

CONTENTS

[特集・1]

構造活性相関・カテゴリーアプローチに関する取組

- ・カテゴリーアプローチを用いた化学物質の生物濃縮性予測手法の検討
化学物質管理センター 安全審査課

2

- ・QSAR活用のための講習会の開催
化学物質管理センター 安全審査課

5

[特集・2]

NITEの一般向け情報公開

- ・近隣住民、子供向けイベントの紹介

7

[NITE化学物質管理センターからのお知らせ]

- ・化審法のリスク評価に関する発表資料を公開しています

8

- ・GHSに関するアンケートにご協力ください

8

- ・化学物質総合情報提供システム (CHRIP) に関するお知らせ

8

平成24年10月5日に大阪、10月31日に東京で「NITE化学物質管理センター成果発表会2012」を開催しました。

公益財団法人食品農医薬品安全性評価センター林真理事長の特別講演「反復投与毒性試験のin silico評価—NEDO/METIプロジェクトを終えて—」をはじめ、NITEからもQSARに関し2テーマ、その他PRTR制度における電子届出 (QRコード) や化審法の一般化学物質のスクリーニング評価の結果について発表しました。

また、ミニセミナーでは、化学物質総合情報提供システム (CHRIP) の詳細な活用方法をご紹介しました。

化学系の事業者の方を中心に、東京と大阪合わせて約400名の方にご参加をいただき、ポスターセッションやHESSのデモンストレーションなどを通じ、法施行支援業務や関連技術、データベース等に関する意見交換を行いました。



資料等の詳細は、ホームページにて公開しています。
http://www.safe.nite.go.jp/seika2012/seika2012_repo.html

特集・1

構造活性相関・カテゴリーアプローチに関する取組

カテゴリーアプローチを用いた化学物質の生物濃縮性予測手法の検討

化学物質管理センター 安全審査課

1. はじめに

水中の化学物質が、魚のえらや体表から生体内に取り込まれ、濃縮されることを生物濃縮といいます。生物濃縮性は、化学物質の食物連鎖による人体への蓄積性を考える上で、非常に重要な指標となります。しかし、実測試験を行うには費用と時間がかかるため、化学物質の構造から生物濃縮性を予測する方法として構造活性相関手法の活用がEU等の行政当局でも検討されています。

NITE化学物質管理センターでは、化審法の審査業務を支援するために、平成21年度からNITEに構造活性相関委員会を設置し、既存化学物質安全性点検結果の魚類における生物濃縮性データ（約800物質）を基に、カテゴリーアプローチを用いた化学物質の生物濃縮性の予測手法について検討を行っています。

本稿では、構造活性相関委員会での議論をとりまとめた化学物質の魚類における生物濃縮性のカテゴリーアプローチの考え方および各カテゴリーに分類される化学物質の生物濃縮性の定義ならびに予測手法について、説明します。

2. カテゴリーアプローチとは

化学物質の分子構造や物理化学的性状などの特徴から、グループ分け（カテゴリー化）を行い、カテゴリーに該当する未試験化学物質の有害性を予測する方法です（図1）。

この方法は、有害性が既知の化学物質の情報から予測根拠を明示することが可能であるため、透明性の高い議論を行うことができる方法として、国際的にも検討が進められています。しかし、化学物質の生物濃縮性を対象としたカテゴリーアプローチによる予測手法は、現在までに提案されていませんでした。

3. 魚類における生物濃縮性のカテゴリー分類とは

当センターでは、構造活性相関委員会において、生物濃縮のメカニズムに基づいたカテゴリーアプローチによる生物濃縮性予測手法の検討を行ってきました。

そして、当委員会における検討結果から、魚類における化学物質の生物濃縮性は、①化学物質の生体内への取り込みのメカニズム、②化学物質と生体分子との間の分子間相互作用、③化学物質の反応性の違いによって、8つのカテゴリーに分類できると結論付けました（次ページの図2）。

