

CERI NEWS

No.82 2016 October

CONTENTS

● 巻頭言

食品安全に関する新たなリスク評価方法の開発と実用化に向けて
～内閣府食品安全委員会における取り組み～

内閣府 食品安全委員会事務局
評価技術企画推進室長 橘 薫子

● 業務紹介

(定量的)構造活性相関((Q)SAR)モデル等による予測手法
摩擦係数の測定

● 技術情報

ガスクロマトグラフ-タンデム質量分析計(GC-MS/MS)による
メタボロミクス
ゼブラフィッシュ胚を用いた発生毒性試験
-胚への化学物質取込量の測定及び速度論的解析-

● 本機構の活動から

第21回化学物質評価研究機構研究発表会開催報告
化学物質管理ミーティング2016出展
JASIS 2016 出展
CERI賞表彰報告
・日本分析化学会 先端分析技術賞/CERI評価技術賞
・日本ゴム協会 CERI若手奨励賞及び最優秀発表論文賞
・日本環境毒性学会 CERI学会賞

● お知らせ

平成28年度CERI寄付講座
平成29年度CERI公募型研究助成の募集

● 編集後記

食品安全に関する 新たなリスク評価方法の開発と実用化に向けて ～内閣府食品安全委員会における取り組み～

内閣府食品安全委員会事務局

評価技術企画推進室長 橘 薫子



化学物質や汚染物質などの毒性評価は、従来、動物実験等のデータに基づいて行われておりますが、評価の対象となる物質によってはデータが十分ではなくリスク評価が難しいことや、動物実験には多大な時間や費用が必要であること、加えて動物福祉の観点から動物実験の削減・廃止の流れも国際的に進んできていることなどから、新たな評価方法の開発と導入が課題となっています。

諸外国では OECD（経済協力開発機構）、EFSA（欧州食品安全機関）等をはじめとして、様々な国際機関や政府機関、大学・研究機関など多くの関係機関において、（定量的）構造活性相関（(Q)SAR）などの *in silico* 評価方法の開発や実用化の取り組みが進んでいます。また、日本国内でも化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律（化審法）のデータを活用した *in silico* 評価方法の開発プロジェクトが実施され、成果の一部が化審法の運用に活用されているほか、医薬品や環境の分野でも活用・検討がなされています。

食品安全委員会は食品中に含まれる可能性のある化学物質や微生物などがヒトの健康に与えるリスクを科学的知見に基づいて評価していますが、このような背景も踏まえ、より迅速かつ信頼性の高い新しい評価手法について、様々なハザードへの横断的な適用も念頭に置いて検討する必要性が高まっています。さらに、例えば食品中のアレルギー物質などの新たなハザードに対するリスク評価系の確立も必要となっています。こうした状況に対応するため、2015 年 4 月に食品安全委員会事務局内に評価技術企画室を設置しました。

さらに、2016 年 4 月には、食品安全委員会に評価技術企画ワーキンググループを設置して、遺伝毒性あるいは反復投与毒性を予測する (Q)SAR や毒性学的懸念の閾値（TTC）、定量的確率論的評価方法の活用可能性等について、公開での審議を進めています。過去 2 回のワーキンググループ会合では、(Q)SAR やその他の評価法の活用に向けての現状と課題についての整理や、米国 FDA（食品医薬品局）および日本国内でのデータベース構築・活用状況などについての情報提供と質疑などが行われました。

また、平成 29 年度食品健康影響評価技術研究課題として、「*in silico* 手法を用いた評価方法の確立に関する研究」や「確率論的評価手法に関する研究」の公募も行っており、有用な研究成果が得られることを期待しているところです。

今後は、これらの研究成果や、関係省庁との情報交換、欧米の関係機関との連携協力なども進めながら、評価技術企画ワーキンググループでの審議を深め、(Q)SAR 等をはじめとする *in silico* 評価方法のためのデータベースや指針の整備を行う等、食品安全分野のリスク評価への応用・実用化に向けた取り組みを進めていきたいと考えています。

業務紹介

(定量的) 構造活性相関 ((Q)SAR) モデル等による予測手法

安全性評価技術研究所 赤堀 有美

1. はじめに

(定量的) 構造活性相関 ((Q)SAR) モデル等は、試験を実施することなく、化学物質の物理化学的性状、環境中運命あるいはヒトへの健康影響や生態に与える影響等を「予測」することができます。この予測法には、大きく分けて、(定量的) 構造活性相関 ((Q)SAR) モデルと read-across (リード・アクロス) の2つの手法があります。これらの手法は、創薬分野におけるスクリーニング、農薬や一般化学物質等における毒性の評価等に広く用いられています。例えば、欧州の化学品規制である REACH 規則や米国における TSCA では (Q)SAR モデルや read-across により取得した予測結果を登録や申請に使用することができます。また、GHS 分類の一部の項目において、(Q)SAR モデルの予測結果を活用することができます。本機構では (Q)SAR モデル等を用いた予測や予測結果を用いた申請等に用いる文書の作成等を実施しています。今回は、このような業務で使用している2つの手法、(Q)SAR モデルと read-across について概説します。

2. (Q)SAR モデルを用いる手法

(Q)SAR モデルには、図1に示す2つのタイプがあります。ひとつは、化学構造や物性等の定量的なパラメータを用いて統計的に得られる定量的構造活性相関 (QSAR) モデル (定量的な予測式) であり、LC50 や分類結果等を予測できます。もう一方は、専門家判断 (Expert judgment) 等によるアラート構造 (毒性等の発現に寄与する部分構造) に基づき構築される構造活性相関 (SAR) モデルであり、変異原性や感作性の有無等の定性的な予測ができます。

(Q)SAR モデルは、物性や毒性等の活性を予測したい物質の構造に関する情報を入力するだけで、その物質の特性に関する知見が得られる非常に便利なツールです。しかし、どんな物質にも適用できるわけではなく、予測が行えない物質もあります。このような、(Q)SAR モデルの限界性や信頼性を考慮する際に留意すべき事項について、「OECD(Q)SAR モデル検証の原則 (図2)」を OECD が 2007 年に公表しています¹。この原則は、行政が (Q)SAR モデルを用いる際に参考にすべきものとして作成されていますが、企業等における (Q)SAR モデルの結果の適切な評価、活用におけるヒントにもなります。

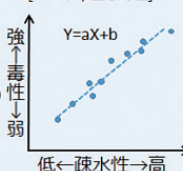
OECD(Q)SAR モデル検証の原則における原則1では、その (Q)SAR モデルがどのエンドポイント (試験法、対象とする毒性エンドポイント等、生物種、性別等) を予測するかを明らかにする必要性を示しています。原則2では、(Q)SAR モデル構築に用いられたアルゴリズムの明確さが求められています。原則3は、当該 (Q)SAR モデルを適用してよい物質の範囲 (適用範囲) に関するもので、予測結果の信

