

研究分野

研究分野名 環境リスク研究

代表者： 環境リスク研究センター 白石寛明（センター長）

構成者：

環境リスク研究センター

青木康展（副センター長）

[環境リスク研究推進室] 青木康展（室長、併任）、菅谷芳雄、鏑迫典久、松本理（主任研究員）、林岳彦、古濱彩子（研究員）、岡知宏、渡部春奈（特別研究員）、高信ひとみ（准特別研究員）

[曝露計測研究室] 白石不二雄（室長）、中島大介（主任研究員）、河原純子（研究員）

[生態リスクモデリング研究室] 田中嘉成（室長）、多田満（主任研究員）、横溝裕行（研究員）
真野浩行（特別研究員）

[生態系影響評価研究室] 堀口敏宏（室長）、児玉圭太（研究員）、李政勲、漆谷博志（特別研究員）、朴正彩（リサーチアシスタント）

[健康リスク研究室] 平野靖史郎（室長）、石堂正美、黒河佳香、曾根秀子、古山昭子（主任研究員）
藤谷雄二（研究員）、宮山貴光（特別研究員）、赤沼宏美（准特別研究員）

[リスク管理戦略研究室] 鈴木規之（室長）、櫻井健郎、今泉圭隆（主任研究員）、河合徹（特別研究員）

[主席研究員] 藤巻秀和（主席研究員）

資源循環・廃棄物研究センター

[ライフサイクル物質管理研究室] 滝上英孝（室長）、鈴木 剛（研究員）

社会環境システム研究センター

[環境経済・政策研究室] 日引聡（室長）

[環境計画研究室] 青柳みどり（室長）

[環境都市システム研究室] 松橋啓介（主任研究員）、村山麻衣（准特別研究員）

環境計測研究センター

[上級主席研究員] 田邊潔（上級主席研究員）

[環境計測化学研究室] 西川 雅高（室長）

[有機計測研究室] 伏見暁洋（研究員）

環境健康研究センター

新田 裕史（センター長）

[総合影響評価研究室] 中山 祥嗣（主任研究員）

[生体影響研究室] Tin Tin Win Shwe（研究員）

※所属・役職は11月1日時点のもの。また、*)印は過去に所属していた者を示す。

1. 研究成果の概要

1.1 研究の概要

化学物質のリスクについては、人の健康と環境にもたらす著しい悪影響を最小化する方法で化学物質が使用・生産されるという、「WSSD2020年目標」の達成を目指して、人の健康や生態系に与えるリスクを総体として把握し、大きなリスクを取り除くための施策の推進が始まっている。化学物質による環境リスクの管理を一層徹底するとともに、予防的対応を念頭にリスク管理・評価手法を高度化する観点から、化学物質等の未解明なリスクや脆弱性集団に対するリスクの評価・管理に資するリスク評価手法の確立が必要とされている。

環境リスク研究分野では、環境リスク要因として化学物質を当面のターゲットとし、リスクの同定、曝露評価法、健康リスク評価法、生態リスク評価法、並びに、リスク管理に関する手法の高度化を目指し、環境リスクに関する政策・管理に関する研究、リスクコミュニケーションに係る研究を実施する。また、これら一連の環境リスクに関する情報基盤の整備、生態影響試験に係るリファレンスラボラトリ機能などの研究基盤の整備を統合的に推進する。

具体的には中期計画に示された以下の調査・研究①～⑦の到達目標を目指す。

- ① 化学物質の生態影響及び健康影響の評価に関する基盤的な研究を進め、環境行政における試験評価手法の検討およびリスク評価の実施に対して科学的な基盤を提供する。
- ② 化学物質の物理化学的性状、及び、統計的外挿手法に基づく毒性予測手法を開発することにより、施策への活用に必要な毒性予測の不確実性に対する定量的な情報の提供を可能にする。
- ③ 化学物質の人への健康影響、生態系への影響の評価に必要な有害性や曝露にかかわるデータや情報を体系的に整備することにより、環境リスク評価の実施や指針値の策定等の環境施策を推進する基盤を構築する。
- ④ 管理コストと様々な不確実要因を考慮した最適な管理シナリオの作成に貢献するよう、化学物質、貧酸素水塊など、様々な環境かく乱要因の生態系への影響機構を解明し、リスクを評価する。
- ⑤ 多様な有害物質に対する健康リスクの評価に貢献するよう、粒子状物質等の吸入毒性試験を中心に、化学物質の生体影響評価手法の開発と標準化を進める。
- ⑥ 人、生物、水、大気など様々な環境媒体を対象とした高感度・高分離能クロマトグラフ法等による測定法や生物応答試験法等による影響検出法を開発・高度化することにより、網羅的測定による多様な化学物質の曝露と影響の実態把握を可能にする。
- ⑦ 管理戦略策定に必要な基盤構築に貢献するよう、GIS 多媒体モデルや排出シナリオなど、環境分布や排出・曝露状況の解析が可能な数理解析手法を開発する。

これらのうち、特に重点的に取り組む研究として、化学物質の生態リスク評価手法の開発、従来のハザード評価手法では評価できないとされるナノマテリアルの評価法の開発、多数の化学物質の多様な影響や特性を持つ多数の化学物質に対するリスク管理の戦略的な進め方の検討を目標に、化学物質評価・管理イノベーション研究プログラム（中期計画別表2）を実施する。また、環境研究の基盤整備として生態影響試験に関する標準機関（レファレンス・ラボラトリー）と環境リスクに関する化学物質データベース（中期計画別表3）の整備を推進するほか、調査・研究①～⑦のそれぞれの課題の特性に応じて、政策ニーズを踏まえた基盤的研究、研究室単位で行う基盤的研究、東日本大震災支援調査・研究、競争的資金や公募型受託費による調査・研究として実施する。

1.2 今年度の実施計画概要（平成23年度国立環境研究所年度計画に準ずる。）

（1）「化学物質評価・管理イノベーション研究プログラム」（様式3）

生物多様性分野の解析手法を化学物質・貧酸素水塊等の環境リスク研究に適用する。このため、生態毒性分野を新規に加え、生態毒性試験法の改良とともに、数理モデルによるデータ解析によって生態リスクの定量的評価法を開発すること、東京湾底棲魚介類の生態影響評価には、個体群存続可能性や生態系機能に着目した生態リスク評価を目指す。数理モデルでは3種系生態リスク評価モデルの基本的な定式化を実施する（PJ1）。また、ナノマテリアルの人の健康や生態系に対する影響に関しては、金属、カーボン、セラミックスなど、様々な素材からなるナノ材料の中で、使用量、環境やヒトへの曝露の機会などを考慮して、注目すべきナノ材料を抽出する（PJ2）。さらに、気中と水系におけるナノ粒子の分散系を検討する。PJ3：農薬類に対する排出・動態モデル予測手法、PCBに対するFATEモデル検証を実施する。循環・廃棄物センターと連携し、臭素系・リン酸エステル系難燃剤、フッ素系化合物などの環境排出に関する実験的検討を進める（PJ3）。社会環境研究センターと連携し、化学物質の環境リスク管理の在り方を考察する。

（2）環境研究の基盤整備（様式2）

① 生態影響試験に関する標準機関（レファレンス・ラボラトリー）機能の整備

化学物質の環境リスク評価の基盤となる生態影響試験法の国際標準化への対応を行う。国内の当該分野の技術向上に向けた講習会を実施する。法規制上位置付けられている試験用生物（メダカ、ミジンコ、ユスリカ等）については、効率的な飼育体制を整備し、試験機関への提供を行う。

② 環境リスクに関する化学物質データベース

化学物質の環境リスク評価の推進に向けた基盤整備のため、環境リスクに関する最新の研究動向や社会情勢を踏まえて、関係機関と連携し、環境リスクに着目した化学物質に関するデータベース等を構築し提供するために必要な更新を行う。

（3）環境施策に資する基盤的な調査研究（様式2）

政策ニーズを踏まえた基盤的研究として次の3課題を実施する。

① 化学物質の環境排出の新たな推定手法の開発（調査・研究⑦への対応）

化学物質の製造、使用など様々の過程からの排出と人・生物への曝露、およびその時間変動などこれまで配慮が不十分であった諸要因を考慮した新たな排出推定手法を開発する。

② 化学物質の毒性予測手法の開発と活用に関する研究（調査・研究②への対応）

化学物質の有害性（特に生態毒性）予測に必要な情報を収集・整理し、数理モデル等を活用してその予測手法を開発する。

③ 化学物質の作用機序に基づく生物試験手法の開発（調査・研究⑥への対応）

複合的曝露（Combined Exposure）による影響を予測する手法の開発に資するため、作用機序に基づいて物質を類型化し、その活性を評価できる試験法を開発し、試験データを整備する。

（4）研究室単位で実施する基盤研究

① 化学物質のリスク評価手法の体系化に関する基盤研究（環境リスク研究推進室）

② 化学物質の環境経由の曝露・影響実態把握手法の高度化に関する研究（曝露計測研究室）

③ 定量的生態リスク評価の高精度化に資する数理生態学的研究（生態リスクモデリング研究室）

④ 環境リスク因子の環境経由による生物への曝露及び影響実態の把握・検証手法の開発（生態系影響評価研究室）

④ 曝露形態別毒性学的知見に基づく有害化学物質の健康リスク評価手法の開発（健康リスク研究室）

⑤ 化学物質リスク管理戦略研究のための基礎的研究（リスク管理戦略研究室）

（5）東日本大震災復興支援調査・研究（様式2）

津波被災地域の避難所等における環境調査を実施する。(環境健康研究センターと連携)

(6) 所内公募型研究(様式2)

① 胚様体を用いた発生分化毒性学に特化したマトリックスの開発(特別研究)

毒性学の立場から発生分化に対する健康影響を検討することを目的に最適化したマトリックスを開発して、分化誘導の過程を再現性良く、精密に制御することを可能にし、毒性研究に有力な手段を提供することを旨とする。(継続課題:最終年度)

② 東京湾における底棲魚介類群集の動態に関する長期モニタリング(奨励研究(長期モニタリング))

近年の東京湾では、80年代の優占種減少と、2000年代以降のサメ類など大型種増加が著しいことが判明し、世界的に稀有な知見となった。生態系を構成する生物群集の時系列変化を知り、人間活動との関連を解析するためには、長期観測が必須である。東京湾の環境保全に向けて、底魚群集と共にサメ類資源の動向を長期に追跡してその要因を調べる。(継続課題:最終年度)

(7) 総合科学技術会議が示した競争的資金による研究(様式2)

外部からの競争的研究資金を獲得し環境リスクに係る下記の研究を実施する。

環境省・環境研究総合推進費による研究(研究代表3課題 他分担1課題)

文部科学省・科学研究費による研究(研究代表9課題 他分担3課題)

厚生労働省・科学研究費による研究(2課題)

(8) 公募型受託費(様式2)

化学物質審査規制法、水質汚濁防止法、農薬取締法等の環境施策への貢献として環境省・委託費による調査・研究を実施し、必要な科学的知見を提示する。(12課題)

1.3 研究予算

(単位:百万円)

	平成23年度	平成24年度	平成25年度	平成26年度	平成27年度	累計
①運営費交付金	257					
②総合科学技術会議が示した競争的資金	54 (89)					
③②以外の競争性のある資金(公募型受託費等)	286					
④その他の外部資金	4					
総額	601 (636)					

注1. 括弧内は、再委託費を含めた金額。

1.4 平成23年度研究成果の概要（研究分野：環境リスク研究）

構成するプログラム・基盤整備、その他活動	平成23年度の目標	平成23年度の成果（成果の活用状況を含む）
当該分野の研究活動	（様式2に記載）	<p>（1）「化学物質評価・管理イノベーション」研究プログラム（別項目に記載）</p> <p>（2）環境研究の基盤整備</p> <p>「環境リスクに関する化学物質データベース」</p> <p>Webkis-plusに農薬出荷量、登録農薬有効成分、環境省化学物質環境実態調査（黒本調査）などのデータを追加し、EnvMethodに要調査マニュアル、化学物質分析法開発調査報告書の情報を追加した。平成21年の化審法改正情報を掲載し、改正以前の対象物質とともに改正後の対象物質を選択可能にした。</p> <p>「生態影響試験に関する標準機関（レファレンス・ラボラトリー）」</p> <p>生物応答を利用した排水管理手法の国内導入に向けて、生態影響試験法の検討を行うため、9つの試験機関によるパイロット試験を実施した。試験生物の提供を実施した。金属に関する生態リスク評価におけるわが国の状況を発表し、OECDの生態影響試験に関する会合に参加し、情報収集・国際協調及び協力を進めた。</p> <p>アウトカム</p> <p>本年度4月から9月の月平均アクセス数（ページ遷移ごとカウント）は、Webkis-plusが16万アクセス、EnvMethodが12万アクセスであった。環境研トップページの月平均8万アクセスと比較しても、広い情報発信を実現している。生態影響試験に関する標準機関として、生態影響試験の基礎的な知識や技術の普及を図り、試験導入を援助するため、10月20-21日に実習セミナーを開催した（参加者人数：29名）。今回はオオミジンコの遊泳阻害試験およびニセネコゼミジンコの繁殖影響試験を取り上げ、テキストの作成、試験法の解説、飼育・試験の実習を行った。</p> <p>センター基盤研究</p> <p>（3）環境施策に資する基盤的な調査研究</p> <p>「化学物質の環境排出の新たな推定手法の開発」</p> <p>改正化審法、EUのTGD（Technical Guidance Document）、ECHA（European chemicals agency）等の排出推定方法を比較するための情報整理を進めた。難燃剤等について、排出に関するマテリアルフロー構造や環境排出状況の時間変化等の知見と環境中濃度データの収集を進めた。既存モデル（MuSEM）の機能を排出推定の観点から拡張するためにシステムの基本設計の検討を進めた。</p> <p>「化学物質リスク評価・管理に資する生態毒性評価方法の開発」</p> <p>化学物質の2次元構造から計算可能なGasteigerの部分電荷PEOE（partial equalization of orbital electronegativity）を用いた急性毒性予測QSAR式を開発した。既存のTG202、TG203等より得られた急性毒性データ、およびTG201、TG211等より得られた慢性毒性データの網羅的な統計解析を行い、現行の急性毒性/慢性毒性比を用いた外挿的推定手法の問題点を検討した。</p>

		<p>「作用機構に基づく化学物質の生物試験手法の開発」 変異原性では、大気浮遊粉じん抽出物の体内変異原性試験と変異原物質の分画を行った。肺での体内変異原性は（$0.76 \times 10^{-5}/\text{mg}$ 抽出物重量）は、ベンゾ[a]ピレン（$1.7 \times 10^{-5}/\text{mg}$）の値と比べて遜色なく高かったが、既知のニトロアレーン、多環芳香族及びその酸化体よりも極性の強い画分から主な活性が認められた。各種受容体結合活性では、生体異物センサーと言われる多環芳香族炭化水素受容体（AhR）及び構成的アンドロスタン受容体（CAR）を導入した酵母アッセイ法を用いて化学物質の受容体結合活性をスクリーニング中である。</p> <p>アウトカム 年度途中であり、特筆すべきアウトカムはまだないが、排出推定の成果は改正化審法における曝露評価の際に貢献が期待される。MuSEMに本機能を追加し公開予定である。毒性予測のQSAR部分は公開中のKATEに組み込まれる予定である。大気の変異原性については、複合曝露の扱いについてBaPの大気環境指針値を検討する際に活用したい。受容体活性試験結果はこれまでの結果も含めDB化される予定である。</p> <p>（4）研究室単位で実施する基盤研究 人の健康と生態系に対する環境リスクに対する基盤的な研究を研究室単位で実施した。本年度は東日本大震災復興支援調査・研究と連携する研究室では当該地域の河川調査に計画を変更して調査を進めた。</p> <p>（5）東日本大震災復興支援調査・研究 「放射性物質の多媒体モデリングと長期モニタリングに関する研究」において、地域Cの大気モデルにおいて算出される大気沈着量をリスクC多媒体モデルの土壌・河川入力値としてオフライン結合する方法で進むことを検討し、また、多媒体モデル側の予測分解を一週間程度で集約していくことまでを検討した。 「津波被災地域の避難所等における環境調査」において、大気調査、震災廃棄物処分場または仮置き場周辺の環境水の生態影響調査及び津波堆積物の毒性評価を主に担当した。</p> <p>アウトカム 6月に宮城県内10地点で実施した大気中重金属濃度の測定結果について、宮城県環境対策課から記者発表された。これらの津波被災地における環境調査の状況については、学会等で講演し、被災地の状況と支援の必要性を発信した。また日本環境化学会による「有害化学物質の緊急時モニタリング実施指針（第一版）」の策定に貢献した。以上の成果、経過については、10月26日には中間報告会を宮城県庁において開催し、庁内他部署との情報共有を図った。</p> <p>（6）所内公募型研究 前中期計画からの継続課題である「胚様体を用いた発生分化毒性学に特化したマトリックスの開発」では、計画どおり神経系細胞、および血管内皮細胞への分化誘導に特化したマトリックスの開発がなされた。また、「東京湾における底棲魚介類群集の動態に関する長期モニタリング」では、餌生物の動態も明らかにすべく、2010年度から動・植物プランクトン、2011年度からベントスの採集を始めた。2010年データを解析し、個体数CPUE（一曳網当りの個体数）と重量CPUE（一曳網当りの重量）が共に顕著に増加していることを示した。</p> <p>（7）総合科学技術会議が示した競争的資金による研究</p>
--	--	--

		<p>環境省・環境研究総合推進費による研究</p> <p>「貧酸素水塊が底棲生物に及ぼす影響評価手法と底層DO目標の達成度評価手法の開発」</p> <p>初期生活史試験法に関する重要な点とそれを的確に実施するための方法論はほぼ確定し、プロトコルを今年度中に作成できる見通しである。また、それに基づいて実施した試験でマコガレイ稚魚とアサリ幼生・着底初期稚貝の貧酸素耐性データを獲得した。</p> <p>「ディーゼル排気ナノ粒子の脳、肝、腎、生殖器への影響バイオマーカー創出・リスク評価」</p> <p>ナノ粒子曝露の脳への影響のメカニズム解明と新たなバイオマーカーの創出・リスク評価をするために、ナノ粒子を含んだディーゼル排気の学習行動とメモリ機能への影響について検討している。グルタミン酸代謝の異常活性化を介して、神経損傷を引き起こしながら空間的学習能力に影響することが推察された。</p> <p>「ディーゼル起源ナノ粒子内部混合状態の新しい計測法（健康リスクへの貢献）」</p> <p>ディーゼルナノ粒子に対して、収束イオンビーム二次イオン質量分析装置、走査型電子顕微鏡、レーザー共鳴多光子イオン化法を組み合わせた収束イオンビーム質量顕微鏡を適用し、従来の分析手法では明らかになっていない一粒子単位の化学組成（有機物・無機物）と、それらの内部混合状態の情報を獲得する為の手法の確立を進めた。</p> <p>上記のほか、文部科学省・科学研究費による研究、厚生労働省・科学研究費による研究を実施している。</p> <p>（８）公募型受託費</p> <p>環境省・環境保全調査等委託費「有害大気汚染物質の健康リスク評価・指針値設定に関するガイドライン策定検討委託業務」「自動車から排出される粒子状物質の粒子数等排出特性実態調査」「ディーゼル排気由来二次生成有機エアロゾルの生体影響調査委託業務」を実施している。</p> <p>また、化学物質審査規制法、水質汚濁防止法、農薬取締法等の環境施策への貢献として環境省・委託費による調査・研究「生物応答を利用した水環境管理手法検討調査」「化審法審査支援等検討調査」「化学物質環境リスク初期評価等実施業務」「水生生物への影響が懸念される有害物質情報収集等調査業務」「水産動植物登録保留基準設定に関する文献等調査」「水銀等の残留性物質の長距離移動特性の検討に関する調査・研究業務」「農薬による水生生物影響実態把握調査」「化学物質の内分泌かく乱作用に関する試験法開発に係る業務」「生態毒性 GLP 査察支援業務」を実施している。</p> <p>アウトカム</p> <p>中央環境審議会水生生物保全環境基準専門委員会におけるノニルフェノールの水質目標値の検討、同化学物質審査小委員会における「化審法に基づく優先評価化学物質のリスク評価の基本的な考え方（案）」の検討、環境省環境保健部での「化学物質環境リスク初期評価」のとりまとめ、環境省水大気局での有害大気汚染物質指針値設定ガイドライン策定などの政策ニーズに貢献している。</p>
<p>「化学物質評価・管理イノベーション」研究プログラム</p>	<p>(様式3に記載)</p>	<p>プロジェクト1では、内分泌かく乱作用による性比攪乱と産仔数の低下をふくめ、生態影響を個体群増加率の低下として統一的に評価する解析手法、個体発生過程の限られた期間に存在するリセプターとの毒物反応モデルを作成、群集レベル生態リスク評価のために、藻類・ミジンコ・魚類を想定した三種系生態リスク評価モデルを作成など理論面で大きな進捗があった。また、新たな課題として、大きな不確実性の下で意思決定を行う場合に有</p>

