



「日化協 LRI（長期自主研究）」第7期の研究課題を募集

一般社団法人 日本化学工業協会(住所:東京都中央区、会長:淡輪 敏(三井化学(株) 社長)、以下「日化協」)は、第7期「日化協 LRI(長期自主研究)」の支援対象となる研究課題を11月22日(木)から12月21日(金)の期間、募集いたします。第7期の募集は日化協が指定する7つのテーマに対する提案依頼書(RfP=Request for Proposal)による研究課題の募集とし、採択課題には1件あたり年間最大1,000万円の助成を行います。

<RfP指定テーマ>

- (1) 毒性発現メカニズムを考慮した毒性予測手法
- (2) ナノ材料の物理化学的性状と有害性との関連性を考慮したカテゴリー化、グループ化による評価手法・ツールの開発
- (3) 小児における化学物質の影響の評価
- (4) 予測無影響濃度(PNEC)を導出するための新たな方法論の確立
- (5) マイクロプラスチックに吸着した化学物質の環境生物へのばく露またはリスクの評価
- (6) ヒト健康影響に関するばく露推計モデルの開発
- (7) 化審法リスク評価における環境ばく露評価の精緻化

<研究課題募集の詳細>

- ・RfPの背景や研究範囲に関する詳細な内容は、以下のウェブサイトをご覧ください。
- ・新たな採択テーマ数は4~6件を予定しております。

LRIホームページ(<https://www.j-lri.org/>)の「研究者の皆様向け⇒研究募集」に掲載しています。

化学物質が人の健康や環境に及ぼす影響に関する長期自主研究活動(LRI:Long-range Research Initiative)は、国際化学工業協会協議会(ICCA)の主導のもと日米欧3極が連携して進めている化学業界の自主的活動で、日化協では2000年より本格的に取り組んできました。これまで、OECDなど国際的なガイドラインへの提案や政府が行う研究プロジェクトにLRIの研究成果が活用されるなど一定の効果をあげてきております。

一方、化学物質を取り巻く環境は、化学品管理規制の整備・強化や化学物質の安全に関わる新規課題の発現など、常に目覚ましく変化しています。日化協では2012年、社会のニーズや業界が抱える課題の解決に向けた具体的な研究に絞った新しいLRIをスタートしました。第6期(2018年3月~2019年2月)を迎えた現在は、全部で12件の研究課題がLRIによって進められています。

日化協LRIでは、第6期の募集から研究内容がより世の中のニーズを反映し、その成果が社会に貢献できるように、研究課題のテーマと、その範囲を予め明記して募集する提案依頼書(RfP)での募集を行っています。

化学業界は、事業活動による社会への貢献に加え、LRIによる研究の支援・推進を通じ、地球環境や人々の暮らしを守り、持続可能な社会の構築に向けた使命を果たして参ります。

第7期 日化協 LRI 研究課題募集要項

応募資格	代表研究者には、原則、国籍、所属、職階、年齢等の制限はありません。
研究期間	LRIの研究年度は3月1日から、翌年の2月末日までの12ヶ月です。 (第7期は2019年3月1日～2020年2月29日 予定) 複数年にまたがる研究提案の場合は全体計画を記載して下さい。その場合は、3年を目安にお願いします。実際の継続の可否に関しては1年ごとに判断をします。
研究費	1件あたり、年間で上限 1,000万円程度
提出書類等	<p>① 研究課題提案書(LRI様式1-1) Excel ② 研究開発提案書(LRI様式1-2) Word ③ 研究課題提案要旨 Excel</p> <p>※必ず、現在 Website で入手できる最新のフォーマットをご利用ください。</p> <p>◆上記3文書の電子ファイル(Windows版)および、その他必要に応じて用意した参考資料の電子ファイルを、下記受付期間内に事務局宛の電子メールに添付の上、お送りください。</p> <p>CD-R等の電子媒体で送付いただくことも可能ですが、その場合、原則返却は行わないことをご了承ください。</p> <p>◆上記①のLRI様式1-1については、捺印の上、郵便または宅配便にて「提出先・問合せ先」までお送りください。他の書類についてはハードコピーの送付は不要です。</p>
受付期間	2018年11月22日(木)～12月21日(金)
応募書類等受領確認	事務局にて応募書類等を確認後、「応募書類等受領メール」を代表研究者に発信します。(12月27日以降、事務局より上記メールが届かない場合は、下記問合せ先へ確認メールをお願いします。)
採択	提案された研究課題は、日化協内の委員会により評価、審議され、採択の可否が決定されます。必要に応じて、外部専門家から構成される学術諮問会議委員の意見を参考にする場合もあります。なお、いただいた提案書は基本的に秘密情報として取り扱います。
結果通知	採択結果は代表研究者にメールまたは文書で通知(2月上旬を予定) 採択決定後、採択研究テーマおよび代表研究者名をホームページ上に公開します。
研究委託契約締結	日本化学工業協会は、代表研究者の所属団体との間で、代表研究者を指定した研究委託契約を締結します。代表研究者個人との研究委託契約の締結は行いません。 応募された研究については、「研究委託契約書」に同意したものとみなします。 「研究委託契約書」が締結できない場合には、採択を取り消すことがあります。
個人情報の取り扱い	個人情報等の取り扱いについては、日化協の取り扱いに準じます。 https://www.nikkakyo.org/privacy_policy
提出先 問合せ先	〒104-0033 東京都中央区新川一丁目4番1号 住友六甲ビル7F 一般社団法人 日本化学工業協会 LRI 事務局 半沢 昌彦 電話: 03-3297-2575 E-mail: LRI@jcia-net.or.jp

