



# 環境儀

NO. 47 JANUARY 2013

国立環境研究所の研究情報誌

## 化学物質の形から 毒性を予測する

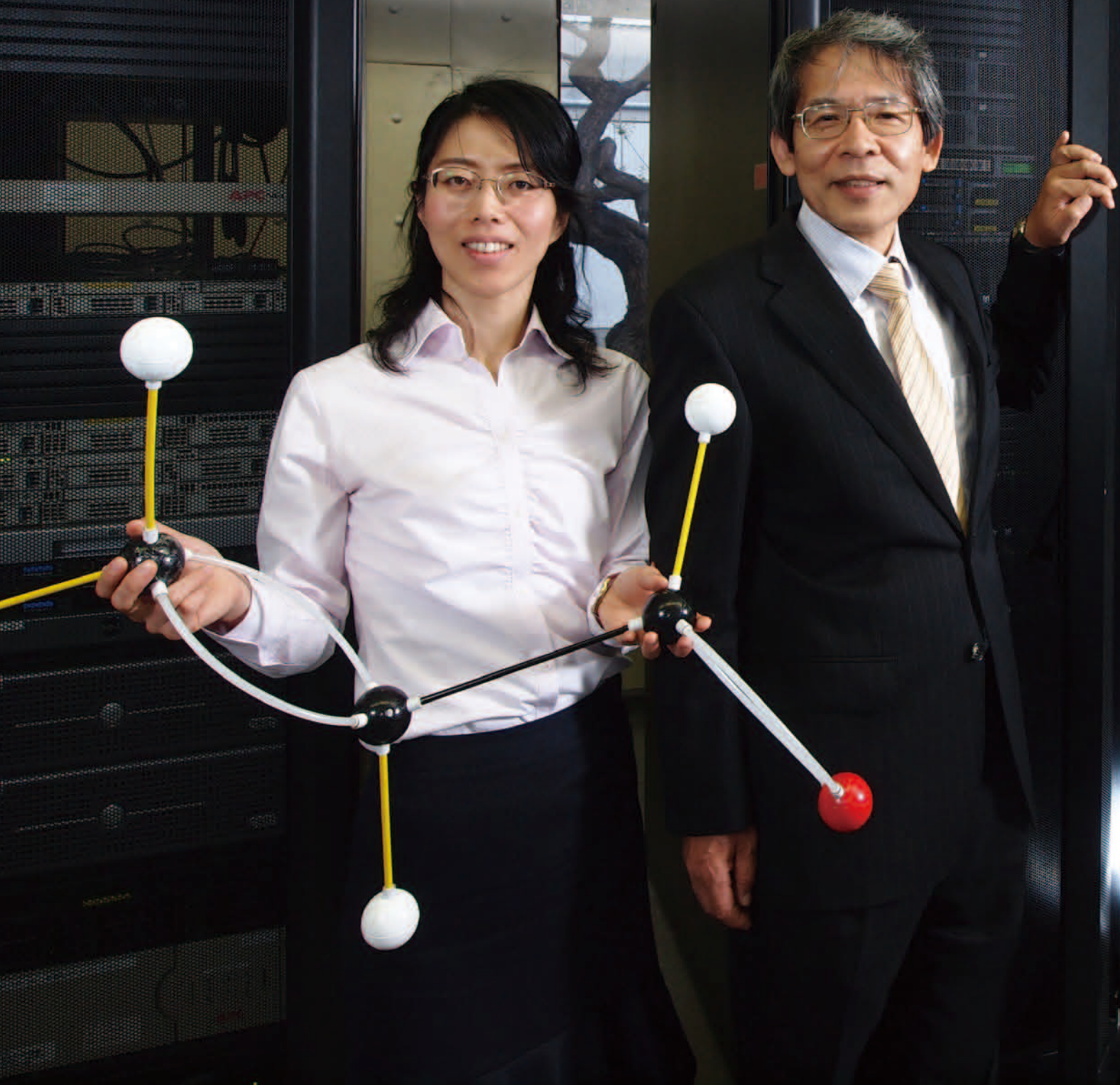
計算化学によるアプローチ

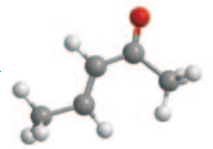
独立行政法人

国立環境研究所

<http://www.nies.go.jp/>

化学物質の使用による環境への悪影響を防止するために、  
生物試験をせずに計算化学によって、  
化学物質の形からその毒性を  
効率よく予測することが必要になっています。



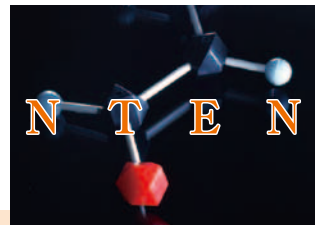


化学物質は私たちに多くの恩恵をもたらしますが、健康や環境に影響を及ぼすものもあります。そのため「化学物質審査規制法（化審法）」では、化学物質が環境を通して人や動植物に被害が生じないように規制しています。化学物質の規制には、毒性データが必要ですが、毒性試験には、膨大な時間と経費が掛かるため、データが不足しています。そこで、多数の化学物質を効率的に管理するには、計算化学によってその毒性を簡便に評価できるよう研究を進めることも必要です。

国立環境研究所では、化審法に生態影響評価が導入されたことをきっかけに、水生生物による生態毒性試験の標準化や生態毒性を計算機で予測するための研究を2002年に開始しました。2008年には、生態毒性予測システム（KATE）試用版を公開しました。また、KATEの信頼性を高めるために化学物質の構造を解析する独自の手法を開発し、2009年には、スタンドアロン版「KATE on PAS」とWeb版「KATE on NET」を公開しました。現在では、精度を向上させたKATE2011を公開しています。

今号では、化学物質の毒性の予測システムの開発について紹介します。

## C O N T E N T S



### 化学物質の形から毒性を予測する 計算化学によるアプローチ

- Interview  
研究者に聞く ..... p4 ~ 9
- Summary  
化学物質の生態毒性を  
理論的に予測する ..... p10 ~ 11
- 研究をめぐって  
化学物質の2020年目標の  
達成に向けた世界の挑戦 ..... p12 ~ 13
- 「国立環境研究所における  
化学物質の生態毒性予測に  
関する研究」のあゆみ ..... p14

# Interview 研究者に聞く

化学物質の有害性を評価するためには、生態系への影響を調べる必要があります。化学物質の形、つまりその構造から生態毒性を予測するシステム KATE を開発している、環境リスク研究センターの白石寛明センター長と古濱彩子研究員にお話をうかがいました。



白石寛明 / 環境リスク研究センター・センター長  
古濱彩子 / 同研究員

## 化学物質の毒性を予測するために

### 生態影響を評価する

**Q:** なぜ、生態毒性を予測するシステムの開発を始めたのですか。

**白石:** 化学物質審査規制法(化審法)の改正により、化学物質の生態系への影響評価が化学物質の審査・登録に導入されたことが、直接の理由です(解説参照)。私たちの身の回りには、たくさんの化学物質があります。現在、流通しているものだけでも数万種類あるといわれます。私は、国立環境研究所(当時は公害研究所)に入所以来、化学物質の環境中での挙動を調べたり、その計測方法を開発してきました。そして、生物系や健康系の研究者とともに現場調査をし、化学物質

の環境への影響を把握する研究を行ってきたのです。

日本では、化学物質の影響評価として、人に対する影響に注目することが多かったのですが、10数年前に環境ホルモン(内分泌かく乱物質)が問題になったころから、野生生物への影響、特に水生生物などに影響を及ぼすと考えられる化学物質の存在も確認されるようになりました。諸外国の制度では、人の健康とともに環境(生態系)の保護を考慮した化学物質の審査・規制と毒性の評価が行われていましたが、日本ではそういう考え方で審査・規制は行われておらず、国立環境研究所においても環境中の動植物に対する毒性を予測する研究は活発ではありませんでした。

