

環境研究総合推進費 終了研究成果報告書

研究区分：環境問題対応型研究（一般課題）

研究実施期間：2022（令和4）年度～2024（令和6）年度

課題番号：5-2205

体系的番号：JPMEERF20225005

研究課題名：作用・構造や曝露プロファイルの類似性に基づく複数化学物質の生態リスク評価手法の開発

Project Title : Development of Ecological Risk Assessment Methods for Multiple Chemicals Based on the Similarity of Activity / Structure and Exposure Profile

研究代表者：山本 裕史

研究代表機関：国立環境研究所

研究分担機関：産業技術総合研所

キーワード：混合物、生態毒性、曝露評価、グルーピング、濃度加算

2025（令和7）年5月



内容

環境研究総合推進費 終了研究成果報告書.....	1
研究課題情報	3
<基本情報>	3
<研究体制>	4
<研究経費>	4
<研究の全体概要図>	5
1. 研究成果.....	6
1. 1. 研究背景	6
1. 2. 研究目的	6
1. 3. 研究目標	6
1. 4. 研究内容・研究結果.....	8
1. 4. 1. 研究内容	8
1. 4. 2. 研究結果及び考察.....	9
1. 5. 研究成果及び自己評価.....	11
1. 5. 1. 研究成果の学術的意義と環境政策等への貢献.....	11
1. 5. 2. 研究成果に基づく研究目標の達成状況及び自己評価.....	12
1. 6. 研究成果発表状況の概要.....	15
1. 6. 1. 研究成果発表の件数.....	15
1. 6. 2. 主要な研究成果発表.....	16
1. 6. 3. 主要な研究成果普及活動.....	17
1. 7. 國際共同研究等の状況.....	17
1. 8. 研究者略歴	17
2. 研究成果発表の一覧	18
(1) 研究成果発表の件数.....	18
(2) 産業財産権	18
(3) 論文	18
(4) 著書	19
(5) 口頭発表・ポスター発表.....	19
(6) 「国民との科学・技術対話」の実施.....	22
(7) マスメディア等への公表・報道等.....	22
(8) 研究成果による受賞.....	22
(9) その他の成果発表	22
権利表示・義務記載	22

Abstract

研究課題情報

<基本情報>

研究区分 :	環境問題対応型研究（一般課題）
研究実施期間 :	2022（令和4）年度～2024（令和6）年度
研究領域 :	安全確保領域
重点課題 :	【重点課題15】化学物質等の包括的なリスク評価・管理の推進に係る研究 【重点課題16】大気・水・土壤等の環境管理・改善のための対策技術の高度化及び評価・解明に関する研究
行政ニーズ :	(5-17) 作用、構造等が類似する複数物質の生態リスク評価に関する実践的研究
課題番号 :	5-2205
体系的番号 :	JPMEERF20225005
研究課題名 :	作用・構造や曝露プロファイルの類似性に基づく複数化学物質の生態リスク評価手法の開発
研究代表者 :	山本 裕史
研究代表機関 :	国立環境研究所
研究分担機関 :	産業技術総合研所
研究協力機関 :	

<研究体制>

サブテーマ1 「作用・構造が類似した有機汚染化学物質の複合影響評価手法の開発」

<サブテーマリーダー (STL)、研究分担者、及び研究協力者>

役割	機関名	部署名	役職名	氏名	一時参画期間
リーダー	国立環境研究所	環境リスク・健康領域	領域長	山本裕史	
分担者	国立環境研究所	環境リスク・健康領域	室長	大野浩一	
分担者	国立環境研究所	環境リスク・健康領域	主幹研究員	今泉圭隆	
分担者	国立環境研究所	環境リスク・健康領域	主幹研究員	横溝裕行	
分担者	国立環境研究所	環境リスク・健康領域	主任研究員	渡部春奈	
分担者	国立環境研究所	環境リスク・健康領域	主任研究員	山岸隆博	
分担者	国立環境研究所	環境リスク・健康領域	主任研究員	日置恭史郎	

サブテーマ2 「金属の曝露プロファイルに基づく複合影響評価手法の開発」

<サブテーマリーダー (STL)、研究分担者、及び研究協力者>

役割	機関名	部署名	役職名	氏名	一時参画期間
リーダー	産業技術総合研究所	安全科学研究部門	研究グループ長	内藤航	
分担者	産業技術総合研究所	安全科学研究部門	主任研究員	加茂将史	
分担者	産業技術総合研究所	安全科学研究部門	主任研究員	岩崎雄一	
分担者	産業技術総合研究所	安全科学研究部門	主任研究員	眞野浩行	

<研究経費>

<研究課題全体の研究経費（円）>

年度	直接経費	間接経費	経費合計	契約上限額
2022	30,760,000	9,228,000	39,988,000	39,988,000
2023	30,760,000	9,228,000	39,988,000	39,988,000
2024	30,760,000	9,228,000	39,988,000	39,988,000
全期間	92,280,000	27,684,000	119,964,000	119,964,000

<研究の全体概要図>

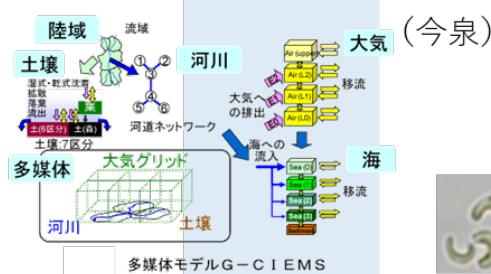
作用・構造や曝露プロファイルの類似性に基づく生態リスクの複合影響評価手法の開発（研究代表者：国立環境研究所 山本裕史）

目的：有機汚染化学物質3グループと金属4種について、作用・構造・曝露プロファイルに基づき合算可能な適用範囲・手法を設定し、曝露評価や必要な藻類・ミジンコ、魚類の慢性毒性試験を実施し、合算してリスク判定する手法を開発する。

- 課題・有機化合物、金属ともに複数化学物質の曝露に伴う有害影響が懸念
- OECD/WHO等の国際機関でのガイダンス作成はヒト健康リスクを中心
 - 生態リスク評価ではこれら異なる物質群に系統的に取り組む研究はない

サブ1：国立環境研 有機化合物 (サブ代表：山本)

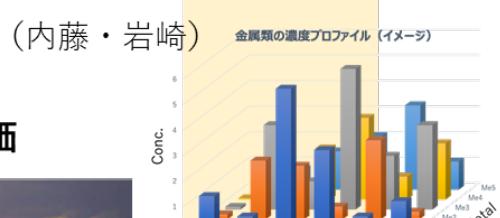
環境動態多媒體モデルG-CIEMSに基づく複合曝露評価



環境動態 曝露評価

サブ2：産総研 金属類 (サブ代表：内藤)

モニタリングデータの統計解析・ 曝露プロファイルの分類



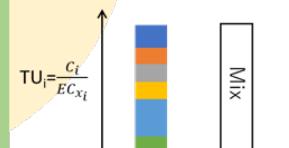
有害性評価

3生物種（藻類、ミジンコ、魚類）の個別物質の（短期）慢性毒性試験の実施
複合曝露シナリオに基づいた複合影響試験の実施
低濃度での合算を可能と考えるFunnel仮説の適用範囲を検証

構造や性状、人および生態毒性の既存の作用機序やトキシコゲノミクスデータに基づき、類似した作用を有する物質の範囲を確認 (山本・渡部・山岸・日置・眞野)

Biotic Ligand Model (BLM)に基づく
金属類への複合曝露評価へ利用性の検証

リスク判定手法の比較・検証 (大野・横溝・加茂・岩崎) CA法・IA法等による複合曝露影響評価の比較検証 ケーススタディ



「化学物質の複合影響評価に関するガイダンス
(仮称)」作成に貢献

1. 研究成果

1. 1. 研究背景

近年、高機能性の化学物質が少量多品種生産される傾向に移行しており、製造・使用・廃棄された際には、環境中で野生生物が同時にこれらの複数物質に曝露されている。しかしながら、これまで化学物質の生態リスク評価は、単一物質ごとに実施する方法が広く用いられ、各種の化学物質管理に利用されてきた。一方で、複数物質の同時曝露に対する生態リスク評価は、化学物質の特徴を考慮した様々な方法（たとえば加算モデル、相互作用モデル）が提案されているが、化学物質管理の実践に利用可能な評価の指針やその合理性を検証するための複合曝露による毒性影響試験データは十分ではない。

複数化学物質の同時曝露に基づくリスク評価（以下、「複合影響評価」という）は、これまでに世界保健機構・国際化学物質安全性計画（WHO/IPCS）が2009年に段階的評価の枠組みを提案し、経済協力開発機構（OECD）でも2018年にガイダンス文書が刊行されたほか、欧州ではMixture Assessment Factor（MAF）を用いた混合物のリスク評価の枠組みについての議論が進行中である。また、金属については、国際金属・鉱業評議会（ICMM）などを中心にして、2007年には金属環境リスク評価ガイダンスが作成されている。これらのガイダンスに基づき、人健康リスク評価については、類似の作用、構造を持つ物質について複合影響評価が多く実施してきたが、生態リスク評価においては、作用機序に関する情報が乏しく、類似構造を有する物質がどの範囲まで合算が可能であるか、相互作用がどの程度の高濃度で生じるかなど低濃度多数物質の合算の適用範囲は明らかでない。