(Q)SARモデル ((定量的)構造活性相関モデル)

QSARモデル (定量的構造活性相関モデル)

例: ECOSAR, TOPKAT, MultiCASE等

[イメージ; 生態毒性]



SARモデル (構造活性相関モデル)

例: DEREK Nexus等

[イメージ; 変異原性]

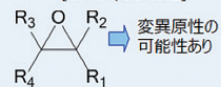


図1 (Q)SAR モデルの種類

頼性に係る項目であるため重要な原則です。原則4は、当該モデルがどのような予測精度で予測が行えるのか、といった評価に関する項目になります。(Q)SARモデルについては、一般的には「適合性（モデル構築に用いたデータセットに対してどの程度予測できるかの評価）」及び「予測性（モデル構築に用いていないデータセットに対してどの程度予測できるかの評価）」への関心が高い傾向にあります。

- 原則1：エンドポイントの定義
 原則2：曖昧さのないアルゴリズム
 原則3：適用範囲の定義
 原則4：適合性、頑健性、予測性の適切な評価
 原則5：可能な場合、メカニズムに関する解釈

図2 OECD(Q)SARモデル検証の原則¹

原則3で定義される(Q)SARモデルの「適用範囲」の中で実施した適合性や予測性の評価でなければ、意味のある評価にならないことを理解しておくことも重要です。最後に原則5のメカニズムに関する解釈については、「可能であれば」との表現が加えられていますが、これはメカニズムに関する解釈を必ずしも行えないケースがあるためと考えられます。(Q)SARモデルにおけるメカニズムの解釈は結果の信頼性を担保する上で重要な要素となるため、可能な限りメカニズムの解釈が行えることが望ましいと考えられます。

(Q)SARモデル検証の原則について大まかにまとめましたが、これらの原則はあくまで行政が(Q)SARモデルを用いることが前提の原則であり、企業で使用する場合において、全てを満たす必要はないかもしれません。企業における(Q)SARモデル利用では、その企業の利用目的に応じた信頼性等に対する考え方を整理した上で、求める信頼性を担保するためにこれらの原則を柔軟に活用できると考えられます。(Q)SARモデルを用いた結果の導出は、化学構造が描画できる程度の知識があれば実施可能ですが、導いた予測結果の妥当性を評価するには専門的な知識に基づく判断が必要となります。しかし、現在ではOECDのガイダンス等^{1,2}に、どのような評価が必要か、ということが明確になってきたこと等により(Q)SARモデルの利用がさらに進むことが期待されます。

3. read-across を用いる手法

read-acrossでは、予測したいエンドポイントについて、類似性に基づき形成されたグループの中にある、当該エンドポイントの「データがある物質（ソース物質）」の情報を用いて、同一グループ内にある「データがない物質（ターゲット物質）」の情報を予測する方法です。

図3では、化学物質の変異原性を評価する*in vitro*試験であるAmes試験の結果をread-acrossで予測するイメージを模式的に示しています。図3では、構造的に類似性のある物質A及び物質Cの結果に基づくread-acrossにより、データがない物質B及び物質DのAmes試験の結果を予測しています。物

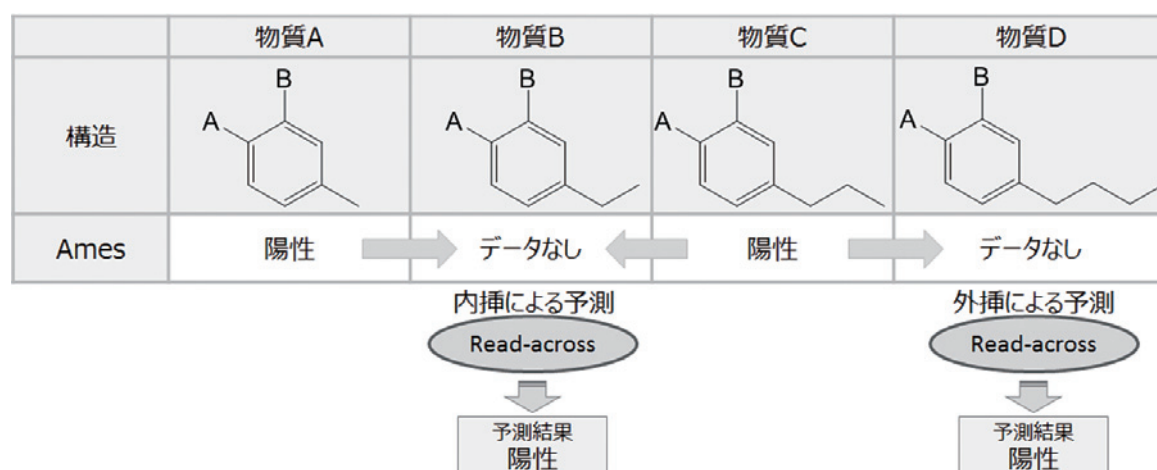


図3 read-acrossのイメージ

質 B の場合、物質 A と C による挟み込みで予測が行えており、これを内挿といいます。内挿による予測は一般的には信頼性が高いものとなります。一方、物質 D は物質 C の結果に基づく read-across を行っていますが、これは外挿になり、物質 D よりも炭素鎖が長い物質の場合どのような結果になるかわからない点等から不確実性があるため、内挿による予測に比べ、信頼性は劣ります。なお、図 3 の例では Ames 試験の結果という定性的な予測をしていますが、定量的な予測を行うことも可能です。

read-across による予測を実施する上で重要なポイントは、いかに「類似性」のある物質グループを形成するか、ということです。これは、類似性があるからこそ、類似の活性を示すと考えられるためです。read-across のためのグループの形成は、図 4 に示すような類似性の考え方に基づいて行います。他にも、「データがある物質」のデータに十分な信頼性があるか、不純物等による評価結果への影響の可能性、グループ化した物質群の中で毒性等の性状に影響を与えるような物理化学的性状の違いがないか

- 共通の置換基又は部分構造
例；-CHO, -COO-, epoxide 等
- カテゴリーにわたる付加かつ一定の変化
例；側鎖長
- 共通の前駆体又は分解物が生成する
例；酸/エステル/塩等
- 共通の組成又は類似の炭素数範囲
例；UVCB（組成が未知か又は不定な構成要素をもつ物質、複雑な反応生成物、あるいは生物物質）
- メカニズム的に類似の物質
例；アセチルコリンエステラーゼ活性阻害