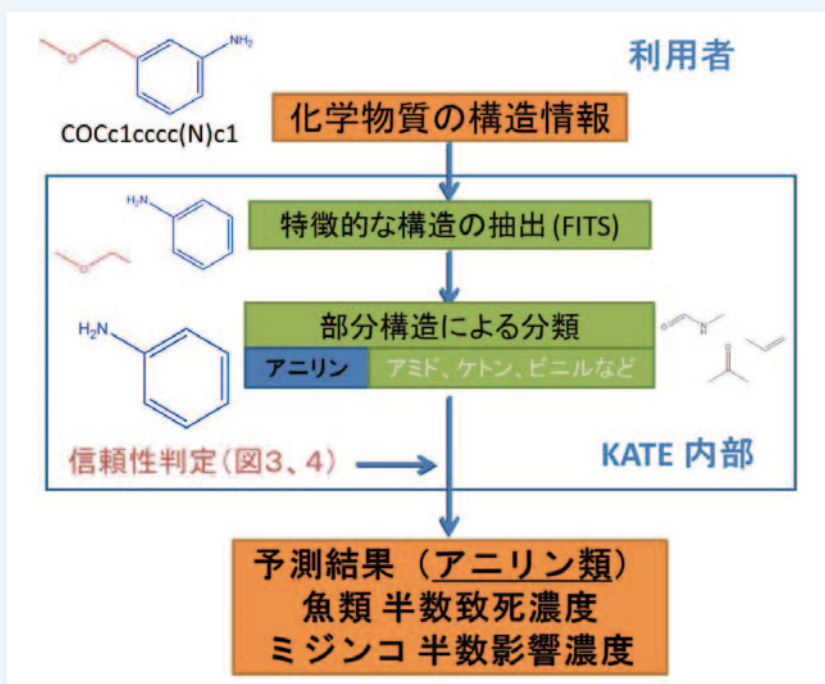
**Q:** そもそも生態影響とはどういう意味ですか。

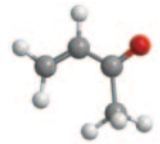
**白石:** 化学物質の使用、河川改修、外来生物の導入と

### ■ 図1 生態毒性予測システム KATE の概要

化学物質の構造情報により、魚類とミジンコの毒性の予測結果を得ることができます。例えば、図左上の構造の物質を入力すると、FITSと呼ばれる独自に開発したシステムでアニリン(青色)などの特徴的な部分構造を取得し、アミドやケトンなどの他の部分構造との分類を行った上でアニリンとして毒性を予測します。同時に信頼できるかどうかを判断する情報を得ることもできます。

なお、KATEにはパソコンにインストールして使用するスタンドアロン版「KATE on PAS」とブラウザ画面で操作するweb版「KATE on NET」があります。





KATE システムの開発担当者

学反応を調べるような試験管内での試験までいろいろな方法があります。

個別の生物についての試験では、多様な生物種に対するものが考えられますが、主に藻類、甲殻類、魚類の3種類の水生生物に影響を与える化学物質の濃度を調べています。藻類では特定の単細胞緑藻、甲殻類ではミジンコ、魚類は日本では主にメダカを使います。この3種類は、水系食物連鎖における生産者、一次消費者、高次消費者という関係にあります。

簡易試験では、急性毒性を調べますが、必要に応じて慢性毒性試験も行います。急性毒性は、化学物質を生物に投与した直後から数日以内に生じる毒性をいいます。一方、慢性毒性とは、動植物の寿命に相当する長期間にわたって、化学物質を投与したときに生じる毒性をいいます。試験方法は、経済協力開発機構(OECD)や化審法のガイドラインに基づいて、試験手順が定められています。

**Q:** すべての化学物質に対して試験を行うのは大変ではないですか。

**古濱:** 世の中には数万種類の化学物質が流通していますが、すべての化学物質に対して試験を行うことはとてもできません。それに、どの物質から試験を行うのか、優先順位付けをすることも必要です。そこで、定量的構造活性相関(QSAR)を利用しようという動きが国際的に広まってきています。

### 化学物質の構造と生態毒性は相関する

**Q:** QSARとは、何ですか。

いった人の活動によって起こる生態系への影響をいいます。生態系は多様な生物と生息する環境が密接に関係し、かつ、複雑に絡み合っているため、化学物質の使用と生態系の関係を把握することはとても困難です。このため、化学物質による生態影響は、生態系を構成する重要な生物種に対する毒性をもとに判断されています。

毒性学は、毒性、すなわち物質などによる生物への悪影響に関する科学の分野で、法的規制の基礎を研究する規制科学として重要です。ここでは、特に、野生生物に対する毒性を生態毒性といっています。

**Q:** 生態毒性をどうやって調べるのですか。

**白石:** 例えば、人工池や人工河川のような模擬的な構成物を作って生態系への影響を調べる試験方法から化

## 解説 化審法 かしんぽう

化学物質審査規制法の略称。PCB(ポリ塩化ビフェニル)による環境汚染問題を契機に1973年に制定されました。環境中で容易に分解されない難分解性で人の健康を損なうおそれがある化学物質による環境の汚染を防止するための法律でしたが、国際的な動向を踏まえ、化学物質による人や動植物への影響の防止や化学物質を包括的に管理するための改定がなされてきました。

私たちは、労働環境、食品や医薬品の摂取、化学製品の利用時のほか、汚染された大気、水、土壌といった環境を経由しても化学物質に曝露されます。大気汚染防止法や水質汚濁防止法、土壌汚染防止法では、排出された化学物質が大気や水、土壌を汚染しないよう規制していますが、化審法では、環境を経由して化学物質が人や動植物に影響が生じないよう、製造や輸入など入り口の段階で規制しています。このため数多くの化学物質が審査対象になり、QSARの活用が検討されています。

暴露		環境経由			
		排出・ストック汚染			廃棄
有毒性	急性毒性	毒劇法			
	長期毒性	農薬取締法	化学物質排出把握管理促進法	化学物質審査規制法	大気汚染防止法 水質汚濁防止法 土壌汚染対策法 廃棄物処理法等
生活環境(動植物を含む)への影響		化学物質審査規制法			
オゾン層破壊性		オゾン層保護法			

**古濱**：QSARとは、化学物質の構造や物理化学定数と生物学的活性(毒性)の定量的な相関関係をいいます。簡単に言えば、化学物質の構造を手がかりにして有害性(毒性値)などを定量的に算出する仕組みのことです。

すでに実施された化学物質の影響試験のデータを使って相関関係を明らかにすれば、構造から化学物質の有害性を予測する構造活性相関モデルを作成することができます。すべての化学物質について試験をすることはできなくても、このモデルを使うことでおおよその毒性値を予測することができます。

**白石**：構造活性相関は、生物試験を行わずに毒性の評価ができるので、実験用の生物を使わずに済みます。多くの化学物質について、その毒性を安価で短期間に評価できるというメリットがあるのです。

OECDでも、2002年からQSAR専門家グループができ、ワークショップが行われるなど取り組みが始まりました。また、QSARを世界中で使うにあたって、みんなが納得できるような基準やルール作りをしようとしてQSARを化学物質の管理に利用するための原則が合意されました。今では多くの国でQSARが活用されています。海外で開発されている生態毒性QSARシステムとしては、米国環境保護庁(US EPA)のECOSARなどがあります(12ページ「研究をめぐって」参照)。

**Q**：そのシステムを日本でも開発しているのですね。

**白石**：はい。環境リスク研究センターでは、化学物質の生態評価の試験結果を活用した毒性予測QSARの研究に取り組んでいます。生態毒性予測システム



毒性試験に使われる単細胞藻類(緑藻)

