



2018年2月

「日化協 LRI（長期自主研究）」第6期研究課題の募集について

一般社団法人日本化学工業協会(以下「日化協」)は、第6期「日化協 LRI(長期自主研究)」の支援対象となる研究課題を2月9日(金)から3月2日(金)の期間、募集いたします。

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す。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。日化協では2012年、新しいLRIをスタートし、第5期(2017年3月～2018年2月)を迎えた現在は、全部で15件の研究課題がLRIによって進められています。

今回は、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、募集する研究課題の範囲を予め明示した5つの指定テーマを選定し、提案依頼書(RfP(Request For Proposal))として募集をし、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。

本活動の主旨をご理解いただいた上で、募集要項に沿って、ご応募ください。

<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
- (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) 微小粒子(マイクロプラスチック等)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

<研究助成額>

- ・1件あたり、年間で、上限1,000万円程度

<研究課題募集の詳細>

- ・RfPの背景、詳細な内容は、以下のウェブサイトをご覧ください。
LRIホームページ(<http://www.j-iri.org/>)の「研究者の皆様向け⇒研究募集」
- ・新たな採択テーマ数は5件程度を予定しております。

以上

第6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5月1日から、翌年の2月末日までの10ヶ月です。 (第6期は2018年5月1日～2019年2月28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、3～5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 研究課題提案書(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2月9日(金)～3月2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。(3月9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(4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6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手法として、国内では主に「動物を用いる試験法 (in vivo 試験)」が採用されているが、欧州では動物実験を行った化粧品等の販売が禁止されるなど、海外では「動物を用いない予測手法」の導入が推進されている。また、WSSD2020年目標である「化学物質による人健康と環境への悪影響の最小化」を早期に達成するためには、化学物質の安全性の評価の迅速化と効率化が必要であり、予測手法の活用が極めて有用である。一方、毒性発現メカニズムについてはまだ解明されていないことが多いものの、現行試験の代替化および評価精度向上のためにはAOPの解明ならびに各イベントの関連性解析が必須である。コンピューターの解析技術の進展に伴い、今後益々in silicoによる評価技術は重要視されることが予想される。また、「毒性が無い」ことを代替法から説明することは困難な場合も多く、毒性メカニズムの体系的・網羅的な解析が求められている。さらに、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は重要である。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)

以下のいずれかの研究を実施。(いずれも哺乳動物の毒性評価を主な対象とする)

- 1) *in vitro* と *in silico* 評価法の統合化、
- 2) AOPを意識した *in silico* 評価モデルの構築とその実証、
- 3) *in vivo* 試験法との連携を意識した *in vitro* または *in silico* 評価法の構築、
(例えば、急性毒性であれば、*in vivo* 試験法でしか確認できない毒性[臓器特異的な細胞毒性発現など]を引き起こす化学物質による毒性メカニズムの網羅的な解析)
- 4) 上記1)-3)のような情報 (ビッグデータ解析を含む) における信頼性評価のための客観的な指標の開発 (特に、28日間反復投与試験を対象とする指標)
- 5) 「毒性が無いこと」を示すための網羅的なAOP開発に繋がる研究
- 6) 欧米で開発された公開ツールとの互換性の検討

(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 (半沢)

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

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見いだされ、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 TG 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)

以下の調査および研究のいずれかを実施。（考慮すべき範囲が広いため、第1段階として調査から着手する。）

- 1) 調査：ナノ材料のサイズ由来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のレビュー（調査3ヶ月程度）
- 2) 研究：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（半沢）

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6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)

小児期（特に脳発達期）は神経系や免疫系の発達段階にあり、化学物質の影響を受けやすいと考えられており、子供の学習障害、注意欠陥多動性障害、自閉症などでも化学物質の影響が懸念されている。小児に対する化学物質の影響に関しては、国内ではエコチル調査、米国ではCDC バイオモニタリング調査など、データが蓄積されている状況にある。一方で、化学物質にばく露されることにより発現したとされる小児期への影響が、手法の妥当性や種差についての考察を含む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、小児期の神経系や免疫系への影響（発達神経毒性、アトピー、喘息、代謝・内分泌など）に注目した化学物質の毒性の発現メカニズムを何らかの手法（例えば遺伝子解析）を用いて特定し、AOPを考慮した評価方法の開発することが望まれる。毒性評価についてはバイオインフォマティクスを用いた網羅解析との連動により、評価の簡素化あるいは精緻化を図るような試験方法の確立を期待する。