1. 2. 研究目的

本研究では、上記の背景を踏まえ、国内における生態リスク評価に関連する複合影響評価や管理の実施を促進するため、「作用、構造等が類似する複数物質の生態リスク評価に関する実践的研究」の行政ニーズに対応して、複数化学物質の生態リスク評価手法の確立のための有害性評価、曝露評価、リスク評価を実施することを目的とした。なお、評価対象化学物質群としては、同一の部分化学構造を有し、作用機序が類似していると考えられる有機汚染化学物質群から3グループと、曝露プロファイルや個別の毒性値から水生生物へのリスクが潜在的に高いと考えられる金属4種を設定し、環境中での同時曝露状況を効率的に把握するとともに、作用や構造の観点から合算可能な範囲設定をおこなうグルーピングによる評価手法を検討することとした。その上で、環境省が行っている「化学物質の複合影響評価に関するガイダンス（仮称）」の作成に寄与することを目的とした。

1. 3. 研究目標

<全体の研究目標>

研究課題名	作用・構造や曝露プロファイルの類似性に基づく複数化学物質の生態リスク評価手法の開発
全体目標	<p>評価対象化学物質として、有機汚染化学物質3グループ、生態リスクが高いとされる4金属程度を選定する。これらの物質群について、その作用・構造の類似性、物理化学的性状、生態リスク評価に広く用いられる藻類、ミジンコ、魚類の3生物群に関する毒性スペクトル、環境中の動態などの曝露プロファイルに着目して、個別の化学物質や想定される複数物質の組合せについての慢性毒性試験などの実験的検討と文献調査を行う。</p> <p>有害性評価では、作用機序が同一であり、濃度加算法が適用可能と考えられる物質の範囲を定めるとともに、個別化学物質に加えて、曝露プロファイルに合わせた魚類、甲殻類、藻類を用いた複合影響を調べる慢性毒性試験も実施する。また、低濃度の多数の物質であれば合算が可能とするFunnel仮説の濃度範囲を実験結果と比較することで検証する。曝露評価では、製造・輸入量や排出量、環境動態に及ぼす残留性や分配に関するパラメータが十分にない物質についても、排出については同一用途、環境動態については構造や物理化学的性状の類似性に着目して類推し、評価対象化学物質全体の評価を行う。</p> <p>曝露評価および有害性評価の結果に基づいて合算によってリスク評価を行う手法を開発する。これらの一連の手法により、選定した複数物質の各グループについてリスク判定を行うとともに、環境省環境保健部が作成を予定してい</p>

	る「化学物質の複合影響評価に関するガイドンス（仮称）」の作成に貢献する。
--	--------------------------------------

<サブテーマ1の研究目標>

サブテーマ1名	作用・構造が類似した有機汚染化学物質の複合影響評価手法の開発
サブテーマ1実施機関	国立環境研究所
サブテーマ1目標	<p>評価対象として、有機汚染化学物質群のうち、化審法におけるリスク評価、化学物質のリスク初期評価事業、農薬の水産登録基準設定や作用機序などを参考にして、生態リスクが高いと考えられる物質群として、フタル酸エステル、トリアジン系除草剤、第四級アンモニウムなどから3グループを選定する。その類似作用・構造の物質について、できれば生態影響に関するもの、なければ人健康における作用機序を文献などで調査し、物理化学的性質や3生物への毒性スペクトル、遺伝子発現・機能解析などと合わせて同一作用機序となり、濃度加算によって合算が可能な物質の範囲を定める。3グループについて、藻類、ミジンコ、魚類の慢性毒性試験を個別化学物質ならびに曝露プロファイルに応じた複合影響試験を実施して、相加性を確認する。また、サブテーマ2と共に、低濃度であれば合算が可能とされるFunnel仮説の適用可能な範囲について、実験的検討を実施して合算した結果と比較することで実証する。曝露評価においては、サブテーマ2と共に製造・輸入や排出、残留性や分配といった環境中動態について十分な情報がない物質について、排出については同一群内の同一用途物質、環境中動態については類似の物理化学的性状や構造を有する物質の値から類推し、範囲を評価対象物質全体に拡張して各物質の濃度予測を行うとともに、その予測結果の検証を行う。</p> <p>曝露評価および有害性評価結果から、当該グループの複数物質について合算した生態リスク評価を行い、リスク判定を行う。また、一連の曝露評価および有害性評価に基づき合算による作用・構造等が類似した複数物質の生態リスク評価手法を提案し、サブテーマ2で得られた結果も含めて総括し、「化学物質の複合影響評価に関するガイドンス（仮称）」の作成に貢献する。</p>

<サブテーマ2の研究目標>

サブテーマ2名	金属の曝露プロファイルに基づく複合影響評価手法の開発
サブテーマ2実施機関	産業技術総合研究所
サブテーマ2目標	<p>評価対象化学物質として、亜鉛、銅、カドミウム、ニッケルの4金属を基本として、過去の実測データを収集・整理し、データマイニング手法などを用いて分析を行い、複数金属の同時曝露プロファイルを把握する。同時に、日本全体を対象とした水質（硬度、pH、有機物濃度など）のデータセットを整備する。この濃度のプロファイルに基づきカテゴリーに分類し、Biotic Ligand Model (BLM) を含む複数のリスク評価手法を提案する。また、パターン化された曝露プロファイルを想定して、サブテーマ1と共に藻類、ミジンコ、魚類の慢性毒性試験によって検証する。また、サブテーマ1と共に、低濃度で合算が可能とされるFunnel仮説の適用可能な範囲について、実験的検討と合わせて実証する。曝露評価においては、実測値の各金属や水質データの分類を基本とするが、サブテーマ1と同様に、情報が十分でない金属についても、濃度予測を行う。</p> <p>曝露評価および有害性評価結果から、当該分類について合算した生態リスク評価を行い、リスク判定を行う。また、一連の曝露評価および有害性評価に基づき合算による複数物質の生態リスク評価手法を提案し、サブテーマ1と協力</p>

	して「化学物質の複合影響評価に関するガイダンス（仮称）」の作成に貢献する。
--	---------------------------------------

1. 4. 研究内容・研究結果

1. 4. 1. 研究内容

この研究課題では、複数の化学物質の生態リスク評価を実施するため、有機汚染化学物質および金属の2つのサブテーマで連携しながら、藻類、ミジンコ、魚類の3種の水生生物を用いた生態毒性試験や文献調査、曝露プロファイル解析などを実施する実践的なケーススタディを実施した。

まず、サブテーマ1では、作用・構造や用途などが類似した3つの化学物質グループについて、化審法の（生態リスクの観点での）優先評価化学物質や農薬の作用機構分類のターゲットなどを参考に選定した。生態リスクが比較的高くかつ（サブ）グルーピングにおいて今後参考となると考えられる物質群として、プラスチック添加剤などとしての使用が多いフタル酸エステル、農薬（殺虫剤・殺菌剤）としての利用があるミトコンドリア電子伝達系複合体阻害剤、そして洗剤や殺菌剤としての利用が多い第4級アンモニウムおよび第3級アミン塩等（カチオン系界面活性剤）の3グループ（計20物質以上）を対象とした。これらについて、個別および複数化学物質の3種の水生生物を用いた短期慢性毒性試験（ムレミカヅキモを用いた藻類生長阻害試験、ニセネコゼミジンコを用いた繁殖試験、ゼブラファイッシュを用いた胚・仔魚期短期毒性試験）を実施して、個別の毒性と脂溶性との関連性、各生物への毒性プロファイルの違い、相加性の適用範囲などについて検討した。また、米国環境保護庁(U.S. EPA)のECOTOXデータベースなどの既存の生態毒性試験データや各物質の作用機序を示唆する文献情報の検索ほか、USEPAのToxCastデータベース（ならびにCompTox）などを活用して3グループの各化学物質のアッセイデータなどを統計解析して、サブグループへの細分類の可能性について検討した。また、各物質グループの化学物質のうち、製造・輸入・出荷量や排出量が不明な物質については、用途分類に関するデータベース（国内のNITE-CHRP、北欧のSPIN、米国CDR等を利用）などから推定を実施した。これらの物質については、さらにこのデータを用いて多媒体環境動態モデルG-CIEMS ver1.2を用いて日本全国の環境中濃度予測結果と実測値などを比較することで妥当性を検証するとともに、曝露プロファイルと生態毒性値（個別および合算）とを組み合わせることで生態リスクの判定もおこなった。

