

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 - 76 - 2006

化学物質環境リスクに関する調査・研究 (終了報告)

Research on Environmental Risky by Chemical Substances

平成13～17年度

FY 2001～2005

NIES



独立行政法人 国立環境研究所

NATIONAL INSTITUTE FOR ENVIRONMENTAL STUDIES

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

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13～17年度)

政策対応型・調査研究責任者：白石寛明
政策対応型・調査研究幹事：白石寛明
報告書編集担当：白石寛明

序

本報告書は、平成13～17年度の5年間にわたって実施した政策対応型調査・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－」の研究成果を取りまとめたものです。

PRTR制度の開始、ダイオキシン類対策法や土壌汚染対策法の制定、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設立された化学物質環境リスク研究センターは、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、化学物質による健康リスク及び生態リスク評価手法の開発、効率的な管理に不可欠となる簡易な影響試験方法や少ない情報に基づく曝露量推定手法、さらにリスクコミュニケーションの促進という目標にむけて、リスク評価の効率化、高精度化を目指した研究を実施してまいりました。

曝露評価手法の開発の一環として構築が進められてきた河川構造データベースと河川濃度予測モデルは、環境省が構築したPRTRデータ活用環境リスク評価支援システムの中で採用され、環境省が実施する環境リスク初期評価において、化学物質の媒体別分配割合の予測に多媒体モデル（MuSEM）が用いられるなど、本研究の成果の活用が実際に始まっています。底生生物であるユスリカを用いた毒性試験の試験条件等に関する検討の成果は、化審法におけるユスリカ毒性試験法の基礎となっています。生態毒性試験の急性慢性毒性比の解析は化審法での生態毒性クライテリアに反映されるなど、本研究で得られた成果の一部は、化学物質環境リスク管理の仕組みに活用されており、政策対応型調査・研究として十分な成果を収めたものと考えております。

政策対応型調査・研究としてこのような成果を収めるまでには、多くの方々のご支援、ご助言をいただきました。ここに深く感謝の意を表します。

平成18年12月

独立行政法人 国立環境研究所
理事長 大塚 柳太郎

目 次

1 研究の目的と経緯	1
1.1 研究の目的	1
1.2 研究全体のフレームワーク	1
1.3 研究成果の概要	2
2 研究の成果	6
2.1 リスク評価の効率化を目指した研究	6
2.1.1 少ない情報による曝露評価手法の開発	6
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	13
2.2 リスクコミュニケーションに向けた情報提供方法の開発	18
2.2.1 リスク情報加工・提供方法の開発	18
2.3 リスク評価の高精度化を目指した研究	22
2.3.1 空間的・時間的変動を考慮した曝露評価手法の開発	22
2.3.2 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	26
2.3.3 複合曝露による健康リスク評価手法の開発	30
2.3.4 リスク管理へのバイオアッセイ手法の実用化	36
2.4 まとめ	42
[資料]	
I 研究の組織と研究課題の構成	47
1 研究の組織	47
2 研究課題と担当者	48
II 研究成果発表一覧	49
1 誌上発表	49
2 口頭発表	55

1 研究の目的と経緯

1.1 研究の目的

化学物質による環境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深刻な影響を残すおそれがある。このため、次々と新たな環境リスク管理施策が導入されているが、その導入にあたってリスク評価が適切に行われないと、高感受性の人集団への健康影響が発生したり、影響を受けやすい生物が切り捨てられたりする可能性がある一方、リスク管理に過大な社会コストをかけることにより真に管理を必要とする対象に十分な資源が投入できなくなるおそれもある。このような事態を避けるためには、これまで考慮し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。また、環境リスク管理施策の対象とする化学物質は膨大な数に上るため、その的確な導入を確保する上では、リスク評価を効率的に進めるための手法を開発する必要がある。化学物質環境リスク研究センターでは、上記のような問題認識の下に、新たに導入される環境リスク管理施策を円滑に運用するために必要なリスク評価手法の確立と将来の環境リスク管理のさらなる発展を目指したリスク評価手法の開発をめざすことを目的とする。

1.2 研究全体のフレームワーク

化学物質による曝露、健康影響及び生態影響のそれぞれの評価を高精度化し、それらを組み合わせた環境リスク評価手法を開発するとともに、効率的な管理に不可欠となる簡易な影響試験方法によるスクリーニング手法や少ない情報に基づく曝露量推定手法、さらにリスクコミュニケーションの促進という目標にむけて、(1) リスク評価の効率化を目指した研究、(2) リスク評価の効率化、(3) リスク評価の高精度化を目指した研究の分野で7つの研究課題を実施する。

(1) リスク評価の効率化を目指した研究

既往知見を活用し膨大な数の化学物質を効率的にスクリーニングするための評価手法の開発を行うため2つの課題を実施する。

課題1 少ない情報に基づく曝露評価手法の開発

多くの既存化学物質や新たに製造・使用する化学物質の環境中濃度に関する知見は、環境リスク評価を行う際

に十分ではないことが多い。このため、化学構造式や限られた物理化学的知見に基づいて、数理モデルを用いた限られた情報による環境濃度レベルを推計する手法を開発する。また、限られた環境測定データを有効に活用するための統計手法の開発も行う。

課題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

環境中に存在する生物は多種多様であるが、現在行われている生態リスク評価は、限られた生物種に対する個別の生態毒性評価の結果をベースとしている。このため、化学物質に対する感受性の生物種による違いを解析し、評価において用いられる不確実係数の妥当性を検証するとともに、その結果を踏まえ、化学物質の構造から生態毒性を推定する構造活性相関手法を開発し、我が国の生態系保全の観点からのリスク評価の効率化を図る。また、このような生態リスクに基づく環境リスク管理の検討を行うには、生態リスク評価に必要な試験法自体の確立が不可欠である。このため、OECDのテストガイドラインを中心として、新たな生態毒性試験法の開発・検証を行う。

(2) リスクコミュニケーションに向けた情報提供方法の開発

環境リスク管理を効果的に行うためには社会的な合意形成が重要であり、これに向けた化学物質の環境リスクに関する情報の的確な伝達が必要となることから、リスク情報加工・提供方法の開発を行う。

課題3 リスク情報加工・提供方法の開発

さまざまな場面での活用に向けて、他課題等で収集した化学物質の環境リスク情報相互の関係が解析できるような統合的データベースを作成し、これを活用して情報提供を行うとともに、リスクコミュニケーションに向けたリスク情報の伝達のあり方を検討する。

(3) リスク評価の高精度化を目指した研究

多様な化学物質の曝露によるリスクの総合的な評価、または、高リスク集団を的確に把握してリスク評価を行うため、環境濃度の時空間的な変動を予測するモデルの

開発、人の化学物質に対する感受性要因の抽出、複数の化学物質に由来する環境リスクを評価するための複合曝露評価法およびバイオアッセイ手法について以下の課題を実施する。

課題4 空間的・時間的変動を考慮した曝露評価手法の開発

化学物質のリスクをよりの確に評価するためには、残留性化学物質の体内蓄積量の変化や対策の実施による変化などの時間的変動、発生源からの距離や地形による濃度分布の空間的変動など、曝露の時間的、空間的変動を考慮する必要がある。そこで、曝露の時間的、空間的変動にかかわる要因の予測・解析手法について検討する。

課題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

化学物質過敏症の出現は、化学物質に対する感受性の違いに配慮した環境リスク管理の重要性を示唆している。そこで、感受性に関する遺伝多型を調べ、感受性と疾病との関連を解析するとともに、遺伝的素因による感受性の違いを定量的に把握する。さらに、感受性の違いをよりの確に考慮した化学物質の環境リスク管理手法を開発する。

課題6 複合曝露による健康リスク評価手法の開発

これまで化学物質の健康リスク評価は主として個別物質ごとに行われ、リスク管理に向けた政府の目標である環境基準も同様に物質単位で設定されている。これらを受け個別物質ごとに進められてきた排出規制や自主管理の結果、環境基準超過地域は一部に限られるようになってきたが、環境中の多様な化学物質の複合曝露を考慮した健康リスク評価はなされていない。そこで、PRTRデータや有害大気汚染物質のモニタリング結果から特に複合曝露が起こっていると考えられる大気を中心に、複合曝露による健康リスクを評価する手法を開発する。

課題7 リスク管理へのバイオアッセイ手法の実用化

数多い化学物質を包括的に監視する手法としてさまざまなバイオアッセイ手法が開発・提案されているが、実用化されている例はごく一部に限られている。そこで、バイオアッセイ手法の実用化を妨げている要因を抽出・整理し、それらの問題点を解決する手法を見つけ出す。

とくに、動物個体を用いたバイオアッセイの測定値と発がん等の疾病のエンドポイントの関係を定量的に明らかにする。これにより、バイオアッセイの測定値が化学物質濃度の代替指標として実用可能であるかを検討する。

1.3 研究成果の概要

課題1 少ない情報に基づく曝露評価手法の開発

少ない情報に基づく予測手法として変数選択型重回帰分析をベースとし、有機化学物質の大気濃度について、予測結果が実測値と±1オーダーの範囲に収まるモデルを開発した。多媒体モデル(MuSEM)を開発し、物性や排出量などの基礎情報を収録したデータベースと連携させ、環境濃度予測システムとして完成させ、実測値との比較検証を行った。MuSEMを用い、化管法(PRTR法)の第一種指定化学物質であり、環境実測データがある物質群に対してモデルを適用し、曝露可能性に基づいた化学物質の優先順位付けを行うとともに、実測値との比較検証を行った。

河川と内湾について化学物質の特性に配慮したモデルを開発した。河川モデルでは実環境への対応を目的として多摩川と鶴見川のモデル化を行い、さらに全国の河道構造データベースと連携させ、環境濃度予測システムとして完成させた。内湾モデルでは、東京湾を対象海域としてモデルを構築した。物質動態モデルの改良を行うと共に、ビスフェノールやノンルフェノール、蛍光増白剤の実測値を用いてモデルの検証を行った。

モンテカルロシミュレーション法やブートストラップ手法を用いて、不検出値を含むモニタリングデータセットから母集団の代表統計量の信頼区間を予測する手法を開発した。検体数や検出数に依存して信頼区間が変化する本手法は、よりモニタリングデータの現実に即した評価手法である。ビスフェノールAやノンルフェノールなどの実測結果を用いて妥当性を検証し、環境濃度の経年変化の傾向を解析した。

生態影響については、観測値のある湖沼を対象に、湖内流動や物質の移流拡散、生態系のダイナミクス、水-底質相互作用などを考慮した垂直二次元モデルを開発した。4年間に及ぶダム湖の水質実測データを用いてモデルの検証を行い、湖内の物質群の挙動を再現し、水生生態系の時間的変動を長期にわたり評価することが可能であることを確認した。

課題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

既往の論文などから毒性試験結果の収集及び信頼性評価を行い、構造活性相関に用いるデータセットを作成した。さらにデータを補うため試験候補物質の選定を行った。収集したデータを基に、既存の構造活性相関式の適用性の検討、ニューラルネットワーク法による魚類急性毒性の構造活性相関式が作成された。多変量解析手法による構造活性相関式の導出のためのパラメータが抽出された。ミジンコ、藻類への拡大も行った。

生態毒性試験法分野では、(1) ウキクサ生長阻害試験の標準試験手順のとりまとめと国内ラボ3機関のリングテストを実施、(2) 着色性物質の藻類試験法の実施と化審法下での試験手順の検討、(3) 土壌の生態影響試験法；ミミズの急性・繁殖試験およびトビムシ繁殖試験の有効性検討に着手した。新たに改訂もしくは新規提案されたOECDテストガイドラインに対して独自の検討と試験結果に基づく修正提案を行った。

海水域での化学物質の生態影響の評価に用いる試験法を検討するため、既存手法および既存毒性値データの解析を行った。現状では成分既知の人工海水の利用について急性毒性値の比較を行った。さらに藻類、海産ミジンコを用いてOECDテストガイドラインが試験環境条件の修正で試験が可能であることを示した。

生態毒性値を用いて生物個体群への影響を評価するために、ロジスティック型曲線に従って増殖する生物種の平均絶滅時間を拡散方程式から導かれる内的自然増加率、環境収容力および環境変動のパラメータを与えることで推定した。魚類2種（メダカ、ファットヘッドミノー）に対する化学物質の影響を推定したところ、急性毒性値(LC50)がさほど高くない化学物質でも、繁殖力を相応に下げるとは種の絶滅リスクは大幅に上昇することが示された。

課題3 リスク情報加工・提供方法の開発

専門家の関与の方法について、事業者説明会の参加者に対するアンケート調査を通じて、事業者の説明方法が参加者の認識に影響を及ぼすことなどを見いだした。

曝露評価に用いる農薬の県別出荷量を算出するために、農薬要覧のうち出荷量に関係する項目をデータベース化した。特に、POPs関連農薬について経年変化を算出するために成分含有率を整備し、1963年から現在までの

県別出荷量の推移を推計した。さらに、各都道府県の土地利用情報も併せて整備し、単位農地面積当たりの出荷量などの推計結果を整備した。

日本で規制の対象となる農薬を中心に許容一日摂取量を収集し、評価機関ごとに整理した。食品種ごとの日本国民の平均摂取量データを基に、各農薬の理論最大一日摂取量を求め、残留農薬に対する新たな基準（一律基準）が農薬のリスク評価結果に及ぼす影響を解析した。

化学物質の一般情報や水生生物に対する生態毒性試験結果、環境濃度予測モデル、農薬情報に関するデータベースを作成・改良し、検索しやすい形で公開するとともに、公開後にも随時、化学物質分析法データベース(EnvMethod)や化学構造式、初期リスク評価を始めとするリスク評価情報を追加し、各種データベースのデータ更新を進めた。

課題4 空間的・時間的変動を考慮した曝露評価手法の開発

空間的変動を考慮した曝露評価を実施するために、地理情報統合システム上で曝露に関連する諸情報の空間分布を取り扱う手法の開発を実施した。(1) 地理情報諸要素を、グリッド、流域、行政界、農業集落等のポリゴン単位の国内で利用可能なデータ構造単位上に規格化する方法の開発とデータ整備(2) 地理空間上の化学物質動態をGIS(地理情報システム)上で取り扱うGIS多媒体モデルと、河道構造データベース及び気象データ等の関連データの整備により、曝露の空間分布と変動の解析を可能にした(G-CIEMS)。GIS河川モデルを用いケーススタディーとして信濃川流域中流部を選び、実測濃度の範囲と平均値、および2つのGIS河川モデル(希釈および消長モデル)を用いて、水量変動に対応する河川水質濃度の予測を行った。消長モデルからは、観測濃度の範囲とほぼ対応する予測濃度分布が得られ、モデル予測はほぼ流域動態を再現することが示された。

魚介類の産地別の濃度変動を、人へのダイオキシン類曝露評価に反映させるための検討を行い、産地別の魚介類実測濃度から、トータルダイエット調査等の食事調査で測定された曝露量分布をほぼ再現できることを明らかにした。

また、時間的変動の評価手法開発についてダイオキシン類及びPOPs農薬成分の経年的インベントリの作成を行い、人の乳児・小児、大人を対象としたPBPKモデル

を構築し、母乳由来のPOPsの摂取による乳児・小児での体内濃度と大人との関係を比較し、成長に伴う長期曝露による蓄積量の変化を推定した。

課題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

化学物質の中でも、数千万の慢性中毒患者がいると報告されているヒ素を取り上げ、まず、中国における慢性ヒ素中毒発症地域住民の尿中ヒ素代謝物（無機ヒ素、モノメチルアルソン酸、ジメチルアルシン酸）の定性・定量分析を行い、我が国とは違いジメチルアルソン酸が多いこと、人によってメチル化の程度が3倍程、高まることなどを見いだした。ヒ素のメチル化率において個人差があることから、ヒ素の代謝について詳細な検討を加えるとともに、培養細胞を用いて環境中に見られる三価と五価の無機ヒ素、ならびに無機ヒ素の代謝物の細胞内取込み量と毒性の評価を行った。ヒ素メチル化酵素であるヒトリコンビナントCyt19を作製して無機ヒ素のメチル化を調べたところ、無機ヒ素がまずグルタチオンによる抱合を受け、その後Cyt19によりメチル化されると推測された。また、各ヒ素化合物の細胞毒性の違いは、細胞内への取込み量の差異により説明されることも明らかとなった。ヒ素に対する感受性を支配する遺伝的要因を探ることを目的として、我が国でインフォームドコンセントが得られた集団より採取した血液からDNAを抽出し、ヒ素の代謝において中心的役割を果たしていると考えられるヒ素メチル化酵素の一塩基多型頻度を調べた結果、多型が認められた。

薬物代謝酵素活性の欠損は発がん物質に対する感受性を増加することが知られているが、感受性がどの程度増加するか定量的に評価されていない。第II相薬物代謝酵素や抗酸化たんぱく質の遺伝子発現に必須の転写因子であるNrf2を遺伝子工学の手法により欠損したマウス（Nrf2-KOマウス）では、第II相薬物代謝酵素のレベルが著しく低下している。Nrf2-KOマウスの変異原物質・ベンゾ[a]ピレン（B[a]P）への感受性を野生型と比較したところ、突然変異頻度は2倍上昇した。第II相薬物代謝酵素の欠損によりB[a]Pへの感受性が2倍程度上昇することが明らかになった。In vivo変異原性から発がん性を予測する数理モデルを用いて解析した結果、第II相薬物代謝酵素の欠損による突然変異頻度上昇により、がん発症の時期が正常より早まることが予測された。

課題6 複合曝露による健康リスク評価手法の開発

大気中の化学物質による複合曝露の状況を考察し、健康影響のエンドポイントとして発がんを取り上げ、複合曝露による発がんリスクの評価を試みた。PRTRデータにおいて排出量の多い物質を中心に発がんユニットリスクを算出し、有害大気汚染物質モニタリング調査結果のデータと合わせ、相加性を仮定して複合発がんリスクを算出した。都道府県別のリスク分布図を作成し、リスクを分かりやすく表示した。

同様に飲用水中の発がんリスクについて、上水道原水及び浄水の水道水質データベースのデータを用いて試算を行った。化学物質間の相互作用については、ベンゼンを例として毒性作用機構を考慮して吸入による発がんリスクの修飾に関する検討を行ったが、実際の環境中では相互作用は無視できる程度であると考えられた。

閾値のある毒性に関する複合曝露影響のリスク評価について、同一の作用機構を持つ複数の化学物質群として有機リン系農薬を例に検討した。US EPAの方法に準拠して評価を進めているところであるが、同時に、農薬の複合曝露評価の第一段階として、食品による経口曝露を想定し、農産物、食品などから検出される残留農薬を調べた。

ダイオキシン類の複合曝露影響を評価するにはTEF（toxicity equivalent factor）が用いられるが、各同族体の人と実験動物の間の感受性や体内動態の違いを考慮した値とはなっていない。この問題を解決するために、代表的なダイオキシン同族体の臓器中濃度を予測するPBPKモデルを人について構築した。また、ダイオキシン投与による影響のマーカーであるラット肝臓前がん病変（結節）の形成能を各同族体間で比較し、結節形成を指標として、同族体間の毒性の相対強度を比較した。

課題7 リスク管理へのバイオアッセイ手法の実用化

ディーゼル排気をモデルとして、in vivo変異原性から、発がん性を予測する手法の開発を進めた。ディーゼル排気の曝露期間に依存して遺伝子導入動物（gptマウス）肺中の突然変異頻度の増加が観察され、ディーゼル排気の変異原性が証明された。ディーゼル排気粒子（DEP）の気管内投与による変異原性評価を試みたところ、DEP、DEP抽出物ともに投与量に依存して、突然変異頻度は増加した。DEPとDEP抽出物の比変異原性（単位重量あたりの突然変異頻度）の比較から、ディー

ゼル排気の変異原性が、DEP・DEP抽出物の気管内投与で評価できることが示唆された。さらに、マウスにディーゼル排気を曝露することより、精巣の突然変異頻度が増加することを示した。

変異原物質検出用遺伝子導入ゼブラフィッシュを用いた変異原物質のバイオアッセイ手法の活用として、胚に誘導された突然変異の成魚への残存割合を定量的に明らかにし、変異原物質の次世代影響を解析した。ゼブラフィッシュ胚への変異原物質MNNGの曝露から、胚と成魚の突然変異頻度は同じレベルであり、胚期に発生した突然変異は成長過程で修正されず、成魚に残存することが明

らかとなった。また、遺伝子導入ゼブラフィッシュと遺伝子マウスを用いて標的遺伝子上の突然変異スペクトルを比較したところ、両者のスペクトルは非常によく一致したが、大腸菌とは全く異なっていた。遺伝子導入ゼブラフィッシュを用いても健康リスク評価に必要な*in vivo*変異原性の知見が得られることが示唆された。

肺など幾つかの標的臓器では、化学物質を曝露した実験動物（マウスやゼブラフィッシュなど）の*in vivo*変異原性と発がん性の間により相関性があることを見いだした。*In vivo*変異原性の強さから発がん性の予測が可能であることが示された。

2 研究の成果

2.1 リスク評価の効率化を目指した研究

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

多くの既存化学物質や新たに製造・使用する化学物質の環境中濃度に関する知見は、環境リスク評価を行う際に十分ではないことが多い。限られた物理化学的知見や製造・輸入量やPRTR排出推定量に基づいて、数値モデルを用いて環境中濃度レベルを予測する手法を開発する必要がある。環境中濃度レベルを予測するモデルはその用途、対象領域、対象媒体などによって様々なモデルが提案されている。そこで、日本全国での初期リスク評価に適した多媒体モデルを既存モデルを基に構築し、様々なデータベースと連動させることにより、簡便にリスクを評価できるシステムを開発した。また、生態系への移行や底質との相互作用など様々な機構が関与する内湾と湖沼に着目し、それぞれの水域に適したモデルを開発した。また、限られた情報を用いて曝露評価やリスク評価をする際には、例えば得られる情報の規模、精度が異なる化学物質間での相互比較や何らかのランク付けが必要になる。そこで、不検出データを含むモニタリングデータから算出した代表統計量（95パーセントイル）の信頼性を評価する手法を開発した。

(2) 研究の成果

1) 多媒体モデルMuSEMの開発

化学物質の排出状況や環境中における存在形態、残留量を予測する手法を構築するために、我が国で利用可能と考えられるモデルとして米国で化学物質審査のために利用されているモデルや他の既存モデルの比較調査を行った。多媒体モデルは、環境中での化学物質の挙動を考慮し、水、底質、土壌、大気、生物中など複数の媒体中での残留濃度を予測するものである。これまで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。その中でUSES (Uniform System for the Evaluation of Substances) は、リスク管理のための規制や新規・既存化学物質のリスク評価を援助することを目的としてオランダの国立公衆衛生・環境保護研究所 (RIVM) が開発した Mackay Level III型 (非平衡・定常・移流あり) の動態予測シミュレーションモデルであり、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

価することが可能である。1997年にヨーロッパを対象として改良され、現在EUでの共通の化学物質評価ツール EUSES (European Union System for the Evaluation of Substances) の基となっている統合評価プログラムである。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と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。しかし、ヨーロッパの環境条件を基本として作成されているため、我が国に適用するためには各種条件の変更修正が必要となる。また、プログラム言語で書かれているため、ユーザーが評価式を変更・追加することは困難である。そこで本研究において、入力条件や評価式の変更をより簡便に実行でき、適切なリスク評価ができるシステムを構築することを目的として、USES3.0を基としてMicrosoft Excelを用いて多媒体モデル (MuSEM: Multimedia Simplebox-systems Environmental Model) を開発した。さらに、物性や排出量、環境媒体中実測結果などの基礎情報を収録したデータベースと連携させ、環境濃度予測システムとして完成させた。MuSEMでは日本全国と各都道府県を入れ子の箱と仮定して各媒体中での残留濃度を予測するため、必要な各都道府県の地理・社会情報も収載させた。本研究で開発したMuSEMは環境省リスク評価室の環境リスク初期評価において参考として活用されている。

化学物質の環境中での挙動を予測するためには環境中への排出量を推定する必要があるため、製造・輸入量や化管法 (PRTR法) に基づく排出量が公表されている化学物質を用いて、感度解析や不確実性解析を行い、モデル算出結果の妥当性を検討した。まず第二種監視化学物質を対象として、製造・輸入量およびPRTR届出排出量のそれぞれのデータを基に推定した排出量から環境中濃度を予測し、環境媒体中での測定結果と比較することにより両者の予測信頼性を評価した。東京都における大気と淡水中での予測信頼性の比較結果を示す (図1)。PRTRデータに基づく予測濃度と実測結果では高い相関が得られたが、製造輸入量からの予測濃度は過小評価になる傾向にあることが示唆された。次にPRTRデータに基づく予測結果の信頼性を検証した。各検体の測定値や

検出限界値の情報が入手可能な環境省の化学物質環境実態調査結果（いわゆる黒本調査）を実測結果として用いて、PRTRデータと実測結果がともに存在する化学物質・媒体（大気、淡水、海水、淡水域底質、海水域底質）・都道府県の組合せに関して、予測結果と実測結果の比較を行った。また、環境中の濃度測定における検出限界の影響についても検討した。検出データが含まれる約800組に関して媒体別に比較すると、大気と底質に関しては予測値が実測値よりも低い傾向にあった。また、大気の実測値の精度が最も高い一方、表層水の予測精度は低く、実測値の分布に対して予測値のバラツキが大きい傾向が

得られた。媒体ごとに傾向が異なる原因としては、検出率の違いや、作用機構の複雑さが媒体ごとに異なり、結果として予測の難易度を上げ媒体ごとの傾向が異なることが考えられる。ここでは、大気中濃度の比較結果を図2に示す。大気の場合、予測濃度よりも実測濃度が約2オーダー高くなる傾向にあった。これは、都道府県内での媒体中の化学物質濃度を一定と仮定していることが原因と考えられる。また、比較的低い濃度領域においては、測定機器の検出限界の影響で適切な比較検討ができていないと考えられる。高い濃度域で予測濃度と実測濃度の相関が高いことから、適切な実測結果が得られに

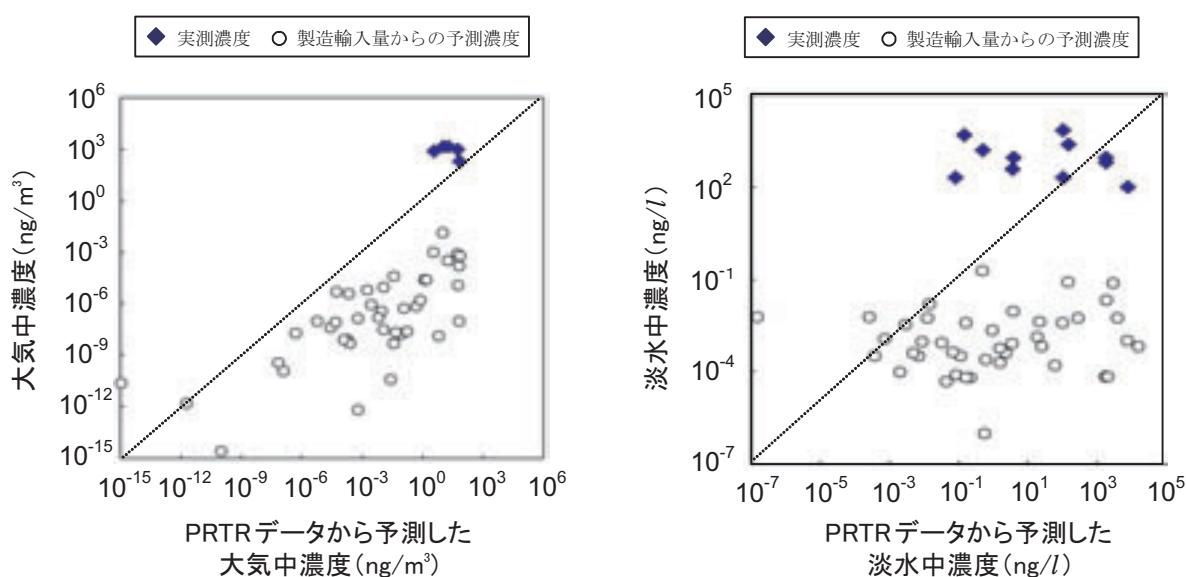


図1 PRTRデータから予測した環境中濃度に対する製造・輸入量から予測した環境中濃度および実測濃度

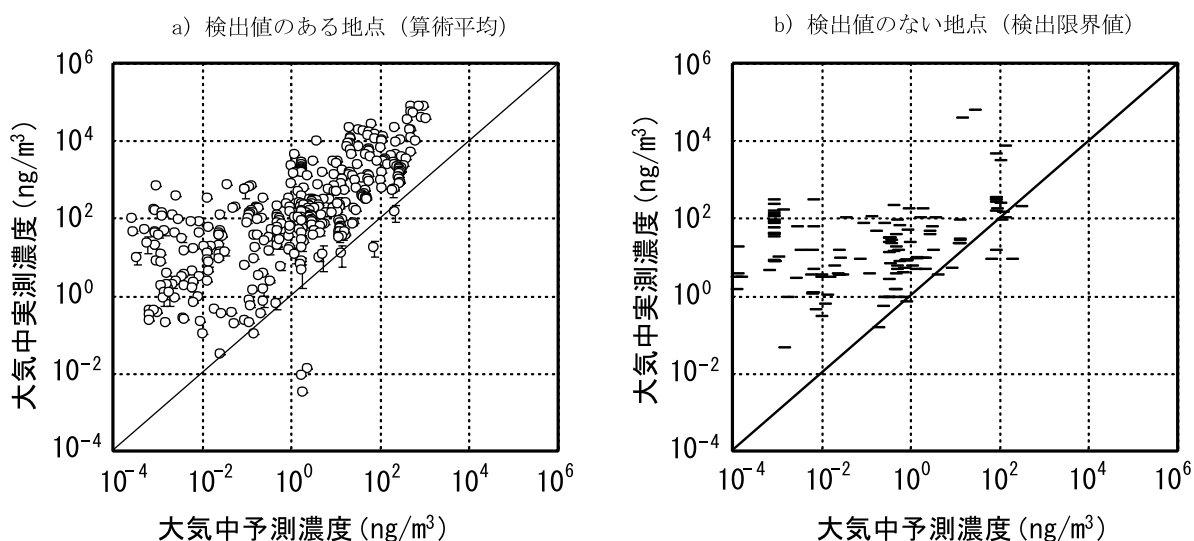


図2 a) PRTRデータからの予測濃度と実測濃度の比較および b) 検出限界値の影響

く低排出量・低濃度の物質に関しても多媒体モデルでの予測結果がある種の指標になり得ると考えられる。

2) 東京湾モデル

海洋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及び運命、海洋生態系への影響を評価し、濃度予測とリスク評価を行う必要がある。海洋の場合はTwo-Dimensional Link-NodeモデルやBoxモデルなどが予測に適用されてきたが、これらのモデルでは鉛直方向の化学物質の挙動や水平分布の把握に限界があった。最近開発された3次元モデルでは、これらの課題が解決されつつあるが、移行過程として懸濁態との吸脱着しか考慮されていないため、海洋生物や水産物中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て状態関数の追加や削除が可能な内湾モデルを開発した。

