

課題番号：5-2205

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

研究代表者名：山本裕史（国立環境研究所）

体系的番号：JPMEERF20225005

重点課題：主⑮、副⑯

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

研究実施機関：2022年度～2024年度

【研究体制】

サブテーマ2

サブテーマ1

内藤航（産業技術総合研究所）

大野浩一（国立環境研究所） 渡部春奈（国立環境研究所）

加茂将史（産業技術総合研究所）

今泉圭隆（国立環境研究所） 山岸隆博（国立環境研究所）

岩崎雄一（産業技術総合研究所）

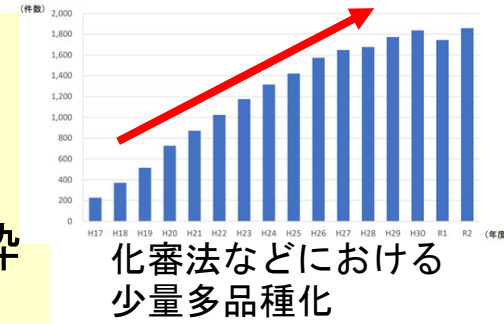
横溝裕行（国立環境研究所） 日置恭史郎（国立環境研究所）

眞野浩行（産業技術総合研究所）

1. 研究背景、研究開発目的及び研究目標

【研究背景】

- 現在、単一化学物質ごとに生態リスク評価がされてきたが、複数の化学物質に同時に曝露されているのは明らかである。
- WHO/IPCSやOECDなどで複数化学物質の同時曝露に基づきリスク評価に関する枠組みやガイダンス文書などが作成され、ヒト健康リスク評価では評価が実施されてきたが、生態リスク評価では作用機序に関する情報が乏しく、低濃度多数物質などの合算可能な範囲はわかっていない。



WHO(2009) OECD (2011)

【研究開発目的】

- 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3グループと、水生生物へのリスクが潜在的に高い金属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。
- その上で、的確な生態リスク判定を実施するとともに、「化学物質の複合影響評価に関するガイダンス（仮称）」の作成など、国内における複合影響評価・管理の実施促進に寄与する

生態リスクに関する「化学物質の複合影響評価に関するガイダンス」の提案へ

1. 研究背景、研究開発目的及び研究目標

【研究目標（全体目標）】

- 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
- 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実施
- 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
- 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
- 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で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。
- 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
- 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

環境動態・曝露評価

複合曝露シナリオ

有害性評価

個別・複合曝露試験

リスク判定手法の比較・検証

化学物質の複合影響評価に関するガイダンス
（仮称）の提案

2.研究目標の進捗状況

1) 進捗状況に対する自己評価（サブテーマ1）

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1の研究目標】

有機汚染化学物質を3グループを選定し、作用機序を文献などで調査し、濃度加算によって合算が可能な物質の範囲を定める。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、相加性を確認する。また、サブテーマ2と共同で、Funnel仮説の適用可能な範囲について実証するほか、排出量や環境中動態について十分な情報がない物質について、類似の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。これらの複数物質のグループ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。一連の合算による作用・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とともに、「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。

【令和4年度研究計画】

対象物質グループを選定し、文献などを参考に同一作用機序の範囲を推定し、欠損する個別の物質の生態毒性試験を実施するとともに、動態解析モデル（G-CIEMS等）により曝露評価を開始

【令和5年度研究計画】

排出状況や物理化学的性状が不明な物質も含めた動態解析・曝露評価手法を試行するとともに、毒性試験を継続して相対毒性強度の算出、複合影響試験による相加モデルの検証を行い、リスクを判定

【令和6年度研究計画】

Funnel仮説の適用範囲を検討し、曝露シナリオに基づいた検証実験を実施するとともに、一連のグルーピングや得られた情報に基づいて段階的に評価を行う手順など、ガイダンスへの提案内容のとりまとめ

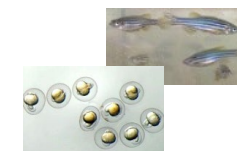
【自己評価】：計画以上の進展がある

2. 研究目標の進捗状況

(2) 自己評価に対する具体的な理由・根拠と目標達成の見通し (サブテーマ1)