また、サブテーマ1では、サブテーマ2と連携し個体群動態に対する環境要因の影響評価において重要な個体群成長率の変化について、生命表反応解析（LTRE）に「個体の流れ行列」や「繁殖価の流れ行列」の2つの統計量を新たに導入して、個体群内部の流れと結びつけて解釈する手法を構築した。この手法をフタル酸エステルの異なる6種のデータを利用して生活史モデルの構築を行った。また、同様にサブテーマ2と連携して、Funnel仮説の適用範囲を検討するため、藻類及びミジンコを用いた生態毒性試験により実験的検証を行った。検証では、有機汚染化学物質と金属類の複合的曝露を想定して、既に実験値が得られている単体の試験データ（IC50値）があり、相互作用（複合影響）についても一定程度の知見あるいは既存の検証結果がある計20物質を選択し、20物質のうち相互作用（相乗/相殺作用）が想定される2物質の組合せを5組選び、これらを含めた5物質、10物質、15物質の組合せについて各5組を選択した。検証の実験では、成分物質について単体のIC50/物質数となるよう、すなわち50%影響が期待されるように混合して曝露し、濃度加算(CA)からの逸脱判定することで、Funnel仮説の適用範囲を明らかにした。

サブテーマ2では、まず、金属曝露プロファイル解析において、日本国内の既存データを網羅的に収集・統合し、河川水中における金属の生態リスクを評価するための基礎情報を整備した。具体的には、国内の500以上の地点における溶存金属濃度データを収集し、ニッケル(Ni)、銅(Cu)、亜鉛(Zn)、鉛(Pb)、カドミウム(Cd)、アルミニウム(Al)の6元素を対象として、各金属の濃度データをU.S. EPAが示す硬度補正水質クライテリアと比較することで、Toxic Unit(TU)を算出した。そして、TUの和が1を超える地点を金属汚染地点と定義し、これらを対象に階層的クラスター分析を実施することで、河川における現実的な金属曝露プロファイルの類型化を試みた。次に、金属の生物利用性に大きな影響を与える溶存有機炭素(DOC)の欠測を補完するため、広く測定されている生物化学的酸素要求量(BOD)を利用したDOC推定モデルの構築に取り組んだ。また、BOD測定が存在しない地点に対応するため、土地利用割合や集水域面積等を説明変数としたBOD推定モデルの構築にも取り組み、未測定地点におけるDOC推定の基盤を整備した。

複数金属の同時曝露プロファイルに基づく生態毒性試験については、单一金属での慢性毒性試験デ

ータの試験実施による複合影響評価に利用可能な濃度一反応関係に関するデータを得るため、甲殻類（ニセネコゼミジンコ）及び魚類（胚・仔魚期のメダカ）を対象として、5種類の金属（亜鉛、カドミウム、銅、ニッケル、アルミニウム）を対象に短期慢性毒性試験を実施し、試験結果から慢性毒性値を収集した。また、銅の水環境基準の検討において必要とされている魚類の初期生活段階に対する銅の慢性毒性データを取得するため、胚・仔魚期のメダカに対する慢性毒性データ基に曝露濃度を設定し、メダカを用いた初期生活段階毒性試験を実施した。複数の現実的な金属類の曝露シナリオによる毒性試験として、実環境での金属混合物の曝露によって慢性影響を受ける可能性が、メダカよりも比較的高かったニセネコゼミジンコを対象に、曝露プロファイル解析によって求められた日本の河川における金属の検出濃度と濃度比を反映した金属混合物の3グループについて、金属5種（ニッケル、銅、亜鉛、カドミウム、アルミニウム）からなる混合物の短期慢性毒性試験を実施した。そして、取得した個別金属及び金属混合物の試験結果を用いて、金属混合物の試験から得られた毒性影響と生物利用性を考慮したCA法及びIA法による予測計算結果の比較を行った。また、水質項目データと試験溶液の溶存態金属データを用いて生物利用可能な形態の金属濃度を推定し、実測した生物利用な形態の金属濃度との比較を行った。

さらに、複合影響評価において、どの程度の数の化学物質をリスク評価に組み込むべきか、また、見落としによるリスク過小評価を防ぐための方法論を検討した。複合影響における化学物質の有害性は加算的であると仮定し（Funnel仮説、Kamo and Yokomizo, 2015に基づく）、リスク評価における個々の物質の毒性単位（Toxic Unit, TU）を総和してリスク判定を行う方法を設定し、環境中の物質濃度と有害性の関係を考慮し、個々のTUがどのように分布するかについて調べた。観測データに基づき、TUの分布に累分布が適合することを確認し、予防的な評価の観点から累分布を採用し、この累分布モデルに基づき、環境中の最大リスク寄与物質の濃度とその有害性（EC_x）により、全体リスクを代表させる換算係数（k）を導出し、リスクの有無を判断する新たな基準式を構築した。さらに、環境中に存在するが検出されていない物質や、有害性情報がないため評価に組み込めない物質による「見落とし」の影響を定量化し、これらの不確実性を考慮してリスクを過大評価するための方法を検討した。

1. 4. 2. 研究結果及び考察

全体として、作用・構造が類似した有機汚染化学物質の3グループと生態リスクが高い6金属などの複数化学物質について、個別の毒性から予測される複数の混合物で相加性を示すかどうかを生態毒性試験によって評価した。有機汚染化学物質については、生態毒性試験結果やその特徴、文献でデータベースから示唆される作用機序、物性などの観点から（サブ）グルーピングの検討を行い、フタル酸エステル類、ミトコンドリア電子伝達系複合体阻害剤、カチオン系界面活性剤についてそのケーススタディの結果を得ることができた。フタル酸エステル類では、C1-C11の広い範囲で作用には類似性が認められたが、水溶解度が低く毒性が検出されにくかったC8以上の鎖と相加的な影響が認められたC1-C6の間にギャップが確認された。ミトコンドリア電子伝達系複合体I, II, IIIのそれぞれの相加性は認められたが、各複合体の阻害剤では濃度加算(CA)モデルから一定の逸脱が認められたが、0.5~2倍の範囲であった。カチオン系界面活性剤についても同様に、四級アンモニウム、三級アミン、三級アミドなどの類似した構造と用途であればCAモデルから一定の逸脱が認められたが、0.5~2倍の範囲であった。また、有機汚染化学物質3グループに含まれる物質のうち製造・出荷量や排出量について情報がない物質も含めて環境中濃度を予測して実測値と比較することで検証するとともに生態毒性データと組み合わせることで、生態リスクの判定を行った。金属については6種類の金属（ニッケル、銅、亜鉛、鉛、カドミウム、アルミニウム）を対象とし、全国の水質データに基づいて曝露プロファイルを解析し、現実的な濃度組成に基づく3つの代表的な曝露パターンに分類を行った。さらに、金属の生物利用性を考慮した有害性評価に必須となる有機物濃度（DOC）をBODや土地利用データに基づき推定する手法を構築した。これらについて、3つの曝露パターンについて金属混合物での試験を実施したこと、いずれも同様にCAモデルからの逸脱は0.5~2倍の範囲であった。理論的な検討においては、どの程度の数の化学物質をリスク評価に組み込むべきかに関しての検討を実施したこと、見落としが多くあるかなり保守的な前提条件でも一番リスクの高い物質の2倍程度のリスクを考慮することで十分であることが示唆された。さらに、個体の流れと繁殖価の流れを用いた生命表反応解析により、それらを分けて詳細に単独、複数化学物質の評価ができることが示された。最後に、Funnel仮説において、有機汚染化学物質と金属の2~20物質を検討したところ、10~20物質で濃度加算性からの逸脱が収束することが示された。

サブテーマ1では、フタル酸エステルについて、C6までは炭素鎖が長くなるにつれて毒性が強くなり、またC1-C6の6物質では相加的だが、C8以上は難水溶性であり明確な相加性は確認されなかった

(成果8, 18)。また、ミトコンドリア電子伝達系複合体I～III阻害剤については、それぞれ個別の複合体阻害剤の間は相加的だが、異なる複合体では相加モデルからの逸脱が2倍程度の相殺作用も確認される組み合わせもあったが、相加性が否定されることはない（成績27）。さらに、カチオン系界面活性剤では、洗剤用途物質群では一部の組み合わせで相加モデルからの逸脱が2倍程度の相乗作用も確認されたが、柔軟剤用途物質群では相加的であるなど、場合によっては独立作用(IA)の方が近似するケースや逸脱が2倍程度認められたが、概ねCAモデルを否定するものではないことが確認できた。

また、この3生物への毒性プロファイル、物理化学的性質、文献調査や米国環境保護庁(U.S. EPA)のToxCastデータベースのアッセイデータや遺伝子発現・機能解析に基づいて作用メカニズムを考察し、3グループ内でのサブグループ化の可能性について検討した。その結果、フタル酸エステル類については、アッセイ結果などからはC1-C6とC8には大きな作用の違いは認められなかった（成績20, 23）。また、ミトコンドリア電子伝達系複合体I～III阻害剤については、作用部位が明らかに異なるものの、関連するアッセイデータでの有害影響作用メカニズムの差異を確認するデータは得られなかった。カチオン系界面活性剤については、ToxCastデータに加えて、OECD QSAR Toolboxのメカニズムプロファイルも活用してグループ化解析を実施した。その結果、膜への作用などの共通性が認められたものの、ベンザルコニウム類の毒性レベルが他の物質群に比べて強い傾向があるなど、これらのデータベースやプロファイルの解析は複数化学物質のグループ化や合算での生態リスク評価の際に上記の水生生物試験実施結果を補完する重要な役割を果たすことや、これから解決すべき課題などが明らかになった。