KATE(ケイト：KAshinhou Tool for Ecotoxicity)の開発は、環境省の請負業務として2004年度から実施しています。

### 化学物質の構造から毒性が予測できる

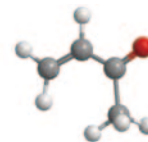
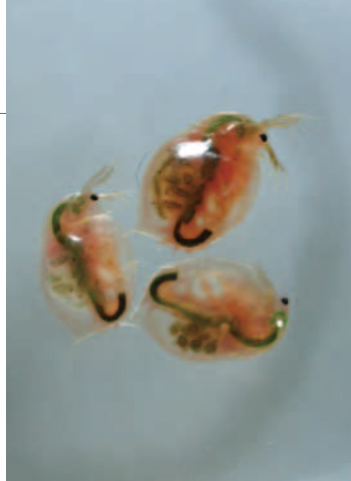
**Q**：KATEとはどんなシステムなのですか。

**古濱**：化学物質の部分構造から魚類やミジンコの急性

#### ■ 図2 構造情報の入力方法

SMILESは、化学物質の構造情報で、化合物の分子構造などを印刷可能な文字で線形表記した識別子です。これは、左上で示す構造エディターや右上で示す検索システムなどで得られます。また、KATE on PAS付属のデータベースやWebkis-plus(化学物質データベース)などで調べることができます。

The screenshot shows a software window with a chemical structure editor on the left and a search interface on the right. The SMILES string COCc1cccc(N)c1 is entered into a field. Below it, the CAS number 108-44-1 is entered into another field. The search results show the chemical name [4-TOLUIDINE] and its SMILES string [Nc1ccc(C)cc1].



甲殻類（ミジンコ）による毒性試験の様子

毒性を予測するシステムです(図1)。毒性値は、化学物質を生物に曝露し、生物の半数に影響を及ぼす化学物質の濃度によって決めます。この濃度が低いほど、少量で生物に影響を与えることになります。つまりその化学物質は、毒性が高いということです。逆にこの濃度が高いと、毒性が低いということになります。

実際のKATEのシステムでは、化学物質の構造情報を入力すると、魚類やミジンコの毒性値が表示されま

す。KATEの利用者は、化学物質の構造を指定することで、予測毒性値を知ることができるのです。

**白石：**化学物質の構造がわからなくても、物質の名前やCAS番号(化学物質を特定するための番号)でも構造を指定できます。それに、構造図の作成ソフトでも構造を入力することが可能です(図2)。

**Q：**得られた予測値の精度はどのようなのですか。

**古濱：**KATEで得られた予測毒性値は、「部分構造で規定した範囲(図3)」と「QSAR式のグラフ(図4)の横軸である記述子(毒性を説明するための変数)の範囲」によって信頼できるかどうかを判定します。予測する化学物質の持つ部分構造が適用範囲に含まれるかどうか、構造から導き出される記述子が有効範囲を超えているかいないかで毒性の予測を判断します。それが予測の精度を保証する指標となります。さらに、予測の精度を高めるための研究(10ページ「Summary」参照)を進めています。

**Q：**どうして化学物質の部分構造から毒性がわかるのですか。

**白石：**化学物質の構造と毒性には一定の関係があるということが前提です。化学物質を扱っていると、この構造をもつ化学物質にはこの程度の毒性があるという直感がはたらくのです。そんな経験的な「類似の構造物を持つ化学物質は類似の生物学的な作用が生じる」という知識をもとに構造活性相関がつけられました。

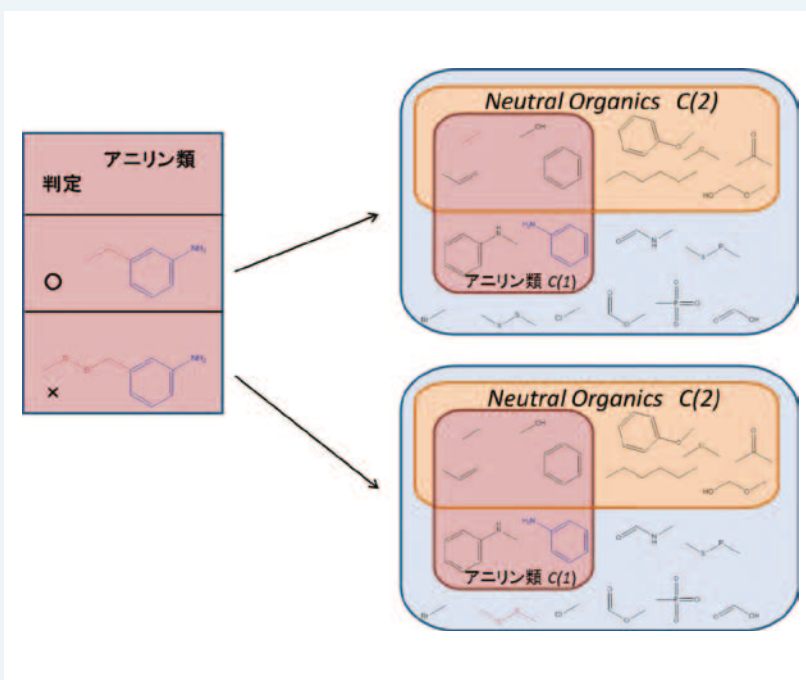
**Q：**そもそも化学物質の毒性はどうやって現れるのでしょうか。

**白石：**化学物質が生物の体に吸収されて、生体内の生理活性を引き起こす標的部位に運ばれ、その部位と化

### ■ 図3 KATEの予測結果の信頼性判定1

構造適用範囲の判定：

C(1)は「予測する物質」がアニリン類の参照物質に検出されるすべての部分構造の集合で、「予測する物質」に検出される部分構造がすべてC(1)に含まれるとき○になります(右上図)。C(2)はNeutral Organics(一般的な生体内での反応性の比較的低い有機化合物)に分類される参照物質に検出されるすべての部分構造の集合で、「予測する物質」に含まれる部分構造がすべてC(1)かC(2)に含まれるとき△になります。例えば、C(1)、C(2)にも含まれない-S-S-の構造を含む場合には×になります(右下図)。



学反応することにより毒性が生じます。つまり、化学物質の生物に対する毒性は、化学物質と生体内の標的部位が化学反応をおこした結果と考えられています。

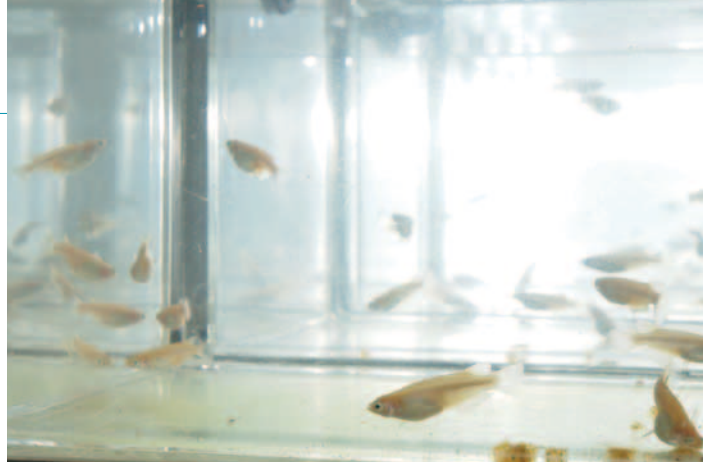
化学物質は細胞膜を透過して、標的部位に達しますが、細胞膜は脂質に富んでいるので、油に溶けやすい物質は、他の物質に比べて速く、多量に細胞膜を透過します。それから、標的部位と化学物質との反応は、分子のもつ立体構造や電子的な特性に依存する場合があります。そこで、同じ立体構造や電子的な特性をもつ化学物質は、同じ場所で同じような化学反応を引き起こすと仮定されています。