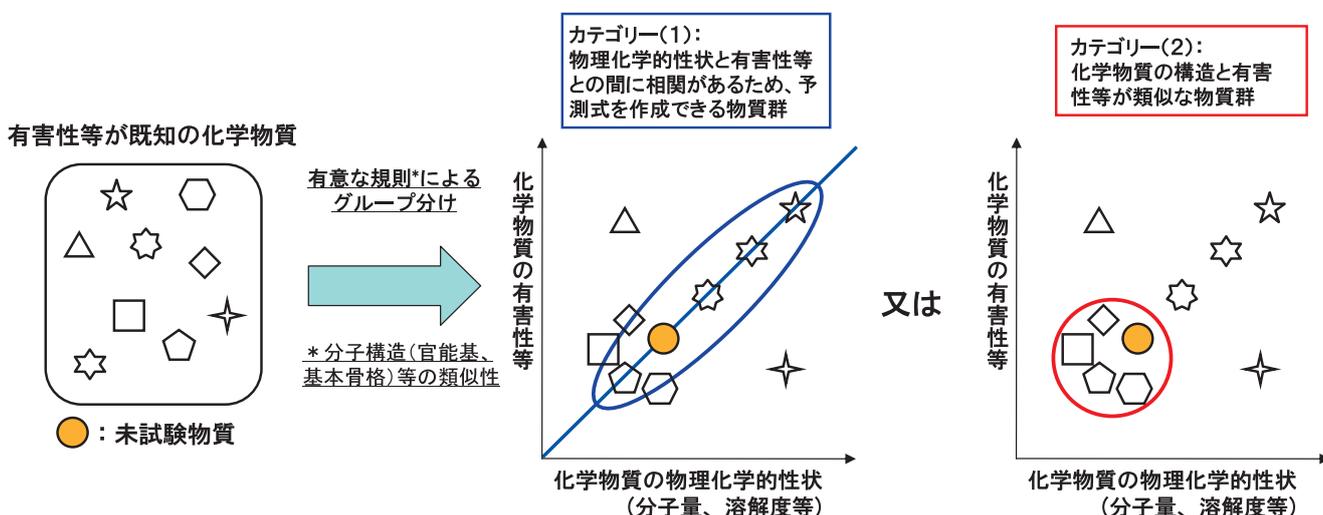


図1 カテゴリーアプローチのイメージ図

①化学物質の生体内への取り込みのメカニズム

化学物質の生体内への取り込みは、主にえらの生体膜上の呼吸細胞における受動拡散（濃度勾配）によって起こると考えられています。また、ごく一部の生体に必要な糖やタンパク質に類似な物質は、能動輸送や膜動輸送などの受動拡散以外のメカニズムによって生体内に取り込まれると考えられています。

化学物質毎の生体内への取り込みメカニズムが異なることから、生体への取り込み主要因が受動拡散である物質（カテゴリーⅠ～Ⅴ）と受動拡散ではない物質（カテゴリーⅥ）は、別のカテゴリーとして取り扱うことが必要です。