本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で構成されている。海洋流体力学モデルは、湖、河川、大気などと比べ簡単に利用できるモデルが少なく、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。本モデルでは海水流動モデルの本体にPrinceton Ocean Model (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ソースコードを修正した。生態毒性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。

本モデルでは化学物質の存在場所として海水中や懸濁態有機物中、プランクトン体内、魚類体内、底生生物体内、底質懸濁態有機物中、底質間隙水中などを考慮できる(図3)。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、牡蠣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、濃縮及び排泄、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、海洋環境中での分解反応として生物分解および光分解、加水分解、酸化分解を考慮した。

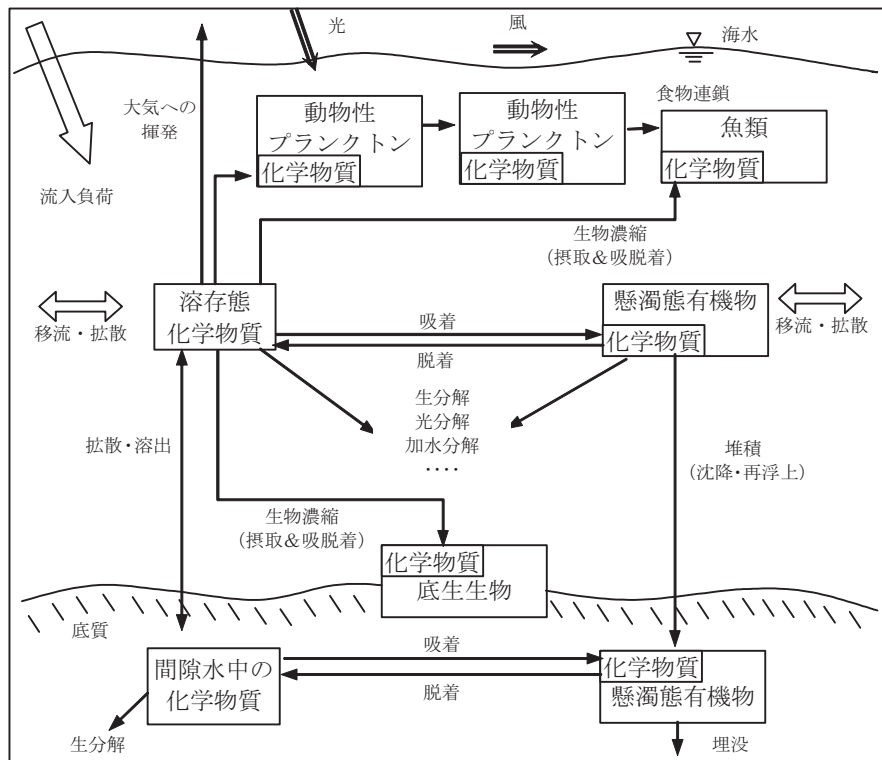


図3 生態系モデルにおける化学物質の挙動の概要

本研究で開発した内湾モデルを用いて東京湾におけるビスフェノールAの濃度分布を予測し、その妥当性を検証した。モデル計算では、対象海域を水平方向で各1 kmメッシュに、鉛直方向に10層に区分した。

はじめに、海洋流体力学モデルを使用して東京湾の流動を計算し、その再現性を検証した。その後、本研究で

開発された生態毒性モデルを使用して表層水中、懸濁態有機炭素粒子中、藻類中のそれぞれのビスフェノールA濃度とその分布を計算した(図4)。予測濃度と実測濃度の比較した結果、両者はよい相関を示した(図5)。モデル計算結果より東京湾におけるビスフェノールAの物質収支を求めた(図6)。同様にノニルフェノールの

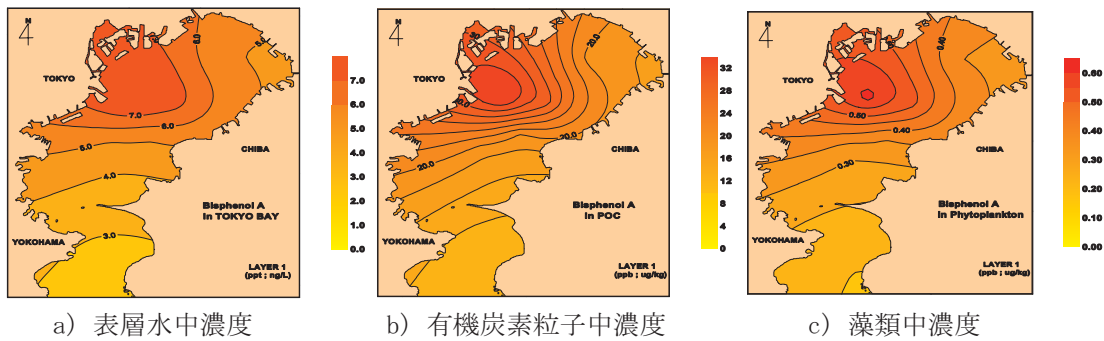


図4 東京湾における各媒体中のビスフェノールA濃度分布

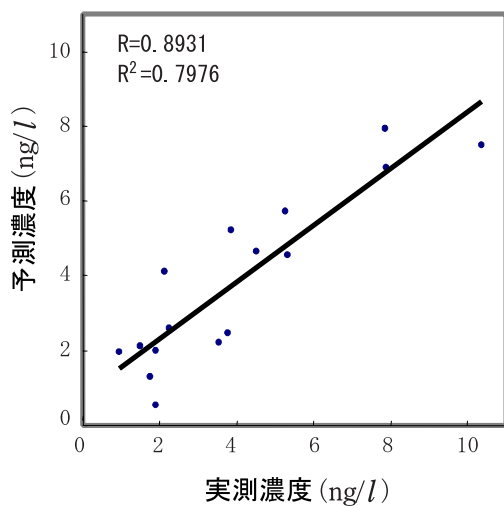


図5 ビスフェノールAの実測濃度と予測濃度の比較

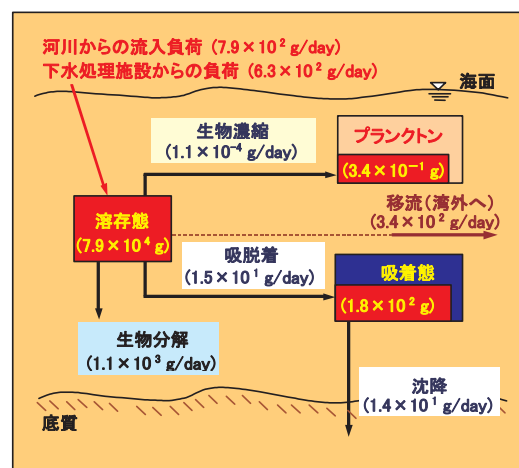


図6 モデル計算結果から求めた東京湾内のビスフェノールAの物質収支

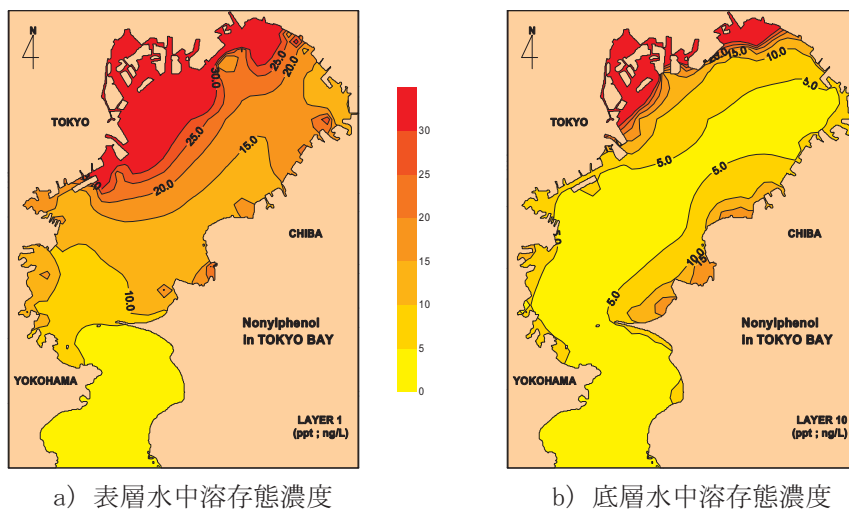


図7 東京湾における表層 (top layer)、底層 (bottom layer) の溶存態ノニルフェノール濃度分布

分布予測も行い（図7）、実測値との比較からモデルの妥当性を検証した。

3) 湖沼モデル

湖沼は河川と比較して生態系の多様性が豊かで生物の生産量も非常に大きいことから、有害化学物質が移入することによって生物および生態系が甚大な影響を受ける可能性があることが懸念されている。化学物質が湖沼へ及ぼす影響を評価する際には、物質の動態とともに生態系の遷移を予測することが必要となる。また、多くの湖沼は、河川および海域とは異なり、流入および流出が少なく流動が停留することが多く、物質の動態に対して生態系が強く関与している可能性が高い。従って、湖内の

生態系のダイナミクスを踏まえた物質循環を予測するモデルの開発が重要となる。

日本では湖内流動に基づく物質および生態系の遷移を詳細に扱ったモデルは構築されていないため、開発に当たってはその基礎となる流動モデルから構築した。流動モデルに加え、化学物質等の物質運命に必要な生化学的・地化学的な反応機構や溶存酸素濃度により物質の挙動が異なることを考慮した水質化学モデルを作成した（図8）。さらに、化学物質の挙動を間接的に支配している懸濁態物質および溶存酸素、鉄、マンガン、窒素、リン等を含めてそれらの複雑な相互関係をモデル化し、沈降や溶出などのより水相-底質相互作用とその相互作用が及ぼす物質循環と生態系への影響を明らかにした。以上の検討

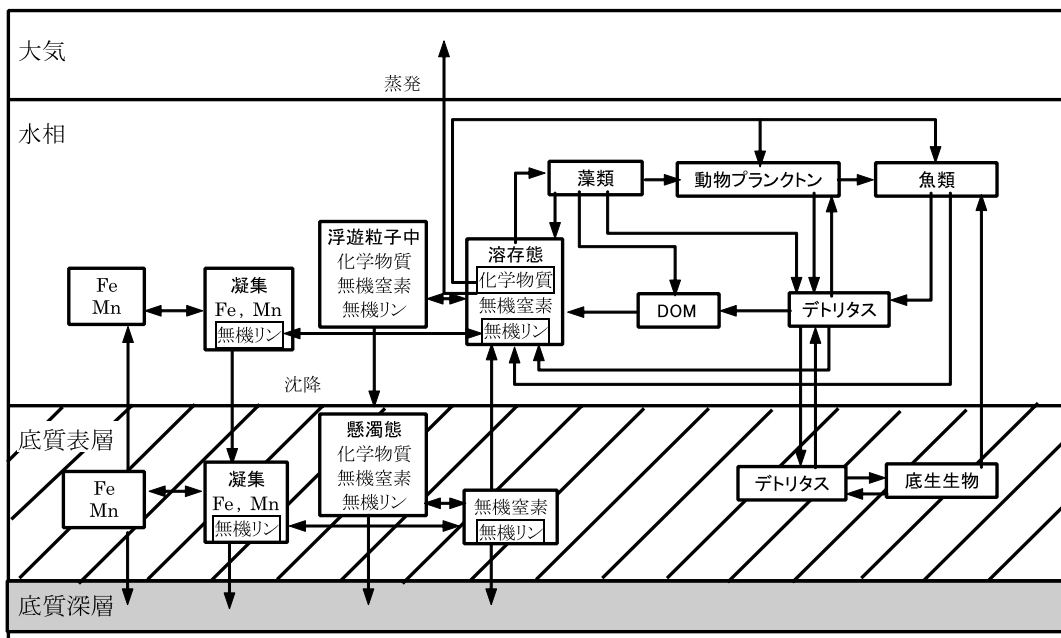


図8 構築した水質・生態モデル

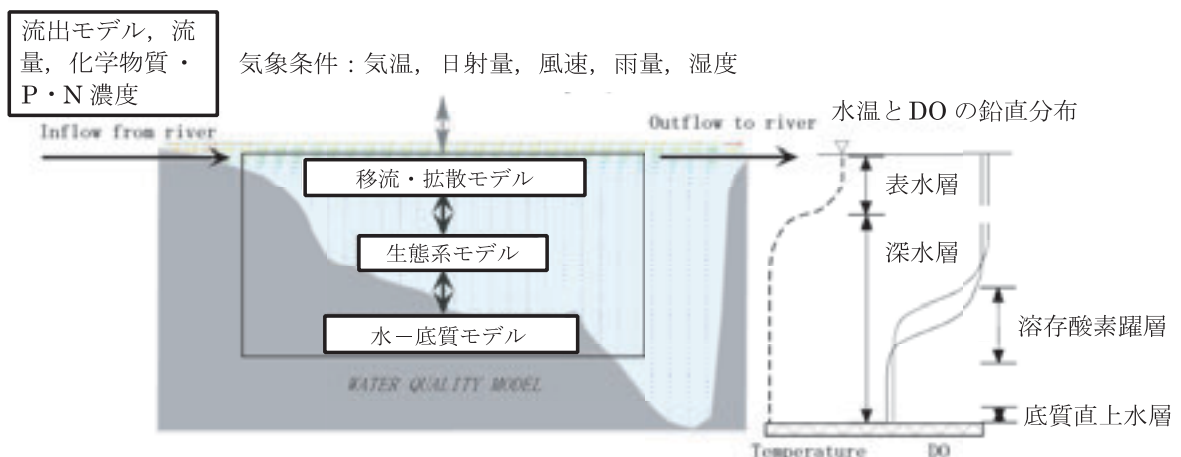


図9 構築した湖沼モデルの概念図

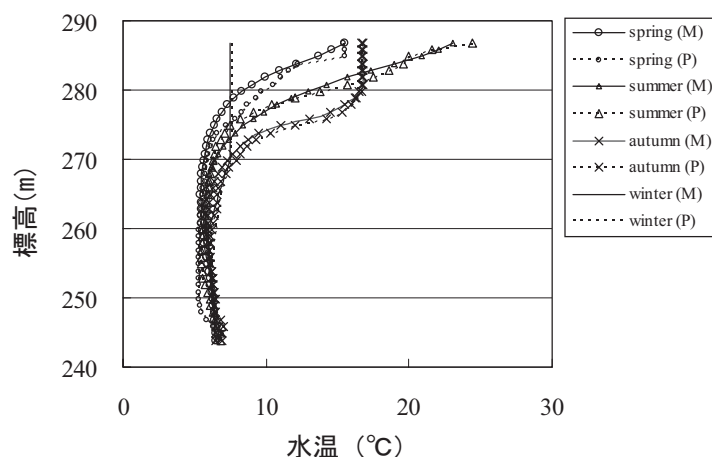


図10 最深地点における鉛直水温分布の季節変化（実線：実測値，点線：予測値）

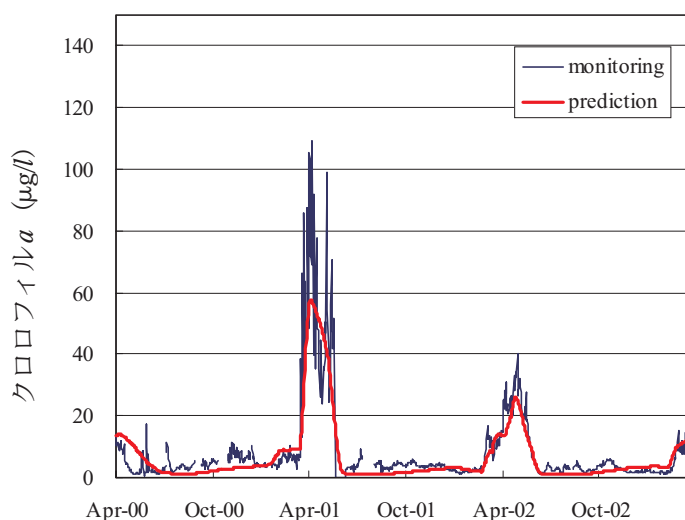


図11 表層中でのクロロフィルaの実測濃度と予測濃度の比較

を通して、湖内の物質挙動に関する様々な機構を整理し、物質の挙動をより正確に予測するためのモデルを開発した（図9）。構築したモデルには、流動場を記述する流体力学モデル、物質輸送モデル、水質化学モデルおよび生化学的過程を記述する生態系モデルが含まれている。開発したモデルの妥当性を検証するために、典型的な水温成層が形成される湖を対象として、1999年から2003年に西日本のダム湖で実施した測定調査の結果を用いて、モデルによる予測結果と実測結果の比較を行った。

流動場を記述する流体力学モデルの検証結果として保存変数である水温の季節変化の再現性を調べた。水温成層の実測平均値と予測値との決定係数 R^2 値が0.95と高く、モデルの誤差を示すRMSEが0.97度と1度以内におさまっていることから年間を通じて湖内の流動および輸送現象を再現できていることを確認した（図10）。2000

年から2003年までの藻類のクロロフィルaの経年変化を用いて、生態系モデルの検証を行った。表層中におけるクロロフィルaの予測値と実測値の比較を図11に示す。当該ダムでは、クロロフィルaは夏季に増殖が抑制され、冬季に急激に増加する傾向にある。予測濃度はその傾向を精度良く再現しており、物質の挙動と植物プランクトンの増減を的確に再現できることを実証した。

4) 不検出値を含むモニタリングデータの活用法の開発

環境中の微量化学物質による健康・生態影響評価の際には、その毒性・メカニズムの解明と共に環境中残留量の実態把握が重要である。微量化学物質の残留実態を把握する場合、不検出値を含むモニタリングデータから母集団の分布を予測する必要がある。現在、不検出値を含

むデータセットから母集団の平均値や95パーセントイル値などの代表統計量を予測・推定する手法はいくつか報告されているが、予測した代表統計量の信頼性・信頼区間までは評価されていない。不検出値の代替値として検出限界の半値を用いる場合や、環境実態調査における最大検出濃度を代表値としてリスクを評価している場合など、予測値・評価値へ及ぼす検出率やデータ数の影響が十分考慮されておらず、実測データを有効に利用できていない。本研究では、モンテカルロシミュレーションを利用して、不検出値を含むモニタリングデータから母集団の代表統計量の信頼区間を予測する手法を開発した。環境中の濃度分布が対数正規分布に従うと仮定し、真の母集団と標本から予測した母集団との相対的な関係を反復試行により集積し、その集積データから予測統計量の信頼区間を推算する。本手法の検証のために、環境省によるノニルフェノールの実態調査結果に対して本手法を適用し、ノニルフェノールの濃度分布、各統計量およびそれらの経年変化を解析した。

環境中での対象物質の濃度分布は対数正規分布に従うと仮定し、モンテカルロシミュレーションを利用して、

標本から予測した母数（予測平均、予測標準偏差等）と標本を生成させるために用いた母集団の母数の組を多数集積する。集積データから、実際のモニタリングデータの条件（検体数、検出数）に合致するものだけを選別する。検証に用いた実測調査結果と同じ検体数44、検出数22のときの、予測母数に対する真の母数の集積データを図12に示す。平均と標準偏差に負の相関が見られるが、これは高濃度域のデータだけから平均・標準偏差を予測した影響である。選別した母集団と標本の組を用いることによって、代表統計量の信頼区間を評価することができる。本手法を用いて、環境省によるノニルフェノールの実態調査結果を解析した。経年変化を評価するために、平成10年度から平成14年度までの5年間継続的に測定された44河川の結果を対象とした（図13）。この実測結果から本手法を用いて解析した中央値、95パーセントイル値の予測信頼性および通常の方法で求めた値を図14に示す。ノニルフェノールの中央値、95パーセントイル共に減少傾向にあり、全体的に濃度が減少していることが明らかになった。ただし、95パーセントイル値の方が値の予測信頼性が低く、判断に注意が必要で

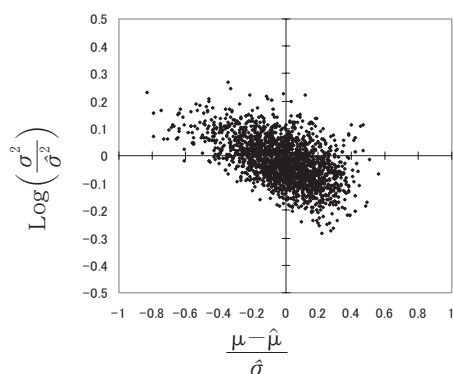


図12 予測母数に対する真の母数の相対値の集積結果（検査数：44，検出数：22）

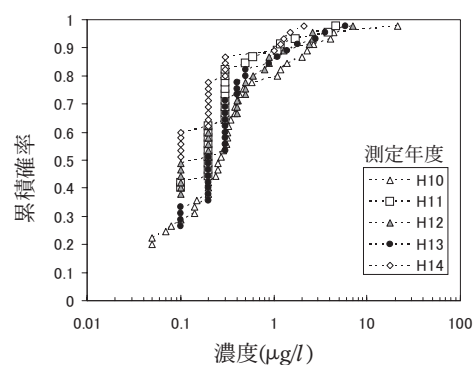


図13 44河川中のノニルフェノール濃度の累積確率分布

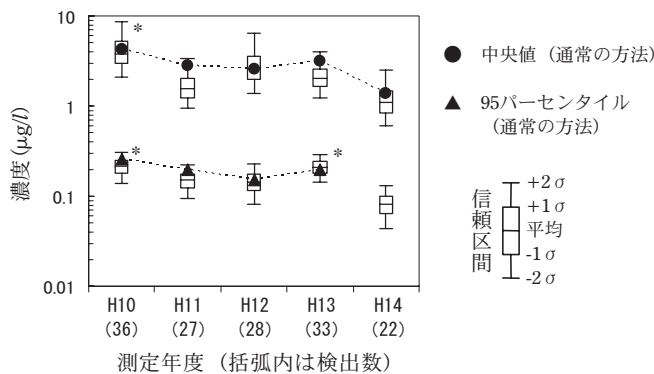


図14 5年間継続測定した44河川中のノニルフェノール濃度の経年変化（*：H14との有意差（ $p=0.05$ ）有りの結果）

あることが示唆された。

中央値や95パーセンタイル値の予測信頼性を評価し、より確実にモニタリングデータを比較・評価できる手法を開発した。また、不検出値を含むため通常の方法では算出できない指標も、本手法では評価可能であることを示した。予測値の信頼性は代表統計量や検出率に依存しており、モニタリングデータの相互比較には本手法が非常に有効であることを明らかにした。

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、それまでの健康リスクに生態リスクを加えた管理の強化が図られている。生態リスク管理は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いないが、生物種別に各種生態毒性試験法が開発されつつあり、それらの結果に基づいて化学物質の影響評価が行われている。試験法としては水生生物を用いた試験の開発が最も進んでおり、食物連鎖・暴露経路を考慮して生産者である水生植物（藻類や高等植物のウキクサ類）、一次消費者である甲殻類と二次消費者である魚類の3栄養段階の生物群に対する急性毒性試験法および慢性毒性試験法がそれぞれ開発されている。これらの試験法は、化学物質の管理のための試験法として一国の方法にとまらずOECD（経済開発協力機構）において加盟国が合意したテストガイドラインとして制定されており、加盟国間の試験結果の相互承認と信頼性の確保が図られている。本研究はこのOECDのテストガイドラインを検討し、我が国の化学物質管理において使用する試験法の策定と、さらに詳細な試験法手順の確立によって円滑な化学物質管理が実施できるよう支援することを目的としている。そのため、OECDテストガイドラインでは明確にされていないが、試験実施に当たって留意すべき事項等の検討を含んでいる。さらに、水生生物以外の、底生生物（ユスリカ類）や土壌生物を用いた毒性試験の開発もOECDのテストガイドラインに沿って進めている。

求めた毒性値を用いて行うリスク評価法の検討も進めた。生物種と化学物質の種類の組み合わせによっては毒性の強さが異なることが予想されるが、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、感受性の種間差は無視できない。また、既存の毒性情報

は短期の急性毒性試験結果であり長期の慢性毒性試験結果が得られていない場合、前者から後者を外挿する手法がとられるが、両者の比つまり急性慢性毒性比は、化学物質と生物種の組み合わせで必ずしも一定ではない。急性慢性毒性比を利用して慢性毒性値を推定する場合は、特別の配慮が必要である。本研究ではこの点についての解析も行った。

さらに、毒性試験結果がまったく入手できない化学物質の影響を予測する目的で、既存の生態毒性試験データの解析により、化学物質の構造から生態毒性の程度を推定する手法が開発されてきている。定量的構造活性関連QSARはそのような目的で開発されている手法であるが、類似物質の毒性値から当該物質の毒性値を予測する手法であるカテゴリーアプローチとともに、それらはまだまだ研究段階ではあるものの、一部では実用段階に入っている。本研究では信頼性の高い手法を開発を試みているが、同時に検証の方法そのものの開発も行った。

(2) 研究の成果

1) 生態毒性試験法の検討と開発

i) OECDテストガイドライン218/219底質毒性試験（新規）の検討

本研究が開始された時点で、すでにOECD加盟国による試験法会合に試験法ガイドライン案が提出されていた。この案に国産種であるセスジユスリカ（*Chironomus yoshimatsui*）が利用できるかことを確認し、試験条件を明確にした上でガイドラインに組み入れた。さらに、疎水性（オクタノール水分配係数が対数値で5より大き

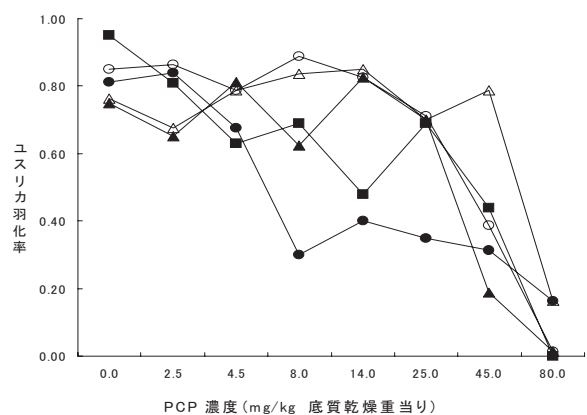


図15 ペンタクロロフェノール（PCP）の底質毒性試験結果

本研究所および民間試験機関で実施した国内リングテストでは、再現性の高いユスリカ羽化曲線が得られた。

い) 物質の試験手順として示された記述について、より実践的な試験手順に改めるようにいくつかの改善点を提案した。この研究の過程で、本試験法に特有のデータ処理を盛り込んだ処理ソフトウェアの開発を行い、化学物質審査規制法にユスリカを用いた底質毒性試験法に反映された。その後、国内の民間試験機関4社で国内リングテストが行い、ペンタクロロフェノールについては図15の結果が得られた。いずれの機関もガイドラインが定める試験の妥当性クライテリアを満足しており、信頼性の高い試験が実施できるようになった。

ii) OECDテストガイドライン201藻類生長阻害試験 (改正) の検討

2006年3月現在でなお改定作業中のテストガイドライン201に関しては試験法の原理がOECD加盟各国の専門家間の論議の中心となった。そのため、本研究は藻類増殖に対する化学物質の影響パターンの解明など理論的な解明を行った。本試験法は、指数増殖期にある藻類細胞に化学物質を暴露しその影響を観察するもので、化学物質が藻類の代謝速度を減速させるならば、その影響は藻類の増殖の低下を引き起こしその程度は生長速度の阻害率に比例する。そのため通常の場合、その毒性値は対照区の生長速度に比べて50%の生長速度となる濃度で示されるべきであることを明確にした。ただし、細胞を不活性にする、または、環境容量を低下させるような阻害様式の場合には毒性値と影響の大きさは比例関係になく不向きであることも合わせて指摘した。このような検討結果は藻類生長阻害試験法の解説としてまとめた。その中で、従来使われてきた面積法(生長曲線下の面積)および最終密度法(試験終了時の細胞密度)に関する考察も加えた。また、これらの検討とは別に、技術的開発を行いそれまで標準的な試験期間である72時間を通して一定の生長速度を保つための指針を示した。

なお、藻類生長阻害試験においては特に試験が困難であった着色性物質の試験手順については特別の検討を加えた。毒性を調べようとする物質が水溶液では着色している場合、光を遮る作用(物理的影響)と毒性作用の両方が藻類の生長阻害を起こす。前者は環境に蓄積することはないため、また、低濃度ではまったく影響することはないため、その影響を除外して毒性値を求める必要がある。そのために着色性物質の場合には直接化学物質を藻類に暴露した場合の阻害率と、その暴露濃度で光を遮

る程度に減光した環境下での藻類の生長阻害率から、毒性のみの影響を推定する方法が提案されていた。ところが、この提案の毒性モデル式に疑義があり、本研究では毒性既知の物質(3,4ジクロロアニリン:DCA)と無毒性の着色性物質(ここではブリリアントブルー)の混合液を用いてこの点を実験的に明らかにした。表1は、DCA濃度1.8~5.6mg/lでの生長阻害率(%)とブリリアントブルーによる遮光の影響、および混合液による生長阻害率を求めて、2つの毒性モデル式(ES: Effect summationとIA: Independent Action)で阻害率を算出して比較した。それぞれの阻害率の実測値と推定値は表1に示す。この結果から明らかにIAモデルの方が適していることがわかった。同じ試験で得られたすべての組み合わせの阻害率を図16に示す。回帰式(図16では下側)の方が真値に近くしかも、相関係数も高く直線性が優れていた。

表1 3,4ジクロロアニリン(DCA)の藻類生長阻害率(%)の実測値および推定値

DCA濃度 (mg/l)	1.8	3.2	5.6
DCAを直接暴露した場合	45.6	56.5	80.4
遮光だけの影響	14.8	19.8	55.1
DCAと着色物質混合液を暴露場合	36.7	58.5	88.1
ESによるDCA推定値	30.8	36.7	25.3
IAによるDCA推定値	37.5	47.9	69.6

