

## 巻頭言

### 化学物質の安全性評価へのチャレンジ



名古屋市立大学名誉教授  
財団法人 化学物質評価研究機構技術顧問  
伊東 信行

最近、化学物質管理企画小委員会に委員として参加するようになってつくづく感じるのは、安全性評価の基本には化学物質の毒性についての確かな情報が不可欠だとの思いである。化学物質の毒性の有無については先進国を中心に適格な対応が行われてきて、我が国も例外ではない。

我々の日常は種々の化学物質に囲まれての生活であるが、その全てが絶対に安全ではないことは周知であり、食塩や砂糖ですら例外ではありえない。

近年の科学は多くの有用な物質を生み出してはきたが、一方で発がん性の増加や奇形児の出生、さらに慢性病の発症など忌まわしい事例も経験してきた。

現在、世界には検討の不十分な化学物質が数多くあるし、さらに新たに有用とされる化学物質が次々と送り出されている。したがって、それら化合物に関する有害性の有無を明らかにすることは必須の緊急事項なのである。

化学物質の有害情報のなかで最も重要なのは発がん性の有無であろう。しかし、その判定には莫大な費用と長期の観察が必要であり、それを行うことのできる施設や人材が世界的に不足している。その対策としてスクリーニング試験法が開発され、エームス試験や染色体異常試験などが採用されてきた。しかし、これらによって発がん性の有無を判定することはできず、不十分なのである。

数年前から ICH (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) は発がん検出に有用な新しい試験法として発がん二段階説に基づく中期発がん試験法や遺伝子改変動物を用いた試験などを推奨している。

現在、経済産業省は有用な長期発がん性試験などに代わる手法への対策として、高精度簡易有害性 (ハザード) 評価システムの開発を急いでいる。しかし、この成果が出て、さらにその有用性が世界的に認知されるにはまだしばらくの時間が必要だろう。

そこで有害性の解明されていない多くの化学物質を ICH 推奨の試験法で検索し、その成果を我が国から世界に発信してはどうだろう。毒性のデータは欧米の成果に頼り、日本はフリーライダーだとの批判を返上する好機になると考える。また、それらの成果は現在進行中の簡易有害性評価システムの開発にも有用な資料を提供できると考える。CERI も ICH 推奨の手法を採用し、実行するならば、新評価システム開発の推進にも大いに貢献できることは確実であろう。

**CERI** 財団法人 化学物質評価研究機構

## CONTENTS

- 巻頭言  
「化学物質の安全性評価へのチャレンジ」 名古屋市立大学名誉教授  
財団法人 化学物質評価研究機構技術顧問 伊東 信行
- 本機構の活動から  
・第10回技術諮問委員会開催  
・SCOPE/IUPAC内分泌活性物質国際シンポジウム開催
- 特集1 (化学標準部)  
・計量法標準供給制度の最近の動向  
・国家標準物質の開発進捗状況

- ・ピアレビューについて
- ・CCQM会議出席報告
- 特集2 (環境技術部)  
・臭素系ダイオキシンについて  
・土壌汚染対策法について  
・作業環境測定のご案内
- シリーズ トキシコロジーの新しい展開①-トキシコゲノミクス-  
「高精度・簡易有害性 (ハザード) 評価システムの開発」  
名古屋市立大学大学院教授 白井 智之

## 本機構の活動から

### 第10回技術諮問委員会開催

第10回技術諮問委員会が平成14年10月29日（火）午後2時から本部大会議室において開催されました。

今回は、お忙しい中にもかかわらず貴重なお時間をいただき、祖父尼俊雄技術諮問委員、西原力技術諮問委員、前川昭彦技術諮問委員、安野正之技術諮問委員と池田正之理事、宮本純之技術顧問の6名にご出席いただきました。また、本機構からは約30名が出席しました。

今回の技術諮問委員会では、平成13年度より「化学物質総合評価管理プログラム」に関わる新エネルギー・産業技術総合開発機構の受託事業を実施してきており、これまでの成果などを取りまとめて報告いたしました。また、これらの成果を踏まえ、化学物質のリスク評価を実施するうえでの問題点、課題などを明らかにするとともに、今後、実施する課題や取り組みなどについて報告し、諸先生方より、ご意見、ご指導をいただきました。本機構からの発表課題と発表者は次のとおりでした。

#### 第1部：化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発プロジェクト

- ・プロジェクトの概要及び進捗状況 山根 重孝
- ・プロジェクトの成果及び課題等 野坂 俊樹

#### 第2部：高精度・簡易有害性評価システム開発プロジェクト

- ・プロジェクトの概要及び進捗状況 矢可部 芳州
- ・プロジェクトの成果及び課題等 宮浦 英樹

発表および講演後の総合討論の場におきまして、活発な

討議、意見交換が行われました。

第1部の化学物質のリスク評価に関しましては、リスクマネジメントが社会的にも重要であると考えられてきていることもあり、環境リスクアセスメントに関わる考え方、方法論などについて討議が行われました。また、高精度・簡易有害性評価システムの開発では、有害性を短期間・低コストで評価する手法開発の目標からも、毒性作用メカニズムの共通性を考慮して、化学物質を選定するとともに、遺伝子の挙動（発現パターン）に着目して解析することなど、プロジェクト独自のストラテジーが必要であるとのご指摘がありました。

今後、化学物質のリスク評価・管理を総合的・体系的に実施していくための研究計画を策定するうえで、大変有用なご意見とご指導を得ることができました。

（評価研・中川）



技術諮問委員会

### SCOPE/IUPAC 内分泌活性物質国際シンポジウム開催

平成14年11月17日から21日の間、SCOPE/IUPAC 内分泌活性物質国際シンポジウムがパシフィコ横浜において開催されました。このシンポジウムは、国際学術連合協議会（ICSU）の環境問題科学委員会（SCOPE）、国際純正応用化学連合（IUPAC）の主催、経済産業省、本機構の共催、厚生労働省、農林水産省、文部科学省、国土交通省、環境省の後援、また国内外の数多くの学術団体の協力・協賛により開催されました。

本シンポジウムはSCOPE/IUPACによる、内分泌かく乱問題に関する最新の膨大な科学的知見を厳密に評価し、包括的な現状把握と対処法を提案するための「内分泌活性物質の環境に対する影響：その科学の現状と将来の課題」プロジェクトの一環として行われたものです。

また、平行して内分泌かく乱物質問題の将来の方向についての理解を増し、本問題に対する適切な評価と解決を容易にする手助けとなるようワークショップが開催されました。

シンポジウムは、プロジェクトのリーダーである本機構宮本技術顧問らによる主催者側挨拶から始まり、会期中に31カ国から408名（内国外参加者150名）の参加者を得ました。海外からの参加者が非常に多く、文字どおりの国際

シンポジウムとなりました。

また、SCOPEの方針として成果を世界的に広めるため、開発途上国の研究者に対して資金援助を行い、アフリカ、アジアなどから12名が招聘されました。

発表論文数は168報（口頭発表52、ポスター発表84、ワークショップ32）を数え、3会場において4つのセッション、6つのワークショップに分かれ、内分泌活性物質に係わる全ての領域において、活発な討論が行われました。