図 4 類似性の考え方

(例、対水溶解度、蒸気圧)、トキシコキネティクスの違い等を考慮する必要があります。このような、read-across を行う上で考慮すべき観点については、2015 年に欧州化学品庁が公表した「Read-Across Assessment Framework」にも記載されており、企業等で read-across を実施する際の参考になります。

read-across を行うためのツールとして最もよく知られているのは OECD QSAR toolbox です。OECD のサイトから無償でダウンロードできるツールであり、様々な規制当局等においても利用されています。OECD QSAR Toolbox は図 5 に示す要素で構成されており、read-across を行うためのグループ形成やソース物質の情報収集をサポートするためのツールが整備されています。

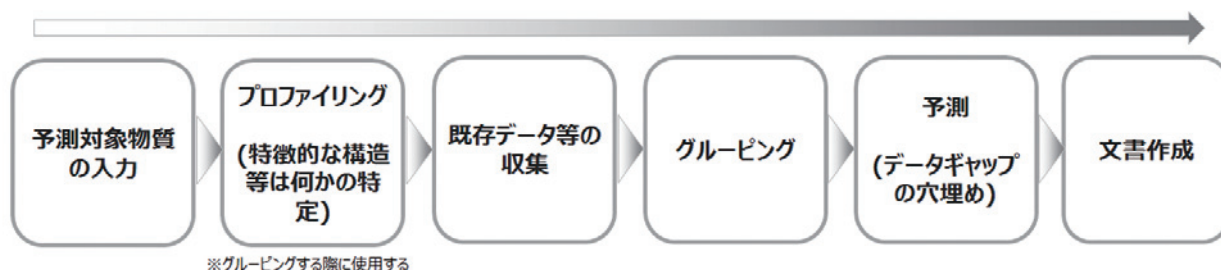


図 5 OECD QSAR Toolbox を構成する要素

4. おわりに

(Q)SAR モデル等により得られた予測結果をどのように解釈すべきか悩むことが多いのではないのでしょうか。本機構では、(Q)SAR モデル開発だけでなく、(Q)SAR モデルや read-across に基づく毒性評価を行ってきた豊富な経験から、データギャップの穴埋め、予測に基づく毒性のスクリーニングによる優先順位付け、医薬品不純物の遺伝毒性評価（ICH-M7）への対応、(Q)SAR モデルの結果を用いた登録用文書の作成業務、(Q)SAR モデル等に関するインハウスミナーの開催等を実施しています。毒性の予測法等に関するご相談等ございましたら、お気軽にお問い合わせください。

- 1 OECD (2007) Guidance document on the validation of (quantitative) structure-activity relationships [(Q)SAR] models.
- 2 NAFTA (North American Free Trade Agreement) (2012) Technical working group on pesticides (TWG) (Quantitative) structure activity relationship [(Q)SAR] guidance document

摩擦係数の測定

理事・高分子技術センター長 近藤 武志

摩擦とは、物体どうしが接触したまま相対的に移動することをいい、物体の動きに逆らうように働く力を摩擦力といいます。ステンレス板の上に置いてある物体を押すと、物体と板の接触面に摩擦力が発生しますが、摩擦力は物体を押した方向と反対方向に働きます。また、物体はその重量によって板を押す力と反対向きに垂直抗力を受けます。この関係を図1に示します。

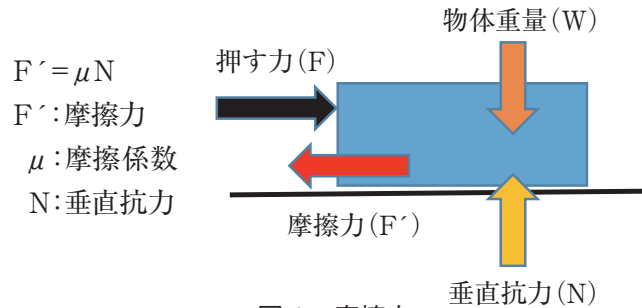


図1 摩擦力

摩擦特性を評価するには、摩擦係数 (μ) がよく使われます。摩擦係数には、動き始めるときに測定される静摩擦係数 (μ_s) と動いているときに測定される動摩擦係数 (μ_D) に分けられ、 $\mu_s > \mu_D$ の関係があります。

代表的な測定方法には、水平法と傾斜法があります。

(1) 水平法

JIS K 7125『プラスチックフィルム及びシート－摩擦係数試験方法』に規定されている方法であり、多くの試験機が市販されていますが、万能試験機を利用する方法(図2)がよく使われます。

測定は、すべり試験片(63×63mm:40cm²)の重量を200g(1.96N)に調整して、相手材の上に載せ、100mm/minの試験速度で滑らせたときの力を測定します。得られるチャートは、図3のようになります。動き始めの最大荷重が静摩擦力であり、動いている状況で発生する力の平均値が動摩擦力となります。

摩擦係数の計算は、

静摩擦係数 (μ_s) = 静摩擦力 (F_s) / 物体重量 (W)

動摩擦係数 (μ_D) = 動摩擦力 (F_D) / 物体重量 (W)
となります。

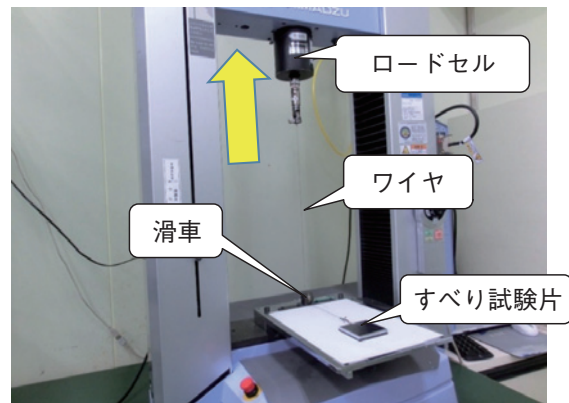


図2 万能試験機を使った摩擦係数測定

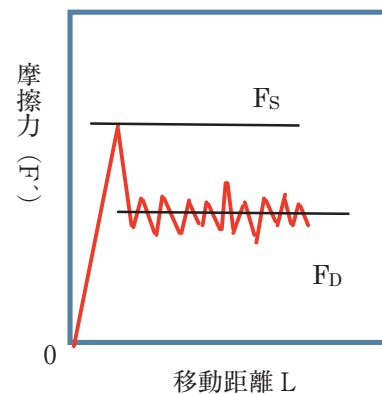


図3 摩擦係数測定チャート

(2) 傾斜法

JIS P 8147『紙及び板紙－静及び動摩擦係数の測定方法』に規定されている方法で、斜面と物体の間に生じる静摩擦係数を求める方法です。物体を斜面に置くと、図4のような力関係になります。ここで、 α を傾斜角度、 W を物体の重量とすると、 $W \sin \alpha$ が斜面に平行な力(すべり降りる力)であり、 $W \cos \alpha$ が垂直抗力となります。これらから、静摩擦力は $\mu W \cos \alpha$ となります。

