

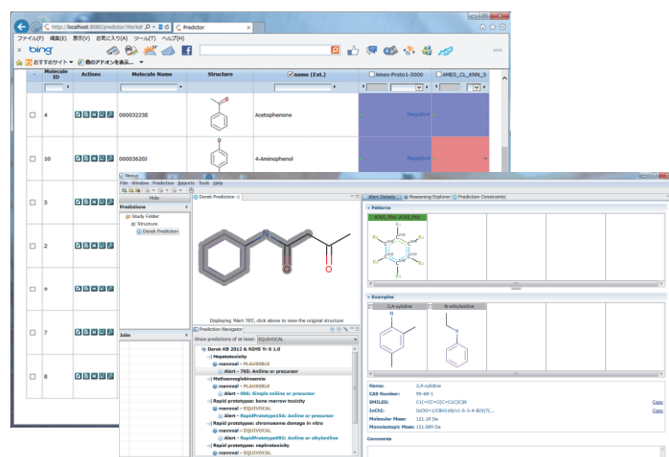
化学物質は、我々が生活する上で多くの利便性を提供し、今や必要不可欠なものとなっている。今日、市場に出回っている化学物質は世界で 10 万種類とも言われており、私たちの生活環境を取り巻く化学物質の数は年々増大している。その一方で、食品や大気・水・土壌などを介して私たちの体内に意図せずに取り込まれる様々な化学物質による健康への悪影響が懸念されている。このような現況でありながらも、それら全ての化学物質が安全なものとして確認されているわけではなく、化学物質のリスク評価・管理を適切に行うことの重要性が増してきている。化学物質というと一般には、化成品等に用いられる工業用化学物質を指すが、医薬品を始め、食品添加物や農薬等も全て化学物質である。化学物質と生体との反応を研究基盤とする薬学領域は、医薬品のみならず食品成分（添加物）、農薬、化成品等に含まれる様々な化学物質と生体との相互作用やその解析技術を含む学問分野であり、これらの知識を基に化学物質のリスク評価や安全性管理を行うことによって国民の安心と安全を守る役割が期待されている。化学物質等安全性評価学分野では、化学物質の安全性を評価するために実施される安全性試験の結果や毒性情報を基に、生活環境中で暴露される様々な化学物質によるヒトの健康への影響を総合的に解析、評価すると共に、最新の知見に基づいたより適切なリスク評価・管理手法を確立するための研究を行っている。

主な研究対象化学物質としては、化審法（化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律）の対象物質が挙げられる。可塑剤、難燃剤、界面活性剤や医薬品・農薬原料等の工業用化学物質がこれに相当し、急性毒性、反復投与毒性、生殖発生毒性や遺伝毒性など、広範な毒性関連情報を収集・整理し、ヒトの健康への影響を評価している。同様の評価は、経済開発協力機構（OECD）などの国際機関でも行われおり、OECD 化学物質共同評価プログラムでは、当研究室が中心となって日本政府担当物質の評価文書作成を行っている。近年、国家戦略として開発が進められているナノ材料についても、安全性確認に必要な健康影響試験法に関する調査、開発及び検討を行っており、特にカーボンナノチューブ等の炭素系ナノ材料については、体内動態、中皮腫誘発性や催奇形性等について多くの検討を行ってきた。その他にも、環境汚染化学物質、内分泌かく乱物質、化粧品成分、医薬品中の金属不純物等の有害性・安全性評価に関する研究を実施している。

化学物質の安全性評価において、実験動物を用いた毒性試験や疫学調査等の結果から毒性発現の用量反応性を評価してヒトの健康に有害影響をもたらさないと推定される量を算出する「用量反応評価」と呼ばれるステップは、行政施策に直結した評価結果が期待されており、たとえば最終的に算出された耐容一日摂取量（TDI）は、様々な製品の安全性の証明となりうる基準値の直接の設定根拠となる。化学物質等安全性評価学分野では、この「用量反応評価」においてより科学的な妥当性を示すと考

られているベンチマークドースアプローチや不確実係数の適用法に関する研究を行っている。一方で、個々の化学物質を評価し、それぞれについて基準値設定等の行政施策に貢献する研究とは別に、未評価のまま使用されている膨大な数の化学物質を効率的に評価するための手法の開発が求められており、その一環として化学物質の構造から毒性を予測する定量的構造活性相関や、類似した化学物質を一つのカテゴリに分類して既存の毒性情報からカテゴリ全体の毒性学的特徴を推測するカテゴリアプローチに関する研究を実施している。この研究では、化学物質のリスク評価を実施する上で必要とされる毒性を予測するにあたり、国際的に使用されているいくつかの構造活性相関コンピュータプログラムの検証を行い、問題点の洗い出しを行うと共に、予測精度を上げるためのアルゴリズムの改良や、数多くの物質を効率的に評価するための評価スキームの構築を目指している。

以上のように、当分野では、レギュラトリーサイエンスの理念に則り、化学物質の安全性に資するために、厚生労働行政に直結した広範囲な研究を精力的に進めている。



化学物質のリスク評価における定量的構造活性相関とカテゴリアプローチに関する研究

## 研究課題

- 1) 既存化学物質の健康リスク評価研究
- 2) ナノ材料の安全性確認における健康影響試験法に関する研究
- 3) 水道における水質リスク評価及び管理に関する総合研究
- 4) 化学物質のリスク評価における定量的構造活性相関とカテゴリアプローチに関する研究
- 5) 医薬品中の不純物（金属、残留溶媒等）の有害性、安全性評価手法に関する研究
- 6) 遺伝毒性発がん物質の用量反応性評価およびリスク評価手法に関する研究

## 最近の主要論文

1. Jojima K, et al., Development of a hepatotoxicity prediction model using in vitro assay data of key molecular events. *Fund. Toxicol. Sci.* 6,327-332 (2019)
2. Yamada T, et al., Case study on the use of integrated approaches to testing and assessment for testicular toxicity of ethylene glycol methyl ether (EGME)-related chemicals. *OECD, Series on Testing & Assessment*; 308, 1-75 (2019)
3. Matsumoto M, et al., Validation of the statistical parameters and model selection criteria of the benchmark dose methods for the evaluation of various endpoints in repeated-dose toxicity studies. *Fund. Toxicol. Sci.* 6,125-136 (2019)
4. Inoue K, et al., Comprehensive toxicity evaluation of cyclopentyl methyl ether (CPME) for establishing a permitted daily exposure level. *Fund. Toxicol. Sci.* 6, 145-165 (2019)
5. Yamada, T., et al., A Male-specific prolongation of prothombin time by industrial chemicals, *Fund. Toxicol. Sci.*, 5, 75-82 (2018)
6. Mishima M, et al., Derivation of acceptable daily exposure value for alanine, N,N-bis(carboxymethyl)-, trisodium salt. *Fund. Toxicol. Sci.* 5,167-170. (2018)