

# 「化学物質安全特性予測基盤の確立に関する研究」

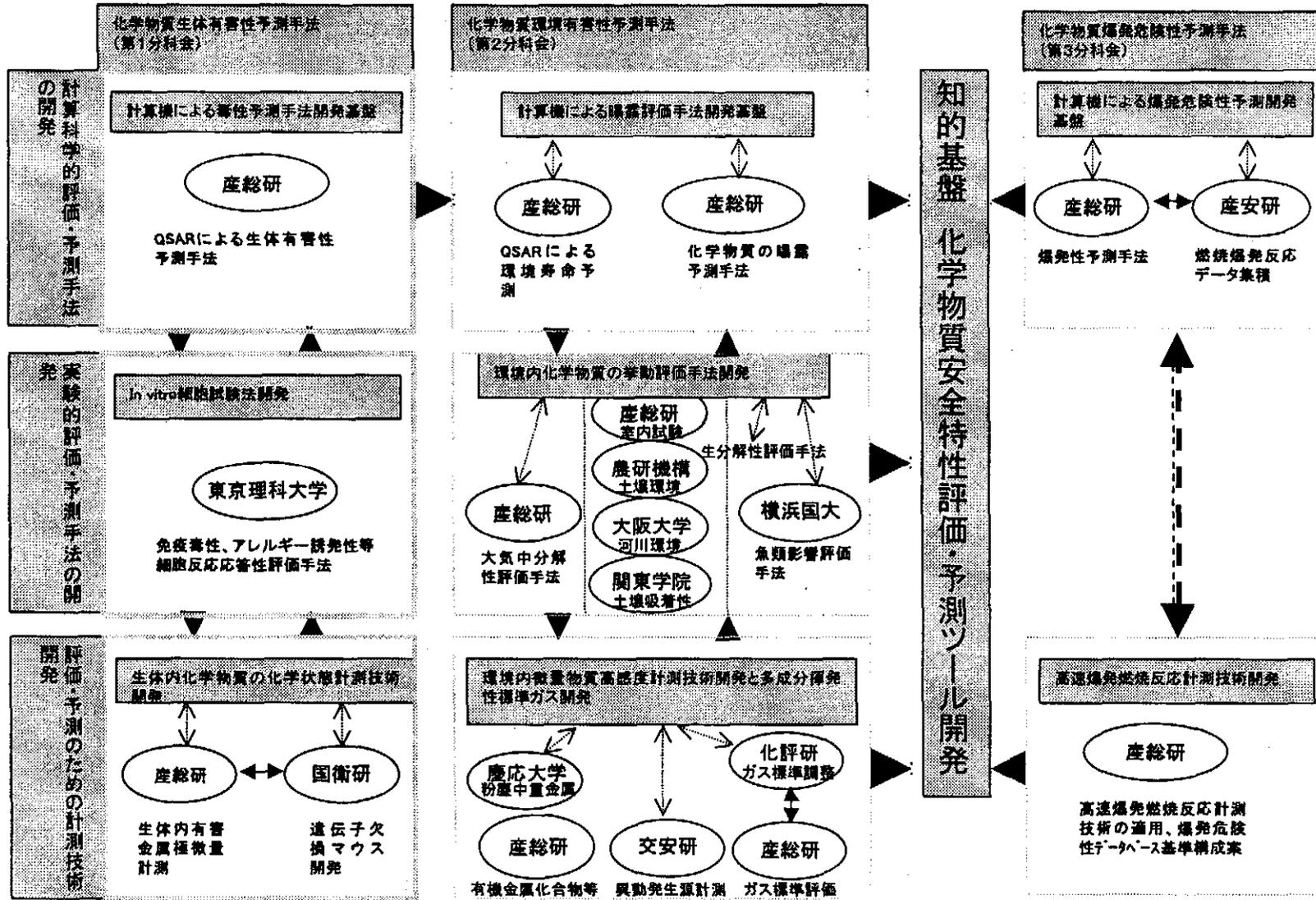
## 1. 研究概要

(H9年～H13年度)