		<p>用な情報ギャップ理論を用いて化学物質の排水基準値を設定するため方法論の開発と亜鉛の排水管理について試行的なケーススタディがなされた。</p> <p>プロジェクト2では、ナノマテリアルの毒性評価を、細胞を用いてスクリーニングするための曝露装置の開発を行い、細胞表面へのナノマテリアル粒子の沈着に関する数値シミュレーションを行い、細胞曝露の評価に際し必要な沈着率の評価を行が可能となった。修飾可能でトレーサーにも使用することが可能と考えられる樹状用粒子状物質（ dendrimer ）の利用について検討を進めた。低濃度カーボンナノチューブの吸入鼻部曝露、銀ナノ粒子の凝集状態の検討、銀イオンと銀ナノ粒子の細胞毒性の相違、酸化チタンナノ粒子の魚毒性に関する研究に着手した。</p> <p>プロジェクト3では、前中期計画での水田除草剤の排出推定モデルとその検証を引き継ぎ、今年度は、モデル入力データの感度解析や精度要因の分析を進め 26 除草剤の実測 1470 データを加えて検証を進めた。現時点で予測精度の低い除草剤（7種）は環境中での分解速度が高い傾向があることが判明した。物質ライフサイクル上の新たな排出・曝露シナリオの検討のため、電気・電子製品等に含まれる有機臭素系難燃剤、リン酸エステル系難燃剤等の使用時放散量をチャンバー試験によって測定し、防汚、撥水加工された繊維製品（からの有機フッ素化合物の水系への排出イベントを想定した溶出試験を実施した。地球規模での高解像度の全球多媒体動態数値モデル（FATE）を用いた POPs の時空間分布の評価手法の開発を進めた。また、生態リスク、ナノマテリアル、曝露動態の特性など各プロジェクトの関心を通覧するリスク管理の枠組みに関する考察をまずプロジェクト3の中で開始した。</p> <p>アウトカム</p> <p>化審法リスク評価等における生態毒性評価への専門的知見、また動態モデル応用による曝露評価などの基礎などとしての活用がされつつある。また、例えば難燃剤等の排出シナリオ研究の成果は、製品からの排出推定に関わる新たな知見として OECD で各国行政府や工業会に提供された。他の諸課題については、研究を開始したばかりの段階でまだ具体的なアウトカムには至っていない。</p>
--	--	---

1.5 今後の研究展望

第1回外部評価委員会での指摘とそれに対する取り組みは以下の通りである。

化学物質に重点化しているが、環境リスク研究に生物多様性分野の研究を取り入れるべきこと、生物・生態系分野との関係に関して外部評価委員より疑問・要望が提出された。化学物質等の生態リスク評価研究にとって、生物多様性研究の知見や解析手法を取り入れることは最重要課題であり、環境リスク研究分野においては、個体群の存続可能性分析、生態系モデリングによる生態系機能解析などの手法を大幅に導入する予定である。

ナノマテリアル研究の強化は必要であるが、健康へ生態系への outcome 指標は何にするかについての検討が、外部評価委員より要望されていた。まず、ナノマテリアルの物性、形状等に対する影響評価指標の設定が課題であるため、健康影響のエンドポイントは、ナノマテリアルの組織透過性にもなる各臓器への影響や粒子表面活性と酸化ストレスの関係に焦点を絞って研究を進め、生態影響のエンドポイントはミジンコ遊泳阻害などテストガイドラインとして定められている指標を中心に研究を進めるが、最終的にはプロジェクト1との連携により個体群の存続可能性も含めて評価する予定である。ナノ材料と化審法との関係についても明らかにするように要望が出されていたが、ナノ材料の安全性評価については、化審法における試験困難物質評価方法の検討の一環として位置づけていく予定である。

新たな化学物質に関する、製造会社、検査機関、国際機関等との情報交換については、化学物質のリスク評価・管理についての国内・国際的な研究分担、役割分担を意識して、OECD等国際機関、規制当局、産総研等の研究機関、化学工業協会等の関係団体との情報交換を始めている。また、生態影響試験についてOECDやUSEPAと連携するとともに、セミナーや講習を通じて国内の試験・検査機関と情報交換を実施している。

政策ニーズへの対応の具体化、途上国での化学物質管理などへの戦略的な研究の必要性が指摘された。政策ニーズとしては、化審法、水濁法、大防法などを主要なものと考えており、今後とも、政策ニーズの把握とこれへ貢献する実践的な調査・研究を推進し、内容の具体化を図りたい。また、発展途上国での化学物質管理については、リスク管理の戦略的な進め方の検討の中でこれらへの考察を含めるよう意識して研究を進める計画である。

地球規模での化学物質リスクの緊急度（閾値）の推定の必要性が指摘された。この課題の扱いについては、化学物質の性質、用途は多種多様であり、5年間で地球環境の限界（Planetary boundaries）の問題として統一的にリスクを扱える手法を提示することは困難と考えているが、地球規模の輸送を伴う残留性有機汚染物質（POPs）など一部の化学物質に限定すれば、リスクの優先度についての考察が指摘の課題と関連すると思われるので、プロジェクト3において地球規模多媒体モデルやその評価に関する研究を通じて検討する計画である。

今後、研究プログラムにおいては3つのプロジェクト間の有機的な連携をさらに進めていくこと、リスクセンターとしては、研究成果を研究基盤として社会が容易に活用できる体制の強化、研究室単位で行う基盤的な調査研究の充実も重要な課題となると考えている。

1.6 自己評価

第3期中期計画より開始した「レファレンスラボラトリー機能の整備」は、これまで研究者単位で分散していた機能を集約した体制を構築することができた。生態毒性試験の実習セミナーの実施をきっかけに試験担当研究者間のネットワークが構築され、試験法の普及が図れることを期待している。また、「化学物質データベース」では、レファレンスラボラトリー機能と連携した生態毒性データベースのデータ構造の検討を進め、新しい取り組みを開始することが出来た。

本年度より開始した「環境施策に資する基盤的な調査研究」では、MuSEMを基礎とする排出推定ツールへの活用、および生態毒性予測のための新規の物理化学的記述子の開発等を進め、化学物質審査規制法への政策ニーズへの対応の道筋をより明確なものとした。また、重要な政策ニーズになりつつある化学物質の複合的曝露のリスク評価への対応を、生物試験法の開発の観点から開始することが出来た。また、公募型受託費により、水生生物保全環境基準の検討、化学物質審査規制法での化学物質リスク評価、生物応答を利用した水環境管理手法の検討、有害大気汚染物質指針値設定ガイドライン策定などの政策ニーズに大きく貢献することが出来た。

「化学物質評価・管理イノベーション」研究プログラムでは、生物多様性分野の解析手法をどのように化学物質の環境リスク研究分野に適用するか検討を重ねた結果、生態毒性試験法の改良とともに、数理モデルによるデータ解析によって生態リスクの定量的評価法を開発すること、個体群存続可能性や生

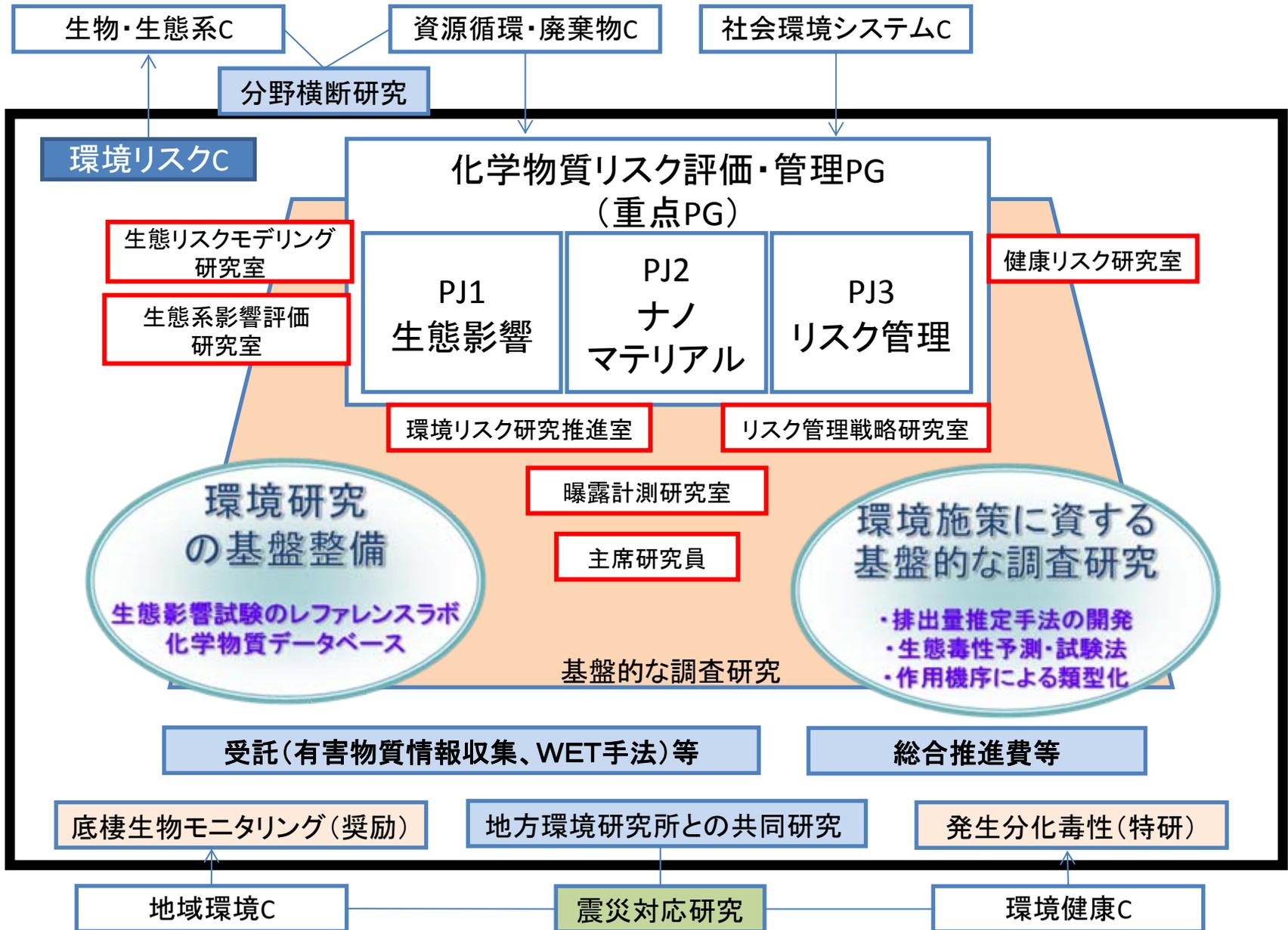
態系機能に着目した生態リスク評価を目指すことなどの方向性が定まった。3種系生態リスク評価モデルも基本的な定式化は完了し、全体的には予定された進捗状況にあると考えられる。プロジェクト2では、金属、カーボン、セラミックスなど、様々な素材からなるナノ材料の中で、使用量、環境やヒトへの曝露の可能性などを考慮して、注目すべきナノ材料を絞った。気中と水系におけるナノ粒子の分散系を検討し、ナノ材料の安全性評価に関する実験系を確立しつつある。カーボンナノチューブに関しては、第2期中期計画からの引き継ぎ部分もあるが、細胞や組織内への取り込みとそれに伴う毒性発現機構に関しても注目すべき結果が出てきている。銀ナノ粒子、ナノ酸化チタン、 dendrimer に関しては新たに取り組み始めたナノ材料であるが、これから安全性評価に向けた実験結果が出てくるものと考えられる。プロジェクト3では、当初は試行的な議論を多く必要としたが、夏以降までには各課題とも順次考察を進展させてきた。このうち、曝露モデルの開発では、農薬類に対する排出・動態モデル予測手法、PCB に対する FATE モデル検証などの課題を順調に実施しつつあり、排出推定についても、臭素系・リン酸エステル系難燃剤、フッ素系化合物などの環境排出に関する実験的検討を進めた。「化学物質リスクに対する社会における管理のあり方に関する研究」はまだ予備的検討および情報収集、解析方針の検討段階であるが、プロジェクト間の連携を含めた全体の方向性は固まりつつあると考える。

2. 誌上発表及び口頭発表の件数

(件)

誌上発表		書籍	口頭発表		特許等
査読なし	査読あり		国内	国外	
1	56	7	67	26	0

環境リスク研究分野の概要



当該分野の研究活動

(研究プログラムと個別評価を受ける環境研究の基盤整備を除く)

代表者： 環境リスク研究センター 白石寛明 (センター長)

構成者：

環境リスク研究センター

青木康展 (副センター長)

[環境リスク研究推進室] 青木康展 (室長、兼任)、菅谷芳雄、鏑迫典久、松本理 (主任研究員)、林岳彦、古濱彩子 (研究員)、岡知宏、渡部春奈 (特別研究員)、高信ひとみ (准特別研究員)

[曝露計測研究室] 白石不二雄 (室長)、中島大介 (主任研究員)、河原純子 (研究員)

[生態リスクモデリング研究室] 田中嘉成 (室長)、多田満 (主任研究員)、横溝裕行 (研究員) 真野浩行 (特別研究員)

[生態系影響評価研究室] 堀口敏宏 (室長)、児玉圭太 (研究員)、李政勲、漆谷博志 (特別研究員)

[健康リスク研究室] 平野靖史郎 (室長)、石堂正美、黒河佳香、曾根秀子、古山昭子 (主任研究員) 藤谷雄二 (研究員)、宮山貴光 (特別研究員)、赤沼宏美 (准特別研究員)

[リスク管理戦略研究室] 鈴木規之 (室長)、櫻井健郎、今泉圭隆 (主任研究員)、河合徹 (特別研究員)

[主席研究員] 藤巻秀和 (主席研究員)

資源循環・廃棄物研究センター

[ライフサイクル物質管理研究室] 鈴木 剛 (研究員)

環境計測研究センター

[上級主席研究員] 田邊潔 (上級主席研究員)

[環境計測化学研究室] 西川 雅高 (室長)

[有機計測研究室] 伏見暁洋 (研究員)

環境健康研究センター

新田 裕史 (センター長)

[総合影響評価研究室] 中山 祥嗣 (主任研究員)

[生体影響研究室] Tin Tin Win Shwe (研究員)

※所属・役職は11月1日時点のもの。また、*)印は過去に所属していた者を示す。

1. 研究成果の概要

1.1 研究の概要

環境リスク研究分野では「化学物質等の環境リスク要因の同定」「曝露経路及び動態の解明と曝露評価法」「有害性評価に資する機構解明と健康リスク評価法」「生態影響の評価に資する機構解明、試験方法及び生態リスク評価法」並びに「環境リスクの評価と政策・管理に関する調査・研究を実施する。具体的には

I. 「環境研究の基盤整備」として「生態影響試験に関する標準機関 (レファレンス・ラボラトリー)」と

「環境リスクに関する化学物質データベース」の2件の事業を実施する。

II. 以下の調査・研究①～⑦を推進する。

① 化学物質の生態影響及び健康影響の評価に関する基盤的な研究を進め、環境行政における試験評価手法の検討およびリスク評価の実施に対して科学的な基盤を提供する。特に、管理基準・規格策定に資する生態影響試験法の開発を通して水環境の保全、ならび化学物質審査の促進に貢献する。また、環境リスク評価にとって今後の大きな課題である多様な化学物質の複合的曝露 (Combined exposure of multiple chemicals) による影響の評価およびリスク評価の基盤的研究を推進する。

② 化学物質の物理化学的性状、及び、統計的外挿手法に基づく毒性予測手法を開発することにより、施策への活用に必要な毒性予測の不確実性に対する定量的な情報の提供を可能にする。

③ 化学物質の人への健康影響、生態系への影響の評価に必要な有害性や曝露にかかわるデータや情報を体系的に整備することにより、環境リスク評価の実施や指針値の策定等の環境施策を推進する基盤を構築する。さらに整備した情報を活用し、化学物質審査規制法に係るリスク評価の実施、および大気環境基準 (指針値) ・水環境基準の策定に貢献していく。

④ 管理コストと様々な不確実要因を考慮した最適な管理シナリオの作成に貢献するよう、化学物質、貧酸素水塊など、様々な環境かく乱要因の生態系への影響機構を解明し、リスクを評価する。特に、数理モデルとシミュレーションによって、環境リスク要因が生態系に与える影響を評価する手法を開発し、フィールド研究と実験研究により、影響実態を把握するとともにそのメカニズムを解明する手法を提示する。

⑤ 多様な有害物質に対する健康リスクの評価に貢献するよう、粒子状物質等の吸入毒性試験を中心に、化学物質の生体影響評価手法の開発と標準化を進める。

⑥ 人、生物、水、大気など様々な環境媒体を対象とした高感度・高分離能クロマトグラフ法等による測定法や生物応答試験法等による影響検出法を開発・高度化することにより、網羅的測定による多様な化学物質の曝露と影響の実態把握を可能にする。

⑦ 管理戦略策定に必要な基盤構築に貢献するよう、GIS 多媒体モデルや排出シナリオなど、環境分布や排出・曝露状況の解析が可能な数理解析手法を開発する。さらに、社会科学的研究を併せて実施することにより、化学物質等による環境リスクの管理戦略に関する研究を行う。

これらの調査・研究を実施し、その成果の活用を図ることで、環境リスクの評価とそれに基づく管理による人の健康の安全確保と生態系の保全に貢献する。また、環境施策上の実践的課題に対応する。

1.2 今年度の実施計画概要

「1.1 研究の概要」に示した調査・研究①～⑦について、本年度は以下の研究に注力した。

(1) 環境研究の基盤整備

i) 生態影響試験に関する標準機関 (レファレンス・ラボラトリー) (調査・研究①への対応)

わが国における生態影響試験に関する標準機関となるよう機能を整備する。連携・協力活動として、生物応答を活用した排水管理手法 (WET) に関するリングテストを実施し、さらに、試験法整備に関する国際協調及び協力を進める。また、普及・啓発活動として、短期実習セミナーを開催し、専門的技術の標準化を行う。生態影響試験法の精度管理を検討するほか、試験用水生生物の維持と提供を行う。

ii) 環境リスクに関する化学物質データベース (調査・研究③への対応)

化学物質の環境リスク評価の推進に向けた基盤整備のため、環境リスクに着目した化学物質に関するデータベース等を構築し提供するために必要な更新を行う。現在公表中のデータベース ; Webkis-plus、EnvMethod の更新および改良として、環境測定調査結果、製造輸入量、PRTR 排出移動量、農薬出荷量などの新規情報を追加するとともに、法令情報を適宜最新情報に更新する。

(2) 環境施策に資する基盤的な調査研究

政策ニーズを踏まえた基盤的研究として次の3課題を実施する。

i) 化学物質の環境排出の新たな推定手法の開発 (調査・研究⑦への対応)

PJ3と連携しつつ、化学物質の製造、使用など様々の過程からの排出と人・生物への曝露、およびその時間変動などこれまで配慮が不十分であった諸要因を考慮した新たな排出推定手法を開発する。特に、MuSEMを基礎とする排出推定ツールを化学物質審査規制法における排出量推定へ活用していく。

ii) 化学物質の毒性予測手法の開発と活用に関する研究 (調査・研究②への対応)

PJ1と連携しつつ、予測に必要な情報を収集し整理し、化学物質の有害性(特に生態毒性)を予測する予測手法を数理モデル等を活用して開発する。さらに、開発した毒性予測手法を化学物質審査規制法における有害性評価や水質汚濁防止法における基準策定等へ活用していく。

iii) 化学物質の作用機序に基づく生物試験手法の開発 (調査・研究①⑥への対応)

PJ2との連携を図りつつ、多様な化学物質の複合的曝露の影響を予測する手法の開発に資するため、作用機序に基づいて物質を類型化し、その活性を評価できる試験法を開発し、試験データを整備する。特に、環境施策に求められる実環境からの化学物質曝露によるリスクの評価に資する情報を得ていく。

(3) センター調査研究

下記の基盤研究を研究室単位で実施する。

- i) 化学物質のリスク評価手法の体系化に関する基盤研究(調査・研究①②③への対応、環境リスク研究推進室)；
- ii) 化学物質の環境経由の曝露・影響実態把握手法の高度化に関する研究(調査・研究⑥への対応、曝露計測研究室)；
- iii) 定量的生態リスク評価の高精度化に資する数理生態学的研究(調査・研究①④への対応、生態リスクモデリング研究室)；
- iv) 環境リスク因子の環境経由による生物への曝露及び影響実態の把握・検証手法の開発(調査・研究④への対応、生態系影響評価研究室)；
- v) 曝露形態別毒性学的知見に基づく有害化学物質の健康リスク評価手法の開発(調査・研究⑤への対応、健康リスク研究室)；
- vi) 化学物質リスク管理戦略研究のための基礎的研究(調査・研究⑦への対応、リスク管理戦略研究室)

(4) 東日本大震災復興支援調査・研究

- i) 津波被災地域の避難所等における環境調査(環境健康研究センターと連携)、およびii) 放射性物質の多媒体モデリングに関する研究(地域環境研究センターと連携)を実施する。

(5) 特別研究

胚様体を用いた発生分化毒性学に特化したマトリックスの開発 (調査・研究⑤への対応)

毒性学の立場から発生分化に対する健康影響を検討することを目的に最適化したマトリックスを開発して、分化誘導の過程を再現性良く、精密に制御することを可能にし、毒性研究に有力な手段を提供することを目指す。

(6) 奨励研究(長期モニタリング)

東京湾における底棲魚介類群集の動態に関する長期モニタリング (調査・研究④への対応)

生態系を構成する生物群集の時系列変化を知り、人間活動との関連を解析するためには、長期観測が必須である。東京湾の環境保全に向けて、底魚群集と共にサメ類資源の動向を長期に追跡してその要因を調べる。

総合科学技術会議が示した競争的資金による研究：競争的研究資金により環境リスクに係る研究を実施する。

環境省・環境研究総合推進費による研究

「貧酸素水塊が底棲生物に及ぼす影響評価手法と底層DO目標の達成度評価手法の開発(調査・研究④への対応)」「ディーゼル排気ナノ粒子の脳、肝、腎、生殖器への影響バイオマーカー創出・リスク評価(調査・

研究⑤への対応)」「ディーゼル起源ナノ粒子内部混合状態の新しい計測法(健康リスクへの貢献)(調査・研究⑤への対応)」他分担研究1件

文部科学省・科学研究費による研究(研究代表者としての研究)

