

国立環境研究所特別研究報告

Report of Special Research from the National Institute for Environmental Studies, Japan

SR - 61 - 2003

化学物質環境リスクに関する調査・研究 (中間報告)

Research on Environmental Risk by Chemical Substances

平成 13 ~ 14 年度

FY 2001 ~ 2002

NIES



独立行政法人 国立環境研究所

NATIONAL INSTITUTE FOR ENVIRONMENTAL STUDIES

<http://www.nies.go.jp/index-j.html>

化学物質環境リスクに関する調査・研究
(中間報告)

Research on Environmental Risk by Chemical Substances

平成 13 ~ 14 年度

FY 2001 ~ 2002

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」
(期間 平成 13 ~ 14 年度)

政策対応型調査・研究責任者：中杉修身
政策対応型調査・研究幹事：中杉修身
報告書編集担当：中杉修身

序

本報告書は、平成 13～17 年度の 5 カ年の予定で実施されている政策対応型調査・研究『化学物質のリスク管理に関する研究 - 効率的な化学物質環境リスク管理のための高精度リスク評価手法等の開発に関する研究 -』の平成 13～14 年度、前期 2 年間の研究成果を取りまとめたものです。研究半ばではありますが、中間報告としてこれまでの研究過程とその成果を公表することで、ご批判を仰ぎ、研究の今後の推進に役立てたいと考えております。

PRTR 制度の開始、ダイオキシン類対策法や土壤汚染対策法の制定、化審法の改正など、化学物質環境リスクは新たな問題が発生するたびに管理が強化されてきていますが、どうしても問題の複雑化、多様化を後追いする形になっており、このことが化学物質に対する国民の不安を解消できていない大きな理由となっています。化学物質環境リスクは十分に解明されてから対処するのは手遅れになるおそれが高く、不確実性の存在する中で対応する必要がありますが、安全を考慮しすぎるとリスク管理に要するコストが増大し、逆に考慮が不足すると感受性の高い人や生物に対する影響を防ぐことができないことが懸念されます。これらの問題を解消するためには、化学物質環境リスクを高精度、かつ効率的に評価・管理していくことが必要となります。また、国民の不安を解消するには、化学物質環境リスクに係わる情報を分かりやすい形で伝えていくことが必要です。

化学物質環境リスク研究センターは、化学物質環境リスクに関する政策を支援する政策対応型調査・研究センターとして、政府が実施するリスク管理政策を日常的に支援する業務を行うとともに、以上の課題の解決に向けて政策対応型調査・研究「化学物質環境リスクに関する調査・研究 - 効率的な化学物質環境リスク管理のための高精度リスク評価手法等の開発に関する研究 -」を実施しています。この研究の中では、化学物質審査の高精度化、リスクコミュニケーションの促進など、現状のリスク管理方策の改良に資するための 3 つの研究課題と、複合曝露や感受性要因の考慮、バイオアッセイの導入など、リスク管理方策の将来的な見直しに資する 4 つの研究課題を取り上げて実施しています。本研究で得られた研究成果は随時、化学物質環境リスク管理の仕組みの中に取り入れられ、化学物質環境リスクの低減に寄与できるものと考えております。

平成 15 年 11 月

独立行政法人 国立環境研究所
理事長 合 志 陽 一

目 次

| | |
|--|----|
| 1 研究の目的と経緯..... | 1 |
| 1.1 研究の目的 | 1 |
| 1.2 研究の全体フレーム | 1 |
| 1.3 これまでの研究成果の概要 | 2 |
| 2 研究の成果..... | 4 |
| 2.1 行政的な要請に基づき実施している研究課題 | 4 |
| 2.1.1 少ない情報による曝露評価手法の開発 | 4 |
| 2.1.2 生物種別の毒性試験に基づく生態リスク評価手法の高度化 | 12 |
| 2.1.3 リスクコミュニケーションの促進 | 16 |
| 2.2 リスク管理の将来的展開を目指した研究 | 19 |
| 2.2.1 空間的・時間的変動を考慮した曝露評価手法の開発 | 19 |
| 2.2.2 感受性要因の解明とそれを考慮した健康リスク管理手法の開発 | 23 |
| 2.2.3 複合曝露による健康リスク評価手法の開発 | 28 |
| 2.2.4 リスク管理へのバイオアッセイ手法の活用 | 31 |
| 2.3 今後の課題と展望 | 35 |
| 2.3.1 政策的な要請に基づき実施している研究課題 | 35 |
| 2.3.2 リスク管理の将来的な展開を目指した研究課題 | 35 |
| [資料] | |
| 研究の組織と研究課題の構成..... | 39 |
| 1 研究の組織..... | 39 |
| 2 研究課題と担当者..... | 39 |
| 研究成果発表一覧..... | 41 |
| 1 誌上発表..... | 41 |
| 2 口頭発表..... | 44 |

1 研究の目的と経緯

1.1 研究の目的

ダイオキシン類，内分泌攪乱化学物質など，化学物質汚染はますます複雑化，多様化しており，人の健康や生態系に取り返しのつかない被害をもたらすおそれがある。このため，予防的アプローチに基づくリスク管理が求められているが，その基となるリスク評価が適切に行われないと，影響を受けやすい人や生物を切り捨てることになりかねない。これを防ぐには，これまで考慮されてこなかった要素を組み込んだ高精度のリスク評価手法を確立する必要がある。一方，精度の高いリスク評価を行うには多くの情報を必要とし，その整備がリスク管理コストを増大させるおそれがある。コストを抑制しながら的確にリスク管理を行うには，段階的にリスク評価を進め，対象を絞り込んで高精度のリスク評価を行う必要がある。このためには，より少ないデータに基づくリスク評価手法や包括的に有害性を把握する手法の実用化が必要となる。また，リスク管理コストの増大を防ぐには，リスク情報の正確な理解に基づく社会合意を促進するリスクコミュニケーションが重要となるが，そのためにはリスク情報の加工・提供方法を工夫する必要がある。

このような問題意識の下で，化学物質環境リスク研究センターでは，化学物質の審査や環境リスク初期評価といったルーチンのリスク管理政策や土壤汚染対策法や化審法など法制度の制・改定などを支援する業務を行うとともに，リスク管理政策を高度化するための研究を行っている。政策対応型調査・研究センターとして，現行のリスク管理政策の要請を受けた課題についての研究を進めるとともに，リスク管理政策のさらなる展開を目指して解決すべき課題を取り上げて研究を進めている。

1.2 研究の全体フレーム

PRTR 制度の開始，化審法の改正，生態リスク管理の強化，土壤汚染対策法の制定，POPs に対する国際的な取り組みなど，化学物質リスク管理政策は新たな展開を見せているが，これらの施策を円滑に推進するために解決すべき課題について科学的な検討が要請されている。

化学物質の審査の見直しの中では，指定化学物質の審査の促進，リスク評価に基づく新規化学物質の審査の導

入，生態リスクの審査手順の確立などが課題となっている。このうち，新規化学物質および指定化学物質の審査については，限られた情報に基づき曝露量を推定できるモデルの開発を進めている。生態リスクについては，化学物質の審査や環境基準の設定などにあって用いられる生物種別の毒性試験結果に基づく評価を補完するために，生物種による感受性の違いを踏まえた構造活性相関手法の確立を目指した研究を進めている。また，OECD で各国が協調して進めている生態毒性試験法についての検討を行い，ガイドラインの策定に必要な知見を提供している。

PRTR 制度が開始されたが，その結果を有効に活用することにより，リスクコミュニケーションが促進されることが期待されている。土壤汚染対策法の施行にあってもリスクコミュニケーションが重要視されている。そこで，化学物質環境リスクの現状の的確な理解の促進を図るために，PRTR の報告・推計データの解析・公表を予定するとともに，その理解を助ける情報を搭載したデータベースを使いやすい形で作成し，インターネット上で公開している。また，環境省が地方自治体向けに開発している PRTR 活用システムにモデルを提供している。さらに，周辺住民とのリスクコミュニケーションを支援するための専門家関与の仕方について検討している。

一方，健康リスクを中心に，曝露の空間的・時間的変動，感受性の違い，複合曝露など，現行のリスク管理には十分に取り込まれていない重要な要素について検討を行い，その成果を取り込んだリスク管理手法を目指した研究を進めている。曝露の変動については，他の研究プロジェクトと連携してリスク評価・管理に係る情報の統合管理システムの研究を進めている。感受性要因については，感受性を左右する遺伝的要因の探索を行い，それらを考慮した健康リスク管理手法の確立を目指している。複合曝露については，相加性に基づく複合曝露指標の検討を行うとともに，相乗あるいは拮抗作用について予備的な検討を行っている。

また，多様な化学物質によるリスクを包括的に把握できる手法として期待されているバイオアッセイ手法について，その実用化に向けて具備すべき条件を明らかに

し、それらの条件からバイオアッセイ手法の評価を試みるとともに、バイオアッセイに基づく総合指標の確立に向けて、バイオアッセイと動物実験の比較実験を行っている。

1.3 これまでの研究成果の概要

(1) 政策的な要請に基づき実施している研究課題

1) 少ない情報による曝露評価手法の開発

新規化学物質の事前審査に曝露評価を導入するために、有害大気汚染物質のモニタリング結果を被説明変数、人間活動や化学物質の性状に関する指標を説明変数とした重回帰分析によるモデルを作成した。また、指定化学物質の曝露評価への活用を目指して既存のモデルをベースとしてモデルの構築・改良を進めた。その結果、以下のような成果を得た。

統計モデルでは、論理的に変数の符号が整合した比較的良好な回帰式が得られ、8割以上の予測値が実測値の ± 1 オーダーの範囲におさまった。さらに、非意図的生成を説明変数に加えることにより、ほとんどが ± 1 オーダーの範囲におさまったが、変数の有意性や符号などに課題が残った。

多媒体モデルとして広く使われている USES をエクセルファイル化し、対話形式で評価の内容を確認したり、評価式や環境パラメータなどの計算条件を容易に変更できるように改良した。

水環境経由のリスクが特に懸念される環境残留性化学物質の挙動を記述するため、流量変化とそれに伴う底質の巻き上げを考慮した1次元河川の不定流・河床変動型の水理水質モデルを構築した。

既存の海水流動モデルを改良し、さらに生態毒性モデルと組み合わせた内湾モデルを構築し、東京湾のビスフェノールAの挙動予測に適用し、水質濃度の予測値と実測値の間で良好な相関を得た。

2) 生物種別の毒性試験に基づく生態リスク評価手法の高度化

環境省が環境リスク初期評価にあたって収集・評価した毒性試験結果を用い、藻類、甲殻類および魚類の毒性試験結果を比較した。一方、生態毒性試験については、底質試験法のドラフトの我が国への適用可能性を検討するとともに、藻類試験法結果の2つの評価方法について比較した。その結果、以下のような成果を得た。

アミン類、特に芳香族アミン類は他の化学物質群よ

りも甲殻類の藻類や魚類に比した毒性値の比が小さく、アミン類は他の化学物質群よりも甲殻類に対し相対的に強い毒性を示すことが分かった。

クロロアルケン類の中でも、1,3-ジクロロプロペンやテトラクロロエチレンが甲殻類などに対し、相対的に強い毒性を示すなど、特徴的な傾向が見られることが分かった。

底質毒性試験法の対象生物にセスジユスリカ、その餌にホウレンソウなど、日本産の種が使えることを明らかにした。また、通気量や通気位置について羽化阻害を起こさない条件を明らかにした。

藻類試験結果の評価方法については、GHS (Global Harmonized System) のクライテリアに記載される方法よりもオプションとされる方法の方が感度が高く、よい結果を与えることが分かった。

3) リスク情報加工・提供方法の開発

化学物質リスクに関する社会的理解の促進を目指して、データベースの充実・改良を図り、インターネット上で公開するとともに、事業者が周辺住民とリスクコミュニケーションを図る方法を探るため、事業者による住民説明会の参加者に対し、アンケート調査を実施した結果、以下のような成果を得た。

既公開の化学物質データベースに2つの情報検索ページを追加するとともに、既存化学物質や農薬など、データの充実を図り、月平均で30万件を超えるヒットを得た。

2つの事業者説明会での意識調査結果から、説明の仕方では住民の不安感の解消に差があること、不安感を解消するために住民がさらなる情報公開や分かりやすい説明を求めていることが分かった。

(2) リスク管理の将来的な展開を目指した研究課題

1) 空間的・時間的変動を考慮した曝露評価手法の開発

曝露評価の基本システムとする統合情報システムの構築に向けて、他プロジェクトとの連携の下で、河川構造データベースの開発とモデルの組み込み、空間データ変換に基づく変動を考慮した曝露評価手法の検討と、総合情報システムの開発を分担して実施した結果、以下のような成果を得た。

全国約40,000の単位流域・河道からなる河川構造データベースを構築し、平均勾配、定常流量など

のデータを整備するとともに、別途開発した河川モデルを搭載し、信濃川水系においてモリネートを対象に試算を行い、システムの計算機能を確認した。

作成した空間データ変換に基づく曝露評価手法をダイオキシン類を対象に適用し、インベントリの空間分布から大気濃度の分布を求め、それに人口分布を重ね合わせて曝露分布を求める試算を行った。

2) 感受性要因の解明とそれを考慮した健康リスク管理手法の開発

化学物質に対する感受性を支配する遺伝的要因を探るために、インフォームドコンセントの下で採取した血液からDNAを抽出し、アセトアルデヒドデヒドロゲナーゼ2における一塩基多型頻度を調べた。また、中国の慢性ヒ素中毒地区で住民から採取した生体試料と彼らが用いる飲料水や石炭中のヒ素の分析を行い、曝露経路について考察するとともに、曝露量と中毒症状の関連を調べた。その結果、以下のような成果を得た。

アセトアルデヒドデヒドロゲナーゼ2の2カ所の一塩基多型のうち、今回の対象集団では1カ所の一塩基多型は見られないが、活性中心の一塩基多型は日本人の標準とほぼ一致することが分かった。

中国の慢性ヒ素中毒地区の調査では、尿中のヒ素濃度と中毒症状の間には関係が見いだせなかったが、高いヒ素の代謝能を有する住民がおり、ヒ素化合物に対する感受性の違いがあるものと考えられた。

3) 複合曝露による健康リスク評価手法の開発

有害大気汚染物質のモニタリング結果を用い、複合曝露の状況を確認するとともに、独自に算定したユニットリスクを用い、相加性を仮定して5物質の複合曝露による発がんリスクを算定した。また、大気環境基準をベースとした複合曝露リスク指標の試算を行った。この結

果、以下のような成果を得た。

人口の多い大都市で複合発がんリスクが高い傾向が見られ、ホルムアルデヒドの寄与が大きく、揮発性有機塩素化合物の寄与は小さいことが分かった。大気濃度を大気環境基準で割って合計するリスク指標の試算で、この指標によるリスク評価の1つの目安と考えられる1を超える都道府県がいくつか見られた。

4) リスク管理へのバイオアッセイ手法の活用

バイオアッセイ手法のリスク管理への活用に向けて、そのための条件を明らかにするとともに、各種バイオアッセイ手法の評価を進めている。また、総合指標に用いる際に基準設定に必要な健康影響との対応関係を求めるために、遺伝子導入動物を用いた変異原性試験を行い、エームス試験の結果と比較した結果、以下のような成果が得られた。

ベンゾ(a)ピレンをモデル物質として気管内に直接投与した試験で、用量に依存して肺組織の突然変異頻度が上昇することを見いだした。

ディーゼル排気粒子の吸入試験でも3ヵ月間の曝露で突然変異頻度の有意な増加を観察した。1ヵ月の曝露では変化が見られなかったことから、体内蓄積性物質の作用によると考えられた。

既存の研究で得られている肺腫瘍発生率とベンゾ(a)ピレンあるいはディーゼル排気粒子との関係と本研究で得られた関係から、突然変異頻度と肺腫瘍発生率の関係を算定した。

さらに、ベンゾ(a)ピレンあるいはディーゼル排気粒子によるエームス試験の結果から、突然変異頻度とエームス試験による変異原比活性の関係を求めた。

2 研究の成果

2.1 行政的な要請に基づき実施している研究課題

2.1.1 少ない情報による曝露評価手法の開発

(1) 研究目的と方法

新規化学物質の事前審査は分解性試験、蓄積性試験と毒性試験の結果に基づいており、届け出られた製造・輸入予定量や用途は考慮されるが、曝露が十分に評価された形では行われていない。製造・輸入予定量や用途と水溶解度などの物理化学的性状に基づいて環境濃度を予測できれば、より現実に近い形での曝露評価に基づく審査が可能となり、用途制限など、幅広い選択肢によるリスク管理が可能となる。しかし、これまで開発されてきた環境濃度予測モデルは予測精度を上げることを目指しており、限られた情報に基づく予測モデルは開発されて来なかった。そこで、既存化学物質について環境濃度の測定結果と製造・輸入量、用途や性状とを統計的に解析し、新規化学物質の届出時に得られるデータに基づく予測モデルの開発を行った。

一方、指定化学物質の審査では、詳細な毒性試験で得られたデータに基づきリスク評価を行って、特定化学物質としての規制の必要性を検討している。この際の曝露評価には主に環境モニタリング結果が用いられてきたが、環境濃度が測定されている指定化学物質の数は必ずしも多くない。そこで、指定化学物質の審査にあたって曝露評価を行うための予測モデルシステムの構築を試みた。既存の予測モデルを収集・評価し、その中から指定化学物質の審査に活用できるモデルとして多媒体モデル、河川モデルおよび海洋モデルを選定して、我が国の環境へ適用できる形に改良を加えた。

(2) これまでの研究成果

1) 限られた情報に基づく統計予測モデルの開発

限られた情報に基づいて環境濃度をある程度の精度で予測できるモデルとして、大気濃度を対象とした簡易な統計予測モデルの構築を試みた。過去に環境省の報告書で大気、水質および底質について重回帰分析に基づくモデルが検討されている。しかし、当時は環境濃度の測定は限られた地点でしか行われておらず、また不検出データが多かった。最近では高い密度で環境濃度の測定が行われており、これらのモニタリング結果を用いてより精

度の高い統計予測モデルの開発を試みた。

水質と底質についてはすでに嶋津らと共同して検討を行っており、PRTRのパイロット調査の結果でも化学物質の大部分が大気に放出されていることから、本研究では大気濃度のモニタリング結果を被説明変数とし、環境への侵入量と環境中での挙動を表す変数を説明変数とした変数選択型重回帰分析を行った。

被説明変数としては「平成12年度地方公共団体等における有害大気汚染物質モニタリング調査結果」を用いた。全国307の測定地点における有害大気汚染物質の優先取組物質のモニタリング結果のうち、揮発性有機化合物であるベンゼン、トリクロロエチレン、テトラクロロエチレン、ジクロロメタン、アクリロニトリル、塩化ビニルモノマー、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、1,3-ブタジエン、酸化エチレン、アセトアルデヒドとホルムアルデヒドを取り上げ、濃度データをGIS上に整備した。化学物質の環境侵入量を表す説明変数として需要量（製造量をベースとして輸入量と輸出量を勘案したもの）と用途を、その空間分布を表す説明変数としてモニタリング地点の存在する自治体の人口密度や工業出荷額密度を用いた。環境中での挙動を表す説明変数としては、大気と水との間の移動に係わるヘンリー定数と大気中での分解しやすさを表すOHラジカルとの反応速度を用いた。用途については、主に原材料に用いられ、環境への排出割合の小さいものには1を、溶剤など開放的な用途に用いられ、環境への侵入割合の高いものには3を、その中間のものには2をダミー変数として与えた。

モニタリングデータが得られた12物質のうち、ベンゼン、トリクロロエチレン、テトラクロロエチレン、ジクロロメタンおよびアクリロニトリルの5物質のデータを解析してモデルを構築し、残りの7物質のモニタリングデータを用いてモデルの精度の検証を行った。また、新規化学物質の審査の段階では、環境濃度のオーダーが分かれば十分であると考え、各々の変数の対数をとって解析を行った。

5物質の大気濃度の対数を被説明変数とし、人口密度、工業出荷額密度、需要量、ヘンリー定数、OHラジカル反応速度の対数値と用途のダミー変数を説明変数として変数選択型重回帰分析を行った結果、自由度調整済

み決定係数 (R^{2*}) が 0.67 と比較的高い回帰式が得られた (表 1)。偏回帰係数の符号は、OH ラジカル反応速度は負、ヘンリー - 定数は正、社会条件に関する説明変数はすべて正となるなど理論的に予想されるものと一致した。また、すべての偏回帰係数の有意差判定確率は 0.05 以下であり、用いた変数の説明力が大きいことが分かる。特に、用途の寄与が大きく、用途を説明変数に加えることにより R^{2*} は 0.46 から 0.67 と大幅に増加した。この回帰式を用いた予測値と実測値の関係を図 1 に示すが、予測値は実測値の ± 1 オーダーの範囲内にほとんどすべてが収まった。

次いで、この統計予測モデルによる大気濃度の予測可能性を検証するため、検証用の 7 物質にこのモデルを適用し、得られた予測値と実測値との関係を調べた。図 2 にその結果を示す。おおむね 8 割以上で予測値は実測値の ± 1 オーダーの範囲内に入っているが、ホルムアルデヒドとアセトアルデヒドは予測値より実測値が 1 オーダーを超えて高いサンプルがかなりある。一方、酸化エチ

レン、1,2-ジクロロエタン、塩化ビニルモノマーは、実測値より予測値が高めに出る傾向が見られる。これら 2 群の化学物質を比較すると、アルデヒド類は開放的用途で用いられる割合が高いのに対し、1,2-ジクロロエタンや塩化ビニルモノマーはほとんどが合成原料として用いられ、環境中に放出される割合が低い。用途についてはダミー変数を与え、用途による環境放出割合の違いに配慮したが、まだ十分に説明しきれていない可能性がある。しかし、ホルムアルデヒドは自動車排ガスから検出されるなど、非意図的な生成も知られている。

そこで、改めて非意図的生成の可能性についてもダミー変数を与え、5 物質のデータを基に重回帰分析を行った。一定程度の非意図的生成が考えられる化学物質に 2、非意図的生成が知られていない化学物質に 1 をダミー変数として与え、変数選択型重回帰分析を行った。その結果を表 2、図 3 および 4 に示すが、ホルムアルデヒドやアセトアルデヒドなども ± 1 オーダーの範囲内に収まるようになった。しかし、偏回帰係数の符号のう

表 1 得られた偏回帰係数と有意差判定確率

| 説明変数 | 偏回帰係数 | 標準偏回帰係数 | F 値 | 有意差判定確率 | T 値 |
|-------------|-------|---------|-------|---------|--------|
| 人口密度 | 0.16 | 0.13 | 34.3 | 6E-09 | 5.86 |
| 工業出荷額密度 | 0.23 | 0.23 | 117.6 | 2E-26 | 10.84 |
| 需要量 | 0.26 | 0.31 | 292.0 | 8E-60 | 17.09 |
| ヘンリー定数 | 0.09 | 0.10 | 23.6 | 1E-06 | 4.86 |
| OH ラジカル反応速度 | -0.50 | -0.44 | 537.6 | 2E-101 | -23.19 |
| 用途 | 0.72 | 0.52 | 887.9 | 7E-153 | 29.80 |
| 定数項 | -6.87 | | | | -21.40 |

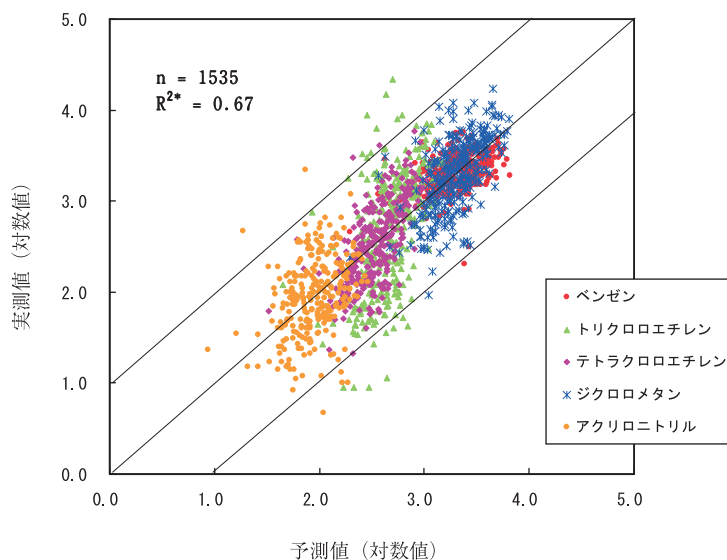


図 1 大気濃度の統計予測モデルによる予測値と実測値の比較 (対数値)