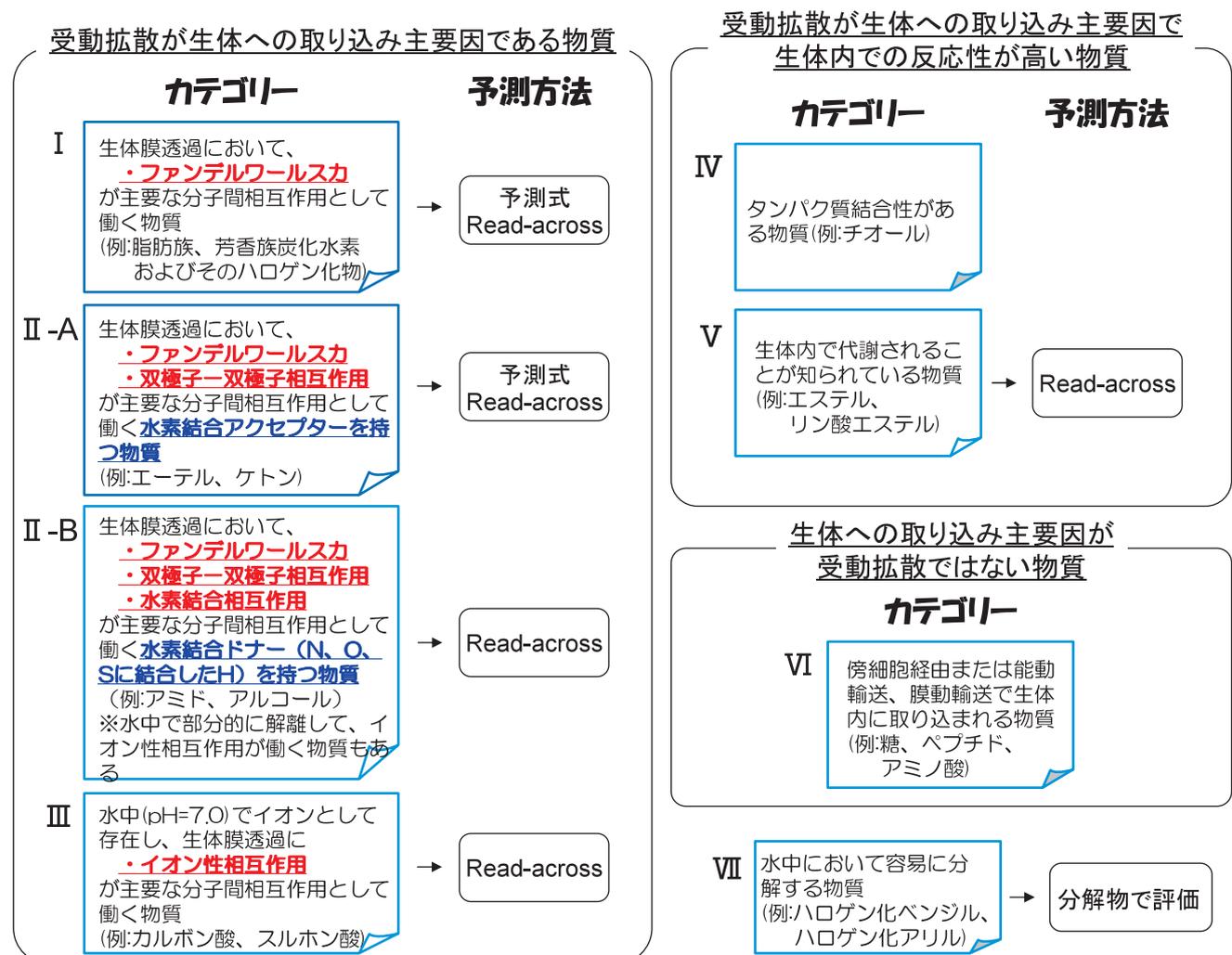
②化学物質と生体分子との間の分子間相互作用

生体膜透過における化学物質と生体膜分子との間の分子間相互作用は、大まかにA. ファンデルワールス力、B. 双極子-双極子相互作用、C. 水素結合性相互作用、

D. イオン性相互作用の4つに分類されます。一般的に $A < B < C < D$ の順で右にいくほど分子間相互作用が強く、AまたはBが主要な分子間相互作用として働く化学物質は、生体膜透過における受動拡散以外の影響が少なく、化学物質の疎水性を表す値（ $\log Pow^{*1}$ ）と生物濃縮性（ $\log BCF^{*2}$ ）との間に良好な相関を持つ傾向にあります（カテゴリーⅠ、Ⅱ-A）。他方、生体膜透過における化学物質と生体膜分子との分子間相互作用において、A、Bに加えてCまたはDが働く物質は、受動拡散以外の因子が強く働き、 $\log Pow$ と $\log BCF$ との相関が弱い傾向にあります（カテゴリーⅡ-B、Ⅲ）。

③化学物質の生体内での反応性

タンパク質結合性を持つ物質は、タンパク質と結合することで生体内から排出されにくく、蓄積されやすいと考えられます（カテゴリーⅣ）。また、代謝反応によって、生体内で分解されやすい物質は、蓄積されにくい傾向に