また、最終日にはシンポジウムの各セッション、ワークショップのオーガナイザーから会期中の議論を取り入れた



開会式

今後の科学研究の方向性および優先順位の提案ならびに内分泌かく乱物質に関する世界的なリスク管理のための示唆が発表されました。

#### ＜シンポジウムセッション＞

- (1) 核内レセプター作用の分子機構；内分泌活性物質の作用理解の基礎
- (2) 内分泌活性物質の環境における挙動と代謝
- (3) 内分泌活性物質の実験動物、ヒトに対する作用及びヒトのリスクアセスメントへの利用
- (4) 野生生物種における内分泌活性物質の影響

世界的に数多くの研究者が内分泌かく乱物質に関する研究に従事していますが、多方面にわたる本分野の研究者が一堂に会して相互の知見を交換する機会は必ずしも多くありませんでした。本シンポジウムは取り扱う課題の範囲の広さと参加した研究者のレベルの高さから見て、正に国際シンポジウムの名に値するものであったと評価できます。内分泌かく乱物質問題に関連した科学的研究はますます広がり深さを加えつつあり、本シンポジウムでも数多くの

新知見が報告されました。これにより我が国の研究者の活性化をもたらし、さらにまた、これらの成果は、今後まとめられる最終報告書に反映され、2003年末にIUPACからPure and Applied Chemistryとして出版される予定であることから、世界におけるこの分野の発展に多大な貢献をはたすことができるものと期待されております。

(評価研・窪田)

#### ＜ワークショップ＞

- (1) 内分泌活性化合物のプレスクリーニングと予測のための定量的構造活性相関研究(QSAR)及び関連手法
- (2) 内分泌かく乱物質研究の合理的アプローチとしてのトキシコゲノミクス
- (3) 内分泌かく乱物質に関連する統合モニタリングプログラム確立の必要性
- (4) 内分泌かく乱物質ハザードに関する確定試験のための簡便迅速法
- (5) 内分泌かく乱物質問題における「慎重さの原則/対応策」と証拠の重みづけ
- (6) 各国及び国際組織における内分泌かく乱物質のリスクマネジメントの選択肢

## 特集 1 (化学標準部)

### 計量法標準供給制度の最近の動向

平成5年11月に計量法が改正され、現在の計量供給制度(計量法トレーサビリティ制度:JCSS)になり、10年が経過しました。この供給制度では、指定校正機関が国家標準物質である特定標準物質を製造し、この特定標準物質を用いて、特定二次標準物質(認定事業者が製造したもの)に値付けを行い、さらにこの特定二次標準物質を用いて実用標準物質(一般ユーザーが使用するもの)に値付けを行う体系になっています。平成14年度見直しの「知的基盤整備特別委員会とりまとめ」では、「標準物質については、トレーサビリティの多段階による供給が適さない場合も考えられ、物理系計量標準との技術的な相違を十分考慮し、階層性によるトレーサビリティ体系が適切かどうか、その供給体系のあり方について、国際的動向や産業界のニーズ等にも配慮しつつ検討する必要がある。」と提言しています。すなわち、計量法で指定された標準物質が、認定事業者がいなかったために実用標準物質として供給されていない標準物質をどのように供給すれば良いかを検討しています。一つの案として、認定事業者のいない標準物質に関しては、特定標準物質で値付けしたものを実用標準物質として、供給できないかを検討しているところです。

昨年10月に、標準ガスの国際相互承認(グローバル

MRA: Mutual Recognition Arrangement)のためのピアレビューがありました。この結果が発表されるのは、今秋の予定ですが、結果としては良好と判断しております。化学標準部は指定校正機関として、ISO/IEC17025(試験所および校正機関の技術能力に関する一般要求事項)の品質システムに基づいた業務規程で運営を行ってまいりましたが、JCSS標準物質(標準ガスのみ)の国際相互承認のために、ISO guide34(標準物質生産者の能力に関する一般要求事項)に基づく品質システムも導入して、独立行政法人製品評価技術基盤機構のASNITE-NMI(国家計量標準研究所の認定)の認定申請を行っているところです。

標準物質の開発に関しましては、2010年に向かつての標準物質整備計画で、「標準物質250種類程度(2005年には180種類程度)の整備を目指す。」を目標に進められており、順調に新規標準物質が開発され、化学標準部で供給している標準物質は10年前には39種類でしたが、現在は103種類になっています。これらの標準物質はすべて単成分標準物質でありましたが、今年新しく供給するものは、これらの単成分を混合した標準物質を供給する予定にしております。

(化学標準部・若月)

### 国家標準物質の開発進捗状況

計量法トレーサビリティ制度に関連した新規標準物質の開発の状況等につきましては、本誌第24号、28号、32号および36号でご報告させていただいております。引き続き

きまして、本号では平成13年度分を中心としてその状況をご報告いたします。

## 1. 内分泌攪乱化学物質関連標準液の開発

この開発は、新エネルギー・産業技術総合開発機構からの委託「内分泌攪乱化学物質関連標準物質の研究開発（純物質標準、混合標準および組成型標準物質に係る保存安定性、値付け方法等についての研究）」により実施されたものです。なお、この内容（平成13年度分）は、まもなくインターネット上で公開される予定です。

### 1.1 単成分標準液の開発

2,2-ビス（4-ヒドロキシフェニル）プロパン（以下、ビスフェノールAという）、4-n-ニルフェノールおよび2,4-ジクロロフェノールの3物質について、それぞれ①標準液を調製する際の原料となる基準物質の高純度化および純度確定、②標準液の調製方法の確立、③標準液の濃度測定方法の確立、④標準液濃度の6カ月間の保存安定性などの評価を行いました。対象とする標準液の濃度は、1000mg/L、溶媒の種類は、メタノールとヘキサンとしました。

基準物質の純度決定は、独立行政法人産業技術総合研究所（以下、産総研）が担当し、凝固点降下法により行いました。その結果、ビスフェノールAは、99.93%（相対標準不確かさ；0.02%）、4-n-ニルフェノールは、99.86%（相対標準不確かさ；0.04%）および2,4-ジクロロフェノールは、99.69%（相対標準不確かさ；0.08%）として、国家標準としての標準液を調製する際の原料となる基準物質を開発することができました。