試験片が傾斜によりすべり始める瞬間は、斜面に平行な力と静摩擦力の平衡が崩れる瞬間であるため、 $W \sin \alpha = \mu W \cos \alpha$ で表されます。

これより、静摩擦係数は $\mu = W \sin \alpha / W \cos \alpha = \tan \alpha$ となります。

測定は図5のような装置があり、すべり試験片は $60 \times 100 \text{ mm}$ 、 1000 g とします。角度は、毎秒 3° 以下の速度で上昇し、試験片のすべり始めの角度を求めます。

このように摩擦係数の測定は比較的簡単にできますが、摩擦面が均一であるという条件が必要です。そのため、製品形状で測定する方法もよく使われます。

JIS T 8101『安全靴』では、図6のように靴を足型に履かせ、 500 N の垂直力で摩擦係数を測定します。

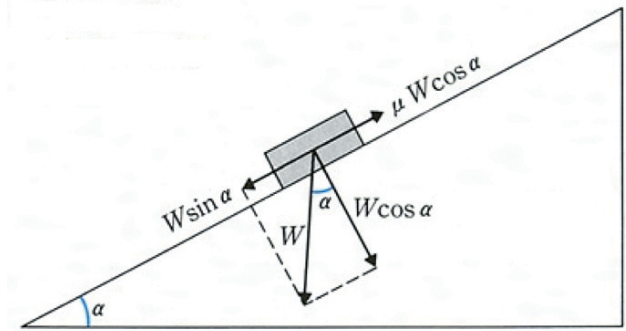


図4 傾斜法の力関係



図5 摩擦係数測定装置（傾斜法）



図6 靴のすべり試験機

摩擦の基本法則に、アモン－クーロン法則があり、次の3つの法則に従います。

第一法則：摩擦力は荷重に比例する（摩擦係数は、荷重によらない。）。

第二法則：摩擦力は見かけの接触面積によらない。

第三法則：動摩擦は滑り速度によらない。

高分子技術センターには、他にも床すべり試験機や摩擦現象で発生する摩耗を計測する試験装置も数多く設置していますので、詳細はHPからお問い合わせください。

ガスクロマトグラフ・タンデム質量分析計 (GC-MS/MS) によるメタボロミクス

東京事業所環境技術部 瀬戸 遼也

1. はじめに

メタボロミクスとはアミノ酸、核酸、糖類、アミン等の生体内における代謝物総体（メタボローム）を対象とした網羅的な解析（オミクス解析）のことをいいます。

オミクス解析にはメタボロミクスのほかに遺伝子を対象としたゲノミクス、タンパク質を対象としたプロテオミクス等があります。メタボロミクスはこれらに比べ、対象となる物質が少なく網羅的な解析が行いやすい、ゲノム情報に依存しない等の利点があり、これまで困難であった生体反応の解明に有効であると期待され、近年盛んに研究が行われています。

メタボロミクスの解析対象はヒト、動物、食品、微生物、植物等多岐にわたり、生体試料中の代謝物について定性的及び定量的な情報を得ることにより、医薬品の副作用のメカニズムの解明、疾患バイオマーカーの発見、代謝酵素の機能解明、食材の品質予測のモデル作成、発酵生産分野における発酵の効率化等様々な分野に応用することができます。具体的な例としては、健常者とがん患者の血漿中の代謝物を比較することによるがん診断に利用できる代謝物の特定、高級茶と低級茶に含まれる代謝物の比較による品質予測モデルの作成等が挙げられます。

このようにメタボロミクスは試料中に存在する代謝物を一斉に分析することにより生体内の情報を包括的に捕えるため、代謝物を一斉に分析するにはそれらを高度に分離し同定及び定量する分析機器が必要となります。現在では主に液体クロマトグラフ・質量分析計（LC-MS）、キャピラリー電気泳動・質量分析計（CE-MS）等の機器が用いられていますが、ここでは本機構が早くから注目し、分析を行ってきたガスクロマトグラフ・タンデム質量分析計（GC-MS/MS）を用いたメタボロミクスを紹介します。

2. GC-MS/MS を用いた親水性代謝物ターゲット分析

GC-MS/MS は、通常、比較的揮発性の高い物質を分析するのに適しており、揮発性の低い物質を分析する場合は誘導体化を行い、分析対象物質を気化しやすい物質に変換する必要があります。親水性の代謝物の多く、例えば糖等は揮発性が低いため、GC-MS/MS で分析を行うにはこの誘導体化を行う必要があります。親水性代謝物の分析では試料から親水性代謝物を抽出後、誘導体化を行い、分析を行います。試料が血漿であった場合は、次に示す手順で GC-MS/MS で分析可能な試料を調製します。

- ①クロロホルム、メタノール、水を用いた代謝物の抽出（Bligh-Dyer 法）
- ②上澄み（水層）を分取
- ③凍結乾燥
- ④メトキシアミン塩酸塩（ $\text{CH}_3\text{ONH}_2 \cdot \text{HCl}$ ）を用いたオキシム化
- ⑤トリメチルシリルジアゾメタン $[(\text{CH}_3)_3\text{SiCHN}_2]$ を用いたトリメチルシリル化（TMS 化）

この際、④及び⑤においてオキシム化及び TMS 化という誘導体化をそれぞれ行いますが、④のオキシム化は、カルボニル基とヒドロキシルアミンからイミンが生成する反応で、溶液中で鎖状構造及び環状構造（ α -、 β -フラノース型及び α -、 β -ピラノース型）が存在する平衡状態にある糖を、いずれも鎖状構造を持つオキシム誘導体にするすることで、分析において一つの糖から多数のピークが検出されるこ

とを防ぎ、解析を容易にするために行います (図1)。⑤のTMS化は誘導体化を受ける化合物の-OH、-COOH、=NH、-NH₂ 及び -SH 基中の活性水素HがTMS基 [Si(CH₃)₃] に置換される求核置換反応で、TMS化された物質は極性が低くなり、熱に安定で気化しやすくなります (図1)。このようにオキシム化及びTMS化をそれぞれ行うことで、生体試料中の代謝物の正確な同定、定量及びそれらの一斉分析が可能となります (図2)。

このようにGC-MS/MSにおける代謝物分析では親水性代謝物の誘導体化が必要となりますが、GC-MSにはLC-MSやCE-MSに比べて次の利点があります。

- ①保持時間の再現性がよい
- ②化合物の分離能がよい
- ③検出されるマススペクトルの装置間差が少なく、分析対象物質のライブラリーが充実しているため同定が行いやすい

結果として、信頼性の高いデータを提供することができます。このためGC-MS/MSは親水性代謝物分析において大変有効なツールであるといえます。

本機構はGC-MS/MSによるメタボロミクスを行っており、血漿、動物組織、細胞等の中のグルコース等の糖、糖アルコール、アスパラギン等のアミノ酸、乳酸等の有機酸、カテキン類等を含め約400種類の代謝物を測定可能です。お客さまの目的に合わせた前処理方法・測定方法の組合せ等のご提案もしていますので、お気軽にご相談ください。