* 物質によっては複数のカテゴリーに該当するものもある。

図2 化学物質の魚類における生物濃縮性のカテゴリー分類

あります（カテゴリーV）。また、水中で速やかに加水分解される物質は、分解生成物で蓄積性を評価する必要があります（カテゴリーVII）。

4. 各カテゴリーにおける生物濃縮性予測手法

化学物質の生物濃縮性における受動拡散以外の因子の影響が少ないカテゴリーIおよびII-Aに分類される物質は、化学物質の疎水性を表す値であるlogPowとlogBCFとの間に良好な相関を持つため、logPowを記述子としたlogBCFの予測式 [logBCF = 1.03 logPow (計算値)^{*3} - 1.48 (n = 54, R² = 0.890)] を用いて、生物濃縮性を予測することが可能です。

カテゴリーII-B、III、Vについては、構造活性相関委員会における検討結果から、logBCFと良好な相関を持つパラメータを見出すことができませんでした。しかし、これらのカテゴリーに分類される物質については、分子構造（基本骨格、官能基）と物理化学的性状（分子サイズ、pKaなど）が類似な物質は、類似な生物濃縮性を持つことが確認できたことから、Read-across（類推）を用いた生物濃縮性予測が有用であることが分かりました。

また、カテゴリーIV、VIに分類される物質は、魚類における生物濃縮の実測データおよびメカニズムに関する既知見が少ないため、現時点では生物濃縮性予測手法の検討を行うことができない物質群であると結論付けました。

各カテゴリーに分類される化学物質の定義および生物濃縮性予測手法の詳細については、次のURLから公開している報告書（PDFファイル）をご参照下さい。

カテゴリーアプローチによる化学物質の生物濃縮性予測に関する検討結果の公表について：

http://www.safe.nite.go.jp/kasinn/qsar/category_approach.html

5. まとめ

報告書として取りまとめたカテゴリーI、II-A、II-B、III、Vに分類される化学物質の定義および生物濃縮性予測手法を用いることによって、無機金属化合物、高分子化合物を除く約95%の既存化学物質の生物濃縮性を評価することが可能となります。

また、本手法を用いた新規化学物質および既存化学物質の生物濃縮性の予測結果は、化審法の審査における参考資料として、化学物質審議会に提出されています。今後は、化学物質のリスク評価などにおける本手法の行政利用の可能性についても検討を行う予定です。

*1 1-オクタノールと水の2つの溶媒層に化学物質を加えて、平衡に達したときの濃度比

*2 化学物質の [生体内濃度] と [水中濃度] との比

*3 KOWWIN ver1.67 (US EPA) を用いて算出

QSAR活用のための講習会の開催

化学物質管理センター 安全審査課

はじめに

NITE化学物質管理センターでは、化学物質審査規制法（化審法）の審査に用いるために集積された有害性データを解析し、構造活性相関を明らかにするとともに、その予測結果の化審法への効果的な活用を推進するための業務を行っています。

当センターは、平成19年度から23年度にかけて独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構及び経済産業省プロジェクト「構造活性相関手法による有害性評価手法開発」に参加し、反復投与毒性のカテゴリーアプローチによる評価を支援するためのシステム「有害性評価支援システム統合プラットフォーム（Hazard Evaluation Support System Integrated Platform、通称：HESS）」及びこれに付属するデータベースシステムであるHESS DBを開発する業務に携わりました。HESS及びHESS DBは、平成24年6月より当センターのホームページから無料で公開しています。

(<http://www.safe.nite.go.jp/kasinn/qsar/hess.html>)

公開後の登録ユーザー数は平成24年10月現在、海外からの登録を含め240名を超えました。HESS及びHESS DBは有害性評価に関わる専門家の判断を支援するシステムです。そのため利用者のシステムの習熟を促進し、利用者の意見を聴取してよりよいシステムを構築するため、HESS及びHESS DBの操作法の習得を目的とする「NITE QSAR講習会」を開催しました。

