

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  
(研究開発項目① 反復投与毒性試験と遺伝子発現変動による発がん性等発現可能性情報の取得手法の開発)」終了時評価(事後評価)検討会  
資料6

「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

(研究開発項目①)

反復投与毒性試験と遺伝子発現変動による  
発がん性等発現可能性情報の取得手法の開発)」  
研究開発プロジェクト

評価用資料

平成28年10月31日

経済産業省化学物質管理課

一般財団法人化学物質評価研究機構 (CERI)

国立大学法人東京農工大学

プロジェクト名	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 研究開発項目① 反復投与毒性試験と遺伝子発現変動による発がん性等発現可能性情報の取得手法の開発
行政事業レビューとの関係	(平成27年度 事業番号 0269)
上位施策名	石油製品需給適正化調査等(石油、天然ガス、石炭及び金属鉱物資源の開発の促進、生産、流通の合理化を通じて、資源・燃料の安定的かつ安価な供給の確保を図る。)
担当課室	製造産業局化学物質管理課

### プロジェクトの目的・概要

#### 【背景】

石油の精製工程を経て得られる石油製品や精製の過程で生成される物質(以下「石油精製物質」という)には、消費者の身近で使用される製品となる物質も多いが、有害性情報が明らかになっていない物質が数多く存在している。また、2020年までに化学物質の影響を最小化するという国際目標(持続可能な開発に関する世界首脳会議(WSSD<sup>1</sup>)目標)達成のため、新規化学物質だけでなく、膨大に存在する既存化学物質への対応が必要となっている。また、化学物質の危険性や有害性(一般毒性、発がん性、神経毒性等、以下「エンドポイント」という)の分類基準等の統一化にむけ、2003年に国連勧告として採択されたGHS<sup>2</sup>の各国における規制への導入も近年急速に進んでいる。このように、これまで有害性の評価が行われていなかった物質も評価対象となり、従来以上に多様なエンドポイントに対応した有害性を評価するニーズが高まっている。

近年、化学物質に暴露された実験動物における網羅的な遺伝子発現変動を測定・解析することで、従来では取得しえなかった情報を得られるようになっており、従来の試験法では検出が困難と考えられるエンドポイントの発現可能性に関する情報の取得が可能となってきている。

#### 【目的】

効果的且つ効率的な有害性評価手法が十分整備されていない毒性エンドポイントとして、特に重要と考えられる「(1) 主要臓器における一般毒性」、「(2) 発がん性」、及び「(3) 神経毒性」について、遺伝子発現変動解析手法等の最新技術を活用し、化学物質の効果的且つ効率的な有害性評価手法を開発すると共に、開発した手法の国際標準化をも図ることで、世界規模で化学物質の有害性評価を高度化し、効果的且つ効率的な試験・評価の実施に貢献することを本事業の目的とした。

#### 【概要】

化審法やREACH規則においてスクリーニング試験として行政利用されている28日間反復投与毒性試験(OECDテストガイドラインNo.407)の臓器等を生体サンプルとして遺伝子発現変動データを取得し、そのデータを解析することにより、単一の動物試験から(1)~(3)の有害性に関する予兆的情報を得る手法を開発した。開発手法のプロトコルについては、本事業で取得したデ

<sup>1</sup> WSSD : World Summit on Sustainable Development

<sup>2</sup> GHS : Globally Harmonized System of Classification and Labeling of Chemicals

一タとともにウェブ上で公開するとともに、民間からの受託試験に利用している。さらに、肝臓における簡易発がん性予測法については、試験法の OECD テストガイドライン化のために提案文書を作成し、2016年10月現在、各国からのコメント対応を実施しているところである。

将来的には、本事業で構築した手法を行政利用されている28日間反復投与試験に組み込みこむことで、これまで毒性エンドポイントごとに個別の異なる動物試験が必要だった有害性評価手法を、1本の毒性試験でマルチに検出できるような試験系となる(図1)。これにより大幅なコスト削減と時間短縮、動物数削減が可能となる。

