

第1回石油精製物質等の新たな化学物質規制に必要な国際先導的有害性試験法の開発
(肝臓毒性、腎臓毒性及び神経毒性in vitro試験法の開発) 中間評価検討会
議事録

1. 日 時 平成25年9月26日(木) 13:00~17:15

2. 場 所 経済産業省別館1階108各省庁共用会議室

3. 出席者

(検討会委員) [敬称略・五十音順、※は座長]

上原 健城 塩野義製薬株式会社 医薬開発部 医薬開発III 主任
絵野沢 伸 独立行政法人国立成育医療研究センター 臨床研究センター
先端医療開発室 室長
金村 米博 独立行政法人国立病院機構大阪医療センター 臨床研究センター
再生医療研究室 室長
畑尾 正人 株式会社資生堂 品質評価センター 安全性研究開発室 室長

※ 堀井 郁夫 堀井サイエンスアソシエイト株式会社 代表取締役社長

(研究開発実施者)

小島 肇 国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター
薬理部 新規試験法評価室 室長(プロジェクトリーダー)
押村 光雄 国立大学法人鳥取大学 染色体工学研究センター センター長
(テーマリーダー)
大林 徹也 国立大学法人鳥取大学 生命機能研究支援センター 動物
資源開発分野 分野長
中島 芳裕 独立行政法人産業技術総合研究所 四国センター 健康
工学研究部門 生体機能制御研究グループ 研究グループ
長
多田 政子 国立大学法人鳥取大学 染色体医療学研究部門 教授
喜多村 真治 国立大学法人岡山大学 腎臓・糖尿病・内分泌内科 臓器
再生研究室 室長

齋藤 幸一	住友化学株式会社 生物環境科学研究所 細胞科学グループ グループマネージャー
小林 久美子	住友化学株式会社 生物環境科学研究所 細胞科学グループ 主任研究員
山影 康次	一般財団法人食品薬品安全センター 秦野研究所 代替法試験部 部長
佐々木 澄志	一般財団法人食品薬品安全センター 秦野研究所 代替法試験部 細胞発がん研究室 室長
田中 憲穂	一般財団法人食品薬品安全センター 秦野研究所 研究顧問

(事務局)

製造産業局化学物質管理課リスク評価室

企画官 藤沢 久

課長補佐 柳原 聡子

技術専門職 道源 由紀

(評価推進課)

産業技術環境局産業技術政策課技術評価室

課長補佐 岡田 実

4. 配布資料

資料1 石油精製物質等の新たな化学物質規制に必要な国際先導的有害性試験法の開発（肝臓毒性、腎臓毒性及び神経毒性in vitro試験法の開発）中間評価検討会委員名簿

資料2 研究開発評価に係る委員会等の公開について

資料3 経済産業省における研究開発評価について

資料4 評価方法（案）

資料5 プロジェクトの概要

資料6 評価用資料

資料7 評価報告書の構成（案）

資料8 評価コメント票

資料 9 質問票

資料 10 評価項目・評価基準について

参考資料 1 経済産業省技術評価指針

参考資料 2 経済産業省技術評価指針に基づく標準的評価項目・評価基準

参考資料 3 平成22年度事前評価報告書（概要版）

参考資料 4 石油精製物質等の新たな化学物質規制に必要な国際先導的有害性試験法の開発基本計画

5. 議事

(1) 開会

事務局から、出席委員・研究開発実施者・事務局の紹介が行われた。

委員の互選によって、堀井委員が本検討会の座長に選出された。

(2) 評価検討会の公開について

事務局から、資料 2 により、評価検討会の公開について説明がなされた後、本評価検討会について、知的財産権保護等の観点から、「議題 3. 5 成果詳細」に関しては、該当する資料も含め非公開とすることが了承された。