基盤A「有機スズによる腹足類のインポセックス誘導:レチノイドX受容体関与説の高度化」;基盤B「都市大気中の浮遊粒子成分が動物体内で示す変異原性と次世代影響の評価」「ヒ素結合タンパク質のキャラクターゼーションと生体影響評価への応用」「環境化学物質の高次機能毒性評価における感受性マウス系統の有用性解析」;基盤C「環境因子による多動性障害のエピジェネティック解析」「環境変化に対する生物群集の応答と機能形質動態に関する数理生態学的研究」;若手B「メタ個体群の空間構造に不確実性をもつ外来種の最適管理戦略」「底棲魚介類の初期減耗要因の解明:再生産期の異なる種の比較によるアプローチ」;特別研究員奨励費「ポリ臭素化ジフェニルエーテル(PBDEs)の沿岸生態系における生物濃縮機構」他分担研究4件

厚生労働省・科学研究費による研究

「食品添加物における遺伝毒性発がん物質の評価法に関する研究」「医薬品の環境影響評価ガイドラインに関する研究」

公募型受託費

環境省・環境保全調査等委託費「有害大気汚染物質の健康リスク評価・指針値設定に関するガイドライン策定検討委託業務」「自動車から排出される粒子状物質の粒子数等排出特性実態調査」「ディーゼル排気由来二次生成有機エアロゾルの生体影響調査委託業務」を実施する。(調査・研究①に対応)

また、化学物質審査規制法、水質汚濁防止法、農薬取締法等の環境施策への貢献として環境省・委託費による調査・研究「生物応答を利用した水環境管理手法検討調査」「化審法審査支援等検討調査」「化学物質環境リスク初期評価等実施業務」「水生生物への影響が懸念される有害物質情報収集等調査業務」「水産動植物登録保留基準設定に関する文献等調査」「水銀等の残留性物質の長距離移動特性の検討に関する調査・研究業務」「農薬による水生生物影響実態把握調査」「化学物質の内分泌かく乱作用に関する試験法開発に係る業務」「生態毒性GLP査察支援業務」を実施する。(調査・研究①②③に対応)

1.3 研究予算

(単位:百万円)

	平成23年度	平成24年度	平成25年度	平成26年度	平成27年度	累計
①運営費交付金	175					
②総合科学技術会議が示した競争的資金	54 (89)					
③②以外の競争性のある資金(公募型受託費等)	286					
④その他の外部資金	4					
総額	519 (554)					

注1.括弧内は、再委託費を含めた金額。

1.4 平成23年度研究成果の概要（当該分野の研究活動：環境リスク分野）

構成するプロジェクト・活動等	平成23年度の目標	平成23年度の成果（成果の活用状況を含む）
<p>環境研究の基盤整備 「化学物質データベース等の整備・提供」</p>	<p>現在公表中の Webkis-plus、EnvMethod の更新および改良として、環境測定調査結果、製造輸入量、PRTR 排出移動量、農薬出荷量などの新規情報を追加するとともに、法令情報を適宜最新情報に更新する。</p>	<p>Webkis-plus に農薬出荷量、登録農薬有効成分、環境省化学物質環境実態調査（黒本調査）などのデータを追加し、EnvMethod に要調査マニュアル、化学物質分析法開発調査報告書の情報を追加した。平成21年の化審法改正情報を掲載し、改正以前の対象物質とともに改正後の対象物質を選択可能にした。EnvMethod の Web ページの遷移を一部変更し、ユーザーの利便性を向上させた。曝露情報である黒本調査をGISを利用した地理情報として公表するための準備と、新規開発予定の生態毒性データベースのデータ構造の検討を進めた。本年度4月から9月の月平均アクセス数（ページ遷移ごとカウント）は、Webkis-plus が16万アクセス、EnvMethod が12万アクセスであった。環境研トップページの月平均8万アクセスと比較しても、広い情報発信を実現している。</p>
<p>環境研究の基盤整備 「生態影響試験に関する標準機関（レファレンスラボラトリー）機能の整備」</p>	<p>生態影響試験に関するレファレンスラボラトリー機能を整備し、国内外の関連機関と連携・協力しながら、生態毒性試験に係る技術等の普及・啓発に努める。さらに、国内の技術的な基盤の向上および環境リスク評価に用いられるデータの信頼性および質の向上を図り、国の政策に科学的側面から貢献する。 特に、（1）連携・協力活動として、生物応答を活用した排水管理手法（WET）に関連した国内研究機関を対象としたリングテストを実施する。また、実施 OECD 魚類専門家会合等の生態毒性試験の国際調和に関する国際会議に出席し、試験</p>	<p>（1）連携・協力活動 i) <u>生物応答による排水管理手法（WET）の導入検討（リングテストの実施）</u> 生物応答を利用した排水管理手法の国内導入に向けて、生態影響試験法の検討を行うため、9つの試験機関によるパイロット試験を実施した。現在、結果を解析しており、11月下旬の環境省会議にて試験法の問題点の抽出や改善点の提案を行う予定である。 ii) <u>国際機関との連携：生態毒性試験の国際調和に関する国際会議への対応</u> OECD-WNT 会合（パリ）：第23回 OECD 試験ガイドラインに関するナショナルコーディネーター会合に出席し、生態影響試験法に関するガイドラインおよび生態リスク評価に関するガイダンス文書の検討・承認のための論議に参加し、情報の収集と世界的動向の把握に努めた。 OECD Fish Testing Framework 専門家会合（パリ）：フランスで開催された OECD Fish Testing Framework 専門家会合に参加し、魚類に関する試験法の整理について、各国で調整を行った。 OECD 金属に関する生態リスク評価会合（パリ）：金属に関する生態リスク評価におけるわが国の状況を発表し、金属の生物利用可能性を考慮した生態影響試験および影響評価についての情報収集・国際協調及び協力を進めた。 （2）教育・啓発活動 生態影響試験に関する標準機関として、生態影響試験の基礎的な知識や技術の普及を図り、試験</p>

法整備に関する国際協調及び協力を進める。

(2) 普及・啓発活動として、短期実習セミナーを開催し、専門的技術の標準化を行う。

(3) 必要に応じて、政策貢献のための生態毒性試験を実施する。

導入を援助するため、10月20-21日に実習セミナーを開催した(参加者人数:29名)。今回はオオミジンコの遊泳阻害試験およびニセネコゼミジンコの繁殖影響試験を取り上げ、テキストの作成、試験法の解説、飼育・試験の実習を行った。



各地でWETに関する講演を学会、企業、地方公共団体で、WET手法の普及啓発に務めた。

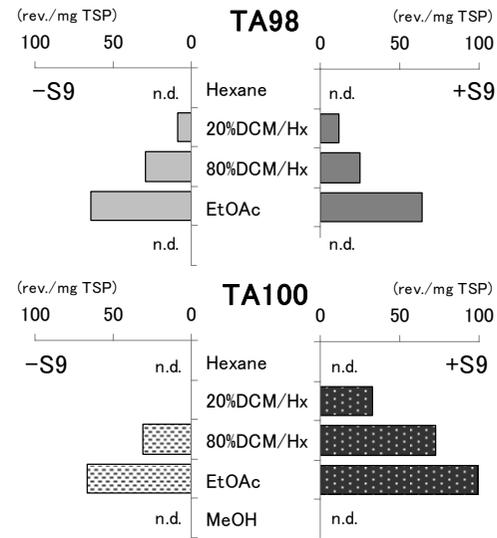
(3) 政策貢献のための生態毒性試験： ノニルフェノールエトキシレートの魚類に対する急性毒性についての検討

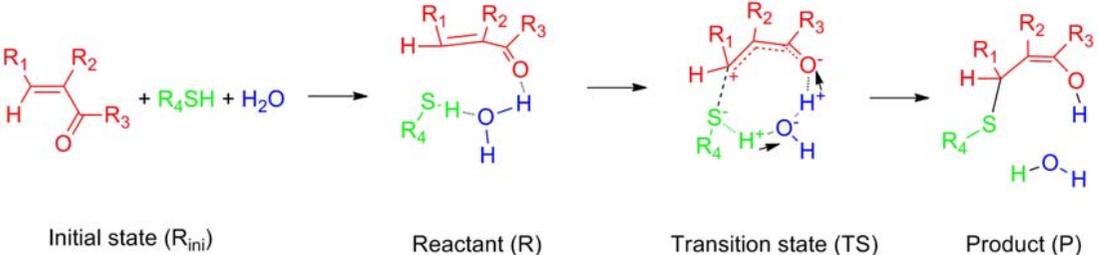
ノニルフェノール(NP)について、次期の水質目標値が検討されており、環境中でNPの前駆体となりうる、ノニルフェノールエトキシレート(NPE)の水生生物に対する毒性データを蓄積することは重要な課題である。そこで、エチレンオキサイド(EO)の鎖長の異なるNPEの毒性情報を系統的に整理するため、メダカを用いた急性毒性試験(OECDテストガイドライン「魚類急性毒性試験(TG203)」)を実施した。

現在、EO鎖の異なる6種類のNPE(1~6)を試験物質として、濃度設定試験を実施しており、試験結果に基づき、本試験を実施する予定である。また、ゼブラフィッシュを用いたTG212も並行して行っており、メダカの試験結果との比較も行う予定である。

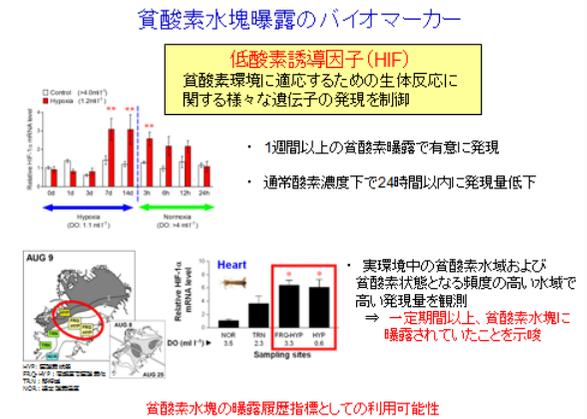
<p>センター基盤研究 「化学物質の環境排出の新たな推定手法の開発」</p>	<p>MuSEM を基礎とする排出推定ツールを出発点として、改正化審査実施や欧州 REACH など、近年集積されている排出係数やカテゴリー細分化などの知見の収集を進める。また、難燃剤等について、排出に関するマテリアルフロー構造や環境排出状況の時間変化等の知見を収集するとともに、MuSEM の機能を拡張するためにシステムの基本設計を検討する。</p>	<p>日本の改正化審査では、化学物質の用途分類として 49 種類、詳細用途分類として 280 種類を設定し、分類ごとに大気および水域への排出係数をその物性区分に応じて設定している。一方、EU の TGD (Technical Guidance Document) では業種分類・用途分類を設定し、選択可能な業種一用途に関して、詳細条件別に排出係数を設定している。また、ECHA (European chemicals agency) は REACH 規制において、化学物質の用途を特定するために 5 段階の分類 (用途分類部門、化学製品分類、工程分類、環境排出分類、品目分類) を設定し、既定評価として、環境排出分類ごとに大気・水域・土壌への排出係数のワーストケース値を規定しており、さらに詳細評価として化学物質の総量などに応じた排出シナリオを規定している。各排出推定方法を比較するための情報整理を進めた。関連して、欧州 REACH における化学品安全性評価の実施のために配布されているツールプログラムである Chesar について、排出推定の観点から情報収集を進めた。</p> <p>また、難燃剤等について、排出に関するマテリアルフロー構造や環境排出状況の時間変化等の知見と環境中濃度データの収集を進めた。収集した知見に基づいて、既存モデル (MuSEM) の機能を拡張するためにシステムの基本設計の検討を進める。</p>
<p>センター基盤研究 「化学物質リスク評価・管理に資する生態毒性評価方法の開発」</p>	<p>化学物質の構造から毒性を予測する手法を開発し、急性毒性を中心に化学物質の審査やリスク評価に必要な生態毒性情報の取得の加速を図る。さらに、急性毒性データから外挿的に推定するという現行の方法を検証し、既存毒性データから統計的外挿により毒性を予測する手法を開発する。</p> <p>特に本年度は特に、(1) 化学物質の構造に基づく毒性予測手法の開発、および、(2) 既存毒性データからの外挿的推定による毒性予測手法の開発を進める。</p>	<p>(1) 化学物質の構造に基づく毒性予測手法の開発 化学物質の 2 次元構造から計算可能な Gasteiger の部分電荷 PEOE (partial equalization of orbital electronegativity) を用いた急性毒性予測 QSAR 式を開発した。特定の部分構造を持つ物質では、オクタノール/水分配係数と相補的に PEOE を用いた記述子が活用可能である。</p> <div data-bbox="981 954 2020 1273" data-label="Figure"> <p>Figure 1: Scatter plots showing the relationship between PEOE_PC-# (x-axis, ranging from -1.5 to -0.5) and log(1/LC50) (y-axis, ranging from 0 to 4) for (a) Fish and (b) Daphnia. Plot (a) shows a positive correlation with a red square outlier at approximately (-1.1, 2.5). Plot (b) shows a positive correlation with blue diamond data points.</p> </div> <p>図. PEOE の記述子(PEOE_PC-#)とアクリレート及びアクリル酸の構造を持つ物質の急性毒性値の相関関係</p> <p>(2) 既存毒性データからの外挿的推定による毒性予測手法の開発 既存毒性データからの外挿的推定による毒性予測手法の開発既存の TG202、TG203 等より得ら</p>

		<p>れた急性毒性データ、および TG201、TG211 等より得られた慢性毒性データの網羅的な統計解析を行い、現行の急性毒性/慢性毒性比を用いた外挿的推定手法の問題点を検討した。</p> <p>特に、従来の外挿係数を用いるものよりも統計的により妥当な手法として、(1)回帰分析に基づく外挿法および、(2)事象の同時確率表を用いたベイジアンネットワークの方法論に基づく外挿法、の開発を行った。現在までの予備解析では両者ともに良好な結果が得られており、実用化のために研究をさらに進展させる予定である。</p>
<p>センター基盤研究 「作用機構に基づく化学物質の生物試験手法の開発」</p>	<p>環境中に存在する多様な化学物質が複合的に発揮する有害性を評価するための生物試験法を開発し、その活用により有害性の本体となる化学物質の同定を目指す。</p> <p>本年度は特に、(1) 有害大気汚染物質のうち多環芳香族炭化水素 (PAH) 類に注目して、有害性 (変異原性/発がん性等) や曝露量が既知の都市大気中の PAH について、リスク評価の手法を検討する。</p> <p>(2) 各種受容体導入酵母アッセイを用いたアゴニスト活性スクリーニングを概ね 600 種類程度の化学物質を対象として実施し、データベースの基盤を構築する。</p>	<p>(1) 有害大気汚染物質の変異原性・発がん性の評価手法の開発</p> <p>大気浮遊粉じん抽出物の体内変異原性試験と変異原物質の分画を行った。即ち、つくば市で採取した大気浮遊粉じんをジクロロメタンでソックスレー抽出した抽出物について、i) 体内変異原性検出用遺伝子導入マウス・gpt delta マウスの気管内に最大用量 1.2 mg 投与した。肺中の突然変異頻度は用量に依存して増加し、最大用量では 1.5×10^{-5} とコントロールと比べて約 4 倍の突然変異頻度の上昇が認められた。肺での体内変異原性 ($0.76 \times 10^{-5}/\text{mg}$ 抽出物重量) は、抽出物中の既知の高い活性を示す変異原物質であるベンゾ[a]ピレン ($1.7 \times 10^{-5}/\text{mg}$) の値と比べても遜色なく高かった。ii) シリカゲルカラムカートリッジを用いて極性ごとに分画した。これらの変異原性を TA98 株及び TA100 株を用いたエームス試験に供したところ、既知のニトロアレーン、多環芳香族及びその酸化体よりも極性の強い画分から主な活性が認められた。以上の結果より、大気浮遊粉じんの変異原性には未同定の変異原物質の寄与が大きいことが示唆された。</p> <p>(2) 生物試験法による内分泌攪乱物質の複合的曝露によるリスク評価手法の開発</p> <p>各種受容体結合活性のうち、今年度は生体異物センサーと言われる多環芳香族炭化水素受容体 (AhR) 及び構成的アンドロスタン受容体 (CAR) を導入した酵母アッセイ法を用いて化学物質の</p>



		<p>受容体結合活性をスクリーニング中である。これまでに AhR 酵母アッセイでは 578 物質中 173 (30%) から、CAR 酵母アッセイでは 575 物質中 262 (46%) からアゴニスト活性が認められている。</p>
<p>センター調査研究 「化学物質のリスク評価手法の体系化に関する基盤研究」</p>	<p>化学物質の人への健康影響、生態系への影響の評価に必要な有害性や曝露にかかわるデータを取得する手法の開発を進める。本年度は特に、生体分子及び周囲の環境を考慮にいたした化学物質の毒性理論手法の開発を進める。</p>	<p>量子化学計算による生体分子内のタンパク質のチオール基と化学物質との間の水の効果を考慮に入れた反応経路（下図）を考慮に入れた毒性の説明付けの研究を進めている。アクロレインとチオール基との顕著な反応性の高さに着目して結果をまとめた。</p>  <p style="text-align: center;">Initial state (R_{ini}) Reactant (R) Transition state (TS) Product (P)</p>
<p>センター調査研究 「化学物質の環境経由の曝露・影響実態把握手法の高度化に関する研究」</p>	<p>本年度は、東日本大震災復興支援調査・研究と連携し、震災廃棄物の仮集積場付近の環境水について化学物質及び毒性の一次スクリーニングを行う。</p>	<p>気仙沼市の震災廃棄物処分場及び石巻市の仮置き場周辺の環境水について、7月下旬から多環芳香族炭化水素受容体 (AhR)、アンドロスタン受容体 (CAR) 結合活性を酵母アッセイによって調査した。7月に高い活性を示した後、低下傾向にあるが、一般的な河川の2倍程度と高い傾向を示している。また同試料はGCMS一斉分析データベースによる一次スクリーニングにより、高濃度のフタル酸エステル類、し尿由来成分が検出された。</p>  <p style="text-align: right;">図 震災廃棄物周辺の環境水調査地点の例</p>
<p>センター調査研究 「定量的生態リスク評価の高精度化に資する数理生態学的研究」</p>	<p>化学物質の生態リスク評価の基盤的技術である生態学モデリングを開発する。 (1) 集団遺伝学的モニタリング手法の開発のため、ミジンコ局所的個体群の2種の農薬に対する耐性と適応度コストを測定する。(2) 侵入種の対策コストと管理便益に基づ</p>	<p>(1) 霞ヶ浦に生息するカブトミジンコのサンプルを収集し、クローン系統ごとに農薬（フェンバレートおよびMEP）に対する耐性を毒性試験によって推定した。その結果、耐性値のクローン間分散が有意となり、遺伝分散が検出された。作用機構の異なる2化学物質に対する共耐性 (cotolerance) は検出されなかった。適応度コストの有無は解析中である。 (2) 外来植物であるパンパスグラス (<i>Cortaderia jubata</i>) の生存率などの生態学的パラメータが分布拡大速度に与える影響を定量化し、在来種の生息域に対する影響を推定した。 (3) 横浜市鶴見川水系 (3地点) において、月1~2回の平水時と夏期における増水時の河川水資料を用いて、オオミジンコ繁殖試験と残留農薬の分析をおこない、オオミジンコに対する繁殖影響</p>

	<p>く最適管理法を導出する。(3) 河川水のみジンコ繁殖毒性と農薬類の実測濃度を比較し、複合影響の発現パターンを把握する。</p>	<p>と農薬類の残留濃度との関連について検討した。複合影響を予測するための数理モデルに関する文献調査を行った。</p>
<p>センター調査研究 「環境リスク因子の環境経路による生物への曝露及び影響実態の把握・検証手法の開発」</p>	<p>環境リスク因子の環境経路による生物の個体あるいは集団への曝露の程度と、実際の悪影響の程度を明らかにするための手法開発を、化学的因子（化学物質）である有機スズ化合物と物理的因子である貧酸素水塊を対象として、具体事例の解析に基づいて行う。</p> <p>本年度は特に、低酸素誘導因子（HIF）が貧酸素水塊への曝露履歴を示すマーカーとして有用であることをシャコなどいくつかの海産生物を用いて検証する。</p>	<p>東京湾産シャコおよびハタタテヌメリを研究対象種とし、フィールドおよび飼育下における低酸素誘導因子（HIF）の mRNA 発現特性を調査した。シャコについて HIF-1α、ハタタテヌメリについて HIF-1α と HIF-2α の cDNA 完全塩基配列を得た。貧酸素状態において、シャコ HIF-1α は脳、心臓および生殖腺、ハタタテヌメリ HIF-1α、HIF-2α は鰓、心臓、腎臓、肝臓、脾臓および生殖腺で強く発現していた。夏季の東京湾で採集した個体の mRNA 発現レベルを測定した結果、いずれの遺伝子も貧酸素エリアの方が酸素濃度の高い対照エリアに比べ有意に高く発現していた。室内実験において、いずれの遺伝子も貧酸素曝露後 1 週間後に有意に発現レベルが上昇し、その後に酸素濃度を上昇させた回復試験では 24 時間以内に発現レベルが貧酸素曝露前の水準に低下した。以上より、HIF の mRNA が野外で採集された個体の過去の貧酸素曝露履歴を推定するためのバイオマーカーとして有用であることが示された。</p> <p>また、福島第一原発事故に由来する放射性核種による沿岸域の汚染と生物影響を調べるための予備調査として、東京湾の底質における放射性核種（γ線核種）の測定を進めている。湾北部の表層泥から放射性セシウムが微量ながら検出されており、時空間的な経時変化を追跡する。</p>