また、フタル酸エステルや農薬、カチオン系界面活性剤の各種について製造・輸入・出荷量や環境中への排出係数が不明な物質群について作用・構造に加えて国内のNITE-CHRPや北欧のSPINデータベース等の用途情報を利用して推定を実施した。製造・輸入量と排出係数が不明の物質の環境中の動態を多媒体モデルG-CIEMSによって予測したところ、黒本調査などでの測定結果との誤差が大幅に削減されたほか、情報が不明な物質を含めて濃度予測ができ、各3グループについて、個別の物質の曝露プロファイルが明らかになった（成績19）。この結果を個別の水生生物への毒性値（相対強度係数）と組み合わせ、特徴的な3つの曝露プロファイルについて生態リスクに換算して、生態リスクに変換して相加的な評価を実施したところ、生物種、毒性によって総毒性に対して寄与が大きい物質が明らかになった（成績35, 39, 40）。

さらに、サブテーマ2との融合課題として、個体の流れと繁殖値の流れを用いた生命表反応解析をフタル酸エステルの試験結果を単独、複数で比較して検討した。その結果、各物質によって1日齢で成長に関する個体の流れが減少することや、日齢が大きい個体の繁殖値の流れが大きくなるもの小さくなるものもあった。また、6物質の組み合わせでは個体群成長率が抑制されることがわかった（成績21, 33）。さらに、Funnel仮説の検証では、相互作用（相殺や相乗）が示唆される2物質を含む有機汚染化学物質と金属の5, 10, 15, 20物質について藻類とミジンコで毒性影響が相加的になるか調べた。その結果、ばらつきは認められるものの藻類では20物質、ミジンコでは10物質以上でほぼCAモデルに基づく相加であることを否定しない結果となり、概ねFunnel仮説を支持することが示された。

サブテーマ2では生態リスクが懸念される金属汚染地点の現実的な曝露プロファイル（濃度組成および濃度レベル）を把握することを目的として、全国の調査データに基づく6金属（Ni、Cu、Zn、Pb、Cd、Al）の溶存濃度を用いて、Toxic Unit (TU) を算出した。米国環境保護庁(U.S. EPA)の硬度補正水質クライテリア（硬度20 mg/L）を基準とし、TUの和 (Σ TU) が1以上となる194地点を金属汚染地点として選定した。選定した194地点について、金属濃度の組成に基づく階層的クラスター分析を実施した結果、地点は3つのグループ（Cd高濃度型、Ni高濃度型、平均的汚染型）に分類された。特にグループ1はCd濃度が、グループ3はNi濃度が顕著に高く、濃度レベルの中央値はCd < Pb < Ni < Cu < Zn < Al の順であった。これらのグループは、調査由来の偏りを排除しても再現性が認められたことから、日本の河川における金属混合の現実的な曝露パターンを示していると考えられた。現実的な濃度パターンやレベルを再現した金属混合毒性試験の設計に利用できる結果を得られた（成績9）。

BODからDOCを予測するモデルの構築のために、全国30地点におけるBODとDOCの関係を分析した結果、両者の相関は地点ごとに異なり、明瞭な傾向は確認されなかったが、0.1分位点で構築した分位点回帰モデルは保守的なDOC推定に有効であることが示唆された（成績9）。また、BODデータが得られない地点向けに、土地利用割合や集水域面積を用いたランダムフォレストモデルによりBOD推定も試み、良好な精度（相関係数0.84）を得た。これにより、地理情報を活用してBODを推定し、さらにDOCの保守的推定が可能となる手法を示した（成績1）。

胚・仔魚期のメダカおよびニセネコゼミジンコを用いた短期慢性毒性試験を実施した結果、溶存態および生物利用可能な形態に基づく毒性値（EC10、EC20）を算出した。アルミニウムを除く4金属で影

響が確認され、特にカドミウムおよび銅は低濃度でも顕著な毒性を示した。また、国内河川で観測される金属濃度と比較して、一部地点ではニセネコゼミジンコに対する影響が懸念されるレベルであることが示唆された（成果26, 33）。

ニセネコゼミジンコを用いた金属混合物の短期慢性毒性試験では、実環境の曝露プロファイルに基づき3グループの混合条件を設定し、それぞれ5段階の濃度区で累積産仔数を指標に評価を行った。グループ1では最高濃度区、グループ3ではすべての濃度区において産仔数の有意な低下が確認され、これらの金属濃度レベルが実河川水中でも繁殖影響を及ぼす可能性が示唆された。一方、グループ2では有意な影響は認められなかった。試験では溶存態および生物利用可能な金属濃度を計測し、試験溶液中の金属の状態と影響の関連性についても解析を行った。特にニッケルおよび亜鉛の濃度が高いグループ3において強い毒性が観察され、複数金属の同時曝露による影響の重要性が示された（成果37）。

どの程度の数の化学物質をリスク評価に組み込むべきか、また、見落としによるリスク過小評価を防ぐための方法論の検討に関して、化学物質の複合影響評価において加算性を仮定し、毒性単位（TU）の総和でリスクを評価した。さらにTUは寡分布に従うと仮定し、最大リスク寄与物質の濃度と有害性から全体リスクを代表させる換算係数T(k)を導出した結果、極端に多数の物質が見落とされている前提でも $T(2)=1.64$ を用いれば予防的な評価が可能であることを示した。 $k=2.0$ の仮定は既存調査データにも基づいており、今後の複合影響リスク評価における実用的な手法として有効であると考えられた（成果31）。

1. 5. 研究成果及び自己評価

1. 5. 1. 研究成果の学術的意義と環境政策等への貢献

＜得られた研究成果の学術的意義＞

サブテーマ1では、フタル酸エステル類について、C1-C6の比較的短鎖とC8以上の長鎖について、各種生物への作用機序はほぼ同等であることが示唆される一方で、C1-C6は単調的に鎖が長くなるにつれて疎水性が上昇し、水生生物への毒性が強くなるほか、概ね相加的であったがC8以上は難水溶性で水溶解度以下の有害影響が魚類、ミジンコ、藻類のいずれも検出されないことがわかった点は意義深い。また、2つ目の対象としたターゲットが近接しているミトコンドリア電子伝達系複合体I, II, IIIの阻害剤は、それぞれの複合体阻害剤については相加的である結果が得られたが、複数の組み合わせではやや逸脱が認められるなど、作用ターゲットの違いは重要な役割を果たすことがわかった。さらに、カチオン系界面活性剤（洗剤、殺菌剤）では、四級アンモニウムから三級アミン、三級アミドなど広く類似した化学構造については概ね相加的であることもわかった。なお、個体の流れと繁殖価の流れを用いた生命表反応解析について検討したところ、各物質によって個体の流れや繁殖価の流れが大きくなるもの小さくなるものもあるなど、同じ個体群成長率の低下であってもその背後にある構造的要因が物質や組み合わせによって異なることが明らかになった。

サブテーマ2では、亜鉛、銅、カドミウム、ニッケルを中心とする金属類の複合曝露プロファイルを日本全国の実測データから把握し、現実的な複合曝露状況を想定し、金属類の複合影響リスク評価手法の構築に取り組んだ。特に、各金属の生物利用性（Bioavailability）を考慮した評価を導入し、生物利用性の考慮の有無に伴う濃度加算（CA法）や独立作用（IA法）と比較することで、複合影響の予測精度を向上させるための科学的基盤を得た。また、サブテーマ1と連携し、藻類とミジンコを用いた慢性毒性試験を通じて、Funnel仮説（低濃度では加算性が成立する仮説）の適用可能範囲を実験的に検証した点も、環境リスク科学の発展において重要な意義を持つ。複合影響評価において「見落としによるリスク過小評価」を避けるため、毒性単位（TU）の分布特性を解析し、予防的にリスク評価を行うための手法を提案した。この手法では、寡分布に基づく換算係数（ $k \approx 2.0$ ）を用いることで、評価対象から漏れた化学物質が存在してもリスクを過小評価しない枠組みを提供しており、複合影響理論とリスク評価手法の学術的意義は高い。

＜環境政策等へ既に貢献した研究成果＞

環境省の中央環境審議会環境保健部会や同部会化学物質審査小委員会、同部会化学物質評価専門委員会、水環境・土壤農薬部会農薬小委員会、同部会生活環境の保全に関する水環境小委員会、「化学物質の環境リスク評価」事業、第六次環境基本計画の検討などに参画する研究代表者（一部は研究分担者も参画）が各検討会において、本研究の成果に基づく意見を述べることで、環境政策の推進に貢献した。