【具体的な理由・根拠】

- フタル酸エステル類を対象に生態影響試験データを検索したところ、同一試験機関・同一手法で実施した結果が十分に収集できなかったことから、総計11物質について個別の藻類、ミジンコ、魚類の3生物の試験を実施して毒性プロファイルを作成することができた。
- また、3生物の毒性プロファイルとToxCast手法などと組み合わせて(サブ)グルーピングをおこない、C1~C6、C8以上の2つのサブグループに分類されるとともに、C1~C6の加算性の確認試験や曝露プロファイルに基づく複合影響試験も実施するなどの一連のスキームのケーススタディができた。
- 曝露評価については、フタル酸エステル類について製造・輸入量、用途、排出係数などの十分なデータがないについて予測を行い、G-CIEMSによる曝露評価も実施した。



フタル酸エステル11種の藻類、ミジンコ、魚類の(亜)慢性毒性試験結果

フタル酸エステル類に対するToxCastデータを活用したグルーピングの例

フタル酸エステルの相対強度と曝露プロファイルを参考にC4とC8を代表とした複合影響試験

用途など情報がないフタル酸エステル類も含めたG-CIEMSでの実測濃度予測手法の手順

2.研究目標の進捗状況

(2) 自己評価に対する具体的な理由・根拠と目標達成の見通し (サブテーマ1)

【目標達成の見通し】

- 令和4年度は、フタル酸エステル類について3生物の生態毒性試験のデータ取得、グルーピングおよび曝露評価手法開発など、生態リスク評価を行うために十分な情報と経験を得たことから、令和5年度以降も農薬、界面活性剤などで同等のケーススタディを蓄積し、ガイダンス作成に貢献するなど目標は十分に達成できると考えている。



用途など情報がないフタル酸エステル類も含めたG-CIEMSでの予測濃度と実測濃度の比較

フタル酸エステル類11種に対するlogKowと各毒性値との関係(C1~6、C8以上は傾向が明らかに異なる)

2.研究目標の進捗状況

1) 進捗状況に対する自己評価（サブテーマ2）

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2の研究目標】

亜鉛、銅、カドミウム、ニッケルの4金属を基本として、過去の実測データの収集・整理・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と同時に、水質のデータセットを整備し、この濃度プロファイルに基づきカテゴリーに分類し、複数のリスク評価手法を提案する。また、曝露プロファイルを想定して、サブテーマ1と共同で藻類、ミジンコ、魚類の慢性毒性試験によって検証する。実測値の各金属や水質データの分類を基本とするが、情報が十分でない金属については濃度予測合算した生態リスク評価を行いリスク判定を行うとともに、一連の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ドランス（仮称）」の作成に貢献する。

【令和4年度研究計画】

文献調査・レビューによって金属類の複合影響評価手法と試験データの現状と課題を整理するとともに、モニタリングデータの収集やデータマイニング手法などによる分類、試験データがない金属類の毒性推定法の検討を実施

【令和5年度研究計画】

作成した曝露シナリオを対象として、試行的リスク評価を実施するとともに、毒性試験を実施し、CA法、IA法および生物利用性を考慮した評価手法（BLMベース評価）による評価結果との比較検討や段階的な評価手法を検討

【令和6年度研究計画】

曝露シナリオ・生物利用性を考慮した毒性試験・リスク評価を継続して実施し、サブ1と協力し、有機汚染化学物質と金属の複合影響評価のケーススタディを実施するとともに、成果の取りまとめを実施

【自己評価】：計画通り進展している

2.研究目標の進捗状況

(2) 自己評価に対する具体的な理由・根拠と目標達成の見通し (サブテーマ2)

【具体的な理由・根拠】

- 金属類の複合影響試験に関連する文献調査・レビューを行い、複合影響評価手法の現状と課題を明らかにした。
- 単一金属での藻類・甲殻類・魚類に対する慢性毒性試験データの調査を行い、亜鉛、銅、ニッケル、鉛、カドミウムについて甲殻類と藻類の濃度-反応関係の導出に資する情報を得た。
- 50種の金属類に対してニセネコゼミジンコの慢性毒性試験を実施した生データについて情報を得ることができた。
- 物理化学的性状や記述子に基づく試験データがない金属類の毒性推定法の検討を行った。
- 金属類のモニタリングデータの収集・解析し、データマイニング手法などにより、整理・分類するとともに、実際のデータを使って試行的にCAに基づくリスクの定量化を行い、リスクに対して寄与率の高い金属について示唆を得ることができた。
- また、同時曝露の可能性が高い金属元素・金属類の現実的な複合曝露条件を抽出することができた。全体的に計画通り、一部の課題については計画以上の進展がある。

個別の金属の濃度-反応関係 (甲殻類の相対増殖率の例)