標準液の調製方法としては、ポリテトラフルオロエチレン製スクリュウキャップ付密閉型ガラス容器を用いる質量比法を確立しました。その場合の調製の標準不確かさは、物質、溶媒ごとに標準液濃度に対して、0.07%～0.14%と見積もりました。標準液の濃度測定は、HPLC法による方法を確認しました。その際の測定の標準不確かさは、0.07%～0.12%と見積もりました。ビスフェノールA、4-n-ニルフェノールおよび2,4-ジクロロフェノールの各標準液の保存安定性の評価には、各標準液を別々にメタノール溶液およびヘキサン溶液（ビスフェノールAについてはメタノールのみ）として1000mg/Lの標準液を調製後、ほうけい酸ガラス製褐色アンプルに充てんし、5℃および20℃の環境下で保存しました。これらの保存試料を0カ月目、3カ月目および6カ月目に取り出し、その都度、新たに調製した検量線用標準液を基準としてその濃度を測定しました。その測定濃度を統計的に解析した結果、6カ月間の保存安定性の標準不確かさは、ビスフェノールAの場合、0.05%～0.09%、4-n-ニルフェノールの場合、0.04%～0.14%、2,4-ジクロロフェノールの場合、0.04%～0.16%と評価しました。これらの結果から、標準液の不確かさの要因を基準物質の純度、溶媒、検量線標準液の調製、濃度の測定、保存安定性とする場合、標準液の校正直後の不確かさは、拡張不確かさ（包含係数k=2）で0.3%～0.6%となりました。

平成13年度に開発の終了しました単成分標準液3物質に

つきましては、これらの結果をもとに計量行政審議会の審議を経て、我が国の一次標準物質（計量法トレーサビリティ体系の特定標準液）として指定されました。

### 1.2 混合標準液の開発

平成12年度に単成分の標準液として、1.1と同様の内容の試験を実施し、開発の終了しました4-t-ブチルフェノール、4-n-ヘプチルフェノールおよび4-t-オクチルフェノールの3物質にビスフェノールA、4-n-ニルフェノールおよび2,4-ジクロロフェノールの3物質を加えた6種類混合標準液の開発を行いました。①標準液を調製する際の原料となる基準物質の高純度化および純度確定、②標準液の調製方法の確立、③標準液の濃度測定方法の確立、④標準液濃度の6カ月間の保存安定性の評価などを実施しました。対象とする標準液の濃度は、100mg/L、溶媒の種類は、メタノールとヘキサンとしました。検量線用標準液の調製方法は、単成分標準液と同様の手法により調製することとし、その標準不確かさは、0.00%～0.32%と見積もりました。標準液の濃度は、GC法およびHPLC法の各種条件で比較検討し、HPLC法による方法を確認しました。この方法による標準不確かさは、0.07%～0.19%と見積もりました。混合標準液の保存安定性の評価には、メタノール溶液（6物質）およびヘキサン（ビスフェノールA以外の5物質）溶液の混合標準液で100mg/Lの標準液を調製後、ほうけい酸ガラス製褐色アンプルに充てんし、5℃および20℃の環境下で保存しました。これらの保存試料を0カ月目、3カ月目および6カ月目に取り出し、その都度、新たに調製した検量線用混合標準液を基準としてその濃度を測定しました。その測定濃度を統計的に解析した結果、6カ月間の保存安定性の標準不確かさは、4-t-ブチルフェノールの場合、0.06%～0.15%、4-n-ヘプチルフェノールの場合、0.07%～0.13%、4-t-オクチルフェノールの場合、0.07%～0.14%、ビスフェノールAの場合、0.11%～0.21%、4-n-ニルフェノールの場合、0.12%～0.22%、2,4-ジクロロフェノールの場合、0.07%～0.09%となりました。

これらの結果から、標準液の不確かさの要因を基準物質の純度、溶媒、検量線標準液の調製、濃度の測定、保存安定性とする場合、標準液の校正直後の不確かさは、拡張不確かさ（包含係数k=2）で0.3%～0.9%となりました。

## 2. 揮発性有機化合物混合標準液の開発

新エネルギー・産業技術総合開発機構および現経済産業省（平成10年度）からの委託により実施し、平成12年3月までに開発の終了しました有機標準物質17物質に加え、前号でご紹介しました有機標準液6物質を加えた23成分の混合有機標準液のための実験を開始しました。この種の混合標準液は、すでに市販されているものの、国家標準にトレーサブルな標準液ではなく、不確かさ等が明らかにされた状態で供給されているわけではありませんでした。そのため、トレーサビリティの確立された標準液の供給が強

く望まれているものです。

この実験では、23成分の標準液の調製方法、濃度の測定方法、長期の保存安定性（24カ月以上）等について検討することとし、昨年8月ごろに実験をスタートさせました。本年3月ごろまでには、6カ月の保存安定性の結果が得られる予定です。なお、保存安定性試験については、その評価方法をどのようにするか議論の分かれるところでしたが、今回、新たな試みとして、保存安定性の評価をより統計的に説明しやすい手法とするため、新たな評価手法で実験を行うこととしました。なお、この開発は、産総研からの依頼により実施しております。新しい保存安定性の評価手法が、次のURL（[http://staff.aist.go.jp/s-shin/nest3\\_2.html](http://staff.aist.go.jp/s-shin/nest3_2.html)）で紹介されておりますので興味のある方はご覧下さい。結果がまとめ次第、本誌等でご紹介をさせていただきます。

### 3. フタル酸エステル8種混合標準液

フタル酸エステルの混合標準液（4物質）につきましては、本誌32号でもご紹介致しましたが、その後、フタル酸ジ-n-ヘキシル、フタル酸ジシクロヘキシル、フタル酸ジ-n-ペンチル、フタル酸ジ-n-プロピルを加えて8物質としての混合標準液を開発することとしました。開発の目的は、2. 有機標準液の開発と同様です。

実験の内容については、8成分の標準液の調製方法、濃度の測定方法、長期の保存安定性（24カ月以上）等について検討することとし、昨年8月ごろに実験をスタートさ

せました。有機混合標準液同様、本年3月ごろまでには、6カ月の保存安定性の結果が得られる予定です。また、保存安定性についても、有機混合標準液と同様の趣旨から新しい評価手法を用いることとしました。この開発も、産総研からの依頼によるものです。結果につきましても、混合有機標準液と同様、まとめ次第追ってご報告いたします。

### 4. VOCs9成分混合標準ガスの開発

平成12年度に開発を行ったVOCs9成分混合標準ガスは、当初の目的である全ての成分について拡張不確かさ(k=2)で1~2%を達成できませんでした。そこで、平成13年度および平成14年度に追加試験を行い当初の目的に近づく結果が得られたので報告します。

市場においては、HAPs-9（有害大気優先取組物質ガス状9成分）として供給されています。しかし、開発段階において特定標準ガス（国家標準）としての不確かさを9成分混合ガスでは確保できないことから比較的安定な8成分混合ガスと単成分では比較的安定な結果が得られたアクリロニトリルに分けて供給を目指すこととしました。

その結果、8成分混合標準ガスの拡張不確かさはそれぞれ1~2%以内となり、またアクリロニトリルは単成分標準ガスの開発から2.4%となりました。

この混合標準ガスのデータをもとにJCSSでの供給を目指し次回計量行政審議会への提出を予定しています。

（化学標準部・丸山、四角目）

## ピアレビューについて

### 1. はじめに

WTO（世界貿易機関）－TBT協定（貿易における技術的障害に関する協定）により国際標準化が加速されてきました。この協定により発展途上国への技術的援助も含めて国際標準化および地域標準化が進められています。