**Q:** そのような化学物質の特性を利用して、毒性を予測するというわけですね。

**古濱:** はい。そこで、化学物質の油脂への溶けやすさを示す  $\log P_{ow}$  (オクタノール/水分配係数の常用対数) という値を、化学物質が生体内の標的部位まで輸送されやすいかどうかのパラメータとして使います。つまり、この  $\log P_{ow}$  と生態毒性の間には相関があり、毒性を予測することができるというわけです。

毒性予測をするときは、まず部分構造の特徴によって生態毒性の強さの程度を分類し、さらに  $\log P_{ow}$  を加えて、より精度の高い生態毒性の予測をします。ただし、化学物質には、生体物質であるタンパク質と反応しやすいものがあります。タンパク質と反応しやすい化学物質は、生態毒性が強い可能性が高いので、 $\log P_{ow}$  だけで毒性を説明することはむずかしくなります。

**Q:** 生態影響試験で使う生物に藻類もあるとおっしゃっていましたが、KATEで藻類の毒性を予測でき



試験生物：魚類（メダカ）

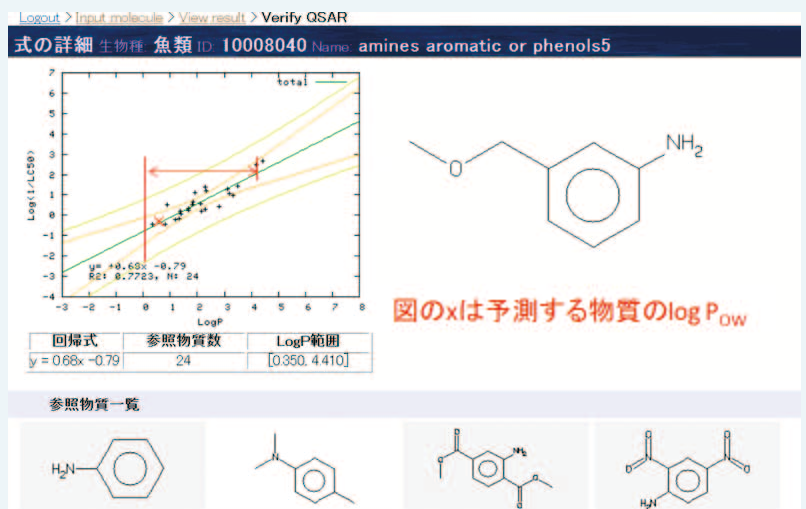
ないのですか。

**白石:** 藻類については、環境省が測定した生態毒性試験データがありますが、魚類やミジンコとは異なった毒性の傾向があるので、KATEでの公開へ向けてQSARを整備しています。また、現在公開しているKATEでは、急性毒性を予測するのみですが、さらに慢性毒性試験の結果を用いた毒性予測についても公開できるように検討しています。

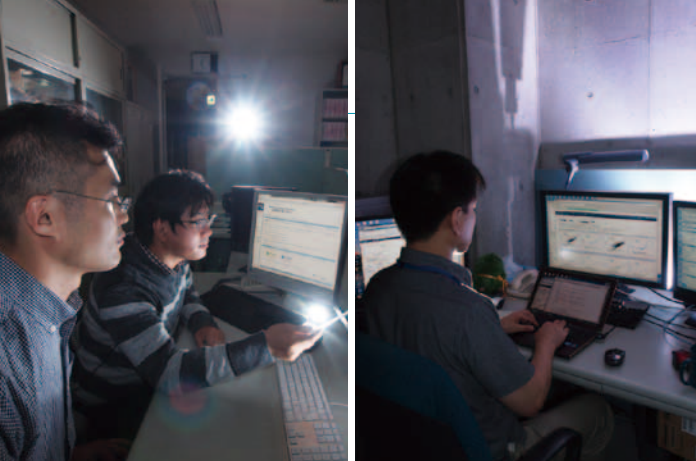
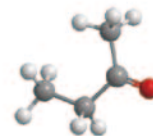
■ 図4 KATEの予測結果の信頼性判定2

logP判定:

左側のグラフ横軸である記述子(毒性を説明するための変数)の範囲内ならば○になります。予測する物質の  $\log P_{ow}$  が0.350から4.410の場合に○、そうでない場合に×となります。○の場合には  $\log P_{ow}$  の値が参照物質の範囲内であると判断・評価できます。  $\log P_{ow}$  ( $\log P$ ) はオクタノール/水分配係数を指し、化学物質が水よりも油脂に溶けやすいことを示す指標です。一般に、  $\log P_{ow}$  が高いほど毒性が強くなる傾向があります。







KATE システムの開発現場

化学物質の構造を解析するプログラム (FITS) を利用させていただき、KATE on PASを開発しました(下記のコラム参照)。以来、KATEは大分大学と共同で開発を進めています。今では、Web版のKATE on Netも公開しています。

**古濱:** 私は理論化学、特に原子や化学結合を扱った量子化学計算が専門で、生物の実験をした経験がほとんどありません。そのため、代謝や生物毒性のイメージがわきにくくて…。生体の中の化学物質の挙動などを考えるのも難しいですね。

でも、QSARを用いた生態毒性の予測には量子化学計算で得られた結果を使用できるので、理論化学の役割は広がっています。薬学の教科書にはQSARの記載が昔からありましたが、最近は量子化学計算が中心の理論・計算化学の教科書にもQSARの項目が新たに追加されています。

**Q:** KATEへの期待は、高まるばかりですね。

**白石:** QSARは世界中で注目されています。QSARを使えば、生態毒性を調べるための生物実験を減らすことができますし、化学物質の詳細な調査が必要かどうかを判断することもできますからね。その情報をもとに化学物質の適切な取り扱いや管理方法の検討ができると見込んでいます。いずれは、KATEを世界中で使われるようなシステムにしていきたいです。

**古濱:** KATEの開発が進み、実用に近づきましたが、改良の余地はまだたくさんあります。KATEの信頼性を高め、応用が広がるように研究を進めるとともに、システムに対する新しい提案をどんどんしていきたいと思っています。

## 高まる KATE への期待

**Q:** システムの開発には、ご苦労も多いのでしょうか。

**白石:** 何も無いところからシステムを作り始めましたから、苦労しました。はじめは市販されている海外のソフトを活用していました。パソコンにプログラムをインストールして使うスタンドアロン版を無料で配布することになり、大分大学の吉岡義正先生が開発した

## コラム：部分構造の取得プログラム FITS

国立環境研究所は、大分大学教育福祉科学部の吉岡義正教授との共同研究で、KATE on PASを開発しました。PAS (Platform for Assessment from Structure) は、化学物質の構造分類に基づいてその物性や毒性などを予測統合システム構造図の表示・入力機能・データベース機能・構造解析機能などで構成されています。PASを構成する化学物質の部分構造を取得するプログラムFITS (Fragment Identification by Tree Structure) は、化学物質の複雑な部分構造を下記のようなルールに従って指定することができます。

例えば：

- ・ある部分に結合する原子が塩素(Cl)と臭素(Br)のどちらか1原子以上ならばよい。
- ・六員環の芳香環(炭素で構成されたベンゼンだけでなく、窒素を含むピリジンなど全ての芳香属原子の組み合わ

せの六員環)に接続する。

- ・二重結合の酸素(=O)、二重結合の硫黄(=S)、リン(-P)のいずれかに1つに接続する。
  - ・二原子以上の酸素に結合するが、その酸素は水酸基(OH)であってはならない。
- などの部分構造の指定が可能になります。

部分構造を取得するための商用プログラムもありますが、KATEではシステムの透明性の担保とスタンドアロン版の無料配布を可能にするため、FITSを用いて部分構造を取得する方法をスタンドアロン版とWeb版の両方で採用しています。