研究代表者:河村 光隆(経済産業省産業技術総合研究所) 他10機関

研究の概要・目標	諸外国の現状等	研究進展・成果がもたらす利点
<p>1 何を目指している</p> <p>・実際の試験を行うことなく、我々の周りに存在する化学物質の安全性を事前に、総合的(人体、環境、爆発など多種に渡る有害性について)に予測・評価する技術の確立を目指す。</p> <p>2 何を研究している</p> <p>・化学物質の生体への安全評価性、環境への影響評価、爆発危険性を予測するために化学物質に関する計測技術、挙動の解明、予測手法を開発する。</p> <p>3 何が新しいのか</p> <p>・化学物質の構造活性相関と安全性予測を結びつけたことがこの研究のポイント。</p> <p>【構造活性相関】</p> <p>物質の持つ構造的な特徴(炭素の一重結合や二重結合の数)と科学的な性質(発癌データなど)との関係を指標化する手法。</p> <p>【化学物質の数】</p> <p>現在、論文発表ベースで焼く1800万種の化学物質が知られている。そのうち世の中に出回っている物は数十万で、その数は年々増える一方であるが、危険性が知られているのはごく一部。危険予測にかかる費用は一物質あたり数千万～数億円。</p>	<p>1 我が国の現状</p> <p>・欧米では主な化学物質についてその危険性についての実験を数多く行い、既に多くのデータを蓄積している。</p> <p>2 我が国の水準</p> <p>・データの蓄積に関しては日本は欧米に遅れを取っている。</p>	<p>1 世界との水準の関係</p> <p>・欧米のデータ蓄積量に対し、日本の実験の繰り返しによるデータ収集によって追いつこうとするのは、現実的な手段ではない。本研究では、莫大な費用と時間を必要としない、構造活性相関に基づく化学物質の安全特性予測手法を行うことで、従来とは異なる切り口で現状からのブレイクスルーを試みるものである。</p> <p>2 波及効果</p> <p>・数十万にも及ぶ化学物質の安全特性を個別に試験するには膨大な時間と費用がかかるが、本研究が最終目的を達成した際には、実地試験を行うことなく、化学物質の安全性を、安価かつ短時間で効果的に予測することが可能になる。</p>