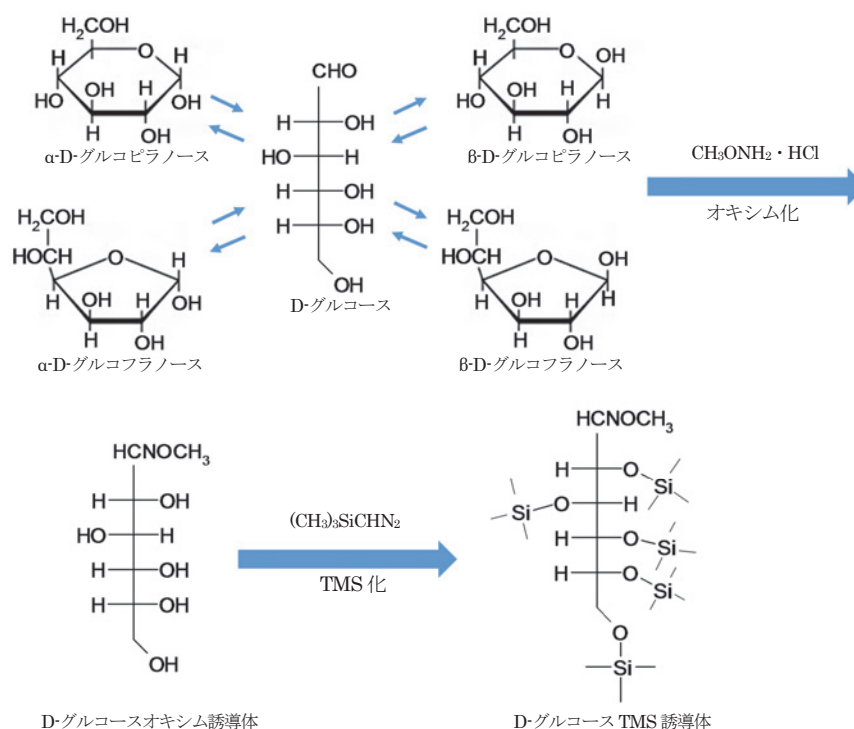


図1 D-グルコースのオキシム化及びTMS化反応

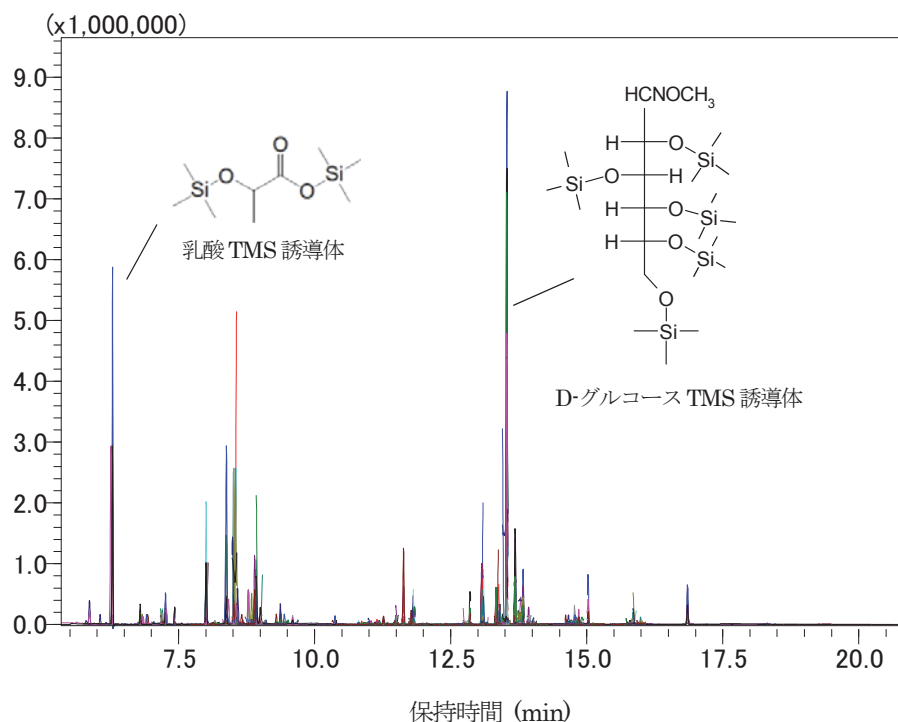


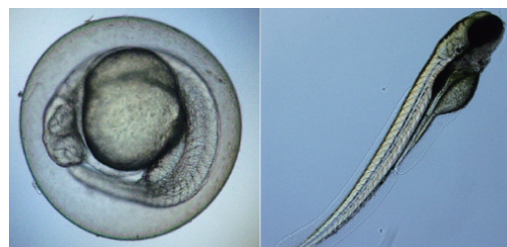
図2 GC-MS/MS で検出された血漿中の親水性代謝物のクロマトグラム

ゼブラフィッシュ胚を用いた発生毒性試験 —胚への化学物質取込量の測定及び速度論的解析—

久留米事業所 縄司 奨

1. はじめに

近年、動物愛護の観点から哺乳動物を用いる既存の発生毒性試験の代替法として、*in vitro* による評価法の開発が進められてきていますが、生物全体で生じる複雑な発生毒性の再現は困難であるのが実状です。そのため、EU諸国で非動物として認識され、遺伝学的にヒトと類似性が高い等の多くのメリットを有するゼブラフィッシュ (ZF、図1) 胚を用いた発生毒性スクリーニング法が注目されています。発生毒性は一般的に主要な器官が形成される器官形成期に最も高い感受性を示すことが知られて



左：受精 24 時間後 (hpf)
右：受精 5 日後 (dpf)

図1 ゼブラフィッシュ胚

おり、山下氏ら (J. Toxicol. Sci., 2014) によって報告された試験系に代表される多くの ZF 胚発生毒性試験では、この器官形成期を十分にカバーするようにばく露期間が設計されています。しかし、これらの試験ではばく露する化学物質の水溶液濃度での評価がほとんどであり、実際に化学物質が胚本体にどれくらいの量が、どれくらいの速度で取り込まれているか、という点についてはあまり議論されておらず、胚への化学物質の取込量や取込速度を実際に測定した例はほとんどありません。

そこで我々は、発生毒性物質の ZF 胚への取込量及び取込速度を測定し、それらの毒性との関係性を調査しました。

2. 実験方法

本研究で用いた化学物質はカフェイン (CA) 及びバルプロ酸ナトリウム (VA) で、これらは ZF 及びげっ歯類あるいはヒトに対して発生毒性を引き起こすことが報告されています (図2)。これらを各設定濃度 [CA : 621 ~ 243 mg/L (公比 4)、5 濃度、VA : 166 ~ 5.19 mg/L (公比 2)、6 濃度] になるよう試験用水にそれぞれ溶解させ、ZF (NIES-R 株) の受精卵を約 6 日間ばく露し、24 時間ごとに顕微鏡下で症状観察を行いました (表1)。具体的には図3に示す観察