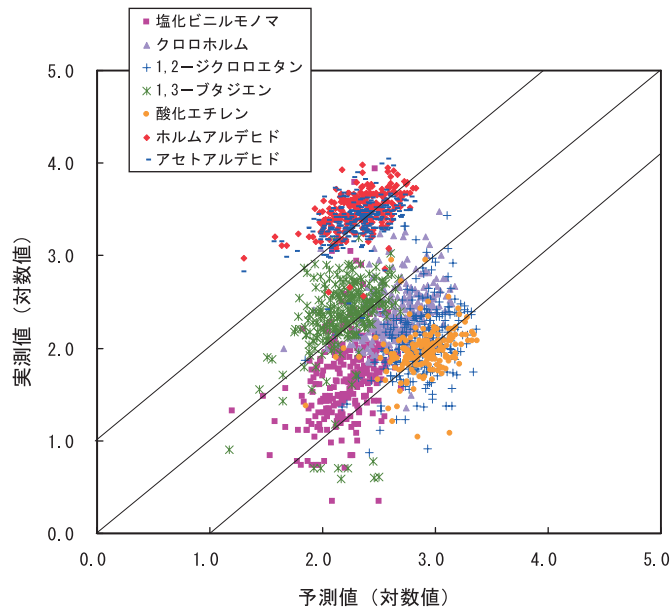


図2 統計予測モデルの検証 (対数値)

表2 得られた偏回帰係数と有意差判定確率 (非意図的生成を考慮した場合)

| 説明変数 | 偏回帰係数 | 標準偏回帰係数 | 有意差判定確率 |
|-------------|-------|---------|---------|
| 人口密度 | 0.16 | 0.13 | 6E-09 |
| 工業出荷額密度 | 0.23 | 0.23 | 2E-26 |
| 需要量 | 0.06 | 0.07 | 1 |
| ヘンリー定数 | -0.02 | -0.02 | 1 |
| OH ラジカル反応速度 | -0.50 | -0.44 | 1 |
| 用途 | 0.70 | 0.51 | 1 |
| 非意図的生成 | 0.37 | 0.22 | 1 |
| 定数項 | -6.87 | | |

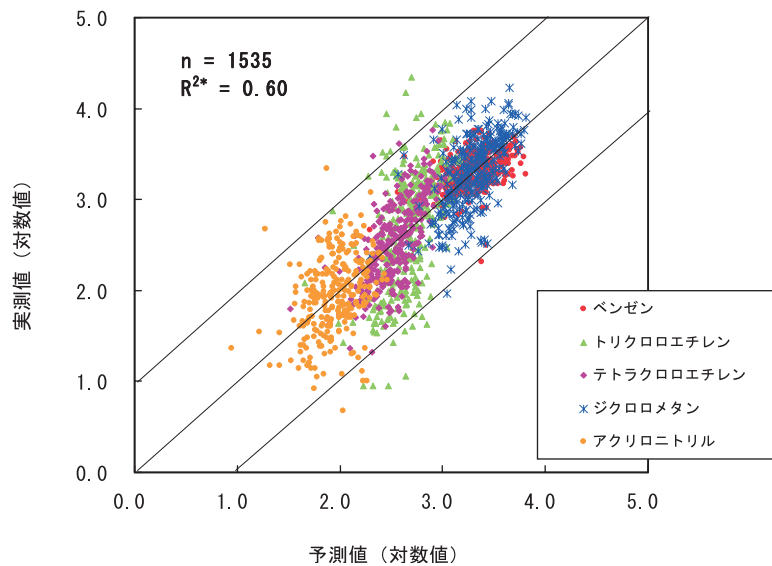


図3 非意図的生成を考慮した大気濃度の統計予測モデルによる予測値と実測値の比較 (対数値)

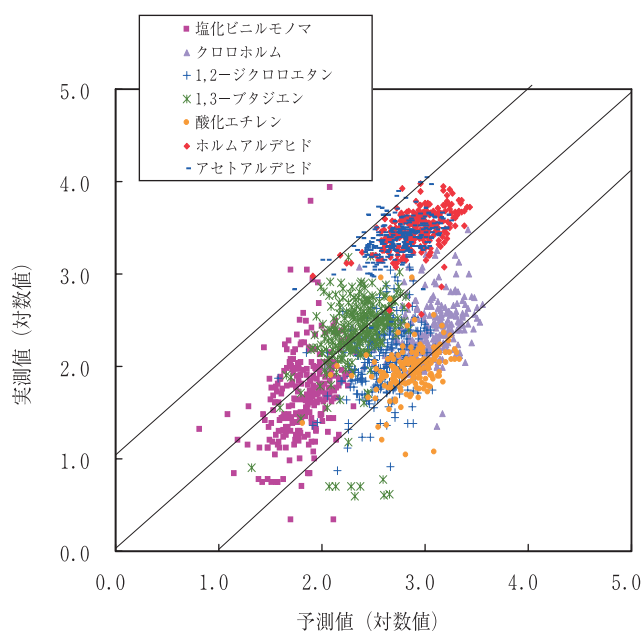


図4 非意図的生成を考慮した統計予測モデルの検証 (対数値)

ち、ヘンリー定数がマイナスとなり、挙動から考えられるのとは逆の結果になった。また、人口密度と工業出荷額密度以外の変数は有意でなくなり、化学物質ごとに見ると分布は立ったままで人口密度や製造品出荷額密度も地域分布を十分に説明し切れていないものと考えられる。

2) 多媒体モデルの開発

多媒体モデルは、化学物質の環境中での挙動を考慮し、水、底質、土壌、大気、生物中など、複数の環境媒体での残留濃度を予測するものである。これまでも、リスク管理政策での利用を念頭において多様なモデルが開発されているが、その中で USES はオランダの国立公衆衛生・環境保護研究所 (RIVM) が行政機関によるリスク管理のための規制や新規・既存化学物質の評価を助ける目的で開発したモデルであり、化学物質の環境中での挙動を予測し、人や生物に対するリスクを評価する統合評価プログラムである。我が国が世界に向けて提示したモデルには Multi-phase Non-Steady state Equilibrium Model (MNSEM) があり、若干の改良を加えられた NMSEM2 を本センターのモデルデータベースでも提供しているが、これらのモデルに係るソフトウェアの改良はあまり進んでいない。一方、USES は現在も開発が進められており、様々な評価式が追加して組み込まれている。USES は、毒性や曝露に関する詳細なデータがない場合に行う初期リスク評価やより多くのデータが入手で

きた時点で行う詳細評価のいずれにも使用できるように開発されている。

環境省リスク評価室の環境リスク初期評価に USES が参考として用いられ、活用されつつあるが、基本的にヨーロッパの環境パラメータに即して作成されているため、我が国に適用するには前提条件の変更・修正が必要となる。これまで我が国でも USES を基に環境設定や中間出力を随時変更しながらの評価できる日本版のプログラムが作成されている。しかし、これらのソフトはプログラム言語で書かれているものがほとんどであり、評価式を確認しながらの作業を想定しておらず、ユーザーが手軽に評価式を変更することができない。そこで、評価式をすべてオープンなモジュールで記述することを目的にエクセルで実行できる多媒体モデル (MUSEM: MUIti-media Simplebox Environmental Model) の開発を行った。USES のバージョン 3.0 (1999, RIVM) を参考に用い、内部のサブモジュールも USES のマニュアルの記載に準拠するものとした。

USES で評価できる地域的スケールは大陸 (デフォルト値はヨーロッパ圏 1,900 km 四方)、地域 (同じく 200 km 四方) と局地 (ポイントソース周辺 1 km 半径) である。局地スケールにおいては対象化学物質の製造・調合・加工・使用・回収の各ライフサイクルの段階別に評価が可能である。USES 内部の評価計算は、対象化学物質の拡散濃度、曝露量 (環境、人および作業従事者) について推算するものであり、推算結果を与えられた毒

性データと合わせてリスク評価を行う。実行形式は次の6つのモジュールからなっている。

初期値の設定：対象物質の物理化学的性状や環境条件の設定等を入力する。

排出量の設定：ユーザーが排出源の設定を行い、内部モジュール (Release Estimation Table) で排出量の予測結果を出力する。

環境中への拡散：初期値の設定から媒体間の分配係数、分解性、移動量などを計算する。サブモジュールである Simple Treat 3.0 を用いると下水処理場で処理された後の物質の挙動を推算できる。環境中濃度の予測には Simple Box 2.0 を用いている。

曝露量の評価：環境中の生物への曝露量、二次汚染、環境からのヒトへの曝露、使用に伴うヒトへの曝露、作業従事者への曝露の評価を行う。作業従事者の曝露量の推定にはサブモジュール EASE を用いる。

影響量の評価：ヒトや生物などへの影響の強さなどを設定または推算する。リスク評価の基礎となる基本的な毒性は予め入力しておく必要がある。

リスクの評価：得られた環境中への拡散濃度、曝露量および影響の強さからリスクを評価し、出力結果として環境影響 (水棲生物、陸棲生物、二次汚染)、健康影響、使用に伴うヒトへの影響、作業従事者に対する影響の評価結果を表示する。

MUSEM の作製にあたり、USES で利用できるいくつかのオプションは省略した。特に、我が国では農薬と化学物質は別体系で審査されるため、農薬の評価モジュールは省略した。化学物質の審査において使用する地域モデルは、USES では Simple box 2.0 と EUSES compatible を選択できる形となっているが、Simple Box のみとした。エクセルファイル化の方法については、USES のマニュアルに記載されている中間値も含めたすべての変数 (USES における Symbol) を表形式で列記し、外部からの入力と内部の演算を1つのシート内 (Main シート) に記述した。このシートを計算エンジンとし、入力シート、サブモジュールのシートを作成した。通常は入力シートである Table シートで入力値 / 中間値を確認しながらの作業を行い、内部の評価式を検討したい場合は Main シートに記述されている数式を操作できるようにした。Simple Box や Simple Treat は元からエクセルで作成されているので、サブモジュールとしてそのまま結合させることとした。また Release

Estimation, EASE などとも USES のマニュアルに沿ってエクセルファイルのテーブルとし、サブモジュールとして加えた。

評価式を全てエクセルで記述することにより、評価式の内容が理解しやすく、変数がどのように計算されたものか、またどの評価式で評価されるのが容易に知ることができる。しかし、全て表形式で示されるため、入力値 / 出力値の区分に注意が必要である。また、プログラムと違ってインターフェースを使いやすくするのに限度があり、印刷出力する場合には必要な箇所を自分で選ぶ必要が生ずるなどのデメリットが生じている。このように、MUSEM は単純計算のみを行う場合には手間がかかるが、ヨーロッパ圏以外の環境設定や評価式そのものに検討を加えたい場合や独自の評価式を作って評価したい場合には有効である。

3) 河川モデルの開発

水環境のリスク評価では、底質などに吸着しやすい化学物質の扱いが特に重要となる。河川での挙動を考える際には、汚泥の巻き上がりなどを動的に考慮する必要があるが、通常は多媒体モデルを用いた定常的な取り扱いでは、河川中での動態を十分に再現することは困難である。そこで、種々の化学物質に対して汎用性があり、簡潔に水中濃度が予測できるよう、流量の変化と汚泥の巻き上げを考慮した1次元河川の不定流・河床変動型の水理モデルに、化学物質の移流、拡散、河床や懸濁態への吸着、河川中での分解を組み合わせた水質予測モデルの開発を試みた。本研究で作成した、泥土の巻き上げと沈降を組み込んだ、1次元不定流計算コードは、急流河川の多い我が国において底泥輸送を考慮する必要のある化学物質のリスク評価に有用であると思われる。

本モデルの計算全体のフローチャートを図5に示す。不定流計算および移流拡散計算には Cubic Interpolated Pseudoparticle (CIP) 法を用い、河床変動計算、物質移行計算と分解計算には Runge-Kutta 法を用いた。環境要素としては、大気、表層水、表層水中の懸濁粒子、浮遊・沈降を繰り返す2種類の粒子からなる泥土とその間隙水、さらに移動しない河床粘土とその間隙水を想定し、化学物質の大気への揮散や粒子から間隙水への移動は二膜理論、固相への吸着は水相と平衡状態が成り立っていると仮定し、水 / 有機炭素分配係数 K_{oc} で説明できるとした。入力データをできるだけ少なくするため、

Kocは水/オクタノール分配係数Kowより算出した。化学物質や底質構成粒子の模式的挙動を図6に示す。また、主要な入力のパラメータを表3に示す。

作成したモデルを用い、基準河川を想定し、入力パラメータ値に対する予測濃度分布の感度解析を行った。泥土の掃流量および浮遊量は流速、粒子径等に大きく依存しており、これらの項目が泥土粒子に吸着して輸送される化学物質の濃度分布に大きな影響を与えた。また、化学物質の吸/脱着速度を記述するために使用されるKowが、化学物質の吸着態/溶存態濃度を決定する重要なパラメータの1つであることが再確認された。

4) 内湾モデルの開発

海洋生態系へ流入する化学物質については、それらの

海洋環境中の挙動および運命、生態系への影響を評価するとともに、対策の立案は化学物質濃度の変化予測とリスク評価を行う必要がある。海洋の場合はモデルによる予測にTwo-Dimensional Link-NodeモデルやBoxモデルなどが適用されてきたが、これらのモデルでは海洋流動に伴う鉛直方向の化学物質の挙動解析や水平的な分布特性の把握に限界があった。最近開発された3次元モデルも溶存態化学物質と懸濁態有機物間の吸脱着しか考慮しなかったため、海洋生物や水産物の体内に蓄積される化学物質を適切に評価できない。そこで、様々な化学物質を適用でき、地域特性、現存データの状況、対象水産物の特性を考慮しながら状態関数の追加や削除が可能な内湾モデルを開発した。

開発したモデルは内湾の流動場を計算する海洋流体力学モデルと化学物質の分布、運命、生態系への影響などをシミュレートする海洋生態毒性モデルの2つで構成されている(図7)。海水流動モデルは、湖、河川、大気

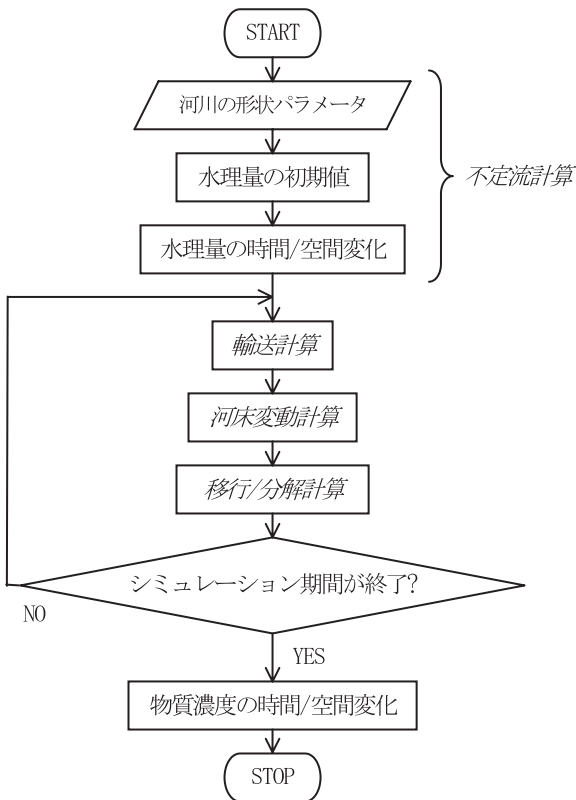


図5 計算の流れ

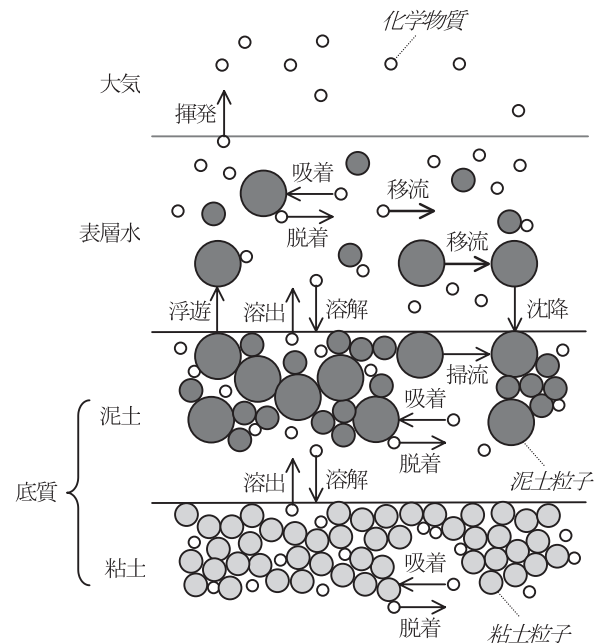


図6 動態モデル

表3 河川モデルの入力パラメータ

| 環境 | | | 化学物質 | |
|--------|--------|-----|--------------|------|
| 河川 | 底質 | その他 | 物理化学的特性 | 速度定数 |
| 上流端の水深 | 粒子の直径 | 風速 | 分子量 | 生物分解 |
| 水面幅 | 粒子の密度 | 温度 | 水/オクタノール分配係数 | 加水分解 |
| 路床勾配 | 間隙率 | | 蒸気圧 | 光分解 |
| 粗度係数 | 厚さ | | 水溶解度 | |
| | 有機炭素割合 | | | |

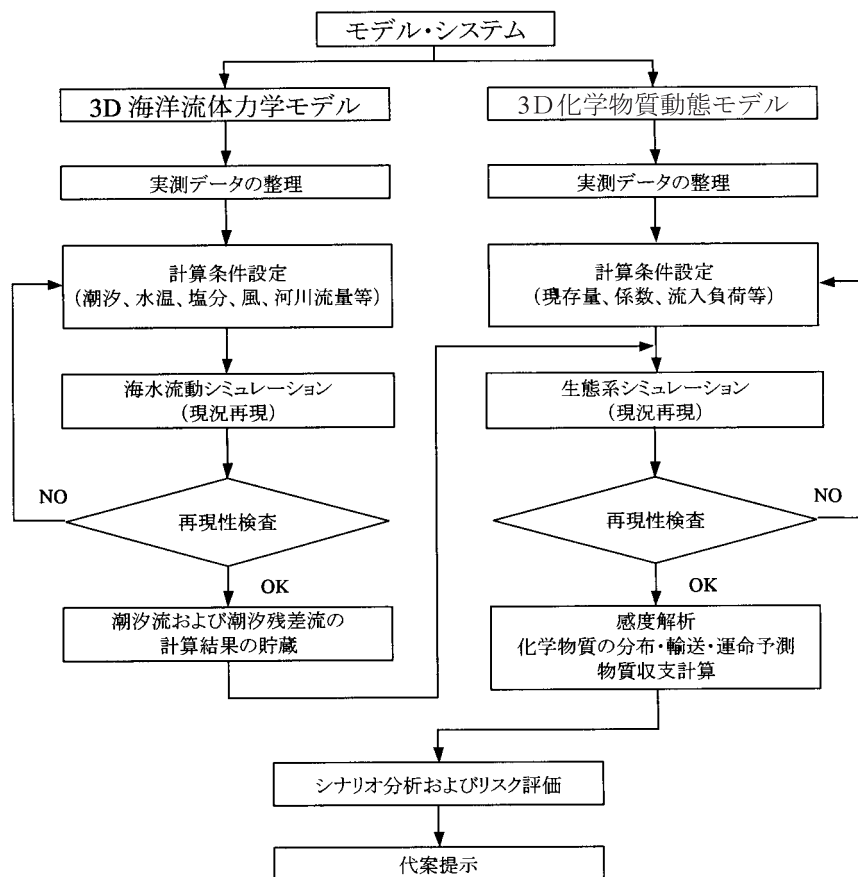


図7 開発した内湾モデルのシミュレーションの流れ

などと比べ簡便に利用できるモデルが少なく、多くの場合、入出力部分のマニュアルが提供されておらず、実際の環境に適用するにはソースコードの判読など、きわめて専門的な知識が必要となる。本研究では海水流動モデルの本体に Princeton Ocean モデル (POM) を選び、これを内湾に適用するために潮汐、河川、風などの影響を考慮できるようにコードの修正を行った。化学物質動態モデルは有限差分法を用い、3次元グリッドモデルとして開発した。この生態毒性モデルは POM などのレイヤタイプだけでなく、レベルタイプの海水流動モデルとも連結できるように設計した。

本モデルで考慮する状態関数は溶存態の濃度、懸濁態有機物中の濃度、プランクトン体内の濃度、魚類体内の濃度、底生生物体内の濃度、底質懸濁態有機物中の濃度、底質間隙水中の濃度などである (図8)。また、必要に応じて各状態関数を追加・削除できるようにした。例えば、養殖生物への影響をシミュレーションする場合、カキのような養殖生物も追加できる。

化学物質の内湾への負荷としては、河川からの負荷、港口からの負荷、航海中の船舶からの負荷、流域からの

負荷、降雨による負荷、大気粒子からの負荷を時空間的に考慮できるようにした。また、流入した化学物質の化学・生物学的な過程として、懸濁態有機物への吸着と脱着、生物の摂取、濃縮および排泄、大気への揮発、底質への沈降と巻き上げを考えるとともに、海洋環境で受ける反応として生分解、光分解、加水分解および酸化分解を考慮した。

開発した内湾モデルを、ビスフェノールAを対象物質に東京湾を対象水域として適用性を検証した。対象海域を水平方向で各1km、鉛直方向に10層に区分した。まず修正されたPOMを使用して東京湾の流動を再現した後、本研究で開発された化学物質動態モデルを使用して溶存態のビスフェノールA、懸濁態有機物中のビスフェノールA、植物プランクトン中のビスフェノールAの分布をシミュレートした。図9に示すように、表層水濃度の予測値と実測値はよい相関を示した。また、このモデルを用いて東京湾におけるビスフェノールAの物質収支を計算した結果を図10に示す。