<環境政策等へ貢献することが見込まれる研究成果>

環境政策への貢献については、フタル酸エステル類、農薬（ミトコンドリア電子伝達系複合体阻害剤）、カチオン系界面活性剤の3物質群を対象に、魚類、ミジンコ、藻類の3生物を用いた短期慢性毒性試験データと物理化学的性質、作用機序解析によるグループングのケーススタディを実施し、それぞれ3種3様の特徴のある結果が得られた。これらの成果は環境省が実施する化審法や農取法、さらには化学物質リスク初期評価などの複数化学物質の生態リスク評価のための、「複数化学物質の環境リスク評価に係るガイダンス（仮称）」の作成において重要な実施例として掲載され、その内容の確認・修正のための重要な成果となる。また、曝露側でも課題となっていた製造・輸入量や排出係数が不明の物質について、用途情報などから予測する手法の妥当性が確認できた。さらに、Funnel仮説について、当該試験系で最大20物質での検討が行われ、概ね20物質以上では妥当性が確認されたことは、各化学物質のリスク評価・管理におけるスクリーニングレベルでの複数化学物質の生態リスク評価において濃度加算(CA)モデルを利用することの妥当性を示唆する重要な成果である。

また、本研究で整備した金属類の複合曝露データセットと生物利用性を考慮した金属類の複合影響評価事例は、科学的根拠に基づく環境規制・リスク管理策の検証に直結する成果である。特に、実測データを反映した曝露シナリオを用いて評価を行うことで、より現実的な高いリスク評価の絞り込みが可能となる。このようなアプローチは、多種化学物質を総合的に管理するための指針の策定に貢献することが期待される。化学物質審査規制法（化審法）や水環境基準等において、複合影響を踏まえたリスク評価手法の導入や運用指針の見直しが進められる際の科学的根拠を提供できる。生態リスク初期評価や水質環境基準などでも比較的リスクが高いと考えられる金属類（銅、ニッケル、亜鉛、カドミウムなど）について、合算に基づくケーススタディの成果を提供できる。また、複合影響評価における「見落としリスク」への対策を考慮した予防的アプローチは、現行の化学物質管理政策において複合影響のリスク評価への対応を検討する際の参考となる。複合影響評価において不可避な「対象物質の見落とし」を考慮した予防的リスク評価アプローチ($k=2.0$ の適用)は、政策立案においてリスク過小評価を防ぐための安全側設計を可能とするものであり、実務面での活用が期待される。

1. 5. 2. 研究成果に基づく研究目標の達成状況及び自己評価

<全体達成状況の自己評価> · · · ·

2. 目標を上回る成果をあげた

「作用・構造や曝露プロファイルの類似性に基づく複数化学物質の生態リスク評価手法の開発」（国立環境研究所、山本 裕史）

全体目標	全体達成状況
<p>評価対象化学物質として、有機汚染化学物質3グループ、生態リスクが高いとされる4金属程度を選定する。これらの物質群について、その作用・構造の類似性、物理化学的性状、生態リスク評価に広く用いられる藻類、ミジンコ、魚類の3生物群に関する毒性スペクトル、環境中の動態などの曝露プロファイルに着目して、個別の化学物質や想定される複数物質の組合せについての慢性毒性試験などの実験的検討と文献調査を行う。</p> <p>有害性評価では、作用機序が同一であり、濃度加算法が適用可能と考えられる物質の範囲を定めるとともに、個別化学物質に加えて、曝露プロファイルに合わせた魚類、甲殻類、藻類を用いた複合影響を調べる慢性毒性試験も実施する。また、低濃度の多数の物質であれば合算が可能とするFunnel仮説の濃度範囲を実験結果と比較することで検証する。曝露評価では、製造・輸入量や排出量、環境動態に及ぼす残留性や分配に関するパラメータが十分にない物質についても、排出については同一用途、環境動態については構造や物理化学的性状の類似性に着目して類推し、評価対象化学物質全体の評価を行う。</p> <p>曝露評価および有害性評価の結果に基づいて合算に</p>	<p>評価対象化学物質として、アドバイザーなどの意見を参考にして有機汚染化学物質3グループ、生態リスクが高い6金属を選定した。藻類、ミジンコ、魚類の3生物を用いた慢性毒性短期試験を実施したほか、文献調査により多くの毒性データを得た。特に、銅について、生物利用能を考慮したメダカを用いた魚類初期生活段階試験について環境基準設定などに有用なデータが取得できたことは特筆すべき結果を言える。</p> <p>有害性評価では、有機汚染化学物質については、作用機序が同一であり、濃度加算法が適用可能と考えられる物質の範囲を定めるとともに、個別化学物質に加えて、曝露プロファイルに合わせた魚類、甲殻類、藻類を用いた複合影響を調べる慢性毒性試験も実施した。金属については、必要に応じて個別の毒性試験を行うとともに、現実的な金属混合物のシナリオを再現した毒性試験も行った。</p> <p>Funnel仮説については、2~20物質を用いた検証を藻類とミジンコについて実施し、藻類で10種以上、ミジンコで20種で概ね相加的であることを否定しないデータを得ることができた。</p> <p>また、曝露評価については、有機汚染化学物質3グ</p>

よってリスク評価を行う手法を開発する。これらの一連の手法により、選定した複数物質の各グループについてリスク判定を行うとともに、環境省環境保健部が作成を予定している「化学物質の複合影響評価に関するガイダンス（仮称）」の作成に貢献する。

ループは、製造・輸入・出荷量ならびに排出係数が不明の物質が多く認められたことから、用途情報を参考にして推定し、多媒体環境動態モデルに導入することで環境中濃度を予測して、実測値と比較して概ね妥当であることが確認できた。一方で、金属類については、500地点以上の曝露プロファイルと水質データの整備し、金属濃度とあわせて、硬度、pH、溶存有機炭素（DOC）などの水質項目を含む全国スケールのデータセットを構築し、同時曝露プロファイル（濃度組成パターン）を把握することができた。また、DOCについてデータの欠損が多いことから、BODを用いて推定する手法を開発し、生物利用能を考慮した曝露プロファイルを明らかにした。

有機汚染化学物質3グループ、生態リスクが高い6金属いずれについても、個別だけでなく合算した際の生態リスクの判定も行うことができた。これらの成果については環境省環境保健部が作成を予定している「複数化学物質の環境リスク評価に係るガイダンス（仮称）」において貴重なケーススタディとしての利用されるなどの貢献が期待される。

<サブテーマ1達成状況の自己評価> ······ 2. 目標を上回る成果をあげた

「作用・構造が類似した有機汚染化学物質の複合影響評価手法の開発」（国立環境研究所、山本裕史）

サブテーマ1目標	サブテーマ1達成状況
<p>評価対象として、有機汚染化学物質群のうち、化審法におけるリスク評価、化学物質のリスク初期評価事業、農薬の水産登録基準設定や作用機序などを参考にして、生態リスクが高いと考えられる物質群として、フタル酸エステル、トリアジン系除草剤、第四級アンモニウムなどから3グループを選定する。その類似作用・構造の物質について、できれば生態影響に関するもの、なければ人健康における作用機序を文献などで調査し、物理化学的性質や3生物への毒性スペクトル、遺伝子発現・機能解析などと合わせて同一作用機序となり、濃度加算によって合算が可能な物質の範囲を定める。3グループについて、藻類、ミジンコ、魚類の慢性毒性試験を個別化学物質ならびに曝露プロファイルに応じた複合影響試験を実施して、相加性を確認する。また、サブテーマ2と共に、低濃度であれば合算が可能とされるFunnel仮説の適用可能な範囲について、実験的検討を実施して合算した結果と比較することで実証する。曝露評価においては、サブテーマ2と共に製造・輸入や排出、残留性や分配といった環境中動態について十分な情報がない物質について、排出については同一グループ内の同一用途物質、環境中動態については類似の物理化学的性状や構造を有する物質の値から類推し、範囲を評価対象物質全体に拡張して各物質の濃度予測を行うとともに、その予測結果の検証を行う。</p>	<p>評価対象の有機汚染化学物質群として、化審法におけるリスク評価、化学物質のリスク初期評価事業、農薬の水産登録基準設定や作用機序などを参考にして、生態リスクが高いフタル酸エステル類、第四級アンモニウムを含むカチオン系界面活性剤に加え、アドバイザーなどの助言に従い、既に研究例が多いトリアジン系除草剤に代えてミトコンドリア電子伝達系複合体阻害剤を選定した。これらの類似作用・構造の物質について藻類、ミジンコ、魚類胚の3種の慢性毒性短期試験を単体で計20物質以上について実施するとともに、様々なサブグループ内、サブグループ間の複数物質での試験を実施し、その相加性を確認して、（サブ）グループの範囲を考察した。これらの生態毒性試験結果だけでなく、水溶解度など物理化学的性質、文献情報やToxCastデータベースにおけるアッセイ（遺伝子発現・機能解析ほか主に人健康における作用機序を想定したハイスクループアッセイ）や作用メカニズムに関するツールとを組み合わせ、生態影響試験結果を補完する形でさらに深堀りして（サブ）グループの範囲を考察した。これらの結果、試験と評価を組み合わせた統合的アプローチによる（サブ）グループ化に基づく複数化学物質の生態リスク手法の一連の流れを実施する有用なケーススタディとなった点で当初の目標は十分に達成することができた。</p>