(3) 評価の方法等について

事務局から、資料 3、4、7、8、9、10 により、評価の方法等について説明がなされ、了承された。

(4) プロジェクトの概要について

事務局及び研究開発実施者から、資料 5 により、本プロジェクトの概要について説明があり、以下の質疑応答がなされた。

【事業目的・政策的位置付けについて】

○絵野沢委員 確認なのですが、「石油精製物質等の新たな化学物質規制に必要な国際先導的有害性試験法の開発」という中に2つの課題が走っているということなのですか。

○柳原課長補佐 はい、そうです。

- 絵野沢委員　それぞれ何億かの額でやっているわけですね。
- 柳原課長補佐　後ほど金額も出てまいります……。…
- 絵野沢委員　要はその2つだけなのですね。石油精製物質等、非常に大きなテーマのようにみえるのですが。
- 柳原課長補佐　タイトルは非常に大きいですが、そのタイトルの中で今回は2つやっている。
- 絵野沢委員　こういった中で横並びで、つまり大項目の隣というか、そこに入っているテーマというのはどんなものがあるのですか。
- 柳原課長補佐　この大きいプロジェクトの名前にぶら下がっているプロジェクトが…
…
- 絵野沢委員　2つですね。その隣というのは、全然別のプロジェクトが走っているのですか。
- 柳原課長補佐　予算の枠としては全く別のものです。
- 絵野沢委員　わかりました。ありがとうございます。
- 藤沢企画官　つけ加えますと、化学物質の有害性の観点でいきますと本プロジェクトが立ち上がっているということになっております。
- 堀井座長　ほかに何か。まだ時間は十分にあります。
- 畑尾委員　先ほどのNEDOとの位置づけのことを質問したいのですが、NEDOの事業の中で、今回のここで議論される部分とはかぶっていないようにみえるのですが、NEDOの事業との連携性といいますか、オーバーラップしないようにするようなコントロールというのはどこかでされているのでしょうか。
- 藤沢企画官　こちらから説明をさせていただきます。実はこのプロジェクトの前のプロジェクトにつきましては、NEDOのほうで実施させていただきました。民主党の政権にかわったときに事業仕分けがございまして、その結果、本プロジェクトは一連全部経済産業省に戻すというような仕分けがなされたと聞いておまして、化学物質管理の関係につきましては、それ以降、経済産業省が直接に実施しているといった事業となっております。
- 畑尾委員　ということは、経済産業省のほうでダブって仕事をしないようにきちっと管理をしているという理解でよろしいですか。

○藤沢企画官　その理解で大丈夫でございます。

○堀井座長　ほかにございますでしょうか。

ちょっと具体的になるかもしれないのですが、言葉として「多様なエンドポイント」とか、具体的にどういうことなのか。中に「十分整理されていないエンドポイント」とか、そういうエンドポイントについて何か所かの記載があるのですが、内容および重みがちょっとわかりにくいので説明をお願いします。

○柳原課長補佐　「多様」というような言い方をしていますが、実際には予算の範囲でできる範囲となりますので、本事業においては肝臓、腎臓の一般毒性、それから神経毒性になります。

○堀井座長　対象器官・組織でそれぞれに起きているたくさんあるエンドポイントというふうに解釈してよろしいわけですか。

○柳原課長補佐　もちろん肝臓、腎臓の中でもエンドポイントがありますけれども、説明の中で、GHSのときにもエンドポイントを使ったりいろいろ混乱することがあって申しわけないのですが、本事業では肝臓、腎臓、神経に関する幾つかのエンドポイントということになります。

○堀井座長　記載の中に、新しいサイエンスとしての分子生物学とか分子毒性学とかの科学領域におけるに関して何か所か出てきているので、そういう新しいエンドポイントという意味でとらえたのかと思ったのですけれども、それも含めてもっと広い多様な科学領域をも含んでみているわけですね。それでよろしいのでしょうか。

○藤沢企画官　いずれにしても、とりあえず今我々が目指していますのは、その3つの肝臓、腎臓、神経毒性についての評価手法の開発というのが最終目標ということになります。

【目標・成果概要】

○金村委員　ちょっと後の議論とかでもつながってくることだと思いますので、ここで質問しておいたほうが良いと思いますので、全体のプロジェクトのコンセプトで、私の理解が不十分なのかなと思うので教えてもらいたいのですけど、非常にプロジェクトの方向性も良いですし、必要な部分だと思うのですが、in vitroの毒性系を開発する上で、専門の先生方皆さんご存じだと思うのですが、必ず種差の問題がいわれます。マウスやラッ

トの系で本当にいいのかというのが必ず議論になって、従来、ヒト由来の細胞というのは使えなかったのですが、この系でやるしかなかったのですが、ヒト由来のiPS細胞というのがかなり実用的に使えるようになってきている今の時代において、あえてマウスの系で全ての実験系を組まれようとしている趣旨というか目標、方向性はどうしてなのかというのが1点目。

もう一つは、実験系の中にES細胞、多能性幹細胞を使っておられる部分があるのですが、多能性幹細胞は非常にたくさんの細胞をつくれるので、vitroの系としては非常にいいのですが、多能性幹細胞由来の細胞の成熟度、毒性実験に使うためのマチュレーションというのはかなりまだ議論のある部分で、今のお話を聞いていますと、in vivoのTox-Omicsのデータは生体を使っておられると思いますので、その生体のデータの毒性試験を非常に幼弱なES細胞で出てきたデータとブリッジさせるために、何か特別な工夫というかコンセプトをもっておられるのかどうか、その部分、少し教えていただきたいと思っています。