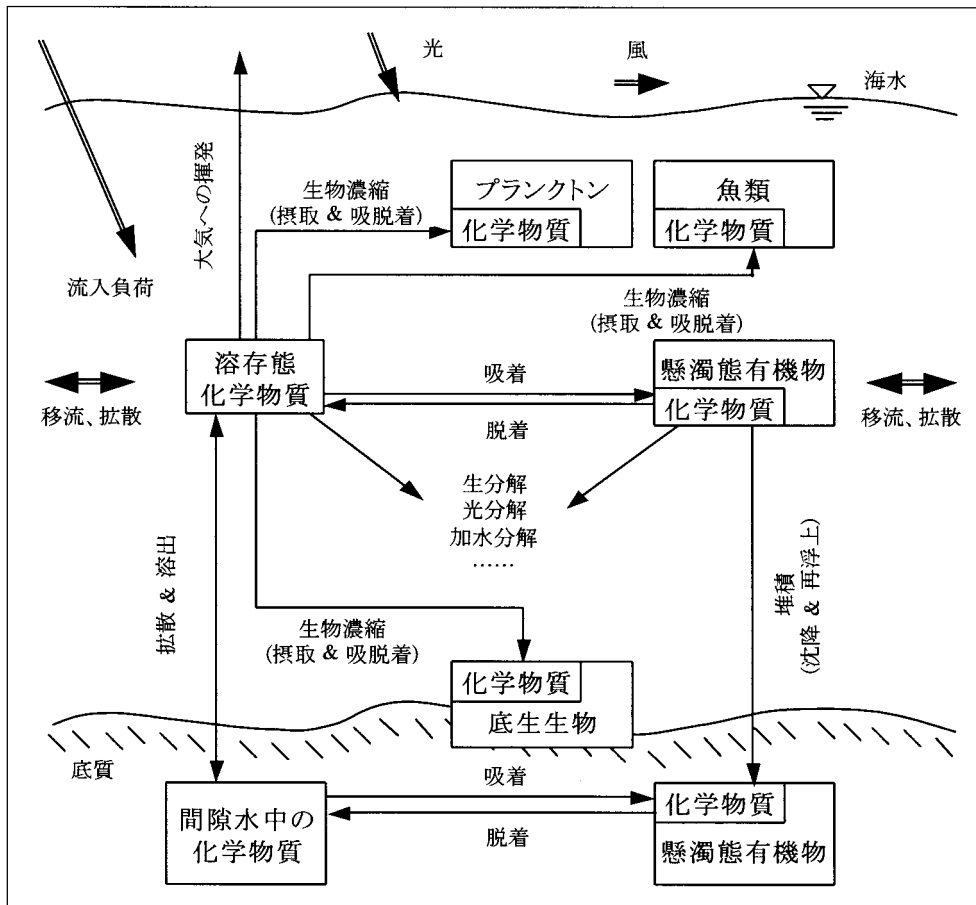


図8 海洋生態系の化学物質の挙動および流動のスキーム

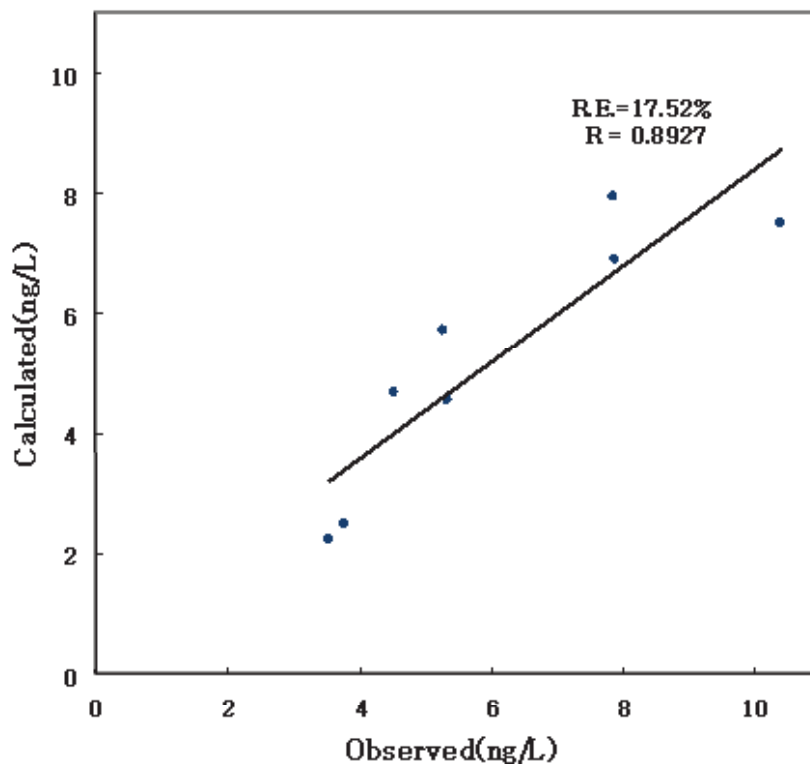


図9 作成した内湾モデルによるビスフェノールAの表層水濃度の予測値と実測値の比較

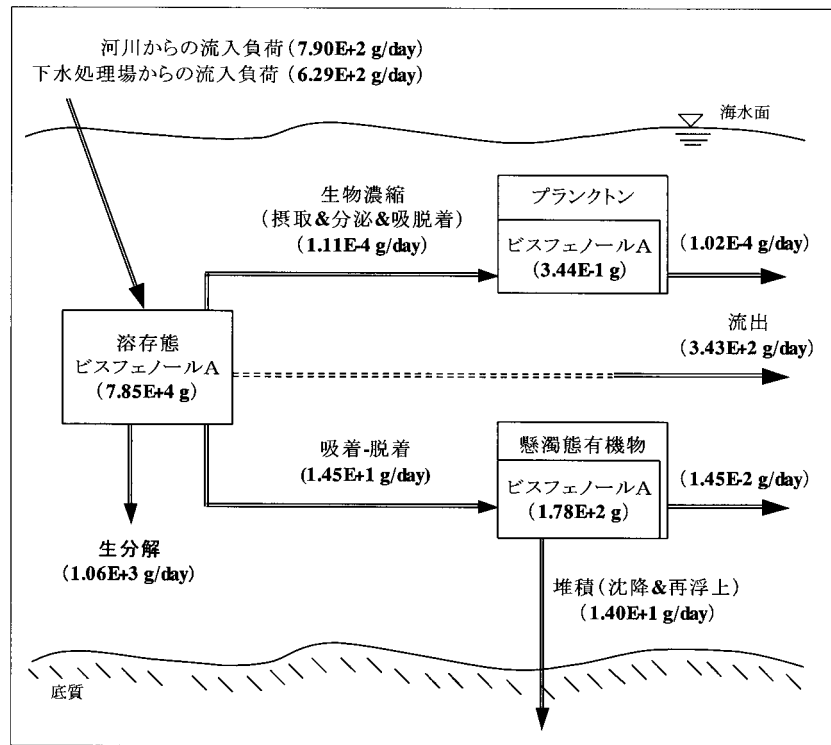


図 10 作成したモデルで算定した東京湾におけるビスフェノール A の物質収支

2.1.2 生物種別の毒性試験に基づく生態リスク評価手法の高度化

(1) 研究目的と方法

我が国の化学物質のリスク管理は、人の健康に深刻な被害をもたらした PCB 汚染から始まったことから、これまではもっぱら健康リスクを対象に行われてきた。しかし、化学物質排出把握管理促進法の対象物質の選択が生態リスクを根拠の1つとして行われたことをきっかけに、生態リスクを対象としたリスク管理の強化が図られている。

しかし、現状では生態系全体にわたるリスクを評価する手法は確立されておらず、生物種別の毒性試験の結果に基づいて生態リスクの評価が行われている。この曝露を受けやすい水生生物を対象に食物連鎖を考慮して生産者である藻類、一次消費者である甲殻類と二次消費者である魚類の3種類の生物に対する毒性試験結果がリスク評価に用いられている。しかし、対象生物には効果を有するが、ヒトを含め他の生物には影響を与えないように農薬の開発が進められているように、生物種と化学物質の種類の組み合わせによって毒性の強さが異なることが予想される。化学物質の審査や生態リスクを考慮した基準の設定などを行う場合に、化学物質によっては試験対象生物よりも他の生物種に対して強い毒性を示すことも

考えられる。そこで、化学物質の種類と生物種の組み合わせで感受性にどのような差があるかを調べることにした。

既存の生態毒性試験データの解析により、強い毒性を示す化学物質と生物種の組み合わせを見だし、必要に応じて生態毒性試験を実施して検証を行うことにした。このような解析を行うには、信頼性のある試験データを用いる必要がある。そこで、まず環境省が環境リスク初期評価にあたって一定程度の信頼性を有すると評価したデータを用いて解析を行った。通常評価の対象とされる3種類以外の生物種に特に強い毒性を示す生物種を見つけたことが目的であるが、最初はデータが揃っている藻類、甲殻類と魚類に対する毒性の比較を行った。

一方、これらの生態毒性試験法は水系の試験であるが、他の環境媒体からも生物は化学物質に曝露され、そのような曝露を想定した試験方法の確立が求められており、OECDにおいて各国が共同してテストガイドライン(TG)の策定を試みている。我が国もこれに参加しているが、本研究の中でもTGの策定に協力して試験法の適用性等について検討している。特に化学物質が蓄積しやすい底質毒性試験法については2つのドラフト(TG-218およびTG-219)が提案されているが、このリングテストに参加するとともに、我が国での実施可能性の検

討を行った。また、藻類試験結果の評価方法について、他機関が行った試験結果の解析を行い、TG に示されている2つの方法の比較を行った。

(2) これまでの研究成果

1) 強い影響を示す化学物質の種類と生物種の組み合わせの抽出

化学物質の生態毒性試験では致死を始め、繁殖阻害、成長阻害、遊泳阻害など、多様な毒性が調べられており、またそれぞれについて急性影響と慢性影響が調べられている。まず、環境リスク初期評価で収集・評価された試験データの中で、数多くの化学物質について結果が得られている試験項目を抽出して解析を行った。藻類では *Pseudokirchneriella subcapitata* の現存量への影響 (NOEC: 無影響濃度と EC 50: 半数影響濃度) を、甲殻類では主に *Daphnia magna* の致死 (LC 50: 半数致死濃度) と遊泳阻害 (EC 50) を、魚類では *Lepomis macrochirus*, *Oncorhynchus mykiss*, *Pimephales promelas* と *Oryzias latipes* の急性致死 (LC 50) を対象とした。

まず、いくつかの化学物質の種類について藻類、甲殻類と魚類の各種毒性値をレーダーチャートとして表示した。塩素化アルカン類は 1,1 2-トリクロロエタンで甲殻類の繁殖毒性が若干、弱い傾向を示すが、特に強い関係を示す化学物質と毒性の組み合わせは見られなかった。また、モノクロロベンゼン、*o*-ジクロロベンゼン、*p*-ジクロロベンゼンおよび *o*-クロロトルエンといったクロロベンゼン類の間でも特に強い毒性を示す組み合わせ

は見られなかった。しかし、図 11 に示す塩素化アルケン類では、甲殻類の LC 50 は化学物質によって大きな差を示さなかったが、1,3-ジクロロプロペン以外の項目で、テトラクロロエチレンは甲殻類の繁殖毒性の NOEC で相対的に強い毒性を示した。

同じ化学物質群の中でも違いが見られたことから化学物質群の間で比較を行った。図 12 は甲殻類の繁殖毒性の NOEC と魚類 (メダカ) の LC 50 をそれぞれ横軸と縦軸にとった散布図を示すが、アミン類がグラフの左上にかたまっていた。このことはアミン類が他の化学物質に比べて相対的に甲殻類に対して強い繁殖毒性を示すことを意味する。このことをより明確に見るために、異なる化学物質群のレーダーチャートを図 13 に示すが、アニリンや *o*-クロロアニリンといったアミン類は、甲殻類に対し相対的に強い毒性を示している。特に、アニリンは魚類や藻類に対する影響は他の化学物質と同程度にあるのに、甲殻類の繁殖や致死に関しては桁違いに強い毒性を示す。

アミン類が甲殻類に強い毒性を示す理由は明らかではないが、生物種と化学物質の組み合わせによっては特に強い毒性を示す場合があることが明らかとなった。甲殻類は一般に試験対象生物とされており、今回見られたアミン類の強い生態影響は一般の生態毒性試験の中で見いだすことができるが、試験対象外の生物種に対して強い毒性を示す化学物質群が見つければ、化学物質の審査を行う際に、それらの生物への影響に特に配慮する必要があることになる。

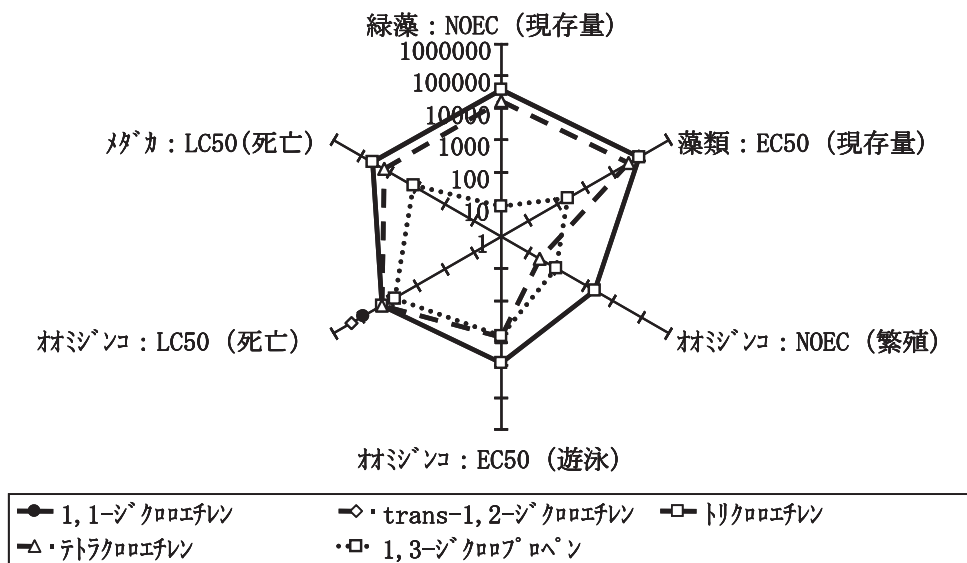


図 11 ジクロロアルケン類の生態影響のレーダーチャート

2) 生態毒性試験法の検討

OECDのTGのうち、底質毒性試験法(TG-218および219,ともにドラフト)について以下の検討を行い、我が国への適用可能性を検討するとともに、OECDに対しドラフトの修正意見を提出した。

まず、試験対象生物として日本国産種であるセスジユスリカ *Chironomus yoshimatsui* を用いた試験を試み、本ドラフトに定める試験の対象生物として利用できることを明らかにした。ドラフトの試験法で問題となっていた、試験中に発生するアンモニアについて、それが残餌に由来することを見だし、その濃度を低減するには羽

化開始以後給餌をストップすることで解決でき、しかも上層水のpHが9以上に上昇しなければ試験生物であるユスリカ幼虫に致死的な影響は生じないことを明らかにした。また、試験結果を基に試験水温、対照区における羽化率の最低ラインについてドラフトへ修正意見を提出した。

各国からの修正意見にそって改訂されたドラフトでは、有機炭素に吸着しやすい物質(Log Pow > 5)については、試験開始時に餌とする植物粉末に化学物質を加えておく(被験物質は餌に吸着しており、ユスリカはこの汚染された餌を食べる)方法が追加されたため、こ

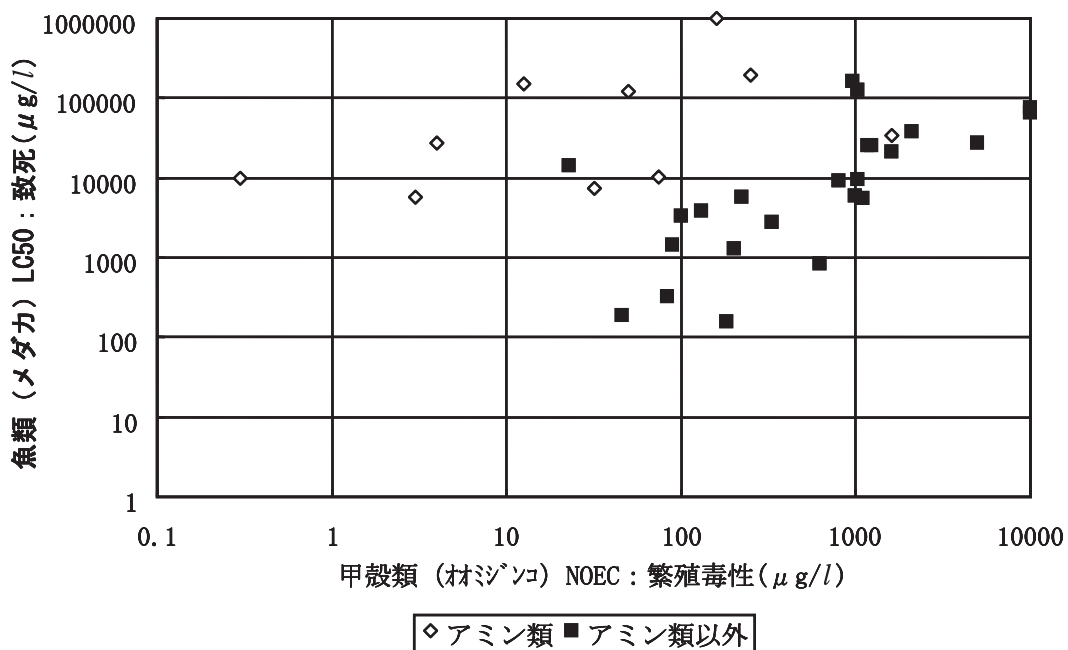


図12 甲殻類の繁殖毒性とメダカの急性致死毒性の比較

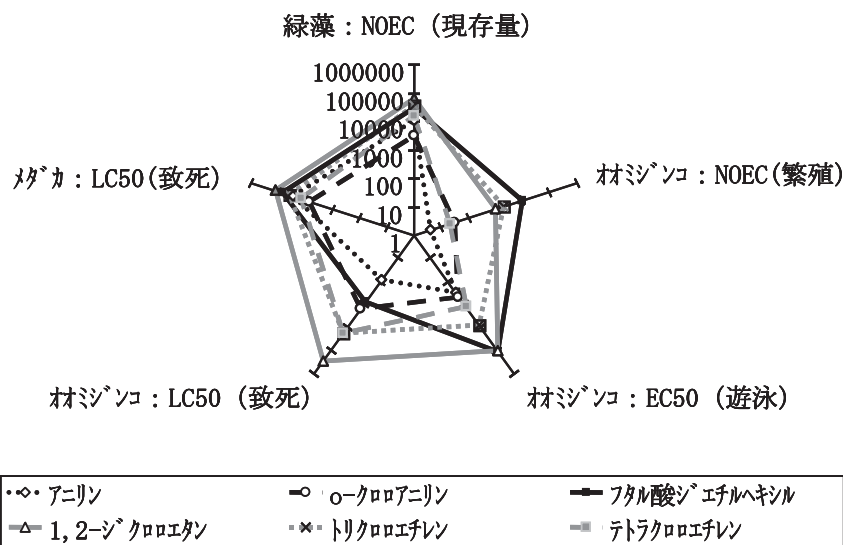


図13 異なる化学物質群の生態毒性のレーダーチャート

の修正された新しいドラフトの検討を進めた。

まず、通気位置や通気量と溶存酸素濃度の関係を調べた。TG ではパスツールピペットを水面下の底質表面に近い位置に設置し、通気量の目安はピペットの先から出る空気量で 1 bubble/sec としているが、通気位置と羽化率との関係 (表 4) や通気量と溶存酸素濃度との関係を調べた。適正な給餌量の場合はこのような通気位置や通気量で十分な溶存酸素 (DO) 濃度を保てるが、これよりも低いと低酸素状態になる場合があることが明らかになった。

次に、餌の量と羽化率および羽化パターンの関係を調べた。現行では餌の量は 0.5 ~ 1.0 mg/個体/日と規定さ

れているが、セスジユスリカを用いる場合は 0.5 mg/個体/日程度で十分であった。これよりも少ないと羽化に要する期間が延び (特にオスよりも体が大きく、後から羽化するメス個体にその傾向が大きい)、場合によっては羽化の阻害が起こる (図 14)。

さらに、現在のドラフトでは餌として日本には自生しない種 (イラクサ *Uritica dioeca*) を推奨しているが、日本産の同属別種の *U. thumbergiana*, ホウレンソウ, シロツメクサ, クワ, クズ, モロヘイヤなど (いずれも生の葉を乾燥した後、粉末にしたもの) を与えたところ、これらを用いても 90 % 前後の羽化率が得られた (表 5)。なお、日本で市販されている粉末イラクサは N

表 4 通気位置と羽化数

| 通気位置 | 羽化数/試験容器 |
|--------------|------------------|
| A (底質上 2 cm) | 17.5 ± 3.3 (n=3) |
| B (A~C の中間) | 16.5 ± 3.3 (n=3) |
| C (水面下 2 cm) | 13.3 ± 2.5 (n=3) |

not significant; P > 0.05

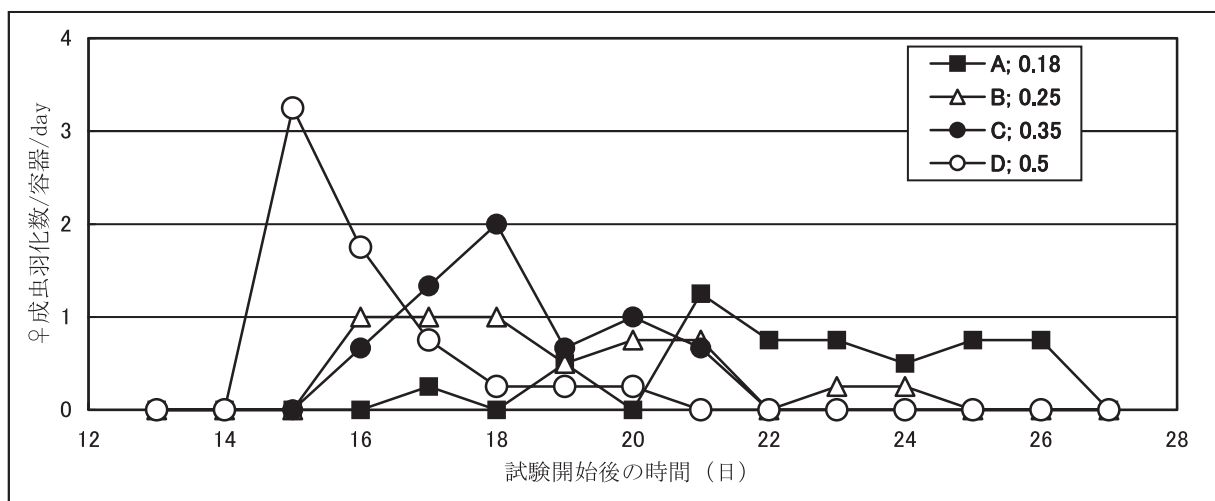


図 14 餌 (TetraMin-L) の量 (mg/indiv./日) と雄 () 成虫羽化数

表 5 餌の種類による羽化数の比較 (mean ± S.D., n = 3)

| 餌の種類 | 平均羽化数 | 羽化率 (%) |
|------------------------|-------------|---------|
| H : テトラミン (TetraMin-L) | 18.3 ± 1.50 | 91.5 |
| A : イラクサ粉末 | 5.0 ± 7.8 | 25.0 |
| B : クワ | 16.3 ± 1.50 | 81.5 |
| C : クローバー | 18.0 ± 2.60 | 90.0 |
| D : ホウレン草 | 18.3 ± 2.80 | 91.5 |
| E : クズ | 17.7 ± 0.60 | 88.5 |
| F : モロヘイヤ | 17.7 ± 0.50 | 88.5 |
| G : きな粉 | 17.7 ± 1.50 | 88.5 |

含量が著しく低く、適当な餌とはならない。また、これらの植物粉末を用いればアンモニア発生量も抑制できることが明らかになった。このことから、本法の適用は有機炭素への吸着性の高い被験物質だけに限られていたが、場合によってはもっと吸着性の低い物質に対しての適用も考えられる。ただし、試験で得られる毒性値との検討が残されている。

さらに、藻類試験法結果の評価方法について検討を行った。現行 OECD テストガイドライン (TG 201, 藻類試験) では 2 つの評価方法が併記されている。一方、GHS のクライテリアには、growth rate 法でのみが設定されており、改訂後は biomass 法はオプションとなる見込みである。OECD 加盟国の中には EU が rate 法を主張する一方、米国のように国内法で biomass 法を基準にしている国もあり、これら 2 つの方法を巡って意見が分かれている。我が国ではこの 2 つの方法を区別することなく使用しているが、それぞれの方法について環境省による生態毒性試験データを用いて解析し、比較した。その結果、biomass 法は rate 法に比べて低い EC 値 (対数増殖期であれば、biomass 法の EC 50 は rate 法の EC 30 程度となる) を出す傾向にある。したがって、biomass 法の方が毒性に対する感度がよく、実測データは NOEC 値も低くなる傾向が見られた。また、対数増殖期を過ぎた (初期生長速度よりも生長速度が鈍くなる) 時期の結果を評価する上では biomass 法の方が正しい結果を示すことが明らかになった。ただし、両評価法とも試験初期に起こるであろう partial kill を評価する上では不十分であるものの biomass 法がより適していた。

2.1.3 リスクコミュニケーションの促進

(1) 研究目的と方法

化学物質がもたらす便益とその製造・使用に伴う環境リスクをどのようにバランスさせるかは社会的な合意に基づいて決定されるべき問題である。このような意志決定を可能とするには、化学物質の環境リスクに係る情報を社会が共有し、リスクコミュニケーションを促進することが必要と考えられるが、このためには環境リスクに係る情報を適切に提供することが必要となる。そこで、本研究の中でも環境リスクに関連する化学物質のデータベースを作成し、多様な主体が利用できる形で提供している。新たに化学物質や農薬などのデータを追加するなど、すでに公開しているデータベースを充実させ