NITE QSAR講習会の概要

本講習会は、HESS及びHESS DB公開後1、2ヶ月となる本年7月26日、8月21日に、NITEで開催しました。

化学メーカーで安全性情報を取り扱う業務に携わる方々を中心に、製薬メーカーの安全性研究部門、動物試験受託機関、公的研究機関などから参加がありました。

内容は2部構成とし、第1部では、HESSのシステム構成、ソフトウェアに格納されている反復投与毒性試験データ

（一般化学物質500物質）、NITEにおけるHESSの今後の運用方針などについての説明の後、ケーススタディとして、HESSを用いた評価対象物質（1,4-Dichloro-2-nitrobenzene）の1. システムへの化学構造の入力、2. プロファイリング機能の使用法、3. 類似物質のデータを用いたデータギャップ補完の方法などについて、操作実習を行いました。

第2部では、HESS DBのシステム構成、データベースに格納されている化学物質の安全性情報の詳細情報についての説明の後、ケーススタディとして、HESS DBに格納されているデータの検索方法（CAS番号、化学物質名、化学構造に基づく検索など）、格納されているデータの見方などについて、操作実習を行いました。

本講習会終了後に実施したアンケート調査では、開発されたシステムの機能について肯定的なコメントを多数頂きました。HESS及びHESS DBの利用法については、「評価対象物質やその類似物質の安全性情報（実測試験の有無）の確認」が最も多く、次いで「カテゴリーアプローチによる有害性予測」、「実測試験を行う際の参考情報の収集」がありました。また、安全性試験の担当者に紹介し、社内で利用を検討するという声もありました。今後の要望として、データの充実を期待する声が非常に多く聞かれました。化学メーカーではカテゴリーアプローチで評価したい自社化合物の類似化合物がデータベース中で見つからないことがしばしばあるようです。その他日本語への対応、インストールの簡便さ、バージョンアップ、自社有害性試験データを効率的にデータベースへ入力するシステムの構築、講習会を定期的実施して欲しいなどの声が寄せられました。

現在、本講習会に参加頂けなかった方のために、講習会と同様の内容の動画を作成・公開する準備を進めています。また、今後も引き続き講習会の開催を検討しています。

まとめ

当センターでは、本講習会参加者並びにその他の登録ユーザーに対し、継続して意見・要望を聴取すると共に、本システムを維持・更新する体制を整備していきます。今後は継続的にアップデート情報をユーザーに提供するとともに、我が国の化学物質管理に有効に活用されるよう、化審法リスク評価への対応を検討していく予定です。



図1 NITE QSAR講習会の様子

HESSIによる反復投与毒性のデータギャップ補完のワークフロー (OECD Toolboxに準拠)

Input 評価対象物質の入力

Profiling プロファイリング(該当カテゴリー等)の抽出

RDT Data 反復投与毒性試験データの抽出

Categories 類似物質の抽出

Gap Filling HESS DB等による類似物質のエビデンスの確認(専門家の知見活用) → 必要に応じてサブカテゴリー化

Report 各標的臓器等に対するLOELの推定値を求める

LOEL 各標的臓器等に対するLOELの推定値の最少値を選択

① 評価対象物質の入力 (ケース1: CAS番号による)

② 89612

③ 反復投与毒性試験データの抽出

④ プロファイリングの抽出

⑤ 類似物質の抽出

⑥ 該当カテゴリー

⑦ データギャップ補完

⑧ 溶血性貧血に対するLOELの推定値 : 17.7 mg/kg/day

この場合、評価対象物質の反復投与毒性試験データがなかった。そこで、以降の手順において類似物質を用いてデータギャップ補完を試みる。

これまでのデータギャップ補完の操作が記録されており、レポートが自動的に作成される。

図2 HESSの操作の流れ (一部抜粋)

NITEの一般向け情報公開

近隣住民、子供向けイベントの紹介

はじめに

NITEは、東京都渋谷区の本所と全国13カ所の支所等において、製品安全分野、適合性評価分野、化学物質管理分野、バイオテクノロジー分野の4分野に関し、社会的リスクの低減と持続可能な経済発展に貢献することを目指し、業務に取り組んでいます。