曝露評価および有害性評価結果から、当該グループの複数物質について合算した生態リスク評価を行い、リスク判定を行う。また、一連の曝露評価および有害性評価に基づき合算による作用・構造等が類似した複数物質の生態リスク評価手法を提案し、サブテーマ2で得られた結果も含めて総括し、「化学物質の複合影響評価に関するガイダンス（仮称）」の作成に貢献する。

また、サブテーマ2と共同で実施したFunnel仮説の検証においては、2物質から20物質の作用・構造の異なる混合物（有機汚染化学物質と金属の両方を含む）の2生物の試験を実施し、概ね10ないし15物質程度まで増加すると相加性からの逸脱が徐々に減少する様子が確認できるなど、当初の目標を達成することができた。

さらに、当該グループの物質群について、製造・輸入量ならびに排出量が一定程度あるもののその量が不明の物質群について、用途情報を利用した推定手法を適用し、モデル予測値と実測値との比較により精度の改善に大きく寄与することがわかった。また、予測値と毒性値と組み合わせることで、複数化学物質の生態リスクの判定ならびにリスクプロファイル解析や、評価・管理に貢献するものとして目標以上の成果が得られたといえる。

さらに、サブテーマ2と連携して当初は目標には明記していなかった個体の流れと繁殖値の流れを用いた生命表反応解析などを実施することで、個体レベルでの致死や繁殖の評価を実施する生態影響試験結果を生物の生活史全体を考慮した形で評価する手法についても検討した結果を得ることができたことから、目標を上回る成果をあげたといえる。

最後に、一連の曝露評価および有害性評価に基づき合算による作用・構造等が類似した複数物質の生態リスク評価手法については、サブテーマ2で得られた結果も含めて総括をおこない、「化学物質の複合影響評価に関するガイダンス（仮称）」における重要なケーススタディとして、その作成に貢献することが期待される。

<サブテーマ2達成状況の自己評価> ······

3. 目標どおりの成果をあげた

「金属の曝露プロファイルに基づく複合影響評価手法の開発」（産業技術総合研究所、内藤航）

サブテーマ2目標	サブテーマ2達成状況
<p>評価対象化学物質として、亜鉛、銅、カドミウム、ニッケルの4金属を基本として、過去の実測データを収集・整理し、データマイニング手法などを用いて分析を行い、複数金属の同時曝露プロファイルを把握する。同時に、日本全体を対象とした水質（硬度、pH、有機物濃度など）のデータセットを整備する。この濃度のプロファイルに基づきカテゴリーに分類し、Biotic Ligand Model (BLM)を含む複数のリスク評価手法を提案する。また、パターン化された曝露プロファイルを想定して、サブテーマ1と共に藻類、ミジンコ、魚類の慢性毒性試験によって検証する。また、サブテーマ1と共に、低濃度で合算が可能とされるFunnel仮説の適用可能な範囲について、実験的検討と合わせて実証する。曝露評価においては、実測値の各金属や水質データの分類を基本とするが、サブテーマ1と同様に、情報が十分でない金属についても、濃度予測を行う。</p> <p>曝露評価および有害性評価結果から、当該分類について合算した生態リスク評価を行い、リスク判定を</p>	<p>サブテーマ2では、複数金属の同時曝露による生態リスク評価の高度化に向けて、複数金属の同時曝露プロファイルの把握、複数のリスク評価手法の検討のための個別および複数金属の慢性毒性試験データの取得、の実施、提案、データの統合解析、生物影響評価、評価手法の整備に関する一連の研究を実施した。さらに、複合影響評価において考慮すべき物質数および評価からの見落としに伴うリスク過小評価の問題についての検討を行い、当初に目標に沿った成果を得た。</p> <p>金属曝露プロファイルと水質データの整備として、日本国内の河川水質に関する既存の実測データ（500地点以上）を収集・整理し、金属濃度とあわせて、硬度、pH、溶存有機炭素（DOC）などの水質項目を含む全国スケールのデータセットを構築した。各金属の濃度についてTUの総和によりリスクが懸念される地点を抽出し、抽出された地点群を階層的クラスター分析により分類し、代表的な同時曝露プロファイル（濃度組成パターン）を把握すること</p>

行う。また、一連の曝露評価および有害性評価に基づき合算による複数物質の生態リスク評価手法を提案し、サブテーマ1と協力して「化学物質の複合影響評価に関するガイダンス（仮称）」の作成に貢献する。

ができた。全国的に欠測が多いDOCに対しては、生物化学的酸素要求量（BOD）との関係に着目し、分位点回帰により保守的なDOC推定モデルを構築した。また、BOD自体が測定されていない地点に対応するため、土地利用割合や集水域面積等のGIS情報を用いたBOD推定モデル（ランダムフォレスト法）も構築し、未観測地点の水質予測を可能とした。代表的な金属組成グループに基づいて設定した曝露条件のもと、ニセネコゼミジンコ、胚・仔魚期メダカを用いた短期慢性毒性試験を実施した。単一金属の毒性評価に加え、現実的な金属混合物のシナリオを再現した毒性試験も行い、累積産仔数、生存率、成長等の影響指標を取得した。これらの結果に基づき、加算性に基づくリスク予測（CA法・IA法）と実測影響の整合性を評価した。さらに、サブテーマ1と共同で貴重な銅のメダカを用いた初期生活段階試験を実施し、生物利用可能な濃度に基づく毒性値も算出した。

サブテーマ1と連携して、低濃度条件下で有害性が加算的に現れるとしてあるFunnel仮説の妥当性について、毒性試験データを用いて検証を行った。さらに、複数金属の同時曝露におけるリスク評価の枠組みとして、最大寄与物質に基づく換算係数を導入し、加算仮定と幕分布を用いた予防的な評価手法を提案した。とくに、見落としのある物質を含めた場合でも過小評価を防ぐための評価基準を導出し、不確実性下でのリスク判定法を示した。

上記の一連の成果は、複数金属の曝露パターンに対応した分類とリスク評価手法の組み合わせにより、実環境に即した複合影響評価の実現に貢献するものであり、「化学物質の複合影響評価に関するガイダンス（仮称）」に対し、評価手法の設計・分類体系・加算仮定の検証等の面から基盤的な知見を提供した。

1. 6. 研究成果発表状況の概要

1. 6. 1. 研究成果発表の件数

成果発表の種別	件数
産業財産権	0
査読付き論文	10
査読無し論文	0
著書	0
「国民との科学・技術対話」の実施	3

口頭発表・ポスター発表	30
マスコミ等への公表・報道等	0
成果による受賞	1
その他の成果発表	0

1. 6. 2. 主要な研究成果発表

<論文>

成果番号	発表年度	成果情報	主たるサブテーマ	査読の有無
1	2022	岩崎雄一, 小林勇太, 末森智美, 竹下和貴, 梁政寛. 2023. 日本全国の河川における水質測定地点(環境基準点)の物理化学的特徴の整備とそれに基づくグルーピング. 水環境学会誌, 45(5), 231-237	2	有
2	2023	山本裕史. 2023. 生態影響評価の課題と今後の展望: 複合影響評価を中心にして. 環境化学, 33, 1-9	1	有
3	2023	今泉圭隆. 2023. 環境動態モデルによる水田農薬の複合曝露に関するリスク評価の試み. 環境化学, 33, s19-s25	1	有
4	2023	Iwasaki, Y., Mano, H., Shinohara, N. 2023. Linking levels of trace-metal concentrations and ambient toxicity to cladocerans to levels of effects on macroinvertebrate communities. Environmental Advances, 11:100348. https://doi.org/10.1016/j.envadv.2023.100348	2	有
5	2023	加茂将史. 2023. 金属の複合影響考. 環境毒性学会誌, 26, S49-S61.	2	有
6	2024	山本裕史. 2024. 環境中の複合毒性評価: 関連研究の歴史と現状ならびに行政利用への課題と展望. 環境毒性学会誌, 27(S1):62-75	1	有
7	2024	Yokomizo, H., Fukaya, K., Lambrinos, J. G., Kawai, Y., Takada, T. 2024. Interstage flow matrices: population statistic derived from matrix population models. Journal of Ecology, 112(6), 1326-1338. https://doi.org/10.1111/1365-2745.14303	1	有
8	2025	Oda Y., Kawano M., Watanabe H., Yamagishi T., Yamamoto H. 2025. Ecotoxicity assessment of phthalic acid di-alkyl ester mixtures toward aquatic organisms based on results from a series of subchronic toxicity tests. Environmental Toxicology and Chemistry, 44(5), 1247-1258. https://doi.org/10.1093/etocn/vgae072	1	有
9	2025	Iwasaki, Y., Naito, W. 2025. Metal exposure profiles at metal-contaminated sites in rivers across Japan. Environmental Monitoring and Contaminants Research, 5, 35-39. https://doi.org/10.5985/emcr.20240039	2	有

10	2025	<p>Yokomizo H., Fukaya K., Lambrinos J. G., Takada T. 2025. The scale-variant interstage flow makes biological insights possible: A response to Hinrichsen. <i>Journal of Ecology</i>, in press.</p> <p>https://doi.org/10.1111/1365-2745.70049</p>	1	有
----	------	---	---	---