国際度量衡局（BIPM、パリ）では、SI単位を基本に計量の分野を国際的に統合しています。特に有名なものとして、BIPMの地下金庫の中にはキログラム原器が厳重に保管されていることが知られています。

1999年10月、BIPMにおいて加盟各国の国立計量研究所（NMI：National Metrology Institute）の所長による国際相互承認協定（グローバルMRA：Mutual Recognition Arrangement）の調印が行われました。（この加盟国はBIPMホームページ（<http://kcdb.bipm.fr/BIPM-KCDB/>）上に公開されているAppendix A）

加盟国の計量標準をお互いに認め合い貿易における計量の一元化を推進し、One-Stop-Testingを将来実現することにより貿易の技術的障害を排除することを目的としています。

本機構が関与する標準物質については、物質量の分野として物質質量諮問委員会（CCQM）の場で検討されています。

### 2. 基幹比較（Key Comparison）

加盟各国の計量標準をお互いに認め合うためには、各国が所有する国家標準の同等性を確認しなければなりません。その手法として、基幹比較が実施されています。基幹比較は、幹事国となった国が質量比混合法により調製した標準ガスを参加国に配布し、参加国は自国の国家標準を用いて特性値の付与（校正）を行います。標準ガスの分野は、他の分野に先駆けて1993年より実施しており、すでに2002年12月の時点で11物質の比較が終了し報告書が公開されています。（BIPMホームページAppendix B）

### 3. 校正および測定能力のデータベース化

相互承認の対象となる物質・濃度範囲について、基幹比較の結果を基に各国の校正および測定能力を登録します。（BIPMホームページAppendix C）

通常、ここには自国の国家標準からの校正能力および供給される認証標準物質が登録されます。諸外国においては、国立研究機関（または同等の機関）が維持管理する国家標準により校正された認証標準物質が直接または間接に販売されています。しかし、日本では、計量法において指定さ

れた指定校正機関が維持管理する特定標準物質により校正された特定二次標準物質は、校正証明書とともに供給されており、認証標準物質としての要件（認証書の発行）が備えていないとみなされました。そこで、登録は校正能力のみとなりました。

#### 4. ピアレビュー（Peer Review：相互評価）

Appendix A ⇒ B ⇒ C と手順を踏んで登録した各国のシステムおよび能力を評価するためにシステム審査および技術審査が平成14年10月29日および30日に評価チームにより行われました。

システムは、ISO/IEC17025（試験所および校正機関の技術能力に関する一般要求事項）およびISO guide34（標準物質生産者の能力に関する一般要求事項）に基づき独立行政法人製品評価技術基盤機構によりASNITE - NMI（国家計量標準研究所の認定）として審査が行われました。技術は、海外評価員としてCCQMガスワーキンググループ会議議長Dr. de Leer氏（オランダ、NMI）により製造設備、分析機器および過去の基幹比較データを基に審査が行われました。

#### 5. 評価のまとめ

- ① ISO guide34の品質システムの内容は多くの部分ISO/IEC17025と重複しています。本来一つの品質システムとして作り直せばよかったのですが、審査までのタイムスケジュールの関係でそれぞれの品質システムのまま審査を受けました。これについては推奨事項として期限を決め二つのシステムを一つにしたほうが良いとの意見が出されました。
- ② ISO guide34の品質システムは審査時にまだ運用されておらず、内部監査やマネジメントレビューは行われていませんでしたので、早急に実施することが指摘されました。

- ③ 日本のJCSSシステムでは校正能力の評価のみの登録（Appendix C）となりました。本来国際相互認証の基本に認証標準物質の供給があることから将来の是正を期待されました。
- ④ 一次標準物質（特定標準ガス）の調製能力および校正能力については最上級の評価を得ました。
- ⑤ 過去の基幹比較のデータから不確かさの見積もりにおいて過大評価している場合や過小評価している場合が見受けられるため、再度の見積もりについて検討するようにとの意見が出されました。

#### 6. 所感

2002年12月末までに主だった署名国のピアレビューが終了する予定になっています。日本としてはピアレビューを終了したことにより、国際相互承認の第一歩を踏み出すこととなりました。しかし、貿易の技術的障害排除のためには、これで終了ではなく、各国家間の利害関係を調整するための政府間協議が行われることが重要となります。

また、CERIとしてはASNITE - NMIの取得（予定）を活かし、将来認証標準物質の供給などを視野にいれ活動して行きたいと思っております。（化学標準部・丸山）



審査後の記念撮影

## CCQM会議出席報告

フランスのBIPM（国際度量衡局）の諮問機関であるCCQM（物質量諮問委員会）のガス作業部会（ガスWG）第8回会合が、2002年11月18日、19日の二日間にわたって、南アフリカ共和国プレトリアにある国立研究所、CSIR-NMLにて開催されました。

出張の主目的としては、①ガスWGにオブザーバーとして出席し、現在実施されている国際基幹比較（International Key Comparison：一部実施機関として参加）の現状調査、②日本がパイロットラボとして提案している、CCQM - K22（2003年実施予定）についてのスケジュール説明、③南部アフリカ地区で最も進んだ研究所であり、APMP基幹比較に参加したCSIRの施設見学、④南部アフリカにおける計量標準地域機関（SADCMET）のワークショップに出席する、ことでした。基幹比較とは、各国の国家計量標準の同等性を確認し、発行される校正証

明書を相互に認め合うことを目的としており、その結果を礎に最終的には貿易における「one stop testing」の実現を目指しています。

日本からのガスWG出席者は、独立行政法人産業技術総合研究所（以下、産総研）から加藤健次氏（メンバー）、本機構から丸山正暁と筆者でした。併催された有機WGに、産総研の野村明氏（メンバー）、石川啓一郎氏、齋藤剛氏、東京工業大学の阿竹徹先生（ゲスト）が出席されていました。

#### 1. 有機作業部会との合同会議（11月18日 10:00～18:00）

歓迎の挨拶、自己紹介に始まり、次に、有機化合物の純度評価（CCQM-P20b）に関するセミナーが行われました。P20bは、産総研の認証基準物質を原料にNIST（米国）が試料を調製するといったコラボレーション体制で実施され、今までに無い珍しいケースでした。各機関で行われ



会議室にて

た *o*-xylene の純度分析手法 (DSC, NMR, TGA)、結果および不確かさの見積もりが発表されました。産総研で行っている有機純物質の純度決定までのシステムや、純度決定における LC-NMR の応用は非常に興味深い内容でした。最後に阿竹先生の特別講演があり、DSC および DTA の原理にはじまり、各機関が頻繁に使用する自動補償式の DSC についての疑問および自らも試作に当たった産総研の純度決定に用いる断熱型熱量計の有益性を説明されました。最後に、有機作業部会議長 Dr. W May より難物質については、今回のように分野を越えた協力が今後必要であるとのコメントがありました。

純物質の純度決定は、有機分野だけでなくガス分野や他の分野においても重要な問題であり、今後純物質の純度決定方法の研究および基幹比較が行われる予定です。

## 2. ガス WG 第8回会合 (11月19日 9:00~17:00)

12カ国、14機関、約20名の参加がありました。議長 Dr. Ed de Leer (NMi) から歓迎の挨拶があり、初めて南アフリカで WG が開催されることに対して準備を頂いた CSIR の研究者に感謝の言葉がありました。