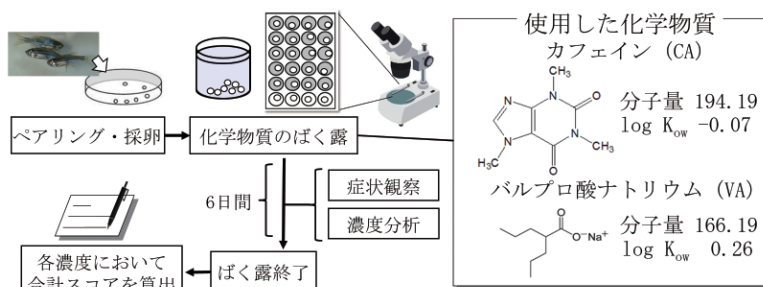


図2 試験の流れと使用した化学物質

表1 試験条件

項目	条件	
試験生物	ゼブラフィッシュ (<i>Danio rerio</i>) NIES-R株 4 hpf以内の胚	
試験用水	人工調製水 (ISO 6341-1982 : OECD TG203 Annex2参照)	
ばく露期間	5 hpf~144 hpf	ばく露容器 [症状観察用] ポリスチレン製24ウェルプレート [胚中濃度測定用] 100 mLビーカー
個体数	1個体/well (12連)	試験液量 2 mL/well
温度条件	28±1℃	明暗条件 14時間明 : 10時間暗

項目について個体ごとに症状を観察し、各項目の重篤度を独自に設定した基準に基づいて A、B、C の3段階で評価することで、各濃度区における合計スコアを算出しました。

さらに、CA の 155 mg/L 区、VA の 41.5 mg/L 区については、24 hpf から 24 時間ごとに個体を取り

上げ、図4に示す手順で前処理を行い、HPLC又はLC-MSを用いて胚への取込量を測定しました。測定した取込量のプロットに対しては、ZF胚を一つのコンパートメントとして仮定した1-コンパートメントモデル（図5）におけるフィッティング解析を実施し、速度論的パラメータを算出しました。

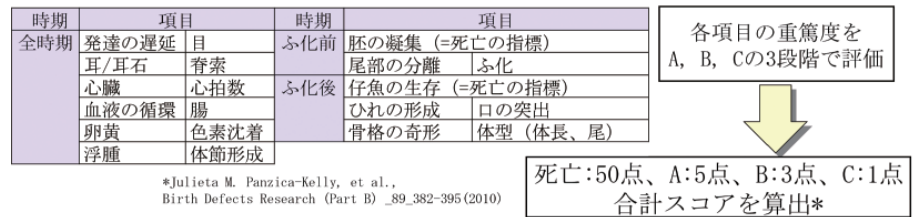


図3 観察項目及びスコアリング

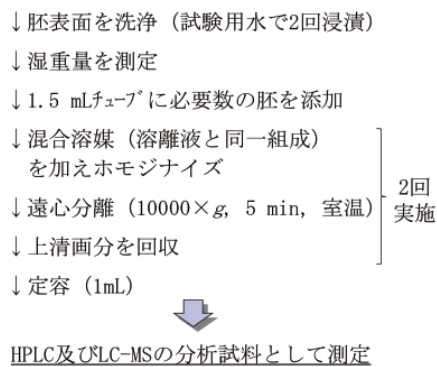


図4 取込量測定における胚の前処理

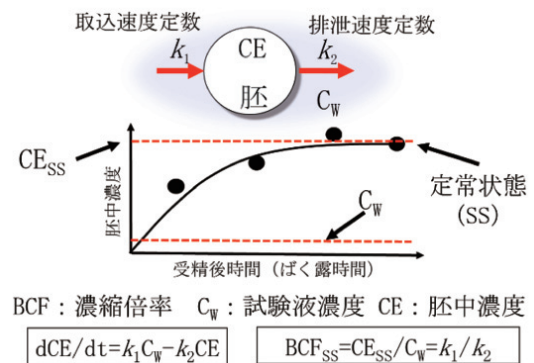


図5 1-コンパートメントモデル

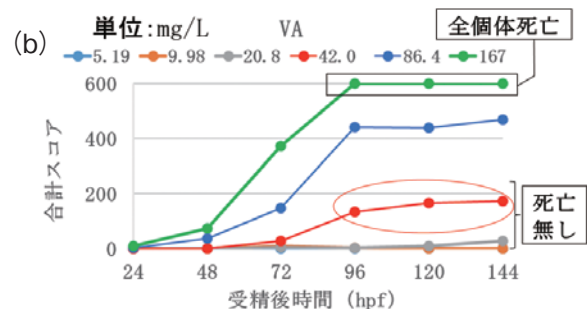
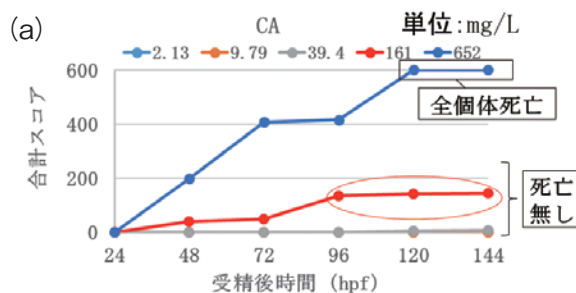


図6 CA及びVAの各濃度の合計スコアの時間推移 (a:CA、b:VA)

3. 実験結果及び考察

各濃度区における合計スコアを算出した結果、CA、VA両方において、発生毒性が顕著に発現している（死亡は除く）濃度では、各濃度の96 hpf以降の合計スコアが横ばいになりました（図6、赤線部）。

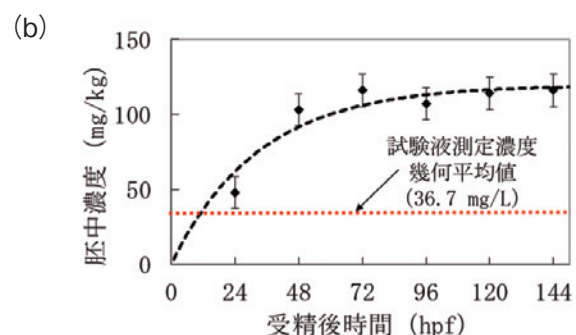
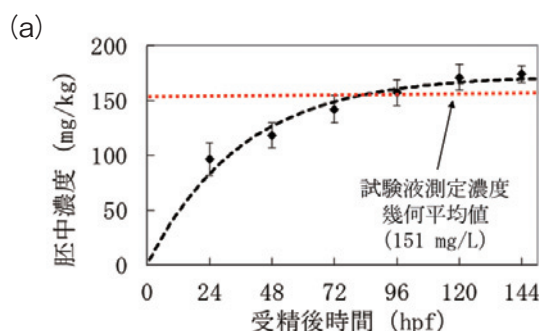