○小島 P L ぜひ押村先生、よろしくお願いします。

○押村 T h L その件に関しましては次に詳細にご説明したいと思いますが、最初の件に関しては、今ここではマウスを使っております。ご存じのように、今iPSやいろいろな細胞ができましたから、いきなりヒトでいいではないかとか、そういうようなことが出てまいりますが、実際には動物でもってin vivoとin vitroがきちっと、要するにin vivoで起こる現象がきちっとin vitroでできるかどうかということが非常に重要な点で、その点では、いきなりヒューマンのiPSとかいうところには、私どもはいけるとは思っておりません。

しかしながらこの系が動きますと、染色体は一旦つくりますと、これが動物だとします、そしたら、これはどこにでも移しかえることができます。iPSにも移しかえることができます。そうすると、ここが私たちの最も得意としている部分でありまして、やはりこちらのほうがいいということになりましたら、その染色体をつくり上げたものをin vivoできちっと確かめて、それと同じことがヒトのiPSでもできるか、あるいはほかのステムセルでもできるかということを検証して、もしそっちのほうがいいということになったら、私は、それはそれでいけるのではないかとということで、今はどこにでもいける基盤技術を開発するのだと。その前にin vivoとin vitroをきちっと確かめておきたい、そういうこ

とでマウスということになって、種差は、当然私たちはその先にそれがあるだろうということをおもっています。

○堀井座長 よろしいでしょうか。

○小島P L それで答えになりましたでしょうか。まだ答えてないことがあるかもしれない。

○金村委員 そういう方向性であればそういう方向性ということで、後の資料にあるので非常に……。

もう一個だけ。マウスの細胞の系と仮に限定しますと、E S細胞を使われる思惑というか方向性ですよ。例えばローデントの細胞を使うのであれば、不死化してセルライン化するというようなアプローチも多分あると思うのです、毒性試験だけに限定すれば。あえて、ある意味ハンドリングが難しい多能性幹細胞をこういう標準系にもっていきこうとされているところ、要するに正常の生体の細胞との間にどういうふうなコンセプトで毒性のブリッジを考えておられるのかというところ。

○押村T h L E Sとかそういうのを使っているのは、まずは個体をつくるということが最重要のことでありまして、人工染色体を入れた個体をつくる。その中で、臓器でどのような遺伝子が動くかということを確認、その細胞を今度は取り出して、その細胞で毒性を調べると、そういうようなストーリーになっているのです。だから個体をつくる。ただ神経の場合には、ある程度細胞のところから、個体をつくらなくても神経細胞に分化できるというようなことがありますから、神経の場合には個体をつくらなくても神経細胞をとるというのではなくて、神経細胞を分化させる。肝臓と腎臓に関しては、まだ完全な肝臓、完全な腎臓というのが私はできているとは、世の中にはできたとかいろいろありますけれども、きょうちょっと出てまいりますけれども、まだそこまでは本当にマチュアな肝臓、マチュアな腎臓というのは、まだ私はin vitroの系ではでき上がっているとは思いません。でき上がっているのなら、私はそういうふうにしてもいいと思いますが、私たちは個体をつくらせて、そこから腎臓をとる、そこから肝臓をとる。そういうことを考えて、個体をまずつくるためにE Sを使っているということをごさいます。

○堀井座長 よろしいでしょうか。

追加があれば。大林先生、何か足りないところがありますか。

○大林分野長 ちょっと補足で。先ほどご質問があったところのことをこのスライドで

説明させていただきます。今、押村テーマリーダーからもお話しありましたが、多能性幹細胞のin vitro分化では、成熟した細胞をとるのはなかなか難しいというところがあります。これは再生医療の分野でも同じようなことが当然あるわけです。この部分で、今胚盤補完法という方法があります。これは東大の中内先生たちが、臍臓とかを豚でつくり上げようというようなことがあります。いわゆるin vitroではつukれない組織というのは、動物のお腹の中を使ってつくり上げよう。それで成熟したものをつくり上げようというようなことが再生医療の中でもあります。これと同様の考え方をしています。いわゆる腎臓、肝臓というのは、今in vitroでマチュアなものがつukれない。それなのであれば、動物の個体の発生を使ってつくり上げましょう。それで、ある程度のもの。だからiPSのようなところではなくて、ある程度の組織の性質をもったものから、不死化したり、大量に細胞を取り出そうと。そのほうが、よりマチュアで機能性なものであろうと、そういうコンセプトでこれを取り上げました。

先ほどの質問の種差の問題もありますが、これに関しては現時点では対応できません。ただしこの胚盤補完法というのは、先ほどありましたように、豚でヒトをつくるというようなこともできて、考えてくると思います。今回こういう新しい技術を使っていくことによって、場合によってはそういうような、ここでヒトiPS細胞を、こういう同じようなことでつくり上げるということも可能になるかもしれません。それも今後の発展ということでこういう新しい技術を使って進めていると、そういうことになります。