Agenda (会議予定)、ガス作業部会第7回議事録が承認され、基幹比較の進捗状況の報告がありました。CCQM-

K16 に関して参考比較 (Draft A) および基幹比較 (Draft B) の結果データを見ながら討論が行われました。日本が幹事国として7カ国が参加する CCQM-K22 (VOC'S) については、当初9種混合ガスを予定していましたが安定性の問題からアクリロニトリルについては今回対象から外し、8成分の混合ガスとすることで了承されました。KCRV (基幹比較参照値) として調製値と分析値のどちらを用いるのか議論がありましたが、日本がプレゼンに用いた不確かさについて成分ごとの説明が求められました。この中で、安定性の不確かさの独特な見積もり方に関心が寄せられ、模式図を用いた説明の結果、理解が得られました。パイロットスタディーの進捗状況の報告では、CO 原料中 <sup>13</sup>C の含有率の違いが NDIR 測定に与える影響について説明があり、他の測定との比較や補正結果は興味深い内容でした。国際比較を通じて、通常考えていないあるいは見落としている現象が出現することもあり、各国がお互いに解決するための努力をしている姿勢が印象に残りました。

## 3. 参加して

化学標準部はここ10年間 CCQM に限らず国際会議に積極的に参加してきました。その先に何かあるのかという疑問が個人的にありましたが、今年10月に CERI で行われたピアレビュー (相互評価) での評価や CCQM 基幹比較でのパイロットラボとしてのイニシアティブを考慮すると、成果は着実に現れていると思えます。来年7月には日本がパイロットラボとして CCQM-K22 (VOC8種混合) の調製ガスを世界に配布します。また、標準物質を議論する際に、学術的な側面は勿論大切である一方、ある技術レベルで一線を引くというお互いを認め合うためのコミュニケーションが非常に大事であるという印象が得られました。最後に、CSIR の訪問者に対する心配りは非常に印象に残っており、何が世界の常識であるかということが断片的にせよ分かったことは非常に有意義でした。(化学標準部・春末)

# 特集 2 (環境技術部)

## 臭素系ダイオキシンについて

### ・はじめに

日本において、『ダイオキシン』と言う言葉の定義は、ポリ塩素化ジベンゾパラ-ジオキシン (PCDD) およびポリ塩素化ジベンゾフラン (PCDF) を示すことが一般的でありましたが、ダイオキシン類対策特別措置法 (平成11年法律第105号、平成12年1月施行) においては、ポリ塩化ジベンゾパラ-ジオキシン (PCDD) およびポリ塩化ジベンゾフラン (PCDF) にコプラナーポリ塩化ビフェニル (コプラナー PCB) を含めてダイオキシン類と定義しています。このダイオキシン類特別措置法の附則2条において、「政府は、臭素系ダイオキシンにつき、人の健康に対する影響の

程度、その発生過程等に関する調査研究を推進し、その結果に基づき、必要な措置を講ずるものとする。」としています。ここでの臭素系ダイオキシンとは、詳しい記述はありませんが、含臭素ダイオキシン類のことだと考えられます。ここでは、この臭素が含まれるダイオキシン類について、その分析方法や海外での規制の現状について述べさせていただきます。

### ・臭素系ダイオキシンとは

ポリ臭素化ジベンゾパラ-ジオキシン (PBDDs) およびポリ臭素化ジベンゾフラン (PBDFs) は、ほぼ平面構造

をした三環状芳香族化合物であり、理論的に75種類のPBDDsと135種類のPBDFsが考えられます。PBDDsおよびPBDFsの構造式を図-1に示します。

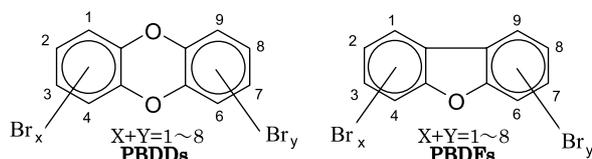


図-1 PBDDsおよびPBDFsの分子構造

さらに、臭素と塩素の混合ハロゲン化物としては、1550種類の臭素化塩素化ジベンゾ-パラ-ジオキシン (PXDDs) および3050種類の臭素化塩素化ジベンゾフラン (PXDFs) が理論的に可能です。最近の傾向では、PBDDsおよびPBDFsを臭素化ダイオキシン類とし、臭素化ダイオキシンを含めたPXDDsおよびPXDFsを臭素系ダイオキシン類と総称するのが一般的のようです。

### ・毒性の概要

毒性については、世界保健機構 (WHO) による『環境保健クライテリア 205 ポリ臭素化ジベンゾ-パラ-ジオキシン類およびポリ臭素化ジベンゾフラン』に詳しくまとめられています。ここでは、その概要を述べさせていただきます。

2,3,7,8-TeBDDおよびTeBDFは、胸腺萎縮、肝臓毒性を引き起こします。臭素化ダイオキシン類に対して報告された影響には、生殖毒性、発達毒性、免疫毒性、肝臓におけるポルフィリン量増加やビタミンAの減少および抗エストロゲン作用などがあります。しかし、塩素化ダイオキシン類と比較し、毒性に関するデータが非常に少なく、ヒトに関する有害性の評価は難しいのが現状です。塩素化ダイオキシン類については、2,3,7,8-位塩素置換異性体に関して、毒性等価係数 (TEF) があり、混合物のリスク評価や規制する際の毒性当量 (TEQ) を求めるために使用されています。現在、臭素系ダイオキシン類には国際的に認められているTEFはありません。WHOでは、塩素化ダイオキシン類について提案されているのと同じTEFを (暫定的に) 使用することは妥当であると思われるとしています。今後、毒性に関する研究がさらに進み、塩素化ダイオキシン類と同様な毒性評価の基準 (TEF) の設定がなされることが待たれています。

### ・発生源

PBDDs/PBDFsは非意図的に、さまざまな反応経路により生成します。1980年代半ばに臭素系難燃剤のデカブプロモジフェニルエーテル (DeBDE) を含むプラスチックを約600℃で燃焼するとPBDDsおよびPBDFsが生成することが報告されました。臭素系難燃剤を含む製品の火災や焼却処理の際、あるいは加熱をとまなうプラスチックの成型などの製造プロセスにおいて環境中に放出される可能性があります。難燃剤は、プラスチック、合成繊維やゴム等

の可燃性物質に難燃性効果を与えるために、火災防止の観点から、日常生活に必要不可欠なものになっています。また、臭素系難燃剤プラスチックには、リサイクルを数回繰り返してもその物性および難燃性を損なうことがないというメリットもあります。資源の有効活用という観点から、臭素系難燃剤を含むプラスチックの加工や再生などの工程において、PBDDs/PBDFsの環境中への放出がない安全な利用方法の確立が急がれています。

