられようとしています。

ゲノム配列決定後の生命科学分野における重要なテクノロジーの一つとして、遺伝子発現や遺伝子多型のハイスループットな解析を可能にするDNAマイクロアレイが注目されています。

DNAマイクロアレイを用いる遺伝子発現解析法は、1995年にスタンフォード大学のBrown研によって遺伝子の発現を網羅的に解析できる方法として開発されました。これは、コーティングされたスライドガラスなどの基板上に高密度にアレイ化して固定された数千のcDNAプローブに対して、比較したい2種類の組織または細胞から抽出したmRNAまたはtotal RNAを逆転写酵素によりそれぞれ異なる蛍光色素で標識したターゲットDNAをハイブリダイズさせた後、自動蛍光検出器で画像として取り込んだ各々のスポットのシグナル強度をコンピューター解析して遺伝子発現プロファイルの全体像を知る最新技術です。

トキシコロジーの分野においてもマイクロアレイは研究を加速する有望なツールとして取り入れられ、トキシコゲノミクスと呼ばれる新しい領域を切り開こうとしています。

米国ではNIEHSがトキシコゲノミクスの研究を進展させるためNational Center for Toxicogenomics (NCT) を設立し、現在、化学物質の毒性学的な影響評価と遺伝子発現の比較に主眼を置いた研究を進めています。例えば、ともに肝毒性を示す発がん性物質と非発がん性物質、メタピリレンとピリラミンの動物実験における毒性症状と遺伝子の発現プロファイルを比較し、これらの間に相関性が認められることを報告しています。こうした基礎データの収集を進め、将来、データベースをはじめとする知識ベースの構築を目指しています。また、ILSI (International Life Science Institute) もメカニズムに立脚したリスクアセスメントにゲノミクスやプロテオミクスが適用できるかどうか検討を開始しました。遺伝毒性、肝毒性、腎毒性およびデータベースを扱う作業グループから成る委員会を設け、実験プロトコルの策定や標準となる化合物を選定することを中心に作業を進めているようです。さらに、試験法の標準化に向けた動きとして、FDAと製薬業界はトキシコゲノミクスのデータの報告方法に関する指針を策定することを確認したとのことです。

一方、国内においては化学物質のリスクを適切に管理する社会システムの構築を目的に平成12年に策定された経

済産業省の「化学物質総合評価管理プログラム」の実現に向け、新エネルギー・産業総合開発機構 (NEDO) の「高精度・簡易有害性 (ハザード) 評価システムの開発」プロジェクトが平成13年度から平成17年度までの5ヵ年計画でスタートしました。

このプロジェクトは、名古屋市立大学大学院医学研究科実験病態病理学教室の白井智之教授をプロジェクトリーダーに、住友化学工業 (株)、(株) 三菱化学安全科学研究所そして当機構の3社がコンソーシアムを形成してトキシコゲノミクスによる新たな発がん性予測手法の確立を目指しています。

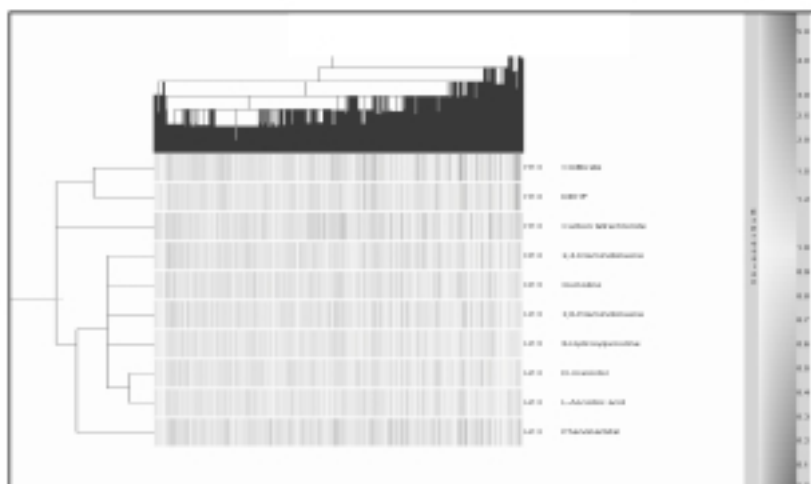
本プロジェクトでは、試験物質を投与したラットについて各種毒性学的検査を実施するとともに、ラット完全長cDNAライブラリーから選択した発がん関連遺伝子を中心に数千クローンを搭載したcDNAマイクロアレイを用いて、主に肝臓における遺伝子の発現変動を経時的に測定しています。さらに、遺伝子発現解析と同一の材料についてタンパク質発現を解析し、遺伝子発現レベルでは解析することができないリン酸化、プロテアソームによるプロセシング、糖鎖の付加などの翻訳後修飾やタンパク質間相互作用に関する情報も収集しています。発がん物質の中でも変異原性試験で陰性の結果を示す物質 (nongenotoxic carcinogen) と、ともに変異原性が陽性でありながら一方だけが発がん性を示す構造異性体に注目して試験物質を選定しています。そして、これら既知化学物質に関する毒性データ、遺伝子発現プロファイルデータ、タンパク質発現プロファイルデータ、論文情報や遺伝子機能情報などの関連データを有機的に組み合わせたデータベースと解析ツールを構築し、集積されたデータの情報処理から発がん性予測のマーカーとなる遺伝子のサブセットを抽出していく計画です。