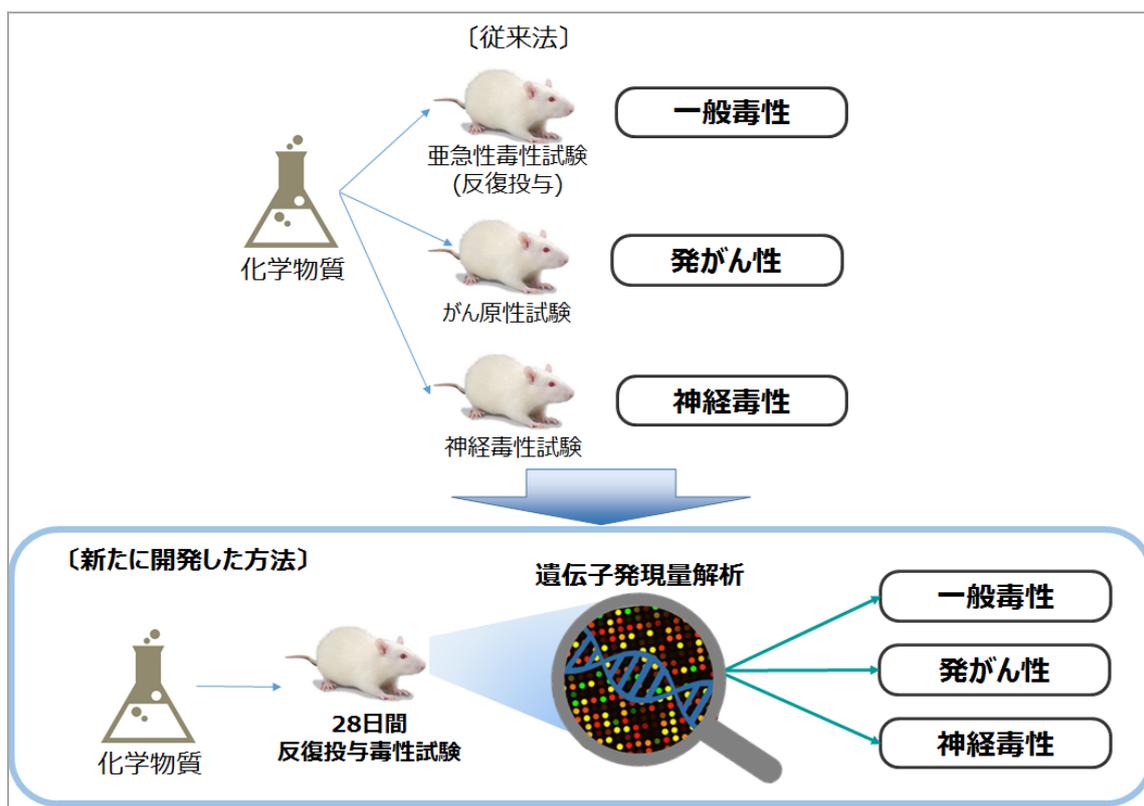


図1 開発した新規評価方法のイメージ。

〔上位施策の中での位置づけ〕

本事業で開発した手法は、試験費用、試験期間を削減するものであり、石油精製物質を安定供給するための迅速・効率的な評価・管理のための基盤を整備する。また、国内における円滑な化学物質管理の実施が促進されとともに、産業界の国際競争力の向上に資するものである。さらには、本事業で取得した知見等を活用した *in vitro* 試験の開発が促進されることで、産業界における化学物質の開発段階における迅速なスクリーニングが可能となり、より一層の産業界の国際競争力強化の向上が期待できる。

予算額等 (委託 or 補助 (補助率: ))				(単位: 百万円)
開始年度	終了年度	中間評価時期	終了時評価時期	事業実施主体
平成 23 年度	平成 27 年度	平成 25 年度	平成 28 年度	一般財団法人化学物質評価研究機構
H25FY 執行額	H26FY 執行額	H27FY 執行額	総執行額	総予算額
153	132	120	751	751

## I. 研究開発課題 (プロジェクト) 概要

### 1. 事業アウトカム

事業アウトカム指標		
<p>複数エンドポイントの情報を短期間の単一の試験から取得可能になることで、試験費用及び期間を削減できることにより、動物福祉 3R に寄与しつつ、迅速な有害性評価、リスク評価が可能となる。また、国内における円滑な化学物質管理の実施が促進され、石油精製物質の安定供給が可能になるとともに、産業界の国際競争力の向上に繋がる。これらが本事業のアウトカムとなるが、これらは、広く民間利用されることで実現されるものであるため、民間利用件数をアウトカム指標とした。</p> <p>なお、開発手法は知名度が低いことに加え、標準化 (OECD ガイドライン化) されていないことから、現時点での実績件数は少ない。しかし、本来数億円をかけなければならないエンドポイントを数百万円でスクリーニングできる等のメリットから、今後、OECD ガイドラインとなることで、民間利用が促進されることが期待できる。</p> <p>また、本事業では遺伝子発現量データに基づくメカニズム解析を実施しており、今後 <i>in vitro</i> 試験系の開発、さらには <i>in silico</i> 化へつなげられる可能性があり、これが実現されれば、我が国におけるより一層の国際競争力強化に繋がるものとなる。</p>		
指標目標値		
事業開始時 (23 年度)	計画 : 0 件	実績 : 0 件
中間評価時 (25 年度)	計画 : 2 件	実績 : 4 件 (達成)
終了時評価時 (27 年度)	計画 : 5 件	実績 : 5 件 (達成)
目標最終年度 (40 年度予定)	計画 : 100 件程度	