# 「化学物質安全特性予測基盤の確立に関する研究」の研究体制



2. 所要経費一覧

研究項目	担当機関等	研究担当者	平成9年度	平成10年度	平成11年度	研究項目	担当機関等	研究担当者	平成12年度	平成13年度	経費合計
1. 化学物質生体有害性予測手法に関する研究			42,233	43,902	41,988	1. 化学物質生体有害性予測手法に関する研究			37,235	31,668	195,636
(1) 生体内化学物質の高感度微量計測技術開発	通商産業省工業技術院 物質工学工業技術研究所	内藤 昭	18,699	15,392	14,762	(1) 生体内化学物質の高感度微量計測技術開発	産業技術総合研究所	高津 章子	12,974	10,461	70,288
(2) 生体内化学物質の挙動解明	厚生省 国立医薬品食品衛生研究所	井上 達	7,050	6,657	7,182	(2) 生体内化学物質の挙動解明手法開発	厚生労働省国立医薬品食品衛生研究所	井上 達	4,916	4,455	30,260
(3) 生体有害性予測手法 ① 生体反応応答性評価手法開発 ② 構造活性相関による生体有害性予測手法開発	東京理科大学薬学部	武田 健	11,177	12,496	11,856	(3) 生体有害性予測手法開発 ① 生体反応応答性評価手法開発	東京理科大学薬学部	武田 健	9,527	8,174	53,030
ア. 生体有害性予測手法関連	通商産業省工業技術院 物質工学工業技術研究所	田辺 和敏	4,419	4,607	4,323	② 構造活性相関による生体有害性予測手法開発	産業技術総合研究所	田辺 和敏	9,818	8,578	31,745
イ. 新規合成物質による検証	東京工業大学工学部	三上 幸一	3,000	3,750	3,563						10,313
2. 化学物質環境有害性予測手法に関する研究			12,928	14,459	14,969	2. 化学物質環境有害性予測手法に関する研究			130,729	110,865	666,870
(1) 環境内化学物質の計測技術 ① 高感度微量計測技術開発	慶応義塾大学理工学部	田中 茂	7,429	8,614	8,082	(1) 環境内化学物質の計測技術開発 ① 大気粉塵中重金類高感度微量計測技術開発	慶応義塾大学理工学部	田中 茂	6,349	5,523	35,977
② マルチ計測技術開発	通商産業省工業技術院 資源環境技術総合研究所	田中 敏之	2,109	2,078	20,656	② 有機金属化合物と揮発性有害化合物の簡易多成分計測技術開発	産業技術総合研究所	田島 博明	19,276	17,113	98,918
③ 移動発生源計測技術の開発	運輸省交通安全公署研究所	阪本 高志	8,859	9,759	9,467	③ 移動発生源計測技術の開発	交通安全環境研究所	阪本 高志	11,193	5,478	44,758
④ 環境計測機器校正用標準物質の開発	通商産業省工業技術院 物質工学工業技術研究所	加藤 健次	9,244	9,362	9,734	④ 多成分揮発性ガス標準の開発	産業技術総合研究所	加藤 健次	7,917	6,215	42,472
ア. 標準物質評価技術開発	通商産業省工業技術院 物質工学工業技術研究所	丸山 正晴	12,093	13,791	14,003	ア. 評価技術	産業技術総合研究所	丸山 正晴	10,744	9,246	59,877
イ. 標準ガス調製法	(財)化学物質評価研究機構					イ. 調製技術	(財)化学物質評価研究機構				
(2) 環境内化学物質の挙動評価手法 ① 大気中分解性評価手法開発	通商産業省工業技術院 資源環境技術総合研究所	竹内 浩士	19,654	12,208	12,202	(2) 環境内化学物質の挙動評価手法開発 ① 大気中分解性評価手法開発	産業技術総合研究所	竹内 浩士	9,150	8,549	61,763
② 水・土壌中分解性評価手法開発	通商産業省工業技術院 資源環境技術総合研究所	水野 雅夫	9,079	8,854	8,855	② 生分解性評価手法開発	産業技術総合研究所				26,788
③ 微生物生態系への影響評価技術開発	農林水産省農業環境技術研究所	横山 和成	8,343	8,465	8,426	ア. 室内試験系微生物群評価法開発	産業技術総合研究所	藤田 祐一	8,991	7,520	16,511
ア. 土壌影響評価	大阪大学薬学部	那須 正夫	4,908	4,908	4,890	イ. 土壌環境微生物群評価技術開発	農業技術研究機構北海道農業研究センター	横山 和成	6,250	5,585	37,069
イ. 活性汚泥影響評価						ウ. 河川環境微生物群評価技術開発	大阪大学大学院薬学研究所	那須 正夫	3,161	2,748	20,815
④ 水圏生態系への影響評価技術の開発	横浜国立大学工学部	瀬野 敏平	10,338	10,218	10,182	③ 魚類影響評価手法開発	横浜国立大学工学部	瀬野 敏平	8,829	7,612	47,179
(3) 環境有害性予測手法 ① 環境挙動特性簡易予測手法の開発	東京学院大学工学部	川本 真也	4,139	3,610	3,809	(3) 環境有害性予測手法開発					11,358
② 詳細環境運命予測手法開発	通商産業省工業技術院 資源環境技術総合研究所	西門 洋	8,264	13,342	13,300						34,906
③ 暴露予測手法開発	通商産業省工業技術院 資源環境技術総合研究所	駒井 武	9,104	9,669	9,479	① 化学物質の暴露予測手法開発	産業技術総合研究所	駒井 武	20,724	19,891	68,867
④ 構造活性相関等による環境寿命予測手法開発	通商産業省工業技術院 物質工学工業技術研究所	田辺 和敏	10,383	7,877	8,024	② 構造活性相関等による環境寿命予測手法開発	産業技術総合研究所	田辺 和敏	15,349	13,051	54,684
3. 化学物質爆発危険性予測手法に関する研究			34,171	35,418	35,845	3. 化学物質爆発危険性予測手法に関する研究			33,217	23,539	162,190
(1) 高速爆発燃焼反応計測技術開発	通商産業省工業技術院 物質工学工業技術研究所	吉田 正典	17,351	17,531	17,557	(1) 高速爆発燃焼反応計測技術開発	産業技術総合研究所	吉田 正典	18,539	12,035	83,013
(2) 爆発燃焼反応挙動の解明	労働省産業安全研究所	安藤 隆之	8,769	9,076	9,073	(2) 爆発燃焼反応性予測手法開発 ① 燃焼爆発反応データの集積	産業安全研究所	安藤 隆之	4,197	3,998	35,111
(3) 爆発燃焼反応性予測手法開発	通商産業省工業技術院 物質工学工業技術研究所	飯田 光明	8,051	8,811	9,215	② 爆発性予測手法開発	産業技術総合研究所	松永 裕裕	10,481	7,508	44,066
4. 研究運営			219	221	236	4. 研究運営			239	362	1,277
			21,869	22,060	21,856				20,420	16,434	1,025,973