○堀井座長　ほかにどなたか。

○畑尾委員　方向性というか進め方というのはよくわかったのですが、スケジュール感といいますか、目標に対するレベル感みたいなところをちょっと知りたいなと思ったのですが、今回のプロジェクトというのは、先ほどのご説明ですと、6年間のプロジェクトの半分の時点の評価という理解でよろしいのですか。

○小島P L　5年ですね。

○畑尾委員　5年のうちの半分ということですか。ということは、いわゆる投資に対する効果として半分のところまでできているかどうかということを見るたびに、今回のプロジェクトの到達地点目標というところのレベル感を知りたいなと思ったのです。個別のテーマで置いてみるとそれぞれあると思うのですが、今目標としている例えば肝毒性とか腎毒性、神経毒性といったそれぞれのものが、フルリプレースメントしたときに、

動物あるいは人間の生体とかを全く使わないでin vitroの方法で、いわゆるリプレースメントとして成り立つin vitro系をつくるのは、一体どこに、何年ぐらいに起きることができるのか。そのときに、例えば今はどこにあるのか、みたいなのがちょっと知りたいなと思ったのですけど。

○小島 P L 少なくとも押村先生たちの技術をもてば、幾らでもつくれるのです。ただ問題は、そうすると評価する側でございまして、今の時点では肝臓、腎臓、神経の系、それぞれの系はできています。これから、例えば肝臓でしたら肝毒性物質を使って、その細胞系がいいかどうかを検証することを始めていきますので、それがもしだめな場合には次のセットを用意するという形。あるいは、この系ではこの物質を評価できるけど、こいつは評価できないというような形で選別していかないと、肝臓の機能も多様ですから、そういう意味では最低でも片手ぐらいの細胞系ができて、それをハイスループットで流すことによって肝毒性を評価するような形を考えないと、1個や2個の細胞では肝臓を評価できない。その時点は、現時点では1個の細胞系ができていう程度。

○畑尾委員 手法として、研究の進め方としてそれぞれ個別のものについては理解をするのですけれども、移植ラットも今やっている中で物すごい批判が起きているのが、研究のスタートポイントが進め方として進んでいるせいで、目標に対するレベル感がすごく進んでない。散発的にいっているのだけれども、到達レベルがすごく期待値より低いという多分批判が出ていると思うのですけれども、今回のものについてもよくわからないのは、一体いつごろまでに何を実現したいのかという目標があって、それに対してどこまで来ているかということが知りたいのですね。

そういう意味で目標感というのは、5年間の目標でどこまでつくるのか。今、小島先生おっしゃられていたのは、それぞれこういった系についてやりますよ、というのはもちろんいいのですけど、それをどこまで到達したいから、だから半分の時点で半分に来ているのかどうなのかという評価になるのかなと思ったのですけれども、そこを一言。

○小島 P L 当初思っていたのは、半分で基盤技術を取りあえずつくり上げて、細胞のいろいろな種類をつくり上げられるという技術を確立することが半分です。そこまでは来ました。問題は、ここから細胞が幾つでき、その細胞に対して幾つ、どれぐらいのスクリーニングを何物質でかけていくか、あるいはその物質がどれぐらい適正なものかということを検証しながら進めていかなければ意味がないわけです。そういう意味では、5年後に

複数の細胞系で系を確立するというところまで、腎臓、肝臓、神経でいくところまでだろうと私は思っております。

○畑尾委員 わかりました。

○堀井座長 詳細につきましては、後の各論のところでも十分議論できると思います。もう少し時間があるのですが、よろしいですか。

先ほど気になっていることをもう一回確かめたい。エンドポイントの話なのですけれども、先生の話の中でトキシシティエーパスウェーの分析が入っているのですが、言葉として「システムズトキシコロジー」というふうに置きかえてよろしいですか。

○小島PL よろしいと思います。

○堀井座長 わかりました。そうしましたら、エンドポイントというのをバイオマーカーと捉えても差し支えないと思います。バイオマーカーの中で重要なトリガーになるものには何個かあって、エンドポイントとして捉えてものは毒作用反応の最終段階で見られるタイプのものを対象としている場合が多いと思います。毒性発現段階でのトリガー的なマーカーもバイオマーカーとしてのエンドポイントとなると思います。そうすると、毒作用発現の最初にスイッチが入るマーカーも考慮に入れる必要がある。それらの中には、いわゆるノンコーディングRNAとかエピジェネティクス要素も考慮する必要があります。そういう点から考えますと、これは私自身の独断的な考えかもしれませんが、本試験系での染色体を用いる試験系の汎用性というのは、これまでの分子生物学のセントラルドグマを超える方法であるという可能性が出てきているように思えます。