<p>センター調査研究 「曝露形態別毒性学的知見に基づく有害化学物質の健康リスク評価手法の開発」</p>	<p>環境有害化学物質の健康リスク評価は、曝露形態の違いから吸入曝露と経皮・経口曝露した場合に分けて行われている。</p> <p>本年度は、曝露方法が未だに確立されていない吸入毒性試験方法に関する研究と経気道曝露した有害化学物質の毒性試験方法の開発と健康リスク評価への応用に関する研究を中心に研究を進める。</p>	<p>大気浮遊粒子状物質に含まれる有害化学物質には、アリルヒドロカーボン受容体活性化物質、酸化ストレス応答性遺伝子活性化物質等が多く含まれている。In vitro では、上皮細胞等を用いて酸化ストレス応答を調べるため、NF-κB 等の遺伝子を組み込んだレポーター遺伝子系を確立し、酸化ストレス応答性の用量依存的変化を調べている。また、細胞培養液中の増殖因子活性の変化に伴い、酸化ストレス応答性が変化するため、血清量をコントロールしながらレポーター遺伝子系を進めている。一方、in vivo 系において大気浮遊粒子状物質の酸化ストレス応答を調べるために、ApoE^{-/-}, NADPH oxidase^{-/-}をはじめとした高感受性のノックアウトマウスを導入して、酸化ストレス応答を測定するための基礎的データの蒐集に努めている。また、有害化学物質に対する自然免疫系・獲得免疫系に及ぼす影響評価方法や神経毒性評価モデルの開発も合わせて進めている。</p>
<p>センター基盤研究 「化学物質リスク管理戦略研究のための基礎的研究」</p>	<p>数理モデル構築に資するため、環境動態モデルや排出・曝露シナリオ等の基礎として生物移行に関するデータ取得やモデル化手法の検討を行う。</p>	<p>数理モデル構築に資する基礎的研究として、生物移行実験に関する検討およびモデル化手法の検討を行った。移行パラメーター取得のための生物移行実験については、水環境のさまざまな媒体から底生魚であるマコガレイへのPCB、POPs 農薬、PAH、PBDE、PFOS 移行データの解析を進めた。また、底質からゴカイへの化学物質の移行にかかる実験条件の検討、具体的には、飼育容器構造と底質摂取速度計測とについて基礎的な検討を行った。モデル化手法については、排出・曝露を受けた生物あるいは環境媒体等に適用できる、一次反応速度論に基づくマスバランスモデルにおいて、実測データに基づいて速度定数パラメーターのフィッティングをフィットする場合の計算方法を具体的に検討した。とくに、曝露濃度が経時的に段階的に変動する場合への対応、曝露実験において全期間のデータのばらつきを反映したパラメーターの信頼区間の算出、測定値のいくつかの分布形への対応を可能とした。</p>
<p>東日本大震災復興支援調査・研究 「放射性物質の多媒体モデリングと長期モニタリングに関する研」</p>	<p>サブ1「放射性物質の多媒体モデリングによる環境動態の解明」を分担 地域Cの大気・海洋モデルとリスクCの多媒体モデルを結合する課題を地域Cと共同で実施する 結合モデルを用いて、関東地域周辺の特に大気→水・土壌の多媒体間移行のモデル化を実施する</p>	<p>大気・海洋モデルと多媒体モデルを結合する課題については、地域Cの大気モデルにおいて算出される大気沈着量をリスクC多媒体モデルの土壌・河川入力値としてオフライン結合する方法で進むことを検討し、また、多媒体モデル側の予測分解能を一週間程度で集約していくことまでを検討した。</p> <p>大気→水・土壌の多媒体動態のモデル化については、福島県中通り、浜通り地域を中心に、阿武隈川流域、利根川流域程度までを包含する地域を対象する地域設定を検討した。これを受けてデータ構築の準備を進めている。</p>

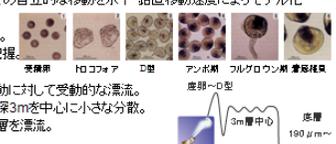
<p>東日本大震災復興支援調査・研究 「津波被災地域の避難所等における環境調査」</p>	<p>被災地における屋内外大気環境中の有害物質への曝露実態・要因を検証し、その低減に資するため、適切な観測地点を定め、大気、屋内外粉塵、堆積物の時系列サンプリングを行い、以降の分析研究を行う上で必須の役割（試料の戦略的採取）を担う。</p>	<ol style="list-style-type: none"> 宮城県環境生活部、保健福祉部の依頼により、津波被災地の避難所等（気仙沼市、南三陸町及び石巻市の避難所等計 8 ヶ所）における環境調査・健康影響調査を所内他センターと協同して実施中である。避難所内空気の調査やダストの成分分析などの他、特に環境リスク研究センターでは大気調査、震災廃棄物処分場または仮置き場周辺の環境水の生態影響調査及び津波堆積物の毒性評価を主に担当している。 4 月から隔週で調査隊を派遣し、16 回の調査を実施した。石巻市のある避難所では、7 月上旬まで 1 立米当たりの大気浮遊粉じん量が 100mg を超過するなど高い傾向が認められたが、現在は低下傾向にある。震災廃棄物仮置き場に隣接した高校では 6 月にハエの大発生が問題となったため、教室内に飛来する微生物・衛生害虫調査も実施し、県に報告した。当該地点の粉じん濃度は 9 月以降に上昇傾向にあり、継続した調査が必要と思われる。 被災後の泥掻きによると思われる肺炎の発症が報告されており、当該患者の家屋床下等の津波堆積物を採取し、粒径分布やバイオアッセイ試験に供しているところである。抽出物の低極性画分から強い細菌毒性が認められるなど、一般的な土壌と異なる性質が明らかになっている。 6 月に宮城県内 10 地点で実施した大気中重金属濃度の測定結果について、宮城県環境対策課から記者発表された。 これらの津波被災地における環境調査の状況については、第 20 回環境化学討論会、第 52 回大気環境学会年会において、いずれも分科会等で講演し、被災地の状況と支援の必要性を発信した。この後、室内環境学会における市民公開講座でも講演予定（12 月 9 日）である。また日本環境化学会による「有害化学物質の緊急時モニタリング実施指針（第一版）」の策定に貢献した。 <p>・以上の成果、経過については逐次宮城県に報告した他、10 月 26 日には中間報告会を県庁において開催し、庁内他部署とも情報共有を図った。</p>	 <p>図 震災廃棄物仮置き場に隣接する高校屋上での大気調査</p>
--	--	--	---

<p>特別研究 「胚様体を用いた発生分化毒性学に特化したマトリックスの開発」</p>	<p>神経系細胞、および血管内皮細胞への分化誘導に特化したマトリックスを開発する。</p>	<p>(1) 神経系細胞への分化誘導に特化したマトリックスの開発： 神経及びグリア細胞への分化系培養において、最適な細胞外マトリックスを選定し、環境化学物質暴露の試験を実施した。</p> <p>(2) 血管内皮細胞への分化誘導に特化したマトリックスの開発： 血管内皮細胞への分化及び成熟を効率よく促進する培養条件の選定及びマトリックスの選択を実施した。</p> <p>ヒト胚性幹細胞試験データ適用法の標準化のため、ハイスループット画像解析装置による細胞形態変化情報を取得し、遺伝子・形態ネットワークを構築し、再現性を検証した。その結果、神経系細胞への分化誘導系では、3次元のハニカム構造を形成する細胞接着分子ラミニン 511 の含量の高いマトリックスが適していることがわかった。</p> <div data-bbox="1585 164 2033 507"> <p>胚様体を用いた発生分化毒性学に特化したマトリックスの開発</p> <p>環境問題に対応するには、</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 多数のサンプルを迅速に測定 → ハイスループット 2. アンゼイの信頼が高い 3. 技術的に簡便 4. 手動 → 自動計測が可能 <p>↓</p> <p>ヒトES細胞から、</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 神経に分化誘導 → 脳の遺伝子プロファイル (アルカイデア、...) → 神経電位のスクリーニング 2. 血管内皮細胞に分化成熟 → 脳血管バリアーモデル → 脳への移行動態を予測 <p>ハイスループットなアッセイ解析</p> </div>
<p>奨励研究 (長期モニタリング) 「東京湾における底棲魚介類群集の動態に関する長期モニタリング」</p>	<p>東京湾に設定した 20 定点で環境及び試験底曳き調査の季節調査を実施する。底棲魚介類の採集と栄養塩等の分析のための水質試料の採取、化学分析用の底質試料の採取を行う。水温や塩分、溶存酸素量に関する水質観測も行う。また、プランクトン (植物及び動物) 及びベントスの採集も実施する。得られたデータを解析し、その動向・動態を考察する。</p>	<p>東京湾 20 定点で環境及び試験底曳き調査を 2 月、5 月、8 月及び 11 月に実施している。水温、塩分、溶存酸素量、栄養塩類等を測定し、魚類、甲殻類、軟体動物及びウニ類の種組成と個体数、重量を調べ、経年変化を解析した。捕食者としての魚介類の動態解析のため、餌生物の動態も明らかにすべく、2010 年度から動・植物プランクトン、2011 年度からベントスの採集も始めた。得られた 2010 年データを解析し、前年までのデータと比較した結果、底棲魚介類の種数が前年に比べてやや増加した。また、個体数 CPUE (一曳網当りの個体数) と重量 CPUE (一曳網当りの重量) が共に顕著に増加し、特に重量 CPUE はこれまで 30 余年に及ぶ調査期間中で最大値を記録した。しかし、その内訳は、個体数 CPUE も重量 CPUE も、主としてコベルトフネガイという二枚貝が激増したことによるものであった。サンショウウニ類の個体数 CPUE 及び重量 CPUE も高水準であった。一方、個体数 CPUE では魚類と甲殻類が低水準のままであり、重量 CPUE では魚類が増加したが甲殻類が減少した。</p> <div data-bbox="1523 678 2038 1061"> <p>漁獲量 (個体数・重量) および種数の経年変化</p> <p>2010年の調査結果</p> <p>個体数 魚類・甲殻類(低水準) 貝類(コベルトフネガイ)が増加</p> <p>重量 総重量が増加 [過去最高] 魚類(大型種)と 貝類(コベルトフネガイ)が増加</p> <p>種数 前年に比べ増加</p> </div>
<p>環境研究総合推</p>	<p>マウスに NRDE を吸入曝露し、</p>	<p>ナノ粒子曝露の脳への影響のメカニズム解明と新たなバイオマーカーの創出・リスク評価をする</p>

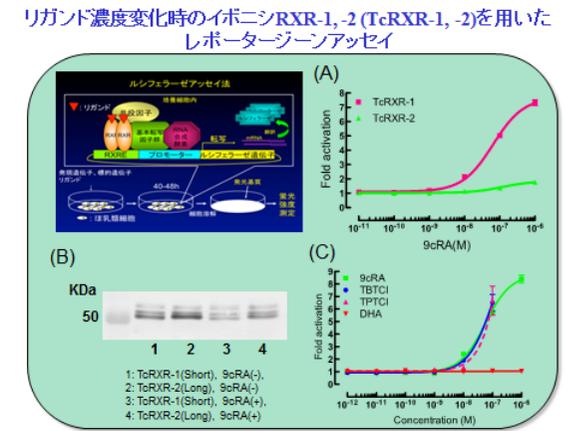
<p>進費 「ディーゼル排気ナノ粒子の脳、肝、腎、生殖器への影響バイオマーカー創出・リスク評価」</p>	<p>非空間的な学習機能行動への影響を調べる。神経毒性メカニズムを明らかにするために、マウス嗅球・海馬でのグルタミン transporter 1、神経細胞死に関与するカスパーゼ活性化などをリアルタイム RT-PCR法、ELISA法で測定し、ナノ粒子曝露影響における新たなバイオマーカー候補を創出する。</p>	<p>ために、ナノ粒子を含んだディーゼル排気の学習行動とメモリ機能への影響について検討している。これまで、雌マウスでの3カ月の高濃度 NRDE 曝露が空間的学習能力に影響し、海馬の NMDA 型グルタミン酸受容体サブユニット NR2A mRNA 発現レベルをアップレギュレートすることを明らかにした。本年度は、グルタミン酸の代謝系への影響について検討した。その結果、グルタミン酸の生体膜を介した輸送に関わるグルタミン酸トランスポーターGLT1 の遺伝子発現には NRDE 曝露の影響はみられなかったが、グルタミン酸から抑制性伝達物質であるγアミノ酪酸 GABA を合成するグルタミン酸脱炭酸酵素 GAD1 の遺伝子発現は NRDE 曝露により有意に上昇していた。以上の結果から、NRDE 曝露によりグルタミン酸代謝の異常活性化を介して、神経損傷を引き起こしながら空間的学習能力に影響することが推察された。</p>
<p>環境研究総合推進費 「貧酸素水塊が底棲生物に及ぼす影響評価手法と底層DO目標の達成度評価手法の開発」</p>	<p>底層 DO 目標値導出のための初期生活史標準試験法の確立、科学的根拠に裏付けられた底層 DO 目標値の提示、その目標値適用のための水域区分の提案、及び底層 DO 目標の達成度評価手法の確立を図る。 本年度は、初期生活史試験に関する実験プロトコルを作成し、内湾代表種（マコガレイ、アサリ）の実験データを得る。幼生に対する貧酸素忌避応答実験も行う。東京湾のマコガレイと三河湾のアサリの初期生活史に関するフィールド調査・解析を継続し、水質生態系モデルの設計・開発を行う。流動シミュレーションに必要なデータを収集して入力する。環境基準達成の判定手法のプロトタイプを作成する。</p>	<p>初期生活史試験法に関する重要な点とそれを的確に実施するための方法論はほぼ確定し、プロトコルを今年度中に作成できる見通しである。また、それに基づいて実施した試験でマコガレイ稚魚とアサリ幼生・着底初期稚貝の貧酸素耐性データを獲得・蓄積し、今後、シミュレーションを実施する。致死 DO レベルの他、貧酸素水塊（低 DO 海水）に遭遇した際の行動等に関する観察結果も得ており、それらをシミュレーションに反映させる。 特筆すべきこととして、アサリ幼生及び着底初期稚貝には、当初の予想以上に貧酸素耐性があることがわかった。一般に、アサリ、サルボウガイ等ある種の二枚貝成体には貧酸素耐性があることが知られているが、幼生等の生活史初期の個体についてはほとんど知見がなく実態が不明であったことから、本研究で得られた成果は貴重である。 一方、底層 DO 目標の達成度評価手法の確立に向け、二つの課題を推進した。まず、特定の閉鎖性海域内において測定時点毎に DO 基準値を満足している面積比率を推計し、それを測定時点の順序を考慮に入れずに評価する累積頻度図法の有効性や拡張性等を確認し、この解析結果を分かり易くする方法論を開発した。また、測定地点毎の基準値を満足する時間比率に着目し、上記とは異なる累積頻度図法を構築し、その有効性等を検証した。次に、DO 基準値の判断に対する年間測定日数の影響を検討し、1年間のサンプリング回数と DO 基準値の誤判別率の定量的評価をシミュレーション</p>

アサリ浮遊幼生漂流モデルの開発

- 三河湾における流動・生態系シミュレーション(2006年度と2010年度)
 - ▶ 流動シミュレーション(流れ場、水温・塩分の再現)
 - ▶ 生態系シミュレーション(DOの再現)
- 浮遊幼生漂流モデルの基本設計
 - ▶ アサリ浮遊幼生に見立てたラグランジェ粒子の受動的な輸送。
 - ▶ 漂流水深や逃避行動などの自立的な移動を水平・鉛直移動速度によりモデル化
- 成長モデル
 - ▶ 環境水温による成長速度。
 - ▶ 成長段階(ステージ)の把握。
- 漂流水深
 - ▶ 産卵～D型幼生 : 流動に対して受動的な漂流。
 - ▶ D型～約190μm : 水深3mを中心とした小さな分散。
 - ▶ 約190μm～着底 : 底層を漂流。
- 生残モデル
 - ▶ 耐性試験より、各ステージにおける生残曲線(LC50)を算出し、死亡率に変換。
- 低酸素逃避モデル
 - ▶ 忌避試験より、高DO濃度水域への上昇速度を与える(貧酸素時のみ)。
- その他
 - ▶ 昼夜鉛直移動
 - ▶ 水柱底に留まる現象



		<p>と解析的手法により行った。すなわち、データとモデルによって年間の測定回数の変動に伴う、誤判別率を推定した。これにより、底層 DO 目標達成度評価において行政上必要不可欠である年間の測定回数の決定や目標値適用のための水域区分の提案を定量的に行うための前提作業が終了した。</p>
<p>環境研究総合推進費 「ディーゼル起源ナノ粒子内部混合状態の新しい計測法」</p>	<p>ディーゼルナノ粒子の内部混合状態の情報を獲得する為の手法を確立し、ディーゼルナノ粒子の毒性評価、健康リスク研究に、その情報を提供する。本年度は、実サンプルの分析を進める。</p>	<p>ディーゼルナノ粒子に対して、収束イオンビーム二次イオン質量分析装置、走査型電子顕微鏡、レーザー共鳴多光子イオン化法を組み合わせた収束イオンビーム質量顕微鏡を適用し、従来の分析手法では明らかになっていない一粒子単位の化学組成（有機物・無機物）と、それらの内部混合状態の情報を獲得する為の手法を確立を進めた。吸入後の肺胞に沈着した場合の粒子を模擬的に再現するため、溶媒を静電噴霧法により捕集粒子に吹き付け、粒子が溶解する様や粒子表面を覆っていたアルカンが溶出している様子を初めて詳細な成分マッピングで明らかにした。</p>
<p>科学研究費補助金 基盤研究 (A) 「有機スズによる腹足類のインポセックス誘導：レチノイドX受容体関与説の高度化」</p>	<p>レチノイドX受容体 (RXR) を中心に据えた、より詳細なインポセックス誘導機構の解析を進める。同時に、いくつかの矛盾点があるにもかかわらず、前鰓類の種差ゆえであるとの主張が欧米で根強くなされている既存の4仮説の妥当性の検証も行う。 本年度は、イボニシにおいて昨年度に確認されたレチノイドX受容体 (RXR) の2種のアイソフォームの性状について論文に取りまとめるとともに、その他の核内受容体の探索及びクローニングを進める。</p>	<p>これまでの研究から、巻貝類における有機スズ化合物によるインポセックス誘導メカニズムに、核内受容体の一種であるレチノイドX受容体 (RXR) が関与していることが示唆されている。そこで、イボニシにおける有機スズ化合物による RXR 遺伝子を介した遺伝子調節のメカニズムを明らかにするため、新規 RXR 遺伝子の単離を行った。その結果、2種類の RXR cDNA (<i>TcRXR-1</i>, -2) が得られた。これらの配列を用い、レポータージーンアッセイ法により解析を行った結果、1種類の配列 (<i>TcRXR-1</i>) では 9-<i>cis</i> レチノイン酸 (9cRA) や有機スズによる転写活性が誘導されたが <i>TcRXR-2</i> ではほとんど誘導されず、さらに <i>TcRXR-2</i> は <i>TcRXR-1</i> の転写活性を抑制することが分かった。また、RXR タンパク質のリン酸化修飾とその転写活性に対する影響についてもウエスタンブロッティング法等により解析を行った。</p>



1.5 今後の研究展望

環境リスク分野では研究の対象として化学物質に重点化している。環境リスク研究に生物多様性分野の研究を取り入れるべきこと、生物・生態系分野との関係に関して外部評価委員より疑問・要望が提出された。化学物質等の生態リスク評価研究にとって、生物多様性研究の知見や解析手法を取り入れることは最重要課題であり、今後とも、環境リスク研究分野においては、個体群の存続可能性分析、生態系モデリングによる生態系機能解析などの手法を大幅に導入する予定である。また、政策ニーズへの対応の具体化の必要性が指摘されたが、環境基本法、化学物質審査規制法、水質汚濁防止法、農薬取締法、大気汚染防止法への対応を主要な政策ニーズと考えている。「環境研究の基盤整備」事業、および「環境施策に資する基盤的な調査研究」により、先端の研究成果を取り入れつつリスク評価に必要な科学的知見を得るための基盤的研究を推進すると同時に、政策ニーズの把握とこれへ貢献する実践的な調査・研究を推進していく。

新たな化学物質に関する製造会社、検査機関、国際機関等との情報交換が外部評価委員より要望されたが、化学物質のリスク評価・管理についての国内・国際的な研究分担、役割分担を意識して、OECD等国際機関、規制当局、産総研等の研究機関、化学工業協会等の関係団体との情報交換を始めている。また、生態影響試験についてOECDやUSEPAと連携するとともに、セミナーや講習を通じて国内の試験・検査機関と情報交換を実施している。

東日本大震災復興支援調査・研究では、原発事故後の放射性物質の拡散のシミュレーション、および災害廃棄物等に由来する有害廃棄物への曝露評価という重要な課題について、地域環境研究センターや環境健康研究センターと連携して取り組みを開始している。今後とも継続的に調査・研究を推進し復興に貢献する。今後、研究成果をリスク研究の基盤として社会が活用できる体制の強化、研究室単位で行う基盤的な調査研究の充実とともに、最終年度となる推進費等の競争的研究資金の獲得も重要な課題となると考えている。

1.6 自己評価

「環境研究の基盤整備」のうち特筆すべき成果は、「レファレンスラボラトリー機能の整備」では、成功裏に生態毒性試験の実習セミナーを実施したことである。この実習をきっかけに試験担当研究者間のネットワークが構築され、試験法の普及が図れることを期待している。また、「化学物質データベース」では、化学物質環境調査（いわゆる黒本調査）の結果をGISを利用した地理情報として公表するための準備と生態毒性データベースのデータ構造の検討を進め、新しい取り組みを開始することが出来た。

本年度より開始した「環境施策に資する基盤的な調査研究」では、MuSEMを基礎とする排出推定ツールのリスク評価への活用、および生態毒性予測のための新規の物理化学的記述子の開発等を進め、化学物質審査規制法の政策ニーズへの対応の道筋をより明確なものとした。また、重要な政策ニーズになりつつある化学物質の複合的曝露のリスク評価への対応を、生物試験法の開発の観点から開始することが出来た。また、公募型受託費により、水生生物保全環境基準の検討、化学物質審査規制法での化学物質リスク評価、生物応答を利用した水環境管理手法の検討、有害大気汚染物質指針値設定ガイドライン策定などの政策ニーズに大きく貢献することが出来た。