### ・分析方法概要

臭素化ダイオキシン類は、塩素化ダイオキシン類と比較し各種情報が少なく、分析上の課題も多くあります。厚生省は、平成12年に「ポリブロモジベンゾ-パラ-ジオキシンおよびポリブロモジベンゾフラン/モノブロモポリクロロジベンゾ-パラ-ジオキシンおよびモノブロモポリクロロジベンゾフラン/ヘキサクロロベンゼンの暫定調査法」として各種媒体中の臭素系ダイオキシン類の分析方法を報告書としてまとめています。また、環境省は平成14年10月に「ポリブロモジベンゾ-パラ-ジオキシンおよびポリブロモジベンゾフランの暫定調査方法」として分析マニュアルを制定しました。方法論としては、各媒体とも、これまでに制定された塩素化ダイオキシン類のマニュアルに準じていますが、臭素化ダイオキシン類とポリ臭素化ジフェニルエーテル (PBDEs) との分離にフロリジルカラムクロマトグラフィーを用いる点など、さらに、分析は高度化しています。また、容易に光分解することから、紫外線対策などの実験室環境の整備が必要となります。検出器は、塩素化ダイオキシン類の分析法と同様、高分解能GC/MS (写真) を用いますが、測定質量数が高い点から、検出感度が悪いといった問題があります。キャピラリーカラムでの分離に関しても2,3,7,8-位置換体についてもピークの分離が困難であったり、抽入口での熱変成などがあり、定量が塩素化ダイオキシン類に比して難しくなります。最大の問題は、2,3,7,8-位置換体等の適切な標準物質の欠落です。内標準物質として用いるラベル化体はさらに少ないのが現状です。正確な定量を行う上でも、多種の標準物質の開発が望まれています。



高分解能ガスクロマトグラフ質量分析装置

### ・環境中での存在状態

平成14年12月24日に環境省から平成13年度臭素系ダイオキシン類に関する調査結果が発表されました。その内容は次のとおりです。(表-1)

表-1 臭素系ダイオキシン類の検出状況

	大気	降下ばいじん	土壌	地下水	水質	底質	水生生物	野生生物	食事試料
焼却施設周辺地域	○	○	○	△	○	○	○	△	×
一般都市地域	○	×	○	△	○	○	×	△	×
対照地域	×	×	×	△	×	×	×	—	×

凡例 ○ モノ臭素ポリ塩素化ダイオキシン類が検出された。  
 △ ポリ臭素化ダイオキシン類が検出された。  
 × どちらも検出されなかった。  
 — 測定しなかった。

- (1) 臭素系ダイオキシン類は、焼却施設周辺地域および一般都市地域の環境媒体のほとんどから検出されました。地下水については対照地域においても、新たに検出されました。
- (2) 臭素系ダイオキシン類は、食事試料以外の各媒体等（大気、降下ばいじん、土壌、地下水、水質、底質、水生生物、野生生物）から検出されました。

平成13年度では検出感度を向上させたことおよび調査対象を拡大したことにより、平成12年度に検出されなかった媒体等（地下水、水質および野生生物）から新たな検出が確認されています。

・海外における規制値

ドイツにおいては、2,3,7,8-位置換体のPBDDsおよびPBDFsの一部が化学物質法の中の1994年7月6日に改正された化学物質禁止条令によって法的に規制されています。製品中に含まれるPBDDsおよびPBDFsに関して設定された規制値を表-2に示します。

また、米国EPAでは、有害物質規制法（TSCA: Toxic Substance Control Act）により、製品の製造業者や輸入業者に対して、2,3,7,8-位ハロゲン置換異性体の含有に関する試験実施を指示しています。

表-2 ドイツダイオキシン法令における臭素系ダイオキシン類の規制値

グループ A	グループ B
2,3,7,8-TeBDD	1,2,3,7,8-PeBDF
2,3,7,8-TeBDF	1,2,3,4,7,8-HxBDD
1,2,3,7,8-PeBDD	1,2,3,6,7,8-HxBDD
2,3,4,7,8-PeBDF	1,2,3,7,8,9-HxBDD
規制値	
グループ A の総和	……1ng/g(ppb)
グループ A および B の総和	……5ng/g(ppb)

・おわりに

今年度、経済産業省および環境省は、臭素系難燃剤関連施設における臭素系ダイオキシン類の合同調査を行っています。当部では、経済産業省が担当する試料の分析機関として調査に参加しています。各工業会の協力はあるものの、焼却施設などとは異なり、元々が各種の規制対象施設ではないため、試料採取用の測定口の確保など問題は多いと考えます。

【参考資料】

『環境保健クライテリア205 ポリ臭素化ジベンゾ-パラ-ダイオキシン類およびポリ臭素化ジベンゾフラン』（翻訳・発行）社団法人環境情報科学センター（2000年10月）

『ダイオキシン-化学分析-毒性』株式会社エヌ・ティー・エス（1999年10月）

『ポリプロモジベンゾ-パラ-ジオキシン及びポリプロモジベンゾフラン/モノプロロポリクロロジベンゾ-パラ-ジオキシン及びモノプロロポリクロロジベンゾフラン/ヘキサクロロベンゼンの暫定調査法』厚生省生活衛生局水道環境部（平成12年3月）

『ポリプロモジベンゾ-パラ-ジオキシン及びポリプロモジベンゾフランの暫定調査方法』環境省環境管理局総務課ダイオキシン対策室（平成14年10月）

『平成13年度臭素系ダイオキシン類に関する調査結果』環境省報道発表資料（平成14年12月）（環境技術部・片岡）

土壌汚染対策法について

平成14年5月に土壌汚染対策法が制定され、平成15年2月15日から施行されます。土壌汚染対策法の主な内容は、以下のとおりです。

(1) 土壌汚染状況調査

①使用が廃止された有害物質使用特定施設（有害物質の製造、使用または処理をする水質汚濁防止法の特定施設）に係る工場または事業場の敷地であった土地については、その土地の所有者等は、その土地の土壌汚染の状況について指定調査機関に調査させ、その結果を都道府県知事に報告しなければならない。

②土壌汚染により人の健康被害が生ずる恐れがある土地については、都道府県知事は、その土地の所有者等に対して土壌汚染の状況を指定調査機関に調査させ、その結果を報告するように命じることができる。

(2) 指定区域の指定・台帳の調製

都道府県知事は、土壌汚染区域を指定・公示する。

(3) 土壌汚染による健康被害の防止措置

都道府県知事は、指定区域内の土壌汚染により人の健康被害が生ずる恐れがあると認められる場合は、その土地の所有者等または汚染原因者に対し、汚染の除去等の措置を命じることができる。