## 2. 研究開発内容及び事業アウトプット

### (1) 研究開発内容

ヒト健康影響に対する有害性情報が明らかになっていない物質は多数存在しており、特に重要度の高い(1)主要臓器（肝臓・腎臓）における一般毒性、(2)発がん性、(3)神経毒性について、それらの有害性情報を効率的に取得する必要性が高まっている。一方、現在行われている毒性評価においては、エンドポイントに応じて、それぞれ試験を実施する必要があるが、(1)～(3)等の毒性試験においては、多額の費用、長い試験期間、多くの実験動物を要する。近年、網羅的に遺伝子発現量解析ができることで、従来以上の情報が得られるようになり、動物試験から得られた臓器の遺伝子発現量変化を活用した毒性予測・評価について、国内ではトキシコゲノミクスプロジェクト (TGP) や米国の Next Generation Risk Assessment プログラム等で検討されているが、未だ実用レベルで利用できる方法論は確立されていない。

そこで、本事業では、(1)～(3)の毒性について、遺伝子発現量解析を取り入れた新たな検出方法の開発を行い、プロトコル構築を目指した。

#### 〔解決すべき具体的課題〕

- 現在行われているヒト健康影響に関わる有害性の評価では、動物試験の結果に基づく評価が中心であり、エンドポイントに応じた動物試験をそれぞれ実施しなければならない。ところが、最も長期間の試験となる発がん性では 2 年間の動物試験となる等、多くのリソース（費用、試験期間、実験動物等）が必要となるため、こうした問題を解決できる効果的かつ効率的な有害性情報を取得する手法の開発が課題となる。
- 発がん性のような長期の試験期間を要する毒性を短期間で検出する必要がある。
- 動物試験削減等の効率化のために、行政利用されている既存の試験を活用する方法を考案する必要がある。



- 化審法や REACH 規則においてスクリーニング試験として行政利用されている 28 日間反復投与毒性試験 (OECD テストガイドライン No. 407) を活用する。
- 毒性影響に関連した初期的応答を遺伝子発現量の変化等で捉えられれば、長期毒性等の複数の毒性を短期間 (28 日間) で検出できる可能性がある。

#### 〔実施内容〕

本事業では、以下を目指して、化審法や欧州の化学品規則 (REACH) 等でスクリーニング試験として使用されている 28 日間反復投与毒性試験 (OECD テストガイドライン 407) に遺伝子発現量解析を取り入れる評価法開発を実施した。

具体的には以下を実施した。

(1)～(3)の毒性エンドポイントの検出法開発を行うために必要な目的臓器あるいは組織である肝臓、腎臓及び脳（海馬歯状回、帯状回、脳梁、小脳）における遺伝子発現量データの取得法について標準プロトコルを確立した。特に脳については、脳の部位特異的な採材が行えるメタカーン固定法を開発し、プロトコルを確立した。

(1) 主要臓器(肝臓・腎臓)における一般毒性については、35 試験(32 物質)の 28 日間反復投与試験を行い(1、7、14 及び 28 日間の時系列でサンプリング)、数万種類の遺伝子について包括的な発現量データを取得した。その後、動物実験で得られた毒性所見と遺伝子発現量データとの関係性について、バイオインフォマティクス及び生物学的応答に基づく解析を行い(AOP<sup>3</sup>として整理)、マーカー遺伝子探索を実施した。これまでに肝臓では単細胞壊死、肝細胞肥大、肝細胞脂肪変性を、腎臓では近位尿細管空胞変性、近位尿細管核濃縮、近位尿細管核大小不同、乳頭壊死について、特徴的に発現変動するマーカー候補遺伝子を選定することができた。さらに、これらのマーカー候補遺伝子群を用いて「主要臓器(肝臓・腎臓)の一般毒性の発現可能性を予測する解析手法」を開発し、プロトコルを作成した。

(2) 発がん性については、化学発がんにおいて標的性の高い肝臓及び腎臓に着目し、化審法で行われる 28 日間反復投与試験で取得した遺伝子発現量データを活用し、長期間投与が必要な発がん性を予測できる“短期発がん性予測手法”の開発を行った。これまでに、35 試験(32 物質)について 28 日間反復投与試験を実施し、肝臓及び腎臓の遺伝子発現量データを取得した。肝臓については前身のプロジェクト(NEDO プロジェクト「高精度・簡易有害性(ハザード)評価システム開発」)で新規の短期発がん性予測手法を開発することができたために、本事業で取得した 35 試験(32 物質)を外部データとして活用し、短期発がん性予測手法の予測精度の確認を行った。また、厚生労働省トキシコゲノミクスプロジェクト(2002-2012 年度)で取得され、既に一般公開されている遺伝子発現量データを活用し、本システムに適用し、どの程度の予測結果が得られるかを検証した。さらに、より簡易な手法として定量 PCR 法による定性的な発がん性予測手法を構築し(一致率: トレーニングデータで 82.8% (24/29)、バリデーションデータで 86.4% (19/22))、プロトコル及び OECD へ提案するために Preliminary SPSF<sup>4</sup>案を作成した。また、予測遺伝子と発がん性との関係を明らかにするために、発がんが起こるまでの動物試験(18 週間)を実施し、世界で初めて発がんに至るまでの経時的な遺伝子発現量データを取得するとともに、発がんに至るまでの過程について A0 案として整理した。腎臓については、35 試験(32 物質)の遺伝子発現量データと腎臓発がん性との関連性をバイオインフォマティクス技術により解析し、これまでに腎臓発がんに関連したマーカー候補遺伝子を選定することができた。さらに、これらのマーカー候補遺伝子群を用いて腎臓における短期発がん性予測手法を開発し、プロトコルを作成した。