図7 CA及びVAの胚中濃度の時間推移 (a:CA、b:VA、赤点線はばく露した水溶液濃度の幾何平均値を示す)

このことから、最短で 96 hpf で毒性をほぼ見積もることが可能であることが分かりました。

また、24 時間ごとに ZF 胚への CA 及び VA の取込量を測定したところ、CA、VA ともに 24 hpf から取り込みが確認され、経時的に取込量が増加して 96 hpf 前後で横ばいになる結果となりました(図 7)。さらに、1-コンパートメントモデルと仮定した速度論的解析を実施した結果、定常状態になるまでに約 100 時間を要することが明らかとなりました(表 2)。

以上の結果を踏まえると、器官形成期である 5～48 hpf から化学物質が胚に取り込まれており、最短で 96 hpf で毒性をほぼ見積もることができることから、発生毒性試験におけるばく露時間は 96 hpf が適当であることが示されました。

4. まとめ

本研究では、哺乳動物を用いた発生毒性試験の代替スクリーニング法として注目されている ZF 胚発生毒性試験において、胚への化学物質の取込量及び取込速度を測定・解析しました。この ZF 胚への化学物質の取込量及び取込速度に関する知見を得たのは本機構が初めてであり、この知見は ZF 胚を用いた発生毒性試験を実施する上で重要な基礎データであると考えています。

今後は、今回の 2 物質の他に脂溶性の高い化合物群の取り込みに関するデータを取得し、 K_{ow} の違いによって取り込みの挙動の差異を調査する予定です。

なお、本研究で実施した胚の取込量測定に関する技術は、発生毒性物質のみならず広範な化学物質についても適用でき、さらに、ゼブラフィッシュ以外の水生生物種にも適用可能であると考えられます。水溶液濃度による毒性評価ではなく、生物への正味のばく露量に基づく毒性評価が可能となり、汎用性に富む技術であると考えています。

表 2 算出した速度論的パラメータ

	CA	VA
	155 mg/L区	41.5 mg/L区
k_1 (L/kg/h)	0.031	0.087
k_2 (単位無し)	0.027	0.030
BCF_{ss} (L/kg/h)	1.15	2.88
SS_{95}^* (h)	110	98.9

* SS_{95} : BCF_{ss} の 95% (定常状態と定義) に達する時間

本機構の活動から

第 21 回化学物質評価研究機構研究発表会開催報告

平成 28 年 6 月 10 日、第 21 回化学物質評価研究機構研究発表会を経団連会館において開催しました。

発表会は、本機構理事長細川幹夫の挨拶で始まり、基調講演として経済産業省化学物質管理課長 山内輝暢様に「化学物質の安全管理政策 経済産業省の取組について」という題目でご講演いただきました。

その後、本機構職員による研究発表を 3 題、昨年度 CERI 公募型研究助成の研究成果発表を 2 題、最後に、本



機構の各部門の技術報告7題を発表しました。

発表会に引き続き行われた懇親会では、日頃のご質問等にお答えできる場を設け、発表会の限られた時間で討議できなかった内容や本機構の業務に関連した話題について熱心な議論が交わされました。今後も皆様にとりまして有意義な研究発表会にしたいと考えています。

化学物質管理ミーティング 2016 出展

化学工業日報社主催の第2回「化学物質管理ミーティング 2016」が8月25日、26日にパシフィコ横浜にて開催されました。本展示会は化学物質管理に関しては国内唯一の展示会であり、2日間で延べ8,000人を超える来場者（主催者発表）がありました。

本機構の展示ブースでは、GHS分類に基づくSDSやラベルの作成、改正安衛法化学物質リスクアセスメント義務化への対応支援、化審法対応試験及び申請対応等について紹介を行いました。また、出展社プレゼンテーションでは、「CERIのGHS対応SDS作成支援メニュー～商品価値を高める！効果的なGHS分類とSDS作成の実例～」及び「改正労働安全衛生法対応のポイント～コントロール・バンディングから個人ばく露測定まで～」と題して発表を行い、いずれも定員以上のお客様にご来場いただきました。プレゼンテーションでご紹介した内容はブースでも多数のお問合せをいただき、関心の高さを実感しました。また、お客様のニーズを直接お伺いできる貴重な機会となりました。

大変暑い中、遠方からも多数のお客様に足をお運びいただきました。プレゼンテーション及び本機構ブースにお立ち寄りいただきました皆様に心よりお礼申し上げます。

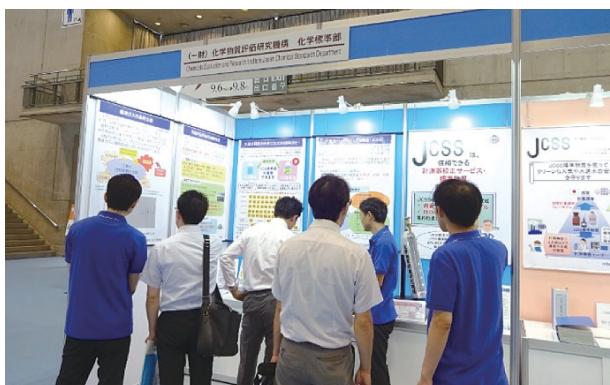


JASIS 2016 出展

一般社団法人日本分析機器工業会（JAIMA）、一般社団法人日本科学機器協会（JSIA）主催の合同展「JASIS 2016」が、9月7日から9日までの3日間、幕張メッセ国際展示場で開催されました。

本機構から、化学標準部が「研究機関コーナー」で標準ガスの基幹比較及び水道法関連の分析に使用できる標準物質等について、クロマト技術部が「一般展示コーナー」で本機構のカラム製品全般について、それぞれの展示ブースにて紹介を行いました。

また、同時開催のJAIMAセミナーで、化学標準部の山澤職員が「これであなたも専門家－不確かさ編」の中で「不確かさ評価の基本的な考え方と化学分析において不確かさ評価に便利なツール」について講演しました。



さらに、クロマト技術部は、併催された新技術説明会において、「ワンランク上の逆相 HPLC 分析のために－ LC から LC/MS まで－」という演題でセミナーを行い、長年のカラム事業で培ってきたノウハウなどを紹介しました。

今回の出展では、多くの方々に本機構を知っていただくよい機会になりました。この場をお借りして、各セミナーへの聴講及び本機構ブースにお立ち寄りいただきました方々に心からお礼申し上げます。