### 3. 研究成果の概要

課題名 (研究代表者) : 化学物質安全特性予測基盤の確立に関する研究 (河村 光隆)

#### 【研究目標の概要】

化学物質は国民生活及び産業活動に不可欠な存在であり、反応の原料や中間体、あるいは最終生成物として10万種類以上の化学物質が扱われているが、毒性等の安全特性が判明している物質はごく僅かである。そのため、安全性が未知の化学物質についてその安全特性の評価が強く求められているところである。

しかしながら、化学物質の安全特性を評価するためには、ヒトを始めとする生物に対する毒性や蓄積性、濃縮性等に加えて、大気・水・土壌等の自然環境条件における分解性や蓄積性、生態影響、及び引火性や発火性、爆発危険性等を評価する必要があるが、実際に個々の物質についてこれらのデータを取得するには、1物質当たり数千万円以上の費用と1年以上の期間を要する上、多数の実験動物の犠牲や大規模野外実験が必要である。このため、実際に試験を実施することなく、新規化学物質の開発の前段階における安全性の事前予測や、既存化学物質の安全性の評価を的確に行う予測手法の開発は総合的安全管理を推進する上で是非とも必要である。また、平成8年7月の閣議において決定された科学技術基本計画においても、研究開発活動等の安定的、効率的な推進を図るための知的基盤整備として、「・・・化学物質・・・これらの研究用材料等に関する・・・安全性、信頼性の確保のための体制の充実・整備を図る。さらに、国立試験研究機関等において、研究用材料等の・・・分析検定方法に関する研究開発を行う」ことの重要性が指摘されている。また、化学物質管理促進法による「汚染物質排出登録」(P R T R) 制度の開始や、ダイオキシンや環境ホルモン問題など、化学物質安全に係る国民の幅広い層にまたがるコミュニケーションを支える科学的な技術基盤の確立と供給が求められている。

本研究開発では、人や生物、環境に対する化学物質の安全性確保に関する知的基盤の整備に資するため、化学物質の安全特性である1.生体有害性、2.環境有害性及び3.爆発危険性の予測手法の開発を目的として、生体内化学物質の高感度な状態計測技術、生体内化学物質挙動の解析手段、環境計測技術、環境内化学物質の挙動評価手法、並びに高速爆発燃焼反応の計測技術等の開発を目的とした。

#### 【研究成果の概要】

第Ⅰ期においては計算科学的・実験的予測システムのプロトタイプの開発、高度計測技術及び化学物質挙動解明の評価手法の開発を行った。第Ⅱ期では、これらの手法について標準化や実的手法化への基礎を確立するため適用性の検討を行い、一部について具体的に国内及び国際的な標準提案の準備が進んでいる。また、一部の手法はインターネット等を通しての一般への公開、行政組織への評価ツールとしての供給し、さらにそれらの手法を有力なツールとするプロジェクトのスタート等へと展開しつつある。

#### 1. 化学物質生体有害性予測手法に関する研究

第Ⅰ期で開発した手法について、その広範な適用性を確保すべく検討・改良するとともに、手法を

適用したデータの蓄積や実的手法化への裏付けを行った。

生体内化学物質の高感度微量計測技術開発においては生体内に取り込まれた有害金属元素、特に生体内での毒性が注目されているアルミニウムについて、キレート試薬を用いた簡便かつ高感度な組織内分布計測法を確立した。特に、新規プローブ剤を合成し、実際の臓器中アルミニウムの分布計測に応用して評価すると共に、プローブ剤の化学構造と組織染色性の関係の検討を進めた。これらの方法並びに知見は、化学物質の代謝や細胞構成成分との相互作用、化学物質に起因する病気の診断や毒性発現機構などの基礎的な解明に資することができると考えられる。