2. 誌上発表及び口頭発表の件数

(件)

誌上発表		書籍	口頭発表		特許等
査読なし	査読あり		国内	国外	
0	39	4	48	17	0

環境研究の基盤整備

化学物質データベース等の
整備・提供

研究プログラム
基盤的な研究

生態影響試験に関する標準機関
(レファレンスラボラトリー)
機能の整備

Webkis-Plus

化学物質情報

曝露関連 5千
法規制関連 6千
リスク評価関連 4千
計 約1万物質

月平均16万
アクセス

EnvMethod

測定方法

月平均12万
アクセス

- 新規分析法の追加
- Webページの改良

- 改正化審法への対応
- 実態調査、農薬出荷量などの追加
- 地理情報としての公表への準備・検討

生態毒性

- 新規開発に向けデータベースの構造を検討

連携・協力
他機関データベース

普及・啓発
Web公開

基盤・支援
リスク評価への情報提供

化学物質リスク
評価・管理への
貢献(化審法等)

試験法開発

水生生物生態影響試験の
標準化への対応

- ・魚類・藻類・甲殻類
試験法の標準化
- ・試験生物の供給

LC/MS・MS等分析
手法の標準化

生物統計手法
の標準化

多角的対応

連携・協力
・試験法の国際標準化
・国内研究機関によるリングテスト(WET対応)

普及・啓発
・地方環境研究所や民間企業等の技術力向上

基盤・支援
・試験生物の試験機関への提供

WET講習会等のニーズ対応

生態毒性データの
精緻化および標準化

リスク評価手法の整備
による環境施策への貢献
(環境基本法、化審法、水濁法等)

環境リスク評価実施の推進
行政・研究者・市民への情報発信

目的:

“生態影響試験に関するレファレンスラボラトリー”では、国内の生態影響試験に関する技術の標準化によって環境リスク評価に用いられるデータの信頼性および質の向上を図り、国の政策に科学的側面から貢献することを目的として活動しています。

その一環として、事業所排水の生態影響評価を行うWET(Whole effluent toxicity)など、生態影響試験の導入を目指している地方公共団体の環境研究所、企業、大学などを対象に、生態影響試験の基礎的な知識や技術の普及を図り、試験導入を援助する実習セミナーを開催しました。



概要:

本年度は、甲殻類のミジンコ(ニセネコゼミジンコおよびオオミジンコ)を用いた短期慢性繁殖影響試験および急性遊泳阻害試験について取り上げました。

- 1.ニセネコゼミジンコの繁殖影響試験法およびオオミジンコの遊泳阻害試験法の解説
- 2.試験生物の飼育方法や試験に関わる基本的な操作技術の指導
- 3.生態影響試験に必要な設備、器具等の紹介
- 4.生態影響試験に関わる質問、相談受付

参加人数 合計29名

内訳：大学・公的研究機関 10名、地方環境研究所 3名、企業 8名、調査機関他 8名

環境施策に資する基盤的な調査研究

1. 排出推定手法の開発

NITE(用途別排出係数)、EU(REACH TGD)等との連携

MuSEMモデル

プログラムPJ3と連携

課題1:

排出係数、カテゴリー細分化などの知見を既存の排出推定ツールに反映

課題2:

製品寿命、時間変動などを考慮する新たな排出推定ツールの開発

改正化審法でのリスク評価に直ちに
応用可能なツール開発

今後の化審法等のリスク評価の展開
に貢献

2. 毒性予測手法の開発

① 化学物質の構造に基づく毒性予測手法の開発

・魚類致死毒性および甲殻類遊泳阻害

部分構造フラグメント分類
ルール

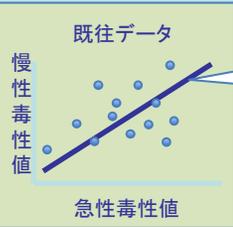


改善

↓
QSARモデルの
精緻化

・藻類生長阻害のモデルの構築

② 既存毒性データからの統計的推定 による毒性予測手法の開発



相関などの統計的
パターンを抽出

既往データに見られる統計的情報に基づく
化学物質の慢性毒性予測手法を開発

国内外の化学物質管理
(化審法、水濁法、農取
法、大防法、OECD等)
に貢献

リスク評価ツールとして
公開

複合的曝露のリスク評価

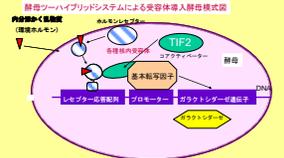
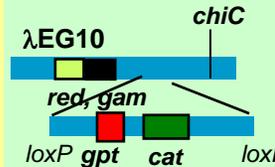
プログラムPJ1と連携

プログラムPJ2と連携

3. 作用機序に基づく生物試験法 の開発

○環境化学物質 ○環境サンプル

作用機序に基づくバイオアッセイによる影響評価



In vitro

データを集約
(データベース化)

既存データ

複合的曝露(Combined
Exposure)のリスク評価実施の
基盤構築

研究プログラム

化学物質評価・管理イノベーション研究プログラム

代表者： 環境リスク研究センター 白石寛明（センター長）

構成者：

環境リスク研究センター

青木康展（副センター長）

[環境リスク研究推進室] 青木康展（室長、併任）、鑑迫典久（主任研究員）、林岳彦（研究員）、岡知宏、渡部春奈（特別研究員）

[生態リスクモデリング研究室] 田中嘉成（室長）、多田満（主任研究員）、横溝裕行（研究員）
真野浩行（特別研究員）

[生態系影響評価研究室] 堀口敏宏（室長）、児玉圭太（研究員）、李政勲、漆谷博志（特別研究員）
朴正彩（リサーチアシスタント）

[健康リスク研究室] 平野靖史郎（室長）、石堂正美、黒河佳香、曾根秀子、古山昭子（主任研究員）
藤谷雄二（研究員）、宮山貴光（特別研究員）

[リスク管理戦略研究室] 鈴木規之（室長）、櫻井健郎、今泉圭隆（主任研究員）、河合徹（特別研究員）
[主席研究員] 藤巻秀和（主席研究員）

資源循環・廃棄物研究センター

[ライフサイクル物質管理研究室] 滝上英孝（室長）

社会環境システム研究センター

[環境経済・政策研究室] 日引聡（室長）

[環境計画研究室] 青柳みどり（室長）

[環境都市システム研究室] 松橋啓介（主任研究員）、村山麻衣（准特別研究員）

※所属・役職は11月1日時点のもの。また、*印は過去に所属していた者を示す。

1. 研究成果の概要

1.1 研究の概要

近年、化学物質の管理に化学物質の生物に対する影響評価の視点が盛り込まれ「化学物質審査規制法」（平成21年改正）における優先評価化学物質の選定及びそのリスク評価に基づく規制、水生生物保全のための水質環境基準の設定、「農薬取締法」における農薬登録保留基準値の設定などの形で具体化されている。しかしリスク評価における生態系保全の考え方が必ずしも十分に確立されておらず、評価手法の重点的な開発が必要である。また、ナノマテリアルの人の健康や生態系に対する影響に関しては、従来のハザード評価手法では評価できない可能性が指摘され、同時に、多様な影響や特性を持つ多数の化学物質に対する効果的かつ効率的な管理が求められている。

これらの課題に対応するために、①個体群の存続可能性や生態系機能等の観点、生態影響試験の標準化と体系化等を含む新たな生態リスク評価手法の研究、②人の体内や環境中での物理化学的性状・形状を考慮するナノマテリアルの毒性評価手法の開発と安全性に関する研究、③リスク要因の時空間特性の解明など評価手法の高度化に基づきつつ、科学的不確実性の高い段階での対策手法の最適な選択などを含む化学物質等の環境リスク管理の戦略を示す研究、をそれぞれプロジェクト1～3として実施する。

プロジェクト1では、化学物質等の生態リスク評価・管理手法に関する研究を行う。化学物質の生態系への影響をより正確に推定するために、生態学的視点を取り入れた生態毒性試験法を開発するとともに、対象種の生態情報、対象化学物質の物性や環境中曝露濃度を数理生態学モデルによって統合化し、生物の個体群増加率や存続可能性の低下として化学物質のリスクを定量化する手法を開発する。群集レベルの生態リスク評価法として、生態系機能に着目した解析方法を提案する。野外生態系における事例研究として東京湾底棲魚介類群集を対象に、貧酸素水塊や化学汚染による個体群および群集レベルの影響を個体群の存続可能性と生態系機能の観点から評価する。化学物質等の管理法を合理化するため、排

出削減のコストと生態リスク評価における不確実性（推定誤差）を考慮に入れた最適管理法の理論的研究を行う。

最終的な目標として、本プロジェクトは（１）化学物質等に対する環境基準値策定に於ける科学的根拠を提供すること、（２）生態毒性試験法および生態リスク評価手法の改良と提案をおこない、内分泌かく乱物質を含む影響評価の困難な化学物質のリスク評価・管理施策に貢献すること、および（３）試験生物への毒性影響と生態系保全との関連に関する科学的な解釈を明確化することなどによって、環境政策を学術面からバックアップすることを目指す。

プロジェクト2では、ナノマテリアルの毒性評価手法の開発と安全性に関する研究を行う。新規化学物質を一定量の生産や輸入をする場合は化学物質審査法に基づく安全性試験を実施することが生産者や輸入業者に義務づけられている。化学物質の安全性評価ガイドラインは、環境汚染物質としての代表物質を想定して策定されており、そのガイドラインを種類の異なる化学物質等にも直接適用されている。このため、不溶性の粒子状物質に対しては適切な試験方法がないのが現状であり、試験困難物質として位置づけられている。近年生産量が増え続けているナノマテリアルの安全性評価において、OECDやISO等の国際機関が重要課題として取り上げており、また第2回国際化学物質管理会議（ICCM2）においても、新規課題として「ナノテクノロジー及び工業用ナノ材料」が取り上げられたところである。

本プロジェクトでは、ナノマテリアルの中でも特に生産量が多い、ナノ酸化チタン、ナノ銀、カーボンナノチューブについて安全性評価に関する研究を行う予定である。平成23年度は、細胞、小動物、生態毒性試験用生物に対するナノマテリアルの曝露方法の開発を中心に研究を進めているほか、繊維状ナノファイバーであるカーボンナノチューブの生体影響に関して細胞や動物を用いた詳細な毒性試験を展開しており、また銀ナノ粒子の生体影響に関しても、マクロファージや気管支上皮細胞を用いて毒性発現のメカニズムに関する研究を進めている。

プロジェクト3では、化学物質等のリスク管理の戦略的アプローチに関する研究を行う。多様な影響や特性を持つ多数の化学物質に対して、効果的かつ効率的な管理が求められている。本プロジェクトでは、物質や環境の特性に基づく動態や曝露の時空間分布の詳細な評価手法の開発、また、物質ライフサイクル上の曝露の特性把握の検討を行う。さらに人や生物へのリスク特性や科学的知見の確からしさなどを考慮する戦略的なリスク管理のあり方について考察を行う。

具体的には、多様な影響や特性を持つ多数の化学物質に対する効果的かつ効率的な管理のため、物質や環境の特性に基づく動態や曝露の時空間分布の詳細な評価手法の開発、また、物質ライフサイクル上の曝露の特性把握の検討、さらに人や生物へのリスク特性や科学的知見の確からしさなどを考慮する戦略的なリスク管理のあり方の各課題に対してについて研究を進める。このため、(1)化学物質動態と曝露の時空間分布の評価手法の研究、および(2)化学物質リスクに対する社会における管理のあり方に関する研究、の2サブテーマ構成で研究を実施する。サブテーマ(1)はさらに(1-1)時空間変動を持つリスク要因への評価手法、(1-2)物質ライフサイクル上の新たな排出・曝露シナリオの構築、(1-3)POPs等の全球多媒体モデルの3つのサブ課題に分けて検討を進める。これらの検討成果により、化学物質リスク管理の新たな戦略的アプローチの構築に資することを目指す。

1.2 今年度の実施計画概要

全体計画

今年度は、それぞれのプロジェクト研究を推進するとともに、各プロジェクトにおける生態リスク、ナノマテリアル、曝露動態の特性などの成果をリスク管理の枠組みの中で考察する研究を開始し、また、今後のプロジェクト間での関連する課題間での情報交換の準備を進める。

プロジェクト1

1) 個体群レベル生態リスク評価の基本となる数理モデルを作成し、繁殖毒性、性比攪乱データと曝露レジームに基づいて、化学物質の生態リスクを個体群増加率の低下として統一的に評価できる生態リスク解析手法を考案する。さらに、食うものと食われるものの関係に代表される種間相互作用を介して化学物質の生態影響が、藻類→ミジンコ→魚と上位種に波及していくことによる生態リスクを簡易に評価するための三種系生態リスク評価モデルを作成する。

2) 東京湾における底棲生物群集を調査し、貧酸素水塊が底棲生物の空間分布と加入時期に及ぼす影響を明らかにする。また、貧酸素水塊が底棲生物の種構成や個体密度（バイオマス）を通じて魚介類群集に与える影響を調べるため、東京湾底棲生物群集の食物網解析を進める。

3) 化学物質の最適管理問題にオペレーションズ・リサーチの解析手法を導入する第一歩として、化学物質排出量と環境中濃度、環境中濃度と生物多様性減少の間に情報の不確実性がある場合に取りうる最

善の管理法を情報ギャップ理論に基づいて算出する。特定河川水系における亜鉛排出量規制をモデルケースとして取り上げ、管理コストと生物多様性減少リスクの総和をある許容限度以下に抑えるための最適管理法に適用する。

プロジェクト2

1) ナノマテリアルの曝露方法と実効曝露量に関する研究

粒子状物質の生体・生態影響研究では、水系においても気相においても、粒子の分散状態そのものが試験結果に大きな影響を与えることが考えられるが、標準化された方法はない。ここでは、ナノ粒子の分散や安定性に関する研究を行う。

2) ナノマテリアルの生体影響評価法に関する研究

ナノ物質などの不溶性粒子状物質は、物質の界面と生体（細胞表面など）との作用により影響が現れるため、体内への吸収から始まる通常の化学物質の影響とは根本的に考え方が異なる。ナノ粒子は大きな比表面積をもち組織反応性が高い。カーボンナノチューブ、ナノ銀、デンドリマーなどを用い、粒子の性状と標的臓器・細胞における毒性との関連を明らかにする。

3) ナノマテリアルの生態毒性試験法に関する研究

野生生物（特にメダカやミジンコなどの水棲生物）に対するナノマテリアルの有害影響について、既存の試験法を踏まえた上で、適正な曝露の手法とそれを用いた毒性試験法を開発する。生産量が多いナノ酸化チタンなどを用いて、粒子物性と生態毒性の関係について明らかにすることにより、ナノマテリアルの野生生物に対するリスク評価に資するための毒性研究を行う。

プロジェクト3

1) 化学物質動態と曝露の時空間分布の評価手法の研究

(1-1)時空間変動を持つリスク要因への評価手法については、水田農薬を対象とした環境中実態調査を進め、水田除草剤を対象とした排出推定モデルの精度を検証する。同時に、水田殺虫剤・殺菌剤を対象を広げるためのモデル改良、水生生物へのリスク評価手法の検討等を進める。

(1-2)物質ライフサイクル上の新たな排出・曝露シナリオの検討については、臭素系難燃剤またフッ素化合物についての排出係数等の調査を行い、既存研究蓄積とあわせ、基礎方法論とデータを整備する。

(1-3) PCBs を対象とした全球多媒体モデル (FATE) を完成させる。モデルに必要な観測データベースを整備し、また、地域間公平性解析の準備として人口分布、経済指標などのデータ整備を進める。

2) 化学物質リスクに対する社会における管理のあり方に関する研究

リスクに関わる多様な事例を収集し、それらの分類枠組みの構築を試みる。リスク要因、科学的知見の蓄積、社会におけるリスク基準、およびさまざまな社会の諸主体によるその受け止め方との関係性を軸に分類すること試み、また、物質代替等の企業のリスク管理行動に関する情報収集を進める。

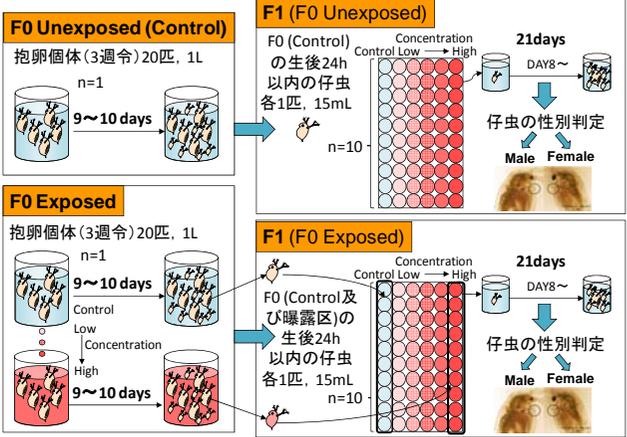
1.3 研究予算

(単位：百万円)

	平成 23 年度	平成 24 年度	平成 25 年度	平成 26 年度	平成 27 年度	累計
①運営費交付金	82					
②総合科学技術会議が示した競争的資金	0					
③②以外の競争性のある資金(公募型受託費等)	0					
④その他の外部資金	0					
総額	82					

注 1. 括弧内は、再委託費を含めた金額。

1. 4 平成23年度研究成果の概要（化学物質評価・管理イノベーション研究プログラム）

研究プログラム・プロジェクト・サブテーマ	平成23年度の目標	平成23年度の成果（成果の活用状況を含む）
化学物質評価・管理イノベーション研究プログラム	<ul style="list-style-type: none"> プロジェクト1～3それぞれの推進 プロジェクト間連携の方向性を考察 	<p>今年度は各プロジェクトでの研究を進めるとともに、生態リスク、ナノマテリアル、曝露動態の特性など各プロジェクトの関心を通覧するリスク管理の枠組みに関する考察をまずプロジェクト3の中で開始した。今後、各プロジェクトの関連課題間のより密な協力体制を取っていくことを考えたい。</p> <p>今年度の成果のアウトカムとしては、化審法リスク評価等における生態毒性評価への専門的知見、また動態モデル応用による曝露評価などの基礎などとしての活用がされつつある。また、例えば難燃剤等の排出シナリオ研究の成果は、製品からの排出推定に関わる新たな知見としてOECDで各国行政府や工業会に提供された。他の諸課題については、研究を開始したばかりの段階でまだ具体的なアウトカムには至っていないが、今後の研究の進展により社会・行政また環境問題の解決への貢献を進めるべく努力していきたい。</p>
<p>プロジェクト1 「化学物質等の生態リスク評価・管理手法に関する研究」</p> <p>サブテーマ1 個体群レベルにおける化学物質の生態リスクに関する研究</p> <p>サブテーマ2 群集・生態系レベルにおけ</p>	<p>個体群レベル生態リスク評価の基本となる数理モデルを作成し、繁殖毒性、性比攪乱データと曝露レジームに基づいて、化学物質の生態リスクを個体群増加率の低下として統一的に評価できる生態リスク解析手法を考案する。さらに、種間相互作用を介して化学物質の影響が上位種に波及していく生態リスクを簡易に評価するための三種系生態リスク評価モデルを作成する。</p> <p>東京湾における底棲生物群集を調査し、貧酸素水塊が底棲生物の</p>	<p>サブテーマ1：オオミジンコを用いた多世代試験法を開発し、幼若ホルモン様作用物質（ピリプロキシフェン等）の多世代影響を評価するうえで、オス仔虫の誘導がある場合の問題点を検討した（右図参照）。ミジンコ繁殖毒性および性比攪乱データに基づいて、内分泌かく乱作用による性比攪乱と産仔数の低下による生態影響を個体群増加率の低下として統一的に評価する解析手法を考案した。実環境において化学物質濃度が時間的に変動することを考慮に入れ、個体発生過程の限られた期間に存在するレセプターとの毒物反応モデルを作成し、ピリプロキシフェン（昆虫成長制御剤）などで実施したオオミジンコの（性比変化を含む）繁殖毒性試験データから、モデルパラメータ（感受期、反応強度など）を推定した。モデルパラメータの推定は、<i>Daphnia</i>の繁殖生理に関する知見を事前情報としたマルコフ連鎖モンテカルロシミュレーション（MCMC）によって確率分布として計算した。また、繁殖阻害予測モデルに関しては、化学物質の繁殖に対する直接効果と、成長阻害を介する間接効果を同時に解析できる動的エネルギー収支モデル（Dynamic Energy Budget Model）を採用し、MCMCによるモデルパラメータを推定した。今後は、これらの毒性予測モデルをミジンコの個体群モデルに統合化し、化学物質の、内分泌かく乱作用による性比の攪乱と、その他を含む作用による繁殖阻害の相対的なリスクを、個体群増加率や存続可能性の指標で統一的に比較できる枠組みを完成させる。</p> <p>サブテーマ2：群集レベル生態リスク評価のために、藻類-ミジンコ-魚類を想定した三種系生態リスク評価モデルを作成した。モデルの目的は、化学物質の環境中曝露評価や生物蓄積性、生分解性、生態毒性、対象生物の生活史などの知見を総合し、生態リスク評価に反映させることである。種間相互作用をモデルに組み込むことによ</p> 

る化学物質の生態リスクに関する研究

空間分布と加入時期に及ぼす影響を明らかにする。また、貧酸素水塊が底棲生物の種構成や個体密度を通じて魚介類群集に与える影響を調べるため、底棲生物群集の食物網解析を進める。