FITSを開発した大分大学福祉健康科学部吉岡義正教授

## 化学物質の生態毒性を理論的に予測する

環境リスク研究センターでは、政策に活用することを視野に、既存の化学物質の生態毒性データを活用した QSAR 開発などの生態毒性予測に関する基盤的な研究に取り組んでいます。さらに 2004-2012 年度の環境省請負業務として、生態毒性予測システム KATE の研究・開発を行っています。

### KATE の概要と研究のつながり

KATE は、化学物質の部分構造から、魚類急性毒性試験での 96 時間半数致死濃度及びミジンコ急性遊泳阻害試験での 48 時間半数影響濃度を予測するシステムです。KATE の QSAR モデルを構成する参照物質は環境省が実施した生態毒性試験結果（魚類急性毒性試験、ミジンコ遊泳阻害試験）および米国環境保護庁のファットヘッドミノール・データベースの魚類急性毒性試験結果を用いています。

現在の KATE は、予測したい化学物質の部分構造を抽出し、生物への影響の種類ごとに分類し（図 1）、親脂性の指標  $\log P_{ow}$  を用いて作成した QSAR モデルによって毒性予測を行います。KATE で得られた予測毒性値は、「部分構造で規定した範囲（図 3）」、あるいは、「QSAR 式のグラフ（図 4）横軸である記述子（毒性を説明するための変数）の範囲」が参照物質にもあるか、あるいは、参照物質の範囲内であるかどうかを比較することによって、信頼できるかを判定します。

しかしながら、どのように「部分構造で規定した範囲」を設定するのが妥当なのか、また、化学物質の中には、化学物質の親脂性だけでは毒性を説明できないものがあり、化学物質の生態成分に対する反応性によって毒性が説明できないかなど、理論的な研究が必要です。

### 反応性の部分構造を用いた構造適用範囲の提案

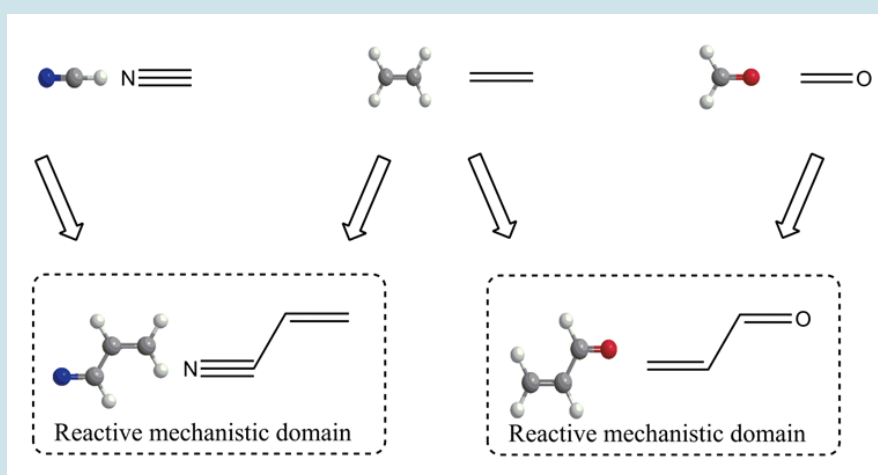
皮膚感作性（皮膚アレルギー性）のある化学物質が取りうる構造の特徴は、タンパク質の官能基に結合する化学物質の部分構造（反応性の指標：reactive mechanistic domain）によって分類でき、危険性のある部位を持つ構造だと警告することができます（例：図 5 の下側の部分構造）。そして、このような反応性に関わる特徴を持つ化学物質の部分構造の有無によって、影響評価を行うことが提案されています。

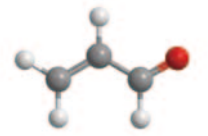
私たちは、皮膚のアレルギー性の場合と同様に、水生生物においても類似の生体内のタンパク質での反応が起こりうると仮定し、KATE の参照物質に含まれていない化学物質を用いた毒性予測値の評価を行いました。すると、皮膚感作性の反応性の指標を用いることで、毒性予測の適用範囲をより高い精度で定義できることを示せました。

例えば、図 5 に示した炭素二重結合とシアノ基自体

■ 図 5：反応性のある部分構造の例

左上のシアノ基 ( $N\equiv CH$ ) と中央上の炭素二重結合のエチレン ( $H_2C=CH_2$ ) はどちらも単独の構造では反応性が低いのですが、ふたつが結合すると反応性の高い不飽和シアノ化合物（左下）になります。また、エチレンと比較的反応性のある右上のアルデヒド ( $H_2C=O$ ) が結合した不飽和カルボニル化合物：アクロレイン ( $H_2C=CH-CH=O$ 、右下) は反応性が高く、魚類への毒性も高い物質であることが知られています。





は、それほど高い毒性を示す部分構造ではありません。しかし、ふたつが結合した  $\text{-HC=CH-C}\equiv\text{N}$  の部分構造を持つ場合は、タンパク質との反応性が高く、皮膚感作性の危険性のある化学物質に分類されます。そして、同じ部分構造を持つ化学物質では、水生生物においても毒性が高くなる傾向がありました。なお、エチレンと比較的反応性のある右上のアルデヒド ( $\text{H}_2\text{C}=\text{O}$ ) が結合したアクロレイン (図5右下) などの不飽和カルボニル化合物\*1でも、反応性の高い場合には毒性が高い物質になる傾向が知られています。

KATEを構成する参照物質には含まれていない部分構造を持つ物質の毒性を予測する場合、毒性が高い物質を見逃す可能性があるといえます。このような反応性のある部分構造を持つ化学物質の生態毒性値が求められていることは多くありません。log  $P_{\text{OW}}$  に代わる記述子もなく毒性の予測も困難であったため、KATE2009から2011への更新時には、「構造適用範囲 (図3)」での部分構造として反応性の指標を追加し、予測値の信頼性を向上させるために利用しました。

## 反応性の高い化学物質の毒性予測： 部分電荷による検討と 新たな記述子の提案

反応性を持つ化学物質に対する毒性予測を可能にするため、不飽和カルボニル化合物の部分電荷を計算化学の手法である量子化学計算によって求めました。部分電荷は、化学物質を構成する原子ごとに割り当てられた電荷の分布で、化学物質の電気的な性質がわかります。不飽和カルボニル化合物は、生体内に存在するタンパク質との反応性が高いため、log  $P_{\text{OW}}$  だけでは毒性を表現できませんでしたが、得られたカルボニル基の酸素の部分電荷 (負の電荷) は、魚類の急性毒性

値と相関がよく、記述子として有効だとわかりました (図6左)。これは、化合物のカルボニル基の酸素の電荷の強さが生体内のタンパク質との反応の中で重要な役割のひとつを担うことを示唆しています。ただ、数万種類の化学物質の毒性予測を効率的に行うシステムでは、量子化学計算よりも単純な計算手法の方が適切です。

そこで、部分電荷を簡易的かつ高速に計算することが可能なGasteigerらのPEOE\*2の部分電荷 (図6右) に注目しました。ただ、PEOEの計算の場合も量子化学計算と同じように、水素原子 (H) を考慮に入れて計算する必要があります。そのため、同じアクロレインでも図5右下の図とは異なり、電荷を表記する場合には図6右のように水素を結合させた図で説明する必要があります。

PEOE部分電荷を用いた記述子は数多く存在しますが、今回は、PEOE部分電荷の負の総和をカルボニル ( $\text{C}=\text{O}$ ) の数で割った値 (PEOE\_#) を記述子に採用して、QSARを構築しました。すると、アクリル酸・アクリレート様の不飽和カルボニル化合物の場合には、PEOE\_#とミジンコ急性毒性値との間には高い相関関係があり、PEOE\_#を用いたQSARを提案できました。