日本化学工業協会 LRI(長期自主研究)第7期に向けた
提案依頼書 / Request for Proposal (RfP)

(研究テーマ)

(1) 毒性発現メカニズムを考慮した毒性予測手法

(背景)

化学物質の安全性評価において、欧州では動物実験を行った化粧品等販売が禁止されるなど動物実験を用いない評価手法の導入が進んでいる。また、アメリカ合衆国環境保護庁(EPA:U.S. Environmental Protection Agency)では有害物質規制法(TSCA:Toxic Substances Control Act)において脊椎動物試験削減を目標に、新規評価手法(NAM:New Approach Methods)を利用していくための戦略が策定されており、動物実験代替による評価法の採用が求められている。さらに、国内においては、新規化学物質はもとより、有害性情報が不明な物質が未だ多く存在している既存化学物質の安全性評価を速やかに進めることは、健全な化学産業発展のためには必要である。

以上の状況から、安全性評価において、化学物質の構造式や物理化学的性状から生物学的活性を予測する定量的構造活性相関(QSAR)や構造類似物質から毒性を予測する Read across 等の *in silico* 手法、及び *in vitro* の動物実験代替手法等の活用は大きな課題である。これら手法の活用のためには、信頼性向上および評価精度向上が求められ、有害性発現経路(Adverse Outcome Pathway、AOP)ならびに各イベントの関連性の解析が必須である。また、このような技術によって得られた結果の信頼性を客観的に評価するような研究も重要である。特に哺乳動物の毒性評価(28日間反復投与試験など)においては、評価すべきエンドポイントが多様かつ複雑であり、毒性発現メカニズムを考慮した上で、信頼性評価のための客観的な指標を開発することが望まれる。

このため、例えば世界的に利用されている公開ツール等の活用も検討し、上記の課題を解決しながら、日本で普及するための評価系が提供されることを期待する。

(研究範囲)

毒性発現メカニズムを考慮した毒性予測評価のための以下のいずれかの研究

- 1) AOPを意識した *in silico* 評価法の構築
- 2) AOPを意識した *in vitro* 評価法の構築
- 3) *in vitro* または *in silico* 評価法を統合した評価法の構築
- 4) *in vivo* 試験法を意識した *in vitro* または *in silico* 評価法の構築
- 5) 1)~4)における信頼性評価のための手法の開発
- 6) 欧米で開発された公開ツールとの互換性の検討 (例:AMBIT)

(問い合わせ先)

一般社団法人 日本化学工業協会 化学品管理部 LRI事務局

TEL: 03-3297-2575 E-mail: lri@jcia-net.or.jp

日本化学工業協会 LRI(長期自主研究)第7期に向けた
提案依頼書 / Request for Proposal (RfP)

(研究テーマ)

(2) ナノマテリアルの物理化学的性状と有害性との関連性を考慮したカテゴリー化、グループ化による評価手法・ツールの開発

(背景)