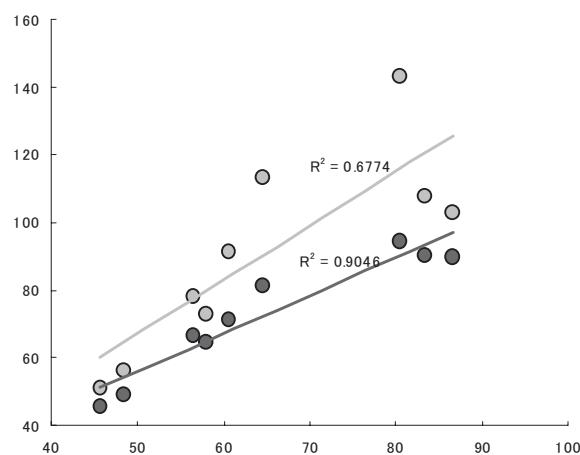


図16 着色性物質の藻類生長試験における2つの毒性モデル式の比較

iii) OECDテストガイドライン221ウキクサ生長阻害試験(新規)の検討

藻類生長阻害試験と同様に毒性値の算出に生長速度法が用いられるが、生長速度を算出するための測定項目は

葉の数（フロンド数）、投影葉面積、植物体重量（乾燥重量または湿重量）などがあげられているが相互の関係を明らかにしておく必要があった。また、枯死、脱色（クロロシス）など毒性症状の識別手法の検討を行った。測定項目の検討では、3,4ジクロロフェノールの毒性試験結果からそれぞれ毒性値を算出したがその差はわずかであった。さらに根の伸長（重量・本数）と生長速度阻害率との関係も比例的でどの測定項目も妥当なものであることがわかった。ただし毒性症状との関係はこの試験では症状が観察されていないため明らかにできなかった。

テストガイドライン案を基に、本研究での検討結果を取り入れた標準的試験手順案をまとめ、この案に基づいて試験機関3社で国内リングテストを行った。今後3社から提出される報告を待ってさらに充実した試験法手順案の作成を行う必要がある。

なお、本試験法は水生植物を対象とした試験であるが、藻類生長阻害試験と相同の試験であり、両者の毒性値を比較した。既存のデータを集計した結果20の化学物質でムレミカヅキモ（緑藻類：*Pseudokirchneriella subcapitata*）とウキクサ属（*Lemna minor*と*L.gibba*を含む）の毒性値（生長速度法に限る）が得られた（図17）。

図17に示す通り、緑藻とウキクサでは感受性に大きな差はなかった。ただし、ウキクサの試験のデータが少なく、かつOECDテストガイドラインの試験期間である7日間よりも短い試験期間（2日もしくは4日）で得られた毒性値は、毒性を過小評価する傾向にあった。

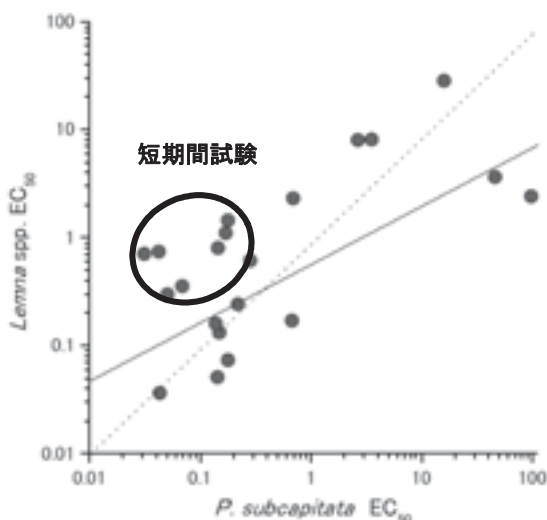


図17 緑藻類 (*P.subcapitata*) とウキクサ類 (*Lemna* spp.) の感受性比較

そのため、既存知見の採用にあたっては試験期間が7日以上であることが必須であることが明らかになった。

iv) OECDテストガイドライン207ミミズ急性毒性試験（既存）および222ミミズ繁殖試験（新規）の検討

本試験は、土壤動物の1種シマミミズ (*Eisenia fetida*) を用いた土壤毒性試験法であり、我が国では化学物質管理の諸法では要求されることはない試験法である。しかしながら、OECDテストガイドラインでは陸性植物試験とともに一連の試験法・評価法などその整備が進められてきており、水生環境毒性評価に続いて土壤環境毒性評価が次の課題となってくると目されている。

ミミズ急性毒性試験はすでに環境庁（当時）が試験法の検討を行っており、その検討では試験に用いる土壤は一部自然土壤を用いていたが、新たに採択された繁殖試験法（テストガイドライン222）では、人工土壤が推奨されている。そのため試験の一貫性を確保する上では、人工土壤を用いた急性毒性試験法の実施が必要となった。本研究ではまず、既存の急性毒性試験法を再検討し、人工土壤が通常の飼育でも、また毒性試験にも有効であることを示した。この一連の検討で、現行テストガイドラインは、(a) 個体の大きさにより毒性値が変動する傾向があり、繁殖可能な親ミミズを急性毒性試験に使用することで試験の再現性に疑問があること。(b) 比較的大きな個体を使用しておりそのため大量の土壤を使用 (500 g dry/容器) しているが、若齢個体を用いることで少量化が可能であること。(3) 基準物質は2-Chloroacetamideは、試験環境で必ずしも安定な物質ではないため適当な参照物質とは言えないなどの改善点が明らかになった。さらに続いて繁殖試験の検討を進めており、人工土壤および餌の検討を行った。また2005年のOECDのテストガイドラインに関する会合に土壤昆虫であるトビムシの繁殖毒性試験法のガイドライン化が提起され承認された。現在、国際リングテストが行われており近く専門家グループがテストガイドライン案を起草することになっている。

v) 海産生物を用いた試験法の検討

海水域での化学物質の生態影響の評価に用いる試験法を検討するため、既存手法および既存毒性値データの解析を行った。

図18は淡水魚と海産魚の急性毒性値を比較したものの

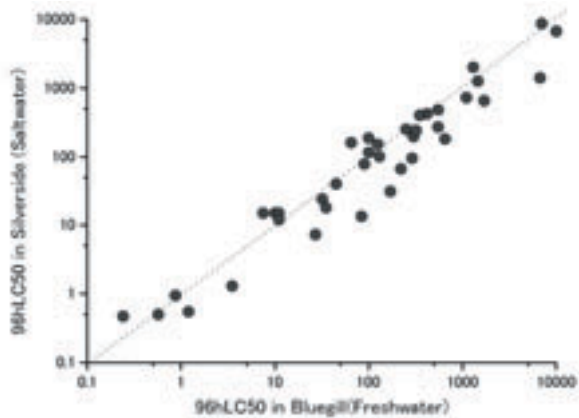


図18 淡水魚（ブルーギル）と海産魚（シルバーサイド）の急性毒性値の比較

であるが、図から両者の毒性値はほぼ一致していることがわかる。本図では金属類の毒性値は除外してあるが、詳しい検討結果から化学物質の種類によっては大きく異なるものもある。ただし、その要因は両者の生理学的な感受性に起因するものではなく、試験条件が異なるために生じた生物利用可能性の違いによるものであると目されている。

現行試験法では自然海水を用いた試験が一般的であるが、標準試験法としては試験場所を選ばない人工海水の利用が望まれている。そこで本研究では、すでに飼育等に利用されている人工海水から代表的な5種類の人工海水を選び、海産魚のマダイの毒性試験を行い、毒性値を比較した。その結果、使用した人工海水すべてで急性毒性試験は可能であること、人工海水の質の差は急性毒性試験結果に有意に影響することはなかったことを示した。

人工海水の検討は、海産のミジンコ（かいあし類）を用いた試験においても魚類と同様であった。

さらに、海産植物プランクトンである *Skeletonema costatum* を用いた藻類生長阻害試験を国際標準規格ドラフト（ISO/DIS10253）の方法で試験を行った。本試験法はOECDテストガイドラインと並んで国際的に合意された試験法であり、信頼性の高い試験法であると認知されている。検討の結果、OECDテストガイドラインの試験妥当性クライテリアを満足しており、海産単細胞藻類を用いた試験が可能であることがわかった。

vi) 試験困難物質の生態影響試験の検討

化学物質の物理化学的性状により通常的手法では試験の実施が困難な物質に関してはOECDガイダンス文書

No.23が合意されており、本研究ではその記述にしたがって試験の信頼性を保ちつつ有効な毒性値の算出方法について検討を行った。また、国内で行われる化学物質管理のための生態影響試験に関して個々具体的な試験手法について、必要に応じて試験担当者と協議したほか、すでに行われた既往の試験データについて検討しその信頼性確認と毒性値の再計算の必要性の有無の点検を行った。

2) 生態影響ハザード評価法の検討

i) 急性・慢性毒性比の検討

既存の生態毒性試験結果の比較を行い、多くの化学物質は藻類、魚類と甲殻類の毒性値の比が1/10~10の範囲に収まるが、生物種間で感受性の大きな違いがある場合もあり、とくにアミン類に対して甲殻類がとくに高い感受性を示すことなどを見いだした。詳細に関してはすでに本特別研究報告書（中間報告）に掲載しているので参照されたい。特にミジンコを用いた試験における急性慢性毒性比は、芳香族アミン類、脂肪族アミン類ともに他の化学物質に比べて一様に高い傾向にあり、全体の90%をカバーできるような安全側で見ると、ミジンコの急性慢性毒性比は50程度であることが示された。その成果は化学物質審査規制法における第三種監視化学物質の判定根拠に反映した。なお化審法では、魚の急性慢性毒性比は100、藻類のそれは10を採用している。

ii) 個体群モデルによる化学物質影響評価

長期慢性毒性試験データが入手できる場合には化学物質暴露の影響を個体群の絶滅リスクとして数値化する手法が開発されている。本研究では、この手法を用いて5種類の化学物質について既存データで半数致死濃度の1/10および1/100のそれぞれ2つの濃度での絶滅リスクを試算した。その結果、5物質の内1物質では1/100濃度でも絶滅リスクが高いことがわかった。

3) 定量的構造活性相関手法の検証と開発

魚類、甲殻類、藻類に対する毒性に関する構造活性相関手法の検討を行った。まず、環境省生態影響試験及び既往の論文等から毒性試験結果の収集及び信頼性評価を行い、構造活性相関に用いるデータセットを作成した。次に構造活性相関の手法として、①水/オクタノール分配係数（LogP）のみを記述子として用いた単回帰モデル、②複数の記述子を用いた重回帰モデル、③Neural

Networkモデルの3つの手法を検討した。①LogPを記述子とした単回帰モデルでは、官能基の特性及び作用機序を考慮して化学物質をクラス分類し、クラスごとにLogPと毒性の相関式を作成した。魚類では8クラス、甲殻類では4クラスについて相関式を作成できたが、藻類においてはLogPと毒性の相関を得ることは難しく、

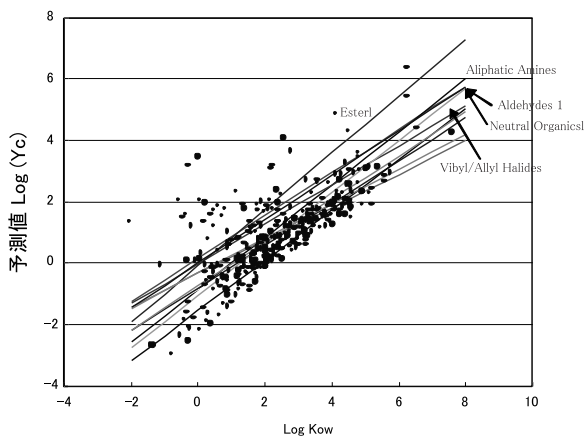


図19 開発した構造活性相関式

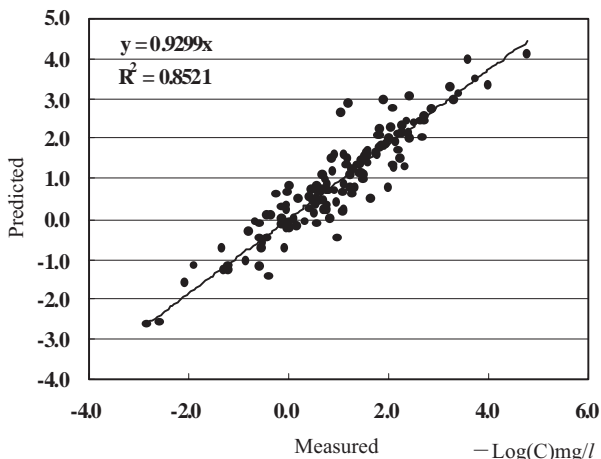
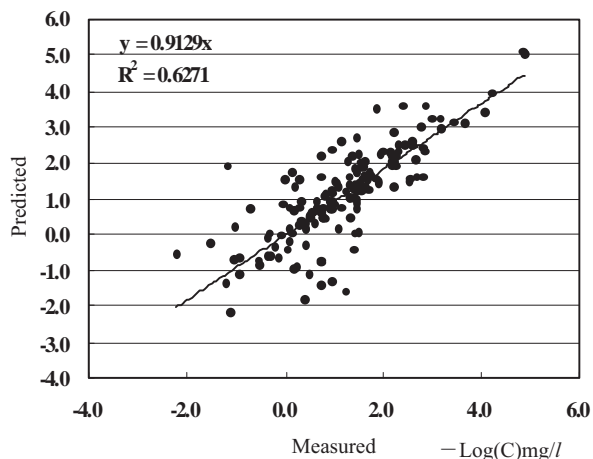


図20 既存（上）と新たに開発した（下）手法による推定値と実測値の相関

別の手法が必要であることが示唆された。②複数の記述子を用いた重回帰モデルでは、魚類に対する毒性について化学物質を分類せずグローバルに見た場合、どのような記述子が毒性に影響を及ぼすのかを調査し、貢献度の高い記述子による重回帰モデルを作成した。図19に合計11の構造活性相関による魚類急性毒性予測式を示す。

③Neural Networkモデルでは、魚類に対する毒性について官能基の特性及び作用機序により化学物質をクラス分類したのち、複数の記述子を用いてNeural Networkモデルを構築した。

図20は既存の手法（図上：ECOSAR, US-EPA）とここで開発した手法（図下）による159物質の推定値と実測値の相関をとりそれぞれの手法を検証したものであるが、推定毒性値がより正確に予測できていた。ただし前者が159物質すべてで予測可能であったのに対し、本研究のモデルでは、予測精度は向上したものの15物質については適用できなかった。今後、適応できる化学物質群の範囲を拡大するためのデータを補う必要があり、試験候補物質の選定・試験を実施し、構造活性相関式は改良されて行く予定である。

また、作成したモデルを一般に使用できるシステムとして提供するサーバーシステムを構築し、①LogPを記述子として用いた単回帰モデルをインターネットを介して利用できる形にした。このシステムでは化学物質の構造式をSMILESで入力すればLogP及び毒性値の計算を行い、出力する。さらに、毒性予測の際に化学物質が分類されたクラスと相関式、相関式を作成するために用いた参照物質のデータ、適用範囲の判断を参照することができるため、透明性の高いシステムであり有用であるといえる。

4) 今後の課題と展望

i) 生態影響試験法

多様な環境媒体や生物種を対象とした生態毒性試験法の妥当性、運用可能性が検証され、OECDテストガイドラインへの反映を行うとともに、我が国における公定試験法作成の場面で活用されることが期待される。

ii) ハザード評価手法

化学物質の生物種間での感受性の違いに関する既存知見の整理を受け、生物試験の実施を求める物質群の抽出がなされ、化学物質の効率的な審査につながることを期

待される。

iii) 構造活性相関による毒性予測システム

化学物質の構造から生物に対する毒性を推定する手法が開発され、化学物質の審査において、効率的な化学物質のスクリーニングや試験法の代替として採用されることが期待される。現在 OECD ではすでに開発または開発中の構造活性相関による毒性予測手法について、その検証（バリデーション）手順の検討を行っており、2006 年度中には新たなガイダンス文書が作成される見込みである。検証そのものは各国で独自に行うことになるが、検証作業のためのデータセットがここで提示される予定であり、この過程で、構造活性相関による推定値の利用が広がる見込みである。

2.2 リスクコミュニケーションに向けた情報提供方法の開発

2.2.1 リスク情報加工・提供方法の開発

(1) 研究目的と方法

化学物質の製造や使用を管理・規制する場合、享受される便益と潜在する環境リスクとの間である種のバランスを取らなければならない。それには社会的な合意形成が重要な課題であり、適切なリスクコミュニケーションの推進が必要となる。近年、急速に発展している IT 社会において情報は氾濫しており、専門知識を有していない人々にとっては、その中から環境リスクに関わる情報を入手し、正しく理解することは難しくなっている。我々のような研究機関は適切な情報を提供する必要があり、その社会的要請や重要性は益々高まっている。そこで、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。

(2) 研究の成果

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 45 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、操作性を高め、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、i) 関連データベースの新規整備および既存データベースの更新・機能追加、ii) 化学物質関連データベース群の統合およびインターフェイスの改良、iii) WebGIS システムの開発・整備を実施した。

化学物質の一般情報や水生生物に対する生態毒性試験結果、環境濃度予測モデル、農業情報に関するデータベースを作成・改良し、検索しやすい形で公開するとともに、公開後にも随時、化学物質分析法データベース（EnvMethod）や化学構造式、初期リスク評価を始めとするリスク評価情報を追加し、各種データベースのデータ更新を進めてきた。利用者数の増加や利用者からの要望に対応して、システムの増強や、カテゴリ分類・検索機能の追加、法制度に基づいた化学物質の分類機能の追加など、より使い易い表示システムへと改良した。また、環境モニタリング結果や PRTR データなどの地図上で表示できる GIS（地理情報システム）情報をインターネットを介して提供するシステムを構築した。

i) 関連データベースの新規整備および既存データベースの更新・機能追加

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 46,000 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。

生態毒性情報として米国の EPA が公表している AQUIRE データベース (<http://www.epa.gov/ecotox/>) からデータを移植し、毒性データの一括処理等が可能になるようにデータベース化した。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。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、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、参考文献等の情報が整備されている。そのデータ数は毒性試験として 232,256 件、収載されている化学物質数は 7,384、生物種は 4,256 種に及んでいる（2006 年 2 月現在）。

化学物質の環境中濃度測定法に関する情報を整備する

ために、各種公的機関が公表している測定法を収集し、データベース化した。化学物質・媒体・出典・関連法令からの検索機能に加え、各測定法の説明文の全文テキスト検索機能を整備することにより、多様なニーズに対応したデータベースを構築した。収載した測定法は、環境基準、排水基準、土壤汚染防止法などに記載されている公定分析法と環境省公表資料、EPA公定分析法から収集したものである。そのデータ数は1,726件であり、化学物質数は1,840、媒体として大気・水質・底質・土壌・生物・食品・農作物の情報が収載されている。

化学物質曝露評価の1つの手段として、モデルを利用して化学物質の環境中の動態および濃度を予測することが有効である。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カ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、データベース化した。その際、一般的に利用されるモデルを数多く提供している機関であるIMES (US EPA 開発モデル選択システム) やCEAM (US EPA 曝露評価モデルセンター)、CSMoS (US EPA 地下水・地下領域モデルサポートセンター)、OPPT (US EPA 環境汚染防止部門)、REM (Kassel Univ. およびGSF (独) が提供している環境動態モデル情報データベース)、CEE (US Old Dominion Univ. の一部門)、IGWMC (US Colorado School of Mines の水環境モデルを開発している部門) 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。収載したモデル数は合計981種にのぼる。

化審法における既存物質点検情報や新規化学物質審査情報には、生態毒性試験結果及び生物分解性・蓄積性等の様々なデータが含まれており、リスク評価を行う上で非常に有用なデータ群であるため、これをデータベース化した。既存物質名簿に収載されている既存化学物質は約21,000物質、これまでに公表された新規化学物質は約6,300物質であり、既存物質点検情報として生態影響試験は約430物質、分解・濃縮度試験については約1,900物質のデータを収集した (2006年3月現在)。

曝露評価に用いる農薬の県別出荷量を算出するために、農薬要覧のうち出荷量に関する項目をデータベース化した。農薬は、原体 (成分) 名 (約944件)、農薬名 (約4,269件)、商品名 (約21,554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。環境への負荷量を推定する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含有率から、各原体の都道府県別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することもできる。1963年から現在までの県別出荷量のデータを収載した。また、農薬名や商品名からそれに含まれる原体の情報を表示することや、原体からそれを含む農薬の名称と含有量、商品名、物性情報などを表示することができる。さらに、各都道府県の土地利用

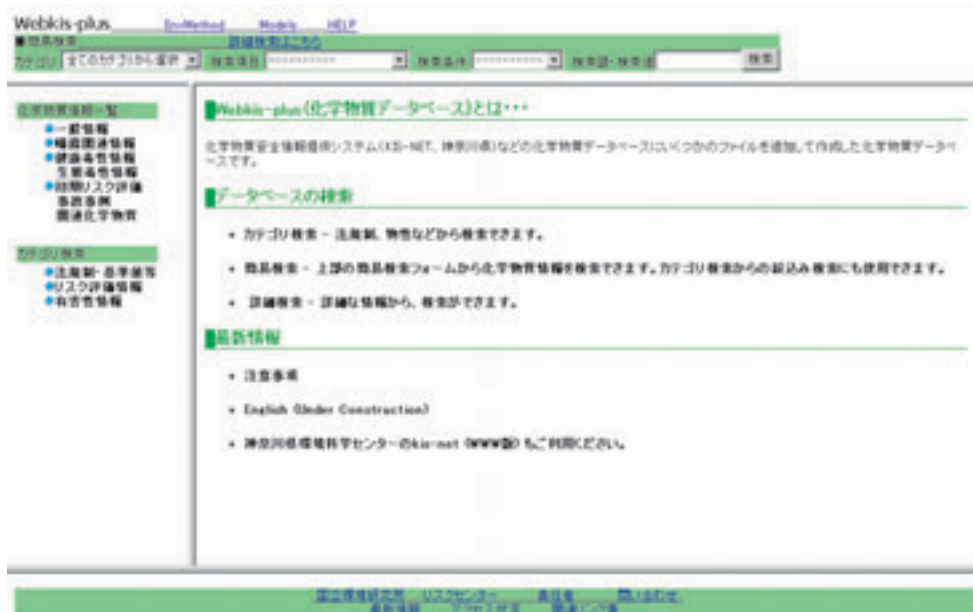


図21 Webkis-plus表示画面

情報も併せて整備し、単位農地面積当たりの出荷量などの推計結果も整備した。

ii) 化学物質関連データベース群の統合およびインターフェイスの改良

収集し整備した様々な化学物質リスク情報に関するデータベースに関して、統合的なデータベースとして構築し、収集情報を効率的に提供するとともに利便性の向上を図った。データベース間をCAS番号で連携させ、画面の表示形式を工夫することにより、個々のデータベースを意識せずに、化学物質を検索し、総括的に情報を収集することができるような設計とした。これにより、掲載情報の全体像を把握しつつ、個々の情報を入手できるようになる。

Webkis-plusの表示画面の一例を図21に示す。専門知識が無くても化学物質の検索が出来るように全ての情報をカテゴリ分類し、化学物質を検索しやすく改良した。CAS番号や物質名称などによるカテゴリ内検索の機能を追加することにより、より幅広いニーズへの対応を可能にした。カテゴリは階層的構造（ツリー構造）になっており、より深く階層を探索することにより必要な物質リストまたは情報に到達することができる。同時に、掲載している化学物質情報の一覧を表示することにより、より総括的な情報の提供が可能となる。

iii) WebGISシステムの開発・整備

近年、Web上における地図情報の提供技術（WebGIS）が整備されてきており、モニタリングや排出量に関する情報の一部は地図情報としてインターネットで公開されている。GISを利用して情報を提供することにより、ある地域全体の状況を包括的に把握したり、特定の地域近傍の状況を容易に理解することができ、リスクコミュニケーションの推進に貢献することができる。ただし、現在公開されているページは特定の調査結果や限られた情報のみを対象としており、リスクの総合情報を地図情報として提供している例はない。本研究では、様々なリスク関連情報を地図情報として提供・共有することを目的としてWebGISシステムを開発した。

WebGIS開発・整備にあたり、モニタリング調査結果などのリスク関連GIS情報をデータベースとして整備した。緯度経度等の位置情報が付与されていない調査に関しては、報告書等に記載されている調査地点地図を参考に緯度経度を収集した。構築したWebGISシステムには、環境モニタリング結果や排出関連データなど異なる情報を一つの地図上に表示する機能や複数の化学物質の情報を表示する機能を実装させ、多様なニーズに対応できるシステムを構築した（図22）。また、地図上のデータに関する詳細情報へのリンク機能も実装し、関連情報を容易に入手することを可能にした。

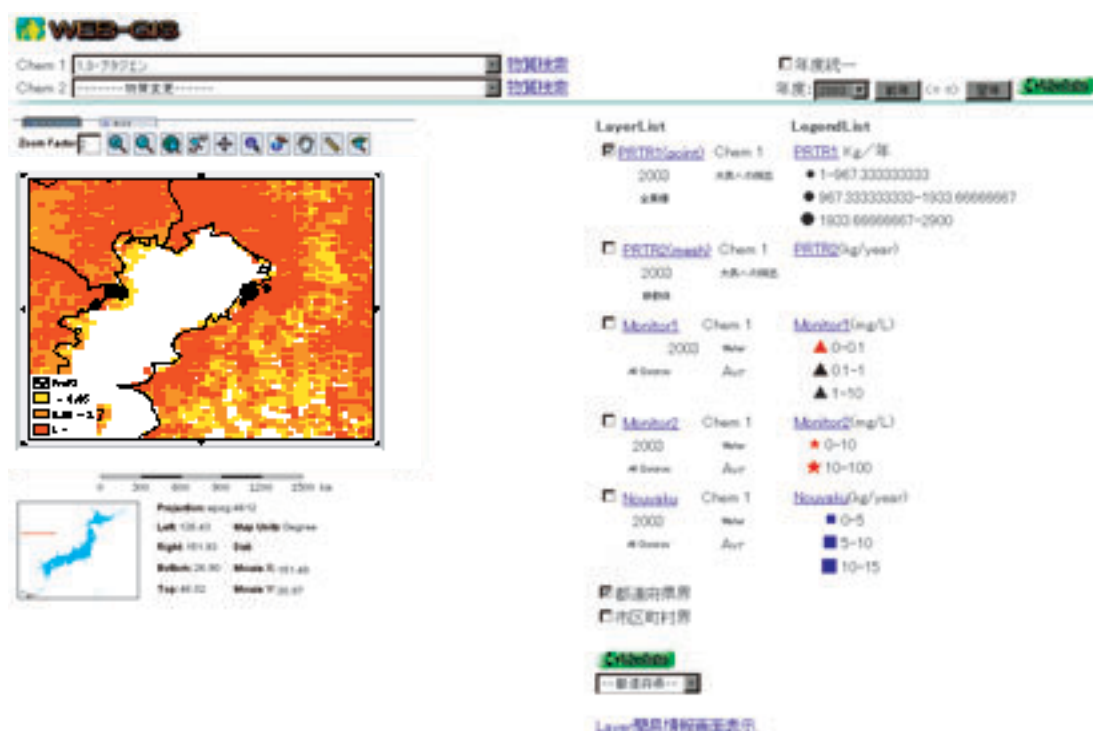


図22 WebGIS表示画面

2) 残留農薬基準へのポジティブリスト制導入がリスク評価に及ぼす影響の解析

食品の安全性を確保し国際的な食品流通需要に対応するために、食品中に残留する農薬、動物用医薬品および飼料添加物（以下、農薬等）についてポジティブリスト制を導入することが決定した。それに伴い、基準未設定の農薬等が一律基準を超えて残留することが禁止される。残留農薬の基準値の妥当性や食品の安全性を評価する際には、まず残留基準値を食品中の最大残留濃度の理論値として用いて算出した農薬曝露量（理論最大一日摂取量；TMDI）を許容一日摂取量（ADI）と比較してリスク評価を行う。TMDIがADIの80%以上になる場合には、より詳細な曝露評価として各食品に残留する農薬を実測結果等から推定し、対象農薬の推定一日摂取量（EDI）を算出する。一部の対象食品にのみ残留基準が設定されるネガティブリスト制の場合には、上記の評価・管理法でも負担が少ない。しかし、ポジティブリスト制を導入し

た場合、全ての食品に残留基準もしくは一律基準が適用されるため、TMDIが大幅に増加し、詳細な曝露評価が必要な対象物質が増加することが予想される。

本研究では、ポジティブリストの対象物質に関して信頼性の高い団体によって評価された許容一日摂取量（ADI）を収集・整理し、毒性値の分布状況を解析した。また、残留農薬の暫定基準から算出した理論最大一日摂取量（TMDI）を用いて包括的なリスク評価を行い、残留農薬の新しいリスク評価法の必要性を示した。収集したADIの累積確率分布を農薬等の用途別に比較した結果を図23に示す。用途ごとにADIの累積分布を比較すると、ADIが0.01（mg/kg bw/day）以下の物質の多くは動物薬であることが明らかになった。ADI収集物質に関して、a) 現行基準のみから算出したTMDI、b) 暫定基準から算出したTMDI、c) 一律基準の影響も加味したTMDIのそれぞれをADIとTMDI/ADI比の関係として図示した（図24）。現行基準の場合ADIとTMDI/ADI比には強い相関は見られなかった。一方、暫定基準のみのTMDI、一律基準を含むTMDIと、残留基準の対象食品群が増えるほどADIとTMDI/ADI比の相関関係は強くなる。ADIが低い、つまり毒性が高いものほどTMDI/ADI比が高い傾向にあると解釈できる。また、暫定基準、一律基準を導入することにより、全体としてTMDI/ADI比が増加する。特に高いTMDI/ADI比が得られた農薬等に関して、主な用途ごとに上位20物質について、各基準値の寄与度をまとめた（図25）。用途ごとにその傾向が異なり、農薬に分類されている物質はCodex・諸外国を参考に設定した基準値の寄与が大きかったことが明らかになった。一方、農薬・動物薬は現行基準値の寄与が大きく、動物薬は一律基準の寄与が非常に大きい。動物薬に関しては、特に高い毒性をもつ農薬等が動物薬に多く暫定基