また、厚生労働省においても国立医薬品食品衛生研究所を中核に製薬17社が参画する萌芽の先端医療技術推進研究事業「トキシコゲノミクス産学官連携プロジェクト」が5ヵ年計画で今月キックオフしました。

このように国内外でトキシコゲノミクスの大型プロジェクトが一斉に動き始めました。方法論に多少の違いがありますが、どのプロジェクトも毒性メカニズムや種差の解明、実験動物モデルのヒトへの外挿における不確実性の克服を最大のテーマに取り組んでおり、共通してリスク評価の精緻化を目指していると言えます。今後解明が進むと考えられる毒性メカニズムに立脚した分子レベルでのアプローチが可能になり、そのために必要不可欠な基盤インフラが整備されていくことで化学物質の安全性評価にパラダイムシフトが起きることが予想されます。

国家プロジェクトに参画している当機構としてもトキシコゲノミクスを基軸とするハイスループットな毒性予測ス

クリーニング試験の標準化や体系化を目指していきたいと考えています。
(評価研・大塚)



変動遺伝子の発現比に基づく階層的クラスタリング図

無料クロマトセミナー

平成14年度クロマトセミナーを次のとおり開催いたします。皆さまのご参加をお待ちしております。
なお、ご参加は無料です。

☆セミナー内容☆

「液体クロマトグラフィー 100 のテクニック」

講師：岡山学院大学 食物栄養学科 助教授 松下 至先生
液体クロマトグラフィーを使用するときに、是非とも知っておきたい基礎的事項について自らの著書を交えながら解説いたします。

「L-カラム ODS 使用の留意点」

講師：本機構職員
L-カラム ODS の特徴と実際に液体クロマトグラフを使用する場合の留意点について解説いたします。

☆開催日程☆

	日 時	会 場	募集人数
51回 (東京)	平成14年11月29日(金) 13:00～17:00	総評会館 2階 (大会議室)	250名
52回 (埼玉)	平成14年12月6日(金) 13:00～17:00	大宮ソニックシティ ホール棟4階 (国際会議室)	150名

※ 定員になり次第、締め切らせていただきます。

セミナー参加ご希望者は、参加ご希望日、お名前、お勤め先およびお勤め先住所、お電話番号、FAX番号をご記載の上、FAXまたはお葉書にて下記宛にお申し込み下さい。
また、本機構ホームページからお申し込みができますのでどうぞご利用ください。

財団法人化学物質評価研究機構 東京事業所クロマト技術部セミナー係
〒345-0043 埼玉県北葛飾郡杉戸町下高野1600番
TEL 0480-37-2601 FAX 0480-37-2521

ホームページ（リニューアルオープン）の紹介

本年9月に機構ホームページ（HP）のトップページのリニューアルを行いました。また、高分子技術部門の業務紹介ページについて、よくある質問コーナーを始めとしてより使いやすく、皆さまにとって有用となるようなページを目指して更新を行いました。

高分子技術部門は、我が国における高分子（ゴム・プラスチックなど）など有機材料の第三者試験機関として、長い歴史と経験に裏付けられた技術を有しています。創立以来、これら材料およびその製品について、加工試験、物性試験、寿命試験、化学分析などを通じて総合的評価試験および研究開発を実施しています。さらに、長年蓄積された豊富なデータと最新の技術を生かし、基礎研究、応用研究の支援業務を行うとともに、材料、製品の寿命予測さらには事故原因究明などを実施しております。

高分子技術部門のページには、「業務内容」、「試験項目と試験規格」、「分析のご依頼・ご相談」および「よくある質問コーナー」が設置され、詳細な業務紹介が出来るようになりました。また、「分析のご依頼・ご相談」ページからは、分析のご依頼からお支払いまでの流れを紹介するとともに、ご依頼・ご相談フォームを設置して、HPから各種試験に対するお問合せが出来るようになりました。このお問合せが送信されると、折り返し当機構担当者から回

答・ご報告が行われるシステムになっています。

ご依頼・ご相談フォームで入力される会社情報等の個人情報データは、お客様のプライバシー保護のため、Digital IDを導入し、SSL暗号化通信（https://www.~）を実現しています。



編集後記

第39号秋季号をお届けいたします。
うららかな秋晴れが続いておりますが、皆様おかわりございませんでしょうか。

巻頭言は、東京農工大学教授増田 優先生（当機構技術顧問）から頂戴しました。当機構の歴史から未来に対するご提言をいただき誠にありがとうございました。

さて、特集1は化学物質安全部門Ⅱ（日田事業所）を、特集2としまして安全性評価技術研究所における活動を紹介させていただきました。

今回の特集は、環境技術部門および化学標準部門について掲載する予定です。
（企画部・吉岡）

化学物質評価研究機構
ホームページ

<http://www.cerij.or.jp>

CERI NEWS 第39号 秋季号 発行日 平成14年11月

編集発行 財団法人化学物質評価研究機構 企画部

〒112-0004 東京都文京区後楽1-4-25 日教販ビル7F

Tel:03-5804-6132 Fax:03-5804-6139 mail to:cerinews@ceri.jp