るとともに、2 種類の情報検索ページを追加して、データベースをより利用しやすい形に改良を加えた。

一方、これらの情報を自らの意志決定に活用するためには、住民の理解を助ける面で専門家の関与が求められる。専門家のリスクコミュニケーションへの関与は多様な場面で考えられる。紛争が生じ、当事者間の意見が鋭く対立している場面から、住民が抱いている漠然とした不安感を解消する場面まで、それぞれの場面に応じて専門家に求められる役割は変わってくると思われる。当事者が鋭く対立している場面では、双方の当事者から信頼を得ることがまず重要である。

住民が漠然とした不安感を抱いている状況では、事業者は提供した情報が住民に正しく理解されずに、過剰に反応されるのではないかと、自らが所有する情報の公開に躊躇し、住民は事業者から情報が提供されないことに必要以上の不安感を抱いていると考えられる。このような状況を打破し、リスクコミュニケーションを促進するには、リスクファシリテーターとリスクコミュニケーターの果たす役割が重要と考えられる。特に、リスクコミュニケーターは環境リスクに係わる情報を翻訳する役目を持ち、ここに専門家の関与が期待される。

PRTR 結果の説明は事業者が周辺住民とリスクコミュニケーションを行うよいきっかけとなると考えられる。そこで、PRTR データを活用したリスクコミュニケーションにおける専門家の関与の方法について検討した。PRTR の報告はまだであったため、2 つの事業者が地域住民に対して実施した環境報告書の説明会をモデルとして、説明を受ける前後での化学物質に対する意識の違い等について参加者にアンケート調査を実施した。

(2) これまでの研究成果

1) 化学物質データベースの作成とインターネット上での化学物質情報の提供

リスクコミュニケーションを促進する手段の 1 つとして、インターネットを介した化学物質情報の提供が考えられる。本センターでは現在、複数のデータベースから収集した化学物質情報 (一般情報、物性情報、毒性情報等) を搭載した化学物質データベース (以下 Webkispus と略す) を公表しており、月平均で 30 万を超えるヒット数がある。このデータベースについて、より多くの情報を掲載し、リスク評価のツールとしての機能を充実させることを目的とし、2 つのデータベースの情報検

索ページを新たに追加するとともに、既存の農薬データベースの出荷量のデータの更新など、データの充実を図った。

i) AQUIRE データベース情報検索ページ

AQUIRE データベースは、1915 年から現在までの文献調査による水生生物毒性試験情報のデータベースであり、米国の EPA の研究開発部門と国立健康環境影響研究所の大陸環境部門が作成し、無償で提供している。毒性試験ごと、対象化学物質、生物種、媒体、実施場所、曝露期間、エンドポイント、参考文献等の情報をまとめており、そのデータ数は毒性試験として 197 285、掲載されている化学物質は 6 800、生物種は 3 600 種に及んでいる（2001 年 6 月現在）。

AQUIRE データベースはこのように豊富な水生生物毒性試験情報を有しており、化学物質の水生生物への影響を予測する上で非常に強力なツールとなりうる。しかし、既存のインターネットを介した情報検索ページ（http://www.epa.gov/cgi-bin/ecotox_search）では、毒性データの統計処理などの一括処理が困難である。そこで、より簡単でユーザーが使いやすいデータベースを提供することを目的として AQUIRE データベースの MS ACCESS 2000（データベース管理システム）への移植を行い、これを一部活用して情報検索ページの作成を試みた。AQUIRE データベースのデータセットは ASCII ファイル形式でホームページ（<http://www.epa.gov/ecotox/>）より入手可能である。ローカルなデータベースとすることで、データの追加、変更、検索などが自由に行えるようになった。

次に、情報検索ページ的设计を行った。AQUIRE データベースは前述のように非常にデータ量が豊富であるため、複雑な検索は Web サーバーに多大な負荷をかけるため、検索条件は化学物質と生物種の 2 つとし、最初に化学物質から検索し、その後で生物種で絞り込むという形式をとった。また、既存の Webkis-plus とは化学物質の CAS 番号で連結している。この情報検索ページは Webkis-plus 上で公開している（<http://w-chemdb.nies.go.jp/acquire/query3.asp>）。ユーザーは、まず化学物質の CAS 番号、名称、分子式のいずれかを入力・検索する。結果は化学物質一覧として表示され、そこから化学物質を選択すると、AQUIRE データベースの毒性試験情報の一覧が表示される。さらに一覧から毒性試験を選択すると、詳細が表示されるという仕組みになっている。先に

述べた AQUIRE データベースと連動させるため、化学物質一覧から CAS 番号によりリンクを取っている。また、化学物質一覧では、さらに絞込み検索をかけられるようにし、毒性試験情報一覧では、対象生物種や媒体水質から絞込検索をかけられるようになっている。AQUIRE データベースは、水生生物への化学物質の毒性を体系的に集めたものであり、インターネット上で簡単に情報検索を行うことができるツールとして、リスク評価の際の助力となると考えられるが、毒性データの信頼性の評価などまだ不十分な点も残っている。

ii) 化学物質環境動態モデルデータベース情報検索ページ

化学物質曝露評価の 1 つの手段として、モデルを利用した環境動態の予測が有効である。これまでに様々なモデルが開発されているが、それらは 1 ヶ所にまとめられておらず、多様なモデルの中から適切なモデルを選択することは非常に困難であった。そこで、このようなモデルを提供している複数の機関から情報を収集し、データベースの作成、インターネット上での情報公開、情報検索ページの作成を行った。まず、データベースを作成するため、一般的に利用されるモデルを数多く提供している機関（表 6）からの情報および NTIS による文献検索結果を利用して、モデル情報を収集した。また、モデル情報を系統立てて整理するため、インデックスとして名称、略名、オペレーティングシステム、記述コード、対象媒体、概要、関連リンク、参考文献等を設けた。収集した情報をデータベース化し、Web ページのデザインを行い、インターネット上で公開した（<http://w-chemdb.nies.go.jp/models/index.html>）。検索条件として提供機関、名称、対象媒体を選択し、情報公開画面からモデルのホームページへリンクできる形をとっており、検索条件に合致した複数のモデル情報の一覧からモデル情報を選択して表示させることができる。

化学物質環境動態モデルデータベース情報検索ページは、化学物質の環境中での動態を予測するために適切なモデルを選択する際の手助けとなり、リスクコミュニケーションの推進につながると考えられる。インターネット上で公開した化学物質環境動態モデルデータベースへのアクセスは、Webkis-plus 全体に対し 7 ~ 10 % 程度あり、本データベースの需要は比較的高いと思われる。

表6 モデルの情報源となった機関，データベース等

| 名称 | 正式名称 | 詳細 |
|---------|--|---|
| IMES | Integrated Model Evaluation System | 米国環境保護庁 (Environmental Protection Agency : 以後 EPA) の開発したモデルをメディアごとに分類し，調査内容に従い，適切なモデルを選択するシステム (EPA 提供)。1992 年までに作成された有用なモデルの情報が含まれている。 |
| IMESwin | Integrated Model Evaluation System Windows GUI Model | IMES の Windows GUI 版 (Versar, Inc 提供)。1996 年にアップデートされている。 |
| CEAM | Center for Exposure Assessment Modeling | EPA で開発された曝露評価技法を提供するサイトであり，多数のモデルが含まれている。 |
| CSMoS | Center for Subsurface Modeling Support | EPA で開発された地下水，地下領域のモデルを提供しているサイト。 |
| OPPT | Office of Pollution Prevention and Toxics | EPA の中の化学物質による環境汚染を評価する部門。 |
| REM | Register of Ecological Models | ドイツのカッセル大学 (Kassel Univ.) と国立環境健康研究センター (GSF) が提供している，環境に関する数学的解析モデルの情報データベース。 |
| CEE | Civil and Environmental Engineering Department | 米国オールドドミニオン大学 (Old Dominion Univ., ODU) 大学院の1部門であり，様々なモデルを開発している。 |
| IGWMC | International Ground Water Modeling Center | 米国マイネス・コロラド大学 (Colorado School of Mines, CSM) の1部門であり，地理工学の研究センターである。水環境モデルを開発している。 |

iii) 既存化学物質・新規化学物質

公開している化学物質データベースは神奈川県が作成した KIS-NET をベースにしており，化学物質の種類も限定されていた。これをより充実させ，体系化するために，既存化学物質や審査済みの新規化学物質のデータベース化を行う目的で，約 37,500 物質の名称，官報告示番号，CAS 番号などの入力を行うなど，基盤整備を進めた。

iv) 農薬データベース

WebKis-Plus は，農薬の構造式データベースと農薬の県別の出荷量，毒性情報などを登録した出荷量データベースを統合した「農薬データベース」を含んでいる。農薬データベースでは，原体名 (約 3,300 件)，農薬名 (約 2,600 件)，商品名 (約 6,200 件)，IUPAC 名，CAS 番号などから検索でき，WebKis-Plus 内で CAS 番号により統合されている。農薬の都道府県別の出荷量は 1992 農薬年度以降の農薬要覧のデータを 2002 年まで入力しており，インターネット上で公開している。環境への負荷量の推定には農薬製剤の出荷量でなく，有効成分である原体の量が必要であるため，農薬製剤の出荷量と対応する農薬製剤中の原体の含有量から，原体ごとの都道府県別の出荷量を計算し表示できるようになっており，過去に遡って出荷量の変遷を表示できる。また，農薬の名称や商品名から使用している原体の含有量や，原体から

それを含む農薬の名称と含有量，商品名，物性情報などを閲覧することができる。さらに，農薬の空間的・時間的な変動を考慮した曝露評価の基礎とするため，1992 年以前のデータの入力を昭和 38 年度版のデータから行っており，15 年分の出荷量の入力がほぼ完了している。

2) リスクコミュニケーションへの関与と情報提供方法の検討

ISO 14000 の取得など，事業者による環境管理への取り組みが強化されているが，その一環として地域住民に自らが作成した環境報告書の説明会を開催するところが出ている。現状では，事業者自らが内容を説明しているが，その場合にその説明がどの程度住民に受け入れられるのか，理解を助けるために専門家などのリスクコミュニケーターがどの程度求められているかを探るため，東京都多摩地区の 2 つの事業場が開催した環境報告書の説明会の参加者にアンケート調査を実施した。説明会の概要を表 7 に示す。いずれの説明会も講演会を同時に行っている。また，X 社の方は環境配慮型の商品の展示を同時に開催している。

アンケート調査票は 1 枚として，表に個人属性と 6 あるいは 7 問，裏に一部の記述式も含め，11 問の設問を設け，意識の変化を探るため，説明会の前後で回答して

表7 事業場の説明会の開催概要

| 企業 | A社B事業所 | X社Y事業所 |
|-------|---|---|
| 開催日時 | 平成14年7月平日午後 | 平成14年9月土曜日午後 |
| 企画名称 | 環境報告書を読む会 | 地域環境報告会 |
| 参加者 | 参加者46名 アンケート回答者43名 (市内26名) | 参加者62名 アンケート回答者47名 (近隣市内28名) |
| プログラム | 説明30分, 質疑20分, 講演120分 | 講演105分, 説明20分, 質疑35分 |
| 報告書 | 全18ページ, 製品の取り組み, 地域とのコミュニケーション, 環境目標達成状況, 廃棄物削減活動, リサイクル状況, 温暖化防止活動, 化学物質管理と法遵守, 環境監査, 環境教育普及活動 | 環境負荷概要と環境方針, 労働安全管理・環境管理体制, 環境活動, 環境パフォーマンス, 地域交流, 教育訓練・環境保全コスト |

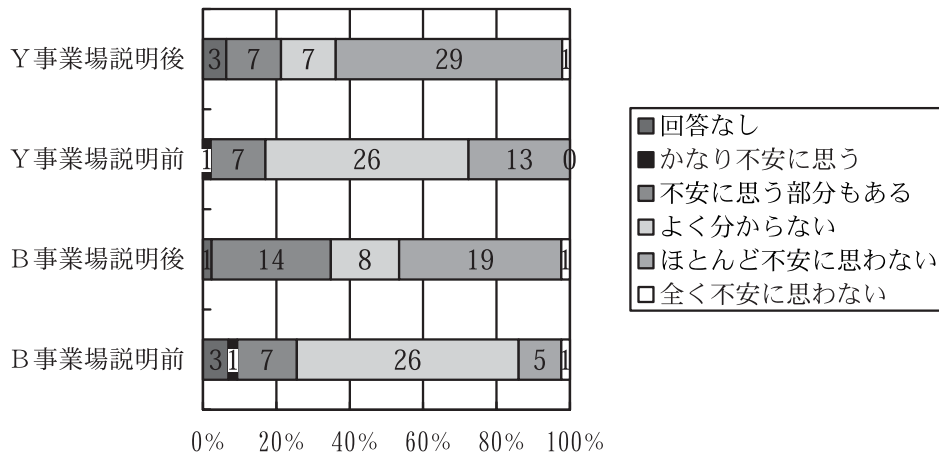


図15 事業場から出される化学物質に対する不安

もらった。事業者の説明は必ずしも化学物質に限ったものではなかったが、あえて化学物質に関連した質問を行った。

事業者の説明を受けた前後の事業場から出される化学物質に対する不安感に対する回答を図15に示すが、いずれの事業場でも説明の前には、「よく分からない」とする答えが50%を超えていた。しかし、説明後の不安感には2つの事業場で異なる動きを示した。Y事業場では「よく分からない」とした回答者の多くが、説明後には「ほとんど不安に思わない」に変わったが、B事業場では12人は「ほとんど不安に思わない」と不安感が解消したのに対し、8人は逆に「不安に思う部分がある」に変化している。また、当初の不安感が解消した人がいた一方で、「不安に思う部分がある」のまま変わらなかった人も多く、この説明会は不安感の解消に一定の効果を持ったが、全体的に不安感を解消するまでにはいたらなかったと判断された。B事業場で説明後にかえて不安感を持つ人が増えたのは、排出量の変化の内訳とその理

由が十分に説明されなかったことが原因しているように思われる。

不安が残った人たちに不安を解消するために必要な追加的情報を尋ねたところ、「問題発生時の情報公開の約束」が最も多く、「もっと分かりやすい説明」、「日常からの情報公開やリスクコミュニケーションの推進」がこれに次いでいた。また、「影響が起こる確率を示す科学的予測」や「健康影響は無いとする専門家の意見」など、専門家の関与を求める意見も出されている。一方、不安でないとした理由としては、「自主的に厳しく管理されているから」や「情報公開に取り組む姿勢が信頼できるから」が多かった。

2.2 リスク管理の将来的展開を目指した研究

2.2.1 空間的・時間的変動を考慮した曝露評価手法の開発

(1) 研究目的と方法

化学物質の健康リスクはこれまで一生涯にわたる一定

の曝露を想定して評価されてきた。しかし、化学物質の環境への放出は人間活動の推移に応じて経年的に変化し、これとともに曝露量も変化する。また、内分泌攪乱化学物質などは、一生涯ではなく、特定時期の曝露が被害を生ずるおそれも指摘されている。さらに、対策の立案にあたって、対策による曝露量の将来動向を見込んでリスク評価を行う必要がある。

一方、環境濃度は空間的にも大きく変動するが、環境モニタリングは必ずしも高い密度で行うことができず、発生源周辺などの高曝露集団のリスクを適切に評価できないおそれがある。従来、これらの要素は安全率を見込むことで対応されてきたが、地理情報システム（GIS）を始めとする情報技術の進展によって、変動要因の一部については明示的に考慮することが可能になりつつある。そこで、これらの情報技術を活用して空間的・時間的な変動を考慮した曝露評価システムの確立を目指した。

空間的・時間的な変動を考慮した曝露評価手法の基本システムとして、これまでのプロジェクト研究で開発が進められてきた「化学物質のリスク評価と管理のための統合情報システム」（図16，“Virtual World”以下VW）を用いることとした。VWは、排出量インベントリおよびその推定モデル、環境動態モデル、モニタリングデー

タ、ハザードデータ、人の健康や生態リスク評価機能およびそれにかかわる情報、影響評価および政策評価に関連する社会経済統計等、化学物質のリスク評価と管理にかかる情報をGIS上に統合し、環境負荷・影響・対策・政策オプション等のリスク評価と管理にかかわる統合的な情報を与えることを目標としたシステムである。VWは環境ホルモン・ダイオキシン研究プロジェクトやPM2.5・DEP研究プロジェクトにおいてもリスク評価・管理のツールとしての活用が予定されており、これらのプロジェクトと共同して開発・改良を進めていくこととした。

本研究では、VWシステムの応用として変動を考慮した曝露評価手法を開発するため、他の研究プロジェクトと分担してデータベースやインターフェース等の要素を開発するが、2001～2002年度は 1) GIS上の河川水質予測モデルG-CIEMS-Riverに適用される河川構造データベースの開発と整備、2) 空間データへ変換に基づく変動を考慮した曝露評価手法の予備的検討と 3) 統合情報システムのシステム開発を試みた。

1)については、全国一律に利用可能な地理情報単位として、単位流域とこれに付随する河道を基本単位とする地理要素に、モデル計算で必要となる関連情報を付随させた河川構造データベースの構築を目指した。個別の

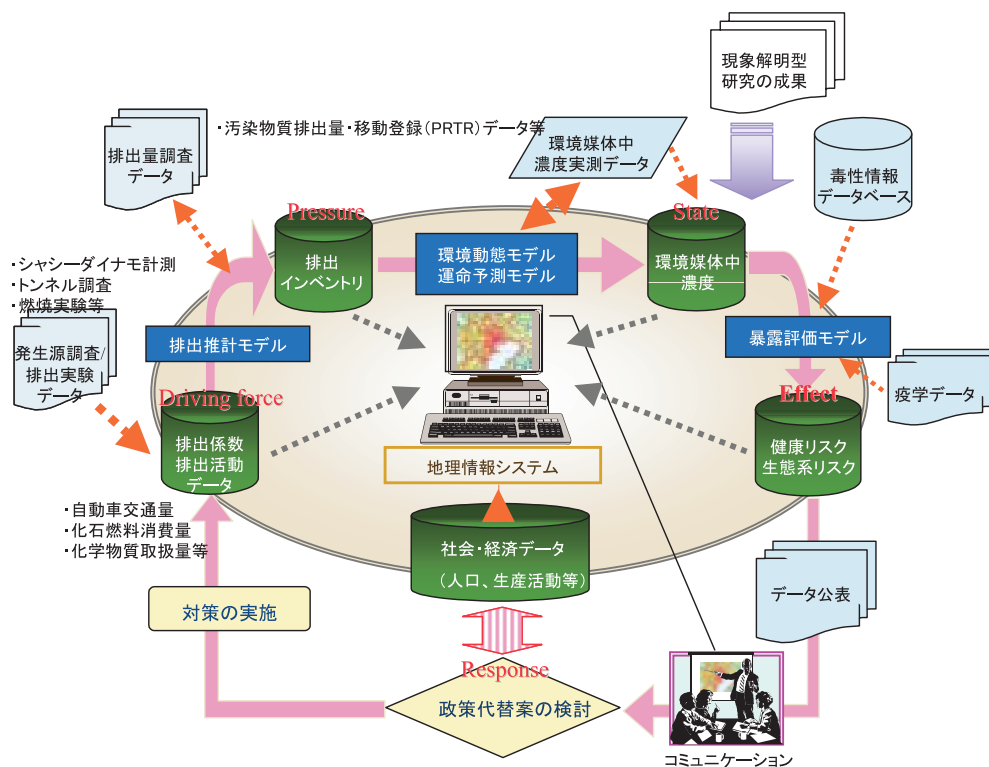


図16 化学物質のリスク評価と管理のための統合情報システム（Virtual World）

ケーススタディーではなく、統合情報システムにおけるリスク評価と管理に適用するため、全国を一体として整備することとした。また、基本的には環境ホルモン・ダイオキシン研究プロジェクトで開発している G-CIEMS-River モデルでの利用を考えているが、広範に応用できるように可能な限り工夫することとした。

データベースの要素は、国土数値情報による単位流域を基本単位とし、単位流域を 1 パスとする河道を単位流域と対応させることとした。これらの単位流域と河道をリレーショナルデータベースのデータ構造として河道の上下接続関係、合流・分流等の関係を整理して作成した。さらに、単位河道に対して河川流量のデフォルト値を付与することとした。湖沼は水系とは別個のデータ群として存在しているため、これらを河道構造に結合する定義を行った。

2) については、PM2.5・DEP 研究プロジェクトで行っている統合インベントリシステムの開発に連携して、関東と信濃川流域において、ダイオキシン類の焼却起源および農業起源双方による過去 40 年間の動態解明からすでに得られている空間濃度と変動を用いて、空間データ変換の考えに基づき曝露評価に適用するための予備的検討を行った。さらに、インベントリ、モデル入出力、人口等社会統計など実際に VW で使用するデータベースの構築が進展するにつれ、複数ユーザーでのデータ共有などいくつかの機能的改良が不可欠となってきたため、3) 統合情報システムのシステムの開発を行った。

(2) これまでの研究成果

1) 河川構造データベースの構築と G-CIEMS-River モデルの組み込み

検討を行った河道構造の定義を図 17 に示す。現在利用可能な高度数値情報データは、河道長が平均約 6 km、河道に対応する単位流域の平均面積は約 10 km²であり、この分解能で全国約 40,000 の単位流域・河道をカバーすることができる。国土数値情報には湖沼のデータも存在するが、湖沼は河川と独立しており、データ上は河道に接続されていないため、湖沼等を含むデータを作成した。

また、各河道ごとに平均勾配、定常流量等のデータを整備した。河道ごとの流量を正確に設定することは現状では困難であるので、デフォルト値を設定した。実際の状況に対応するため、流量等の設定を行うためのユーザーインターフェース、合流・分流点での流量収支の設定を変更できるデータ構造（流量保存または非保存）等、可能な限り将来の現実的対応への可能性を考慮した。

作成したデータは、地理属性に対応するキーを持つ数種類のリレーショナルテーブルとして格納した。汎用のリレーショナルデータベースを用いることにより、データの拡張性・可搬性は高く、G-CIEMS-River モデル以外の広範な用途にも適用し得るものと考えている。

河道構造データベースとして構築された河川データの構造に対して、1 河道あたり 1 つのモデルを適用する G-CIEMS-River モデルを搭載した。データベースに格納された流下構造に従い、各モデルの上流側境界が下流側境界に接合される。G-CIEMS-River モデルと河川構造データベースの関連概念図を図 18 に示す。このモデルシステムは、環境省が地方自治体に提供する PRTR 活用システムの中に組み込まれている。

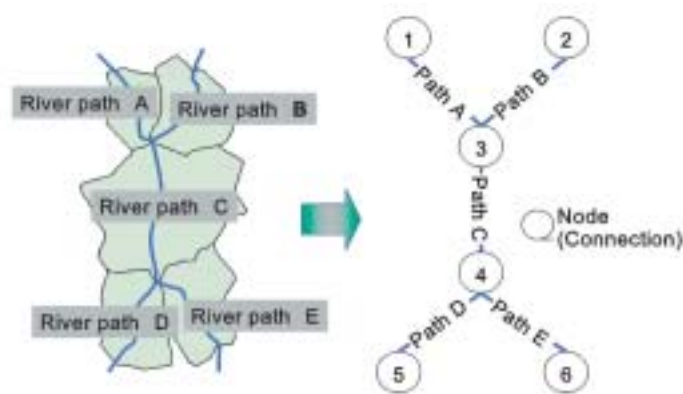


図 17 河道構造のノード・パス構造によるデータ構造の作成¹²⁾

システムの計算機能を確認するため、信濃川水系 1492 単位流域、総河道延長 7500 km の水系を対象としてケーススタディーを行った。対象物質として水田除草剤モリネートを用い、県単位の使用量統計より各単位流域の水田面積に基づき単位流域毎の使用量を配分した結果と河川水量を平水流量の定常値と想定した河川水質濃度の試算結果を図 19 に示す。