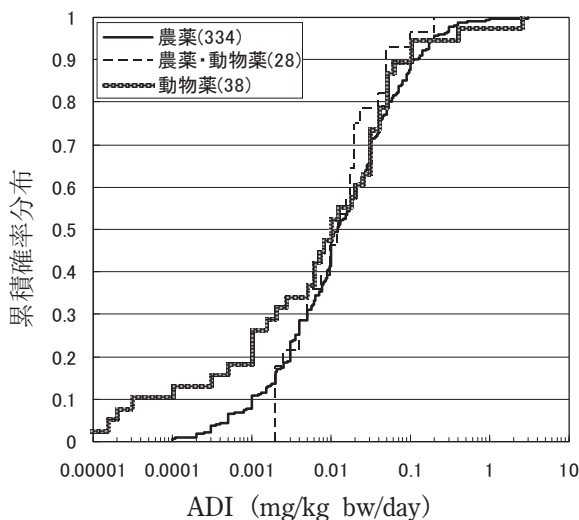


図23 ADIの累積確率分布図

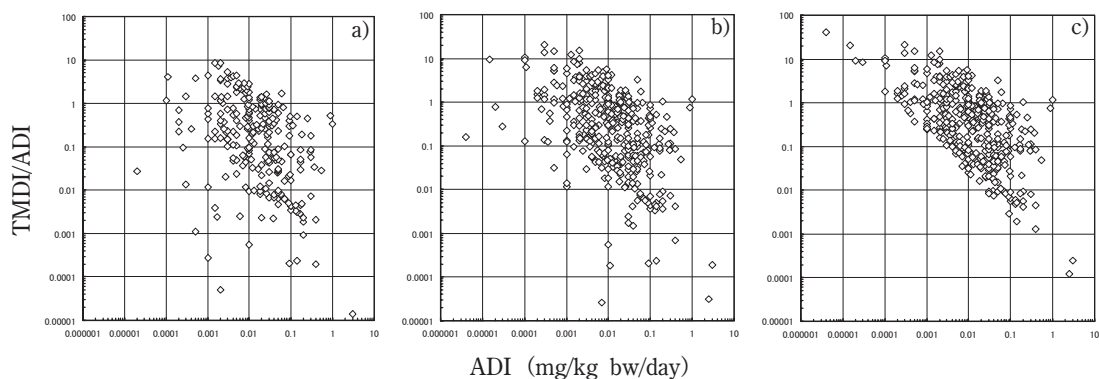


図24 基準適用範囲の違いがADIとTMDI/ADI比の関係に及ぼす影響
a) 現行基準のみ b) 暫定基準のみ c) 一律基準含む。

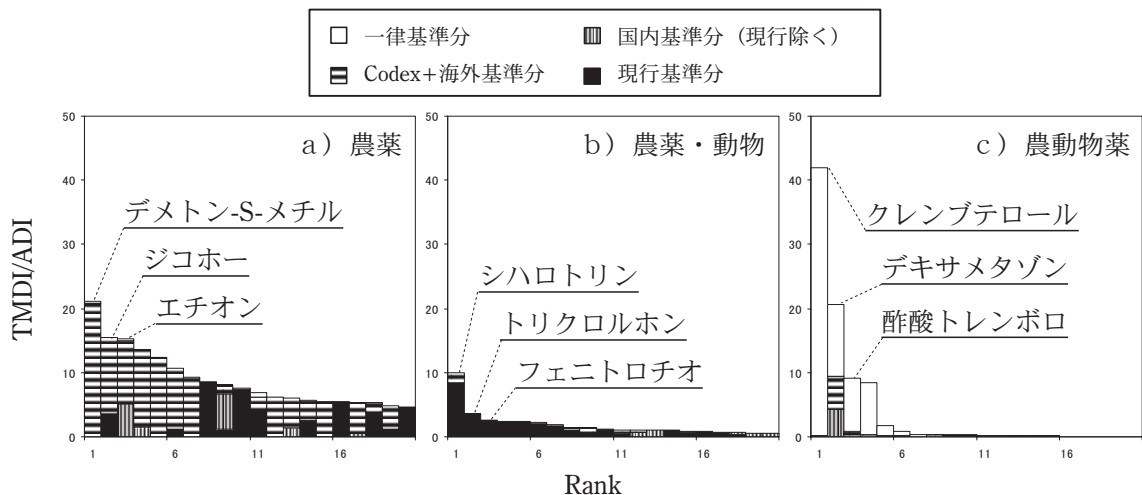


図25 TMDI/ADI比に及ぼす各基準値の寄与度（用途別上位20物質）

準値と一律基準のギャップが大きいことと基準設定対象となる食品群が少なく一律基準の寄与が大きくなっていることがその原因と考えられる。

食料需要に対応して安全で安定した食料を供給するためある程度の農薬使用が必要とされている現状において、ある農薬の使用を前提とした食品に対する残留基準値と使用を前提としていない食品に適用する基準値が存在している。日本とは異なる農薬の使用歴を持つ海外の食料品も多く輸入されており、そういった状況における安全管理に対応するためには、画一的なTMDI方式では限界がある。詳細な曝露評価には実測値を用いるEDI（推定一日摂取量）方式を適用する必要があるが、検出限界の問題や、時間的コスト的制約もある。そういった状況に対応するためにも、新たな曝露評価の手法を検討し、効率的で適切なリスク管理を行うことが必要である。

2.3 リスク評価の高精度化を目指した研究

2.3.1 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

化学物質による環境曝露は地域的な特徴や時間的な変動などにより、全国で均一ではなく、空間的あるいは時間的な分布、変動を有すると考えられる。化学物質リスクの評価において、このような変動を考慮し、より集団の中で異なる大きさのリスクを受ける可能性を考慮した適切な曝露評価を実施することが必要であると考えられる。

本課題では、曝露の空間的・時間的変動を考慮して化

学物質のリスクをよりの確に評価する基礎とすることを目的として、残留性化学物質の体内蓄積量の変化や対策の実施による変化などの時間的変動、発生源からの距離や地形による濃度分布の空間的変動など、化学物質曝露の時間的、空間的変動にかかわる要因の予測・解析手法について検討する。このうち、空間的変動を考慮した曝露評価を実施するために、曝露に関連する諸情報の空間分布を取り扱う手法の開発を地理情報統合システム上で実施した。具体的には、(1) 地理情報諸要素を、グリッド、流域、行政界、農業集落等のポリゴン単位で国内で利用可能なデータ構造単位上に規格化する方法の開発とデータ整備を行った。(2) 地理空間上の化学物質動態をGIS（地理情報システム）上で取り扱うGIS多媒体モデルと、河道構造データベース及び気象データ等の関連データの蓄積により、曝露の空間分布と変動のモデル予測と解析を可能にした。(3) これらの成果を用い、PRTR対象物質のいくつかを対象に、大気及び河川濃度の空間分布の詳細推定を実施した。この結果により、大気では実測値を用いた曝露推定との検証、generic的アプローチに比較し分布を用いる手法の位置付けの検討、河川では生態曝露の分布推定を試みた。また、時間的変動の評価手法開発についてダイオキシン類及びPOPs農薬成分の経年的インベントリの作成を行い、体内動態モデルとの統合について予備的検討を行った。また、ダイオキシン類の人への曝露について、環境汚染を介した魚介類からの曝露に関する詳細解析を行った。これらのうち、中間評価以降の成果の一部を報告する。

(2) 研究の成果

1) GIS多媒体モデル (G-CIEMS) の確立とPRTRデータを用いた、曝露の空間分布の推定

本研究では、主に曝露の詳細評価での適用を意図して開発を進めてきたGIS多媒体モデル (G-CIEMSモデル) を用い、ダイオキシン、ベンゼン、ノニルフェノールを対象物質としてPRTRデータからの大気中および河川水中濃度の空間分布の推定と、実測分布との比較を行った。

日本全国を対象地域として、各物質の多媒体の濃度推定を行った。排出量としては、2002年度PRTRの結果を用いた。ノニルフェノールについてはノニルフェノールおよびポリオキシエチレンノニルフェニルエーテルの推定値を利用した。ノニルフェノールのモデル計算においては、NPnEO, NP1EO, NPの3成分系の反応式を多媒体の動態とともに仮定して計算を行った。



エトキシレートからの分解経路はより複雑であると考

えられるが、当初の試みとして上記の単純化した反応系を想定した。

モデル計算の結果は河道ごとに得られるので、実測値と対照する場合は、実測値の観測点が存在する流域に対応する河道の計算値を抽出した。実測値は環境省の調査結果により、同一流域内または地点で複数の観測が行われている場合は、観測値の単純平均値を求め、この際にNDは仮にNDレベルの1/10として設定した。

ベンゼンとダイオキシン類の大気中の濃度分布と曝露人口をプロットした結果を図26に示す。

図26は、大気中の環境濃度 (箱ひげ図で表示) はいずれの物質でも5~6オーダーの幅を持つ濃度分布をもち、そのうち約2オーダーほどの間に95%の値が収まることがわかる。また、従来広く推定に用いられてきたGeneric多媒体モデルの推定結果はGISモデルの推定分布のおよそ中央値に相当していることもわかる。この環境濃度の分布に対して、曝露人口 (折れ線プロットで

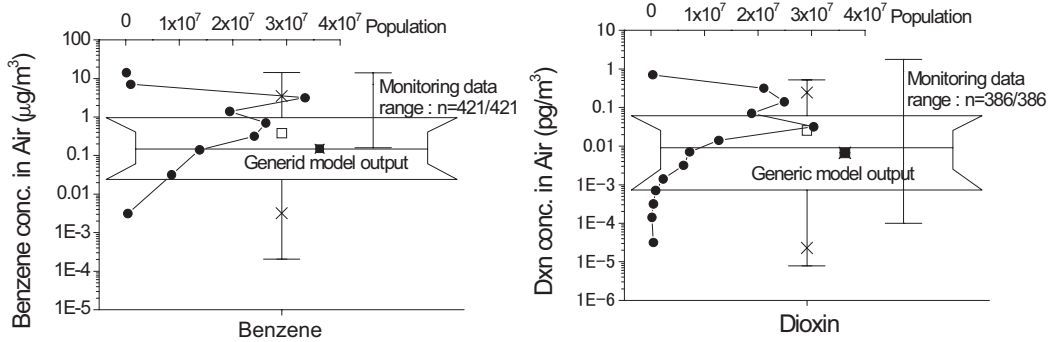


図26 ベンゼンとダイオキシン類の大気中濃度分布と曝露人口の関係

NPの河川水中濃度の推定結果

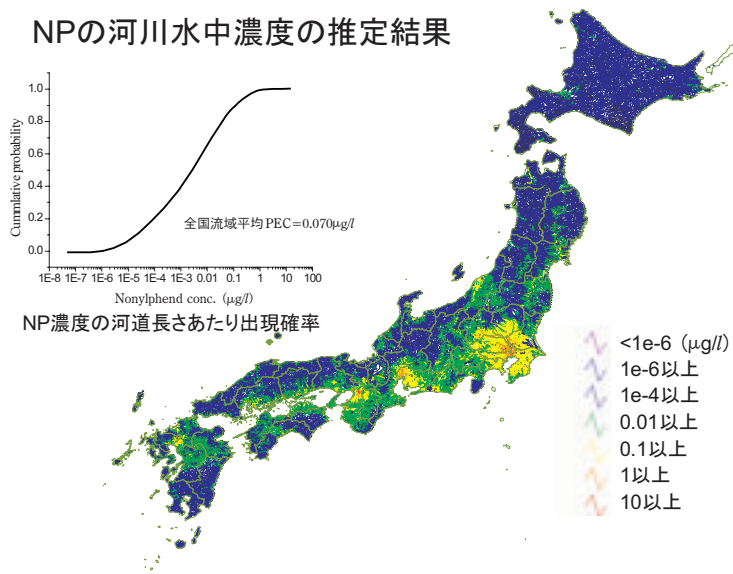


図27 ノニルフェノールの河川水中濃度の分布

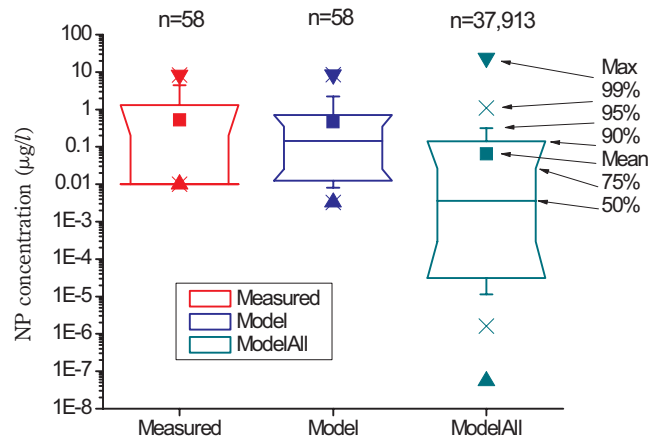


図28 ノニルフェノールの河川水中濃度の分布の解析

表示)の主要部分は、環境濃度の95%ないし以上の高濃度側に大部分が居住していることがわかる。すなわち、この種の化学物質の曝露評価においては、従来のGeneric多媒体モデルを用いる手法においては、リスクを過小評価する可能性が高いことが示唆される。

ノニルフェノール(NP)の河川水中の濃度分布を図27に示す。多くの基礎情報はまだ予備的なものであるが、特定のNP濃度が河道長さあたり出現する確率分布を推定した。

計算結果を統計的分布として整理しなおした結果を図28に示す。図28には、全国の計算結果の分布(ModelAll)、実測値の分布(Measured)および観測点に対応する地点の計算結果の分布(Model)を求めた。観測値の分布とモデル計算の結果はおおむね近いところにあると思われるが、NDが多いこと(DL=0.1µg/l)、モデルにおいては、下水道などの機能が考慮されていないことなどが課題である。今後、パラメーターの設定を精査するとともに、下水道の導入などの改良を進める必要があると考えられる。

2) 環境濃度の地理的分布と流通を考慮した魚介類からのダイオキシン類曝露推定

GIS多媒体モデル等により、化学物質の環境濃度の空間分布が予測されても、例えば魚介類など食品としての商業的流通を経由した結果起こる曝露の解析は困難である。本課題では、魚介類の産地別の濃度変動を、人へのダイオキシン類曝露評価に反映させるための検討を行い、産地別の魚介類実測濃度から、トータルダイエツト調査等の食事調査で測定された曝露量分布をほぼ再現できることを明らかにした。

ここでは、魚介類からのダイオキシン類の曝露量を、地域個別の濃度分布から再現する手法を構成することを目標として、魚介類に対するダイオキシン類の調査結果、県単位での水揚げ量統計、食品摂取量、および、輸入魚、遠洋魚の実測調査結果を用い、全国での曝露量分布を、地域個別の濃度・生産データから再構成した。下図に概念図(図29)を示す。現在、環境調査結果から生物濃縮係数分布を経て曝露を再構成する段階まで試行的検討が終わっているが、ここでは、産地別魚介類濃度調査結果から曝露を再構成した結果までを報告する。

水産品の全国平均個人食事経由摂取量は、厚生労働省「国民栄養調査」平成13年のデータにより、三角分布(最大値:154.00,最小値:50.50,最頻値:102.90)(単位:g/day)を用いて推定した。

個人曝露量

$$= \text{水産品摂取量} \times (\text{輸入魚濃度}_{\text{全国}} \times \text{輸入魚割合}_{\text{全国}} + \text{遠洋魚濃度}_{\text{全国}} \times \text{遠洋魚割合}_{\text{全国}} + \text{沖合魚濃度}_{\text{全国}} \times \text{沖合魚割合}_{\text{全国}} + \sum_{\text{県}} \text{沿岸魚濃度}_{\text{県}} \times (\text{沿岸魚} + \text{養殖魚}) \text{割合}_{\text{県}})$$

として与え、各項目に対して、水産物の生産量、ダイオキシン類濃度等の分布を設定し、最終的にモンテカルロ法により全国平均の分布としての曝露量分布を推定した。

個人曝露推計量をトータルダイエツト調査の実測値データと比較した。括弧前の数字は曝露量の平均値で、括弧の中はそれぞれ5パーセンタイル値と95パーセンタイル値を示した。図の中、ピンク色の線は曝露量推計値で、青の点はトータルダイエツト調査結果の累積度数分布である(図30)。

これらの検討の結果、以下のような点が指摘できる。

- 産地別推定の推計結果は、産地別沿岸魚濃度の推定

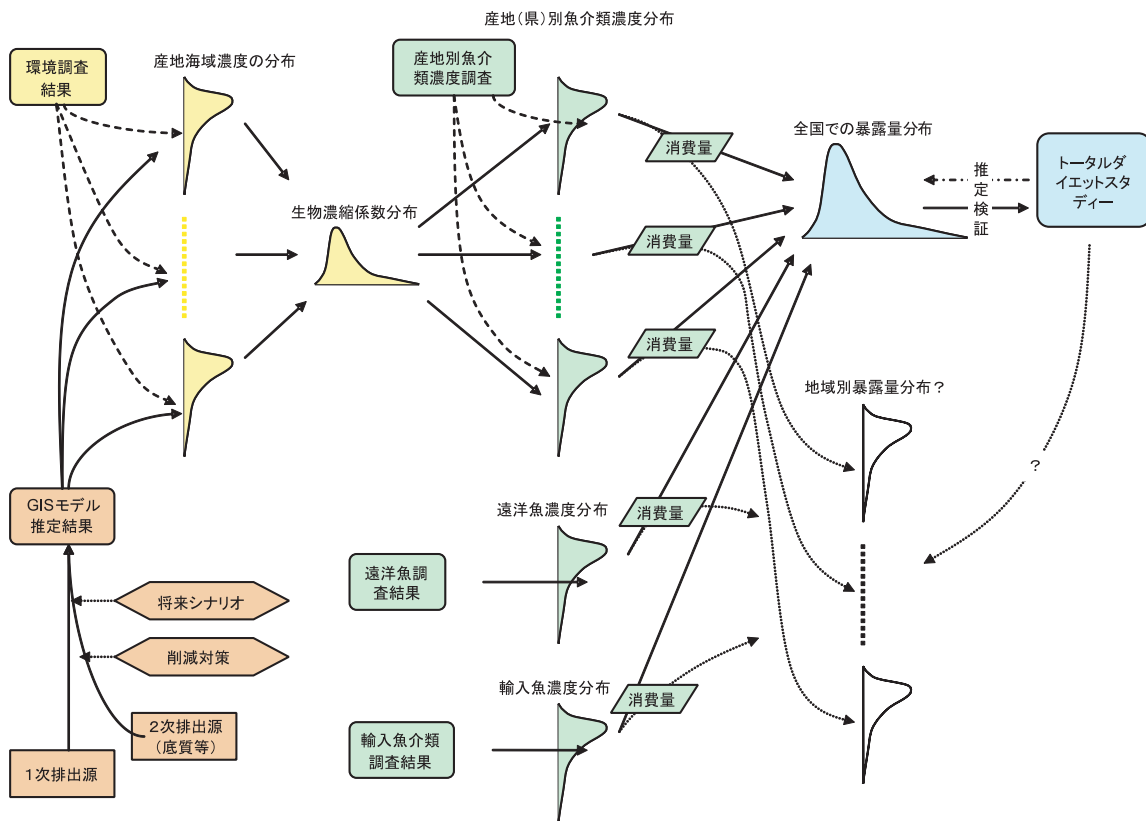


図29 環境濃度の空間分布と流過程を考慮した魚介類からの曝露推定の概念

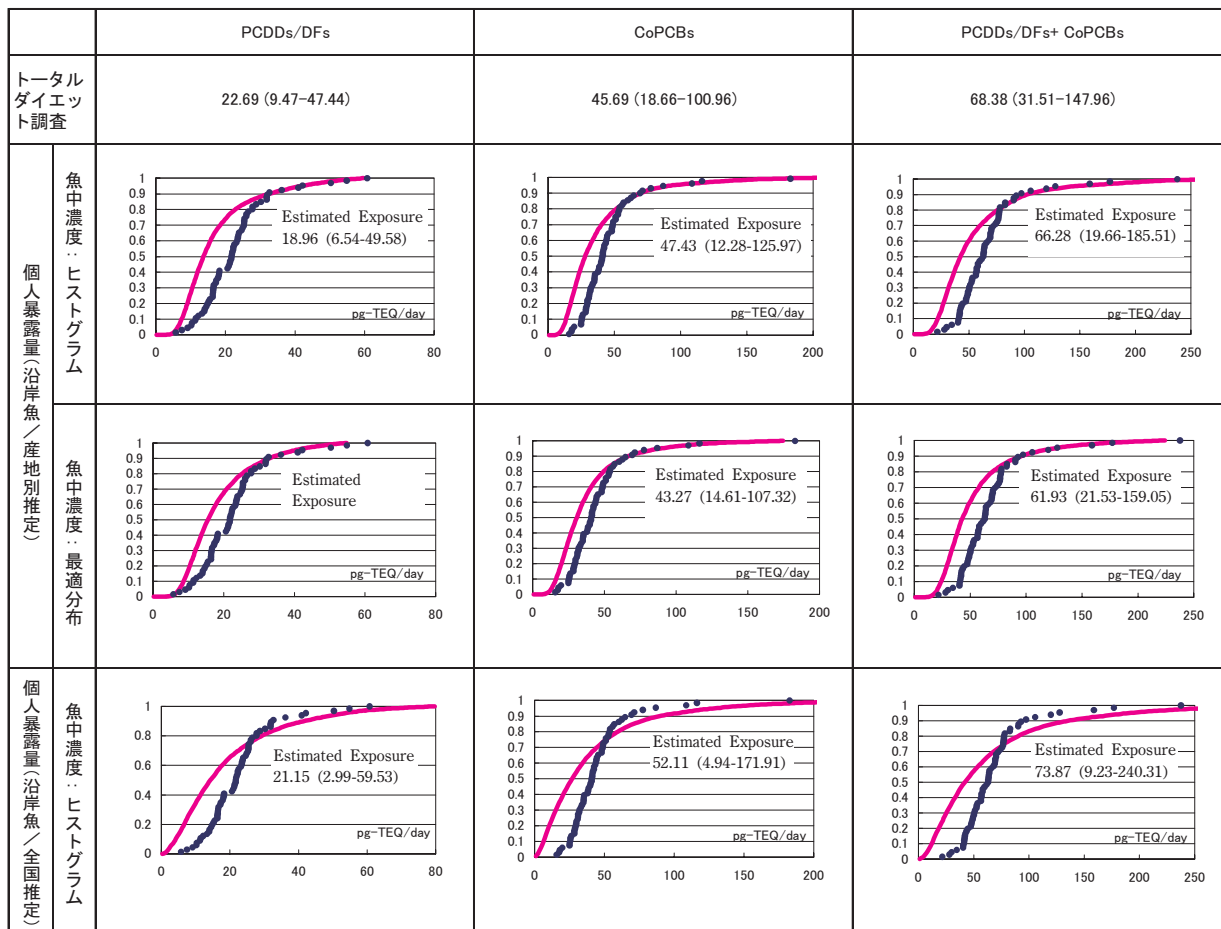


図30 環境濃度の空間分布を考慮した魚介類からの曝露推定の結果とトータルダイエツ調査結果の比較

分布にヒストグラムを用いた場合と最適分布を用いた場合を示したが、両者の間に大きな違いはなく、産地別推定の手法は手法に依存しない安定した推定結果を与えていると考えられる。

- 産地別の沿岸魚濃度の調査結果に基づくより詳細な推計手法で暴露量を再構成することによって、全観測値（トータルダイエツト調査）と推計値に近い分布を与えることが確認された。このことは、限られた地点数でのトータルダイエツト調査においても、全国の暴露量分布が大きな誤りなく推定されていることを示唆すると考えられる。
- 全国推定の推計結果は、特に高暴露領域ではトータルダイエツト調査と産地別推定ともいくらかの乖離があり、この領域で信頼度の高い推定を行うには今後の手法的検討が必要であると考えられた。
- 推計による暴露量分布と観測暴露量の分布にはいくらかの違いがなお存在し、観測および推計両面とも、今後さらに科学的検討を進める必要性を示唆していると考えられる。

(3) まとめ

GIS多媒体モデルと関連データ、システムの整備により、曝露の空間分布の推定がある程度まで可能になり、また、分布の観点では観測値の分布をほぼ再現できる手法とすることができた。また、このような環境濃度の空間分布からさらに市場流通などの人為的な経路を通じて起こる曝露評価手法について検討した。しかしながら、特に水域においては、下水道や人工的な用排水などの人為的な要因を考慮することが必要であり、今後、関連する開発を進める必要がある。

また、このような環境濃度の空間分布を、人あるいは生態系への曝露評価において適用するには新たな考え方や手法が必要となる場合がある。本研究では、環境汚染の空間分布を前提として魚介類からの曝露量の分布を関連付ける検討について報告したが、今後、例えば地域特異的な生態特性に対応する曝露評価などの検討についても進める必要があると考えられる。

2.3.2 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

化学物質の感受性は個々人によって大きく異なる場合

があるため、このことを考慮したりリスク管理を行わないと、高感受性ポピュレーションにおける有害化学物質に対する健康影響を過小評価することにもなりかねない。例えば、東アジアに多く見られるアルコールフラッシュャーの方は、少量のアルコールの摂取で顔が赤らむが、これは遺伝的にアセトアルデヒドを速やかに代謝できないために起こる症状である。アルコールは化学物質であるので、遺伝的要因がある化学物質に対する感受性を大きく左右していることが分かる。また、同じ環境に居住していても、花粉症などのアレルギーやシックハウス症候群などに罹患する集団としない集団が存在することも遺伝的的感受性要因が関与している例である。年齢差、性差、既往歴なども重要な感受性要因ではあるが、以上述べたように遺伝的に支配されている要因も少なからず存在している。さらに、ある化学物質に対する遺伝的的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、複数の遺伝子（polygene）が関わっている場合があることも示唆されている。このような遺伝的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、実際に健康影響が顕在化している集団を見つけることが困難であり、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。本研究では、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おり、世界で数千万人もの慢性中毒患者がいると報告されているヒ素中毒を対象物質として取り上げた。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、その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、三価の無機ヒ素である亜ヒ酸に対する感受性の違いが指摘されている。本研究では、まず、尿中のヒ素代謝物及びその濃度と慢性ヒ素中毒症状との関係を調べた。また、ヒ素の代

謝に係わる酵素などの遺伝子の多型を調べ、遺伝的感受性要因の検索を行うこととした。

(2) 研究の成果

1) ヒ素に対する感受性の違いと健康への影響

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））の尿及び毛髪と、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 μ mメッシュのふるいを通して微粉末とした。この石炭粉末100~200mg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 μ m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2m）からそれぞれ2回試料を採取し、14ml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1g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 $^{\circ}$ C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 μ m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100~200mg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 μ m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、14mlのポリプロピレン容器に密閉して4 $^{\circ}$ Cで4日間保存した

後、分析まで-40 $^{\circ}$ C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。

慢性ヒ素中毒多発地区住民の尿及び毛髪、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2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 μ g/l程度と低く、WHOの飲料水基準である10 μ g/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わからない。

図31に示したように、ヒ素は体内に摂取された後順次メチル化を受け、モノメチルアルソン酸（MMA）や、さらにメチル化を受けたジメチルアルシン酸（DMA）に代謝されるため、尿中ヒ素の形態分析は必須である。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無機ヒ素を含めたヒ素代謝産物のすべてが分離・定量できた。図32（A）に尿中の5種の無機ヒ素とジメチルアルシン酸、（B）にモノ

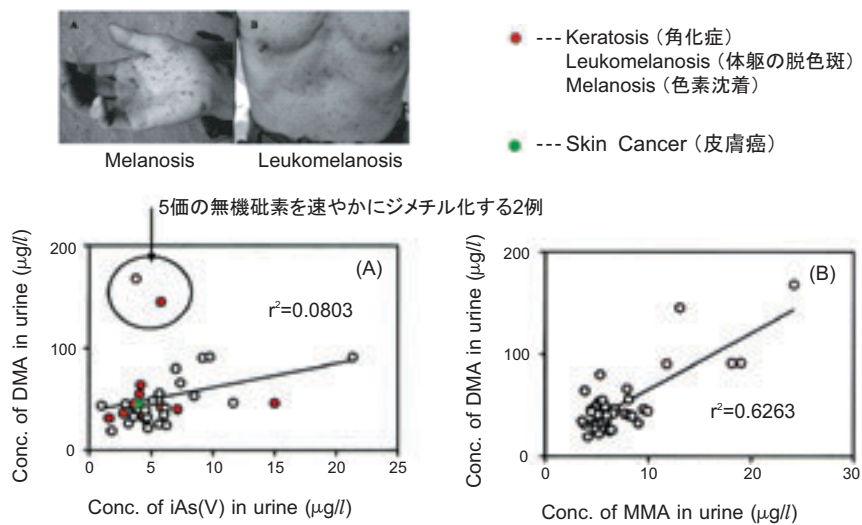
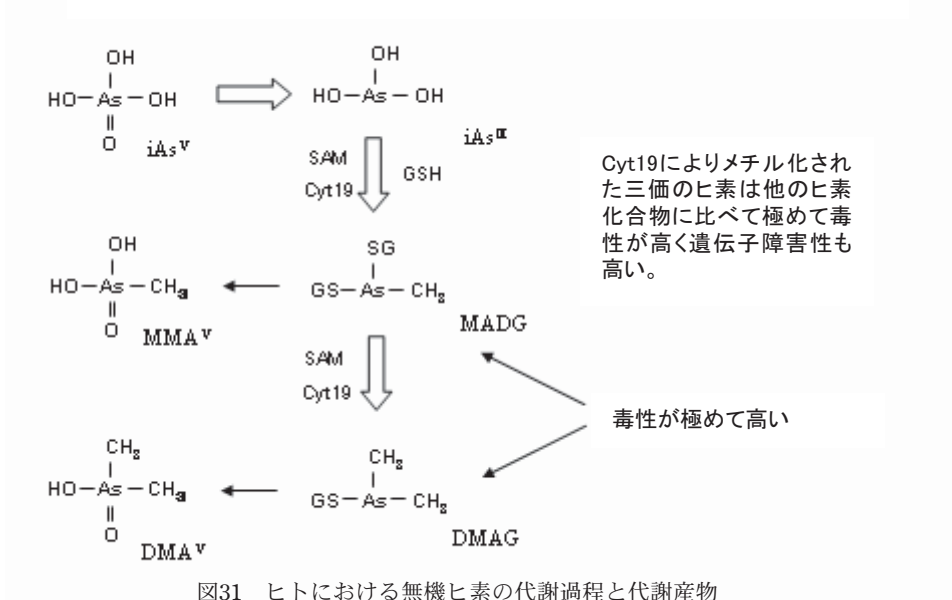
表2 ヒ素汚染地区における尿と毛髪、飲料水と石炭中の全ヒ素濃度と尿中ジメチルアルシン酸濃度

		平均値 \pm 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 \pm 42.5mg/kg
	飲料水	2.3 \pm 1.9 μ g/l
	尿	71.4 \pm 37.1 μ g As/g creatinine
	尿中ジメチルアルシン酸	51.9 \pm 31.0 μ g As/g creatinine
	毛髪	8.0 \pm 8.2mg/kg
対照地区 (貴州省非汚染地区)	石炭	2.5 \pm 0.7, 9.8 \pm 4.9mg/kg
	尿	41.6 \pm 12.1 μ g As/g creatinine
	毛髪	1.0 \pm 1.4mg/kg

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。尿中ジメチルアルソ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ソ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32（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ソン酸が著しく高い値を示したためと考えられる。

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（Cyt19）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ソ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ソン酸は無機ヒ素の比べ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ソ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



砒素の代謝に個人差は見られるが、砒素代謝物の排泄量と症状との関係は見られない

図32 中国の慢性ヒ素中毒症状と尿中ヒ素代謝物との関係

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、体く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56.3mg/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) ヒトのヒ素メチル化酵素Cyt19遺伝子のSNP解析