注：この欄の成果番号は「研究成果発表の一覧」と共通です。

1. 6. 3. 主要な研究成果普及活動

本研究課題での成果普及活動は、合計で3件行った。いずれも化学物質の生態影響試験実施や化審法などに伴う登録やリスク評価に興味を有する一般に解放されたオンラインセミナーでの講演であり、それぞれ300名以上の参加者があった。

1. 7. 国際共同研究等の状況

<国際共同研究の概要>

<相手機関・国・地域名>

機関名（正式名称）	(本部所在地等の)国・地域名
国際共同研究を実施していない。	

注：国・地域名は公的な表記に準じます。

1. 8. 研究者略歴

<研究者（研究代表者及びサブテーマリーダー）略歴>

研究者氏名	略歴（学歴、学位、経歴、現職、研究テーマ等）
山本裕史	<p>研究代表者及びサブテーマ1リーダー テキサス大学工学研究科博士後期課程修了 Ph.D 徳島大学准教授、国立環境研究所環境リスク・健康研究センター生態毒性研究室長などを経て、 現在、国立環境研究所環境リスク・健康領域領域長 中央環境審議会環境保健部会臨時委員、化学物質審査小委員会および化学物質評価専門委員会臨時委員 同審議会水環境・土壤農薬部会農薬小委員会委員長および同部会 専門は生態毒性学・環境化学、研究テーマは化学物質の生態毒性および生態リスク評価</p>
内藤航	<p>サブテーマ2リーダー 横浜国立大学大学院工学研究科博士過程後期終了 博士（工学） 産業技術総合研究所（産総研）・化学物質リスク管理研究センター研究員、 産総研・安全科学研究部門研究グループ長を経て、 現在、産総研・ネイチャーポジティブ技術実装研究センター チーム長 厚労省薬事・食品衛生審議会臨時委員等 主に環境リスク評価・管理研究に従事</p>

2. 研究成果発表の一覧

注：この項目の成果番号は通し番号です。

(1) 研究成果発表の件数

成果発表の種別	件数
産業財産権	0
査読付き論文	10
査読無し論文	0
著書	0
「国民との科学・技術対話」の実施	3
口頭発表・ポスター発表	30
マスコミ等への公表・報道等	0
成果による受賞	1
その他の成果発表	0

(2) 産業財産権

成果番号	出願年月日	発明者	出願者	名称	出願以降の番号
	特に記載する事項はない				

(3) 論文

<論文>

成果番号	発表年度	成果情報	主たるサブテーマ	査読の有無
1	2022	岩崎雄一, 小林勇太, 末森智美, 竹下和貴, 梁政寛. 2023. 日本全国の河川における水質測定地点(環境基準点)の物理化学的特徴の整備とそれに基づくグルーピング. 水環境学会誌, 45(5), 231-237	2	有
2	2023	山本裕史. 2023. 生態影響評価の課題と今後の展望: 複合影響評価を中心にして、環境化学, 33, 1-9	1	有
3	2023	今泉圭隆. 2023. 環境動態モデルによる水田農薬の複合曝露に関するリスク評価の試み. 環境化学, 33, s19-s25	1	有
4	2023	Iwasaki, Y., Mano, H., Shinohara, N. 2023. Linking levels of trace-metal concentrations and	2	有

		ambient toxicity to cladocerans to levels of effects on macroinvertebrate communities. Environmental Advances, 11:100348. https://doi.org/10.1016/j.envadv.2023.100348		
5	2023	加茂将史. 2023. 金属の複合影響考. 環境毒性学会誌, 26, S49-S61.	2	有
6	2024	山本裕史. 2024. 環境中の複合毒性評価：関連研究の歴史と現状ならびに行政利用への課題と展望、環境毒性学会誌, 27(S1):62-75	1	有
7	2024	Yokomizo, H., Fukaya, K., Lambrinos, J. G., Kawai, Y., Takada, T. 2024. Interstage flow matrices: population statistic derived from matrix population models. Journal of Ecology, 112(6), 1326-1338. https://doi.org/10.1111/1365-2745.14303	1	有
8	2025	Oda Y., Kawano M., Watanabe H., Yamagishi T., Yamamoto H. 2025. Ecotoxicity assessment of phthalic acid di-alkyl ester mixtures toward aquatic organisms based on results from a series of subchronic toxicity tests, Environmental Toxicology and Chemistry, 44(5), 1247-1258. https://doi.org/10.1093/etocn/vga072	1	有
9	2025	Iwasaki, Y., Naito, W. 2025. Metal exposure profiles at metal-contaminated sites in rivers across Japan, Environmental Monitoring and Contaminants Research, 5, 35-39. https://doi.org/10.5985/emcr.20240039	2	有
10	2025	Yokomizo H., Fukaya K.. Lambrinos J.G., Takada T. 2025. The scale-variant interstage flow makes biological insights possible: A response to Hinrichsen. Journal of Ecology, in press. https://doi.org/10.1111/1365-2745.70049	1	有

(4) 著書

<著書>

成果番号	発表年度	成果情報	主たるサブテーマ
		特に記載する事項はない	

(5) 口頭発表・ポスター発表

<口頭発表・ポスター発表>

成果番号	発表年度	成果情報	主たるサブテーマ	査読の有無
11	2022	山本裕史、生態影響の視点からの新興化学物質とは、第1回環境化学物質3学会合同大会、	1	無
12	2022	横溝裕行、山本裕史、加茂将史、高田壮則、個体の流れ行列と生命表反応テストによる生態影響評価、第1回環境化学物質3学会合同大会、	1	無
13	2022	横溝裕行、個体群行列から動態を把握する：個体群成長率などの算出、第1回環境化学物質3学会合同大会	1	無
14	2022	加茂将史、生態毒性における重金属複合影響加算性の検証、第1回環境化学物質3学会合同大会	2	無
15	2023	横溝裕行。EESセミナー、生命表反応解析(LTRE)と	1	無

		個体の流れ行列を用いた生態影響評価手法：オオバナノエンレイソウの生息地の分断と時間的環境変動の影響		
16	2023	Yokomizo H., Tomimatsu H., Kamo M., Takada T. Evolutionary demography society 8th annual meeting, A novel ecological impact assessment by using life-table response experiment and interstage flow matrices: Effects of habitat fragmentation and temporal environmental variation on <i>Trillium camschatcense</i> .	1	無
17	2023	横溝裕行、化学物質の安全管理に関するシンポジウム、統計的因果推論を用いた重金属の生態影響評価	1	無
18	2023	小田悠介、渡部春奈、山岸隆博、山本裕史。アルキル鎖長の異なるフタル酸エステル類の生態毒性と複合影響、第2回環境化学3学会合同大会、	1	無
19	2023	今泉圭隆、小山陽介、山本裕史、鈴木規之、フタル酸エステル類10種の環境排出量推定と多媒体環境動態モデルG-CIEMSを用いた環境動態予測、第2回環境化学3学会合同大会	1	無
20	2023	小澤ふじ子、日置恭史郎、小田悠介、渡部春奈、山岸隆博、山本裕史、大野浩一、生態影響の高次複合影響評価ケーススタディ：フタル酸エステル類グループ化の検討、第2回環境化学3学会合同大会、	1	無
21	2023	横溝裕行、山本裕史、加茂将史、都築洋一、高田壮則。繁殖価の流れ行列と生命表反応解析による生態影響評価、第2回環境化学3学会合同大会	1	無
22	2023	岩崎雄一、内藤航。全国の金属汚染河川における微量元素（Ni, Cu, Zn, Cd, Pb）の典型的な濃度比を推定する、第2回環境化学3学会合同大会	2	無
23	2023	Yamamoto H., Oda Y., Watanabe H., Yamagishi T., Hiki K., Ozawa F., Ohno K., Mixture Effects of Phthalate Esters and Their Subgrouping Based on Toxicity Profiles, SETAC North America 44th Annual Meeting	1	無
24	2023	上田紘司・篠原直秀・内藤航・岩崎雄一・加茂将史・眞野浩行。胚・仔魚期のメダカに対する金属の短期慢性毒性、第58回日本水環境学会年会、	2	無
25	2023	岩崎雄一・内藤航・加茂将史・眞野浩行。202.日本の河川における金属複合曝露による生態リスク評価：曝露データの整備と分析、第58回日本水環境学会年会	2	無
26	2024	Mano, H., Ueda, K., Shinohara, N., Iwasaki, Y., Kamo, M., Naito, W. Environmentally Relevant Toxicity Assessment of Metal Mixtures for the Egg and Sac-fry Stages of Japanese Medaka and the Reproduction of <i>Ceriodaphnia dubia</i> , SETAC Europe 34 th Annual Meeting.	2	無
27	2024	小田悠介、渡部春奈、日置恭史郎、山岸隆博、山本裕史、標的分子が類似/相違の農薬類が水生生物に及ぼす複合影響：ミトコンドリア電子伝達系複合体阻害剤、第3回環境化学物質合同大会	1	無
28	2024	今泉圭隆、小山陽介、井上知也、岩渕耕平、玉垣勇樹、用途分類のマトリクス化と各用途分類の包括リスクの試行的解析、第3回環境化学物質合同大会	1	無