また同時に、近隣住民をはじめ国民の皆様に対してNITEを知ってもらい、業務の意義について理解を深めていただくための情報提供を行っています。

近隣住民、子供向けイベントの内容

今年度は、近隣の方を対象とした一般公開日（NITEフレンドシップデー）を7月22日に実施しました。

8月7日～10月4日には、渋谷区の教育委員会と連携し、渋谷区文化総合センター大和田の子供科学センターハチラポにおいて、「身の回りの製品を科学しよう！」をメインテーマとして、NITEの業務紹介、リスク評価の解説、製品に含まれる化学物質等の冊子や、身の回りの化学物質でできた製品（PETボトル、洗剤）の解説、周期表及び分子模型等の展示のほか、子供が自ら手を動かして体験できるものとして、分子模型作りコーナーを設置し、のべ1万人程度の方にご来場いただきました。

また展示のほか、上記期間中に1日（3回程度）、小学生やその親御さんを対象に、「化学物質ってなんだろう」と題したワークショップを実施し、子供向けの簡単なNITEの業務紹介、身の回りの化学物質でできた製品の解説の後、「分子模型ストラップ作り」を体験してもらいました。

「分子模型ストラップ作り」では、まず20種類程度の候補から作りたい分子を選んでもらいます。子供たちには、「尿素」、「硫酸」のような構成原子の種類が多くカラフルなもの、「ベンゼン」のような構造が面白い分子が人気でした。材料には各原子の約5000万倍の大きさの手芸用の毛玉と木工用ボンド、携帯ストラップと取り付け金具を

使い、簡単かつ安全に分子の構造を製作し、持ち帰っていただくことが可能です。見学に来ていた中学校の理科の先生からも、分子模型作りの素材等のアイデアを使わせて欲しいという要望がありました。



図1 体験イベントの様子

まとめ・所感

分子模型作りは好評で、製作を終えると、自分の作った分子がどんなものかに興味をもたれるお子さんや親御さんも多く、説明を聞いて「ほくはこんな化学物質を作ったんだ！」などと感動する場面も見られました。また、化学物質管理に関するNITEの業務説明の際、小学生の男の子が熱心にメモを取っていたことが印象的でした。

リスクコミュニケーションの形態には様々なものがありますが、このようなイベントによっても、年齢を問わず、化学物質に対する関心や理解への導入となるように感じました。

[NITE化学物質管理センターからのお知らせ]

化審法のリスク評価に関する発表資料を公開しています

URL : <http://www.safe.nite.go.jp/risk/kasinn.html>

NITE化学物質管理センターでは、化審法のリスク評価に関し、学会等での発表資料を公開しています。

今年度前期には、第21回環境化学討論会及びSETAC Europe 22nd Annual Meetingでの口頭発表の資料などを掲載しました。

化審法のリスク評価に関する参考としてご利用ください。

(写真はSETAC Europe 22nd Annual Meetingでの発表の様子。)



GHSに関するアンケートにご協力ください

URL : http://www.safe.nite.go.jp/ghs/ghs_enquete_01.html

NITE化学物質管理センターが現在ホームページで公開している「GHS分類結果一覧」の収載物質数が日本語版2600物質、英語版1500物質を越えました。

一覧表形式のため、物質が探しにくいなどのユーザーの声もあり、検索機能の向上や表示の見やすさなどを主な目的として、GHS分類結果をデータベース化することを考えています。

そこで、機能や表示方法等について利用者の皆様のご意見を伺うため、アンケートページを設置いたしました。

アンケート実施期間は、2012年10月22日（月）～2012年12月28日（金）です。

ご協力のほどお願い申し上げます。

化学物質総合情報提供システム（CHRIP）に関するお知らせ

URL : <http://www.safe.nite.go.jp/japan/db.html>

データベース「化学物質総合情報提供システム（CHRIP）」では、2カ月に1回、定期更新を行うとともに、定期的な確認作業を通じて、品質の確保に努めています。

今年度前期には、ベトナム化学品法、韓国有害物質管理法の追加を行い、改正化審法、GHS分類結果（英語）などの更新を行いました。

更新情報 URL : <http://www.safe.nite.go.jp/japan/osirase.html>

また、CHRIPでは、利用者の皆様のご意見をお聞きし今後のよりよい情報提供の参考とさせていただくため、アンケートを常設しています。ご協力のほどお願い申し上げます。

アンケート URL : <http://www.safe.nite.go.jp/japan/sougou/oshirase/html/questionnaire.html>