(3) 神経毒性については、対部位によって役割が異なる脳と言う複雑な組織における遺伝子の発現変動によって神経毒性を捉えることができるかを確認する必要がある、本事業では遺伝子に基づく評価法の実現可能性を検討するフィージビリティ研究を中心とした。本項では、神経毒性だけでなく発達神経毒性も視野に入れ、発達期だけでなく成熟動物でも新生・分化が継続している、中枢神経系において重要なニューロンやグリアに着目し、作用既知の異なる 5 物質について発達期暴露(妊娠 6 日目から授乳終了時までの母動物投与を介した暴露)及び 28 日間反復投与試験(生後 5 週齢ラットを用いた 28 日間投与)を行い、着目している脳の 4 部位(海馬歯状回、帯状回、脳梁、小脳)の遺伝子発現量データを取得した。また、発達期暴露と 28 日間反復投与試験で発現変動した遺伝子群を比較して、ライフステージが異なる脳サンプルにおいて共通に変動する遺伝子群を

<sup>3</sup> AOP: Adverse outcome pathway. 有害影響(Adverse outcome)が現れるまでの過程を分子初期イベント(Molecular Initiating Event)、キーイベント(細胞応答、臓器応答)のパスウェイを描いた概念図

<sup>4</sup> Preliminary SPSF: OECD 加盟国等にテストガイドライン化への関心等の意見を募るための様式

選定し、神経毒性のマーカー候補遺伝子を探索するとともに、その免疫組織学的な検出方法等を構築した。さらに、取得したデータで可能な範囲で、神経毒性評価手法を構築し、プロトコル案を作成した。

主要臓器（肝臓・腎臓）における一般毒性及び発がん性については、ウェブページに本事業で取得したデータ、構築したプロトコル及び解析ツールを公開している。また、Preliminary SPSF は 2016 年 6 月に OECD へ提出し、2016 年 10 月現在、各国コメントを受領し、コメント対応を行っているところである。

本事業で構築した毒性判定もしくは予測手法を行政利用されている 28 日間反復投与試験に組み込みこむことで、これまで毒性エンドポイントごとに個別の異なる動物試験が必要だった有害性評価手法を、1 本の毒性試験でマルチに検出できるような試験系となる（図 1）。これにより大幅なコスト削減と時間短縮、動物数削減が見込まれ、さらに遺伝子発現量をベースにした測定法により定量性が高く、かつメカニズムベースの毒性評価ができることが期待される。

## （2）事業アウトプット

事業アウトプット指標		
本事業における目標は「28 日間反復投与試験の動物サンプルから取得した遺伝子発現変動データを活用して有害性を予測する手法の開発」であり、一般に利用できる環境整備が必要であるため、以下を事業アウトカム指標として設定した。		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 本事業で開発したプロトコル数</li> <li>・ 本事業で開発した評価法の OECD への提案数</li> </ul>		
本事業で作成したプロトコルは 5、開発した評価法の OECD への提案数は 1 である。		
指標目標値（計画及び実績）		
事業開始時（23 年度）	計画：0	実績：0
中間評価時（25 年度）	計画：0	実績：0
終了時評価時（28 年度）	計画：6	実績：6（達成）