それともう1点、この中で胚胞盤の補完法を使っているのも重要な方法の提示だと思っています。iPS細胞に関するストーリーもすごくきれいな話ですばらしい論理展開・実証なのですが、本試験系で胚胞盤を見据えているのは良い着眼点だと思います。ES細胞の有用性と合わせて、今の段階でこの試験方法を設定されているのは非常に賢明な方法だと思っています。この方向性で進めて行く限り、システムズトキシコロジーの展開を踏まえたやっつけられるのに大きな間違いは起きないというふうに思っています。

iPS細胞、ESでも同じなのですけれども、胎盤はつくれない。ですから、真の意味での万能ではない。胎盤というのはまさしく発生・分化の最初に位置付けを担うものです。このような状況の中、試験系の中に染色体の汎用性をうまく利用してやっつけると、今後の発生・分化を研究して行く上で越えなければならないいろいろな問題・欠点を補完でき

るかもしれないという期待があります。

○小島 P L 最後一言だけ。本当にありがとうございます。そういう意味で Tox-O mics と Tox-in vitro が連携して情報を交換し合って、トリガーの問題も含めて遺伝子の動きをみ、その情報を共有化して系をつくるということが私は非常に重要だと思っています。

【研究会開発マネジメント・体制等】

○金村委員 全体的なこと、先ほども委員から質問があったと思いますが、最後の出口としては、このプロジェクトとしては、要するに成果物、物としては具体的には細胞という形、何らかの形。各臓器に適した細胞を広く一般の人に使えるような形で提供されるのか、あるいは、その細胞を樹立するために使える動物という形で供給される状況になるのか。

もう一つは、そういうものをつくる方法のところをとまるのか。つくるところ、アッセイ系も含めてプロトコルというところだけになるのか、そこはどうなのですか。それによって、この出てきた成果はどれぐらい短期間で産業界に応用できるかというのはかなり決まってきた、細胞とプロトコルまでセットで出てくるのか、基盤技術の開発までを目指しておられるのか、それによって達成目標がどうかというのが評価できるかなと思います。

○押村 T h L 一言でいえば全部ということになります。といいますのは、最終的なエンドポイントは細胞です。細胞というのは、その細胞の中に人工染色体が入って、その何かの反応を示す。この場合には具体的に 1～2 つ、例えば細胞増殖とか肝細胞死とかという限られた遺伝子ですけれども、その細胞です。そこにいくまでにいろいろな技術革新をしております。

したがって、それができるということは、極端にいいですと、後でご説明いたしますが、どのようなプロモーター、このプロモーターが動いたときには光る、赤になる、緑になるというふうに指標ができるものの技術革新ができるので、基本的ベクターができ上がってくるわけです。したがって、これを入れてくださいということになれば、すぐに、それこそ数カ月の間にできるという技術が備わる。だから人工染色体そのものも商品なのです。だから先ほど申し上げましたように、これは E S のほうがいいではないかとか、i P S のほうがいいではないかとかいろいろな細胞が出てきます。この染色体はどこにでも入れら

れるというものでありますから、一旦つくってしまえば、それはいろいろなことに広く、例えばラットのほうがいいだろうといえ、ラットにも入れられますし、そういう意味で染色体そのものも商品です。できた細胞も商品です。

それから動物は、このプロジェクトの場合には代替法という、要するに細胞プロジェクトですから、動物はあくまで細胞をつくるための動物というふうに位置づけております。したがって、動物をどうしようということは、商品化という意味では考えておりません。そういう意味では細胞をつくるための動物という、その中間のものであると、これがゴールでございます。

ということで、さらに商品化とすれば、こんな細胞にこの染色体を入れてくださいという技術革新もしているということで、そういう意味ではお答えとしては、動物は商品にはならないかもしれませんが、その他は全て含んでいると、そういうことをエンドポイントに考えております。

それから技術革新という点では、それをやる上でさまざまなことを学んできておりますから、先ほどいいましたように、今度は医薬品とかほかのものをスクリーニングする実験系としての基盤ができ上がるということで、このプロジェクトでお金をいただいてゴールであります、ここから出てくるいろいろな技術革新は次の大きな広がりをもつというふうに我々は考えております。

○堀井座長　そのほか、よろしく申し上げます。

○畑尾委員　今、金村先生がいわれたことに似ているのですが、今のお答えを聞きますと、要するに、この今回の5年の研究期間が終わったときには、例えば肝毒性を評価できるためのツールはそろっていると。例えば化学物質が来たときに、その細胞系にかければ、ハイスループットでどんな毒性が出るかということがわかるものができるような、そこが目標ということですか。