おり、情報・データ収集およびこれらデータを処理するためのシステムインターフェースの設計を実施した。ダイオキシン類インベントリの空間分布から G-CIEMS-Multi 多媒体モデルを用いて大気中の空間濃度分布を求めた。さらに、この空間濃度分布と人口データのレイヤー間演算による曝露分布の推定を行った。図 21 に試行結果を示す。

2) 空間データ変換に基づく変動を考慮する曝露評価手法の予備的検討

以上の成果を踏まえて、曝露の空間変動評価のケーススタディーを実施した。ここで行った推定のスキームを図 20 に示す。いずれも、地理情報として利用できる位置情報を含むインベントリを利用することを前提として

3) 統合情報システムのシステム開発

統合情報システムは複数のプロジェクトで活用を予定しており、複数ユーザー間でのプロジェクト共有を可能にするのユーザーインターフェースを始めとしたシステム開発を行っている。これには、関連データの階層化等の概念的整理が必要であり、これらの作業を実施中である。

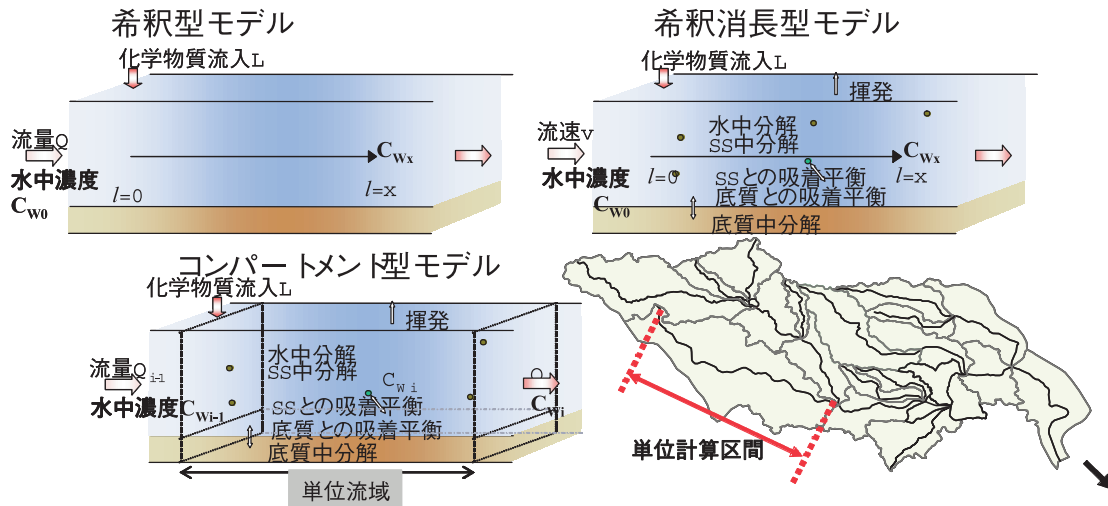


図 18 G-CIEMS-River モデルと河川構造データベースの関連概念図

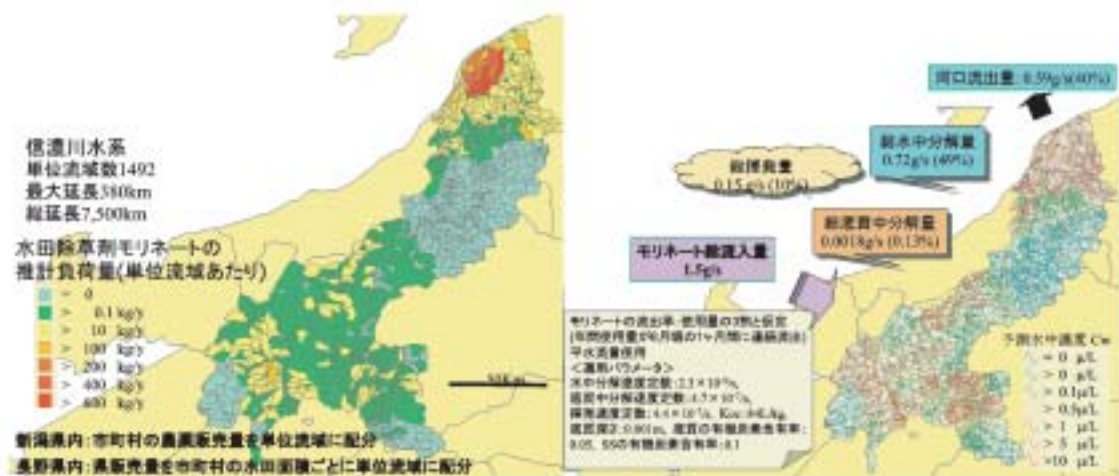


図 19 G-CIEMS-River 河川水質予測モデルによるモリネートの試算結果

左図は単位流域ごとに配分した推定負荷量の分布、右図はこの負荷量に基づきモデルによって推算した河川水質濃度²⁾

2.2.2 感受性要因の解明とそれを考慮した健康リスク管理手法の開発

(1) 研究目的と方法

1) 研究目的

化学物質の健康リスクを評価する上で、個人差をどの

ように扱うかは難しい問題である。これまでの健康リスク評価においては、個人差に関する安全係数として通常10が用いられているが、いくつかの有害因子に対する感受性の個人差はもっと大きいのではないかと考えられている。例えば、同じ環境に居住する人についても、気

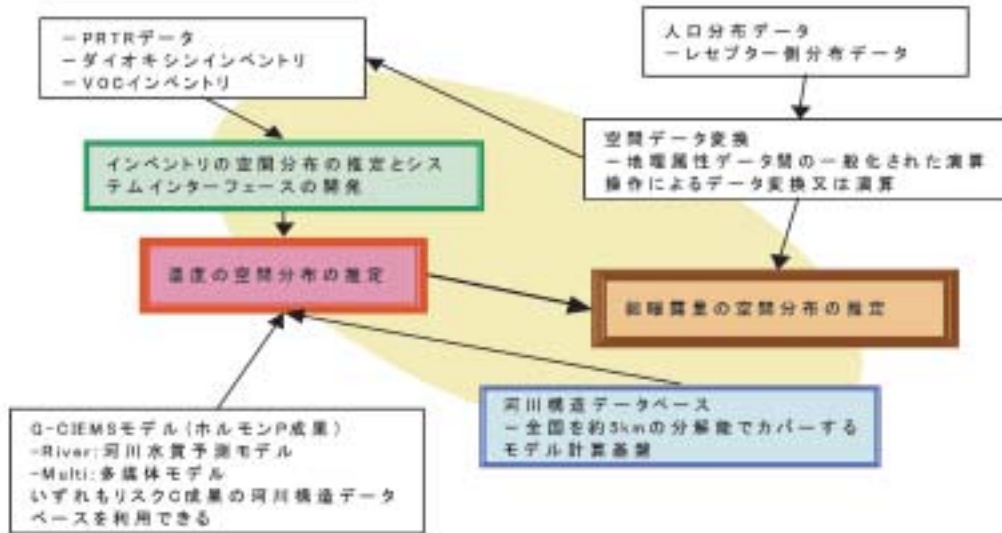


図20 曝露の空間変動の推定スキーム



G-CIEMS モデルによる濃度の空間分布の推定←ホルモンプロジェクト成果

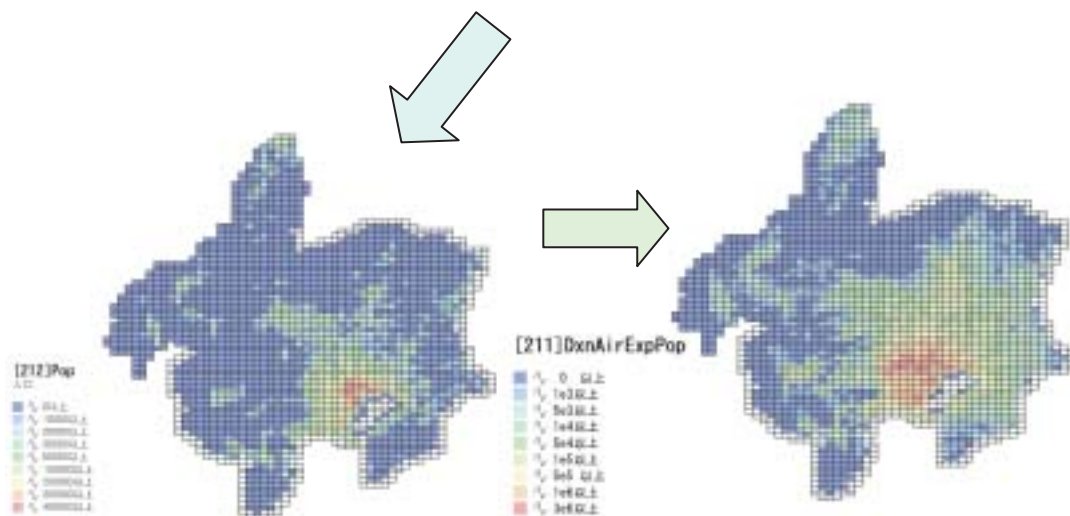


図21 人口分布と濃度のレイヤー間演算による大気経路曝露量の試算結果 (左:人口分布, 右:大気濃度×人口の分布として求めた曝露量総量指標)

管支喘息や花粉症などのアレルギー疾患や、環境要因が原因とされながらもいまだ発症機序を特定できないシックハウス症候群では、罹患する集団と罹患しない集団がはっきり峻別されることから、感受性に大きな差があることが推測される。

感受性要因には年齢、性差、既往歴などが考えられるが、遺伝的に支配されているものもすでに知られている。さらに、感受性要因を決定している責任遺伝子は一つだけでなく、いくつかの遺伝子 (polygene) が関わっていることも示唆され、遺伝的感受性要因の解析を複雑なものにしている。2001年のヒト全ゲノム解読結果の発表後、ポストゲノム研究の一環として、遺伝子における1カ所の塩基配列の違いを調べる一塩基多型 (SNP) 解析が全世界で行われている。環境要因や化学物質に対する感受性にも、このSNPに由来するものがあると考えられている。このような遺伝的感受性要因を調べることにより、化学物質高感受性集団 (Chemical Hypersusceptible Population) を特定できれば、より精度の高い健康リスク評価が可能となると考えられる。そこで、ヒトの遺伝子を用いて化学物質に対するいくつかの遺伝的感受性要因を調べ、化学物質の曝露マーカーや症状との関係を解明することとした。

しかし、現在国内では、高濃度の化学物質に曝露され、健康影響が実際に現れている集団を見つけることは困難であり、原因が特定できる環境要因と健康影響との関係を調べることは難しい。一方、一部の国には環境由来の化学物質の曝露により明らかな健康影響が現れている集団が存在する。そこで、中国、インドやバングラディッシュなどで大きな環境問題となっている慢性ヒ素中毒を取り上げ、曝露集団の健康影響に関する疫学的研究を行うこととした。中国の慢性ヒ素中毒発症地区における皮膚障害をモデルとして、曝露量と発症との関係を調べることによりヒ素に対する感受性要因が存在するかどうか、フィールド調査を行った。ヒ素は還元と酸化のメチル化により代謝され、代謝に係わる酵素群も最近明らかにされつつあるが、1998年7月に起きたヒ素入りカレー中毒の調査でも、ヒ素に対する感受性の違いが指摘されている。潜在的な健康リスクの推定だけでなく、顕在化している健康影響をモデルとして感受性要因を明らかにすることも目的として、尿中のヒ素代謝物およびその濃度と慢性ヒ素中毒症状との関係を調べた。

2) 研究方法

i) ヒト遺伝子のSNP解析による遺伝的感受性要因の解析

宮崎医科大学公衆衛生学教室と共同してトルエンやキシレンを取扱う作業従事者を含む電気機械器具製造業の職員約1,800名を対象として健康診断時に遺伝子解析に関するインフォームドコンセントを実施し、インフォームドコンセントがとれた1,082名から血液を採取し、遺伝子多型情報解析用のDNAを抽出した。健康診断で用いた血液の余剰分から、全血中ゲノムDNA抽出試薬 (和光純薬) を用いてDNAを抽出し、解析しやすい濃度に調整した後サンプルを凍結保存した。これらのサンプルを用いて化学物質に対する様々な遺伝的感受性要因を調べるため、関連する酵素をコードする遺伝子のスクリーニングを行った。まずSNP解析装置を導入し、アジアにSNPが多いことが知られているアルデヒドデヒドロゲナーゼ2の活性部位の一塩基多型頻度と、その近傍にあり国内ではこれまでほとんど解析されていない非活性部位の一塩基多型頻度を調べた。SNPの解析は、パイロシーケンス法 (Biott社, スウェーデン) を中心に用い、制限酵素断片長解析法 (RFLP法) を補完的に用いることにより行った。

パイロシーケンス法では、アルデヒドデヒドロゲナーゼ2に対応するDNAを以下のプライマーを用いたPCR反応で増幅し、

LEFT PRIMER

5'-ttg gtg gct aca aga tgt cg-3' 20 mer

RIGHT PRIMER

5'-Biotin - ggc cac act cac agt ttt ca-3' 20 mer

次に下に示したシーケンシングプライマーで目的部位のSNPを解析した。

Sequencing Primer

5'-CGG GCT GCA GGC ATA-3' 15 mer

制限酵素断片長解析法では、該当するDNAの一部を以下のミスアニーリングプライマーを用いて増幅し、

LEFT PRIMER

5'-caa att aca ggg tca act gct-3' 21 mer

RIGHT PRIMER

5'-cca cac tca cag ttt tct ctt-3' 21 mer

PCR産物を制限酵素 EarI で処理して、アガロース電気泳動により断片長の違いを解析した。

ii) ヒ素に対する感受性の違いと健康への影響

2001年9月に中国貴州省の興仁地区の慢性ヒ素中毒多発地区で住民38名(男性23名(平均年齢38歳),女性15名(平均年齢49歳))の尿および毛髪と、日常使用している飲料水と石炭のサンプルを採取した。

石炭は6ヵ所の堆積場所から収集し、ボールミルで破碎した後、250 μmメッシュのふるいを通して微粉末とした。この石炭粉末100~200 mgに硝酸を加え、電子レンジで灰化した。灰化サンプルは0.45 μmのフィルターでろ過した後、プラズマ質量分析装置(ヒューレットパッカード社 HP4500)を使用してフローインジェクション法で測定した。飲料水は調査地区内の3ヵ所の井戸(深度約2 m)からそれぞれ2回試料を採取し、14 mlのポリプロピレン容器に密閉保存した。

毛髪は、被験者から1 g程度採取し、1%ドデシル硫酸ナトリウム(シグマ社)溶液に浸し、超音波洗浄器内で20分間よく洗浄した。さらに、数回脱イオン水で濯いだ後に、脱イオン水で10分間ずつ2回超音波洗浄した。洗浄した毛髪は、60℃で3時間乾燥後、セラミックハサミで細かくし、さらに液体窒素を入れた乳鉢内でクライオジェニックに粉末化した。粉末化した毛髪を250 μmメッシュのふるいを通して微粉末だけのサンプルとした。この微粉末の毛髪サンプル100~200 mgに硝酸を加え、室温で2日間灰化した。灰化サンプルは石炭サンプルと同様に、0.45 μmのフィルターでろ過した後、プラズマ質量分析装置を使用してフローインジェクション法で測定した。被験者のスポット尿は、14 mlのポリプロピレン容器に密閉して4℃で4日間保存した後、分析まで-40℃で凍結保存した。尿は脱イオン水

で希釈した後、高速液体クロマトグラフとプラズマ質量分析計を用いヒ素を形態分析した。尿中のヒ素濃度はクレアチニンで補正した。尿中クレアチニンの測定にはCRE-HRキット(和光純薬)を用いた。ヒ素形態分析の測定条件を表8に示した。

(2) これまでの研究成果

1) ヒト遺伝子のSNP解析による遺伝的感受性要因の解析

1,082名の血液から抽出したDNAのサンプルを用いて、アセトアルデヒドなどを酢酸に代謝する酵素であるアルデヒドデヒドロゲナーゼ2のSNPを解析した。解析部位は、本酵素の活性中心とその近傍にあり、米国ジーンバンクに登録されている2ヵ所を対象とした。下に解析したアルデヒドデヒドロゲナーゼ2の遺伝子配列を示すが、括弧で示したところがSNPが疑われている箇所である。ここでは前者をSNP1、後者をSNP2と呼ぶ。

cg gg (g/a) agt ggc cgg gag ttg ggc gag tac ggg ctg
cag gca tac act (g/a) aa gtg aaa

SNP1では、対立遺伝子がそれぞれgggかggaの配列になるが、いずれの場合でもグリシンがコードされることとなる。SNP2ではgaaかaaaの配列になるが、それぞれグルタミン酸とリジンがコードされることになる。SNP2は本酵素の活性中心なので、グルタミン酸からリジンに置き換わると酵素としての活性は失われる。

パイロシーケンス法と制限酵素断片長解析法を相補的に用い、確認しながらSNPを決定した結果を表9に示

表8 HPLCとICPMSの操作条件

| | | |
|--------------|------------------|---|
| <i>HPLC</i> | Column | Reversed-phase C18 column (ODS-3, 150*3 mm, 3 μm particle size) |
| | Temperature | 50 °C |
| | Mobile Phase | 5 Mm tetrabutylammonium hydroxide + 3 mM malonic acid + 5% methanol |
| | Flow rate | 1.5 ml min ⁻¹ |
| | Injected volume | 10 μL |
| <i>ICPMS</i> | Masses | 35 (Cl), 75 (As), 77 (ArCl) |
| | Integration time | 0.2 sec |
| | Sampling period | 0.31 sec |
| | RF power | 1400 W |
| | Sample depth | 7.0 mm |
| | SC temperature | 2 °C |
| | Plasma argon FR | 1 L min ⁻¹ |

した。SNP1については収集したサンプルの半数以上にあたる601検体でSNPが見いだされなかったもので、日本人（少なくとも今回調査を実施した人）には多型が存在しないと結論した。SNP2については、これまでに確定した806名のサンプルのうち、正常ホモ（C/CあるいはG/G）が525名、不活性型（T/TあるいはA/A）が39名、中間型（C/TあるいはG/A）が242名であった。日本人におけるSNP2の一塩基多型頻度は、これまでの報告によると正常型（C/C）：約60%，中間型（C/T）：約35%，不能型（T/T）：5%であるが、現在まで測定したサンプルの測定結果はこの比率とほぼ一致している。

2) ヒ素に対する感受性の違いと健康への影響

曝露量と健康影響を実際のヒト集団で検証することが健康リスク評価の原点である。中国貴州省の慢性ヒ素中毒多発地区で住民38名の尿および毛髪、ならびに調査地区住民が日常使用している飲料水と石炭中の全ヒ素濃度の分析結果と尿におけるヒ素の最終代謝産物であるジメチルアルシン酸の排泄量を表10に示す。今回調査した地区の飲料水中（井戸水）のヒ素濃度は2.3 μg/l程度と低く、WHOの飲料水基準である10 μg/lを大きく下回った。一方、石炭中のヒ素濃度は、対照地区の20倍程度の高い値を示した。この地区では、農作物はわずかに散在する耕地でトウモロコシが採れるだけであり、保存食とするためトウモロコシを乾燥する際に用いる石炭

がヒ素汚染の原因であると考えられてきたが、今回の調査はこのことを裏付ける結果であった。ヒ素汚染地区住民における尿中の全ヒ素濃度は、対照地区の住民に比べ平均で約1.7倍の値を示した。汚染地区住民の尿中ヒ素は、ほとんどが無機ヒ素の最終代謝産物であるジメチルアルシン酸であった。一方、毛髪のヒ素濃度も対照地区の8倍と高い値を示した。毛髪はよく洗浄してからヒ素濃度を測定したが、汚染地区住民の毛髪中のヒ素が外部からの付着によるものか内在性のものか分からない。

ヒ素の曝露量を推定する上で、尿中ヒ素の形態分析は必須である。表8に示す条件でHPLC-ICPMSを用いて測定した標準サンプルのクロマトグラムを図22に示したが、C18の逆相カラムを装着した高速液体クロマトグラフとプラズマ質量分析器によってヒ素代謝産物のすべてが分離・定量できた。図23の(A)に尿中の5価の無機ヒ素とジメチルアルシン酸、(B)にモノメチルアルソン酸とジメチルアルソン酸濃度の相関関係を示した。尿中ジメチルアルシン酸とモノメチルアルソン酸の濃度の間には高い相関関係が見られたが（相関係数 = 0.6263）、5価の無機ヒ素とジメチルアルシン酸にはほとんど相関が見られなかった（相関係数 = 0.0803）。これは、図23(A)に示すように、2名が高いヒ素メチル化能を持っていたため、5価の無機ヒ素に比べてジメチルアルシン酸が著しく高い値を示したためと考えられる。

表9 アルデヒドデヒドロゲナーゼ2の一塩基多型解析結果

| | C/C (G/G) | C/T (G/A) | T/T (A/A) |
|--------------|-----------|-----------|-----------|
| SNP 1 | 601/601 | - | - |
| SNP 2 (活性中心) | 525/806 | 242/806 | 39/806 |

表10 ヒ素汚染地区における尿と毛髪、飲料水と石炭中の全ヒ素濃度と尿中ジメチルアルシン酸濃度

| | | 平均値±標準偏差 |
|-------------------------------|-------------|--------------------------------|
| ヒ素汚染地区 (興仁地区：石炭燃焼由来ヒ素汚染地区) | 石炭 | 56.3 ± 42.5 mg/kg |
| | 飲料水 | 2.3 ± 1.9 μg/L |
| | 尿 | 71.4 ± 37.1 μg As/g creatinine |
| | 尿中ジメチルアルシン酸 | 51.9 ± 31.0 μg As/g creatinine |
| | 毛髪 | 8.0 ± 8.2 mg/kg |
| 対照地区 (貴州省非汚染地区) | 石炭 | 2.5 ± 0.7, 9.8 ± 4.9 mg/kg |
| | 尿 | 41.6 ± 12.1 μg As/g creatinine |
| | 毛髪 | 1.0 ± 1.4 mg/kg |

体内に取り込まれた無機ヒ素はまずモノメチル化され、さらにモノメチル化体がジメチル化された後に尿中に排泄されるが、無機ヒ素のモノメチル化とモノメチル化体のジメチル化を触媒する酵素は同じもの (Cyt 19) と考えられており、このために尿中モノメチルアルソン酸とジメチルアルシン酸との間に相関が見られたと考えられる。以前は、モノメチルアルソン酸やジメチルアルシン酸は無機ヒ素の比ベ毒性が極めて低いため、ヒ素のメチル化は無毒化のための代謝機構と考えられていたが、最近、モノメチルアルソン酸からジメチルアルシン酸に代謝される過程で生じる中間体である3価のモノメチルヒ素、モノメチル亜ヒ酸が無機ヒ素よりさらに低い濃度で毒性を示し、低濃度でもDNA障害を起こすこと

から、ヒ素のメチル化はむしろ代謝活性化による毒性発現あるいは発がんの本質と考えられるようになってきた。ヒ素に対する感受性要因を調べる上で、ヒ素のメチル化能と尿中代謝物との関係についてさらに研究を進める必要がある。

今回調査した38名の汚染地区住民のうち11名に、手足における皮膚の異常角化、体躯の色素沈着異常や皮膚がんなどの慢性ヒ素中毒症状が見られた。この地区で使用している石炭のヒ素濃度は56.3 mg/kgと高く、この地区の住民は、主に石炭の燃焼による経気道、あるいは乾燥した食物に付着したヒ素の経口摂取による間接的な曝露を受け、慢性ヒ素中毒が進行したものと考えられる。しかし、無機ヒ素の曝露マーカーである尿中のジメ