(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を含む）」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

実際のヒト疾患（自閉症や注意欠陥多動性障害等）患者に認められる遺伝子変異を出発点として、in vitro（細胞系等）または in vivo（ゼブラフィッシュ胚等）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遺伝的要因を同定し、AOP 解明につなげることを目的とする研究。

（なお、ヒト疾患患者に認められる遺伝子変異の解析については医療機関との関係が望ましい。）

(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（半沢）

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6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、欧米を中心に急速に利用が進められている種の感受性分布 (SSD) は、複数の生物種の毒性値を統計的分布に当てはめることで、PNEC の導出に利用される 95%の種を保護できる濃度 (HC5) を推定する方法である。しかしながら、種の感受性分布を用いた HC5 の推定には、最低でも 4 から 8 種の毒性試験が必要である一方、動物愛護や試験コストなどの観点から多くの生物種の毒性試験が望めない。このため、限られた試験結果よりの確に評価できる方法の構築が望まれている。

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、以下のいずれかの研究。これらの研究から、不確実係数を用いる場合よりも、的確に生態リスク評価を実施できる *in silico* 評価モデルの構築へとつなげることを目標とする。

- 1) 少ない生態毒性データから種の感受性分布を算出する（精度の高い生態影響を評価する）ための方法論の確立
 - ・化学物質の既往の毒性試験結果を収集・精査して、種の感受性分布を導出するロジックを整備する。（化学物質の特性「logKow, 構造情報」などの関係から解析する）
 - ・そのロジックを別の毒性試験結果に適応して、精度を検証する。
- 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（半沢）

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

提案依頼書 / Request for Proposal (RfP)

(研究テーマ)

- (5) 微小粒子（マイクロプラスチック等）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)

微小なプラスチック粒子であるマイクロプラスチックは、環境中で頻繁に認められるようになり、その濃度レベルも増加してきている。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るとして、その発生抑制対策が世界的な課題として注視されてきている。例えば、欧米諸国では、微小なサイズで製造・成型された粒子（一次マイクロプラスチック）の環境中への流入防止の観点から、パーソナルケア製品でのマイクロビーズの使用を禁止する規制の導入が加速化している。この他、大型のプラスチックから生成する粒子（二次マイクロプラスチック）の削減を目的としたグローバルな規模での対策の実施も提唱されている（G7 サミット、UNEP、APEC など）。

環境中に排出されたプラスチック類は漂流中に化学的な分解や、物理的な衝撃等により細かく切断され「数ミリメートル以下の粒子（マイクロプラスチック）」が生成するとの報告がある。このような環境中のマイクロプラスチック（より小さなサイズ及び実環境中の劣化物）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、②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。

例えば、プラスチックがマイクロ化することにより表面積が大きくなることで、疎水性の化学物質が吸着しやすくなることが想定される。このため、環境中の生物に捕食された後、体内への蓄積が促進されたり、食物連鎖上でより高位の生物に、より高い濃度で化学物質が蓄積されたりするのではないかと懸念されている。一方で、このような蓄積は、マイクロプラスチックを介さなくとも起こっており、マイクロプラスチック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、環境中のマイクロプラスチック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の情報（パラメータ）を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、影響の程度が推測できると期待する。

(研究範囲)

既存のマイクロプラスチックの組成、物理化学的性状に関する情報に基づき、環境中のマイクロプラスチックによる影響の程度を明確に把握するための以下のいずれかの研究。これらの研究は、実際の環境中で「マイクロプラスチックを介さない場合の影響の程度」と比較できるような研究とする。

- 1) マイクロプラスチックの生物個体および生態系全体への間接的影響
 - ・物理化学特性に関する要因
(分配平衡定数、脱着/吸着速度、など)
 - ・生物に関する要因
(摂取量/速度、消化管内から生物体内への吸収)
- 2) 食物連鎖を経由した生物蓄積のモデルによるマイクロプラスチックによる促進効果の解析

(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（半沢）

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