○押村T h L　次、各論でいきますが、それは一つの遺伝子、この遺伝子についてはということです。C E R Iさんがまた新しい、これをみたら100%何かがわかるとか、例えばそっちのほうの遺伝子解析のほうから、この遺伝子は全てのマーカーになり得ると、もしそういうものが出てくれば、それはすぐに、本当に数カ月の単位でそういうものができ上がるという、そういう技術だということです。

○畑尾委員　というと、網羅的に例えば肝毒性なり腎毒性なりを評価できる系をつくる

というよりは、ある限定された遺伝子に関して評価する技術というところ。ということとすると、むしろ技術に近いわけですね。毒性を網羅的に評価するシステムトータルではなくて、ある特定の遺伝子をもった毒性を評価する技術開発、それが最終目標ですか。

○押村ThL はい。細胞に関しては、今後5年間ではそこまでの技術開発であって、次にその技術開発をベースに、次のいろいろな細胞のニーズにこたえていこう、そういう位置づけです。

○堀井座長 上原先生。

○上原委員 先ほど来委員の先生方がゴールを聞かれている中で、またかぶせて申しわけないのですが、私も最終の到達地点というところを少し伺いたいなと思っています。

最終的に今のこのTox-in vitroの目標というのは、28日Toxのvivoの試験のリプレースメントを目指している、あるいはデータがない化合物について、リスクがあるものを早く洗い出そうというようなスタンスでされていると。実際、28日Toxのこれまで培われた毒性試験のデータというものが、以前のQSARのプロジェクト等で培われてデータベースに格納されているというような認識をしているのですが、最終的な到達点として、細胞ができました、vitroの培養条件が完成しました、そこまでを目標とされているのか。あるいは、バリデーションということを少しいわれましたけれども、そういうデータベースの中から、どれぐらいの化合物がリスクがあって、そのうち何%を確実にin vitroの条件で評価できれば、それは評価の系として成り立つものですよというようなある程度の指標と、あるいは最終的なゴールのところまでどれぐらいの化合物を評価されるのかとかいう見通しとかおもちでしたら、教えていただきたいなと思います。

○小島PL それに関しましては、このハイスループット系の構築までが今プロジェクトの目的でございまして、いいものができました後の検証、バリデーションは、このプロジェクトでどれぐらいの成果物が出て、どれぐらいのプロトコルができての話だと思っております。そういう意味では、テストガイドラインをつくるのに10年かかるといわれておりますが、このプロジェクトが例えば5年で終わった後の成果物を、残りの5年をかけて2020年に間に合うように化学物質を評価する、あるいはテストガイドライン化して国際的な標準化にするというのは、実はこのプロジェクトの終了後ではないかと考えています。

○上原委員 そうすると、このプロジェクトの中のバリデーションというのは、代表的な既知薬剤を数化合物程度検証されて、それできっちりと遺伝子の反応がみえるという

ころがゴールと。わかりました、ありがとうございました。

もう一つなのですが、Tox-Omicsのほうなのですが、あちらのデータはラットという理解でよろしいですか。こちらのプロジェクトはマウスをベースにされていると思うのですけれども。なので、マウスでラットのところを置きかえに行くところの、その種差の壁も少しあるということですね。

○小島P L そうです。

○上原委員 ありがとうございます。

【標準化等のシナリオ、波及効果】

○堀井座長 10年という根拠は何なのでしょう。

○小島P L 残念ながら今の状況ですと、先ほどのですと開発に7年と書いてございましたが、バリデーションに最低でも1年から2年ぐらいはかかりますので、その後ピュアレビュー、そしてテストガイドライン化するとき、今度は国際的な合意をとるために若干かかります。という点で、やはり10年単位で物事を考えないといけない。ただ、例えば日本がもしアメリカのようにトックス21、トックスキャストの考え方をし、既存化学物質の評価を最優先するというのであれば、バリデーションをしない方法でも、モードオブアクションに基づいている方法でどんどんやるという手もあるとは思っています。

○堀井座長 3つぐらいのアプローチの仕方をやっているようなのですが、それぞれのアプローチがうまくいくためのネックが何であるかというのはまだ提示されてないと思うのですけれども、もしできましたら、何がネックであるかの提示があると良いと考えます。そうするとマイルストーンも決まってくるよ。そこあたりがこの計画の中で見当たらなかった。一応コメントだけにしておきたいと思います。

何かほかに。まだちょっと時間がありますが…

では、もう一つ波及効果なのですが、やっている途中の段階で国の活動としていろいろなところで進んでいるプロジェクト状況について確認したいのですが——先ほどNEDO等も出ましたし、QSARの話が出たけど、あれはNITEですよね。国としての考え方で、そういうやっているところとのコラボも必要でしょうし、もう一点あるのは、医療分野での開発促進に関しましては、いろいろな製薬会社とか、特に最新の科学・技術を駆使して創薬をやっているところというのは違う形で、リード化合物の最適化・選択を

