【課題番号】5RA-2401
【研究課題名】農薬類の同時曝露が中枢神経系に及ぼす複合リスクに関する実践的評価法の開発
【研究期間】　2024 年度（令和６年度）～2026 年度（令和８年度）
【研究代表者（所属機関)】平野 哲史(富山大学)

研究の全体概要

現代においては数万種の化学物質が日常的に使用されており、近年の疫学的研究により化学物質への複合曝露の実態が明らかになりつつある。しかし、従来の化学物質の毒性評価においては、単独の化学物質が及ぼす影響を評価する試験が別個に行われているため、これらのデータから低濃度かつ複合曝露を受けるヒトの健康リスクを評価することはできない。さらに、我々が曝露されうる化学物質の組み合わせは無数に上り、それらの相互作用の予測は困難を極めるため、複数化学物質による複合影響をいかに把握し、評価するかという問題は未解決課題として挙げられている。2011 年に WHO/ICPS や OECD により化学物質の複合的リスク評価の Framework が示されて以降、米国 EPA や欧州 EFSA では化学物質の構造や作用機序によるグルーピングを起点としたガイドライン化が進んでいる一方で、本邦においては化学物質がヒトに及ぼす複合リスクに関する評価の方針や手法が定まっていない。

本研究では、化学物質が神経毒性に関する AOP における共通 Key event に及ぼす影響を新規 *in vitro* アッセイ系により評価し、その結果から複数化学物質の相加・相乗的作用の評価を試みる。さらに、相乗作用が確認された化学物質のハイリスクコンビネーションについて、*in vivo* 試験により高次脳機能に対する複合リスクの検証や毒性学的閾値の決定を行う。これらを組み合わせることで、化学物質の複合曝露が中枢神経系に及ぼす健康リスクに関する効率的な評価手法を新たに提案するとともに、複合リスク判定の実践例を示すことで環境省が取り組む「化学物質の複合影響評価に関するガイダンス（仮称)」の作製に貢献することを目指す。

研究の全体概要図

農薬類の同時曝露が中枢神経系に及ぼす複合リスクに関する実践的評価法の開発

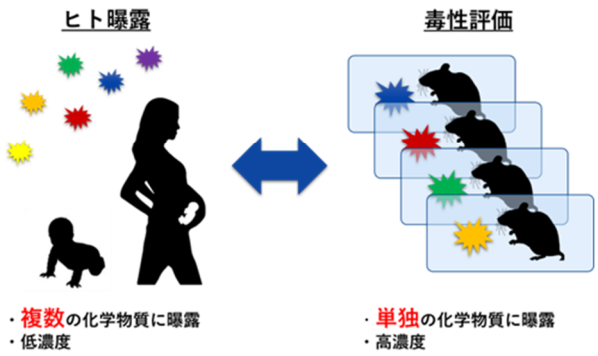
（研究代表機関：富山大学 、研究代表者：平野 哲史）

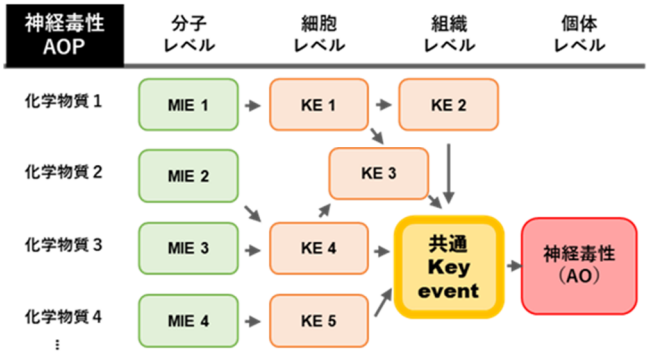
【目的】

① 現行の農薬類が神経毒性AOPにおける共通Key eventに及ぼす影響を *in vitro*アッセイ系によって評価する

② 低濃度の複合曝露が引き起こす相加・相乗作用を明らかにし、動物モデルでの検証により複合リスクを判定する

【課題】





ヒト曝露と毒性評価におけるギャップの存在
「低濃度・複合影響」を評価する手法が未確立

AOPにおける共通Key eventを指標として活用
➡ 効率的な複合リスク評価の第一歩

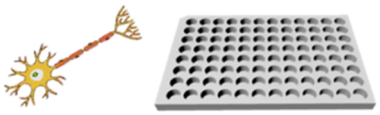
Isobologramモデルの活用
Combination Indexの算出

相加・相乗作用の定量化

ハイリスク コンビネーションの同定

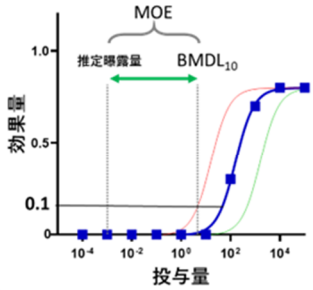
***in vitro*アッセイ系の構築**

- ミトコンドリア機能
- 細胞内カルシウム濃度
- 酸化ストレス
- タンパク質分解系



共通Key eventへの作用のハイスループット検出

動物モデルでの検証
Benchmark doseの算出



Total margin of exposure (MOET)を算出

複合リスク の評価・判定

✓ 化学物質の複合リスク判定が可能な実践的な評価手法の提案

✓ 「化学物質の複合影響評価に関するガイダンス（仮称）」および「化学物質の環境リスク初期評価」への貢献