CERI 賞表彰報告

本機構の研究表彰事業である公益社団法人日本分析化学会の先端分析技術賞 /CERI 評価技術賞、一般社団法人日本ゴム協会の CERI 若手奨励賞及び最優秀発表論文賞、日本環境毒性学会の CERI 学会賞の 2016 年度受賞者（敬称略）は次のとおりです。

公益社団法人日本分析化学会

第 9 回先端分析技術賞 /CERI 評価技術賞（2016 年 9 月）

受賞者：佐藤 浩昭（国立研究開発法人産業技術総合研究所環境管理研究部門）

研究名称：「高分解能質量分析を用いた機能性ポリマー材料の構造解析法の開発」

一般社団法人日本ゴム協会

第 9 回 CERI 若手奨励賞（2016 年 5 月）

受賞者：澤田 大輔（株式会社アシックス）

研究名称：「架橋樹脂粉砕物複合ゴムの補強メカニズムに関する研究」

第 18 回 CERI 最優秀発表論文賞（2016 年 5 月）

受賞者：赤坂 修一（東京工業大学大学院）ほか

研究名称：「EHD 対流を用いたナノダイヤネットワーク形成における作成条件の影響」

第 19 回 CERI 最優秀発表論文賞（2017 年 5 月表彰予定）

受賞者：宗野 雅代（京都工芸繊維大学大学院）ほか

研究名称：「スピントラップ法によるポリブチレンテレフタレート熱劣化反応の解析」

日本環境毒性学会

第 3 回 CERI 学会賞（2016 年 9 月）

受賞者：坂本 正樹（富山県立大学）

研究名称：「食物網を考慮した化学物質の生態影響評価」

お知らせ

平成 28 年度 CERI 寄付講座

本機構では、化学物質等、製品の評価、管理技術の発展に貢献できる人材を育成することを目的に寄付講座を開設しています。本年度前期に開講した九州大学、東京工業大学及び明治大学と淑徳大学共催の寄付講座が終了いたしました。多くの方にご参加いただきましてありがとうございました。後期は、九州大学、東京工業大学の寄付講座及び早稲田大学の CERI 連携プログラムを開設いたします。詳細は本機構ホームページをご覧ください。

☆ 九州大学

九州大学大学院工学研究院応用化学部門主催の平成 28 年度 CERI 寄付講座「先端分子材料化学 ～設計、構造、物性、機能化からデバイスまで～」の前期講義が、7 月 30 日をもって無事に終了いたしました。

後期は 11 月 5 日に開講いたします。講義ごとの参加が可能ですので、興味のある方は、是非この機会にご受講ください。

☆ 東京工業大学

東京工業大学 物質理工学院 応化系・材料系主催の平成 28 年度 CERI 寄附講座「ゴム・プラスチックの安全、安心 –身の回りから先端材料まで–」の前期講義が 7 月 30 日をもって無事に終了いたしました。

後期は 9 月 28 日に開講いたしました。講義ごとの参加が可能ですので、興味のある方は、是非この機会にご受講ください。

☆ 明治大学／淑徳大学

明治大学及び淑徳大学共催の平成 28 年度 CERI 寄付講座「安全文化論 ～化学物質のリスク評価～」が 7 月 16 日をもって無事に終了いたしました。

☆ 早稲田大学

早稲田大学主催の CERI 連携プログラムが 10 月 1 日に開講いたしました。今回は、「生活の安全を科学する」と題して、生活の安全・安心について、なぜ問題が起こるのか、その検査・検出方法や問題のありかを科学的に考え、社会や生活のなかにどのように安全を担保していくのかを、さまざまな材料から自分自身で判断できる力を養うことを目的として学びます。

受講の受付は、9 月 28 日をもって締め切らせていただきました。多くのお申込みをいただきましてありがとうございました。

平成 29 年度 CERI 公募型研究助成の募集

本機構では、平成 29 年度 CERI 公募型研究助成のテーマを以下の要領で募集いたします。

1. 研究助成の趣旨

化学物質の評価・管理技術の発展に資する研究を、大学又は公的研究機関の若手研究者から募集し、研究費の一部を助成します。

2. 対象分野

次の分野の研究を対象とします。

- ①ゴム、プラスチック等の高分子材料の評価技術
- ②環境分析、モニタリング技術
- ③標準物質の開発、評価技術
- ④化学物質の有害性評価、暴露評価及びリスク評価技術
- ⑤その他、化学物質の評価、管理に関連する技術

3. 応募資格

3.1 研究者

原則として、40 歳以下(平成 29 年 4 月 1 日時点)で、日本国内の大学又は公的研究機関に所属する研究者とします。

3.2 研究テーマ

申請する研究者が独自に行う研究であり、他の機関からの委託研究や助成を受けている研究等と重複するものは対象外となります。

4. 研究期間

原則として契約日から平成 30 年 3 月 31 日まで

5. 助成金額

1 件当たり 100 万円以内

6. 助成対象費用

助成の対象となる費用は、研究の直接経費とし、研究実施者の人件費及び設備費は原則として対象外とします。

7. 応募期間

平成 28 年 12 月 1 日～平成 29 年 1 月 31 日(必着)

8. 応募方法

詳細は、近日中に本機構ホームページに掲載します。

9. お問い合わせ、応募書類提出先

〒112-0004

東京都文京区後楽 1-4-25 日教販ビル 7 階

一般財団法人化学物質評価研究機構

企画部企画課 担当：渡邊

Tel. 03-5804-6132 Fax. 03-5804-6139

各事業所連絡先

●東京事業所

Tel : 0480-37-2601 Fax : 0480-37-2521
(高分子、環境、標準、クロマト、評価研)

●名古屋事業所

Tel : 052-761-1185 Fax : 052-762-6055

●大阪事業所

Tel : 06-6744-2022 Fax : 06-6744-2052

●化学物質安全センター

Tel : 03-5804-6134 Fax : 03-5804-6140

●久留米事業所

Tel : 0942-34-1500 Fax : 0942-39-6804

●日田事業所

Tel : 0973-24-7211 Fax : 0973-23-9800

●安全性評価技術研究所

Tel : 03-5804-6135 Fax : 03-5804-6139

編集後記

CERI NEWS 第 82 号をお届けします。巻頭言は、「食品安全に関する新たなリスク評価方法の開発と実用化に向けて ～内閣府食品安全委員会における取組み～」と題して、内閣府食品安全委員会事務局 評価技術企画推進室長の橘 薫子様に執筆していただきました。誠にありがとうございました。

また、「化学物質管理ミーティング 2016」「JASIS2016」の本機構ブース及びセミナーへ多くの方にご来場いただき、ありがとうございました。

(企画部 宮田良太)

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

CERI NEWS

発行日 平成 28 年 10 月

編集発行 一般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 E-mail : cerinews@ceri.jp