ナノマテリアルについては、ナノ化することにより新たな機能がみいだされ、工業用材料として様々な分野での活用が期待されている。その一方で、物理化学的性状と有害性との関連性が不明確である。また、*in vivo*、*in vitro* 等、実験手法は多種多様にあるものの、ナノマテリアルの有害性評価のための標準化された試験方法も存在しない(OECD テストガイドラインについても、ナノマテリアルへの適用性について問題点を指摘されている)。これらの点から、同じ実験内で、諸条件を変えて試験を実施することが望ましいものの、汎用的な結論を導き出すことは、費用や時間の点で現実的ではない。このような問題点を考慮し、多数の既存の論文情報を整理することが望まれる。このため、これまでに得られている情報を整理(またはデータベース化)し、カテゴリー化・グループ化することでナノ材料の個々の毒性情報から欠落データを補完するための手法あるいはツール(AI の活用を含む)を作成していくことは有用である。

(研究範囲)

ナノ材料の特性に起因する有害性の発現メカニズムを考慮したカテゴリー化、グループ化について、最新の国際的な評価手法・研究を踏まえた以下の研究。

- 1) ナノ材料をカテゴリー化あるいはグループ化する方法論、手法、ツールの開発
- 2) 1)に基づき、既存情報を整理(またはデータベース化)し、ナノ材料の個々の毒性情報から欠落データを補完するための方法論・手法・ツールの開発。

(問い合わせ先)

一般社団法人 日本化学工業協会 化学品管理部 LRI事務局
TEL: 03-3297-2575 E-mail: lri@jcia-net.or.jp

日本化学工業協会 LRI(長期自主研究)第7期に向けた
提案依頼書 / Request for Proposal (RfP)

(研究テーマ)

(3)小児における化学物質の影響の評価

(背景)

胎児期から小児期にかけての環境因子の作用は、妊娠・生殖、先天異常、精神神経発達、免疫・アレルギー、代謝内分泌等に影響を及ぼす可能性があると考えられており、環境因子のひとつである化学物質へのばく露による影響についてその有無が懸念されている。小児に対する化学物質の影響に関しては、国内では子どもの健康と環境に関する全国調査(エコチル調査)、米国ではCDC バイオモニタリング調査などがあり、データの蓄積ならびに解析がなされている状況にある。一方で、手法の妥当性や実験動物における結果との関連について十分な科学的検討がなされないまま報告され、混乱を引き起こすことも懸念される。こうした観点からも、動物実験を含む適切な試験・評価法の確立と、ヒトのリスク評価に役立つ知見の集積は重要である。

そのため、ヒトで懸念されている神経、免疫、内分泌系への影響に注目した化学物質の毒性の発現メカニズムを特定し、有害性発現経路(Adverse Outcome Pathway、AOP)を考慮した評価方法を開発することが望まれる。

(研究範囲)

小児における化学物質の影響を評価するための、以下のいずれかの研究。

1) 免疫系の発達に及ぼす化学物質の影響の評価法

ヒト iPS 細胞あるいはヒト以外の生物(細胞系、ゼブラフィッシュ胚等)などを用いた AOP を考慮した評価法(スクリーニング試験法の開発に役立つ基礎研究、スクリーニング試験法)の開発。

2) 神経系の発達に及ぼす化学物質の影響の評価法

ヒトにおける疾患をモデルとした、*in vitro*(細胞系等)または *in vivo* での毒性評価を用いて発達神経毒性の感受性に関与する因子を同定し、AOP 解明につなげることを目的とする研究。

(問い合わせ先)

一般社団法人 日本化学工業協会 化学品管理部 LRI事務局

TEL: 03-3297-2575 E-mail: lri@jcia-net.or.jp

日本化学工業協会 LRI(長期自主研究)第7期に向けた
提案依頼書 / Request for Proposal (RfP)

(研究テーマ)

(4) 予測無影響濃度(PNEC)を導出するための新たな方法論の確立

(背景)

化学物質の生態リスク評価は、ヒト健康リスク評価と異なり、対象とする生態系(例えば、淡水生態系)を構成する生物種全体への影響を推論することが求められる。しかしながら、生態毒性試験が実施される生物群は、魚類、甲殻類、藻類のごく一部の種である。そのため、限られた試験結果から、生態系にとって「安全」な濃度(すなわち、予測無影響濃度、PNEC)をいかに予測するかが、大きな課題となっている。この点を解決するために、不確実性係数を用いた方法が化審法などで適用されているが、その科学的根拠は明確ではない。