生体内化学物質の挙動解明手法開発においては生体内で活性酸素の影響を例としてとりあげ遺伝子改変動物である、チオレドキシン過剰発現マウス（以下、TGマウス）、チオレドキシンヘテロ欠損マウス（以下、KOマウス）そして対照として野生型マウス（以下、Wildマウス）に活性酸素生成剤パラコート腹腔内に単回投与し、その生体影響に関する大量の病理的、生化学的データを蓄積した。これらのデータから遺伝子改変動物を使用することにより化学物質の影響を明確にすることが出来ることを示した。

生体有害性予測手法開発においては化学物質の生体に対する毒性を評価するために、試験管培養細胞評価系と計算機予測手法を開発した。試験管培養細胞評価系として化学物質のアレルギー誘発性の影響を定量的かつ簡易に評価できるランゲルハンス細胞およびケラチノサイトの株細胞(ELD-1、NCB16)を開発した。I期では免疫毒性についての細胞評価法が確立した。計算機予測手法に関してはニューラルネットワークを用い、構造異性体の構造の違いを反映する記述子を用いてニューラルネットワークで解析した。その結果、有機塩素化合物41種類の中で3種類を除く38種類について実測値に一致し、本法による予測的中率は93%となった。この予測的中率は既存の予測システムの性能を凌ぐものである。

## 2. 化学物質環境有害性予測手法に関する研究

化学物質の環境を経由した人や生物への有害性予測手法の確立に資するため、第I期で開発した手法について、その広範な適用性を確認するとともに、標準化や実的手法化への裏付けを行った。

環境内化学物質の計測技術開発においては、混合標準ガス開発と、高感度・簡易計測技術について、第I期で開発した手法の適用性検討を行い、標準化や実的手法化への裏付けを行った。混合標準ガス開発では、大気汚染防止法優先取組ガス状9物質の単成分標準ガスを元に、混合標準ガス調製法とその信頼性保証のための評価法を開発し、国内での多成分標準ガス供給への技術基盤を確立した。また、後者では、第I期で開発した、レーザー気化や、液体クロマトグラフ、ガスクロマトグラフ等と誘導結合プラズマ質量分析法を統合した、微量重金属や有機金属化合物の高感度・簡易計測実環境計測手法について実環境試料への適用性を検討し、後者については標準情報の作成、JIS・ISO化検討、標準物質保証値確定を行った。

環境内化学物質の挙動評価手法開発においては、第I期で開発した評価手法の適用性を確認するとともに、標準化や実的手法化への裏付けを行った。大気中分解性評価手法開発では相対法によるヒドロキシラジカル分解速度測定法を確立し、経済産業省の新規フロン開発プロジェクトの中で地球温暖化影響評価のキー技術として活用される基盤を作った。生分解性予測手法の基礎としてI期に開発

した種々の環境微生物群集構造解析手法については、それらの活性汚泥、土壌（畑地）、河川等の種々の環境への適用性を検討し、本目的だけでなく、微生物を用いるバイオ技術の鍵となる標準手法確立への基盤を与えた。また、卵・仔魚を用いた魚類簡易影響評価試験法においては標準プロトコールを確定した。

環境有害性予測手法の開発においては、第Ⅰ期で開発した、広域大気曝露評価モデルと、構造活性相関法による生分解性予測モデル等の、適用性の検討及び改良を行い、それらの一般の使用への整備を行った。広域大気曝露評価モデルは、経済産業省における化審法指定化学物質の大気曝露評価や、NEDOプログラム「化学物質のリスク評価及びリスク評価手法の開発」においての大気曝露評価のための重要なツールとして、実使用されつつある。また、生分解性予測モデルは、産総研ホームページで公開され、一般の使用に供されている。

### 3. 化学物質爆発危険性予測手法に関する研究

従来、定性的かつ経験的であった爆発危険性の評価を定量的かつ体系的にするため、Ⅰ期で開発した高速爆発燃焼反応計測技術の高信頼性化と計測システム化及び計算化学的予測手法を含む危険性予測システムとしてのデータの蓄積を行った。

高速爆発燃焼反応計測技術開発においてはレーザー衝撃波を用いて10物質のHugoniot圧縮曲線を簡便に求めることに成功した。テーブルトップレーザーを用いた場合、爆薬・衝撃銃の圧力には到達しないが現状システムにおいて最大約4GPaの衝撃圧力まで測定が可能であった。また、大阪大学レーザー核融合研究センターとの共同研究を行い、タンタルの世界最高圧力（2.2TPa）における状態量計測（Hugoniot測定）に成功した。