最近、ヒ素メチル化酵素がCyt19であるという報告がなされた。そこで、ヒトリコンピナントCyt19を作製して無機ヒ素のメチル化機構についてを調べた。代謝反応機構として、無機ヒ素が直接メチル化を受けモノメチルアルソナス酸やジメチルアルシナス酸が生成しているというよりは、無機ヒ素がまずグルタチオンによる抱合を受け、その後にCyt19によりメチル化されると推測された。すなわち、モノメチルアルシノジグルタチオン(MADG)やジメチルアルシノグルタチオン(DMAG)が代謝中間体としてまず生成し、MADGやDMAGが加水分解を受けることによりモノメチルアルソナス酸やジ

メチルアルシナス酸が二次的に生成し、最終的にはこれらの二次生成物が酸化されることにより最終代謝産物であるモノメチルアルソン酸やジメチルアルシン酸ができているものと考えられた。(図31参照)そこで、ヒ素に対する遺伝的感受性要因の一つとして、ヒ素メチル化酵素Cyt19の遺伝的多型に注目した。最近、メキシコ人においてCyt19の構造遺伝子に一塩基多型(SNP)あるという新たな報告が米国のグループによりなされており、国内においても、同様にCyt19の構造遺伝子にSNPが存在するかどうか調べるために、ヒトDNAの解析を行った。

宮崎医科大学公衆衛生学教室と共同して器具製造業、あるいは原材料取扱作業員あわせて約2500名を対象として、検診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た。インフォームドコンセントがとれた1,827から血液を採取し、遺伝子多型情報解析用のゲノムDNAを抽出した。抽出したDNAをテンプレートとしてSNPが含まれるようにポリメラーゼにより遺伝子増幅(PCR)を行い、PCR産物を鋳型としてプライマー伸張法を用いたダイレクトシーケンシングにより目的のSNPを解析した。図33に、SNP解析結果を示したが、64名(うち一名はホモ接合体)のサンプルにおいて、チミン(T)からシトシン(C)に塩基が変化しており、本来メチオニンがコードされるべき287番目のアミノ酸がトレオニンにコードされていることを検出した。これまで必ずしも分かっていなかったヒ素の代謝機構に関して、ヒトのヒ素メチル化酵素をクローニングすることにより詳細に解析し、2千近くにもものぼるサンプルを用いて国内におけるヒ素メチル化酵素の遺伝多型状況をはじめと調べることができた。

Met287Thr

↓

104628681
atggaggaattacaggacatgaaaaagaactaa(t/c)gtttgatgccaattttacatttaaggaaggtgaaattg
ttgaagtggatgaagaaacagcagctatcttgaagaattcaagatttgcctcaagattttctg

	ワイルド	ヘテロ	ホモ
SNPタイプ	t/t	t/c	c/c
SNP頻度	1739/1803	63/1803	1/1803
	多型が同定できなかったは24サンプル		

図33 ヒトのヒ素メチル化酵素Cyt19のゲノムとSNP解析結果

2.3.3 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だけではなく、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こなかった。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た。

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。各々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関するものであり、有害大気汚染物質モニタリング調査においてほとんどの測定地点で対象の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の影響を調べる動物実験の結果であり、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のなかで、最も濃度が高かったトルエンの最大値は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。そこで、本研究では最初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、大気を中心として相加性を仮定した複合曝露リスク評価指標の開発を目標とした。さらにベンゼン誘導体を例として吸入曝露による物質間相互作用を試算し、影響の程度に関して考察した。また、大気中の化学物質曝露と同様に飲用水中の化学物質による複合発がんリスクも試算した。

これらとは別に複合曝露による健康リスク評価手法として、数理モデルを用いる方法について検討を行った。複合曝露のモデルとして、ダイオキシン類と独自に想定した物性の異なる仮想化学物質を設定し、生理学的薬物動態モデル（PBPKモデル）を用いて解析した。これらの解析は、若年齢層のリスク評価とも関連させて実施した。

(2) 研究の成果

1) 大気環境における複合曝露状況の確認

平成13年度より開始されたPRTR制度のデータによると対象化学物質の大部分は大気中に放出されており、化学物質の環境モニタリング結果からも化学物質の検出率は水質や底質に比べて大気中で高いことが分かる。そこで最初に大気中の化学物質による複合曝露の状況を考察した。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。

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、排出源が共通である物質の間で高い相関が認められた。

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

戸外の一般環境では、前項で確認したように、人は大気中に放出された複数の有害大気汚染物質に同時に曝露されている。大気中の化学物質による複合曝露の健康影響を考察するにあたり、健康影響のエンドポイントとして社会的関心が高く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。対象化学物質に単位濃度で一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るとし、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算出した。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。モデルには多段階モデルを用い、ベンチマーク用量の計算にはUSEPAのBenchmark dose softwareを使用した。

発がんユニットリスクを算出する対象物質は、平成12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

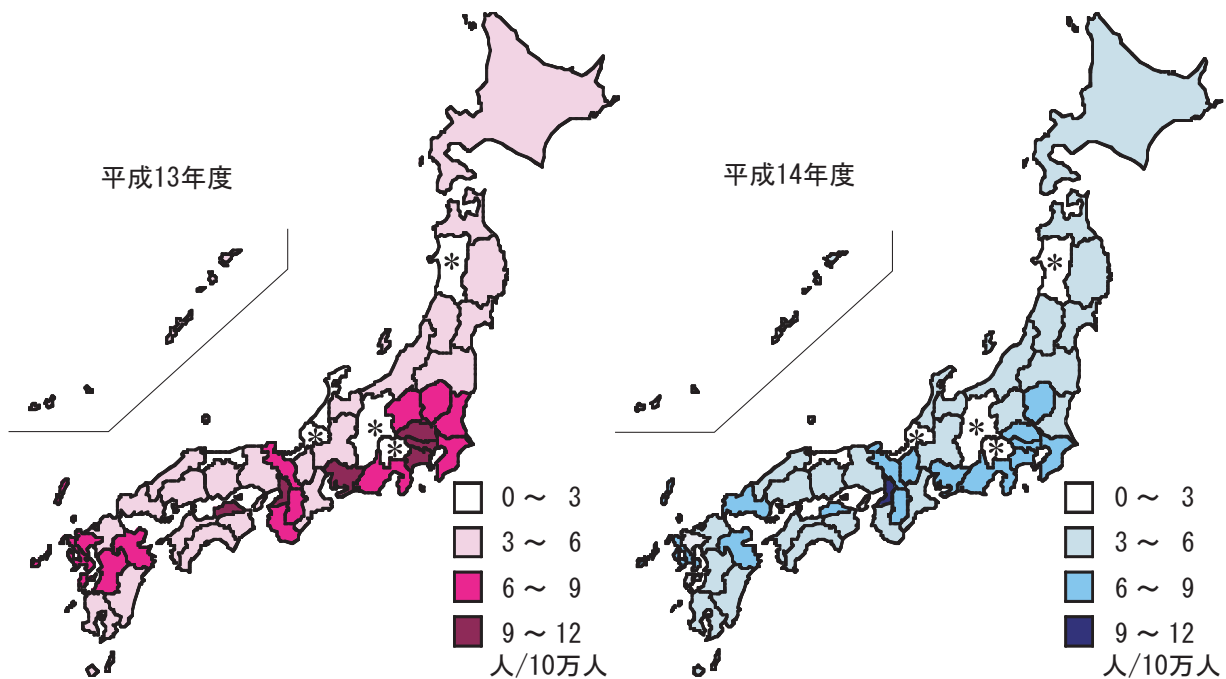


図34 大気中のベンゼン，トリクロロエチレン，テトラクロロエチレン，ジクロロメタン及びホルムアルデヒドによる都道府県別の複合発がんリスク
 各物質の大気中濃度は平成13年度及び14年度の地方公共団体等における有害大気汚染物質モニタリング調査結果を使用した。
 *秋田，山梨，長野，福井の各県ではホルムアルデヒドの測定が行われていないため，4物質による複合発がんリスクを示した。そのため他の都道府県より発がんリスクが低めの値となっている。

た10物質とした。曝露量データは環境省による有害大気汚染物質モニタリング調査結果を用いた。ユニットリスクを算出した10物質のうち，モニタリング調査の対象となっ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出した。本研究ではここ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，都道府県ごとの測定地点の平均濃度を求め，これにユニットリスクを乗じることにより算出した複合発がんリスクの都道府県別の分布図を作成した。平成13年度および平成14年度の有害大気汚染物質モニタリング調査結果のデータを用いて計算した都道府県ごとの複合発がんリスクを図34に示す。

この結果より，大気中に存在する上記の5つの化学物質の複合曝露による発がんリスクは，人口の多い都府県とその周辺地域で高いことが明らかになった。平成13年度と比較すると，平成14年度の複合発がんリスクは70%以上の都道府県で減少しており，事業者の自主的取組によるベンゼンの排出削減やPRTR制度の開始に伴う化学物質の自主管理の結果によるものと思われる。また，

化学物質のユニットリスクと大気中濃度の測定値を用いて，リスクの相加性を仮定すれば，大気中に存在する化学物質の複合曝露による発がんリスクの簡便な評価が可能であることを示した。

3) 作用機構を考慮した化学物質間相互作用の影響の検討 —ベンゼン誘導体を例として—

多くの物質による複合曝露が想定される状況において，相互作用を完全に組み入れたリスク評価は不可能でもあり，これまで相乗作用や拮抗作用のような相互作用は考慮せず，リスクの相加性を仮定した評価方法を示してきた。しかし同一の作用機構を持つ物質群においては，相互作用の程度を推定することが可能な場合もある。ここでは発がん性を有するベンゼンの毒性作用機構を考慮し，ベンゼンによる発がんリスクにトルエンなどのベンゼン誘導体がどの程度の影響を及ぼすかという観点から考察した。トルエン，キシレンは有害大気汚染物質の中でも大気中への放出量が多く，それら自身は発がん性がないと考えられているが，ベンゼンの発がん性に大きく寄与しているシトクロムP450 (CYP) 2E1をベンゼンと同様に体内で誘導する (図35)。これらの化学物質により誘

導されたCYP 2E1がベンゼンの発がん性を修飾する可能性がある。ベンゼンの毒性は、親化合物から反応活性種へのバイオトランスフォーメーションにより引き起こされる。ベンゼンにより誘導される骨髄毒性と遺伝毒性は、複数の活性代謝物の相乗的相互作用の結果として表れるが、ベンゼンの酸化的代謝がベンゼン曝露後の骨髄、血液、リンパ組織で認められる遺伝毒性と細胞毒性に関与している。

図36に示すように、ベンゼンの酸化的代謝経路では、フェノール、ヒドロキノン、カテコール、*trans, trans*-ムコン酸が、実験動物とヒト (*in vitro* 及び *in vivo*) で

生成される主な代謝物であり、ベンゼンオキシド、*o*-ベンゾキノン、*p*-ベンゾキノン、*trans, trans*-ムコンアルデヒドがベンゼンの骨髄毒性、発がん性の最終的な原因物質と考えられている。これらの代謝物の生成はベンゼンからベンゼンオキシドの生成を触媒するCYP 2E1の活性に大きく依存すると考えられる。そこでこれらのベンゼン誘導体に曝露したラットの肝ミクロソーム中のCYP 2E1活性を定量した実験報告と、実際の環境における曝露濃度の一例として、平成10年度に厚生省で実施された揮発性有機化合物の全国実態調査結果における個人曝露濃度を用いて、トルエン、キシレン、エチルベ

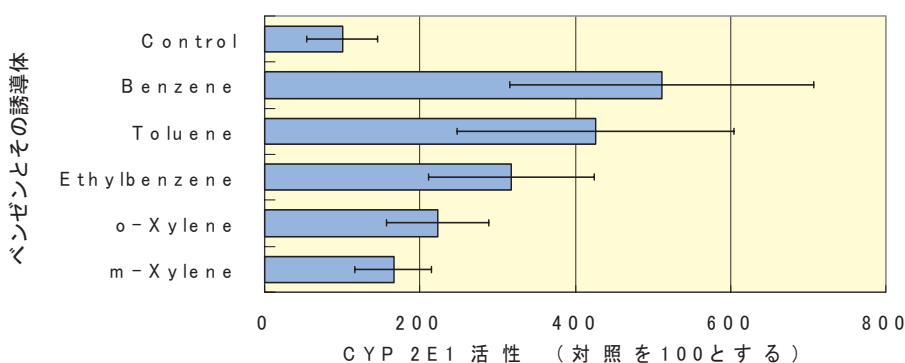


図35 ベンゼン誘導体の曝露によるCYP 2E1活性の変化
4 mg/l, 20時間/日, 4日間曝露した雄性Wistarラットの肝ミクロソームのCYP 2E1活性を示す。
(Gut, I. et al., Arch. Toxicol. (1993) 67:237のデータより作成)

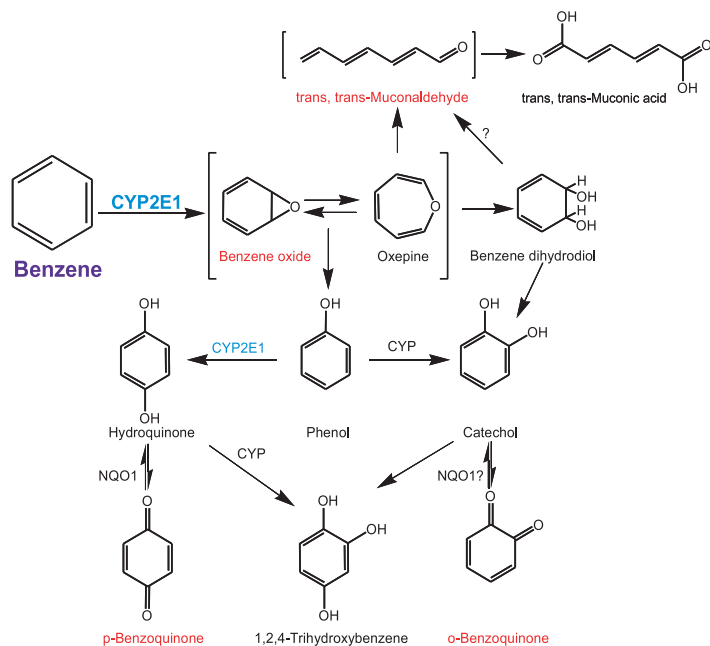
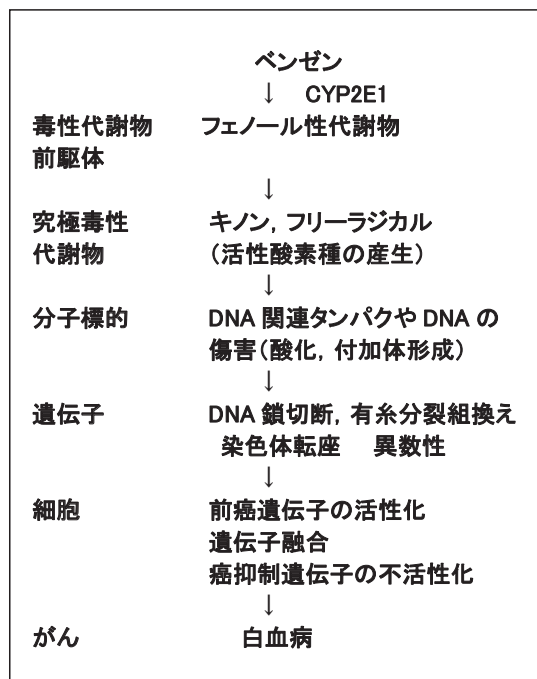


図36 ベンゼンの発がん機構の仮説と代謝機構
赤字で示したのはベンゼンの骨髄毒性、発がん性の最終的な原因物質。これらの代謝物の生成はベンゼンからベンゼンオキシドの生成を触媒するシトクロム P450 (CYP) 2E1の活性に大きく依存すると考えられる。

表3 ベンゼン誘導体の曝露によるCYP 2E1活性—動物実験データと環境中濃度における誘導量の試算

化学物質	動物実験			実際の環境	
	曝露濃度	CYP2E1誘導		個人曝露濃度	CYP2E1誘導
	mg/m ³	fold	増加分	mg/m ³	増加分
Benzene	4×10 ³	5.11	4.11	6.90×10 ⁻³	7.09×10 ⁻⁶
Toluene	4×10 ³	4.26	3.26	1.11×10 ⁻¹	9.05×10 ⁻⁵
Ethylbenzene	4×10 ³	3.18	2.18	2.12×10 ⁻²	1.16×10 ⁻⁵
<i>o</i> -Xylene	4×10 ³	2.22	1.22	1.03×10 ⁻²	3.14×10 ⁻⁶
<i>m</i> -Xylene	4×10 ³	1.66	0.66	1.15×10 ^{-2*}	1.90×10 ⁻⁶

揮発性有機化合物の全国実態調査（厚生省，平成10年度）結果より試算

キシレンの個人曝露濃度は*o*-キシレンと，*m,p*-キシレンとして測定されており，CYP 2E1の誘導活性のデータは*o*-キシレンと，*m*-キシレンしかないため，*m,p*-キシレンの個人曝露濃度の1/2を*m*-キシレンの個人曝露濃度として計算した。

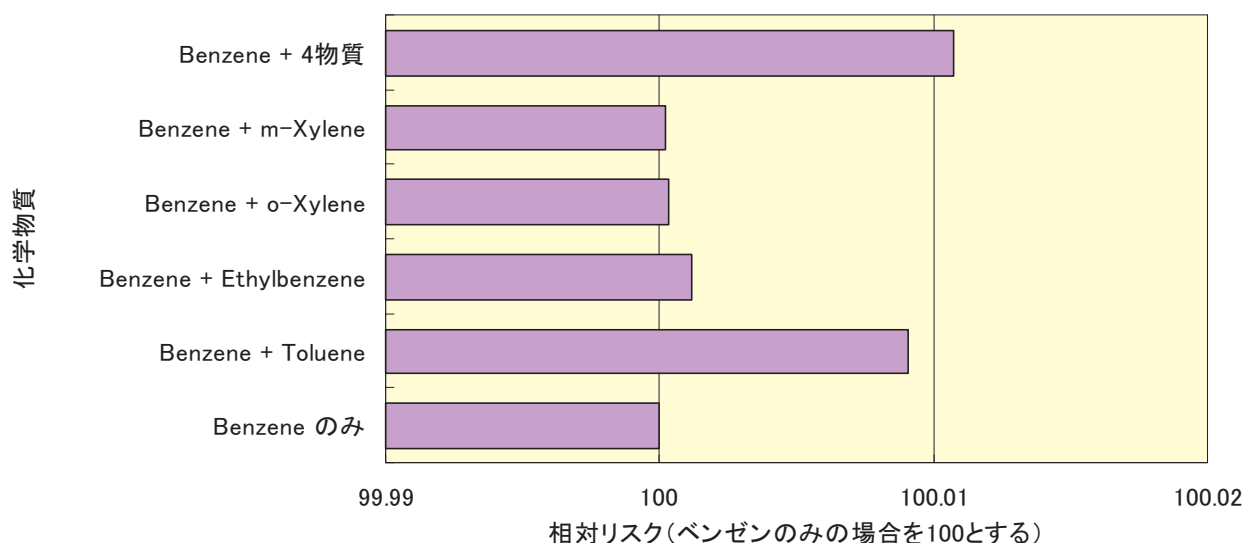


図37 ベンゼンとベンゼン誘導体の同時曝露による発がんリスクの試算

計算には図35及び表3に示したベンゼン誘導体の曝露によるCYP 2E1の誘導活性のデータと平成10年度に厚生省で実施された揮発性有機化合物の全国実態調査結果における個人曝露濃度を使用した。

ンゼンによるベンゼンの発がんリスクの修飾の程度を試算した（表3）。この試算にはいくつかの仮定が前提とされる。ここで用いた仮定を以下に記す。仮定1：4日間の曝露と恒常的な曝露による2E1の誘導活性は同じ程度である。仮定2：2E1は各ベンゼン誘導体によりヒトとラットで同じように誘導される。仮定3：各ベンゼン誘導体の曝露濃度と2E1の誘導活性は比例する。仮定4：各誘導体により誘導された2E1は複合曝露では相加的に働く。仮定5：2E1の活性に比例してベンゼンによる発がんリスクが増加する。仮定6：解毒酵素（NQO1など）の誘導については考慮しない。以上の仮定の下での試算の結果，ベンゼンの発がんリスクに対するトルエン，キシレン，エチルベンゼンによる修飾は，ベンゼンのみの場合の1万分の1程度と非常にわずかであり，無視できる程度であることが分かった（図37）。

4) 飲用水中の化学物質による複合発がんリスク

大気中の有害化学物質による複合発がんリスクの算出の場合と同様に，飲用水中の複合発がんリスクを試算した。水質基準の「健康に関連する項目」のうち，米国環境保護庁（EPA）のデータベース，IRISで発がんのユニットリスクが設定されているのはヒ素，ジクロロメタン，四塩化炭素，ベンゼン，ジブロモクロロメタン，プロモジクロロメタン，プロモホルム，1,2-ジクロロエタン，1,1,2-トリクロロエタン，1,3-ジクロロプロペンである。1,2-ジクロロエタン，1,1,2-トリクロロエタン，1,3-ジクロロプロペンは平成15年9月に水質基準の「健康に関連する項目」より除外され，1,4-ジオキサソ，ジクロロ酢酸などが追加された。2002年（平成14年）の上水道原水及び浄水の水質データデータベースから，これらの化学物質のうち，原水データのあるヒ素，ジクロロメタン，

表4 飲用水中に含まれる化学物質の発がんユニットリスクと水質基準

項目	発がん性の分類 (EPA)	ユニットリスク (EPAIRIS) [per µg/l]	人の健康に関する 水質基準／環境基準	基準上現時のリスク
ヒ素	A	5.0×10^{-5}	0.01 mg/L以下	5.0×10^{-4}
ジクロロメタン	B2	2.1×10^{-7}	0.02 mg/L以下	4.2×10^{-6}
四塩化炭素	B2	3.7×10^{-6}	0.002 mg/L以下	7.4×10^{-6}
1,2-ジクロロエタン	B2	2.6×10^{-6}	0.004 mg/L以下	1.0×10^{-5}
1,1,2-トリクロロエタン	C	1.6×10^{-6}	0.006 mg/L以下	9.6×10^{-6}
1,3-ジクロロプロペン	B2	3.0×10^{-6}	0.002 mg/L以下	6.0×10^{-6}
ベンゼン	A	$4.4 \times 10^{-7} \sim 1.6 \times 10^{-6}$	0.01 mg/L以下	1.0×10^{-5}

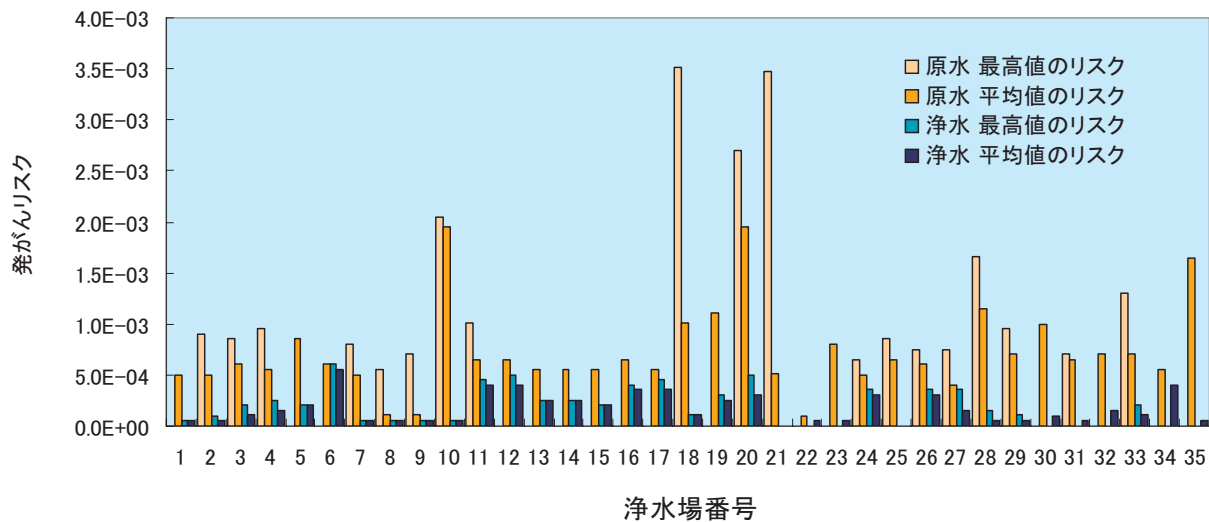


図38 上水道原水及び浄水の発がんリスク評価

計画給水人口5,000人を超える水道の全国約5,000カ所の上水道の原水において7物質のいずれかが基準を超えている浄水場の原水及び浄水の検査データを用いて発がんリスクを試算したもの（水道水質データベース 平成14年度データを使用）

- No.21 ヒ素、ジクロロメタン、四塩化炭素が水質基準を超過
 - No.22 四塩化炭素が水質基準を超過
 - No.35 1,1,2-トリクロロエタンが水質基準（平成15年の改正前）を超過。
- その他はヒ素の値が基準を超えている。

四塩化炭素、ベンゼン、1,2-ジクロロエタン、1,1,2-トリクロロエタン、1,3-ジクロロプロペンの7物質のデータを用いて、これらの水を仮に飲用した場合の生涯発がんリスクを試算した。表4にこれらの7物質のEPAが設定した飲用水中の発がんユニットリスクの値と水質基準値を示す。上記7物質のいずれかが水質基準を超過している原水及び浄水は、全国の5000余の浄水場のうち、原水は約0.7%、浄水は1浄水場のみ（0.018%）であった。図38に計画給水人口5,000人を超える水道の全国約5,000カ所の上水道の原水において7物質のいずれかが基準を超えている浄水場の原水及び浄水の検査データによる発がんリスクの試算結果を示す。ほとんどの検査値は水質基準以下、検出限界以下であり、リスク試算の結果より、複合曝露を想定しても発がんリスクは小さ

いと考えられた。一部の原水に基準値を超えた量のヒ素が検出されていたが、浄水中ではいずれも減少しており、リスクは 6.0×10^{-4} 以下であった。

5) PBPKモデルを用いた健康リスク定量化手法の開発

ダイオキシンの毒性に関してはすでに膨大な報告があるが、環境由来の微量・慢性・長期曝露による人への健康リスクを定量的に予測した例はなく、また方法論も確立していない。そこで、数理モデルと動物実験データを活用して、人の健康リスクを定量的に評価するシステムの構築を目指した。動物実験の結果を人の場合に換算する人-動物種間外挿に関して標的臓器を介した換算法を確立した（図39）。数理モデルとしては生理学的物動態

モデル（PBPKモデル）を用い、毒性の標的臓器における濃度を予測することによって、動物実験による毒性発現量を人の場合へと外挿することに成功し、この方法を用いて、現状でのダイオキシン汚染による発がんリスクを数値で算出した。さらに、若年齢層に及ぼす健康リスクを定量的に解析するための手法が必要であると考え、解析手法の開発を行うこととし、ダイオキシンの乳児・小児への影響を、PBPKモデルを用いて解析した。ダイオキシンは母乳中に濃縮されるため、乳児では体重1kgあたり一過性に成人の約50~60倍のダイオキシンを取

り込むため、その影響が懸念されている。乳児と小児の体の成長と摂食の時間的変化を考慮したPBPKモデルを構築し、29種類のダイオキシン同族体に関してその体内動態を予測した結果、成人と比較して濃度差が見られるのは生後数ヶ月から1年程度であることがわかった。

また環境中化学物質一般の若年齢層に対するリスクを定量化するため、物性の異なる5つの仮想化学物質を想定し、体内動態予測法の検討を行った（図40）。これは、毒性学的観点から「化学物質は体内各組織に分布・蓄積した結果、毒性の標的となるある特定な臓器におい

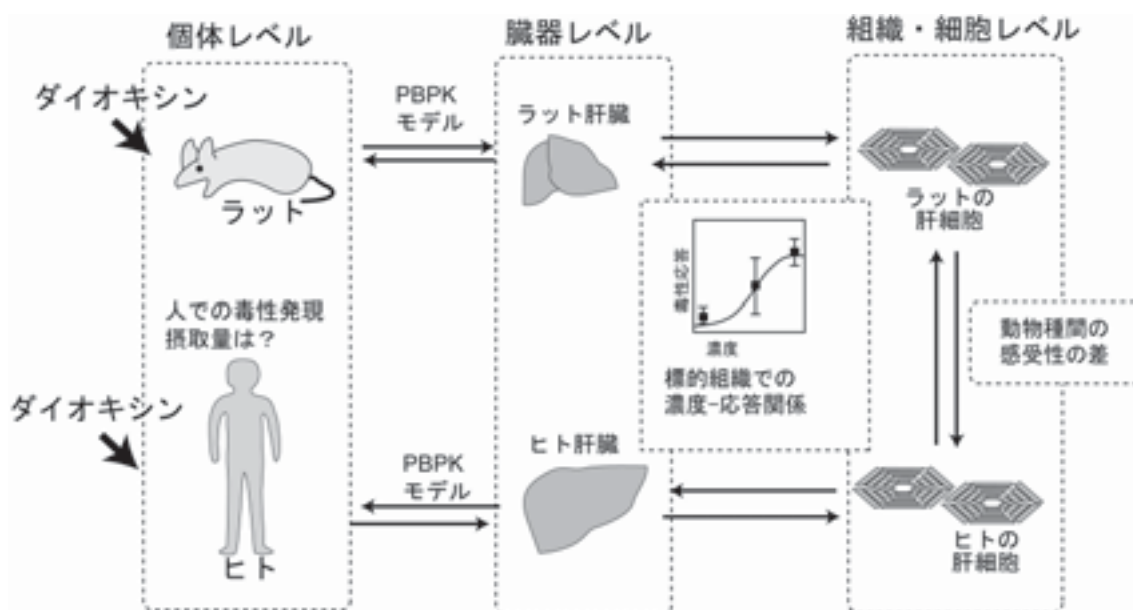


図39 ダイオキシンのリスク評価における種間外挿の概念図

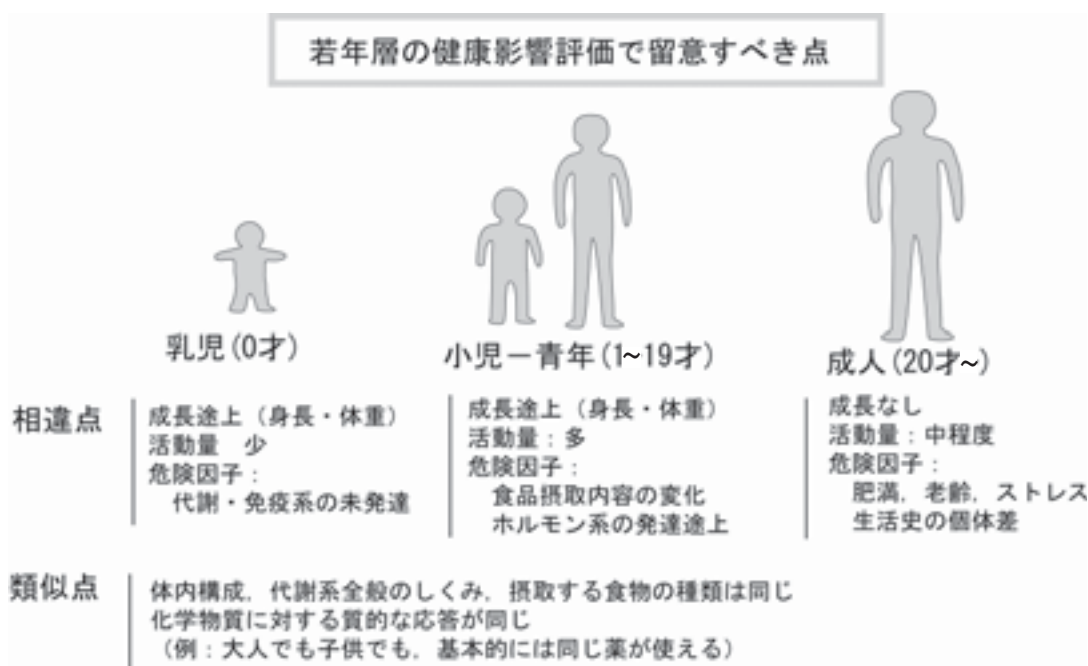


図40 化学物質に対する小児の脆弱性を定量評価するための基本概念

て有害な影響を起し、疾患の発生に至る」という概念に基づいて行った解析である。解析方法は、物質のオクタノール・水分配係数と、各臓器の脂質含量とから、各物質の臓器への分配を経時的に予測し、臓器における濃度増減のパターンから毒性の強弱を判断するものである。この方法ではまだ具体的な物質を想定しておらず、例えば代謝により有害な代謝物が生成・蓄積するなどの現象は考慮できていない欠点があるが、環境中の化学物質のように、必ずしも十分な毒性情報が得られていない場合でも、体内の分布や蓄積に関する情報が得られる点で、有効な解析方法である。体内分布はPBPKモデルを用いて予測計算を行い、また化学物質の曝露としては食品由来の摂取が最も寄与が大きい（ダイオキシンの例では90～95%以上）と判断し、食品の摂取量と脂質含量から曝露量を計算した。このようにして1歳から20歳までの物質の曝露量と、それに伴う体内濃度変化を予測した結果、若年層では体重当たりの摂取量が成人の約3～4倍、血液中の濃度は約2～3倍であることがわかった。しかし一方で各臓器における濃度変化のパターンは必ずしも一様ではなく、物質の物性・臓器の種類・曝露期間などによって異なることがわかった。このことから、若年層のリスクを成人と比較する場合、まず個々の物質とその臓器への蓄積傾向を把握する必要があると考えられる。