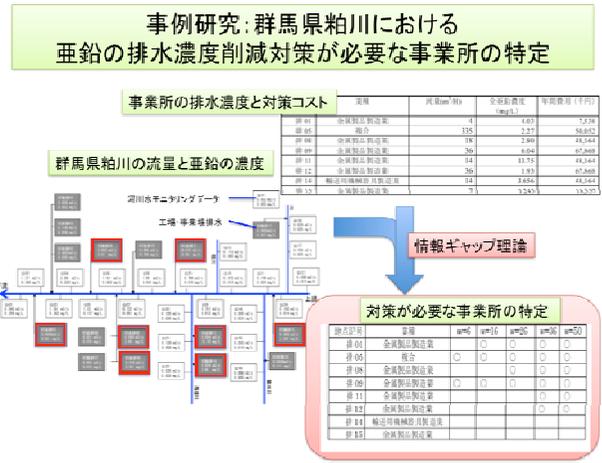
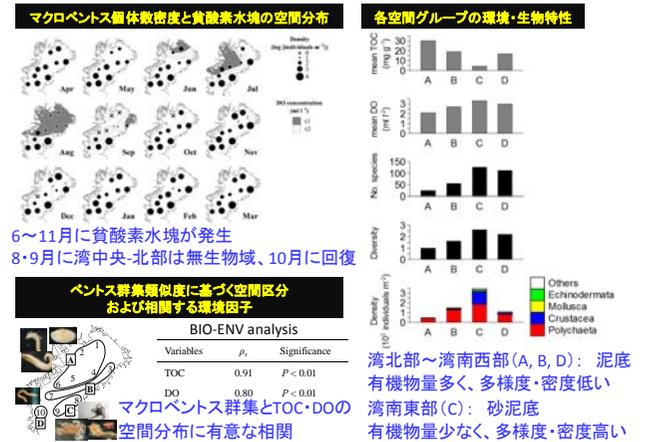
サブテーマ3 生態リスクの最適管理法に関する研究

化学物質の最適管理問題にオペレーションズ・リサーチの解析手法を導入する第一歩として、化学物質排出量と環境中濃度、環境中濃度と生物多様性減少の間に情報の不確実性がある場合に取りうる最善の管理法を情報ギャップ理論に基づいて算出する。特定河川水系における亜鉛排出量規制をモデルケースとして取り上げ、管理コストと生物多様性減少リスクの総和をある許容限度以下に抑えるための最適管理法に適用する。

って、化学物質の個体群への影響が、種間相互作用によって上位種に波及する間接効果も評価する。生態リスクの指標として、最上位種である魚の年あたり個体群増加率を採用する。魚の年齢構成と体サイズの動態をモデルに組み込み、化学物質の慢性的成長阻害の影響も評価できるようにした。また、化学物質の体内動態をモデル化し、曝露の時間的変動による慢性的な毒性反応を評価できるようにした。今後、モデルパラメータの設定を行い、環境省初期評価化学物質その他の化学物質へのリスク評価を試みる予定である。

東京湾におけるマクロベントス（大型底棲無脊椎動物）群集と水質・底質の時空間的關係についての解析を行い、貧酸素水塊がマクロベントスの空間分布および加入時期に影響を及ぼすことを明らかにした。また、貧酸素水塊がマクロベントスの変化を通じて底棲魚介類群集と生態系機能に与える影響を調べるため、底棲生物の食物網解析を進めている。

サブテーマ3：化学物質の管理において、排出基準値を設定する際、様々な不確実性が生じる。排水中濃度を低減させるためには設備投資や化学物質使用量の削減が必要だが、そのコストの算定には大きな誤差がある。排出量を規制した場合の環境中濃度も正確な予測が難しい。本研究では、大きな不確実性の下で意思決定を行う場合に有用な情報ギャップ理論を用いて化学物質の排水基準値を設定するための理論を構築した。情報ギャップ理論は、最も大きな不確実性のもとでも、政策として受け入れられる総コストの上限を上回らない排水基準値を導き出す手法である。事例研究として、群馬県粕川において亜鉛の排水濃度を下げるために対策が必要な事業所を合理的に選定する予備的解析を行った。今後は、より詳細な解析を行い、大阪府石津川、群馬県碓氷川でも同様に事例研究に取り組む予定である。



プロジェクト2
「ナノマテリアルの毒性評価手法の開発と安全性に関する研究」

サブテーマ1
ナノマテリアルの曝露方法と実効曝露量に関する研究

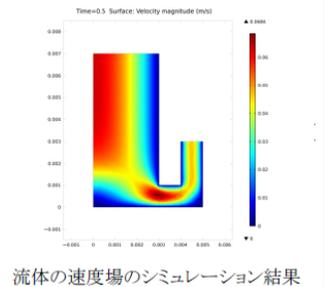
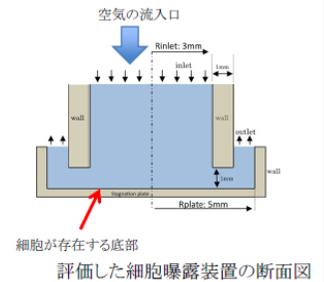
サブテーマ2
ナノマテリアルの生体影響評価法に関する研究

粒子状物質の生体・生態影響を調べるためには、水系であればまず安定した懸濁状態をつくる必要がある。また、気相系であれば分散性の高いエアロゾルを発生させる必要がある。水系においても気相においても、粒子の分散状態そのものが試験結果に大きな影響を与えることが考えられるが、標準化された方法はない。ここでは、ナノ粒子の分散や安定性に関する研究を行う。

ナノ物質などの不溶性粒子状物質は、物質の界面と生体（細胞表面など）との作用により影響が現れるため、体内への吸収から始まる通常の化学物質の影響とは根本的に考え方が異なる。ナノ粒子は大きな比表面積をもち組織反応性が高い。吸入したナノ粒子がどのように細胞や組織と反応するのか明らかにするために、培養細胞や

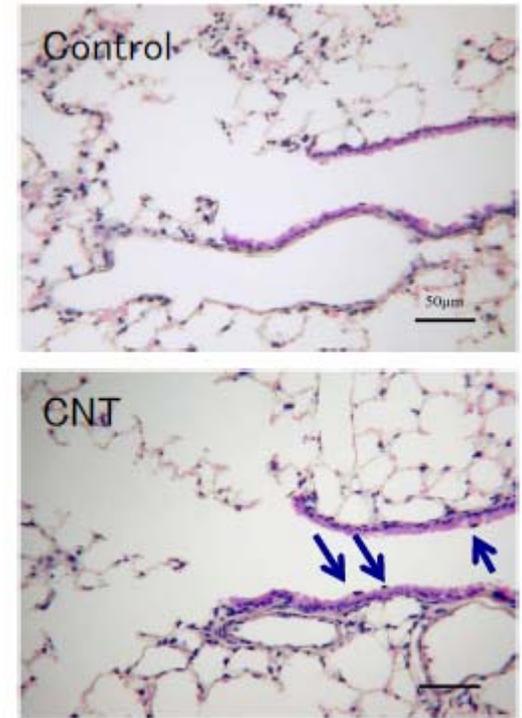
サブテーマ1：ナノマテリアルの毒性評価を、細胞を用いてスクリーニングするための曝露装置の開発を行い、細胞表面へのナノマテリアル粒子の沈着に関する数値シミュレーションを行っている。本研究は細胞曝露装置の一種であるカルテックスについて数値シミュレーションにより気相中ナノマテリアルの細胞表面への沈着率を評価することを目的とした。カルテックスは、ガス状物質と粒子状物質ともに細胞に曝露することが可能な装置ではあるが、粒子状物質の細胞への沈着割合は条件により大きく異なることが知られている。気相粒子状物質の細胞層への沈着率を推定することを目的としてモデル解析を行った。粒子の軌跡は、数値流体解析（COMSOL）で得られる流体の速度場、粒子に作用する重力、拡散力、抗力を考慮して、ラグランジュ的手法によりシミュレートし、沈着率の評価を行った（右図）。一方、水系でのナノ粒子の挙動に関する知見は、生体影響・生態影響を調べる上において重要である。しかし、ナノマテリアルの多くは官能基を持たず、粒子を標識することが難しい。そこで、修飾可能でトレーサーにも使用することが可能と考えられる樹状用粒子状物質（ dendrimer ）を用いて、ナノ粒子の懸濁状態における安定性や細胞や水棲生物への曝露方法の検討を行っている。 dendrimer を材料にして、ナノ粒子を蛍光標識して、粒形、表面基の違いによる分散性、安定性、体内動態、細胞内動態を調べる予定である。また、 dendrimer は、組成を変えずに粒径を調整することが可能であるほか、表面の電荷や官能基を変化させることができるので、ナノ粒子の物理化学的性質と細胞、あるいは水棲生物を用いた毒性試験にも応用する予定である。

サブテーマ2：低濃度カーボンナノチューブ吸入鼻部曝露による生体影響、カーボンナノチューブの細胞内取り込み過程、銀ナノ粒子の体内挙動と生体影響に関する研究を行っている。カーボンナノチューブは軽くてすぐれた弾性と強度を持つ繊維状ナノマテリアルであるが、アスペクト比が大きく生体難分解性であることがアスベストに似ていることから生体影響が危惧されている。気中分散させた比較的長さが短い（モード径約1マイクロメートル）多層カーボンナノチューブ繊維（XNRI WMVT-7）を鼻部曝露装置に導入して（Fujitani et al., 2009）、C57 雄性マウスに1日2時間、5日間の吸入曝露をおこなった。曝露した動物はケージに移して清浄空気下で経過を観察し、曝露24時間後、1週間後、1ヶ月後に肺胞洗浄液の採取、組織の採取、病理組織学的検索用標本作製をおこなった。曝露による体重や臓器重量の変化はなかった。病理組織学的検索では肺胞及び気管支にカーボンナノチューブを蓄積した肺胞マクロファージが認められたが、上皮組織の増生や炎症像は認められなかった（右図参照）。肺胞洗浄液中の、総細胞数、多核白血球数、サイトカイン、総タンパク量、乳酸脱水素酵素量にも顕著な増加は認められなかった。曝露1ヶ月後の肺における酸化的DNA損傷マーカーである8デオキシグアニジン量にも有意な増加は認められなかった。しかしながら、肺の遺伝子発現の解析ではangiotensin-converting enzyme (Ace)やendothelin-1 (Edn1)の遺伝子が誘導される傾向にあり、一過性ではあるが、気道上皮のムチンや基底膜成分であるIV型コラーゲン遺伝子の誘導も認められた。心臓では抗酸化酵素であるメタロチオネイン2 (MT2)の誘導が顕著に増加し、BNP遺伝子なども発現が増加する傾向にあった。



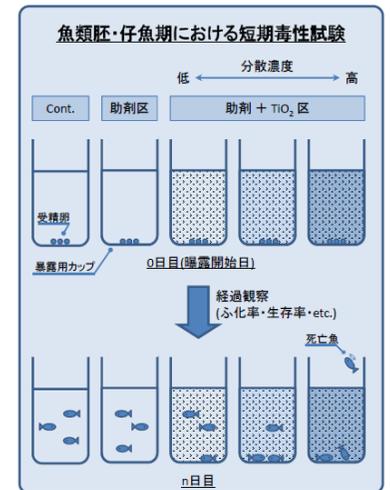
動物を用いた試験を行う。ヒト健康影響が強く懸念されているカーボンナノチューブ、及びデオドラントスプレーなどに用いられているナノ銀、粒子形状が生体に及ぼす影響を明らかにするためにデンドリマーなどを用い、粒子の性状と標的臓器・細胞における毒性との関連を明らかにする。

一方、細菌などの侵入物を排除に関与しているNADPHオキシダーゼがカーボンナノチューブの吸入曝露による毒性発現に関与しているかどうかを明らかにするため、NADPHオキシダーゼのgp91phoxサブユニット欠損マウスを用いて、鼻部曝露装置にて多層CNTを1日2時間、5日間の吸入曝露をおこなった。曝露1ヶ月、3ヶ月後に肺胞洗浄液の採取、組織の採取、病理組織学的検索用標本作製をおこなった。病理組織学的検索では顕著な上皮組織の増生や炎症像は認められなかった。肺胞洗浄液中の、総細胞数、多核白血球数、サイトカイン、総タンパク量、乳酸脱水素酵素量にも顕著な増加は認められなかった。しかしながら、遺伝子発現の解析では曝露1ヶ月の肺でAceやendothelin-1 (Edn1) の遺伝子が、心臓でMT2 遺伝子が顕著かつ有意に誘導が増加した。曝露3ヶ月では正常化する傾向にあった。以上の結果から、CNT曝露による肺高血圧が誘発にNADPHオキシダーゼはむしろ防御的に働いていると推測される。また、カーボンナノチューブの毒性発現機構を、細胞内におけるカーボンナノチューブの安定性の観点からも調べている。アスペクト比が大きいカーボンナノチューブが膜構造内に完全に取り込まれていないことを見いだしている。現在、細胞内に取り込まれたカーボンナノチューブの細胞膜、オルガネラに対する障害性の観点より、カーボンナノチューブの生体作用機序の解明を急いでいる。



一方、金属ナノ粒子としては、デオドラントスプレーなどに使用されており最も関心が寄せられている銀ナノ粒子に着目した。銀ナノ粒子を懸濁液とし、動的光散乱法 (DLS) を用いて粒径や表面電荷の測定を行ったところ、懸濁液のタンパク濃度に依存して銀ナノ粒子の凝集状態が変化することを見いだしている。銀ナノ粒子溶解性に起因する毒性も併せて評価するため、銀イオンと銀ナノ粒子の細胞毒性や酸化ストレス、銀の細胞内局在性に関して研究を進めている。また、銀ナノ粒子の影響をラットの自発運動量を指標とした行動試験で検出するための試験系の開発も行っている。

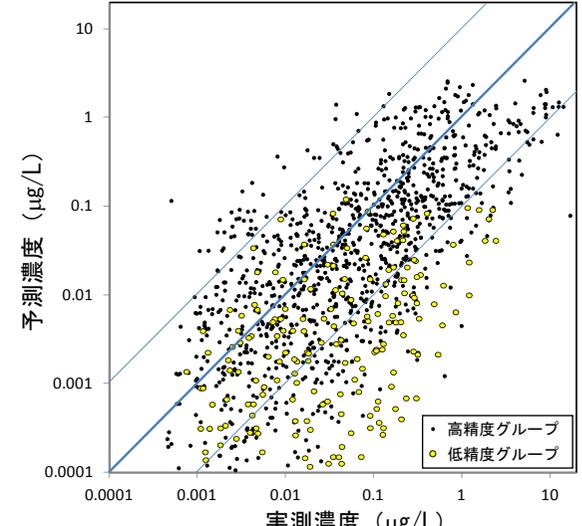
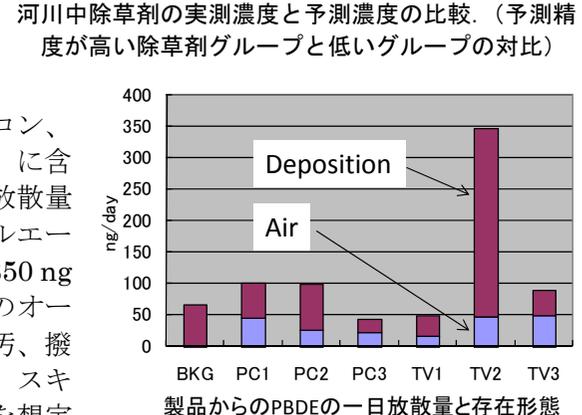
サブテーマ3：メダカやミジンコなどの水棲生物に対するナノマテリアルの有害影響について、既存の試験法を踏まえた上で、適正な曝露の手法とそれを用いた毒性試験法を開発する予定である。生産量が多いナノ酸化チタンなどを用いて、粒子物性と生態毒性の関係について明らかにすることを目的として、酸化チタンナノ粒子の魚毒性に関する研究に着手している。酸化チタンナノ粒子は、水系において凝集しやすく、分散水溶液のイオン濃度などの影響を受けやすい。現在、酸化チタンナノ粒子を安定に水系で曝露することができる実験系を作製中である。



アナタターゼ型酸化チタンの

サブテーマ3
ナノマテリアルの生態毒性試験法に関する研究

メダカやミジンコなどの水棲生物に対するナノマテリアルの、適正な曝露の手法とそれを用いた毒性試験法を開発する。ナノ酸化チタンなどを用いて、粒子物性と生態毒性の関係を明らかにし、ナノマテリアルの野生生物に対す

	<p>るリスク評価に資する毒性研究を行う。</p>	<p>ナノ粒子を用いて、分散助剤添加の有無に実験条件を分け、ナノ粒子がふ化率や生存率に及ぼす影響を調べた。この実験系をさらに改良することにより、魚類胚・仔魚期における生態毒性試験が可能になるものと考えられる。</p>	
<p>プロジェクト3 「化学物質リスク管理の戦略的アプローチに関する研究」</p> <p>サブテーマ1 化学物質動態と曝露の時空間分布の評価手法の研究</p>	<p>(1-1) 時空間変動を持つリスク要因への評価手法</p> <ul style="list-style-type: none"> 水田農薬を対象とした環境中実態調査と排出推定モデルの精度の検証、モデル改良 全国の河川中の時空間濃度変動データを用いた水生生物へのリスク評価手法の検討 <p>(1-2) 物質ライフサイクル上の新たな排出・曝露シナリオの検討</p> <ul style="list-style-type: none"> 臭素系難燃剤またフッ素化合物についての排出係数等の調査を行い、基礎方法論とデータを整備する。 <p>(1-3) POPs 等の全球</p>	<p>サブテーマ1 : (1-1) 前年度までの中期計画において構築した水田除草剤の排出推定モデルとその検証を引き継ぎ、今年度は、モデル入力データの感度解析や精度要因の分析を進めた。対象とした26除草剤の実測結果のうち検証可能な1470データを予測精度の高い除草剤(19種)と低い除草剤(7種)の2グループに分け、両者の違いを精査した。予測精度が高いグループでは誤差が1オーダー以内の実測値は全データの74%、低いグループでは24%と両者に明確な違いが見られた。2グループの統計学的な違いを検定したところ、予測精度の低いグループは有意に環境中での分解速度が高いことが判明した。</p> <p>また、全国7地点で今年2月から9月までの長期に渡る定期調査を実施し、ピークの時期だけでなく、さらに長期にわたる精度および物質拡張の両面にわたる多面的なモデルの検証および拡張・改良を進めている。</p> <ul style="list-style-type: none"> 上記の検証等を経て、数ヶ月から数年単位での河川中農薬のダイナミックな変動予測を可能にすることにより、全国の河川中の時空間濃度変動データを用いた水生生物への高度な生態リスク評価手法の基礎となる。 <p>(1-2) ・電気・電子製品等(デスクトップパソコン、ノートパソコン、防炎カーテン、ブラウン管テレビ、液晶テレビ、難燃断熱材等)に含まれる有機臭素系難燃剤、リン酸エステル系難燃剤等の使用時放散量をチャンバー試験によって測定した結果、ポリ臭素化ジフェニルエーテル類(PBDEs)のパソコンやテレビからの1日放散量が50~350ngと算出され、これらデータから、ハウスダスト中の難燃剤濃度のオーダーを製品由来として説明することが可能であった。また、防汚、撥水加工された繊維製品(アウトドアジャケット、レインコート、スキーウェア等)からの有機フッ素化合物の水系への排出イベントを想定した溶出試験を実施した。製品中含有量は最高でPFOAが$\mu\text{g/g}$レベルのオーダーで、溶出試験では環境省告示13号法及び界面活性剤を入れた水溶出試験において有機フッ素化合物(特にPFOA)がng/g試料のオーダーで溶出し、ドライクリーニングを想定したヘキサン中溶出量を上回った。</p>	 <p>河川中除草剤の実測濃度と予測濃度の比較。(予測精度が高い除草剤グループと低いグループの対比)</p>  <p>製品からのPBDEの一日放散量と存在形態</p>

多媒体モデル、排出量の再推定モデル、不確実性解析モデルの構築

・PCBsを対象とした全球多媒体モデル(FATE)を完成させる

・地域間公平性解析のための人口分布、などのデータ整備。

サブテーマ2
化学物質リスクに対する社会における管理のあり方に関する研究

・リスクに関わる多様な事例を収集し、それらの分類枠組みの構築を試みる。そのため、リスク要因、科学的知見の蓄積、社会におけるリスク基準、およびさまざまな社会の諸主体によるその受け止め方との関係性と軸の取り方について検討する。

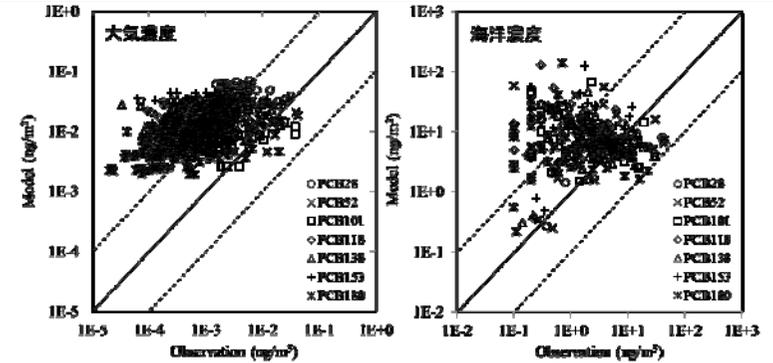
・物質代替等の企業のリスク管理行動に関する経済分析の検討のため情報収集と検討を行う。