近年、欧米を中心に PNEC を導出するための新たな方法として、種の感受性分布(Species sensitivity distribution、SSD)や毒性学的懸念の閾値(Threshold of Toxicological Concern、TTC)が検討されている。このうち、TTCは、あらゆる化学物質についてそれ以下のばく露量では明らかな有害影響が現れないばく露の閾値として設定され、香料や食品包装材料物質のように、毒性学的情報は限られているが、ばく露量が通常極めて低く、多くの機能的に同類の物質を含む化学物質群を包括的に評価する目的で利用されている。しかし、生態毒性の TTC は検討例が少なく実用化には至っていない。

以上のような研究を含め、予測無影響濃度(PNEC)を導出するための新たな方法論の確立に繋がる研究が期待される。

(研究範囲)

生態・環境への化学物質の影響を評価するための、毒性データの統計学的解析に基づく以下のいずれかの研究。

- 1) TTCを設定するための合理的な方法論の確立
毒性データの解析結果に基づく TTC の提案と実用化に向けた適用範囲の検討
- 2) その他の PNEC を導出するための新たな方法論の確立

(問い合わせ先)

一般社団法人 日本化学工業協会 化学品管理部 LRI事務局
TEL: 03-3297-2575 E-mail: lri@jcia-net.or.jp

日本化学工業協会 LRI(長期自主研究)第7期に向けた
提案依頼書 / Request for Proposal (RfP)

(研究テーマ)

(5) マイクロプラスチックに吸着した化学物質の環境生物へのばく露またはリスクの評価

(背景)

海洋プラスチックについて、近年地球規模の環境問題として、国内外で政治的・社会的関心が高まっている。このうち粒径の小さいマイクロプラスチック(MP)について、環境中での生成機構や挙動、生物への影響等まだ科学的に未解明な点が多い。

環境中に排出されたプラスチック類は、日光による光酸化や波等の物理的な衝撃等により自然環境化で劣化、崩壊、細分化され、数ミリメートル以下の粒子として MP が生成するとの報告がある。これが海洋および沿岸の生物と生態系に直接影響し、潜在的には人間の健康への影響も懸念されている。このような環境中の MP が生物へ及ぼす影響として、①生物個体への直接的影響や、②MP に吸着した化学物質による生物個体および生態系全体への間接的影響、が挙げられる。このうち、②において MP が化学物質の輸送媒体として機能することをベクター効果という。ベクター効果により、環境中に残留し高い蓄積性と毒性を有する疎水性化学物質の生物への蓄積及び有害性が増強する事が懸念されている。一方で、このような影響は MP を介さなくとも起こっており、MP の寄与が相対的にどの程度であるかを把握することは重要と考えられる。

なお、環境中の MP の挙動には未解明の要因がいくつか存在するため、適切にデザインされた実験によって、これらの要因について解析する必要がある。さらに、これらの結果を用いた理論的なシミュレーションなどにより総合的に評価することで、影響の程度が定量的に推測できると期待する。

(研究範囲)

MP に吸着した化学物質のベクター効果による環境生物への影響の程度を把握するための以下の研究。これらは、「MP を介さない場合の影響の程度」と比較できるものとする。

- 1) MP と化学物質の吸脱着に関わる物理化学的解析
分配平衡定数、脱着/吸着速度、など
- 2) MP を介した化学物質の有害性評価
 - ・MP への吸着の有無による水生生物への毒性の比較
 - ・1)の結果を踏まえた生物へのばく露機構と毒性作用機構の解析

(問い合わせ先)

一般社団法人 日本化学工業協会 化学品管理部 LRI事務局
TEL: 03-3297-2575 E-mail: lri@jcia-net.or.jp

日本化学工業協会 LRI(長期自主研究)第7期に向けた
提案依頼書 / Request for Proposal (RfP)

(研究テーマ)

(6)ヒト健康影響に関するばく露推計モデルの開発

(背景)