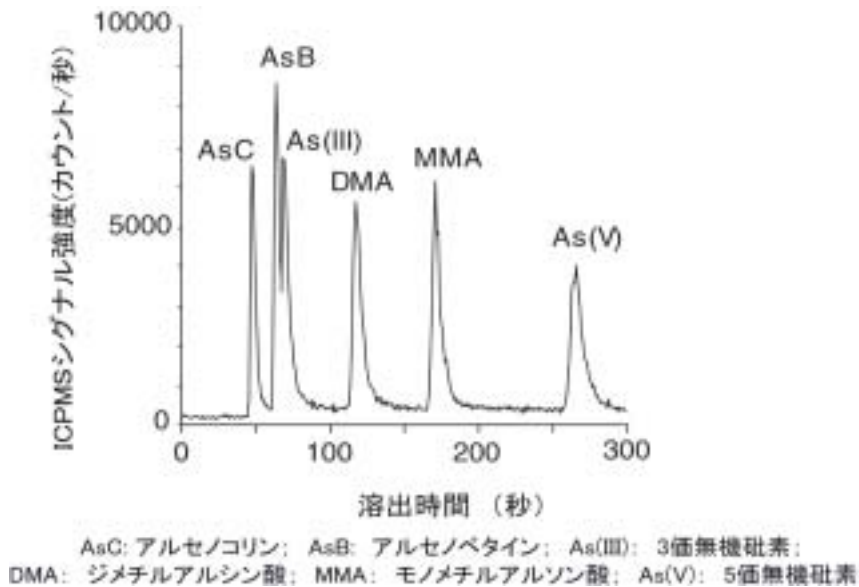


図22 HPLC-ICPMSによるヒ素代謝物の測定条件の検討

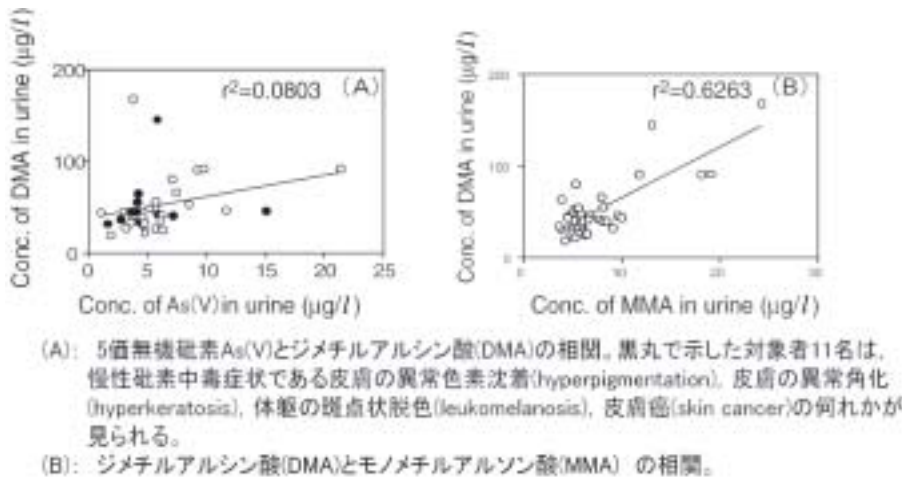


図23 慢性ヒ素汚染地区住民39名の尿中ヒ素代謝物

チルアルシン酸（無機ヒ素の代謝物）は、尿中クレアチニンで補正（尿の濃さの補正）しても慢性ヒ素中毒症状と必ずしも関係が見られなかった。体内に吸収されたヒ素は、肝臓で代謝された後、蓄積されることなく尿中に排泄されると考えられている。今回の調査は、石炭を比較的使わない9月に行ったが、このことが尿中のヒ素濃度と慢性ヒ素中毒症状との関係が見られなかった原因ではないかと考えられる。

2.2.3 複合曝露による健康リスク評価手法の開発

（1）研究目的と方法

環境中の化学物質の曝露による健康リスクを考える場合、実際には単一の化学物質だけに曝露されるという状況は考えられず、化学物質ごとの評価も重要であるが、複数の化学物質による複合曝露によるリスク評価も必要である。しかし、複合曝露による健康リスク評価はこれまでほとんど行われていない。本研究では、これまでのリスク評価方法の再検討と複合曝露リスク評価における問題点の整理を行い、複合曝露による健康リスク評価手法の開発を試みる。

複合曝露の健康リスクを評価するには、化学物質の相互作用を考慮しなければならない。1つ1つの化学物質の独立した作用の和とみなすことができない狭義の相互作用には相乗作用と拮抗作用が考えられる。しかし、これらの作用に関する研究報告の多くは2つあるいはせいぜい数種の物質の相互作用についてであり、有害大気汚染物質モニタリングでほとんどの地点で対象とした19物質がすべて検出されるような、実際の環境における複合曝露のモデルとはならない。また、多くの場合、これらの相互作用が観察されるのは、実際の環境濃度に比べて高濃度の曝露における動物実験においてであり、低濃度曝露では観察されていない。厚生労働省による室内および室外の居住環境における揮発性有機化合物の全国実態調査の結果も、最も濃度が高かったトルエンの最大値でも室内で3 mg/m³、室外で0.5 mg/m³であり、動物実験で複合曝露が観察されている濃度よりかなり低い。また、仮に相乗作用や拮抗作用が見られたとしても、化学物質の組み合わせによって作用はまちまちであると考えられる。そこで、本研究では狭義の相互作用は考慮せず、各化学物質によるリスクの和を複合曝露によるリスクであると考えたことにした。なお、狭義の相互作用については2.2.4項のバイオアッセイ法にかかる研究の中

で若干の検討を行う予定にしている。

PRTRパイロット調査の結果を見ると、対象化学物質の大部分は大気に放出されており、また化学物質の環境モニタリングの結果を見ても水質や底質の検出率に比べて大気では多くの化学物質が高い検出率を示しており、特に大気から多様な化学物質に複合曝露されていると考えられる。そこで、まず大気中の化学物質について複合曝露の状況を考察した。

まず、健康影響のエンドポイントとして、社会的関心が高く、リスク評価に利用できる研究報告の多い発がんを取り上げ、複合曝露による発がんリスクの評価を試みた。最初に、対象化学物質に単位濃度で生涯曝露されたときに、発がんにいたる確率の増加分、発がんユニットリスクを求めた。発がんのユニットリスクはWHOやUS EPAなどの機関が独自に算出しているが、これらの国際機関や各国がユニットリスクを算出する根拠としている評価文書や文献を詳細に調査し、日本人に対する発がんユニットリスクを独自に求めた。健康リスクを評価するにはヒトに係るデータを用いるのが最も望ましいが、発がんの評価に使えるよい疫学データが存在する化学物質は非常に少ない。このため、大部分の化学物質については動物実験のデータを用いてユニットリスクを算定した。動物実験の用量反応データをモデル化し、ベンチマーク用量（BMD）として10%毒性発現推定量の下側95%信頼限界の値を求めた。モデルには線形多段階モデルを用い、ベンチマーク用量の計算にはUS EPAのBenchmark dose softwareを使用した。

個々の化学物質ごとに算定したユニットリスクに大気濃度を掛け合わせるにより、発がんリスクを求め、これらを合計することにより複合曝露による発がんリスクを求めた。

$$R_c = C_1 \times UR_1 + C_2 \times UR_2 + \dots + C_n \times UR_n$$

ここで、 R_c ：複合曝露による発がんリスク

C_n ：化学物質nの大気濃度

UR_n ：化学物質nのユニットリスク

一方、複合曝露の状況を評価する簡易な方法として米国などで試算されている、化学物質ごとに大気濃度を大気環境基準で割り、その値を合計する複合曝露リスク指標についても試算を行った。

$$R_s = C_1 / AS_1 + C_2 / AS_2 + \dots + C_n / AS_n$$

ここで、 R_s ：大気環境基準をベースとした複合曝露リスク指標

C_n: 化学物質 n の大気濃度

AS_n: 化学物質 n の大気環境基準

(2) これまでの研究成果

1) 複合曝露状況の確認

我が国では平成9年度から有害大気汚染物質の優先取組物質のうち、19物質について全国数百地点でモニタリングを行っている。有害大気汚染物質による複合曝露の状況を把握するため、19物質のうち、重金属等を除く13物質の組み合わせについて地点ごとの大気濃度の相関係数を求めた。その結果を表11に示す。

ホルムアルデヒドとアセトアルデヒドの組み合わせが0.78と高い相関を示したのを始め、ジクロロメタンとトリクロロエチレンあるいはテトラクロロエチレン、ベンゼンとホルムアルデヒドあるいは1,3-ブタジエンなど、7つの組み合わせが0.5を超える高い相関を示した。これらの組み合わせを見ると、壁紙接着剤を起源とするアルデヒド類、自動車排ガスを起源とするベンゼン

等、洗浄溶剤を起源とするジクロロメタンなど、排出源が似ているもの同士が高い相関を示している。逆に、高い逆相関を示すものはなく、有害大気汚染物質の複合曝露は日常的に起こっていると考えられる。

2) ユニットリスクに基づく複合曝露の発がんリスク評価

発がんユニットリスクは、2000年度のPRTRパイロット事業で報告・推計された排出量の多かった上位9物質にテトラクロロエチレンを加えた10物質を対象に算定した。算定した日本人の発がんユニットリスクを表12に示す。ただし、ベンゼンについては、各国機関等が詳細に疫学データの検討を行っており、その上でなお計算過程に複数の意見があり、EPA等もユニットリスクに幅を持たせて公表していることから、さらに独自にユニットリスクを計算しても、新しい知見が得られるとは考えられないため、EPAの値をそのまま採用することとし、範囲の中央の値を計算に用いた。

表11 化学物質相互の大気濃度の相関係数(平成12年度有害大気汚染物質モニタリング調査)

| | ベンゼン | トリクロロエチレン | テトラクロロエチレン | ジクロロメタン | アクリロニトリル | アセトアルデヒド | 塩化ビニル | クロホルム | 酸化エチレン | 1,2-ジクロロエタン | ホルムアルデヒド | 1,3-ブタジエン | ベンゾ(a)ピレン |
|-------------|------|-----------|------------|---------|----------|----------|-------|-------|--------|-------------|----------|-----------|-----------|
| ベンゼン | 1.00 | | | | | | | | | | | | |
| トリクロロエチレン | 0.20 | 1.00 | | | | | | | | | | | |
| テトラクロロエチレン | 0.40 | 0.42 | 1.00 | | | | | | | | | | |
| ジクロロメタン | 0.30 | 0.53 | 0.57 | 1.00 | | | | | | | | | |
| アクリロニトリル | 0.30 | 0.04 | 0.15 | 0.24 | 1.00 | | | | | | | | |
| アセトアルデヒド | 0.48 | 0.33 | 0.41 | 0.55 | 0.17 | 1.00 | | | | | | | |
| 塩化ビニル | 0.17 | -0.01 | -0.02 | 0.02 | 0.35 | 0.11 | 1.00 | | | | | | |
| クロホルム | 0.25 | 0.09 | 0.14 | 0.23 | 0.16 | 0.18 | 0.07 | 1.00 | | | | | |
| 酸化エチレン | 0.39 | 0.27 | 0.28 | 0.33 | 0.36 | 0.30 | 0.20 | 0.13 | 1.00 | | | | |
| 1,2-ジクロロエタン | 0.21 | 0.08 | 0.08 | 0.00 | 0.23 | 0.11 | 0.27 | 0.09 | 0.06 | 1.00 | | | |
| ホルムアルデヒド | 0.53 | 0.31 | 0.42 | 0.50 | 0.14 | 0.78 | 0.04 | 0.32 | 0.27 | 0.05 | 1.00 | | |
| 1,3-ブタジエン | 0.62 | 0.18 | 0.31 | 0.30 | 0.44 | 0.41 | 0.36 | 0.21 | 0.29 | 0.18 | 0.38 | 1.00 | |
| ベンゾ(a)ピレン | 0.48 | 0.15 | 0.20 | 0.24 | 0.31 | 0.38 | 0.09 | 0.14 | 0.22 | 0.20 | 0.37 | 0.31 | 1.00 |

表 12 大気中に存在する 10 の化学物質のユニットリスクと大気環境基準値，室内濃度指針値

| Chemical | CAS No. | IARC 発がん 性評価 | Air Unit Risk* (NIES) (per $\mu\text{g}/\text{m}^3$) | Air Unit Risk (EPA) (per $\mu\text{g}/\text{m}^3$) | Air Unit Risk (WHO, Europe) (per $\mu\text{g}/\text{m}^3$) | 日本 大気環境 基準値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) | 日本(厚生 労働省) 室内濃度 指針値 (ppm) |
|-------------|-----------|--------------------|--|---|---|---|---------------------------------------|
| | | | | EPA 10^5 リスク ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) | WHO 10^5 リスク ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) | | |
| トルエン | 108-88-3 | 3 | 0 | | | | 0.07 |
| キシレン | 1330-20-7 | 3 | 0 | | | | 0.20 |
| ジクロロメタン | 75-09-2 | 2B | 1.2×10^{-6} | 4.7×10^{-7} | | 150 | |
| | | | | 20 | | | |
| パラジクロロベンゼン | 106-46-7 | 2B | 2.0×10^{-6} | | | | 0.04 |
| 塩化メチル | 74-87-3 | 3 | 0 | | | | |
| ベンゼン | 71-43-2 | 1 | (5.0×10^{-6}) | 2.2×10^{-6} - 7.8×10^{-6} | 6.0×10^{-6} | 3 | |
| | | | | 1.3 - 4.5 | 1.7 | | |
| ホルムアルデヒド | 50-00-0 | 2A | 1.3×10^{-5} | 1.3×10^{-5} | | | 0.08 |
| | | | | 0.8 | | | |
| トリクロロエチレン | 79-01-6 | 2A | 2.8×10^{-6} | | 4.3×10^{-7} | 200 | |
| | | | | | 23 | | |
| テトラフルオロエチレン | 116-14-3 | 2B | 2.4×10^{-6} | | | | |
| テトラクロロエチレン | 127-18-4 | 2A | 6.3×10^{-6} | | | 200 | |

* 本研究において算出したユニットリスクの値。参考文献は、別の論文に記載。ただしベンゼンについては、疫学データより US EPA が算出したユニットリスクの範囲の中央の値を用いた。

曝露量の算定にはユニットリスクとともに大気濃度のデータが必要となる。ユニットリスクを算定した 10 物質は PRTR の対象化学物質であり，排出量データに基づく濃度予測が可能であるが，PRTR データが入手できていないことと，モデルによる推定の精度が必ずしも高くないことから，ここでは有害大気汚染物質モニタリング調査結果を用いることとした。ユニットリスクを算定した 10 物質のうち，調査の対象とされているジクロロメタン，ベンゼン，ホルムアルデヒド，トリクロロエチレン，テトラクロロエチレンの 5 物質による複合発がんリスクを算定した。各都道府県ごとの測定地点の平均濃度を算定し，これにユニットリスクを掛け，合計して算定した複合発がんリスクの都道府県ごとの分布を図 24 に示す。

人間活動が大きい都道府県で相対的に高い複合発がんリスクを示した。これらの都道府県の住民ほど個人的に相対的に高いリスクに曝されていることになるが，相対的に高いリスクに曝されている人口が多いことは，集団としてのリスクも高いことを意味している。相対的に複合発がんリスクの高い都道府県における複合発がんリス

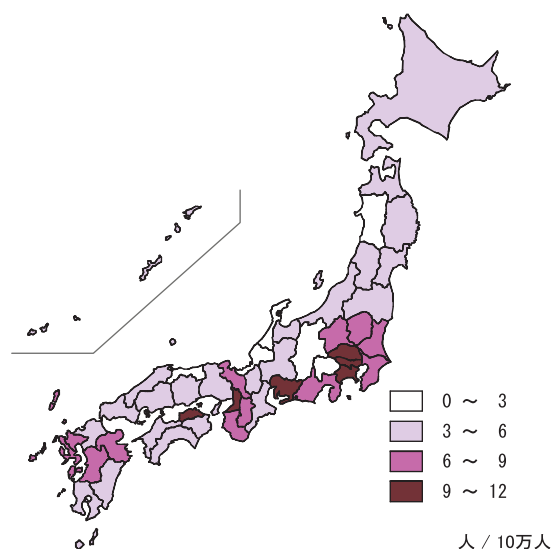


図 24 大気中のベンゼン，トリクロロエチレン，テトラクロロエチレン，ジクロロメタンおよびホルムアルデヒドによる都道府県別の複合発がんリスク

各物質の大気中濃度は平成 13 年度地方公共団体等における有害大気汚染物質モニタリング調査結果を使用した。秋田，山梨，長野，福井はホルムアルデヒドの測定が行われておらず，4 物質による複合発がんリスク。

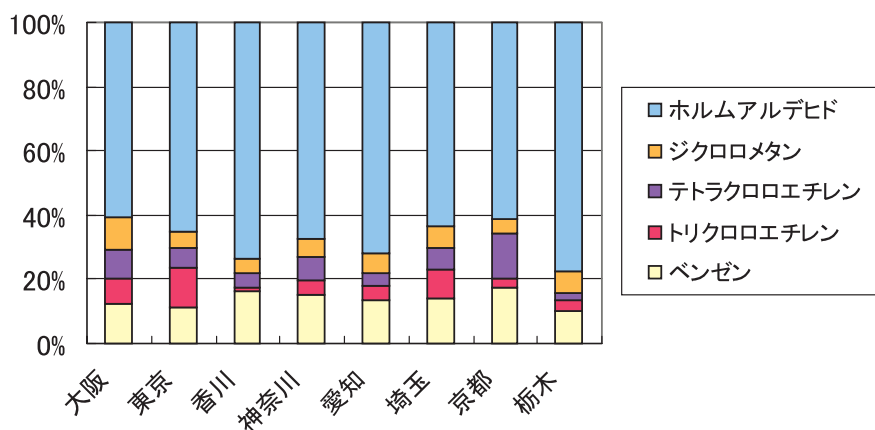


図 25 大気中の化学物質による複合発がんリスクの寄与率 (上位 8 都府県)

クに対する 5 物質のそれぞれの寄与を図 25 に示すが、これらの都道府県ではホルムアルデヒドの寄与が最も大きく、これにベンゼンが続いており、揮発性有機塩素化合物の 3 物質の寄与は低い。

3) 大気環境基準をベースとした複合曝露リスク指標の試算

米国で試算されている大気環境基準をベースとした複合曝露リスク指標を、有害大気汚染物質モニタリング結果を用いて算定した。有害大気汚染物質の中で大気環境基準が設定されているのは、ダイオキシン類を除くとベンゼン、トリクロロエチレン、テトラクロロエチレンおよびジクロロメタンの 4 物質である。そこで、複合発がんリスクの算定にも用いた有害大気汚染物質モニタリング結果の都道府県ごとの平均値を用いて、複合曝露リスク指標を算定してみた。

都道府県ごとの算定値を図 26 に示した。複合発がんリスクの場合と同様、人間活動の大きい都道府県で高い値を示し、いくつかの都道府県ではこの指標の評価の 1 つの目安と考えられる 1 を超えた。複合発がんリスクへの寄与が最も大きいホルムアルデヒドについて大気環境基準が設定され、これを含めた複合曝露リスク指標を算定するようになると 1 を超える都道府県はさらに増えるものと考えられる。対象物質を同じ 4 物質にして、複合発がんリスクと複合曝露リスク指標を都道府県ごとに比較すると、複合発がんリスクの高い都道府県で複合曝露リスク指標の値も大きい傾向が見られた。しかし、大気環境基準が必ずしも発がんリスクに基づいて設定されているわけではないため、ベンゼン濃度が相対的に高い都道府県では複合発がんリスクが高めになるなど、2 つの

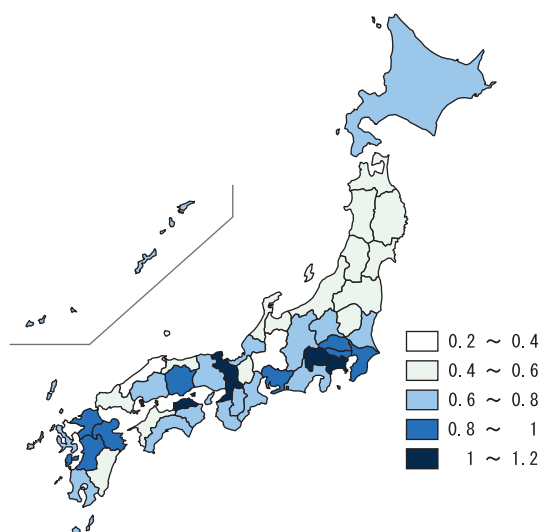


図 26 ベンゼン、トリクロロエチレン、テトラクロロエチレン及びジクロロメタンの大気環境基準をベースとした複合曝露リスク指標の都道府県別分布

指標には違いも見られる。

2.2.4 リスク管理へのバイオアッセイ手法の活用

(1) 研究目的と方法

環境リスクが懸念される化学物質汚染が次々と顕在化しているため、管理の対象となる化学物質の数が増えており、モニタリング等、化学物質のリスク管理に要するコストは増大し続けているが、その一方で未把握の化学物質がもたらすリスクに対する不安感が増大している。そこで環境中に存在する多様な化学物質によるリスクを包括的にとらえる手法としてバイオアッセイ法が注目され、様々な生体試料を用いたバイオアッセイ法が開発されている。多種多様な化学物質が複合的に示すリスクを評価するために、生物の化学物質に対する応答を指標と

したバイオアッセイは有効な方法である。しかし、開発された手法を実際リスク管理の場で活用するには、想定される活用方法に合わせて表 13 に示すような条件を満足する必要がある。本研究では、これらの条件をクリアできるバイオアッセイ手法を見つけだし、その実用化を図ることを目的としている。

これらの条件のうち、まず各バイオアッセイ手法の測定値が持つ意味を明らかにする試みを行っている。数多いバイオアッセイ手法のうちで発がんにつながる変異原性と免疫毒性の検出を目指した各種バイオアッセイ手法について、化学物質の生体における作用機構の位置づけといった測定値の意味を明らかにする項目に加え、測定法が確立されているか、容易に扱えるか、コストが安いかなどの観点から評価を行っている。

一方、バイオアッセイ手法の測定値を意志決定の判断基準として用いるには、バイオアッセイの測定値とターゲットとなる障害との関係が定量的に明らかになっている必要がある。例えば、バイオアッセイ指標に基づく基準を考える際には、基準値をどこに置くかが問題となってくる。そこで、変異原性のバイオアッセイ法として最も一般的に用いられているエームス試験を取り上げ、バイオアッセイの測定値をベースとした用量反応関係を求める動物実験を行うこととし、化学物質の発がん性の強さとよい相関性を示す、変異原物質検出用遺伝子導入動物を用いた変異原試験 (Tg 試験) とエームス試験の結果を比較することとした。Tg 試験は曝露形態を考慮した形で標的臓器内での突然変異頻度を定量できるという特徴を持っている。大気から曝露された化学物質が肺で示す変異原性を定量し、肺がんのリスクを評価する上では Tg 試験は現在のところ最も優れた方法である。大気中のディーゼル排気粒子 (DEP) はベンゾ (a) ピレン

(BaP) など多くの多環芳香族炭化水素 (PAH) を含み、大気中の変異原物質の主要な源である。そこで、DEP が示す変異原性を Tg 試験により評価し、その結果に基づく発がんリスクの評価を試み、それとエームス試験結果との比較を行った。

多様な化学物質が存在する DEP の複合的な変異原性の評価をいきなり行うのは難しいと考え、まず最も強い変異原性を示す PAH の一つである BaP をモデル化合物として気管内投与試験を行い、その結果を踏まえて DEP 吸入曝露試験を行うこととした。Tg 試験の遺伝子導入動物としては、点突然変異および欠失変異の両方を検出できる gpt delta マウスを用いた。

BaP を 9 週齢の雄 gpt delta マウスに 0 (対照群), 0.5, 1.0 および 2.0 mg BaP/50 μ l tricaprylin の用量で単回気管内投与し、投与 2 週間後に肺を摘出し、DNA の抽出を行った。得られた DNA の一部を大腸菌に導入し、gpt 遺伝子に突然変異が認められたもののみが生育可能な選択培地を用いた 6-thioguanine (6-TG) selection 法を用いて突然変異頻度 (mutation frequency, MF; 以下、通常試験管内試験による突然変異頻度と区別するため体内突然変異頻度と呼ぶ) を算出した。また、gpt 遺伝子のコード領域の PCR 増幅産物をシーケンス解析することにより変異スペクトル解析を行った (図 27)。

DEP 曝露試験は、国立環境研究所のディーゼルエンジン排ガス曝露実験装置で 6 ~ 8 週齢の雄 gpt delta マウスに 0 (対照群), 1, 3 mg/m³ となるように、1 日 12 時間、1 ヶ月または 3 ヶ月間吸入曝露を行い、試験終了 3 ~ 6 日後に肺を摘出し、DNA を抽出した。対照群は clean air チャンバー内で試験を行った。以降の試験は BaP 投与試験と同様に行った。