している中に、こういう方法を使っているところが結構あると思うのですが、そういうところとの協力体制を取るというような機会があると、この方法が特にユニークであるだけに有用性はさらに高まるかと思えます。もしそういう機会があるのであれば挑戦して頂きたいと思えます。

○小島 P L ありがとうございます。

○堀井座長 ほかに。

○押村 T h L ちょっとだけよろしいですか。

○堀井座長 はい。

○押村 T h L これはお答えになるかわかりませんが、私たち鳥取大学の染色体工学研究センターでございますが、実は鳥取県が鳥取大学の中に建てたバイオフィロンティアという施設がございます。これは鳥取県がお金を出したビルディング、建物で、中身の機器は J S T さんが全部そろえまして、 J S T さんから約10億という機器整備のためのお金が出ています。大学の敷地内にそれがありまして、その中で、この人工染色体を使う技術を使っているいろいろな企業さんと共同研究をやり始めたということで、現在いろいろなレポーター、薬物代謝とかたんぱく生産とかいろいろなことをやっております。

したがって、この中にこのプロジェクトは入ってございませんが、こういうことを動かすために、クロモセンターと G P C 研究所という鳥取大学の染色体工学を使ったベンチャー企業もつくりました。そういう意味で、全体がこういう体制ができ上がっております。こういう技術がうまくいきましたら、場合によっては、そういう新しいベンチャー会社をつくるということもできますし、既存の G P C とかクロモセンターというところにそれを渡してさらなる開発をしてもらうとか、そういう体制が鳥取大学の中にあるということをちょっとご報告したいと思いました。

○堀井座長 ご説明ありがとうございました。

【成果詳細：ハイスループットスクリーニング試験系の構築に向けた基盤技術の開発】

(非公開)

【成果詳細：肝臓毒性 in vitro 試験法の開発】 (非公開)

【成果詳細：腎臓毒性 in vitro 試験法の開発】 (非公開)

【成果詳細：神経毒性in vitro試験法の開発】（非公開）

【総合討論】

○絵野沢委員 プロジェクトの全体的なことというところで伺いたいのですけれども、最初に柳原さんに私が、これだけ大きな重要な課題に2つしか走ってないのかといった背景には、環境ホルモンが抜けているのではないかなという気がしたのですね。それはこのプロジェクトの射程には入らないのですか。

○藤沢企画官 現時点では入っておりません。また、エンドクリン関係につきましては、既に経済産業省では10年以上前からプロジェクトを立ち上げて、試験法の開発等々始めて、ただいまOECDの場でのテストガイドライン化のほうを行っているところでございます。

○絵野沢委員 では、逆にバッティングしてしまうから入れたくないということなのですか。

○藤沢企画官 入れたくないという……

○絵野沢委員 わけではない。環境ホルモンの一番のソースは農薬ですよ。あとは、例えば最近アメリカでは、製薬会社が製造物責任で、経口避妊薬を飲んだ人の排泄物を追っかけるというような指示が出ていますよね。ですから、その検査法という意味で非常にマーケットが広いのではないかなと感じているのです。

あと、日本でも、私が今勤務先の世田谷区は大変意識の高い主婦が多くて、彼女たちは砵の焼却炉を目のかたきにしているのですね。そこのあたりの松葉を集めて、自分たちでお金を出してカナダの分析機関に送って、データをとったりしているのですね。ですから、そういう意味では政策的にも非常にキャッチーな感じがするのです。

あと、小児病院ということであれば、最近、因果関係ははっきりしていませんけれども、尿道下裂とか、そういった奇形が確実にふえているというようなデータもあるようですから、そういう視点も、特にこういう光る動物、細胞でパッとわかりますよね。光らなければ、光らないから安全だろうというような、視覚的にわかりますからいいのではないかなとちょっと思いました。

○藤沢企画官 ありがとうございます。多分このプロジェクトの中ではそこまではちょ

っと難しいと思うのですが、もしかしたら次とかというのは、可能性はあるのかなど。済みません、そこまでの答えになってしまいますが。

○堀井座長　　そのほかございますでしょうか。

○畑尾委員　　私、メーカーの立場というか、メーカーから出てきているので大分学際的な考え方と違うところがあると思うのですけれども、皆さんご存じかどうかわからないのですけれども、弊社の場合は動物実験をやらないで安全性を担保するというのを社会との約束の中で進めている会社にとって、今回の報告はまだ今は動物を使うというところですが、これがもっと進展して行って、動物を使わないで全ての毒性が評価できるのか、夢のような話なのですけれども、そういうところに向かって一步一步進んでいただいているということは、すごく心強く思っています。