化学物質の適正管理の実施において、化学物質の有害性の確認とともに、ばく露を定量的に求めることが必要となる。ばく露評価はモニタリングあるいはシミュレーションによりばく露レベルを推定している。化学物質が生体において有害作用を引き起こすには、刺激性・腐食性といった単純な化学物質との接触によるものを除き、生体に吸収されることが初発の現象となる。化学物質のばく露には、①飲食物を摂取することによる経口ばく露、②皮膚との接触による経皮ばく露、③呼吸などによる吸入ばく露、といった経路が存在するが、ばく露経路により化学物質が生体に吸収される量(あるいは吸収率)は一様でないことが知られている。

昨今、化学物質の経皮ばく露によるがんの発症の懸念や、難溶性低毒性物質 (poorly soluble, low toxicity: PSLT) の吸入経路による有害性が取りざたされていたが、吸入ばく露経路および経皮ばく露経路について、当該経路による化学物質の吸収に関する知見が少なく、また簡便な推計モデルも開発されていない。一方で多数の化学物質について、実測あるいは動物を使用した吸収量の測定を行うことは困難である。

このような状況から、経皮ばく露、吸入ばく露および経口ばく露について、ばく露量の推計モデルの開発が求められている。

(研究範囲)

ヒト健康影響に関するばく露推計のための以下の研究

- 1) *in silico* による、ばく露経路(経皮、吸入、経口)ごとの、化学物質の吸収量を推計するモデルの開発。
- 2) *in vitro* による、吸入経路による吸収量の測定モデルの開発
- 3) 経皮ばく露による許容濃度設定のための基礎的検討、方法論・手法・ツールの開発

(問い合わせ先)

一般社団法人 日本化学工業協会 化学品管理部 LRI事務局
TEL: 03-3297-2575 E-mail: lri@jcia-net.or.jp

日本化学工業協会 LRI(長期自主研究)第7期に向けた
提案依頼書 / Request for Proposal (RfP)

(研究テーマ)

(7)化審法リスク評価における環境ばく露評価の精緻化

(背景)

化学物質による環境汚染防止を目的とする化学物質審査規制法(化審法)は、2009年の改正から全ての化学物質を対象にスクリーニング評価を行い、優先評価化学物質を指定した上で、段階的にリスク評価を行う仕組みを導入している。リスク評価の結果、著しいリスクがあると判明したものを第二種特定化学物質に指定した上で、法に基づき必要な規制措置が講じられる。

環境経由のばく露を評価する化審法のリスク評価では、環境中に排出された化学物質の濃度を推計するためにPRAS-NITE、G-CIMES等のばく露評価モデルが用いられている。これらのばく露評価モデルによる推計結果と有害性評価値との比較からリスク懸念地点を推計し、これに基づき第二種特定化学物質相当かどうかを判定する。

これまでに実施されたリスク評価結果では、モデルによる推計データとモニタリングによるデータに乖離が散見されたり、モデル間で評価結果に差異が生じるケースが認められている。この原因の一つとして、採用したモデルによっては対象化学物質の環境中の存在形態を十分適用できていないことが考えられる。評価モデルの多くは中性の低分子有機化学物質を想定して開発されている。一方、化審法のリスク評価では、環境中で解離する有機塩や金属化合物など多種多様な存在形態の化学物質が対象となる。現在、このような環境中で存在形態が変化する化学物質について現行モデルの適用範囲の確認が十分行われていない。また、推計のために用いられる環境排出係数について用途によっては実態を反映していないケースも確認されている。

モデル推計の結果は第二種特定化学物質の判定に直接関わることから、ばく露評価モデルの適用範囲の明確化とモデルの改良により推計結果の精度を向上できれば、化審法リスク評価全体が精緻化され、その意義は非常に大きい。

(研究範囲)

化審法リスク評価における、環境ばく露評価の精度向上を目的とする現行手法の検証と改良に関する、以下のいずれかの研究。

1)ばく露評価モデルの検証と改良に向けた提案

環境中の化学物質の存在形態に応じた適用範囲の確認と適用範囲拡大のための改良

2)環境排出係数の妥当性検討と改良に向けた提案

ChemSTEER等のモデルを用いた現行使用排出係数の検証

3)その他環境ばく露評価の精緻化に向けた検討

PRTR データやモニタリングデータ等のばく露情報の有効活用法の検討

(問い合わせ先)

一般社団法人 日本化学工業協会 化学品管理部 LRI事務局

TEL: 03-3297-2575 E-mail: lri@jcia-net.or.jp