表1 特定有害物質とその基準値

項目	溶出量基準 (mg/L)	含有量基準 (mg/kg)	項目	溶出量基準 (mg/L)	含有量基準 (mg/kg)
カドミウム	0.01	150	シス-1,2-ジクロロエチレン	0.04	—
シアン化合物	検出されないこと	(遊離シアン)50	1,1,1-トリクロロエタン	1	—
有機りん化合物	検出されないこと	—	1,1,2-トリクロロエタン	0.006	—
鉛	0.01	150	トリクロロエチレン	0.03	—
六価クロム	0.05	250	テトラクロロエチレン	0.01	—
砒素	0.01	150	1,3-ジクロロプロペン	0.002	—
総水銀	0.0005	15	チナム	0.006	—
アルキル水銀	検出されないこと	—	シマジン	0.003	—
PCB	検出されないこと	—	チオベンソルブ	0.02	—
ジクロロメタン	0.02	—	ベンゼン	0.01	—
四塩化炭素	0.002	—	セレン	0.01	150
1,2-ジクロロエタン	0.004	—	ふっ素	0.8	4,000
1,1-ジクロロエチレン	0.02	—	ほう素	1	4,000

## (4) 指定調査機関

土壌汚染状況調査の信頼性を確保するため、技術的能力を有する調査事業者をその申請により環境大臣が指定調査機関として指定する。

## (5) 指定支援法人

汚染の除去等の措置を講ずる者に対する助成、土壌汚染状況調査等についての助言、普及啓発等の業務を行う指定

支援法人を設ける。

ここで汚染された土地とは、法で定めた有害物質が基準値を越えている場合であり、表1にその特定有害物質とその基準値を示します。

本機構でも、今まで培ってきた分析技術と経験を活かして指定調査機関になるべく、準備を進めております。

(環境技術部・本橋)

## 作業環境測定のご案内

環境技術部門では、業務のひとつとして「作業環境測定」を実施しております。測定対象事業場に赴き、測定を行うものです。

工場などの作業現場において、作業環境中に有害因子が存在すると考えられる場合、その有害因子を除去、あるいは一定限度まで低減させること、さらにこれらの対策だけでは不十分な場合、保護具などの個人的なばく露防止の手段を利用すること等によって労働者の健康障害を未然に防ぐことが必要になります。

ここで、作業環境中に存在する可能性がある有害因子として、有機溶剤、鉛およびその化合物、特定化学物質等の有害化学物質、じん肺の原因となる粉じん等の有害物質のほか、電離放射線、電磁波、有害光線、騒音、振動、高温・低温、高湿度等の物理的因子等もあります。

さらにこの対策が有効かどうかを定期的に（あるいは必要に応じて）見直し、時にはこの対策を改善する作業が「作業環境管理」です。また、「作業環境管理」の一助として、作業環境中にこれらの有害因子がどの程度存在し、そこで働く労働者がどの程度有害因子に晒されているかを把握する作業が、「作業環境測定」とよばれるものです。

当部門では、粉じん、有機溶剤、特定化学物質等、金属類の4つの区分の作業環境測定において、有資格者の作業環境測定士が出向き、現場の下見から測定ポイントのデザイン、サンプリング、分析までを行い、委託事業場の作業環境管理のお手伝いをさせていただいております。詳しくは担当者（東京事業所 赤木、秋葉、高峰）までお問い合わせください。

(環境技術部・高峰)

### シリーズ トキシコロジーの新しい展開① —トキシコゲノミクス—

化学物質のリスクを評価し適切に管理する社会システムを構築する目的で平成12年12月に策定された経済産業省の「化学物質評価管理プログラム」を実施するため、新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）から委託された研究開発プロジェクトの一つとして、トキシコゲノミクスの解析手法を取り入れた発がん性予測手法の確立を目指す「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5ヵ年計画でスタートしました。

シリーズ最初の特集として、本プロジェクトのリーダー

#### 高精度・簡易有害性（ハザード）評価システムの開発 名古屋市立大学大学院医学研究科実験病態病理学 教授 白井 智之

##### 1. はじめに

近年の分子生物学における急速な技術革新はさらなる分子生物学手法の開発を可能にし、その一つとしてDNAマ

である名古屋市立大学大学院医学研究科実験病態病理学教室教授白井智之先生が昨年9月に開催されたNEDO Forum 2002（第22回事業成果報告会）でご発表になった原稿を白井先生の許可を得て掲載させていただくことにしました。

毒性試験の現状を分かりやすく概括され、従来の方法論では解決できない問題に対する新しいアプローチについて解説されています。そこで提唱されている精緻なリスク評価を進めていくための研究課題は、今後のトキシコロジーの展開を考える上で貴重な示唆を与えるものと思います。

(評価研・大塚)

イクロアレイあるいはDNAチップの開発とその応用によって一度に多数の遺伝子の発現を網羅的にみることができるようになった。生物の構造と機能の維持にはDNAに書かれた設計図（遺伝子）にそって、必要な遺伝子が調和の取れた機能を発揮するのが絶対である。したがって化学物質が生体に毒性作用を示すのは調和を維持している遺伝子の機能に不調和を来たしていると言い換えることができ

る。つまり遺伝子発現の変化から、発生するであろう毒性発現を予知することが可能である。DNA マイクロアレイや DNA チップ技術をトキシコロジーに応用し、遺伝子発現を指標として毒性を含めた化学物質の特性を解明しようとするのがトキシコゲノミクス (toxicogenomics) である。

## 2. 毒性試験の現状

環境中に存在する化学物質等の毒性評価にはラットやマウスなど実験小動物に投与する毒性試験が用いられている。毒性評価はヒトに対するリスク評価とそれに基づくリスク管理を最終目的として行われるが、専門知識を十分にそなえたスタッフのもと、設備の整った研究施設で行う必要があり、また結論が出るまでには数年にわたる期間とそれにとまう多額の費用が必要である。その結果は毒性の有無、毒性の強さや種類、臓器特異性などを明らかにし、また用いた実験動物における無作用量も明らかにされる。しかし実際にヒトに対する毒性の有無やその強さについては動物実験における毒性データを基準とした推定の域を出ていないのが現状である。ヒトが暴露されるであろう環境中の種々の化学物質すべてについて、長期間の動物実験によるリスク評価を施行することは不可能である。長期にわたって動物への投与を行わなければならないことから、多量の被験物質を使用することになる。物質によっては必要量を用意することが困難なことや合成に費用がかさむこともあり、毒性試験をいっそう難しいものになっている。この膨大な数の化学物質の毒性評価をより簡便に、しかも短期間に、正確性を持って予測できる方法が開発されることが化学物質の安全性に携わる研究者や行政関係者の多年の切望であり、夢でもある。さらに従来の動物実験手法で得られた毒性発現を現象からのみ捉える方法では毒性のヒトへの外挿を含めた評価や用量・作用相関の解析、また複合暴露の評価における大きな壁を破ることが困難であろう。現在我々が直面している有害物質の暴露のリスク評価における問題点の一つはなぜ毒性が出るかのメカニズムの解明が不十分なことである。化学物質の毒性発現には暴露を起点として、体内への吸収、分布、代謝活性化、解毒化など化学物質の体内動態に関わる諸要因に加えて、標的組織あるいは細胞の防御能力や修復能力などの因子が複雑に相互に関連している。また毒性についても一般毒性から、発がん性、神経毒性、生殖毒性など数多くあり、それゆえメカニズムの解明はいっそう複雑化しているといえよう。