表 13 バイオアッセイ手法のリスク管理への活用方法と必要条件

| 活用方法 | 総合評価基準 | スクリーニング | 原因物質の探索 |
|----------|--------------------|-------------------|---------|
| 必要条件 | | | |
| 再現性 | 方法が確立されており、再現性がよい | | |
| コスト、操作性 | — | 操作が簡単、検出感度が高い | |
| 影響との対応関係 | 対応関係が明確 | 対応関係がおおよそ明確 | — |
| 包括性・選択性 | 多様な影響を包括的に把握できる | 特定の化学物質を選択的に検知できる | |
| 定量性 | 影響との定量的関係が明確になっている | | — |
| 対策可能性 | リスク低減技術が確立されている | — | — |

(2) これまでの研究成果

1) 遺伝子導入動物を用いた環境変異原物質が肺で示す体内突然変異頻度の解析

BaP 投与試験では、対照群の MF が 0.6×10^{-5} であるのに対し、BaP 0.5, 1 および 2 mg 投与群の MF はそれぞれ 1.7×10^{-5} , 2.5×10^{-5} , 4.1×10^{-5} であり、BaP の投与により有意に増加し、BaP 0 ~ 2 mg の間で直線的な用量依存性を示した。この結果は環境変異原物質の投与量と標的臓器で示す MF の相関性を初めて示したものである。BaP 投与による変異スペクトルは、多くの PAH に特徴的な G : C から T : A への置換が主要な突然

変異であり、その頻度は用量依存的に増加していた (図 28 b)。また、塩基の欠失変異についても用量依存的に変異が増加しており、対照群と比べて 0.5, 1 および 2 mg はそれぞれ 5, 8 および 16 倍となり、ほぼ直線的な増加が認められた。腹腔内投与または経口投与において G : C → T : A 変異および欠失変異の上昇が見られることは、既存の遺伝子導入マウスの BaP 投与試験でも報告されているが、BaP の用量に依存して MF および変異スペクトルが上昇することを明らかにしたのは初めてである。

DEP 吸入曝露試験の結果、1 ヶ月間曝露では対照群

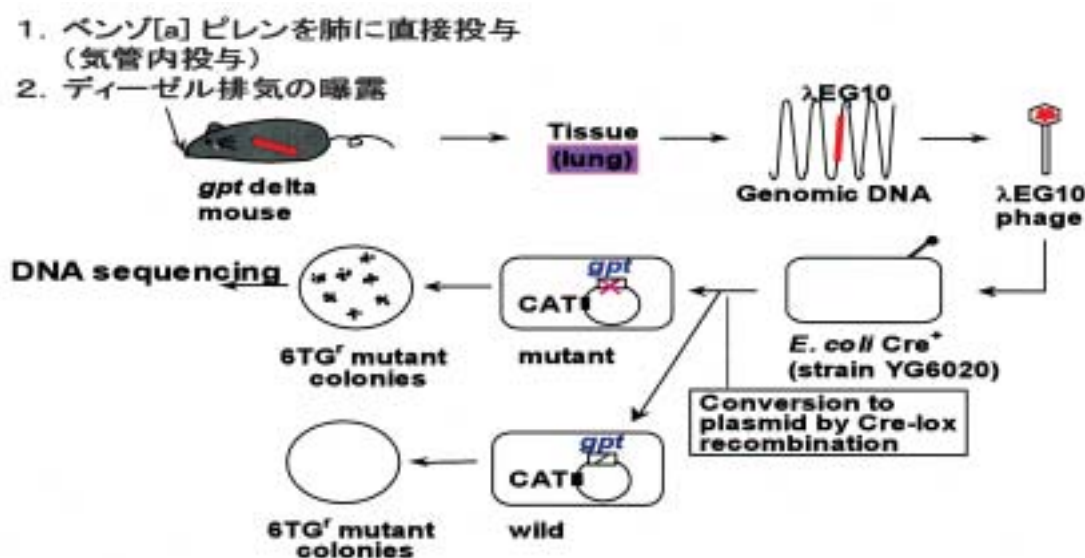


図 27 gpt delta マウスを用いた標的臓器内での突然変異検出 (能美, 増村 (2000) 環境変異原研究 22, 85-90 より引用改図)

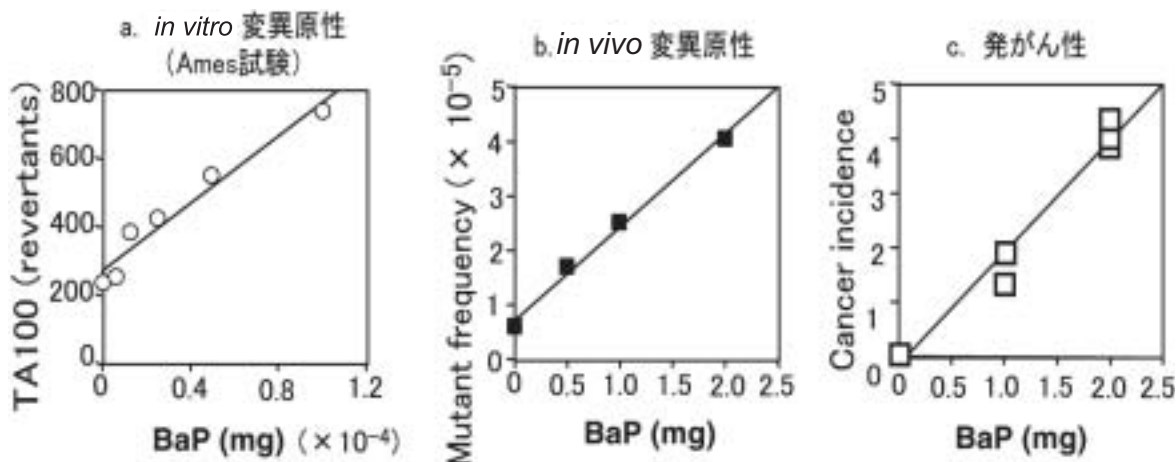


図 28 変異原性を指標とした BaP の発がん性リスク評価

a): Choi MJ, *et al.* (1996) J Toxicol. Environ. Health, 49, 271-284 を引用。

b): 本研究の成果。

c): Tchou-Wong KM, *et al.* (2002) Am J Respir. Cell Biol., 27, 186-193 および Yoshimoto T, *et al.* Cancer Res., 40, 4301-4307 より引用。

のMFが 0.6×10^{-5} であるが、 3 mg/m^3 曝露群のMFは 1.0×10^{-5} であり、有意差は認められなかった。一方、3ヵ月間曝露では対照群のMFが 0.6×10^{-5} であるのに対し 1 mg/m^3 および 3 mg/m^3 曝露群のMFはそれぞれ 1.8×10^{-5} および 1.9×10^{-5} と有意差が見られたが、用量依存性は示されなかった。1ヵ月曝露に比べて3ヵ月曝露において変異原性が上昇したことから、DEP内の体内蓄積性の物質の作用がMFに反映したことが示唆された。

2) ベンゾ(a)ピレンが肺中で示す変異原性の定量化と発がん性の評価

図27に示すように、Tg試験用マウス(gpt delta マウス)の肺にBaPを直接投与すると、BaP投与量と肺中で発生したMFは高い直線性を示した。マウス肺中でBaPが示す変異原性の強さは、BaP単位重量当たりのMFで表すことができ、その値は $1.7 \times 10^{-5} \text{ mg}^{-1}$ となる。一方、肺中にBaPを直接投与すると、肺腫瘍発生率とBaP総投与量に高い直線関係があることが知られている(図28)。図28cはBaP総投与量と発がん率の関係を示すものであるが、本研究で得られたBaP投与量とMFの関係を用いれば、MFと発がん率の関係が明らかになる。この関係から発がん率を10%上昇するのに必要なMFは 2.9×10^{-5} と見積もられる。言い換えれば、この頻度で肺に突然変異が発生したとき、BaPによる肺腫瘍発生率は10%になる。この値は、バイオアッセイのデータ(化学物質が体内で引き起こす突然変異頻度)と有害作用(発がん)の定量的関係を示す指標として有用と考えられる。

3) ディーゼル排気粒子が肺中で示す突然変異比活性と発がん性の評価

DEPの発がんリスク評価は、主としてラットへの曝露実験に基づいて行われている。本研究に先立って行った研究で、Tg試験用ラット(Big Blue rat)を用いてDEPが肺中で示す変異原性の評価を行った。 6 mg/m^3 のDEPを12時間/日、28日間曝露した場合、対照群に比べてMFは 3.37×10^{-5} 増加した。この結果を利用して、DEPが肺で示す変異原性の強さの指標として突然変異比活性を求めるには、曝露終了時点での肺中DEP蓄積量を求める必要がある。米国EPAのHealth Assessment Document for Diesel Engine Exhaust

(HADEE)によれば、 6 mg/m^3 のDEPをラットに曝露した場合、肺中のDEP蓄積量は12週まで曝露期間に比例して直線的に増加することが実験的に確認されている。 6 mg/m^3 のディーゼル排気を20時間/日、28日間曝露した後の肺中のDEP量は 6.6 mg であり、本研究の投与実験に換算すると、

$$6.6 \text{ mg} \times 12/20 \text{ (1日当たり曝露時間の補正)} = 4.0 \text{ mg}$$

となり、ラット肺中に蓄積したDEPのMFは、

$$3.37 \times 10^{-5} / 4.0 \text{ mg} = 0.84 \times 10^{-5} \text{ mg}^{-1}$$

と算定される。

BaPと同様に発がん率を10%上昇するのに必要なMFを算定するためには、DEPのBMDと、BMDに対応するラット肺中のDEP蓄積量を求める必要がある。現在、もっとも一般的なBMDの算定方法は体内負荷量に基づく方法であり、粒子準拠モデルに従い、実験動物の肺とヒトの肺に同等量のDEPが蓄積したとき、同等の腫瘍発生率を示すとの考え方によりBMDを改めて算定した。HADEEでは、2例のラットへのDEP曝露による肺発がん実験におけるラット肺中でのDEP蓄積量・ヒト同等DEP量をもたらすDEP濃度が体内動態モデルにより計算されている。これらのDEP負荷量の推定値と、Environmental Health Criteria 171に示されたMauderlyとHeinlichの腫瘍発生率のデータに基づき、EPAから提供されている線型多段階モデルのソフトウェアによりDEPのBMDを算出した。その結果、Mauderlyの実験とHeinlichの実験から算定されたBMDはそれぞれ 2.82 mg/m^3 および 4.00 mg/m^3 であり、これらBMDに対応するラットでのDEPの体内蓄積量は 41.3 mg および 58.4 mg (平均 49.9 mg)であった。したがって、ラット肺で発がん率を10%上昇するのに必要なMFは、

$$49.9 \text{ mg} \times 0.84 \times 10^{-5} \text{ mg}^{-1} = 42 \times 10^{-5}$$

となり、BaPと同等の割合(10%)で腫瘍を発生するには、DEPはBaPに比べてより高い頻度(20倍)の突然変異を誘発する必要があると考えられる。

また、gpt delta マウスでは用量-作用に直線関係が得られていないものの、 1 mg/m^3 、12時間/日、12週間曝露によりMFは 1.2×10^{-5} 増加した。Mauderlyらのマウスへのディーゼル曝露実験で、マウス肺中のDEP蓄積量は曝露期間と曝露濃度にほぼ比例することが明らかになっている。Mauderlyらの実験では 3.5 mg/m^3 、7時間/日、5回/週、18ヵ月間(78週間)の曝露で

3.7 mg/lung の DEP が蓄積しているので、本研究の実験での肺中 DEP 蓄積量は、

$3.7 \text{ mg} \times 12 / (\text{1 日曝露時間の補正}) \times 7 / (\text{1 週間の曝露日数の補正}) \times 12 / 78 (\text{曝露期間の補正}) \times 1 / 3.5 (\text{DEP 濃度の補正}) = 0.39 \text{ mg}$

と推定され、これらよりマウスでの DEP の突然変異比活性は暫定的に、

$$1.2 \times 10^{-5} / 0.39 \text{ mg} = 3.1 \times 10^{-5} \text{ mg}^{-1}$$

と算定される。

DEP 曝露による発がんの BMD をマウスを用いて算定することは現在困難である。マウスを用いて、発がん率を 10% 上昇するに必要な MF を算定するには、DEP あるいはその成分を気管内投与することによる発がん実験のデータによる必要がある。

4) エームス試験の結果に基づく発がんリスク評価

従来から化学物質の変異原性はエームス試験で評価されているが、TA 100 株を用いた試験では BaP と DEP 抽出物のエームス試験による突然変異比活性はそれぞれ $4.9 \times 10^5 \text{ rev./mg}$ および $5.0 \times 10^3 \text{ rev./mg}$ である。

BMD の算出にならうと、図 28c から 10% の肺腫瘍発生に必要な BaP の総投与量は 1.25 mg と見積もられる。この値をヒトに換算すると、

$$1.25 \text{ mg} \times 900 \text{ g (ヒトの肺重量)} / 0.5 \text{ g (マウスの肺重量)} = 2.250 \text{ mg}$$

となり、BMD を算定すると、

$$2.250 \text{ mg} \times 1 / (365 \times 70 \text{ (一生涯曝露日数)}) \times 1 / 20 \text{ m}^3 \text{ (ヒトの1日換気量)} = 4.4 \text{ } \mu\text{g/m}^3$$

となる。BMD をエームス試験による変異原活性に突然変異比活性を用いて換算すると $2.2 \times 10^3 \text{ rev./m}^3$ となる。

また、DEP の評価については、Environmental Health Criteria 171 によれば、DEP のユニットリスクは 3.1×10^{-5} であり、これから BMD は 2.2 mg/m^3 と算定される。BaP と同じ考え方に従い BMD を突然変異比活性を用いて換算すると $1.5 \times 10^4 \text{ rev./mg}$ となる。

2.3 今後の課題と展望

2.3.1 政策的な要請に基づき実施している研究課題

政策的な要請に基づき実施している研究課題については、できるだけ早い成果が求められる。特に、より少ない情報による曝露評価手法については、モデルの改良を進めるとともに、それらを組み合わせた曝露評価システ

ムの構築を行う。新規化学物質の審査に用いる統計予測モデルは、説明変数をさらに絞り込んだモデルの開発を試みるとともに、指定化学物質に指定されたものを中心に、環境モニタリングが行われている化学物質を取り上げてモデルの検証を行い、実用性を検証する。さらに、他の媒体についても統計モデルの開発を行う。一方、指定化学物質の曝露評価については、開発した 3 つのモデルに数多く存在する大気濃度予測モデルの中から適切なモデルを選択し、行政の担当者が利用できる曝露評価システムを構築し、環境モニタリングが行われている指定化学物質についてシステムを適用して、有効性と機能の検証を行う。

生物種別の毒性試験に基づく生態リスク評価手法の高度化については、既存の生態毒性試験結果の解析を続け、高い感受性を示す化学物質と生物種の組み合わせを見つけだし、必要に応じて生態毒性試験を実施して見つけた特異性の検証を行う。さらに、藻類、甲殻類および魚類以外の生物にまで対象を広げて解析を進め、化審法の審査にあたって特段の注意が必要な化学物質の種類と生物種に係る知見を整備する。また、これらの結果を踏まえて構造活性相関手法の開発・高度化を図る。一方、OECD の生態毒性試験法のガイドラインについてはリングテストに参加するとともに、我が国での適用可能性の検討を行う。

化学物質のデータベースについては、使いやすいようにさらに改良を加えるとともに、データの充実を図りながら提供を続ける。また、公表された PRTR データについて種々の解析を加え、分かりやすい説明とともに解析結果を公表する。さらに、リスクコミュニケーション手法については、場面に応じた専門家の係わり方について現場調査を交えて検討を加える。

2.3.2 リスク管理の将来的な展開を目指した研究課題

空間的・時間的変動を考慮した曝露評価手法については、基本となる統合情報システムを本課題の目的に活用するためのシステム開発を進める。具体的には、空間データ変換に基づく評価システムを大気以外の媒体に拡張するとともに、統合情報システムを本目的に使うためのユーザーインターフェースの作成などを行う。さらに、環境侵入量の経年的な変動を推定する手法を開発し、別途開発している体内動態モデルとともに、統合情報システムに組み込み、揮発性有機化合物、ダイオキシ

ン類や環境ホルモンなど、曝露変動を考慮する必要のある化学物質に適用し、従来型の慢性曝露に基づくリスク評価との比較を行う。

感受性要因の解明とそれを考慮した健康リスク評価手法の開発については、グルタチオン包含酵素やメチル化酵素などに対象を広げて一塩基多型の検出を続ける。また、これらの検討で得られた知見を基に、ヒ素化合物に対する感受性要因の解明を進め、ヒ素中毒症状の発症に及ぼす感受性要因の寄与を検討する。また、これらの結果を踏まえて、現行のリスク評価で一般に用いられている安全係数の妥当性を検討する。

複合曝露による健康リスク評価手法の開発については、複合発がんリスクについてより多くの化学物質を対象とした評価を行うとともに、発がんを始めとして異なる作用機構で生体に影響を与える化学物質を対象とした

複合曝露評価手法の開発を試みる。また、PRTR 解析結果の評価に活用できる、簡易な複合曝露によるリスク評価指標を検討する。さらに、バイオアッセイ系を用いた試験を行って、相乗あるいは拮抗作用などについての知見の取得を試み、得られた知見を評価手法に応用する。

リスク管理へのバイオアッセイ手法の活用については、実用化のための必要条件からバイオアッセイ手法の評価を進め、実用化が見込まれる手法を抽出する。また、これまで行った遺伝子導入動物を用いた試験をさらに進めて、変異原性試験とエームス試験、腫瘍発生の相関性を調べ、都市大気中の多様な化学物質のリスク評価・管理への応用を図る。また、遺伝子導入ゼブラフィッシュを用いることにより、水中の変異原物質についても対象を広げて検討を進める。

[資 料]

I 研究の組織と研究課題の構成

1 研究の組織

[A 研究担当者]

化学物質環境リスク研究センター

センター長 中杉修身

曝露評価研究室

室長 白石寛明

ポスドクフェロー 金 再奎

金 東明

鈴木一寿

アシスタントフェロー

西川 希

健康リスク評価研究室

室長 青木康展

松本 理

丸山若重

NIES フェロー

天沼喜美子

ポスドクフェロー

橋本顕子

李 松

生態リスク評価研究室

室長 五箇公一

菅谷芳雄

総合研究官（併任）

鈴木規之

” 平野靖史郎

PM2.5・DEP 研究プロジェクト

交通公害防止研究チーム（併任） 松橋啓介

環境ホルモン・ダイオキシン研究プロジェクト

総合化研究チーム

ポスドクフェロー 村澤香織

[B 客員研究員]

畠山成久 （化学物質環境リスク研究センター）

2 研究課題と担当者（*客員研究員）

（1）少ない情報による曝露評価手法の開発

白石寛明・中杉修身・金 再奎・金 東明・鈴木一寿

（2）生物種別の毒性試験に基づく生態リスク評価手法の高度化

菅谷芳雄・五箇公一・中杉修身・畠山成久*

（3）リスク情報加工・提供方法の開発

白石寛明・中杉修身・松橋啓介・西川 希

- (4) 空間的・時間的変動を考慮した曝露評価手法の開発
鈴木規之・村澤香織
- (5) 感受性要因の解明とそれを考慮した健康リスク管理手法の開発
平野靖史郎・李 松
- (6) 複合曝露による健康リスク評価手法の開発
松本 理・丸山若重・青木康展・平野靖史郎
- (7) リスク管理へのバイオアッセイ手法の活用
青木康展・中杉修身・天沼喜美子・橋本顕子

II 研究成果発表一覧

1 誌上发表

発表者・題目・掲載誌・巻(号)・頁・刊年

Lee J-S., Miya M., Lee Y-S., Park E-H., Aoki Y., Nishida M.: The complete DNA sequence of the mitochondrial genome of the self-fertilizing fish *Rivulus marmoratus* (Cyprinodontiformes, Rivulidae) and the first discription of duplication of control region in fish., *Gene*, 280, 1-7, 2001

Hatanaka N., Yamazaki H., Kizu R., Hayakawa K., Aoki Y., Iwanari M., Nakajima M., Yokoi T.: Induction of cytochrome P450 1B1 in lung, liver and kidney of rats exposed to diesel exhaust., *Carcinogenesis*, 22, 2033-2038, 2001

Aoki Y., Sato H., Nishimura N., Takahashi S., Itoh K., Yamamoto M.: Accelerated DNA adduct formation in the lung of the Nrf2 knockout mouse exposed to diesel exhaust., *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 173, 154-160, 2001

Sato H., Onose J., Toyoda H., Toida T., Imanari T., Sagai M., Nishimura N., Aoki Y.: Quantitative changes in Glycosaminoglycans in the lungs of rats exposed to diesel exhaust., *Toxicology*, 166, 119-128, 2001

Sakaue M., Ohsako S., Ishimura R., Hayashi Y., Aoki Y., Yanemoto J., Tohyama C.: Bisphenol-A affects spermatogenesis in the adult rat even at low dose., *J. Occup. Health*, 43, 185-190, 2001

Nishimura N., Miyabara Y., Suzuki J. S., Sato M., Aoki Y., Satoh M., Yonemoto J., Tohyama C.: Induction of metallothionein in the livers of female Sprague Dawley rats treated with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin, *Life Sci.*, 69, 1291-1303, 2001

Takanaga H., Kunimoto M., Adachi T., Tohyama C., Aoki Y.: Inhibitory effect of 2,3,7,8-tetra- chlorodibenzo-*p*-dioxin on c-AMP-induced differentiation of rat C6 glial cell line, *J. Neurosci. Res.*, 64, 402-409, 2001

Ohsako S., Miyabara Y., Nishimura N., Kurosawa S., Sakaue M., Ishimura R., Sato M., Takeda K., Aoki Y., Sone H., Tohyama C., Yonemoto J.: Maternal exposure to a low dose of 2,3,7,8-tetrachloro-dibenzo-*p*-dioxin (TCDD) suppressed the development of reproductive organs of male rats: dose-dependent increase of mRNA levels of 5 α -reductase type 2 in contrast to decrease of androgen receptor in the pubertal ventral prostate, *Toxicol. Sci.*, 60, 132-143, 2001

青木康展：生物を用いて環境を測る，*化学と工業*，54，1272-1275，2001

Aoki Y.: Polychlorinated biphenyls, polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins and polychlorinated dibenzofurans as endocrine disruptors— What we have learned from Yusho disease., *Environ. Res.*, A86, 2-11, 2001

Ishimura R., Ohsako S., Kawakami T., Sakaue M., Aoki Y., Tohyama C.: Altered protein profile and possible hypoxia in the placenta of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin exposed rats, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 185, 197-206, 2002

Takahashi R., Toyoda E., Aoki Y., Suzuki K. T., Goto S.: Paradoxical increase of heat-shock response with age in a substrain of F344 rats: comparison between F344/DuCrj and F344/Jcl, *Mech. Ageing Dev.*, 1605-1615, 2002

Ishimura R., Ohsako S., Miyabara Y., Sakaue M., Kawakami T., Aoki Y., Yonemoto J., Tohyama C.: Increased glycogen content and glucose transporter 3 mRNA level in the placenta of Hertzman rats after exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 178, 161-171, 2002

青木康展，佐藤陽美，天沼喜美子：遺伝子導入動物を用いる環境変異原物質の検出，*分析化学*，51，373-380，2002

Sato H., Aoki Y.: Mutagenesis by environmental pollutants and bio-monitoring of environmental mutagens., *Curr. Drug Metab.*, 3, 311-319, 2002

Fukuzawa N. H., Ohsako S., Nagano R., Sakaue M., Baba T., Aoki Y., Tohyama C.: Effects of co-planar polychlorinated biphenyl (co-PCB) on cultured neonatal mouse testis, *Toxicol. In Vitro*, (in press).