2.3.4 リスク管理へのバイオアッセイ手法の実用化

(1) 研究目的と方法

－体内突然変異検出に用いる遺伝子導入動物の開発と活用－

化学物質が人に及ぼす有害性の情報が十分に得られていない場合、化学物質の有害性は実験動物を用いた試験

により評価される。しかし、化学物質の有害性、特に発がん性を評価するには、長期にわたる実験動物を用いた試験が必要である。長期試験に代わる、簡便な生物を用いた試験法（バイオアッセイ法）が求められているところである。発がん性に限って考えてみれば、変異原性（遺伝子に突然変異を起こす性質）をもつ化学物質の多くが発がん性をもつことから、サルモネラや大腸菌を用いたバイオアッセイ法（開発者の名前をとってエームス法と呼ばれる）の結果から、発がん性の懸念のある化学物質のスクリーニングが行われている。実際、エームス法は化学物質審査規正法の基づく新規化学物質の審査でも、スクリーニング毒性試験の一つとして採用されている。突然変異を引き起こす化学物質は変異原物質と呼ばれるが、変異原物質が発がん性を示すメカニズムは比較的良好に調べられている。変異原物質は細胞内に取り込まれるとDNAに結合しうる性質をもつ。このDNAと結合した変異原物質はDNA付加体と呼ばれ、遺伝子の突然変異の原因となる。細胞の増殖に係わる遺伝子のゲノムDNAに突然変異が起こることは、細胞のがん化の大きな原因である。

変異原性のバイオアッセイ法としてエームス法は簡便な方法であり汎用性も高い。通常エームス法では、変異原物質の作用によるアミノ酸の一種・ヒスチジン要求株から非要求株への形質転換（ヒスチジン合成遺伝子の突然変異）を検出することで変異原性を検出し、形質転換の頻度で変異原性の強さを判定する。（図41左）しかし、細菌は単細胞の生物であり、細菌に取り込まれた変異原物質は直ぐにDNAに結合するのに対し、脊椎動物は多くの細胞が集まる臓器で構成され、変異原物質は標的臓器に運ばれ細胞に取り込まれて、はじめて核内のゲノムDNAに結合し突然変異を引き起こす。脊椎動物の突然

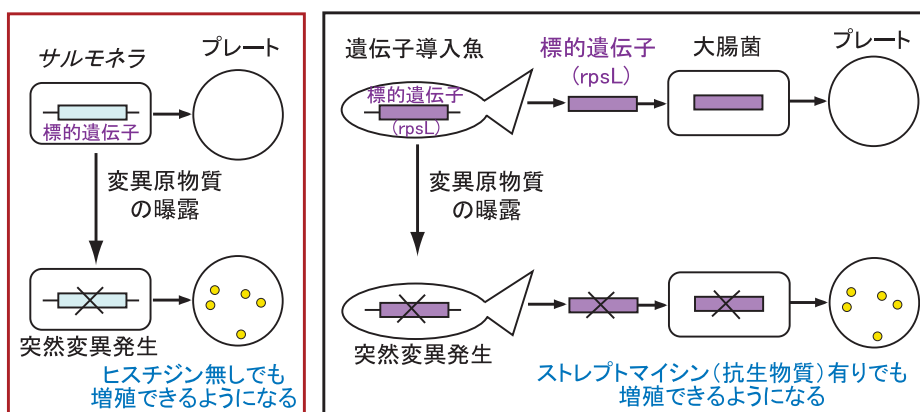


図41 変異原試験法（エームス法と遺伝子導入動物による方法）の比較

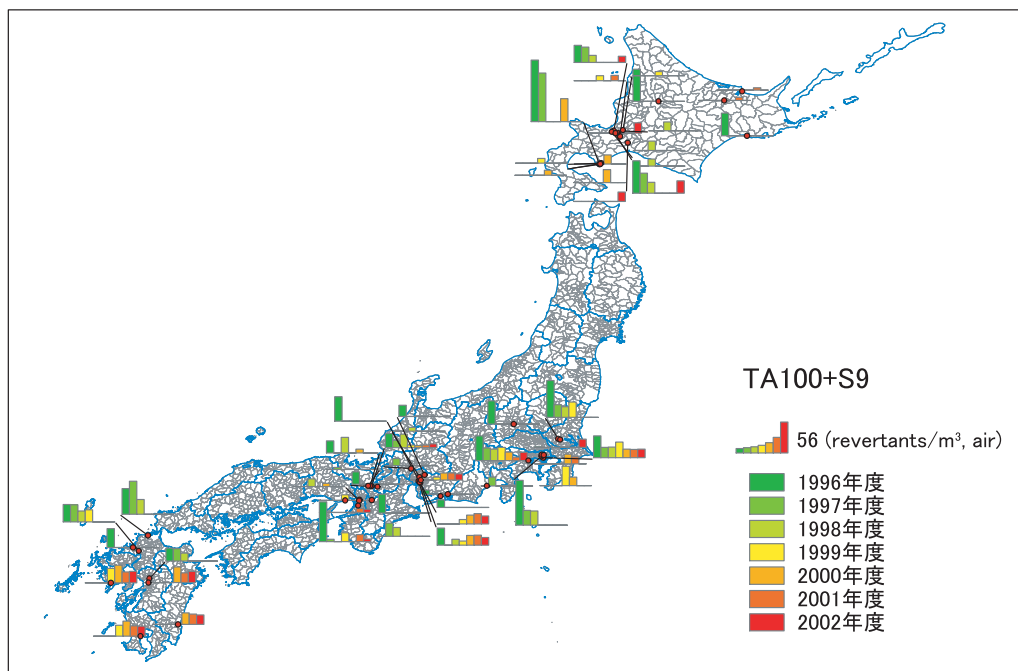


図42 大気中の浮遊粒子状物質成分が示す変異原性

変異発生メカニズムは細菌に比べてはるかに複雑である。よって、発がん性のスクリーニングを意図したときは、動物の体内でゲノムDNA上での突然変異の発生を検出する必要があり、動物体内でのゲノムDNA上の突然変異（体内突然変異 *in vivo* mutagenesis）を簡便に検出する方法が求められている。

大気、水、土壌などの環境中の存在する化学物質についても、エームス法を用いて変異原性試験が行われている。環境省では1997年度から継続的に環境から得た試料の変異原性を調査している。その一例として、図42に大気中の浮遊粒子状物質成分が示す、大気体積あたりの変異原性の調査結果を示す。大気中の浮遊粒子状物質量の減少と関係すると思われるが、浮遊粒子状物質成分の変異原性は年次を追うごとに減少しているものの、依然大都市とその近郊では、変異原性が検出されている。実際の環境からの化学物質暴露により体内で突然変異が発生していることを示唆する知見は、不十分とはいえ幾つか得られている。例えば、我が国でも都市大気を吸わせて長期間飼育した実験動物（ラット）の肺や肝臓でDNA付加体の生成が確認されている。また、カナダにおいても、都市大気中で飼育した実験動物（マウス）の子孫で、突然変異の発生頻度の上昇が認められている。しかし、これらの研究に用いられている方法では、体内突然変異の発生頻度を定量的に測定するに多大な労力が必要である。環境中に実際に存在する化学物質群が動物

に暴露されたことにより発生した体内突然変異の発生頻度を評価することで、環境からの化学物質暴露による発がんリスクが予測できるものと期待される。

このような状況の下、我々は突然変異検出用遺伝子導入動物の開発とその活用を試みている。

(2) 研究の成果

1) 変異原物質検出用遺伝子導入ゼブラフィッシュの開発

河川水には燃焼に伴い生成するベンゾ[a]ピレンや、肉の焼け焦げに含まれる変異原物質であるメチルIQxなどの非意図的生成物が存在するが、これを検出するにはバイオアッセイに頼る必要がある。これら水環境中に存在する化学物質群が生体内で複合的に発揮する変異原性を明らかにすることは、人への健康影響ばかりでなく、生態影響を評価する上で重要である。そこで水環境中に存在する化学物質が総体として引き起こす体内突然変異を検出するために、*rpsL* 遺伝子導入ゼブラフィッシュ (Tg-zf) の開発を進めた。このTg-zfのゲノムDNAには、大腸菌のストレプトマイシン感受性遺伝子 (*rpsL* 遺伝子) が突然変異を検出するための標的遺伝子として組み込まれている。Tg-zfゲノム上で発生した *rpsL* 遺伝子の突然変異は、魚から抽出したゲノムDNAより *rpsL* 遺伝子を取り出して大腸菌に戻し、形質転換することにより検出する (図41右)。突然変異が発生した *rpsL* で大腸菌を形

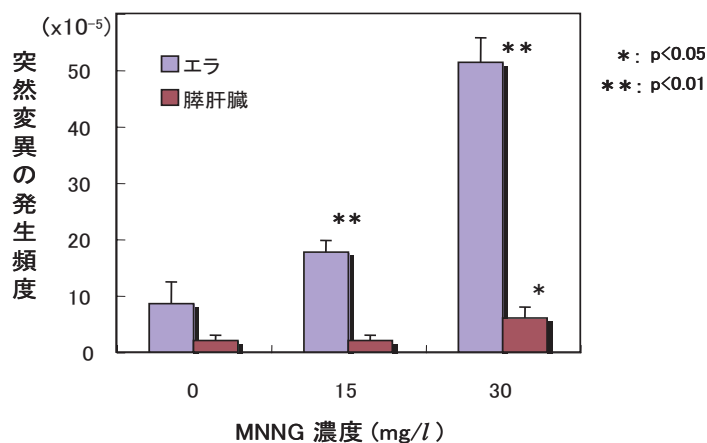


図43 ゼブラフィッシュ成魚を用いたMNNGの突然変異検出

質転換すると、大腸菌はストレプトマイシン耐性に転換する。このストレプトマイシン耐性の発生頻度をもって、ゲノムDNA状の突然変異発生頻度とする。

Tg-zfを交配して得た胚をもちいて、Tg-zfにより突然変異が検出可能であるかを検証した。N-メチル-N-ニトロ-N-ニトロソグアニジン (MNNG) などのアルキル化剤で処理すると、ゲノムDNA上の突然変異頻度が増加し、ベンゾ[a]ピレンやメチルIQxなど実際の河川水中に検出される変異原物質の処理によっても突然変異頻度の増加が観察された。

さらに、Tg-zf成魚にMNNGなどのアルキル化剤(図43)やDNA鎖にインターカレーションし突然変異を誘導するICR-191(アクリジンマスタード)を暴露した結果、エラと膀胱肝臓では暴露濃度に依存して突然変異頻度が増加した。これらの臓器で発生した主要な突然変異は、アルキル化剤処理ではG:C(グアニン:シトシン)対からA:T(アデニン:チミン)対への置換(G:C→A:T transition)であるのに対して、ICR-191では塩基挿入によるGGからGGGへの変換であり、変異原物質の性質から予想されるものであった。変異原物質の性質を反映した突然変異が曝露濃度に依存してTg-zf体内に発生したことから、成魚を用いて体内突然変異を検出できることが検証できた。試料水の中でTg-zfを飼育することで、河川などの水中に低濃度に存在する変異原物質の長期曝露の影響も評価できると期待される。

ゼブラフィッシュの胚や稚魚を用いた場合は数mlの試料水で変異原物質の検出が可能である。化学品の変異原試験への活用も期待される。また、胚を用いれば環境水ばかりでなく、底質に含まれる変異原物質の検出が期待される。

2) 突然変異検出用遺伝子導入マウスを用いた化学物質の変異原性の検出

突然変異検出用遺伝子導入動物とは、突然変異検出用標的遺伝子を遺伝子工学技術によりゲノムDNAに組み込んだ実験動物のことであり、上述の我々が開発した遺伝子導入ゼブラフィッシュもその一種である。1980年代後半にMutaマウス(大腸菌のラクトース代謝酵素遺伝子が組み込まれている)が作成されたが、Big Blueマウスやラット、及び国立医薬品食品衛生研究所の能美健彦博士により開発されたgpt deltaマウス(大腸菌のグアニン・フォスホリボシルトランスフェラーゼ(gpt)遺伝子が組み込まれている)など、これまでに数種類が発表されている。

大気中にはベンゾ[a]ピレンや1,6-ジニトロピレンなど様々な変異原物質が存在する。そこで、大気からの化学物質の曝露の影響を評価することを意図して、gpt deltaマウスの肺中に気管を通してこれらの変異原物質を投与した。その結果、投与量に依存して突然変異頻度は上昇し、投与量あたりの肺中での突然変異頻度は1,6-ジニトロピレンの方が高かった。その一方、エームス法による試験では、菌株の違い(TA100, TA98)や化学物質の代謝活性化の有無により変異原性が大きく違うことが知られている(表5)。また、これらの変異原物質により発生した突然変異スペクトルを解析したところ、ベンゾ[a]ピレンおよび1,6-ジニトロピレンにより発生する主要な突然変異はそれぞれG:C→T:A transversion(G:C(グアニン:シトシン)対からT:A(チミン:アデニン)対への置換)およびG:C→A:T transitionであった。

3) ディーゼル排気曝露およびディーゼル粒子抽出成分の気管内投与によりマウス肺中に誘導される突然変異の解析

環境からの化学物質曝露による発がんリスクを評価するには、化学物質が体内で示す変異原性（突然変異頻度）を明らかにすることが有効である。変異原性検出用遺伝子導入動物を利用すると、大気中に存在する化学物質が標的臓器（肺）で引き起こす突然変異が容易に検出できる。そこで、環境中に存在する変異原物質群のモデルとしてディーゼル排気を暴露し、肺中の突然変異頻度を測定した。その結果、暴露期間に依存して突然変異頻度は増加した（図44）。

この結果から、変異原物質単独の影響ばかりでなく、実際の環境試料を遺伝子導入動物に暴露することにより、環境試料中に含まれる化学物質総体が示す変異原性を評価できることが明らかになった。化学物質が体内で示す変異原性から発がん性への予測はこれからの課題である。

ディーゼル排気の変異原性がディーゼル排気粒子（DEP）そのものに由来するか、あるいはDEPの抽出物

に由来するかを明らかにするために、DEPとDEP抽出物を *gpt delta* マウス肺中に単回投与し、その変異原性を調べた。DEPの重量あたりの突然変異体頻度はDEP抽出物の約半分であり、それぞれ $2.5 \times 10^{-5}/\text{mg}$ および $5.6 \times 10^{-5}/\text{mg}$ であった。DEP重量の50%がDEP抽出物であり、DEPが示す変異原性のほとんどはDEP抽出物の変異原性で説明できる。

ディーゼル排気による突然変異発生メカニズムを明らかにするために、ディーゼル排気暴露後、あるいはDEPやDEP抽出物を肺中に投与した *gpt delta* マウスの肺中に発生した突然変異のスペクトルを調べた。その結果、ディーゼル排気暴露により突然変異は主にG:Cペアーに発生し、特にG:C→A:T transitionが主要であることが明らかになった。DEPやDEP抽出物の投与でも、同様に主にG:Cペアーに突然変異が発生し、G:C→A:T transitionとG:C→T:A transversionが主要であった。また、ディーゼル排気暴露による *gpt* 遺伝子上の突然変異発生位置とDEPやDEP抽出物の投与による突然変異発生位置は類似し、*gpt* 遺伝子の64、110、115、401、418

表5 変異原物質が肺中で示す突然変異頻度とエームス法で試験した変異原物質の比較

	肺中の突然変異頻度 (Mutant frequency / mg $\times 10^5$)	エームス試験による変異原性 (Revertants / $\mu\text{g} \times 10^{-5}$)			
		TA100株		TA98株	
		有*	無*	有*	無*
1,6-ジニトロピレン	31	26	510	470	4100
ベンゾ[a]ピレン	1.7	8.6	nd	7.0	nd

* ;代謝活性化の有無 nd; not detectable

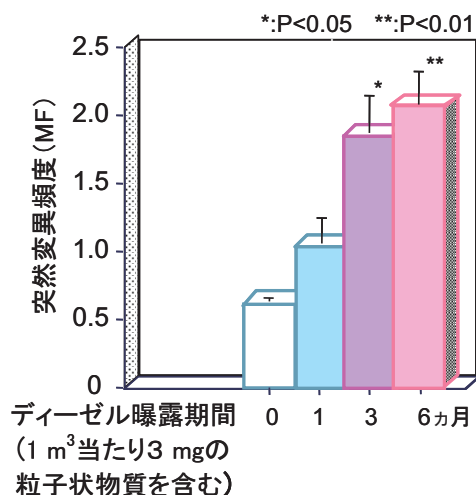


図44 ディーゼル排気曝露による肺中の突然変異頻度増加

番塩基が突然変異のホットスポットであった。また、GGA, CGGおよびCGTが主要な標的塩基配列であった。突然変異体頻度と突然変異スペクトルの解析から、ディーゼル排気の変異原性はDEP特にDEP抽出成分によることが示唆された。上述のように、ベンゾ[a]ピレンや1,6ジニトロピレンにより発生する主要な突然変異はそれぞれG:C→T:A transversionとG:C→A:T transitionであり、変異スペクトルの比較から、ディーゼル排気暴露が示す変異原性は1,6-DNPおよびその類縁化合物で説明できる可能性がある。

4) ゼブラフィッシュとマウス間での突然変異発生位置の比較

体内突然変異検出用遺伝子導入動物の特徴は標的遺伝子DNA上の突然変異発生位置を調べることで、変異原物質の作用の特徴をより詳細に明らかにできることである。*rpsL* 遺伝子導入動物はゼブラフィッシュばかりでなく、マウスでもすでに開発されている。ゼブラフィッシュにアルキル化剤 (MNNG) を曝露して誘発された *rpsL* 遺伝子上の突然変異の発生位置を、マウスにアルキル化剤 (メチルニトロソウレア) を投与した報告 (Shioyamaら 2000) と比較した。その結果、アルキル化剤による突然変異発生位置は両者でよく似ていた。突然変異発生位置から判断する限り、変異原物質に対する反応はゼブラフィッシュとマウスの間で生物学的に同等であった。それに対して、大腸菌の突然変異位置 (Itoら 1994) は2種類の脊椎動物とは全く異なっていた。脊椎動物への変異原物質の影響を正確に評価するには、体内突然変異

検出用遺伝子導入動物の活用が重要であることが明らかになった。

5) ゼブラフィッシュの体内突然変異と発がん性の関係

前述のようにゲノム遺伝子上の突然変異の発生はがん発症の原因である。しかし、これまで化学物質の変異原性は細菌を用いて調べられてきたものであり、脊椎動物のゲノムDNAに及ぼす影響を明らかにするものではなかった。そこで遺伝子導入動物をもちいて検出した体内突然変異発生頻度とがん発生頻度の関係を明らかにしようと考えた。

ゼブラフィッシュ胚にMNNGを曝露すると、12ヵ月齢の時点で成魚全身にがん (主に肝がん) が発生することがSpitzbergenらにより明らかにされている。そのデータを解析したところ、全身のがん (主に肝がん) 発生率が10%増加するMNNG濃度 (ベンチマークドース (BMD 10%)) は、全てのがんで3.1mg/l、肝がんで6.9 mg/lであった。我々が同様のプロトコールでMNNGを胚に曝露した後、成魚での突然変異発生率を調べたところ、3.1mg/lの曝露による突然変異発生率の増加は 8.5×10^{-5} であった。発がん率 (Carcinogenicity) と突然変異発生率 (Mutant freq.) の比率 (C/M, Carcinogenicity/Mutant freq.) は1.2 (%/10⁻⁵) と算定された (図45)。

一方、別の我々の実験では、Tg-zf成魚に1 Svのγ線を照射すると突然変異頻度の増加は 2.0×10^{-4} であることが明らかになっている。C/Mは1.2 (%/10⁻⁵) なので、Tg-zf成魚に1 Svのγ線を照射すると、がん発生率は24

ゼブラフィッシュ全身のがん (主に肝がん) 発生率が 10% 増加する MNNG 濃度

	全てのがん	肝がん
ベンチマークドース (BMD 10%)	3.1 mg/l	6.9 mg/l
(LBMD)	2.3 mg/l	5.4 mg/l

LBMD ; BMD の 95% 信頼限界下限値

3.1mg/L での Mutant frequency の増加 : 8.5×10^{-5}

Carcinogenicity / Mutant frequency (C/M) = 1.2 (%/10⁻⁵)

Tg-zf 成魚に 1 Sv の γ 線を照射すると : 突然変異頻度は 2.0×10^{-4} 増加する
 Carcinogenicity/Mutant frequency (C/M) = 1.2 (%/10⁻⁵) なので
 Tg-zf 成魚に 1 Sv の γ 線を照射すると : がん発生率は 24% 増加すると予測される
 人の疫学では、1 Sv の放射線被爆によりがん発生率は 10% 増加する

図45 ゼブラフィッシュの体内突然変異と発がん性の関係

%増加すると予測される。人の疫学では、1 Svの放射線被曝によりがん発生率は10%増加することが明らかにされている。Tg-zf成魚による予測とよい一致が見られた。

6) 遺伝子導入マウス体内の突然変異頻度と発がん性の関係

幾つかの化学物質については、発がん条件下での体内突然変異発生率が明らかにされている(表6)。例えば、エチレンオキサイド(Ethylene oxide)を100週間曝露した実験のデータからBMD(肺がん発生率が10%増加する濃度)は23.7ppmと算定されている。別の実験から、エチレンオキサイドを200ppmで4週間曝露した場合、肺での突然変異頻度は 2.9×10^{-5} であることが明らかに

されている。BMD条件化での突然変異頻度を曝露濃度と曝露期間の補正により求めると、 8.6×10^{-5} と算定される。これらの結果から、エチレンオキサイド曝露での肺がん発生率と突然変異頻度の関係(C/M)は $1.2 (\% / 10^{-5})$ と計算される。

同様に、1,3-ブタジエン(1,3-butadiene)とベンゼン(Benzene)曝露によるC/Mを求めると、1,3-ブタジエン(1,3-butadiene)では $0.47 (\% / 10^{-5})$ 、ベンゼンでは $3.9 (\% / 10^{-5})$ と $1.5 (\% / 10^{-5})$ と計算された。気管投与の場合、既知のデータからベンゾ[a]ピレンを1mg(0.1mg×10回)した場合の肺がんの発生率は10%と算定されるが、我々の実験から、ベンゾ[a]ピレンを単回1mg気管内投与した場合の突然変異頻度は 1.7×10^{-5} であることが明らかになっており、C/Mは $5.7 (\% / 10^{-5})$

表6 マウス肺に於ける発がん率と変異原性の比較

	癌発生率	突然変異頻度 ($\times 10^{-5}$)	C/M($\% / 10^{-5}$)
<u>長期経気道曝露 (マウス肺)</u>			
Ethylene oxide	10% (BMD, 23.7ppm ; 100w) [1]	8.6 [2.9 (200ppm, 4w)] [2]	1.2
1,3-butadiene	10% (BMD, 28.3ppm ; 100w) [3]	21.3 [4.7 (625ppm, 1w)] [4]	0.47
Benzene	22% (300ppm ; 16w) [5]	5.6	3.9
	22% (1200ppm ; 10w) [6]	14 [4.2 (300ppm,12w)] [7]	1.5
<u>気管内投与 (マウス肺)</u>			
B[a]P	10% (1 mg ; 0.1mg×10) [8]	1.7 (@ 1 mg) [9]	5.7
DEP	31% (1 mg ; 0.1mg×10) [10]	2.5 (@ 1 mg)	12
<u>その他の動物・臓器</u>			
MeIQ (肝)	84% (マウス ; 300ppm 給餌92w) [11]	14 [11]	6.0
PhIP (肝)	49% (ラット ; 75mg/kg×10) [12]	18 [13]	2.7
ニトロクリセン (肝)	16% (ラット ; 100 μ mol×8) [14]	2.2 [14]	7.3

(文献)

1, NTP (1987); 2, SC Sick *et al* Mut. Res. 391, 153 (1997); 3, NTP (1993); 4, L Recio *et al* Toxicol Appl Pharmacol 117, 58 (1992); 5, GM Farris *et al* Fund. Appl.Toxicol 20, 503 (1993); 6, CA Synder *et al* Arch Toxicol 62, 331 (1988); 7, AH Mullin *et al* Mut. Res 327, 121 (1995); 8, T Yoshimoto Cancer Res 40, 4301 (1980); 9, AH Hashimoto *et al* Environ Mol Mutagen 45, 365 (2005); 10, T Ichinose *et al* Carcinogenesis 18, 185 (1997); 11, M Nagao *et al* Mut Res 400, 251 (1998); 12, L Shan *et al* Am J Pathol 165, 191 (2004); 13, EG Snyderwine *et al* 31, 160 (1998); 14, T Boyiri *et al* Carcinogenesis 25, 637 (2004)

と算定される。同様にDEPのC/Mは12 ($\%/10^{-5}$)と算定された。

C/Mの値は気管内投与の方が高い傾向にあるが、ほぼ25倍(0.47~12 ($\%/10^{-5}$))の範囲内の値に収まっており、体内突然変異の発生率から発がん性が予測できる可能性が示された。ちなみに変異原物質を投与した動物における標的臓器でのがんの発症率と突然変異の関係(C/M)を求めると、2.7から7.3 ($\%/10^{-5}$)となり、経気道曝露あるいは気管内投与での結果と一致した。

(3) まとめ

本研究から、変異原物質検出用遺伝子導入動物を用いることにより、ディーゼル排気粒子など大気中に実際に存在する化学物質群や、水環境中の化学物質が体内でどの程度の変異原性を示すかを明らかにできた。また、突然変異スペクトルの比較から、突然変異を引き起こす化学物質の推定も可能であることが示された。*gpt delta*マウスや*rpsL*遺伝子導入ゼブラフィッシュを用いて、化学物質曝露による体内での突然変異発生の上昇率を実測し、その結果から、発がん率の推定ができるよう手法の開発を進めていく必要がある。

2.4 まとめ

数理モデルについては、多媒体モデル(MuSEM)、河川モデル、内湾モデル(東京湾)、湖沼モデルなど当初より予定していた以上のモデルが構築された。空間的変動についてはGIS河川モデルを中心とした推定システム、グリッド型多媒体モデル(G-CIEMS)を用いた曝露の空間分布推定の手法開発を実施した。これらは、化学物質の環境調査を実施する際の物質選定や地点・媒体の選定に利用することが期待でき、実際に環境省の環境リスク初期評価ではMuSEMを用いて媒体別分布の予測が行われている。過去の農薬関連のPOPsの出荷量データや環境への侵入量についてのデータ整備をすすめたこととあわせて、動態モデルや侵入量データ、モニタリングデータを統合したシステム化に発展させる基盤が作られた。

化学物質の大気濃度について変数選択型重回帰分析によるモデル化を検討し、予測結果が実測値と±1オーダーの範囲に収まるモデルを開発したがこの結果により新たな知見が付与されるものではなかった。モンテカルロシミュレーション法やブートストラップ手法など統計

的手法を新たに適用し、不検出値を含むモニタリングデータセットから母集団の代表統計量の信頼区間を予測する手法の開発、産地別の魚介類実測濃度から、トータルダイエット調査等の食事調査で測定された曝露量分布をほぼ再現できることを明らかにした研究は、環境モニタリングからの曝露評価を精緻化する研究の方向性を示しており、これを数理モデルとともにさらに発展させることで、効率的な環境モニタリングの設計に寄与できるものと考えている。

ホームページ上で公開している化学物質データベースの利用率は高く、一般市民向けを意識した表示システムへの改良やニーズに対応した新たな情報の追加などの確かなシステム・データ更新を進めるとともに、WebGISを活用した身近な化学物質に関する情報提供など、新たな情報を含めた化学物質環境リスク関連情報の公開法を検討した。データ提供手法に関する研究の中で構築された化学物質データベースは、高等学校化学の教科書の中でも引用されるなど、我が国における代表的な環境関連の化学物質データベースとして認知されている。化学物質データベースの情報を活用し、環境省における既存化学物質点検、第三種監視化学物質及び環境リスク初期評価などの対象物質の抽出などの環境省が実施する化学物質リスク対策の物質選定などへの活用が見込まれている。