そういう評価の中で、簡単ではないと思うのですけれども、先ほど金村先生から、何が新しいというお話があって、私も少し科学をかじった立場からすると物すごくよくわかるのですけれども、産業的な立場からいいますと、やはり実用を勘案して何ぼというところが非常に期待するものが大きいのですね。そういう意味でいうと、私は今日お聞きして、すごく期待がもてるなと正直思いました。

なので、それがあと2年後にどうなのかという、そのことは難しいと思いますけれども、ぜひ結果を急いでいただいて、極論をいえば、そんな新しくなくても、使えるようなものを早く出してくれよというところをぜひいろいろな分野で、それこそ反復のほうでも、今回お話聞けなかったのですけれども、そちらのほうでもぜひそういうところを目指して進んでいただくと、我々の業界としては大変助かりますので、よろしく願いいたします。きょうはどうもありがとうございました。

○堀井座長　　何かございますでしょうか。一言という形で。

○金村委員　　きょうは、本当に勉強させてもらってありがとうございます。僕らも立場が変われば、こっちではなくてそっちに座る状況もよくありますので、非常に心を鬼にしながら厳しい質問をしたところがありますので、多々申しわけありません。

非常に難しいチャレンジングなテーマをやられているというのはよくわかっていますし、何を指標にしていかなかかわからないというのもわかっています。そういう意味では、2年半でプロジェクト全体としてはすごく進捗しているような印象をもちましたので、今いわれましたように、目的がやはり実用化というところですので、新規性ももちろん大事

ですし、実際に僕たちとしましても、5年先にどういうものが出てきて、それがこういう形で、ある部分だけでもいいけど、実際使えるというものがみえてくるような、より具体性をもって残り2年半やっていただければ、非常にいい形でプロジェクトを終わっていいのではないかなど。非常にいい感じで進んでいると思いますので、ぜひとも残り頑張ってくださいたいと思います。

○堀井座長 上原先生。

○上原委員 本日は、長い間ありがとうございました。日本発の染色体工学というところで、我々が誇る技術に基づいていいものを日本発でつくっていければなというところを、私はメンバーではありませんけれども、いろいろいわせていただいて、陰ながら応援させていただきたいと思っております。

お願いというか、私も企業側の立場の意見なのですが、*vitro*の評価系で全て*vivo*ができるとは思っておらず、当然限界があるので、何が限界なのかというところと、これで何ができるのか、*vivo*のどこまでカバーできるのかというところを確度をもってデータでお示しいただければ、使っていく側としては非常にありがたいなと思います。本日はありがとうございました。

○堀井座長 長い間ありがとうございました。非常にいい議論、コメントが出たと思っています。初めに何人かの委員から出ていました、当初にあった出口といいますか、皆さんいろいろな形でお示ししたのですが、いわれたことは全部重要な出口だと思いますので、重みをどうつけられるかはわからないのですけれども、染色体、ヒトのものを移入するか、それと胚胞盤を考えている細胞の一番難しいところをうまくどれもとらせるような方法が選ばれているということに関して、ヒトへの外挿性はかなりあるものと思っています。非常に挑戦的な方法・技術もいっぱいあります。そして成果も上がっていますので期待がもてて、その2年半、どういうところに重みをつけて、出口はこれであるというのがきちっと示されると、もっとビジブルで、日本発とかそういうところのものがみえるようになると思います。グローバルスタンダードになるということに対して、やはり意識して後の2年間にやられることがいいのかもしれない。

まさしく、かの有名なAmesテストなのですが、結局は菌株の作製からではなくて、菌株の前培養からスタートすることが誰もできたのですよね。これだって、ちゃんとできなかつたら、グローバル化したような試験として生き残れなかったわけです。でも、

そういう形にするということが重要だと思います。考えた中で、今回のin vitroの試験はどの段階で操作する実験者が最終的に簡単にやれるかということと、ターゲットの遺伝子をMI-MACベクターが搭載されているマウスのES細胞に導入して作製されたキメラマウスを買えばいいのか、いろいろな方法がありますよね。誰かが提供する方法をつくれればいいのか。そして、その肝臓から初代培養をやっていく。そこは意外と確立されている系ですから、いろいろな面でちょっとくさびを打ってみて、どれがキーになるのだろうかというところで出口をはっきりさせていただけると、とてもいいプロジェクトだと思います。

きょう発表された先生方、ご討論に加わった方、それと委員の皆様、本当にありがとうございました。あと、傍聴されている方もありがとうございました。

(5) 今後の評価の進め方について

質問票の提出期限を平成25年10月1日、評価コメント票の提出期限を平成25年10月11日とすることを確認した。また、第2回評価検討会については、評価コメント票を取りまとめた後に書面審議とするか、10月中旬ごろに事務局から連絡することとした。

(6) 閉会