さらに、同じ化学物質の魚類急性毒性値では、統計的解析結果から、log  $P_{\text{OW}}$  とPEOE\_#の2つの記述子を用いたQSARが有効だと提案できました。現在は、PEOEを用いたQSARをKATEに導入する研究に取り組んでいます。

\* 1 不飽和カルボニル化合物：酸素と炭素の二重結合で形成されたカルボニル基 ( $\text{C}=\text{O}$ ) の隣の炭素が、二重結合あるいは三重結合で形成された構造をもつ化合物を指します。なお、表紙写真は本文中で何度も登場した化学物質アクロレインの模型です。

\* 2 PEOE :Partial Equalization of Orbital Electronegativity

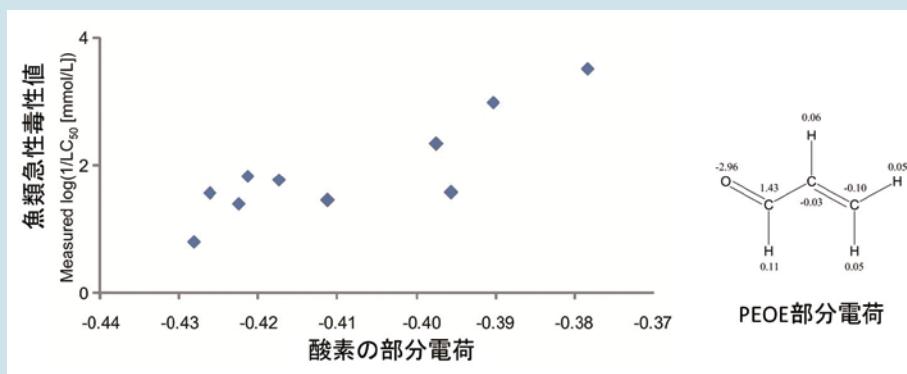
■ 図6 部分電荷について

左：量子化学計算で得られた不飽和カルボニル化合物の酸素の部分電荷と魚類急性毒性値の関係

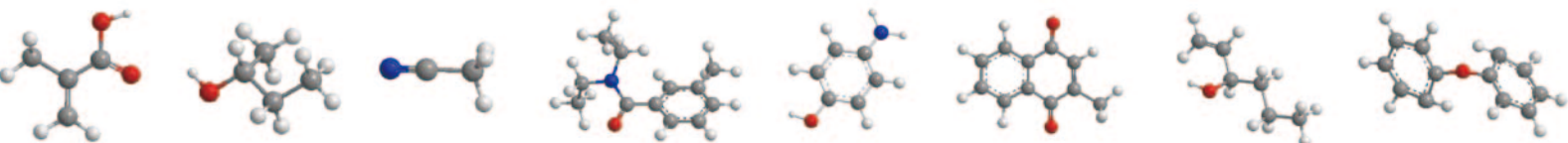
グラフの縦軸の値は、毒性が強ほど高くなります。毒性値と電荷の値とは比例しており、良い相関関係があることが分かります。

右：アクロレインのPEOE部分電荷

数値は部分電荷の値で、記述子の値 (PEOE\_#) は、 $\text{C}=\text{O}$  が1つ存在するアクロレインでは、 $-2.96-0.03-0.10 = -3.09$  になります。なお、アクロレインという化学物質は、代表的な不飽和カルボニル化合物の1つです。



# 化学物質の2020年目標の達成に向けた世界の挑戦



## 世界では

2002年のヨハネスブルグサミット(WSSD)で、2020年までに化学物質の製造と使用による人の健康と環境への悪影響の最小化を目指すという目標が立てられました。世の中に流通する化学物質の環境への影響を評価する方法として、動植物を用いた試験が行われます。これらの試験結果を用いて、各国・地域では化学物質管理を実施しています。環境中つまり、生態系への化学物質の影響については、メダカなどの魚類、ミジンコなどの甲殻類、藻類などの水生生物が主な試験生物となります。魚類の場合には、定まった時間内に、試験に用いた生物種の半数が死亡する化学物質を含む溶液の濃度(半数致死濃度)や影響を受けない最大の濃度などの毒性値が指標になります。試験を実施する機関や国によって、試験対象の動植物や試験の方法がバラバラであると、同じ化学物質に対して、異なった結果(毒性値・データ)を生じ、得られたデータを相互に利用することはできません。国際的な調和がとれた基準(OECDテストガイドライン)によって、毒性値を化学物質の管理のために相互利用することが可

■表1 規制に係る指標の計算機による主な予測プログラム

米国環境保護庁では、自ら開発したBIOWINやECOSARを化学物質の審査に活用しています。化学物質の分解性と濃縮性は、環境中の挙動を把握するうえで基本的な項目で、化学物質の微生物による分解度試験と魚類への蓄積性試験でそれぞれ評価します。変異原性は、化学物質などがDNAや染色体に突然変異を起こさせる性質を指し人の健康影響を判断するうえで必須です。これらの予測プログラムでは、分解性、濃縮性、変異原性の有無が示されます。

能になっています。

市場に流通する化学物質の数は数万種類以上にのぼり、すべての物質に対して試験を実施することは困難です。最近では、試験コスト・時間と共に動物愛護の観点から、動物ではなく細胞実験や既存のデータを活用した手法による代替方法の提案・活用が進みつつあります。このような背景から、毒性値を予測する方法の開発が課題になります。

OECDでは、2000年代前半から規制に用いられるQSARに求められる要件が検討され、内容を説明する文書が公開されるようになりました。そして、2004年から欧州の主導でOECD QSAR Toolboxという毒性値を予測するための基盤となるソフトウェアが開発されています。欧州では化学物質の登録、評価、認可及び制限に関する規則(REACH)<sup>\*1</sup>が2007年6月に発効になりました。REACHでは、(Q)SAR関連文書が整備されており、OECD QSAR Toolboxで作成したQSARモデルやカテゴリーアプローチでの結果は化学物質の影響評価に必要なデータとして活用されています。米国環境保護庁では、1995年に生態毒性QSARモデルECOSARが公開され、米国での化学物質の審査の中で活用されています。生態毒性以外の分野のプログラムも存在し、化学物質特性(生分解・蓄積)予測(CERI)システムや有害性評価支援システム統合プラットフォーム(HESS)<sup>\*2</sup>などが日本国内で開発・公開されています(表1)。

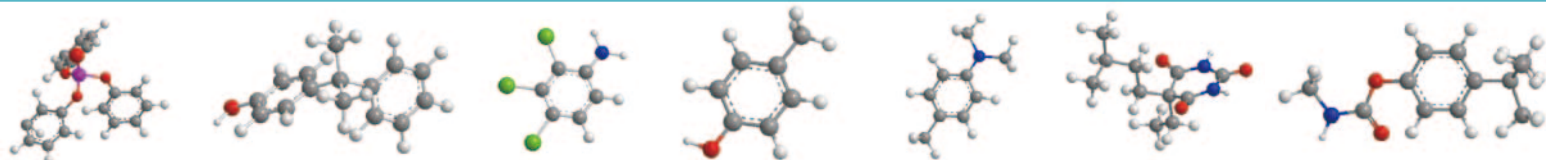
## 日本では

日本では、ポリ塩化ビフェニル(PCB)のように環

予測項目	分解性	濃縮性	生体毒性	変異原性	反復投与毒性
国内のモデル	CERI モデル	CERI モデル	KATE	ADMEWORKS	HESS
海外のモデル	BIOWIN	BIOWIN	ECOSAR	DEREK	
	CATABOL	Baseline モデル	TIMES	MultiCASE	