### <共通指標実績> (H28 年 10 月時点)

論文数	論文の被引用度数	国際標準への寄与*1	プロトタイプの作成*2
26 報 (うち 3 報は投稿中)	69 報	3	5 件

\*1：国際貢献への寄与

- ・ OECD 会議（EAGMST 会議\*2）での発表 2 回
- ・ Preliminary SPSF 提出準備

\*2：プロトタイプの作成

肝毒性／腎毒性／肝発がん性／腎発がん性／神経毒性

<その他>

- ・公表プロトコル 4件  
肝毒性／腎毒性／肝発がん性／腎発がん性

- ・学会発表(件数、H28年10月時点) 合計53件

国際学会 (口頭発表)	国内学会 (口頭発表)	講演等	国際学会 (ポスター発表)	国内学会 (ポスター発表)
5*	7	7	10	24

\* : OECD 会議での発表 2 回を含む

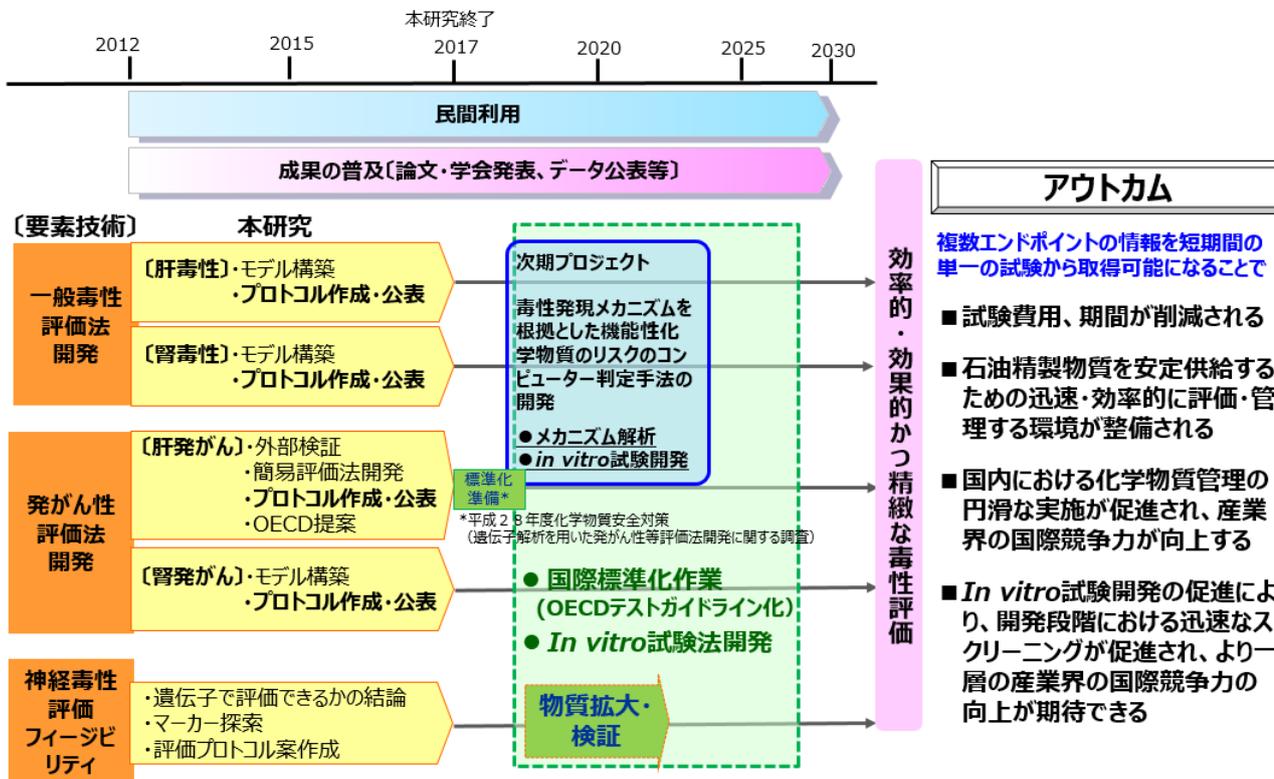
### 3. 当省(国)が実施することの必要性

- ①民間企業では十分な研究開発が実施されない。
  - ・安全性評価に係る本技術開発は、遺伝子発現変動データの解析という基礎レベルの研究開発であり、技術的難易度は極めて高い。
  - ・本研究開発は、長期の研究開発期間を要するとともに、企業利益には直結し難いものであるため、民間企業では十分な研究開発は困難である。
- ②民間企業には研究開発実施のインセンティブが期待できない。
  - ・化学物質の安全性評価は、企業にとって重要なプロセスであるが、企業利益に直ちに資することはなく、市場原理に基づく研究開発実施のインセンティブが働きにくく、民間企業での研究開発実施は困難である。
- ③知的基盤の形成に資する研究開発。
  - ・本研究開発は、国内の化学物質管理の円滑な実施に資する研究開発であり、開発する安全性評価手法は、公平、中立な手法として信頼性を確保していくことが求められる。
  - ・将来的には、国際標準化に繋げていく研究開発である。
- ④国が主体的役割を果たす必要性のあるものである。
  - ・本研究開発は、迅速活高効率な安全性評価手法を開発するものであり、その先導性ゆえ、基礎研究レベルのシーズを有する研究機関、大学を結集させて取り組む必要がある。

以上のことから、本研究開発プロジェクトは、国が主導的に取り組むことが適当である。

#### 4. 事業アウトカム達成に至るまでのロードマップ

本事業で開発した評価手法は、広く民間利用されることにより、化学物質管理の円滑な促進、産業界の国際競争力強化に繋がる。そのためのロードマップを以下に示す。



事業アウトカムを達成させるため、事業開始時点から、民間利用に向けた取り組みを実施した。また、開発手法が標準化されることで、行政におけるデータ受入れが促進され、より広範囲に活用されることが強く期待できることから、OECDテストガイドライン化に向けた取り組みを実施している。また、本事業で蓄積したデータ及びメカニズム解析の結果等を活用した *in vitro* 試験法、さらには *in silico* 評価法が構築されることで、より一層の産業界の国際競争力強化とともに、円滑な化学物質管理が促進される。