爆発燃焼反応性予測手法開発においては、気体物質については、予測に必要な爆発限界の測定条件を規定することができ、ばらつきのない測定値を得ることが可能となり、その結果、予測精度を向上させることができた。液体・固体物質については、ニトロメタンとアルカリとの混合反応を例にとりラマン分光計測した結果、ニトロメタンは水酸化カリウム溶液と反応し、熱的に不安定であるaci-ニトロメタンのアニオンを形成することが実験および計算で示された。また計算手法により化学種によって反応経路の違いによる反応性の違い例えばニトロベンゼン中の水素はベンゼン環と強く結合しているため、アルカリとは反応しないことなどを予測することを示すなど取り組んだ計算予測手法の有効性を示した。

#### 4. 研究成果公表等の状況

##### 【研究成果発表等】

##### 第Ⅰ期

	原著論文	他の誌上発表	口頭発表	合計
国内	36件	28件	270件	334件
国外	59件	0件	23件	82件

##### 第Ⅱ期

	原著論文	他の誌上発表	口頭発表	合計
国内	26件	34件	130件	190件
国外	39(2)件	3件	27件	71件

( ) 内は投稿中で、外数。

【特許出願件数】 11件 (内国内 10件、国外 1件)

【受賞等】 なし

##### 【主要雑誌への研究成果発表】

##### 第Ⅱ期

Journal	IF 値	化学物質生体 有害性予測手 法に関する研 究	化学物質環境 有害性予測手 法に関する研 究	化学物質爆発 危険性予測手 法に関する研 究	合計
Exp. Hematol.	3.261	1			1
Analyst	1.818	1	1		2
Arch. Environ. Contam. Toxicol.	1.437	1			1
J. Plant Res.	1.305	1			1
Chemosphere	1.033	1			1
Journal of Health Science	0.659	4			4
J. Anal. At. Spectrom	3.488		2		2
Appl. Environ. Microbiol.	3.389		2		2
J. Comput. Chem.	2.990		1		1
J. Phys. Chem. A	2.754		2		2
Chem. Phys. Lett.	2.364		1		1
J. Geophys. Res.	2.680		1		1
Atmos. Environ.	1.942		1		1
Phys. Chem. Chem. Phys.	1.653		1		1
Environ. Monit. Assess.	0.839		1		1
J. Appl. Phys.	2.180			1	1
Rev. Sci. Instr.	1.239			1	1
Laser Part. Beams	0.651			1	1
J. Hazard. Mater.	0.424			2	2

## 1. 研究概要

「生物系研究資材のデータベース化及びネットワークシステム構築のための基盤的研究開発」 (H12年度～H13年度、第Ⅱ期)

平成13年度予算額0.9億円(0.9億円)

研究代表者:前田義幸(科学技術振興事業団)他7機関

### 研究の概要・目標

#### 1 何を目指している

ユーザーが、必要とする生物資材情報を一括して検索、情報収集できるシステムのプロトタイプを作成

##### 5年後の目標:

- 日本に現存する生物系研究資材の90%以上を網羅するネットワークシステムの構築

#### 2 何を研究している

- ①既存の異なる仕様のデータベースをネットワーク結合により共有化する技術
- ②ネットワーク上の生物資材情報を複数のアプローチにより情報収集する技術

#### 3 何が新しいのか

従来の生物資材データベースでは、生物種と資材番号を結びつけるものであったが、文献情報、培地情報等生物資材に関する情報を総合的に検索できるシステムとすること。

### 諸外国の現状等

#### 1 現状

米国ではATCC等による研究資材の収集及びその資材を基にしたデータベース作成が進んでいる。

#### 2 我が国の水準

我が国の系統保存機関において収集されている研究資材は米国の十分の一程度に過ぎない。

総合検索できるデータベースはもちろんのこと、生物資材の保存管理・分譲事業も小規模なものが点在している程度である。

注)生物系研究資材:本研究で対象としている生物種に係る研究資材を対象とする。

### 研究進展・成果がもたらす利点

#### 1 世界との水準の関係

総合検索できるデータベースを樹立することにより、我が国の基盤的生物系データベースを確立する。

#### 2 波及効果

生物系ネットワークシステムを構築することにより、医療・創薬分野(例えば、疾病の解明や画期的新薬)や環境保護分野(例えば、浄化や上水処理)等の研究活動を支援する。