世の中に流通する化学物質の環境への影響を評価する方法として、動植物を用いた試験が行われますが、数多くあるすべて化学物質に対しての試験を実施することは困難です。

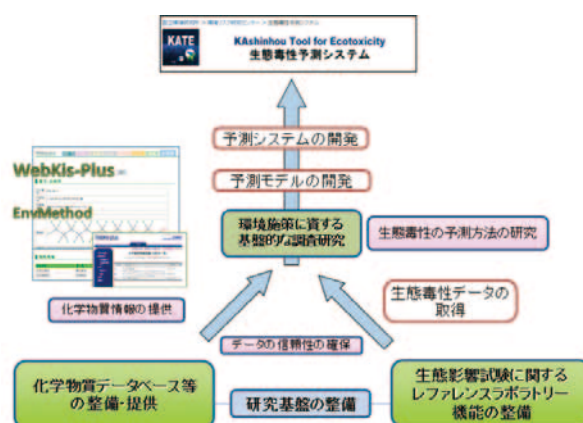
化学物質の毒性予測の研究は、世界でも最先端の研究分野の1つです。ここでは、研究の背景や国内外の動向、そして、KATE 開発の体制を簡単に紹介します。



境中で分解せず(難分解性)、食物連鎖を通じて濃縮(蓄積性)があり、しかも人の健康を損なうおそれ(人への長期毒性のおそれ)がある化学物質の化学物質審査規制法(化審法)による規制が1973年に始まりました。化審法は、高い蓄積性がない物質についても、環境中での残留の状況によって規制がされるように1986年に改正されましたが、化学物質による環境汚染を通じた人の健康被害を防止することが目的でした。このため、世界の化学物質管理関連の法律の先駆けであった化審法でしたが、OECDからの環境保全成果レビュー(2002年)では、日本の化学物質管理政策に生態系保全を含むよう規制の範囲をさらに拡大することや、生態系保全に係る水質目標を導入すること、などの勧告を受けることになりました。2003年に改定された化審法で、環境中の動植物への影響に着目した審査・規制制度の導入が行われました。さらに、新たな化学物質ばかりでなく、市場にあるすべての化学物質がリスクに応じて管理されるように改正(2009年)されました。このため、化学物質の曝露と有害性の情報から環境リスクを評価するために、生態毒性の予測法の開発がこれまでになく必要となっています。

## 国立環境研究所では

化学物質の生態影響に関連した3つのプロジェクト研究が、野外調査を中心に1985年から1997年にかけて実施されてきました。これらの研究では、毒性と生態影響の因果関係に関して研究が進められ、重金属や農薬が水界生態系に及ぼす影響、化学物質の生態系での生物間の相互関係を含めた複合的な影響の評価、生態系の影響のモニタリング法や生態毒性試験法の開発がなされました。一方、化学物質の物質としての毒性に着目した研究は、環境中の動植物への影響に着目した規制制度の導入などの新たな政策ニーズに対応し



■ 図7 環境リスク研究センターでの KATE の開発体制

生態毒性の予測のための基礎となる生態毒性データは、同じ試験条件で得られなくては比較することができません。環境リスク研究センターでは、試験データの信頼性を確保するために、試験法の標準化のための研究や、試験生物の供給などの事業を生態影響試験のリファレンスラボラトリー機能の整備として実施しています。信頼性の確認された生態毒性データは、毒性予測などの研究に用いるとともに、化学物質データベース(WebKis-Plus)等を通じて一般に提供しています。

た調査・研究(政策対応型調査・研究)「化学物質環境リスクに関する調査・研究」(SR-76-2006)の一部として具体的に開始され、続いて「環境リスク研究プログラム」(SR-84-2008、R-98-2011)で研究がすすめられてきました。環境省請負業務として「生態毒性予測システム KATE」試用版を2008年に、スタンドアロン版とWeb版の両方を2009年に大分大学と共同で完成しました。現在は、生態影響試験に関するリファレンスラボの機能などの研究基盤の整備を行い、生態毒性試験のデータの信頼性を確保しながら、生態毒性予測システム KATE の開発・更新作業が進められています(図7)。

- \* 1 REACH: Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals
- \* 2 HESS: Hazard Evaluation Support System Integrated Platform

# 「国立環境研究所における 化学物質の生態毒性予測に関する研究」のあゆみ

国立環境研究所では、化学物質の毒性に関する研究を行ってきました。

ここでは、その中から、生態毒性予測に関するものについて、その歩みを紹介します。

## 課題名

### 定量的構造活性相関手法の検証と開発

(2003～2005年度)

物性、構造記述子を用いて化学物質を分類し、分類ごとに毒性を予測する手法をニューラルネットワーク法を用いて検討しました。

## 課題名

### 化審法審査支援等検討調査

(2004～2012年度)

動物愛護および事業者の負担の軽減の観点から、動植物を使わずに生態毒性を簡易に推計できる生態毒性に係る QSAR の開発および実用化に向けたプログラムを開発し、改正化審法のリスク評価等に活用する方策を検討しています。

## 課題名

### 構造活性相関等による生態毒性予測手法の開発

(2006～2010年度) (大分大学と国立環境研究所との共同開発)

化審法における化学物質の審査、安全性の点検等に際しての、行政や事業者における構造活性相関モデルの活用に向けた検討に資するため、生態毒性の構造活性相関モデルの構築・実用化に向けた検討を行いました。

## 課題名

### 定量的構造活性相関 (QSAR) 手法を用いた

### 化学物質生態毒性予測手法の開発

(2007年度) (大阪大学と国立環境研究所との共同開発)

有害性評価に必要な多種多様なパラメータ (物性、構造記述子等) から、PLS 手法やその関連する手法を用いて潜在変数を導き出し、生態毒性予測に使用する回帰式を開発しました。

## 課題名

### 毒性予測にむけた化学物質と

### 生体分子との分子軌道法による反応モデル構築

(2009～2010年度)

反応性の高い  $\alpha$ 、 $\beta$  不飽和カルボニル基を持つ化学物質と生体分子グルタチオンおよびその部分構造の反応過程の解明から、毒性を表現する記述子提案を行いました。

## 課題名

### 化学物質リスク評価・管理に資する生態毒性評価方法の開発

(2011～2015年度)

化学物質の構造から毒性を予測する手法を開発し、急性毒性を中心に化学物質の審査やリスク評価に必要な生態毒性情報の取得の加速化を図る研究を実施しています。

これらの事業、プロジェクト、研究は以下のスタッフ組織によって実施されています (所属は当時、敬称略)

<研究・事業担当者>

国立環境研究所 白石寛明、古濱彩子、蓮沼和夫、樋田竜男、西川希、青木康展、  
今井宏治、小田重人、杉山佳代、小松英司、湯田浩太郎、櫻井健郎

大分大学 吉岡義正

大阪大学 高木達也

## ● 過去の環境儀から ●

これまでの環境儀から、化学物質の毒性研究に関するものを紹介します。

### No.46 ナノ粒子・ナノマテリアルの生体への影響

#### —分子サイズにまで小さくなった超微小粒子と生体との反応

ナノマテリアルとは、非常に小さなサイズの物質をいい、きわめて分子に近い生体内挙動を示すので、これまでの粒子とは異なる影響を及ぼす可能性があります。ナノ粒子やナノマテリアルのヒトの健康への影響を中心とした安全性評価について紹介しています。

### No.44 試験管内生命で環境汚染を視る

#### —環境毒性の *in vitro* バイオアッセイ—

環境汚染物質の毒性を評価するため、培養細胞や微生物を用いたさまざまな *in vitro* バイオアッセイ法を開発してきました。こうした試験法は、今後、環境モニタリングにも応用できると期待されています。

### No.38 バイオアッセイによって環境をはかる

#### —持続可能な生態系を目指して

国内で使用される化学物質は年々増えており、個別に管理することが難しくなっています。排水等の環境水の生態影響の大きさを、生物を使って直接測定し、改善目標と手法を提案して、市民が安心して暮らせる環境づくりの研究を紹介しています。