国際標準化（OECDテストガイドライン化）についての実施事項を以下に示す。

#### ◆民間利用に向けた取り組み

- 公開講座等
  - － CERI 寄附講座 九州大学（公開）
  - － 日本動物実験代替法学会学術大会市民公開講座（公開） 等
- 論文及び学会発表
  - － シンポジウム「経産省プロジェクト ARCH-Tox<sup>5</sup>研究成果報告会 ―毒性評価のパラダイムシフトに向けて―」（日本動物実験代替法学会第28回大会・横浜）

<sup>5</sup>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の呼称

－ シンポジウム「経済産業省プロジェクト 新規反復投与毒性試験代替法の開発：  
ARCH-Tox」(第 43 回日本毒性学会学術年会、名古屋)

- データの公表
  - － 取得した毒性データの公表  
有害性評価支援システム統合プラットフォーム (HESS)/HESS-DB (前 METI-PJ で開  
発)にて 2015 年 7 月に公開済み<sup>6</sup>
  - － 取得した遺伝子発現量データの公表<sup>7</sup>
- プロトコルの公表<sup>7</sup>
- 受託試験の実施 (2016 年 10 月時点の民間利用実績 : 11 件)

◆OECD テストガイドライン化に向けた取り組み

民間利用に向けた取り組みに加え、以下を実施した。

- OECD EAMGST<sup>8</sup>での発表 (4 遺伝子で肝臓における発がん性を予測できることに好印象)
- OECD への提案 (Preliminary SPSF<sup>4</sup>の提出)

以下に今後の予定を示す。

- 定量 PCR 法による発がん性予測についての標準化作業準備  
「平成 28 年度化学物質安全対策(遺伝子解析を用いた発がん性等評価法開発に関する調  
査)」において、
  - － 試験結果の受入れ基準策定
  - － 検証試験のための被験物質選定
  - － Preliminary SPSF への各国からのコメント対応等
- メカニズム研究等の実施

---

<sup>6</sup> [http://www.nite.go.jp/chem/qsar/hess\\_update.html](http://www.nite.go.jp/chem/qsar/hess_update.html)

<sup>7</sup> [http://www.cerij.or.jp/research\\_assistant\\_project/tox\\_omics.html](http://www.cerij.or.jp/research_assistant_project/tox_omics.html)

<sup>8</sup> EAMGST : Meeting of the Extended Advisory Group on Molecular Screening and Toxicogenomics

## 5. 研究開発の実施・マネジメント体制等

### 1) 研究開発計画

本事業では、限られた期間及び費用の中で複数のエンドポイントについての試験法開発を進める必要があったことから、開発を行うためのデータの少ない腎発がん及び腎毒性を中心とした被験物質選定・動物試験をする方針を早期に決定されるとともに、神経毒性については遺伝子発現量解析により神経毒性が評価可能であるかを確認するフィージビリティと位置づけた研究開発が進められた。

主要臓器（肝臓・腎臓）における一般毒性及び発がん性に関する開発については、基本計画が前倒しに進められ、事業の早い段階（3年目）までに22物質/25試験が実施されたことで、当初予定よりも早く中間評価時点でプロトタイプ構築に至ることができた（当初予定は、遺伝子発現量データ取得報の構築、データ取得及び遺伝子絞込みまで）。最終年度までの5年間で35試験/32物質の試験を実施、試験法構築だけでなく、外部データを用いた検証までが行われた。

神経毒性については予定通り、中間評価時点までに遺伝子発現量解析により神経毒性評価が可能であるかを結論し、事業終了時までには得られた科学的知見に基づく方法論が確立された。

なお、当初の基本計画には、免疫毒性の検出方法の開発を含んでいたが、フィージビリティスタディとして、免疫関連組織を対象とした遺伝子発現量解析と表現型の変化から免疫毒性影響評価手法の開発を検討されたが、免疫毒性影響評価を行う上で最も重要な臓器と想定された脾臓での影響評価手法の確立が困難と考えられる結果となり、外部有識者による研究開発推進委員会（平成25年2月開催）でのコメント等を踏まえ、PL及び経済産業省は当該毒性の検出方法の開発に関し、現時点において技術的に困難であると判断され、本基本計画から削除された。