化学物質の環境中での挙動を考慮した各環境媒体別の生態影響試験法と生態系の複雑性を考慮した生態リスク評価手法の開発まではいたらなかったものの、OECDのテストガイドラインのカバーする生物種全般、かつ海産生物を用いた試験法へとその範囲の拡大することができた。また、化学物質動態モデルと生態系モデルを統合したモデルを構築し、生物間相互作用を考慮にいった解析や生態リスク評価のエンドポイントとして、生物集団の増加率、環境収容力、また環境変動という3つのパラメータを基軸にモデルの開発、改良を進めていく目処が立ち、今後の研究につなげることができたと考えている。

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は、ヒトのサンプルと遺伝情報を扱う仕事であったため、国際的な遺伝情報の管理に研究の制約を受けたが、これまで必ずしも分かっていなかったヒ素の代謝機構に関しては、ヒトのヒ素メチル化酵素をクローニングするなど詳細に検討するとともに、ヒ素のメチル化酵素の構造遺伝子に一塩基多型(SNP)について2千近くにもものぼるサンプルを用いて国内におけるヒ素メチル化酵

素の遺伝多型状況を明らかにした。

複合曝露による健康リスク評価手法の開発は、外部評価委員の指摘により開始した難しい課題であり、発がんリスク評価などで吸入による発がんユニットリスクから相加性を仮定した簡便な複合曝露のリスク評価方法を提示するに留まったが、ユニットリスクの算出方法の検討過程における成果を、環境指針値の制定されていない大気中の有害汚染物質のリスク評価に適用し、指針値の制定のための作業に貢献した。また大気中の化学物質による発がんリスクを地図グラフの形で示すことにより、一般の人々に分かりやすくリスクを提示し、リスクに対する関心を喚起した。芳香族化合物の代謝による活性化中間体に基づいた芳香族 VOC の複合リスク評価結果は「複合影響は無視できる」であったが、複合曝露による生体メカニズムに基づいた影響評価の試みは新規性の高いものであった。

リスク管理へのバイオアッセイ手法の研究では、初年度の実用化条件の検討の結果、数多い条件の中で変異原性の定量的評価に絞ってバイオアッセイと動物実験の比較を行った結果、肺など幾つかの標的臓器では、化学物質を曝露した実験動物（マウスやゼブラフィッシュなど）の *in vivo* 変異原性と発がん性の間により相関性があることを見いだした。また、ディーゼル粒子等の大気汚染物質が経気道曝露による示す *in vivo* 変異原性と、肺内

への投与により示す *in vivo* 変異原性はほぼ同様であることが明らかになった。環境中の変異原物質の存在を、エームス法などの試験管内試験法で同定した後、環境試料の *in vivo* 変異原性試験の結果を基にして、リスクの定量的評価を行えるものと期待できる。

曝露評価手法の開発の一環として構築が進められてきた河川構造データベースと河川濃度予測モデルは、環境省が構築した PRTR データ活用環境リスク評価支援システムの中で採用され、環境省が実施する環境リスク初期評価において、化学物質の媒体別分配割合の予測に多媒体モデル（MuSEM）が用いられるなど本研究の成果の活用が実際に始まっている。また、OECD テストガイドライン草案に基づき、底生生物であるユスリカを用いた毒性試験の試験条件等に関する検討の成果は、OECD のユスリカ毒性試験に関するテストガイドライン成文の中で採用され、平成16年より施行されている改正化学物質審査規制法における生態毒性試験法においても、特にユスリカ毒性試験については、同法の下で実施される試験法の基礎となっている。また、構造と急性慢性比（ACR）の関係が明らかとなったミジンコ類に対するアミン類の ACR の解析は化審法での生態毒性クライテリアに反映されるなど、本研究は、政策対応型調査研究として一定の成果をあげたものと考えられる。

[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 (平成13～15年度)

白石寛明 (平成16～17年度)

NIESフェロー

小松英司

松崎加奈恵

長尾明子

NIESアシスタントフェロー

藤原 好

河原純子

今井葉子

蓮沼和夫

曝露評価研究室

室長

(併) 白石寛明

今泉圭隆

NIESポスドクフェロー

金 再奎

金 東明

鈴木一寿

曹 紅斌

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

NIESポスドクフェロー

橋本顯子

長屋雅人

太田宗宏

生態リスク評価研究室

菅谷芳雄

立田晴記

柏田祥策

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

総合研究官

鈴木規之

生物多様性研究プロジェクト

侵入生物研究チーム

総合研究官

五箇公一

循環型社会形成推進・廃棄物研究センター

有害廃棄物管理研究室

室長

後藤純雄

環境健康研究領域

健康指標研究室

室長

平野靖史郎

[B 客員研究員]

内山巖雄	(京都大学大学院)	(平成13～17年度)
若林明子	(淑徳大学)	(平成13～17年度)
中杉修身	(上智大学)	(平成13～17年度)
吉岡義正	(大分大学)	(平成13～17年度)
畠山成久	(元国立環境研究所上席研究官)	(平成13～17年度)
田中嘉成	(中央大学)	(平成17年度)
金子信博	(横浜国立大学)	(平成17年度)
天沼 宏	((独)理化学研究所)	(平成13～17年度)
丹野恵一	(神戸市看護大学)	(平成17年度)
佐藤陽美	((株)医薬分子設計研究所)	(平成15～17年度)
佐藤巳喜夫	(龍ヶ崎済生会病院)	(平成17年度)
花田喜文	(北九州市環境科学研究所)	(平成13～17年度)
丸尾直子	(東ソー株式会社)	(平成13～17年度)
片谷 教孝	(山梨大学大学院)	(平成15～17年度)
曹 紅斌	(北京師範大学資源学院)	(平成17年度)

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・今泉圭隆・金 再奎・金 東明・鈴木一寿・小松英司・中杉修身

(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・白石寛明・立田晴記・柏田祥策・松崎加奈恵・小松英司・藤原 好・畠山成久*・金子信博*

(3) リスク情報加工・提供方法の開発

白石寛明・今泉圭隆・西川 希・蓮沼和夫・中杉修身

(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・曹 紅斌

(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・中杉修身

(7) リスク管理へのバイオアッセイ手法の実用化

青木康展・天沼喜美子・橋本顕子

II 研究成果発表一覧

1 誌上発表

発表者・題目・掲載誌・巻(号)・頁・刊年

- 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, *Toxicol.*, **166**: 119-128, 2001
- Hatakeyama 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
- 青木康展：生物を用いて環境を測る，*化学と工業*，**54**：1272-1275，2001
- 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
- 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 Develop.*, **123**: 1605-1615, 2002
- Sato H., Aoki Y.: Mutagenesis by environmental pollutants and bio-monitoring of environmental mutagens, *Curr. Drug Metab.*, **3**: 311-319, 2002
- Hwang U.W., Han M.S., Kim I.C., Lee Y.S., Aoki Y., Lee J.S.: Cloning and sequences of beta-actin genes from rhodeus notatus and the silver carp *Hypophthalmichthys molitrix* (Cyprinidae) and the phylogeny of cyprinid fishes inferred from beta-actin genes, *DNA Sequence*, **13**: 153-159, 2002
- Amamuma 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
- 青木康展：環境から暴露される化学物質の生体影響評価－変異原物質を例として－，*環境変異原研究*，**25**：187-197，2003
- 青木康展，松本 理：環境汚染と健康リスク評価，*分子予防環境医学 生命科学研究の予防・環境医学への統合* (分子予防環境医学研究会編，本の泉社，768p.)，507-516，2003
- 天沼喜美子：水が介する変異原，*環境医学入門* (レナートメラー編，清水英祐，安達修一監訳，中央法規出版，412p.)，123-146，2003
- Sato H., Suzuki K.T., Sone H., Yamano Y., Kagawa J., Aoki Y.: DNA-adduct formation in lungs, nasal mucosa, and livers of rats exposed to urban roadside air in Kawasaki City, Japan, *Environ. Res.*, **93**: 36-44, 2003
- 青木康展，天沼喜美子：遺伝子導入ゼブラフィッシュを用いた変異原物質のバイオアッセイ，*用水と廃水*，**46**：3-8，2004
- Amanuma K., Nakamura T., Aoki Y.: MNNG-induced mutations in the adult gill and hepatopancreas and in embryos of rpsL transgenic zebrafish, *Mutat. Res.*, **556**: 151-161, 2004
- 青木康展：変異原性試験法，*衛生試験法・注解 2005* (日本薬学会編，金原出版，1140p.)，143-157，2005
- 青木康展：これからの環境モニタリングとバイオアッセイ，*環境と測定技術*，**32**：26-32，2005
- 青木康展：環境・健康科学辞典 (日本薬学会編，丸善，795p.)，2005
- 天沼喜美子，青木康展：遺伝子導入魚を用いた環境モニタリング手法の開発，*環境バイオテクノロジー学会誌*，**5**：3-8，2005
- Ishii Y., Akazawa D., Aoki Y., Yamada H., Oguri K.: Suppression of carbonic anhydrase III mRNA level by an aryl hydrocarbon receptor ligand in primary cultured hepatocytes of rat, *Biol. Pharm. Bull.*, **28**: 1087-1090, 2005
- Hashimoto A., Amanuma K., Hiyoshi K., Takano H., Masumura K., Nohmi T., Aoki Y.: *In Vivo* mutagenesis induced by benzo[a]pyrene instilled into the lung of gpt delta transgenic Mice, *Environ. Mol. Mutagen.*, **45**: 365-373, 2005

- Nakamura T., Amanuma K., Aoki Y.: Frameshift mutations induced by the acridine mustard ICR-191 in embryos and in the adult gill and hepatopancreas of rpsL transgenic zebrafish, *Mutat. Res.*, **578**: 272-283, 2005
- 尾崎夏栄, 柏田祥策, 毛利紫乃, 山田正人, 鎌迫典久, 安原昭夫, 小野芳朗: ヒメダカ (*Oryzias latipes*) を用いたバイオアッセイによる埋立処分場浸出水の有害性評価, *水環境学会誌*, **26**(11): 751-756, 2003
- 尾崎夏栄, 柏田祥策, 鎌迫典久, 小野芳朗: ヒメダカを用いた埋立処分場浸出水の安全性評価手法の構築, *廃棄物学会論文誌別冊*, **14**(5): 278-287, 2003
- 柏田祥策: 5.5メダカ (特異タンパク~Vtgバイオマーカー), *生態影響試験ハンドブック*, 日本環境毒性学会編(分担執筆), 朝倉書店, 228-243, 2003
- 炭谷晃平, 柏田祥策, 尾崎夏栄, 山田正人, 毛利紫乃, 安増茂樹, 井内一郎, 小野芳朗: 浸透圧の異なる埋立処分場浸出処理水のヒメダカ受精胚に対する生態影響, *廃棄物学会論文誌別冊*, **15**(6): 472-479, 2004
- 尾崎夏栄, 柏田祥策, 山田垂矢, 小野芳朗: ヒメダカ試験系を利用した廃棄物焼却飛灰溶出液の毒性評価法の提案, *環境科学会誌*, **17**(6): 461-468, 2004
- Kullman S.W., Kashiwada S., Hinton D.E.: Analysis of medaka cytochrome P450 3A homotropic and heterotropic cooperativity, *Mar. Environ. Res.*, **58**: 469-473, 2004
- Hinton D.E., Wakamatsu Y., Ozato K., Kashiwada S.: Imaging Liver Development/ Remodeling in the See-Through Medaka Fish, *Comp. Hepatol.*, **2**(1): S30, 2004
- 柏田祥策: 生態毒性評価のためのバイオアッセイ, *ぶんせき*, **10**: 598-603, 2004
- Kashiwada S., Hinton D.E., Kullman S.W.: Functional Characterization of Medaka CYP3A38 and CYP3A40: Kinetics and Catalysis by Expression in a Recombinant Baculovirus System, *Comp. Biochem. Phys. C: Toxicol. & Pharmacol.*, **141**: 338-348, 2005
- Kashiwada S., Osaki K., Yasuhara A., Ono Y.: Toxicity studies of leachates from waste disposal landfill sites by Japanese medaka (*Oryzias latipes*), *Aust. J. Ecotox.*, **11**: 59-71, 2005
- 炭谷晃平, 柏田祥策, 窪田隆宏, 尾崎夏栄, 小野芳朗: ヒメダカおよびムラサキイガイを利用した焼却飛灰溶出液の毒性評価, *廃棄物学会誌*, **16**(4): 295-308, 2005
- 柏田祥策, 持田和男: シオミズツボウムシに対する農薬曝露影響, *環境科学会誌*, **18**(2): 145-154, 2005
- 柏田祥策: ナノテクノロジーの環境リスク, *化学と工業*, **58**(9): 1089, 2005
- Kashiwada S., Magara Y.: AQUACULTURE WATER REUSE AND HEALTH, in *Environmental and Health Aspects of Water Treatment and supply*, from *Encyclopedia of Life Support Systems (EOLSS)*, Developed under the Auspices of the UNESCO, Eolss Publishers, Oxford, UK, [<http://www.eolss.net>] [Retrieved January 12, 2005]
- Osaki K., Kashiwada S., Ono Y.: Toxicity Testing of Leachate from Waste Landfills using Medaka (*Oryzias latipes*) for Monitoring Environmental Safety, *Environ. Monit. Assess.*, **117**: 73-84, 2006
- Kitamura K., Sakurai T., Choi J.W., Suzuki N., Morita M.: Relationship between dioxin concentration and particle size for suspended sediment, *Organohalogen Compd.*, **66**: 2399-2405, 2004
- 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**: 7-10, 2003
- 白石寛明, 西川 希: 化学物質データベース (WebKis-Plus) の紹介, *全国環境研会誌*, **28**: 41-46, 2003
- Kim D.M., Nakada N., Horiguchi T., Takada H., Shiraishi H., Nakasugi O.: Numerical simulation of organic chemicals in a marine environment using a coupled 3D hydrodynamic and ecotoxicological model, *Mar. Poll. Bull.*, **48**(7-8): 671-678, 2004
-

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, 環境毒性学会誌, 4(2): 99-111, 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. Toxic., 16: 10-17, 2002

畠山成久, 菅谷芳雄: 平成13年度環境省請負事業底生生物生態影響試験法検討調査報告書, 59p., 2002

菅谷芳雄, 畠山成久, 小神野豊: ユスリカを用いた生物試験法, 生態影響試験ハンドブック, 日本環境毒性学会編, 朝倉書店, 112-129, 2003

菅谷芳雄, 昆野安彦: 貝類を用いた毒性試験法, 生態影響試験ハンドブック, 日本環境毒性学会編, 朝倉書店, 175-182, 2003

菅谷芳雄(編著): 平成14年度底生生物試験法の検討調査報告書, 国立環境研究所, 76p., 2003

Sugaya Y.: Distribution of Populations of *Chironomus yoshimatsui* (Diptera: Chironomidae) Susceptible or Resistant to Fenitrothion, an Organophosphorus Insecticide, Jpn. J. Environ. Toxicol., 7(2): 97-104, 2004

菅谷芳雄(編著): 平成15年度底生生物等生態影響試験法検討調査報告書, 国立環境研究所, 65p., 2004

菅谷芳雄: ユスリカを用いた底質毒性試験法に関する国内での検討, 環境毒性学会誌, 8(2): 49-54, 2005

松本真理子, 田中里依, 川原和三, 菅谷芳雄, 江馬 眞: OECD 高生産量化学物質点検プログラム: 第19回初期評価会議概要, 化学生物総合管理学会誌, 1(2): 280-288, 2005

松本真理子, 鈴木理子, 川原和三, 菅谷芳雄, 江馬 眞: OECD 高生産量化学物質点検プログラム: 第20回初期評価会議概要, 化学生物総合管理学会誌, 1(3): 445-453, 2005

松本真理子, 川原和三, 菅谷芳雄, 江馬 眞: OECD 高生産量化学物質点検プログラム: 第21回初期評価会議概要, 化学生物総合管理学会誌, 2(1): 135-146, 2006

高橋美加, 松本真理子, 川原和三, 菅野誠一郎, 菅谷芳雄, 広瀬明彦, 鎌田栄一, 江馬 眞: OECD 化学物質対策の動向(第8報), 化学生物総合管理学会誌, 2(1): 147-162, 2006

鈴木規之, 村澤香織, 南齋規介, 櫻井健郎, 森口祐一, 田辺 潔, 中杉修身, 森田昌敏: 環境動態モデル用河道構造データベース(CD-ROM版), 国立環境研究所研究報告, (179), 2003

Suzuki N., Murasawa K., Sakurai T., Nansai K., Matsuhashi K., Moriguchi Y., Tanabe K., Nakasugi O., Morita M.: Geo-Referenced Multimedia Environmental Fate Model (G-CIEMS). Model formulation and comparison to the generic model and monitoring approaches, Environ. Sci. Technol., 38: 5682-5693, 2004

鈴木規之: 有害化学物質対策とGIS—現状と今後の展望—, 資源環境対策, 40: 57-64, 2004

Suzuki N., Sakurai T., Moriguchi Y., Tanabe K., Shibata Y., Morita M.: Transport and fate characteristics of persistent organic chemicals around geo-referenced Japanese environment by spatially-resolved/geo-referenced model (G-CIEMS) methodology, Organohalogen Compd., 66: 2392-2398, 2004

Mato Y., Suzuki N., Kadokami K., Katatani N., Nakano T., Matsuoaka T., Takei T., Nakayama S., Uchiyama I., Miyata H., Toyoda M., Morita M.: HUMAN EXPOSURE TO PCDDs, PCDFs, AND DIOXIN LIKE PCBs IN JAPAN, 2001, Organohalogen Compd., 66: 2457-2463, 2004

Fenner K., Scheringer M., MacLeod M., Matthies M., McKone T., Stroebe M., Beyer A., Bonnell M., Anne Christine Le Gall, Klasmeier J., Mackay D., O, Dik van de Meent, Pennington D., Scharenberg B., Suzuki N., Wania F.: Comparing estimates of persistence and long-range transport potential among multimedia models, Environ. Sci. Technol., 39: 1932-1942, 2005

Takazawa Y., Suzuki N., Shibata Y., Morita M.: Organochlorine extraction based on the combination of polyaluminum chloride and octadecyl silica powder: Application to lake water, Bull. Environ. Contam. Toxicol., 74: 1019-1026, 2005

- 鈴木規之, 村澤香織, 松橋啓介, 南齋規介, 桜井健郎, 森口祐一, 田邊 潔, 中杉修身, 森田昌敏: 全国河川の河道構造データに基づく化学物質のGIS河川動態モデル (G-CIEMS) の開発と空間分布評価の試み, 環境化学, 15: 385-395, 2005
- Nansai K., Moriguchi Y., Suzuki N.: Site-dependent life-cycle analysis by the SAME approach: Its concept, usefulness, and application to the calculation of embodied impact intensity by means of an input-output analysis, Environ. Sci. Technol., 39: 7318-7328, 2005
- Tatsuta H., Makino S.: Rate of Strepsipteran parasitization among overwintered females of the hornet *Vespa analis* (Hymenoptera: Vespidae), Environ. Entomol., 32: 175-179, 2003
- 立田晴記: ミヤマクワガタ形態の相対成長解析—回帰分析を用いたアプローチ—, 実践生物統計学, 東京大学生物測定学教室編, 朝倉書店, 2004
- Tatsuta H., Mizota K., Akimoto S.: Relationship between size and shape in the sexually dimorphic beetle *Prosopocoilus inclinatus* (Coleoptera: Lucanidae), Biol. J. Linn. Soc., 81: 219-233, 2004
- 立田晴記: 生物の「かたち」を測る, 国立環境研究所ニュース, 22: 7-9, 2004
- 岸野洋久, 鷺谷いづみ, 北田修一, 林 武司, 立田晴記, 中道礼一郎: フィールド保全遺伝学のための調査・解析手法の開発, 日本学術振興会科学研究費基盤研究(A)(1) 成果報告書, 504p., 2004
- Saldamando C.I., Tatsuta H., Butlin R.K.: Hybrids between *Chorthippus brunneus* and *C. jacobsi* (Orthoptera: Acrididae) do not show endogenous postzygotic isolation, Biol. J. Linn. Soc., 84: 195-203, 2005
- Saldamando C.I., Miyaguchi S., Tatsuta H., Kishino H., Bridle J.R., Butlin R.K.: Inheritance of song and stridulatory peg number divergence between *Chorthippus brunneus* and *C. jacobsi*, two naturally hybridising grasshopper species (Orthoptera: Acrididae), J. Evol. Biol., 18: 703-712, 2005 (published online, doi: 10.1111/j.1420-9101.2004.00838.x)
- 立田晴記: OECD 生態毒性試験における統計手法, 生態毒性試験法セミナーテキスト, 2005
- Ohba S., Tatsuta H., Sasaki M.: Raptorial legs and claws are not influenced by food condition in nymphal stages of *Lethocerus deyrolli* (Heteroptera: Belostomatidae), Ann. Entomol. Soc. Am., 99: 151-156, 2006
- Kawada H., Tatsuta H., Arikawa K., Takagi M.: Comparative study on the relationship between photoperiodic host-seeking behavioral patterns and the eye parameters of mosquitoes, J. Insect Physiol., 52: 67-75, 2006
- Tatsuta H., Hoshizaki S., Bugrov A.G., Warchalowska-Sliwa E., Tatsuki S., Akimoto S.: Origin of chromosomal rearrangement: phylogenetic relationship between X0/XX and XY/XX chromosomal races in the brachypterous grasshopper *Podisma sapporensis* (Orthoptera: Acrididae), Ann. Entomol. Soc. Am., 2006, (in press)
- Yao I., Tatsuta H., Akimoto S.: Isolation of six microsatellite markers from the apterous grasshopper, *Podisma kanoi* (Orthoptera: Podisminae), Mol. Ecol. Notes, 2006, (in press)
- Tatsuta H., Takano-Shimizu T.: Genetic architecture of variation in sex-comb tooth number in *Drosophila simulans*, Genet. Res., 2006, (Cambridge in press)
- 中杉修身: 環境中の高濃度曝露を見つける, 環境リスクマネジメントハンドブック (朝倉書店), 52-60, 2003
- 中杉修身: PRTRデータの活用と検証, かんきょう, 28(5): 10-11, 2003
- 中杉修身, 国本 学, 田辺 潔編著: 環境リスクリスクアセスメント, 地球環境調査計測辞典, 921-1121, 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
- Shraim A., Hirano S., Yamauchi H.: Extraction and speciation of arsenic in hair by HPLC-ICPMS analysis, Anal. Sci., 17: i729-i732, 2001
-

- Shraim 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
- Shraim A., Cui X., Li S., Ng J., Wang J., Jin Y., 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
- 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
- Hirano S., Kitajima H., Hayakawa T., Cui X., Kanno S., Kobayashi Y., Yamamoto M.: PCR -based Subtraction Analyses for Upregulated Gene Transcription in Cadmium-exposed Rat Lung Type 2 Epithelial Cells, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **308**: 133-138, 2003
- Cui X., Li S., Shraim A., Kobayashi Y., Hayakawa T., Kanno S., Yamamoto M., Hirano S.: Subchronic exposure to arsenic through drinking water alters expression of cancer-related genes in rat liver, *Toxicol. Pathol.*, **32**: 64-72, 2004
- Hirano S., Kobayashi Y., Cui X., Kanno S., Hayakawa T., Shraim A.: The accumulation and toxicity of methylated arsenicals in endothelial cells: Important roles of thiol compounds, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **198**: 458-467, 2004
- Cui X., Shirai Y., Wakai T., Yokoyama N., Hirano S., Hatakeyama K.: Aberrant expression of pRb and p16 (INK4), alone or in combination, indicates poor outcome after resection in patients with colorectal carcinoma, *Hum. Pathol.*, **35**: 1189-1195, 2004
- Cui X., Kobayashi Y., Hayakawa T., Hirano S.: Arsenic speciation in bile and urine following oral and intravenous exposure to inorganic and organic arsenicals in rats, *Toxicol. Sci.*, **82**: 478-487, 2004
- 平野靖史郎, 小林弥生: ヒ素, 日本臨床 -増刊-, 日本臨床社, 東京, 522-525, 2004
- Hayakawa T., Kobayashi Y., Cui X., Hirano S.: A new metabolic pathway of arsenite: Arsenic-glutathione complexes are substrates for human arsenic methyltransferase Cyt19, *Arch. Toxicol.*, **79**: 183-191, 2004
- Hirano S., Kobayashi Y., Hayakawa T., Cui X., Yamamoto M., Kanno S., Shraim A.: Accumulation and toxicity of monophenyl arsenicals in rat endothelial cells, *Arch. Toxicol.*, **79**: 54-61, 2005
- Kobayashi Y., Cui X., Hirano S.: Stability of arsenic metabolites, arsenic triglutathione [As(GS)₃] and methylarsenic diglutathione [CH₃As(GS)₂], in rat bile, *Toxicology*, **211**: 115-123, 2005
- Cui X., Wakai T., Shirai Y., Yokoyama N., Hatakeyama K., Hirano S.: Arsenic Trioxide Inhibits DNA Methyltransferase And Restores Methylation-Silenced Genes in Human Liver Cancer Cells, *Hum. Pathol.*, **37**: 298-311, 2006
- Cui X., Wakai T., Shirai Y., Hatakeyama K., Hirano S.: Chronic oral exposure to inorganic arsenate interferes with methylation status of p16INK4a and RASSF1A and induces lung cancer in A/J mice, *Toxicol. Sci.*, **91**(2): 372-381, 2006
- 松本 理, 丸山若重, 平野靖史郎, 青木康展, 松本幸雄, 中杉修身: 大気中の化学物質の複合曝露による発がんリスクの評価, 日本リスク研究学会誌, **15**(1): 55-67, 2004
- 松本 理, 青木康展: ベンチマークドース法を用いた1,2-ジクロロエタンの吸入曝露による発がんユニットリスクの算出, 大気環境学会誌, **41**(4): 196-208, 2006
- 丸山若重, 内山巖雄, 青木康展: ダイオキシンのリスク評価におけるPBPKモデルの適用と1コンパートメントモデルとの比較, 日本リスク研究学会誌, **15**(2): 79-90, 2005
- Maruyama W., Aoki Y.: Estimated cancer risk of dioxins to humans using a bioassay and physiologically based pharmacokinetic model, *Toxicol. Appl. Pharm.*, (in press)

Maruyama W., Hirano S., Kobayashi T., Aoki Y.: Quantitative Risk Analysis of Particulate Matters in the air: Interspecies Extrapolation with Bioassay and Mathematical Models, *Inhal. Toxicol.*, (投稿中)

丸山若重, 青木康展: 化学物質の体内運命から予測する小児のリスク, *日本リスク研究学会誌*, (投稿中)

2 口頭発表

発表者・題目・学会等名称・開催都市名・年月

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

Tone S., Amanuma K., Saito H., Sigeoka 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

Yokoi T., Hatanaka N., Kizu R., Hayakawa K., Aoki Y., Nakajima M., Yamazaki H.: Induction of cytochrome P450 1B1 in lung, liver, and kidney of rats exposed to diesel exhaust, 8th Int. Conf. Environ. Mutagens, Shizuoka, 2001.10

Amanuma K., Aoki Y.: Detection of mutations caused by compounds in aquatic environments using rpsL transgenic zebrafish, 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 と hemeoxygenase-1 の発現と酸化ストレスマーカーの誘導, メタロネチオネイン2001, 仙台, 2001.11

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臓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, 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

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, 今成登志男: 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

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による変異原性と発生異常の検出—N-methyl-N'-nitrosoguanidine (MNNG)を用いた検討—, 日本薬学会第122年会, 千葉, 2002.3

高永博美, 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

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, 2002.10

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

天沼喜美子, 刀裯 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

青木康展: 環境から曝露される化学物質の生体影響評価—変異原物質を例として—, 平成15年度日本環境変異原学会公開シンポジウム「生活環境中の化学物質のリスクをどう評価するか」, 東京, 2003.5

Aoki Y., Sato H., Nishimura N., Hashimoto A., Takahashi S., Itoh K., Nohmi T., Yamamoto M.: Increased susceptibility of Nrf2 knockout mice to diesel exhaust-accelerated DNA adduct formation in the lung and mutagenicity, JBS Bio-Front. Symp. 2003, Tsukuba, 2003.6

天沼喜美子, 三木佳子, 中村 卓, 橋本顯子, 青木康展: トランスジェニックゼブラフィッシュの成魚を用いた変異原性の検出—MNNGはエラと腭肝臓に突然変異を誘発する—, 日本環境変異原学会第32回大会, 津, 2003.11

中村 卓, 天沼喜美子, 青木康展: アクリジンマスタードICR-191を曝露したトランスジェニックゼブラフィッシュの胚と成魚における変異原性の検出, 日本環境変異原学会第32回大会, 津, 2003.11

青木康展：遺伝子組換えゼブラフィッシュによる変異原性の評価，平成15年度つくば新技術講座 10. 化学物質の安全性評価のための新たな技術，つくば，2004.2

Amanuma K., Nakamura T., Aoki Y.: Detection of N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine-induced mutations in gill and hepatopancreas of rpsL transgenic zebrafish, Soc. Toxicol. 43rd Annu. Meet., Baltimore, 2004.3

青木康展，天沼喜美子：遺伝子導入魚を用いた環境モニタリング手法の開発，環境バイオテクノロジー学会第22回シンポジウム，東京，2004.7

宮崎 航，岩崎俊晴，天野出月，六反田奈和，長岡りん，竹下 彰，黒田洋一郎，青木康展，遠山千春，鯉淵典之：ダイオキシン類が甲状腺ホルモン受容体を介する転写に及ぼす影響の検討，日本内分泌攪乱化学物質学会第7回研究発表会，名古屋，2004.12

青木康展：光るメダカと組換え魚飼育管理の問題，平成16年度第2回日本水産学会水産増殖懇話会講演会，東京，2005.1

Aoki Y., Hashimoto A.H., Amanuma K., Matsumoto M., Hiyoshi K., Takano H., Masumura K., Itoh K., Nohmi T., Yamamoto M.: Enhanced mutagenesis in the lung of Nrf2 knockout gpt delta mice, JST-ERATO: Yamamoto Environ. Response Proj. Int. Symp. 'Molecular Mechanism of Environmental Response to Food & Oxygen', Tsukuba, 2005.3

天沼喜美子：トランスジェニックゼブラフィッシュを用いた水環境中の変異原性モニタリング手法の開発，第18回変異・発癌抑制機構研究会，瀬戸，2005.7

Amanuma K., Nakamura T., Nagaya M., Aoki Y.: N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine-induced mutations in adults and embryos of rpsL transgenic zebrafish, 9th Int. Conf. Environ. Mutagens/ 36th Annu. Meet. Environ. Mutagen Soc., San Francisco, 2005.9

Aoki Y., Amanuma K.: Development of *in vivo* mutagenicity assay system using rpsL transgenic zebrafish for monitoring environmental mutagens, 9th Int. Conf. Environ. Mutagens/ 36th Annu. Meet. Environ. Mutagen Soc., San Francisco, 2005.9