### No.17 有機スズと生殖異常

#### —海産巻貝に及ぼす内分泌かく乱物質の影響

巻貝に及ぼす「有機スズ」の内分泌かく乱作用について、自然界における影響を明らかにするためのフィールド研究と、その原因を探るための実験室における雄性化メカニズム研究の動向を紹介しています。

### No.1 環境中の「ホルモン様化学物質」の生殖・発生影響に関する研究

環境ホルモン（内分泌かく乱物質）であるダイオキシンの哺乳類の生殖や発生に及ぼす影響に関する研究を紹介しています。

## 環境儀 No.47

—国立環境研究所の研究情報誌—

2013年1月31日発行

編集 国立環境研究所編集委員会

(担当 WG: 竹中明夫、白石寛明、古濱彩子、田中嘉成、鈴木武博、佐治光、滝村朗)

発行 独立行政法人 国立環境研究所

〒305-8506 茨城県つくば市小野川16-2

問合せ先 (出版物の入手) 国立環境研究所情報企画室 029(850)2343

(出版物の内容) // 企画部広報室 029(850)2310

環境儀は国立環境研究所のホームページでもご覧になれます。

<http://www.nies.go.jp/kanko/kankyogi/index.html>

編集協力 有限会社サイテック・コミュニケーションズ

〒101-0052 東京都千代田区神田小川町3-14-3 イルサ202

無断転載を禁じます

リサイクル適性の表示: 紙へリサイクル可

本冊子は、グリーン購入法に基づく基本方針における「印刷」に係る判断の基準にしたがい、印刷用の紙へのリサイクルに適した材料「Aランク」のみを用いて作製しています。

## 「環境儀」既刊の紹介

<b>No.1</b> 2001年 7月	環境中の「ホルモン様化学物質」の生殖・発生影響に関する研究	<b>No.24</b> 2007年 4月	21世紀の廃棄物最終処分場—高規格最終処分システムの研究
<b>No.2</b> 2001年 10月	地球温暖化の影響と対策—AIM:アジア太平洋地域における温暖化対策統合評価モデル	<b>No.25</b> 2007年 7月	環境知覚研究の勧め—好ましい環境をめざして
<b>No.3</b> 2002年 1月	干潟・浅海域—生物による水質浄化に関する研究	<b>No.26</b> 2007年 10月	成層圏オゾン層の行方—3次元化学モデルで見えるオゾン層回復予測
<b>No.4</b> 2002年 4月	熱帯林—持続可能な森林管理をめざして	<b>No.27</b> 2008年 1月	アレルギー性疾患への環境科学物質の影響
<b>No.5</b> 2002年 7月	VOC—揮発性有機化合物による都市大気汚染	<b>No.28</b> 2008年 4月	森の息づかいを測る—森林生態系のCO <sub>2</sub> フラックス観測研究
<b>No.6</b> 2002年 10月	海の呼吸—北太平洋海洋表層のCO <sub>2</sub> 吸収に関する研究	<b>No.29</b> 2008年 7月	ライダーネットワークの展開—東アジア地域のエアロゾルの挙動解明を目指して
<b>No.7</b> 2003年 1月	バイオ・エコエンジニアリング—開発途上国の水環境改善をめざして	<b>No.30</b> 2008年 10月	河川生態系への人為的影響に関する評価—よりよい流域環境を未来に残す
<b>No.8</b> 2003年 4月	黄砂研究最前線—科学的観測手法で黄砂の流れを遡る	<b>No.31</b> 2009年 1月	有害廃棄物の処理—アスベスト、PCB処理の一翼を担う分析研究
<b>No.9</b> 2003年 7月	湖沼のエコシステム—持続可能な利用と保全をめざして	<b>No.32</b> 2009年 4月	熱中症の原因を探る—救急搬送データから見るその実態と将来予測
<b>No.10</b> 2003年 10月	オゾン層変動の機構解明—宇宙から探る地球の大気を探る	<b>No.33</b> 2009年 7月	越境大気汚染の日本への影響—光化学オキシダント増加の謎
<b>No.11</b> 2004年 1月	持続可能な交通への道—環境負荷の少ない乗り物の普及をめざして	<b>No.34</b> 2010年 3月	セイリング型洋上風力発電システム構想—海を旅するウィンドファーム
<b>No.12</b> 2004年 4月	東アジアの広域大気汚染—国境を越える酸性雨	<b>No.35</b> 2010年 1月	環境負荷を低減する産業・生活排水の処理システム—低濃度有機性排水処理の「省」「創」エネ化—
<b>No.13</b> 2004年 7月	難分解性溶存有機物—湖沼環境研究の新展開	<b>No.36</b> 2010年 4月	日本低炭素社会シナリオ研究—2050年温室効果ガス70%削減への道筋
<b>No.14</b> 2004年 10月	マテリアルフロー分析—モノの流れから循環型社会・経済を考える	<b>No.37</b> 2010年 7月	科学の目で見える生物多様性—空の目とミクロの目
<b>No.15</b> 2005年 1月	干潟の生態系—その機能評価と類型化	<b>No.38</b> 2010年 10月	バイオアッセイによって環境をはかる—持続可能な生態系を目指して
<b>No.16</b> 2005年 4月	長江流域で検証する「流域圏環境管理」のあり方	<b>No.39</b> 2011年 1月	「シリカ欠損仮説」と海域生態系の変質—フェリーを利用してそれらの因果関係を探る
<b>No.17</b> 2005年 7月	有機スズと生殖異常—海産巻貝に及ぼす内分泌かく乱化学物質の影響	<b>No.40</b> 2011年 4月	VOCと地球環境—大気中揮発性有機化合物の実態解明を目指して
<b>No.18</b> 2005年 10月	外来生物による生物多様性への影響を探る	<b>No.41</b> 2011年 7月	宇宙から地球の息吹を探る—炭素循環の解明を目指して
<b>No.19</b> 2006年 1月	最先端の気候モデルで予測する「地球温暖化」	<b>No.42</b> 2011年 10月	環境研究 for Asia/in Asia/with Asia—持続可能なアジアに向けて
<b>No.20</b> 2006年 4月	地球環境保全に向けた国際合意をめざして—温暖化対策における社会科学的方法	<b>No.43</b> 2012年 1月	藻類の系統保存—微細藻類と絶滅が危惧される藻類
<b>No.21</b> 2006年 7月	中国の都市大気汚染と健康影響	<b>No.44</b> 2012年 4月	試験管内生命で環境汚染を視る—環境毒性のin vitro バイオアッセイ
<b>No.22</b> 2006年 10月	微小粒子の健康影響—アレルギーと循環機能	<b>No.45</b> 2012年 7月	干潟の生き物のはたらきを探る—浅海域の環境変動が生物に及ぼす影響
<b>No.23</b> 2007年 1月	地球規模の海洋汚染—観測と実態	<b>No.46</b> 2012年 10月	ナノ粒子・ナノマテリアルの生体への影響—分子サイズにまで小さくなった超微小粒子と生体との反応

### 「環境儀」

地球儀が地球上の自分の位置を知るための道具であるように、「環境儀」という命名には、われわれを取り巻く多様な環境問題の中で、われわれは今どこに位置するのか、どこに向かおうとしているのか、それを明確に指し示すべしという意図が込められています。「環境儀」に正確な地図・行路を書き込んでいくことが、環境研究に携わる者の任務であると考えています。

2001年 7月 合志 陽一  
(環境儀第1号「発刊に当たって」より抜粋)



このロゴマークは国立環境研究所の英語文字 N.I.E.S で構成されています。N=波(大気と水)、I=木(生命)、E.Sで構成される○で地球(世界)を表現しています。ロゴマーク全体が風を切っただけに進もうとする動きは、研究所の躍動性・進歩・向上・発展を表現しています。