クラスター分析によって分類された3グループ (G1~G3) の金属濃度分布 およびスクリーニング評価による高濃度地点

2.研究目標の進捗状況

(2) 自己評価に対する具体的な理由・根拠と目標達成の見通し (サブテーマ2)

【目標達成の見通し】

- 令和4年度は、金属類の複合影響の現状と課題の把握やリスク評価に資するデータセットの蓄積、現実的な複合曝露条件の把握等ができ、得られた知見や情報に基づき令和5年度は複合曝露試験や試行的なリスク評価の実施に向けて着実に研究を進められていることから、ガイダンス作成に貢献するなど目標は十分に達成できると考えている。

3金属 (Zn, Ni, Co)、4金属 (3金属+Cd) をZn濃度に換算した複合影響試験結果 (点) と亜鉛単独試験の回帰結果 (曲線)

米国の水質クライテリア及びニセネコゼミジンのIC20を参照値として計算したToxic unit (TU) の和に対する各金属の寄与

3.研究成果のアウトカム（環境政策等への貢献）

【行政等が活用することが見込まれる成果】

化審法対象の工業化学物質や農取法対象の農薬について、作用・構造・用途などが類似している物質、複雑な組成の化学物質が増加しており、個別の評価を実施するだけでなく、それらの物質群を合算して生態リスク評価を実施する必要性が増加している。こういった中で、化審法の優先評価化学物質に指定されているフタル酸エステル類や、生態リスク初期評価や水質環境基準などでも比較的风险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、グルーピングや合算の評価などの複数化学物質のリスク評価が環境保健部環境安全課などでは検討されていて、その際のガイダンス作成のためのケーススタディの結果として利用されることが見込まれる。

【行政等が既に活用した成果】

特に記載すべき事項はない。

4.研究成果の発表状況

【誌上発表（査読あり）：2件】

岩崎雄一ほか（2022）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

Iwasaki, Y et al. (2023) Linking levels of trace-metal concentrations and ambient toxicity to cladoceransto levels of effects on macroinvertebrate communities. Environmental Advances. 11:100348.

【誌上発表（査読なし）：4件】

山本裕史、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(2023)、環境化学, 33, 1-9

山本裕史、環境中の複合毒性評価: 関連研究の歴史と行政利用への課題と展望(2023)、環境毒性学会誌, 26, S1-S14

H Yokomizo et al (2023) Interstage flow matrices: population statistic derived from matrix population models. bioRxiv, 2023.06.14.545022 (<https://doi.org/10.1101/2023.06.14.545022>)

加茂将史、金属の複合影響考(2023)、環境毒性学会誌（印刷中）

【口頭発表：12件】

山本裕史、第1回環境化学物質3学会合同大会(2022)

横溝裕行ほか、第1回環境化学物質3学会合同大会(2022)

横溝裕行、第1回環境化学物質3学会合同大会(2022)

横溝裕行、EESセミナー(2023)

Yokomizo H et al., Evolutionary demography society 8th annual meeting(2023)

横溝裕行、化学物質の安全管理に関するシンポジウム(2022)

小田悠介ほか、第2回環境化学3学会合同大会(2023)

今泉圭隆ほか、第2回環境化学3学会合同大会(2023)

小澤ふじ子ほか、第2回環境化学3学会合同大会(2023)

横溝裕行ほか、第2回環境化学3学会合同大会(2023)

加茂将史、第1回環境化学3学会合同大会(2022)

岩崎雄一、内藤航、第2回環境化学3学会合同大会(2023)

【国民との科学・技術対話：1件】

山本裕史、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（2023）OECD試験法に係る最近の動向について（令和5年2月27日、聴講者約300名）

5. 研究の効率性

- ・ 文献考察などを最大限利用するとともに、魚類はゼブラフィッシュを用いた胚・仔魚期短期毒性試験を利用することで、効率的に試験を実施
 - ・ ToxCastデータについてGO Enrichment解析を活用することで、多様なアッセイ結果に基づいたグルーピングを提案
 - ・ 未知の用途の物質についての排出量・環境中濃度を北米のデータベースSPINなどを活用することで効率的に予測
- ・ 金属類の複合影響試験や評価方法に関連する文献調査・レビューを効率的に行い、複合影響評価手法の現状と課題を明らかにするとともに、複合影響評価に有効な濃度-反応関係の入手に成功
- ・ 物理化学的性状や記述子に基づく金属類の毒性推定法の検討を行うことで、試験データがない物質への対応を検討
- ・ 金属類のモニタリングデータの収集・解析し、データマイニング手法などにより、効率的に整理するとともに、分類を実施