(1-3)・地球規模での高解像度の全球多媒体動態数値モデル(FATE)を用いたPOPsの時空間分布の評価手法の開発を進めた。今年度はモデルプロセスのうち乾性沈着モデルに地表面近くのエアロゾル粒子の動態を詳細の考慮する粒径解像モデルを導入した。大気と海洋の境界層スキームを更新し乱流拡散による鉛直混合の計算を高度化した。また、公表されているPCBsの大気、海洋濃度のモニタリングデータに基づきPCBs7コンジナーの大気濃度、海洋表層濃度(溶存態、浮遊粒子)、及び深海濃度の観測値と予測値を比較した。大気濃度と海洋表層濃度に関しては、排出量シナリオにもよるがおおむね誤差が1オーダー程度以内に収まることが確認された。また、長期モニタリングデータ(約10年)を用いた大気濃度の検証では、経年変動、季節変動まで概ね良く再現される結果が得られた。PCBsの長期シミュレーションの結果により大気、海洋でのモデル濃度の3次元分布のコンジナー間の相違を解析した結果、熱帯域の大気、海洋表層濃度、対流圏中部の大気濃度、及び深海濃度に顕著な相違がみられた。

・モデル開発と並行し、人口分布と一部の経済指標(国内総生産量GDP)に対する全球グリッドデータ(2.5'×2.5'グリッド)を整備した。

サブテーマ2:・リスク要因、科学的知見の蓄積、社会におけるリスク基準、およびさまざまな社会の諸主体によるその受け止め方との関係性を軸に分類することを目的に、これらの軸の取り方あるいはリスク評価と管理の論理構造を整理した。ダイオキシン、内分泌かく乱化学物質、化学物質審査規制法の対象物質を事例に考察を進めた。一方、リスク管理に関する研究レビューを踏まえ、リスク研究学会における学際的リスク概念を示すリスク三重項および科学と文化によるリスク管理の分類を参考として各種リスクの整理を試みた(参考:池田三郎(2006)環境・技術リスク問題の科学的不確実性とガバナンスの構造, 環境科学会誌, 19(2), 139-148)。具体的には、 P_i 起きる確率、 D_i 被害の大きさに加えて、 S_i 社会・文化としての価値を考慮したシナリオから構成されるリスク三重項($R=\{ \langle S_i, P_i, D_i \rangle \}$, ($i=1,2,\dots$))について議論し、 S_i はリスク受容性として知られる不可逆性や重大性、制御可能性が含まれること、 D_i や P_i は科学的に与えられる部分が比較的多いこと、 P_i を求める際に用いる安全係数については、統計的な不確実性の他に科学者の判断による重みづけとして実際には社会が求める安全水準も含んでいる可能性を考察した。また、文化(評価の受容性)と科学(知見の不確実性)の特性に基づくリスクガバナンスの方法に関して、前記の化学物質等とともに原発事故による放射性物質内部被ばくなどの分類可能性について考察した。

・物質代替等の企業のリスク管理行動に関する経済分析の検討については、国内の化学物質を対象とした政策に関する情報や事例の情報収集と解析方針の検討を開始した。



PCBs7コンジナーの大気濃度(ヨーロッパ15サイト)と海洋表層濃度(バルト海、北海、北大西洋外洋)の検証結果

長期モニタリングデータ(約10年)を用いた大気濃度の検証では、経年変動、季節変動まで概ね良く再現される結果が得られた。PCBsの長期シミュレーションの結果により大気、海洋でのモデル濃度の3次元分布のコンジナー間の相違を解析した結果、熱帯域の大気、海洋表層濃度、対流圏中部の大気濃度、及び深海濃度に顕著な相違がみられた。

・モデル開発と並行し、人口分布と一部の経済指標(国内総生産量GDP)に対する全球グリッドデータ(2.5'×2.5'グリッド)を整備した。

・物質代替等の企業のリスク管理行動に関する経済分析の検討については、国内の化学物質を対象とした政策に関する情報や事例の情報収集と解析方針の検討を開始した。

1. 5 今後の研究展望

第1回外部評価委員会での指摘とそれに対する取り組みは以下の通りである。

プロジェクト1に関しては、環境リスク研究に生物多様性分野の研究を取り入れるべきこと、研究テーマにおける生物・生態系分野との関係に関して外部評価委員より疑問・要望が提出された。化学物質等の生態リスク評価研究にとって、生物多様性研究の知見や解析手法を取り入れることは最重要課題であり、本研究では、個体群の存続可能性分析、生態系モデリングによる生態系機能解析などの手法を大幅に導入する予定である。また、ナノマテリアルの生態リスク評価手法、農薬等の環境中時空間濃度変動予測に対する生態リスク解析の分野でもプロジェクト間の連携を進めたい。

プロジェクト2に関しては、ナノマテリアル研究の強化は必要であるが、健康や生態系へのoutcome指標は何にするかについての検討をお願いしたいと、外部評価委員より要望が出されていた。ナノマテリアルのリスク研究においては、ナノマテリアルの物性、形状等に対する影響評価指標の設定が課題である。そのため、健康影響のエンドポイントは、ナノマテリアルの組織透過性にとりもなう各臓器への影響や粒子表面活性と酸化ストレスの関係に焦点を絞って研究を進め、生態影響のエンドポイントはミジンコ遊泳阻害などテストガイドラインとして定められている指標を中心に研究を進めるが、最終的には個体群の存続可能性も含めて評価する予定である。ナノ材料と化審法との関係についても明らかにするように要望が出されていたが、ナノ材料の安全性評価については、化審法における試験困難物質評価方法の検討の一環として位置づけていく予定である。

プロジェクト3に関しては、政策ニーズへの対応の具体化、途上国での化学物質管理などへの戦略的な研究の必要性、また、地球規模での化学物質リスクの緊急度（閾値）の推定の必要性などの指摘があった。このうち、地球規模での化学物質リスクの緊急度などの指摘には、地球規模多媒体モデルやその評価に関する研究を通じて対処する。また政策ニーズへの対応、発展途上国での化学物質管理などの指摘には、リスク管理の戦略的な進め方の検討の中でこれらへの考察を含めるよう意識して研究を進める。

今後、3プロジェクト間の有機的な連携を進めていくことがプログラムとして重要な課題となると考えている。

1. 6 自己評価

プロジェクト1では、第2期中期計画から生態毒性分野を新規に加え、化学物質・貧酸素水塊等の環境リスク研究に特化させる。生物多様性分野の解析手法をどのように当該分野に適用し、サブテーマ間の連携を実現するか検討を重ねた結果、生態毒性試験法の改良とともに、数理モデルによるデータ解析によって生態リスクの定量的評価法を開発すること、東京湾底棲魚介類の生態影響評価には、個体群存続可能性や生態系機能に着目した生態リスク評価を目指すことなどの方向性が定まった。3種系生態リスク評価モデルも基本的な定式化は完了し、全体的には予定された進捗状況にあると考えられる。

プロジェクト2では、金属、カーボン、セラミックスなど、様々な素材からなるナノ材料の中で、使用量、環境やヒトへの曝露の機会などを考慮して、注目すべきナノ材料を絞った。さらに、気中と水系におけるナノ粒子の分散系を確立し、ナノ材料の安全性評価に関する実験系を確立しつつある。カーボンナノチューブに関しては、第2期中期計画からの引き継ぎ部分もあるが、細胞や組織内への取り込みとそれに伴う毒性発現機構に関しても注目すべき結果が出てきている。銀ナノ粒子、ナノ酸化チタン、デンドリマーに関しては新たに取り組み始めたナノ材料であるが、これから安全性評価に向けた実験結果が出てくるものと考えられる。

プロジェクト3では、サブテーマにより前中期から継続性のある課題と全く新たな課題とがあり、当初は試行的な議論を多く必要としたが、夏以降までには各課題とも順次考察を進展させてきた。このうち、サブテーマ1の(1-1)、(1-3)での農薬類に対する排出・動態モデル予測手法、PCBに対するFATEモデル検証などの課題を順調に実施しつつあり、(1-2)についても、臭素系・リン酸エステル系難燃剤、フッ素系化合物などの環境排出に関する実験的検討を進めた。サブテーマ(2)は全体にまだ予備的検討および情報収集、解析方針の検討段階であるが、順次方向性が固まりつつあると考える。

2. 誌上発表及び口頭発表の件数

(件)

誌上発表		書籍	口頭発表		特許等
査読なし	査読あり		国内	国外	
1	17	3	19	9	0

課題1 リスク評価における生態系保全の考え方が必ずしも十分に確立されておらず、評価手法の重点的な開発が必要

課題2 ナノマテリアルの人の健康や生態系に対する影響に関しては、従来のハザード評価手法では評価できない可能性が指摘されている。

課題3 多様な影響や特性を持つ多数の化学物質に対する効果的かつ効率的な管理のため、リスク要因の時空間特性の解明など評価手法の高度化に関する研究を行うとともに、これに対応する管理戦略の研究が必要

これらの課題に対応するため、

① 個体群の存続可能性や生態系機能等の観点、生態影響試験の標準化と体系化等を含む新たな生態リスク評価手法の研究、として

⇒ プロジェクト1「化学物質等の生態リスク評価・管理手法に関する研究」を実施

② 人の体内や環境中での物理化学的性状・形状を考慮するナノマテリアルの毒性評価手法の開発と安全性に関する研究、として

⇒ プロジェクト2「ナノマテリアルの毒性評価手法の開発と安全性に関する研究」を実施

③ リスク要因の時空間特性の解明など評価手法の高度化に基づきつつ、科学的不確実性の高い段階での対策手法の最適な選択などを含む化学物質等の環境リスク管理の戦略を示す研究、として

⇒ プロジェクト3「化学物質リスク管理の戦略的アプローチに関する研究」を実施

平成23年度における進捗

(1) 個体群レベルにおける化学物質の生態リスクに関する研究

- ① 生態毒性データ解析手法の高度化と生態毒性試験法の改良
- ② 個体群の存続可能性に基づく化学物質の生態リスク評価

(2) 群集・生態系レベルにおける化学物質の生態リスクに関する研究

- ① 3種系群集モデルによる化学物質の生態リスク評価
- ② 機能グループ内の種構成変化に基づく生態リスク評価

(3) 生態リスクの最適管理手法に関する研究

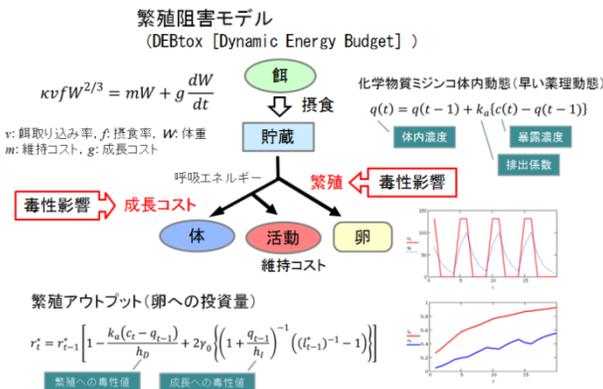
- ① 意思決定理論による化学物質の最適管理手法の開発
- ② 東京湾沿岸生態系の最適管理手法に関する研究

下線付き太字: 進捗のあったテーマ

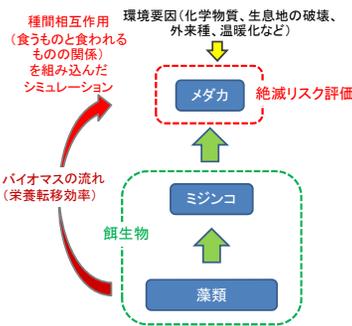
生態毒性試験の改良 メダカ多世代試験法の開発



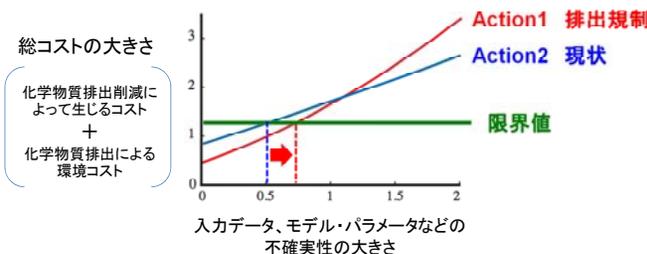
ミジンコ繁殖毒性データ解析法の開発 数理モデル・データ解析法の完成



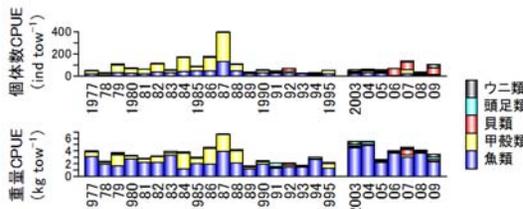
三種系生態リスク評価モデルの作成 基本的なモデルの完成 プログラミング終了



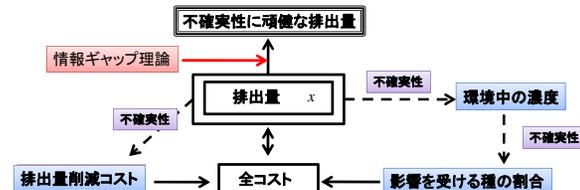
オペレーションズリサーチ理論 の生態リスク管理への適用



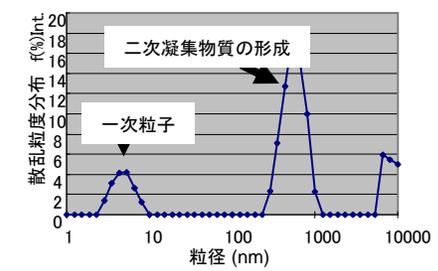
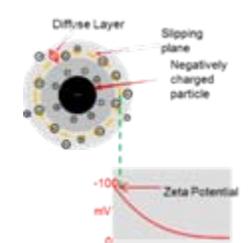
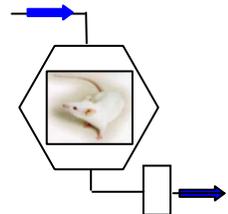
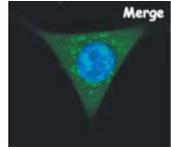
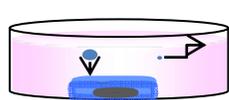
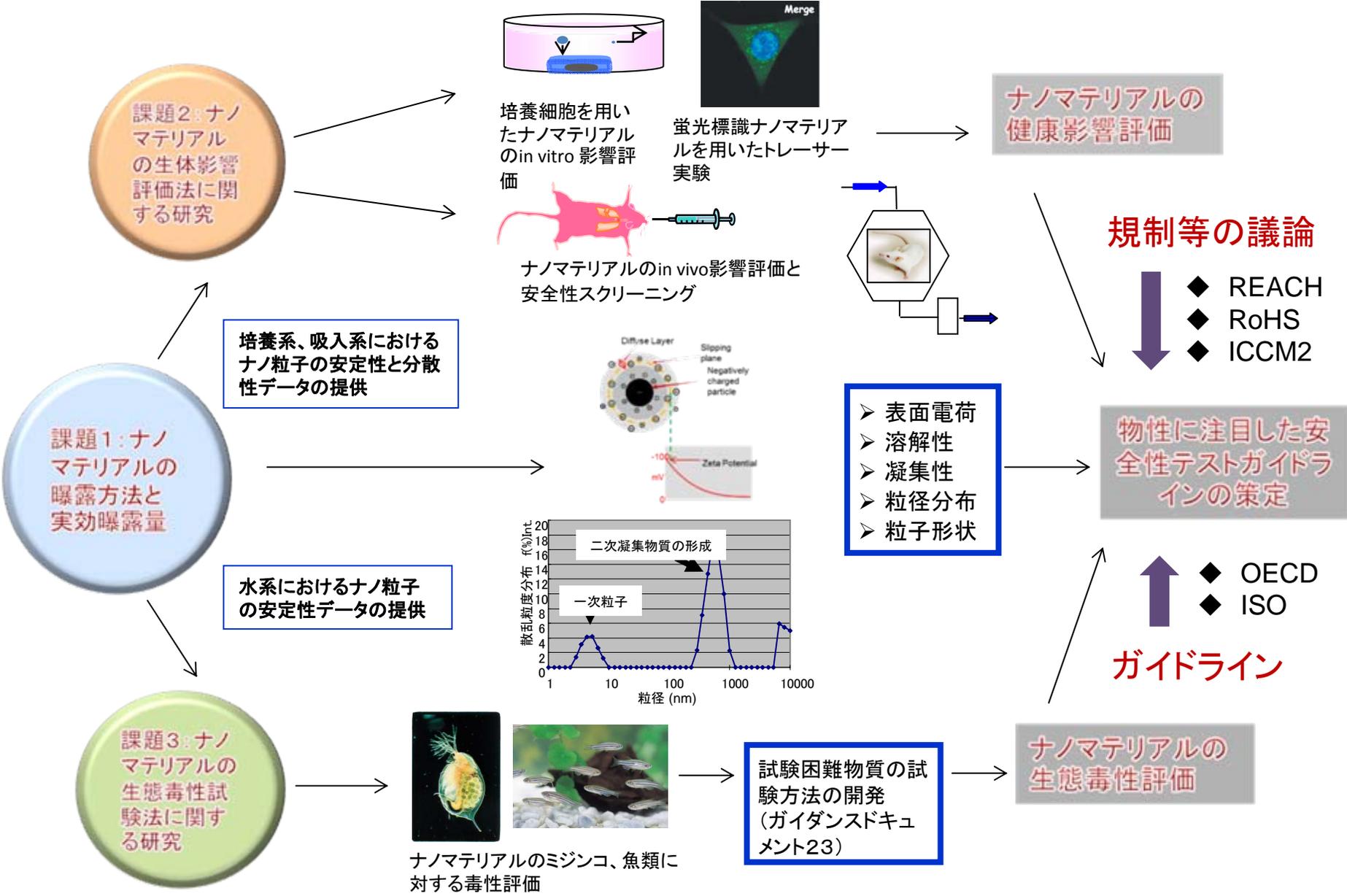
東京湾ベントス群集の空間分布と 貧酸素水塊との関係解析 データの収集完了・解析中



情報ギャップ理論の亜鉛排出 規制に対する適用



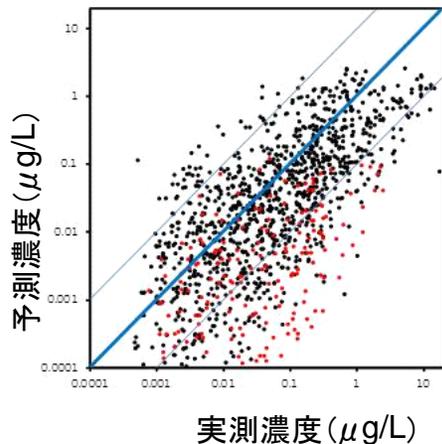
平成23年度における進捗



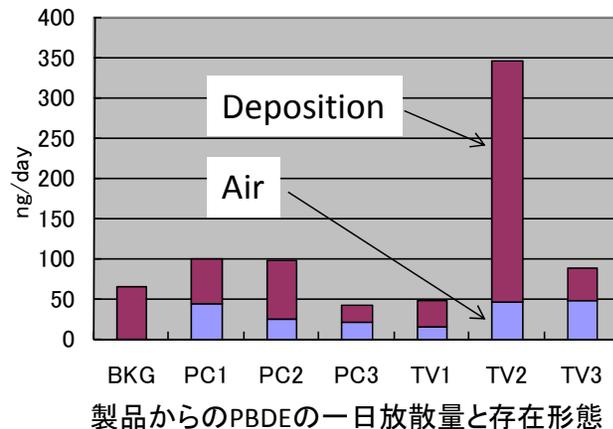
課題1 化学物質動態と曝露の時空間分布の評価手法の研究

課題1-1 時空間変動を持つリスク
要因への評価手法の検討

農業類を事例に排出・環境濃度の予測手法
と水生生物へのリスク予測手法を検討
- 除草剤に対するモデル予測精度が低い物質は分解速度が大
- 2~9月までの長期観測による検証を実施



河川中除草剤の実測値と予測値の比較
(黒点: 高精度除草剤, 赤点: 低精度除草剤)



製品からのPBDEの一日放散量と存在形態

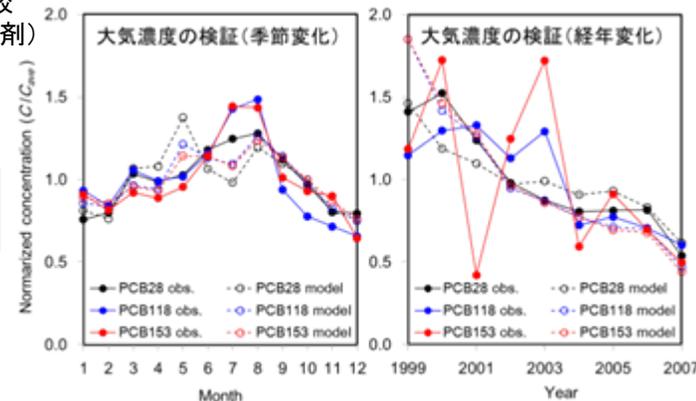
課題1-2 物質ライフサイクル上の
新たな排出・曝露シナリオの検討

物質ライフサイクル上の新たな排出・曝露シナリオを、難燃剤、PFOS等を事例として検討
- 臭素系およびリン酸エステル系難燃剤の使用時放散量を調査し50~350ngの放散量
- 防汚、撥水加工された繊維製品からのPFOA等有機フッ素化合物の水系溶出確認