### 2) 開発研究実施者の適正

本事業の開発研究実施者は一般財団法人化学物質評価研究機構及び国立大学法人東京農工大学である。一般財団法人化学物質評価研究機構は、前身のプロジェクト(NEDO プロジェクト「高精度・簡易有害性（ハザード）評価システム開発」)に参画して、高品質な遺伝子発現量データの取得やバイオインフォマティクス技術を用いたデータ解析による試験法開発に従事した実績があるとともに（特許取得等）、経済産業省で実施した内分泌かく乱作用物質に関わる試験法の開発事業において、複数の試験法開発及びOECDテストガイドライン化<sup>9</sup>に貢献している。このように、遺伝子発現解析に基づく試験法開発の実績だけでなく、開発試験の標準化（OECDガイドライン化）に向けたノウハウを有しており、本事業の実施者としての適正がある。また、国立大学法人東京農工大

<sup>9</sup> ヒト健康影響に関するガイドラインへの貢献；

[Test No. 455: Performance-Based Test Guideline for Stably Transfected Transactivation In Vitro Assays to Detect Estrogen Receptor Agonists and Antagonists](#)

[Test No. 458: Stably Transfected Human Androgen Receptor Transcriptional Activation Assay for Detection of Androgenic Agonist and Antagonist Activity of Chemicals](#)

[Test No. 493: Performance-Based Test Guideline for Human Recombinant Estrogen Receptor \(hrER\) In Vitro Assays to Detect Chemicals with ER Binding Affinity](#)

[Test No. 456: H295R Steroidogenesis Assay](#)

[Test No. 441: Hershberger Bioassay in Rats](#)

[Test No. 407: Repeated Dose 28-day Oral Toxicity Study in Rodents](#)

[Test No. 440: Uterotrophic Bioassay in Rodents](#)

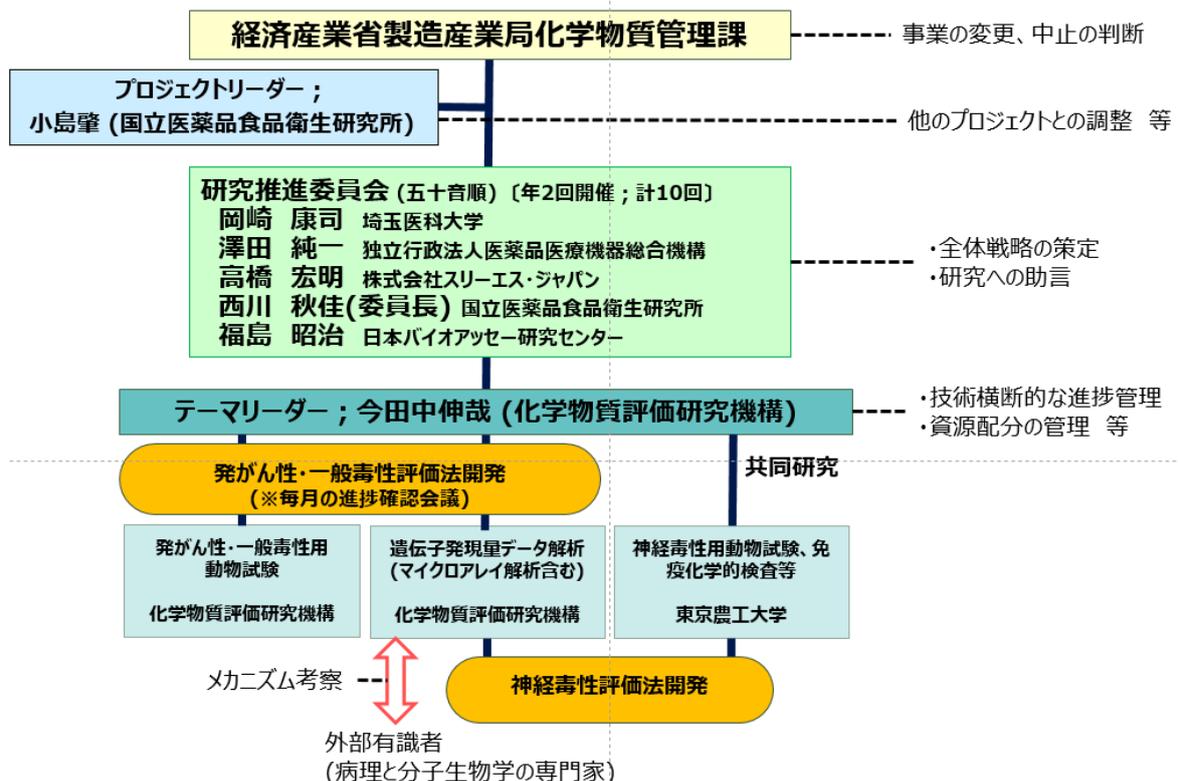
学では、神経毒性や発がん性等について病理学的手法だけでなく、オミクス技術を含む分子生物学的アプローチを取り入れた研究を実施しているとともに、化学物質の有害性評価にも精通しており、本事業の実施者としての適正がある。