Aoki Y., Hashimoto A.H., Amanuma K., Hiyoshi K., Yanagisawa R., Takano H., Masumura K., Nohmi T.: *In vivo* mutagenicity of diesel exhaust and its components, benzo[a]pyrene and 1,6-dinitropyrene, in the lungs of gpt delta mice, 9th Int. Conf. Environ. Mutagens/ 36th Annu. Meet. Environ. Mutagen Soc., San Francisco, 2005.9

今泉圭隆，鈴木規之，白石寛明：モンテカルロシミュレーションによる曝露評価手法の検討，環境ホルモン学会第7回研究発表会，名古屋，2004.12

今泉圭隆，鈴木規之，白石寛明：不検出値を含むモニタリングデータの解析手法の検討—ノニルフェノールの実態調査への適用—，第14回環境化学討論会，大阪，2005.6，同講演要旨集，608-609

今泉圭隆，盧 京準，白石寛明：実測値との比較による多媒体モデルの予測精度評価，日本内分泌攪乱化学物質学会第8回研究発表会，東京，2005.9，同研究発表会要旨集，126

今泉圭隆，吉池信男，白石寛明：農薬等へのポジティブリスト制導入がリスク評価に及ぼす影響，日本リスク研究学会第18回研究発表会，43-48，2005.11

Kashiwada S., Kullman S.W., Hinton D.E.: Age-dependent characterization of medaka CYP3A38 and CYP3A40, Society of Environmental Toxicology and Chemistry, 23rd Annu. Meet. North Am., Salt Lake City, UT, 2002.11

尾崎夏栄，小野芳朗，鎌迫典久，柏田祥策：埋立地浸出水のヒメダカ試験系による安全性スコアリングシステムの提示，第37回日本水環境学会年会，熊本，2003.3

柏田祥策，立田晴記，五箇公一：化学物質生体影響とその定量化，第9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，東京，2003.8

柏田祥策，立田晴記，五箇公一：生態毒性データに対する幾何学的形態測定学の適用，社団法人環境科学会2003年会，東京大学，東京，2003.9

Ono Y., Osaki K., Kashiwada S., Mohri S., Yamada M., Tatarazako N., Yasuhara A.: Relationship between substances in the leachate from waste disposal landfill sites and medaka biomarker, Society of Environmental Toxicology and Chemistry Asia Pacific, Christchurch, New Zealand, 2003.9

柏田祥策, 立田晴記, 五箇公一: 生態毒性データに対する幾何学的形態測定学の適用, 環境科学会2003年会, 東京, 2003.9

尾崎夏栄, 小野芳朗, 柏田祥策, 鎌迫典久, 毛利紫乃, 山田正人: ヒメダカ (*Oryzias latipes*) バイオアッセイによる埋立処分場浸出水の影響評価, 環境科学会2003年会, 東京, 2003.9

尾崎夏栄, 小野芳朗, 柏田祥策, 鎌迫典久, 山田正人, 毛利紫乃, 安原昭夫: 埋立処分場浸出水のヒメダカ・バイオアッセイによる環境リスク評価, 第14回廃棄物学会研究発表会, つくば, 2003.10

炭谷晃平, 尾崎夏栄, 小野芳朗, 柏田祥策, 山田正人, 毛利紫乃: 埋立て処分地浸出処理水のヒメダカ胚に対する影響, 第14回廃棄物学会研究発表会, つくば, 2003.10

Kashiwada S., Kullman S.W., Hinton D.E.: Medaka CYP3A Heterotropic co-operativity: An alternate mechanism of endocrine disruption, Society of Environmental Toxicology and Chemistry, 24th Annu. Meet. North Am., TX, 2003.11

柏田祥策: シオミズツボワムシに対する農薬曝露影響, 環境科学会2004年会シンポジウム, 2004.3

炭谷晃平, 尾崎夏栄, 山田垂矢, 小野芳朗, 柏田祥策: 埋立処分場焼却灰溶出液を用いたヒメダカ胚に及ぼす影響, 第38回日本水環境学会年会, 2004.3

柏田祥策: ヒメダカ受精卵への農薬カルバリル曝露と成長阻害, 第10回バイオアッセイ研究会・日本環境毒性学会合同研究発表会, 船橋, 2004.9

柏田祥策: ヒメダカへの農薬カルバリル曝露と環境適応, 第10回バイオアッセイ研究会・日本環境毒性学会合同研究発表会, 船橋, 2004.9

柏田祥策, 若松佑子, 尾里建二郎, 有蘭幸司, Hinton D.E.: 透明メダカの生態毒性研究への適用, 第10回バイオアッセイ研究会・日本環境毒性学会合同研究発表会, 船橋, 2004.9

柏田祥策, 亀代麻衣子, Kullman S.W., Hinton D.E.: メダカ・テストステロン代謝に対するエストロジェンの影響, 第10回バイオアッセイ研究会・日本環境毒性学会合同研究発表会, 船橋, 2004.9

炭谷晃平, 尾崎夏栄, 山田垂矢, 小野芳朗, 柏田祥策: 初期生活段階におけるヒメダカ・バイオマーカー研究, 第10回バイオアッセイ研究会・日本環境毒性学会合同研究発表会, 船橋, 2004.9

熊川喜夫, 堺 聖午, 都筑幹夫, 貝瀬利一, 笠井文絵, 柏田祥策: 水性植物のアレロパシー作用を利用したラン藻類の増殖阻害の検討, 第10回バイオアッセイ研究会・日本環境毒性学会合同研究発表会, 船橋, 2004.9

Kashiwada S.: Embryo toxicology and following reproductive effects of carbaryl on Japanese medaka, Society of Environmental Toxicology and Chemistry, 25th Annu. Meet. North Am., Portland, OR, 2004.11

Kashiwada S., Kameshiro M., Hinton D.E.: Physiological influence of 17beta-estradiol secreted from female medaka on male medaka, Society of Environmental Toxicology and Chemistry, 25th Annu. Meet. North Am., Portland, OR, 2004.11

Chen P. J., Linden K.G., Rosenfeldt E.J., Kashiwada S., Hinton D.E., Kullman S.W.: Assessment of bisphenol A estrogenic activity in water following UV and UV/H₂O₂ oxidation treatment, Society of Environmental Toxicology and Chemistry, 25th Annu. Meet. North Am., Portland, OR, 2004.11

柏田祥策, 亀代麻衣子, Kullman S.W., Hinton D.E.: 雌由来エストロジェンによるメダカ・テストステロン代謝攪乱とCYP19誘導に関する研究, 日本農薬学会第30回大会, 2005.3

炭谷晃平, 柏田祥策, 小野芳朗: ヒメダカ初期生活段階に及ぼす浸透圧変化による化学物質の感受性, 第38回日本水環境学会年会, 2005.3

Sumitani K., Kashiwada S., Ono Y.: Early life toxicity of fly-ash elute by Japanese medaka (*Oryzias latipes*), Society of Environmental Toxicology and Chemistry, 15th Annu. Meet. Eur., Lille, France, 2005.5

Ono Y., Sumitani K., Yasumasu S., Iuchi I., Kashiwada S.: Salinity dependent embryo toxicity of leachate on Japanese medaka (*Oryzias latipes*), Society of Environmental Toxicology and Chemistry, 15th Annu. Meet. Eur., Lille, France, 2005.5

Kashiwada S., Tatarazako N., Arizono K., Wakamatsu Y., Ozato K., Hinton D.E.: Development of *in vivo* and *in vitro* measurement for EROD activity with Teleost medaka (*Oryzias latipes*), 13th Int. Symp. Pollutant Responses in Marine Organisms, International Symposium, Italy, 2005.6

蛇川亜香里, 柏田祥策, 立田晴記, 鎌迫典久, 五箇公一, 菅谷芳雄, 白石寛明, 酒泉 満: 野生型メダカにおける薬物応答の地理的変異研究, 第11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, 淑徳短期大学, 東京, 2005.9

蛇川亜香利, 柏田祥策, 立田晴記, 酒泉 満: 野性型メダカにおける薬物応答の地理的変異研究, 第11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, 2005.9

Kashiwada S., Wakamatsu Y., Ozato K., Hinton D.E.: Application of the see-through medaka to assess aquatic contamination, Aquatic Animal Models of Human Disease, Athens, Georgia, USA., 2005.10

Kashiwada S., Wakamatsu Y., Tatarazako N., Arizono K., Shiraiishi H., Ozato K., Hinton D.E.: Activity and age-dependent sensitivity of *in situ* hepatic and gill cyp1A activity in living medaka (*Oryzias latipes*), the see-through variety, Society of Environmental Toxicology and Chemistry, 26th Annu. Meet. North Am., Baltimore, MD, USA., 2005.11

小林弥生, 早川 享, 菅野さな枝, 崔 星, 山元 恵, 加藤貴彦, 平野靖史郎: ヒトヒ素メチル化酵素Cyt19の遺伝子発現, 第124回日本薬学会年会, 大阪, 2004.3

早川 享, 小林弥生, 菅野さな枝, 崔 星, 山元 恵, 平野靖史郎: リコンビナントヒ素メチル化酵素Cyt19を用いたヒ素の代謝機構の解析化合物, 第124回日本薬学会年会, 大阪, 2004.3

Kitamura K., Sakurai T. *et al.*: Relationship between dioxin concentration and particle size for suspended sediment, Organohalogen Compd., 66: 2399-2404, 2004.9

Kitamura K., Sakurai T. *et al.*: Relationship between concentrations of the 29 highly toxic dioxins in benthos and in aquatic sediment, Organohalogen Compd., 67: 2004-2006, 2005.8

吉尾政信, 浅田正彦, 落合啓二, 五箇公一, 宮下 直, 立田晴記: 房総半島におけるシカの個体群構造: ミトコンドリアDNAの配列変異に基づく解析, 第53回日本生態学会大会, 朱鷺メッセ, 新潟, 2006.3

小林 淳, 梶原秀夫, 高橋敬雄: 水田土壌における残留性有機汚染物質の経年変化について (1) -POPs全体について-, 第14回環境化学討論会, 大阪, 2005.6

小林 淳, 梶原秀夫, 高橋敬雄: 水田土壌における残留性有機汚染物質の経年変化について (2) -PCBについて-, 第14回環境化学討論会, 大阪, 2005.6

Kobayashi J., Kajihara H. *et al.*: Temporal trend and mass balance of POPs in paddy fields in Japan, Organohalogen compd., 67: 2123-2126, 2005.8

崔 星, 李 松, 菅野さな枝, 平野靖史郎: 砒素を経口暴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 β -catenin and PTEN Expression in Rat Liver, 5th Int. Arsenic Conf., San Diego, CA, USA, 2002.7

崔 星, 小林弥生, 早川 享, 菅野さな枝, 平野靖史郎: 無機ヒ素を経口または静脈内投与したラットにおける胆汁, 尿中ヒ素代謝物の形態分析, 第73回日本衛生学会総会, 大分, 2003.3

小林弥生, 崔 星, 早川 享, 山元 恵, 菅野さな枝, 平野靖史郎: ヒ素化合物とグルタチオンとの反応性の検討, 第14回日本微量元素学会, 大阪, 2003.8

崔 星, 山元 恵, 平野靖史郎: ヒ素によるHepG2細胞におけるCpGアイランド脱メチル化と遺伝子発現の再活性化, 第62回日本癌学会総会, 名古屋, 2003.9

崔 星, 馬 成虎, 山元 恵, 桑野博行, 平野靖史郎: 大腸癌細胞におけるAs₂O₃によるp16^{INK4}, E-cadherin遺伝子再活性化とhTERT, DNMT1発現抑制, 第59回日本消化器外科学会, 鹿児島, 2004.7

崔 星, 馬 成虎, 白井良夫, 平野靖史郎: 大腸癌における癌抑制遺伝子再発現異常の臨床病理学的意義とAs₂O₃による遺伝子再活性化, 第1回病理学会カンファレンス, 広島, 2004.7

崔 星, 馬 成虎, 桑野博行, 平野靖史郎: ヒト白血病細胞HL-60におけるAs₂O₃によるp16^{INK4}, p73及びE-cadherin遺伝子発現増強とhTERT, c-myc発現抑制, 第63回日本癌学会, 福岡, 2004.9

Cui X., Shirai Y., Wakai T., Yokoyama N., Hatakeyama K., Hirano S.: Arsenite induces demethylation of CpG islands and reactivation of tumor suppressor genes in human hepatocellular carcinoma cells, 55th Annu. Meet. Am. Assoc. Study of Liver Diseases, Boston, MA, USA, 2004.10

小林弥生, 崔 星, 平野靖史郎: ヒ素化合物の酵素的メチル化反応, 第125回日本薬学会総会, 東京, 2005.3

平野靖史郎, 小林弥生, 崔 星: ジメチルアルシノグルタチオンの細胞毒性発現機序, 第75回日本衛生学会総会, 新潟, 2005.3

崔 星, 平野靖史郎: ヒ素飲水投与したA/Jマウスにおける肺癌の発生とepigeneticな異常, 第45回日本肺癌学会九州地方会, 沖縄, 2005.7

Cui X., Wakai T., Hatakeyama K., Hirano S.: Reactivation of p16^{INK4a}, RASSF1A, and E-cadherin and inhibition of c-myc, hTERT and DNMT1 induced by As₂O₃ in colorectal cancer cells, 20th Eur. Congr. Pathol., Paris, France, 2005.9

崔 星, 若井俊文, 畠山勝義, 平野靖史郎: ヒ素経口投与したC3Hマウスにおける肝癌の発生とDNAメチル化変化, 第64回日本癌学会学術総会, 札幌, 2005.9

金 東明, 白石寛明, 中杉修身: 沿岸域における内分泌攪乱化学物質の環境動態予測, 2003年度韓国環境科学会春季学術発表会, 韓国, 2003.5

Kim D.M., Horiguchi T., Shiraishi H., Nakasugi O.: Ecological modeling for organic chemicals in marine environment using coupled 3D hydrodynamic and ecotoxicological model, SETAC 24th Annu. Meet., North America, 2003.11

Shiraishi H., Kim D.M., Kyongjoon R.: Research on fate modeling of endocrine disruptors, 3rd Korea-Jpn. Jt. Symp. EDCs, dioxins, furans, PCBs, Cheju (Korea), 2004.1

Komatsu E., Shiraishi H.: A study on classification and prediction of acute ecotoxicity using nonlinear pattern recognition methods, QSAR2004, Liverpool, 2004.5

盧 京準, 引原良枝, 金 東明, 白石寛明: 多媒体モデルにおける化学物質の環境動態予測, 環境ホルモン学会第7回研究発表会, 名古屋, 2004.12

金 再釜, 小松英司, 白石寛明, 中杉修身, 鈴木規之: PRTRデータを利用した簡易モデルによる河川水中のノンルフェノール濃度の推定, 第14回環境化学討論会, 大阪, 2005.6, 同講演要旨集, 610-611

小松英司, 白石不二雄, 白石寛明: ニューラル・ネットワークを用いる構造活性相関によるOH-PCBの内分泌攪乱作用の評価手法についての検討, 環境ホルモン学会第7回研究発表会, 名古屋, 2004.12

Kim D.M., Managaki S., Takada H., Serizawa S., Isobe T., Roh K.J., Horiguchi T., Shiraishi F., Shiraishi H.: Numerical Simulation of Chemical Substances in Tokyo Bay using a Coupled 3D Hydrodynamic and Ecotoxicological Model, 7th Annu. Meet. Jpn. Soc. Endocr. Disrupters Res., Nagoya, 2004.12

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, 大阪, 2001.9

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, 大阪, 2001.9

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

菅谷芳雄, 畠山成久: セスジユスリカを用いた底質試験法(OECD-TG218)の検討, 第9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, 2003.9, 同講演要旨集, 17-18

畠山成久, 菅谷芳雄: ユスリカ底質試験の検討ー通気・餌種類・餌量等ー, 第9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, 2003.9, 同講演要旨集, 15-16

菅谷芳雄: 化学物質の生態リスク評価の国際的動向, 日本環境毒性学会主催 生態影響と評価に関するセミナー2003「環境中化学物質の生態影響に関する最近の研究と動向」, 東京, 2003.9, 同講演要旨集, 11-37

Sugaya Y.: Adverse Effects of residual pesticides to biotic systems: Behavioral change in a shrimp, *Paratya compressa* improvisa, exposed to river water, 日中学術交流20周年記念事業第21回熊本医学・薬学生物科学国際シンポジウム, 熊本, 2003.10

菅谷芳雄, 吉安友二, 恩田 修, 根本敏久, 荻野 哲, 籠島通夫: OECDテストガイドライン218ユスリカを用いた底質毒性試験法(底質添加法)の国内リングテストの成績, 第10回バイオアッセイ研究会・日本環境毒性学会合同研究発表会, 船橋, 2004.9, 同講演要旨集, 72-73

菅谷芳雄: OECDテストガイドライン201藻類生長阻害試験の改定, 第10回バイオアッセイ研究会・日本環境毒性学会合同研究発表会, 船橋, 2004.9, 同講演要旨集, 67-68

田中健一, 岩佐恵子, 稲吉智恵子, 山崎晴久, 菅谷芳雄: 藻類生長阻害試験におけるpHの安定性について, 第10回バイオアッセイ研究会・日本環境毒性学会合同研究発表会, 船橋, 2004.9, 同講演要旨集, 19

菅谷芳雄: OECD底質毒性試験の国内での検討と実施状況, 第8回日本水環境学会シンポジウム, 大津, 2005.9

戸内 中, 柏舘 健, 根本敏久, 菅谷芳雄: 着色性物質の藻類生長阻害試験ー試験結果の解釈をめぐってー, 第11回バイオアッセイ研究会・日本環境毒性学会合同研究発表会, 東京, 2005.9

菅谷芳雄, 戸内 中, 根本敏久, 柏舘 健: 着色性物質の藻類生長阻害試験ー試験系の確立ー, 第11回バイオアッセイ研究会・日本環境毒性学会合同研究発表会, 東京, 2005.9

畠山成久, 小神野豊, 菅谷芳雄: ミミズ急性試験法(OECD-TG207)の検討, 第11回バイオアッセイ研究会・日本環境毒性学会合同研究発表会, 東京, 2005.9

小神野豊, 畠山成久, 大山房枝, 軽部智美, 菅谷芳雄: 試験生物としてのシマミミズの飼育に関する基礎的知見, 第11回バイオアッセイ研究会・日本環境毒性学会合同研究発表会, 東京, 2005.9

田中 健, 山崎晴久, 菅谷芳雄: 藻類生長阻害試験における培地の調整法とpHの安定性について, 第11回バイオアッセイ研究会・日本環境毒性学会合同研究発表会, 東京, 2005.9

菅谷芳雄: 生態影響試験に関するOECDテストガイドラインの進捗状況, 第11回バイオアッセイ研究会・日本環境毒性学会合同研究発表会, 東京, 2005.9

Suzuki K.: Development of software to estimate deposition fractions of aerosols in human respiratory tract using ICRP's model, 23rd Annu. American Association for Aerosol Research Conf., Atlanta, 2004.10

鈴木一寿, 磯部友彦, 堀口敏宏, 白石寛明: 初期リスク評価のための河川中および内湾中化学物質濃度予測モデルの開発, 第7回環境ホルモン学会, 名古屋, 2004.12

Suzuki N., Murasawa K., Sakurai T., Matsuhashi K., Tanabe K., Moriguchi Y., Nakasugi O., Morita M.: Spatially Resolved Multimedia Environmental Fate Model on GIS-base Risk Assessment System - Case Study Results, SETAC Eur. 13th Annu. Meet., Humberg (Germany), 2003.5

Suzuki N., Murasawa K., Nansai K., Sakurai T., Matsuhashi K., Tanabe K., Moriguchi Y., Nakasugi O., Morita M.: Spatially Resolved Multimedia Environmental Fate Model on GIS-base Risk Assessment System - Methods, SETAC Eur. 13th Annu. Meet., Humberg (Germany), 2003.5

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: グリッドー流域複合多媒体モデル (G-CIEMS/Virtual World) によるダイオキシン類の多媒体環境動態の詳細解析, 第12回環境化学討論会, 新潟, 2003.6, 同講演要旨集, 96-97

Suzuki N., Murasawa K., Nansai K., Sakurai T., Matsuhashi K., Tanabe K., Moriguchi Y., Nakasugi O., Morita M.: Integrated Information System for Risk Assessment and Management ("Virtual World"): System Design, SETAC 24th Annu. Meet., Austin (USA), 2003.11

Suzuki N., Murasawa K., Nansai K., Sakurai T., Matsuhashi K., Tanabe K., Moriguchi Y., Nakasugi O., Morita M.: GIS-based Multimedia Environmental Fate Model (G-CIEMS) for dioxins and several PRTR output, SETAC 24th Annu. Meet., Austin (USA), 2003.11

Nansai K., Suzuki N. *et al.*: Development of an emission inventory model (the G-BEAMS) on the virtual world, SETAC Eur. 14th Annu. Meet., Prague (Czech Republic), 2004.4

Suzuki N., Sakurai T. *et al.*: Transport and fate characteristics of persistent organic chemicals around geo-referenced Japanese environment by spatially-resolved/geo-referenced model (G-CIEMS) methodology, *Organohalogen Compd.*, 66: 2392-2397, 2004.9

CAO H., Suzuki N. *et al.*: Probabilistic estimation of geographical variability of individual exposure to dioxins from fishes in Japan, China-Japan Joint Symposium on Environmental Chemistry, Beijing (China), 2004.10

CAO H., Suzuki N. *et al.*: GIS-based assessment of human exposures to dioxins from seafood in Japan, International Joint Conference on Risk Assessment and Management with SRA Japan & China/ KOSET/ SETAC A/P, Seoul (South Korea), 2004.11

鈴木規之: 有害化学物質のリスク管理とGIS, 第49回日本水環境学会セミナー「水環境を考えるために地理情報システム (GIS) を活用する」, 東京, 2004.11, 講演資料集, 19-28

北村公義, 桜井健郎, 崔 宰源, 鈴木規之, 森田昌敏: 底生生物と底生環境中のダイオキシン類濃度の関連性, 第14回環境化学討論会, 大阪, 2005.6, 同講演要旨集, 396-397

北村公義, 桜井健郎, 崔 宰源, 鈴木規之, 森田昌敏: 懸濁底質におけるダイオキシン類濃度と粒径の関連性, 第14回環境化学討論会, 大阪, 2005.6, 同講演要旨集, 412-413

鈴木規之, 李 文淳, 桜井健郎, 森口祐一, 田邊 潔, 白石寛明, 森田昌敏: GIS多媒体モデルによる空間平均PEC (予測環境濃度) を用いた人および生態暴露評価手法, 第14回環境化学討論会, 大阪, 2005.6, 同講演要旨集, 172-173

鈴木規之: 環境情報の数理解析: データ・モデル・統計の総合的課題, ISMシンポジウム 環境科学と統計科学の新たな融合ー新たな展開へのチャレンジャー, 東京, 2005.9

Suzuki N., Lee M.S., Sakurai T., Tanabe K., Moriguchi Y., Shiraiishi H., Nakasugi O., Morita M.: Assessment case study of exposure distribution of nonylphenol and other chemicals by geo-referenced multimedia fate model G-CIEMS in Japan, 55th Canadian Chemical Engineering Conf., 2005.10

Suzuki N., Lee M.S., Sakurai T., Tanabe K., Shiraisi H., Morita M.: Comparison of exposure estimation by geo-referenced and generic multimedia fate models by PRTR data, SETAC North America 26th Annu. Meet., 2005.11

立田晴記: クワガタムシ形態に見られる性的相違～楕円フーリエ解析によるアプローチ～, 第22回日本動物行動学会大会, 北海道大学, 札幌, 2003.10

Tatsuta H., Takano-Shimizu T.: Genetic architecture of *Drosophila* sex comb teeth number, 9th Int. Meet. Eur. Soc. Evolut. Biol., The University of Leeds, Leeds, UK, 2003.8

立田晴記: 量的形質発現に關与する遺伝的基盤の探索～遺伝子数から遺伝子座推定まで～, 第48回日本応用動物昆虫学会大会, 京都工芸繊維大学, 京都, 2004.3, (依頼講演)

立田晴記: 交尾器進化を巡る仮説と交尾器変異に見られる特殊性, 日本昆虫学会・北海道大学総合博物館・21世紀COE「新・自然史科学創成」プログラム 共催シンポジウム, 北海道大学, 札幌, 2004.9, (招待講演)

立田晴記: OECD生態毒性試験における統計手法, 平成16年度生態毒性試験法セミナー, アイビーホール青学会館, 東京, 2005.1

立田晴記, 吉尾政信, 落合啓二, 浅田正彦: サッポロフキバツタに見られる染色体構造変異とその由来, 第53回日本生態学会大会自由集会「動物の分布拡大プロセスを予測する」, 朱鷺メッセ, 新潟, 2005.3

立田晴記, 星崎杉彦: サッポロフキバツタに見られる染色体構造変異とその由来, 日本応用動物昆虫学会大会, 玉川大学, 東京, 2005.3

Tatsuta H., Sugitani Y., Kishino H., Butlin R.K.: Average genetic differentiation and population structure in the *Chorthippus brunneus* and *C. jacobsi* hybrid zone, 10th Congr. Eur. Soc. Evolut. Biol., Jagiellonian University, Poland, 2005.8

大庭伸也, 立田晴記, 佐々木正己: タガメ幼虫期の捕獲形質の成長パターンは餌条件に影響されるか?, 日本昆虫学会第65回大会, 岡山大学, 岡山, 2005.9

Tatsuta H.: Morphological and mitochondrial DNA variation of different chromosomal races in *Podisma sapporensis* (Orthoptera: Acrididae), Int. Symp. *Podisma sapporensis*: a new mode of speciation, The Hokkaido Univ. Museum, Sapporo, 2005.11

立田晴記, 高梨琢磨: これからの時代の研究戦略ー汝如何にいきのびるべきか!?, 第50回日本応用動物昆虫学会大会企画シンポジウム, 筑波大学, つくば, 2006.3

中杉修身: リスクコミュニケーションへの関わり方, 環境科学会2003年会, 東京, 2003.9

中杉修身, 金 再奎: 廃棄物処理と有害大気汚染物質, 第14回廃棄物学会研究発表会, つくば, 2003.10

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. Natural and Industrial Arsenic Japan, Tokyo, Japan, 2001.11

Shraim A., Sekaran N.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 Organomet., Schielleiten, Austria, 2001.6

Shraim A., Hirano S., Yamauchi H.: Extraction and speciation of arsenic in hair, Int. Congr. Anal. Sci. 2001, Tokyo, Japan, 2001.8

平野靖史郎, 李 松, 崔 星: 砒素に暴露した内皮細胞における抗酸化系酵素の遺伝子発現, 第72回日本衛生学会総会, 津, 2002.3

崔 星, 李 松, 平野靖史郎: ヒ素に暴露したラット肝における cyclin D1, p27, ILK 遺伝子の発現変化, 第72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 Medici. & Biol., Honolulu, HI, USA, 2002.12

平野靖史郎, 崔 星, 小林弥生, 早川 享, 菅野さな枝: 内皮細胞におけるメチル化砒素化合物の細胞毒性, 第73回日本衛生学会総会, 大分, 2003.3

平野靖史郎, 小林弥生, 早川 享, 菅野さな枝, 崔 星, 山元 恵: 血管内皮細胞におけるフェニル化砒素化合物の取込みと細胞毒性, 第74回日本衛生学会総会, 東京, 2004.3

小林弥生, 平野靖史郎: 胆汁中ヒ素代謝物 $As(GS)_3$ と $CH_3As(GS)_2$ の安定性におけるグルタチオンの役割, 第14回金属の関与する生体関連反応シンポジウム, 静岡, 2004.6

Kobayashi Y., Hayakawa T., Hirano S.: Arsenic methyltransferase CYT19 expression and activity in rat tissues, 44th Annu. Meet. Soc. Toxicol., New Orleans, 2005.3

小林弥生, 平野靖史郎: ヒ素の代謝と解毒機構, フォーラム2005: 衛生薬学・環境トキシコロジー, 徳島, 2005.10

Hirano S., Kobayashi Y., Hayakawa T., Kanno A., Cui X., Yamamoto M., Shraim A.: Effects of glutathione on accumulation and toxicity of arsenicals in rat endothelial cells, 10th Int. Congr. Toxicol., Tampere, Finland, 2004.7

平野靖史郎, 小林弥生, 崔 星: 有機ヒ素化合物の細胞毒性に及ぼすグルタチオンの効果, 第76回日本衛生学会総会, 宇部, 2006.3

平野靖史郎: 多彩なヒ素代謝物とその生物学的作用, 第126回日本薬学会総会, 仙台, 2006.9

松本 理, 丸山若重, 平野靖史郎, 青木康展, 松本幸雄, 金 再奎, 中杉修身: 大気中の化学物質の複合曝露による発がんリスクの評価, 第44回大気環境学会年会, 京都, 2003.9

松本 理, 丸山若重, 平野靖史郎, 青木康展, 中杉修身: 化学物質の複合曝露による発がんリスクの評価方法に関する検討, 日本リスク研究学会第16回研究発表会, 東海村, 2003.11

Matsumoto M., Sato H., Itoh K., Yamamoto M., Aoki Y.: Alterations in gene expression by 2378-tetrachloro-p-dibenzodioxin (TCDD) in livers of Nrf2 knockout mice, Soc. Toxicol. 44th Annu. Meet., New Orleans, 2005.3

Maruyama W., Aoki Y.: Relative potencies of three dioxin congeners based on liver foci formation assay and liver concentrations in rat and human estimated by PBPK models, Soc. Toxicol. 44th Annu. Meet., New Orleans, 2005.3

菅野さな枝, 古山昭子, 丸山若重, 平野靖史郎: 原子間力顕微鏡を用いたアルカンナノ粒子の形状測定, 日本薬学会第125年会, 東京, 2005.3

丸山若重, 松崎加奈恵, 青木康展: 食品由来の化学物質の体内運命予測—小児のリスク評価への応用, 第18回日本リスク研究学会研究発表会, 大阪, 2005.11

丸山若重, 平野靖史郎, 古山昭子, 青木康展, 小林隆弘: 大気中粒子の気道への沈着量予測と健康リスク評価への応用, 第46回大気環境学会年会, 名古屋, 2005.9

丸山若重, 青木康展: PBPKモデルと肝臓での結節形成実験を用いたダイオキシンの定量的リスク評価, 日本内分泌攪乱化学物質学会第8回研究発表会, 東京, 2005.9

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-76-2006

平成18年 12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 株式会社コームラ

〒501-2517 岐阜市三輪プリントピア3

Published by the National Institute for Environmental Studies
16-2 Onogawa, Tsukuba, Ibaraki 305-8506 Japan
December 2006

無断転載を禁じます