29	2024	今泉圭隆. 流域における物質動態予測の高度化と環境リスク評価. 第3回環境化学物質合同大会	1	無
30	2024	横溝裕行, 都築洋一, 林岳彦, 山本裕史, 大野浩一, 齊藤翠結, 竹下和貴. 複数化学物質の包括的生態リスク指標の検討, 第3回環境化学物質合同大会	1	無
31	2024	加茂将史. 環境中に無数に存在するであろう化学物質の有害性を全部積み上げたらリスクはどのくらい? 第3回環境化学物質合同大会,	2	無
32	2024	眞野浩行・上田紘司・篠原直秀・岩崎雄一・加茂将史・内藤航. ニセネコゼミジンコ及び胚仔魚期のメダカに対する 5 種類の金属の生物利用可能性に基づく短期慢性毒性, 第3回環境化学物質合同大会	2	無
33	2024	Yokomizo H., Tsuzuki Y., Kamo M., Takada T., Oda Y., Watanabe H., Yamamoto H., Innovative ecological impact assessment using life-table response experiments and interstage flow matrices: Ecotoxicity of phthalate esters with different alkyl chain length, The Joint Meeting of the Annual Meeting of the Society of Population Ecology and Taiwan-Japan Ecology Workshop 2024	1	無
34	2024	横溝裕行, 都築洋一, 加茂将史, 高田壮則, 小田悠介, 渡部春奈, 山本裕史, 個体の流れと繁殖価の流れを用いた生命表反応解析: アルキル鎖長の異なるフタル酸エステル類の生態毒性と複合影響を例に, 2024年度日本数理生物学会年会	1	無
35	2024	Oda Y., Imaizumi Y., Watanabe H., Hiki K., Yamagishi T., Yamamoto H., Mixture effects of dialkylesters of phthalic acids (PAEs) on aquatic organisms based on predicted environmental exposure profiles, 21st International Symposium on Toxicity Assessment (ISTA21)	1	無
36	2024	<u>Yokomizo H.</u> , Tomimatsu H., Kamo M., Takada T. Innovative ecological impact assessment using life-table response experiments and interstage flow matrices: Effects of habitat fragmentation and temporal environmental variation on <i>Trillium camschatcense</i> . British Ecological Society Annual Meeting	1	無
37	2024	眞野浩行・篠原直秀・岩崎雄一・加茂将史・内藤航. ニセネコゼミジンコの繁殖に対する金属混合物の生態毒性に関する研究, 第59回日本水環境学会年会	2	無
38	2025	Imaizumi Y., Koyama Y., Inoue T., Iwabuchi K., Tamagaki Y.. Matrixing of use categories and analysis on comprehensive risk indicator for each category, SETAC Europe 35 th Annual Meeting	1	無
39	2025	小田悠介, 渡部春奈, 山岸隆博, 小澤ふじ子, 伊丹悠人, 大野浩一, 山本裕史, カチオン界面活性剤の複合影響と用途や物性・構造に基づくグルーピング, 第4回環境化学物質合同大会	1	無
40	2025	Yamamoto H., Ohno K., Imaizumi Y., Yokomizo H., Watanabe H., Yamagishi T., Hiki K., Oda	1	無

		Y., Ozawa F. Environmental risk assessment of chemical mixtures considering their mode of action, structure, and exposure profile, Diversity in Toxicological Sciences for Sustainable Environment and Human Health, 日本毒性学会SOT-JSOT合同シンポジウム		
--	--	---	--	--

(6) 「国民との科学・技術対話」の実施

成果番号	発表年度	成果情報	主たるサブテーマ
41	2022	令和4年度生態影響に関する化学物質審査規制/試験法セミナーにて講演（令和5年2月27日）	1
42	2023	令和5年度生態影響に関する化学物質審査規制/試験法セミナーにて講演（令和6年2月19日）	1
43	2024	令和6年度生態影響に関する化学物質審査規制/試験法セミナーにて講演（令和7年2月6日）	1

(7) マスメディア等への公表・報道等

成果番号	発表年度	成果情報	主たるサブテーマ
		特に記載する事項はない	

(8) 研究成果による受賞

成果番号	発表年度	成果情報	主たるサブテーマ
44	2022	山本裕史、日本環境毒性学会進歩賞「多種多様な懸念化学物質に対する試験と評価の統合的アプローチに基づく水環境リスク評価と管理に関する研究」において一部の成果が評価された	1

(9) その他の成果発表

成果番号	発表年度	成果情報	主たるサブテーマ
		特に記載する事項はない	

権利表示・義務記載

特に記載する事項は無い。

この研究成果報告書の文責は、研究課題に参画した研究者にあります。

この研究成果報告書の著作権は、引用部分及びERCAのロゴマークを除いて、原則的に著作者に属します。

独立行政法人環境再生保全機構（ERCA）は、この文書の複製及び公衆送信について許諾されています。

Abstract**[Project Information]**

Project Title : Development of Ecological Risk Assessment Methods for Multiple Chemicals Based on the Similarity of Activity / Structure and Exposure Profile

Project Number : JPMEERF20225005

Project Period (FY) : 2022-2024

Principal Investigator : Yamamoto Hiroshi

(PI ORCID) : ORCID0000-0003-3865-8708

Principal Institution : National Institute for Environmental Studies
Tsukuba, Ibaraki, JAPAN
Tel: +81-29-850-2532
E-mail: yamamoto.hiroshi@nies.go.jp

Cooperated by : National Institute of Advanced Industrial Science and Technology

Keywords : Mixture, Ecotoxicity, Exposure Assessment, Grouping, Concentration Addition

[Abstract]

The mixture effects of three groups of organic chemical substances with similar actions and structures and six metals with relatively high ecological risk were assessed by comparing with the prediction from their individual toxicities. For organic chemicals, (sub)grouping was examined from the perspective of ecotoxicity profiles, their physical-chemical characteristics, and the mechanism of action suggested by the database/literature, and case study results were obtained for phthalic esters, mitochondrial electron transport complex inhibitors, and cationic surfactants. For phthalate esters, similarity in effects was suggested over a range of C1-C11 while a gap was identified between C1-C6 and C8+ chains. Additivity was observed for each of the mitochondrial electron transport chain complexes, while inhibitors of each complex showed a certain deviation from the concentration addition (CA) model within the range of 0.5 to 2 times. Similarly, for cationic surfactants, quaternary ammonium, tertiary amine, and tertiary amide with similar structure and use showed a certain deviation from the CA model, but this was within the range of 0.5 to 2 times. In addition, among the substances in the three groups of organic pollutants, the environmental concentrations were predicted, including those for which there was no information on the production, shipping, or emission amounts, and compared with the actual measured environmental concentrations to verify the predictions, and the ecological risks were determined by combining them with ecotoxicity data. Regarding metals, six metals (Ni, Cu, Zn, Pb, Cd, Al) were classified according to their exposure patterns, and a method for evaluating the toxicity of multiple metals considering bioavailability was developed by estimating total organic carbon concentrations. Tests were conducted with metal

mixtures for the three exposure patterns, and the deviations from the CA model were all in the range of 0.5 to 2 times. In theoretical studies, an investigation was conducted into the number of chemicals should be included in risk assessment, and it was suggested that even under fairly conservative assumptions with many oversights, it would be sufficient to consider a risk about twice that of the highest-risk substance. Furthermore, a life table reaction analysis using the flow of individuals and the flow of reproductive values was found to enable the separation and evaluation based on the flows to evaluate individual and multiple chemicals in detail. Finally, when 2 to 20 organic chemicals and metals were examined in the Funnel hypothesis, the results suggest deviations from concentration additivity converge at 10 to 20 substances.

[References]

- Iwasaki, Y., Mano, H., Shinohara, N. (2023). Linking levels of trace-metal concentrations and ambient toxicity to cladocerans to levels of effects on macroinvertebrate communities. Environmental Advances, 11:100348. <https://doi.org/10.1016/j.envadv.2023.100348>
- Yokomizo, H., Fukaya, K., Lambrinos, J. G., Kawai, Y., Takada, T. (2024). Interstage flow matrices: population statistic derived from matrix population models. Journal of Ecology, 112(6), 1326-1338. <https://doi.org/10.1111/1365-2745.14303>
- Oda Y., Kawano M., Watanabe H., Yamagishi T., Yamamoto H. (2025). Ecotoxicity assessment of phthalic acid di-alkyl ester mixtures toward aquatic organisms based on results from a series of subchronic toxicity tests, Environmental Toxicology and Chemistry, 44(5), 1247–1258. <https://doi.org/10.1093/etojnl/vgae072>
- Iwasaki, Y., Naito, W. (2025). Metal exposure profiles at metal-contaminated sites in rivers across Japan, Environmental Monitoring and Contaminants Research, 5, 35-39. <https://doi.org/10.5985/emcr.20240039>

This research was performed by the Environment Research and Technology Development Fund (JPMEERF20225005) of the Environmental Restoration and Conservation Agency provided by Ministry of the Environment of Japan.