### 3) 研究開発の実施体制

本「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」には、本事業「研究開発項目① 反復投与毒性試験と遺伝子発現変動による発がん性等発現可能性情報の取得手法の開発」と「研究開発項目② 肝臓毒性、腎臓毒性及び神経毒性 *in vitro* 試験法の開発」の研究開発項目がある。事業全体としての事業統括及び研究開発項目間の調整を行うプロジェクトリーダーとして、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安全性予測評価部の小島肇室長が経済産業省により指名され、以下に示す実施体制の下、研究開発を実施した。

プロジェクトリーダーの下には、専門家から構成される研究推進委員会を設置し（年2回（計10回）の開催）、全体戦略の策定、研究への助言を受けつつ研究開発を進めた。研究推進委員会のコメント等は実施計画に柔軟に反映した。本事業のテマリーダーとして一般財団法人化学物質評価研究機構安全性評価技術研究所の今田中伸哉所長を配し、技術横断的な進捗管理、資源配分の管理等を行った。一般財団法人化学物質評価研究機構で実施される研究テーマについては月に1回程度、国立大学法人東京農工大学で実施される研究テーマについては3ヶ月に1回程度の頻度で進捗確認を行うとともに、研究関係者間での開発促進のための議論を行った。さらに、本事業において、生物学的アプローチによる遺伝子選定を行う際、メカニズム考察が必要となったため外部有識者との個別ディスカッションを計5回実施した。

なお、以下に示す体制は形式的にはなくなるが、プロジェクトリーダーや研究推進委員会の有識者等とは密接なコンタクトが可能であり、実質的には本体制が維持できる。



#### 4) 国民との科学・技術対話の実施などのコミュニケーション活動

本事業では国民とのコミュニケーション活動の一環として、計 7 件の講演等を実施し、分かり易く国民に説明し、コミュニケーションする機会を設けた。以下に実施した講演の例を示す。

武吉正博. 新規経済産業省プロジェクト「遺伝子プロジェクト」 第 24 回日本動物実験代替法学会学術大会. 市民公開講座「日本における代替法研究の新しい胎動」, 2011, 宮城.  
 松本博士. 遺伝子発現変動を用いた化学物質の毒性予測. CERI 寄附講座 九州大学大学院工学研究院応用化学部門 「先端材料化学 ～設計・構造・物性から機能化まで～」, 2012.  
 齋藤文代. 遺伝子発現量データを用いた新たな毒性評価方法の開発 第 17 回化学物質評価研究機構研究発表会, 2012.

#### 5) 資金配分

本事業の平成 23 年度～27 年度の資金配分を以下に示す。適切に研究成果を出すことができたことから、配分は妥当であったと考えられる。

(千円, 税込み)

	H23	H24	H25	H26	H27	合計
一般毒性及び発がん性に関わる動物試験、遺伝子発現量解析等 [一般財団法人化学物質評価研究機構]	151,935	141,664	133,791	119,347	108,638	655,376
神経毒性に関わる動物試験、免疫組織学的検査等 [東京農工大]	20,790	16,729	18,994	12,960	11,361	80,835
免疫毒性に関わる動物試験等	7,350	6,982	-	-	-	14,332
合計	180,076	165,376	152,786	132,307	120,000	750,545

#### 6) 社会経済情勢等周囲の状況変化への柔軟な対応

事業方針を大幅に変更する状況変化はなかったが、OECD テストガイドライン化において AOP が求められる傾向が強くなったことから、事業最終年度に遺伝子発現データに基づくメカニズム考察等について AOP として整理した。本対応は今後、*in vitro* 試験法整備等において着目すべき機序を明らかにする等の観点において有用な材料となる。

#### 7) 知財への考え方

本プロジェクトにより開発した試験手法は OECD ガイドライン化等による国際標準化により幅広く普及させることを前提としているため、積極的な特許出願は行わない方針とした。

## 6. 費用対効果

一般毒性、発がん性及び神経毒性の試験法開発を目的に、本事業では総額約 7 億 5,000 万円が投入されている。このうち、発がん性は、膨大な費用と長期間を要する試験のひとつであり、最終結果を得るまでに 3 年相当の期間と約 2 億円の経費とが必要と言われている。ここで、国内で 5 物質/年の発がん性試験が実施されると仮定すると 2 億円/物質×5 物質/年で 10 億円/年の費用がかかる。本事業で開発した試験法を適用した場合、500 万円/物質×5 物質/年で 2,500 万円/年となり、9 億 7,500 万円の経費を削減でき（削減率 97.5%）、本事業の全投資額約 7 億 5,000 万円を十分に回収することができる。また、発がん性試験の経費を削減できるだけでなく、結果を得るまでの試験期間 3 年間から数ヶ月に短縮（約 92% 短縮）、使用動物数を約 600 匹から最大 20 匹に削減（約 97%の削減）し、必要とする被験物質数を大幅に削減することが可能となった。このことは、石油精製物質を含む流通する化学物質の毒性情報の取得を促進し、国内における化学物質の円滑な化学物質管理に資するものとなる。