Hwang U. W., Han M. S., Lee Y. S., Aoki Y., Lee J. S.: Cloning and sequence of β -actin genes from *Rhodnius notatus* and the silver carp *Hypophthalmichthys molitrix* (Cyprinidae) and the phylogeny of cyprinid fishes inferred from β -actin genes, *DNA Sequence*, (in press).

Amanuma K., Tone S., Saito H., Shigeoka T., Aoki Y.: Mutational Spectra of Benzo[a]pyrene and MeIQx in *rpsL* transgenic zebrafish embryos., *Mutat. Res.*, 513, 83-92, 2002

藤井恒男, 藤縄克之, 花里孝幸, 白石寛明, 国本 学, 鈴木富雄, 笹井春雄, 福島和夫, 赤羽貞幸, 青山俊文, 富所五郎他: 環境ホルモンを中心とする環境化学物質の循環・変換過程とヒト・生態系への影響およびその対策に関する研究, 平成 13 年度信州大学環境科学年報 (信州大学環境科学研究会編), 33-43, 2002

Hanada Y, Tanizaki T, Koga M, Shiraishi H., Soma M.: LC/MS studies on characterization and determination of N, N'-ethylenebisdithiocarbamate fungicides in environmental water samples, *Anal. Sci.*, 18(4), 441-444, 2002

Hanada Y. Tanizaki T, Koga M., Shiraishi H., Soma M.: Quantitative analysis of triphenylboron in environmental water samples by liquid chromatography/mass spectrometry, *Anal. Sci.*, 18(4), 445-448, 2002

Haneda Y, Imaizumi I, Kido K., Tanizaki T, Koga M., Shiraishi H. and Soma M.: Application of a penta- fluorobenzyl bromide derivatization method in gas chromatography/mass spectrometry of trace levels of halogenated phenols in air, water and sediment samples, *Anal. Sci.*, 18(6), 655-659, 2002

Cho S-M, Kurihara R., Strussmann C. A., Uozumi M., Yamakawa H., Yamasaki T., Soyano K., Shiraishi H., Morita M., Hashimoto S.: Histological Abnormalities in the Gonads of Konosiro Gizzard Shad (*Konosirus punctatus*) from Coastal Areas of Japan, *Environ. Sci.*, 10(1), 25-36, 2003

白石寛明, 岡 敬一: 化学物質データベース (WebKis-Plus) について, 日本化学会情報化学部会誌, 21(1), 7-10, 2003

Isobe T, Shiraishi H., Yasuda M., Shinoda A., Suzuki S., Morita M.: Determination of estrogens and their conjugates in water using solid-phase extraction followed by liquid chromatography- tandem mass spectrometry, *J. Chromato.*, A984, 195-202, 2003

畠山成久, 菅谷芳雄, 高木博夫, 石川英律, 尾里建二郎, 若松佑子: 17 β -estradiol (E2) によるメダカの性転換とそれに伴う繁殖毒性, 環境毒性学会誌, 4(2), 99-100, 2001

Yoshimi T, Miura K., Karouna-Renier N. K., Watanabe C., Sugaya Y., Miura T.: Activation of a stress-induced gene by insecticides in the Midge, *Chironomus yoshimatsui*, *J. Biochem. Mol. Tox.*, 16, 10-17, 2002

Kameda H., Ohta S., Sakiyama T., Sakurai T., Suzuki N., Nakano T., Matsueda T., Hashimoto S., Matsuda M., Watanabe I., Okimine K., Nezu T.: Detecting System of Unusual Data for Dioxins, Organohalogen Compounds, 50, 251-254, 2001

Sakurai T., Suzuki N., Morita M.: Examination of dioxin fluxes recorded in dated aquatic-sediment cores in the Kanto region of Japan using multivariate data analysis, *Chemosphere*, 46, 1359-1365, 2002

中杉修身: 廃農薬に係る環境汚染の問題について, 環境研究, 122, 45-50, 2001

福島武彦, 大西英一, 嶋津治希, 尾崎則篤, 村口朝美, 中杉修身, 東海明宏: 有害化学物質の水・底質濃度の統計的予測に関する研究, 環境システム研究論文集, 29, 27-35, 2001

中杉修身: 化学物質環境リスク管理の潮流, 廃棄物学会誌, 12(6), 329-337, 2001

中杉修身, 北野 大: 新春対談 化学物質対策の現在と未来, 水環境学会誌, 25(1), 1-6, 2002

中杉修身: 土壌汚染と廃棄物処分, 廃棄物学会誌, 13(追補 6), 36-39, 2002

中杉修身: 土壌汚染の現状と土壌汚染対策法, 環境浄化技術, 1(2), 1-5, 2002

中杉修身: 地下水・土壌汚染のリスクマネジメント, 地質と調査, 10(4), 21-25, 2002

中杉修身: 土壌環境保全に向けた調査・モニタリング手法の開発, 用水と排水, 45(1), 12-18, 2003

中杉修身: 化学物質環境リスクとその管理, 安全工学, 42(1), 27-35, 2003

Sharim A., Hirano S., Yamauchi H.: Extraction and speciation of arsenic in hair by HPLC-ICPMS analysis, *Anal. Sci.*, 17, i729-i732, 2001

Sharim A., Sekaran N. C., Anuradha C. D., Hirano S.: Speciation of arsenic in tube-well water samples collected from West Bengal, India, by high-performance liquid chromatography-inductively coupled plasma mass spectrometry, *Appl. Organometal. Chem.*, 16, 1-8, 2002

Hirano S., Cui X., Li S., Kanno S., Kobayashi Y., Hayakawa T., Shraim A.: The Difference in Uptake and Toxicity of Trivalent and Pentavalent Inorganic Arsenics in Rat Heart Microvessel Endothelial Cells, *Arch. Toxicol.*, 77, 305-312, 2003

Shraim A., Cui X., Li S., Ng J., Wang J., Jin J., Liu Y., Guo L., Li D., Wang S., Zhang R., Hirano S.: Arsenic speciation in the urine and hair of individuals exposed to airborne arsenic through coal-burning in Guizhou, PR China, *Toxicol. Lett.*, 137, 35-48, 2003

- Ishimura R., Kawakami T., Aoki Y., Yonemoto J., Tohyama C., Ohsako S.: 2,3,7,8-Tetrachlorodi-benzo-*p*-dioxin (TCDD) affects glucose kinetics in rat placenta, DIOXIN 2001, Gyeongju, 2001 9
- Fukuzawa N.H., Nagano R., Baba T., Aoki Y., Tohyama C., Ohsako S.: Coplanar polychlorinated biphenyl (Co-PCB) affects steroidogenic enzyme mRNA expression in the neonatal mouse testis *in vitro*, DIOXIN 2001, Gyeongju, 2001 9
- Yokoi T., Hatanaka N., Kizu R., Hayakawa K., Aoki Y., Nakajima M., Yamazaki H.: Induction of cytochrome P450 IBI in lung, liver, and kidney of rats exposed to diesel exhaust, 8th Int. Conf. Environ. Mutagens, Shizuoka, 2001 .10
- 青木康展, 佐藤巳喜夫, 西村典子, 鈴木純子, 石村隆太, 松崎靖司, 遠山千春: 低用量のダイオキシンを投与したラット肝臓における抗酸化応答遺伝子 metallothionein (MT) と heme oxygenase-1 (HO-1) の発現と酸化ストレスマーカーの誘導, 第 74 回日本生化学会大会, 京都, 2001 .10
- 西村典子, 鈴木純子, 宮原裕一, 佐藤雅彦, 佐藤巳喜夫, 米元純三, 青木康展, 遠山千春: ダイオキシンによるラット肝メタロチオネインの誘導, メタロチオネイン 2001, 仙台, 2001 .11
- 青木康展, 佐藤巳喜夫, 西村典子, 鈴木純子, 石村隆太, 松崎靖司, 遠山千春: 低用量のダイオキシンを投与したラット肝臓における抗酸化応答遺伝子 metallothionein と heme oxygenase-1 の発現と酸化ストレスマーカーの誘導, メタロチオネイン 2001, 仙台, 2001 .11
- 青木康展, 川上隆茂, 大迫誠一郎, 石村隆太, 遠山千春: TCDD 投与による妊娠ラット血中キニノーゲン分子種の変化, 日本内分泌攪乱化学物質学会第 4 回発表会, つくば, 2001 .12
- 福澤徳穂, 永野麗子, 馬場 忠, 青木康展, 遠山千春, 大迫誠一郎: 3,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl のマウス新生仔精巣の器官培養系におけるステロイド合成酵素 mRNA 発現への影響, 日本内分泌攪乱化学物質学会第 4 回発表会, つくば, 2001 .12
- 青木康展, 佐藤陽美, 嵯峨井勝, 鈴木和夫: ディーゼル排気が実験動物肺で示す変異原性, 日本薬学会第 122 年会, 千葉, 2002 3
- 小野瀬淳一, 佐藤陽美, 豊田英尚, 戸井田敏彦, 高橋良樹, 秋葉 清, 江連洋治, 青木康展, 今成登志: ディーゼル排気ガスの角膜への影響, 日本薬学会第 122 年会, 千葉, 2002 3
- 高永博実, 足立達美, 国本 学, 青木康展: 低分子量 G タンパク質 RhoA の発現に対するダイオキシン類の影響, 日本薬学会第 122 年会, 千葉, 2002 3
- 石村隆太, 大迫誠一郎, 川上隆茂, 青木康展, 遠山千春: TCDD に曝露した胎盤における低酸素状態マーカータンパク質の誘導, 第 75 回日本生化学会大会, 京都, 2002 .10
- 高橋良哉, 豊田恵美, 青木康展, 鈴木和夫, 後藤佐多良: 加齢に伴う熱ショックタンパク質遺伝子の誘導発現能の F344 ラット亜系統差, 第 75 回日本生化学会大会, 京都, 2002 .1
- 青木康展, 佐藤陽美, 西村典子, 高橋 智, 伊東 健, 山本雅之: ディーゼル排気を曝露した Nrf2 ノックアウトマウス肺中における DNA 付加体生成の促進, フォーラム 2002: 衛生薬学・環境トキシコロジー, 広島, 2002 .10
- 石村隆太, 川上隆茂, 大迫誠一郎, 青木康展, 遠山千春: TCDD 曝露によるホルツマンラット胎盤の低酸素状態マーカータンパク質の誘導, 日本内分泌攪乱化学物質学会第 5 回発表会, 広島, 2002 .11
- 橋本顯子, 天沼喜美子, 日吉孝子, 高野裕久, 増村健一, 能美健彦, 青木康展: *gpt deita* トランスジェニックマウスを用いた Benzo (a) pyrene の気管内投与による突然変異の解析, 日本薬学会第 123 年会, 長崎, 2003 3
- Amanuma K., Aoki Y.: Detection of mutations caused by compounds in aquatic environments using *rpsL* transgenic zebrafish: 8th Int. Conf. on Environ. Mutagens, Shizuoka, 2001 .10
- Tone S., Amanuma K., Saito H., Shigeoka T., Aoki Y.: Mutational spectra of chemical agent-induced mutations in the embryos of *rpsL* transgenic zebrafish, 8th Int. Conf. Environ. Mutagens, Shizuoka, 2001 .10
- 天沼喜美子, 三木佳子, 青木康展: *rpsL* トランスジェニックゼブラフィッシュ胚による変異原性と発生異常の検出, 日本薬学会第 122 年会, 千葉, 2002 3
- 天沼喜美子, 刀裯 英, 三木佳子, 青木康展: トランスジェニックゼブラフィッシュ胚を用いた変異原性の検出 MNNG, AF2 による突然変異の解析と形態異常, 第 75 回日本生化学会大会, 京都, 2002 .10

- 天沼喜美子, 刀祢 英, 三木佳子, 青木康展: rpsL トランスジェニックゼブラフィッシュ胚を用いた変異原性の検出 MNNG, AF2 による突然変異の解析と形態異常, 日本環境変異原学会第 31 回大会, 東京, 2002 .11
- Shiraishi H.: Feminization of fish and analysis of estrogenic compounds, UNU Int. Sympo. Ind. EDC Pollut., Seoul, 2001 4
- 白石寛明, 磯部友彦, 今須淳子, 安田 克, 篠田晶子, 鈴木廣志, 森田昌敏: 環境中エストラジオール関連物質の LC/MS/MS 分析における HPLC 条件の最適化, 第 10 回環境化学討論会, 松山, 2001 5
- 丸尾直子, 白石寛明, 今須淳子, 高木博夫, 森田昌敏: 環境水中エストロゲン測定用全自動 EIA 法の構築とその評価, 第 10 回環境化学討論会, 松山, 2001 5
- 白石寛明: 内分泌攪乱物質の計測手法および評価手法の開発, シンポジウム 2001「明日をめざす科学技術」科学技術振興調整費の成果を中心として, 東京, 2001 .10
- Shiraishi H.: Chemical analysis of estrogenic compounds, SETAC Asia/Pac. Symp.2001 Environ. Toxicol., Chem. & Risk Assess. Asia/Pac.—Affect, Analyze Assess—, Kanazawa, 2001 .11
- 磯部友彦, 白石寛明, 芹沢滋子, 森田昌敏: エストラジオール関連物質の環境水を用いた分解, 日本内分泌攪乱化学物質学会第 4 回発表会, つくば, 2001 .12
- 西川智浩, 白石寛明, 森田昌敏: メダカピテロゲン遺伝子によるエストロゲン様化学物質の評価法, 日本内分泌攪乱化学物質学会第 4 回発表会, つくば, 2001 .12
- 西川智浩, 丸尾直子, 鎌迫典久, 白石寛明, 森田昌敏: 抗メダカピテロゲンモノクローナル抗体の樹立とその特性, 日本内分泌攪乱化学物質学会第 4 回発表会, つくば, 2001 .12
- 渡邊雅之, 深澤 均, 平賀由利子, 白石不二雄, 白石寛明, 寺尾良保: 塩素置換アルキルフェノール類のエストロゲン活性, 第 11 回環境化学討論会, 箱根, 2002 6
- 白石寛明: 環境ホルモンと生物影響, 信州大学山地環境教育研究センター第 2 回公開講演会, 諏訪, 2002 .12
- Shiraishi H.: Research on Fate Modeling of Endocrine Disrupters, 2nd Jpn.-Korea Co-op. Jt. Symp. Endocr. Disrupting Chem., Tsukuba, 2002 .12
- 菅谷芳雄: OECD 底質毒性試験ガイドラインについて, 第 7 回日本環境毒性学会・バイオアッセイ研究会合同研究発表会, 東京, 2001 8
- 畠山成久, 菅谷芳雄, 高木博夫, 石川英律, 尾里建二郎, 若松佑子: 17 β -estradiol (E2) によるメダカの性転換とそれに伴う繁殖影響, 第 7 回日本環境毒性学会・バイオアッセイ研究会合同研究発表会, 東京, 2001 8
- 菅谷芳雄: OECD テストガイドライン 201(藻類)の検討 面積法と速度法をめぐって, 第 8 回日本環境毒性学会・バイオアッセイ研究会合同研究発表会, 東京, 2002 9
- 菅谷芳雄: OECD テストガイドライン(ドラフト)底質試験法の検討, 第 8 回日本環境毒性学会・バイオアッセイ研究会合同研究発表会, 東京, 2002 9
- 櫻田清成, 菅谷芳雄: トウヨシノボリ (Rhinogobius brunneus) 仔魚に対する農薬類の急性毒性, 第 8 回日本環境毒性学会・バイオアッセイ研究会合同研究発表会, 東京, 2002 9
- 菅谷芳雄: 有害化学物質評価のための OECD 生態影響テストガイドライン, 日本水環境学会シンポジウム, 東京, 2002 .10
- 菅谷芳雄: 実験室と実環境での乖離を埋めるための評価の考え方, 第 9 回農薬レギュラトリーサイエンス研究会, 東京, 2002 .10
- 鈴木一寿, 白石寛明, 金 東明, 金 再奎, 中杉修身: 1 次元不定流河床変動モデルを用いた河川中物質濃度予測, 第 37 回日本水環境学会, 熊本, 2003 3
- 桜井健郎, 橋本俊次, 鈴木規之: ダイオキシン類調査データの統計的特徴, 第 10 回環境化学討論会, 松山, 2001 5
- 鈴木規之, 岐部香織, 桜井健郎, 松橋啓介, 田邊 潔, 森口祐一, 中杉修身, 森田昌敏: PRTR データを用いた河川水質予測モデルの開発, 第 10 回環境化学討論会, 松山, 2001 5
- 鈴木規之, 村澤香織, 桜井健郎, 松橋啓介, 中杉修身, 森田昌敏: 有害化学物質のグリッド - 流域複合化モデル

の開発, 環境科学会 2001 年会, 甲府, 2001 .10

Suzuki N., Kibe K., Sakurai T., Nakasugi O., Morita M.: Multimedia Modeling Integrating the River Catchments and Gridded Air by Fugacity Formulation, SETAC 22nd Ann. Meet., Baltimore, MD, USA, 2001 .11

崔 宰源, 藤巻 奨, 北村公義, 橋本俊次, 伊藤裕康, 桜井健郎, 鈴木規之, 長坂洋光, 酒井伸一, 森田昌敏: 東京湾のコア試料における PBDD/F, PBDE 汚染の経年変化, 第 11 回環境化学討論会, 箱根, 2002 .6

崔 宰源, 藤巻 奨, 北村公義, 橋本俊次, 伊藤裕康, 桜井健郎, 鈴木規之, 長坂洋光, 酒井伸一, 濱松晶彦, 森田昌敏: PBDD/F, PBDE による人体汚染, 第 11 回環境化学討論会, 箱根, 2002 .6

鈴木規之, 村澤香織, 桜井健郎, 松橋啓介, 田邊 潔, 森口祐一, 中杉修身, 森田昌敏: 流域 - グリッド複合多媒体モデルによる流域環境動態解析の試み, 第 11 回環境化学討論会, 箱根, 2002 .6

鈴木規之, 桜井健郎: 地理情報を用いたダイオキシン類の濃度等の推定, 第 11 回環境化学討論会, 箱根, 2002 .6

桜井健郎, 鈴木規之: ダイオキシン類調査データの統計的特徴, 第 11 回環境化学討論会, 箱根, 2002 .6

土佐光司, 安田正志, 境本浩章, 杉田大輔, 細山真紀子, 吉川幸二, 鈴木規之: 石川県におけるダイオキシンの多媒体環境動態に関する研究, 第 11 回環境化学討論会, 箱根, 2002 .6

Suzuki N., Murasawa K., Sakurai T., Matsuhashi K., Moriguchi Y., Tanabe K., Nakasugi O., Morita M.: Multimedia Environmental Fate Model Integrating the River Catchments and Gridded Air, SETAC 23rd Annual Meeting, Salt Lake City, UT, USA, 2002 .11

中杉修身: 環境化学物質の管理とバイオアッセイ, 未来環境創造型基礎研究推進制度プロジェクト・バイオアッセイ研究会合同講演会, 東京, 2001 .4

中杉修身: 化学物質環境リスク管理の課題と方向, 環境科学会 2001 年会, 甲府, 2001 .10

中杉修身: 化学物質リスク管理の現状と課題, 第 17 回環境工学連合講演会, 東京, 2002 .1

中杉修身: 化学物質リスク管理の課題と今後の方向, 第 14 回環境科学会セミナー, 東京, 2002 .3

中杉修身: 化学物質リスク管理の現状と今後の方向, 名古屋大学難処理人工物センター国内シンポジウム, 名古屋, 2002 .4

中杉修身: 油, POPs 等の今後検討すべき土壌・地下水汚染, エコケミストリー研究会特別シンポジウム, 東京, 2002 .4

中杉修身: 生態系保全に向けての化学物質リスク管理の課題, 環境毒性学会生態影響と評価に関するセミナー, 東京, 2002 .7

中杉修身: 土壌汚染対策法の特定有害物質等についての健康リスクの考え方と今後の課題, 土壌環境センター秋季セミナー, 東京, 大阪, 2002 .11

中杉修身: 土地の汚染は今, 環境科学会創立 15 周年記念シンポジウム, 東京, 2002 .11

中杉修身: 土壌汚染の現状と展望, 環境科学会セミナー 土壌汚染のリスク管理戦略と展望, 東京, 2003 .1

中杉修身: PRTR の活用と検証, 第 20 回環境科学セミナー, 東京, 2003 .3

Shraim A., Chandra A., Sekaran K. C., Anuradha C. D., Hirano S.: Analysis of organic arsenic species in tube-well water of West Bengal-India, 5th Int. Conf. Environ. Biol. Aspects Main-Group Organometals, Schielleitin, 2001 .6

Shraim A., Hirano S., Yamauchi H.: Extraction and speciation of arsenic in hair, Int. Congr. Anal. Sci., 2001, Tokyo, 2001 .8

平野靖史郎, 李 松, 崔 星: 砒素に曝露した内皮細胞における抗酸化系酵素の遺伝子発現, 第 71 回日本衛生学会総会, 津, 2002 .3

Hirano S., Cui X., Kobayashi Y., Hayakawa T., Kanno S.: Uptake of arsenics and oxidative stress in endothelial cells, Am./Jpn. Conf. Arsenic Med. Biol., Honolulu, 2002 .12

松橋啓介, 岡崎康雄, 竹田宣人, 中杉修身: 事業所の環境報告書説明会を通じたリスクコミュニケーションの事例, 日本リスク研究学会第 15 回研究発表会, 京都, 2002 .11

丸山若重, 青木康展: 薬物動態モデルの環境中化学物質リスク評価への応用, フォーラム 2002: 衛生薬学・環

境トキシコロジー，広島，2002 .10

丸山若重，青木康展：母乳由来ダイオキシンの乳児体内組織への蓄積と健康リスク評価，日本内分泌攪乱化学物質学会第5回発表会，広島，2002 .11

村澤香織，鈴木規之，桜井健郎，松橋啓介，中杉修身，森田昌敏，川原博満，源 敏速：有害化学物質の河川水質予測モデルのための河川構造データベースの構築，環境科学会 2001 年会，甲府，2001 .10

村澤香織，鈴木規之，桜井健郎，松橋啓介，田邊 潔，森口祐一，中杉修身，森田昌敏：河川構造データベースを用いた水系単位の河川水質予測手法の開発，第 36 回日本水環境学会年会，岡山，2002 3

Murasawa K., Suzuki N., Sakurai T., Matsuhashi K., Tanabe K., Moriguchi Y., Nakasugi O., Morita M.: Development of GIS-based Simulation Method for Water Quality of Japanese Rivers, SETAC Eur. 12th Ann. Meet., Viena, Austria, 2002 5

村澤香織，鈴木規之，桜井健郎，松橋啓介，田邊 潔，森口祐一，中杉修身，森田昌敏：地理情報システム (GIS) 連動型の化学物質の河川水中運命予測モデルの開発，第 11 回環境化学討論会，箱根，2002 6

崔 星，李 松，平野靖史郎：ヒ素に曝露したラット肝における cyclin D1, p27, ILK 遺伝子の発現変化，第 71 回日本衛生学会総会，福島，2001 4

Cui X., Li S., Sharim A., Hirano S.: Sodium arsenite induced alterations of cyclin D1, p27, and ILK expression in rat liver, 10th Int. Symp. Nat. Ind. Arsenic Jpn., Tokyo, 2001 .11

崔 星，李 松，菅野さな枝，平野靖史郎：砒素を経口曝露したラット体内における砒素の蓄積量とその他の微量元素への影響，第 13 回日本微量元素学会，木更津，2002 .7

Cui X., Li S., Kanno S., Hirano S.: Sodium Arsenate Suppresses b-catenin and PTEN Expression in Rat Liver, 5th Int. Arsenic Conf., San Diego, 14 .7

REPORT OF SPECIAL RESEARCH FROM
THE NATIONAL INSTITUTE FOR ENVIRONMENTAL STUDIES, JAPAN

国立環境研究所特別研究報告

SR- 61 - 2003

平成 15 年 11 月 28 日発行

編 集 国立環境研究所 編集委員会

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 番 2

電話 029-850-2343 (ダイヤルイン)

印 刷 株式会社 イ セ ブ

〒305-0005 茨城県つくば市天久保 2 丁目 11-20

Published by the National Institute for Environmental Studies

16-2 Onogawa, Tsukuba, Ibaraki 305-8506 Japan

November 2003

無断転載を禁じます