課題1-3 地球規模POPs
動態モデルの検討

POPs等の全球多媒体モデル構築と地域間公平性の評価手法

- PCBsの全球多媒体モデル(FATE)は観測値と大気・海洋でほぼ一致
- PCBs異性体間での長距離輸送特性考察、人口分布等のデータ集積

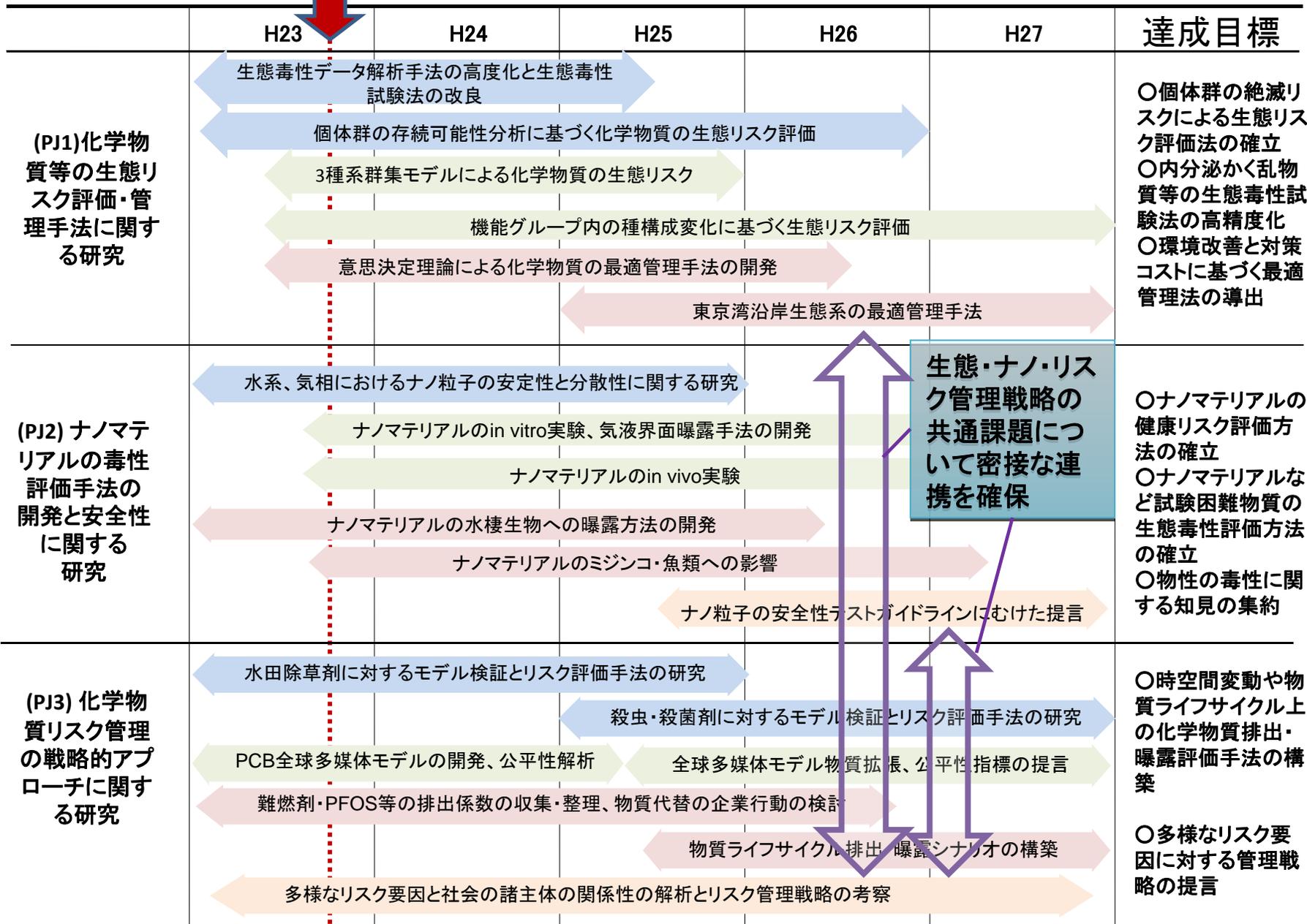


課題2 化学物質リスクに対する
社会における管理のあり方
に関する研究

多様な事例に対応するリスク管理戦略の枠組みについて検討

- 複数の物質や事例を対象にリスク評価と管理の論理構造を考察した
- リスク管理に関する文献レビューと参画者の共同作業により科学と文化による学際的リスク概念とガバナンスのあり方について考察を進めた。

化学物質評価・管理イノベーション研究プログラム



研究分野業績リスト

研究分野名 環境リスク研究分野

1. 誌上発表（査読あり）

（当該分野の研究活動）

- 1) Allinson M., Shiraishi F., Kamata R., Kageyama S., Nakajima D., Goto S., Allinson G.: A Pilot Study of the Water Quality of the Yarra River, Victoria, Australia, Using In Vitro Techniques, Bull. Environ. Contam. Toxicol. (2011) 87, 594-596.
- 2) Coutts, S., van Klinken, R.D., Yokomizo H., Buckley Y.M. (2011) What are the key drivers of spread in invasive plants: dispersal, demography or landscape: and how can we use this knowledge to aid management? Biol. Invasions 13, 1649-1661
- 3) Fujimaki H., Tin-Tin-Win-Shwe, Yoshida Y., Kunugita N., Arashidani K. (2011) Dysregulation of immune responses in an allergic mouse model following low-level toluene exposure. Toxicology, 286, 28-35
- 4) Furuhashi A., Hasunuma K., Aoki Y., Yoshioka Y., Shiraishi H. (2011) Application of chemical reaction mechanistic domains to an ecotoxicity QSAR model, the KASHINHOU Tool for Ecotoxicity (KATE). SAR QSAR Environ. Res. 22, 505-523
- 5) Furuhashi A., Aoki Y., Shiraishi H. (2011) Consideration of reactivity to acute fish toxicity of α,β -unsaturated carbonyl ketones and aldehydes. SAR QSAR Environ. Res., in press
- 6) Horiguchi T., Lee J.H., Park J.C., Cho H.S., Shiraishi H., Morita M. (2011) Specific accumulation of organotin compounds in tissues of the rock shell, *Thais clavigera*. Mar. Environ. Res., in press (DOI: 10.1016/j.marenvres.2011.09.002).
- 7) Horiguchi T., Ohta Y., Urushitani H., Lee J.H., Park J.C., Cho H.S., Shiraishi H. (2011) Vas deferens and penis development in the imposex-exhibiting female rock shell, *Thais clavigera*. Mar. Environ. Res., in press (DOI: 10.1016/j.marenvres.2011.10.001).
- 8) Imanishi S., Okura M., Zaha H., Yamamoto T., Akanuma H., Nagano R., Shiraishi H., Fujimaki H., Sone H. (2011) Prenatal exposure to permethrin influences vascular development of fetal brain and adult behavior in mice offspring. Environmen. Toxicol. Article first published online: 24 AUG 2011
- 9) Inoue K., Fujitani Y., Kiyono M., Hirano S., Takano H. (2011) In vitro effects of nanoparticle-rich diesel exhaust particles on splenic mononuclear cells. Immunopharmacol. Immunotoxicol. 33, 519-524
- 10) Kamata R., Shiraishi F., Nakajima D., Kageyama S. (2011) Estrogenic effects of leachates from industrial waste landfills measured by a recombinant yeast assay and transcriptional analysis in Japanese medaka. Aquat. Toxicol. 101, 430-437
- 11) Kanno S., Watanabe K., Yamagishi I., Hirano S., Minakata K., Gonmori K., Suzuki O. (2011) Simultaneous analysis of cardiac glycosides in blood and urine by thermoresponsive LC-MS-MS. Anal. Bioanal. Chem. 399, 1141-1149

- 1 2) Katsu Y., Lange A., Miyagawa S., Urushitani H., Tatarazako N., Kawashima Y., Tyler C.R., Iguchi T. (2011) Cloning, expression and functional characterization of carp, *Cyprinus carpio*, estrogen receptors and their differential activations by estrogens. J. Appl. Toxicol. in press.
- 1 3) Kawahara J., Tanaka S., Tanaka C., Aoki Y., Yonemoto J. (2011) Estimation of daily inhalation rate in preschool children using a tri-axial accelerometer: a pilot study. Sci. Total Environ. , 409, 3073-3077
- 1 4) Lee J.H., Kodama K., Horiguchi T. (2011) Change in body size of juvenile marbled sole *Pseudopleuronectes yokohamae* after preservation in ethanol. Ichthyol. Res., in press
- 1 5) Mano H., Ogamino Y., Sakamoto M., Tanaka Y. (2011) Acute toxic impacts of three heavy metals (copper, zinc and cadmium) on *Diaphanosoma brachyurum* (Cladocera: Sididae). Limnology 12, 193-196
- 1 6) Ohta Y., Suzuki N., Kobayashi Y., Hirano S. (2011) Rapid speciation and quantification of selenium compounds by HPLC-ICP MS using multiple standards labelled with different isotopes. Isotopes Environ. Health Studies. 43, 330-340.
- 1 7) Qin X., Sone H. (2011) siRNA-mediated knockdown of aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator 2 affects hypoxia-inducible factor-1 regulatory signaling and metabolism in human breast cancer cells. FEBS Lett., 585, 3310-3315
- 1 8) Qin X. Y., Wei F. F., Yoshinaga J., Yonemoto J., Tanokuru M., Sone H. (2011) siRNA-mediated knockdown of aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator 2 affects hypoxia-inducible factor-1 regulatory signaling and metabolism in human breast cancer cells. FEBS Lett. in press.
- 1 9) Qin X. Y., Zaha H., Nagano R., Yoshinaga J., Yonemoto J., Sone H. (2011) Xenoestrogens down-regulate aryl-hydrocarbon receptor nuclear translocator 2 mRNA expression in human breast cancer cells via an estrogen receptor alpha-dependent mechanism. Toxicol. Lett. 206 , 152-7
- 2 0) Tanaka Y. (2011) Trait response in communities to environmental change: Effect of interspecific competition and trait covariance structure. Theor.. in press Ecol. DOI 10.1007/s12080-010-0100-2
- 2 1) Tin-Tin-Win-Shwe, Fujimaki H. (2011) Acute administration of toluene affects memory retention in novel object recognition test and memory function-related gene expression in mice. J. Appl. Toxicol. in press DOI: 10.1002/jat.1693
- 2 2) Tin-Tin-Win-Shwe, Kunugita N., Nakajima D., Yoshida Y., Fujimaki H. (2011) Developmental stage-specific changes in immunological biomarkers in male C3H/HeN mice after early life toluene exposure. Toxicol. Lett. in press
- 2 3) Tin-Tin-Win-Shwe, Kunugita N., Yoshida Y., Fujimaki H. (2011) Role of hippocampal TLR4 in neurotoxicity in mice following toluene exposure. Neurotoxicol. Teratol. 33, 598-602
- 2 4) Tin-Tin-Win-Shwe, Kunugita N., Yoshida Y., Nakajima D., Tsukahara S., Fujimaki H. (2011) Differential mRNA expression of neuroimmune markers in the hippocampus of infant mice following toluene exposure during brain developmental period. J. Appl. Toxicol. in press DOI: 10.1002/jat.1643
- 2 5) Urushitani H., Katsu Y., Ohta Y., Shiraishi H., Iguchi T., Horiguchi T. (2011) Cloning and characterization of retinoid X receptor(RXR)isoforms in the rock shell, *Thais clavigera*. Aquatic Toxicology, 103, 101-111
- 2 6) Watanabe T., Ohta Y., Mizumura A., Kobayashi Y., Hirano S. (2011) Analysis of arsenic metabolites in HepG2 and AS3MT-transfected cells. Arch. Toxicol. 85, 577-588

- 27) Yokomizo H., Possingham H.P., Hulme P.E., Grice A.C., Buckley Y.M. (2011) Cost-benefit analysis for intentional plant introductions under uncertainty. *Biol. Invasions* in press
- 28) Yokota S., Takashima H., Ohta R., Saito Y., Miyahara T., Yoshida Y., Negura T., Senuma M., Usumi K., Hirabayashi N., Watanabe T., Horiuchi S., Fujitani Y., Hirano S., Fujimaki H. (2011) Nasal instillation of nanoparticle-rich diesel exhaust particles slightly affects emotional behavior and learning capability in rats. *J. Toxicol. Sci.* 36, 267-276
- 29) 青木康展 (2011) 改正「化審法」の施行. *ファルマシア* 47, 865-870
- 30) 青木康展 (2011) 昆虫のメタロチオネインと重金属耐性に果たす役割. *環境毒性学会誌* 14, 39-46
- 31) 加茂将史, 林岳彦 (2011) 金属の生態毒性予測モデル : Biotic Ligand Model の発展史と展望. *環境毒性学会誌*, 14, 25-38
- 32) 高橋美加, 松本真理子, 宮地繁樹, 菅野誠一郎, 菅谷芳雄, 平田睦子, 小野 敦, 鎌田栄一, 広瀬明彦 (2011) OECD 化学物質対策の動向 (第17報) — 第28回 OECD 高生産量化学物質初期評価会議 (2009年パリ). *化学物質生物総合管理*, 7, 47-54
- 33) Tin-Tin-Win-Shwe, 藤谷雄二, 平野靖史郎, 藤巻秀和 (2011) ナノ粒子画分の多いディーゼル排気ガスを曝露したマウスの海馬における学習・行動機能への影響. *日本衛生学雑誌*, 66, 628-633

(研究プログラム)

- 1) Ishido M., Masuo Y., Terasaki M., Morita M. (2011) Rat hyperactivity by bisphenol A, but not by its derivatives, 3-hydroxybisphenol A or bisphenol A 3,4-quinone. *Toxicol. Lett.* 206, 300-305
- 2) Ishido M., Miyata H., Ishizawa K., Murase M., Hondou T. (2011) Transcriptional effects of magnetic fields of 50 Hz at 1.2 μ T and 100 μ T on human breast cancer MCF-7 cells. *J. Physics* in press
- 3) Kajiwara N., Noma Y., Takigami H. (2011) Brominated and organophosphate flame retardants in selected consumer products on the Japanese market in 2008. *J. Hazard. Materials* 192, 1250-1259
- 4) Katsu Y., Lange A., Tatarazako N. (2011) Cloning, expression and functional characterization of carp, *Cyprinus carpio*, estrogen receptors and their differential activations by estrogens. *J. Appl. Toxicol.* in press
- 5) Kodama K., Horiguchi T. (2011) Effects of hypoxia on benthic organisms in Tokyo Bay, Japan: A review. *Marine Poll. Bull.* 63, 215-220
- 6) Kodama K., Lee J.H., Oyama M., Shiraishi H., Horiguchi T. (2011) Disturbance of benthic macrofauna in relation to hypoxia and organic enrichment in a eutrophic coastal bay. *Mar. Environ. Res.*, in press,
- 7) Kodama K., Rahman Md. S., Horiguchi T., Thomas P. (2011) Assessment of hypoxia-inducible factor-1 α mRNA expression in mantis shrimp as a biomarker of environmental hypoxia exposure. *Biol. Lett.* in press
- 8) Manabe M., Kinoshita M., Tatarazako N. (2011) Uptake, excretion and toxicity of nano-sized latex particles on medaka (*Oryzias latipes*) embryos and larvae. *Aquat. Toxicol.*, 105, 576-581
- 9) Masuo Y., Ishido M. (2011) Neurotoxicity of endocrine disruptors: possible roles in the etiology of developmental and neurodegenerative disorders. *J. Toxicol. Environ. Health* 14, 346-369
- 10) Miyata H., Ishizawa K., Ishido M., Sugawara K., Murase M., Hondou T. (2011) Alteration of nitric

oxide production by human umbilical vein endothelial cell exposed to 50 Hz magnetic field. *Jpn. J. Clin. Ecol.* 19

- 1 1) Oda S., Tatarazako N. (2011) Morphological changes in *Daphnia galeata* induced by a crustacean terpenoid hormone and its analog. *Environ. Toxicol. Chem.* 30, 232-238
- 1 2) Silbergeld E.K., Hartung T., Hirsch C., Tatarazako N. (2011) Nanotoxicology: "The end of the beginning" - Signs on the roadmap to a strategy for assuring the safe application and use of nanomaterials - t4 workshop report. *ALTEX*, 28, 236-241
- 1 3) Sone H., Akanuma H., Qin X. (2011) Xenoestrogens down-regulate aryl-hydrocarbon receptor nuclear translocator 2 mRNA expression in human breast cancer cells via an estrogen receptor alpha-dependent mechanism. *Toxicol Lett.*, 206, 152-157
- 1 4) Suzuki J., Ishido M. (2011) Transcriptome of tributyltin-induced apoptosis of the cultured rat mesencephalic neural stem cells. *Toxicology* 287,61-68
- 1 5) Tin-Tin-Win-Shwe, Yamamoto S., Fujitani Y., Hirano S., Fujimaki H. (2011) Nanoparticle-rich diesel exhaust affects hippocampal-dependent spatial learning and NMDA receptor subunit expression in female mice. *Nanotoxicology*. in press DOI: 10.3109/17435390.2011.590904.
- 1 6) Tin-Tin-Win-Shwe, Fujimaki H. (2011) Nanoparticles and Neurotoxicity. *Int. J. Mol Sci.* 12, 6267-6280. (Review)
- 1 7) 鑓迫典久 (2011) 水圏保全のための新たな排水管理ツール"WET"の最新事情. 資源環境対策, 47 (5), 58-66

(環境研究の基盤)

- 1) Lange A., Katsu Y., Tatarazako N. (2011) Comparative responsiveness to natural and synthetic estrogens of fish species commonly used in the laboratory and field monitoring. *Aquatic Toxicology*, Sep (28)
- 2) Lange A., Katsu Y., Miyagawa S., Ogino Y., Urushitani H., Kobayashi T., Hirai T., Shears J.A., Nagae M., Yamamoto J., Ohnishi Y., Oka T., Tatarazako N., Ohta Y., Tyler C.R., Iguchi T. (2011) Comparative responsiveness to natural and synthetic estrogens of fish species commonly used in the laboratory and field monitoring. *Aquat. Toxicol*
- 3) Oda S., Kato Y., Watanabe H., Tatarazako N., Iguchi T. (2011) Morphological changes in *Daphnia galeata* induced by a crustacean terpenoid hormone and its analog. *Environ Toxicol Chem.* 30, 232-238
- 4) Wang Q., Nakamura S., Lu S., Xiu G., Nakajima D., Suzuki M., Sakamoto K., Miwa M. Release behavior of small sized daughter allergens from *Cryptomeria japonica* pollen grains during urban rainfall event. *Aerobiologia*, in press
- 5) Takagi Y., Morita S., Maekawa Y., Nakajima D., Kageyama S., Goto S. Mutagenicity of the chlorination reactant of cow dung and horse dung, *J. Environ. Chem.*, in press.
- 6) 鑓迫典久 (2011) 水圏保全のための新たな排水管理ツール"WET"の最新事情. 資源環境対策, 47 (5), 58-66

2. 誌上発表 (査読なし)

(研究プログラム)

- 1) 鈴木規之 (2011) 水銀の大気中移動・運命研究パートナーシップにおける現状と課題、廃棄物

3. 書籍

- 1) Horiguchi T. (2011) Chapter 1 Ecotoxicological impacts of organotins: an overview In: e-book Biochemical and Biological Effects of Organotins. (Pagliarani, A. et al. eds., Bentham Science Publishers, UAE) in press
- 2) Kodama K., Horiguchi T. (2011) Changes in the megabenthic community structure in relation to environmental variations in Tokyo Bay, Japan. In: Environmental Change: Climate, Energy and Ecosystems. Nova Science Publishers, NY, USA. in press
- 3) Kawai T., Suzuki N., Handoh I.C. (2011) Inter-congener variability in the global dynamics of polychlorinated biphenyls: A message from Finely-Advanced Transboundary Environmental model (FATE), Interdisciplinary Studies on Environmental Chemistry vol.6, TERRAPUB, in press.
- 4) Sone H., Akanuma H. “Oxidative Stress-Mediated Signaling Pathways by Environmental Stressors” In: Farooqui T and Farooqui AA editors. Molecular Aspects of Oxidative Stress on Cell Signaling in Vertebrates and Invertebrates. Hoboken, NJ., Wiley-Blackwell, 2011 March, in press.
- 5) Takagi Y., Nakajima D., Chengjun S., Goto S. (2011) Application of the Ultramicro Forward- Mutation Assay to the Monitoring of Indoor and Outdoor Air Mutagenicity- Examples of Chengdu City and Tokyo. In: Anca Maria Moldoveanu 編, Advanced Topics in Environmental Health and Air Pollution Case Studies, InTech, 179-196
- 6) 白石寛明 (2011) 8. 15. 2 頁 化学物質の毒性. 日本分析化学会編, 改訂六版 分析化学便覧, 丸善出版 (株), 802-812
- 7) 堀口敏宏: 8-5 有機スズ汚染と生態系保全. [新通史]日本の科学技術 (編集代表 吉岡斉, 原書房, 東京, 全4巻+別巻1), 第4巻 第8部 生命・環境・安全・防災, 印刷中, 2011.

4. 口頭発表

国外: 26件

招待講演

- 1) Suzuki N., Takigami T. (2011) Releases of flame retardants from some household materials- Occurrence, sources and control of BFRs during product use in our daily life. Joint session of OECD Task Force on PRTR and Task Force on Exposure Assessment on Releases from Products (Paris)

国内: 67件

招待講演

- 1) Aoki Y. (2011) Health risk assessment of air pollutants: Air pollutant genotoxicity and its enhancement on suppression of phase II drug-metabolizing enzymes. The 2nd International Symposium on Genotoxic and Carcinogenic Thresholds (Tokyo)
- 2) Kawai T., Suzuki N., Handoh I.C (2011) Inter-congener variability in the global dynamics of polychlorinatedbiphenyls: A message from Finely-Advanced Transboundary Environmental model (FATE). International Symposium on Advanced Studies by Young Scientists on Environmental Pollution and Ecotoxicology(Matsuyama, Japan)

- 3) 鈴木規之 (2011) 環境汚染物質のリスク管理のための GIS 統合情報モデルの研究. 第 20 回環境化学討論会, 同講演要旨集, 76-79
- 4) 半藤逸樹, 仲山慶, 北村真一, 河合徹 (2011) ベイズ不確実性解析で環境リスクを解く?: 環境動態予測と複合ストレス実験の事例研究, 日本環境毒性学会・バイオアッセイ研究会

5. 特許等

0 件

注) 同一論文が、複数の項目に重複して掲載されている場合がある。