これまでは毒性発現のメカニズム解明の一助として、多くて数種類の遺伝子について解析が行われてきたに過ぎない。遺伝子発現を網羅的に検討することによって、化学物質固有の遺伝子発現形式がわかれば、逆に遺伝子発現形式から化学物質の毒性の特性が明らかにできるのではないかと期待が高まってきた。すなわち毒性と遺伝子の発現を連動させることによって毒性の mode of action が理解で

き、さらに遺伝子発現の変化から毒性の性質が推察できるようになることが期待される。

## 3. 研究の目的と概要

本研究のプロジェクトは多種ある毒性の中でもっとも社会的に重大である発がん性の同定をトキシコゲノミクスの手法を用いて行おうとするものである。従来の発がん性試験は前述のごとく、時間と費用、設備など大きな課題をかかえている。したがってトキシコゲノミクスの利点を応用して短期間にしかも高精度に発がん性を予測することができれば社会的な意義は計り知れない。

一般毒性試験あるいは発がん性試験の基本になっているのは病理組織学的検索である。言うまでもなく病理組織学の歴史は極めて長く、しかも現在も発展している学問である。系統だった病理組織学の体系の裏付けがあって初めて毒性評価が可能になっていることを考えると、トキシコゲノミクスすなわち遺伝子発現のパターンについての系統だった学問付けが極めて大切である。検討しなければならない課題として、①どの実験動物を試験に用いるか、つまりラットかマウスか、②雄なのか雌なのか、③どの臓器の遺伝子を検討するのか、④化学物質の投与期間をどうするか、など多くの選択をしなければならない点がある。いずれはラットとマウスの両者についてデータを集積する必要があると考えられるが、臓器についても主要なものは研究対象としてカバーしなければならない。現時点ではとりあえずトキシコゲノミクスによる有害性の早期検知がどれだけ有用かどうかを見極める基礎データの蓄積が必須である。そのためには表に示すごとく、代表的な化学物質を選択し、それについてのデータ (遺伝子発現プロファイル) を構築することから始めなくてはならない。

選択すべき代表的な化合物についてはこれまでにげつ菌類で得られた毒性に関する十分量の情報があることが必須である。その場合肝臓は毒性の標的となりやすいことと、しかも RNA を十分に抽出しやすいことから、最初に選択すべき臓器と考えられる。

幸い発がん性試験が行われた物質は多く、それらの物質の関連する種々の毒性データも豊富である。発がん物質には遺伝子障害性と非遺伝子障害性の2種類があり、さらに各々を多種のカテゴリーに分けることができる。したがってカテゴリー別の遺伝子発現のプロファイルを構築することが可能である。

基礎的なデータの蓄積には実験条件をはっきりとさせることが大切である。動物の種類、性別、投与用量、投与経路、投与期間、臓器摘出までの実験期間、対象とする臓器など、あらかじめプロトコルを十分に練っておく必要がある。これによってカテゴリー別の化学物質の暴露とそれに起因する疾患に共通する遺伝子変化の情報を蓄積することができる。情報の蓄積と解析を進めることにより遺伝子の

発現パターンをベースにした化学物質の新たな定義を作ること可能となろう。マイクロアレイを用いた遺伝子発現の解析は一度にかつ比較的簡単に遺伝子発現の増減がわかるが、これらのデータが正しいかどうかを確認するvalidationの実施も不可欠な課題である。これに加えて目的に沿ったより適切なマイクロアレイの製作も可能となる。

これまでの毒性学あるいは毒性病理学で蓄積されてきた知識やデータは一部の例外を除いて世界中で共有されてきた。トキシコゲノミクスで得られるデータはアレイあるいはチップの種類によって当然のことながら異なってくる。したがってトキシコゲノミクスの発展には不可欠な要素であるデータベースの公開やデータの共有化を如何に行うかはきわめて重大なしかし困難な課題といえよう。

#### 4. トキシコゲノミクス将来の可能性

再現性のある、確かな情報としてトキシコゲノミクスが認識されれば、それから得られる情報は多大なものと言えよう。①化学物質の毒性発現に関与する遺伝子の絞り込みが可能となろう。それら遺伝子の動きのパターン（遺伝子プロファイル）から新規化合物の毒性の特性が推定できる。この新規化合物の毒性の検知がトキシコゲノミクスの最大の目的とも言える。それに付随して、②用量・作用相関についてのより細かな情報が得られる可能性がある。動物に投与する用量を細かく設定することによって従来の最高耐用量（MTD）を中心とした毒性試験から脱却できる。

ヒトでの安全性の確保には動物実験で得られたデータを画一的にヒトへ外挿する現在の方式をより現実的なものにし、③ヒトへのリスク評価の改善にトキシコゲノミクスが役立つのではないと思われる。具体的な外挿方法はこれ

からの研究成果を待たなければならないが、ヒトで実験をすることはできないことから、ヒトから得られた各種の細胞を用いてin vitroでの遺伝子発現の変化を検討し、実験動物の細胞の発現変化と比較することにより、ヒトでの毒性発現の強さあるいは抵抗性をある程度予測可能になり、これらのデータを基にしてヒトでのリスク評価をより正確なものにできよう。

また④複合暴露の評価もあげられる。ヒトは低用量で数多くの物質に暴露しており、それらは既知の化学物質から未知のものまで幅広い。化学物質は相互に作用しあって相乗的あるいは加算的に毒性を示すが、ときには反対に抑制的に働くこともある。代表的な化学物質を用いての基礎的な科学的データの十分蓄積が不可欠である。

#### 5. トキシコゲノミクスの有用性の鍵はなにか

歴史の長い形態学を主体としたトキシコロジーは壁に突き当たっていると言っても過言ではない。トキシコゲノミクスは長年にわたって培われてきた毒性病理学の手法をさらに洗練されたしかもより正確な毒性評価手法にするものと期待される。しかしそのためには従来の実験動物を用いた毒性試験や形態学に根付いた各種の病変の知識と理解が不可欠であることに異論はないであろう。

さらに現在遺伝子発現の変動だけではなく、産物である蛋白質を解析するプロテオミクスの技術もこれから大いに活用される分野であり、病理形態学、臨床生化学、トキシコゲノミクス、プロテオミクスなど複数の技術が協調することによって化学物質の安全性評価が飛躍的に進歩することが期待される。これには他分野の専門家の英知を結集して、目的に向かった集学的協力によってはじめて成り得る研究課題と言える。

#### 編集後記

謹んで新春のお慶びを申し上げます。

第40号新春号をお届けいたします。

巻頭言は、「化学物質の安全性評価へのチャレンジ」について名古屋市立大学名誉教授伊東信行先生から頂戴しました。誠にありがとうございました。

今回の特集は化学標準部門および環境技術部門について

掲載させていただきました。また新たにシリーズとして「トキシコロジーの新しい展開」がスタートしました。

今後とも、本機構の業務内容および活動を掲載させていただく予定です。

本年もよろしくご厚情賜りますよう、お願い申し上げます。（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40号 冬季号 発行日 平成15年1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